

# Անկիլոզացնող սպոնդիլոարթրիտի վարման կլինիկական ուղեցույց

## Անփոփում

## Նպատակ

Ուղեցույցը հիմնված է ապացուցողական հիմք ունեցող գիտաբժշկական հետազոտությունների տվյալների և ոլորտի փորձագետների կարծիքների վրա և ուղղված է անկիլոզացնող սպոնդիլոարթրիտով (ԱՍ) պացիենտների բուժման արդյունքների բարելավմանը: Այն նպատակ է հետապնդում ձևավորվել մտածելակերպ ՀՀ տարածքում ԱՍ-ի բուժման վերաբերյալ, որն էլ իր հերթին կծառայի պացիենտների առավել արդյունավետ բուժմանը, հաշմանդամության և անաշխատունակության զգալի նվազմանը:

## Մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Ռեմատոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուրներն են հանդիսացել հանդիսացել «Ընդդեմ Ռեմատիզմի Եվրոպական Լիգայի» (European League Against Rheumatism, EULAR) «Սպոնդիլոարթրիտների գնահատման միջազգային ասոցիացիայի» (Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) աշխատանքային խմբի կողմից 2010 թ-ին հեղինակած և 2016 թ-ին թարմացված «EULAR/ASAS-ի կողմից մշակված անկիլոզացնող սպոնդիլոարթրիտի վարման կլինիկական ուղեցույց» փաստաթուղթը: Ապացույցների մակարդակները և խորհուրդների աստիճանները գնահատելիս սկզբնաղբյուրներում հիմք է ընդունվել Օքսֆորդի ապացուցողական բժշկության կենտրոնի համակարգի մոդիֆիկացիան (Standards of Oxford Center for Evidence Based Medicine): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Ռեմատոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է ռեմատոլոգների, թերապևտների, ընտանեկան բժիշկների, ֆիզիոթերապևտների ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման առավելագույնը 5 տարին մեկ անգամ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտաբորժնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

## Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա՝ ուղեցույցում լուսաբանվել են անկիլոզացնող սպոնդիլոարթրիտի սահմանումը, համաճարակաբանությունը, էթիոպաթոգենները, ախտորոշման չափանիշները, դեղորայքային և ոչ դեղորայքային բուժման արդյունավետությունը և ելքերի հիմնահարցերը: Ընդհանուր առմամբ ձևակերպվել է 4 հիմնարար սկզբունքներ և 11 խորհուրդներ:

## **Հետևություններ**

Ուղեցույց կարող է կիրառվել բոլոր այն պացիենտների համար, որոնք համապատասխանում են ԱՍ-ի Նյու Յորքյան մոդիֆիկացված չափանիշներին՝ անկախ արտահոդային արտահայտություններից: Հաշվի են առնվել ԱՍ-ի բոլոր դեղորայքային և ոչ դեղորայքին միջամտությունները բոլոր տարիքի պացիենտների համար՝ այդ թվում նաև երեխաների:

## **Բանալի բառեր**

**անկիլոզացնող սպոնդիլոարթրիտ, Ընդդեմ Ռևմատիզմի Եվրոպական Լիգայի ուղեցույցեր**, Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS, European League Against Rheumatism, EULAR, BASDAI, ASDAS, DMARDs,

## **Աշխատանքային խմբի անդամներ**

Հարոյան Ա.Ա. բ.գ.թ. ՀՀ ԱՆ գլխավոր ունևատուլոգ, «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի ունևատուլոգիական բաժանմունքի վարիչ, Ռևմատուլոգների Հայկական Ասոցիացիայի նախագահ

Մկրտչյան Ն.Ռ. բ.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապևտիկ նեղ մասնագիտությունների ամբիոնի դոցենտ

Մանուկյան Ս.Գ. բ.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի N 1 կլինիկական հիվանդանոցի թերապիայի կլինիկայի բժիշկ-ունևատուլոգ

Գինոյան Բ.Վ. բ.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի N 1 կլինիկական հիվանդանոցի թերապիայի կլինիկայի բժիշկ-ունևատուլոգ

Վարդանյան Վ.Ս. բ.գ.թ., Երևանի "Մուրացան" համալսարանական հիվանդանոցի թերապիայի կլինիկայի բժիշկ-ունևատուլոգ

Մուկույան Վ.Ն. «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի ունևատուլոգիական բաժանմունքի բժիշկ-ունևատուլոգ

## **Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ**

Աշխատանքային խմբի անդամները չեն հայտարարագրել, շահերի որևէ բախում: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՀՀ ԱՆ կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն ուղեցույցի մշակման որևէ փուլի վրա:

## **Շնորհակալական խոսք**

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտությունն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների, ինչպես նաև, սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին, հատկապես՝ ՀՀ ԿԳՆ Երևանի պետական համալսարանի Ֆարմացիայի ինստիտուտի կենսաբժշկության ամբիոնի վարիչ, ՀՀ ԱՆ Առողջապահության ազգային ինստիտուտի «Ապացուցողական բժշկություն» դասընթացի ղեկավար, ՀՀ ԱՆ Հանրապետական գիտաբժշկական գրադարանի «Բժշկական սեղմագրերի հայկական հանդես»-ի գլխավոր խմբագիր, «Ապացուցողական բժշկության մասնագետների հայկական ասոցիացիա»-ի նախագահ՝ Բ.Գ.Դ., պրոֆեսոր Ռուբեն Հովհաննեսյանին և Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի շարունակական բժշկական կրթության ֆակուլտետի անեսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոնի դոցենտ, «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի վերակենդանացման բաժանմունքի գիտական ղեկավար Բ.Գ.Թ., Հարություն Մանգոյանին:

***Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումները ընդունելու հմտություններին և չի ենթադրում նրանց անվերապահորեն և ավտոմատիզացված կիրառումը անխտիր բոլոր պացիենտների մոտ: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է ինչպես ռևմատոլոգիական և թերապևտիկ սրացիոնարում հոսպիտալացված պացիենտների այնպես էլ ամբուլատոր կարգով բուժում սրացողների և դիսպանսեր հսկողության րակ գտնվող պացիենտների համար:***

## **Բովանդակություն**

Նախաբան

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Համաճարակաբանություն

Ախտորոշման չափանիշներ

Հիմնարար սզկբունքներ

Խորհուրդներ

Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Գրականության ցանկ

Հավելված 1. Օքսֆորդի ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցների գնահատման համալիր

## **Հապավումներ**

ԱՄ՝ ապացույցների մակարդակ

ԱՍ՝ անկիլոզացնող սպոնդիլոարթրիտ

ՍԱ՝ սպոնդիլոարթրիտ

ԳԿՍ՝ գլյուկոկորտիկոստերոիդներ

ՀՍ՝ հիմնարար սզկբունքներ

ՀՄ՝ համաձայնության մակարդակ

ՀՇ՝ համակարգչային շերտագրում

ՈԻՆԳ՝ ուռուցքի նեկրոզի գործոն

ԷՆԱ՝ էրիթրոցիտների նստեցման արագություն

ՄՌՏ՝ Մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիա

ԽԱ՝ խորհուրդի աստիճան

ՉՍՀ՝ զստոսկրասրբոսկրային հողավորում

ASAS՝ Սպոնդիլոարթրիտների գնահատման միջազգային ասոցիացիայի

EULAR՝ Ընդդեմ ռևմատիզմի եվրոպական լիգա

ICAM-1՝ միջբջջային ադհեզիայի մոլեկուլ 1

MMP-3՝ մատրիքսային մետալոպրոտեինազա 3

HLA B27՝ Մարդու լեյկոցիտար անտիգեն B 27

ՈՍՀԴ՝ ոչ ստերոիդային հակաբորբոքիչ դեղամիջոցներ

ՀՄՀՆԴ՝ Հիվանդություն մոդիֆիկացնող հակառևմատիկ դեղորայք

COX-2՝ ցիկլոօքսիգենազա 2

CRP – C ռեակտիվ սպիտակուց

TNFi (tumor necrosis factor inhibitor)՝ ուռուզքի մեռուկացման գործոնի պաշարիչ

IL-17i – ինտերլեյկին 17-ի պաշարիչ

ASDAS – Անկիլոզացնող սպոնդիլոարթրիտի հիվանդության ակտիվության սանդղակ

BASDAI - Անկիլոզացնող սպոնդիլոարթրիտի հիվանդության ակտիվության ինդեքս

## **Նախաբան**

Անկիլոզացնող սպոնդիլոարթրիտը (ԱՍ) անհայտ ծագման խրոնիկական բորբոքային հիվանդություն է, որն առավելապես բնութագրվում է ողնաշարի, զստոսկրա-սրբոսկրային հողավորումների (ՉՍՀ), որոշ դեպքերում պերիֆերիկ հողերի, էնթեզիսների և առավել հազվադեպ աչքերի, սրտի, աորտային և ներքին օրգանների ախտահարմամբ [1]: Խրոնիկ և հաճախ բորբոքային բնույթի ցավը ԱՍ-ի առաջատար գանգատն է, որն ուղեկցվում է արտահայտված կարկանդակային և ֆիզիկական ակտիվության ֆոնին՝ բարելավմամբ: ԱՍ-ին նաև բնորոշ են մի շարք արտահոդային դրսևորումներ՝ ուլեիտ, պսորիազ և աղիների բորբոքային հիվանդություն [2]: Հիվանդության ծագումնաբանությունը անհայտ է, սակայն

