

РЕВМАТОИДНИЯТ АРТРИТ, РАЗГЛЕДАН КАТО МОДЕЛ НА ВЪЗПАЛЕНИЕ, ПРЕДИЗВИКВАЩО СИЛНА И РАННА СВЪРЗАНОСТ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ДОКАЗАТЕЛСТВА И ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ



доц. д-р Таня
Шивачева,
д-р Жаклин Димова

Първа катедра
по вътрешни
болести, Клиника по
ревматология,
МУ-Варна,
УМБАЛ „Св. Марина“,
гр. Варна

РЕВМАТОИДНИЯТ АРТРИТ (РА) Е КОМПЛЕКСНО СИСТЕМНО ВЪЗПАЛИТЕЛНО ЗАБОЛЯВАНЕ, което засяга предимно диартралните стави, но може да засегне и други органи и системи в тялото. Етиологията на болестта е мултифакторна и включва генетични, екологични и имунологични фактори, като крайният резултат е активация на имунната система, автоантитела срещу тъкани в ставите и други органи. Това води до появата на възпаление, болка, отоци и ограничена подвижност на засегнатите стави, както и до други системни прояви като умора, повишена температура и загуба на тегло^[1].

В миналото, преди появата на биологичната терапия, РА често предизвикваше трайни увреждания на ставите и намаляваше качеството на живот на пациентите. След въвеждането на биологичната терапия лечението на РА се подобри значително и сега повечето пациенти могат да се ползват от ефективни методи за контрол на болестта. Въпреки това РА продължава да бъде хронично заболяване и неподходящото лечение или неоткриването на болестта могат да доведат до сериозни последици за здравето. Най-честите проблеми, свързани с РА, са лошо качество на живот, свързано със здравето, повишен риск за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и други съпътстващи заболявания като депресия и умора. От това следва, че е важно да се диагностицира РА рано и да се прилагат подходящи методи за лечение, за да се подобри качеството на живот на пациентите и да се намали рискът от сериозни последици. Продължителността на живот на болните с РА е обикновено по-кратка в сравнение с общото население. Според някои проучвания средната продължителност на живот на болните с РА може да бъде намалена с 3-7 години поради риска от ССЗ, както и поради възможността за развитие на други заболявания, свързани с РА.

Епидемиология на РА

Разпространението на РА в изследването на *The Global Burden of Disease* през 2010 г. е около 0.24%. Високото разпространение на РА е отчетено в Западна и Северна Европа, Северна Америка и други региони, населени от хора от европейски произход като Австралия. Същевременно

разпространението на РА е по-ниско в Централна и Южна Америка, както и в Източна Азия и Африка^[2].

Според епидемиологичните данни ревматоидният артрит е по-често срещан при жените в сравнение с мъжете, като рискът от заболяването през целия живот е 3.6% за жените и 1.7% за мъжете^[3]. Рискът от РА се увеличава с възрастта, като пикът на заболяването е между 65 и

80 години^[4].

Според статистиката на Българското ревматологично гружество ревматоидният артрит е едно от най-често срещаните ревматични заболявания в България. Около 0.5% от общото население в България страда от това заболяване, което е сходно с преобладаващата честота в Европа и САЩ.

Сърдечно-съдови заболявания и смърт при болни от РА

Научните изследвания доказват, че РА е значително свързан с повишен риск от ССЗ, включително коронарна болест на сърцето, инфаркт на миокарда и инсулт^[5]. Едно от проведените проучвания, което подкрепя този извод, е *The Nurses' Health Study*, публикувано през 2001 г. в *Annals of Internal Medicine*. Според тази студия пациентите с РА имат значително по-висок риск от ССЗ и увеличена смъртност поради тези заболявания, която се оценява на 50% спрямо общата популация^[6]. Друго проведено проучване показва, че РА е свързан с повишен риск от сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, инсулт и коронарна реваascularизация в сравнение с показателите, наблюдавани при общопрактикуващите лекари, но без да достигат нивата на риска, отчетени при пациенти със ЗД^[7].

През 2008 г. *Aviña-Zubieta* и сътрудници публикуват мета-анализ на обсервационни проучвания, насочени към определяне на риска от сърдечно-съдова смъртност при пациенти с РА в сравнение с общата популация. Авторите анализират двадесет и четири проучвания, отговарящи на критериите за включване, като включват 111 758 пациенти с 22 927 сърдечно-съдови инцидента. Общият риск от смърт от сърдечно-съдови заболявания при пациенти с РА е повишен с 50% (мета-SMR 1.50, 95% CI 1.39-1.61). Рисковете за смъртност от исхемична болест на сърцето и церебро-вакуларни инциденти са повишени съответно с 59 и 52% (мета-SMR 1.59, 95% CI 1.46-1.73 и мета-SMR 1.52, 95% CI 1.40-1.67 съот-

ветно). Анализите на подгрупите показват, че началните кохортни проучвания (n=4, включващи 2175 случая на РА) са единствената група, която не показва значително повишен риск от сърдечно-съдови заболявания (мета-SMR 1.19, 95% CI 0.86-1.68).

В този мета-анализ е обособена подгрупа от проучвания, включващи начално заболяване. При тях единствено не е установен значително повишен риск от смъртност от ССЗ. Това вероятно се дължи на по-кратката продължителност на проследяване в тези кохорти и евентуално към по-малкия брой случаи (n 2175). Интересно, единствената кохорта от ранен РА, която показва значително повишен риск от смърт от всички ССЗ, има средно проследяване от 11.4 години и също е базирана на болни в клинични условия, събрана след 1987. Това предполага, че може да има латентен период след диагностициране на РА до риска от смърт от ССЗ^[8].

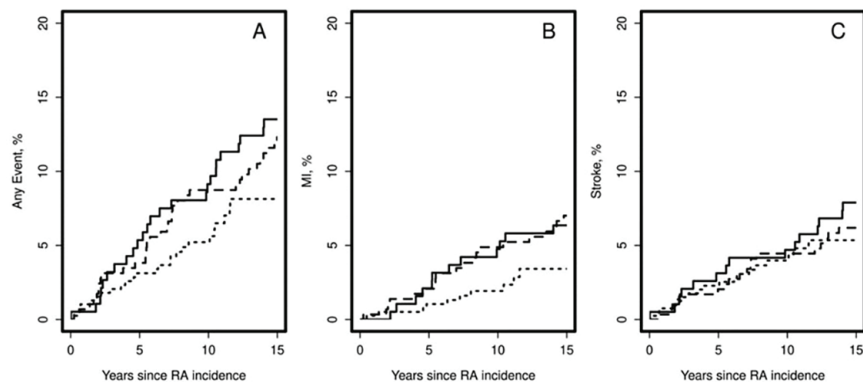
Намаляване на заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдови причини сред болни от РА

По-скорошни публикации на проучвания от Европа, Канада и САЩ съобщават за подобряване на смъртността от ССЗ при пациенти, диагностицирани с РА след 2000 г.^[9-11]. Подобрен контрол на активността на заболяването от РА след ранно започване на антиревматично лечение и използване на биологична терапия, модифицираща болестта (bDMARDs), са обсъдени като фактори с потенциален принос за намаляване на смъртността от ССЗ при РА (Фиг. 1)^[12].

Намерено е намаляване на честотата на големи СС събития в кохортни проучвания при болни от РА. Наг 50% спад в честотата на МИ при

пациенти с РА, с начало през 2000^{те} спрямо 1980^{те} години, съпътстващо намаляващата честота на МИ в общата популация. След десетилетия на повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, при РА е установено намаляване на честотата на големи сърдечно-съдови заболявания. Намаляването е основно при остър МИ и не се обяснява с по-ранни интервенции за реваascularизация. Разликата в честотата на ССЗ между пациентите с РА и общата популация намалява. През последните десетилетия има също известно подобрение на смъртността след ССЗ при РА. Взети заедно, тези констатации подчертават важен крайъгълен камък в управлението на ССЗ, отваряйки основания за изследване на причините за тези тенденции, с последици за пациенти с ревматични заболявания и не само^[13]. Смъртността от всякакви причини и ССЗ е била значително увеличена при пациенти с РА, диагностицирани от 1994 до 2003 г., в сравнение със съпоставими контролни групи, но не и при пациенти, диагностицирани след 2004 г. Това може да означава, че съвременните стратегии за лечение имат положително въздействие върху смъртността при пациенти с РА^[14].

След извършен систематичен преглед и мета-анализ на 11 дългосрочни проучвания, публикация през 2013 г., която обхваща периода от 1955 до 1995 г. и включва пет различни развити страни (Холандия, Испания, Швеция, Обединеното кралство и САЩ) с общ брой на изследваните пациенти 51 819 с РА, се установява, че смъртността сред пациентите с РА е намаляла през последните десетилетия, но все още остава по-висока в сравнение с общата популация^[15]. Тази тенденция продължава в развитите страни според по-нови проучвания от Канада^[16], Франция^[17]



Фигура 1: Кумулативна честота на ССЗ при пациенти с РА по десетилетие на заболяемост от РА. (А) Всяко събитие, (В) миокарден инфаркт, (С) инсулт (ишемичен или хеморагичен). Тенденциите по десетилетия на заболяемост от РА са показани както следва: 1980-1989 (плътна линия); 1990-1999 (пунктирна линия).

CVD: сърдечно-съдови заболявания; *МИ:* миокарден инфаркт; *РА:* ревматоиден артрит^[19,20]

и Обединеното кралство^[18], като всички потвърждават устойчиво повишен процент на смъртност при страдащите от РА в сравнение с общото население. Според резултатите от гореспоменатия систематичен преглед и мета-анализ, докладван от *Dadoun et al.*, стандартизиранят коефициент на смъртност е 1.47, което означава, че пациентите с РА имат 47% по-висок риск от преждевременна смъртност в сравнение с общата популация, когато се съпоставят според възраст и пол и са с намалена продължителност на живота от три до 10 години или повече^[19,20].

Скорошно проучване от Испания, обхващащо периода 1994-2013 г., идентифицира следните основни независими рискови фактори за лоша преживяемост при РА: мъжки пол, по-напреднала възраст при поставяне на диагнозата, наличие на ревматоиден фактор (RF), [тест за антициклични цитрулинирани пептидни антитела (ACPA) не е бил наличен в ранните години на проучването], по-голям брой хоспитализации, по-голяма активност на заболяването и по-сериозно радиографско увреждане на ставите^[21]. Независимо от

традиционните рискови фактори за ССЗ, често срещани сред пациентите с РА в развитите страни (тютюнопушене, затлъстяване, захарен диабет тип 2, дислипидемия и др.), специфично свързаните с РА фактори включват наличието на извънставни прояви и ерозии, както и продължителна продължителност на заболяването с придружаващи системно възпаление и ендотелна дисфункция.

Като се има предвид, че повишените рискове за развитие на инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност/внезапна смърт и инсулт при пациенти с РА са оценени съответно на два до три пъти, два пъти и 1.7 пъти респективно, не е учудващо, че заболяването е наречено „модел на системно възпаление, водещ до атеросклероза“^[22]. През 2010 г. EULAR направи десет препоръки за управление на ССЗ риск при пациенти с РА, AS и PsA. Силата на препоръките се различава между РА, от една страна, и AS и PsA, от друга, тъй като доказателствата за повишен ССЗ риск са най-убедителни за РА. Ранното откриване и превантивно лечение на пациенти с висок риск (РА) е от голямо значение за намаля-

ване на свръхриска от ССЗ при РА^[23]. В този контекст свързаният с РА сърдечно-съдов скрининг в обстановката в развития свят се счита за рентабилна стратегия^[24].

EULAR предложи стойността на риска от систематичната оценка на коронарния риск (SCORE) да бъде умножена по 1.5 при пациенти с РА, които показват поне две от следните: (1) РА от повече от 10 години, (2) положителен RF, (3) положителен ACPA и (4) наличие на извънставни прояви. Възможно е обаче дори с модифицирания SCORE голям брой пациенти с РА да не бъдат идентифицирани, а да са с висок риск от ССЗ^[25].

Предложени са различни прогностични изследвания за оценка на степента на риска: дебелина на интимата медия на каротидна артерия^[26], няколко системни маркери на възпалението, както и оценка на съдовете и миокардната функция^[27]. Понастоящем най-обещаващият от тях е N-терминалният промозъчен натриуретичен пептид (NT-proBNP), добре познат, чувствителен предиктор за бъдещи ССЗ и смъртност в общите здрави популации, както и при пациенти с РА според ограничени данни от проучвания, предприети до момента^[28].

Рискови фактори, специфични за заболяването

Въпреки че традиционните рискови фактори са важни за развитието на сърдечно-съдови заболявания, те не могат да обяснят напълно прекомерната смъртност и заболяемост от тези заболявания при пациенти с РА. Това подсказва, че самият РА е друг независим рисков фактор^[29]. Натрупващите се доказа-

телства показват, че активността на болестта и имунната система играят централна роля в патогенезата на СС риска. Днес е известно, че провъзпалителни цитокини (като IL-6 и TNF-алфа) са замесени както в РА, така и в атерогенезата^[30]. Тези молекули също играят роля в допринасянето за инсулиновата резистентност^[31]. Освен това, те са независимо свързани с калцификати на коронарните артерии^[32], а нивата на CRP и броят на подутите стави са свързани с прогресията на каротидната плака^[33].

Редица проучвания демонстрират корелация между по-високата активност на заболяването и риска от СС събития^[34], очевидна още от ранните фази на заболяването, с 33% увеличение на риска от сърдечно-съдово заболяване на всяко увеличение с 1 единица на DAS28^[35], както и нивата на CRP и броя на подутите стави са свързани с прогресията на каротидната плака^[36].

И накрая, терапевтичната интервенция също играе роля в насърчаването на риска от сърдечно-съдови заболявания. Мета-анализ демонстрира 18% повишен риск от сърдечно-съдови събития при пациенти с РА, лекувани с нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС), както и 47% повишен риск при пациенти, лекувани с глюкокортикоиди^[37].

Намаляване на ССЗ и уължаване на продължителността на живот на болните от РА

Лечението с Метотрексат се свързва с общо 28% намаление на сърдечно-съдовите събития, като някои проучвания посочват още по-добри резултати – 34-66%^[38,39]. През 2019 г. проучването CIRT изследва потенциалния кардиопротективен ефект на ниска доза Метотрексат при па-

циенти с ИБС без РА, но не успява да го докаже. Между възможните обяснения е, че средните нива на CRP на тази проучвана популация (1.6 mg/L) са по-ниски от двете средни нива на CRP на пациенти с РА, както се съобщава от *Ajeganova et al.*^[40], и остатъчният възпалителен риск от ССЗ, както е дефиниран понастоящем (2 mg/L)^[41].

Според *Roubille и съавтори (2015 г.)* при пациенти с РА, лекувани с TNF инхибитори, се наблюдава 30% намаление на риска от СС събития. При пациенти с РА и с МИ или инсулт, приложението на TNF инхибитори се свързва със значително намаление на относителния риск от МИ (41%) и инсулт (43%)^[42]. Тези резултати изглеждат, че са свързани с клиничния отговор, тъй като някои проучвания наблюдават намаляване на сърдечно-съдовите събития само при добър отговор на анти-TNF лечение^[43]. Сред механизмите на действие TNF инхибиторите подобряват ендотелната дисфункция, оксидативния стрес и модифицират липидния профил. Мета-анализ на 13 проучвания демонстрира при дългосрочни потребители на анти-TNF повишаване на общия HDL и триглицериди, както и стабилни нива на LDL и намаляване на аполипопротеин В/A^[44]. Лечението с TNF инхибитори е свързано с подобряване на индекса на масата на лявата камера след 3-6 месеца лечение, заедно с клинично подобрение, намаляване на сковаността на аортата след 3 месеца и намаляване на прогресията на субклиничната каротидна атеросклероза след 14 седмици^[45].

Проучването TARGET, което в момента е във фаза 4, има за цел да оцени ефектите от лечението на ревматоиден артрит върху аортно и каротидно възпаление. Това ще бъде

първото интервенционно проучване при РА, което използва PET-CT анализ за количествено определяне на съдовото възпаление. То е от съществено значение, тъй като целта да даде представа за ефектите на DMARDs върху директна мярка за съдово възпаление при пациенти с РА^[46].

Tocilizumab представлява хуманизирано моноклонално антитяло антагонист на рецептора на IL-6. Терапията с Tocilizumab е одобрена за лечение на умерен до тежък РА както като монотерапия, така и в комбинация с конвенционални DMARDs. При пациенти с РА Tocilizumab допринася за подобряване на клиничните симптоми и намаляване на възпалителните и протромботичните биомаркери^[47]. Освен това, Tocilizumab може да подобри проатеротромботичния статус на пациентите чрез регулиране на възпалителната активност на моноцитите и неутрофилите чрез механизми, включващи модулиране на оксидативния стрес, NETosis и втреклетъчно сигнализиране^[48].

Въпреки че лечението с Tocilizumab води до повишаване на нивата на LDL, наблюдава се намаление на честотата на сърдечно-съдовите събития при РА болните в сравнение с други лекарства. Проучването ENTRACTE, което сравнява Tocilizumab и Eтанерцепт (инхибитор на TNF), показва, че намаляването на риска от сърдечно-съдови събития при лечението с Tocilizumab е сравнимо с това при лечение с Eтанерцепт^[49].

JAKi (инхибитори на Janus киназите) са клас лекарства, които се използват за лечение на ревматоиден артрит и други възпалителни заболявания. Доказано намаляват възпалението и симптомите на РА. Прило-

жението на JAKi може да има влияние върху сърдечно-съдовия риск при РА. Някои проучвания показват, че JAKi може да се свърже с увеличен риск от ССЗ, като например инфаркт на миокарда и инсулт. Проучване ORAL Surveillance показа, че употребата на JAKi се свързва с по-голяма честота на сериозни СС събития, включително инфаркт на миокарда, инсулт и сърдечна недостатъчност в сравнение с TNFi^[50]. Има належаща необходимост от още по-задълбочени изследвания с цел изясняване на тези резултати, както и обобщени данни от лечение с JAKi в реалната клинична практика.

Заклучение

Ревматоидният артрит е хронично възпалително заболяване, което може да презвизка сериозни ставни увреждания. Съществуват безспорни доказателства, че ревматоидният артрит се свързва с висок риск за по-ранни сърдечно-съдови заболявания. Научните изследвания продължават да изучават механизмите на тази връзка, както и ефективността на съвременната терапия в намаляване на този риск. Съществуването на такава връзка подчертава важноста на сърдечно-съдовия скрининг при РА, оценка на риска и усилия за предотвратяване и лечение на сърдечно-съдовите проблеми в тази популация. ■

Книгопис:

1. Amaya-Amaya J, Botello-Corzo D, Calisto O-J, Calderin-Rojas R, Dominguez A-M, Cruz-Tapias P, et al. Usefulness of Patients-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis Focus Group. *Arthritis*. 2012 Sep 28;2012:1-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/935187>
2. Cross M, Smith E, Hey D, Cammona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014 Feb 18;73(17):1316-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204627>
3. Croonen CS, Mattsson EL, Mysiovska E, Michel CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 2011 Feb 25;63(3):653-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20155>
4. Safiri S, Kojouhar AA, Hoy D, Smith E, Bettampudi D, Marnett MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019 Sep 11;78(11):1463-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>
5. Croonen CS, Luo KP, Davis JM, Solomon DH, Mattsson EL, Knutson KL, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *American Heart Journal*. 2013 Oct;166(4):622-628.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.010>
6. Solomon DH, Karson EW, Rimm EB, Camusso CC, Mandi LA, Manson JE, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality

- in Women Diagnosed With Rheumatoid Arthritis. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1303-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000054512.28484.82>
7. Leppäshu B, Ellingren T, Pedersen AB, Darvalics B, Dießen KKW, Bekker HE, et al. Cardiovascular risk and mortality in rheumatoid arthritis compared with diabetes mellitus and the general population. *Rheumatology*. 2020 Sep 27;60(3):1400-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa374>
 8. Avina-Zubeta JA, Choi HK, Sattaroli M, Elmén M, Esdaile JM, Lazzari D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis & Rheumatism*. 2008 Dec 15;50(12):1690-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24092>
 9. Mysiovska E, Gabriel SE, Mattsson EL, Davis JM, Theraux TM, Croonen CS. Decreased Cardiovascular Mortality in Patients with Incident Rheumatoid Arthritis (RA) in Recent Years: Dawn of a New Era in Cardiovascular Disease in RA? *The Journal of Rheumatology*. 2017 Apr 1;44(6):732-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.161154>
 10. Lacaille D, Avina-Zubeta JA, Sayes EC, Abrahamowicz M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population—closing the mortality gap. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016 Dec 28;76(10):1057-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209562>
 11. Provan SA, Lillgren S, Sexton J, Angel K, Austad C, Haavardsholm EA, et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology*. 2019 Aug 29; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez371>
 12. Mysiovska E, Davis JM, Rogge V, Achenbach SJ, Croonen CS. Improved Incidence of Cardiovascular Disease in Patients With Incident Rheumatoid Arthritis in the 2000s: A Population-based Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*. 2021 Feb 15;48(9):1379-87. Available from: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200842>
 13. Raphael CE, Rogge V, Sandona V, Singh M, Bell M, Lerman A, et al. Incidence, Trends, and Outcomes of Type 2 Myocardial Infarction in a Community Cohort. *Circulation*. 2020 Feb 11;141(6):454-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.119.043100>
 14. Provan SA, Lillgren S, Sexton J, Angel K, Austad C, Haavardsholm EA, et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology*. 2019 Aug 29; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez371>
 15. Dadoun S, Zebouni-Khorra N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29-33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.02.005>
 16. Wildfield J, Samarthiri S, Paterson JM, Tomlinson G, Tu K, Kurita B, et al. Trends in Excess Mortality Among Patients With Rheumatoid Arthritis in Ontario, Canada. *Arthritis Care & Research*. 2015 Jul 26;67(8):1047-53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22553>
 17. Aronau J, Aronauche F, Meune C, Rey G, Kahn A, Allione Y. Mortality profile of patients with rheumatoid arthritis in France and its change in 10 years. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017 Apr;46(5):537-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthri.2016.10.007>
 18. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lust M, Symmons DPM, et al. Mortality Trends in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Over 20 Years: Results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care & Research*. 2014 Aug 26;66(9):1296-301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22296>
 19. Dadoun S, Zebouni-Khorra N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29-33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.02.005>
 20. Mysiovska E, Davis JM, Croonen CS, Gabriel SE. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality. *Current Rheumatology Reports*. 2010 Jul 20;12(5):379-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-010-0117-y>
 21. Abateio L, Norma-Cortés J, Leon L, Jover JA, Fernandez-Guillerm B, Rodriguez-Rodriguez L. Influence of demographic and clinical factors on the mortality rate of a rheumatoid arthritis cohort: A 20-year survival study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016 Apr;45(5):533-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthri.2015.10.016>
 22. Ku JL, Imboden JB, Hou P, Ganz P. Rheumatoid Arthritis A Model of Systemic Inflammation Driving Atherosclerosis. *Circulation Journal*. 2009;73(6):977-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-09-0274>
 23. Peters MA, Symmons DPM, McCarty D, Dijkman BAC, Nicola P, Kivimäki T, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009 Sep 22;69(2):325-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.113696>
 24. Kivimäki T, Mänttä J, Aho EE, van Riel PLCM, Fansen J, Popp OJ. Cost-Effectiveness of Cardiovascular Screening in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2017 Jan;27:69(2):175-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22929>
 25. Choy E, Ganesalingam K, Semb AG, Sroka Z, Nurmawati M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology*. 2014 Jun 6;53(12):2143-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu224>
 26. Targatka-Szapnik B, Drelich-Zwoja A, Majdan M. The Relationship Between Carotid Intima-Media Thickness and the Activity of Rheumatoid Arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2011 Aug;17(5):249-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/rhu.0b013e318229200f>
 27. Mandel A, Schwarting A, Csernok E, Tóthfalusi K. Novel Surrogate Markers of Cardiovascular Risk in the Setting of Autoimmune Rheumatic Diseases: Current Data and Implications for the Future. *Frontiers in Medicine*. 2022 Jun 30;9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.820263>
 28. Aronau J, Meune C, Chevrier-Gobasac C, Dieude P, Borderie D, Lefevre G, et al. Inflammation and Disease Activity are Associated with High-Circulating Cardiac Markers in Rheumatoid Arthritis Independently of Traditional Cardiovascular Risk Factors. *The Journal of Rheumatology*. 2013 Dec 15;41(12):248-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130713>
 29. Solomon DH, Keener J, Curtis JR, Hochberg MC, Reed D, Tsao P, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010 May 5;69(11):1920-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.122226>
 30. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005 Apr 21;352(16):1685-95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejma043430>
 31. Holmskov G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 13;444(7121):860-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature05485>
 32. Rho YH, Chung CP, Deser A, Solas J, Asanuma Y, Sotka T, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009 Nov 15;61(11):1580-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.25609>
 33. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak JF, Peiri M, Gelber AC, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2011 Oct 28;63(11):3216-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30542>
 34. Maral A, Holmskov G, Mikkelsen M, Nyberg F, Tomling G, Frixell T, Alhedsson L, et al. Risk Factors for the Rapid Increase in Risk of Acute Coronary Events in Patients With New-Onset Rheumatoid Arthritis: A Nested Case-Control Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2015 Oct 28;67(11):2845-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30267>
 35. Solomon DH, Reed GW, Keener JM, Curtis JR, Farouk ME, Harold LR, et al. Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events. *Arthritis & Rheumatology*. 2015 May 25;67(8):1449-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30998>
 36. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak JF, Peiri M, Gelber AC, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2011 Oct 28;63(11):3216-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30542>
 37. Roubille C, Richer V, Staminio T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015 Jan 5;74(3):480-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206624>
 38. Roubille C, Richer V, Staminio T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015 Jan 5;74(3):480-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206624>
 39. Ljung L, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson LTH, Askling J. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016 Mar 16;75(2):2087-94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208995>
 40. Daini CI, Dony Y, Banach T, Daurès J-P, Combe B, Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012 Jan 20;71(6):862-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201148>
 41. Del Porto F, Laguna B, Lu S, Nottron I, Trimè F, Vitale M, et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007 May 9;46(7):1111-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez089>
 42. Dávila L, Pongrácz V, Mohamed EA, Szamosi S, Szucs G, Vancsa A, et al. A prospective, longitudinal monocentric study on laser Doppler imaging of microcirculation: comparison with macrovascular pathophysiology and effect of adalimumab treatment in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2019 Dec 19;40(12):415-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04503-5>
 43. Gualtierotti R, Ingrosso F, Boscolo M, Griffini S, Grotti E, Cugno M. Tocilizumab Effects on Coagulation Factor XIII in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Advances in Therapy*. 2019 Oct 25;36(12):3494-502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12225-019-11118-x>
 44. Ruiz-Limón P, Ortega R, Arias de la Rosa I, Abalos-Agüera M, Del Pozo S, Sanchez C, Jimenez-Gomez Y, et al. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Translational Research*. 2017 May;183:87-103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tr.2016.12.063>
 45. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warron C, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2019 Dec 27;72(1):31-40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.41050>
 46. Heberg SR, Shatt JL, Mhuus TR, Koen GG, Fleischmann R, Rivers JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 27;386(4):316-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejma2109927>