

## Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть III): влияние противоревматической терапии

Диана Сергеевна Новикова\*, Елена Васильевна Удачкина,  
Ирина Геннадьевна Кириллова, Татьяна Валентиновна Попкова

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

Хроническое аутоиммунное воспаление – один из ведущих факторов риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) при ревматоидном артрите (РА). Целью обзора литературы явился анализ результатов работ, посвященных влиянию синтетических базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП), генно-инженерных биологических препаратов и таргетных с-БПВП на функцию сердца и риск развития ХСН у пациентов с РА.

Метотрексат может снижать риск и положительно влиять на течение ХСН у пациентов с РА. Несмотря на данные о наличии у лефлуномида эффектов, препятствующих ремоделированию миокарда, отсутствуют доказательства роли препарата в профилактике ХСН у больных РА. Гидрохлорохин может способствовать профилактике ХСН, однако следует учитывать риск развития тяжелой кардиотоксичности при длительном приеме препарата. В большинстве исследований не выявлено отрицательного влияния ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  на распространенность и частоту возникновения новых случаев ХСН у больных РА, показано улучшение структуры и функции сердца на фоне терапии. Ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-1, ингибиторы ИЛ-6, ингибиторы ко-стимуляции Т-клеток, анти-В-клеточная терапия, таргетные с-БПВП не увеличивают риск ХСН и могут оказывать кардиопротективные эффекты, в том числе, замедлять прогрессирование дисфункции миокарда левого желудочка. В связи с высоким риском ХСН и ХСН-ассоциированной летальности у больных РА необходима ее ранняя диагностика, разработка стратегии профилактики и лечения. Целесообразно проведение проспективных исследований высокого качества для оценки влияния противоревматической терапии на функцию миокарда, риск развития и декомпенсации ХСН у больных РА. Возможно, некоторые препараты способны оказывать положительные эффекты на кардиомиоциты, и станут средствами первой линии у пациентов с ХСН или риском ее развития.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, хроническая сердечная недостаточность, синтетические базисные противовоспалительные препараты, таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, функция сердца, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

**Для цитирования:** Новикова Д.С., Удачкина Е.В., Кириллова И.Г., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть III): влияние противоревматической терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):820-830. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-820-830

### Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part III): Effects of Antirheumatic Drugs

Diana S. Novikova\*, Helen V. Udachkina, Irina G. Kirillova, Tatiana V. Popkova  
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Kashirskoe shosse 34a, Moscow, 115522 Russia

Chronic autoimmune inflammation is one of the leading risk factors for the development of chronic heart failure (CHF) in rheumatoid arthritis (RA). The purpose of the review is to analyze the results of investigations on the effects of conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs), biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs), and targeted csDMARDs on cardiac function and the risk of developing CHF in patients with RA.

Methotrexate may reduce the CHF risk and have a positive effect on the course of this condition in patients with RA. Despite the data on the presence of leflunomide effects that impede myocardial remodeling, there is no evidence of the role of the drug in the prevention of CHF in RA patients. Hydroxychloroquine may contribute to the prevention of CHF, but the risk of developing severe cardiotoxicity should be considered when taking the drug for a long time. Most studies have not revealed the negative effect of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on the prevalence and incidence of new cases of CHF in RA patients, and an improvement in the structure and function of the heart during therapy has been shown. Inhibitors of interleukin (IL) -1, inhibitors of IL-6, inhibitors of T-cell co-stimulation, anti-B-cell therapy, targeted csDMARDs do not increase the risk of CHF and may have cardioprotective effects, including slowing the progression of left ventricle myocardial dysfunction. Due to the high risk of CHF and CHF-associated mortality in RA patients, early diagnosis of cardiac dysfunction, development of a prevention and treatment strategies are needed, including high-quality prospective studies to assess the effect of anti-rheumatic therapy on myocardial function, risk of developing and decompensation of CHF in RA patients. It is possible that some drugs may possess protective effects on cardiomyocytes so they could become the first-line drugs in patients with CHF or the risk of its development.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, chronic heart failure, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, targeted conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs, cardiac function, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide.

**For citation:** Novikova D.S., Udachkina H.V., Kirillova I.G., Popkova T.V. Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part III): Effects of Antirheumatic Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):820-830. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-820-830

Received / Поступила: 10.07.2019  
Accepted / Принята в печать: 17.07.2019

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):  
diananovikova75@yandex.ru

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется двукратным увеличением заболеваемости и смертности, ассоциированной с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. В качестве причин развития ХСН у больных РА обсуждается сочетанное влияние традиционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), атеросклероза, воспаления и аутоиммунных нарушений. Кроме того, неспецифичность клинической симптоматики и преобладание сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) затрудняют постановку диагноза и своевременное назначение кардиопротективной терапии у пациентов с РА [2].

Хроническое аутоиммунное воспаление – один из ведущих ФР развития ХСН при РА, т.к. способствует ускоренному развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и оказывает прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты, микрососудистое русло, экстрацеллюлярный матрикс, ускоряет ремоделирование миокарда [1]. Поэтому основным элементом профилактики ХСН может стать проведение эффективной противовоспалительной терапии. Результаты исследования CANTOS показали, что ингибитор интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$  канакинумаб снижает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов со стабильным течением ИБС, инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) > 2 мг/л [3]. Адекватный контроль воспаления позволяет снижать риск ССО и при РА [4-6], хотя результаты исследований неоднозначны. Так, в датском 21-летнем популяционном исследовании [7] показано, что РА ассоциируется с увеличением риска развития ХСН и ИБС, особенно, в первый год после постановки диагноза РА (относительный риск [ОР] 2,28 и 1,93 в течение 1-го года, 1,39 и 1,26 при длительности заболевания 1-5 лет, 1,38 и 1,31 – от 5 до 10 лет, соответственно). Частота вновь развившейся ХСН была выше, чем сопутствующей ИБС. Современная терапия РА (более раннее и более агрессивное начало терапии) не влияла на частоту возникновения ХСН и ИБС [7]. Однако в проспективном 10-летнем наблюдательном исследовании подчеркивается важность достижения ремиссии РА для снижения риска ССО, независимо от вида проводимой терапии [8]. Достижение низкой активности заболевания (DAS28  $\leq$  3,2) ассоциировалось со снижением сердечно-сосудистого риска (острого коронарного синдрома, мозгового инсульта (МИ)/транзиторной ишемической атаки, заболеваний периферических артерий, ХСН) на 35% [8]. У пациентов с низкой активностью РА (средний уровень СРБ – 1,7 мг/л) без ХСН и ИБС структура и функция сердца по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца не отличаются от контрольной группы [9].

Целью обзора литературы явился анализ результатов работ, посвященных влиянию синтетических базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных с-БПВП на функцию сердца и риск развития ХСН у пациентов с РА.