տարբեր ժամանակներում ի հայտ են եկել տարբեր հիպոթեզներ՝ կապված ինֆեկցիոն և գենետիկական գործոնների հետ: Բորբոքային գործընթացում մեծ դեր են խաղում ՌԻՆԳ, ինտերլեյկին-1 և ինտերլեյկին 6-ը, միջբջջային ադիեզիայի մոլեկուլ 1-ը (ICAM 1), մետալոպրոտեինազա 3-ը (MMP - 3), այլ ցիտոկիններ և բորբոքային մեդիատորներ: Անվիճելի է նաև HLA B27 անտիգենի դերը հիվանդության ախտաձագման գործընթացում: Տեղի ունեցող փոփոխություններն ի վերջո հանգեցնում են ողնաշարի ջլակապանային համակարգի բորբոքային փոփոխությունների, էնդոխոնդրիալ օստիֆիկացիայի, ողերի և միջողային սկավառակների սահմանների վերացման, սինդեզմոֆիտների ձևավորման, ողնաշարի շարժունակության անկման, ի վերջո ողնաշարի այսպես կոչված "բամբուկի փայտի" ձևավորմանը:

Եթե անցյալում զստոսկրա սրբոսկրային հողի (ՋՍՀ) ռենտգենաբանական, իսկ քիչ անց, մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիկ (ՄՌՏ) հետազոտությունները համարվում էին ախտորոշման ոսկե ստանդարտ, ապա ներկայումս հարմարվում է, որ այս գործիքային քննությունները խաղում են օժանդակ դեր և ախտորոշումը հիմնվում է կլինիկական պատկերի վրա՝ նույնիսկ ճառագայթաբանական փոփոխությունների բացակայության դեպքում [1,3,4]: Հարկավոր է նշել որ մինչ այժմ քննարկվում է արդյոք ճառագայթաբանական փոփոխություններով ԱՍ և վերջիններիս բացակայությամբ ուղեկցվող սակայն կլինիկորեն հաստատված ԱՍ համարվում են երկու տարբեր հիվանդություններ թե մեկ հիվանդության տարբեր փուլեր: Ամեն դեպքում ապացուցված է, որ ճառագայթաբանական փոփոխություններով ԱՍ-ով ոչ բոլոր պացիենտների շրջանում են զարգանում սինդեզմոֆիտներ և ԱՍ-ի կլինիկական պատկերով ոչ բոլոր պացիենտների շրջանում է, որ զարգանում են հիվանդության ճառագայթաբանական նշաններ [5-11]: Իրականում ճառագայթաբանորեն ախտորոշված սակրոիլեիտի հիման վրա ԱՍ-ի բաժանումը կրում է արհեստական բնույթ և որևէ կերպ չի անդրադառնում հիվանդության ելքերի վրա: Այս դրույթի մեկ այլ ապացույցը կարելի է գտնել հիվանդության բուժման հարմար կիրառվող նոր սերնդի դեղորայքի նշանակման քաղաքականության փոփոխման մեջ: Այսպես, ուռուցքի մեռուկացման գործոնի ինհիբիտորները (TNFi) վաղուց հաստատված եր ճագառայթաբանորեն ախտորոշված սակրոիլեիտով ԱՍ-ով պացիենտների բուժման շրջանում: Իսկ ներկայումս Եվրոպական դեղորայքային գործակալությունը (European Medicines Agency) առաջարկում է դիտարկել ԱՍ իբրև մեկ

հիվանդություն և կիրառել դեղորայքը անկախ ճառագայթաբանական հետազոտությունների արդյունքների վերլուծության [12-18]:

2003 թ լույս տեսան և 2006, 2010թթ թարմացվեցին Սպոնդիլոարթրիտների գնահատման միջազգային ասոցիացիայի (ASAS) առաջին ուղեցույցերը, որտեղ ընդգրկված էր TNFi իբրև միակ հաստատված «հիվանդությունը մոդիֆիկացնող հակառևմատիկ դեղորայք» (ՀՄՀՌԴ) [19-21]: Հաջորդիվ Ընդդեմ ռևմատիզմի Եվրոպական ասոցիացիայի (EULAR) հետ համատեղ մշակված ASAS-ի ուղեցույցերում արդեն ներառվեցին այլ խմբերի ՀՄՀՌԴ-րը և ավելի հստակ ձևակերպվեցին դեղորայքի նշանակման ցուցումները [24-28]:

### **Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն**

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Ռևմատոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից: Գրականական աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա: Որոնման ժամանակահատվածը եղել է՝ 2007-2016թթ.: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուրներն են հանդիսացել հանդիսացել «Ընդդեմ Ռևմատիզմի Եվրոպական Լիգայի» (European League Against Rheumatism, EULAR) «Սպոնդիլոարթրիտների գնահատման միջազգային ասոցիացիայի» (Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) աշխատանքային խմբի կողմից 2010 թ-ին հեղինակված և 2016 թ-ին թարմացված «EULAR/ASAS-ի կողմից մշակված անկիլոզացնող սպոնդիլոարթրիտի վարման կլինիկական ուղեցույց» փաստաթուղթը: Ապացույցների մակարդակները (ԱՄ) և խորհուրդների աստիճանները (ԻՄԱ) գնահատելիս սկզբնաղբյուրներում հիմք է ընդունվել Օքսֆորդի ապացուցողական բժշկության կենտրոնի համակարգի մոդիֆիկացիան (Standards of Oxford Center for Evidence Based Medicine): Կիրառված գնահատման համալիրի վերաբերյալ մանրամասները տես՝ Հավելված 1-ում: Բացի խորհուրդներից ձևակերպվել են այսպես կոչված «հիմնարար սկզբունքները» (overarching principles): Վերջիններս գործողության ստանդարտներ են, որոնք վայելում են

համատարած համաձայնություն և նրանց արդյունավետությունը հիմնված է տարիների փորձի վրա: Ուստի այս հիմնարար սկզբունքների (ՀՍ) նկատմամբ չի կիրառվել ապացույցների դասակարգման որևէ համալիր: Ձևակերպված գերակայող սկզբունքները և խորհուղները ներկայացվել, քննարկվել և ամփոփվել են փորձագետների կողմից համակարծրության գալու նպատակով: Քվեարկության գործընթացի միջոցով սահմանվել են համաձայնության մակարդակները (ՀՄ): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Ռևմատոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է ռևմատոլոգների, թերապևտների, ընտանեկան բժշկների, ֆիզիոթերապևտների ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման առավելագույնը 5 տարին մեկ անգամ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

### **Համաճարակաբանություն**

Հիվանդությունը Եվրոպայում և Հյուսիսային Ամերիկայում ախտարում է մեծահասակ բնակչության մոտ 0.1 - 1.4 % [3, 4]: Նախորդ տարիներին ընդունված էր համարել, որ տղամարդկանց և կանանց ախտահարման հարաբերությունը հավասար է 9:1-ի սակայն վերջին տարիների կատարված համաճարակաբանական հետազոտություններ այլ բան են վկայում, ըստ որի տղամարդկանց և կանանց ախտահարման հարաբերությունը հավասար է 3:1-ի [5-7]: ՀՀ տարածքում հիվանդության տարածվածությունը կազմում է 155 դեպք 100.000 բնակչության [8]:

### **Ախտորոշման չափանիշներ**

**Անկիլոզացնող սպոնդիլոարթրիտի ախտորոշման մոդիֆիկացված չափանիշներ**



**Ա. Կլինիկական չափանիշներ**

- Գոտկատեղի ցավ և կարկամվածություն ավելի քան 3 ամիս, որը բարելավվում է շարժումներից, վարժություններից և չի թուլանում հանգստի ժամանակ
- Ողնաշարի գոտկային հատվածի շարժունակության սահմանափակում և ֆրոնտալ և սագիտալ հարթություններում
- Կրծքավանդակի էքսկուրսիայի սահմանափակում՝ համեմատ տարիքի և սեռի

**Բ. Ռադիոլոգիական չափանիշներ**

- Երկկողմանի սակրոլիեիտ  $\geq 2$  աստիճանի
- Միակողմանի սակրոլիեիտ 3 – 4 աստիճան

***Ախտորոշման համար անհրաժեշտ է առնվազն մեկ ռադիոլոգիական և մեկ կլինիկական չափանիշի առկայություն***

**Հիմնարար սկզբունքներ**

EULAR-ի 2010 և 2016 թվականների ուղեցույցերը մեկնարկում են մշակված հիմնարար սկզբունքների (ՀՍ) ձևակերպումներով: Վերջիններս իրենցից ներկայացնում են գործունեության ստանդարտներ հիմնված համատարած համաձայնության և երակարտև տարիների գործնական փորձի վրա: ՀՍ-րի նկատմամբ չի կիրառվում ապացույցների դասակարգման սկզբունքը, ուստի տվյալ հարցի շուրջ նրանք ավելի շուտ արտահայտում են գործնական բժշկությունը քան գիտական ապացույցների կարգավիճակը: Յուրաքանչյուր ՀՍ վերջում ներկայացվում է վերջինիս վերաբերյալ փորձագետների համաձայնության աստիժանը (ՀԱ):

