

Периоперационное ведение больных ревматоидным артритом

Амирджанова В.Н., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Липина М.М

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова;
amirver@yandex.ru

Contact:
Vera Amirdzhanova;
amirver@yandex.ru

Поступила 16.04.14

В статье рассматриваются рекомендации по совместному ведению больных ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей, ревматологами и травматологами-ортопедами.

В связи с отсутствием общепринятых стандартов и рекомендаций по периоперационному ведению больных с ревматическими заболеваниями, принятых международными ревматологическими ассоциациями, в статье обобщен собственный опыт ведения пациентов с учетом международных подходов и рекомендаций разных стран. Обсуждаются подходы к оценке и снижению рисков кардиоваскулярной патологии, профилактики инфекционных осложнений, кровотечений, тромбозов глубоких вен нижних конечностей, особенности ведения больных с остеопорозом. Подробно представлен опыт ведения больных, получающих антиревматическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, базисными противовоспалительными препаратами: метотрексатом, лефлуномидом, сульфасалазином, гидроксихлорохином. Даются рекомендации по ведению больных, получающих глюкокортикоиды и генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы фактора некроза опухоли α , анти-В-клеточную терапию и ингибиторы рецепторов интерлейкина 6), в предоперационном и послеоперационном периоде.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; эндопротезирование суставов; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Амирджанова ВН, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Периоперационное ведение больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):366–375.

PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Amirdzhanova V.N., Makarov M.A., Byalik E.I., Makarov S.A., Lipina M.M.

The paper considers the joint management of rheumatoid arthritis patients needing endoprosthetic replacement of the large joints of the lower extremities by rheumatologists and orthopedic traumatologists.

Due to the fact that there are no conventional standards or guidelines for the perioperative management of patients with rheumatic diseases, adopted by international rheumatology associations, the authors generalize their experience in managing the patients in terms of international approaches and guidelines from different countries. The medical assessment and reduction of cardiovascular risks, the prevention of infectious complications, hemorrhages, and lower extremity deep vein thrombosis, and the specific features of management of patients with osteoporosis are under consideration. The authors' experience in managing the patients receiving antirheumatic therapy with nonsteroidal anti-inflammatory and disease-modifying antirheumatic drugs, such as methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, and hydroxychloroquine, is detailed. Recommendations for managing patients taking glucocorticoids and biologic agents (tumor necrosis factor- α inhibitors, anti-B-cell therapy, and interleukin-6 receptor inhibitors) in the preoperative and postoperative periods are given.

Key words: rheumatoid arthritis; endoprosthetic joint replacement; disease-modifying antirheumatic drugs; genetically engineered biological agents.

Reference: Amirdzhanova VN, Makarov MA, Byalik EI, et al. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):366–375.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-366-375>

Хирургическое лечение больных с воспалительными ревматическими заболеваниями суставов является неотъемлемой частью лечебного процесса, особенно при большой длительности заболевания, формировании стойких функциональных нарушений, существенно ухудшающих качество жизни больных. Основными целями предоперационной подготовки являются снижение активности заболевания, укрепление мышц нижних конечностей, разработка движений и уменьшение контрактур в смежных суставах, обучение хождению на костылях, нормализация массы тела, профилактика сердечно-сосудистых, инфекционных осложнений, риска развития тромбозов и кровотечений. Контроль за активностью заболевания должен основываться на стандартизованных количественных индексах, включающих

клинико-лабораторные признаки воспаления (DAS28, CDAI, SDAI, RAPID-3), оценку функционального состояния врачом и пациентом (HAQ). Эти положения поддержаны рекомендациями Ассоциации ревматологов России (АРР) [1, 2], Европейской антиревматической лиги (EULAR) [3, 4], национальных ассоциаций ревматологов разных стран [5–20].

Перед хирургическим лечением пациентов с ревматоидным артритом (РА) ревматологам предстоит дать ответы на несколько ключевых вопросов: когда и какие лекарственные препараты следует отменять перед операцией; когда можно возобновить их прием; имеется ли повышение кардиоваскулярного риска, риска желудочно-кишечных осложнений и обострения самого заболевания, риска кровотечений и тромбозов. Орто-

педу-хирургу необходимо решить вопросы индивидуального подбора типа оперативного лечения с учетом состояния костной ткани; выбора протеза, анестезии; профилактики инфекционных осложнений, тромбозов и кровотечений в послеоперационном периоде. В последние годы медицинскими международными сообществами многих стран было достигнуто соглашение о том, что периоперативное ведение пациентов с РА должно проводиться совместно ревматологами и травматологами-ортопедами [21]. Многопрофильная группа должна состоять из основного лечащего врача, ревматолога, хирурга, анестезиолога и других узких специалистов (например, кардиолога, пульмонолога, оториноларинголога). Необходимы тесное общение и обмен документацией между этими специалистами.

В связи с отсутствием общепринятых стандартов и рекомендаций по периоперационному ведению больных с ревматическими заболеваниями международные ревматологические ассоциации Европы, США и России разрабатывают собственные рекомендации по ведению таких пациентов с учетом особенностей каждой страны, однако всеми признается индивидуальный подход к пациенту для получения лучшего результата, уменьшения сроков госпитализации с максимальным вовлечением всех ресурсов современной медицины, реабилитации и восстановительного лечения. В идеале подготовка больного должна начинаться за несколько месяцев до оперативного лечения.

Медицинская оценка и снижение риска кардиоваскулярной патологии у больных ревматоидным артритом

Пациентам с РА при подготовке к операции понадобится дополнительное предоперационное обследование, связанное с выявлением внесуставных проявлений болезни и сопутствующих заболеваний.