## Синтетические базисные противовоспалительные препараты Метотрексат

Метотрексат – золотой стандарт лечения РА, антифолатный агент, обладает иммуносупрессивным действием, замедляет прогрессирование атеросклероза и снижает кардиометаболические риски при РА [10]. На фоне терапии метотрексатом отмечено уменьшение риска всех ССО и ИМ у больных РА на 28% и 19%, соответственно [11]. В то же время по данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) CIRT у пациентов с сахарным диабетом и/или метаболическим синдромом с ИМ в анамнезе или многососудистым поражением коронарных артерий (n=4786) метотрексат не снижал риск сердечно-сосудистой смерти, частоту госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, нефатального ИМ, МИ и не приводил к снижению уровня ИЛ-1 $\beta$ , СРБ, ИЛ-6 по сравнению с плацебо [12]. Обсуждаются две возможные причины отсутствия у метотрексата свойств, обеспечивающих профилактику атеросклероза у пациентов со стабильным его течением без ревматических заболеваний. Во-первых, действие метотрексата может проявляться только в условиях хронического воспалительного процесса. В отличие от исследования CANTOS в исследовании CIRT повышенный уровень маркеров воспаления не был критерием включения, в связи с чем средние уровни СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 были низкими. Во-вторых, ингибирование ИЛ-1 $\beta$ -ИЛ-6 сигнальных путей, иницированных на уровне цитозольного белка NLRP3 инфламмасом, может стать ключевым механизмом профилактики атеротромботических осложнений, в отличие от аденозин-опосредованных противовоспалительных эффектов метотрексата.

Имеется ряд исследований, посвященных изучению влияния метотрексата на развитие и течение ХСН. В экспериментальных моделях аутоиммунного миокардита метотрексат замедлял процессы фиброобразования и ремоделирования миокарда, снижал концентрацию фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-6 посредством неспецифического подавления иммунного ответа с участием NF $\kappa$ B сигнального пути [13,14]. Описана серия клинических случаев хорошей эффективности метотрексата у пациентов с аутоиммунным миокардитом невирусной этиологии [15]. По данным К. Gong и соавт. [16] в проспективном 12-недельном плацебо-контролируемом РКИ у больных ХСН без РА на те-

рапии метотрексатом выявлено уменьшение функционального класса (ФК) по NYHA, улучшение показателей теста 6-минутной ходьбы, снижение уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, СРБ, повышение концентрации ИЛ-10 и агониста растворимого рецептора к ИЛ-1. В когортном исследовании (n=41885 больных РА) показано, что терапия метотрексатом приводила к снижению риска госпитализации по поводу ХСН на 20% [17]. Продемонстрировано снижение риска развития ХСН у больных РА на терапии метотрексатом по сравнению с пациентами, не получающими таковой (ОР 0,5; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,3-0,9) [18]. В работе В.В. Løgstrop и соавт. [19] 66 пациентов с РА без предшествующего опыта приема глюкокортикоидов и с-БПВП начали терапию метотрексатом. Через 2 года 91% больных получал метотрексат (средняя доза 14,8 мг/нед): 26% – в комбинации с сульфасалазином, 33% – с гидроксихлорохином; 4,5% пациента получали лефлуномид и 1,5% – адалимумаб. Отмечено улучшение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), глобальной продольной и поперечной деформации левого желудочка (ЛЖ), уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического объема ЛЖ. Положительное влияние метотрексата на сердечно-сосудистую систему может быть обусловлено не только снижением воспалительной активности РА, но и нормализацией артериального давления (АД). В исследовании J.F. Vaker и соавт. [20] (n=21216 больных РА) в течение 6 мес до начала терапии с-БПВП не было выявлено изменений АД. Отмечено снижение систолического и диастолического АД ( $\beta=-1,08$  и  $\beta=-0,48$ , соответственно;  $p<0,0001$ ) через 6 мес после инициации с-БПВП. Наиболее выраженное снижение АД зарегистрировано на фоне терапии метотрексатом и гидроксихлорохином. При использовании метотрексата шанс достижения целевых значений АД был выше на 9%. Также продемонстрирована ассоциация между приемом метотрексата и более низкими значениями скорости пульсовой волны, центрального, систолического и диастолического АД при офисном измерении и суточном мониторинге у больных РА [21].

На фоне терапии метотрексатом в редких случаях могут развиваться осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Перикардит, гипотензия, ишемия миокарда, тромбоэмболические осложнения регистрируются приблизительно у 3% больных, получающих метотрексат. На фоне иммуносупрессивной терапии, особенно комбинированной, может развиваться миокардит [22].

### Лефлуномид

Лефлуномид эффективен в лечении РА, является пролекарством, превращающимся в желудочно-ки-

шечном тракте и плазме крови в активный метаболит – А77 1726 (терифлуномид). Этот метаболит ингибирует синтез пиримидина, регулирует пролиферацию CD4+ Т-лимфоцитов. Экспериментальные исследования указывают на наличие у препарата антиатерогенных и антипролиферативных свойств, включая успешное испытание стентов, покрытых лефлуномидом [23]. Лефлуномид способен ингибировать NF $\kappa$ B сигнальные пути, снижать субэндотелиальную миграцию периферических мононуклеарных клеток крови и вызывать функциональные нарушения антиген-презентирующих дендритных клеток [23]. Лефлуномид ингибирует агрегацию тромбоцитов *in vitro* [24] и предотвращает гипертрофию и фиброз миокарда *in vivo* и *in vitro* через подавление активации Akt (протеин киназы В) сигнального пути [25]. Использование лефлуномида при РА ассоциируется со снижением вероятности ИМ [26,27], однако риск выше, чем при лечении метотрексатом [28]. Показано, что терапия лефлуномидом не влияет на риск госпитализации по поводу ХСН [17]. По данным 10-летнего проспективного наблюдения использование лефлуномида явилось независимым предиктором развития ССО (ОР 1,02 на каждый год использования препарата), что может быть обусловлено способностью препарата вызывать артериальную гипертензию (АГ) и гиперсимпатикотонию [29,30]. Ассоциированная с приемом лефлуномида АГ выявляется у 2,1-10,6% больных РА [22]. По данным J.F. Vaker и соавт. [20] использование лефлуномида ассоциировалось с более высоким риском развития АГ по сравнению с метотрексатом (ОР 1,53;  $p<0,001$ ). Продемонстрирована способность лефлуномида вызывать прекапиллярную легочную артериальную гипертензию [31].

### Гидроксихлорохин

У больных РА гидроксихлорохин не используется в качестве монотерапии, однако в сочетании с другими с-БПВП может улучшать контроль активности заболевания [32]. Механизм действия гидроксихлорохина связан с влиянием на лизосомальную активность, ингибированием презентации антигенов, сигнальных путей Toll-подобных рецепторов и распадом циркулирующих иммунных комплексов. По данным систематического обзора и мета-анализа гидроксихлорохин оказывает благоприятное влияние на липидный спектр (снижение уровня общего холестерина на 9,8%, липопротеинов низкой плотности – 10,6%, триглицеридов – 19%, повышение липопротеинов высокой плотности – 4%) и приводит к снижению риска сахарного диабета на 41% у больных РА [33]. Гидроксихлорохин улучшает эластичность периферических артерий, предотвращает прогрессирование атероскле-