**ՀՍ 1.**

**ԱՍ պոստենցիալ ծանր հիվանդություն է բազմազան արտահայտություններով, որը սովորաբար պահանջում է ունենալուց կողմից համակարգվող բազմամասնագիտական համալիր վարում : ՀԱ (0-10) 9.9 (0.31) 100% ≥ 8**

Սա շատ կարևոր ՀՍ է քանզի սևեռում է վարող մասնագետների ուշադրությունը այն փաստի վրա, որ հիվանդության ոսկրամկանային արտահայտումները կարող են զգալի ազդեցություն ունենան պացիենտի կայնքի որակի վրա և ԱՍ-ի ժամանակ պացիենտների ավելի քան 40% ունենում է առնվազն մեկ արտահոդային արտահայտում [2, 43]: Այս արտահոդային արտահայտումներից որոշները պահանջում են այլ մասնագետների շտապ խորհրդատվություն ինչը ձևավորում է ԱՍ-ի վարման բազմամասնագիտական բնույթը:

**ՀՍ 2.**

**ԱՍ-ով պացիենտների բուժման առաջնային նպատակը առավելագույնին հասցնել և հնարավորինս երկար պահպանել առողջության հետ կապված կյանքի որակը՝ վերահսկելով հիվանդության ախտանիշները և բորբոքումը, կանխարգելելով հիվանդության կառուցվածքային փոփոխությունների առաջընթացը, պահպանելով/վերականգնելով ֆունկցիաները և մասնակցությունը հասարակական կյանքին: ՀԱ (0-10) 9.8 (0.47) 100% ≥8**

Բազմաթիվ հետազոտություններ ապացուցել են, որ ԱՍ-ով պացիենտների անվազած կյանքի որակը ի համեմատ առողջ բնակչությանը [44, 45]: Պացիենտների խնդիրները կաելի է ամփոփել համաձայն Հաշմանդամության, առողջության և կենսական ակտիվության միջազգային դասակարգման (International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF) կամ ASAS-ի Առողջության սանդաղկի, որը նույնպես հիմնված է ICF-ի վրա [46-48]: Ելնելով ԱՍ-ի բնույթից բորբոքման ընկ-որմտ խաղում է որոշիչ դեր գանգատների նվազեցման, ֆունկցիոնալ ակտիվության պահպանման և կյանքի որակի բարելավման հարցերում: Կլինիկական տվյալները ենթադրում են ուղիղ կապ հիվանդության ակտիվության և սինդեմոֆիտների առաջացման ինչպես նաև ֆունկցիոնալ ակտիվության միջև [49-51]: Ավելին, հիվանդության ոչ ակտիվ փուլում պացիենտները ունեն ավելի լավ առողջության հետ կապված կյանքի որակ [52]:

**ՀՍ 3.**

**ԱՍ-ով պացիենտների օպտիմալ բուժումը պահանջում է դեղորայքային և ոչ դեղորայքային բուժման համադրություն: ՀԱ (0-10) 9.8 (0.45) 100% ≥ 8**

Ի տարբերություն այլ համկարգային ռևմատոլոգիական հիվանդությունների (ռևմատոիդ արթրիտի) ԱՍ-ի դեպքում ոչ դեղորայքային բուժումները ունեն ահարբերական ավելի մեծ նշանակություն: Այս դրույթը արտացոլվել է նաև սույն ուղեցույցի աշխատանքային խմբի կողմից ձևակերպված համապատասխան խորհուրդի միջոցով:

**ՀԱ 4.**

**Վարումը պետք է թիրախավորի լավագույն բուժման (best care) ապահովելուն և հիմնված լինի պացիենտի և ռևմատոլոգի համատեղ որոշման վրա և պետք է ապահովի օպտիմալ ելք պացիենտի համար: ՀԱ (0-10) 9.5 (0.91) 100% ≥ 8**

Լավագույն բուժում կոնցեպցիան սկզբունքային է և սետորոն կապկապցված է ՀԱ 2-ի «հնարավորինս պահպանել առողջության հետ կապված կյանքի որակը» դրույթի հետ: Սակայն ՀԱ 4-ում այն մատնանաշում է լավագույն հնարավոր բուժում տվյալ անհատի համար և պահպանում է իր գերակայությունը նույնիսկ բուժման ծախսերի վերլուծման պարագայում: Համատեղ որոշումներ ընդունելը ենթադրում է պացիենտի բավարար իրազեկում հիվանդության բնույթի, բնական ընթացքի, բուժման տարբերակների հավանական ռիսկերի և օգուտների վերաբերյալ:

**ՀԱ 5.**

**ԱՍ ուղեկցվում է զգալի ծախսերով անհատի և հասարակության համար: ՀԱ (0-10) 9.3 (1.17) 97% ≥ 8**

Սա նոր հիմնարար սզկբունք է, որն վերցված է EULAR-ի ռևմատոիդ արթրիտի կլինիկական ուղեցույցից [22, 23]: Այն սևեռում է ուշադրությունը ինչպես հիվանդության այնպես էլ նար բուժման հետ կապված բարձր ծախսերին: Խոսքը գնում է պացիենտի ուղղակի ֆինանսական ծախսերի և առողջապահական համակարգի համար հիվանդության բեռի մասին: Հասարակության համար ծախսերը գնահատելիս հարակվոր է համալիր կերպով վերլուծել բուժման ծախսերը և աշխատանքային արդյունավետության կուրստի հետրանքով առաջացող անուղղակի ֆինանսական վնասները: Այ երկու տեսակի ծախսերը հրակավեր է ընդգրկել թանկարժեք բուժման տարբերակների ծախս/արդյունավետություն

վերլուծության շրջանակներում [53]: Բուժման տարբեր մոտեցումների ընտրության հարցում տնտեսական գործոնը կարող է լինել որոշիչ միայն երբ պացիենտի բուժման ակնկալվող արդյունքները հավասարաժեշտ են: Այլ պարագայաներում հարկավոր է ղեկավարվել չորրորդ ՀՍ-ի «լավագույն բուժում» սկզբունքով: Միևնույն ժամանակ, աշխատանքային խումբը գիտակցում է, որ հարկավոր է հաշվի առնել տեղային առանձնահատկությունները և տնտեսական պայմանները:

## **Խորհուրդներ**

Ընդհանուր առմամբ ձևակերպվել է 13 խորհուրդ, որոնցից երկուսը (#3 և #11) ամբողջովին նոր են համեմատած EULAR-ի 2010 թվականի ուղեցույցի: Միևնույն ժամանակ հին ուղեցույցի մեկ խորհուրդ (#4) հեռացվել է քանզի այն բավարար ներկայացված է ՀՍ-ով և այլ խորհուրդներով: Ի տարբերություն 2010 թ ուղեցույցի խորհուրդների, որոնք կրում էին հաճախ դեկլարատիվ բնույթ և հիեցնում էին հայտարարագրեր, 2016 թվականի խորհուրդները ավելի հստակ են ձևակերպված և կրում են գործնական բնույթ: Ավելին, բոլոր խորհուրդներին շնորհվել են համապատասխան ապացուցողականության մակարդակները և խորհուրդների աստիճանները:

### ***Խորհուրդ #1***

***ԱՍ-ով պացիենտների բուժումը պետք է անհատականացվի հիմնվելով հիվանդության փուլի և ախտանշանների (աքսիալ, ծայրամասային, արտահոդային), պացիենտի բնութագրերի և հոգեբանասոցիալական գործոնների վրա: 5D***

Գրեթե բոլոր ԱՍ-ով պացիենտները ունեն նմանատիպ կլինիկական արտահայտումներ և հիվանդության ընթացք ինչը ենթադրում է կարծրատիպային կամ ընդհանրացված մոտեցումների կիրառման հնարավորություն: Սակայն անհատական դեպքերում կախված կլինիկական նշանների ժամանակային ի հայտ գալուց, համադրությունից և

ուժգնությունից, պացիենտի սոմատիկ և հոգեբանական վիճակից վարումը պետք է կրի խստ անհատականացված բնույթ: Այս խորհուրդը մատնանշում է չափազանց ընդհանրացված մոտեցումների հավանական վտանգները:

## ***Խորհուրդ # 2***

***ԱՍ-ով պացիենտի հիվանդության մոնիթորինգը պետք է ներառի՝ պացիենտի կողմից ներկայացվող արդյունքները, կլինիկական ցուցանիշները, լաբորատոր և գործիքային քննությունների տվյալները: Բոլոր այս տեղեկատվությունը պետք է հավաքագրվի համապատասխան գործիքներով իսկ մոնիթորինգի հաճախականությունը պետք է պայմանավորվի կլինիկական նշաններով, վիճակի ծանրությունով և բուժման արդյունավետությամբ: 5D***

Ելնելով ԱՍ-ի կլինիկական դրսևորումների բազմազանությունից այս ախտաբանության մոնիթորինգը պետք է ընդգրկի քննությունների լայն տեսականի: Օգտակար և արդյունավետ գործիք է համարվում ASAS-ի մոնիթորինգի փաթեթը [54]: Այն ներառում է ցավի և հիվանդության ակտիվության հարցաշարերը (BASDAI), ֆիզիկական կարգավիճակի գործակիցը (Bath AS Functional Index), այտուցված հոդերի քանակը, ողնաշարի շարժունակությունը և անհրաժեշտության դեպքում արտահոդային նձանների գնահատումը [54]: ASDAS-ը՝ դա հիվանդության ծանրության գնահատման հարաբերական նոր համալիր է, որը միավրում է պացիենտի կողմից հաղորդվող տվյալները C- ռեակտիվ սպիտակուցի (կամ էրիթրոցիտների նստեցման արագության) արժեքները մեկ սանդղակի շրջանակներում [55]: Ապացուցված է ASDAS-ի արդյունքների և սինդեսմոֆիտների առաջացման միջև գոյություն ունեցող ուղղակի կապը, մինչդեռ BASDAI-ի դեպքում նույնիսկ համակցելով C-ռեակտիվ սպիտակուցի մակարդակների հետ այն շատ ավելի թույլ է արտահայտված [49]:

Հիվանդության վաղ փուլերում կարող է օգտագործվել ՉՍՀ մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիան (ՄՌՏ): Հետագա փուլերում ավելի ինֆոմատիվ է դառնում ողնաշարի ՄՌՏ [28, 56]: Սակայն հիվանդության կլինիկական ակտիվության ցուցանիշների և ՄՌՏ տվյալների միջև կոռելյացիան խիստ չափավոր է [57-60]: Ներկայումս ՄՌՏ դերը ԱՍ-ի

մոնիթորինգի հարցում շարունակում է մնալ վերջնականորեն չհաստատված: Բացի նրանից, որ պարզ չէ արդյոք հարկավոր է բուժել ՄՌՏ-ով հայտնաբերված բորբոքային փոփոխությունները կլինիկորեն ոչ ակտիվ պացիենտների խմբերում, հետազոտության արժեքը սահմանափակում է նրա կիրառելիությունը իբրև մոնիթորինգի գործիք: Հետևաբար ՄՌՏ ներկայումս խորհուրդ է տրվում օգտագործել իբրև օժանդակ գործոն առկա բորբոքային փոփոխությունների աստիճանի գնահատման և բուժման մեկնարկի և շարունակության որոշումների քննարկման ժամանակ:

ԶԱՀ-ն ռենտգեն հետազոտությունները չունեն տեղ հիվանդության մոնիթորինգի մեջ, սակայն նրանք կարող են օգտակար լինել երբ հարկավոր է գնահատել արդյոք պացիենտը համապատասխանում է կենսաբանական ՀՄՀՌԴ-ի մեկնարկի ցուցանիշներին: Միևնույն ժամանակ ողնաշարի ռենտգենը կարող է տրամադրել օգտակար տեղեկատվություն սինդեսմոֆիտների առկայության, տվյալ պացիենտի բուժման արդյունքների [49, 51]: Հաշվի առնելով ռենտեգնաբանական դանդաղ դինամիկան խորհուրդ է տրվում կատարել այն առավելագույնը 2 տարին մեկ անգամ:

### ***խորհուրդ #3***

#### ***Բուժումը պետք է հետապնդի կանխավ որոշված թիրախները: 5D***

ԱՍ-ի վարման պատմության մեջ առաջին անգամ ստացվեց ապացուցել, որ հիվանդության ակտիվությունը իբրև բուժման թիրախ ընտրելու արդյունավետությունը [49, 51]: Նմանատիպ թիրախները պետք է լինեն ռևմատոլոգի և պացիենտի միասնական որոշման արդյունք և հաշվի առնեն բոլոր կարևոր հանգամանքները: Բուժումը մեկնարկելուց հետո հարկավոր է շարունակական վերահսկել, որպեսզի համոզվել թիրախային նպատակների հասնելը: Սկզբունքորեն ոչ ակտիվ հիվանդությունը՝ դա իդեալական թիրախ է, սակայն կախված հիվանդության փուլից և նախկինում ստացված բուժումներից շատ հնարավոր է, որ նմանատիպ թիրախին հասնելու ճանապարհը հղի լինի բարձր դիսկերոլ և բարդություններով: Ուստի աշխատանքային խումբը որոշեց խորհուրդ տալ ունենալ բուժման թիրախ, սակայն զերց մնաց որևէ յուրահատուկ թիրախ մատնանշելուց:

**խորհուրդ #4**

**ԱՍ-ով պացիենտներին հարկավոր է համակարգված կրթել\* խրախուսելով շարունակական կատարել ֆիզիկական վարժանքներ\* և հրաժարվել ծխելուց՝ հարկավոր է քննարկել նաև ֆիզիկական թերապիան՝: \*2B 15D 1a A**

Պացիենտների կրթումը հանդիսանում է բուժման կարևորագույն ասպեկտ և համարվում է բավականին արդյունավետ միջոց: [61-63] Հայտնի է նաև, որ աքսիալ սպոնդիլառթրոսիտի ժամանակ տնային վարժությունները արդյունավետ են, այդ իսկ պատճառով վերջիններս խորհուրդ են տրվում հիվանդներին: [64] Ապացուցված է, որ ֆիզիոթերապիան առավել արդյունավետ է քան տնային վարժությունները, սակայն հաշվի առնելով, որ այն առավել ծախսատար է և ոչ միշտ հասանելի ֆիզիոթերապիան կարող է կիրառվել որոշակի հիվանդների դեպքում: [64] Չնայած, որ առկա է համակարծրություն ծխելուց հրաժարվելու օգտակար ներգործության հարցում հարկ է նշել, որ դեռևս չկան հավաստի տվյալներ ըստ որոնց ծխել դադարեցնելն ունի ստատիստիկորեն հավաստի օգտակար ազդեցություն աքսիալ ԱՍ-ի վրա:

**խորհուրդ #5**

**Այն պացիենտներն ովքեր փառապում են ցավից և առավոտյան կարկամվածությունից որպես առաջին գծի դեղորայք պետք է կիրառեն ՈՍՀԴ առավելագույն դեղաչափով՝ հաշվի առնելով ռիսկերը և օգտակարությունը: Նրանք, ովքեր լավ պատրաստանում են ՈՍՀԴ-ին, դրանց շարունակական կիրառումը նախընտրելի է սիմպտոմատիկ կիրառումից: 1a A**

ՈՍՀԴ պետք է նշանակվի երբ պացիենտն ունի ախտանիշներ: Բուժումը պետք է խորհուրդ տրվի առավելագույն տանելի դեղաչափերով՝ մշտապես կշռադատելով օգուտները և պոտենցիալ կողմնակի ազդեցությունները: Չնայած նրան, որ մշտապես գոյություն ունեն բանավեճեր ՈՍՀԴ երկարատև կիրառելու մասին՝ մանավանդ երիտասարդ պացիենտների մոտ, կան երկու հետազոտություններ ըստ որոնք ՈՍՀԴ չկիրառումը հանգեցնում է բարձր մահացության [69, 70]:

Հետազոտությունները փաստում են, որ բարձր CRP ունեցող հիվանդների մոտ ՈՍՀԴ շարունակական կիրառումը նվազեցնում է ողնաշարի կառուցվածքային վնասի

պրոգրեսիան ի համեմատ ՈՍՀԴ-ի սիմպտոմատիկ կիրառմանը [71, 72]: Նույնանման արդյունքներ են արձանագրվել նաև մեկ այլ հետազոտության ժամանակ, երբ համեմատվել են բարձր դեղաչափով ՈՍՀԴ ստացողների և միջին-ցածր դեղաչափով բուժում ստացողների արդյունքները, որտեղ առաջին խմբում ընդգրկվածների մոտ գրանցվել են առավել լավ արդյունքներ [73]: Համարժեք ապացույցների բացակայության պարագայում, ի վերջո խորհուրդ է տրվում շարունակական կիրառել ՈՍՀԴ սիմպտոմների առկայության պարագայում քան ողնաշարի կառուցվածքային վնասի պրոգրեսիայի հնարավոր դանդաղեցման համար: Եթե ախտանիշները ռեցիդիվում են դեղորայքի դադարեցումից կամ դեղաչափի նվազեցումից հետո ապա այն անհրաժեշտ է կիրառել շարունակական ձևով: Իսկ թե շարունակական ՈՍՀԴ-ի կիրառումն անհրաժեշտ է ռիսկի գործոնների (սինդեզմոֆիտների առկայություն, բարձր CRP, երկարատև հիվանդություն, ողնաշարի բորբոքային ախտահարումներ ՄՌՏ-ում) առկայության դեպքում սինդեզմոֆիտների պրոգրեսիան կանխելու համար մնում է հետագա հետազոտությունների խնդրո առարկա [49 51 65 72 73 75-78]:

#### **Խորհուրդ #6**

**Անալգետիկներ, ինչպիսիք են պարացետամոլը կամ օպիոիդային դեղորայքը կարող են դիտարկվել մնացորդային ցավի համար, երբ նախօրոք նշանակված բուժումը ձախողվել է, հակացուցված է և/կամ վատ փանելի է: 5 D**

