



Учреждение Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН

**Рекомендации по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов
с воспалительными артритами (по материалам рекомендаций
Европейской антиревматической лиги с комментариями)**

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

Сохраняющееся снижение продолжительности жизни больных с ревматическими заболеваниями (РЗ) остается актуальной проблемой современной ревматологии, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения.

Одной из основных причин летальности при хронических воспалительных артритах, прежде всего - ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилоартрите (АС) и псориатическом артрите (ПсА) являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [1-4]. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА, АС и ПсА значительно выше, чем в общей популяции и у пациентов, страдающих заболеваниями с доказано высоким кардиоваскулярным риском (сахарный диабет и артериальная гипертензия (АГ)) [5].

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

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

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

1. РА, АС и ПсА - заболевания с высоким кардиоваскулярным риском, обусловленным накоплением традиционных ФР и наличием хронического воспаления (уровень доказательности – 2b-3, сила рекомендации – В).

Риск развития ССО у пациентов с РА колеблется от 1,4 до 3,69 по сравнению с общей популяцией [10]. Мета - анализ проспективных исследований больных РА (n=92000) свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой смертности на 60%, причем за последние 50 лет отсутствует тенденция к его снижению [2]. Наибольший абсолютный риск сердечно-сосудистой летальности наблюдается у пожилых мужчин с РА, тогда как высокие значения относительного риска характерны для молодых женщин [11,12]. В развитии ССО подчеркивается важная роль традиционных ФР (АГ, дислипидемия (ДЛП), курение) [13-15], однако при исключении последних риск атеросклеротического поражения сосудов при РА остаётся высоким. Это даёт основание предположить, что факторы, обусловленные хроническим воспалением, вносят свой вклад в ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений [16-19]. Воспаление, с одной стороны, играет существенную роль в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки (АТБ) и последующих атеротромботических осложнениях, с другой – усугубляет выраженность традиционных ФР. Доказано, что хроническое воспаление независимо ассоциируется с заболеваемостью и смертностью от ССЗ при РА.

Колебания значений стандартизованного уровня смертности вследствие ССО у больных АС и ПсА схожи с таковыми при РА и составляют от 1,5 до 1,9 [4], что также позволяет обсуждать влияние различных ФР (традиционных и

связанных с хроническим воспалением) в развитии атеросклероза и его осложнений.

2. Адекватный контроль хронического воспаления – основа профилактики ССО (использование метотрексата и ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- α)) (уровень доказательности – 2b-3, сила рекомендации – В).

Учитывая ключевую роль воспаления в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при хронических воспалительных артритах, важное место в профилактике этих осложнений занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии. Использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) приводит к снижению риска ССО [20]. Эффективный контроль воспаления также способствует увеличению физической активности больных РЗ, что в свою очередь приводит к снижению риска развития АГ, ожирения, сахарного диабета.

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

Лечение ингибиторами ФНО- α ассоциируется с подавлением продукции «провоспалительных» и «проатерогенных» медиаторов, подчеркивая ключевую роль воспаления в развитии ССО у больных РА. Ингибиторы ФНО- α снижают риск развития первого сердечно-сосудистого события (OR = 0,46) у больных РА [23]. Отмечена меньшая частота ИМ в группе больных, ответивших на терапию ингибиторами ФНО- α в течение 6 мес., по сравнению с таковой у «неответивших» больных (OR = 0,36) [24]. По данным QUEST-RA, длительное использование ингибиторов ФНО- α также ассоциируется со снижением ССЗ (OR = 0,64) [20].

У больных РА с сердечной недостаточностью применение ингибиторов ФНО- α должно осуществляться с осторожностью, так как может приводить к декомпенсации кровообращения и увеличению летальности [25, 26]. В связи с этим при выявлении компенсированной сердечной недостаточности [классы I и II по NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации)] следует назначать ингибиторы ФНО- α на фоне тщательного мониторинга, исключить применение высоких доз (>3 мг/кг). При развитии сердечной недостаточности терапию следует прекратить [27–29].

3. Для определения оптимальной стратегии по коррекции модифицируемых факторов, увеличивающих вероятность развития ССО, пациентам с воспалительными артритами необходимо проводить оценку кардиоваскулярного риска с помощью таблицы SCORE, при изменении противоревматической терапии подсчет риска ССО необходимо повторить.

Всем больным РА, АС и ПсА необходимо проводить оценку кардиоваскулярного риска с помощью таблицы SCORE (www.escardio.org/prevention) Принимая во внимание многофакторную этиологию ССЗ, тесную сопряженность ФР друг с другом и их взаимопотенцирующее действие, ФР и их влияние на здоровье рассматривают не дихотомически, а суммарно. Оценка суммарного риска крайне важна, так как многие пациенты с РЗ имеют незначительно повышенные уровни нескольких ФР, однако они в совокупности создают неожиданно высокий суммарный кардиоваскулярный риск. Для оценки суммарного риска ССЗ, обусловленных АС, созданы несколько моделей: Фремингемская и Европейская - SCORE. Европейским обществом кардиологов в двух модификациях – для стран Европы с низким и высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности наиболее признанной является система SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [30]. Предпосылкой для разработки новой модели оценки риска явился ряд обстоятельств: во-первых, американская модель, которая базировалась на результатах Фремингемского исследования и долгое время использовалась во

всем мире, оценивала риск развития только ИБС. При этом ИБС включала в себя и нефатальные случаи, диагностика которых существенно отличается в различных странах и популяциях. В связи с этим она оказалась неприменимой для ряда Европейских стран и завышала риск развития ИБС. Новая модель разработана на основе популяционных, проспективных исследований, проведенных в 12 странах Европы, в том числе и России. Принципиальным отличием этой модели от фремингемской является то, что в ней устанавливается риск развития не только ИБС, но и всех заболеваний, связанных с атеросклерозом. При этом учитываются только смертельные случаи, что существенно повышает объективность оцениваемого риска. Согласно данной модели суммарный риск развития фатальных сердечно-сосудистых катастроф за 10-летний период определяется по совокупности и взаимодействию ФР, включая пол, возраст, статус курения, уровень САД и общего ХС. По системе SCORE критерием высокого риска развития фатальных ССЗ служит величина «5% и выше», тогда как в ранее используемой американской модели высокий риск был определен величиной «20% и выше». Низкий суммарный кардиоваскулярный риск у молодых лиц не исключает наличие высокого относительного риска, в связи с этим для пациентов моложе 40 лет и 40-49-летних с низким суммарным риском по шкале SCORE следует использовать шкалу относительного риска, которая показывает, насколько наличие ФР увеличивает относительный риск неблагоприятных исходов (относительно других пациентов данной возрастной категории) и позволяет наглядно продемонстрировать, что если пациент с РЗ имеет всего 2 ФР – курит и имеет повышение САД до 160 мм рт. ст., то у него в 5 раз больше вероятность развития кардиоваскулярных осложнений, чем у пациента сходного возраста без этих ФР, а если больной откажется от курения, риск снизится до 3 (т.е. в 1,5 раза).

Необходимо также проводить повторную оценку кардиоваскулярного риска по мере течения болезни, т.к. активность воспалительного процесса и противоревматическая терапия могут изменять выраженность традиционных ФР. Коррекция последних и дальнейший план наблюдения за пациентом должны

определяться индивидуально, исходя из исходного уровня кардиоваскулярного риска и сопутствующих заболеваний. Важно отметить, что оценку риска ССО необходимо интегрировать в рутинный визит к ревматологу, с обязательным определением липидного спектра крови (уровня холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)) и измерением АД.

4. Модели подсчета кардиоваскулярного риска должны быть адаптированы для больных РА: риск увеличивается в 1,5 раза при наличии 2-х из 3-х перечисленных факторов: длительность РА более 10 лет; РФ/аЦЦП - позитивность; наличие внесуставных проявлений (уровень доказательности – 3-4, сила рекомендации – С).

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

5. При использовании модели SCORE необходимо учитывать значение соотношения общего ХС/ХС ЛВП, а не уровень ХС в отдельности (уровень доказательности – 3, сила рекомендации – С).

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

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

6. Коррекция традиционных ФР с достижением их целевых уровней должна проводиться согласно Национальным рекомендациям (уровень доказательности – 3, сила рекомендации – С).

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

7. Статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), и/или блокаторов рецепторов ангиотензина II (АТ II) являются препаратами первой линии при выборе тактики лечения АГ, дислипидемии (уровень доказательности – 2а - 3, сила рекомендации – С-D).

Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, кроме эффективности при лечении АГ, сердечной недостаточности и почечной патологии, замедляют прогрессирование атеросклероза, в том числе оказывая противовоспалительное действие [39]. Блокаторы рецепторов к АТ II повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и предотвращают развитие новых случаев сахарного диабета типа 2 [40]. У больных РА использование ингибиторов АПФ приводит к улучшению эндотелиальной функции (увеличение

поток-зависимой вазодилатации на 40%) [41].

Статины доказали свою эффективность в снижении ССО в общей популяции на 25–50% [42]. Кроме того, они обладают плеотропными (холестерин-независимыми) эффектами [6, 43, 44]: оказывают противовоспалительное действие, снижая количество провоспалительных цитокинов, растворимых форм клеточных молекул адгезии, матриксных протеиназ, активируя противовоспалительные факторы транскрипции PPAR, а в высоких дозах вызывая апоптоз фибробласто-подобных клеток; проявляют антитромботические свойства, подавляя агрегацию тромбоцитов через прямое ингибирование CD40L-опосредованной генерации тромбина; улучшают функции эндотелия и снижают жёсткость сосудистой стенки, позитивно влияя на синтез NO и ингибируя образование свободных радикалов эндотелиальными клетками [6, 43]. Применение статинов предотвращает развитие РА у больных с гиперлипидемией (ОР = 0,59) [45] и приводит к снижению активности уже развившегося РА на 10–15% [46-48]. Регулярный приём статинов при РА ассоциируется со снижением риска развития ИМ (ОР = 0,75) [50], при РА - с замедлением прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий [51–53].

8. Необходимо проводить тщательное «мониторирование» состояния сердечно-сосудистой системы в течение всего периода приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных, имеющих высокий кардиоваскулярный риск (уровень доказательности – 2a - 3, сила рекомендации – C).

ССО, связанные с приёмом НПВП, — класс-специфическая патология. При длительном непрерывном приёме НПВП (6–12 мес.) приблизительно у 5% больных отмечают повышение АД, примерно у 0,5% - дестабилизацию сердечной недостаточности, у 1–2% - кардиоваскулярные и цереброваскулярные катастрофы [54]. В то же время при приёме НПВП показано отсутствие увеличения сердечно-сосудистой смертности у больных воспалительным артритом и увеличение риска ИМ после их отмены при РА. На фоне приёма

целестероиды отмечено снижение частоты развития интраоперационного ИМ и рестеноза после реваскуляризации сосудов [55-57], что даёт основания рассматривать НПВП в качестве перспективного средства профилактики атеросклероза при РЗ.

Однако расчёт вероятности развития ССО - обязательный компонент оценки суммарного риска при назначении НПВП. Необходимо информировать больных и врачей о возможности подобных осложнений, активно выявлять характерные жалобы, контролировать АД и ЭКГ в течение всего периода приёма НПВП у больных, имеющих соответствующие факторы риска.

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

При наличии высокого риска кардиоваскулярных осложнений назначение НПВП возможно только на фоне адекватной антиагрегантной терапии (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и, возможно, иные препараты, влияющие на систему гемостаза) в сочетании с ингибиторами H^+,K^+ -АТФазы.

Применение низких доз ацетилсалициловой кислоты ассоциируется со снижением риска ССЗ (особенно ИМ) на 25% [58]. В то же время ее приём ассоциируется с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений [59], поэтому пациентам с РЗ целесообразно назначать ацетилсалициловую кислоту только при высоком риске ССО ($SCORE \geq 5\%$).

9. Рекомендуется использовать минимально возможные дозы глюкокортикоидов (ГК) (уровень доказательности – 3, сила рекомендации – С).

Доказан дозозависимый эффект ГК на повышение вероятности развития ССО с 5-кратным увеличением риска в группе больных с воспалительными артритами, получающих ГК в дозе более 7,5 мг/сут [60]. У больных РА

монотерапия ГК приводит к увеличению риска ССО в 1,3–1,5 раза по сравнению с пациентами, принимающими метотрексат [61, 62]. Длительное (более 6 мес.) использование средних доз ГК (7,5 мг/сут. и более) при РА ассоциируется с развитием новых случаев сахарного диабета (ОР = 1,7) [61] и более высокой частотой АГ по сравнению с таковой у больных, не использующих ГК или принимающих более низкие дозы в течение короткого периода времени, независимо от других факторов риска гипертензии (ОР = 2,57) и тяжести заболевания (ОР = 3,64) [13]. Использование ГК в низких дозах (менее 7,5 мг/сут.) в комбинации с БПВП приводит к снижению синтеза основных медиаторов воспаления, нормализации индекса атерогенности, улучшению эндотелиальных функций, снижению резистентности к инсулину параллельно со снижением активности болезни [36, 63, 64]. По данным QUEST-RA, применение ГК независимо ассоциируется со снижением риска всех ССЗ (ОР = 0,95) [20], в то же время длительное (более 10 лет) применение низких доз ГК (менее 10 мг/сут.) приводит к увеличению риска смертности на 69% [65]. Поэтому рекомендуется использовать минимально возможные дозы и минимально короткий срок приема ГК у больных воспалительными артритам.

10. Рекомендуется прекращение курения (уровень доказательности – 3, сила рекомендации – С).

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

Рекомендации, разработанные экспертами EULAR, крайне важны не только для ревматологов, но и для врачей различного профиля в плане выбора правильной тактики ведения и эффективной профилактики ССО у пациентов с воспалительными артритами.