роза, способствует профилактике венозных и артериальных тромбозов [22]. По данным мета-анализа использование гидроксихлорохина ассоциируется со снижением ОР ССЗ на 28% у больных РА и системной красной волчанкой, что сопоставимо с таковым при интенсивном снижении АД в исследовании SPRINT (25%), контроле глюкозы в исследовании UKPDS (33%) [34]. При этом кардиотоксичность аминохинолиновых препаратов (АХП) может приводить к необратимым изменениям и смерти. Побочные эффекты АХП со стороны сердечно-сосудистой системы возникают редко, при длительном приеме (медиана 7 лет) и высокой кумулятивной дозе гидроксихлорохина (медиана 1235 гр.) [35]. Гидроксихлорохин безопаснее хлорохина. К основным клиническим проявлениям кардиотоксичности АХП относят нарушения проводимости (синдром слабости синусового узла, блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада), увеличение интервала QT, гипертрофию миокарда и ХСН. В большинстве случаев прекращение приема гидроксихлорохина ассоциировалось с улучшением сократимости и релаксации миокарда, а также уменьшением выраженности нарушений проводимости сердца. Из 78 пациентов, прекративших прием АХП в связи с развитием его кардиотоксичности, 44,9% восстановили функцию сердца, у 12,8% выявлены необратимые изменения (в 10,3% случаев потребовалась имплантация электрокардиостимулятора), 30,8% – летальный исход, 2,6% – трансплантация сердца [35]. Диагностика кардиотоксичности гидроксихлорохина затруднена в связи с разнообразием клинических проявлений, необходимостью дифференциального диагноза с поражением сердца на фоне РА и болезнью Фабри. Специфические признаки кардиотоксичности гидроксихлорохина при МРТ сердца отсутствуют, обычно выявляется гипертрофия миокарда, гипокинезы и систолическая дисфункция. При биопсии миокарда выявляется вакуолизация кардиомиоцитов, накопление в них полисахаридов, миелиновых и криволинейных телец, мегамитохондрий, деструкция лизосом. Описано несколько случаев кардиотоксичности АХП при низкой кумулятивной дозе (<100 гр.) – резкое снижение ФВЛЖ, увеличение интервала QT с развитием желудочковой тахикардии по типу «torsades de pointe» (хинидино-подобная острая кардиотоксичность). Предложен алгоритм мониторинга кардиотоксичности АХП [35].

### Генно-инженерные биологические препараты

ГИБП могут реализовывать свои эффекты в отношении ХСН посредством снижения общего воспаления в миокарде и специфических, антител-опосредованных клеточных эффектов [36].

### Ингибиторы ФНО-α

Наиболее широкое признание среди методов биологического лечения РА нашла антицитокиновая терапия и, прежде всего, – нейтрализация ФНО-α. Ингибиторы ФНО-α (иФНО-α) широко используются в клинической практике в связи с доступностью данных о длительной безопасности и хорошим соотношением цена-эффективность. ФНО-α является одним из ключевых иммунорегуляторных и провоспалительных цитокинов, продуцируется макрофагами и нейтрофилами, Т- и В-лимфоцитами, НК-клетками, неиммунными клетками (эндотелиальными, тучными и гладкомышечными клетками, кардиомиоцитами, фибробластами, остеокластами), активирует NFκB и другие факторы транскрипции молекул адгезии, протеолитические ферменты, цитокины, стимулирует хемотаксис нейтрофилов, тем самым усиливая воспаление в синовиальной оболочке и других тканях [37].

Роль ФНО-α в развитии ХСН общепризнана [38]. В общей популяции высокий уровень ФНО-α является предиктором развития ХСН, у пациентов с ХСН его концентрация коррелирует с ФК по NYHA. В исследованиях *in vivo* инфузия ФНО-α вызывает апоптоз кардиомиоцитов, оказывает прямой инотропный эффект, приводит к развитию гипертрофии и снижению сократимости миокарда, его ремоделированию, фиброзу и ХСН. Хроническая стимуляция и нарушение функции β-адренорецепторов, окислительный стресс, активация индуцибельной NO-синтазы рассматриваются в качестве механизмов, ответственных за этот процесс.

Выраженная связь между уровнем провоспалительных цитокинов и риском развития ХСН или ее клиническим ухудшением позволила предположить, что фармакологическая блокада цитокинов может оказаться эффективным средством профилактики и лечения ХСН, особенно, у пациентов с хроническими системными воспалительными заболеваниями [37,38]. При развитии ФНО-α-индуцированной модели ремоделирования миокарда в начале заболевания существует терапевтическое окно, в течение которого процессы, ведущие к интерстициальному фиброзу, могут быть прекращены или замедлены [39]. Ингибирование ФНО-α этанерцептом в исследованиях *in vivo* ассоциировалось со снижением относительной толщины стенок и объемов ЛЖ, увеличением сердечного выброса. Отмечено уменьшение выраженности апоптоза и митохондриальной дисфункции на фоне этанерцепта. Описаны и другие плеотропные эффекты иФНО-α – улучшение эндотелиальной, микроваскулярной функции, функции левого предсердия и ФВЛЖ [40]. В нескольких РКИ на небольшом количестве пациентов с ХСН отмечено улучшение ФВЛЖ, сосудорасширяющих свойств эндотелия на фоне этанерцепта

[38]. Это послужило теоретической основой для двух сходных по дизайну, двойных слепых, плацебо-контролируемых РКИ (RENAISSANCE и RECOVER), в которых оценивали пользу ингибирования ФНО- $\alpha$  этанерцептом у больных тяжелой XCH. Результаты были обобщены в исследовании RENEWAL, где основное внимание уделялось смертности от всех причин и госпитализации по поводу XCH [41]. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ФВЛЖ < 50%, получавших этанерцепт в течение 24 нед, не выявлено разницы по смертельным исходам, ухудшению течения XCH, а также ФВЛЖ по данным радионуклидной вентрикулографии. В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ АТТАСН инфликсимаб в дозе 5 и 10 мг/кг у пациентов с XCH II-IV ФК и фракцией выброса  $\leq 35\%$  также не оказывал положительного влияния на функцию сердца [42]. Кроме того, более высокая доза инфликсимаба (10 мг/кг) способствовала ухудшению течения XCH, были выше частота госпитализаций и смертности от всех причин. Результаты исследований и последующее ограничение использования иФНО- $\alpha$  у больных XCH III-IV ФК транслированы на все показания к терапии иФНО- $\alpha$ , включая РА, воспалительные заболевания кишечника, псориаз и псориатический артрит и спондилоартропатии. Важно учитывать, что этиология и патогенез XCH могут существенно различаться. В отличие от больных XCH в общей популяции большинство пациентов с РА страдают СНсФВ, что связано с системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [1,37]. В исследованиях *in vivo* показано, что хроническое воспаление суставов индуцирует окислительный стресс и ремоделирование миокарда и, как следствие, XCH. Повышенные уровни ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в плазме крови у пациентов с XCH и низкой ФВЛЖ (СНсФВ) без РА являются результатом тяжести сердечной недостаточности, а не системного воспаления. Несмотря на сопоставимое повышение концентрации ФНО- $\alpha$  при XCH и РА, корреляцию его уровня с активностью РА (DAS) и тяжестью XCH (NYHA), не ясно, играет ли ФНО- $\alpha$  причинную роль в обоих условиях. При РА высокий уровень ФНО- $\alpha$  вызывает не только деструкцию суставов, но также действует системно, влияет на работу сердца. В данной ситуации ФНО- $\alpha$  вместе с другими провоспалительными цитокинами управляет воспалительным ответом, и ингибирование цитокина способствует снижению активности заболевания у значительной части пациентов. У пациентов с XCH без РА влияние ФНО- $\alpha$  может быть не столь очевидным. ФНО- $\alpha$ , синтезируемый поврежденным миокардом, может играть компенсаторную роль при XCH. Низкий уровень тканевого ФНО- $\alpha$ , по-видимому, необходим для защиты миокарда от травм, в то время как более высокий системный уровень ФНО- $\alpha$  способствует развитию дисфункции желудочков. Эф-

