

# Клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей

Д.м.н. В.Н.Амирджанова

## Структура рекомендаций

- Общие рекомендации по ведению пациентов с РА, имеющих показания к эндопротезированию суставов
- Определение риска кардио-васкулярной патологии в периоперационном периоде
- Профилактика венозных тромбозов
- Профилактика перипротезных переломов
- Медикаментозная терапия в периоперационном периоде:
  - Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)
  - Глюкокортикоиды (ГК)
  - Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)
  - Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

## Общие рекомендации

**Цель хирургического лечения :** провести коррекцию деформаций, восстановить функцию сустава, улучшить качество жизни пациента, уменьшить боль, предотвратить дальнейшую деструкцию

1. Основная цель **предоперационной подготовки:** максимальное снижение активности заболевания, укрепление мышц нижних конечностей, обучение хождению на костылях , нормализация веса, профилактика сердечно-сосудистых осложнений и риска развития венозных тромбозов (уровень доказательности С)

*Комментарий :контроль за активностью заболевания должен основываться на стандартизованных количественных индексах, включающих клиничко-лабораторные признаки воспаления ( DAS28,RAPID-3) и оценку функционального состояния (HAQ)*

Поддержано рекомендациями APP [1,2] EULAR [3 ,4], Национальных ассоциаций ревматологов [5-20],

2. Ведение пациентов РА в периоперационном периоде должно проводиться совместно ревматологами, ортопедами-травматологами и врачами восстановительного лечения с привлечением при необходимости врачей других специальностей ( кардиологов, психологов) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (уровень доказательности С)

Поддержано рекомендациями EULAR [3], Национальных ассоциаций ревматологов [15], APP [1,2]

## Определение кардиоваскулярного риска

Цель: минимизация периоперационного риска сердечно-сосудистых катастроф

*Комментарий: при РА риск смертности от кардиоваскулярных осложнений увеличивается на 60% по сравнению с общей популяцией [21]. Уровень доказательности А.*

Пациенты с РА часто имеют безболевыми формы ишемической болезни сердца, что увеличивает риск нераспознанных инфарктов миокарда и внезапной смерти [22].

Следует учитывать следующие ключевые пункты, основанные на рекомендациях, адаптированных для пациентов с РА, СКВ, ПсА American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) [23]:

1. Ургентность планируемой операции
2. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности)
3. Присутствие традиционных кардиоваскулярных факторов риска

*Комментарии:*

*1. Если операция должна быть выполнена по жизненным показаниям, проведение оценки кардиоваскулярного риска не рекомендуется.*

*2. Перед проведением операции рекомендуется коррекция терапии у пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярную патологию для стабилизации артериальной гипертензии, нестабильного коронарного синдрома, лечения сердечной декомпенсации, аритмии и проведение хирургического лечения тяжелых пороков сердца (критического аортального стеноза и тяжелой митральной регургитации). Одна из задач перед оперативным лечением - исключить обострение заболеваний коронарных артерий, и критических пороков сердца, которые могут существенно затруднить проведение операции, даже если эндопротезирование крайне необходимо.*

*3. Рекомендуется тщательное изучение анамнеза пациента для исключения ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, поражения почек (при уровне креатинина в крови  $\geq 2$  мг/дл).*

*Наличие у пациента РА, ПсА, СКВ являются сами по себе факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [24, 25, рекомендации EULAR].*

*При планировании эндопротезирования пациенты с РА, имеющие умеренный риск, определенный по традиционным факторам риска, должны профилактически получать бета-блокаторы или пройти неинвазивные кардиологические тесты.*

## Профилактика инфекционных осложнений

Санация очагов инфекции (консультации стоматолога, гинеколога, уролога, дерматолога)

## Антиревматическая терапия в периоперационном периоде

Цель: уменьшение активности заболевания, повышение уровня гемоглобина

*Комментарии:* не существует единых стандартов по ведению больных с РА в периоперационном периоде. Подход должен быть **индивидуальным** в каждом конкретном случае с учетом типа операции, сопутствующих заболеваний, риска инфекционных осложнений и венозных тромбозов, дозы и длительности приема ГК, БПВП, ГИБП и соотнесен с риском обострения заболевания при отмене терапии.

### **Глюкокортикоиды**

Применение преднизолона ассоциируется с высоким риском инфекционных осложнений, сравнимым с применением БПВП и ГИБП [26].

*Рекомендации:* необходимо минимизировать дозу ГК в периоперационном периоде ( преднизолон <10 мг в сутки или его эквивалент ) [27]

*Комментарий:* доза преднизолола менее 10 мг сут оказывает нейтральный эффект на общий риск инфекционных осложнений.

*Периоперативное использование высоких доз ГК недопустимо. При невозможности снизить дозу ГК необходимо определение стимулирующего теста на адренокортикотропный гормон, если высокая доза ГК применялась более 12 недель [28].*

### **Остеопороз**

Наиболее частое осложнение РА и результат хронического воспаления и длительного применения ГК.

*Комментарии:* хрупкость костной ткани определяет выбор тактики оперативного лечения и тип эндопротеза ( бесцементное, цементное), величину ножки эндопротеза и необходимость пластики вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава.

*Перипротезные переломы - наиболее частое послеоперационное осложнение, связанное с остеопорозом и требующее реэндопротезирования.*

*Рекомендуется* как минимум за 6 месяцев до проведения эндопротезирования суставов применение препаратов кальция и витамина Д3 и продолжение их приема не менее 1 года после операции. Назначение бисфосфонатов возможно через 90 дней после оперативного лечения (нет доказательств эффективности в более ранние сроки назначения)

### **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в периоперационном периоде**

НПВП являются эффективными средствами для купирования боли и воспаления у пациентов с РА в периоперационном периоде.

*Комментарий*

*НПВП следует использовать с учетом известных для этого класса препаратов желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых факторов риска. Низкие дозы аспирина увеличивают риск послеоперационных кровотечений в 1,5 раза и в 3,4 раза в комбинации с клопидогрелем у больных, получающих профилактику сердечно-сосудистых заболеваний [29,30]*

**Рекомендации:** у пациентов с низким риском сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется отменить эти препараты за 7-10 дней до операции [31] У пациентов с высоким риском ( имеющих в анамнезе аорто-коронарное шунтирование, стентирование) следует оценить риски индивидуально [32,33,34] с привлечением кардиологов, анестезиологов, гематологов.

### **Венозные тромбозы**

В 50% случаев после выписки из стационара отсутствие профилактики приводит к развитию симптоматического тромбоза глубоких вен после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. Около 80% тромбозов глубоких вен протекают без клинических проявлений [57, 58].

**Рекомендации:** всем пациентам перед операцией необходимо проведение УЗДГ вен нижних конечностей, повторное обследование – перед «вертикализацией» пациента после операции и перед выпиской из стационара.

За 10-14 дней до операции пациенты, получающие антагонисты витамина К (варфарин) должны быть переведены на низкомолекулярные гепарины под контролем коагулограммы:

- перед началом введения низкомолекулярных гепаринов – клинический анализ крови + тромбоциты, биохимический анализ крови для исключения почечной недостаточности (креатинин)
- через 5-7 дней введения гепарина – повторный контроль тромбоцитов (для исключения гепарин-индуцированной тромбоцитопении).

### **Послеоперационный период:**

Ранняя активизация больного, упражнения для нижних конечностей с обязательным вовлечением мышц голени, эластичное бинтование или использование специального трикотажа (гольфы, чулки) не менее 60-90 дней со дня операции.

- Дабигатрана этексилат ( Прадакса ) - прямой селективный ингибитор тромбина
- первая доза 110 мг через 1-4 часа после операции
- со 2 суток – 220 мг ( 2 по 110 мг капсулы однократно в день), у лиц старше 75 лет 150 мг ( 2 капсулы по 75 мг ), длительность приема не менее 35 дней
- отсутствие необходимости индивидуального подбора дозы и лабораторного контроля ( одобрен Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) для тромбопрофилактики после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава [59])

или

Ривароксабан ( Ксарелто) – прямой селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха – 10 мг через 6- 10 часов после операции, далее 1 раз в сутки по 10 мг не

менее 35 дней.

## Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)

### Метотрексат (МТ)

*Комментарий:*

*МТ – наиболее часто применяемый препарат базисной терапии у пациентов с РА как в монотерапии, так и в комбинации с другими БПВП и ГИБП. В проспективном исследовании Glennan D.M не было выявлено риска увеличения инфекционных осложнений у пациентов, продолживших прием МТ периоперационно, такие факторы риска как сахарный диабет и терапия глюкокортикоидами имели большее значение. Обострение РА возникло у 8% больных, которые прекратили прием МТ за 2 недели до операции и ни у одного пациента, продолжившего прием. Такие же результаты получены в других исследованиях при применении небольших доз МТ ( не более 15 мг в неделю) [36]. Исследования, проведенные в ФГБУ «НИИР» РАМН подтверждают эти данные [37].*

Продолжение приема МТ в периоперационном периоде не увеличивает риск инфекционных послеоперационных осложнений [35] (уровень доказательности В)

**Рекомендации:** метотрексат не должен отменяться в периоперационном периоде. При недостаточной эффективности перорального приема МТ пациенты должны быть переведены на подкожное введение метотрексата как минимум за 3 месяца до оперативного лечения.

## Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в периоперационном периоде

ГИБП - новая возможность контроля воспаления при РА как в монотерапии (этанерцепт, тоцилизумаб, адалимумаб), так и в комбинации с МТ.

В настоящее время нет доказательств влияния всех групп ГИБП на постоперационные осложнения. Исследования касаются только ингибиторов ФНО-альфа и тоцилизумаба. Ревматологические ассоциации разных стран рекомендуют прерывать терапию ГИБП перед оперативным лечением, сроки прекращения лечения основываются на периоде полувыведения препарата.

Нарастание частоты инфекционных осложнений и замедление заживления послеоперационной раны при применении ингибиторов ФНО-альфа отмечено в 2 –х исследованиях [38,39]. Анализ субгрупп пациентов Британского регистра биологических препаратов (British Biologics Register) также показал увеличение риска инфекционных осложнений у пациентов, получающих ингибиторы ФНО-а [40].

В 5 исследованиях [41-45] получены **противоположные результаты**: не было выявлено специфических неблагоприятных реакций после оперативного лечения. Периоперативное применение ингибиторов ФНО-а не являлось фактором риска развития инфекционных осложнений. Не получено доказательств связи инфекционных осложнений при применении или прекращении введения ингибиторов ФНО-а в периоперационном

периоде. Не выявлено их влияния на заживление послеоперационной раны, показана возможность повышения уровня гемоглобина за счет уменьшения активности заболевания.

Фармакокинетические исследования показали, что для полного выведения препаратов необходимо 5 периодов их полувыведения [46].

**Французское общество ревматологов (French Rheumatology Society)** рекомендует отменить ингибиторы ФНО-а за 2 периода полувыведения препарата перед операцией (при операциях в стерильной среде – катаракта) и за **5 периодов** полувыведения при операциях тотального эндопротезирования [47.]

В исследовании Ruysen-Wittrand A [48] отмечено увеличение риска тромбозов и негативное влияние на скорость заживления послеоперационной раны.

При отмене ингибиторов ФНО-а за 5 периодов полувыведения препарата (как рекомендовано Ассоциацией ревматологов Великобритании [49] и Нидерландов [50] не было выявлено различия между пациентами, которые прекратили лечение ингибиторами ФНО-а за 5 периодов полувыведения препарата до операции и теми, кто прекратил лечение непосредственно перед операцией или не прекращал лечение совсем

*Комментируя результаты всех исследований применения ингибиторов ФНО-а при операциях на суставах следует отметить, что все они были ретроспективными, имели разные критерии оценки исходов, различные типы оперативного лечения, включали неоднородные группы больных разными ревматическими заболеваниями суставов при выполнении не только эндопротезирования крупных суставов, но других ортопедических операций. В основном оценивались инфекционные осложнения, заживление операционной раны, в единичных случаях - раннее возникновение венозных тромбозов. Включались пациенты с различной рентгенологической стадией заболевания и активностью, длительность применения ГИБП и т.д. Практически не обращалось внимания на влияние прекращения лечения ГИБП перед операцией на рецидив воспаления, длительность и эффективность реабилитационного периода, решение проблем с ранней мобилизацией пациентов, исследований стоимости лечения и риска смертности.*

*Прекращение введения ингибиторов ФНО-а за 5 периодов полувыведения препаратов в настоящее время **не доказано** и является неосуществимым на практике [49] из-за вероятности обострения РА.*

### **Рекомендации ревматологических обществ разных стран по периоперационному ведению пациентов с РА на терапии ингибиторами ФНО-а**

**Рекомендации Британского общества ревматологов (British Society for Rheumatology [49]) и Японской Коллегии ревматологов [52] (Japanese College of Rheumatology)** : отмена инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба за 2-4 недели до операции и возобновление терапии после заживления раны, если нет признаков инфекции через 4 недели для инфликсимаба и через 2-4 недели для этанерцепта и адалимумаба.

**Рекомендации Клиники Мейо (США):** отменить введение одной дозы препарата перед операцией и возобновить терапию после заживления послеоперационной раны при отсутствии признаков инфекции через 1-2 недели [51].

**Рекомендации АСР :** отмена препаратов как минимум за 1 неделю до операции и

возобновление через 1 неделю после операции (в зависимости от типа хирургического вмешательства [8]).

**Рекомендации Японской Коллегии ревматологов [56] по периоперационному ведению пациентов с РА на терапии ингибиторами к рецепторам интерлейкина-6 (тоцилизумабом)**

*Комментарии:*

*В 2012 г. опубликованы результаты 3 мультицентровых ретроспективных исследований [53,54, 55] по применению тоцилизумаба у пациентов РА с различными ортопедическими операциями. Проведено 89 эндопротезирований крупных суставов, у больных РА, получивших в среднем 13 инфузий тоцилизумаба до операции, период отмены препарата составил 21 день, возобновление терапии в послеоперационном периоде проводилось в среднем через 22,5 дней. Выявлено 1,9 % инфекционных осложнений, удлинение сроков заживления послеоперационной раны у 12,4 % больных, которые ассоциировались с приемом ГК (OR=5,49), а не с введением тоцилизумаба. Риск обострения РА после операции был выше у пациентов с предшествующей терапией ингибиторами ФНО-α (OR=2,88) и с удлинением сроков возобновления терапии тоцилизумабом в послеоперационном периоде (R= 1,03) с 19 до 26 дней*

**Рекомендации:** терапию тоцилизумабом следует возобновить сразу после заживления послеоперационной раны при отсутствии признаков инфекции.

### **Рекомендации Ассоциации Ревматологов России:**

#### ***Ингибиторы ФНО-α***

*Операцию следует планировать, пропустив 1 введение ингибиторов ФНО-α: через 4 недели после последней инфузии инфликсимаба, через 2 недели после введения адалимумаба, этанерцепта, цертолизумаба-пэгол, голимумаба. Возобновить терапию через 4 недели после операции при условии хорошего заживления раны и отсутствии признаков инфекции*

#### ***Ритуксимаб***

*Данные рандомизированных клинических исследований отсутствуют. Проведение операции возможно через 6 месяцев после введения ритуксимаба. Повторный курс при необходимости проводить через 4 недели после операции при условии хорошего заживления раны и отсутствии признаков инфекции.*

#### ***Тоцилизумаб***

*Эндопротезирование суставов следует планировать через 14 дней после последней инфузии тоцилизумаба. Возобновить терапию сразу после операции при условии хорошего заживления раны и отсутствии признаков инфекции.*

## Литература

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. Издательство «Алмаз», Москва, 2006, 118 стр.
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of a an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-637
4. Smolen JS, Lamdewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-975.
5. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66: 34-45
6. Luqmani R, Hennel S, Estrach C, et al., on Behalf of the British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first 2 years). *Rheumatology* 2006; 45:1167-1169
7. Luqmani R, Hennel S, Estrach C, et al., on Behalf of the British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology* 2009; on line.
8. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying ant rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 762-784
9. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care&Research* 2012; 64: 625-639.
10. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol*, 2011.
11. Cardiel MH. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45 (Suppl 2) : ii7-ii22.
12. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults: NICE clinical guidance 79; 2009. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from:<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>
13. The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guidelines for diagnosis and management of early rheumatoid arthritis; 2008. [Internet. Accessed July 14, 2011.]

Available from: [www.healthnetworks.health.wa.gov.au/docs/Clinical\\_guidelines\\_Rheumatoid\\_Arthritis.pdf](http://www.healthnetworks.health.wa.gov.au/docs/Clinical_guidelines_Rheumatoid_Arthritis.pdf); [http://www.racgp.org.au/guidelines/musculoskeletal\\_diseases](http://www.racgp.org.au/guidelines/musculoskeletal_diseases)

14. Baecklund E, Forsblad d'Elia H, Turesson K. Guidelines for the pharmaceutical management of rheumatoid arthritis Swedish Society of Rheumatology, April 14, 2011. <http://www.svenskreumatologi.se/index2.htm>
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis: SIGN Publication No. 48 2000; [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/48/index.html>
16. Spanish Society of Rheumatology. Update of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2010;6:23-36.
17. da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 135-174.
18. Ataman S, Borman P, Evcik D, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Turkish League Against Rheumatism. *Turk J Rheumatol* 2011;26: 273-294
19. Mok CC, Tam LS, Chan TH, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 303-312.
20. Fonseca JE, Bernardes M, Canhao H, et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis – October 2011 update. *Acta Reumatol Port* 2011; 36: 385-388.
21. Meune C., Touze E., Trinquart L., Allonore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48, 1309-1313)
22. Maradit-Kremers H. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 402-411)
23. Fleisher L., et al ACC/AHA guidelines on perioperative evaluation and care for noncardiac surgery : executive of summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, 1707-1732)
24. Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A., Nurmohamed M.T. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Sem. Arthr Rheum.*, 2004, 34, 585-592
25. Lindhardsen J et al. The task of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70, 929-934)
26. Smitten A.L. et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheum.*, 2008, 35, 387-393)
27. (Smitten A.L., Minder C.E., Frey F.J. Risk of infectious in patients with rheumatoid arthritis *Rev. Infect. Dis.*, 1989, 11, 954-963)
28. Kirvan J.R., et al. The effect of therapeutic glucocorticoids on the adrenal response in a randomized controlled trial in patient with rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum.*, 2006, 54, 1415-1421
29. Payne D.A. Et al. Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. *J. Vasc. Surg.*, 2002, 35, 1204-1209

30. Burger W., Chmnitius J. M., Kneissl G.D., Rucker G. Low dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risk with its continuation- review and meta-analysis. *J.Intern.Med.*,2005,257, 399-414
31. Douketis J.D. et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8 Edition ) *Chest*, 2008,133 (6 suppl.),299-339
32. Iakovou I. Et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAM A*,2005,293,2126-2130
33. Abualsaud A.O., Eisndsenberg M.J. Perioperative management of patients with drug-eluting stends. *JACC Cardiovasc.Interv.*,2010,3,131-142
34. Munster T., Furst D.E. Pharmacotherapeutic strategies for disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) combinations to treat rheumatoid arthritis. *Clin.Exp.Rheumatol.*,1999,17,(6suppl,18) 29-36
35. Glennan D.M. Et al. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann. Rheum.Dis.*,2001,60,214-217
36. Murata K. et al. Lask of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod.Rheum.*,2006,16,14-19
37. Савенкова Н.А. Амирджанова В.Н., Макаров С.А., Логунов А.Л., Макаров М.А., Коломацкий В.В, Горячев Д.В. Отменять ли базисную терапию больным ревматоидным артритом перед эндопротезированием суставов? *Научно-практическая ревматология*. 2011, 3, 46-50.
38. Kawakami et al. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers: perioperative interruption of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers decreases complications? *Rheumatology*, 2010,49,341-347
39. Giles J.T. Et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthr.Care Res.*, 2006,55,333-337)
40. Dixon W.G., et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in RA patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr.Rheum.*,2006,54,2368-2376)
41. Hirano Y/ et al Influences of anti-tumor necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin.Rheumatol.*, 2010,29,495-500
42. Den Broeder A.A. et al Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J.Rheumatol.*,2007,34,689-695
43. Nalwalkar S.C., Grennan D.M., Gray J., Johnson P., Hayton M.J. Tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint diseases undergoing elective orthopedic surgery. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005,64,650-651
44. Wending D. et al Surgery in patients receiving anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment in rheumatoid arthritis : an observational study on 50 surgical procedures *Ann. Rheum. Dis.*,2005,64,1378-1379
45. Bibbo C, Goldberg J.W. Infectious and healing complications after elective orthopedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor inhibition therapy. *Foot Ankle Int.*, 2004, 25,331-335)

46. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J. Rheumat. suppl.* 2005, 74, 13-18.
47. <http://www.CRI-net.com>.
48. Ruysen-Wittrand A. Et al. Complications rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers. *Clin. Exp. Rheum.*, 2007, 25, 430-436
49. Ledingham J., Deighton C. Update of the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF  $\alpha$  blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology*, 2005, 44, 157-63
50. Dutch Society for Rheumatology. Medicines: the application of TNF blockade in the treatment of rheumatoid arthritis, 2003, [online] [www.nvr.nl](http://www.nvr.nl)
51. Akkara B.M., Bongartz T. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. *Reviews. Nature Review. Rheumatology*, 2012, 8, 32-41
52. Koike R., Takeuchi T., Eguchi K., Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.*, 2007, 17, 451-8)
53. Hirao M., Hashimoto J., Tsuboi H et al. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68 (5), 654-7
54. Hiroshima R., Kawakami K., Iwamoto T et al. Analysis of C-reactive protein levels and febrile tendency after joint surgery in rheumatoid arthritis patients with perioperative 4-week interruption of tocilizumab/ *Mod Rheum.*, 2011, 21 (1), 109-11
55. Monomara S., Hashimoto J., Tsuboi H et al. Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre Tocilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. *Mod. Rheumatol.*, published online, 10 June, 2012
56. Koike R., Harigai M., Atsumi T., Amano K et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis/ *Mod Rheumatol.*, 2009, 19 (4), 351-7
57. Lethen H, et al. *Am J Cardiol.* 1997;80:1066-1069.
58. Sandler DA, et al. *J R Soc Med.* 1989;82:203-205
59. Stangier J, *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285-95