

Проблема безопасности базисных и биологических препаратов .

Ю.В.Муравьев по поручению группы экспертов АРР.

Общие рекомендации.

Специфическая(определенная) цель фармакотерапии РА(планируемый результат) -предотвращение развития (или уменьшение) случаев лекарственно индуцируемой патологии.(Уровень доказательности С).

Комментарий. Безопасность лекарственного средства - характеристика лекарственного средства , основанная на сравнительном анализе его эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью(Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г №61-ФЗ). Проблѐма (др.-греч. *πρόβλημα*) это вопрос, который создаѐт неопределѐнность, затруднение, т.е. не имеющий однозначного ответа. Анализ литературы позволяет выделить следующие ,бросающиеся в глаза ,вопросы безопасности ,затрудняющие применение БПВП и ГИБП:в периоперативный период; при латентном туберкулезе; связанные с проведением оптимальной вакцинации и стратегией лечения РА у больных с злокачественными новообразованиями в анамнезе или текущими [1]

Рекомендация 1.Периоперативное лечение МТ может быть безопасно продолжено у больных РА, подвергшихся избирательной ортопедической операции(уровень доказательности А) .

Комментарий. Риск периоперативной инфекции и замедления заживления может повышаться в период лечения БПВП и ГИБП ,однако отмена этих препаратов может вызвать обострение и ухудшить течение реабилитационного периода , поэтому рекомендуется не прерывать лечения, если больной получает МТ [2-4]. Крупное РКИ больных РА, подвергшихся ортопедическому лечению, обнаружило низкую частоту послеоперационных осложнений, включая инфекции,среди продолжавших лечение МТ (2 из 88 2%), по сравнению с отменившими

его (11 из 77 15%) и реже обострения через 6 недель после операции,соответственно 0% и 8%[5]. Сходные данные получены еще в одном РКИ и ретроспективном когортном исследовании [6,7]. Только в двух небольших когортных исследованиях наблюдалось увеличение риска локальной инфекции у больных РА,продолжавших лечение МТ,по сравнению с отменившими его до ортопедического вмешательства [8,9].

Поддержано рекомендациями Британской ассоциацией ревматологов [3].

Препятствий для внедрения – нет.

Рекомендация 2. ГИБП следует отменить до хирургического вмешательства. Время для приостановки лечения определяют с учетом индивидуальных особенностей больного ,характера операции и фармакокинетики лекарственного препарата(табл.). Применение ГИБП после операции можно возобновить при отсутствии данных за инфекции и удовлетворительном заживлении раны (уровень доказательности С).

Комментарий.

Имеющиеся в печати практические рекомендации указывают на необходимость отменить ингибиторы ФНО-а, абатацепт и тоцилизумаб за 1-8 недель до оперативного лечения[10-16]. Для ритуксимаба это период времени составляет не менее 6 месяцев, и может быть увеличен до нормализации количества периферических В-клеток [17]. Следует учитывать фармакокинетические свойства ГИБП [14,15,18,19,16].Важную роль играет характер операции [20]. Например в «стерильном окружении» (удаление катаракты), ингибиторы ФНО-а следует отменить на два периода полувыведения, а при «септическом окружении» (операция на толстом кишечнике) этот промежуток увеличивается до пяти периодов полувыведения.

Таблица

Средние периоды полувыведения ГИБП($T_{1/2}$),дни

	$T_{1/2}$	$2 T_{1/2}$	$5 T_{1/2}$
Этанерцепт (ЭТН)	4.3	8.6	21.5
Адалимумаб (АДА)	14	28	70
Инфликсимаб (ИНФ)	8–10	□ 16–20	40–50
Голимумаб (ГОЛ)	12	24	60
Цертолизумаб (ЦТЗ)	14	28	70
Ритуксимаб (РТХ)	21	42	105
Абатацепт (АБАТ)	13	26	65
Тоцилизумаб (ТЦЗ)	13	26	65

Лечение ГИБП возобновляется после оперативного вмешательства, при хорошем заживлении и отсутствии данных за инфекцию [10-12,14-16,18]. Ряд исследователей считают, что лучше это делать через 10-14 дней после операции [21,22]. В большом ретроспективном когортном исследовании (768 больных РА и 1219 ортопедических операций) установлено нарастание случаев инфекции у продолживших лечение ингибиторами ФНО-а (ОШ 1,5 95 ДИ 043-5,2) [23]. Инфицирование раны произошло у 4%(41/1023) больных не получавших ГИБП, 5,8%(8/92) - отменивших его и 8,7%(6/104) - продолживших лечение им. В другом ретроспективном когортном исследовании(91 больной РА, подвергшийся ортопедическим операциям) отмечено значительное увеличение числа случаев периоперативного инфицирования среди получавших ингибиторы ФНО-а ,по сравнению с не получавшими их(ОШ 5,3 95% ДИ 1,1-24,9)[24].

Поддержано рекомендациями ACR [16] и Испанской ассоциации ревматологов [19].

Препятствий для внедрения –нет.

Рекомендация 3. До начала лечения ингибиторами ФНО-а, абатацептом и тоцилизумабом следует проводить скрининг на латентную туберкулезную инфекции (ЛТИ) - потенциального риска реактивации туберкулеза, включающий анамнез, эпидемиологические факторы риска, врачебный осмотр, туберкулиновую кожную пробу (Манту), Р-графию грудной клетки (уровень доказательности В).

Комментарий. ФНО-а играет центральную роль в защите человека от туберкулеза, образовании гранулемы и распространении болезни [25]. Kean et al. впервые сообщили о росте реактивации ЛТИ у больных РА, описав 70 случаев развития туберкулеза в период лечения ИНФ (у 57 % внелегочного и у 25% диссеминированного) [26]. В ряде национальных регистров сообщается о повышении числа случаев возникновения туберкулеза у больных РА, лечившихся ингибиторами ФНО-а по сравнению с не лечившимися ими и общей популяцией [27-36]. При этом риск выше среди получающих ИНФ и АДА, нежели ЭТЦ [30,34]. В настоящее время нет «золотого стандарта» для диагностики ЛТИ. Туберкулиновая проба (проба Манту) считается положительной, если индурация (папула) > 5 мм. [37]. Однако этот тест имеет ряд ограничений, включая ложно положительные результаты у больных инфицированных нетуберкулезными микобактериями или у БЦЖ вакцинированных.; и ложно отрицательные – у больных РА, получающих иммунодепрессанты или с кожной анергией [38]. В опубликованных рекомендациях имеются указания относительно обязательного проведения скрининга на ЛТИ до начала лечения ИНФ ([10-15;18,19,21,39,40], АБАТ [10,16,18,19,39,40], ТЦЗ [10,14,18,22,40], РТХ [10,16,40], хотя имеются указания на то, что при назначении РТХ систематический скрининг не обязателен [10,39,41]. В исследованиях больных леченых ЭТЦ, ИНФ, АДА,

риск реактивации туберкулеза по сравнению с больными не получавшими ингибиторы ФНО-а, колебался от 4 (95% ДИ 1,3-12) для Шведского регистра [27] до 5,8(95 ДИ 2,5-15,4) для Испанского регистра[31].Риск реактивации туберкулеза при лечении АБАТ и ТЦЗ неизвестен, поскольку больные включались в исследование после проведения скрининга на ЛТИ[14,15]. Лечение РТХ не увеличивало риск развития туберкулеза у больных лимфомой [17] .

Поддержано рекомендациями EULAR [42] и Британской торакальной ассоциации[43].

Препятствий для внедрения – нет

Рекомендация 4. Квантифероновый тест может быть применен для идентификации ложно положительной пробы Манту у БЦЖ вакцинированных больных и при отсутствии эпидемиологических факторов риска.(Уровень доказательности Д).

Комментарий. Квантифероновый тест имеет сходную с пробой Манту чувствительность, но более высокую специфичность [44]. Данные об отдаленных наблюдениях больных с положительным квантифероновым тестом отсутствуют. Ложно отрицательные результаты могут наблюдаться при проведении как пробы Манту, так и квантиферонового теста [39].

Препятствие для внедрения – высокая стоимость квантиферонового теста.

Рекомендация 5. Любой больной с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ) должен быть обсужден в плане профилактического туберкулоstaticкого лечения (Уровень доказательности В).

Комментарий. Одни нормативные документы рекомендуют назначить лечение любому больному с ЛТБИ [13,14,20]. Другие – только при наличии эпидемиологических факторов риска, положительных туберкулиновых

пробах или рентгенологических признаках перенесенного туберкулеза [16,19,40,45,46]. Третьи - только при положительной туберкулиновой пробе или рентгенологических признаках [22]. При этом следует учитывать риск реактивации туберкулеза и риск неблагоприятных реакций ,связанный с профилактическим лечением[10,11].

Поддержано рекомендациями EULAR [42], канадскими стандартами по туберкулезу[37],британским торакальным обществом [43].

Препятствия для внедрения – своевременное обращение к специалисту(фтизиатру).

Рекомендация 6. Лечение ГИБП следует начинать через 1-2 мес после начала туберкулостатической профилактики ЛТБИ.(Уровень доказательности В).

Комментарий.В одних документах указано,что этот период должен быть не менее 3 недель [14,15,20,22] , в других – по крайней мере месяц[10,11,13]. Только в одном документе отмечено, что ГИБП могут быть назначены одновременно с туберкулостатической профилактикой, но формально это не считается рекомендацией [21]. В целом, ожидание 1-2 месяца считается обоснованным, поскольку большинство неблагоприятных реакций , связанных с лечением изониазидом возникает в течение этого периода времени.

Поддержано международным консенсусом[39].

Препятствия для внедрения нет.

Рекомендация 7. Всем больным РА рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококка до начала лечения БПВП и ГИБП. Вакцинация против гепатита В обсуждается в группах высокого риска. Вакцинация против herpes zoster назначается больным в возрасте 60 лет и старше(Уровень доказательности В).

Комментарий. Согласно документам EULAR статус вакцинации рекомендуется РА, оценить у всех больных при исходном исследовании [47]. Французские исследователи рекомендуют до назначения ГИБП обеспечить больных РА всеми показанными вакцинами в соответствии с современными требованиями [14,15,17,20]. В 12 документах рекомендуется проводить вакцинацию против гриппа и пневмококка всем больным РА [11,14,15,16,19,20,45-48], а в одном – только больным в возрасте старше 65 лет[22]. Иммунизация против гепатита В рекомендуется только больным при наличии факторов риска [16,19,41,42,46]. В одном документе подчеркивается необходимость вакцинации всех больных РА против herpes zoster [47].

Поддержано рекомендациями EULAR[47].

Препятствия для внедрения – нет

Рекомендация 8. Инактивированные(грипп,пневмококк,гепатит В) вакцины следует применять до начала лечения метотрексатом и/или ГИБП, поскольку эти препараты могут ослаблять иммунный ответ (Уровень доказательности В).

Комментарий. Предпочтительнее инактивированные вакцины вводить до начала иммуносупрессивного лечения, но если необходимо ,то это можно сделать и во время иммуносупрессивного лечения [10,14,15,17,20,39,47]. Имеется указание, что такую вакцинацию следует проводить не менее ,чем за 2 недели до начала лечения АБАТ[15] или ТЦЗ[14], строго – до назначения РТМ[17,39,46-48], желательно за 4 недели[17,48].

Поддержано рекомендациями EULAR[47].

Препятствия для внедрения – нет.

Рекомендация 9. Живую вакцину следует применять по крайней мере за 2 недели,а в идеале за 4 недели до начала лечения ГИБП.Больным

,получающим лечение следует отменить ГИБП на соответствующий интервал времени, основанный на фармакокинетических свойствах(табл.).Вакцина herpes zoster может быть назначена больным ,получающим метотрексат (≤ 25 мг/нед) и или низкие дозы ГК (< 20 мг/сут). (Уровень доказательности Д).

Комментарий. Во всех опубликованных документах делается акцент на рекомендацию не применять живую ослабленную вакцину больным получающим ГИБП[10-15,17,16,19,20,39,46,47]. Рекомендуемый минимальный интервал между вакцинацией и началом применения ГИБП различен:минимум 4 недели до назначения ингибиторов ФНО-а[11,12,36], 3 недели – до назначения АБАТ и ТЦЗ [20],а в идеале 4 недели[14,15] и 4 недели до первой инфузии РТМ[17].Если больные получают ГИБП ,то перерыв в лечении для проведения вакцинации зависит от применяемого препарата, до пяти периодов полувыведения для ингибиторов ФНО-а[20],АБАТ[15] и ТЦЗ[14] и один год после последней дозы РТМ, хотя достаточным может быть и 6 месяцев[17].В ряде документов рекомендуется шестимесячный перерыв при лечении ИНФ , 2-3 недели – ЭТН [11,12,46] и 3 месяца – АБАТ[39].

Поддержано рекомендациями EULAR[47].

Препятствия для внедрения – своевременное обращение к специалисту(инфекционисту).

Рекомендация 10.В целом, больным РА и активными злокачественными новообразованиями лечение БПВП и ГИБП отменяется пока они получают химиотерапию и радиотерапию. Решение о лечении принимается совместно с онкологом и больным.(Уровень доказательности Д).

Комментарий. Имеется указание на то, что при возникновении злокачественного новообразования у больного РА, следует отменить все БПВП, за исключением аминохинолиновых препаратов,солей золота и

сульфасалазина[21]. При текущих злокачественных новообразованиях не рекомендуется применять ГИБП[10,14,15,17,20,45].

Поддержано консенсусом рекомендаций.

Препятствия для внедрения – своевременное обращение к онкологу.

Рекомендация 11. Больным РА с лимфомой в анамнезе можно применять аминохинолиновые препараты, сульфасалазин и РТМ. Лечение ингибиторами ФНО-а – не рекомендуется. Другие БПВП и ГИБП следует назначать с осторожностью.(Уровень доказательности С).

Комментарий. Как лефлуномид, так и метотрексат противопоказаны, если лимфопролиферативные заболевания диагностированы и пролечены в течение 5 последних лет [16]. Все имеющиеся документы не рекомендуют применение ингибиторов ФНО-а при наличии лимфомы в недавнем анамнезе [10-13,16,20,39,45].

Поддержано консенсусом рекомендаций

Препятствия для внедрения нет.

Рекомендация 12. У больных РА с немеланомным раком кожи в анамнезе можно применять БПВП. ГИБП следует назначать с осторожностью.(Уровень доказательности С).

В имеющихся документах рекомендаций не приводится, но сообщается, что заключение о нарастании риска при лечении ингибиторами ФНО-а – противоречиво[10,39].

Поддержано консенсусом рекомендаций

Препятствия для внедрения нет.

Рекомендация 13. Больные РА ,имеющие в анамнезе солидное злокачественное новообразование , могут применять БПВП, Лечение ГИВП следует проводить с осторожностью.(Уровень доказательности С).

В литературе нет информации о противопоказаниях для применения БПВП у больных РА с солидным злокачественным новообразованием в анамнезе. В ряде документов указано,что лечение ингибиторами ФНО-а можно обсуждать с онкологом после 5-ти летнего периода излечения солидного злокачественного новообразования[20,21], обращая особое внимание на злокачественные новообразования с высоким риском метастазирования(например,молочных желез)[20]. РТМ не повышает риск развития солидных злокачественных новообразований [10,12,39].

Поддержано консенсусом рекомендаций

Препятствия для внедрения нет.

Литература

1. Bykerk V.P., Schieir O., Akhavan P. et al. Emerging issues in pharmacological management of rheumatoid arthritis: results of a national needs assessment survey identifying practice variations for the development of canadian rheumatology association clinical practice recommendations. *J. Rheumatol.*, 2012,39,1555-8.
2. Chakravarty K., McDonald H., Pullar T. et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology*, 2008,47,924–5
3. Luqmani R., Hennell S., Estrach C. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology*, 2009,48,436–9.
4. Visser K., Katchamart W., Loza E. et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: Integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009,68,1086–93.
5. Grennan D.M., Gray J., Loudon J., Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001,60,214–7
6. Sany J., Anaya J.M., Canovas F. et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1993,20,1129–32.
7. Murata K., Yasuda T., Ito H. et al. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod. Rheumatol.*, 2006,16,14–9.

8. Bridges S. Jr., Lopez-Mendez A., Han K.H. et al. Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 984–8.
9. Carpenter M.T., West S.G., Vogelgesang S.A., Casey Jones D.E. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics*, 1996, 19, 207–10.
10. Australian Rheumatology Association. Updated recommendations for the use of biological agents for the treatment of rheumatic diseases. Sydney: Australian Rheumatology Association; 2010. [Internet. Accessed April 2, 2012.] Available from: <http://www.rheumatology.org.au/downloads/FINAL-biological-recommendations060111.pdf>
11. Devlin J., Ramakrishnan S.A., Fitzgerald O. for the Irish Society for Rheumatology (ISR). Guidelines for prescribing TNF alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis. 2005.
12. Ledingham J., Deighton C. Update on 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.
13. Mok C.C. Consensus on the use and monitoring of anti-TNF-alpha therapies for rheumatic diseases in Hong Kong 2005. *APLAR. J. Rheumatol.*, 2006, 9, 175–80.
14. Pham T., Claudepierre P., Constantin A. et al. Tocilizumab: Therapy and safety management. *Joint Bone Spine*, 2010, 77, Suppl 1, S3–100.
15. Pham T., Claudepierre P., Constantin A. et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine*, 2009, 76, Suppl 1, S3–S55.
16. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic

disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis [review]. *Arthritis Care Res* .,2008,59,762–84.

17. Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, et al. Rituximab (MabThera) therapy and safety management. Clinical tool guide. *Joint Bone Spine* 2008;75 Suppl 1:S1–99.

18. Royal College of Nursing (RCN). Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis: Guidance for rheumatology practitioners. London: Royal College of Nursing; 2009.

19. Spanish Society of Rheumatology. Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatologia Clinica* 2010;6:23–36.

20. Pham T, Claudepierre P, Deprez X, et al. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Societe Francaise de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine*, 2005,72, Suppl 1,S1-58.

21. Spanish Society of Rheumatology. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Sociedad Espanola de Reumatologia; 2007. [Internet. Accessed March 30, 2012.] Available from: http://www.ser.es/practicaClinica/Guias_Practica_Clinica.php Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Sociedad Espanola de Reumatologia; 2007. [Internet. Accessed March 30, 2012.] Available from: http://www.ser.es/practicaClinica/Guias_Practica_Clinica.php

22. Koike R., Harigai M., Atsumi T. 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.*, 2009,19,351–7.

23. den Broeder A.A., Creemers M.C., Fransen J. 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.*, 2007,34,689-95.
24. Giles J.T., Bartlett S.J., Gelber A.C. et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2006,55,333-7.
25. Long R., Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003,168,1153-6.
26. Keane J., Gershon S., Wise R.P. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N. Engl. J. Med.*, 2001,345,1098-104.
27. Askling J., Fored C.M., Brandt L. et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoidarthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.*, 2005,52,1986-92.
28. Brassard P., Lowe A.M., Bernatsky S. et al. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum.*, 2009,61,300-4.
29. Carmona L., Hernandez-Garcia C., Vadillo C. et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2003,30,1436-9.
30. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D. et al. Drug-specific risk of tuberculosis inpatients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann. Rheum. Dis.*, 2010,69,522-8.
31. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.*, 2007,57,756-61.

32. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.*,2003,48,2122-7.
33. Seong S.S., Choi C.B., Woo J.H. et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoidarthritis (RA): Effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J. Rheumatol .*,2007,34,706-11.
34. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French ResearchAxed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.*,2009,60,1884-94.
35. Wolfe F., Michaud K., Anderson J., Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.*, 2004,50,372-9.
36. Yamada T., Nakajima A., Inoue E. et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006,65,1661-3.
37. Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards 2007. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2007. [Internet. Accessed April 2, 2012.] Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tbstand07-eng.php>
38. Smith R., Cattamanchi A., Steingart K.R. et al. Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection: Evidence in immune-mediated inflammatory disorders. *Curr. Opin. Rheumatol .*,2011,23,377-84.
39. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann. Rheum .Dis.*, 2010,69, Suppl 1,2-29.

40. Massardo L., Suarez-Almazor M.E., Cardiel M.H. et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America: A consensus position paper from Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano De Estudio De Artritis Reumatoide. *J.Clin. Rheumatol* .,2009,15,203-10.
41. Smolen J.S., Keystone E.C., Emery P. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis [review]. *Ann. Rheum. Dis* .,2007,66,143-50.
42. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010,69,964-75.
43. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax.*, 2005,60,800-5.
44. Mazurek G.H., Jereb J., Vernon A. et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection — United States,2010. *MMWR Recomm.Rep.*, 2010,59:1-25.
45. Fautrel B., Pham T., Mouterde G. et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF alpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2007,74,627-37.
46. Misra R., Sharma B.L., Gupta R. et al. Indian Rheumatology Association consensus statement on the management of adults with rheumatoid arthritis. *Indian J. Rheumatol.*, 2008,3, Suppl.,S1-S16.
47. van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011,70,414-22.

48. Soriano E.R., Galarza-Maldonado C., Cardiel M.H. et al. Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: The Latin American context. *Rheumatology*, 2008,47,1097-9.