фекты ФНО- $\alpha$  будут зависеть и от типа рецептора ФНО- $\alpha$  (рФНО- $\alpha$ ). Большинство биологических реакций ФНО- $\alpha$ , в том числе, гибель клеток связаны с активацией рФНО- $\alpha$ 1, обнаруженных почти во всех видах клеток. Передача сигналов через рФНО- $\alpha$ 2, локализованных в Т-лимфоцитах, кардиомиоцитах, стволовых клетках и клетках нервной системы, играет важную роль в пролиферации клеток, выживании и активации Т-регуляторных клеток. Передача сигнала посредством рФНО- $\alpha$ 1 может объяснить кардиотоксичность ФНО- $\alpha$ , в то время как рФНО- $\alpha$ 2, по-видимому, опосредует кардиопротективные эффекты. В различных моделях гипертрофии миокарда иФНО- $\alpha$  приводили к уменьшению ее выраженности и снижению уровня предсердного натрийуретического фактора, матриксных металлопротеиназ. Вполне вероятно, что в этих моделях иФНО- $\alpha$  блокируют передачу сигналов через рФНО- $\alpha$ 1. При ишемической травме локальная продукция ФНО- $\alpha$  в сочетании с гиперэкспрессией рФНО- $\alpha$ 2 способствует пролиферации и дифференцировке стволовых клеток в зрелые миоциты сердца. Пациенты с СНсФВ характеризуются наличием более высокого уровня рФНО- $\alpha$ 2 по сравнению с пациентами с СНнФВ, что свидетельствует о кардиопротективной функции передачи сигналов через рФНО- $\alpha$ 2. Кардиотоксическое действие иФНО- $\alpha$  может быть обусловлено парадоксальным повышением концентрации ФНО- $\alpha$  после инфузии препарата и, так называемым, «обратным сигналингом». ФНО- $\alpha$ , экспрессируемый на кардиомиоцитах, ведет себя как рецептор, активируя внутриклеточные сигнальные пути при взаимодействии с иФНО- $\alpha$  и потенцируя токсическое действие цитокина. При РА, где ФНО- $\alpha$  экспрессируется, в основном, в синовиоцитах, этот эффект, вероятно, не играет роли. Не представляется обоснованным переносить отрицательные результаты лечения XCH иФНО- $\alpha$  в общей популяции на больных РА и XCH [37].

Результаты работ о влиянии иФНО- $\alpha$  на течение XCH у больных РА противоречивы. Продемонстрирован более высокий риск госпитализации по поводу XCH у пациентов с РА без и с уже существующей XCH, получающих терапию иФНО- $\alpha$ , по сравнению с теми, кто получал метотрексат (ОР 1,7) [43]. Следует отметить, что исследование не было рандомизированным: пациенты, получающие иФНО- $\alpha$ , были старше, имели исходно высокую частоту ССЗ (30%), более тяжелое течение РА и больше коморбидных состояний. При оценке частоты XCH при РА по данным крупного наблюдательного исследования не выявлено статистически значимого увеличения частоты XCH среди всех пациентов с РА, получающих иФНО- $\alpha$  (ОР 4,3) по сравнению с небиологической терапией [44]. Также отмечено снижение сердечного выброса через 2 часа

после инфузии иФНО- $\alpha$  у больных РА без ССЗ ( $n=14$ ) по сравнению с контрольной группой [45]. В недавно опубликованных исследованиях иФНО- $\alpha$  не ассоциируются с увеличением риска госпитализации по поводу ХСН по сравнению с с-БПВП, другими ГИБП и таргетными с-БПВП [36,37,46,47]. В работе T. Schau и соавт. [48] частота ХСН составила 21 (23%) среди больных РА, получающих ГИБП и 17 (25%) – с-БПВП. При этом не было отмечено ухудшения течения ХСН на фоне терапии иФНО- $\alpha$ . В другом исследовании иФНО- $\alpha$  не ассоциировались с увеличением риска госпитализаций по поводу ХСН (ОР 0,85; 95%ДИ 0,63-1,14) [49]. В двух пилотных исследованиях показано отсутствие влияния терапии иФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) в течение 1 года наблюдения на функцию сердца по данным стандартной трансторакальной и «speckle tracking» эхокардиографии у больных РА [50,51].

При двухлетнем проспективном наблюдении частота развития и распространенность ХСН была ниже у пациентов с РА, получающих иФНО- $\alpha$ , по сравнению с теми, кто не получал ГИБП (0,2 против 0,2-0,3 и 2,8 против 3,4-3,9, соответственно) [52]. Риск ХСН без предшествующих ССЗ был низок и не зависел от терапии иФНО- $\alpha$ . Продемонстрировано 50%-е снижение риска госпитализации больных РА по поводу ХСН на фоне терапии иФНО- $\alpha$  по сравнению с теми, кто их не получал [17]. По данным наблюдательного исследования частота ХСН у больных РА в группе этанерцепта была в 2 раза меньше по сравнению с с-БПВП (1,7 против 3,3 на 1000 пациенто-лет), несмотря на более высокую длительность и активность РА в первой группе [54]. Динамика параметров эхокардиографии и уровня биомаркеров также свидетельствует о положительном влиянии иФНО- $\alpha$  на сердечную функцию у больных РА. Терапия иФНО- $\alpha$  при краткосрочном наблюдении (до 12 мес) приводила к увеличению ФВЛЖ у пациентов с нормальной фракцией выброса, улучшению диастолической функции ЛЖ ( $E/E'$ ) и снижению концентрации эндотелина-1, ИЛ-6, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) [55-57]. В работе I. Amigues и соавт. [57] патологическое накопление фтордезоксиглюкозы по данным позитронно-эмиссионной томографии выявлено у 21 (18%) из 119 больных РА без ССЗ. Через 6 мес наблюдения накопление фтордезоксиглюкозы снизилось в 2 раза параллельно со снижением активности РА, преимущественно на фоне терапии иФНО- $\alpha$ . При проведении МРТ сердца показано улучшение субклинической дисфункции миокарда (пиковой систолической и диастолической поперечной деформации), эластичности аорты параллельно со снижением активности воспаления в миокарде и снижением активности заболевания у больных хрониче-

скими воспалительными артритами на фоне терапии иФНО- $\alpha$  [40]. По данным одномоментного исследования у больных РА без ССЗ лечение иФНО- $\alpha$  и титр антител к циклическому цитруллиннированному пептиду ассоциировались с более низкой массой миокарда (ММЛЖ) и меньшими объемами ЛЖ при проведении МРТ сердца [58]. Возможно, это отражает благоприятный эффект терапии в отношении ремоделирования миокарда. Большинство исследований указывают на улучшение структуры и функции сердца на фоне терапии иФНО- $\alpha$ , однако результаты необходимо интерпретировать с осторожностью. Такие работы проводились на малом количестве пациентов с коротким периодом наблюдения, использовались разные инструменты оценки, не были исключены все факторы, которые могут повлиять на результаты. Так, иФНО- $\alpha$  назначали пациентам с более высокой активностью заболевания, в комбинации с метотрексатом и глюкокортикоидами. К тому же пациентам с риском развития или уже существующей ХСН врачи могут назначать иФНО- $\alpha$  реже. Остается неясным, происходит ли улучшение сократимости миокарда и снижение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP) вследствие эффектов иФНО- $\alpha$  или снижения активности заболевания. Необходимо подчеркнуть и трудность диагностики ХСН, во многих работах не указаны четкие критерии ее диагноза.

Не следует забывать о редких осложнениях иммуносупрессивной терапии. ИФНО- $\alpha$  могут реактивировать оппортунистические инфекции, приводя к развитию фатального миокардита, увеличивать риск развития венозных и артериальных тромбозов, особенно, в сочетании с глюкокортикоидами, метотрексатом, ингибиторами циклооксигеназы-2 [22].

### **Ингибирование ИЛ-1 $\beta$**

Интерлейкин 1 $\beta$  – провоспалительный цитокин, высвобождаемый активированными моноцитами/ макрофагами после расщепления своего аминоконцевого участка каспазой-1. Этот цитокин участвует в патогенезе целого ряда ревматических заболеваний, стимулируя выработку матриксных металлопротеиназ, молекул адгезии, других цитокинов в синовиальной и хрящевой ткани [22,36,38]. Изначально анакинра (рекомбинантный антагонист рецептора к ИЛ-1) была одобрена для лечения больных РА, однако сравнение препарата с иФНО- $\alpha$  продемонстрировало большую эффективность последних. В настоящее время анакинра успешно применяется в лечении аутовоспалительных заболеваний и подагры. В нескольких исследованиях оценивалось влияние ингибиторов ИЛ-1 на функцию сердца и течение ХСН. В проспективном

контролируемом исследовании у больных РА отмечено улучшение параметров деформации миокарда через несколько часов после введения ингибиторов ИЛ-1 по сравнению с введением глюкокортикоидов [59]. Показано более выраженное улучшение сократимости и расслабления миокарда у пациентов с РА и ИБС на фоне терапии анакинрой, чем у пациентов РА без ИБС [60]. Ингибирование ИЛ-1 у пациентов с ХСН привело к увеличению среднего пика потребления кислорода и снижению уровня СРБ [61]. У пациентов с острой декомпенсацией ХСН отмечено улучшение среднего пика потребления кислорода и ФВЛЖ, при этом общая смертность и частота повторных госпитализаций не различались [62]. У больных РА анакинра ассоциируется с более выраженным улучшением глобальной продольной деформации и коронарного резерва по сравнению с тоцилизумабом и преднизолоном (18,7%, 9,7% и 6%;  $p < 0,001$  и 29%, 13% и 1%;  $p < 0,001$ , соответственно) [63]. Описан случай значительного улучшения клинического состояния, толерантности к физической нагрузке и среднего пика кислорода у пациентки с РА, ожирением, АГ, сахарным диабетом и СНсФВ III-IV ФК по NYHA после замены терапии этанерцептом на анакинру [64]. Опубликованы данные пилотного исследования о влиянии анакинры на течение ХСН III-IV ФК по NYHA у 11 пациентов с миокардитом невирусной этиологии. Через 8 нед терапии отмечено уменьшение ФК ХСН, увеличение ФВЛЖ, снижение концентрации тропонина и NT-proBNP [65]. Ингибитор ИЛ-1 $\beta$  канакинумаб у пациентов со стабильным течением ИБС, ИМ в анамнезе и уровнем высокочувствительного СРБ  $> 2$  мг/л снижает риск ССО [3]. Субанализ исследования CANTOS продемонстрировал улучшение среднего пика потребления кислорода на терапии канакинумабом у пациентов с ИМ, сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) и повышенным уровнем СРБ [66].

### Ингибирование ИЛ-6

Тоцилизумаб, рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, блокирующее растворимые и мембран-связанные рецепторы ИЛ-6, используется при лечении РА в комбинации с метотрексатом и в качестве монотерапии [23]. Высокие концентрации ИЛ-6 ассоциируются со снижением региональной и глобальной сократимости миокарда, его ремоделированием, повышением уровня NT-proBNP, риском ССО и ХСН [67]. Предполагается, что ингибиторы ИЛ-6 могут оказывать кардиопротективные эффекты, в том числе, замедлять прогрессирование дисфункции миокарда ЛЖ. По данным ретроспективного когортного исследования ( $n=1752$  пациентов с РА: 1086 – этанерцепт, 666 – тоцилизумаб) тоцилизумаб по сравнению с этанерцептом не увеличивал риск ССО (ОР 0,95;

95%ДИ 0,54-1,66), ИМ (ОР 0,39; 95%ДИ 0,15-1,06), МИ (ОР 1,44; 95%ДИ 0,24-8,68) [68]. По данным другого когортного исследования ( $n=88463$  больных РА) риск возникновения ИМ, МИ, сердечно-сосудистой смерти на фоне терапии тоцилизумабом был сопоставим с таковым на абатацепте (ОР 1,01) и этанерцепте (ОР 1,10) [69]. Продемонстрировано значительное улучшение региональной сократимости и регресс эксцентрической гипертрофии ЛЖ по данным МРТ сердца у женщин с высокой активностью РА без симптомов ССЗ и традиционными ФР на фоне терапии тоцилизумабом в течение 52 нед [70]. Динамика индекса ММЛЖ коррелировала со снижением индекса активности РА SDAI ( $r=-0,63$ ;  $p=0,0028$ ). У пациентов, получающих с-БПВП ( $n=43$ ), индекс ММЛЖ был выше на 18%, а ФВЛЖ на 15% ниже, чем в контрольной группе, тогда как у пациентов, получающих ГИБП (тоцилизумаб:  $n=24$ ; инликсимаб:  $n=17$ ), эти показатели не отличались от контроля [71]. Следует отметить, что активность РА (DAS28) была существенно выше у пациентов, получающих с-БПВП. Этой же группой авторов показано, что у пациентов с РА без ССЗ и традиционных ФР ( $n=70$ , медиана возраста 59 лет) отмечается снижение уровня NT-proBNP на 63% параллельно со снижением активности заболевания через 6 мес терапии тоцилизумабом [68]. Возможно, блокада ИЛ-6 приводит к уменьшению ММЛЖ и, как следствие, перегрузке ЛЖ, снижению уровня NTproBNP. У больных РА тоцилизумаб улучшал параметры деформации миокарда ЛЖ, эндотелиальную функцию, эластические свойства артериальной стенки, снижал оксидативный стресс и уровень маркеров воспаления [63]. В субанализе исследования TOWARD показано сопоставимое снижение уровня NT-proBNP на фоне комбинированной терапии с-БПВП с тоцилизумабом и с-БПВП без такового у больных РА [72]. Динамика концентрации NT-proBNP умеренно коррелировала со снижением уровня СРБ. Описан случай успешного использования комбинированной терапии метотрексатом и тоцилизумабом у 41-летнего пациента с РА, трехсосудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и тяжелой ХСН с ФВЛЖ 16,8% [73]. Активность РА на протяжении 5-ти лет была низкой, эпизодов декомпенсации ХСН также не отмечалось (ФВЛЖ и уровень NTproBNP оставались стабильными).

### Ингибция ко-стимуляции Т-клеток: Абатацепт

Абатацепт применяется у больных РА, не отвечающих на терапию с-БПВП, иФНО- $\alpha$ , ритуксимабом и метотрексат-наивных пациентов с ранним РА и агрессивным течением болезни. Абатацепт представляет собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена-4-цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG 1

человека. Абатацепт селективно модулирует ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов и нарушает последующую активацию В-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов. В новейших исследованиях показана ключевая роль Т-клеточного звена иммунитета в патогенезе ХСН – инфильтрация Т-клетками стенки ЛЖ индуцирует фиброз миокарда и негативно коррелирует с прогрессированием ХСН [74, 75]. Кроме того, CTLA4 индуцирует ХСН, опосредованную АГ [75]. По данным E. Generali и соавт. ГИБП с различным механизмом действия (ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт) не снижают риск ХСН и других ССО по сравнению с с-БПВП и иФНО- $\alpha$  [68]. В ретроспективном когортном исследовании (этанерцепт: n=1690; абатацепт: n=837) показано, что последний назначается больным РА с худшим кардиоваскулярным профилем, но не повышает риск ХСН [76]. Так, вероятность ХСН была выше на абатацепте (ОР 2,38), но после поправок различия стали незначимыми (ОР 1,43; 95%ДИ 0,51-3,98). Абатацепт по сравнению с иФНО- $\alpha$  ассоциируется с 21% снижением риска развития ССЗ (ИМ, МИ/транзиторная ишемическая атака, реваскуляризация миокарда) у больных РА с уже имеющимися ССЗ и без таковых [77]. Не выявлено различий между абатацептом и иФНО- $\alpha$  во вторичных исходах (вновь возникшая ХСН).

### Анти-В-клеточная терапия: Ритуксимаб

Ритуксимаб – генно-инженерные химерные анти-CD20 моноклональные антитела, вызывающие деплецию В-клеток, комплемент-зависимую и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, а также индукцию апоптоза. Ритуксимаб подтвердил свою высокую эффективность в лечении РА. По данным единичных исследований продемонстрировано положительное влияние ритуксимаба на липидный спектр, величину комплекса интима-медиа сонных артерий, эндотелиальную функцию и жесткость артерий [78, 79]. Клинические и экспериментальные работы подчеркивают роль активации В-клеточного звена иммунитета в развитии и прогрессировании ХСН [80]. Большое количество антимиокардиальных антител и активация системы комплемента обнаружены у пациентов с тяжелой СН ишемического и неишемического генеза [81]. В исследованиях *in vivo* терапия ритуксимабом приводила к регрессу гипертрофии миокарда и сохранению ФВЛЖ. У пациентов с посттрансплантационной реакцией в виде тяжелой ХСН отмечен регресс дисфункции миокарда на фоне терапии ритуксимабом [82]. Существует описание двухлетнего успешного применения ритуксимаба у больного РА и тяжелой ХСН [83]. Ведутся исследования, посвященные возможностям анти-В-клеточной терапии в за-

медлении прогрессирования ХСН у пациентов с СНнФВ [80]. В течение первых 24 ч после введения ритуксимаба возможны инфузионные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (ИМ, жизнеугрожающие аритмии, кардиогенный шок), поэтому у пациентов с уже имеющимися ССЗ введение ритуксимаба должно осуществляться под тщательным мониторингом сердечно-сосудистых показателей [78].

### Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты Тофацитиниб

Тофацитиниб – пероральный обратимый селективный ингибитор янус-киназ (JAK) с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью у больных РА. Согласно результатам исследований III и продленной фазы частота возникновения ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и МИ) и ХСН не превышала 0,58 и 0,23 случая на 100 пациенто/лет, соответственно, и была сопоставима с плацебо [84]. По данным проспективного наблюдательного регистра CORRONA частота ССО сопоставима у пациентов, получающих тофацитиниб и другие ГИБП [85]. Несмотря на увеличение индекса массы тела и уровня общего холестерина тофацитиниб уменьшает сосудистое повреждение и индекс висцерального ожирения у пациентов с РА [86]. Нами также получены предварительные данные о значительном снижении уровня NT-proBNP у больных РА без клинических признаков ССЗ и ХСН, особенно, у пациентов, достигших ремиссии заболевания, на фоне терапии тофацитинибом в течение 12 мес [87]. За время наблюдения не было отмечено развития ССЗ и ХСН.

### Барицитиниб

Барицитиниб – пероральный селективный ингибитор JAK1/JAK2, одобренный для лечения РА. Согласно результатам исследований III и продленной фазы частота возникновения ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и МИ), артериальных тромботических осложнений и ХСН была низкой и сопоставимой с плацебо [88]. Отмечено 6 случаев тромбозных осложнений у лиц, получающих барицитиниб в дозе 4 мг/сут, тогда как в группе контроля не было ни одного случая венозного тромбоза. Частота венозных тромбозов в группе барицитиниба не превышала ожидаемую частоту в данной когорте больных (0,3-0,8 на 100 пациенто/лет).

### Заключение

В связи с высоким риском ХСН и связанной с ней повышенной смертности у больных РА необходима ранняя диагностика нарушения функции миокарда, разработка стратегии профилактики и лечения. Хро-

ническое системное аутоиммунное воспаление вносит значимый вклад в развитие ХСН у больных РА, поэтому логично предположить, что достижение ремиссии заболевания будет способствовать предотвращению развития и прогрессирования ХСН. По имеющимся данным с-БПВП, ГИБП и таргетные с-БПВП не только не повышают риск ХСН, но могут оказывать позитивное влияние на функцию сердца. Большинство исследований свидетельствует о положительном влиянии метотрексата на риск развития и течение ХСН у пациентов с РА. Несмотря на экспериментальные данные о наличии у лефлуномида эффектов, препятствующих ремоделированию миокарда, отсутствуют доказательства роли препарата в профилактике ХСН у больных РА. Гидроксихлорохин, способствуя лучшему контролю активности РА и замедляя прогрессирование атеросклероза, может способствовать профилактике ХСН. Однако следует учитывать риск развития тяжелой кардитоксичности при длительном приеме гидроксихлорохина. В большинстве исследований не выявлено отрицательного влияния ИФНО- $\alpha$  на распространенность и частоту возникновения новых случаев ХСН у

больных РА, показано улучшение структуры и функции сердца на фоне терапии данными препаратами. Ингибиторы ИЛ-1, ингибиторы ИЛ-6, ингибиторы ко-стимуляции Т-клеток, анти-В-клеточная терапия, таргетные с-БПВП не увеличивают риск ХСН и могут оказывать кардиопротективные эффекты, в том числе, замедлять прогрессирование дисфункции миокарда левого желудочка. Необходимо проведение проспективных исследований высокого качества для оценки влияния противоревматической терапии на функцию миокарда, риск развития ХСН и ее декомпенсации у больных РА. Возможно, некоторые препараты способны оказывать положительное влияние на кардиомиоциты, и станут средствами первой линии у пациентов с ХСН или риском ее развития.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Novikova D.S., Kirillova I.G., Udachkina H.V., Popkova T.V. Chronic heart failure in rheumatoid arthritis patients (Part I): prevalence, etiology and pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):703-10. (In Russ). [Новикова Д.С., Кириллова И.Г., Удачкина Е.В., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):703-10]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710.
- Novikova D.S., Udachkina H.V., Kirillova I.G., Popkova T.V. Chronic heart failure in rheumatoid arthritis patients (Part II): difficulties of diagnosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):870-878. (In Russ). [Новикова Д.С., Удачкина Е.В., Кириллова И.Г., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть II): трудности диагностики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):870-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-870-878.
- Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
- Zhang Y., Lu N., Pelloquin C., et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):408-13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209058.
- Kerola A.M., Nieminen T.V., Virta L.J., et al. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000-2008. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(3):391-8. PMID: 25936374.
- Solomon D.H., Reed G.W., Kremer J.M., et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1449-55. DOI: 10.1002/art.39098.
- Løgstrup B.B., Ellingsen T., Pedersen A.B., et al. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(5):e12915. DOI: 10.1111/eci.12915.
- Arts E.E., Fransen J., denBroeder A.A., et al. Low disease activity (DAS28 $\leq$ 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1693-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210997.
- Bradham W., Ormseth M.J., Elumogo C., et al. Absence of fibrosis and inflammation by cardiac magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis patients with low to moderate disease activity. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1078-84. DOI: 10.3899/jrheum.170770.
- Popkova T.V., Novikova D.S., Gasparyan A.Y., Nasonov E.L. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited. *Curr Med Chem*. 2015;22(16):1903-10. PMID: 25876749. DOI: 10.2174/0929867322666150415122039.
- 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(3):480-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
- Ridker P.M., Everett B.M., Pradhan A., et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;21;380(8):752-2. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798.
- Zhang Z., Zhao P., Li A., et al. Effects of methotrexate on plasma cytokines and cardiac remodeling and function in postmyocarditis rats. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:389720. DOI: 10.1155/2009/389720.
- Li W., Gong K., Ding Y., et al. Effects of triptolide and methotrexate nanosuspensions on left ventricular remodeling in autoimmune myocarditis rats. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:851-63. DOI: 10.2147/IJN.S191267.
- Campochiaro C., De Luca G., Sartorelli S., et al. Efficacy and Safety of Methotrexate for the Treatment of Autoimmune Virus-Negative Myocarditis: A Case Series. *J Clin Rheumatol* 2018; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000897.
- Gong K., Zhang Z., Sun X., et al. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(1):62-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.040.
- Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(5):677-80. DOI: 10.1093/rheumatology/keh610.
- Myasoedova E., Crowson C.S., Nicola P.J., et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1601-6. DOI: 10.3899/jrheum.100979.
- Løgstrup B.B., Masic D., Laurbjerg T.B., et al. Left ventricular function at two-year follow-up in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody status: a cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(6):432-40. DOI: 10.1080/03009742.2016.1249941.
- Baker J.F., Sauer B., Teng C.C., et al. Initiation of disease-modifying therapies in rheumatoid arthritis is associated with changes in blood pressure. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(4):203-209. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000736.
- Mangoni A.A., Baghdadi L.R., Shanahan E.M., et al. Methotrexate, blood pressure and markers of arterial function in patients with rheumatoid arthritis: a repeated cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2017;9(9):213-29. DOI: 10.1177/1759720X17719850.
- Gasparyan A.Y., Ayyazyan L., Cocco G., Kitis G.D. Adverse cardiovascular effects of antirheumatic drugs: implications for clinical practice and research. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1543-55. DOI: 10.2174/138161212799504759.
- Minorette P., Bruno A., Di Vito C., Emanuele E. Leflunomide as an antiatherogenic drug. *Med Hypotheses*. 2007;68(5):1175-6. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.10.036.
- Nielsen C.B., Nielsen C., Nybo M., et al. The in vitro effect of antirheumatic drugs on platelet function. *Platelets*. 2019;2:1-10. DOI: 10.1080/09537104.2019.1609665.
- Ma Z.G., Zhang X., Yuan Y.P., et al. A77 1726 (leflunomide) blocks and reverses cardiac hypertrophy and fibrosis in mice. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132:685-99. DOI: 10.1042/CS20180160.
- Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;55:531-6. DOI: 10.1002/art.22094.
- Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A., et al.; f-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30. DOI: 10.1186/ar2383.
- Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3790-8. DOI: 10.1002/art.22255.

29. Serelis J., Panagiotakos D.B., Mavrommati M., Skopouli F.N. Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with RA: a greek cohort study. *J Rheumatol.* 2011;38(2):236-41. DOI:10.3899/jrheum.100564.
30. Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N., et al. High heart rate as a potential risk factor for development of cardiovascular diseases in women with rheumatoid arthritis. *Rational Pharmacother Card.* 2012;8(5):636-46 (In Russ). [Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н. и др. Высокая частота сердечных сокращений как потенциальный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2012;8(5):636-46]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-5-636-646.
31. Coirier V., Lescoat A., Chabanne C., et al. Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide. *Joint Bone Spine.* 2018;85(6):761-3. DOI:10.1016/j.jbspin.2017.12.014.
32. Rempenault C., Combe B., Barnetche T., et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res.* 2019; [Epub ahead of print]. DOI:10.1002/acr.23826.
33. Rempenault C., Combe B., Barnetche T., et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):98-103. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211836.
34. Liu D., Li X., Zhang Y., et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy.* 2018;11;12:1685-95. DOI:10.2147/DDDT.S166893.
35. Chatre C., Roubille F., Vernhet H., et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature *Drug Saf.* 2018;41(10):919-31. DOI:10.1007/s40264-018-0689-4.
36. Baniaamam M., Paulus W.J., Blanken A.B., Nurmohamed M.T. The effect of biological DMARDs on the risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(5):585-94. DOI:10.1080/14712598.2018.1462794.
37. Kotyla P.J. Bimodal function of anti-TNF treatment: shall we be concerned about anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and heart failure? *Int J Mol Sci.* 2018;12;19(6). pii:E1739. DOI:10.3390/ijms19061739.
38. Hartman M.H.T., Groot H.E., Leach I.M., et al. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(6):369-79. DOI:10.1016/j.tcm.2018.02.003.
39. Pascale V., Finelli R., Giannotti R., et al. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2018;8(1):5867. DOI:10.1038/s41598-018-24323-0.
40. Ntusi N.A.B., Francis J.M., Sever E., et al. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases. *Int J Cardiol.* 2018;270:253-59. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.06.099.
41. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., et al. Targeted anti cytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109:1594-602. DOI:10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
42. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., et al. Anti-TNF therapy against congestive heart failure investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107:3133-40. DOI:10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
43. Setoguchi S., Schneeweiss S., Avorn J., et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J.* 2008;156(2):336-41. DOI:10.1016/j.ahj.2008.02.025.
44. Curtis J.R., Kramer J.M., Martin C., et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF- $\alpha$  antagonists. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(11):1688-93. DOI:10.1093/rheumatology/kem212.
45. Santos R.C., Figueiredo V.N., Martins L.C., et al. Infliximab reduces cardiac output in rheumatoid arthritis patients without heart failure. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(6):698-702.
46. Al-Aly Z., Pan H., Zeringue A., et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade, cardiovascular outcomes, and survival in rheumatoid arthritis. *Translational Research.* 2011;157(1):10-8. DOI:10.1016/j.trsl.2010.09.005.
47. Jensen T.B., Tsao N., Pawar A., et al. Risk of heart failure following exposure to non-TNFi compared to TNFi biologics in us patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78 suppl. 2:A1392. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.1384
48. Schau T., Gottwald M., Arbach O., et al. Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2029-37. DOI:10.3899/jrheum.141647.
49. Solomon D.H., Rassen J.A., Kuriya B., et al. Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1813-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-2012136.
50. Tomáš L., Lazúrová I., Oetterová M., et al. Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(9-10):233-8. DOI:10.1007/s00508-013-0349-8.
51. Vizzardi E., Cavazzana I., Franceschini F. Left ventricular function in rheumatoid arthritis during anti-TNF- $\alpha$  treatment: a speckle tracking prospective echocardiographic study *Monaldi Arch Chest Dis.* 2016;84(1-2):716. DOI:10.4081/monaldi.2015.716.
52. Wolfe F., Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *2004;116(5):305-11.* DOI:10.1016/j.amjmed.2003.09.039
53. Morgan C.L., Emery P., Porter D., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: Long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatology.* 2014;53(1):186-94. DOI:10.1093/rheumatology/ket333.
54. Peters M.J.L., Welsh P., McInnes I.B., et al. Tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: Results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1281-85. DOI:10.1136/ard.2009.119412
55. Kotyla P.J., Owczarek A., Rakoczy J., et al. Infliximab treatment increases left ventricular ejection fraction in patients with rheumatoid arthritis: assessment of heart function by echocardiography, endothelin 1, interleukin 6, and NT-pro brain natriuretic peptide. *J Rheumatol.* 2012;39:701-6.
56. Çetin S., Mustafa G.V., Göksal K., et al. Infliximab, an anti-TNF- $\alpha$  agent, improves left atrial abnormalities in patients with rheumatoid arthritis: preliminary results. *Cardiovasc J Afr.* 2014;25(4):168-75.
57. Amigues I., Tugcu A., Russo C., et al. Myocardial inflammation, measured using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG PET-CT) is associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(4):496-506. DOI:10.1002/art.40771.
58. Giles J.T., Malayeri A.A., Fernandes V., et al. Left ventricular Structure and Function in Patients With Rheumatoid Arthritis, As Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis and Rheumatism.* 2010;62(4):940-51. DOI:10.1002/art.27349.
59. Ikonomidis I., Lekakis J.P., Nikolau M., et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2008;117:2662-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731877.
60. Ikonomidis I., Tzortzis S., Andreadou I., et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:619-28. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.001193.
61. Van Tassel B.W., Arena R., Biondi-Zoccai G., et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol.* 2014;113:321-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.08.047.
62. VanTassel B.W., Canada J., Carbone S., et al. Interleukin-1 blockade in recently decompensated systolic heart failure: results from REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circ Heart Fail.* 2017;10(11):PII:e004373. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004373.
63. Ikonomidis I., Pavlidis G., Katsimbri P. Differential effects of inhibition of interleukin 1 and 6 on myocardial, coronary and vascular function. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(10):1093-101. DOI:10.1007/s00392-019-01443-9.
64. Abbate A., Canada J.M., Van Tassel B.W., et al. A Interleukin-1 blockade in rheumatoid arthritis and heart failure: A missed opportunity? *Int J Cardiol.* 2014;171(3):e125-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.12.078.
65. De Luca G., Campochiaro C., Cavalli G., et al. Efficacy and safety of anakinra in the treatment of autoimmune myocarditis *Ann Rheum Dis.* 2019;78 suppl 2:A576. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.3067.
66. Abbate A. Interleukin-1b lockade with canakinumab to improve exercise capacity in patients with chronic systolic heart failure and elevated high sensitivity c-reactive protein (HS-CRP). [cited by Sep 20, 2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01900600>.
67. Yokoe I., Kobayashi H., Kobayashi Y., et al. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(5):364-70. DOI:10.1080/03009742.2017.1418424.
68. Generali E., Carrara C., Selmi G., et al. Comparison of the risks of hospitalisation for cardiovascular events in patients with Rheumatoid arthritis treated with tocilizumab and etanercept. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2018;36:310-3.
69. Xie F., Yun H., Levitan E.B., et al. Tocilizumab and the risk for cardiovascular disease: a direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(8):1004-1018. DOI:10.1002/acr.23737.
70. Kobayashi H., Kobayashi H., Kobayashi Y., et al. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 2014;41(10):1916-21. DOI:10.3899/jrheum.131540.
71. Kobayashi H., Kobayashi H., Giles J.T., et al. Takei Impact of biological treatment on left ventricular function and morphology in rheumatoid arthritis patients without cardiac symptoms, assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Scand J Rheumatol.* 2016;1-2 DOI:10.3109/03009742.2016.1173722
72. Welsh P., Tuckwell K., McInnes I.B., Sattar N. Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2016;254:167-71. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.016.
73. Suzuki A., Tamamura T., Okai T. Five-year administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis complicated by severe chronic heart failure. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2014;37(6):488-92. DOI:10.2177/jsci.37.488.
74. Nevers T., Salvador A.M., Grodecki-Pena A., et al. Left ventricular T-cell recruitment contributes to the pathogenesis of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2015;8(4):776-87. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002225.
75. Kallikourdis M., Martini E., Carullo P. T cell costimulation blockade blunts pressure overload-induced heart failure. *Nat Commun.* 2017;8:14680. DOI:10.1038/ncomms14680.
76. Generali E., Carrara G., Kallikourdis M., et al. Risk of hospitalization for heart failure in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept and abatacept. *Rheumatol Int.* 2019;39(2):239-43. DOI:10.1007/s00296-018-4196-9.
77. Jin Y., Kang E.H., Brill G., et al. Cardiovascular (CV) Risk after Initiation of Abatacept versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and without Baseline CV Disease. *J Rheumatol.* 2018;45(9):1240-8. DOI:10.3899/jrheum.170926.
78. Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2012;18:1512-8. DOI:10.2174/138161212799504768.
79. Novikova D.S., Popkova T.V., Lukina G.V., et al. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness and carotid Intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):202-7. DOI:10.3346/jkms.2016.31.2.202.

80. Sánchez-Trujillo L., Jerjes-Sanchez C., Rodriguez D., et al. Phase II clinical trial testing the safety of a humanised monoclonal antibody anti-CD20 in patients with heart failure with reduced ejection fraction, ICFer-RITU2: study protocol. *BMJ Open*. 2019;9:e022826. DOI:10.1136/bmjopen-2018-022826.
81. Youker K.A., Assad-Kottner C., Cordero-Reyes A.M., et al. High proportion of patients with end-stage heart failure regardless of aetiology demonstrates anti-cardiac antibody deposition in failing myocardium: humoral activation, a potential contributor of disease progression. *Eur Heart J*. 2014;35:1061-8. DOI:10.1093/eurheartj/eh506.
82. Sánchez-Trujillo L., Vázquez-Garza E., Castillo E.C., et al. Role of adaptive immunity in the development and progression of heart failure: new evidence. *Arch Med Res*. 2017;48:1-11. DOI:10.1016/j.arcmed.2016.12.008.
83. Lee S. Safe Use of Rituximab in an Elderly Patient With Rheumatoid Arthritis and Severe Heart Failure A Case Report. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(3):167-9.
84. Charles-Schoeman C., Wicker P., Gonzalez-Gay M.A., et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):261-71. DOI:10.1016/j.semarthrit.2016.05.014.
85. Kremer J., Bingham C., Cappelli L., et al. Post-approval comparative safety study of tofacitinib and biologic DMARDs: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 suppl 2:A82. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.621.
86. Novikova D.S., Udachkina H.V., Markelova E.I., et al. Dynamics of body mass index and visceral adiposity index in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Rheumatol Int*. 2019;39(7):1181-9. DOI:10.1007/s00296-019-04303-x.
87. Novikova D., Kirillova I., Markelova E., et al. The first report of significantly improvement of NT-proBNP level in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib during 12-month follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 suppl 2:pA368. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.2865.
88. Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1042-55. DOI:10.1002/art.40841.

*About the Authors:*

**Diana S. Novikova** – MD, PhD, Leading Researcher, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

**Helen V. Udachkina** – MD, Researcher, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

**Irina G. Kirillova** – MD, Researcher, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

**Tatiana V. Popkova** – MD, PhD, Leading Researcher, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

*Сведения об авторах:*

**Новикова Диана Сергеевна** – д.м.н., в.н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой  
**Удачкина Елена Васильевна** – н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой  
**Кириллова Ирина Геннадьевна** – н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой  
**Попкова Татьяна Валентиновна** – д.м.н., в.н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой