

По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы

Попкова Т.В., Новикова Д.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова; popkovatv@mail.ru

Contact: Tatiana Popkova; popkovatv@mail.ru

Поступила 23.04.18

По материалам Европейской антиревматической лиги (EULAR) в статье представлены новые рекомендации по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016. Определены три основных принципа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите и других хронических воспалительных артритах, дана общая характеристика рекомендаций с обсуждением дискуссионных проблем.

Ключевые слова: хронические воспалительные артриты; ревматоидный артрит; сердечно-сосудистые заболевания; кардиоваскулярный риск; профилактика сердечно-сосудистых осложнений.

Для ссылки: Попкова ТВ, Новикова ДС. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):272-279.

ACCORDING TO THE MATERIALS OF THE 2015/2016 NEW EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR) GUIDELINES FOR REDUCING CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY ARTHRITIS: GENERAL CHARACTERIZATION AND DISCUSSION PROBLEMS
Popkova T.V., Novikova D.S.

According to the materials of the 2015/2016 new European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis. The authors identify three main principles of prevention of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritis and provide a general characterization of the guidelines, by reviewing the discussion problems.

Keywords: chronic inflammatory arthritis; rheumatoid arthritis; cardiovascular disease; cardiovascular risk; prevention of cardiovascular events.

For reference: Popkova TV, Novikova DS. According to the materials of the 2015/2016 new European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: general characterization and discussion problems. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):272-279 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-272-279

Риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и другими хроническими воспалительными артритами (ХВА), в частности анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА), повышен по сравнению с общей популяцией. Для РА величина этого риска сопоставима с таковой у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [1, 2], что определяет необходимость своевременной профилактики и эффективного лечения ССЗ у больных ХВА.

В 2009 г. была создана рабочая группа Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами, которой сформулированы 10 рекомендаций по скринингу факторов риска (ФР) ССЗ и их коррекции [3]. Появление новых исследований создало предпосылки для выра-

ботки обновленных рекомендаций по профилактике ССЗ при ХВА.

В целом, профилактика ССЗ включает определение категории сердечно-сосудистого риска (ССР) у каждого пациента с использованием таких показателей, как пол, возраст, статус курения, уровень артериального давления (АД), липидные показатели и наличие СД. Эти переменные используются в алгоритмах для расчета прогнозирования 10-летнего риска ССЗ (Фрамингемская модель) [4] и определения суммарного риска смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет (модель SCORE) [5]. Если риск ССЗ составляет 10% по Фрамингемской шкале или 5% по шкале SCORE, то рекомендовано изменение образа жизни и лечение препаратами, снижающими уровень липидов в сыворотке крови. Кроме того, руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по профилактике ССЗ рекомендует стратеги-

фикацию кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [6]. Использование антигипертензивных средств зависит от степени АГ и общего ССР.

В настоящее время алгоритм прогнозирования риска ССЗ при РА отсутствует, а существующие шкалы риска в общей популяции недооценивают его у пациентов с РА [7, 8]. В связи с этим в 2009 г. рабочая группа EULAR предложила использовать коэффициент умножения 1,5 для модели прогнозирования риска по шкале SCORE при наличии определенных характеристик заболевания РА [3]. Кроме того, некоторые ФР (уровень липидов крови и АД) могут быть модифицированы воспалением и противовоспалительной терапией и отличаются по степени выраженности у пациентов с ХВА от таковых в общей популяции.

В состав рабочей группы по созданию обновленных рекомендаций EULAR вошли 26 экспертов из 13 европейских стран, в том числе два представителя пациентов, 14 ревматологов, два кардиолога, три терапевта, один специалист в области здравоохранения и четыре стипендиата. Разработка рекомендаций проводилась в соответствии со стандартизованными рабочими процедурами EULAR 2014 г. [9].

Общие принципы

Рабочая группа EULAR определила три основных принципа по профилактике ССЗ при РА и других ХВА.

Принцип А. Клиницисты должны знать о повышенном риске ССЗ у пациентов с РА, АС и ПсА по сравнению с общей популяцией.

Первый принцип усиливает и расширяет доказательства повышенного риска ССЗ при ХВА. Со времени публикации предыдущих рекомендаций исследований, свидетельствующих об увеличении риска ССЗ при ХВА, стало больше. В датском когортном исследовании показано, что риск инфаркта миокарда (ИМ) при РА сопоставим с таковым при СД 2-го типа и на 70% выше, чем в общей популяции, что соответствует риску ССО у лиц, не страдающих РА, которые на 10 лет старше пациентов с РА [2].

Что касается смертности при РА, то, по данным мета-анализа, включающего восемь исследований с наблюдением пациентов в течение 40 лет, стандартизованный показатель смертности увеличен на 47% по сравнению с общей популяцией и с течением времени не изменяется [10]. Данные Норфолкского регистра подтверждают увеличение общей смертности при РА со стабильными значениями стандартизованного показателя смертности за последние 20 лет [11].

Результаты последних исследований свидетельствуют о значении традиционных, обусловленных РА ФР [хроническое воспаление, позитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидному фактору (РФ), внесуставные проявления, функциональная недостаточность], а также наличия атеросклеротических бляшек (АТБ) в сонных артериях и гипотиреоза в увеличении риска заболеваемости и смертности вследствие ССО [12, 13].

В разных работах продемонстрировано увеличение стандартизованного показателя смертности у пациентов с АС с 1,6 до 1,9 [14–16]. Одна из основных причин летальности при АС — ССЗ [17–19]. Так же как и при РА, ФР ССО при АС являются дислипидемия [20], повышенная распространенность АГ [17, 21], СД 2-го типа [17], увеличение толщины комплекса интимы — медиа или наличие АТБ [22–24]. Кроме того, отмечено увеличение частоты неатеросклеротических ССЗ (патология аортального клапана

и нарушение проводимости). В настоящее время остается неясным, влияют ли эти изменения на риск ССО [25, 26].

При ПсА значения стандартизованного показателя смертности составляют от 0,8 до 1,6 [15, 27, 28]. В целом, пациенты с ПсА имеют повышенный риск ССЗ, однако данные, касающиеся частоты мозгового инсульта, противоречивы [27, 29]. При ПсА риск ССЗ зависит от высокой распространенности АГ [30, 31] и повышенной артериальной жесткости сосудистой стенки [32].

Принцип В. Ревматолог должен убедиться в том, что у пациента с РА или другим ХВА проводится профилактика ССЗ.

Второй принцип указывает на ответственность ревматолога за координацию мероприятий по профилактике ССЗ при ХВА. Ответственность за проведение профилактики ССЗ должна определяться на местном уровне из-за различий в организации систем здравоохранения и экономических приоритетов в разных странах. В проведении профилактики ССЗ должны принимать участие и другие специалисты в области здравоохранения. В повседневной клинической практике не всегда ясно, кто несет ответственность за оценку и лечение ССЗ у пациентов с ХВА, имеющих высокий кардиоваскулярный риск. В связи с этим ревматолог должен быть уверен, что у пациентов с ХВА оценка ССР, а при необходимости — и что его коррекция проводятся регулярно. Также ревматолог должен фиксировать, кто проводит профилактику ССЗ и что пациент осведомлен о необходимости регулярной оценки риска.

Принцип С. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК) должно соответствовать рекомендациям по лечению EULAR и Международной ассоциации по изучению спондилоартритов (ASAS) [33, 34].

Цель третьего принципа направлена на то, чтобы эти рекомендации были сопоставимы с другими рекомендациями EULAR. НПВП и ГК используются для лечения ХВА, эффективно снижая воспаление и активность заболевания. В то же время эти препараты могут негативно влиять на сердечно-сосудистую систему и повышать риск ССЗ [35–37]. Рабочая группа EULAR считает, что соотношение «риск» и «польза» при применении НПВП и ГК необходимо оценивать индивидуально у каждого пациента.

РЕКОМЕНДАЦИИ

В обновленной версии представлено 10 рекомендаций по профилактике ССЗ.

Рекомендация 1. Для снижения риска ССЗ необходим эффективный контроль активности ХВА (без изменений, уровень доказательности 2b–3, сила рекомендации В, уровень согласованности мнений 9, 1).

В предыдущих рекомендациях EULAR по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритом была подчеркнута важность контроля активности болезни с целью снижения риска ССЗ. Новые данные по-прежнему демонстрируют связь между высокой суммарной воспалительной нагрузкой и повышенным риском ССЗ при РА [38–41]. Длительность заболевания не является независимым ФР ССЗ [39]. В то же время кумулятивная активность болезни существенно влияет на риск ССЗ [38–41]. В настоящее время имеются дополнительные данные, свидетельствующие о снижении риска ССЗ у пациентов, получающих противоревматические препараты. Применение традиционных базисных противовоспалительных

препаратов (БПВП), в частности метотрексата (МТ), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таких как ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), связано со значительным снижением риска ССЗ у пациентов с РА [35, 38, 40, 42–45]. В пилотных исследованиях показано, что снижение активности РА коррелирует с суррогатными маркерами риска развития ССЗ: уменьшением толщины комплекса интима–медиа на фоне терапии тоцилизумабом или ритуксимабом (РТМ) [46–48]; улучшением артериальной ригидности и жесткости аорты на фоне лечения МТ и ингибиторами ФНО α [49–52].

При АС и ПсА доказательства связи между воспалением и повышенным риском ССЗ менее убедительны по сравнению с РА. Ввиду общности патогенеза вполне вероятно, что снижение воспалительной активности при АС и ПсА также будет иметь благоприятные последствия для профилактики ССЗ у этих пациентов.

Рекомендация 2. *Оценку риска ССЗ рекомендуется проводить у всех пациентов с ХВА не реже одного раза в 5 лет, переоценку риска – после изменений противоревматической терапии (изменена, уровень доказательности 3–4, сила рекомендации С, уровень согласованности мнений 8,8).*

По сравнению с предыдущими рекомендациями, оценку ССР желательно проводить не ежегодно, но не реже одного раза в 5 лет, что согласуется с последними рекомендациями ESC [6]. В настоящее время нет убедительных данных о том, что ежегодная оценка риска ССЗ приводит к более значительному снижению смертности от ССО или заболеваемости у пациентов с ХВА по сравнению с 5-летней оценкой ССР. В зависимости от алгоритма, используемого для определения ССР, пациенты могут быть классифицированы как имеющие низкий или средний риск (SCORE <5%); высокий (SCORE $\geq$ 5% и <10%) и очень высокий риск (SCORE $\geq$ 10%). У пациентов, имеющих низкий риск ССО, оценивать ССР следует один раз в 5 лет. Если риск умеренный, оценка ССР может быть проведена раньше, особенно если отмечаются длительно сохраняющаяся активность и быстрое прогрессирование заболевания. Пациентам с ХВА, имеющим высокий ССР или установленные ССЗ, следует проводить лечение и коррекцию всех существующих ФР ССЗ в соответствии с рекомендациями для общей популяции. Оценку ССР следует проводить после изменений противоревматической терапии (инициирования ГИБП, БПВП или других препаратов), которые могут вызвать выраженное увеличение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) или модифицировать другие кардиоваскулярные ФР ССЗ [53, 54].

Рекомендация 3. *Оценка риска ССЗ при РА, АС или ПсА должна проводиться в соответствии с национальными рекомендациями, следует использовать шкалу SCORE, если национальные рекомендации отсутствуют (уровень доказательности 3–4, сила рекомендации C–D, без изменений, уровень согласованности мнений 8,7).*

В настоящее время отсутствуют доказательства в отношении преимущества существующих моделей прогнозирования риска ССЗ, специфичных для конкретного заболевания, и оценки индивидуального риска у пациентов с РА. В связи с этим оценку ССР проводят в соответствии с общими рекомендациями для населения. В последнее время определены несколько новых, специфических для РА факторов, связанных с повышенным риском ССЗ, но остается неясным, будут ли они значимо и экономически эффективно улучшать прогнозирование риска ССЗ у пациентов с РА.

Рекомендация 4. *Общий ХС (ОХС) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) следует использовать при оценке риска ССЗ при РА, АС и ПсА. Концентрацию липидов в сыворотке следует измерять при стабильной активности болезни или ремиссии. Допустимо измерение уровня липидов не натощак (изменена, уровень доказательности 3, сила рекомендации С, уровень согласованности мнений 8,8).*

Взаимосвязь между уровнями липидов в сыворотке и риском ССЗ при РА является нелинейной и потенциально «парадоксальной». Пациенты с РА и высокой активностью заболевания обычно имеют более низкие уровни ОХС и ХС ЛПНП в крови по сравнению с общей популяцией, в то время как риск ССЗ повышен [53, 55, 56]. При РА также наблюдаются снижение концентрации ХС ЛПВП и повышение уровня триглицеридов по сравнению с их уровнем у здоровых лиц [57, 58]. Подавление активности болезни оказывает влияние на липидный профиль крови. Применение ингибиторов ФНО α и БПВП (в основном МТ) ассоциируется с увеличением концентрации ОХС, ХС ЛПНП и, в большей степени, ХС ЛПВП, что улучшает отношение ОХС/ХС ЛПВП [57–65]. В исследованиях сообщалось о положительном эффекте РТМ, тоцилизумаба и тофацитиниба на показатели липидного спектра крови [47, 66–72]. Однако общий эффект лечения этими препаратами проявляется в увеличении уровней липидов крови без изменений отношения ОХС/ХС ЛПВП [57, 68–72]. ГИБП способствуют более выраженному увеличению содержания липидов и липопротеидов крови по сравнению с БПВП. Тем не менее показано улучшение антиатерогенных свойств ХС ЛПВП на фоне терапии ГИБП [66, 67].

Статины эффективны для снижения уровней атерогенных липидов и липопротеидов у пациентов, получавших тоцилизумаб или тофацитиниб [71–73]. Ранее было показано, что отношение ОХС/ХС ЛПВП является лучшим предиктором риска ССЗ при РА, чем отдельные липидные показатели [74]. С практической точки зрения, как ОХС, так и ХС ЛПВП могут использоваться в онлайн-калькуляторах. Поскольку показатели липидного спектра крови могут быть модифицированы активностью болезни и противовоспалительной терапией, оценку липидного профиля крови предпочтительно проводить, когда пациент имеет стабильную активность заболевания или находится в ремиссии. Наконец, измерение ОХС и ХС ЛПВП можно проводить не натощак, как отмечено в Европейских рекомендациях кардиологов [6].

Рекомендация 5. *Модели прогнозирования риска ССЗ должны быть адаптированы для пациентов с РА с коэффициентом умножения 1,5, если это еще не включено в алгоритм оценки риска (изменена, уровень доказательности 3–4, сила рекомендации С, уровень согласованности мнений 7,5).*

Калькулятор риска SCORE рекомендуется для прогнозирования риска ССЗ среди общей популяции [75]. Однако модели прогнозирования риска ССЗ, разработанные для общей популяции, не включают нетрадиционные кардиоваскулярные ФР. В связи со сказанным, если эти модели применяются у пациентов с РА, существует вероятность недооценки будущих ССО. Действительно, несколько моделей прогнозирования ССЗ неточно предсказывают кардиоваскулярный риск у пациентов с РА [7, 76, 77]. В рекомендациях EULAR 2009 г. для определения кардиоваскулярного риска был предложен коэффициент умножения 1,5 к расчетному общему риску ССЗ, если пациенты имели два из перечисленных критериев: продолжительность за-

болезня >10 лет, позитивность по РФ или АЦЦП и наличие внесуставных проявлений [3]. Доказано, что применение этого коэффициента не позволяет адекватно реклассифицировать пациентов [8, 78]. Кроме того, QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm (QRISK) 2 (модель прогнозирования риска ССЗ включает РА как ФР с коэффициентом умножения 1,4 для всех пациентов) [79], как правило, переоценивает риск ССЗ у пациентов с РА. Основываясь на последних эпидемиологических данных, рабочая группа EULAR по-прежнему рекомендует адаптировать общие алгоритмы риска ССЗ (за исключением QRISK 2, в которой коэффициент умножения является неотъемлемой частью алгоритма) с коэффициентом умножения 1,5 для всех пациентов с РА. В отличие от рекомендаций 2009 г., наличие определенных РА-специфичных критериев не обязательно для применения поправочного коэффициента, так как доказано, что увеличение кардиоваскулярного риска наблюдается уже при раннем РА и при отсутствии внесуставных проявлений [80, 81]. Это делает оценку риска ССЗ у пациентов с РА более легкой и, следовательно, более целесообразной в повседневной клинической практике. Поскольку не было получено убедительных доказательств относительно точного риска ССЗ при АС и ПсА, рабочая группа не включила коэффициент умножения для этих заболеваний.

Рекомендация 6. Скрининг бессимптомных АТБ с использованием дуплексного сканирования сонных артерий можно рассматривать как часть оценки риска ССЗ у пациентов с РА (новая, уровень доказательности 3–4, сила рекомендации C–D, уровень согласованности мнений 5,7).

У пациентов с РА наличие АТБ в сонных артериях ассоциировано с увеличением риска острого коронарного синдрома (ОКС): частота ОКС составила 1,1 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,6–1,7) на 100 пациенто-лет для больных РА без АТБ в сонных артериях и 4,3 (95% ДИ 2,9–6,3) на 100 пациенто-лет для больных с двусторонними АТБ [49, 82]. Сочетание РА-специфичных и традиционных кардиоваскулярных ФР ассоциируется с наличием атеросклероза в сонных артериях [83], а длительность и активность заболевания влияют на размер и нестабильность АТБ при РА [84, 85].

ESC рекомендует проведение скрининга атеросклероза сонных артерий у пациентов с умеренным риском ССЗ. В этих рекомендациях аутоиммунные заболевания (РА, системная красная волчанка и псориаз) признаны заболеваниями с повышенным кардиоваскулярным риском [6]. Использование дуплексного сканирования сонных артерий позволяет реклассифицировать значительную часть пациентов с РА в более высокую группу риска ССЗ [86]. Таким образом, в связи с высокой претестовой вероятностью выявления АТБ сонных артерий у пациентов с РА и клинической важности их выявления (определяет инициацию терапии статинами) проведение дуплексного сканирования сонных артерий крайне целесообразно для оценки риска ССЗ.

Рекомендация 7. Рекомендации в отношении образа жизни должны подчеркивать преимущества здорового питания, регулярных физических упражнений и прекращения курения (изменена, уровень доказательности 3, сила рекомендации C, уровень согласованности мнений 9,8).

В рекомендациях 2009 г. роль питания или физических упражнений в профилактике ССЗ не обсуждалась [3]. Гиподинамия распространена у пациентов с РА и ассоциируется с неблагоприятным кардиоваскулярным профилем [87]. В настоящее время существуют данные о положительных

эффектах лечебной физкультуры на ССЗ при РА, по крайней мере, в краткосрочной и среднесрочной перспективе [88, 89]. В эпидемиологических исследованиях, проводимых в общей популяции, а также при РА, показано, что регулярная физическая активность способствует снижению уровня С-реактивного белка [88, 90], улучшению микроциркуляции и снижению кардиоваскулярного риска [89].

Средиземноморская диета характеризуется высоким потреблением фруктов, овощей, бобовых и зерновых культур, содержит меньше красного мяса и больше рыбы по сравнению с обычными западными диетами. Оливковое или растительное масло является основным источником потребления жиров. Показано, что эта диета связана с уменьшением частоты ССЗ у населения в целом [91]. При РА положительный эффект средиземноморской диеты может быть опосредован ее влиянием на активность болезни [92]. Доказательств воздействия диетических изменений на риск ССЗ у пациентов с ХВА нет. Поэтому рабочая группа EULAR рекомендует соблюдать принципы здорового питания, как в общей популяции. Важным остается вопрос о том, как следует пропагандировать здоровый образ жизни для пациентов с ХВА. Очевидно, что эта область нуждается в проведении дальнейших исследований.

Рекомендация 8. Профилактика ССЗ должна проводиться в соответствии с национальными рекомендациями для РА, АС или ПсА; антигипертензивные средства и статины могут использоваться, как и в общей популяции (изменена, уровень доказательности 3–4, сила рекомендации C–D, уровень согласованности мнений 9,2).

АГ является одним из основных модифицируемых ФР ССЗ при ХВА [93]. У пациентов с РА диагностика АГ проводится недостаточно, а лечение гипотензивными препаратами не всегда эффективно. При коррекции АГ и гиперлипидемии отсутствуют доказательства того, что целевые уровни АД и липидов должны отличаться у пациентов с ХВА по сравнению с общей популяцией. При выборе антигипертензивной терапии используются все основные классы препаратов и нередко необходимо назначение комбинированной терапии. В связи с отсутствием доказательств превосходства ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II перед другими классами гипотензивных препаратов, полученных в крупных РКИ при лечении АГ у пациентов с РА, предыдущие рекомендации по предпочтительному использованию этих классов препаратов были опущены.

В ряде исследований проведена оценка эффективности статинов у пациентов с РА, где продемонстрировано уменьшение числа случаев заболеваемости и смертности, обусловленных ССЗ. При этом частота неблагоприятных реакций у пациентов с РА, получающих статины, не отличалась от таковой у лиц, не имеющих РА [94–98]. Можно предположить, что применение статинов, обладающих плеiotропными свойствами, в сочетании с противоревматической терапией может приводить к еще большему снижению риска ССЗ, что требует дальнейших исследований [99, 100].

В последнее время обсуждаются вопросы, связанные с взаимодействием одновременного применения статинов и РТМ. В нескольких доклинических исследованиях было обнаружено неблагоприятное воздействие статинов на эффективность РТМ у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [101, 102]. При РА доказательства негативного влияния статинов на эффективность РТМ отсутствуют [103, 104].

Рекомендация 9. НПВП при РА и ПсА следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов с документированным ССЗ или при наличии ФР ССЗ (изменена, уровень доказательности 2a–3, сила рекомендации С, уровень согласованности мнений 8,9).

В рекомендациях 2009 г. указано, что НПВП следует использовать с осторожностью у пациентов с РА и ПсА, в некоторых случаях их назначение противопоказано [3, 105, 106]. В последнее время появились новые данные о роли ингибиторов циклооксигеназы 2 и неселективных НПВП (н-НПВП) в увеличении кардиоваскулярного риска. По данным метаанализа, н-НПВП и коксибы оказывают неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему при РА и ПсА [35]. Имеются данные о том, что НПВП могут увеличивать риск ССЗ у пациентов с РА в меньшей степени по сравнению с общей популяцией. Отсутствуют данные о безопасности применения НПВП у пациентов с ХВА с уже существующими ССЗ. По имеющимся в настоящий момент сведениям, напроксен обладает наиболее безопасным профилем кардиоваскулярного риска [35, 37]. Диклофенак противопоказан пациентам с установленной сердечной недостаточностью (класс II–IV по NYHA), ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий или цереброваскулярным заболеванием, а новые данные подтверждают аналогичные ограничения на использование ибупрофена [105, 106].

Для контроля боли и скованности препаратами первой линии при АС являются НПВП (рекомендации ASAS/EULAR), необходима индивидуальная оценка соотношения «риска» и «пользы» при назначении НПВП пациентам с АС, имеющим ССЗ [107].

Рекомендация 10. ГК: при длительном лечении необходимо минимизировать дозу ГК, рекомендуется снижение дозы при низкой активности болезни или ремиссии; следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии ГК (без изменений, уровень доказательности 3–4, сила рекомендации С, уровень согласованности мнений 9,5).

В проведенных исследованиях имеются противоречивые данные: с одной стороны, ГК быстро и эффективно

уменьшают воспаление при РА, с другой — увеличивают риск ССЗ. Доказан дозозависимый эффект ГК на повышение вероятности развития ССО в группе больных с воспалительными артритом [36, 108, 109]. Длительное применение ГК приводит к увеличению риска смертности. Не существует убедительных доказательств долгосрочного воздействия низких доз ГК на ССО при РА. Несмотря на благоприятные эффекты, обусловленные снижением активности РА при использовании ГК, они могут оказывать негативное влияние на риск ССЗ. Рекомендуется использовать минимально возможные дозы и минимально короткий срок приема ГК у больных РА, что соответствует рекомендациям EULAR по применению ГК [33].

Заключение

В целом, уровень согласованности мнений (LOA) при создании этих рекомендаций был очень высоким, за исключением рекомендаций 5 (LOA – 7,5) и 6 (LOA – 5,7). Как и в 2009 г., в большинстве рекомендаций уровень доказательности был умеренным. Обновленная версия рекомендаций EULAR по профилактике ССЗ у пациентов с РА и другими формами ХВА в 2015–2016 гг. подтверждает и расширяет доказательства повышенного риска ССЗ при всех ХВА, усиливает необходимость своевременной профилактики ССЗ у данной категории пациентов [110]. Поскольку эти рекомендации основаны на общеевропейском консенсусе, есть основания полагать, что они будут способствовать профилактике ССО и смертности в повседневной клинической практике.

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.

ЛИТЕРАТУРА

- Van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1395–400. doi: 10.1136/ard.2008.094151
- Lindhardtsen J, Ahlehojff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:929–34. doi: 10.1136/ard.2010.143396
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:325–31. doi: 10.1136/ard.2009.113696
- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987–1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Arts EE, Popa C, den Broeder AA, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:668–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204024
- Gomez-Vaquero C, Corrales A, Zacarias A, et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R91. doi: 10.1186/ar4271
- Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:8–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
- Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescur C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2013;80:29–33. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.005

11. 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;66:1296-301. doi: 10.1002/acr.22296
12. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:45-52. doi: 10.1093/rheumatology/kes243
13. 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;69:1920-5. doi: 10.1136/ard.2009.122226
14. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1921-5. doi: 10.1136/ard.2011.151191
15. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, et al. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1182-9. doi: 10.1002/art.30277
16. Exarchou S, Lie E, Lindström U, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1466-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207688
17. Chou CH, Lin MC, Peng CL, et al. A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:132-6. doi: 10.3109/03009742.2013.822097
18. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:203-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206147
19. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:551-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.007
20. Peters MJ, Visman I, Nielsen MM, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:579-81. doi: 10.1136/ard.2009.110593
21. Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1165-8. doi: 10.1136/ard.2009.116178
22. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37:161-6. doi: 10.3899/jrheum.090667
23. Resorlu H, Akbal A, Resorlu M, et al. Epicardial adipose tissue thickness in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2015;34:295-9. doi: 10.1007/s10067-014-2568-4
24. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillo JA, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:358-65. doi: 10.1097/MD.0b013e3181c10773
25. Dik VK, Peters MJ, Dijkman PA, et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:38-41. doi: 10.3109/03009740903096101
26. Forsblad-d'Elia H, Wallberg H, Klingberg E, et al. Cardiac conduction system abnormalities in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:237. doi: 10.1186/1471-2474-14-237
27. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(Suppl 3):12-29. doi: 10.1111/jdv.12163
28. Buckley C, Cavill C, Taylor G, et al. Mortality in psoriatic arthritis – a single-center study from the UK. *J Rheumatol*. 2010;37:2141-4. doi: 10.3899/jrheum.100034
29. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
30. Gulati AM, Semb AG, Rollefstad S, et al. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:819-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206824
31. Edson-Heredia E, Zhu B, Lefevre C, et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:955-63. doi: 10.1111/jdv.12742
32. Costa L, Caso F, D'Elia L, et al. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol*. 2012;31:711-5. doi: 10.1007/s10067-011-1892-1
33. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1905-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249
34. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
35. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
36. Del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;66:264-72. doi: 10.1002/art.38210
37. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013. Published Online First 8 June 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203137
38. Ajejanova S, Andersson ML, Frostegard J, et al. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study. *J Rheumatol*. 2013;40:1958-66. doi: 10.3899/jrheum.130365
39. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, et al. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:998-1003. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204531
40. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:560-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206411
41. Zhang J, Chen L, Delzell E, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1301-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715
42. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:522-9. doi: 10.1002/acr.20371
43. Chatterjee S, Sarkate P, Ghosh S, et al. Early, structured disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy reduces cardiovascular risk in rheumatoid arthritis – a single centre study using non-biologic drugs. *J Assoc Physicians India*. 2013;61:531-4.
44. Desai RJ, Rao JK, Hansen RA, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor treatment and the risk of incident cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *J Rheumatol*. 2014;41:2129-36. doi: 10.3899/jrheum.131464
45. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:1362-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054

46. Benucci M, Saviola G, Manfredi M, et al. Factors correlated with improvement of endothelial dysfunction during rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2013;7:69-75. doi: 10.2147/BTT.S39182
47. Kerekes G, Soltesz P, Der H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:705-10. doi: 10.1007/s10067-009-1095-1
48. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38:2169-71. doi: 10.3899/jrheum.110340
49. Ajeganova S, de Faire U, Jogestrand T, et al. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis – an inception cohort study. *J Rheumatol*. 2012;39:1146-54. doi: 10.3899/jrheum.111334
50. Vassilopoulos D, Grivos A, Vlachopoulos C, et al. Adalimumab decreases aortic stiffness independently of its effect in disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34:359-64. doi: 10.1007/s10067-014-2718-8
51. Vizzardi E, Cavazzana I, Sciatti E, et al. Evaluation of ascending aorta wall in rheumatoid arthritis by tissue and strain Doppler imaging during anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Clin Cardiol*. 2014;37:738-43. doi: 10.1002/clc.22332
52. Mäki-Petäjä KM, Elkhawad M, Cheriyan J, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2012;126:2473-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120410
53. 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;70:482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
54. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, et al. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:393-400. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.003
55. Boyer JF, Bongard V, Cantagrel A, et al. Link between traditional cardiovascular risk factors and inflammation in patients with early arthritis: results from a French multicenter cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:872-80. doi: 10.1002/acr.21623
56. Liao KP, Cai T, Gainer VS, et al. Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:2046-50. doi: 10.1002/acr.22091
57. De Groot L, Jager NA, Westra J, et al. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1257-61. doi: 10.1093/rheumatology/keu459
58. Filippatos TD, Derdemezis CS, Voulgari PV, et al. Effects of 12 months of treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs on low and high density lipoprotein subclass distribution in patients with early rheumatoid arthritis: a pilot study. *Scand J Rheumatol*. 2013;42:169-75. doi: 10.3109/03009742.2012.745013
59. Curtis JR, John A, Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1282-91. doi: 10.1002/acr.21693
60. Kerr G, Aujero M, Richards J, et al. Associations of hydroxy-chloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1619-26. doi: 10.1002/acr.22341
61. Kirkham BW, Wasko MC, Hsia EC, et al. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor- α human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:161-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202089
62. Liao KP, Playford MP, Frits M, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4 pii: e001588. doi: 10.1161/JAHA.114.001588
63. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1430-8. doi: 10.1002/art.37916
64. Rho YH, Oeser A, Chung CP, et al. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch Drug Inf*. 2009;2:34-40. doi: 10.1111/j.1753-5174.2009.00019.x
65. Ronda N, Greco D, Adorni M, et al. New anti-atherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arch Drug Inf*. 2015;67:1155-64. doi: 10.1002/art.39039
66. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:694-702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345
67. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE, et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:560-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201228
68. Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, et al. Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001267. doi: 10.1161/JAHA.114.001267
69. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):93-101 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Interleukin-6 inhibition and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(5):93-101 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688593-101
70. 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 Feb;31(2):202-7. doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.202
71. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:458-69. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.001
72. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, et al. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:117-27. doi: 10.1002/art.38894
73. Strang AC, Bisoendial RJ, Koote RS, et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2013;229:174-81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.031
74. Peters MJL, Voskuyl AE, Sattar N, et al. The interplay between inflammation, lipids and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: why ratios may be better. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1440-3. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02220.x
75. Perk J, de Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2012;19:403-88. doi: 10.1007/s12529-012-9242-5
76. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, et al. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2012;110:420-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.044
77. Arts EE, Popa CD, den Broeder AA, et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:674-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206879

78. Corrales A, Parra JA, Gonzalez-Juanatey C, et al. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1764-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203688
79. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, et al. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate life-time risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ*. 2010;341:c6624. doi: 10.1136/bmj.c6624
80. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2010-9. doi: 10.1002/art.10419
81. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, et al. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R116. doi: 10.1186/ar2323
82. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, et al. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1211-20. doi: 10.1002/art.30265
83. Del Rincon I, Freeman GL, Haas RW, et al. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3413-23. doi: 10.1002/art.21397
84. Semb AG, Rollefstad S, Provan SA, et al. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:359-68. doi: 10.3899/jrheum.120621
85. Wallberg-Jonsson S, Ohman M, Rantapää ä-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol*. 2004;33:373-9. doi: 10.1080/03009740410010308
86. 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;73:722-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203101
87. Hernandez-Hernandez V, Ferraz-Amaro I, Diaz-Gonzalez F. Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:722-31. doi: 10.1093/rheumatology/ket422
88. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ, et al. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:748-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203291
89. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, et al. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1819-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202075
90. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology*. 2002;13:561-8. doi: 10.1097/00001648-200209000-00012
91. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90. doi: 10.1056/NEJMoal200303
92. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:208-14. doi: 10.1136/ard.62.3.208
93. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, et al. 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:e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
94. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, et al. Impact of statin discontinuation on mortality in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:809-16. doi: 10.1002/acr.21643
95. Rollefstad S, Ik Dahl E, Hisdal J, et al. Systemic inflammation in patients with inflammatory joint diseases does not influence statin dose needed to obtain LDL cholesterol goal in cardiovascular prevention. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1544-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204636
96. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2836-46. doi: 10.1002/art.34524
97. Rollefstad S, Ik Dahl E, Hisdal J, et al. Rosuvastatin-induced carotid plaque regression in patients with inflammatory joint diseases: the rosuvastatin in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and other inflammatory joint diseases study. *Ann Rheum Dis*. 2015;67:1718-28. doi: 10.1002/art.39114
98. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363:2015-21. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16449-0
99. Cojocaru L, Rusali AC, Suta C, et al. The role of simvastatin in the therapeutic approach of rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:326258. doi: 10.1155/2013/326258
100. Lv S, Liu Y, Zou Z, et al. The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:69-76.
101. Cragg MS. The potential effect of statins on rituximab immunotherapy. *PLoS Med*. 2008;5:e77. doi: 10.1371/journal.pmed.0050077
102. Winiarska M, Bil J, Wilczek E, et al. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20. *PLoS Med*. 2008;5:e64. doi: 10.1371/journal.pmed.0050064
103. Das S, Fernandez Matilla M, Dass S, et al. Statins do not influence clinical response and B cell depletion after rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:463-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202454
104. Lehan PB, Lacey S, Hessey EW, et al. Effect of concomitant statins on rituximab efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1906-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205474
105. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001830.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
106. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002306.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
107. Van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, et al. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1388-96. doi: 10.1093/rheumatology/kes066
108. Ajejanova S, Svensson B, Hafström M I. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4:e004259. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004259
109. Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, de Vera MA, et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:68-75. doi: 10.1093/rheumatology/kes353
110. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775