Այս խորհուրդն ունի թույլ ապացուցողականություն, քանի որ բացակայում են ապացույցներն առ այն որ անալգետիկներն արդյունավետ են արքիալ ՍԱ ժամանակ: Այնուամենայնիվ բանականությունը թելադրում է, որ նրանք կարող են մեղմել ցավը միայն այն դեպքում երբ ձախողվել է ցուցված բուժումը՝ այդ թվում նաև կենսաբանական ՀՄՀՌԴ-ը:

#### **Խորհուրդ #7**

**Գլյուկոկորտիկոստերոիդների (ԳԿՍ)՝ դեպի բորբոքման կետն ուղղորված փեղային ներարկումները\* կարող են դիտարկվեն: Աքսիալ ձևով փառապող հիվանդները չպետք է երկարատև ստանան ԳԿՍ: 2 B\* 5 D†**



Աշխատանքային խումբն այն կարծիքին է, որ ԳԿՍ տեղային ներարկումները կարող են տարբերակ հանդիսանալ արթրիտի կամ էնթեզիտի բուժման համար՝ չնայած ուղղակի ապացույցների բացակայությանը: Ինչ վերաբերվում է ԳԿՍ համակարգային օգտագործմանն ապա նոր տվյալները վկայում են, որ կարճաժամկետ մեծ դեղաչափերով ԳԿՍ-ի համակարգային կիրառումը (50մգ/օր) աքսիալ ՍԱ-ի սիմպտոմների վրա կարող է ունենալ չափավոր արդյունավետություն [79]: Այնուամենայնիվ աշխատանքային խումբն այն կարծիքին է, որ աքսիալ ՍԱ-ով հիվանդները չպետք է բուժվեն ԳԿՍ համակարգային երկարաժամկետ կիրառմամբ՝ անկախ դեղաչափից:

### **Խորհուրդ #8**

***Միայն աքսիալ ՍԱ ունեցող հիվանդները նորմալում չպետք է ստանան ավանդական ՀՄՀՌԴ, սուլֆասալազինը կարող է դիտարկվել պերիֆերիկ արթրիտով հիվանդների դեպքում: 1a A***

Հիմնական տարբերությունը նախորդ ցուցումների հետ այն է, որ աքսիալ ձևի դեպքում ավանդական ՀՄՀՌԴ տեղ չունեն բուժման մեջ ի տարբերություն նախորդ ցուցումների, որտեղ խոսվում էր այդ դեղորայքի անարդյունավետության մասին: Խորհուրդների մեջ "նորմալում" բառի ավելացումն ունի իր ուրույն նշանակությունը: Այսպես, չնայած, որ չկան ապացույցներ որ սուլֆասալազինը, մեթոտրեքսատը կամ լեֆլյունամիդն արդյունավետ են հիվանդության աքսիալ ձևի դեպքում հնարավոր է դրանց կիրառումը որպես բացառություն, երբ որևէ այլ բուժման հնարավորություն չկա: [80-82] Այդպիսի բացառիկ իրավիճակների ժամանակ անհրաժեշտ է որոշումը կայացնել հիվանդի հետ համատեղ, բացատրելով հնարավոր ցածր արդյունավետության մեծ հավանականությունը՝ չխախտելով ոչ "լավագույն հնարավոր բուժում" նորմը և ոչ էլ էթիկական ասպեկտները:

### **Խորհուրդ #9**

***Կենսաբանական ՀՄՀՌԴ պետք է դիտարկվի բարձր ակտիվությամբ հիվանդների մոտ՝ չնայած ավանդական բուժմանը. ներկայիս պրակտիկան TNFi կիրառումն է հիվանդության սկզբից: 1a A (TNFi) 1b A (IL-17i)***

Կենսաբանական ՀՄՀՌԴ-ի (ոչ միայն TNFi) կիրառումը պետք է դիտարկվի բարձր ակտիվություն ունեցող հիվանդների մոտ՝ չնայած ավանդական բուժմանը: Ասելով

ավանդական բուժում ի նկատի ունենք բուժում՝ ՈՍՀԴ-ով և ոչ դեղորայքային մեթոդով: Հիվանդության պերիֆերիկ ձևի դեպքում տեղային ԳԿՍ-ի ներարկումը և սուլֆասալազինը ևս ներառվում են "ավանդական բուժում" ձևակերպման մեջ: Ասելով "պետք է դիտարկվի" ավելի է ընդգծվում ռիսկերի և օգուտի կշռադասման գործընթացը՝ իհարկե ուղղորդվելով "համատեղ որոշում" սկզբունքով: *Աղյուսակը 1*-ում ամփոփ ներկայացված են կենսաբանական ՀՄՀՌ-ի սկսման պահանջները: Առաջին քայլը դա ռևմատոլոգի կողմից աքսիալ ՍԱ-ի ախտորոշումն է: Միայն ախտորոշման չափանիշները տեսականորեն լրացնելը ( օրինակ ASAS –ի կողմից մշակված աքսիա ՍԱ ախտորոշման չափանիշները) բավարար չէ, որպեսզի ախտորոշվի հիվանդությունը: Գիտակից ռևմատոլոգը պետք է ախտորոշի հիվանդությունը՝ կլինիկական, լաբորատոր և գործիքային հետազոտությունների տվյալները ամբողջական գնահատելուց հետո և պետք է բացառի այլ պոտենցիալ հնարավոր ախտորոշումները:

*Աղյուսակը 1.*

Աքսիալ սպոնդիլոարթրիտ՝ ախտորոշված ռևմատոլոգի կողմից

և

Բարձր CRP և/կամ դրական ՄՌՏ և/կամ սակրոիլեիտ՝ ըստ ռենտգեն հետազոտության

և

Ստանդարտ բուժման ձախողում

**Բոլոր հիվանդների համար**

- Առնվազն 2 ՈՍՀԴ ընդհանուր առման 4 շաբաթ

**Հիվանդներ՝ առավելագույն պերիֆերիկ ախտահարմամբ**

- ԳԿՍ մեկ տեղային ներարկում ըստ անհարաժեշտության
- Բուժման փորձ սուլֆասալազինով

և

Հիվանդության բարձր ակտիվություն՝ ASDAS  $\geq$  2.1 կամ BASDAI  $\geq$  4

և

Ռևմատոլոգի դրական կարծիք

Հաջորդ քայլը դա ախտորոշման չափանիշների լրացումն է՝ բարձր CRP, ՄՌՏ-ում ՉԱՀ-ի կամ ողնաշարի բորբոքման առկայություն, սակրոիլիտ՝ ռենտգենաբանորեն (համաձայն New York-ի մոդիֆիկացված սանդղակին, այն է՝ 2-րդ աստիճանի երկկողմանի կամ 3-րդ աստիճանի միակողմանի սակրոիլիտ):

Շատ երկրներում TNFi հաստատված են ռենտգենաբանորեն հաստատված աքսիալ ՍԱ-ի համար առանց հավելյալ սահմանափակումների ինչպես նաև առանց ռենտգենաբանական փոփոխությունների աքսիալ ՍԱ-ով հիվանդների համար միայն եթե առկա է բարձր CRP և/կամ բորբոքում ՄՌՏ-ով: Վերը նշվածը կարող է նշանակել, որ եթե աքսիալ ՍԱ-ով հիվանդն ունի սակրոիլիտ կամ այդ հիվանդն ումի բարձր CRP կամ բորբոքային փոփոխություններ ՄՌՏ-ով ապա ֆորմալ լրացնում է կենսաբանական ՀՄՀ-ի ստանալու պահանջը: Աշխատանքային խումբը որոշեց որ "բարձր CRP" համարել լավագույն կանխատեսող գործոնը բուժման պատասխանի համար, իսկ երկրորդ հերթին ընդունել "բորբոքումը ՄՌՏ-ում" երկու դեպքում էլ անկախ սակրոիլիտի առկայությունից [85]: Հարկ է նշել որ սակրոիլիտը բուժման պատասխանի պրեդիկտոր չի կարող համարվել, քանի որ հետազոտությունները ցույց է տվել որ անկախ սակրոիլիտի առկայությունից կամ բացակայությունից արդյունքները նույնն են երկու խմբի մոտ էլ [28]: Պետք է հիշել, որ ինֆլիքսիմաբի և IL-17-ի պաշարիչների կիրառման դեպքում սակրոիլիտի առկայությունը համարվում է պարտադիր պայման:

3-րդ քայլը վերաբերվում է ստանդարտ բուժման ձախողմանը: Սուլֆասալազինի արդյունավետությունը պետք է գնահատել առնվազն 3 ամիս կիրառելուց հետո, առավելագույնը 3 գր/օր դեղաչափով, եթե այն տանելի է: Սա տարբերվում է 2010թ-ի ցուցումների հետ, որտեղ քննարկվում էր նաև մեթոտրեքսատի կիրառումը, սակայն ներկայումս բավարար տվյալների բացակայության պարագայում քննարկվում է միայն սուլֆասալազինը ինչպես նախկինում [20 21]:

4-րդ քայլը վերաբերվում է հիվանդության ակտիվության գնահատմանը: Պատմականորեն որպես ակտիվ հիվանդություն համարվել է  $\geq 4$  ըստ BASDAI-ի: Սակայն ASDAS-ը համարվում է առավել լավ ինդեքս քան BASDAI-ը և որպես ակտիվ հիվանդություն գնահատվում է ASDAS-ը  $\geq 2.1$ : [86] ASDAS-ը համարվում է նաև լավ պրեդիկտոր ինչ վերաբերվում է սինդեզմոֆիտների ձևավորմանը այն դեքում երբ BASDAI-ը այդպիսի պրոգնոստիկ արժեք չունի [49]:

Բացի հիվանդության ակտիվությունից ռևմատոլոգի կարծիքը ևս շատ կարևոր է բուժման ընտրության հարցում: Վերջինս պետք է համակշռի բուժման հնարավոր օգտակարությունը և պոտենցիալ կողմնակի ազդեցությունները և ռիսկերը կենսաբանական ՀՄՀՌԴ կիրառումից առաջ: Այսպիսով միմիայն բժշկի և հիվանդի համատեղ որոշումից հետո է պետք սկսել բուժումը կենսաբանական ՀՄՀՌԴ-ով:

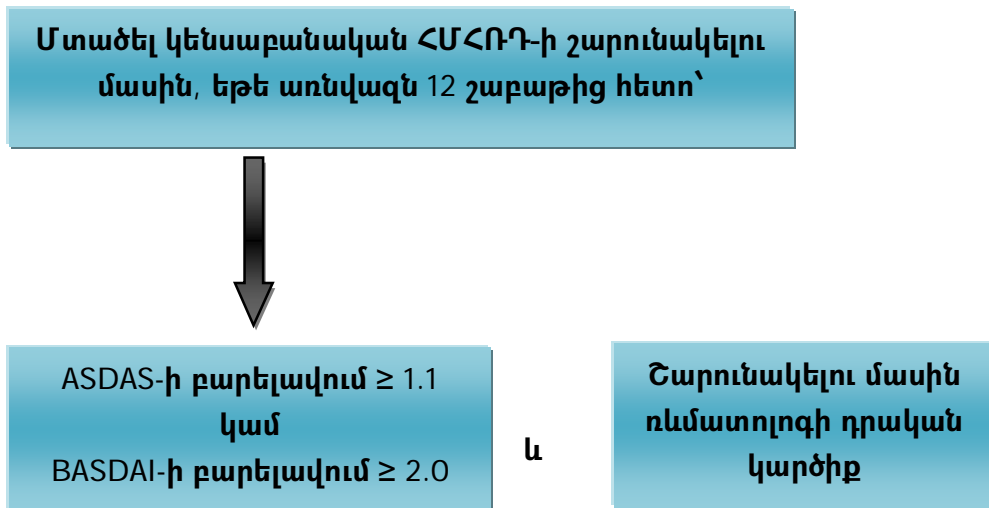
Խորհուրդի երկրորդ մասը վերաբերվում է “ներկա պրակտիկային”, ըստ որի նորմալ է համարվում TNFi նշանակումը հիվանդության սկզբից: Աքսիալ ՍԱ-ի բուժման համար ցուցված TNFi-են (ըստ այբբենական կարգի)՝ ադալիմումաբ, սերտոլիզումաբ պեգոլ, էթաներսեպտ, գոլիմումաբ և ինֆլիքսիմաբ: Վերջիններիս հետ կապված 2016թ-ի դրությամբ առկա է կուտակված մեծ կլինիկական փորձ, ըստ որի հայտնի է նշված դեղորայքի երկարատև օգտագործման դրական արդյունքները[22]: Առաջին անգամ հաստատվել է նաև կենսաբանական ՀՄՀՌԴ այլ խումբ բացի TNFi-ից, IL-17-ի պաշարիչները: Ներկայումս հաստատված է միայն սեկոկինումաբի կիրառումը աքսիալ ՍԱ-ի ժամանակ սակայն միայն ռենգենաբանորեն հաստատված սակրոիլեիտով հիվանդների մոտ: Ներկայիս մոտեցումն է կիրառել IL-17-ի պաշարիչները TNFi-ի անհաջողությունից հետո: Հարկ է նշել որ IL-17 պաշարիչներն արդյունավետ են մաշկային պսորիազի համար սակայն նրանց կիրառումը հակացուցված է աղիքային բորբոքային հիվանդությունների դեպքում: Հետազոտությունները ցույց են տվել պլասիբոյի համարժեք տվյալներ Կրոնի հիվանդության ժամանակ՝ իհարկե հավելյալ մեծ կողմնակի ազդեցություններով հանդերձ [90 91]: Փորձարկվել են նաև IL-6-ի պաշարիչներ սակայն դրանք գտնվել են անարդյունավետ: Բացի ինֆլիքսիմաբից բոլորը ցուցված են և ռենգենաբանական սակրոիլեիտով և ոչ ռենգենաբանական սակրոիլեիտով հիվանդների համար: Առկա են նաև “դեմ առ դեմ” հետազոտությունների տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս որոշակի հետերոգենություն հիվանդության արտահայտման ձևից կախված: Այսպիսով մոնոկլոնալ հակամարմինները (ինֆլիքսիմաբ, ադալիմումաբ, սերտոլիզումաբ, գոլիմումաբ) արդյունավետ են աղիքային բորբոքային հիվանդությունների ժամանակ և պաշտպանում են ուլցերոսի ռեցիդիվներից (գոլիմումաբի վերաբերյալ տվյալները բացակայում են), իսկ էթաներսեպտի համար բերվում են հակասական տվյալներ ինչ վերաբերվում են ուլցերոսներին և արդյունավետ չեն աղիքային բորբոքային հիվանդությունների համար: [92-101] Էթաներսեպտը կարծես ավելի պակաս արդյունավետ է մաշկային պսորիատիկ

ախտահարումների համար՝ չնայած դեմ առ դեմ տվյալները բացակայում են: [23] Այս փաստաթղթում նույնականացվում են օրիգինալ կենսաբանական ՀՄՀՌԴ և կենսանմանակ (biosimilar) կենսաբանական ՀՄՀՌԴ: Դեղորայքն ընտրելիս նրա արժեքը ևս անհրաժեշտ է հաշվի առնել:

Հատկանշական է, որ մեր հանրապետության համար շատ կարևոր դեր է խաղում կենսաբանական ՀՄՀՌԴ-ի շատ թանկարժեք լինելու փաստը, որոնք պրակտիկորեն չեն հատուցվում ոչ մի ապահովագրական ընկերության կամ պետության կողմից, որն էլ ծայրաստիճան նվազեցնում է նրանց կիրառումը ամենօրյա պրակտիկայում:

*Աղյուսակ 2.-ը* հստակեցնում է դեղորայքի կիրառման շարունակելիության և բուժման արդյունավետության գնահատման հարցերը: Բուժման արդյունավետությունը գնահատվում է ASDAS-ի կամ BASDAI-ի ինդեքսով: Որպես շոշափելի արդյունավետություն գնահատում ենք երբ առկա է  $\geq 1.1$  փոփոխություն ASDAS-ով կամ համապատասխանաբար  $\geq 2.0$  BASDAI-ով: Շատ կարևոր է նշել, որ սույն ցուցանիշները գնահատելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև ռևմատոլոգի անձնական կարծիքը, ով կրկին կհամակշռի հնարավոր կողմնակի ազդեցությունները և պոտենցիալ օգուտը, որից հետո կորոշվի կենսաբանական ՀՄՀՌԴ-ով շարունակելու հարցը:

*Աղյուսակ 2.*



**Խորհուրդ #10**

**Եթե TNFi-ով բուժումը ծախսողվել է ապա անհրաժեշտ է մտածել այլ TNFi\* կամ IL-17-ի<sup>†</sup> պաշարիչի կիրառման մասին: 2 (TNFi) \* 1b (IL-17i)<sup>†</sup>**

Համաձայն հետազոտությունների տվյալների մեկ TNFi-ի ձախողումից հետո երկրորդ TNFi-ը կարող է դեռևս գտնվել արդյունավետ, չնայած որ երկրորդի արդյունավետությունը կարող է լինել ավելի ցածր [102]: TNFi-ի ձախողումից հետո IL-17-ի պաշարիչի կիրառումը ևս ցույց է տալիս պակաս արդյունավետություն քան այն դեպքում երբ հիվանդն ընդհանրապես չեն ստացել կենսաբանական ՀՄՀՌԴ: [26 27] Այն հիվանդների մոտ ովքեր ունեցել են վատ պատասխան TNFi-ի կիրառումից հետո առավել նպատակահարմար է անցնել IL-17-ի պաշարիչի: Վատ պատասխանի դեպքում անհրաժեշտ է մտածել մինչ այդ նշանակված դեղորայքի ճիշտ լինելու և ամենակարևորը ախտորոշման ճշգրիտ լինելու մասին: Հաշվի առնելով այն փաստը, որը վատ պատասխանը հազվադեպ երևույթ է՝ ախտատանքային խումբն այն կարծիքին է, որ վատ պատասխանի հիմնական պատճառը արքիալ ՍԱ-ի սխալ ախտորոշումն է:

TNFi-ի տոքսիկությունը ևս պատճառ է, որպեսզի անցում կատարվի IL-17-ի պաշարիչի: Չկան տվյալներ TNFi-ի կիրառման մասին IL-17-ի ձախողումից հետո, սակայն աշխատանքային խումբը սա համարում է հետագա հետազոտությունների համար կարևոր ասպեկտ:

*Աղյուսակ 3.*-ում հանգամանալից ներկայացված են բուժման ալգորիթմը՝ քայլերի հաջորդականությամբ:

### **Խորհուրդ #11**

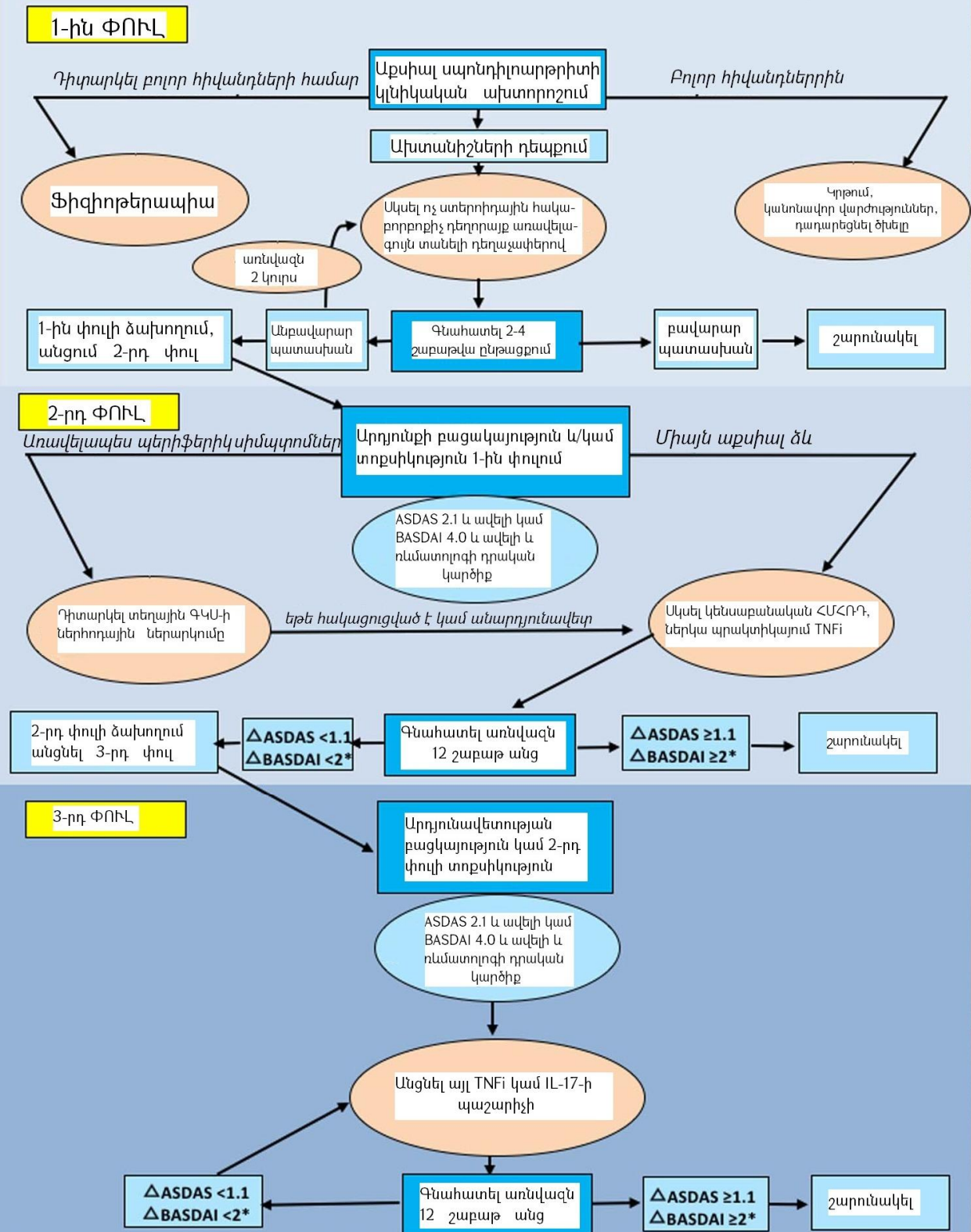
***Երբ հիվանդը գտնվում է տևական ռեմիսիայի մեջ ապա կարելի է մտածել կենսաբանական ՀՄՀՌԴ-ի աստիճանական նվազեցման մասին: 2 B***

Գրականության ամփոփ տվյալների համաձայն կենսաբանական ՀՄՀՌԴ-ի աստիճանական նվազեցումը հնարավոր տարբերակ է տևական ռեմիսիայի մեջ գտնվող հիվանդների համար, սակայն դեղորայքի կտրուկ դադարեցումը հաճախ հանգեցնում է հիվանդության սրացումների [103 - 106]: Դեղորայքի թանկարժեքությունը ես մեկ պատճառ է դրանց աստիճանական նվազեցման մասին տևական ռեմիսիայի մեջ գտնվող հիվանդների համար: ASDAS-ի ինդեքսը կարող է ծառայել որպես գործիք "ռեմիսիա" գնահատելու համար: Իսկ "տևական" ասելով ի նկատի ունենք առնվազն 6 ամիս ախտանիշների բացակայությունը: Դեղորայքի աստիճանական նվազեցումը կարող է տեղի ունել թե՛ դեղաչափերի իջեցմամբ և թե՛ դեղորայքի կիրառման ինտերվալների

երկարացմամբ: Դեռևս հստակ չէ թե որ մեթոդն է առավել արդյունավետ, բայց ինտերվալների երկարացումը թվում է որպես ավելի պրակտիկ մոտեցում: Տեսականորեն դեղորայքի լիարժեք դադարեցումը ևս համարվում է հնարավոր տարբերակ սակայն այն պետք է տեղի ունենա շատ դանդաղ՝ վստահ լինելով, որ նվազեցման նախորդ փուլից անցել է բավարար ժամանակ: Վերջինս ավելի շատ հիմնված է հենց հիվանդների պնդման վրա, որոնք շատ դեպքերում առաձնորդվում են ելնելով դեղորայքի արժեքից, իսկ բժիշկը, որպես կանոն, "լավագույն հնարավոր բուժում" համոզմունքից: Ավելորդ է նշել, որ "հնարավոր լավագույն բուժում" և "հիվանդ-բժիշկ համատեղ որոշում" եզրույթները կարևորագույն դեր են խաղում նաև այս պարագայում:

### *Աղյուսակ 3.*

# Աքսիալ սպոնդիլոարթրիտների բուժման ալգորիթմ ASAS/EULAR 2016



Խորհուրդ #12



**Ազդրոսկրի գլխիկի էնդոպորթեզավորումը պեղք է դիտարկվի բոլոր այն հիվանդների համար, ովքեր ունեն կայուն, համառ ցավ կամ անաշխատունակություն և կառուցվածքային վնասի (ախտահարման) ռենդենաբանական ապացույցներ՝ անկախ տարիքից: Սպինալ կորրեկտիվ օստեոտոմիան, հատուկ մասնագիտացված կենտրոններում, կարող է դիտարկվել հաշմադամության հասցնող դեֆորմացիաներ ունեցող հիվանդների մոտ: 4 C**

Հիմնական սկզբունքը դա ազդրոսկրի գլխիկի արթրոպլաստիկայի կիրառումն է անկախ տարիքից, իսկ երիտասարդների մոտ նախընտրելի է "առանց ցեմենտի" էնդոպորթեզների տեղադրումը:

### **Խորհուրդ #13**

**Եթե հիվանդության ընթացքում ի հայտ են գալիս բորբոքումից բացի այլ կարևոր հանգամանքներ, օրինակ՝ ողի կոտրվածքը, ապա պեղք է իրականացվի համապատասխան գնահատում: 5 D**

Սա վերաբերվում է հիմնականում այն դեպքերին, երբ հիվանդը չունի լավ պատասխան հակաբորբոքիչ դեղորայքի ֆոնին և անհրաժեշտություն է առաջանում պարզել ախտանիշների բնույթը՝ կատարելով հավելյալ հետազոտություններ: Ողի կոտրվածքները հնարավոր է պատճառ հանդիսանան ցավի բնույթի փոխման և այդ պարագայում ցուցված է կատարել ողնաշարի ՄՌՏ կամ ՀՇ, ինչպես նաև փորձառու նեյրովիրաբույժի խորհրդատվություն: [109 110]:

## **Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ**

Հայաստանի բժշկական ծառայություններ մատուցող հաստատություններում այս ուղեցույցերի ներդրումը պետք է կրի համակարգված և ամփոփ բնույթ: Ցանկացած օղակի թերագնահատումը կամ ծածկույթից դուրս մնալը՝ լինի դա շտապ օգնության ծառայություն, ընդունարան թե՛ ԻԹԲ, վտանգում է ամբողջ գործընթացը և բուժման վերջնական ելքերը: Բոլոր ներգրավված օղակների համար հարկավոր է մշակել համապատասխան գործելակարգեր, որոնք կլինեն համահունչ ինչպես արդի ուղեցույցային խրոհորդներին այնպես էլ տեղային կադրային և տեխնիկական հնարավորություններին: Աշխատանքային խմբի անդամների կարծիքով ներդրման հնարավոր խոչընդոտներից են.

- **Տեղայնացված գործելակարգերի և ընթացակարգերի բացակայությունը**
- **ԱՄ-ի մոնիթորինգի սանդղակների և համալիրների թերի կիրառումը**
- **ԱՄ-ի վարման հանդեպ բազմամասնագիտական մոտեցման բացակայությունը**
- **Մի շարք արդի դեղորայքի բարձր արժեքները և գրանցման բացակայությունը**

Բնօրինակ փաստաթղթի աշխատանքային խմբի համոզմամբ դեղորայքի բարձր արժեքը չպետք է հանդիսանա վերջինիս հասանելիության համար արգելք և ունենա ազդեցություն պացիենտի կյանքի որակի վրա: Հեղինակները համարում են, որ այս հարցում իր տեղն ունի դեղագործական ընկերությունների սոցիալական պատասխանատավության պահը [11]: Այս հիմնահարցը Հայաստանի պայմաններում էլ ավելի արդի է հաշվի առնելով առողջապահական ռեսուրսների սահմանափակությունները և սեփական միջոցներով դեղորայքի ծախսերը հոգացող պացիենտների գերակշռող քանակը:

Առաջարկվող աուդիտի ցուցանիշներն են.

- **ԱՄ-ով պացիենտների քանակը, որոնց վիճակը գնահտավել է BASDAI կամ ASDAS համալիրների օգնությամբ**
- **ԱՄ-ով պացիենտների քանակը, որոնց անհրաժեծտ է եղել կատարել ազդրի տոտալ արթրոպլաստիկա**

## Գրականության ցանկ

1. Fauchi A. Harisson's rheumatology, 3rd edition 2013; 129
2. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelly's Textbook of rheumatology 2013;1193
3. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-249.
4. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middleagedpopulation of Tromso, northern Norway. *AnnRheum Dis* 1985;44:359-367.
5. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, et al. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*2007;66:633-638.
6. Feldtkeller E. [Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies]. *Z Rheumatol* 1999;58:21-30.
7. Boyer GS, Templin DW, Bowler A, et al. Spondyloarthropathy in the community: differences in severity and disease expression in Alaskan Eskimo men and women. *J Rheumatol* 2000;27:170-176.
8. ?
9. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritis> advisory committee/ucm 361566.pdf
- 10 Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *AnnRheum Dis* 2011;70:1369–74.
- 11 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.
- 12 Davis JC, Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230–6.
- 13 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.
- 14 van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*2006;54:2136–46.
- 15 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.

16 Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402–12.

17 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.

18 European Medicines Agency. Concept paper on clinical investigation of medicinal products for the treatment of axial spondyloarthritis.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/04/WC500185187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/04/WC500185187.pdf)

19 Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817–24.

20 Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316–20.

21 van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905–8.

22 Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.

23 Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499–510.

24 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.

25 Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904.

26 Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48.

27 Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2016. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210023. [Epub ahead of print 31 Aug 2016]

28 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.

29 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.

30 Appraisal of guidelines for research & evaluation II. [http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users Manual-and-23-item-Instrument\\_2009\\_UPDATE\\_2013.pdf](http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf)

31 Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou A, 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* 2016.

32 Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. The Cochrane Collaboration, 2008.

33 Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006;144:427–37.

34 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.

35 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 (Oxford)* 2012;51:1388–96.

36 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. *heumatology (Oxford)* 2012;51:1378–87.

37 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. The Oxford, 2009. Levels of Evidence (updated in 2012). <http://www.cebm.net/oxfordcentre-evidence-based-medicinereviews-evidence-march-2009/>

38 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.

39 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.

- 40 Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.
- 41 Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:965–73.
- 42 van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414–22.
- 43 Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1072–7.
- 44 van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582–91.
- 45 Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:556–62.
- 46 The international classification of functioning disability and health. Geneva: World Health Organization, 2001.
- 47 Boonen A, Braun J, van der Horst Bruinsma IE, et al. ASAS/WHO ICF Core Sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health. *Ann Rheum Dis* 2010;69:102–7.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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;75:2114–18.
- 52 van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, et al. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:80–8.

- 53 Westhovens R, Annemans L. Costs of drugs for treatment of rheumatic diseases. *RMD Open* 2016;2:e000259.
- 54 Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *AnnRheum Dis* 2009;68(Suppl 2):ii1–44.
- 55 van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *AnnRheum Dis* 2009;68:1811–18.
- 56 van der Heijde D, Maksymowych W, Landewé R, et al. Effect of certolizumab pegol on inflammation of spine and sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: 12-week magnetic resonance imaging results of RAPID-AxSpA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:515.
- 57 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.
- 58 Machado P, Landewé RB, 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. *AnnRheum Dis* 2012;71:2002–5.
- 59 van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:667–73.
- 60 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.
- 61 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.
- 62 Sudre A, Figueredo IT, Lukas C, et al. On the impact of a dedicated educational program for ankylosing spondylitis: effect on patient satisfaction, disease knowledge and spinal mobility, a pilot study. *Joint Bone Spine* 2012;79:99–100.
- 63 Candelas G, Villaverde V, García S, et al. Benefit of health education by a training nurse in patients with axial and/or peripheral psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int* 2016;36:1493–506.
- 64 Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002822.
- 65 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 spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388–98.

66 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.

67 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.

68 Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101–7.

69 Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921–5.

70 Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* 2015;163:409–16.

71 Wanders A, Heijde Dv, 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.

72 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.

73 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.

74 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.

75 van der Heijde D, Machado P, Braun J, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:369–73.

76 Machado PM, Baraliakos X, van der Heijde D, et al. MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1486–93.

77 Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1819–25.



- 78 Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009;60:93–102.
- 79 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.
- 80 Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004800.
- 81 Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004524.
- 82 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.
- 83 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.
- 84 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.
- 85 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.
- 86 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.
- 87 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.
- 88 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 (Oxford)* 2012;51:1479–83.
- 89 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.
- 90 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.
- 91 Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326–38.

- 92 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.
- 93 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.
- 94 Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, et al. Observed incidence of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:838–44.
- 95 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.
- 96 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.
- 97 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
- 98 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.
- 99 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.
- 100 Song IH, Appel H, Haibel H, et al. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Rheumatol* 2008;35:532–6.
- 101 Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, et al. 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. *J Crohns Colitis* 2016.
- 102 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.
- 103 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.
- 104 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.
- 105 Song IH, Althoff CE, Haibel H, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1212–15.

- 106 Haibel H, Heldmann F, Braun J, et al. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013;65:2211–13.
- 107 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 (Oxford)* 2010;49:73–81.
- 108 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.
- 109 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.
- 110 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.
- 111 Kesselheim AS, Avorn J, Sarpatwari A. The high cost of prescription drugs in the United States: origins and prospects for reform. *JAMA* 2016;316:858–71.

**Օբսիդորդի ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցների  
գնահատման համալիր**

**Ապացույցների մակարդակներ (Levels of Evidence, LoE)**

ԱՄ	Ապացույցների հիմք
1A	Բազմաթիվ ՊԲՎՓ-րի համակարգված ամփոփումից բխող տեղեկատվություն
1B	Առնվազն մեկ ՊԲՎՓ-ի տվյալների վրա հիմնված տեղեկատվություն
2A	Առկա է առնվազն մեկ վերահսկվող փանձարկում առանց ստուգիչ խմբի
2B	Առկա է առնվազն մեկ քվազի փորձարկումային հետազոտություն
3	Համեմատական, կոռելյացիոն կամ դեպք-ստուգիչ փորձարկումներ
4	Առանձին փորձագետների կամ կոմիտեների համաջայնեցված կարծիք և/կամ կլինիկական փորձ
5	Փորձագիտական կարծիք իրարամերժ տեղեկատվության և անհամաձայնությունների բարձր մակարդակի ֆոնին

ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում

**Խորհուրդների աստիճաններ (Grades of Recommendation, GoR)**

ԽԱ	Նկարագրություն
A	Համապատասխանում է 1-ին մակարդակի հետազոտություններին
B	Համապատասխանում է 2-րդ կամ 3-րդ մակարդակի հետազոտություններին կամ 1-ին մակարդակի հետազոտություններից էքստրապոլացմանը*

C	4-րդ մակարդակի հետազոտություններ կամ 2-րդ կամ 3-րդ մակարդակի հետազոտություններից էքստրապոլացում
D	5-րդ մակարդակի ապացույցներ կամ ցանկացած մակարդակի մտահոգիչ կերպով անհամապատասխան կամ ոչ համոզիչ հետազոտություններ

\*«էքստրապոլացիաների» դեպքում տվյալները կիրառվում են մի իրավիճակում, որը պոտենցիալ կլինիկապես կարևոր կերպով տարբերվում է օրիգինալ հետազոտության իրավիճակից: