

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

АКСІАЛЬНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Коваленко Володимир Миколайович	генеральний директор державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», завідувач відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії, заступник голови робочої групи (за згодою);
Яременко Олег Борисович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Джус Марта Борисівна	професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Білявська Юлія Вікторівна	старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Борткевич Олег Петрович	головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Гарміш Олена Олексіївна	старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Герасименко Сергій Іванович	завідувач відділу захворювань суглобів у дорослих державної установи «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України» (за згодою);

Дубас Віталій Васильович	науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Костогриз Юрій Олегович	молодший науковий співробітник державної установи «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Проценко Галина Олександрівна	головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою);
Рекалов Дмитро Геннадійович	провідний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою);
Сміян Світлана Іванівна	завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського;
Станіславчук Микола Адамович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;
Хіміон Людмила Вікторівна	завідувач кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Шевченко Наталя Станіславівна	завідувач кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна;
Яцишин Роман Іванович	ректор Івано-Франківського національного медичного університету;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна заступник директора департаменту-начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом:

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Надашкевич Олег
Никонович

доктор медичних наук, професор, академік Національної академії наук вищої освіти України, завідувач кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

Шевчук Сергій
Вікторович

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	2
Список скорочень.....	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	8
<i>The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, 2009.....</i>	<i>10</i>
Методи	10
Результати	13
Обговорення	23
<i>ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update / Рекомендації ASAS-EULAR з лікування аксіального спондилоартриту</i>	<i>24</i>
Вступ	24
Методи	26
Результати.....	27
Рекомендації	33
Програма дослідження	47
Обговорення	47
Список літератури	51

Список скорочень

Акс-СПА	аксіальний спондилоартрит
АС	анкілозуючий спондилоартрит
Ат	антитіла
бХМПРЗ	біологічні хворобомодифікувальні протиревматичні засоби
ВР	відносний ризик
ГК	глюкокортикоїди
ДІ	довірчий інтервал
ЗБС	запальний біль у спині
ЗЗК	запальні захворювання кишечника
зсХМПРЗ	звичайні синтетичні хворобомодифікувальні протиревматичні засоби
іІЛ-17	інгібітори інтерлейкіну-17
іФНП	інгібітори фактора некрозу пухлини
іФНП-НВ	пацієнти з недостатньою відповіддю на іФНП
іЯК	інгібітори янус-кінази
ККС	крижово-клубовий суглоб
КН	клінічна настанова
КТ	комп'ютерна томографія
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
нр-Акс-СПА	нерентгенографічний аксіальний спондилоартрит
ПсА	псоріатичний артрит
ПСП	позасуглобові прояви
РА	ревматоїдний артрит
р-Акс-СПА	рентгенографічний аксіальний спондилоартрит
РД	рівні доказовості
РЗ	рівень згоди
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СОЛ	систематичний огляд літератури
СОП	стандартизовані операційні процедури
СПА	спондилоартрит
СР	ступені рекомендацій
СРБ	С-реактивний білок CRP
тсХМПРЗ	таргетні синтетичні хворобомодифікувальні протиревматичні засоби
УЗД	ультразвукова діагностика
УП	узагальнюючі принципи
ФНП	фактор некрозу пухлини
ХМПРЗ	хворобомодифікувальні протиревматичні засоби
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ASAS	Міжнародне товариство з оцінки спондилоартриту
ASAS-HI	індекс здоров'я ASAS

ASDAS	оцінка активності захворювання на анкілозуючий спондилоартрит (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
BASDAI	індекс активності захворювання на анкілозуючий спондилоартрит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
CRF	індивідуальна реєстраційна картка
ESSG	Європейська група із вивчення спондилоартропатій
EULAR	Європейська ліга проти ревматизму
HLA-B27	антиген, який визначають для диференційної діагностики автоімунних хвороб
SPSS	статистичний пакет для соціальних наук (Statistical Package for the Social Sciences)
T2T	лікування до досягнення мети (treat-to-target)

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Ця клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за №2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України синтезом клінічних настанов: **The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. Ann. Rheum. Dis. - 2009. - Vol. 68. - P. 777-783 та ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update**

Вони обрані робочою групою як приклади найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з аксіальним спондилоартритом і ґрунтуються на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Усі документи, які були розглянуті при створенні даної КН, були оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Адаптація клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальних Настанов коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Відповідно до 7 статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» нові методи профілактики, діагностики, лікування та лікарські засоби, які знаходяться на розгляді в установленому порядку, але ще не допущені до застосування, незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування хворого або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практичних лікарів. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші.

Клінічна настанова має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів

ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Клінічна настанова не відмінняє індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, 2009

Поняття спондилоартрит (СПА) включає анкілозуючий спондилоартрит (АС), псоріатичний артрит (ПсА), артрит/спондиліт із запальним захворюванням кишечника (ЗЗК) і реактивний артрит.¹⁻³ Пацієнти з характерними ознаками СПА, які не відповідають критеріям жодного з цих підтипів, були також включені як такі, що мають захворювання на СПА із невизначеною етіологією,^{4,5} що відображено у критеріях Європейської групи із вивчення спондилоартропатій (ESSG)¹ і критеріях Amor.² Пацієнти з СПА також можуть бути визначеними відповідно до наявності у них клінічних проявів як пацієнти з переважно периферичним типом СПА або з переважно аксіальним СПА,¹ з частковим збігом ознак цих двох підтипів. У 2004 році Міжнародне товариство із дослідження спондилоартриту (ASAS) вирішило удосконалити існуючі критерії СПА спеціально для застосування на ранній стадії захворювання. В якості першого кроку група ASAS приділила увагу пацієнтам переважно з аксіальним СПА.⁶ Сакроіліїт, підтверджений радіографічним дослідженням, був невід'ємною частиною загальноприйнятих змінених нью-йоркських критеріїв для діагностики АС.³ Однак, рентгенологічні зміни можуть відображати наслідки запалення (структурні порушення), а не саме запалення, що може бути легко виявлено за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), часто за декілька років до рентгенологічного прояву сакроіліїту.⁷⁻¹⁰

Спочатку було розроблено критерії відбору кандидатів із аксіальним СПА, які включали пацієнтів як з наявними певними рентгенологічними проявами сакроіліїту, так і без них,¹¹ і на другому етапі, згідно із даною статтею, підтверджено незалежним перспективним міжнародним дослідженням і надалі доопрацьовано і повторно перевірено, після чого було підібрано набір найбільш відповідних критеріїв шляхом голосування серед членів ASAS.

Методи

Критерії включення пацієнтів у дослідження

Всі ревматологи, які є членами ASAS, були запрошені для участі в даному дослідженні. Для включення у дослідження пацієнти повинні були мати хронічні болі в спині (більше 3 місяців) невідомого походження (без точного діагнозу), які почалися до 45 років, з або без периферичних симптомів, коли вони вперше були представлені для діагностичного обстеження у відповідному центрі ASAS. Щоб запобігти систематичної похибки відбору, учасники були проінструктовані включати пацієнтів в строго послідовному порядку. Це могло бути досягнуто або шляхом включення всіх відповідних пацієнтів (без винятку), або, у якості альтернативи, шляхом включення першого, другого і третього пацієнтів, що відповідали критеріям включення, в день. Діагностичне обстеження було

проведено після отримання письмової інформованої згоди, і результати були задокументовані у індивідуальній реєстраційній картці (CRF).

Дані клінічних, лабораторних та рентгенологічних досліджень

Клінічні дані включали стать, вік, тривалість і вік на момент виникнення болю в спині. Для запального болю у спині (ЗБС), були записані наступні ознаки (так або ні): поступовий початок, ранкова скутість, поліпшення болю завдяки фізичним вправам, поліпшення болю після відпочинку, біль віддавав у сідницю, виникнення болю в нічний час, який поліпшувався після того, як пацієнт підводився з ліжка. На підставі анамнезу місцевий лікар-ревматолог повинен був вирішити щодо наявності або відсутності ЗБС. Хороша відповідь болю у спині на повну дозу нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) визначалась як «болю більше немає» або «стан набагато покращився». Наявність екстраспінальних проявів (в даний час або в минулому), тобто ентезиту, периферичного артриту, увеїту, дактиліту, псоріазу, ЗЗК і випадки захворювання на СпА у сімейному анамнезі (АС, реактивного артриту, псоріазу, ЗЗК, увеїту), також було задокументовано. Тест Шобера, згинання хребта вбік і розширення грудної клітини були задокументовані, а лабораторні дослідження включали аналізи на HLA-B27 і С-реактивний білок (СРБ).

Оглядові рентгенограми тазу були взяті у всіх пацієнтів, і сакроіліїт оцінювали на місці окремо для кожного крижово-клубового суглоба (ККС) (стадії від 0 до IV) відповідно до змінених нью-йоркських критеріїв.³ Хоча МРТ ККС вважалася обов'язковою для перших 20 пацієнтів в кожному центрі, МРТ дослідження хребта була необов'язковою. Результати МРТ були задокументовані в присутності або за відсутності типових ознак активного запалення. Хронічні зміни на МРТ, такі, як ерозії або жирова дистрофія, були задокументовані, але не враховувались при аналізах, тому що їхнє значення поки точно не визначено. Нарешті, місцевий ревматолог (член ASAS) повинен був прийняти рішення щодо діагнозу (наявність або відсутність СпА), і повинен був вказати, наскільки він впевнений у цьому діагнозі згідно із рейтинговою шкалою від 0 (зовсім невпевнений) до 10 (абсолютно впевнений).

Верифікація і аналіз даних

Діагноз досвідченого лікаря застосовувався в якості золотого стандарту. Перед статистичним аналізом даних, 149 CRF (22 %) були обрані випадковим чином з усіх центрів двома з нас для контролю і достовірності діагнозу (наявність або відсутність СпА). Оскільки неправдоподібність було виявлено лише у чотирьох випадках (2,7 %), всі випадки були збережені в базі даних для подальшого аналізу.

Ефективність двох наборів критеріїв кандидатів із аксіальним СпА (рис 1)¹¹ була проаналізована описово з точки зору чутливості і специфічності, за допомогою використання перехресних таблиць. Різні визначення для ЗБС, тобто критерії Calin,¹² критерії Berlin,¹³ і ЗБС на думку фахівців¹⁴ були зіставлені в критеріях кандидатів. Визначення фахівців, схвалених ASAS, щодо ЗБС вимагає наявності принаймні чотирьох з наступних п'яти параметрів:

- 1) вік на початку захворювання менше 40 років;
- 2) поступове наростання симптомів на початку захворювання;
- 3) поліпшення після спортивних вправ;
- 4) відсутність поліпшення після відпочинку;
- 5) нічний біль, що поліпшується, коли пацієнт підводиться з ліжка.

Критерії для кандидатів з аксіальним СпА також були порівняні з критеріями ESSG1 і критеріями Amor,² а також із змінами в них після додавання параметру «активний сакроіліїт на МРТ» до списку ESSG, з яких необхідна наявність принаймні одного на додаток до ЗБС або периферичного артриту, а також до переліку критеріїв Amor (МРТ, що дає ще 3 бали подібно до і в якості альтернативи для рентгенографічного сакроіліїту).

Рисунок 1. Два набори критеріїв для класифікації кандидатів з СпА, які відрізняються тільки між своїми клінічними групами (у наборі критеріїв 1 необхідна відповідність будь-яким трьом або більше характерним ознакам СпА, в той час як у наборі критеріїв 2, окрім щонайменше двох типових ознак СпА, обов'язкова наявність ЗБС) (у пацієнтів із ЗБС протягом > 3 місяців і віком на початок захворювання 45 років).

Набір 1:	Сакроіліїт із візуалізаційними проявами* плюс ≥ 1 ознаки СпА**	або	≥ 3 ознак СпА**
Набір 2:	Сакроіліїт із візуалізаційними проявами* плюс ≥ 1 ознаки СпА**	або	ЗБС плюс ≥ 2 інших ознак СпА**

*Сакроіліїт (рентген або МРТ):

- Визначений сакроіліїт із радіографічними ознаками (двосторонній стадії II або односторонній стадії III–IV); згідно із зміненими нью-йоркськими критеріями 1984 р.)

або

Активне (гостре) запалення ККС на МРТ, що з високою вірогідністю вказує на наявність сакроіліїту у поєднанні зі СпА (22)

**Ознаки СпА:

1. ЗБС (підтверджено фахівцями)
2. Екстраспінальні прояви: артрит, ентезит (п'ятки), увеїт, дактиліт, псоріаз, хвороба Крона/виразковий коліт (Примітка. Один або більше проявів вважаються 1 клінічним параметром у наборі критеріїв 1, у наборі критеріїв 2 – може бути враховано максимум 2)
3. Добра реакція на НПЗЗ
4. Випадки захворювання на СпА у сімейному анамнезі
5. HLA-B27
6. Підвищений СРБ або ШОЕ

На додаток до перевірки заздалегідь певних критеріїв кандидатів, ми також досліджували незначні зміни критеріїв. Для оцінки удосконалених критеріїв, набір даних було розділено випадковим чином на дві частини: у перших 40 % даних удосконалені набори критеріїв було випробувано і перевірено, після чого та ж сама процедура була проведена у решті 60 % набору даних. Аналізи чутливості були проведені для різних рівнів впевненості у діагнозі (наявність або відсутність аксіального СПА), для виключення окремих центрів, виключення пацієнтів з АС у відповідності із зміненими нью-йоркськими критеріями і обмеження для пацієнтів із результатом MPT ККС. Усі аналізи даних були виконані спільно п'ятьма членами ASAS з використанням SPSS 14.0 під час 2-денного засідання. Логістичний регресійний аналіз із багатьма змінними було проведено для виявлення параметрів, що сприяють класифікації (наявність або відсутність аксіального СПА).

Процедура остаточного відбору

Всі члени ASAS були запрошені на зустріч ASAS, що відбулася до початку Конференції EULAR 2008 року. На цій зустрічі результати цього дослідження були представлені та обговорені, а остаточний набір критеріїв було визначено шляхом голосування.

Результати

Внесок центрів, що брали участь

Двадцять п'ять центрів із 16 країн представили 661 пацієнта; були доступні повні індивідуальні реєстраційні картки 649 пацієнтів (348 пацієнти із Західної Європи (14 центрів), 72 — з Туреччини (чотири центри), а також 187 — з Азії (п'ять центрів), 26 — з Канади (один центр) і 16 пацієнтів з Колумбії (один центр). Вісімнадцять центрів (72 %) представили не менше 10 пацієнтів кожний, і 14 — представили не менше 20 пацієнтів кожний. Повнота даних клінічних, лабораторних та рентгенологічних досліджень була дуже високою (96–100 %), отже, всі 649 пацієнти могли бути проаналізовані; 391 з них мали Акс-СПА (60,2 %) і 258 не мали (39,8 %). Загалом, фахівці були упевнені у своїх діагнозах, як показано дослідження рівня їхньої впевненості: 6 або більше 95 % і 7 або більше в 87 % (за шкалою 0–10).

Демографічні та клінічні дані

Характеристики пацієнтів наведено в таблиці 1. Як і очікувалося, частота випадків захворювання на Акс-СПА була вищою, ніж частота його відсутності. Слід зазначити, що обмеження рухомості передньої частини (за тестом Шобера) або сагітальної частини (бічна гнучкість хребта) поперекового хребта було однаково частим в обох групах (таблиця 1).

Таблиця 1. Клінічні та демографічні параметри пацієнтів із хронічними болями у спині і віком до 45 років на момент початку захворювання (649 пацієнтів)

	Аксіальний спондилоартрит (391 пацієнт)	Без спондилоартриту (258 пацієнтів)
Вік, років (середнє значення, стандартна похибка)	31,6 (11,0)	36,5 (10,9)
Тривалість болю у спині, років (середнє значення, стандартна похибка)	6,1 (7,6)	9,1 (10,7)
Вік на момент початку захворювання (середнє значення, стандартна похибка)	25,5 (8,4)	27,4 (10,0)
Вік на момент початку захворювання, < 40 років (%)	93,1	87,2
Чоловіки (%)	52,4	32,6
ЗБС (запальний біль у спині) (згідно із місцевим ревматологом) (%)	89,0	31,0
ЗБС Calin (%)	85,9	59,7
ЗБС фахівці (%)	73,4	44,6
ЗБС Берлін (%) ¹	63,2	36,0
Хороша відповідь на НПЗЗ (%)	59,1	26,7
Ентезит (%)	40,2	30,2
Ентезит (%)	16,9	14,0
Периферальний олігоартрит (%)	36,3	17,8
Увеїт (%)	11,5	7,0
Дактилїт (%)	6,6	1,2
Псоріаз (%)	8,4	5,0
ЗЗК (%)	3,8	1,2
Випадки захворювання на СПА у сімейному анамнезі (АС, реактивний артрит, увеїт, псоріаз, ЗЗК) (%)	23,3	18,6
Тест Шобера, см, середнє значення (стандартна похибка)	4,1 (2,3)	3,9 (2,5)
Тест Шобера, < 4 см (%)	33,8	33,1
Згинання хребта вбік, см, середнє значення (стандартна похибка)	16,3 (5,6)	16,0 (5,8)
Згинання хребта вбік, < 10 см (%)	10,9	10,9
Розширення грудної клітини, см, середнє значення (стандартна похибка)	4,9 (2,0)	5,0 (1,7)
Розширення грудної клітини, ≤ 2,5 см (%)	11,0	6,2
HLA-B27 (%)	65,9	27,7
Підвищений СРБ, більше нормальної верхньої межі (%)	38,1	14,7
Визначений сакроїліїт із радіографічними ознаками (≥ двосторонній II стадії або ≥ односторонній III стадії) (%)	29,7	1,9

	Аксіальний спондилоартрит (391 пацієнт)	Без спондилоартриту (258 пацієнтів)
Односторонній сакроіліїт II стадії, підтверджений радіографічним дослідженням (%)	10,7	1,2
Активне запалення ККС, МРТ (n = 495) (%)	64,7	2,6
Активне запалення ККС (МРТ) у пацієнтів із сакроіліїтом, підтвердженим радіографічним дослідженням (≤ стадія I (n = 383) (%)	61,6	2,2
Активне запалення хребта, МРТ (n = 276) (%)	32,6	1,0

* Глобальні рішення про наявність або відсутність ЗБС, незалежно від формальних критеріїв.

ЗБС Calin та ін¹² (чотири або більше з п'яти):

- 1) вік на момент початку захворювання, < 40 років;
- 2) біль у спині > 3 місяців;
- 3) поступове наростання симптомів на початку захворювання;
- 4) ранкова скутість;
- 5) поліпшення болю завдяки фізичним вправам.

ЗБС згідно із фахівцями¹³ (чотири або більше з п'яти):

- 1) вік на момент початку захворювання < 40 років;
- 2) поступове наростання симптомів на початку захворювання;
- 3) поліпшення після спортивних вправ;
- 4) відсутність поліпшення після відпочинку;
- 5) нічний біль, що поліпшується, коли пацієнт підводиться з ліжка.

ЗБС Rudwaleit та ін¹³ (два або більше з чотирьох):

- 1) ранкова скутість упродовж > 30 хвилин;
- 2) поліпшення за допомогою вправ, а не з відпочинку;
- 3) час від часу біль у сідниці;
- 4) біль в другій половині ночі/рано вранці (нічний біль, що поліпшується, коли пацієнт підводиться з ліжка).

У сімейному анамнезі є випадки захворювання на АС, псоріаз, реактивний артрит, увеїт або ЗЗК у родичів першого ступеня (батько, мати, сестри, брати, діти) чи другого ступеня споріднення (бабусі й дідусі по материнській чи батьківській лінії, тітки, дядьки, племінники і племінниці).

Результати обробки знімків

Сакроіліїт, підтверджений рентгенографічним дослідженням (двосторонній стадії II або односторонній стадії III–IV) був присутній в 29,7 % пацієнтів із аксіальним СпА і у 10,7 % з них було виявлено односторонній сакроіліїт стадії II (таблиця 1). Тривалість болю в спині (в середньому 9,4 років, SD 9.0) була значно вищою у пацієнтів з рентгенографічно підтвердженим сакроіліїтом на відміну від тих, хто не мав цього захворювання (4,7 років, SD 6.2, P<0,001), що підтримувало концепцію, що потрібен час, перш ніж з'являться ознаки рентгенологічних змін аксіального СпА.^{5 9 10 15}

МРТ ККС проводили у 495 (76 %) пацієнтів і МРТ хребта - у 274 (42 %), і ті, які показали активне запалення, приведені в таблиці 1. З 235 пацієнтів, які

зробили МРТ обох ККС та хребта, 130 пацієнтів отримали діагноз аксіального СПА і 26,9 % з них підтвердили наявність активного запалення ККС та хребта, 36,2 % — тільки ККС, 5,4 % — хребта, але не в ККС, а решта 31,5 % не мали активного запалення на МРТ.

Ефективність критеріїв кандидатів для аксіального СПА

Чутливість та специфічність двох наборів критеріїв для кандидатів з використанням різноманітних визначень ЗБС, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Чутливість і специфічність критеріїв класифікації кандидатів на наявність Акс-СПА (набори критеріїв 1 і 2) у пацієнтів з хронічним болем у спині невідомого походження і віком на початку захворювання до 45 років; N = 649 пацієнтів (n = 391 з Акс-СПА, n = 258 без Акс-СПА)

Критерії для СПА	Чутливість (%)	Специфічність (%)
Набір критеріїв 1 для кандидатів (ЗБС згідно з фахівцями; ≥ 4 із 5)*	87,7	74,0
Набір критеріїв 1 для кандидатів (ЗБС Calin; ≥ 4 із 5)**	89,3	69,4
Набір критеріїв 1 для кандидатів (ЗБС Берлін; ≥ 2 із 4)***	86,2	76,0
Набір критеріїв 2 для кандидатів (ЗБС згідно з фахівцями; ≥ 4 із 5)****	85,7	76,7
ESSG	72,4	66,3
Змінені критерії ESSG (з МРТ)§	85,1	65,1
Amor	69,3	77,9
Змінені критерії Amor (з МРТ)¶	82,9	77,5

* ЗБС на думку фахівців; ¹⁴ наявні принаймні чотири з п'яти параметрів.

** ЗБС відповідно до Calin та ін; ¹² наявні принаймні чотири з п'яти параметрів.

*** ЗБС згідно із Rudwaleit et al; ¹³ наявні принаймні два з чотирьох параметрів

§ Критерії ESSG були змінені, до списку необхідних параметрів було додано сакроіліїт на МРТ, на додаток до ЗБС, або синовіту.

Критерії Amor були змінені, внаслідок чого, активний сакроіліїт на МРТ отримав 3 бали, подібно до підтвердженого рентгенографічного сакроіліїту. Наявність або підтвердженого рентгенографічного сакроіліїту або активного сакроіліїту на МРТ, таким чином, дали 3 бали (максимум 3 бали за рентгенографічним критерієм).

В цілому, не було суттєвих відмінностей між наборами критеріїв кандидатів 1 і 2. Цікаво, що вибір визначення ЗБС у наборі критеріїв 1 лише незначно вплинув на загальну ефективність критеріїв. ЗБС, на думку фахівців, і згідно із берлінським визначенням ЗБС, здійснюється аналогічно добре в критеріях кандидатів, і обидва були вище критеріїв Calin з точки зору специфічності. Ми вирішили використовувати для майбутнього аналізу ЗБС відповідно до визначення фахівців. У порівнянні з критеріями ESSG і Amor і з їх

модифікаціями (включаючи активний сакроліїт на МРТ), критерії кандидатів з набору 1 мають кращу чутливість, але специфічність не є оптимальною та не показує значного поліпшення, якщо ЗБС зробити обов'язковим для клінічної групи (згідно із набором критеріїв 2). Ефективність цих критеріїв кандидатів не змінилася із обмеженням аналізів для пацієнтів, у яких було діагностовано радіографічний сакроліїт з високим рівнем довіри (≥ 7 або ≥ 8), або шляхом виключення пацієнтів з визначеним радіографічним сакроліїтом (АС) або шляхом виключення пацієнтів з конкретних центрів (дані не показані).

Уточнення критеріїв класифікації кандидатів

По-перше, специфічність набору критеріїв 1 для кандидатів (із ЗБС, підтвердженого фахівцями згідно із його визначенням) була проаналізована окремо для «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження» (сакроліїт підтверджено на рентгенограмі або МРТ плюс наявність однієї або більше ознак СпА) і для «групи із клінічними ознаками» (із наявними трьома або більше ознаками СпА). У той час як специфічність в «групі, що пройшла рентгенографічне дослідження» була відмінною (97, 3%), в «групі із клінічними ознаками» вона становила лише 76,7 %, а отже, вважалася помірною специфічністю 74,0%) всієї сукупності критеріїв.

Для цього добре підійшло дослідження HLA-B27 через його високу чутливість і специфічність, а також очевидну валідність для аксіального СпА. Крім того, односторонній рентгенографічний сакроліїт і в меншій мірі «хороша відповідь на НПЗЗ» були застосовані, щоб розрізнити Акс-СпА із відсутнім СпА (таблиця 1). Відповідь на НПЗЗ також враховувалась при класифікації захворювання при логістичному регресійному аналізі із багатьма змінними (таблиця 3), але з клінічної точки зору, було вирішено, що пацієнти із поганою реакцією на НПЗЗ не повинні бути виключені і можуть бути віднесені до «групи із клінічними ознаками». Інші параметри, які були включені у логістичний регресійний аналіз, не дискримінаційними, такі, як. наприклад, передній або бічний вигин попереку (таблиця 1).

Таблиця 3. Логістичний регресійний аналіз із багатьма змінними для параметрів, що входять до класифікації аксіального СпА у пацієнтів із хронічними болями у спині і віком до 45 років на момент початку захворювання

	Всі пацієнти		Пацієнти, які не відповідають критеріям «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження»	
	ВР (95 % CI)	Значення р	ВР (95 % CI)	Значення р
Чоловіки	2,1 (1,1–4,1)	0,026	2,2 (1,2–3,9)	0,007
ЗБС (згідно із фахівцями; 4 із 5)*	3,0 (1,6–5,9)	0,001	2,2 (1,2–3,8)	0,006

	Всі пацієнти		Пацієнти, які не відповідають критеріям «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження»	
	ВР (95 % CI)	Значення р	ВР (95 % CI)	Значення р
Хороша відповідь на НПЗЗ	2,7 (1,4–5,1)	0,02	2,8 (1,6–4,9)	<0,001
Ентезит, наявний або у минулому (%)	0,7 (0,3–1,8)	незначний	1,0 (0,5–2,1)	ns
Периферальний артрит, наявний або у минулому (%)	3,7 (1,7–0,8)	0,001	2,7 (1,5–5,0)	0,002
Увеїт, наявний або у минулому	1,7 (0,6–4,7)	незначний	1,4 (0,6–3,5)	незначний
Дактилїт, наявний або у минулому	5,3 (0,9–29,4)	незначний	7,2 (1,5–33,3)	0,012
Псоріаз, наявний або у минулому	2,5 (0,7–8,8)	незначний	2,5 (0,9–7,2)	незначний
ЗЗК, наявне або у минулому	6,5 (0,6–66,7)	незначний	3,9 (0,5–33,3)	незначний
Випадки захворювання на СпА у сімейному анамнезі (АС, реактивний артрит, увеїт, псоріаз, ЗЗК)	1,3 (0,6–2,8)	незначний	1,5 (0,8–2,7)	незначний
Передній вигин попереку (тест Шобера; см)	0,9 (0,8–1,0)	0,046	0,8 (0,7–0,9)	0,003
Передній вигин попереку (см)	0,9 (0,9–1,0)	0,004	0,9 (0,9–1,0)	0,021
Розширення грудної клітини, см	1,1 (0,9–1,3)	незначний	1,1 (0,9–1,3)	незначний
HLA-B27	2,8 (1,5–5,4)	0,002	2,7 (1,6–4,8)	<0,001
Підвищений СРБ, більше нормальної верхньої межі	1,6 (0,7–3,3)	незначний	1,9 (1,0–3,6)	незначний
Визначений сакроїліїт із радіографічними ознаками (двосторонній $\geq$ II стадії або односторонній $\geq$ III стадії)	32,3 (6,6–166,7)	<0,001	не застосовується	-
Односторонній сакроїліїт II стадії, підтверджений радіографічним дослідженням	7,8 (1,3–50)	0,028	8,2 (2,0–33,3)	0,003
Активне запалення ККС, МРТ (n = 495) 66,7 (22,7–200)	56,7 (22,7–800)	<0,001	не застосовується	-

Змінні визначеного сакроіліїту із радіографічними ознаками і активного запалення ККС на МРТ не були включені у логістичний регресійний аналіз пацієнтів, які не відповідали критеріям «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження».

* ЗБС, на думку фахівців; наявні принаймні чотири з п'яти параметрів.¹⁴

** $n = 374$ пацієнти, які не відповідали критеріям «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження», були проаналізовані. Критерії «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження» включають наявність визначеного сакроіліїту із радіографічними ознаками (двостороннього стадії II або одностороннього стадії III–IV) або активного сакроіліїту на МРТ у поєднанні з щонайменше одним клінічним параметром.

Таким чином, були отримані різні набори уточнених критеріїв кандидатів з HLA-B27 в якості обов'язкового параметра для «групи із клінічними ознаками»: HLA-B27 плюс дві або більше інших ознак СпА (набір 3a), HLA-B27 плюс одна або більше інших ознак СпА (набір 3b) і HLA-B27 або односторонній рентгенографічний сакроіліїт плюс дві або більше інших ознак СпА (набір 4). Ці набори уточнених критеріїв були вперше оцінені у випадковій вибірці із 40 % випадків і вже після цього підтверджені у решті 60 % пацієнтів.

Чутливість та специфічність різних наборів опрацьованих критеріїв кандидатів (набори 3a,b і 4) в порівнянні з первісним критерієм кандидатів (набори 1 і 2) показані в таблиці 4. Набір критеріїв для кандидатів 3a (HLA-B27 плюс дві або більше інших ознак СпА) і набір 4 (HLA-B27 або сакроіліїт стадії II, підтверджений результатами рентгенографічного дослідження, плюс дві або більше інших ознак СпА) показали найкращу ефективність і дещо кращу специфічність у порівнянні із зміненими критеріями Amor. Не було ніяких відмінностей в ефективності між різними критеріями, коли аналіз був обмежений пацієнтами із наявними результатами МРТ ККС або обмежений пацієнтами з більш високим рівнем надійності діагностики (дані не показані).

Таблиця 4. Чутливість і специфічність оригінальних і уточнених наборів критеріїв класифікації кандидатів на наявність аксіального СпА в 40 % випадково обраних випадків (тестова вибірка) і в 60 % інших випадків (валідаційна вибірка)

Критерії для СпА	Тестова вибірка (40 % випадків)		Валідаційна вибірка (60% випадків)	
	Чутливість (%)	Специфічність (%)	Чутливість (%)	Специфічність (%)
Критерії для кандидатів (оригінальні), набір 1 (ЗБС згідно з фахівцями*)	87,7	73,6	87,7	74,3
Критерії для кандидатів (оригінальні), набір 2 (ознаки	85,9	75,8	85,5	77,2

ЗБС згідно з фахівцями* плюс ≥ 2 інші ознаки СПА)				
Критерії для кандидатів (уточнені), набір 3a (обов'язково HLA-B27 плюс ≥ 2 інших ознак СПА)	81,7	83,3	83,3	84,9
Критерії для кандидатів (уточнені), набір 3b (обов'язково HLA-B27 плюс ≥ 1 інша ознака СПА)	83,7	77,8	85,9	74,7
Критерії для кандидатів (уточнені), набір 4 (обов'язково HLA-B27 або односторонній сакроіліїт II стадії, підтверджений радіографічним дослідженням, плюс ≥ 2 інші ознаки СПА)	83,0	83,3	84,6	84,9
ESSG	75,0	71,7	70,7	63,5
Змінені критерії ESSG (з MPT)**	87,7	69,2	83,3	62,9
Амог	69,2	76,9	69,4	78,4
Змінені критерії Амог (з MPT)***	83,3	75,8	82,6	78,4

* ЗБС на думку фахівців; наявні принаймні чотири з п'яти параметрів.¹⁴

** Критерії ESSG були змінені, внаслідок чого, до списку було додано сакроіліїт на MPT, на додаток до ЗБС, або синовіту.

*** Критерії Амог були змінені, внаслідок чого активний сакроіліїт на MPT отримав 3 бали, подібно до підтвердженого рентгенографічного сакроіліїту

Остаточний вибір нових критеріїв класифікації

Результати цих аналізів були обговорені на зустрічі ASAS, що відбулася до початку конференції EULAR-2008. Під час офіційного процесу голосування всі учасники (100 %) проголосували за нові критерії 3a або 4 класифікації ASAS, а не за набори критеріїв для кандидатів 1 або 2, змінені критерії ESSG або змінені критерії Амог. На заключному етапі голосування, більшість членів ASAS проголосували за набір 3a (рис. 2). Визначення всіх параметрів критеріїв класифікації наведені в таблиці 5.

Рисунок 2. Остаточний набір критеріїв для класифікації Акс-СПА, обраний ASAS.

Критерії класифікації ASAS для аксіального СПА

(для пацієнтів із болем у спині упродовж ≥ 3 місяців і віком на початок захворювання < 45 років)

Сакроіліїт із візуалізаційними проявами* плюс ≥ 1 ознаки СПА**	або	HLA-B27 плюс ≥ 2 інших ознак СПА**
---	-----	---

*Сакроіліїт із візуалізаційними проявами:

Активне (гостре) запалення на МРТ, що з високою вірогідністю вказує на наявність сакроіліїту у поєднанні зі СпА

або

Визначений сакроіліїт із радіографічними ознаками згідно із зміненими Нью-Йоркськими критеріями

**Ознаки СпА:

- Запальний біль у спині
- Артрит
- Ентезит (п'ятки)
- Увеїт
- Дактилит
- Псоріаз
- Хвороба Крона/виразковий коліт
- Добра реакція на НПЗЗ
- Випадки захворювання на СпА у сімейному анамнезі
- HLA-B27
- Підвищений СРБ

Чутливість 82,9 %, специфічність 84,4 %; n = 649 пацієнтів із хронічними болями у спині і віком <45 років на момент початку захворювання.

«Група, що пройшла рентгенографічне дослідження» (сакроіліїт) має чутливість 66,2 % і специфічність 97,3 %.

Критерії включають як пацієнтів з підтвердженим рентгенографічним сакроіліїтом, так і без нього. Відповідно до критеріїв, пацієнт із хронічним болем у спині (≥ 3 місяців) і віком до 45 років на момент початку захворювання, може бути класифікований за наявності сакроіліїту (або підтвердженого рентгенографічного сакроіліїту, або активного запалення ККС на МРТ, що вказує з високою вірогідністю на наявність сакроіліїту у поєднанні із СпА) і хоча б однієї із типових ознак СпА або наявності HLA-B27 у поєднанні з щонайменше двома іншими ознаками СпА. Чутливість 82,9 %, специфічність 84,4 %; N = 649 пацієнтів із хронічними болями у спині і віком до 45 років на момент початку захворювання. «Група, що пройшла рентгенографічне дослідження» (сакроіліїт) має чутливість 66,2 % і специфічність 97,3 %.

Примітка. Підвищений СРБ вважається ознакою СпА у поєднанні з хронічним болем у спині.

Таблиця 5. Визначення параметрів, що застосовуються для критеріїв класифікації аксіального СпА

Ознака СпА	Визначення
ЗБС	ЗБС на думку фахівців: наявні принаймні чотири з наступних п'яти параметрів: 1) вік на момент початку захворювання 40 років; 2) поступове наростання симптомів на початку захворювання; 3) поліпшення після спортивних вправ; 4) відсутність поліпшення після відпочинку; 5) нічний біль, що поліпшується, коли пацієнт підводиться з ліжка)
Артрит	Активний синовіт, діагностований лікарем, у минулому або у теперішньому

Ентезіт (п'ята)	Ентезіт п'яти: спонтанний біль або хворобливість у минулому чи теперішньому при обстеженні місця прикріплення ахіллового сухожилля або підшовної фасції до п'яткової кістки
Увеїт	Передній увеїт у минулому або теперішньому, підтверджений офтальмологом
Дактилїт	Дактилїт у минулому або теперішньому, підтверджений лікарем
Псоріаз	Псоріаз в минулому або теперішньому, підтверджений лікарем
ЗЗК	Хвороба Крона або виразковий коліт у минулому або теперішньому, підтверджений лікарем
Хороша відповідь на НПЗЗ	Упродовж 24–48 год після введення повної дози НПЗЗ, біль в спині відсутній або стан набагато кращий
Випадки захворювання на СпА у сімейному анамнезі	Наявність у родичів першого ступеня (мати, батько, сестри, брати, діти) чи другого ступеня (бабусі й дідусі по материнській чи батьківській лінії, тітки, дядьки, племінники і племінниці) будь-якого захворювання із наступних: 1) АС; 2) псоріаз; 3) гострий увеїт; 4) реактивний артрит; 5) ЗЗК
Підвищений СРБ	Концентрація СРБ вища нормальної верхньої межі у поєднанні із болем в спині, після виключення інших причин підвищеної концентрації СРБ
HLA-B27	Позитивний результат аналізу у відповідності до стандартних лабораторних методів
Сакроїліїт за результатами рентгену	Двосторонній сакроїліїт стадії II–IV або односторонній сакроїліїт стадії III–IV згідно із оглядовою рентгенограмою, згідно зі зміненими нью-йоркськими критеріями ³
Сакроїліїт за результатами МРТ	Активні запальні ураження ККС з вираженим набряком/остейтом кісткового мозку, що вказують на наявність сакроїліїту у поєднанні із СпА

Ефективність нових критеріїв для аксіального СпА в якості діагностичних критеріїв

Ці критерії мали 82,9 % чутливості і 84,4 % специфічності при оцінці усього набору даних 649 пацієнтів (співвідношення правдоподібності позитивного результату дослідження (LR +) становила 5,3, а співвідношення правдоподібності негативного результату дослідження (LR –) становила 0,20). За таких умов у спеціалізованих центрах з ревматології після тестування ймовірність СпА збільшилася з 60,2 % (поширеність аксіального СпА дорівнює ймовірності його наявності до тестування) до 89,0 % після виконання цих критеріїв, і знизилася до 23,5 %, якщо ці критерії не були виконані. Якщо розглядали тільки «групу, що пройшла рентгенографічне дослідження» (сакроїліїт) (чутливість 66,2%, специфічність 97,3%), після тесту ймовірність збільшилася з 60,2 % до 97,5 % у разі виконання критеріїв (LR+ 24,5), але знизилася лише до 34,5 %, якщо критерії не були виконані (LR– 0,35).

Обговорення

У серії супровідних документів, опублікованих в журналі *Annals of the Rheumatic Diseases*^{11 14} і даній статті нами описані під егідою ASAS розробка, валідація та формальна оцінка членами ASAS нових критеріїв класифікації аксіального СпА. Ці критерії охоплюють пацієнтів із сакроіліїтом, підтвердженим результатами рентгенографічного дослідження (класифікованим як АС), а також пацієнтів, у яких (поки) не розвинувся сакроіліїт, що підтверджується результатами радіографічного дослідження, а, отже, має назву нерадіографічного аксіального СпА. У останній групі пацієнтів є насправді незадоволена потреба, тому що «тягар захворювання» може бути істотним¹⁶, а біологічні агенти можуть зменшити ознаки і симптоми.^{17 18} Ці нові критерії встановлять новий стандарт для класифікації нерадіографічного аксіального СпА, який, що є важливим, сприятиме проведенню клінічних випробувань та наглядових досліджень у цій групі.⁶ Як такі, ці критерії можуть служити в якості основи для розширення використання блокаторів фактора некрозу пухлини при нерадіографічній стадії аксіального СпА.

Було застосовано двоступеневий процес, щоб отримати нові критерії класифікації.^{19 20} По-перше, за допомогою оброблення документації пацієнтів з можливим нерадіографічним аксіальним СпА, ми зібрали спільний експертний висновок 20 спеціалістів ASAS і побудували критерії класифікації кандидатів із аксіальним СпА.¹¹ На другому етапі, члени ASAS перевірили і уточнили критерії кандидатів для участі у перспективному міжнародному дослідженні, кількість яких складала більше 600 пацієнтів з хронічним болем у спині невідомого походження. Нарешті, на міжнародній нараді групи ASAS було прийнято рішення шляхом формального голосування щодо нових критеріїв класифікації. Список із 10 пунктів ознак СпА (рис 2) виявляється досить довгим, але, з іншого боку, він є вичерпним. Хоча ефективність критеріїв у даному дослідженні не була під загрозою в результаті виключення параметрів, таких як СРБ, дактиліт або ЗЗК, група ASAS відчуває, що ці параметри мають бути збережені в списку, тому що вони представляють впізнавані домени концепції SpA. Слід зазначити, що засоби визначення рухливості хребта, не були включені до нових критеріїв, оскільки вони не розрізняють Акс-СПА і відсутність СпА в цій групі хворих з відносно ранньою стадією захворювання (таблиця 1).

У цьому дослідженні, висока частка (60 %) пацієнтів із болем в спині отримали діагноз Акс-СПА, що, здається, відповідає даним із частоти захворювання серед пацієнтів, які були направлені до ревматологів через підозру їхнього закріпленого лікаря у наявності в них СпА. Ця помилка у направленні до ревматологів, ймовірно, пояснюється відносно високою частотою деяких з характерних ознак СпА, таких як HLA-B27 або ЗБС у групі пацієнтів нашого дослідження, які не хворіють на СпА. Ми намагалися уникнути подальшого вибору, надавши інструкції всім центрам, що брали участь у дослідженні, включати пацієнтів у строго послідовному порядку. Крім того, можна бути включати у дослідження тільки недіагностованих пацієнтів із хронічними болями в спині. Критерії включення і дизайн дослідження, що ми застосували,

таким чином, були наближені до справжніх діагностичних досліджень, які фахівці вважають золотим стандартом для діагнозу. Однак, важливо розуміти, що нові критерії ASAS повинні використовуватися в першу чергу в якості критеріїв класифікації. Нові критерії також є ефективними в якості діагностичних критеріїв для застосування ревматологами, і якщо передбачається поширеність аксіального СпА 60 % з точки зору ревматології, як в нашому дослідженні (після тестування ймовірність СпА становила 89 % після виконання критеріїв, і 23 %, якщо критерії не були виконані). Належить з'ясувати, яким чином нові критерії виконуються в умовах із значно нижчою поширеністю СпА (наприклад, 10 %), для яких були запропоновані більш гнучкі методи діагностики.^{6 21}

Нові критерії класифікації показали кращу ефективність, ніж критерії ESSG і Amor, які були розроблені ще до винаходу МРТ, в результаті чого можна припустити, що упродовж років після появи МРТ аксіального скелету, саме розуміння СпА змінилося. Тим не менш, критерії Amor також показують досить добру ефективність, якщо застосовуються разом із результатами МРТ і можуть бути використані за певних умов. Однак, члени ASAS проголосували одностайно за нові критерії класифікації ASAS для аксіального СпА. За новими критеріями активний сакроїліїт на МРТ в якості одного із параметрів візуалізації потребує чітко виражених активних запальних уражень, які, як правило, виявляються при сакроїліїті у поєднанні із СпА. Планується представити більш докладне визначення таких уражень в іншій публікації (Rudwaleit et al, готується публікації).

У зв'язку із відсутністю істинного і однозначного «золотого стандарту» для діагностики СпА, ми використовували оцінку місцевого фахівця з якості еталону, хоча це, можливо, зазнало впливу існуючих наборів критеріїв або нових діагностичних розробок, таких як МРТ та дискусій з іншими фахівцями. Нові критерії, таким чином, потребують регулярного оновлення, а члени ASAS будуть стежити за пацієнтами у цій когорті для того, щоб намагатися отримати якомога більш точного поточного діагнозу. У цей час, однак, запропонований набір критеріїв забезпечує хорошу ефективність і добру очевидну валідність аксіального СпА, і тому був безсуперечно обраний групою ASAS.

ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update / Рекомендації ASAS-EULAR з лікування аксіального спондилоартриту

Вступ

Аксіальний спондилоартрит (Акс-СПА) – це хронічне запальне захворювання опорно-рухового апарату з ураженням осевого скелета. Часто присутні периферичні (артрит, ентезит і дактиліт) і позасуглобові прояви (ПСП), останні відносяться до гострого переднього увеїту, ЗЗК і псоріазу.^[1] Акс-СПА включає весь спектр пацієнтів із рентгенографічним сакроїліїтом та без нього, тобто рентгенографічний Акс-СПА (р-Акс-СПА; також відомий як АС) та

нерентгенографічний Акс-СПА (нр-Акс-СПА), відповідно.^[2-4] Впродовж багатьох років було показано, що р-Акс-СПА та нр-Акс-СПА є частиною одного спектру захворювань і що пацієнти з р-Акс-СПА та нр-Акс-СПА значною мірою подібні щодо клінічних проявів, тягаря захворювання, включаючи наявність супутніх захворювань, отримане лікування та відповідь.^[5,7] У сукупності є достатньо доказів на користь терміну Акс-СПА, тому цей термін було обрано в цих рекомендаціях.^[8]

Лікування пацієнтів з Акс-СПА складається з фармакологічних та нефармакологічних заходів. За останні роки арсенал фармакологічних засобів для лікування Акс-СПА значно розширився. Тривалий час, якщо пацієнту не допомагали НПЗЗ, єдиним альтернативним варіантом були інгібітори фактора некрозу пухлини (іФНП). На сьогодні доступність іФНП, а також інгібіторів інтерлейкіну-17 (іІЛ-17) та інгібіторів янус-кінази (іЯК) створює більше терапевтичних можливостей і надії для людей, які живуть з цим захворюванням. Дані про різні варіанти лікування отримані в основному з плацебо-контрольованих досліджень, однак дотепер не було проведено жодного відповідного порівняльного дослідження для лікування хворих на Акс-СПА. З іншого боку, в рутинній клінічній практиці вибір між різними засобами необхідно робити протягом усього курсу лікування пацієнта. Персоналізований підхід до лікування, заснований на індивідуальних потребах і підкріплений, де це можливо, науковими доказами має вирішальне значення. Існуючі рекомендації, як правило, надають перевагу даним про ефективність та безпеку, що отримані в обсерваційних дослідженнях, оскільки вони краще відображають реальні популяції та клінічну практику.

Докази ефективності різних засобів щодо ПСП накопичуються, причому дані доступні як для пацієнтів з чистим Акс-СПА, так і для інших популяцій, таких як пацієнти з псоріазом, ПсА або ЗЗК. Ефективність засобів у лікуванні ПСП часто визначає терапевтичний вибір, а отже, їх цінність у лікуванні пацієнтів з Акс-СПА. Всі ці аспекти підкреслюють важливість регулярно оновлюваних клінічних рекомендацій, які включають нові докази для підтримки клініцистів у забезпеченні оптимального ведення пацієнтів у повсякденній клінічній практиці.

Рекомендації ASAS - Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) щодо ведення пацієнтів з СПА вперше були розроблені в 2006 році і оновлені в 2010 році. Обидва рази вони охоплювали лише р-Акс-СПА; потім були оновлені і розширені на весь спектр Акс-СПА в 2016 році.^[9-11] Дана робота являє собою оновлення рекомендацій ASAS-EULAR щодо ведення хворих на Акс-СПА від 2022 року, яке ґрунтується на нових даних, що з'явилися з моменту оновлення в 2016 році.

Цільовою аудиторією цих рекомендацій є: (1) усі медичні працівники, які надають допомогу пацієнтам з Акс-СПА, включаючи не тільки ревматологів та медичних працівників у галузі ревматології (наприклад, ревматологічних медсестер або фізіотерапевтів), але й лікарів загальної практики, інших медичних спеціальностей, зокрема, студентів-медиків; (2) пацієнти з Акс-СПА,

які мають бути краще інформовані для спільного прийняття оптимальних рішень; (3) інші зацікавлені сторони, зокрема, пацієнтські організації, регуляторні агенції, установи з відшкодування вартості лікування, особи, відповідальні за прийняття рішень, медичні страхові компанії і фармацевтична індустрія.

Методи

Оновлення рекомендацій щодо ведення пацієнтів з Акс-СПА, як і в попередні роки, проводилося як спільний проєкт ASAS та EULAR і відповідало Стандартизованим операційним процедурам (СОП) EULAR 2014 року.^[12] Після затвердження Виконавчим комітетом ASAS та Радою EULAR організатори створили керівний комітет, до складу якого увійшли методисти, наукові співробітники, які проводили систематичні огляди літератури (СОЛ), а також двоє ревматологів експертів зі спайкового синдрому. Згодом було запрошено решту членів робочої групи, загалом 33 учасники з 16 країн Європи та Північної Америки. Нинішня робоча група, у порівнянні з робочою групою 2016 року, на 52% складається з нових членів. До складу робочої групи 2022 року увійшли ревматологи, епідеміологи, представники EULAR з комітету медичних працівників, людей з артритом/ревматизмом з усієї Європи, EMeRging EUlar NETwork та Young-ASAS. Крім того, п'ять членів були набрані шляхом відкритого конкурсу серед країн-членів EULAR на основі конкурсного відбору. Відповідно до вимог СОП EULAR, всі члени заздалегідь повідомили про свої конфлікти інтересів.^[12]

Керівний комітет визначив дослідницькі питання для СОЛ. Під керівництвом методологів двоє стипендіатів виконали два СОЛ: перший був присвячений нефармакологічному та небіологічному фармакологічному лікуванню, другий – біологічним хворобомодифікувальним протиревматичним засобам (БХМПРЗ). Ці СОЛ включали дослідження, опубліковані з дати закінчення пошуку попереднього СОЛ (тобто з 2016 року) до 1 січня 2022 року, і опубліковані окремо.^[13,14] СОЛ і рукопис цих рекомендацій становлять єдине і нероздільне ціле, і їх слід розглядати відповідно. Результати СОЛ були обговорені з керівним комітетом, який підготував перший проєкт оновлених узагальнюючих принципів (УП) та рекомендацій. За основу були взяті рекомендації 2016 року, щоб полегшити початок обговорення з повним складом робочої групи. Основне правило полягало в тому, що зміни вносяться лише тоді, коли цього вимагають нові докази.

На 1-денній онлайн-зустрічі робочої групи в лютому 2022 року вперше було представлено СОЛ і обговорено їхні висновки. Докази, зібрані в попередніх СОЛ, також були взяті до уваги та узагальнені для всієї робочої групи.^[15-19] На додаток до доказів з СОЛ, при формулюванні УП та рекомендацій враховувалась також думка експертів. Були розглянуті ефективність і безпека, а також аспекти, пов'язані з вартістю втручань. Вартість вважалась особливо важливою характеристикою, коли різні методи лікування демонстрували подібну ефективність і безпеку, оскільки дороговартісні препарати є важким тягарем для

бюджетів охорони здоров'я. Тут також застосовувалася звичайна термінологія для хворобомодифікувальних протиревматичних засобів (ХМПРЗ): звичайні синтетичні ХМПРЗ (зсХМПРЗ) для таких препаратів, як сульфасалазин і метотрексат; бХМПРЗ для таких препаратів, як іФНП та іЛІ-17 і таргетні синтетичні ХМПРЗ (тсХМПРЗ) для іЯК.^[20]

Рекомендації були відредаговані в прямому ефірі відповідно до наданих коментарів, після чого відбулося офіційне голосування з використанням анонімних опитувань. Консенсус був досягнутий, якщо $\geq 75\%$ членів групи проголосували за рекомендації в першому (або $\geq 67\%$ і $\geq 50\%$ у другому і третьому) турі. Якщо було необхідно провести кілька раундів голосування, то між ними проводилося обговорення для уточнення підготовлених тверджень.

Після засідання керівний комітет додав до кожної з рекомендацій рівні доказовості (РД) і ступені рекомендацій (СР), отримані на основі СОЛ відповідно до стандартів Оксфордського центру доказової медицини.^[21] Нарешті, кожен член робочої групи анонімно визначив свій рівень згоди (РЗ) за допомогою онлайн-опитування (числова шкала оцінювання від 0 = «зовсім не згоден» до 10 = «повністю згоден»). Було представлено середнє значення та стандартне відхилення РЗ, а також відсоток згоди ≥ 8 .

На основі виявлених прогалин у доказах було сформульовано порядок денний дослідження. Проект рукопису був надісланий усім членам робочої групи для ознайомлення. Остаточний варіант рукопису був схвалений всіма авторами, Виконавчим комітетом ASAS та Радою EULAR.

Результати

Узагальнюючі принципи

Як правило, перед рекомендаціями подається опис УП лікування, які відображають сучасні підходи до лікування (таблиця 1). П'ять основних принципів були узгоджені і залишилися незмінними порівняно з оновленою версією 2016 року.

Таблиця 1. Рекомендації ASAS-EULAR щодо лікування Акс-СПА, оновлення від 2022 року

Основні принципи		РЗ (0-10) Середнє значення (SD)	% з балом ≥ 8
А	Акс-СПА – це потенційно тяжке захворювання з різноманітними проявами, що зазвичай потребує мультидисциплінарного лікування, яке координує ревматолог.	9,8 (0,4)	100
В	Основною метою лікування пацієнта з Акс-СПА є максимізація якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, шляхом контролю симптомів та запалення, запобігання прогресуючому структурному пошкодженню, а також збереження/нормалізації функції та соціальної залученості.	9,8 (0,5)	100

Основні принципи		РЗ (0-10) Середнє значення (SD)	% з балом ≥8
С	Оптимальне ведення пацієнтів з Акс-СПА вимагає поєднання нефармакологічних та фармакологічних методів лікування.	9,8 (0,5)	100
Д	Лікування Акс-СПА повинно бути спрямоване на забезпечення найкращої допомоги та ґрунтуватися на спільному рішенні пацієнта та ревматолога.	9,5 (1,8)	97
Е	Акс-СПА спричиняє високі індивідуальні, медичні та суспільні витрати, які ревматолог повинен враховувати під час лікування пацієнта.	9,5 (0,9)	94

Рекомендації		РД/ ступінь рекомендації*	РЗ (0-10) Середнє значення (SD)	% з балом ≥8
1	Лікування пацієнтів з Акс-СПА має бути індивідуалізованим відповідно до поточних ознак та симптомів захворювання (аксіальні, периферичні, позам'язові прояви) та особливостей пацієнта, включаючи супутні захворювання та соціальні фактори.	5/D	9,6 (0,8)	97
2	Моніторинг захворювання пацієнтів з Акс-СПА повинен включати результати, про які повідомляє пацієнт, клінічні дані, лабораторні аналізи та візуалізацію з використанням відповідних інструментів і відповідно до клінічної картини. Частота моніторингу повинна визначатися на індивідуальній основі залежно від симптомів, тяжкості та лікування.	5/D	9,5 (1,1)	97
3	Лікування повинно проводитися відповідно до заздалегідь визначеної мети лікування.	5/D	9,0 (1,2)	85
4	Пацієнтів слід проінформувати про Акс-СПА та заохочувати до регулярних фізичних вправ і відмови від куріння; слід розглянути можливість фізіотерапевтичного лікування.	2b/B (освіта, фізичні вправи) 5/D (припинення куріння) 1a/A (фізіотерапія)	9,8 (0,5)	100

	Рекомендації	РД/ ступінь рекомендації*	РЗ (0-10) Середнє значення (SD)	% з балом ≥8
5	Пацієнтам, які страждають від болю та скутості, слід застосовувати НПЗЗ як препарат першої лінії лікування до максимальної дози, беручи до уваги ризику та переваги. Для пацієнтів, які добре реагують на НПЗЗ, за необхідності, для контролю симптомів краще застосовувати безперервний прийом.	1a/A	9,5 (0,8)	97
6	Анальгетики, такі як парацетамол та опіюїдні (подібні) препарати, можуть розглядатися для лікування залишкового болю після того, як раніше рекомендовані методи лікування виявилися неефективними, протипоказаними та/або погано переносилися.	5/D	8,9 (1,4)	79
7	Можуть розглядатись ін'єкції глюкокортикоїдів (ГК), спрямовані на локальне місце запалення опорно-рухового апарату. Пацієнти з аксіальним захворюванням не повинні отримувати довготривале лікування системними ГК.	2/B (ін'єкції) 5/D (довготривалі системні ГК)	9,6 (0,8)	100
8	Пацієнтам із суто аксіальним захворюванням зазвичай не слід призначати зсХМППЗ; сульфасалазин можна розглядати у пацієнтів із периферичним артритом.	1a/A (сульфасалазин, метотрексат) 1b/A (лефлуномід) 4/A (інші зсХМППЗ) 1a/A (сульфасалазин периферична форма)	9,6 (0,9)	94
9	іФНП, іЛЛ-17† або іЯК‡ слід розглядати у пацієнтів зі стійкою високою активністю захворювання, незважаючи на традиційне лікування (рис. 1); поточна практика полягає в тому, щоб розпочати з іФНП або іЛЛ-17†.	1a/A	9,2 (1,2)	94
10	Якщо в анамнезі є рецидивуючий увеїт або активне ЗЗК§, перевагу слід	2b/B (увеїт, ЗЗК) 1a/B (псоріаз)	9,1 (1,8)	97

Рекомендації	РД/ ступінь рекомендації*	РЗ (0-10) Середнє значення (SD)	% з балом ≥ 8
надавати моноклональним антитілам проти ФНП¶. У пацієнтів з вираженим псоріазом можна надати перевагу іІЛ-17†.			
11 Відсутність відповіді на лікування має спонукати до переоцінки діагнозу та розгляду наявності супутніх захворювань.	5/D	9,5 (0,8)	97
12 Після першої відмови б/тсХМПРЗ слід розглянути можливість переходу на інший бХМПРЗ (іФНП або іІЛ-17†) або іЯК‡.	2b/B (іФНП після відмови іФНП) 1b/A (іІЛ-17 після відмови іФНП) 5/D (усі інші комутатори)	9,3 (1,1)	88
13 Якщо пацієнт перебуває у стійкій ремісії, можна розглянути можливість поступового зменшення дозування бХМПРЗ.	1a/B (іФНП), 5/D (іІЛ-17)	9,1 (1,2)	82
14 Тотальне ендопротезування кульшового суглоба слід розглядати у пацієнтів з рефрактерним болем або інвалідністю та рентгенологічними доказами структурних пошкоджень, незалежно від віку; у пацієнтів з тяжкими деформаціями, що призводять до інвалідності, може бути розглянута можливість проведення коригуючої остеотомії хребта у спеціалізованих центрах.	4/C	9,5 (0,8)	97
15 Якщо відбувається значна зміна перебігу захворювання, окрім запалення, слід розглянути інші причини, такі як перелом хребта, та виконати відповідне обстеження, включаючи візуалізацію.	5/D	9,6 (0,9)	97

* Рівень рекомендацій: рівень 1a, систематичний огляд з однорідністю рандомізованого контрольованого дослідження (РКД); рівень 1b, окремі РКД (з вузьким довірчим інтервалом (ДИ)); рівень 1c, всі або жодного; рівень 2a, систематичний огляд з однорідністю когортних досліджень; рівень 2b, окремі когортні дослідження (включаючи низькоякісні РКД); рівень 2c, дослідження «результатів», екологічні

дослідження; рівень 3a, систематичний огляд (з однорідністю) досліджень «випадок-контроль»; рівень 3b, індивідуальне дослідження «випадок-контроль»; рівень 4, серії випадків (і неякісні когортні дослідження та дослідження «випадок-контроль»); рівень 5, експертна думка без явної критичної оцінки або на основі фізіології, стендових досліджень або «перших принципів».

Рівень рекомендацій: рівень А - узгоджені дослідження рівня 1; рівень В - узгоджені дослідження рівня 2 або 3 або екстраполяції з досліджень рівня 1; рівень С - дослідження рівня 4 або екстраполяції з досліджень рівня 2 або 3; рівень D - докази рівня 5 або суперечливі або непереконливі дослідження будь-якого рівня, що викликають занепокоєння.

† iІЛ-17: відноситься тільки до інгібіторів ІЛ-17А.

‡ При призначенні іЯК необхідно враховувати наступні фактори ризику серцево-судинних подій та злоякісних новоутворень: вік понад 65 років, куріння в даний час або в минулому, інші фактори серцево-судинного ризику, інші фактори ризику злоякісних новоутворень, фактори ризику тромбоемболічних подій.

§ Пацієнтам з активною формою ЗЗК протипоказані іІЛ-17.

¶ Включає пегільований фрагмент Fab'

А. Акс-СПА – це потенційно тяжке захворювання з різноманітними проявами, що зазвичай потребує мультидисциплінарного лікування, яке координує ревматолог

У цьому УП підкреслюються два важливі аспекти. По-перше, м'язово-скелетні та позам'язові прояви Акс-СПА часто мають значний вплив на життя пацієнта.^[22] По-друге, ревматолог, як експерт у всьому спектрі захворювання має координувати мультидисциплінарний підхід у лікуванні. Інші медичні спеціалісти та працівники охорони здоров'я можуть зробити відповідний внесок у ведення пацієнтів з Акс-СПА.

В. Основною метою лікування пацієнта з Акс-СПА є максимізація довгострокової якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, шляхом контролю симптомів і запалення, запобігання прогресуючим структурним пошкодженням, а також збереження/нормалізації функції та соціальної залученості

Лікування повинно бути спрямоване на досягнення якомога кращої якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Одним із способів досягнення цього є втручання у сфери захворювання, які в кінцевому підсумку впливають на якість життя, а саме: активність захворювання, структурне пошкодження та функції, як це продемонстровано у стратифікованій моделі результатів лікування при Акс-СПА.^[23,24] Оскільки Акс-СПА є запальним захворюванням, а більшість доступних методів лікування спрямовані на зменшення запального компонента, контроль запалення посідає важливе місце в лікуванні, враховуючи вплив активності захворювання на структурне пошкодження та функції.^[25-27]

С. Оптимальне ведення пацієнтів з Акс-СПА вимагає поєднання нефармакологічних та фармакологічних методів лікування

Цей УП стосується, ймовірно, всіх ревматичних захворювань та захворювань опорно-рухового апарату. Тим не менш, поєднання обох методів лікування є особливо актуальним при Акс-СПА, і не слід нехтувати

жодним з них.^[14,19] Немедикаментозне лікування є невід'ємною частиною оптимального лікування Акс-СПА.

- D. Лікування Акс-СПА повинно бути спрямоване на забезпечення найкращої допомоги і повинно базуватися на спільному рішенні між пацієнтом та ревматологом

Кожен окремий пацієнт повинен отримувати найкраще можливе лікування, бажано адаптоване до його ситуації. Рішення про найкращу допомогу для окремого пацієнта повинно прийматися після ретельного та інформативного діалогу між пацієнтом та медичним працівником («спільне рішення»). Таким чином, цей УП є загальним, і його можна знайти в декількох рекомендаціях EULAR.^[28] Спільне прийняття рішень формально визначається як процес співпраці між пацієнтами та медичними працівниками, в ході якого рішення про надання допомоги узгоджуються і ґрунтуються на найкращих наявних наукових даних, досвіді медичного працівника, а також цінностях та уподобаннях пацієнта.^[29] Спільне прийняття рішень активно підтримується такими організаціями, як ASAS та EULAR, як важливий компонент плану допомоги пацієнту.

- E. Акс-СПА пов'язаний з високими індивідуальними, медичними та суспільними витратами, які ревматолог повинен враховувати при його лікуванні

Вкрай важливо пам'ятати про високі витрати, пов'язані з Акс-СПА, в широкому сенсі, намагаючись досягти найкращого можливого балансу в лікуванні пацієнта. Для кожного окремого пацієнта хвороба являє собою страждання і тягар, що негативно впливає на продуктивність праці і, як наслідок, є економічним навантаженням на хворого та членів його родини. Суспільні витрати в основному зумовлені витратами на охорону здоров'я та зниженням продуктивності праці через неявку на роботу, лікарняні та втрату працездатності, що збільшує економічний тягар.^[30] Дорогоговартісні сучасні ліки суттєво впливають на витрати на охорону здоров'я. Таким чином, ревматологи несуть додаткову суспільну, а також індивідуальну відповідальність за врахування витрат при прийнятті рішень щодо лікування, особливо з огляду на те, що більш ефективний розподіл обмежених ресурсів дозволить лікувати більшу кількість пацієнтів.^[31] Незважаючи на це, цей УП не повинен суперечити попередньому принципу, який передбачає, що міркування щодо вартості не можуть переважати над найкращим лікуванням для конкретного пацієнта. Поєднання обох принципів, навмисно представлених у такому порядку, означає, що коли необхідно зробити вибір між двома засобами з порівнянною ефективністю та безпекою, перевага надається засобу з найнижчою вартістю. Цей принцип також був врахований при формулюванні рекомендацій.

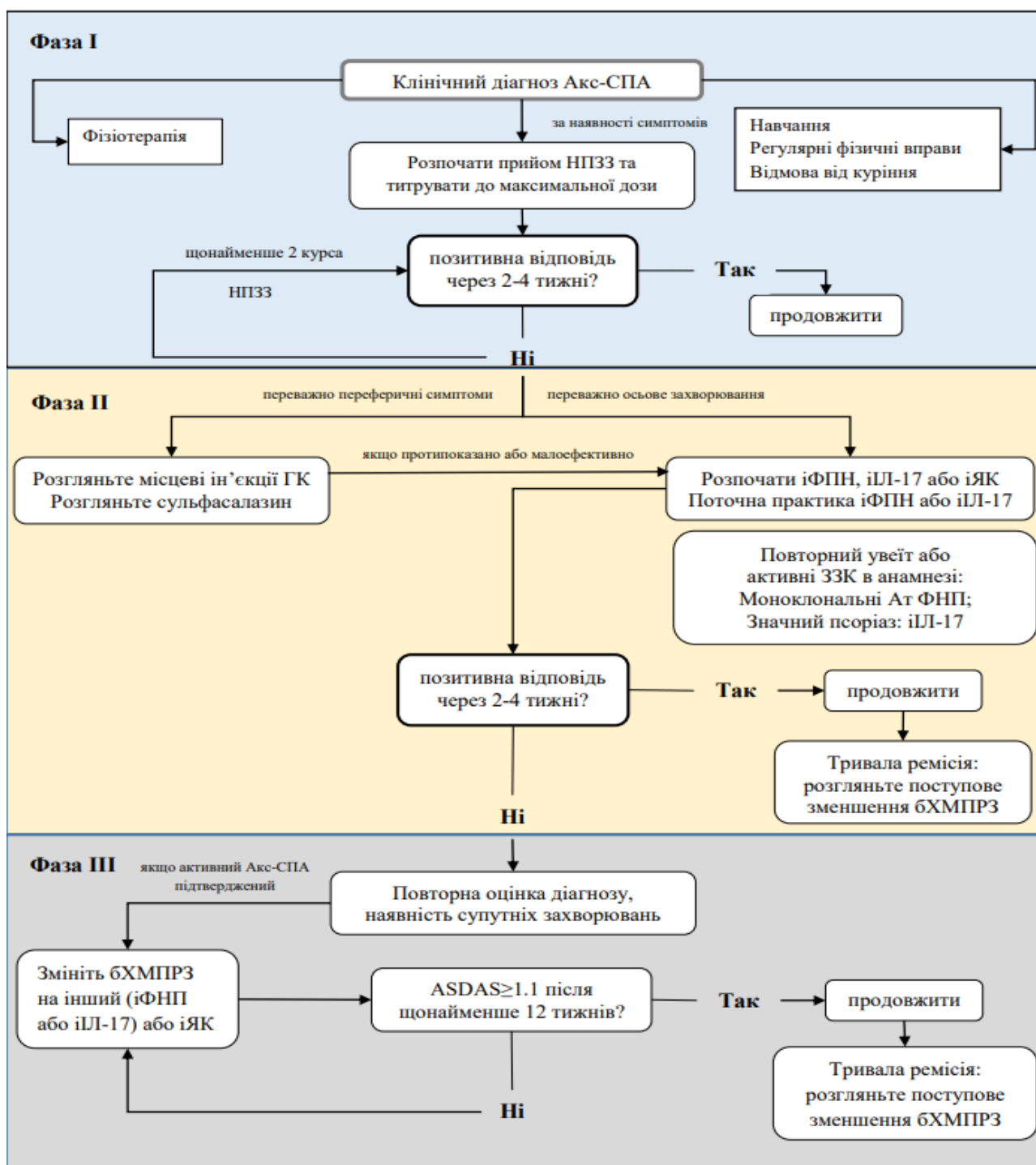


Рисунок 1. Алгоритм, заснований на рекомендаціях ASAS-EULAR для лікування Акс-СПА.

Рекомендації

П'ятнадцять рекомендацій було узгоджено: вісім залишилися без змін порівняно з попередніми рекомендаціями (№ 2, 3, 6, 7, 8, 13, 14, 15), три зазнали незначних змін, переважно щодо номенклатури (№ 1, 4, 5), дві були суттєво оновлені (№ 9, 12), а дві були сформульовані по-новому (№ 10, 11). У таблиці 1 наведено всі поправки з відповідними показниками РД, СР та РЗ. РЗ був дуже високим, близько або вище 9. На рисунку 1 зображено алгоритм узагальнення рекомендацій, до якого додаються пояснення, наведені нижче.

Рекомендація 1

Лікування пацієнтів з Акс-СПА має бути індивідуалізованим відповідно до поточних ознак і симптомів захворювання (аксіальні, периферичні, ПСП) та особливостей пацієнта, включаючи супутні захворювання та психосоціальні фактори.

Акс-СПА має гетерогенний перебіг, а індивідуальні особливості захворювання та потреби пацієнта вимагають індивідуального підходу до лікування, в основі якого лежить спільне прийняття рішень. Зокрема, приймаючи рішення щодо лікування, ревматолог повинен бути поінформований про наявність та ступінь різних проявів СПА, а саме: аксіальних, периферичних та ПСП. Порівняно з попередніми рекомендаціями, було зроблено лише незначне редагування, щоб відобразити оновлення номенклатури, оскільки ПСП - це термін, який наразі використовується для позначення увеїту, псоріазу та ЗЗК.^[32] У рекомендації навмисно згадуються супутні захворювання через їх вплив на оцінку захворювання, результати та лікування.^[33]

Робоча група вважала за необхідне підкреслити, що, перш за все, діагноз Акс-СПА повинен бути встановлений або підтверджений ревматологом (рис. 1). Клінічний діагноз Акс-СПА, що базується на клінічній картині в поєднанні з лабораторними та візуалізаційними тестами і виключає інші потенційно більш вірогідні діагнози, є відправною точкою і не повинен ґрунтуватися на класифікаційних критеріях (наприклад, класифікаційні критерії ASAS Акс-СПА). Відповідність класифікаційним критеріям використовується в дослідницьких цілях для включення в дослідження однорідної популяції пацієнтів, але не є достатнім для постановки діагнозу.

Рекомендація 2

Моніторинг захворювання пацієнтів з Акс-СПА повинен включати результати, про які повідомляє пацієнт, клінічні дані, лабораторні аналізи та візуалізацію, причому всі вони повинні проводитися за допомогою відповідних інструментів і зважаючи на особливості клінічної картини. Частота моніторингу повинна визначатися в індивідуальному порядку залежно від симптомів, тяжкості та лікування.

Моніторинг захворювання повинен відображати різні прояви хвороби та основні сфери, які були обрані експертами та пацієнтами як найбільш важливі. Хоча ці основні сфери відібрані для використання в клінічних дослідженнях, вони вказують на те, що пацієнти та ревматологи вважають важливим.^[23,32] Оскільки це запальне захворювання, моніторинг активності хвороби має вирішальне значення при Акс-СПА. За останнє десятиліття шкала активності захворювання на анкілозуючий спондилоартрит (ASDAS) стала найбільш прийнятним інструментом для оцінки активності захворювання, яку рекомендують використовувати для моніторингу пацієнтів з Акс-СПА.^[32,34] ASDAS, що переважно розраховується з використанням СРБ, є добре збалансованим індексом без надмірності між його елементами, на відміну від

історично більш широко використовуваного індексу активності захворювання на анкілозуючий спондилоартрит (BASDAI).^[35] Більше того, ASDAS враховує перспективу пацієнта і включає СРБ як об'єктивний показник запалення, в той час як BASDAI відображає лише суб'єктивне сприйняття пацієнта.^[35,36] ASDAS також був валідований швидким кількісним аналізом СРБ, що ще більше підвищило його придатність для щоденної клінічної практики.^[37,38] Показано, що ASDAS в довгостроковій перспективі дозволяє передбачати утворенням синдесмофітів.^[25,27,39] BASDAI сам по собі не передбачав прогресування пошкодження, за винятком випадків, коли він поєднувався з СРБ і мав слабшу силу порівняно з ASDAS.^[25] Для ASDAS були валідовані специфічні межі для визначення станів активності захворювання, а також критеріїв покращення та погіршення.^[40,41] Крім того, основний набір ASAS для моніторингу в клінічній практиці залишається важливим керівництвом.^[42] Він включає опитувальники, що збирають результати, про які повідомляють пацієнти, для визначення рівня болю, втоми, ранкової скрутості та фізичної функції (BASDAI), а також кількість набряклих суглобів, рухливість хребта та оцінку ПСП.^[42,43] Нещодавно розроблений інструмент, індекс здоров'я ASAS (ASAS-HI), є специфічним для конкретного захворювання і вимірює загальне функціонування та стан здоров'я.^[44] У контексті декількох результатів, про які повідомляють пацієнти, що використовуються для моніторингу Акс-СПА, дистанційний моніторинг або електронна охорона здоров'я з використанням додатків або результатів, імпортованих в електронну медичну документацію, може сприяти більш комплексній оцінці пацієнта для прийняття подальших рішень щодо лікування.^[45,46] Також відповідно до Стандартів якості ASAS, робоча група рекомендує проводити комплексні оцінки пацієнта, включаючи первинну оцінку та комплексний щорічний огляд.^[47] Це має на меті забезпечити цілісний підхід до пацієнта, а також те, що всі аспекти захворювання знаходяться під контролем і спрямовані на досягнення мети лікування (УП 2). Після УП 1 такі оцінки повинні проводитися мультидисциплінарною командою, яку координує ревматолог.

МРТ ККС або хребта може допомогти оцінити аксіальне запалення. Однак зв'язок між клінічними показниками активності захворювання та запаленням на МРТ є незначним.^[48-50] МРТ не рекомендується для рутинного моніторингу, оскільки її цінність для цієї мети все ще не з'ясована, а часте використання вважається недоцільним через високу вартість. Тим не менш, якщо є сумніви щодо походження скарг або наявності запальної активності, МРТ може допомогти у визначенні наявності запалення і, таким чином, допомогти у прийнятті терапевтичного рішення.

Структурні пошкодження можна оцінити за допомогою рентгенограм хребта, а наявність синдесмофітів має прогностичне значення, оскільки відображає вищий ризик розвитку ще більшої кількості синдесмофітів.^[25,27,51,52] Однак прогресування структурних пошкоджень відбувається повільно, тому наступні рентгенограми хребта, якщо вони виконуються, повинні проводитися з інтервалом щонайменше у 2 роки.^[51,53]

Рекомендація 3

Лікування слід проводити відповідно до попередньо визначеної мети лікування.

Лікування, спрямоване на досягнення заздалегідь визначеної мети, узгодженої шляхом спільного рішення між пацієнтом і ревматологом, все частіше застосовується в області запального артрити. У випадку з Акс-СПА лише нещодавно з'явилися докази того, що вищий показник ASDAS призводить до більшого утворення синдесмофітів, що робить ASDAS відповідною мішенню.^[25,27] Згодом, було проведено дослідження ефективності «лікування до досягнення мети» (анг. treat-to-target (T2T)) - TICOSPA, яке показало, що T2T при ASDAS <2,1 не має суттєвих переваг над звичайним лікуванням у досягненні покращення ASAS-HI $\geq 30\%$, первинної кінцевої точки цього дослідження.^[54] Хоча формально це дослідження було негативним, T2T продемонструвало певну ефективність щодо вторинних результатів. Разом з тим, реальна ефективність T2T при Акс-СПА залишається невизначеною. Тому робоча група підкреслила, що мета лікування повинна використовуватися як орієнтир, але призводити до посилення імуносупресивної терапії лише тоді, коли лікар і пацієнт переконані в наявності залишкової запальної активності, а інші (контекстуальні) фактори не перешкоджають такій інтенсифікації. До них відносяться аспекти, які потенційно можуть впливати на оцінку активності захворювання, такі як фіброміалгія та інші супутні захворювання.

Рекомендація 4

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо Акс-СПА, їх потрібно заохочувати до регулярних фізичних вправ і відмови від куріння; слід розглянути можливість фізіотерапії.

Ця рекомендація зосереджена на немедикаментозному лікуванні, яке при Акс-СПА має першочергове значення (рис. 1).^[55] Усім пацієнтам потрібно оволодіти знаннями про хворобу, це є відправною точкою самоконтролю, щоб розширити можливості та залучити їх як активних партнерів у процес лікування.^[28,56] У ширшому розумінні навчання пацієнтів має включати інформацію про хворобу, її симптоми та розпізнавання, перебіг хвороби, варіанти лікування та прогноз.

Фізичні вправи є наріжним каменем у лікуванні Акс-СПА, з доведеними перевагами щодо результатів захворювання незалежно від фармакологічного лікування.^[14,57] Хоча фізичні вправи в цілому завжди повинні бути частиною лікування захворювання, дані якісних досліджень показують, що прихильність до них є вищою, якщо їх контролювати.^[14] Фізіотерапія, зокрема фізичні вправи під наглядом, також виявилася більш ефективними, ніж самостійні заняття.^[58] Слід зазначити, що неоднорідність та методологічні обмеження досліджень щодо фізичних вправ та фізіотерапії заважають зробити остаточний висновок щодо того, які вправи найкраще виконувати.^[14] Особливо слід розглянути можливість застосування фізіотерапії в індивідуальному порядку, якщо пацієнт

не займається фізичними вправами самостійно. Робоча група підкреслила, що фізіотерапія не повинна бути узагальнюючим терміном, який також використовується по відношенню до методів, які не були достатньо досліджені або не мають доведеної користі, як, наприклад, різновид голкової акупунктури (голка-ніж) або комплементарна медицина.^[14,59,60] Після обговорення робоча група дійшла висновку, що «фізіотерапія» є більш відповідним терміном, ніж «лікувальна фізкультура», що використовувався в попередній версії рекомендацій, і тому ця невелика зміна була включена.

Куріння є фактором ризику розвитку запалення хребта та прогресування Акс-СПА.^[61-65] Хоча офіційних досліджень щодо впливу відмови від куріння на результати лікування Акс-СПА не проводилося, видається доцільним рекомендувати відмову від куріння, зважаючи на всі відомі ризики для здоров'я, пов'язані з курінням.

Рекомендація 5

Пацієнтам, які страждають від болю та скутості, слід застосовувати НПЗЗ як засіб першої лінії лікування до максимальної дози, враховуючи ризики та переваги. Для пацієнтів, які добре реагують на НПЗЗ, перевага надається їх безперервному застосуванню, якщо це необхідно для контролю симптомів.

НПЗЗ є першою лінією фармакологічного лікування при Акс-СПА (рис. 1). Пригнічуючи запалення, НПЗЗ часто є достатніми для того, щоб тримати активність захворювання та симптоми під контролем.^[66] Ця рекомендація має лише незначну текстову зміну в останній частині, яка, на нашу думку, більш чітко передає суть.

Робоча група підтримує використання безперервного прийому НПЗЗ, що перевищує режим «на вимогу», тільки якщо це необхідно для контролю симптомів. Якщо для контролю симптомів не потрібен постійний прийом, перевагу слід надавати лікуванню НПЗЗ «на вимогу», зважаючи на ризики довготривалого застосування. Історично ця рекомендація також обговорювалася у світлі суперечливих доказів щодо впливу НПЗЗ на гальмування прогресування структурного ураження.^[67-70] Робоча група підкреслює, що на сьогоднішній день рішення про тривале застосування НПЗЗ повинно ґрунтуватися виключно на контролі симптомів, а не на будь-яких спробах контролювати прогресування структурного захворювання.

Рекомендація 6

Анальгетики, такі як парацетамол та опіюїдні (подібні) засоби, можуть розглядатися для лікування залишкового болю після того, як попередньо рекомендовані методи лікування виявилися неефективними, протипоказаними та/або погано переносяться.

Ця рекомендація, що ґрунтується на думці експертів, залишилася незмінною через відсутність досліджень анальгетиків у пацієнтів з Акс-СПА. Хоча короткочасне застосування опіюїдних (подібних) засобів може мати прийнятний

профіль співвідношення ризик/користь, рекомендується бути обережним при тривалому застосуванні, яке, як правило, не рекомендується.^[71] Неоднозначне ставлення до цієї рекомендації з ризиком розвитку залежності без доведеної ефективності при Акс-СПА також відображається в найнижчому РЗ серед усіх рекомендацій (хоча все ще достатньо високому). З огляду на те, що залишковий біль є частою проблемою, що зустрічається в клінічній практиці, для отримання необхідних доказів слід провести дослідження та адаптувати рекомендацію за необхідності. Підхід до лікування болю також може ґрунтуватися на конкретних рекомендаціях EULAR.^[72]

Рекомендація 7

Можна розглянути місцеві ін'єкції ГК, прямо в ділянці м'язово-скелетного запалення. Пацієнти з Акс-СПА не повинні отримувати тривале лікування системними ГК.

Ця рекомендація, також без змін, розглядає використання ін'єкцій ГК як варіант лікування місцевого запалення (рис. 1). Хоча ін'єкції ГК не були протестовані при артриті або ентезиті у пацієнтів з Акс-СПА, члени робочої групи вважають, що вони можуть бути ефективними. Місцеві ін'єкції, зокрема, під контролем ультразвуку, такі як ін'єкції ККС, показали зменшення больових відчуттів, хоча ефективність перевірялась лише в дуже малих і старих дослідженнях.^[73,74] Незважаючи на це, все ще необхідна остаточна відповідь щодо ефективності ін'єкцій ККС, яка б базувалась на якісних дослідженнях з низьким рівнем упередженості.

Щодо системних ГК у лікуванні виключно аксіальної хвороби, то існують докази лише щодо короткострокового їх застосування. Два дослідження припускають, що короткочасне застосування високих доз ГК (50 мг/добу або 60 мг/добу поступово протягом 24 тижнів) може мати помірний вплив на симптоми у пацієнтів із суто аксіальним перебігом захворювання.^[14,75,76] Дані щодо довготривалого застосування ГК при Акс-СПА відсутні, і через відомі побічні ефекти робоча група не підтримує їх тривале застосування при аксіальній хворобі.

Рекомендація 8

Пацієнтам із суто аксіальним захворюванням зазвичай не слід призначати зсХМПРЗ; натомість, у таких пацієнтів з периферичним артритом можна розглядати сульфасалазин.

У ході СОЛ не було отримано жодних нових даних щодо зсХМПРЗ, тому ця рекомендація залишилася незмінною.^[14] зсХМПРЗ не рекомендуються при суто аксіальному захворюванні через їх недостатню ефективність, що було продемонстровано для сульфасалазину, метотрексату і лефлуноміду.^[77-79] Однак методологічні недоліки ускладнюють інтерпретацію результатів досліджень зсХМПРЗ, а головне - існує брак таких досліджень і відповідних результатів, які були б проаналізовані. Іншими варіантами лікування суто аксіального

захворювання після невдалої терапії НПЗЗ є бХМПРЗ або тсХМПРЗ, які є дороговартісними і, відповідно, не завжди доступними. Тому робоча група вирішила підкреслити, що зсХМПРЗ зазвичай не застосовуються, залишаючи місце для їх виняткового використання, якщо це узгоджується з УП, тобто забезпечує «найкращу медичну допомогу» і є спільним рішенням лікаря та пацієнта. Однак пацієнтам з периферичним артритом показані зсХМПРЗ, причому сульфасалазин є кращим варіантом, адже продемонстрував ефективність у підгрупі пацієнтів з периферичним артритом, на відміну від метотрексату, який такої ефективності не продемонстрував.^[77,78]

Рекомендація 9

іФНП, іЛ-17 або іЯК слід розглядати у пацієнтів зі стійко високою активністю захворювання, незважаючи на традиційне лікування (рис. 2); сучасна практика полягає в тому, щоб розпочати лікування іФНП або іЛ-17.

Після невдачі традиційної терапії слід розглянути питання про інтенсифікацію лікування для пацієнтів зі стійко високою активністю захворювання. На рисунку 2 узагальнено важливі критерії для переходу до наступного кроку в алгоритмі лікування. Попередньо доведено, що дотримання рекомендацій ASAS-EULAR щодо початку і продовження прийому іФНП призводить до кращого збереження функціональності і меншої кількості днів непрацездатності.^[80]

Як зазначалося раніше, робоча група вважала за необхідне повторити, що перший аспект - це клінічний діагноз Акс-СПА. Другий аспект оцінки відповідності стосується наявності критеріїв, які або асоціюються з вищою ймовірністю відповіді на лікування, або були встановлені регуляторними органами. Вони перераховані в порядку зменшення сили очікуваної позитивної відповіді на лікування, а саме: підвищений рівень СРБ, за яким слідує наявність запалення на МРТ-ККС, далі - наявність рентгенографічних ознак сакроіліїту (відповідно до модифікованої Нью-Йоркської класифікації: ступінь ≥ 2 двобічно або ≥ 3 однобічно). Як підвищений рівень СРБ, так і наявність запалення на МРТ-ККС мають викликати підозру щодо Акс-СПА, а це означає, що слід ретельно виключити інші ймовірні причини таких порушень. Підвищений рівень СРБ був визначений як найсильніший предиктор гарної відповіді на терапію іФНП, як у пацієнтів з р-Акс-СПА, так і з нр-Акс-СПА.^[81-84] Крім того, ознаки запалення на МРТ-ККС виявилися другим за якістю предиктором відповіді на терапію іФНП, знову ж таки незалежно від наявності рентгенографічного сакроіліїту.^[84-86]

Діагноз Акс-СПА встановлений ревматологом

та

**Підвищення СРБ або позитивний МРТ ККС або
радіологічний сакроіліїт***

та

Неефективність стандартного лікування

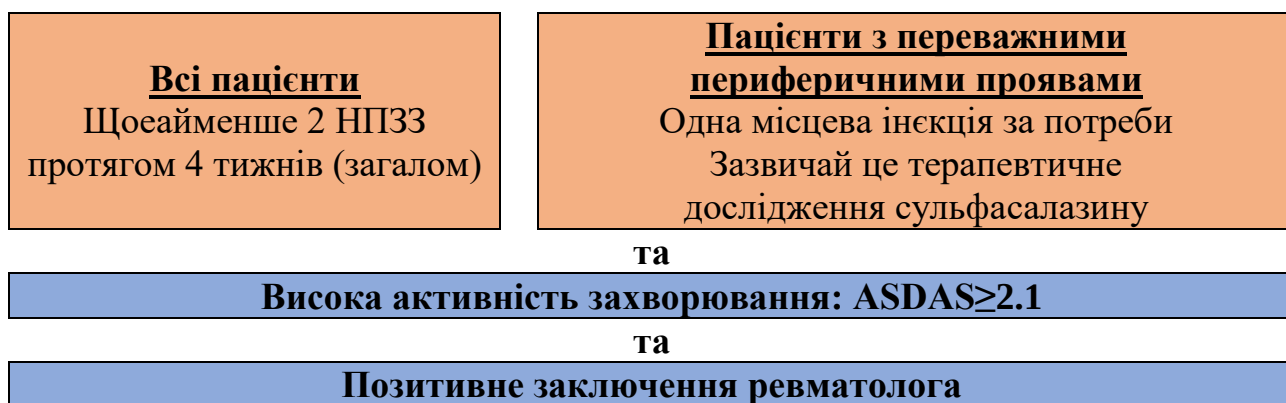


Рисунок 2. Рекомендації ASAS-EULAR щодо лікування пацієнтів з Акс-СПА б/тсХМПРЗ.

- * Рентгенографічний сакроіліїт є обов'язковим для препаратів, схвалених лише у разі його наявності; на момент формулювання рекомендацій: інфліксимаб та іЯК.

Нарешті, наявність рентгенографічного сакроіліїту, хоча і не є предиктором відповіді на лікування^[7,87], але необхідна для того, щоб відповідати вимогам схвалення регуляторного органу. Коли іФНП були схвалені для лікування р-Акс-СПА, жодних інших умов, окрім активної хвороби, не вимагалось. Лише набагато пізніше, коли іФНП схвалювались для нр-Акс-СПА, ці препарати були виділені для призначення пацієнтам з підвищеним рівнем СРБ або позитивним результатом МРТ-ККС, зважаючи на кращу відповідь у пацієнтів з цими об'єктивними ознаками запалення.^[84] Однак, з розширенням знань про прогностичну відповідь цих факторів при р-Акс-СПА, робоча група тепер рекомендує враховувати СРБ і (за наявності) МРТ-ККС при прийнятті рішення щодо призначення б/тсХМПРЗ, незалежно від наявності рентгенографічного сакроіліїту.^[83-86] Слід зазначити, що на момент формування рекомендацій рентгенографічний сакроіліїт був обов'язковим для інфліксимабу та іЯК, які були схвалені тільки для р-Акс-СПА. У той же час, упадацитиніб був схвалений для нр-Акс-СПА Європейським агентством з лікарських засобів.^[88]

Крок 3 в оцінці прийнятності стосується неефективних спроб традиційного лікування. Це означає застосування нефармакологічного лікування та щонайменше двох НПЗЗ у максимальній дозі, що використовується при Акс-СПА, протягом 4 тижнів.^[89] У пацієнтів з переважно периферичними проявами, відповідно до рекомендацій 7 та 8, неефективність лікування включає одну ін'єкцію ГК, якщо це доречно, та застосування сульфасалазину.

Наступний крок фокусується на рівні активності захворювання. Враховуючи очевидні переваги ASDAS, описані у зв'язку з рекомендацією 2, робоча група вважає, що вона є відповідним інструментом для оцінки активності захворювання, і це спостереження було підтверджено протягом останнього десятиліття. Тому робоча група вирішила, що висока активність захворювання повинна базуватися лише на критерії ASDAS $\geq$ 2,1. Якщо неможливо дотримуватися цієї рекомендації, як альтернативу можна використовувати критерій BASDAI ($\geq$ 4). Існує висока узгодженість між обома критеріями, але у

випадку розбіжностей ASDAS відбирає пацієнтів з більшою ймовірністю позитивної відповіді на лікування.^[90-92] У будь-якому випадку, судження про високу активність захворювання не повинно ґрунтуватися виключно на балах, а має доповнюватися думкою ревматолога, який повинен схилитися на користь початку б/тсХМПРЗ. Як і будь-яке терапевтичне рішення, це також повинно відповідати УП і бути частиною спільного з пацієнтом процесу прийняття рішень.

У пацієнтів зі стійко високою активністю захворювання, незважаючи на традиційне лікування, як визначено вище, слід розглянути можливість призначення іФНП, іІЛ-17 або іЯК (рис. 1). Усі ці класи препаратів продемонстрували ефективність у дослідженнях Акс-СПА.^[13,14] За відсутності порівняльних досліджень важко визначити пріоритетність будь-якого з них з точки зору ефективності при аксіальному захворюванні. У другій частині рекомендації основна увага приділяється поточній практиці, яка полягає в тому, щоб розпочати лікування іФНП або іІЛ-17. Ця рекомендація відображає більш тривалий досвід застосування цих препаратів, більшу доказову базу, використання у пацієнтів з поліморбідною патологією (часто виключених з РКД) і більше знань про безпеку препаратів.^[13,14,18] Це рішення аналогічне попереднім рекомендаціям, в яких «поточна практика» на той час полягала в тому, щоб починати з іФНП, хоча в той час були доступні і іІЛ-17. Крім того, оскільки до цього часу були схвалені лише інгібітори ІЛ-17А, посилення на іІЛ-17 обмежується лише іІЛ-17А. Подвійне інгібування ІЛ-17А та ІЛ-17F за допомогою бімекізумабу було випробувано у фазі II дослідження^[93], але необхідно більше інформації про його ефективність та профіль безпеки, перш ніж його можна буде розглядати. Для іЯК на даний момент ми маємо лише дані РКД, і лише щодо р-Акс-СПА. Дані щодо нр-Акс-СПА в даний час збираються, але на момент формулювання рекомендацій вони не були загальнодоступними. Важливо відзначити, що дані спостережень та досвід щоденної клінічної практики застосування іЯК при Акс-СПА відсутні, що унеможливорює розгляд іЯК в розділі «поточна практика» цих рекомендацій. У майбутньому дані спостережень та досвід застосування іЯК повинні допомогти у вирішенні проблем, пов'язаних з безпекою, таких як ті, що були виявлені при застосуванні тофацитинібу у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА). Тофацитиніб асоціюється з вищим ризиком серйозних побічних серцево-судинних подій (кількість випадків, необхідних для заподіяння шкоди для тофацитинібу 5 мг двічі на день, становить 113 протягом 5 років), а також злоякісних новоутворень (кількість випадків, необхідних для заподіяння шкоди 55 протягом 5 років), порівняно з іФНП. Дослідження проводилося у пацієнтів з РА віком від 50 років, які мали принаймні один фактор серцево-судинного ризику, причому ризик був вищим у пацієнтів старше 65 років.^[94] Під час розробки препарату спостерігалось підвищення рівня ліпідів у сироватці крові та частоти виникнення раку, включаючи лімфому, що спонукало до подальших досліджень.^[95,96] При Акс-СПА такі ознаки на сьогоднішній день не були описані.^[14,97-99] Можливі пояснення цього включають молодший вік пацієнтів з Акс-СПА та їх ймовірний

нижчий профіль факторів ризику (включаючи меншу кількість супутніх захворювань та менше використання ГК), коротший період спостереження та дослідження ефективності, не розширені для популяції високого ризику.^[98,100] Тому незрозуміло, чи є підвищений ризик серцево-судинних подій та злоякісних новоутворень специфічним для РА і чи поширюється він на Акс-СПА, а також чи є вони специфічними для тофацитинібу або відображають ефект класу іЯК. До отримання додаткових даних робоча група рекомендує обмежити призначення іЯК пацієнтам віком понад 50 років з одним або більше додатковими факторами серцево-судинного ризику, а також пацієнтам віком понад 65 років.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб бімекізумаб в Україні не зареєстрований.

У цьому документі ми посилаємося як на оригінальні, так і на біосимілярні бХМППЗ. Наразі біосиміляри доступні для іФНП. Зважаючи на УП, при виборі конкретного препарату слід також брати до уваги вартість. За умови подібної очікуваної ефективності та безпеки, вартість потенційно є важливим фактором при виборі між оригінальним та біосимілярним бХМППЗ. Цей вибір все частіше визначається тими, хто покриває вартість лікування, і базується на міркуваннях ціни, а не ревматологами чи пацієнтами. Вартість також може впливати на вибір між іЛ-17 та (біосиміляром) іФНП.

Окрім важливості прийняття рішення про те, коли пацієнт має право на лікування б/тсХМППЗ, важливо також вирішити, чи є лікування ефективним, а отже, чи доцільно його продовжувати. На рисунку 3 узагальнено критерії для продовження лікування, а саме: після щонайменше 12 тижнів лікування активність захворювання суттєво знизилася, що оцінюється клінічно значущим покращенням за ASDAS, тобто покращення за $ASDAS \geq 1,1$, разом із позитивним висновком ревматолога щодо продовження лікування.^[40] Як завжди, остаточне рішення про продовження лікування приймається спільно з пацієнтом. Що стосується початку лікування, то для оцінки відповіді на лікування рекомендується використовувати ASDAS. Якщо немає можливості дотримуватися цієї рекомендації, можна використовувати відповідь за шкалою BASDAI ($\geq 2,0$), якщо для початку лікування використовувався BASDAI.



Рисунок 3. Рекомендації ASAS-EULAR щодо продовження застосування б/тсХМППЗ.

Рекомендація 10

Якщо в анамнезі є рецидивуючий увеїт або активне ЗЗК, перевагу слід надавати моноклональним антитілам проти фактора некрозу пухлини (ФНП). У пацієнтів зі значними проявами псоріазу перевага може бути надана іЛЛ-17.

Важливим елементом диференціації між варіантами лікування є їх вплив на ПСП,^[13] що зумовило появу цієї нової рекомендації. У пацієнтів з попереднім увеїтом моноклональні антитіла проти ФНП (інфліксимаб, адаліумаб, цертолізумаб пегол, голіумаб) виявилися ефективними у запобіганні рецидиву увеїту, тоді як етанерцепт показав суперечливі результати.^[101-107] У порівняльному аналізі даних реєстрів було показано, що моноклональні антитіла є більш ефективними у запобіганні загостренню увеїту, ніж етанерцепт або секукінумаб.^[108,109] Крім того, секукінумаб безуспішно застосовували у пацієнтів з неінфекційним увеїтом.^[110] Ці дані спонукали робочу групу рекомендувати моноклональні антитіла пацієнтам з рецидивуючим увеїтом в анамнезі (рис. 1). Слід зазначити, що ця рекомендація призначена для підтримки вибору лікування у тих пацієнтів, які мають часті та нещодавні епізоди увеїту. У пацієнтів з ЗЗК існуючі дані вказують на аналогічний напрямок, а саме на ефективність моноклональних антитіл проти ФНП і недостатню ефективність етанерцепту і секукінумабу.^[111-116] Таким чином, моноклональні антитіла також є бажаними до застосування у пацієнтів з ЗЗК. іЛЛ-17 протипоказані пацієнтам з активною формою ЗЗК. Хоча немає конкретних порівняльних даних щодо псоріазу у пацієнтів з Акс-СПА, є чіткі дані щодо ПсА. Було проведено два рандомізованих дослідження, в яких порівнювали іЛЛ-17 (секукінумаб та іксекізумаб) з іФНП (адаліумаб в обох дослідженнях), що показало перевагу іЛЛ-17 у досягненні стійких результатів щодо шкірних проявів.^[117,118] Таким чином, у пацієнтів зі значним псоріазом перевага може бути віддана іЛЛ-17.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби цертолізумаб пегол та іксекізумаб в Україні не зареєстровані.

Рекомендація 11

Відсутність відповіді на лікування має спонукати до переоцінки діагнозу та розгляду наявності супутніх захворювань.

Встановити вірний діагноз Акс-СПА не завжди просто. Хороша відповідь на БХМПРЗ або іЯК в ретроспективі може свідчити про те, що діагноз Акс-СПА є правильним. Робоча група наголошує, що відсутність клінічної відповіді повинна насторожити лікаря і спонукати його до переоцінки стану пацієнта: замість прямого переходу на іншу імуносупресивну терапію доцільно поставити під сумнів, чи дійсно попередній діагноз був правильним (рис. 1). Прагнення до ранньої діагностики, як ми це робимо зараз, може мати свої переваги, але також означає, що буде виявлено більше пацієнтів з відносно легшим перебігом хвороби, менш чіткими і класичними симптомами і кращим прогнозом, а кількість помилкових діагнозів зростатиме. У минулі роки було докладено

багато зусиль для підвищення обізнаності про хворобу, щоб спробувати зменшити затримку у встановленні діагнозу (яка все ще існує), але на сьогоднішній день ревматологи також повинні знати про ризик встановлення неправильного діагнозу, гіпердіагностики та надмірного лікування.^[119]

Крім того, відомо, що наявність супутніх захворювань, таких як фіброміалгія, депресія або остеоартрит (але не обмежуючись ними), асоціюється з вищою активністю захворювання, особливо якщо оцінювати її виключно за показниками опитувальників, що збирають результати, про які повідомляють пацієнти, а також асоціюється з гіршими результатами лікування.^[120-126] Тому робоча група вирішила, що наявність супутніх захворювань слід брати до уваги у разі відсутності відповіді на лікування. Позитивний висновок ревматолога щодо початку лікування б/тсХМПРЗ (рис. 2), який доповнює оцінку високої активності захворювання, як описано в рекомендації 9, повинен враховувати можливі супутні захворювання та їх вплив на оцінку активності захворювання. Ця рекомендація також відповідає ініціативі EULAR щодо важковиліковного РА.^[127]

Рекомендація 12

Після невдалого застосування першого б/тсХМПРЗ слід розглянути можливість переходу на інший бХМПРЗ (іФНП або іЛ-17) або іЯК.

Розширення арсеналу засобів для лікування Акс-СПА, який тепер включає три ефективні класи б/тсХМПРЗ, кожен з яких має кілька варіантів, відкриває більше можливостей у лікуванні пацієнтів. Якщо одне лікування є неефективним, а пацієнт все ще відповідає критеріям для початку нового лікування, слід розглянути можливість переходу на інший препарат (рис. 1). Однак доказова база щодо ефективності певного засобу (класу) після невдачі попереднього дуже обмежена. Не було проведено жодного РКД із застосуванням іФНП у пацієнтів, у яких не спрацював перший іФНП, тобто у пацієнтів з недостатньою відповіддю на іФНП (іФНП-НВ).^[13] Дані спостережень свідчать про те, що другий іФНП все ще може бути ефективним у пацієнтів з іФНП-НВ, хоча рівень ефективності може бути нижчим, ніж у випадку з першим іФНП.^[128] іЛ-17 виявився ефективним у пацієнтів з іФНП-НВ, також з нижчою ефективністю, ніж у пацієнтів, які раніше не отримували іФНП (пряме порівняння доступне лише для секукінумабу).^[13,129-134] Дані щодо іЯК окремо при бХМПРЗ-НВ були недоступні на момент формулювання рекомендацій. Немає даних щодо ефективності іФНП після невдачі іЛ-17 або іЯК, а також щодо іЛ-17 у разі невдачі іЯК або іЯК у разі невдачі іФНП або іЛ-17. Всі ці послідовності лікування повинні бути офіційно досліджені і тому є частиною програми досліджень (вставка 1). За відсутності даних, що свідчать про перевагу переходу між різними режимами лікування, а не в межах одного, робоча група вирішила рекомендувати не змінювати схему лікування, залишаючи всі варіанти відкритими, але знову ж таки дотримуючись застережних заходів щодо використання іЯК, як описано в рекомендації 9 (рис. 1).

Вставка 1. План досліджень

- Ціль лікування при Акс-СПА або при різних формах захворювання
- Комбінована клінічна та візуалізаційна мішень: перевага лише клінічної мішені?
- Оцінка активності захворювання у пацієнтів з фіброміалгією або іншими причинами хронічного болю
- Управління периферичними проявами
- Вплив фізіотерапії на результати захворювання
- Порівняння варіантів лікування (іФНП, іЛ-17 та іЯК)
- Ефективність переходу між різними класами препаратів (перехід у випадку неефективності іЛ-17 або іЯК)
- Вплив супутніх захворювань на відповідь на лікування
- Вплив різних препаратів на ПСП
- Вплив різних препаратів на периферичні прояви
- Вплив лікування (НПЗЗ, іФНП, іЛ-17, іЯК) на прогресування структурних пошкоджень
- Вплив лікування (НПЗЗ, іФНП, іЛ-17, іЯК) на прогресування структурних ушкоджень ККС у пацієнтів з нр-Акс-СПА
- Вплив об'єктивних маркерів запалення (СРБ+/МРТ+) на б/тсХМПРЗ - відповідь при р-Акс-СПА
- Ефективність та безпека б/тсХМПРЗ у порівнянні з НПЗЗ у пацієнтів без симптомів захворювання, але з СРБ+ та/або МРТ+
- Вплив терапевтичного моніторингу препаратів при лікуванні бХМПРЗ, особливо іФНП
- Предиктори відповіді на різні препарати/класи препаратів
- Ефективність препаратів, стратифікована за статтю
- Роль фізичних вправ у пацієнтів з високим механічним навантаженням (наприклад, у зв'язку з характером роботи)
- Потенційний шкідливий вплив надмірних фізичних навантажень (на структурні пошкодження)
- Лікування залишкового болю
- Подальші дані з безпеки іФНП (обсерваційні дослідження)
- Безпека іЛ-17 (обсерваційні дослідження)
- Безпека іЯК (обсерваційні дослідження)
- Безпека іЛ-17 та іЯК під час вагітності
- Ефективність та безпека комбінацій бХМПРЗ та тсХМПРЗ
- Зменшення дози іЛ-17 та іЯК
- Визначення стійкої ремісії
- Користь та шкода Т2Т при Акс-СПА
- Роль візуалізації в моніторингу Акс-СПА - додаткова цінність МРТ хребта/ККС, УЗД/МРТ ентезу для прийняття рішень щодо лікування
- Вплив поступового зниження дози б/тсХМПРЗ на прогресування структурних пошкоджень
- Ефективність короткострокових ГК

- Біомаркери прогнозу
- Біомаркери відповіді на лікування
- Випробування стратегії
- Початок поступового зниження дози б/тсХМПРЗ, за якими критеріями?
- Ефективність та безпека анальгетиків при залишковому болю при Акс-СПА
- Акс-СПА, що важко піддається лікуванню: визначення, найкращий підхід до лікування

Рекомендація 13

Якщо пацієнт перебуває у стійкій ремісії, можна розглянути можливість поступового зниження дози бХМПРЗ.

Накопичується все більше доказів того, що різка відміна бХМПРЗ може призвести до високої частки загострень, тоді як поступове зменшення дози виявилось успішним у забезпеченні підтримки відповіді на лікування.^[13,18,135-138] В одному подвійному сліпому дослідженні із застосуванням цертолізумабу при Акс-СПА безпосередньо порівнювалися всі три можливі стратегії (продовження, поступове зниження дози і припинення), де було показано значно нижчий ризик загострення у тих, хто продовжував або поступово знижував дозу лікування, порівняно з тими, хто його припинив.^[139] Поступове зниження дози здебільшого вивчалось шляхом інтервального прийому препаратів.^[13] Хоча стійка ремісія формально не визначена, відповідно до переваг ASDAS, згаданих вище, тут можна використовувати поняття неактивна хвороба або низька активність хвороби за шкалою ASDAS. Термін «стійка» також не був визначений, але робоча група вважала за доцільне підкреслити, що перед тим, як почати поступово зменшувати дозу, пацієнт повинен перебувати в ремісії протягом мінімального періоду, і цей період повинен становити щонайменше 6 місяців. Існуючі дані щодо відміни обмежуються іФНП.^[13] Для іЛЛ-17 було лише одне дослідження, в якому відміна іксекізумабу призвела до високої частки загострень, і немає даних щодо відміни або поступового зменшення дози іЯК.^[13,14,140] Тому робоча група вирішила залишити цю рекомендацію без змін і обмежитися лише відміною бХМПРЗ (рис. 1). Важливо, щоб зменшення дози відбувалося поступово, з новими оцінками стану пацієнта перед тим, як переходити до наступного етапу зменшення дози. Таке поступове зменшення може в кінцевому підсумку призвести до припинення застосування препарату. Протягом усього процесу слід дотримуватися УП, причому ключовими тут є «найкраща допомога» та «спільне рішення».

Рекомендація 14

У пацієнтів з рефрактерним болем або інвалідністю та рентгенологічними ознаками структурних ушкоджень, незалежно від віку, слід розглядати застосування тотального ендопротезування кульшового суглоба; у пацієнтів з тяжкою інвалідизуючою деформацією може бути розглянута можливість проведення коригуючої остеотомії хребта у спеціалізованих центрах.

Ця рекомендація, без змін, спрямована на підвищення обізнаності щодо потенційних хірургічних показань при проблемах, пов'язаних з складним перебігом тяжкого Акс-СПА. Залучення кульшового суглоба є частою проблемою у пацієнтів з Акс-СПА, а його деструкція з помітними симптомами повинна ставити питання про тотальне ендопротезування кульшового суглоба, незалежно від віку пацієнта.^[141] Особливо у молодих пацієнтів перевага надається безцементним протезам.^[14,142] Пацієнти з тяжкою та інвалідизуючою деформацією хребта можуть бути скеровані до спеціалізованого хірурга для консультації щодо коригуючої остеотомії.^[143,144]

Рекомендація 15

У разі значної зміни перебігу захворювання крім запального процесу слід розглянути й інші причини, як, наприклад, перелом хребта, та провести відповідне обстеження, зокрема, візуалізаційне.

Остаточна рекомендація залишилася без змін і фокусується на (раптовій) значній зміні перебігу захворювання, що має стати підставою для проведення комплексної оцінки інших причин, що не стосуються запалення. У такій ситуації слід запідозрити перелом хребта, особливо у пацієнтів з анкілозом, оскільки в такому випадку перелом має високу ймовірність, навіть при незначній травмі, і зазвичай призводить до гіршого результату порівняно з переломом хребта в загальній популяції.^[145] При підозрі на перелом хребта слід провести відповідну візуалізацію з використанням МРТ та/або КТ; також може знадобитись консультація досвідченого спінального хірурга.^[146]

Програма дослідження

СОЛ, проведені для підготовки цих рекомендацій, висвітлили існуючі прогалини в дослідженнях, які разом з ключовими дискусійними питаннями, піднятими під час засідання робочої групи, призвели до формування запропонованої нами програми досліджень (вставка 1).

Обговорення

Рекомендації ASAS-EULAR щодо лікування Акс-СПА були оновлені в набір з 5 УП та 15 рекомендацій, що охоплюють як нр-Акс-СПА, так і р-Акс-СПА і включають фармакологічне та нефармакологічне лікування.

З часу останнього оновлення у 2016 році з'явилося більше даних про існуючі варіанти лікування, зокрема, про іЛІ-17. Зараз доступно більше даних про секукінумаб та іксекізумаб, хоча останній не був схвалений для лікування Акс-СПА на момент підготовки попередніх рекомендацій. Для обох препаратів ефективність іЛІ-17 була продемонстрована не тільки при р-Акс-СПА, але й при нр-Акс-СПА.^[13] Крім того, іЯК представляють абсолютно новий клас препаратів у цих рекомендаціях, ефективність яких була продемонстрована для тофацитинібу та упадацитинібу при р-Акс-СПА.^[14] Зростаюча доступність більшої кількості препаратів з різними механізмами дії піднімає питання щодо їх

позиціонування в схемі лікування. Зважаючи на відсутність на сьогоднішній день відповідних порівняльних досліджень при Акс-СПА, а також на те, що ефективність існуючих препаратів при аксіальній хворобі схожа, немає підстав для надання пріоритету тому чи іншому з них з точки зору ефективності. У цьому контексті, враховуючи важливість ПСП у лікуванні Акс-СПА та відмінний вплив різних препаратів на ПСП, була сформульована нова рекомендація, заснована на існуючих доказах: у пацієнтів з рецидивуючим увеїтом в анамнезі або активним ЗЗК перевага надається моноклональним антитілам проти ФНП, в той час як у пацієнтів зі значним псоріазом пріоритет надається іІЛ-17.^[13,14] Останнє узгоджується з рекомендаціями EULAR щодо ПсА, які також віддають перевагу іІЛ-17 у разі значного ураження шкіри.^[147]

Окрім ефективності, центральним аспектом при прийнятті рішень щодо лікування є безпека препаратів. Нещодавно схвалені препарати, закономірно, мають менше накопичених даних щодо їх безпеки. Обсерваційні дослідження включають більше «реальних» пацієнтів, наприклад, з поліморбідною патологією, яких, як правило, виключають з РКД, і є особливо інформативними для аналізу безпеки, оскільки дозволяють проводити більш адекватне порівняння між втручаннями з точки зору довгострокової безпеки. На відміну від РА, де існує довга історія надійних даних спостережень, наприклад, з реєстрів,^[148,149] щодо Акс-СПА (довгострокових) даних з безпеки загалом мало і вони майже виключно стосуються іФНП. Дані з безпеки іІЛ-17 та іЯК доступні лише з РКД.^[13,14] На сьогоднішній день довгострокова безпека іЯК ставиться під сумнів через нещодавні повідомлення про підвищений ризик серйозних серцево-судинних подій та злоякісних новоутворень у пацієнтів з РА, які отримували тофацитиніб порівняно з іФНП.^[94] Дослідження з первинною кінцевою точкою безпеки в Акс-СПА не проводилися, і не можна виключати, що недостатня статистична потужність є причиною того, що такі сигнали безпеки не були продемонстровані в поточних дослідженнях Акс-СПА. Тому дуже важливо з'ясувати, чи ці проблеми з безпекою також стосуються пацієнтів з Акс-СПА і чи вони відображають занепокоєння щодо іЯК як класу лікарських засобів. До отримання більш достовірних даних щодо Акс-СПА рекомендується дотримуватися особливої обережності. Робоча група хотіла б внести цей аспект у рекомендації, визначивши пріоритетність іФНП та іІЛ-17 як препаратів першої лінії лікування б/тсХМПРЗ відповідно до сучасної практики.

Зростаюча кількість ефективних, хоча й дорогих препаратів з різними механізмами дії стимулювала широке обговорення в робочій групі. Це відображено в УП, де соціальна відповідальність ревматологів підкреслюється через врахування вартості лікування та водночас необхідності забезпечити найкращий рівень надання медичної допомоги. Нові препарати, що з'являються на ринку, є більш дорогими, ніж існуючі, і це має бути збалансовано з очікуваною доданою цінністю, яка відображає сприйняття вартості пацієнтами.^[150]

Нещодавно ASAS випустила стандарти якості, щоб допомогти поліпшити якість медичної допомоги, що надається пацієнтам з Акс-СПА.^[47] Очікувано, а

також обнадійливо, що існує кілька точок перетину між цими УП та стандартами якості та рекомендаціями. Наприклад, немедикаментозне лікування, хоч і розглядається в одному з УП і рекомендаціях, також відображено в двох стандартах якості, що підкреслює його важливість. Моніторинг захворювання і часті повторні огляди, включаючи повний щорічний огляд, є частиною цих рекомендацій і стандартів якості. Таким чином, ці рекомендації та стандарти якості ASAS можуть доповнювати і підтримувати клінічну практику.

Важливим нововведенням цих рекомендацій є чіткий вибір ASDAS як інструменту, що використовується для прийняття рішення про можливість лікування пацієнта з використанням б/тсХМПРЗ ($ASDAS \geq 2,1$), а також про продовження лікування (покращення $\geq 1,1$). З огляду на більш ніж десятирічний досвід використання ASDAS і накопичені дані, що свідчать про його перевагу, його вибір був імперативним.^[25,35,36,40,90-92] Коли немає можливості використовувати ASDAS, краще використовувати принаймні BASDAI, але ми виступаємо за те, щоб докласти всіх можливих зусиль для впровадження ASDAS в повсякденну клінічну практику.^[37,46]

Робоча група детально обговорила тему неефективності лікування. Замість досить «спрощеного» підходу, який полягає в негайному початку нового ХМПРЗ після невдалих результатів попереднього ХМПРЗ, рекомендується ретельна і всебічна оцінка пацієнта, щоб уникнути надмірного лікування.^[119] Серед можливостей для розгляду – правильність діагнозу і наявність супутніх захворювань, які можуть вплинути на оцінку захворювання, відповідь на лікування або і те, і інше разом. Це нова рекомендація, яка ґрунтується на думці експертів і безпосередньо впливає з щоденного клінічного досвіду. Це, разом з високим рівнем згоди в рамках робочої групи, свідчить про важливість даної рекомендації.

Все частіше визнається, що периферичні прояви Акс-СПА зустрічаються частіше, ніж вважалося раніше.^[151-154] Оцінка впливу лікування на периферичні прояви була неоптимальною при Акс-СПА, обмежуючись субаналізом пацієнтів з ураженням периферичних органів на момент включення в дослідження. Дотепер, за відсутності прямих порівнянь, не було виявлено жодних відмінностей в ефективності препаратів щодо периферичних проявів. Робоча група вважає, що поточні рекомендації слід застосовувати до пацієнтів з Акс-СПА, у яких з часом з'являються периферичні прояви. Попри це, для розробки майбутніх рекомендацій необхідні додаткові дослідження щодо індивідуального лікування периферичних проявів при Акс-СПА.

Між рекомендаціями ASAS-EULAR і Американського коледжу ревматології та Мережі дослідження та лікування СпА є багато спільного.^[155] Дійсно, це перший випадок, коли ці два набори рекомендацій узгоджуються між собою, що є обнадійливим з точки зору лікування пацієнтів з Акс-СПА в усьому світі. Відмінності в основному стосуються тих сфер, де бракує переконливих доказів (наприклад, кращий вибір при заміні препарату, поступове зниження дози, Т2Т, остеотомія хребта). Однак формат двох наборів рекомендацій суттєво відрізняється: Американські рекомендації представлені в деталях (86

рекомендацій), з докладними варіантами лікування та порівняннями, що водночас робить огляд більш складним для сприйняття порівняно з 5 УП та 15 рекомендаціями ASAS-EULAR. Деякі з унікальних аспектів рекомендацій ASAS-EULAR включають: лікування ПсА як окремого захворювання, чіткі специфікації, за яких слід розпочинати і продовжувати прийом б/тсХМПРЗ, включення іЯК як класу препаратів, лікування з попередньо визначеною метою, лікування ПсА у пацієнтів з вираженим псоріазом, нефармакологічні рекомендації щодо випадків неефективного лікування, поступове зменшення дози бХМПРЗ і міркування щодо вартості лікування.

Етап впровадження є важливим аспектом у процесі розробки рекомендацій, яким часто нехтують.^[156] Наразі розробляється стратегія розповсюдження, яка, як ми сподіваємось, сприятиме розгляду та впровадженню цих рекомендацій. У майбутньому ASAS та EULAR могли б докласти більше зусиль до впровадження рекомендацій, а не лише до їх поширення. Необхідно дослідити наявні бар'єри та сприяючі чинники, а також виміряти рівень впровадження рекомендацій та стандартів якості для формування подальших стратегій як на місцевому, так і на міжнародному рівнях.

Отже, оновлення рекомендацій ASAS-EULAR від 2022 року надає медичним працівникам, які опікуються пацієнтами з Акс-СПА, пацієнтам та іншим зацікавленим сторонам найсучасніші докази та експертні висновки щодо ведення пацієнтів з Акс-СПА. Очікується, що наступне оновлення буде здійснено, коли з'явиться достатня кількість нових даних щодо існуючих або нових методів лікування. Ми сподіваємось, що ці рекомендації стандартизують та оптимізують лікування людей, які живуть з Акс-СПА, сприяючи як індивідуальному благополуччю, так і більш широким суспільним вигодам завдяки кращому лікуванню захворювання.

Список літератури

The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218–27.
2. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Crite`res de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum* 1990;57:85–9.
3. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
4. Khan MA, van der Linden SM. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:107–13.
5. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A. Spondylitic disease without radiological evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive patients. *Arthritis Rheum* 1985;28:40–3.
6. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000–8.
7. Braun J, Bollow M, Eggens U, Konig H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994;37:1039–45.
8. Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A, Genant HK. Imaging in spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:102–9.
9. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999;26:1953–8.
10. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58:3413–18.
11. Rudwaleit M, Landewe´ R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; in press.
12. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613–14.
13. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569–78.
14. Sieper J, van der Heide D, Landewe´ R, Brandt J, Collantes-Estevez E, Dijkmans B, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784–8.
15. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol* 1988;15:1109–14.
16. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Maerker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis – results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Arthritis Rheum* 2009;60:717–27.
17. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results

of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58:1981–91.

18. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:946–54.

19. Singh JA, Solomon DH, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P, et al. Classification and Response Criteria Subcommittee of the Committee on Quality Measures, American College of Rheumatology. Development of classification and response criteria in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006;55:348–52.

20. Dougados M, Gossec L. Classification criteria for rheumatic diseases: why and how? *Arthritis Rheum* 2007;57:1112–15.

21. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535–43. Джерело: New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).

ASAS- EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update

1. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1511–21.

2. Boel A, Molto A, van der Heijde D, et al. Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? results from eight cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1545–9.

3. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000–8.

4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83.

5. López-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2019;5:e001108.

6. Zhao SS, Ermann J, Xu C, et al. Comparison of comorbidities and treatment between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in the United States. *Rheumatology* 2019;58:2025–30.

7. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39–47.

8. Deodhar A, Strand V, Kay J, et al. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:791–4.

9. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442–52.

10. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X. Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;2011:896–904.

11. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–91.

12. van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015;74:8–13.

13. Webers C, Ortolan A, Sepriano A. Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review Informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis, 2022.

14. Ortolan A, Webers C, Sepriano A. Efficacy and safety of non- pharmacological and pharmacological non- biological interventions: a systematic literature review Informing the 2022 update of the ASAS- EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis, 2022.
15. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/ EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423–32.
16. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, et al. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non- pharmacological treatment and non- biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2012;51:1388–96.
17. Baraliakos X, van den Berg R, Braun J, et al. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2012;51:1378–87.
18. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review Informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3:e000396.
19. Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of non- pharmacological and non- biological pharmacological treatment: a systematic literature review Informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3:e000397.
20. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;73:3–5.
21. Oxford Centre for Evidence- Based Medicine. The Oxford 2009 levels of evidence <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
22. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo- Ortiz JD, et al. Prevalence of extra- articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:65–73.
23. Machado P, Landewé R, Braun J, et al. A stratified model for health outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1758–64.
24. Hirano F, van der Heijde D, van Gaalen FA, et al. Determinants of the patient global assessment of well- being in early axial spondyloarthritis: 5- year longitudinal data from the DESIR cohort. *Rheumatology* 2021;60:316–21.
25. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12- year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1455–61.
26. Landewé R, Dougados M, Mielants H, et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009;68:863–7.
27. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the ankylosing spondylitis disease activity score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2114–8.
28. Nikiphorou E, Santos EJF, Marques A. EULAR recommendations for the implementation of self- management strategies in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;2021:1278–85.
29. Chewning B, Bylund CL, Shah B, et al. Patient preferences for shared decisions: a systematic review. *Patient Educ Couns* 2012;86:9–18.
30. Boonen A, Mau W. The economic burden of disease: comparison between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S112–7.
31. Westhovens R, Annemans L. Costs of drugs for treatment of rheumatic diseases. *RMD Open* 2016;2:e000259.

32. Navarro- Compán V, Boel A, Boonen A, et al. The ASAS- OMERACT core domain set for axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:1342–9.
33. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in spondyloarthritis. *Front Med* 2018;5:62.
34. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international Task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:3–17
35. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS- endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1811–8.
36. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS- endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18–24.
37. Proft F, Muche B, Spiller L, et al. Performance of the ankylosing spondylitis disease activity score based on a quick quantitative C- reactive protein assay in patients with axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2020;87:69–73.
38. Proft F, Schally J, Brandt HC, et al. Validation of the ASDAS with a quick quantitative CRP assay (ASDAS- Q) in patients with axial spa: a prospective multicentre cross- sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14:221085951.
39. Sepriano A, Ramiro S, Wichuk S, et al. Disease activity is associated with spinal radiographic progression in axial spondyloarthritis independently of exposure to tumour necrosis factor inhibitors. *Rheumatology* 2021;60:461–2.
40. Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS): defining cut- off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47–53.
41. Molto A, Gossec L, Meghnathi B, et al. An Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS)- endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS. *Ann Rheum Dis* 2018;77:124–7.
42. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The assessment of spondyloarthritis International Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 2:ii1–44.
43. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1207–11
44. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis* 2015;74:830–5.
45. van Riel P, Alten R, Combe B, et al. Improving inflammatory arthritis management through tighter monitoring of patients and the use of innovative electronic tools. *RMD Open* 2016;2:e000302.
46. Dougados M, Lucas J, Desfleurs E, et al. Impact of disease activity outcome measures reporting in the medical records of patients with axial spondyloarthritis on the avarro- Compán V, Sepriano A, El- Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum* retention rates of biological treatment: the example of secukinumab use in daily practice in France. *RMD Open* 2022;8:e002106.
47. Kiltz U, Landewé RBM, van der Heijde D, et al. Development of ASAS quality Standards to improve the quality of health and care services for patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:193–201.
48. Navarro- Compán V, Ramiro S, Landewé R, et al. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2- years of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75:874–8.
49. Navarro- Compán V, Ramiro S, Landewé R, et al. In patients with axial spondyloarthritis, inflammation on MRI of the spine is longitudinally related to disease activity only in men: 2 years of the axial spondyloarthritis DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2018;77:470–2.
50. Machado P, Landewé RBM, Braun J, et al. Mri inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumour necrosis factor inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2012;71:2002–5.

51. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow- up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:52–9.
52. van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:518–23.
53. Spoorenberg A, de Vlam K, van der Heijde D, et al. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: reliability and sensitivity to change over one year. *J Rheumatol* 1999;26:997–1002.
54. Molto A, López- Medina C, Van den Bosch FE, et al. Efficacy of a tight- control and treat- to- target strategy in axial spondyloarthritis: results of the open- label, pragmatic, cluster- randomised TICOSPA trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1436–44.
55. Gwinnutt JM, Wiecezorek M, Balanescu A. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2023;82:48–56.
56. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:954–62.
57. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J. EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;2018:1251–60.
58. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis.. In: *The Cochrane database of systematic reviews*, 2008: CD002822.
59. You Y, Cai M, Lin J, et al. Efficacy of needle- knife combined with etanercept treatment regarding disease activity and hip joint function in ankylosing spondylitis patients with hip joint involvement: a randomized controlled study. *Medicine* 2020;99:e20019.
60. Wang H- Y, Xu X, Li L, et al. Moxibustion therapy in Chinese patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled pilot trial. *Eur J Integr Med* 2019;31:100952.
61. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute- phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388–98.
62. Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open* 2015;1:e000153.
63. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, et al. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health- related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:809–16.
64. Nikiphorou E, Ramiro S, Sepriano A, et al. Do smoking and socioeconomic factors influence imaging outcomes in axial spondyloarthritis? Five-Year data from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1855–62.
65. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, et al. Rate and predisposing factors for Sacroiliac joint radiographic progression after a Two-Year Follow-up period in Recent-Onset spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1904–13.
66. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double- blind, placebo- controlled INFAST study, part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101–7.
67. Wanders A, Heijde Dvander, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756–65.
68. Kroon F, Landewé R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1623–9.
69. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non- steroidal anti- inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1616–22.

70. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on- demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1438–43.
71. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, et al. Multinational evidence- based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Rheumatology* 2012;51:1416–25.
72. Geenen R, Overman CL, Christensen R. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:797–807.
73. Maugars Y, Mathis C, Vilon P, et al. Corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1992;35:564–8.
74. Luukkainen R, Nissilä M, Asikainen E, et al. Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:88–90.
75. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double- blind, randomised, placebo- controlled short- term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:243–6.
76. Mishra D, Dhir V, Naidu GSRSNK, et al. Efficacy of a step- down regimen of oral prednisolone in axial spondyloarthritis: result of a double- blind randomized controlled trial (COBRA- AS study). *Rheumatology* 2021;60:1932–41.
77. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis.. In: *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014: CD004800.
78. Chen J, Veras MM, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. In: *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013: CD004524.
79. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16- week open- label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419–21.
80. López- Medina C, Dougados M, Collantes- Estévez E, et al. Adherence to recommendations for the use of anti- tumour necrosis factor and its impact over 5 years of follow- up in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2018;57:880–90.
81. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor- alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R94.
82. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti- tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2002–8.
83. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, et al. Mri in predicting a major clinical response to anti- tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1276–81.
84. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non- radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815–22.
85. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double- blind, placebo- controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2091–102.
86. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double- blind, placebo-controlled, sixteen- week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2702–12.
87. Ciurea A, Kissling S, Bürki K, et al. Current differentiation between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis is of limited benefit for prediction of important clinical outcomes: data from a large, prospective, observational cohort. *RMD Open* 2022;8:e002067.
88. Rinvoq (upadacitinib). Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rinvoq-epar-medicine-overview_en-0.pdf [Accessed 29 Sep 2022].

89. Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:249–51.
90. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. *Rheumatology* 2012;51:1479–83.
91. Vastesaeger N, Cruyssen BV, Mulero J, et al. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin* 2014;10:204–9.
92. Marona J, Sepriano A, Rodrigues- Manica S, et al. Eligibility criteria for biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis: going beyond BASDAI. *RMD Open* 2020;6:e001145.
93. van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, et al. Dual neutralisation of interleukin- 17A and interleukin- 17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48- week phase IIb, randomised, double- blind, placebo- controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:595–604.
94. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;386:316–26.
95. Charles- Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:616–25.
96. Charles- Schoeman C, Gonzalez- Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:71–80.
97. van der Heijde D, Song I- H, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT- AXIS 1): a multicentre, randomised, double- blind, placebo- controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:2108–17.
98. Deodhar A, Sliwinska- Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double- blind, placebo- controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1004–13.
99. Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, et al. Safety and efficacy of Upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis and an inadequate response to nonsteroidal antiinflammatory drug therapy: one- year results of a double- blind, placebo- controlled study and open- label extension. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:70–80.
100. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.
101. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti- tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447–51.
102. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, et al. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2014;41:1843–8.
103. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, et al. Observed incidence of uveitis following Certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68:838–44.
104. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69:226–9.
105. Foster CS, Tufail F, Waheed NK, et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol* 2003;121:437–40.
106. van der Horst- Bruinsma I, van Bentum R, Verbraak FD, et al. The impact of certolizumab pegol treatment on the incidence of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis: 48- week interim results from C- VIEW. *RMD Open* 2020;6:e001161.

107. van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, et al. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab - The GO- EASY Study. *J Rheumatol* 2019;46:153–9.
108. Lie E, Lindström U, Zverkova- Sandström T, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1515–21.
109. Lindström U, Bengtsson K, Olofsson T, et al. Anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with secukinumab or tumour necrosis factor inhibitors in routine care: does the choice of biological therapy matter? *Ann Rheum Dis* 2021;80:1445–52.
110. Dick AD, Tugal- Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2013;120:777–87.
111. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double- blind, placebo- controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088–94.
112. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti- IL- 17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double- blind placebo- controlled trial. *Gut* 2012;61:1693–700.
113. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the accent I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
114. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the classic II trial. *Gut* 2007;56:1232–9.
115. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228–38.
116. Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW. Pharmacokinetics and exposure- response relationship of golimumab in patients with Moderately- to- Severely active ulcerative colitis: results from phase 2/3 pursuit induction and maintenance studies.. *Journal of Crohn's & colitis* 2016.
117. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (exceed): a double- blind, parallel- group, randomised, active- controlled, phase 3B trial. *Lancet* 2020;395:1496–505.
118. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head- to- head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological- naïve patients with active psoriatic arthritis: 24- week results of a randomised, open- label, blinded- assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:123–31.
119. Landewé RBM. Overdiagnosis and overtreatment in rheumatology: a little caution is in order. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1394–6.
120. Zhao SS, Jones GT, Hughes DM, et al. Depression and anxiety symptoms at TNF inhibitor initiation are associated with impaired treatment response in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2021;60:5734–42.
121. Zhao SS, Jones GT, Macfarlane GJ, et al. Association between comorbidities and disease activity in axial spondyloarthritis: results from the BSRBR- AS. *Rheumatology* 2021;60:3189–98.
122. Zhao SS, Robertson S, Reich T, et al. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta- analysis. *Rheumatology* 2020;59:iv47–57.
123. Zhao SS, Radner H, Siebert S, et al. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. *Rheumatology* 2019;58:1746–54.
124. Zhao S, Thong D, Miller N, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:140.
125. Bello N, Etcheto A, Béal C, et al. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:42.
126. Moltó A, Etcheto A, Gossec L, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:533–40.
127. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al. EULAR points to consider for the management of difficult- to- treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:20–33.

128. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR- DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:157–63.
129. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2- year results from the randomised phase III measure 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1070–7.
130. Sieper J, Deodhar A, Marzo- Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti- TNF- naive and anti- TNF- experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the measure 2 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:571–92.
131. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double- blind phase 3 study, measure 3. *Arthritis Res Ther* 2017;19:285.
132. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104- week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther* 2018;5:447–62.
133. van der Heijde D, Cheng- Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin- 17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease- modifying anti- rheumatic drugs (COAST- V): 16 week results of a phase 3 randomised, double- blind, active- controlled and placebo- controlled trial. *Lancet* 2018;392:2441–51.
134. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco- Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen- Week Results From a Phase III Randomized, Double- Blind, Placebo- Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:599–611.
135. Navarro- Compán V, Plasencia- Rodríguez C, de Miguel E, et al. Anti-Tnf discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2016;55:1188–94.
136. Yates M, Hamilton LE, Elender F, et al. Is etanercept 25 Mg once Weekly as effective as 50 Mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. *J Rheumatol* 2015;42:1177–85.
137. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, et al. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics* 2013;7:1–6.
138. Gratacós J, Pontes C, Juanola X, et al. Non- Inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF- inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2019;21:11.
139. Landewé RB, van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Ann Rheum Dis* 2020;79:920–8.
140. Landewé RBM, Gensler LS, Poddubnyy D, et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo- controlled, randomised withdrawal study (COAST- Y). *Ann Rheum Dis* 2021;80:1022–30.
141. Vander Cruyssen B, Muñoz- Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology* 2010;49:73–81.
142. Lee S-H, Lee G-W, Seol Y-J, et al. Comparison of outcomes of total hip arthroplasty between patients with ankylosing spondylitis and avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop Surg* 2017;9:263–9.
143. Van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment. *Ann Rheum Dis* 1999;58:399–406.
144. Wang Y, Xue C, Song K, et al. Comparison of loss of correction between PSO and VCD technique in treating thoracolumbar kyphosis secondary to ankylosing spondylitis, a minimum 2 years follow- up. *J Orthop Surg Res* 2019;14:137.

145. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J* 2009;18:145–56.
146. Mandl P, Navarro- Compán V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1327–39.
147. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700.1–12.
148. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review Informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1101–36.
149. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review Informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:760–70.
150. Landewé RBM, Landewe R. The unsustainable bubble of disease- modifying antirheumatic drugs in rheumatology. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e306–12.
151. López- Medina C, Molto A, Sieper J, et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: results of the worldwide, cross- sectional ASAS- PerSpA study. *RMD Open* 2021;7:e001450.
152. López- Medina C, Moltó A, Dougados M. Peripheral manifestations in spondyloarthritis and their effect: an ancillary analysis of the ASAS- COMOSPA study. *J Rheumatol* 2020;47:211–7.
153. López- Medina C, Dougados M, Ruysen- Witrand A, et al. Evaluation of concomitant peripheral arthritis in patients with recent onset axial spondyloarthritis: 5- year results from the DESIR cohort. *Arthritis Res Ther* 2019;21:139.
154. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, et al. What is axial spondyloarthritis? a latent class and transition analysis in the space and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis* 2020;79:324–31.
155. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS. Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis association of America/Spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and Nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology* 2019;2019:1599–613.
156. Loza E, Carmona L, Woolf A, et al. Implementation of recommendations in rheumatic and musculoskeletal diseases: considerations for development and uptake. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1344–7.