

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ

Д.А. Аничков, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета, Москва

Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистый риск: перспективы применения статинов

Д.А. Аничков, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета, Москва

В обзоре рассмотрены сердечно-сосудистые факторы риска у больных ревматоидным артритом (РА). Представлены перспективы применения статинов при РА. Суммированы данные клинических исследований влияния статинов на воспалительную активность заболевания и функцию эндотелия у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистый риск, статины

РФК 2005; 3: 47-53

Rheumatoid arthritis and cardiovascular risk: perspectives of treatment with statins

D.A. Anichkov, N.A. Shostak

Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Moscow

The cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis (RA) are reviewed. The perspectives of treatments with statins in RA are given. Results of clinical trials on statin effects on the inflammatory disease activity and endothelial function in patients with RA are summarized.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, statins

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 3: 47-53

Основной причиной смертности при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые заболевания [5, 16]. По данным многочисленных исследований, проведенных в разных странах мира, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у больных РА в 2-4 раза выше, чем в общей популяции [15, 16, 22, 41, 57]. Ассоциация РА и сердечно-сосудистого риска является предметом пристального внимания ревматологов и кардиологов. Это обусловлено, с одной стороны, параллелями патогенеза атеросклероза и РА, что важно для понимания механизмов развития обоих заболеваний [39, 49, 53]. С другой стороны, такие последствия ускоренного развития атеросклероза при РА, как инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность [40, 47], важны с практической точки зрения. Необходима своевременная оценка сердечно-сосудистого риска у больных РА и назначение терапии, направленной на его снижение. Цель настоящего обзора – выделить основные факторы риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных РА и рассмотреть возможности применения статинов для снижения риска.

Сердечно-сосудистые факторы риска у больных ревматоидным артритом

Основная причина высокой сердечно-сосудистой летальности у больных РА – ускоренное развитие атеросклероза [53]. Следовательно, идентификация и контроль сердечно-сосудистых факторов риска – важнейшие задачи врача, наблюдающего больного РА.

Возраст и пол. Сердечно-сосудистая заболева-

емость и летальность повышается с возрастом у больных РА, как и в общей популяции [45, 65, 66]. Данные о влиянии пола противоречивы. Имеются сообщения о высоком сердечно-сосудистом риске у мужчин [65, 66], другие исследователи обнаруживают, что прогноз хуже у женщин [19].

Курение. По эпидемиологическим данным, курение является фактором риска развития РА и утяжеляет его течение [8, 23, 29]. Выраженность субклинического коронарного атеросклероза (по данным электронно-лучевой компьютерной томографии) и каротидного атеросклероза (по данным ультразвукового сканирования) у больных РА тесно связана с курением [13, 21]. Хотя взаимосвязь между курением и сердечно-сосудистой летальностью у больных РА не изучена, значимость этого фактора риска в общей популяции позволяет считать прекращение курения действенной мерой профилактики осложнений [34].

Ожирение. По последним данным, летальность у больных РА с ожирением (индекс массы тела [ИМТ] ≥ 30 кг/м²) существенно ниже, чем при дефиците массы тела (ИМТ ≤ 20 кг/м²), причем взаимосвязь носит линейный характер [17]. Парадоксальная обратная зависимость ИМТ и летальности частично объясняется воспалительной активностью заболевания: у больных с дефицитом массы тела СОЭ значительно выше, чем у пациентов с ожирением [17]. Увеличение сердечно-сосудистой смертности у больных РА с низкой массой тела (ИМТ ≤ 20 кг/м²) отмечено также другими авторами [37]. Таким образом, если в общей популяции фактором риска является ожирение, у боль-

ных РА – дефицит массы тела, что нужно учитывать при оценке риска.

Дислипидемия. Липидный профиль при РА характеризуется снижением уровня общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также повышением содержания в крови триглицеридов [11,53]. Кроме того, при РА наблюдается увеличение количества мелких плотных частиц ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [11]. При РА уровень ХС ЛПВП находится в обратной зависимости от уровней маркеров воспаления (СРБ и СОЭ); при этом болезньюмодифицирующая (базисная) терапия РА приводит, наряду со снижением СОЭ и СРБ, к повышению ХС ЛПВП [46].

Артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия наряду с другими факторами является предиктором сердечно-сосудистой летальности у больных РА [65,66]. К факторам, повышающим АД у больных РА, следует отнести прием нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов. Кроме того, при РА наблюдаются увеличение артериальной резистентности и повышение центрального АД [36].

Предикторы сердечно-сосудистой летальности, специфичные для больных ревматоидным артритом. Увеличение сердечно-сосудистого риска в популяции больных РА не удается полностью объяснить традиционными факторами [15]. В нескольких исследованиях выявлены факторы неблагоприятного прогноза в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, характерные для РА. Серопозитивность по ревматоидному фактору, особенно при раннем РА (длительностью менее года), в 1,5-2 раза увеличивает риск сердечно-сосудистых событий [22,65]. Высокая активность РА, включающая клинические и лабораторные показатели, также является предиктором неблагоприятного прогноза [12]. Риск сердечно-сосудистой смертности у больных РА с 2 и более припухшими суставами равен 2,07 (95% доверительный интервал 1,30-3,31) по сравнению с пациентами, не имеющими припухших суставов [31]. Высокий уровень СОЭ (≥ 60 мм/ч по меньшей мере 3 раза) [41] и исходный уровень СРБ ≥ 5 мг/л являются независимыми предикторами смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА [24], причем у серопозитивных больных с высоким СРБ относительный риск составляет 7,4 (95% доверительный интервал 1,7-32,2) [24]. Кроме того, наличие более чем одного внесуставного проявления РА существенно увеличивает риск общей смертности при РА [19], особенно высокий риск наблюдается при наличии нескольких проявлений (васкулита, перикардита, плеврита и/или синдрома Фелти) [59]. Такие внесуставные проявления, как ревматоидный васкулит и пораже-

ние легких являются предикторами сердечно-сосудистой летальности [41].

Стратификация сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите. Согласно современным Европейским и Российским рекомендациям, для оценки риска фатального сердечно-сосудистого события следует пользоваться моделью SCORE [3,14]. Для определения риска используют следующие факторы: пол, возраст, курение, систолическое АД и общий ХС. Существует также модификация, где используется отношение общих ХС/ХС ЛПВП [14]. Высоким считается риск фатального события в течение ближайших 10 лет 5% и более. К сожалению, для многих больных РА оценка риска по SCORE может занижать риск, особенно при использовании версии с общим ХС. Например, у некурящей женщины 59 лет, страдающей РА, АД при измерении врачом 140/85 мм рт.ст., уровень общего ХС 5,1 ммоль/л (ХС ЛПВП 0,85 ммоль/л). При оценке по SCORE риск составляет 2% (версия с общим ХС) или 3% (версия с отношением общего ХС к ХС ЛПВП). Однако у больной 16 припухших суставов, серопозитивность по ревматоидному фактору, СОЭ 75 мм/ч, СРБ 54 мг/л. Действительно ли у больной имеется низкий риск фатального сердечно-сосудистого события? Исходя из представленных эпидемиологических данных, реальный риск может превышать 5%. Вероятно, для больных РА использование версии SCORE с отношением общего ХС к ХС ЛПВП предпочтительно, учитывая особенности липидного профиля. Возможна поправка к вычисленному риску (по примеру сахарного диабета): полученная цифра умножается на 2. Таким образом, скорректированный риск для больной с РА превысит 5% и необходимы мероприятия по снижению риска, включая гиполипидемическую терапию с применением статинов.

