

# Современные европейские рекомендации (консенсус EULAR) по применению биологических генно-инженерных препаратов при ревматоидном артрите

Д.Е. Каратеев

*ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. Для РА характерно прогрессирующее течение с формированием деформаций суставов, развитием тяжелых функциональных нарушений и поражений внутренних органов, инвалидизацией больных, сокращением продолжительности жизни. Заболевание представляет собой серьезную социальную проблему.

В последние 10–15 лет наблюдается существенный прогресс в возможности контролировать течение болезни. Это связано как с изменением подходов к ведению больных (концепции «раннего РА» и «окна возможности»), так и со значительным расширением спектра лекарственных препаратов [2, 3]. Современная патогенетическая терапия РА базируется на применении трех категорий иммуносупрессивных средств – базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикоидов (ГК) и биологических генно-инженерных препаратов.

Широкое использование биологических препаратов, которое знаменует собой внедрение концепции молекулярной медицины в ревматологии, стало наиболее радикальным шагом в лечении РА за последние 10 лет. Особенно широко применяются ингибиторы (блокаторы) ФНО  $\alpha$ : химерное моноклональное антитело к ФНО  $\alpha$  – инфликсимаб; человеческое моноклональное антитело к ФНО  $\alpha$  – адалимумаб; этанерсепт, представляющий собой растворимый рецептор ФНО  $\alpha$ . В нашей стране в течение нескольких лет единственным препаратом из этой группы являлся инфликсимаб, разрешенный к применению при всех стадиях РА, включая ранний РА, и входящий в основные схемы терапии активных, прогрессирующих вариантов болезни [4].

В 2007 г. в РФ был зарегистрирован первый и единственный на сегодняшний день препарат нового класса ингибиторов ФНО  $\alpha$ , являющийся полностью

человеческим белком, — адалимумаб. Препарат обладает низкой иммуногенностью и хорошо подходит для амбулаторного лечения, поскольку не требует премедикации и вводится подкожно 1 раз в 2 нед.

Все более активно применяется анти-В-лимфоцитарный препарат ритуксимаб, который представляет собой химерное моноклональное антитело к поверхностному антигену В-лимфоцитов CD20, в связи с чем способен вызывать деплецию этих клеток, играющих ряд ключевых ролей в патогенезе РА.

Биологические препараты обладают чертами, характерными для БПВП (подавление воспалительной активности, торможение деструкции суставов, возможное индуцирование ремиссии), но их эффект, как правило, развивается значительно быстрее и значительно более выражен, в том числе в отношении торможения деструкции суставов, чем при использовании «стандартных» БПВП, таких как метотрексат. Поэтому сейчас нередко используются термины «синтетические БПВП» и «биологические БПВП».

Возможность достижения выраженного клинического улучшения и торможения суставной деструкции даже у пациентов с персистирующей высокой активностью РА, резистентных к синтетическим БПВП, с одной стороны, и экономические аспекты, связанные с высокой стоимостью и сложностью лечения биологическими препаратами – с другой, потребовали расширенного обсуждения методов их применения и достижения определенного соглашения (консенсус) ревматологов разных стран. Подобные соглашения находят отражение в отечественных клинических рекомендациях по лечению РА [4]. Соглашения ревматологов разных стран – консенсус по биологическим препаратам – публикуются под эгидой Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism – EULAR) – влиятельнейшей международной организации, членами которой являются и многие ведущие российские ревматологи.

В 1999 г. D. Furst и соавт. [5] обосновали необходимость разработки консенсуса по биологическим средствам (тогда — только блокаторам ФНО  $\alpha$ ) тем, что при значительном энтузиазме в отношении нового класса препаратов отмечаются очень высокая стоимость лечения и недостаточная изученность его отдаленных последствий. В дальнейшем обновленные рекомендации публиковались ежегодно: в 2000 и 2001 гг. как консенсусы EULAR по блокаторам ФНО [6–8], а с 2002 г. — как консенсусы по биологической терапии (поскольку включали в себя также соглашения по другим препаратам) [9–14]. В процессе разработки консенсусов ключевые вопросы обсуждались большим числом опытных ревматологов из разных стран (от 80 специалистов вначале до 160 ревматологов и биологов из 21 страны, принимавших участие в конференции по разработке дополненного консенсуса в 2007 г.) [5–14]. Выработанные рекомендации относились в первую очередь к РА, а также к другим ревматическим заболеваниям, перечень которых постепенно расширялся.

Помимо упомянутых выше соглашений по биологическим препаратам при ревматических заболеваниях (в которых основное место занимает информация о терапии РА), были опубликованы специальные консенсусы по применению блокаторов ФНО  $\alpha$  при анкилозирующем спондилите [15, 16], а также по лечению РА ритуксимабом [17].

Если взглянуть на историю развития консенсусов по биологической терапии в ревматологии, которая занимает более 7 лет, в первую очередь обращает на себя внимание расширение показаний к применению биологической терапии. Если в консенсусе 2000 г. среди показаний для блокаторов ФНО  $\alpha$  указываются только РА и ювенильный хронический артрит, то уже в 2001 г. рекомендуется их применение при псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите, в дальнейшем список заболеваний ежегодно расширяется, включая в себя большое число неофициальных («off-label») показаний.

В 2002 г. в консенсусе появляется вторая группа биологических препаратов — блокаторы интерлейкина 1, представленная единственным препаратом анакинра. С 2006 г. в консенсус входят рекомендации по терапии ритуксимабом — анти-В-клеточным препаратом, зарегистрированным для РА. Также с 2006 г. появляются рекомендации по применению абатасепта, являющегося так называемым блокатором костимуляции иммунокомпетентных клеток, который к этому времени был зарегистрирован для лечения РА в США.

Начиная с 2000 г. европейские консенсусы по биологической терапии содержат рекомендации по обследованию перед назначением препаратов, обсуждение проти-

вопоказаний и рисков терапии, указания на необходимые инструменты для мониторинга состояния больного на фоне лечения. С 2001 г., когда появилась достаточно большая база клинических наблюдений, стали указываться категории доказательности А–D (см. таблицу) для каждой рекомендации. При этом начиная с 2005 г. обязательно приводится также внушительный список недоказательных («anecdotal» [18]) исследований. Характерной чертой консенсусов EULAR является наличие специального раздела, посвященного основным направлениям дальнейших исследований, снабженного списком вопросов, требующих первоочередного решения.

Последний консенсус по биологическим препаратам был опубликован в ноябре 2007 г. [14]. Наиболее

*Категории доказательности, используемые в публикациях по консенсусам EULAR*

Степень доказательности:	Категория (сила) доказательности:
Ia — метаанализ РКИ Ib — хотя бы одно РКИ IIa — хотя бы одно контролируемое исследование без рандомизации IIb — хотя бы одно квазиэкспериментальное исследование III — описательные исследования (сравнительные, корреляционные, случай–контроль) IV — мнение экспертных комитетов, опыт авторитетных специалистов	А — прямо основана на I категории В — прямо основана на II категории или экстраполирована из I категории С — прямо основана на III категории или экстраполирована из I или II категории D — прямо основана на IV категории или экстраполирована из II или III категории
<i>Примечание.</i> РКИ — рандомизированные клинические исследования.	

значительное место в нем занимают рекомендации по применению данной группы лекарственных средств при РА, хотя представлен также большой материал по лечению других ревматических заболеваний, а также другой патологии с возможными ревматическими проявлениями (неспецифический язвенный колит и т.п.). Отмечается, что лечение биологическими препаратами псориатического артрита и анкилозирующего спондилита имеет определенную специфику по сравнению с терапией РА, в то время как нежелательные реакции представляются общими для всех показаний.

Для российских врачей наиболее актуальными являются рекомендации по лечению РА зарегистрированными в нашей стране препаратами: блокаторами ФНО  $\alpha$  инфликсимабом и адалимумабом и анти-В-клеточным препаратом ритуксимабом. При этом инфликсимаб отличается наиболее широким спектром показаний, которые включают в себя не только РА, ювенильный хронический артрит, псориатический артрит и анкилозирующий спондилит, но и несспецифический язвенный колит, болезнь Крона.

В консенсусе указывается, что при назначении биологических препаратов врач должен учитывать различия в агрессивности течения заболевания у разных пациентов, влиянии на качество жизни, выраженности симптоматики, предрасположенности к развитию токсических эффектов. Общей для всех биологических

препаратов, применяемых при РА, является рекомендация по применению для оценки эффективности и ответа на терапию валидированных количественных показателей: индексов активности DAS, SDAI, CDAI, функционального индекса HAQ, визуальной аналоговой шкалы, суставных индексов. При этом не рекомендуется применять критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) для оценки индивидуального ответа на терапию (категория доказательности В).

Основное место в терапии РА среди биологических препаратов занимают блокаторы ФНО  $\alpha$ . Для их назначения основными являются следующие рекомендации:

- у большинства больных блокаторы ФНО  $\alpha$  назначаются в комбинации с метотрексатом, но также могут комбинироваться с другими БПВП — лефлуномидом, сульфасалазином (категории доказательности А, В);

- блокаторы ФНО  $\alpha$  могут быть эффективны у больных, не получавших ранее метотрексат, и у ряда пациентов могут использоваться в качестве первого БПВП (категории доказательности А, D);

- при необходимости блокаторы ФНО  $\alpha$  могут использоваться в монотерапии, но комбинация с метотрексатом превосходит монотерапию блокаторами ФНО  $\alpha$  по выраженности ответа на лечение и влиянию на рентгенологическое прогрессирование (категория доказательности А);

- нет доказательств того, что какой-либо блокатор ФНО  $\alpha$  эффективнее других препаратов из этой группы и должен использоваться первым (категории доказательности А, В);

- эффект от лечения блокатором ФНО  $\alpha$  должен наступать в течение 12 нед (категории доказательности А, В), в случае недостаточной эффективности показан пересмотр схемы лечения — повышение дозы биологического препарата, смена БПВП (категория доказательности А);

- при длительной терапии каким-либо блокатором ФНО  $\alpha$  может наблюдаться феномен «потери эффекта», это не означает, что другой блокатор ФНО  $\alpha$  также будет неэффективен, но переключение на другой блокатор ФНО  $\alpha$  имеет ограниченное значение (категории доказательности В, D);

- в случае непереносимости одного из блокаторов ФНО  $\alpha$  пациент может ответить на терапию другим препаратом этой группы, но вероятность непереносимости второго также увеличивается (категории доказательности В, D);

- блокаторы ФНО  $\alpha$  достоверно тормозят развитие эрозивного процесса, в том числе и у больных со слабым клиническим эффектом (категория доказательности А), но значение этого для оценки отдаленных результатов лечения пока неясно;

- применение блокаторов ФНО  $\alpha$  является экономически эффективным (категория доказательности D).

Предосторожности в отношении развития побочных эффектов на фоне терапии блокаторами ФНО  $\alpha$  составляют отдельный раздел консенсуса. Основные

положения, касающиеся безопасности блокаторов ФНО  $\alpha$ , представлены ниже.

В отношении инфекций внимание фокусируется на известном факте повышенного риска развития или активации туберкулеза, который может давать атипичную клиническую картину (категория доказательности С), в связи с чем подтверждена необходимость проведения у каждого пациента до назначения блокатора ФНО  $\alpha$  скринингового обследования, включающего в себя сбор анамнеза, физикальное исследование, рентгенографию органов грудной клетки и туберкулиновую пробу (категории доказательности В, С, D).

Риск развития серьезных бактериальных инфекций оценивается от 1 до 3 по сравнению с таковым у пациентов, не получающих блокаторы ФНО  $\alpha$  (категория доказательности В), наиболее частыми локализациями являются кожа, мягкие ткани и суставы (категория доказательности С). Комбинирование разных биологических препаратов не рекомендуется из-за существенного повышения риска серьезных инфекций (категория доказательности А). Лечение блокаторами ФНО  $\alpha$  не начинают или прекращают в случае возникновения серьезных бактериальных и/или оппортунистических инфекций (категория доказательности С), лечение может быть продолжено после адекватного лечения инфекции (категория доказательности D). Существует возможность развития оппортунистических инфекций, но частота их очень низка (категории доказательности С, D).

Блокаторы ФНО  $\alpha$  не должны назначаться пациентам, инфицированным вирусом гепатита В (категория доказательности С), но они не ухудшают состояние пациентов и вирусную нагрузку при гепатите С (категории доказательности С и D).

Инфузионные реакции при лечении инфликсимабом и адалимумабом наблюдаются нечасто и редко бывают серьезными (категории доказательности А, В, С), лечение инфузионных реакций состоит в назначении ГК и антигистаминных препаратов (категории доказательности В, С).

Имеются противоречивые сведения о риске развития злокачественных новообразований на фоне терапии блокаторами ФНО  $\alpha$ , что в определенной степени объясняется повышенным риском новообразований при РА вообще, особенно лимфом (категория доказательности С). Некоторые метаанализы и популяционные исследования показывают небольшое повышение риска развития солидных опухолей, включая опухоли кожи (категория доказательности С). Возможно, имеется повышение риска опухолей легких у курильщиков и страдающих хронической обструктивной болезнью легких.

Нет определенных данных о повышении частоты прогрессирования застойной сердечной недостаточности (СН) или связанной с ней летальности при лечении стандартными дозами инфликсимаба (до 5 мг/кг массы тела) или этанерсепта, хотя применение

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ,  
ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ, АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ



# Nota Bene!

Оцените результаты  
лечения Хумирой



PR-RU-ABB-HUM-08 (04/07)

**ХУМИРА®**  
адалимумаб  
Власть над болезнью

Пролечено более 150 000 пациентов во всем мире

**ХУМИРА (адалимумаб).** Раствор для подкожного введения. В 0,8 мл раствора содержится 40,0 мг адалимумаба. Регистрационный номер: ЛС — 002422. Адалимумаб представляет собой recombinantное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли (ФНО) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными r55 и r75 рецепторами к ФНО. Показания к применению: среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит, активный псориатический артрит, активный анкилозирующий спондилит. Противопоказания: гиперчувствительность к адалимумабу или любым его вспомогательным компонентам, беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет), инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. С осторожностью: демиелинизирующие заболевания. Меры предосторожности: колпачок иглы содержит латекс, который может вызвать тяжелые аллергические реакции у пациентов с гиперчувствительностью к латексу. Перед началом лечения Хумирой всех больных необходимо обследовать для исключения активного и латентного туберкулеза. Если диагностирован активный туберкулез, начинать лечение Хумирой не следует. При латентном туберкулезе перед началом лечения Хумирой следует провести противотуберкулезное профилактическое лечение. Больные должны немедленно обратиться к врачу при появлении на фоне лечения Хумирой симптомов диссеминированной красной волчанки (напрягая, стойкой лихорадки, сыпья, синяков, кровоточивости, слабости). У больных с серьезными изменениями крови следует рассмотреть вопрос об отмене Хумиры. Больным, получающим Хумиру, может проводиться вакцинация (исключение составляют живые вакцины). Способ применения и дозы: рекомендуемая доза Хумиры у взрослых больных составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. Хумиру вводят под кожу бедра или живота. Адалимумаб не следует смешивать в одном шприце или флаконе с любыми другими лекарственными препаратами. Побочное действие: очень частые явления (>1/10): инфекция верхних дыхательных путей, реакция в месте инъекции; частые явления (>1/100 <1/10): инфекция нижних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, грипп, поверхностная грибковая инфекция, анемия, лимфоцитоз, головная боль, головокружение, парестезия, артериальная гипертензия, кашель, боль в горле, заложенность носа, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, сыпь, кожный зуд, выпадение волос, повышенная утомляемость (включая астению), гриппоподобный синдром, повышение активности печеночных ферментов; нечастые явления (<1/1000 <1/100): сепсис, суставная и раневая инфекции, абсцесс, инфекция кожи, инфекция волосяного фолликула, паронихия, пустулезная сыпь, инфекция зубов и пародонтия, инфекция уха, гастроэнтерит, кандидоз полости рта и глотки, вагинальные инфекции, вирусная инфекция, папиллома кожи, лейкопения, лейкоцитоз, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения, реакции гиперчувствительности, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анорексия, снижение аппетита, гипертоническая, повышенная или сниженная масса тела, депрессия, тревожные расстройства, бессонница, спутанность сознания, изменение вкуса, мигрень, сонливость, обморок, неврастгия, тремор, нейралгия, конъюнктивит, блефарит, боль, покраснение, сухость глаза, отек века, глаукома, боль, заложенность, звон в ушах, приливы, гематомы, тахикардия, сердцебиение, одышка, астма, дисфония, легочная гипертензия, изъязвление слизистой оболочки носа, отек верхних дыхательных путей, покраснение зева, рвота, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфагия, гастрит, колит, геморрой, геморроидальное кровотечение, везикулярная сыпь в ротовой полости, зубная боль, сухость во рту, гингивит, изъязвление языка, стоматит, макулярная или паллурная сыпь, сухость кожи, потливость, экзема, дерматит, псориаз, крапивница, ангиоэдема, экхимозы, пурпура, акне, язва на коже, ангионевротический отек, изменение ногтевой пластины, реакция фотосенсибилизации, шелушение кожи, снижение зрения, ревматоидные узелки, артралгия, боль в конечностях, боль в спине и плечевом поясе, мышечные судороги, миалгия, припухлость суставов, синеват. Бурсит, тендинит, гематурия, дисурия, иктурия, полиурия, боль в области почек, меноррагия, повышение температуры тела, чувство жара, онемение, боль в грудной клетке, ухудшение заживления ран, повышение уровня триглицеридов, щелочной фосфатазы, креатининфосфоркиназы, лактатдегидрогеназы, мочевины и креатинина в крови, увеличение активированного частичного тромбопластинного времени, снижение уровня калия в крови, образование аутоантител, появление белка в моче. Условия хранения: при температуре от 2 до 8°C в защищенном от света месте. Не замораживать. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Аккредитованное представительство фирмы Эбботт в России: 107031, Москва, Дмитровский пер., д. 9. Тел. (495) 258-42-70. www.abbott.com

**Abbott**  
A Promise for Life

инфликсимаба в дозе 10 мг/кг массы тела ассоциировано с риском ухудшения состояния больных, особенно при СН III–IV класса по NYHA.

Значительное место отведено в консенсусе ритуксимабу, большой опыт применения которого имеется в гематологии (по его первому показанию – терапии В-клеточных лимфом). Ниже представлены основные положения, касающиеся его применения в ревматологии:

- ритуксимаб показан при тяжелом и среднетяжелом РА в случае недостаточного ответа на блокаторы ФНО  $\alpha$  (категории доказательности А, С, D), а также при невозможности их назначения (категория доказательности D);
- ритуксимаб используется в комбинации с метотрексатом или в монотерапии (категории доказательности А, D) курсами по 2 инфузии по 1000 мг (в некоторых случаях возможно 500 мг) с интервалом в 2 нед (категория доказательности А);
- повторные курсы ритуксимаба проводятся не ранее чем через 16 нед, обычно после 24 нед (категория доказательности D);
- ритуксимаб замедляет рентгенологическое прогрессирование у больных с недостаточным ответом на блокаторы ФНО  $\alpha$  (категория доказательности D);
- эффект лечения ритуксимабом может зависеть от наличия ревматоидного фактора (РФ) – менее отчетливый эффект может наблюдаться у пациентов, негативных по РФ и антицитруллиновым антителам (категория доказательности D);

- нет данных о повышении на фоне лечения РА ритуксимабом частоты туберкулеза, серьезных оппортунистических инфекций и солидных опухолей, но осторожность врача должна сохраняться (категория доказательности D).

Отмечено, что, хотя официальным показанием для ритуксимаба в ревматологии является РА, препарат успешно применялся при большом числе других заболеваний: болезни Шёгрена, системной красной волчанке, АНЦА-ассоциированных системных васкулитах (категории доказательности С), аутоиммунной гемолитической анемии, системной склеродермии, антифосфолипидном синдроме и др.

Кроме блокаторов ФНО  $\alpha$  и ритуксимаба, в консенсусе обсуждаются также биологические препараты других групп (см. выше) – анакинра и абатасепт, не представленные официально в России.

Следует особо отметить, что в европейском консенсусе подчеркивается настоятельная необходимость занесения данных наблюдения за пациентами с ревматическими заболеваниями, получающими биологические генно-инженерные препараты, в специальные регистры для обеспечения тесного взаимодействия ревматологов, правительственных структур и фармацевтической индустрии [14] и обеспечения оптимального качества оказания медицинской помощи, включая доступность самых современных методов лечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Harris E.D. Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1277–89.
2. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. и др. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. *Клин фарм терапия* 2005; 1:72–5.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – современные рекомендации. *Врач* 2007; 1:1–4.
4. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насонова. «Алмаз» 2006; 118 с.
5. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Building towards a consensus for the use of tumour necrosis factor blocking agents. *Ann Rheum Dis* Dec 1999; 58: 725–6.
6. Smolen J., Breedveld F.C., Burmester G. et al. Consensus statement on the initiation and continuation of tumour necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, Jul 2000; 59: 504–5.
7. Furst D.E., Breedveld F.C., Burmester G. et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). *Ann Rheum Dis*, Nov 2000; 59: i1–2.
8. Furst D.E., Keystone E., Breedveld F.C. et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (April 2001). *Ann Rheum Dis*, Nov 2001; 60: 2–5.
9. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (May 2002). *Ann Rheum Dis*, Nov 2002; 61: 2–7.
10. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis*, Nov 2003; 62: 2–9.
11. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor (TNF) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis*, Nov 2004; 63: ii2–12.
12. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor (TNF) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis*, Nov 2005; 64: iv2–14.
13. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis*, Nov 2006; 65: iii2–15.
14. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* Nov; 2007 66 (suppl 3):iii2–22.
15. Braun J., Pham T., Sieper J. et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, Sep 2003; 62: 817–24.
16. Braun J., Davis J., Dougados M. et al. for the ASAS Working Group, First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, Mar 2006; 65: 316–20.
17. Smolen J.S., Keystone E.C., Emery P. et al. The Working Group on the Rituximab Consensus Statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, Feb 2007; 66: 143–50.
18. Wikipedia:[http://en.wikipedia.org/wiki/Anecdotal\\_evidence](http://en.wikipedia.org/wiki/Anecdotal_evidence).