В общей популяции наиболее распространенными являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО). В доступной литературе имеется мало данных относительно оптимальной оценки и профилактики периоперационного сердечного риска у пациентов с РА. Известно, что при РА риск смертности от ССО увеличивается на 60% по сравнению с общей популяцией [22], поэтому особенно важна оценка вероятности наличия или обострения ишемической болезни сердца у таких пациентов перед оперативным лечением. Картина стенокардии у больных РА может быть стертой ввиду ограниченной активности пациентов из-за множественного поражения суставов, и при безболезненных ее формах риск нераспознанных инфарктов миокарда и внезапной смерти может существенно возрастать [23], особенно при длительности заболевания свыше 10 лет, у серопозитивных пациентов при наличии внесуставных проявлений.

Необходимость определения риска ССО перед оперативным лечением зависит от срочности планируемой операции: если операция должна быть выполнена по жизненным показаниям, оценка кардиоваскулярного риска не проводится, в других случаях перед проведением операции риск рассчитывается по шкале SCORE [24]. В случае умеренного риска рекомендуется коррекция терапии у пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярную патологию: необходимы стабилизация артериальной гипертензии, нестабильного коронарного синдрома, лечение сердечной декомпенсации, аритмии и проведение хирургиче-

ского лечения тяжелых пороков сердца (критического аортального стеноза и тяжелой митральной регургитации). При использовании традиционных моделей оценки риска по шкале SCOR европейские рекомендации предлагают присваивать риску ССО при РА коэффициент 1,5.

Пациенты с РА даже без явных признаков кардиоваскулярной патологии могут быть отнесены к группе умеренного риска ССО при наличии резкого повышения даже одного из показателей: уровня холестерина ≥ 8 ммоль/л (320 мг%), липопротеидов низкой плотности ≥ 6 ммоль/л (240 мг%), АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. или наличия сахарного диабета 1-го и 2-го типа. РА по уровню сердечно-сосудистого риска является эквивалентным диабету, поэтому общие рекомендации для предоперационного скрининга у этих больных должны быть аналогичны.

Пациентам, имеющим два и более факторов риска, дополнительно могут быть выполнены стресс-тесты с аденозином или нагрузкой. Это положение соответствует рекомендациям Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов (АСС/АНА) [25, 26], которые предлагают проведение неинвазивного стресс-тестирования для пациентов с плохими функциональными способностями и ограничениями подвижности. Многие пациенты с серопозитивным РА попадают в эту категорию.

Профилактика кровотечений

Факторы, которые необходимо учитывать при решении вопроса о профилактике кровотечений у больных РА, включают механизм действия лекарственного средства, период его полувыведения, объем оперативного вмешательства и индивидуальные особенности пациента. Например, для предотвращения кровотечения в послеоперационном периоде нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) должны быть отменены за 5 периодов полувыведения препарата. Особые ограничения касаются приема аспирина, обладающего уникальным свойством постоянной инактивации тромбоцитов. Все аспириносодержащие препараты, которые назначаются для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивают риск кровотечений в 1,5 раза, а в комбинации с клопидогрелем – в 3,4 раза [27, 28], но не увеличивают смертность. Несмотря на то что аспирин сам по себе имеет очень короткий период полураспада, у пациентов с низким риском ССО (принимающих аспирин для профилактики) рекомендуется отменить все аспириносодержащие препараты (аспирин, тромбоасс, кардиоаспирин, кардиомагнил и т. д.) за 7–10 дней до операции [29].

Должен ли любой пациент с РА, получающий аспирин, прекратить его прием до операции? Как быть тем, кто использует низкие дозы аспирина для первичной и вторичной профилактики ССО? У пациентов с высоким риском (имеющих в анамнезе аортокоронарное шунтирование, стентирование) следует решать индивидуально вопрос о профилактике [30, 31] с привлечением кардиологов, анестезиологов, гематологов и отменять аспирин лишь при значительной угрозе периоперационного кровотечения.

Оценка легочной патологии

При РА наиболее частыми вариантами патологии легких являются бессимптомный плевральный выпот и заболевания верхних дыхательных путей. Поражение легких обычно имеет медленно прогрессирующее течение, многие пациенты не отмечают никаких симптомов, хотя при

исследовании функции легких часто выявляются отклонения от нормы. Наличие фиброза или выпота, выявляемых при рентгенологическом исследовании грудной клетки, может вызвать нарушение вентиляции и оксигенации во время операции, хотя в большинстве случаев это не препятствует проведению оперативного лечения у пациентов с хорошим функциональным состоянием органов дыхания. Настороженность необходима у пациентов с тяжелыми функциональными ограничениями, имеющих одышку при физической нагрузке или интерстициальное поражение легких в анамнезе.

Профилактика тромбоза глубоких вен

Больные с РА после эндопротезирования коленных (ЭКС) и тазобедренных суставов (ЭТБС) имеют высокий риск тромбоза глубоких вен, который развивается в 45–57% случаев после ЭТБС, в 36–60% после остеосинтеза бедра и в 40–84% после ЭКС. Исследование содержания D-димера в крови имеет высокую прогностическую ценность для исключения тромбозов и зарекомендовало себя в качестве надежного скринингового теста в период реабилитации. Ранняя активизация пациентов с РА снижает уровень D-димера на 7-е сутки после операции. Однако в 50% случаев после выписки из стационара отсутствие профилактики приводит к развитию симптоматического тромбоза глубоких вен после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, причем около 80% тромбозов протекают без клинических проявлений [32, 33].

До операции:

1. Всем пациентам для определения состояния вен перед операцией необходимо проведение ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей, повторное обследование — перед «вертикализацией» больного и перед выпиской из стационара.

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

3. Перед началом введения низкомолекулярных гепаринов необходимо выполнить исследование клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов, биохимического анализа крови для исключения почечной недостаточности.

В послеоперационном периоде:

1. Немедикаментозная профилактика тромбозомболических осложнений: 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.

2. Медикаментозная профилактика пероральными антикоагулянтами, не требующими индивидуального подбора дозы и лабораторного контроля, одобренными Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) для тромбопрофилактики после ЭКС и ЭТБС [34]:

— дабигатран этексилат (Прадакса) — прямой селективный ингибитор тромбина: первая доза 110 мг через 1–4 ч после операции, со 2-х суток — 220 мг (2 капсулы по 110 мг в день за один прием), у лиц старше 75 лет — 150 мг (2 капсулы по 75 мг), длительность приема не менее 35 дней. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с дозы 220 мг/сут однократно,

или

— ривароксабан (Ксарелто) — прямой селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха: 10 мг через 6–10 ч после операции, далее 1 раз в сутки по 10 мг не менее 35 дней,

или

— низкомолекулярные гепарины.

Остеопороз

Остеопороз — это наиболее частое осложнение РА и результат хронического воспаления или длительного применения глюкокортикоидов (ГК). Хрупкость костной ткани определяет выбор тактики оперативного лечения (бесцементное, цементное), тип эндопротеза, величину «ножки» эндопротеза и необходимость пластики вертлужной впадины при ЭТБС. Наличие остеопороза бедренной и большеберцовой костей у больных, которым показано ЭКС, обуславливает особые требования к предоперационному планированию и подготовке. От их адекватности зависят исход операции и продолжительность функционирования имплантата. Уменьшение минеральной плотности костной ткани сопровождается снижением ее прочности, что может стать причиной недостаточной надежной фиксации имплантата, его быстрого расшатывания или переломов костей на уровне «ножек» эндопротеза как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Применение бисфосфонатов в периоперационном периоде в два раза уменьшает потребность в повторном эндопротезировании суставов. Причиной такого положительного эффекта может служить способность бисфосфонатов подавлять резорбцию кости, а также возможность предотвратить деформацию костной ткани, поддерживающей имплантат.

Если пациент до операции не получал антиостеопоретической терапии, то в раннем послеоперационном периоде она должна быть назначена (бисфосфонаты, активные метаболиты витамина D, препараты кальция).

Профилактика инфекционных осложнений

Риск возникновения инфекции после ортопедических операций у больных РА в 2,6 раза выше, чем при остеоартрозе. Лечение инфекционных осложнений вчетверо увеличивает общую стоимость госпитализации, требующей по крайней мере 14 дней стационарного лечения, необходимых для разрешения таких осложнений.

Перед операцией необходимо учитывать перенесенные костно-суставные и кожные инфекции в анамнезе любой давности, показана санация очагов инфекции (консультации стоматолога, гинеколога, уролога, дерматолога). При осмотре следует обращать внимание на чистоту кожных покровов, наличие вросших ногтей, пролежней, кожной гнойничковой инфекции, рожистого воспаления, нейротрофических изменений кожных покровов.

Операции по эндопротезированию суставов требуют тщательного соблюдения асептики и антисептики и должны проводиться в специально оборудованных операционных.

Частота инфекционных осложнений у пациентов, подвергающихся ЭКС, составляет 0,8–1,9%, а при ЭТБС 0,3–1,7%. Применение антибиотиков широкого спектра действия должно начинаться перед операцией (чтобы максимальная концентрация препарата в крови приходилась на время операции) и продолжаться в течение 5 сут после

операции. При отягощенном анамнезе этот курс антибиотиков может быть продолжен.

Рекомендуемые схемы лечения для больных с нормальной функцией почек. Цефазолин по 1 г внутривенно или цефуроксим — по 1,5 г внутривенно. У больных с массой тела >80 кг доза должна быть удвоена. Клиндамицин или ванкомицин могут быть использованы у пациентов, страдающих аллергией на пенициллины или цефалоспорины. Клиндамицин (600–900 мг внутривенно 2 раза в день с интервалом 6 ч) является альтернативой для пациентов с непереносимостью ванкомицина, но он менее активен в отношении стафилококков, чем ванкомицин. Ванкомицин 1 г (10–15 мг/кг) каждые 12 ч после операции может использоваться у пациентов с известной колонизацией метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*. Так как ванкомицин должен быть введен медленно, то введение начинается за 2 ч до произведения разреза. Если используется проксимальный жгут, профилактическое введение антибиотиков должно быть завершено до накачивания жгута. Если имеется большая потеря крови во время операции или время операции в два раза превышает период распада антибиотика, то интраоперационно рекомендуется дополнительное его введение. В таких случаях вводят цефазолин (1 г внутривенно, если масса тела <80 кг, и 2 г внутривенно, если она превышает 80 кг) с интервалом 2–5 ч или цефуроксим (1,5 г внутривенно) каждые 3–4 ч.

Противоревматическая терапия в периоперационном периоде

Пациенты с ревматическими заболеваниями получают различные лекарственные препараты для купирования боли и воспалительного процесса: НПВП, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), ГК, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Тактика медикаментозного лечения в периоперационном периоде заключается в подборе таких доз препаратов, которые позволяют предотвратить обострение заболевания, не препятствуя заживлению ран и не повышая вероятность возникновения раневых инфекций. Обострение заболевания может свести на нет все успехи хирургов и реабилитологов.

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП входят во все схемы лечения РА. В периоперационном периоде, как правило, возникает необходимость более тщательного контроля за их применением, корректировкой доз и длительностью приема.

Механизм действия НПВП связан с их способностью ингибировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ), который

преобразует арахидоновую кислоту в простагландины, простаглицлины и тромбоксаны. Ингибирование синтеза этих соединений обуславливает не только противовоспалительный и анальгезирующий эффект НПВП, но и вызываемые ими нежелательные реакции (НР). Одной из серьезных НР ингибирования ЦОГ1 является увеличение риска кровотечений как из операционной раны во время и после операции, так и из желудочно-кишечного тракта. Исследования, в которых изучался риск кровотечений, вызванных НПВП в послеоперационном периоде, показали, что прием неселективных НПВП должен быть прекращен до операции за 5 периодов полувыведения препарата (табл. 1).

Преимуществом применения целекоксиба является отсутствие его влияния на функцию тромбоцитов. Это позволяет использовать целекоксиб у пациентов, принимающих антикоагулянты, такие как варфарин, не увеличивая риск кровотечения.

Может ли целекоксиб безопасно применяться в периоперационном периоде? Результаты контролируемых исследований показали, что целекоксиб в сочетании с прегабалином и тиленолом оказывал обезболивающий эффект, схожий с таковым опиатов, но имел меньше НР. Аналогичный положительный ответ был отмечен при добавлении целекоксиба к стандартной терапии опиатами после ЭКС, при этом у пациентов значительно уменьшились боли, улучшился диапазон движений после операции, а потребность в опиатах снизилась на 40% [35]. Кровопотеря в группе целекоксиба была не больше, чем у пациентов, получавших плацебо.

Глюкокортикоиды

Небольшие дозы ГК используются при РА для подавления воспаления в комбинации с БПВП. В периоперационном периоде они могут быть необходимы для предотвращения глюкокортикоидной недостаточности у пациентов, принимавших эти препараты длительное время до хирургического лечения. С другой стороны, подавление ГК воспалительного ответа затрудняет диагностику послеоперационных инфекционных осложнений.

Применение ГК в периоперационном периоде ассоциируется с высоким риском инфекционных осложнений, сравнимым с применением БПВП и ГИБП [36], поэтому за 3–6 мес до оперативного лечения необходимо скорректировать дозу ГК, с тем чтобы она не превышала 10 мг/сут в пересчете на преднизолон [37]. Эта доза не повышает общий риск инфекционных осложнений [38]. Периоперационная дозировка ГК должна имитировать необходимый физиологический ответ.

Пациенты, которые до операции принимают ГК в дозе, эквивалентной 5 мг/сут преднизолона, не нуждаются в дополнительном их назначении, если хирургическая процедура длится <1 ч или требует только местной анестезии. Во время минимально стрессовых операций, таких как обычная диагностическая или лечебная артроскопия коленного сустава, дополнительно требуется 25 мг гидрокортизона (5 мг метилпреднизолона внутривенно) только в день операции. Умеренно стрессовые процедуры, такие как пластика передней крестообразной связки и простые артропластики, требуют 50–75 мг гидрокортизона (10–15 мг метилпреднизолона внутривенно) в день операции с возобновлением предоперационной дозы на следующий день. Сложные операции, такие как ревизионное эндопротезирование, двустороннее эндопротези-

Таблица 1 Периоды полувыведения НПВП

Препарат	Период полувыведения, ч	Время отмены до операции
Ибупрофен	1,6–1,9	10 ч
Напроксен	12–15	3 сут
Диклофенак	2	10 ч
Индометацин	4,5	1 сут
Пироксикам	30	6 сут
Этодолак	6–7	1,5 сут
Набуметон	24–29	6 сут
Целекоксиб	11	Не требуется отмены
Мелоксикам	15–20	5 сут

рование, требуют 100–150 мг гидрокортизона (20–30 мг метилпреднизолона внутривенно) в день проведения операции с быстрым возвратом к предоперационной дозе в течение 1–2 дней.

ГК могут также использоваться в низких дозах (5–10 мг преднизона) для контроля воспаления у больных РА или при иных воспалительных заболеваниях суставов, чтобы скомпенсировать отмену других препаратов, например ГИБП, прием которых до операции был прекращен. Следует отметить, что в периоперационном периоде при одновременном использовании ГК и некоторых антибиотиков (противогрибковые препараты и кларитромицин) уровень ГК в крови может резко увеличиться.

Базисные противовоспалительные препараты

Основным фактором, вызывающими озабоченность травматологов-ортопедов и ревматологов в периоперационном периоде, является длительная предшествующая терапия больных РА БПВП, которые могут способствовать развитию раневых инфекций и замедлить заживление ран; в то же время их отмена может привести к обострению заболевания.

Метотрексат

Метотрексат (МТ) является «золотым стандартом» терапии РА; его получают до 82% больных в виде монотерапии или в комбинации с другими БПВП или ГИБП [39]. В настоящее время для достижения основных целей терапии (ремиссии или низкой активности заболевания), согласно программе T2T и международным рекомендациям EULAR 2010, 2013 гг. [3, 40], доза МТ для лечения РА составляет 15–25 мг/нед для перорального приема или подкожного введения.

Абсорбция препарата при пероральном приеме колеблется от 20 до 95% (в среднем 60–80%), и чем выше доза, тем хуже абсорбция. Поэтому при недостаточной эффективности или плохой переносимости перорального приема МТ целесообразен переход на парентеральное (подкожное) его введение для лучшего контроля за активностью заболевания в предоперационном периоде. Доказано, что эффективность подкожного введения МТ на 10% выше, чем перорального приема в эквивалентной дозе, в связи с его более высокой биодоступностью, а эффект развивается быстрее [41, 42]. Профили безопасности при подкожном и пероральном приеме препарата не различаются, переносимость подкожной формы МТ лучше, чем пероральной [43–45]. В связи с этим при недостаточ-

ном контроле воспаления и активности заболевания перед оперативным лечением как минимум за 3 мес до операции возможен перевод пациентов на подкожное введение препарата.

Данные о частоте возникновения инфекции, заживлении ран и обострении болезни при использовании МТ в периоперационном периоде в 90-х годах прошлого века были противоречивыми, и препарат, как правило, отменяли за 2 нед до операции. Возобновление его приема рекомендовалось не ранее чем через 2–4 нед. В 2001 г. были опубликованы результаты большого контролируемого проспективного исследования D.M. Grennan и соавт. [46], в которое было включено 388 пациентов с РА. Одна группа продолжала принимать МТ перед оперативным лечением, другая прекращала его прием за 2 нед до операции и возобновляла через 2 нед после нее. Больные третьей группы не получали МТ. В группе, продолжившей терапию МТ, было значительно меньше инфекций и осложнений со стороны послеоперационной раны, чем в двух других группах (p<0,003). У этих пациентов в послеоперационном периоде не было обострений РА, в отличие от второй и третьей групп, в которых обострения возникали в 8 и 4% случаев соответственно. Позднее исследователи из Японии получили аналогичные результаты [47]. Они были подтверждены и на российской когорте больных РА [48]. Сведения об исследованиях по применению МТ в периоперационном периоде представлены в табл. 2.

Международные ревматологические ассоциации Европы, США и России не рекомендуют отменять МТ перед оперативным лечением пациентов с РА. Однако следует отметить, что доказательства безопасности применения МТ относятся к дозам до 15 мг в неделю. Кроме того, отдельно должен быть рассмотрен вопрос о возможности продолжения приема МТ пациентами с умеренной почечной недостаточностью при проведении эндопротезирования суставов в связи с высоким риском интоксикации у этой категории больных. Если почечная недостаточность развилась после операции, МТ должен быть немедленно отменен. Следует обратить внимание на пожилых пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом и сниженной азотвыделительной функцией почек. МТ у них должен быть отменен за день до операции, и возобновление его приема возможно только после восстановления функции почек. МТ также должен быть отменен у пациентов с послеоперационной инфекцией.

Таблица 2 Исследования по применению МТ в периоперационном периоде

Авторы, год публикации	Дизайн исследования	Число пациентов (из них – получавшие МТ)	Рекомендации по отмене МТ перед операцией
Murata и соавт. (2006)	Ретроспективное	124 (60)	Нет
Bibbo и соавт. (2003)	«	104 (104)	«
Jain и соавт. (2002)	«	80 (46)	«
Grennan и соавт. (2001)	«	388 (88)	«
Carpenter и соавт. (1996)	«	32 (13)	Да
Escalante и соавт. (1995)	Ретроспективное/ проспективное	204 (?)	Нет
Kasdan и соавт. (1993)	Ретроспективное	42 (15)	«
Sany и соавт. (1993)	«	64 (32)	«
Perhala и соавт. (1991)	«	121 (60)	«
Bridges и соавт. (1991)	«	38 (19)	Да

Учитывая замедление репаративных процессов, рекомендуется снятие швов на 14–15-е сутки после операции.

Лефлуноמיד

Данных об использовании лефлуномида (ЛЕФ) в периоперационном периоде немного. М. Fuerst и соавт. [49] ретроспективно проанализировали заживление ран у 201 пациента с ревматическими заболеваниями (189 с РА, 8 с псориатическим артритом, 4 с ювенильным РА), перенесших ортопедические операции. Замедление заживления раны в случаях образования некротических струпов, расхождения краев раны или возникновения дренажных, поверхностных и глубоких раневых инфекций отмечалось у 32 (40%) пациентов, принимавших ЛЕФ или ЛЕФ в комбинации с ГК. В то же время у 59 пациентов, принимавших МТ или МТ+ГК, подобные осложнения наблюдались в 13% случаев ($p=0,001$).

В связи с этим авторы рекомендовали прерывать терапию ЛЕФ перед ортопедической операцией. Другие результаты получили N. Такака и соавт. [50], которые в большом проспективном исследовании разделили 161 пациента с РА, перенесших эндопротезирование, на две группы. В одной из них больные продолжали непрерывный прием ЛЕФ, в другой ЛЕФ отменяли за 2 нед до и возобновляли его прием через 2 нед после операции. Авторы не обнаружили разницы в послеоперационном заживлении ран между двумя группами: уровень инфицирования был одинаков и составил 6%. Это исследование, проведенное на большой когорте больных РА, было более равномерным по видам хирургического лечения, и его выводы представляются более убедительными.

Рекомендации. В настоящее время при «малых» операциях прием ЛЕФ может быть продолжен. Если во время операции планируется большой операционный разрез, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата за 2 периода его полувыведения, т. е. за 4 нед до операции. Для быстрого снижения уровня ЛЕФ можно применять холестирамин перорально в дозировке 8 г 3 раза в день, при этом в течение 24 ч уровень ЛЕФ в плазме снижается приблизительно на 40%, а в течение 48 ч – на 49–65%.

Сульфасалазин

Данные, касающиеся безопасности применения сульфасалазина (СУЛЬФ) в периоперационном периоде представлены в большом исследовании А.А. den Broeder и соавт. [51], в котором проанализированы 1219 пациентов, получавших СУЛЬФ перед оперативным лечением, оценивались случаи послеоперационных раневых инфекций. Показано, что СУЛЬФ не влияет на уровень послеоперационных инфекционных осложнений. Период полувыведения СУЛЬФ составляет 6–10 ч, его элиминация производится почками, поэтому единственной причиной для отмены СУЛЬФ может быть снижение функции почек или длительное плохое питание, в результате которого может произойти истощение фолатов. В других случаях прием СУЛЬФ может быть продолжен перед большинством операций.

Гидроксихлорохин

Гидроксихлорохин (ГХ) у пациентов с РА не увеличивает частоту инфекционных послеоперационных осложнений и не влияет на заживление послеоперационной раны. К такому выводу пришли многие исследователи [52, 53]; кроме того, аминохинолиновые препараты в свое время использовались для профилактики послеоперационных

тромбозов, но вскоре были заменены на более эффективные [54, 55].

ГХ может быть альтернативой для поддержания низкой активности заболевания у больных РА, страдающих сахарным диабетом и нуждающихся в эндопротезировании суставов. Несмотря на то что существует мало данных об использовании ГХ при проведении хирургического лечения, они позволяют предположить, что этот препарат является безопасным, и в целом нет никаких оснований для прекращения его приема в периоперационном периоде.

Генно-инженерные биологические препараты

В последние 10 лет стремительное развитие ревматологии связано с широким внедрением ГИБП, которые произвели «революцию» в лечении самых тяжелых больных РА, позволяя снизить воспалительную активность и подготовить пациентов с далеко зашедшими стадиями заболевания к оперативному лечению. ГИБП при ревматических заболеваниях применяются как в виде монотерапии, так и в комбинации с БПВП. Существует недостаточно данных относительно применения ГИБП в периоперационном периоде и о возможном их влиянии на заживление послеоперационной раны, а также риск послеоперационных инфекций, тромбозов, кровотечений и других послеоперационных осложнений. Доказательная база по их применению в периоперационном периоде у больных РА получена только в исследованиях, касающихся применения ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) и тоцилизумаба (ТЦЗ).

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано пять ингибиторов ФНО α .

Этанерцепт (гибридный белок, состоящий из двух рецепторов ФНО р75 и Fc-участка IgG), период полувыведения которого составляет 3,5–5,5 сут, – это самый короткоживущий из всех ГИБП. **Инфликсимаб**, представляющий собой химерные моноклональные антитела (мАТ) против ФНО α , с периодом полувыведения 9,5 сут, вводится каждые 6–8 нед. **Адалimumаб** – полностью идентичные человеческим бивалентные мАТ к растворимой и мембранной формам ФНО α – имеет самый длинный период полувыведения (10–20 дней) и, как правило, вводится 1 раз в 2 нед. **Голimumаб** – полностью человеческие мАТ к ФНО α , связывающие растворимую и мембранную формы ФНО α , с периодом полувыведения 14 дней, – вводят один раз в месяц. **Цертолизумаба пэгол** представляет собой Fab'-фрагмент молекулы IgG антител к ФНО α в комбинации с полиэтиленгликолем. Период полувыведения его составляет 14 дней, препарат вводится каждые 2 нед.

В целом, мАТ, по всей видимости, обладают более широкой активностью, чем этанерцепт, однако их применение связано с повышенным риском инфекционных осложнений, включая реактивацию туберкулеза.

Нарастание частоты инфекционных осложнений и замедление заживления послеоперационной раны при использовании ингибиторов ФНО α было показано в нескольких исследованиях [56–58] и подтверждено данными регистра больных РА Великобритании [59], поэтому международные ревматологические сообщества [60] рекомендуют временно приостановить терапию ингибиторами ФНО α при проведении большого оперативного вмешательства, однако сроки прекращения лечения отдельными

препаратами могут быть различными в зависимости от времени их полувыведения.

Фармакокинетические исследования показали, что для полного выведения препаратов из крови необходимо 5 периодов их полувыведения [61], поэтому ассоциациями ревматологов Франции, Великобритании и Голландии были даны рекомендации по отмене ингибиторов ФНО α за 5 периодов их полувыведения при операциях тотального эндопротезирования суставов [62–64]. Однако результаты лечения пациентов, которые прекратили терапию ингибиторами ФНО α за 5 периодов полувыведения препарата до операции, и тех, кто прекратил лечение непосредственно перед операцией, существенно не различались [65–69].

Следует отметить, что все исследования по применению ингибиторов ФНО α при операциях на суставах были ретроспективными, имели разные критерии оценки исходов, включали пациентов с различными типами оперативного лечения, а группы больных разными ревматическими заболеваниями были неоднородны. В основном оценивались инфекционные осложнения, длительность заживления операционной раны, в единичных случаях – раннее возникновение венозных тромбозов. Включались пациенты с различными рентгенологическими стадиями заболевания и активностью, длительностью применения ГИБП. Также существенно различались частота обострений заболевания, длительность и эффективность реабилитационного периода после большого перерыва в лечении ГИБП. Таким образом, целесообразность отмены ингибиторов ФНО α за 5 периодов полувыведения не была строго доказана и подобная отмена представляется нежелательной из-за большой вероятности обострения РА [70].

В настоящее время перед операцией рекомендуется пропустить введение одной дозы препарата и возобновить терапию сразу после заживления послеоперационной раны и снятия швов при отсутствии признаков инфекции [71, 72]. Этанерцепт следует отменить за 1 нед до операции, адалимумаб и цертолизумаба пэгол – за 2 нед, голимумаб и инфликсимаб – за 4 нед.

Терапия ингибиторами ФНО α может быть продолжена при выполнении небольших операций. В случае развития послеоперационной инфекции ингибиторы ФНО α должны быть отменены до ее разрешения, и возобновлять лечение следует с большой осторожностью.

Абатацепт

Абатацепт (АБЦ) – гибридный белок CTLA4-Ig, который препятствует активации Т-клеток, – имеет период полувыведения 12,6 \pm 4,6 сут. В настоящее время нет никаких данных относительно использования АБЦ в периоперационном периоде. В клинических испытаниях не было выявлено повышения риска инфекций у пациентов с РА [73], получавших АБЦ.

По-видимому, лечение АБЦ может быть продолжено в периоперационном периоде при выполнении небольших операций, а при операциях среднего и большого объема следует отменить терапию за два периода полувыведения препарата. У пациентов с РА с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких имеется повышенный риск возникновения дыхательной недостаточности и инфекционных осложнений, и вполне вероятно, что они не должны получать АБЦ в периоперационном периоде.

Ритуксимаб

Ритуксимаб (РТМ) представляет собой химерное мАТ, направленное против CD20-антигена на поверхно-

сти В-клеток. После введения РТМ происходит снижение количества В-лимфоцитов в первые 2–3 нед лечения вплоть до полной деплеции, которая может сохраняться до 6 мес. Обычно количество В-лимфоцитов в кровотоке у большинства пациентов приходит в норму через 9–12 мес, но у некоторых из них низкий уровень В-лимфоцитов сохраняется до 3 лет после однократного введения препарата. Нередко отмечается кратковременное снижение уровня иммуноглобулинов (в основном IgM), а у 10% больных он не восстанавливается до нормального в течение 6 мес, уменьшая защиту организма от инфекций, однако по сравнению с ингибиторами ФНО α РТМ ассоциируется с более низким риском развития бактериальных инфекций [73, 74].

Исследований по применению РТМ у больных РА в периоперационном периоде нет. Небольшой собственный опыт НИИР им. В.А. Насоновой по ЭКС и ЭТБС у 16 больных РА, получавших РТМ, показал отсутствие повышенного риска инфекционных осложнений и замедления скорости заживления послеоперационной раны. Последняя инфузия РТМ проводилась за 6 мес до операции, и его введение возобновлялось через 6 мес после эндопротезирования. Все операции проводились на фоне нормальных значений IgG и отсутствия полной деплеции В-клеток. У одной пациентки через 5 нед после операции возник тромбоз глубоких вен голени, полностью купированный консервативно через 2 нед; поздней отсроченной нейтропении не было отмечено ни в одном случае.

Учитывая последние международные рекомендации, эндопротезирование суставов у больных РА следует планировать через 6 мес после последней инфузии РТМ. При необходимости повторный курс РТМ можно проводить через 4 нед после заживления послеоперационной раны при отсутствии признаков инфекции и нормализации содержания иммуноглобулина и В-клеток.

Тоцилизумаб

ТЦЗ – это мАТ против рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) – важнейшего цитокина, отвечающего за процессы воспаления, лихорадку и острофазовые показатели воспаления, особенно С-реактивный белок (СРБ). ИЛ6 также вырабатывается в ответ на травму тканей, которая при проведении хирургических операций, особенно при эндопротезировании суставов, весьма значительна. Период полувыведения препарата составляет 11–13 дней. Японскими исследователями недавно опубликовано три многоцентровых ретроспективных исследования по оперативному лечению пациентов с РА, получавших ТЦЗ. Проведено 89 эндопротезирований суставов, пациенты перед операцией получили в среднем по 13 инфузий препарата. ТЦЗ отменялся за 21 день до операции, вновь назначался через 22,5 дня. В послеоперационном периоде инфекционные осложнения отмечались у 1,9% пациентов, удлинение сроков заживления послеоперационной раны – у 12,4% больных. Эти осложнения авторы связывали не с введением ТЦЗ, а с приемом ГК (отношение шансов 5,49). Они полагают, что обострение РА после операции возникало в связи с увеличением сроков возобновления терапии ТЦЗ с 19 до 26 дней. В связи с этим Японская коллегия ревматологов перед оперативным лечением рекомендует отменить одно введение ТЦЗ и возобновить терапию сразу после заживления послеоперационной раны через 10–14 дней после операции при отсутствии признаков инфекции.

Как и при использовании других ГИБП, терапия ТЦЗ может быть продолжена при выполнении небольших операций, а при операциях среднего и большого объема она должна быть отменена как минимум за два периода полувыведения (26 дней) до операции и возобновлена через 10–14 дней после нее.

Нейтропения и тромбоцитопения, как правило, возникают в первые 3–4 дня после инфузии ТЦЗ, но это не должно быть причиной отмены препарата. Обычно у пациентов с РА в первые 2 сут после эндопротезирования суставов наблюдается пиковое повышение уровня СРБ примерно в 7 раз по сравнению с предоперационными значениями; к норме содержание СРБ возвращается через неделю.

Показано, что ТЦЗ полностью подавляет увеличение концентрации СРБ в первый день и частично повышение температуры в первые 2 дня после операции, при этом количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов остается в пределах нормы. Следует быть особенно осторожными в первые дни после оперативного лечения таких пациентов, поскольку ТЦЗ может замаскировать первые признаки послеоперационной инфекции (подавить вызванное инфекцией повышение уровня СРБ и минимизировать лихорадку).

Таким образом, медикаментозная терапия тяжелых больных РА в периоперационном периоде представляет сложную задачу для врача-ревматолога и является искусством, основанным на современных представлениях о механизмах действия лекарственных препаратов, их побочных эффектах, коморбидных состояниях и факторах риска развития тромбозов, кровотечений, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, инфекционных и других осложнений.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №343 «Отдаленные результаты комплексного хирургического лечения больных ревматическими заболеваниями», утвержденной ученым советом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Финансовые и другие взаимоотношения

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование.

Благодарности

Авторы благодарят проф. Т.М. Решетняк, д.м.н. А.Е. Каратеева, к.м.н. И.С. Дыдыкину за обсуждение и консультации при написании статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 288 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 288 p.]
2. Насонов ЕЛ, редактор. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Москва: Алмаз; 2006. 118 с. [Nasonov EL, editor. *Lechenie revmatoidnogo artrita. Klinicheskie rekomendatsii* [Treatment of rheumatoid arthritis. Clinical recommendations]. Moscow: Almaz; 2006. 118 p.]
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JW, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
4. Smolen JS, Landewe 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(4):964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.
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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):34–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044354>. Epub 2006 Jan 5.
6. Luqmani R, Hennel S, Estrach C, et al.; 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 (Oxford)*. 2006;45(9):1167–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken215a>. Epub 2006 Jul 13.
7. Luqmani R, Hennel 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 (Oxford)*. 2009;48(4):436–9. DOI: 10.1093/rheumatology/ken450a. Epub 2009 Jan 27.
8. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23721>.
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 Res*. 2012;64(5):625–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21641>.
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*. 2012 Aug;39(8):1559–82. DOI: 10.3899/jrheum.110207. Epub 2011 Sep 15.
11. Cardiel MH; Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PAN-LAR); Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 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.]
14. Baecklund E, Forsblad d'Elia H, Turesson K. Guidelines for the pharmaceutical management of rheumatoid arthritis Swedish Society of Rheumatology. [Internet. Accessed April 14, 2011.]
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis: SIGN Publication No. 48 2000. [Internet. Accessed July 14, 2011.]
16. Tornero Molina J, Sanmarti Sala R, Rodriguez Valverde V, et al. Update of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23–36. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.10.006. Epub 2009 Dec 6.

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(2):135–74.
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(4):273–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.5606/tjr.2011.046>.
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(3):303–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1596-y>.
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(4):385–8.
21. Bissar L, Almoallim H, Albazli K, et al. Perioperative management of patients with rheumatic diseases. *Open Rheumat J*. 2013;7:42–50. DOI: 10.2174/1874312901307010042. eCollection 2013.
22. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allonore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1309–31. DOI: 10.1093/rheumatology/kep252. Epub 2009 Aug 20.
23. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):402–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20853>.
24. Conray RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3).
25. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;129(25 Suppl 2):S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
26. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2960–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.003. Epub 2013 Nov 12.
27. Payne DA, Hayes PD, Jones CI, et al. Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. *J Vasc Surg*. 2002;35(6):1204–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mva.2002.122027>.
28. Burger W, Chmnitius JM, Kneissl GD, 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(5):399–414. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x>.
29. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 suppl):299–339. DOI: 10.1378/chest.08-0675.
30. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.17.2126>.
31. Abualsaud AO, Eisenberg MJ, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):131–42. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.11.017.
32. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol*. 1997;80(8):1066–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00604-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00604-8).
33. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*. 1989;82(4):203–05.
34. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(5):285–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200847050-00001>.
35. Huang YM, Wang CM, Wang CT, et al. Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty – a randomized, controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:77. DOI: 10.1186/1471-2474-9-77.
36. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387–93. Epub 2008 Feb 1.
37. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications inpatients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989;(11):954–63.
38. Kirvan JR, Hickey SH, Hkllgren R, et al. The effect of therapeutic glucocorticoids on the adrenal response in a randomized controlled trial in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1415–21.
39. Sokka T. Increases in use of methotrexate since the 1980s. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 suppl 61):s13–20. Epub 2010 Oct 28.
40. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3299–08. DOI: 10.1002/art.24034.
41. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(3):492–509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
42. Schiff MN, Simon LS, Freundlich B, et al. Drug exposure limitations of oral methotrexate (MTX) at doses > 15 mgs may be overcome by using a subcutaneous MTX auto-injector in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013,65 (suppl):s337–8.
43. Osman A, Mulherin D, Is parental methotrexate worth trying. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.4.432>.
44. Hameed B, Jones H, Hunt K. Subcutaneous methotrexate is superior to oral methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 (suppl 3):584.
45. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73–81 DOI: 10.1002/art.23144.
46. Glennan DM, 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(3):214–7.
47. 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(1):14–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-005-0444-4>.
48. Савенкова НА, Амирджанова ВН, Макаров СА и др. Отменять ли базисную терапию больным ревматоидным артритом перед эндопротезированием суставов? Научно-практическая ревматология. 2011;(5):46–50. [Savenkova NA, Amirdzhanova VN, Makarov SA, et al. Should disease-modifying therapy be stopped in patients with rheumatoid arthritis before endoprosthetic joint replacement? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(5):46–50. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-1460>.
49. Fuerst M, Mohl H, Baumgartel K, Ruther W. Leflunomid increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic. *Rheumatol Int*. 2006;26(12):1138–42. Epub 2006 May 31.

50. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2003;9(2):115–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.RHU.0000062514.54375.bd>.
51. Den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, et al. Risk factors for surgical site infections, 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(4):689–95.
52. Escalante A, Beardmore TD. Risk factors for early wound complications after orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22(10):1844–51.
53. Bibbo C, Anderson RB, Davis WH, Norton J. The influence of rheumatoid chemotherapy, age, and presence of rheumatoid nodules on postoperative complications in rheumatoid foot and ankle surgery: analysis of 725 procedures in 104 patients. *Foot Ankle Int*. 2003;24(1):40–4.
54. Chrisman OD, Snook GA, Wilson TC, Short JY. Prevention of venous thromboembolism by administration of hydroxychloroquine. *J Bone Joint Surg Am*. 1979;58(7):918–20.
55. Loudon JR. Hydroxychloroquine and postoperative thromboembolism after total hip replacement. *Am J Med*. 1998;85(4A):57–61.
56. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, et al. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor- α blockers: perioperative interruption of tumor necrosis factor- α blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):341–7. DOI: [10.1093/rheumatology/kep376](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep376). Epub 2009 Dec 4.
57. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(2):333–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21841>.
58. Ruysen-Wittrand A, Gossec L, Salliot C, et al. Complications rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor- α blockers. *Clin Exp Rheum*. 2007;25(3):430–6.
59. Dixon WG, Watson K, Lunt M, 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. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2368–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21978>.
60. Deighton C, Hyrich K, Ding, T, et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1197–9. DOI: [10.1093/rheumatology/keq006a](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq006a). Epub 2010 Mar 22.
61. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol Suppl*. 2005;74:13–8.
62. From: <http://www.CRI-net.com>
63. Dutch Society for Rheumatology. Medicines: the application of TNF blockade in the treatment of rheumatoid arthritis [online (2003)].
64. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):157–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh464>. Epub 2005 Jan 5.
65. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, et al. Influences of anti-tumor necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(5):495–500. DOI: [10.1007/s10067-009-1346-1](https://doi.org/10.1007/s10067-009-1346-1). Epub 2010 Jan 13.
66. Den Broeder AA, Creemers MC, 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(4):689–95.
67. Nalwalkar SC, Grennan DM, Gray J, et al. Tumor necrosis factor antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint diseases undergoing elective orthopedic surgery. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):650–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.028365>.
68. Wending D, Balblanc JC, Brousse A. Surgery in patients receiving anti-tumor necrosis factor α treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1378–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.037762>.
69. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor inhibition therapy. *Foot Ankle Int*. 2004;25(5):331–5.
70. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):157–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh464>. Epub 2005 Jan 5.
71. Akkara BM, Bongartz T. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(1):32–41. DOI: [10.1038/nrrheum.2011.171](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.171).
72. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, et al. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(6):451–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0626-3>. Epub 2007 Dec 20.
73. Goodman SM, Paget S. Perioperative drug safety in patients with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(4):747–59. DOI: [10.1016/j.rdc.2012.08.006](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.08.006). Epub 2012 Sep 10.
74. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762–84. DOI: [10.1002/art.23721](https://doi.org/10.1002/art.23721).