Предпосылки применения статинов при ревматоидном артрите

Статины широко применяются во всем мире для лечения дислипидемий и для первичной и вторичной профилактики ИБС [56]. Механизм их действия, как известно, связан с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, фермента, катализирующего превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, что приводит к нарушению биосинтеза холестерина в печени. Основной фармакологический эффект статинов – снижение ХС ЛПНП и общего ХС. ХС ЛПНП под влиянием терапии статинами снижается на 20-45%; кроме того, умеренно повышается уровень ХС ЛПВП [56]. По данным исследования 4S, симвастатин снижает летальность и предотвращает возникновение коронарных событий у больных ИБС и гиперхолестеринемией [50]. В ис-

следовании WOSCOPS правастатин на 30% уменьшал сердечно-сосудистую заболеваемость и летальность у больных с гиперлипидемией без предшествующей ИБС [55]. Весьма существенными были результаты Heart Protection Study [26], в котором снижение частоты сердечно-сосудистых событий под влиянием симвастатина было продемонстрировано у больных ИБС с нормальным липидным профилем вне зависимости от исходного уровня ХС. Таким образом, статины предупреждают сердечно-сосудистые осложнения не только и не столько за счет снижения уровня ХС ЛПНП и общего ХС.

Эффекты статинов, не зависящие от прямого липидснижающего действия, принято называть плейотропными [1,20]. Наибольшее внимание привлекают противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты [2]. Атеросклероз рассматривается в настоящее время как воспалительное заболевание [52], а маркеры воспаления, прежде всего С-реактивный белок (СРБ), являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистой заболеваемости [4,51]. Цитокины, факторы роста, молекулы межклеточной адгезии, Т-лимфоциты участвуют во всех этапах атерогенеза - от дисфункции эндотелия как начальной стадии атеросклероза до нестабильной бляшки при остром коронарном синдроме [52]. Было показано, что статины снижают уровень СРБ, циркулирующих молекул межклеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), Е-селектина и Р-селектина у больных доказанной ИБС [54]. Под действием статинов снижается стимулированная цитокинами экспрессия CD40 [64]. Статины благоприятно влияют на различные параметры гемостаза; модулируют функцию моноцитов/макрофагов и активность циклооксигеназы-2 [18,30].

Кроме плейотропных эффектов, предпосылками к применению статинов при РА стали исследования экспериментальных артритов у животных. Так, по данным В.Р. Leung и соавт. [38], симвастатин в высоких дозах предупреждает развитие индуцированного коллагеном артрита у мышей, являющегося моделью РА у человека. В другом исследовании различных статинов при экспериментальном артрите [48] был подтвержден противовоспалительный эффект симвастатина, в то время как аторвастатин и розувастатин подобного эффекта не продемонстрировали. В то же время М.М. Barsante и соавт. [9] изучили противовоспалительные эффекты аторвастатина при экспериментальном артрите у крыс. Обнаружено, что аторвастатин уменьшает выраженность артрита, одновременно снижаются уровни интерлейкина-1 β , -6 и фактора некроза опухоли- α . Кроме того, в данном экспериментальном исследовании отмечен анальгетический эффект аторвастатина [9]. Таким образом, данные экспериментальных исследований, несмотря

на имеющиеся противоречия, позволяют предположить клиническую эффективность статинов у больных РА. Тем не менее, остается открытым вопрос: можно ли экстраполировать данные экспериментальных исследований?

Применение статинов у больных ревматоидным артритом

Клинические исследования эффективности статинов при РА, обнаруженные при поиске в PubMed/MEDLINE, суммированы в таблице. Первое исследование эффективности симвастатина при РА провели Н. Kanda и соавт. [33]. Восемью больным РА (длительность болезни от 5 до 28 лет) в сочетании с дислипидемией был назначен симвастатин в дозе 10 мг/сут. Терапия проводилась в течение 12 недель, исходно и по завершении лечения оценивались клинические признаки активности заболевания, СОЭ, СРБ, РФ, липидный профиль и ряд иммунологических показателей. В результате было достигнуто клиническое улучшение (снижение активности заболевания) и снижение общего ХС. В то же время иммунологические показатели существенно не изменились. К сожалению, исследование было открытым, неконтролируемым, проведено на малой выборке, поэтому полученные результаты требовали подтверждения.

С. Abud-Mendoza и соавт. [6] представили результаты пилотного сравнительного исследования эффективности симвастатина (40 мг/сут) у 10 больных РА и гидроксихлорохина (5 больных РА). До включения в исследование все больные получали метотрексат с неудовлетворительным ответом. Продолжительность терапии в обеих группах составила 8 недель, по ее окончании в группе симвастатина 9 из 10 больных ответили на терапию (ACR50 или лучше), уровень СРБ снизился, в то время как в группе гидроксихлорохина ответ не был получен ни в одном из 5 случаев. Следует, однако, отметить, что данное исследование также не соответствует методическим стандартам проведения клинических испытаний (в частности, не указано, проводилась ли рандомизация).

Тщательно спланированным, методически правильно проведенным стало исследование TARA (Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis) [42]. В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование были включены пациенты с РА (n=116), уже получающие терапию болезньюмодифицирующими препаратами. 58 больным был назначен аторвастатин (40 мг/сут), 58 – плацебо. Продолжительность терапии составила 6 мес, оценивали показатель активности заболевания (DAS28), уровень липидов и ряд биохимических показателей. Обнаружено, что аторвастатин обладает умеренным болезньюмодифицирующим эффектом (уменьшилось число припухших суставов и снижался

Исследования эффективности статинов при ревматоидном артрите

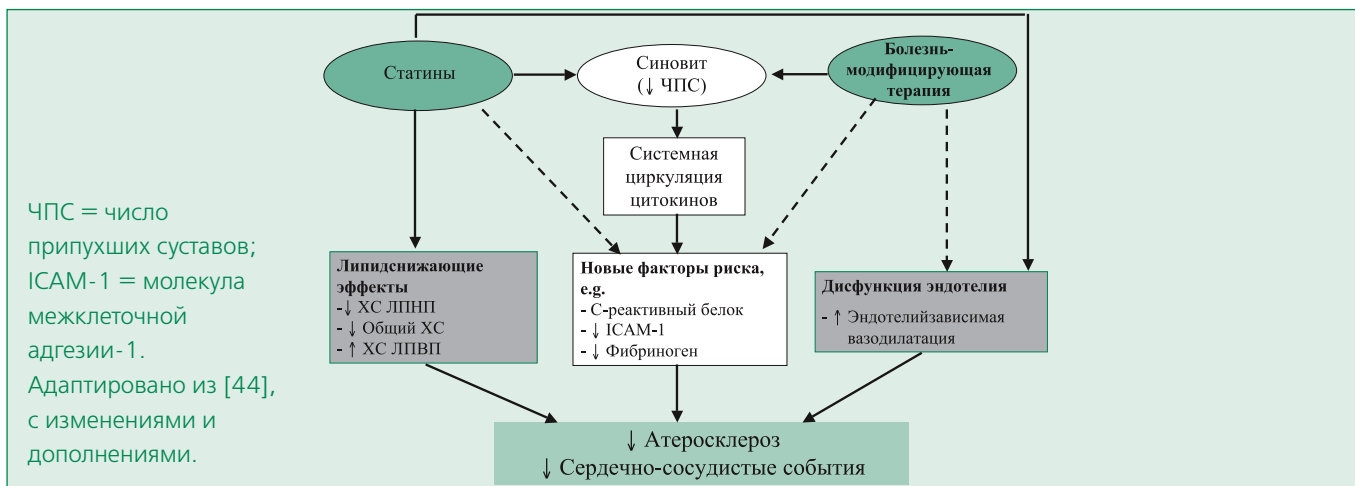
Автор, год	Число больных	Препарат, доза, длительность	Оцениваемые параметры	Основные результаты
Неконтролируемые исследования				
Kanda H. и соавт., 2002 [33]	8	Симвастатин 10 мг/сут, 12 нед.	ЧБС, ЧПС, боль по ВАШ, активность по ВАШ, РФ, СОЭ, СРБ, липиды	Терапия симвастатином привела к снижению числа болезненных суставов, концентрации РФ. СОЭ, СРБ и субпопуляции лимфоцитов существенно не изменились
Van Doornum S. и соавт., 2004 [61]	29	Аторвастатин 20 мг/сут, 12 нед.	Показатель артериальной резистентности, АД, ЧСС, ХС, ХС ЛНП, активность, СОЭ, СРБ	Снижение артериальной резистентности, ХС и ХС ЛНП, СОЭ, СРБ и DAS28 не изменились
Рандомизированные, контролируемые исследования				
Abud-Mendoza C. и соавт., 2003 [6]	15	Симвастатин 40 мг/сут; хлорохин, 8 нед.	ACR20, ACR50, ACR70, СОЭ, СРБ, ОХС	Клиническое улучшение (ACR50 и ACR70) и снижение СРБ в группе симвастатина
McCarty D.W. и соавт., 2004 [42]	116	Аторвастатин 40 мг/сут; плацебо, 24 нед.	Показатель активности РА, СРБ, СОЭ, липиды, фибриноген, вязкость плазмы, иммунологические показатели	Группа аторвастатина: Снижение активности заболевания (DAS28), снижение СРБ и СОЭ. Снижение фибриногена, вязкости плазмы и уровня интерлейкина-6
Hermann F. и соавт., 2005 [27]	20	Симвастатин 40 мг/сут; плацебо, 4 нед.	Показатели функции эндотелия, липиды, СРБ, СОЭ, интерлейкины - 2 и - 6, фактор некроза опухоли- α	Улучшение функции эндотелия и липидного профиля в группе симвастатина
Tikiz C. и соавт., 2005 [58]	43	Симвастатин 20 мг/сут; квинаприл 10 мг/сут; плацебо, 8 нед.	Показатели функции эндотелия, СРБ, фибриноген, NO, интерлейкины 1 β и 6, фактор некроза опухоли- α	Улучшение эндотелийзависимой вазодилатации, снижение СРБ и фактора некроза опухоли- α в группе симвастатина
ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; РФ – ревматоидный фактор; СРБ – С-реактивный белок; ACR20, 50, 70 = 20%, 50% и 70% ответ по критериям American College of Rheumatology; DAS28 = Disease Activity Score, показатель активности заболевания с учетом 28 припухших и болезненных суставов.				

DAS28). Кроме того, терапия аторвастатином привела к снижению СРБ, СОЭ и благоприятным изменениям липидного профиля. В комментарии к статье L. Klareskog и A. Hamsten [35] отмечают, что в клинической практике можно рекомендовать применение статинов у больных РА только для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений, то есть по тем же показаниям, что и в общей популяции. Болезнь-модифицирующие эффекты, отметили авторы комментария, требуют дальнейшего изучения [35].

Данные о влиянии статинов на показатели субклинического атеросклероза у больных РА также представлены в таблице. Как известно, эндотелиальная дисфункция является ранним этапом атерогенеза

[52], а артериальная резистентность является суррогатным маркером атеросклероза [60]. У больных РА с высокой и низкой активностью заболевания выявлено нарушение функции эндотелия [10,25,62] и повышенные резистентности артериальной стенки [36,60,68]. Ранее было показано, что симвастатин улучшает функцию эндотелия у больных ИБС [63] и после трансплантации сердца [67]. S. Van Doornum и соавт. [61] изучали влияние аторвастатина (20 мг/сут; 12 нед) на показатели резистентности артериальной стенки у 29 больных РА. Авторы оценивали также липидный профиль, активность РА, СРБ и СОЭ до и после терапии. В результате отмечено снижение артериальной резистентности и улучшение липидного профиля, при этом

Возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска у больных РА с помощью статинов.



СРБ и СОЭ существенно не изменились. Указанное исследование [61] было открытым и неконтролируемым; очевидна необходимость дальнейших исследований. Влияние симвастатина (40 мг/сут) на функцию эндотелия у больных РА исследовали F. Hermann и соавт. [27]. В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с перекрестным дизайном (схема АВ-ВА, каждый период лечения – 4 нед) были включены 20 больных РА с активным заболеванием (DAS28 > 2,6). Важно отметить, что дислипидемия была критерием исключения. Терапия симвастатином привела к статистически значимому повышению поток-зависимой вазодилатации, снижению ХС ЛПНП и общего ХС. Эффект терапии был более выражен у больных РА с повышенным содержанием СРБ (>10 мг/л). Результаты этого исследования свидетельствуют, что эффект симвастатина на функцию эндотелия более выражен у больных с высокой воспалительной активностью, он проявляется даже при исходно низком уровне общего ХС и ХС ЛПНП.

С результатами F. Hermann и соавт. [27] хорошо согласуются данные С. Tikiz и соавт. [58], которые изучали влияние симвастатина и ингибитора АПФ квинаприла на функцию эндотелия и маркеры воспаления у больных длительно текущим РА. Больные были рандомизированы в 3 группы (по 15 человек): плацебо, симвастатин 20 мг/сут и квинаприл 10 мг/сут. Препараты добавлялись к проводимой болезнью-модифицирующей терапии, продолжительность исследования составила 8 недель. Продемонстрировано положительное влияние симвастатина на функцию эндотелия, выражающееся в приросте эндотелийзависимой вазодилатации. Улучшение эндотелиальной функции в группе симвастатина сопровождалось статистически значимым снижением уровней СРБ и фактора некроза опухоли- α . В то же время квинаприл не оказал существенного влияния на изучаемые показатели. По мнению авторов, улучшение функции эн-

дотелия обусловлено снижением воспалительной активности РА на фоне терапии симвастатином [58]. В пользу решающей роли подавления воспаления свидетельствует также улучшение функции эндотелия у больных РА под влиянием терапии антителами к фактору некроза опухоли- α (инфликсимабом) [28].

Таким образом, обзор применения статинов при РА позволяет констатировать, что эту группу препаратов можно рекомендовать для снижения сердечно-сосудистого риска. Возможные механизмы благоприятного влияния статинов представлены на схеме. Статины могут быть дополнительными препаратами, модифицирующими течение болезни, особенно при рефрактерных формах, однако рекомендовать широкое применение статинов с этой целью преждевременно [43,44]. Терапия статинами должна сопровождаться тщательным контролем состояния больного во избежание нежелательных явлений, так как больные РА обычно уже лечатся препаратами, имеющими побочные эффекты. Необходимо также помнить, что описаны случаи индуцированной статинами лекарственной системной красной волчанки [7,32].

Заключение

Больные РА имеют высокий риск сердечно-сосудистых событий, что связано с ускоренным атерогенезом. Необходима тщательная оценка риска, с этой целью может применяться модель SCORE. Применение статинов при РА открывает новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска у больных РА. Чтобы рекомендовать широкое применение статинов при РА, необходимы большие проспективные исследования их эффективности в популяции больных РА с оценкой влияния лечения на твердые конечные точки (частоту фатального и нефатального инфаркта миокарда, сердечно-сосудистую и общую смертность).

Литература

1. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология 2004;44(10):85-94.
2. Грацианский Н.А. Статины как противовоспалительные средства. Кардиология 2001;41(12):14-26.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Кардиоваск тер профилакт 2004;2(приложение):1-36.
4. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). Кардиология 2002;42(7):53-62.
5. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вестн Росс акад мед наук 2003;(7):6-10.
6. Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orta E, et al. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. Lupus. 2003;12(8):607-611.
7. Ahmad S. Lovastatin-induced lupus erythematosus. Arch Intern Med. 1991;151(8):1667-1668.
8. Albano SA, Santana-Sahagun E, Weisman MH. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2001;31(3):146-59.
9. Barsante MM, Roffe E, Yokoro CM, et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis. Eur J Pharmacol. 2005;516(3):282-9.
10. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S, et al. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22: 1637-41.
11. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003;62(9):842-5.
12. Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. J Rheumatol. 2005;32(3):430-4.
13. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. Arthritis Rheum. 2005;52(10):3045-53.
14. 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.
15. del Rincon I, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum 2001;44:2737-2745.
16. del Rincon I, Escalante A. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2003;5(4):278-86.
17. Escalante A, Haas RW, del Rincon I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. Arch Intern Med. 2005;165(14):1624-9.
18. Fenton JW 2nd, Jeske WP, Catalfamo JL, et al. Statin drugs and dietary isoprenoids downregulate protein prenylation in signal transduction and are antithrombotic and prothrombolytic agents. Biochemistry (Mosc) 2002;67:85-91.
19. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis Rheum. 2003;48(1):54-8.
20. Garcia PJ. Pleiotropic effects of statins: moving beyond cholesterol control. Curr Atheroscler Rep. 2005;7(1):34-39.
21. Gerli R, Sherer Y, Vaudo G, et al. Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis: effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media. Ann N Y Acad Sci. 2005;1051:281-90.
22. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early seropositive polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. Arthritis Rheum 2002;46:2010-9.
23. Goodson NJ, Silman AJ, Pattison DJ, et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. Rheumatology (Oxford). 2004;43(6):731-6.
24. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. Arthritis Rheum. 2005;52(8):2293-9.
25. Hansel S, Lassig G, Pistrosch F, Passauer J. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. Atherosclerosis. 2003;170(1):177-180.
26. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
27. Hermann F, Forster A, Chenevard R, et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. J Am Coll Cardiol. 2005;45(3):461-464.
28. Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2002;106:2184-2187.
29. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, et al. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. Ann Rheum Dis. 2001;60(3):223-7.
30. Inoue I, Goto S, Mootani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1 beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. Life Sci 2000;67:863-876.
31. Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL, et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. Arthritis Rheum. 2001;44(5):1170-6.
32. Jimenez-Alonso J, Jaimez L, et al. Atorvastatin-induced reversible positive antinuclear antibodies. Am J Med. 2002;112(4):329-330.
33. Kanda H, Hamasaki K, Kubo K, et al. Antiinflammatory effect of simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002;29(9):2024-2026.
34. Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2003;42(5):607-13.
35. Klareskog L, Hamsten A. Statins in rheumatoid arthritis--two birds with one stone? Lancet. 2004;363:2011-2012.
36. Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, et al. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003;62(5):414-418.
37. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2004;50(11):3450-7.
38. Leung BP, Sattar N, Crilly A, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. J Immunol. 2003;170(3):1524-1530.
39. Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. Ann Rheum Dis. 2000;59(5):321-325.
40. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheum. 2005;52(2):402-411.
41. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2005;52(3):722-32.
42. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;363:2015-2021.
43. McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Do the pleiotropic effects of statins in the vasculature predict a role in inflammatory diseases? Arthritis Res Ther. 2005;7(2):55-61.
44. McInnes IB, McCarey DW, Sattar N. Do statins offer therapeutic potential in inflammatory arthritis? Ann Rheum Dis. 2004;63(12):1535-7.
45. Minaur NJ, Jacoby RK, Cosh JA, et al. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity, and mortality. J Rheumatol Suppl. 2004;69:3-8.
46. Munro R, Morrison E, McDonald AG, et al. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1997;56(6):374-7.
47. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. Arthritis Rheum. 2005;52(2):412-20.

48. Palmer G, Chobaz V, Talabot-Ayer D, et al. Assessment of the efficacy of different statins in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):4051-4059.
49. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100(21):2124-6.
50. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994;344:1383-1389.
51. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342(12): 836-843.
52. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126.
53. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108(24):2957-2963.
54. Seljeflot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H: Reduced expression of endothelial cell markers after 1 year treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002;162:179-185.
55. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
56. Simons LA, Sullivan DR. Lipid-modifying drugs. *Med J Aust.* 2005;182(6):286-289.
57. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-1307.
58. Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(11):2095-2101.
59. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(1):62-7.
60. Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, et al. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):72-80.
61. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1571-1575.
62. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(1):31-35.
63. Vita JA, Yeung AC, Winniford M, et al. Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102(8):846-851.
64. Wagner AH, Gebauer M, Guldenzoph B, Hecker M: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-independent inhibition of CD40 expression by atorvastatin in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1784-1789.
65. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol.* 1997;24(3):445-51.
66. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, et al. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol.* 1999;26(12):2562-71.
67. Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, von Scheidt W. Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):814-8.
68. Wong M, Toh L, Wilson A, et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):81-89.