



**RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE**

**Vidēji smagas un smagas gaitas
psoriāzes
klīniskās vadlīnijas**

**Rīgas Stradiņa universitātes
Infektoloģijas un dermatoloģijas katedras
vadlīniju izstrādes darba grupa**

**RĪGA
2016**

Vadlīniju izstrādātājs

Rīgas Stradiņa universitātes Infektoloģijas un dermatoloģijas katedras vadlīniju izstrādes darba grupa.

Darba grupas vadītājs

Profesore Ilona Hartmane, dermatologs, venerologs; Rīgas Stradiņa universitātes Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra.

Darba grupa

Pofesors Ingmārs Mikažāns, dermatologs, venerologs; Rīgas Stradiņa universitātes Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra.

Dr. med. Iveta Ivdra, dermatologs, venerologs; Rīgas Stradiņa universitātes Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra.

Asociētais profesors Jānis Ķīsis, dermatologs, venerologs; Rīgas Stradiņa universitātes Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra.

Vadlīniju mērķis

Sniegt ieteikumus vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes diagnostikā, ārstēšanā ar bioloģiskiem medikamentiem un dinamiskā novērošanā atbilstoši mūsdienu medicīnas prasībām, tādējādi nodrošinot vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes slimnieku labu dzīves kvalitāti, novēršot darbspēju zudumu un mirstību iekšējo orgānu bojājumu dēļ.

Vadlīniju uzdevumi

- Sniegt informāciju par psoriāzi, ietverot slimības patoģenēzes imunoloģisko koncepciju, klīnisko variantu raksturojumu, slimības smaguma pakāpes un dzīves kvalitātes novērtējumu.
- Sniegt informāciju par psoriāzi un tās blakusslimībām, kas var ietekmēt bioloģisko medikamentu lietošanu.
- Sniegt informāciju par bioloģiskiem medikamentiem, kurus lieto psoriāzes ārstēšanā, to patoģenētisko raksturojumu, lietošanas nosacījumiem, drošumu.
- Sniegt informāciju un sekmēt vienotu pieeju klīniski laboratoriskiem izmeklējumiem pirms bioloģisko medikamentu uzsākšanas un dinamiskās novērošanas laikā.
- Sniegt ieteikumus pārejai no konvencionāliem sistēmiskās terapijas līdzekļiem uz bioloģiskiem medikamentiem psoriāzes gadījumā.
- Sniegt ieteikumus pielāgotai bioloģisko medikamentu terapijai un pārejai no viena bioloģiskā medikamenta uz citu bioloģisko medikamentu psoriāzes gadījumā.
- Veicināt vienotu pieeju psoriāzes klīnisko simptomu, smaguma gaitas un ārstēšanas efektivitātes vērtējumam, lietojot psoriāzes terapijā bioloģiskos medikamentus.

Paredzamie vadlīniju lietotāji

Dermatologi, venerologi; ģimenes (vispārējās prakses) ārsti; atbilstošo specialitāšu rezidenti.

Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

- **Medicīniskie:** pacientu ar psoriāzi ārstēšana un klīniskā novērošana atbilstoši mūsdienu medicīnas diagnostikas un ārstniecības iespējām un vajadzībām.
- **Sociālie:** nodrošināt pacientu labu dzīves kvalitāti, ievērojami uzlabojot pacientu darbības un mazināt emocionālo spriedzi profesionālās, sadzīvīskās un privātās izolētības dēļ.
- **Finansiālie:** veicināt uz pierādījumiem balstītu un pamatotu, mērķtiecīgu un rezultatīvu psoriāzes ārstēšanai paredzēto līdzekļu izmantošanu.

Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

Bioloģisko medikamentu relatīvās un absolūtās kontrindikācijas, kā arī iespējamie blakusefekti ir aplūkoti vadlīniju sadaļā 10. "Kontrindikācijas un blakusparādības bioloģisko medikamentu lietošanā".

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakciju (SSK 10 klasifikators) pacienti visās vecuma grupās ar psoriāzi: **L 40- L 40.0; L 40.1; L40.2; L 40.3; L 40.4; L 40.5; L40.8; L 40.9:**

L40 Zvīņēde (*psoriasis*)

L40.0 *Psoriasis vulgaris*

Perēkļainā psoriāze (*psoriasis en plaques*)

Monētveida psoriāze (*psoriasis nummularis*)

L40.1 Ģeneralizēta pustulozā psoriāze

Impetigo herpetiformis

Cumbuša (*Zumbusch*) slimība

L40.2 *Acrodermatitis continua*

L40.3 *Pustulosis palmaris et plantaris*

L40.4 Pilienveida psoriāze (*psoriasis en goutte*)

L40.5 Artropātiskā psoriāze (M07.0-M07.3*, M09.0*)

L40.8 Cita veida psoriāze

Ieloku psoriāze

L40.9 Neprecizēta psoriāze

Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei

Informācijas avoti

1. Mrowietz U., de Jong E.M.G.J., Kragballe K. et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate- to- severe plaque psoriasis. *JEADV*, 2014; 28: 438-453. (18)
2. Psoriāzes klīniskās vadlīnijas, 2013, Klīnisko vadlīniju datu bāze: www.vmnvd.gov.lv (23)
3. Blauvelt A., Prinz J.C., Gottlieb A.B. et al. Secukinumab administration by pre- filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br. J. Dermatol.*, 2015; 172: 484-493 (33)
4. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in plaque psoriasis- results of two phase 3 trials. *NEJM*, 2014; 371 (4): 326- 338. (35)
5. Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 58: 826-850. (38)
6. Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 58: 851-864. (39)
7. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case- based presentations and evidence- based conclusions. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011; 65: 173- 174 (40)
8. Gottlieb A.B., Kalb R.E., Blauvelt A. et al. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: results of a prospective, multicenter, open- label study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012; 67: 642- 650. (41)
9. Van Geel M.J., Mul K., de Jager M.E.A., van de Kerkhof P.C.M. et al. Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence- based update. *JEADV*, 2015, 29: 425-437. (50)
10. Switching biologics for psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2010; 163: 667-669. (51)
11. Taniguchi T., Noda S., Takahashi N. et al. An observational, prospective study of montly adalimumab therapy for disease maintance in psoriasis patients: a possible new therapeutic option for good responders to the initial induction treatment. *JEADV*, 2013; 27: 1444-1447. (53)
12. Siegfried E.C., Eichenfield L.F., Paller A.S. et al. Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 63: 769-774. (54)
13. Papp K., Menter A., Poulin Y. et al. Long- term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open- label extension study. *JEADV*, 2013; 27: 634-642. (55)
14. Griffiths C.E.M., Luger T.A., Brault Y. et al. Retreatment in patients with psoriasis achieving response with etanercept after relapse due to treatment interruption: results from the CRYSTEL study. *JEADV*, 2015; 29: 468-473. (56)

15. Foley P.A., Quirk C., Sullivan J.R. et al. Combining etanercept with traditional agents in the treatment of psoriasis: a review of the clinical evidence. *JEADV*, 2010; 24: 1135-1143. (57)
16. Gordon K.B., Gottlieb A.B., Langely R.G. et al. Adalimumab retreatment successfully restores clinical response and health- related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis who undergo therapy interruption. *JEADV*, 2015; 29: 767-776. (58)
17. Barker J., Hoffmann M., Wozel G. et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate- to- severe plaque psoriasis: results of an open- label, active-controlled, randomized trial (RESTORE 1). *Br. J. Dermatol.*, 2011; 165: 1109-1117. (60)
18. Bissonnette R., Bolduc C., Poulin Y. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 63: 228- 234. (61)
19. Strober B.E., Poulin Y., Kerdel F.A. et al. Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open- label study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011; 64: 671-681. (62)
20. Lumig P.P.M., Lecluse L.L.A., Driessen R.J.B. et al. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *Br. J. Dermatol.*, 2010; 163: 838- 846. (64)
21. Martyn- Simmons C.L., Green L., Ash L. et al. Adalimumab for psoriasis patients who are non- responders to etanercept: open- label prospective evaluation. *JEADV*, 2009; 23: 1394-1397. (65)
22. Downs A.M. Observational case series on a group of patients with severe psoriasis who failed to respond to antitumor necrosis factor alpha biologics and switched to ustekinumab. *Br. J. Dermatol.*, 2010; 163: 433-434. (66)
23. Haitz K.A., Kalb R.E. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007; 57: 120-125. (67)
24. Griffiths C.E., Strober B.E., van de Kerkhof P. et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate- to- severe psoriasis. *NEJM*, 2010; 362: 118-128. (68)
25. Pitarch G., Sanchez- Carazo J.L., Mahiques L. et al. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology*, 2008; 216: 312-316. (69)
26. Nast A., Gisondi P., Ormerod A.D. et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris- update 2015- short version- EDF in cooperation with EADV and IPC. *JEADV*, 2015; 29: 2277- 2294. (74)

Kritēriji

Pārsvārā pēdējo 5 gadu laikā publicētie un datu bāzēs pieejamie ieteikumi un klīniskie pētījumi Eiropā un Amerikas Savienotajās Valstīs, kā arī šajā laika posmā publicētās un datu bāzēs pieejamās vadlīnijas.

Ieteikumu pierādījumu līmenis

Atbilstoši 2010. gada 25. maija Ministru kabineta noteikumiem Nr. 469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” (turpmāk – Noteikumi Nr.469), ieteikumi ārstniecības personai pamatojami ar konkrētu ieteikumu pierādījumu līmeņu iedalījumu A, B, C un D līmeņos, kur:

A- pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze;

B- pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi);

C- pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi);

D- nepietiekami pierādījumi, kas iegūti sēriju novērojumos, vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums.

Pierādījumu informācijas avotos lietotie apzīmējumi un to skaidrojumi.

Klīnisko pētījumu pierādījumu vērtējums.

Pētījumu metodoloģiskā kvalitāte vērtēta, lietojot šādu pierādījumu ticamības pakāpi (**GE- grade of evidence**):

A 1 Metaanalīzes, kurās tika iekļauts vismaz viens randomizēts pētījums ar A 2 pierādījumu ticamības pakāpi. Turklāt visu metaanalīzē iekļauto pētījumu rezultātiem ir jāapstiprina vienam otru;

A 2 Augstas kvalitātes (t.i. iekļauto slimnieku skaits, pētījuma protokola ievērošana, ITT analīze, utt.) randomizēti, dubultmaskēti, salīdzinoši klīniskie pētījumi;

B Randomizēti klīniskie pētījumi ar zemāku kvalitātes līmeni, kā arī citi pētījumi (nerandomizēti, kohortas vai *case-control* pētījumi);

C nesalīdzinoši pētījumi;

D ekspertu viedokļi.

Terapijas veida nozīmīgums (kā monoterapija) vērtēts kā šāds pierādījumu līmenis (**LE- level of evidence**):

1. terapija ir pamatota ar A1 pierādījumu ticamības pakāpes pētījumiem, kā arī ar A2 ticamības pakāpes pētījumiem, kuru rezultāti apstiprina viens otru;
2. terapija ir pamatota ar A2 pierādījumu ticamības pakāpes pētījumiem, kā arī ar B ticamības pakāpes pētījumiem, kuru rezultāti vairumā gadījumu apstiprina viens otru;
3. terapija ir pamatota ar B pierādījumu ticamības pakāpes pētījumiem, kā arī C ticamības pakāpes pētījumiem, kuru rezultāti pārsvarā apstiprina viens otru;
4. neliels vai bez sistematizētiem empīriskiem pierādījumiem;
5. atsevišķu gadījumu publicēti apraksti un tēžu publikācijas.

Tā kā pierādījumu informācijas avotos terapijas veida nozīmīgums vērtēts kā pierādījumu līmenis (LE) 1-5, ņemot vērā pierādījumu ticamības pakāpi (GE) A1, A2, B, C, vadlīniju izstrādes darba grupa norāda orientējošo savstarpējo atbilstību pierādījumu līmeņiem A,B,C,D:

1. terapija ir pamatota ar A līmeņa pierādījumu ticamību, kā arī B, kuru rezultāti apstiprina viens otru;
2. terapija ir pamatota ar B līmeņa pierādījumu ticamību, kā arī C, kuru rezultāti pārsvarā apstiprina viens otru;
3. terapija ir pamatota ar C līmeņa pierādījumu ticamību, kā arī D (nepietiekami pierādījumi), kuru rezultāti pārsvarā apstiprina viens otru;
4. neliels vai bez sistematizētiem empīriskiem pierādījumiem (D – nepietiekami pierādījumi);
5. atsevišķu gadījumu publicēti apraksti un tēžu publikācijas (D – nepietiekami pierādījumi).

Atbilstoši Noteikumiem Nr.469, vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis ir **A – D**.

Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces

Skatīt vadlīniju tekstā esošās atsauces un izmantotās literatūras sarakstu.

Vadlīniju izstrādes finansētājs

Brīvprātīga darba grupa bez finansiāla atbalsta.

Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas

Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts ietverts vadlīniju 1.pielikumā „Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts”.

Satura rādītājs

Saīsinājumi	10
Ievads.....	12
1. Psoriāzes patogēneses imunoloģiskā koncepcija	13
2. Psoriāzes bioloģiskās terapijas koncepcija.....	14
3. Psoriāzes klīniskie varianti un izpausmes	15
4. Psoriāzes sezonālitate un recidīvu biežums.....	19
4.1. Psoriātisko izsitumu sezonālitate.....	19
4.2. Psoriāzes recidīvu biežums.....	19
5. Psoriāzes smaguma gaitas un izteiktības pakāpes novērtēšana	20
5.1. Psoriāzes bojājuma laukuma un smaguma indekss (PASI)	20
5.2. Ārsta vispārējais novērtējums par pacienta ādas stāvokli (PGA)	21
5.3. Psoriāzes pacientu skarto nagu bojājumu novērtējuma indekss (NAPSI).....	22
5.4. Dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss (DLQI)	23
5.5. Psoriātiskā artrīta diagnostiskie kritēriji (CASPAR sistēma).....	25
6. Psoriāzes klīniskais raksturojums un blakus slimības	26
6.1. Vidēji smagi norisošas psoriāzes klīniskās prakses secinājumi	26
6.2. Smagi norisošas psoriāzes klīniskās prakses secinājumi	26
6.3. Psoriāzes blakus slimības	26
7. Sistēmiskās un kombinētās terapijas līdzekļu izvēle vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes ārstēšanā.....	28
8. Konvencionālās sistēmiskās terapijas līdzekļi un lietošanas nosacījumi pirms bioloģisko medikamentu uzsākšanas.....	29
8.1. Konvencionālās sistēmiskās terapijas līdzekļi.....	29
8.2. Lietošanas nosacījumi pirms bioloģisko medikamentu uzsākšanas	29
9. Bioloģisko medikamentu raksturojums un terapeitiskie nosacījumi.....	30
9.1. Citokīna TNF- α blokatori.....	30
9.1.1. Etanercepts	30
9.1.2. Infliksimabs.....	31
9.1.3. Adalimumabs	33
9.2. Anti IL-12 un IL-23 citokīnu terapijas līdzekļi	33
9.2.1. Ustekinumabs	34

9.3. Interleikīna 17A inhibitori.....	35
9.3.1. Sekukinumabs	35
10. Kontrindikācijas un blakusparādības bioloģisko medikamentu lietošanā.....	37
11. Vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes dinamiskā novērošana.....	38
11.1. Klīniski laboratoriskie izmeklējumi pirms bioloģisko medikamentu uzsākšanas	38
11.2. Klīniski laboratoriskie izmeklējumi bioloģisko medikamentu lietošanas laikā	39
12. Latenta tuberkulozes infekcija un bioloģiskie medikamenti	40
13. Pāreja no konvencionālās sistēmiskās terapijas uz bioloģiskiem medikamentiem.....	41
14. Pielāgota bioloģisko medikamentu terapija	42
15. Bioloģisko medikamentu pārtraukšana un atkārtotas terapijas uzsākšana.....	43
16. Pāreja no viena bioloģiskā medikamenta uz citu bioloģisko medikamentu.....	45
17. Profilakse un vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes prognoze	47
Literatūras avoti.....	48
Pielikumi	
1.pielikums. Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts	53

Saīsinājumi

AIDS – *Acquired immunodeficiency syndrome* – iegūtais imūndeficīta sindroms
ALAT- alanīnaminotransferāze
AntiHAVIgG- A vīrushepatīta antivielas
AntiHBc- B vīrushepatīta antivielas
AntiHBs- B vīrushepatīta antivielas
AntiHCV- C vīrushepatīta antivielas
ASAT- aspartātaminotransferāze
Bi- bilirubīns
BSA- *Body surface area*- psoriāzes skartā bojājuma laukums
CASPAR –psoriātiskā artrīta klasifikācijas un diagnostikas kritēriju sistēma
CD4+ - T līdzētājšūnas
CD8+- T nomācējšūnas
cm - centimetrs
dl - decimāllitrs
DLQI- dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss
DNS – dezoksiribonukleīnskābe
FGF- fibroblastu augšanas faktors
GE – *grade of evidence* - pierādījumu ticamības pakāpe
GGT- gammaaminotransferāze
HBsAg- B vīrushepatīta antigēns
HIV- *Human immunodeficiency virus*- cilvēka imūndeficīta vīruss
HLA- *Human leukocyte antigen system*- cilvēka audu saderības antigēnu sistēma
IFN- γ - interferons gamma
IgG/k- imūnglobulīns G kapa
IL- interleikīns
kg - kilograms
LE – *level of evidence* – pierādījumu līmenis
mg – miligrams
mmol/L- milimols litrā
ml– mililitrs
m² - masas kvadrātmētrs
MTX- metotreksāts
NAPSI- *Nail psoriasis severity index*- psoriāzes pacientu skarto nagu bojājumu novērtējuma indekss
Nb UVB- šaura spektra fototerapija ar B ultravioleto starojumu
NYHA- Ņujorkas sirds asociācija
PASI- *Psoriasis area and severity index*- psoriāzes bojājuma laukuma un smaguma indekss
PGA- *Physicians global assesment*- ārsta vispārējais novērtējums par pacienta ādas stāvokli
PUVA- fotoķīmijterapija ar A ultravioleto starojumu
SF- sārmainā fosfatāze
T šūnas – T limfocīti
TCR - β – T šūnu receptors beta
TGF- β - audzēja augšanas faktors beta
Th1- T līdzētājšūnu 1.tips
Th17- T līdzētājšūnu 17.tips

Th22 – T līdzētājšūnu 22. tips
TNF - audzējkrozes faktors
TNF- α - audzējkrozes faktors alfa
UVB – ultravioletais B starojums
VEGF- vaskulārais endoteliālais augšanas faktors
x - reizes

Ievads

Vidēji smaga un smaga psoriāze ir hroniska, ģenētiski un imunoloģiski noteikta ādas slimība, kuras attīstībā liela nozīme ir T šūnām. Tā izpaužas ar epidermālo šūnu proliferāciju, keratinizācijas traucējumiem, iekaisuma reakciju ādā, kā arī patoloģiskām pārmaiņām orgānos un orgānu sistēmās. Psoriāzes biežums Eiropas valstīs un Latvijā atbilstoši literatūras datiem svārstās no 2 līdz 3 %. Pieaug klīniski smago, komplicēto slimības formu skaits, kas ir rezistentas pret konvencionālo sistēmisko un fototerapiju. Klīniski tās izpaužas ar eritemo-papulozi skvamoziem izsitumiem un bojājuma perēkļiem. Biežākās slimības komplikācijas ir psoriātisks artrīts un eksfoliatīva eritrodermija. Psoriāze ievērojami ietekmē slimnieku dzīves kvalitāti, t. i., traucējumi, ko rada fiziskas un morālas ciešanas, ir līdzvērtīgi citām smagām slimībām – onkoloģiskajām, sirds-asinsvadu slimībām, cukura diabētam, artrītam un depresijai. Vienlaicīgi slimniekiem ar psoriāzi, jo īpaši smagos gadījumos, tiek konstatēts liels skaits orgānu un orgānu sistēmu blakusslimību: arteriāla hipertensija, sirds-asinsvadu nepietiekamība, aptaukošanās, diabēts, ateroskleroze u.c., kas nereti ierobežo sistēmiskās terapijas metožu izmantošanu ārstniecības procesā. Bioloģisko medikamentu lietošana ir apsverama psoriāzes pacientiem ar vidēji smagu un smagu psoriāzi, kuras gadījumā tradicionālie sistēmiskās terapijas līdzekļi un fototerapija nav efektīva, vai ir šo līdzekļu lietošanas ierobežojumi uz zema dzīves kvalitātes fona. Psoriāze ir arī poliģenētiska slimība. Biežāk konstatētais gēns ir *PSORS1*, īpašs tā lokuss ir 6. hromosomā–6p21. Dažādās ģenētiskās variācijas saistībā ar psoriāzi konstatētas TNF- α , IL-12/23 p40 un IL-23. Psoriāze tiek pārmantota autosomāli-dominanti ar nepilnīgu penetranci. Ir uzskats, ka ģenētiskie faktori ierosina psoriāzi 60–70 % gadījumu. Par to liecina samērā plaša saslimstība ar psoriāzi starp vienas ģimenes locekļiem. Psoriāzes attīstības riska ģenētiskie marķieri ir cilvēka audu saderības antigēnu sistēmas (*HLA*) antigēni. Pamatojoties uz to, tiek izdalīti divi psoriāzes tipi. Pirmajam (apmēram 75 % pacientu) ir krasi izteikta saistība ar *HLA* antigēniem: Cw6, A30, B13 vai B57 un B-17, slimības gadījumiem vienā ģimenē un tās izpausmēm bērnu vecumā. Šādos gadījumos bieži tiek konstatēts Kebnera fenomens (pozitīva izomorfā reakcija). Psoriāzes otrajam tipam raksturīgs slimības sākums pieaugušo vecumā uz vāji izteikta *HLA*-asociāciju un ģimenes anamnēzes fona, kā arī Kebnera fenomens reti mēdz būt pozitīvs. Otrā tipa psoriāzei pārsvarā ir raksturīga vidēji smaga un smaga slimības norises gaita (1;2;3;4).

Klīniskajās vadlīnijās sniegti ieteikumi vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes diagnostikā, ārstēšanā ar bioloģiskajiem medikamentiem un dinamiskajā novērošanā, kas piemērojami Latvijā, kā arī informācija psoriāzes profilaksē, vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes prognozē.

1. Psoriāzes patoģenēzes imunoloģiskā koncepcija

Vidēji smagas un smagas gaitas psoriāze ir imunoloģiski asociēta ādas slimība ar izteiktu epidermālās proliferācijas palielināšanos, epidermocītu nepilnīgu diferenciāciju, asinsvadu pārmaiņām un jauktu imūnkompetento un iekaisuma šūnu infiltrātu epidermā un dermas papillārajā slānī. Slimības imūnpatoģenēze ir komplikēts daudzkomponentu process, kurā notiek imūnās sistēmas šūnu un humorālo faktoru savstarpējā mijiedarbība. Psoriāzes attīstībā galvenā nozīme piemīt iekaisuma citokīniem, ko sintezē aktivizētie imūnocīti un epidermas šūnas. Tāpēc psoriāze ir autoimūna ādas slimība, ko nosaka keratinocītu proliferācija T šūnās. Epidermas hiperproliferāciju psoriāzes gadījumā regulē dažādi mediatori, tai skaitā citokīni un hemokīni. Pie kam galvenais imūntraucējumu posms ir citokīnu profila novirze atbilstoši Th-1 tipam, kā rezultātā palielinās interleikīnu (IL)- 1 α ; 2; 6; 7; 8, γ -interferona (IFN- γ) un audzēju nekrotiskā faktora- α (TNF- α) (svarīgākā citokīna psoriāzes patoģenēzē) līmenis (2; 5).

Psoriāzes imūnpatoģenēzes izpētē ir noskaidrots, ka svarīga nozīme psoriāzes iekaisuma procesa formēšanā ir ne tikai 1.tipa T-līdzētājšūnām (Th1), bet arī Th17 un proinflammatoriem interleikīniem 17A un 17F. Tā saucamo „naivo” limfocītu diferenciācija par Th1 un Th17 šūnām notiek to IL-12 un IL-23 ietekmē, ko izdala aktivizētās dendrītiskās šūnas. Tālāk notiek Th1 un Th17 limfocītu migrācija ādā un pastiprināta ar Th1 limfocītiem TNF- α un IFN- γ sintēze, bet ar šūnām Th17, IL-17A, 17F, 1 β , 6, 22 u.c. Paaugstinātas koncentrācijas pretiekaisuma citokīnu klātbūtne aktivizē keratinocītus sintezēt IL, hemokīnus un antimikrobu peptīdus, paātrina keratinocītu proliferāciju un neoangiogēnēzi, kā arī kopumā veicina psoriātiskā bojājuma perēkļa attīstību. Ir pierādīta IL-17 nozīme psoriāzes attīstībā, kā arī to medikamentu priekšrocības, kas samazina šī interleikīna ietekmi uz slimības norisi (6; 7).

2. Psoriāzes bioloģiskās terapijas koncepcija

Bioloģiskā terapija ir mērķēta uz imūnās sistēmas mediatoriem, kuriem ir noteicoša loma patofizioloģiskajos procesos. Pretstatā esošajām psoriāzes imūnsupresīvās terapijas metodēm (metotreksāta, ciklosporīna A, *PUVA* terapija), bioloģiskie medikamenti ietekmē tikai noteiktas psoriāzes procesā iesaistītas imūnsistēmas sastāvdaļas. Bioloģiskie medikamenti ir gēnu inženierijas radītas monoklonālās antivielas, sapludinātie proteīni un rekombinantie olbaltumi. Tiem ir augsta līdzība ar noteiktiem aktivizētiem limfocītiem un cirkulējošiem citokīniem, kas neitralizē to ietekmi un arī pārtrauc psoriātiskā bojājuma veidošanās procesu. Bioloģiskie medikamenti iedarbojas uz T limfocītiem - svarīgākajām šūnām, kas attīsta iekaisumu psoriāzes gadījumā, t.i., nomāc T limfocītu aktivizēšanu vai neļauj izdalīties to radītajām vielām, vai arī samazina T limfocītu skaitu (2; 7; 8).

3. Psoriāzes klīniskie varianti un izpausmes

Vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes klīniskie varianti un to izpausmes, pamatojoties uz pieejamajiem literatūras avotiem (1; 3; 4; 9; 10; 23), ietverti zemāk minētajā uzskaitījumā.

Psoriasis vulgaris (zvīņēde) - raksturīga pazīme ir eritematoza papula ar skaidri izteiktām robežām un sudrabaini baltām zvīņām. Biežākās psoriāzes lokalizācijas vietas ir galvas matainā daļa, elkoņu un ceļu atloču virsmas. Papuloziem elementiem perifēri palielinoties un saplūstot, veidojas infiltratīvi perēkļi, kas klāti ar biežām zvīņkrevelēm.

Psoriasis guttata (pilienveida psoriāze) gadījumos ir sīki, sārtas krāsas, miliāri un lentikulāri papulozi elementi ar sīkām zvīņām. Izsitumu lokalizācija ir dažāda, bet netiek skartas plaukstas un pēdas. Biežāk šī forma attīstās pēc pārslimotas streptokoku infekcijas. Slimībai progresējot, var veidoties perēkļaini infiltratīvās formas.

Psoriasis intertriginosa (kroku psoriāze) formas slimniekiem izsitumi lokalizēti lielās ādas krokās. Šī psoriāzes forma biežāk attīstās bērniem un pieaugušajiem ar metabolisko sindromu. Klīniski krokās ir infiltrēti, eritemo-papulozi perēkļi, kas bieži mitro, kā arī erozīvi bojājuma perēkļi ar raga kārtas atslāņošanas perifērijā. Kroku dziļumā var būt plaisas. Dzimumorgānu krokās psoriātiskie elementi var būt vienīgā slimības izpausme.

Psoriasis pustulosa (pustuloza psoriāze) gadījumā raksturīgi virspusēji *impetigo* veida strutaini elementi. Uz raksturīgo papulu fona diseminēti pustulozi izsitumi, kas masīvi lobās. Pustulas parasti veidojas uz *psoriasis vulgaris* bojājuma perēkļiem vai arī regresējošu papulu vietās. Šai formai raksturīgi plaukstu un pēdu nagu plātnīšu bojājumi onihodistrofijas vai paronihijas veidā ar izteiktu iekaisuma ainu un deformācijām. Ģeneralizēta (Cumbuša) psoriāze noris smagi, ar drudzi, nespēku, vispārējā stāvokļa traucējumiem, limfadenopātiju un pārmaiņām asinsainā.

Psoriasis palmoplantare (plaukstu un pēdu psoriāze) variants var norisēt izolēti vai vienlaikus ar psoriātiskiem bojājumiem citos ādas apvidos. Klīniski ir gan izolēti papulozi izsitumi, gan saplūstoši hiperkeratotiski perēkļi, kas klāti ar grūti noņemamām dzeltenīgām zvīņām. Nereti ir sāpīgas plaisas, pustulozi elementi uz eritemoskvamozu izsitumu fona un asi norobežoti bojājuma perēkļi, kas pārsvarā lokalizēti īkšķu apvidū un pēdas velvē.

Erythrodermia psoriatica (psoriātiska eritrodermija) gadījumā esošie atsevišķie elementi kļūst infiltrētāki, spilgtāki, saplūst, veidojot difūzus bojājuma perēkļus. Ķermeņa un ekstremitāšu āda kļūst blīva, iespriegta, brūnganas krāsas, intensīvi infiltrēta un masīvi lobās. Var būt vispārējā stāvokļa traucējumi. Ļoti smagas formas gadījumā ir palielināti limfmezgli un izkrīt mati.

Arthritis psoriatica (psoriātisks artrīts) ir hronisks locītavu iekaisums psoriāzes gadījumā. Biežāk šī forma attīstās vairākus gadus pēc pirmajām psoriātisko izsitumu izpausmēm, bet daļai slimnieku šī forma tiek konstatēta pirms psoriāzes diagnozes uzstādīšanas. Atbilstoši literatūras datiem, ar

psoriātisko artrītu slimo 0,35–1 % no vispārējās populācijas un 5–30 % no kopējā psoriāzes slimnieku skaita. Lielākais saslimstības biežums vidēji ir 45–54 gadu vecumā apmēram 10 gadus pēc pirmo ādas izsitumu attīstības. Psoriātiskā artrīta gadījumos sinovija un periartikulārajos audos izveidojas perivaskulārs imunocītu infiltrāts ar T limfocītu, jo īpaši CD8+ dominanci. Locītavu audos un sinovija šķidrumā notiek CD8+ limfocītu un TCR β apakšvienības receptora oligoklonāla ekspansija, kas norāda uz autoantigēna klātbūtni. Ņemot vērā CD8+ limfocītu uzkrāšanās vietas un to sadalījumu starp locītavu audiem un perifērajām asinīm, tiek uzskatīts, ka minētais autoantigēns eksprimējas locītavas sinovija apvalkā vai entenziālajā apvidū. Citokīni izraisa sinovija šūnu proliferāciju un sinovija epitēlijs no vienkārtaina cilindriskā kļūst par daudzkārtainu. Sinovijā konstatē sazarotu, izlocītu, trauslu un nepilnīgu kapilāru tīklojumu, analogisku psoriāzes skartai dermai un naga gultnei. Asinsvadu proliferācijas pazīmes ādā, naga gultnē un locītavās novērotas ilgu laiku pirms klīnisko izpausmju sākuma. Locītavu šķidrumā konstatē palielinātu angiogēnēzi veicinošo faktoru VEGF, FGF un TGF-β daudzumu. Šo citokīnu stimulējošā darbība izraisa angiopoētina (spēcīgu endotēlija proliferāciju izraisošu) substanču izstrādi sinoviālajos audos. Psoriātiskam artrītam raksturīga hroniska, progresējoša gaita, locītavu un ādas, kā arī nagu un retāk iekšējo orgānu bojājumi. Apmēram 15 % gadījumu artrīts tiek konstatēts pirms psoriāzei raksturīgām pārmaiņām ādā. Visbiežāk tiek skartas distālās starpfalangu locītavas. Psoriātisks sakroileīts var attīstīties pirms ādas bojājumiem un perifēriskā artrīta. Ar laiku var attīstīties deformācijas un kustību ierobežojumi. Galvenās tipiskās psoriātiskā artrīta pazīmes ir asimetrisks locītavu bojājums, distālo starpfalangu locītavu iesaiste, spondilīts un pavadoša periartikulāra jaunu kaulaudu veidošanās, osteolīze, enteziīts un daktilīts. 85 % slimnieku atzīmē vidēji izteiktus vai ievērojamus ierobežojumus, veicot ikdienas aktivitātes.

Izšķir 5 psoriātiskā artrīta klīnisko veidu grupas:

- 1) asimetrisku oligoartrītu (<5 locītavās) un monoartrītu. Nereti vienlaikus var būt daktilīts. Asociējas ar HLA-B17, HLA-Cw6, HLA-B38, HLA-B39, HLA-DR4;
- 2) simetrisku poliartrītu. Biežāk slimo sievietes. Asociējas ar HLA-Cw6, HLA-DR4;
- 3) spondiloartropātiju ar pārsvarā aksiālo locītavu iesaisti. Asociējas ar HLA-B27, retāk HLA-Cw6;
- 4) artrītu ar distālo starpfalangu locītavu pārsvaru. Šajos gadījumos bieži ir nagu bojājumi. Biežāk slimo vīrieši. Saliecējmuskuļu cīpslu iekaisums un erozīvs starpfalangu locītavu bojājums izraisa „pildspalvas uzgaļa” veida deformāciju. Asociējas ar HLA-Cw6;
- 5) mutilējošu artrītu, kas ir retāka, bet smagāka slimības forma ar sīko locītavu destrukciju un ankilozes veidošanos. Bieži kombinējas ar smagi norisošām psoriāzes ādas formām (ģeneralizēto pustulozo psoriāzi vai eritrodermiju). Asociējas ar HLA-Cw6, HLA-DR3. Agrīnās psoriātiskā artrīta stadijās ir oligoartikulārs bojājums un process ir asimetriskas lokalizācijas. Slimībai progresējot un iesaistoties daudzām locītavām, patoloģiskais process iegūst simetrisku lokalizāciju. Agrīnās stadijās psoriātisko artrītu raksturo divi patoloģiski simptomi– sinovīts un enteziīts. Tālāk iekaisums skar kaulplēvi un kaula skrimslī, izraisot erozīva artrīta veidošanos, kā arī muskuļu cīpslas un fascijas, izraisot daktilītu. Terapijas gaitā, regresējot patoloģiskajam procesam un samazinoties iesaistīto locītavu skaitam,

poliartikulārs simetrisks bojājums var transformēties par asimetrisku oligoartikulāru bojājumu.

Psoriātiskā artrīta sliktāku prognozi nosaka šādi faktori:

- 1) asociācija ar HLA-DR3 vai HLA-DR4;
- 2) psoriātisks artrīts ģimenē;
- 3) agrīns slimības sākums – > 20 gadu vecumā;
- 4) erozīvs vai poliartikulārs locītavu bojājums;
- 5) smagi norisošas psoriāzes ādas formas.

Psoriātiskā artrīta rentgenoloģiskās pazīmēs dominē erozīvs bojājums un šādi kaulaudu veidojumi:

- 1) vārspstveida mīksto audu pietūkums ar bilaterāli asimetrisku izvietojumu;
- 2) locītavu spraugu izzušana plaukstu un pēdu interfalangeālās locītavās ar vai bez ankilozēm;
- 3) interfalangeālo locītavu destrukcija ar locītavu spraugu paplašināšanos;
- 4) „pildspalvas uzgaļa fenomens”. Proksimālo falangu nosmailināšanās un locītavu eroziju veidošanās, kas kombinējas ar distālo falangu kaulaudu proliferāciju;
- 5) masīvi unilaterāli sindesmofīti centrālās ass skeletā, kas aizņem atsevišķus segmentus;
- 6) mugurkaula periostāli izaugumi marginālu un paramarginālu sindesmofītu veidā.

Onychia psoriatica (nagu psoriāze) gadījumos biežākās ir divas nagu patoloģijas formas: punktveida un difūzā. Punktveida bojājums nagu plātnītēs ir sīkas, dažāda dziļuma iedobītes. Naga plātnītes šajā gadījumā atgādina uzpirkstēni, un to sauc par „uzpirksteņa” simptomu. Punktveida iedobumu rada dermas papilu iekaisums, kas izraisa lokalizētu punktveida keratinizāciju. Difūzas nagu plātnīšu pārmaiņas novēro slimniekiem ar dažādas intensitātes psoriāzi. Tām piemīt liels polimorfisms – naga virspusējās plātnītes viegla apduļķošanās, pelēcīga nokrāsa, tikko saredzamas gareniskas rievās un šķērsrievās. Nozīmīgākās naga plātnītes difūzās pārmaiņas ir atrofiskā, hipertrofiskā onihodistrofija un zemnaga hemorāģija. Atrofiskā onihodistrofija jeb oniholīze izpaužas ar naga vielas sarukšanu bez iepriekšēja iekaisuma. Naga plātnīte pakāpeniski sabrūkot atdalās no naga gultnes vai, pakāpeniski lizējoties, sarūk līdz pat naga plātnītes atliekām pelēcīgā krāsā pie lunulas. Naga plātnītes pārmaiņas un lizēšanās biežāk sākas no naga brīvās malas, taču var notikt arī tā sānos. Hipertrofiskai onihodistrofijai raksturīga naga plātnītes sabiezēšanās un deformēšanās, bet krāsa mainās no pelēcīgi dzeltenīgas uz netīri pelēku. Naga plātnīte zaudē spīdumu, kļūst blāva, nelīdzena, ar grumbuļainu virsmu. Procesam progresējot, pastiprinās infiltrācija, naga plātnīte vēl vairāk sabiezē un deformējas, nags kļūst ļoti ciets. Šo procesu dēvē par onihogrifozi, un tā biežāk skar kāju nagus. Citos gadījumos naga plātnīte sarūk. Nags kļūst irdens, lūstošs, drūp un pakāpeniski sarūk, atstājot tikai nelielus, irdenus raga uzslāņojumus pie lunulas. Psoriātiskā onihija zemnaga hemorāģijas veidā izpaužas ar hemorāģiskiem plankumiem, kas veidojas, paplašinoties naga gultnes kapilāriem, kā arī punktveida vai līnijveida asinsizplūdumiem dzeltenīgi brūnganā krāsā. Visiem naga plātnītes bojājumiem raksturīga infiltrācija un hiperēmija naga valnītī stāzes dēļ (*paronychia psoriatica*). Šajā gadījumā nereti ir serozi, dažreiz pat strutaini atdalījumi no mugurējā naga valnīša un masīva lobīšanās.

Plānojot bioloģisko terapiju, psoriāzes slimniekiem jāņem vērā, ka nagu psoriāze ir biežs pavadsimptoms tieši smagām psoriāzes formām: pustulozai, artrītiskai un psoriātiskai eritrodermijai. Psoriāzes slimniekiem var būt vienlaikus arī onihomikoze. Tāpēc svarīgi ir veikt mikoloģiskos izmeklējumus un izslēgt sēnīšu infekciju.

Psoriāze bērnu vecumā (1; 4; 23; 75)

Psoriāzi bērniem, kā arī šīs slimības recidīvus izraisa akūtas infekcijas slimības: angīna, gripa, akūta respiratora vīrusu infekcija, pneimonija, kā arī nieru, hepatobiliārās sistēmas, kuņģa un zarnu trakta slimības, ādas traumas (1; 4; 75). Bērniem psoriāze biežāk lokalizējas galvas matainajā daļā, ādas krokās, uz sejas un dzimumorgānu apvidū. Krokās attīstās krasi norobežoti, tūskaini, eritematozi perēkļi un vēlāk rodas infiltrācija ar papuloziem elementiem. Lieli infiltratīvi perēkļi ir reti, prevalē psoriāzes eksudatīvās formas. Papulu un bojājumu perēkļu virsmu klāj serozs eksudāts, veidojas slāņainas zvīņkreveles un kreveles, dažreiz ar hemorāģisku saturu. Plaukstu, pēdu un nagu bojājumus bērniem konstatē retāk. Intensīva nieze raksturīga psoriāzes progresīvai stadijai. Bērniem biežāk ir slimības vasaras tips, kā arī *psoriasis guttata* forma, kas parasti attīstās pēc pārslimotas infekcijas vai tās laikā. Klīniski šajā gadījumā ir pēkšņa papulozo izsitumu diseminācija visā ādā. Psoriātiskais artrīts bērniem visbiežāk skar distālo starpfalangu locītavas.

4. Psoriāzes sezonālitate un recidīvu biežums

Vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes gadījumā, plānojot bioloģisko medikamentu terapiju, jāņem vērā slimības sezonālitate (pacientiem ar psoriāzes vasaras formu nereti ir kontrindicēta fototerapija) un recidīvu biežums.

4.1. Psoriātisko izsitumu sezonālitate

- 1) *Typus hiemalis* (ziemas tips) – paasinājumi rudens-ziemas periodā.
- 2) *Typus aestivalis* (vasaras tips) – paasinājumi pavasara-vasaras periodā.
- 3) Jaukts tips - sezonālitate nav izteikta vai mainās.

Minētie slimības sezonālie tipi ir raksturīgi visiem vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes klīniskajiem variantiem.

4.2. Psoriāzes recidīvu biežums

- 1) Reti recidivējoša – paasinājumu novēro 1 reizi vairākos gados.
- 2) Mēreni recidivējoša – paasinājumu novēro pēc 1–2 gadiem.
- 3) Bieži recidivējoša – remisija saglabājas 1–3 mēnešus pēc terapijas.
- 4) Nepārtraukti recidivējoša (torpīda) – nepilnīgs ārstnieciskais efekts; slimības paasinājumu novēro mēneša laikā pēc atbilstoša terapijas kursa.

Bioloģiskos medikamentus ordinē bieži un nepārtraukti recidivējošas vidēji smagas un smagas psoriāzes gadījumos.

5. Psoriāzes smaguma gaitas un izteiktības pakāpes novērtēšana

Vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes vienotai diagnostiskai pieejai, ārstēšanas un dinamiskās novērošanas rezultātu novērtējumam gan pieaugušo, gan bērnu vecumā tiek lietots speciāls indekss un attiecīgas skalas. Balstoties uz šo indeksu un skalām, tiek izvēlēts slimības terapijas veids.

5.1. Psoriāzes bojājuma laukuma un smaguma indekss (PASI) (2; 11; 12; 13; 14)

Šo indeksu lieto, lai noteiktu un pakāpeniski novērtētu psoriāzes norises gaitas smagumu un ārstēšanas klīnisko efektivitāti. *PASI* indekss apvieno ādas bojājumu izteiktības pakāpi un bojātās ādas laukumu vienā lielumā, ko izsaka punktos intervālā no 0 (nav bojājuma) līdz 72 (slimības maksimālais rādītājs).

Atbilstoši *PASI* sistēmai ķermeņa āda tiek sadalīta šādi: galva (G) (10 % no ķermeņa ādas), rokas (R) (20%), viduklis (V) (30 %), kājas (K) (40 %). Tiek noteikts katras ķermeņa daļas procentuālais lielums un atbilstoši izteikts pakāpēs no 0 līdz 6 (skartā bojājuma laukums–*BSA*):

- skartais laukums 0%, 0 pakāpe;
- skartais laukums < 10 %, 1. pakāpe;
- skartais laukums 10–29%, 2. pakāpe;
- skartais laukums 30–49 %, 3. pakāpe;
- skartais laukums 50–69 %, 4. pakāpe;
- skartais laukums 70–89 %, 5. pakāpe;
- skartais laukums 90–100 %, 6. pakāpe.

Lai aprēķinātu katras ķermeņa daļas laukumu, lieto t.s. 9. likumu, saskaņā ar kuru katra ķermeņa daļa tiek noteikta procentuāli no kopējā ķermeņa apjoma, salīdzinot dažādas ķermeņa daļas. Tas nozīmē:

- viena kāja (priekšpuse, mugurpuse) –18 %;
- viduklis –36 %;
- galva–9 %;
- viens augšdelms (priekšpuse, mugurpuse) –1 %;
- dzimumorgāni–1 %.

Atsevišķu ķermeņa daļu raksturojums ir šāds: 1) galva (galva, kakls), 2) viduklis (paušu apvidus, cirkšņi, rumpis), 3) augšējās ekstremitātes (augšdelmi, plaukstas), 4) apakšējās ekstremitātes (kājas, gluteālais apvidus, pēdas).

Katrai ķermeņa daļai tiek noteikta 3 klīnisko simptomu: eritēmas (apsārtuma), infiltrācijas (sabiezējuma) un deskvamācijas (lobīšanās) izteiktība. Šie parametri tiek vērtēti punktu skalā no 0 līdz 4: 0= simptomu nav, 1= viegli simptomi, 2= vidēji simptomi, 3= smagi simptomi, 4= ļoti smagi simptomi.

Šo trīs klīnisko simptomu izteiktības summa tiek kalkulēta katrai ķermeņa daļai atsevišķi un reizināta ar skartā laukuma pakāpes lielumu un vēlreiz reizināta ar atbilstošās ķermeņa daļas svaru (0,1 –galvai, 0,2 –rokām, 0,3 –viduklim un 0,4 –kājām) saskaņā ar *PASI* formulu:

$$PASI = 0,1x (EG+ IG+ DG)x AG+ 0,2x (ER+ IR+ DR)x AR+ 0,3x (EV+ IV+ DV)x AV+ 0,4x (EK+ IK+ DK)x AK,$$

kur: A –skartais bojājuma laukums, E–eritēma, I– infiltrācija, D– deskvamācija.

Psoriāzes smaguma gaitas izvērtējums (5; 12; 13; 14; 23).

Izrietošs no *PASI*:

- 1) viegla līdz vidēji smaga forma: psoriāzi ārstē tikai ar lokālo terapiju, *BSA* < 10 % vai *PASI* < 10 %;
- 2) vidēji smaga forma: slimību ārstē ar lokāliem līdzekļiem, kā arī tos kombinējot ar foto vai sistēmisko terapiju, *BSA* > 10% vai *PASI* > 10 %;
- 3) vidēji smaga līdz smaga forma: *BSA* > 10 % vai *PASI* 10–20 %. Šai formai pieskaita arī „grūti ārstējamus ādas rajonus” (piemēram, palmoplantārā lokalizācijā) ar stipru ādas sabiezējumu un *BSA* < 10 %;
- 4) smaga forma: slimības kontrolei nepieciešama sistēmiskā terapija, *BSA* > 20 % vai *PASI* > 20 %. Šīs formas gadījumā jāņem vērā arī nozīmīgi īpašas lokalizācijas bojājumi ar stipru sabiezējumu, *BSA* > 10 %.

5.2. Ārsta vispārējais novērtējums par pacienta ādas stāvokli (PGA) (2; 8; 12)

Šo skalu lieto, lai novērtētu psoriātiskā bojājuma izteiktību konkrētajā laika posmā. Tiek vērtēti 3 klīniskie simptomi: pacēlums, apsārtums (eritēma) un zvīņošana. Šo trīs rādītāju summa tiek dalīta ar 3, nosakot galējo *PGA* rezultātu. *PGA* rezultātu izmanto slimības klīnisko simptomu izteiktības noteikšanai.

- 1) Pacēlums (P) (vidēji visiem bojājumiem):
 - 0 - pacēluma virs veselās ādas nav;
 - 1 - minimāls pacēlums virs veselās ādas (= 0,25 mm);
 - 2 - viegls pacēlums bez izteiktām robežmalām (= 0,5 mm);
 - 3 - vidējs pacēlums ar izteiktām robežmalām (= 0,75 mm);
 - 4 - izteikts pacēlums ar asām robežmalām (= 1 mm);
 - 5 - ļoti izteikts pacēlums ar izteiktām robežmalām (= 1,25 mm vai vairāk).
- 2) Eritēma (E) (vidēji visiem bojājumiem):
 - 0 - nav eritēmas pazīmju; var būt pēciekaisuma pigmentācija;
 - 1 - bālas nokrāsas eritēma;
 - 2 - viegli sarkanas krāsas eritēma;

- 3 - sarkanas krāsas eritēma;
- 4 - spilgti sarkana eritēma;
- 5 - tumši sarkana eritēma.

3) Zvīņošanās (Z) (vidēji visiem bojājumiem):

- 0 - zvīņošanās nav;
- 1 - minimāla; sīkas zvīņas mazāk kā 5 % no bojājuma;
- 2 - sīka zvīņošanās, kas ir daļēji vai gandrīz pār visu bojājumu;
- 3 - raupja zvīņošanās, kas klāj lielāko bojājuma daļu;
- 4 - raupja zvīņošanās ar biežām un atdalāmām zvīņām, kas klāj gandrīz visu bojājumu;
- 5 - ļoti raupja zvīņošanās ar biežām, neatdalāmām zvīņām, kas klāj gandrīz visu bojājumu.

Kopā: P+ E+ Z; vidējais rezultāts–kopējais (P+ E+Z) jādala ar 3.

PGA– iegūtais vidējais lielums tiek noapaļots uz tuvāko veselo skaitli.

Piemērs: ja vidējais rezultāts ir < 1,49, *PGA* jābūt = 1; ja vidējais rezultāts > 1,50, *PGA* jābūt = 2.

***PGA* interpretācija:**

0 –tīra āda, izņemot atlieku pigmentāciju;

- 1–minimāli bojājumi– lielākai to daļai ir individuāls rezultāts atbilstoši P+ E+ Z– 3, vidēji –1;
- 2–viegli bojājumi– lielākai to daļai ir individuāls rezultāts atbilstoši P+ E+Z – 3, vidēji –2;
- 3–vidēji bojājumi– lielākai to daļai ir individuāls rezultāts atbilstoši P+ E+ Z– 3, vidēji –3;
- 4–smagi bojājumi– lielākai to daļai ir individuāls rezultāts atbilstoši P+ E+ Z– 3, vidēji –4;
- 5–ļoti smagi bojājumi– lielākai to daļai ir individuāls rezultāts atbilstoši P+ E+ Z– 3, vidēji –5.

5.3. Psoriāzes pacientu skarto nagu bojājumu novērtējuma indekss (NAPSI)

(2; 5;12)

Visvairāk skartais rokas pirkstu nags (mērķa bojājuma nags) tiek sadalīts kvadrantos un sadalīts par naga matricēs psoriāzi un naga gultnes psoriāzi. Šo divu parametru rezultātu summa ir kopējais *NAPSI* rezultāts. Šo indeksu izmanto slimības skarto nagu bojājuma simptomu izteiktības noteikšanai.

Naga matricēs psoriāzei raksturīgie simptomi: grubuļainība, leikonihijs, sārti plankumi naga lunulā un naga drupšana. Naga matricēs bojājuma punkti:

- 0 - nav bojājuma;
- 1 - bojāta 1/4 naga;
- 2 - bojātas 2/4 naga;
- 3 - bojātas 3/4 naga;
- 4 - bojātas 4/4 naga.

Naga gultnes psoriāzei raksturīgie simptomi: oniholīze, sašķeltas hemorāģijas, pigmentācija „eļļas” plankumu veidā un naga gultnes hiperkeratoze.

Naga gultnes bojājuma punkti:

0- nav bojājuma;

1 - bojāta 1/4 naga;

2 - bojātas 2/4 naga;

3 - bojātas 3/4 naga;

4 - bojātas 4/4 naga.

5.4. Dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss (DLQI) (12; 15)

Šis indekss tiek izvērtēts, pamatojoties uz pacientu sniegtajām atbildēm par to, cik lielā mērā ādas bojājumi ietekmējuši viņu ikdienas dzīvi pagājušās nedēļas laikā. Pacienti ir jāatbild uz 10 jautājumiem, atzīmējot katrā jautājumā vienu no atbilžu variantiem. Indeksu novērtē no 0 līdz 5 punktiem, kas raksturo slimības gaitas smagumu.

1. Vai pagājušās nedēļas laikā Jūsu āda bija niezoša, sāpīga, dedzinoša, iekaisusi?
 - ļoti lielā mērā
 - lielā mērā
 - mazliet
 - vispār nebija
2. Cik lielā mērā pagājušās nedēļas laikā Jūs jutāties apbēdināts ādas problēmu dēļ?
 - ļoti lielā mērā
 - lielā mērā
 - mazliet
 - vispār nejutos
3. Cik lielā mērā pagājušās nedēļas laikā ādas problēmas ietekmēja Jūsu iepirkšanās paradumus, apkopt māju vai strādāt dārzā?
 - ļoti lielā mērā
 - lielā mērā
 - mazliet
 - vispār neietekmēja
 - nav saistoši
4. Cik lielā mērā pagājušās nedēļas laikā ādas problēmas ietekmēja Jūsu apģērba izvēli?
 - ļoti lielā mērā
 - lielā mērā
 - mazliet
 - vispār neietekmēja
 - nav saistoši
5. Cik lielā mērā pagājušās nedēļas laikā ādas problēmas ietekmēja Jūsu sabiedriskās un atpūtas aktivitātes?
 - ļoti lielā mērā
 - lielā mērā

- mazliet
 - vispār neietekmēja
 - nav saistoši
6. Cik lielā mērā pagājušās nedēļas laikā ādas problēmas traucēja Jums nodarboties ar sportu?
- ļoti lielā mērā
 - lielā mērā
 - mazliet
 - vispār netraucēja
 - nav saistoši
7. Vai pagājušās nedēļas laikā ādas problēmu dēļ Jūs kavējāt darbu vai mācības?
- jā
 - nē
 - nav saistoši
- Ja „nē”, cik reizi pagājušās nedēļas laikā ādas problēmu dēļ Jums bija grūtības strādāt vai mācīties?
- daudz
 - mazliet
 - vispār nebija
8. Cik lielā mērā pagājušās nedēļas laikā ādas problēmas ietekmēja attiecības ar Jūsu partneri, tuviem draugiem vai radniekiem?
- ļoti lielā mērā
 - lielā mērā
 - mazliet
 - vispār neietekmēja
 - nav saistoši
9. Cik lielā mērā pagājušās nedēļas laikā ādas problēmas bija par iemeslu seksuālām grūtībām?
- ļoti lielā mērā
 - lielā mērā
 - mazliet
 - vispār nebija
 - nav saistoši
10. Cik daudz reizi pagājušās nedēļas laikā ādas problēmu ārstēšana radīja nekārtību Jūsu mājā vai bija laikietilpīga?
- ļoti daudz
 - daudz
 - mazliet
 - vispār neietekmēja
 - nav saistoši

5.5. Psoriātiskā artrīta diagnostiskie kritēriji (CASPAR sistēma) (16)

Psoriātiskais artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, ko novērtē atbilstoši šādiem kritērijiem:

- 1) esoša psoriāze (ādas un citu simptomu novērtējums)– 2 punkti;
- 2) personāla anamnēze par psoriāzi (pat tad, ja nav pašreiz esošu simptomu)– 1 punkts;
- 3) ģimenes anamnēze par psoriāzi (pat tad, ja nav pašreiz esošu simptomu)– 1 punkts;
- 4) medicīniski apstiprināts daktilīts vai daktilīts anamnēzē – 1 punkts;
- 5) laika gaitā pieaugošs bojāto locītavu skaits (arī rentgenoloģisko simptomu novērtējums) – 1 punkts;
- 6) negatīvs reimatoīdais faktors– 1 punkts;
- 7) tipiski distrofiski nagu bojājumi (oniholīze, grubuļainība, un hiperkeratoze)–1 punkts.

Psoriātiskā artrīta diagnozes apstiprināšanai nepieciešami > 3 punkti.

6. Psoriāzes klīniskais raksturojums un blakus slimības

Ordinējot bioloģiskos medikamentus, jāveic psoriāzes pacientu blakus slimību un iespējamo riska faktoru novērtējums, lai nepasliktinātu pacientu vispārējo veselības stāvokli.

6.1. Vidēji smagi norisošas psoriāzes klīniskās prakses secinājumi

1. Slimība pārmaina dzīves kvalitāti.
2. Pacienti vēlas ārstēt slimību, jo terapija uzlabo dzīves kvalitāti.
3. Terapija ar minimālu risku bieži ir neērta pacienta ikdienai un ir laikietilpīga ar zemu kopējo klīnisko efektivitāti.
4. Nav atšķirību starp īslaicīgu un ilgstošu slimības uzlabojumu.

6.2. Smagi norisošas psoriāzes klīniskās prakses secinājumi

1. Slimība lielā mērā ietekmē dzīves kvalitāti.
2. Nav apmierinoša rezultāta, pielietojot terapiju ar minimālu risku.
3. Lai sasniegtu labu rezultātu (slimības simptomi izzūd vai kļūst minimāli) lietojot konvencionālo terapiju, bieži attīstās bīstamas blakusparādības.
4. Pacienti vēlas ārstēt slimību, jo terapijas rezultātā uzlabojas ādas stāvoklis.
5. Slimības lokalizācija ķermeņa daļās, kas pasliktina ārstēšanas iespējas un dzīves kvalitāti (seja, rokas, pirksti, pēdas, dzimumorgāni).
6. Slimības simptomi ievērojami pasliktina dzīves kvalitāti (sāpes, savilkuma sajūta, stipra nieze u.c.).
7. Artralģijas, psoriātiskais artrīts.

6.3. Psoriāzes blakus slimības (42; 43; 44; 46)

Ar psoriāzi saistītās vispārēja iekaisuma slimības:

aptaukošanās, metaboliskais sindroms, ateroskleroze, miokarda infarkts anamnēzē, arteriāla hipertensija, cukura diabēts un insulīna rezistence.

Ar psoriāzi saistītās, dzīvesveidu ietekmējošās slimības un faktori:

nemiers, depresija, suicidāls stāvoklis, smēķēšana, alkoholisms.

Orgānu blakusparādības, ko izraisijuši konvencionālie prepsoriātiskie līdzekļi un metodes:

nefrotoksicitāte, hepatotoksicitāte, nemelanomas tipa ādas audzēji.

Dermatologam, venerologam vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes slimniekiem, kuri saņem vai ir saņēmuši konvencionālo sistēmisko terapiju, jānoliedz vai jāapstiprina metaboliskais sindroms, kas var ietekmēt ārstēšanās gaitu un attīstīt blakusparādības (skat. 1.tabulu "Metaboliskā sindroma komponentes").

1.tabula. Metaboliskā sindroma komponentes (Amerikas Sirds slimību asociācija, 2008)*www.egl.lv

Kritērijs	Radītāji
Palielināts vidukļa apkārtmērs	Vīrieši: ≥ 102 cm; sievietes: ≥ 88 cm
Palielināts triglicerīdu saturs	> 150 mg/dl (< 2 mmol/L*)
Samazināts augsta blīvuma holesterīns	Vīrieši: < 40 mg/dl (≥ 1.1 mmol/L*); sievietes < 50 mg/dl (≥ 1.1 mmol/L*)
Paaugstināts asinsspiediens	$\geq 130/85$ mmHg
Palielināts glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā	≥ 100 mg/dl (< 6.1 mmol/L*)

Psoriāzes slimnieku blakusslimību un riska faktoru skrīnings, kas jāveic dermatologam, venerologam, lai izvairītos no blakusparādību attīstības tiek balstīts uz Amerikas Sirds slimību asociācijas ieteikumiem. Šāds skrīnings jāveic visiem psoriāzes slimniekiem, kuri saņem vai ir saņēmuši konvencionālo sistēmisko terapiju un tiek plānota bioloģisko medikamentu terapija (skat. 2.tabulu “Psoriāzes blakusslimību un riska faktoru skrīnings”).

2. tabula. Psoriāzes blakusslimību un riska faktoru skrīnings (Amerikas Sirds slimību asociācija, 2008) * www.egl.lv

Riska faktors	Rekomendācija
Asinsspiediens	Jāvērtē vismaz katrus 2 gadus; mērķis $< 120/80$ mmHg
Ķermeņa masas indekss	Jāvērtē vismaz katrus 2 gadus; mērķis < 25 kg/m ²
Vidukļa apkārtmērs	Jāvērtē vismaz katrus 2 gadus; mērķis:
	< 35 sievietēm
	< 40 vīriešiem
Pulss	Jāvērtē vismaz katrus 2 gadus
Seruma lipoproteīni vai kopējais un augsta blīvuma holesterīns tukšā dūšā	Jāvērtē vismaz katrus 5 gadus vai katrus 2 gadus, ja ir riska faktori– pozitīva ģimenes anamnēze, esošs cukura diabēts, smēķēšana
	Kopējais holesterīns= < 200 mg/dl (< 5.0 mmol/L*)
	Augsta blīvuma holesterīns= ≥ 50 mg/dl (≥ 1.2 mmol/L*)
Zema blīvuma holesterīns optimāli	< 100 mg/dl (< 3.0 mmol/L*)
	tuvu optimālam/virs optimālā: $100-129$ mg/dl (< 3.0 mmol/L*)
	robežskaitļi augstam: $160-189$ mg/dl (< 2.5 mmol/L*)
	robežskaitlis ļoti augstam: ≥ 190 mg/dl (< 1.8 mmol/L*)
Glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā	Jāvērtē vismaz katrus 5 gadus vai katrus 2 gadus, ja ir riska faktori; mērķis < 100 mg/dl (6.1 mmol/L*)

7. Sistēmiskās un kombinētās terapijas līdzekļu izvēle vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes ārstēšanā

Terapeitiskie nosacījumi un faktori, kas ietekmē vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes sistēmiskās un kombinētās terapijas līdzekļu izvēli, ir sekojoši:

- 1) slimnieka vecums: bērns, pusaudzis, pieaugušais vidējos gados, pieaugušais pēc 60 gadu vecuma;
- 2) psoriāzes klīniskā forma: vulgāra, palmāra un palmopustulāra, ģeneralizēta pustulāra, eritrodermiska vai psoriātiskais artrīts;
- 3) psoriātiskā bojājuma lokalizācija un izplatība: lokalizēts plaukstās un pēdās, galvas matainajā daļā, anoģenitālajā rajonā; diseminēti bojājuma perēkļi, bet bojājums <5 %; ģeneralizēti bojājuma perēkļi un bojājums > 30 %;
- 4) iepriekšējā ārstēšana: jonizējoša starojuma, sistēmisko glikokortikoīdu, PUVA, A ciklosporīna, metotreksāta u.c. terapija;
- 5) blakusslimības: metaboliskais sindroms, sirds-asinsvadu slimības, tuberkuloze, C un B hepatīts, cukura diabēts u.c.

Bioloģiskie medikamenti vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes pacientiem tiek izvēlēti gadījumos, kad citi konvencionālās sistēmiskās terapijas līdzekļi un fototerapija nav bijusi efektīva un attīstījušās blakusparādības, ko apstiprina arī literatūras dati. Bioloģisko medikamentu lietošanas izvēli vidēji smagas/smagas gaitas un/vai psoriātiskā artrīta gadījumā, pamatojoties uz publicētajiem klīnisko pētījumu datiem skat. 3.tabulā “Bioloģisko medikamentu lietošanas izvēles pamatotība psoriāzes un/vai psoriātiskā artrīta gadījumā, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem”.

3. tabula. Bioloģisko medikamentu lietošanas izvēles pamatotība psoriāzes un/vai psoriātiskā artrīta gadījumā, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem (33; 35; 38; 39; 40; 41)

Medikaments	Pierādījumu ticamības pakāpe (GE)	Pierādījumu līmenis (LE)	Atsauces
Adalimumabs	A1	1	38,39
Etanercepts	A1	1	38,39
Infliximabs	A1	1	38,39
Ustekinumabs	A1	1	40,41
Sekukinumabs	A1	1	33,35

Psoriāzes blakusslimību gadījumā, kur psoriāzes konvencionālās sistēmiskās terapijas līdzekļiem ir lietošanas ierobežojumi (MTX, ciklosporīns A, sintētiskie retinoīdi, PUVA), ir jāapsver bioloģisko medikamentu ilgstošas lietošanas iespēja (6; 41; 42; 43; 44; 45; 46).

8. Konvencionālās sistēmiskās terapijas līdzekļi un lietošanas nosacījumi pirms bioloģisko medikamentu uzsākšanas

8.1. Konvencionālās sistēmiskās terapijas līdzekļi

Psoriāzes ārstēšanā pielietojamie konvencionālās sistēmiskās terapijas līdzekļi:

- 1) Ciklosporīns A – 2,5–5 mg/kg/dienā;
- 2) Metotreksāts – vidēji 15 mg nedēļā (minimāli –7,5 mg nedēļā; maksimāli –25 mg nedēļā (*per os*, intramuskulāri, subkutāni);
- 3) Acitretīns – 25–50 mg/dienā;
- 4) šaura spektra ultravioletā starojuma B fototerapija (*NbUVB*);
- 5) fotoķīmijterapija (*PUVA*).

8.2. Lietošanas nosacījumi pirms bioloģisko medikamentu uzsākšanas (2; 17; 18; 19; 20; 21; 22)

Šāda veida (konvencionālai) ilgstošai terapijai vajadzīga ilglaicīga novērošana un šīs terapijas pārtraukšana nav vispārēja nepieciešamība. Taču, ja ir sasniegta stabila klīniskā remisija (*PGA* 1 vai 2) ar labu dzīves kvalitātes indeksu ilgākā laika posmā, piemēram, 1 gadu, jāapsver konvencionālās sistēmiskās terapijas pārtraukšana ar sekojošu rūpīgu dinamiskās novērošanas periodu.

Lēmumu pārtraukt konvencionālo sistēmisko terapiju pacientiem ar labi kontrolētu psoriāzi jāpamato ar:

- 1) pacienta izvēli;
- 2) individuālo riska faktoru klātbūtni, kuri ilgtermiņā var ietekmēt slimības norisi;
- 3) iepriekšējo slimības norisi un paasinājumu gadījumiem;
- 4) blakusslimību klātbūtni;
- 5) psoriātiskā artrīta klātbūtni;
- 6) slimības klīnisko variantu, klīnisko simptomu izteiktību un ietekmi uz dzīves kvalitāti;
- 7) iespējamiem un pieejamiem terapijas variantiem slimības recidīva gadījumā;
- 8) ārstēšanas veidu.

Slimības recidīvs ir iespējams 2–6 mēnešu laikā pēc konvencionālās sistēmiskās terapijas pārtraukšanas. Nav standarta kritēriju par konvencionālās sistēmiskās terapijas uzsākšanu pēc tās pārtraukuma. Ja slimības recidīvs nav smags, var lietot lokālo un fototerapiju. Ņemot vērā klīniskos apsvērumus, konvencionālo sistēmisko terapiju atsāk, ja ir straujš slimības recidīvs ar *PGA*> 2 un/vai *PASI*> 5 un/vai *DLQI*> 5.

Konvencionālā sistēmiskā terapija (izņemot metotreksātu) jāpārtrauc 4 nedēļas pirms bioloģisko medikamentu terapijas uzsākšanas.

9. Bioloģisko medikamentu raksturojums un terapeitiskie nosacījumi

Bioloģiskie medikamenti ir indicēti vidēji smagas un smagas gaitas (smaguma indekss–*PASI* > 10; ādas bojājuma laukums–*BSA* > 10 %) hroniskas psoriāzes ārstēšanai pacientiem, kuriem cita sistēmiskā terapija ar ciklosporīnu A, sintētiskiem retinoīdiem, metotreksātu un fototerapiju nav bijusi efektīva, ir kontrindicēta vai ir tās nepanesība.

Vadlīnijās minēto medikamentu etanercepta, infliksimaba, adalimumaba un ustekinumaba lietošanas efektivitātes pierādījumu līmenis ir **LE 1** (23). Sekukinumaba lietošanas efektivitātes pierādījumu līmenis ir **LE 1** (33, 35, 70, 71, 72).

9.1. Citokīna TNF- α blokatori

TNF- α ir liela nozīme psoriātiskā iekaisuma attīstībā. Šo citokīnu producē epidermas keratinocīti, dendrītiskās šūnas, Th1, Th17 un Th22 limfocīti. TNF- α pastiprina arī citu patogēno citokīnu ietekmi psoriātiskā bojājuma gadījumā.

9.1.1. Etanercepts (2; 5; 8; 23; 25; 26; 27; 63; 73; 74)

Etanercepts ir šķīstošs TNF- α receptors, kas saista un neitralizē TNF (citokīns, kam ir svarīga loma dažādu ar iekaisumu saistītu slimību attīstībā). Etanercepts kavē TNF- α aktivitāti, nomācot TNF piesaistīšanos pie tā receptoriem. Tā eliminācijas pusperiods ir 4–5 dienas. Vienlaikus var lietot ar kortikosteroīdiem, salicilātiem, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, citiem analgētiskiem līdzekļiem un metotreksātu.

Lietošana un devas.

1. Ieteicamā sākumdeva– 2 x 25 mg vai 2 x 50 mg reizi nedēļā.
2. Uzturošā deva– 2 x 25 mg reizi nedēļā, smagākos gadījumos –50 mg 2 reizes nedēļā 12 nedēļas, kam seko 25 mg 2 reizes nedēļā. Ārstēšanas kurss jāturpina atbilstoši indikācijām līdz 24 nedēļām.
3. Uzsākot terapiju, klīniskā uzlabošanās sagaidāma pēc 4–8 nedēļām, vēlākais– pēc 12 nedēļām.
4. Ampulā esošā sausā viela (25 mg vai 50 mg) tiek šķīdināta 1 ml fizioloģiskā šķīduma un injicēta subkutāni.

Absolūtās kontrindikācijas:

- sepse vai tās risks;
- aktīva tuberkuloze līdz ārstēšanās kursa beigām;
- latentā tuberkulozes infekcija, kontakts ar aktīvas tuberkulozes slimnieku un tuberkulozes seku pārmaiņas plaušās bez preventīvās ārstēšanās kursa;
- cita infekcija anamnēzē;
- dekompensēta sirds mazspēja;

- grūtniecība un barošana ar krūti.

Relatīvās kontrindikācijas:

- ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības;
- *varicella* vīrusa infekcija;
- akūts hepatīts;
- imūndeficīts;
- hematoloģiskas pārmaiņas;
- demielinizējoši procesi;
- vienlaicīga IL-1 antagonistu ordinēšana;
- vakcinācija ar dzīvām vakcīnām.

Terapeitiskie nosacījumi.

1. Etanercepts tiek ordinēts sākumterapijai vidēji smagas līdz smagas gaitas psoriāzes gadījumā, jo īpaši, ja citas psoriāzes ārstēšanas metodes nav sniegušas vēlamu rezultātu, ir slikti panesamas vai kontrindicētas.
2. Ja bez *psoriasis vulgaris* tiek diagnosticēts arī psoriātisks artrīts, etanercepta lietošana terapijā ir jo īpaši ieteicama.
3. Terapijas laikā jākontrolē: asins analīzes 1.–3. līdz 6.–8. mēnesim, ALAT, ASAT un urīna analīzes rādītāji.
4. Pacienti, kuriem ir labi klīniskie rezultāti, etanercepta terapiju var turpināt (saskaņā ar klīnisko pētījumu datiem – 2 gadus).
5. Etanercepta terapiju var pārtraukt bez atcelšanas sindroma riska.
6. Psoriāzes un artropātijas asociētos gadījumos tiek ieteikta kombinēta etanercepta un metotreksāta lietošana, lai paaugstinātu klīnisko efektivitāti.
7. Etanercepta terapiju var lietot bērniem smagas psoriāzes gadījumā no 6 gadu vecuma atbilstoši bioloģisko medikamentu lietošanas indikācijām (*PASI* un *BSA*). Terapiju uzsāk ar devu 0,8 mg/kg ķermeņa masas 1 x nedēļā un klīnisko atbildi izvērtē 3–4 x mēnesī. Ja ir laba klīniskā efektivitāte, terapiju pēc nepieciešamības var turpināt līdz 1 gadam.
8. Var apsvērt iespēju lietot etanerceptu ģeneralizētas pustulāras psoriāzes (Cumbuša), kā arī psoriātiskās eritrodermijas gadījumā.
9. Pirms plānotas ķirurģiskas operācijas etanercepta terapija jāpārtrauc 2 nedēļas iepriekš.

9.1.2. Infliksimabs (2; 5; 8; 23; 24; 26; 27; 73; 74)

Infliksimabs ir himēriska monoklonāla anti viela, kas darbojas pret TNF- α . Tam raksturīga augsta piesaistīšanās spēja un TNF- α specifiskums. Tā kavējošā, neitralizējošā un citotoksiskā aktivitāte novērš traucējumus psoriāzes patogēnētiskajos mehānismos. Antagonizējot TNF- α un nomācot TNF- α ražojošās šūnas, infliksimabs samazina:

- adhēzijas molekulu ietekmi uz endotēlija šūnām un vaskulārās pārmaiņas, kas raksturīgas psoriāzei;
- iekaisumu veicinošo citokīnu atbrīvošanos no antigēnus prezentējošām šūnām un T šūnām;

- pavairoto un pārmainīto keratinocītu izplatīšanos;
- sinoviālo audu bojājumu rašanos.

Infliksimaba eliminācijas pusperiods ir 8–9,5 dienas. Tas no organisma pilnīgi izdalās 6 mēnešos. Nevēlama ir infliksimaba kombinācija ar anakinra (IL-1-R antagonists).

Lietošana un devas.

1. Ieteicamā sākumdeva– 5 mg/kg terapijas sākumā, 2. un 6. nedēļā.
2. Uzturošā deva– 5 mg/kg ar 8 nedēļu intervālu.
3. Uzsākot terapiju, klīniskā uzlabošanās sagaidāma pēc 1–2 nedēļām. Terapija pēc 12 nedēļām tiek turpināta, ja efekts ir labs.
4. Ievada intravenozi 2 stundu laikā. Pacienta uzraudzība jāveic arī 2 stundas pēc infūzijas. Pagarinot intervālu starp injekcijām, antivielu veidošanās pret infliksimabu palielinās.

Absolūtās kontrindikācijas:

- sirds mazspēja (*NYHA III–IV*);
- aktīva tuberkuloze līdz ārstēšanās kursa beigām;
- latentā tuberkulozes infekcija, kontakts ar aktīvas tuberkulozes slimnieku un tuberkulozes seku pārmaiņas plaušās bez preventīvās ārstēšanas kursa;
- grūtniecība un barošana ar krūti.

Relatīvās kontrindikācijas:

- malignitāte un limfoproliferatīvas slimības;
- demielinizējoši procesi;
- vakcinācija ar dzīvām vakcīnām.

Terapeitiskie nosacījumi.

1. Infliksimabu ordinē terapijas uzsākšanai vidēji smagas līdz smagas gaitas psoriāzes, kā arī citu smagu psoriāzes formu (eritrodermijas vai pustulārās psoriāzes) gadījumā, jo īpaši, ja ar citiem terapijas veidiem nav sasniegts stabils klīniskais efekts.
2. Ja papildus *psoriasis vulgaris* tiek diagnosticēts arī psoriātiskais artrīts, infliksimaba lietošana terapijā ir sevišķi ieteicama.
3. Terapijas laikā jākontrolē: leikocīti, eritrocīti, trombocīti, aknu funkcijas rādītāji, klīniskās infekcijas pazīmes.
4. Terapiju ar infliksimabu var pārtraukt pēc nepieciešamības bez atcelšanas sindroma riska.
5. Psoriāzes un artropātijas asociētos gadījumos ieteikums lietot kombinētā terapijā ar metotreksātu, paaugstinot klīnisko efektivitāti, kā arī samazinot antivielu veidošanos pret infliksimabu.
6. Var apsvērt infliksimaba lietošanas iespēju ģeneralizētas pustulārās psoriāzes (Cumbuša) gadījumā, kā arī psoriātiskās eritrodermijas gadījumā.
7. Pirms plānotas ķirurģiskas operācijas infliksimaba terapija jāpārtrauc 4 līdz 6 nedēļas iepriekš.

9.1.3. Adalimumabs (2; 5; 8; 23; 27; 28; 45; 52; 73;74)

Adalimumabs ir cilvēka imūnglobulīna G1(IgG1) rekombinēta monoklonāla anti viela. To veido 1330 aminoskābes. Adalimumabs sastāv no cilvēka aminoskābju vieglo un smago ķēžu mainīgajiem reģioniem. Tas saistās tieši ar TNF un neitralizē TNF funkciju, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas receptoriem. Tādā veidā tiek kavēta iekaisuma attīstība psoriāzes gadījumā ādā un locītavās. Adalimumabs modulē bioloģiskās reakcijas, ko izraisa vai regulē TNF.

Lietošana un devas.

1. Terapiju uzsāk, subkutāni injicējot adalimumabu 80 mg pirmajā nedēļā, pēc tam 40 mg subkutāni katrā otrajā nedēļā.
2. Klīniskā efektivitāte tiek sasniegta pēc 12 nedēļām.

Kontrindikācijas:

- aktīva tuberkuloze līdz ārstēšanas kursa beigām;
- latentā tuberkulozes infekcija, kontakts ar aktīvas tuberkulozes slimnieku un tuberkulozes seku pārmaiņas plaušās bez preventīvās ārstēšanas kursa;
- cita smaga infekcija;
- oportūnistiskas infekcijas;
- vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja;
- grūtniecība un barošana ar krūti.

Terapeitiskie nosacījumi.

1. Adalimumabs tiek ordinēts vidējas līdz smagas gaitas psoriāzes un psoriātiskā artrīta gadījumā, kad cita prepsoriātiskā sistēmiskā terapija (MTX, PUVA, ciklosporīns A) nav bijusi efektīva, ir kontrindicēta vai attīstījušās blaknes.
2. Pēc terapijas uzsākšanas katru mēnesi ir jākontrolē asins analīzes, ALAT un ASAT jākontrolē ik pēc 3 mēnešiem.
3. Terapiju ar adalimumabu var pārtraukt pēc nepieciešamības bez atcelšanas sindroma riska.
4. Psoriāzes un artropātijas asociētos gadījumos ieteikums lietot kombinētā terapijā ar metotreksātu, lai paaugstinātu klīnisko efektivitāti.
5. Pirms plānotas ķirurģiskas operācijas adalimumaba terapija jāpārtrauc 6 līdz 8 nedēļas iepriekš.

9.2. Anti IL-12 un IL-23 citokīnu terapijas līdzekļi

IL-12 un IL-23 ir heterodimēriski citokīni, ko izdala aktivizētas antigēnus prezentējošas šūnas, piemēram, makrofāgi un dendrītiskās šūnas. Šie citokīni aktivizē Th1 un Th17 šūnas. IL-12 un IL-23 piedalās imūnsistēmas darbībā, veicinot dabisko galētājšūnu aktivizēšanu un CD4+ T šūnu diferencēšanos un aktivizēšanu. Psoriāzes gadījumā notiek patoloģiska IL-12 un IL-23 regulācija.

9.2.1. Ustekinumabs (2; 5; 8; 23; 29; 30; 31; 32; 59; 74)

Ustekinumabs ir himēriskā monoklonāla antivielā, kas ietekmē interleikīnus IL-12 un IL-23. Tas ir veidots, lai piesaistītos olbaltumvielām IL12 un IL23 p40, kas ir šajos divos imūnsistēmas citokīnos (signālmolekulās). Šie citokīni ir iesaistīti psoriāzes patoģenētiskajos procesos. Bloķējot to darbību, ustekinumabs samazina imūnsistēmas aktivitāti (novērš intracelulāro signalizēšanu un citokīnu sekvenēšanos) un slimības simptomus. Ustekinumabs nomāc cilvēka IL-12 un IL-23 bioloģisko darbību, novēršot šo citokīnu piesaistīšanos to IL-12Rβ1 receptoru proteīnam, kas izdalīts uz imūnsistēmas šūnu virsmas. Tas nevar saistīties ar IL-12 vai IL-23, kas jau piesaistījušies pie IL-12Rβ1 šūnas virsmas receptoriem, tādējādi nespējot veicināt komplementa un antivielu pastarpināto receptorus saturošās šūnas citotoksiskumu.

Lietošana un devas.

1. Ieteicamā sākumdeva– terapiju uzsāk ar ustekinumabu 45 mg subkutāni, pēc tam šo devu atkārti 4.nedēļā.
2. Turpmāk ik pēc 12 nedēļām subkutāni injicē 45 mg ustekinumaba.
3. Pacientiem, kuru ķermeņa masa > 100 kg, terapiju uzsāk, ievadot subkutāni 90 mg, pēc tam 4. nedēļā un turpmāk ik pēc 12 nedēļām ievada 90 mg devu.
4. Uzsākot terapiju, klīniskais efekts sagaidāms 12. nedēļā (pēc 2 injekcijām).

Absolūtās kontrindikācijas:

- pastiprināta jutība pret ustekinumabu vai jebkuru tā palīgvielu, tas ir, saharozi, L- histidīnu, L-histidīna monohlorīda monohidrātu, polisorbātu 80, ūdeni injekcijām;
- ustekinumabu nedrīkst ievadīt pacientiem ar klīniski nozīmīgu infekciju.

Relatīvās kontrindikācijas:

- infekcijas;
- tuberkuloze;
- ļaundabīgi audzēji;
- pastiprinātas jutības reakcijas;
- vienlaikus veikta imūnsupresīva terapija;
- aknu un nieru mazspēja;
- grūtniecība un barošana ar krūti;
- vakcinācija ar dzīvām vakcīnām.

Terapeitiskie nosacījumi.

1. Ustekinumabs ir indicēts vidēji smagas vai smagas infīlratīvi papulozas psoriāzes gadījumā, kad iepriekšēja cita veida sistēmiskā terapija, tai skaitā ciklosporīns A, MTX vai PUVA nav bijusi efektīva vai kontrindicēta, vai ir tās nepanesība.
2. Terapijas laikā katrā pacienta vizītē ir jāveic infekcijas izslēgšana.
3. 1.–3. līdz 6.–8. mēnesim jākontrolē asins analīzes, ALAT, ASAT un urīna analīzes rādītāji.

4. Ieteikums lietot šo medikamentu, ja terapija ar anti-TNF antagonistiem nav bijusi veiksmīga.

9.3. Interleikīna 17A inhibitori

9.3.1. Sekukinumabs (5; 6;7; 23; 33 - 37; 70 -72)

Sekukinumabs ir pilnībā cilvēku izcelsmes IgG/k monoklonāla anti viela, kas selektīvi saistās ar iekaisumu veicinošo citokīnu interleikīnu 17A (IL-17A) un to neitralizē. Sekukinumabs iedarbojas uz IL-17A un nomāc tā mijiedarbību ar IL-17 receptoru, kas atrodas uz dažāda veida šūnām, tai skaitā uz keratinocītiem. Rezultātā sekukinumabs nomāc iekaisumu veicinošo citokīnu, hemokīnu un audu bojājumu izraisošo mediatoru atbrīvošanos, kā arī vājina IL-17A pastarpināto ietekmi uz autoimūno un iekaisīgo slimības mehānismu. Ādā tiek sasniegts klīniski nozīmīgs sekukinumaba līmenis un samazinās vietējo iekaisuma marķieru daudzums. Tiešas sekukinumaba lietošanas sekas ir psoriāzei raksturīgās eritēmas, ādas sabiezējuma un zvīņošanās samazināšanās. Eksperimentālos un klīniskos pētījumos pierādīts, ka IL-17 darbojas kā galvenais iekaisumu veicinošais citokīns, stimulējot keratinocītus secernēt citokīnus, hemokīnus un citus iekaisuma mediatorus, kuri piesaista iekaisuma šūnas un nosaka slimības klīniskās izpausmes. Svarīgākie ieguvumi, lietojot selektīvos IL-17 inhibitorus, saistāmi ar augstāku efektivitāti bioloģisko prepsoriāzes medikamentu vidū, vienlaikus nodrošinot *PASI* atbildes reakcijas sasniegšanu 80 % gadījumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums.

Sekukinumaba klīniskā efektivitāte un drošums ir vērtēts 5 randomizētos, dubulmaskētos, *placebo* kontrolētos III fāzes pētījumos (*FEATURE* (33), *ERASURE* un *FIXTURE* (35), *CLEAR*(71), *JUNCTURE* (72)) pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi, kuriem bija piemērota fototerapija vai konvencionālā sistēmiskā terapija. Sekukinumaba 150 mg un 300 mg devu efektivitāte un drošums tika vērtēts, salīdzinot ar *placebo* vai etanerceptu (35) vai ustekinumabu (71). Turklāt randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru pētījumā *SCULPTURE* tika vērtēta ilgstoša terapija, salīdzinot ar atkārtotu ārstēšanu pēc nepieciešamības.

Lietošana un devas.

1. Ieteicamā sākumdeva ir 300 mg sekukinumaba subkutānas injekcijas veidā, uzsākot terapiju 1., 2. un 3. nedēļā, pēc tam –no 4. nedēļas ik pēc mēneša.
2. Katra 300 mg deva jāievada divu 150 mg subkutānu injekciju veidā.
3. 50 % *PASI* samazinājums sagaidāms pēc 3. ārstēšanas nedēļas.
4. Devu pielāgošana atkarībā no ķermeņa masas nav nepieciešama.

Absolūtās kontraindikācijas:

- smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret aktīvo vielu vai šādām palīgvielām: trehalozes dihidrātu, L-histidīna hidrohlorīda monohidrātu, L-metionīnu, polisorbātu un ūdeni injekcijām;

- klīniski nozīmīga, aktīva infekcija (piemēram, aktīva tuberkuloze).

Relatīvās kontrindikācijas:

- hroniskas un recidivējošas infekcijas;
- Krons slimība;
- pastiprinātas jutības reakcijas;
- vienlaicīga dzīvu vakcīnu lietošana.

Blakusparādības:

- augšējo elpceļu infekcijas;
- mutes kandidoze un herpes;
- šķidra vēdera izeja;
- nātrene.

Terapeitiskie nosacījumi.

1. Sekukinumabs ir indicēts vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir piemērota sistēmiskā terapija.
2. Līdz šim klīniskos pētījumos nav vērtēta sekukinumaba citas imūnsupresīvas sistēmiskās terapijas (arī bioloģiskas izcelsmes), kā arī fototerapijas vienlaicīga lietošana. Taču literatūras avotos ir atsevišķi ziņojumi par to, ka labu klīnisko efektivitāti var sasniegt pēc iepriekšējas citu bioloģiskas izcelsmes medikamentu lietošanas.
3. Iesakāms lietot psoriāzes gadījumos, kad ir plaukstu, pēdu ādas un nagu psoriātiski bojājumi.
4. Iesakāms lietot šo medikamentu psoriātiska artrīta gadījumos, ja terapija ar anti-TNF antagonistiem nav bijusi veiksmīga.
5. Sekukinumabs saglabā savu terapeitisko efektivitāti arī pacientiem ar palielinātu ķermeņa masu vai tā pieaugumu terapijas laikā (salīdzinot ar etanerceptu), sasniedzot noturīgus *PASI 75* rezultātus.

10. Kontrindikācijas un blakusparādības bioloģisko medikamentu lietošanā

Vadlīniju izstrādes darba grupa, pamatojoties uz pieejamajiem literatūras avotiem (2; 5; 8; 23; 70), ir izstrādājusi kopsavilkumus par kontrindikācijām un blakusparādībām bioloģisko medikamentu lietošanā.

Kopsavilkums par galvenajām absolūtajām kontrindikācijām:

- 1) grūtniecība, barošana ar krūti;
- 2) aktīvas hroniskas infekcijas (tostarp tuberkuloze un hronisks B vīrushepatīts);
- 3) sirds mazspēja (saskaņā ar *NYHA–New York Heart Association* – klasifikācijas III vai IV klasi);
- 4) paaugstināta jutība pret jebkuru medikamenta sastāvdaļu.

Kopsavilkums par galvenajām relatīvajām kontrindikācijām:

- 1) lielu devu ilgstoša *PUVA* terapija (> 200x) (jo īpaši pēc ciklosporīna A lietošanas);
- 2) šaura spektra UVB terapija (> 350x);
- 3) HIV infekcija;
- 4) B vīrushepatīts;
- 5) sirds mazspēja (saskaņā ar *NYHA* klasifikāciju – I vai II klase);
- 6) demielinizācijas slimība;
- 7) ļaundabīgi procesi vai limfmezglu proliferatīvie traucējumi;
- 8) plānota vakcinācija (kas satur novājinātus aģentus– dzīvās vakcīnas).

Kopsavilkums par biežākajām blakusparādībām:

- 1) reakcija injekcijas vietā, infekcijas (augšējo elpošanas ceļu infekcijas, bronhīts, ādas infekcijas);
- 2) ādas kairinājums, izsitumi, nieze;
- 3) galvassāpes;
- 4) infūzijas reakcija (intravenozi ievadāmiem medikamentiem).

11. Vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes dinamiskā novērošana

Vadlīniju izstrādes darba grupa, pamatojoties uz pieejamajiem literatūras avotiem, ir izstrādājusi dinamiskās novērošanas nosacījumus, lietojot bioloģiskos medikamentus psoriāzes ārstēšanā, kā arī nepieciešamo klīniski laboratorisko izmeklējumu klāstu pirms bioloģisko medikamentu terapijas uzsākšanas.

11.1. Klīniski laboratoriskie izmeklējumi pirms bioloģisko medikamentu uzsākšanas (2; 5; 8; 23; 44; 46; 73; 74)

Klīniski laboratoriskos izmeklējumus pirms bioloģisko medikamentu uzsākšanas veic, kā arī organizē un kontrolē nosūtījumus pie ģimenes (vispārējās prakses) ārsta un ārstiem speciālistiem dermatologs, venerologs.

1. Āda: *PASI* un *BSA*, *DLQI*.
2. Locītavu bojājums: *CASPAR*.
3. Paredzamās terapijas kontrindikāciju un/vai medikamentu izraisītas toksicitātes attīstības riska identifikācija (anamnēze, simptomu iztaujāšana, fizikālā izmeklēšana (āda, ādas derivāti, dziedzeri, gļotādas, limfmezgli un parenhimatozo orgānu novērtējums).
4. Kardiovaskulāra izmeklēšana (ģimenes (vispārējās prakses) ārsts, kardiologs).
5. Neiroloģiska izmeklēšana (ģimenes (vispārējās prakses) ārsts, neirologs, galvenokārt demielinizācijas procesu izslēgšanai).
6. Infekcijas kontrole (jāapsver tuberkulozes riska faktori, seksuālā anamnēze, intravenozo narkotiku lietošana, asins pārļiešana anamnēzē, hroniskas infekcijas anamnēzē vai to klātbūtne).
7. Malignitātes kontrole (ģimenes (vispārējās prakses) ārsts, skrīninga programmas, ginekoloģiska izmeklēšana, ja anamnēzē ir cervikāla displāzija, anamnēze par bijušām un esošām malignām slimībām).
8. Latentās tuberkulozes infekcijas novērtējums (ģimenes (vispārējās prakses) ārsts, pneimologs –*Mantoux* intrakutānā tuberkulīna raudze (pieaugušajiem- divpakāpju), IFN- γ izdales tests).
9. Pilna asins aina un bioķīmiskās raudzes (kreatinīns, *urea*, elektrolīti, aknu funkcionālie testi, antiHAVIgG, antiHBc, antiHBs, HBsAg, antiHCV, HIV, antinukleārās antivielas, divspirāļu antinukleārās DNS antivielas).
10. Urīna analīze.
11. Urīna grūtniecības tests.
12. Plaušu rentgenogramma.
13. Pirms terapijas uzsākšanas vēlama infektologa konsultācija attiecībā uz infekciju profilakses pasākumu nepieciešamību.

11.2. Klīniski laboratoriskie izmeklējumi bioloģisko medikamentu lietošanas laikā (5; 8; 23; 43; 44; 74).

Dinamiskās novērošanas nosacījumus veic, kā arī organizē un kontrolē nosūtījumus pie ģimenes (vispārējās prakses) ārsta un ārstiem speciālistiem dermatologs, venerologs.

1. *PASI*, *BSA*, *CASPAR*–1 reizi mēnesī.
2. *DLQI*– pēc 6 mēnešiem.
3. Kontrindikācijas un medikamentu toksicitāte– ar 3 līdz 6 mēnešu intervālu.
4. Kardiovaskulārais klīniskais novērtējums– ar 3 līdz 6 mēnešu intervālu.
5. Neiroloģiskais novērtējums– ar 3 līdz 6 mēnešu intervālu.
6. Infekcijas risks– ar 3 līdz 6 mēnešu intervālu.
7. Malignitāte– ar 3 līdz 6 mēnešu intervālu.
8. Latentās tuberkulozes infekcijas novērtējums– 1 reizi gadā.
9. Pilna asins aina– 1x mēnesī 3 mēnešus, tad katrus 6 mēnešus.
10. Kreatinīns, *urea*, elektrolīti– 1x mēnesī 3 mēnešus, tad katrus 6 mēnešus.
11. ALAT, ASAT, Bi, GGT, SF– 1x mēnesī 3 mēnešus, tad katrus 6 mēnešus.
12. B un C hepatīts, HIV– pēc vajadzības.
13. Antinukleārās antivielas, ja attīstās autoimunitātes simptomi vai izmainīti aknu funkcionālie testi.
14. Urīna analīze– pēc vajadzības.
15. Urīna grūtniecības tests– periodiski.
16. Plaušu rentgenogramma– ja ir klīniskas indikācijas.

12. Latenta tuberkulozes infekcija un bioloģiskie medikamenti

Ja tiek atklāta latentā tuberkulozes infekcija vai ir aizdomas par tās klātbūtni, pirms bioloģisko medikamentu lietošanas pacients tiek nosūtīts pie ģimenes (vispārējās prakses) ārsta vai pneimonologa diagnozes precizēšanai un iespējamai specifiskai ārstēšanai. Nosūtot pie pneimonologa, dermatologam, venerologam jānorāda konkrēta norāde- izmeklēt uz tuberkulozi vai latentu tuberkulozes infekciju pirms bioloģisko medikamentu uzsākšanas.

Ja tiek atklāta latentā tuberkulozes infekcija un iepriekš pacients nav saņēmis preventīvās ārstēšanas kursu, tas ir jāuzsāk vismaz 4 nedēļas pirms TNF- alfa inhibitoru nozīmēšanas un jāturpina līdz 9 mēnešiem. Psoriāzes terapiju uzsāk atbilstoši konkrētā bioloģiskā medikamenta zāļu aprakstam.

Ja latentā tuberkulozes infekcija tiek atklāta bioloģisko medikamentu lietošanas laikā, terapija ir jāpārtrauc un pacients tiek nosūtīts pie pneimonologa. Pēc tuberkulozes ārstēšanas var apsvērt iespēju atsākt psoriāzes terapiju ar bioloģiskiem medikamentiem. (47; 48; 49; 73; 74)

13. Pāreja no konvencionālās sistēmiskās terapijas uz bioloģiskiem medikamentiem

Vadlīniju izstrādes darba grupa, pamatojoties uz pieejamajiem literatūras avotiem (18; 50; 51; 60), ir izstrādājusi ieteikumus pārejai no konvencionālās sistēmiskās terapijas uz bioloģiskiem medikamentiem psoriāzes ārstēšanā.

1. Konvencionālo sistēmisko terapiju var pievienot bioloģisko medikamentu monoterapijai, lai uzlabotu klīnisko efektivitāti, optimizētu risku profilu, mazinātu imūnās sistēmas nomākuma risku (ar metotreksātu) un pagarinātu ilgstošu remisiju (18, 50) (**LE 1**).
2. TNF-antagonistiem kombinācija ar metotreksātu (5–15 mg/nedēļā) ir droša un uzlabo terapijas kursa ilgstošu klīnisko efektivitāti (18, 51) (**LE 2**).
3. Bioloģisko medikamentu kombinācija ar ciklosporīnu A nav iesakāma drošuma profila dēļ, jo var palielināt toksicitāti un ierosināt kancerogenitāti (18) (**LE 5**).
4. Etanercepta kombinācija devā 25 mg/nedēļā ar acitrefīnu ir vienāda klīniskā efektivitāte ar etanerceptu monoterapijā 2x 25 mg/nedēļā. Acitretīna kombinācija ar etanercepta zemākajām devām 25 mg/nedēļā ir droša un ir salīdzināma ar monoterapiju (18) (**LE 3**).
5. Adalimumaba kombinācija ar acitrefīnu ir apsverama (18) (**LE 4**).
6. Metotreksāta un ustekinumaba terapijas kombināciju var lietot, bet ir maz datu par drošumu un efektivitāti (18) (**LE 5**).
7. Pašreiz nav pieejami publicēti dati par acitretīna kombināciju ar infliksimabu vai ustekinumabu, taču sagaidāma klīniskās efektivitātes palielināšanās (18, 60) (**LE 5**).
8. Kombinētās terapijas laikā jāseko visiem laboratoriskiem rādītājiem, kā paredzēts medikamentu monoterapijā.
9. Ņemot vērā klīniskos apsvērumus, laboratorisko rādītāju pārbaudes intervāliem jābūt atbilstošiem katra medikamenta noteiktajiem monitorēšanas kritērijiem.
10. Ja sagaidāma sinerģiska toksicitāte, laboratorisko rādītāju kontroles intervāls ir jāsamazina, kā arī var pievienot jaunus parametrus uzraudzībai.
11. Konvencionālā sistēmiskā terapija ir pievienojama ārstēšanas kursa sākumā ar zemākajām ieteiktajām devām, piemēram, metotreksātu 5–10 mg/nedēļā.
12. Ja kombinācijas terapijas laikā nav sasniegts apmierinošs klīnisks rezultāts:
 - 1) jāoptimizē pašreizējā terapija, t.i., jāpaaugstina devas konvencionālās sistēmiskās terapijas līdzekļiem; jāpalielina bioloģisko medikamentu devas vai jāsaīsina bioloģisko medikamentu ārstēšanas intervāli;
 - 2) jāapsver iespēja pārejai no viena bioloģiskā medikamenta uz citu.

14. Pielāgota bioloģisko medikamentu terapija

Vadlīniju izstrādes darba grupa, pamatojoties uz pieejamajiem literatūras avotiem (18; 50; 53; 57), ir izstrādājusi ieteikumus pielāgotai bioloģisko medikamentu terapijai psoriāzes ārstēšanā.

1. Veiksmīgas uzturošās terapijas laikā ar bioloģiskajiem medikamentiem monoterapijā ir apsverama šo līdzekļu devas samazināšana līdz zemākai devai, kas nodrošina klīnisko efektivitāti. Taču ilgstošas lietošanas efektivitātes un drošuma dati ir pieejami tikai apstiprinātām lietošanas devām, un pastāv teorētisks risks, ka devu samazināšanas gadījumā pazemināsies arī klīniskā efektivitāte. Ir arī iespējamība, ka samazinātās bioloģisko medikamentu devas var paaugstināt medikamentu antivielu veidošanās risku (18, 50) (**LE 2**).
2. Bioloģisko medikamentu devu samazināšanas gadījumā zem ieteiktajām jāapsver kombinētas terapijas iespēja, t.i., metotreksāta un TNF-antagonistu lietošana (18) (**LE 5**).
3. Klīniskajā praksē var palielināt adalimumaba un etanercepta devas intervālu kamēr ir nemainīgi uzturoša klīniskā efektivitāte (18) (**LE 2**), (53) (**LE 5**).
4. Monoterapijā ar infliksimabu devas intervālu nevajadzētu palielināt virs vispārēji ieteiktā (18) (**LE 2**).
5. Infliksimaba devu var samazināt no 5 mg/kg ķermeņa masas minimāli uz 3 mg/kg ķermeņa masas, jo īpaši kombinētās terapijas gadījumos ar metotreksātu (18, 57) (**LE 5**).
6. Nav īpašas nozīmes palielināt ustekinumaba terapijas gadījumos injekciju intervālu virs 12 nedēļām, bet teorētiski pacientiem ar labu klīnisko atbildi deva varētu tikt samazināta no 90 mg uz 45 mg (18) (**LE 5**).

15. Bioloģisko medikamentu pārtraukšana un atkārtotas terapijas uzsākšana

Vadlīniju izstrādes darba grupa, pamatojoties uz pieejamajiem literatūras avotiem (18; 50; 54; 55; 56; 58), ir izstrādājusi ieteikumus bioloģisko medikamentu lietošanas pārtraukšanas un atkārtotas uzsākšanas terapijai psoriāzes ārstēšanā.

1. Bioloģisko medikamentu lietošanas pārtraukšana nav vispārēji ieteikta. Pacientiem ar vidēji smagu un smagu psoriāzi un nozīmīgiem ārstēšanas pārtraukumiem ir grūti sasniegt klīnisko efektivitāti bez recidīva riska vai ietekmi uz sekojošu atkārtotu bioloģisko medikamentu terapiju; bioloģiskos medikamentus vajadzētu vispārēji ordinēt lietošanai ilgstošā nepārtrauktā ārstēšanas režīmā (18, 50) (**LE 2**).
2. Tomēr gadījumos, kad ir sasniegta ievērojama klīniskā uzlabošanās vai izveseļošanās ar labu dzīves kvalitātes indeksu ilgākā laika posmā, piemēram, minimāli vienu gadu, bioloģisko medikamentu terapijas pārtraukšana ir apsverama ar sekojošu rūpīgu dinamiskās novērošanas periodu (18, 54) (**LE 3**).
3. Šādu bioloģisko medikamentu terapijas pārtraukšanu var apsvērt turpmāk minētajiem pacientiem:
 - 1) kuri paši to vēlas;
 - 2) kuru slimības anamnēzē ir slimības remisijas periodi un dežūrperēkli ādā;
 - 3) nav nozīmīgu blakus slimību;
 - 4) nav psoriātiskā artrīta;
 - 5) slimībai zema ietekme uz dzīves kvalitātes indeksu;
 - 6) nav slimības pasliktinājuma pēc iepriekšējas bioloģisko medikamentu devu samazināšanas vai izslēgšanas no šīs terapijas.
4. Tomēr, tā kā bioloģisko medikamentu terapija pārsvarā tiek ordinēta pacientiem, kuru slimības gaita ir smagāka un kuriem konvencionālā sistēmiskā terapija bijusi neefektīva, iepriekšējā punktā minētie kritēriji ir attiecināmi tikai uz nelielu pacientu daļu. Turklāt ārstēšanas pārtraukumi šādiem pacientiem var izraisīt to, ka atkārtoti uzsākta bioloģisko medikamentu terapija sekojoši var būt neefektīva.
5. Ir uzskats, ka intermitējoša bioloģiskā terapija var attīstīt bioloģisko medikamentu antivielu veidošanās risku.
6. Uzturošas bioloģisko medikamentu terapijas galvenais rezultāts ir klīniskās efektivitātes ievērojama paaugstināšanās ilgstoši, salīdzinot ar intermitējošo terapiju (18, 56) (**LE 2**).
7. Klīnisko pētījumu dati parāda to, ka no primāri klīniski efektīviem gadījumiem līdz 20 % ir pasliktināšanās, sasniedzot *PASI* uzlabošanos par 75 pēc pirmās atkārtotas identiskas bioloģiskās monoterapijas uzsākšanas. Šāds efektivitātes zudums var būt lielāks intermitējošas terapijas gadījumos (18, 55) (**LE 3**).

8. Pacientiem, kuri saņēmuši bioloģisko terapiju, ir lielāka iespējamība slimības recidīvam dažu mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas. Šajos gadījumos ļoti svarīga ir rūpīga dinamiskā novērošana un riska faktoru kontrole (18, 58) (**LE 2**).
9. Gadījumos, kad bioloģiskā terapija tiek pārtraukta vai uzsākta no jauna, sākuma devai jābūt kā atkārtotai bioloģiskā medikamenta uzsākšanas devai, izņemot infliksimabu, jo ir paaugstināts infūzijas reakcijas risks.

16. Pāreja no viena bioloģiskā medikamenta uz citu bioloģisko medikamentu

Vadlīniju izstrādes darba grupa, pamatojoties uz pieejamajiem literatūras avotiem (18; 50; 61; 62; 64; 65; 66; 67; 68; 69), ir izstrādājusi ieteikumus pārejai no viena bioloģiskā medikamenta uz citu bioloģisko medikamentu psoriāzes ārstēšanā.

1. Šāds terapijas veids, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, tiek ieteikts gadījumos, kad klīniskā uzlabošanās nesasniedz *PASI* par 50, salīdzinot ar sākotnējiem datiem.
2. Terapeitiskā pieeja klīniskās efektivitātes paaugstināšanai:
 - 1) adalimumaba lietošanas gadījumā deva jāpalielina no 40 mg katru otro nedēļu uz 40 mg nedēļā;
 - 2) etanercepta lietošanas gadījumā deva jāpalielina no 50 mg/nedēļā uz 2x 50 mg/nedēļā;
 - 3) ustekinumaba lietošanas gadījumā pacientiem, kuriem ir daļēja klīniskā uzlabošanās, devu var palielināt no 45 mg uz 90 mg ar 12 nedēļu intervālu. Ja tas nav pietiekami, devu var palielināt uz 90 mg ar 8 nedēļu intervālu;
 - 4) infliksimaba lietošanas gadījumā devas intervālu saīsināšanu no katrām 8 nedēļām uz katrām 6 nedēļām ar 5 mg/kg var apsvērt, ja nav sekundāras uzlabošanās par 50 % no sākotnējās jeb primārās uzlabošanās. Atsevišķos gadījumos var apsvērt iespēju palielināt devu > 5 mg/kg;
 - 5) alternatīva iespēja ir apsvērt iespēju par kombinēto terapiju ar konvencionāliem sistēmiskās terapijas līdzekļiem.
3. Ja bioloģiskās terapijas uzsākšanas gala fāzē nav apmierinošas klīniskās efektivitātes, vai arī nav sekundāras klīniskās atbildes uz bioloģisko monoterapiju un iepriekšminētie nosacījumi ir apsvērti, ir ieteikums pārejai no viena bioloģiskā medikamenta uz citu.
4. Gadījumos, kad pāreja no viena bioloģiskā medikamenta uz otru ir nolemta klīniskās neefektivitātes dēļ, tā saucamais „washout” jeb gaidīšanas periods nav nepieciešams un nākamās devas lietošanu uzsāk laikā, kad paredzēta deva atbilstoši konkrētā medikamenta lietošanas uzsākšanas devai.
5. Ja pāreja nepieciešama drošības apsvērumu dēļ, ir vajadzīgs no ārstēšanas brīvs periods līdz izmainītie rādītāji ir normalizējušies vai stabilizējušies.

Piemēri pārejai uz citu bioloģisko medikamentu.

- **Pāreja no adalimumaba uz citu bioloģisko medikamentu.**
 1. Ordinē pirmo terapijas kursu ar etanerceptu, pārejot no adalimumaba terapijas tajā pat laikā, kad paredzēta nākamā medikamenta deva (parasti 2 nedēļas).
 2. Ordinē pirmo terapijas kursu ar infliksimabu, pārejot no adalimumaba terapijas tajā pat laikā, kad paredzēta nākamā medikamenta deva (parasti 2 nedēļas).

3. Ordinē pirmo terapijas kursu ar ustekinumabu, pārejot no adalimumaba terapijas tajā pat laikā, kad paredzēta nākamā medikamenta deva (parasti 2 nedēļas).

• **Pāreja no etanercepta uz citu bioloģisko medikamentu.**

1. Ordinē pirmo terapijas kursu ar adalimumabu, pārejot no etanercepta terapijas tajā pat laikā, kad paredzēta nākamā medikamenta deva (parasti 1 nedēļa).
2. Ordinē pirmo terapijas kursu ar infliksimabu, pārejot no etanercepta terapijas tajā pat laikā, kad paredzēta nākamā medikamenta deva (parasti 1 nedēļa).
3. Ordinē pirmo terapijas kursu ar ustekinumabu, pārejot no etanercepta terapijas tajā pat laikā, kad paredzēta nākamā medikamenta deva (parasti 1 nedēļa).

• **Pāreja no infliksimaba uz citu bioloģisko medikamentu.**

1. Pirmo terapijas kursa uzsākšanu ar adalimumabu, pārejot no infliksimaba terapijas, var apsvērt ne ātrāk kā 2 līdz 4 nedēļas pēc pēdējās infliksimaba devas, jo īpaši gadījumos, kad nav klīniskā rezultāta.
2. Pirmo terapijas kursa uzsākšanu ar etanerceptu, pārejot no infliksimaba terapijas, var apsvērt ne ātrāk kā 2 līdz 4 nedēļas pēc pēdējās infliksimaba devas, jo īpaši gadījumos, kad nav klīniskā rezultāta.
3. Pirmo terapijas kursa uzsākšanu ar ustekinumabu, pārejot no infliksimaba terapijas, var apsvērt ne ātrāk kā 2 līdz 4 nedēļas pēc pēdējās infliksimaba devas, jo īpaši gadījumos, kad nav klīniskā rezultāta.

Pirmā terapijas kursa uzsākšanu ar adalimumabu, etanerceptu vai infliksimabu, pārejot no ustekinumaba terapijas, var veikt 8 līdz 12 ārstēšanas nedēļā, bet ne ātrāk kā 2 līdz 4 nedēļas pēc bioloģiskā medikamenta sākuma devas lietošanas gadījumos, kad nav klīniskā rezultāta. Otra bioloģiskā medikamenta lietošanu var uzsākt ar noteiktu uzsākšanas un sekojošu uzturdevu. Pierādījumu līmenis (**LE**) pārejai no viena bioloģiskā medikamenta uz citu bioloģisko medikamentu apkopots 4.tabulā “Bioloģisko medikamentu pārejas terapijas pierādījumu līmenis”.

4.tabula. Bioloģisko medikamentu pārejas terapijas pierādījumu līmenis (18; 61; 62; 64; 65; 66; 67;68;69)

Medikamenti	Pierādījumu līmenis (LE)	Atsauce
Adalimumabs uz etanerceptu	3	18; 61; 62; 65
Adalimumabs uz infliksimabu	5	18
Adalimumabs uz ustekinumabu	4	18; 66
Etanercepts uz adalimumabu	3	18; 64
Etanercepts uz infliksimabu	3	18; 67
Etanercepts uz ustekinumabu	2	18; 66; 68
Infliksimabs uz adalimumabu	5	18
Infliksimabs uz etanerceptu	4	18; 69
Infliksimabs uz ustekinumabu	4	18; 66
Ustekinumabs uz adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu	5	18

17. Profilakse un vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes prognoze

Profilakse.

Psoriāzes profilaktiskiem pasākumiem jābūt vēršiem uz:

- 1) pārpūles mazināšanu;
- 2) izvairīšanos no intoksikācijas;
- 3) mazkustīga dzīvesveida korekciju;
- 4) hronisku slimību un infekcijas perēkļu sanācību;
- 5) neiroidokrīno traucējumu novēršanu;
- 6) dzīves kvalitātes uzlabošanu;
- 7) imūnsistēmas stiprināšanu.

Sekundāram imūnsistēmas vājumam ir tieša saikne ar bakteriālās infekcijas attīstīšanos un šā procesa pāreju par torpīdi vai latentī norisošiem infekcijas perēkļiem. Būtiska nozīme ir persistējošai vīrusu infekcijai, kuras klātbūtne ne tikai pastiprina imūnsistēmas nepietiekamību, bet arī aktivizē sensibilizāciju antigēnu klātbūtnē.

Plānojot psoriāzes recidīvu terapiju, jāņem vērā sezonālitate, izsitumu rašanās sākums, slimnieka konstitūcijas īpatnības, blakusslimības, endogēnās intoksikācijas pakāpe un imūnsistēmas stāvoklis. Jo īpaši svarīgi ir normalizēt pacienta neiropsihisko stāvokli, ārstēt blakusslimības.

Prognoze.

Psoriāzes izārstēšana ar pilnīgu remisiju iespējama slimniekiem ar viegli norisošu slimību, bet slimniekiem ar vidēji smagu psoriāzes gaitu slimības uzliesmojums var iestāties jau pēc dažiem mēnešiem. Neārstēta psoriātiskā artrīta gadījumā mēdz veidoties smagas locītavu deformācijas un locītavu funkcionāli traucējumi. Smagi un komplicēti norisošas slimības formas, jo īpaši eritrodermija, ievērojami pasliktina vispārējo stāvokli, rada pārmaiņas un funkcionālus traucējumus citos orgānos, kā arī var attīstīties kaheksija. Eksfoliatīva psoriātiskā eritrodermija var beigties letāli komplikāciju dēļ.

Literatūras avoti

1. Camisa C. Handbook of psoriasis. 2.ed. Oxford: Blackwell, 2004.
2. European S3- Guidelines in the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV, vol. 23, Suppl.2., 2009: 5-70.
3. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. Clin. Dermatol., 2007; 25:6: 563- 567.
4. Hartmane I. Psoriāze. Rīga, 2004. – 104 lpp.
5. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U. et al. S3- guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. (English version) J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2012; 10 (Suppl. 2): S1- S95.
6. Lynde C.W., Poulin Y., Vender R. et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. J. Am. Acad. Dermatol., 2014; 71 (1): 141-150.
7. Yamauchi P.S., Bagel J. Next- generation biologics in the management of plaque psoriasis: a literature review of IL- 17 inhibition. J. of Drugs in Dermatol., 2015; 14 (3): 244-250.
8. Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N. et al. British association of dermatologist's guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Br. J. Dermatol., 2009; 161: 987-1019.
9. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. NEJM, 2009; 361: 496-509.
10. Queiro R., Torre J.C., Gonzalez S. et al. HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis. J. Rheumatol., 2003;30(3): 505-507
11. Hartmane I., Mikažāns I. Papuloskvamozās dermatozes gaitas pārmaiņu vērtēšanas starptautiskās sistēmas. Latvijas Ārstu Žurnāls, 2000; 12: 30- 32.
12. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch. Dermatol. Res., 2011; 303: 1-10.
13. Paul C., Gourraud P.A., Bronsard V. et al. Evidence- based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. JEADV, 2010; 24, Suppl. 2: 2-9.
14. Puzenat E., Bronsard V., Prey S. et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. JEADV, 2010, vol.24, Suppl. 2: 10-16.
15. Finlay A.Y., Khan G.K. 1992, www.dermatology.or.uk
16. Prey S., Paul C., Bronsard V. et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. JEADV, 2010, vol. 24, Suppl. 2: 31-35.
17. Augustin M., Reich K., Glaeske G. et al. Co- morbidity and age- related prevalence of psoriasis: analysis of Health Insurance Data in Germany. Acta Derm. Venereol., 2010; 90: 147-151.
18. Mrowietz U., de Jong E.M.G.J., Kragballe K. et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate- to- severe plaque psoriasis. JEADV, 2014; 28: 438-453.
19. Prinsen C.A.C., de Korte J., Augustin M. et al. Measurement of health- related quality of life in dermatological research and practice: outcome of the EADV Taskforce on Quality of Life. JEADV, 2013; 27: 1195-1203.

20. Hagg D., Sundstrom A., Eriksson M. et al. Decision for biological treatment in real life is more strongly associated with Psoriasis Area and Severity Index (PASI) than with the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *JEADV*, 2015; 29: 452-456.
21. Mattei P.L., Corey K.C., Kimball A.B. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *JEADV*, 2014; 28: 333-337.
22. Palotai T., Szepietowski J.C., Pec J., Mikazans I. et al. A cross-sectional survey of disease severity, quality of life, and treatment patterns of biologically naive patients with psoriasis in Central and Eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2010;18(3):151-162.
23. Psoriāzes klīniskās vadlīnijas, 2013, Klīnisko vadlīniju datu bāze: www.vmnvd.gov.lv
24. Luber A.J., Cindy B.A., Tsui L. et al. Long- term durability and dose escalation patterns in infliximab therapy for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2014; 70: 525-532.
25. Paller A.S., Siegfried E.C., Langley R.G. et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *NEJM*, 2008; 17: 241-251
26. Schmitt J., Zhang Z., Wozel G et al. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate- to- severe psoriasis: meta- analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.*, 2008; 159 (3): 513-526.
27. Sterry W., Barker J., Boehncke W.H. et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br. J. Dermatol.*, 2004; 151 (Suppl. 69): 3-17.
28. Papp K., Crowley J., Ortonne J.P. et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br. J. Dermatol.*, 2011; 164: 434-441.
29. Reich K., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br. J. Dermatol.*, 2011; 164: 862-872.
30. Lebwohl M., Papp K., Han C. et al. Ustekinumab improves health- related quality of life in patients with moderate- to- severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br. J. Dermatol.*, 2010; 162: 137-146.
31. Kimball A.B., Papp K., Wasfi Y. et al. Long- term efficacy of ustekinumab in patients with moderate- to- severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *JEADV*, 2013, vol. 27; 1535-1545.
32. Lebwohl M., Leonardi C., Griffiths C.E.M. et al. Long- term safety experience of ustekinumab in patients with moderate- to- severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled phase 2 and 3 clinical trials. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012; 66; 731-741.
33. Blauvelt A., Prinz J.C., Gottlieb A.B. et al. Secukinumab administration by pre- filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br. J. Dermatol.*, 2015; 172: 484-493

34. Rich P., Sigurgeirsson B., Thaci D. et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate- to- severe plaque psoriasis: a randomized, double- blind, placebo- controlled, phase II regimen- finding study. *Br. J. Dermatol.*, 2013; 168: 402-411.
35. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in plaque psoriasis- results of two phase 3 trials. *NEJM*, 2014; 371 (4): 326- 338.
36. Sigurgeirsson B., Kircik L., Nemoto O., Mikazans I. et al. Secukinumab improves the signs and symptoms of moderate- to- severe plaque psoriasis in subjects with involvement of hands and/or feet: subanalysis of a randomized, double- blind, placebo- controlled, phase 2 dose- ranging study. *JEADV*, 2014, vol.28: 1127-1129.
37. Paul C., Reich K., Gottlieb A.B., et al. Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate- to- severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double- blind, placebo- controlled, regimen-finding phase 2 trial. *JEADV*, 2014, vol.28: 1670- 1675.
38. Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 58: 826-850.
39. Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 58: 851-864.
40. Menter A., Korman N.J., Elmetts C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case- based presentations and evidence- based conclusions. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011; 65: 173- 174
41. Gottlieb A.B., Kalb R.E., Blauvelt A. et al. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: results of a prospective, multicenter, open- label study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012; 67: 642- 650.
42. Gulliver W. Long- term prognosis in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2008; 159: 2- 9.
43. Kimball A.B., Gladman d., Gelfand J.M. et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 58: 1031-1042.
44. Van Luning P.P.M., Driessen R.J.B., Berends M.A.M. et al. Safety data with biologics for psoriasis in daily practice: 5- year data. *JEADV*, 2012, vol. 26: 283-291.
45. Poulin Y., Crowley J.J., Langley R. G. et al. Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate- to- severe chronic plaque psoriasis of the hands and/or feet: post hoc analysis of REACH. *JEADV*, 2014, vol. 28: 882-890.
46. Dauden E., Castaneda S., Suarez C. et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *JEADV*, 2013, vol. 27: 1387-1404.
47. Doherty S.D., van Voorhees A., Lebwohl M. et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 59: 209-217.

48. Perlmutter A., Mittal A., Menter A. et al. Tuberculosis and tumor necrosis factor- α inhibitor therapy: a report of these cases in patients with psoriasis. Comprehensive screening and therapeutic guidelines for clinicians. *Br. J. Dermatol.*, 2009; 160: 8-15.
49. Notes and Comments. *J. Am. ACAD. Dermatol.*, 2015; 72: 741-744.
50. Van Geel M.J., Mul K., de Jager M.E.A., van de Kerkhof P.C.M. et al. Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence- based update. *JEADV*, 2015, 29: 425-437.
51. Switching biologics for psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2010; 163: 667-669.
52. Vena G.A., Gallucio A., De S.C. et al. A multicenter open- label experience on the response of psoriasis to adalimumab and effect of dose escalation in non- responders: the Aphrodite Project. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2009; 22: 227-233.
53. Taniguchi T., Noda S., Takahashi N. et al. An observational, prospective study of montly adalimumab therapy for disease maintance in psoriasis patients: a possible new therapeutic option for good responders to the initial induction treatment. *JEADV*, 2013; 27: 1444-1447.
54. Siegfried E.C., Eichenfield L.F., Paller A.S. et al. Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 63: 769-774.
55. Papp K., Menter A., Poulin Y. et al. Long- term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *JEADV*, 2013; 27: 634-642.
56. Griffiths C.E.M., Luger T.A., Brault Y. et al. Retreatment in patients with psoriasis achieving response with etanercept after relapse due to treatment interruption: results from the CRYSTEL study. *JEADV*, 2015; 29: 468-473.
57. Foley P.A., Quirk C., Sullivan J.R. et al. Combining etanercept with traditional agents in the treatment of psoriasis: a review of the clinical evidence. *JEADV*, 2010; 24: 1135-1143.
58. Gordon K.B., Gottlieb A.B., Langely R.G. et al. Adalimumab retreatment successfully restores clinical response and health- related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis who undergo therapy interruption. *JEADV*, 2015; 29: 767-776.
59. Ruiz Salas V., Puig L., Alomar A. Ustekinumab in clinical practice: response depends on dose and previous treatment. *JEADV*, 2012; 26: 508- 513.
60. Barker J., Hoffmann M., Wozel G. et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate- to- severe plaque psoriasis: results of an open- label, active-controlled, randomized trial (RESTORE 1). *Br. J. Dermatol.*, 2011; 165: 1109-1117.
61. Bissonnette R., Bolduc C., Poulin Y. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 63: 228- 234.
62. Strober B.E., Poulin Y., Kerdel F.A. et al. Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open- label study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011; 64: 671-681.
63. Piaserico S., Cazzaniga S., Chimenti S. et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor- α inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare Registry. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2014; 70: 257- 262.

64. Lumig P.P.M., Lecluse L.L.A., Driessen R.J.B. et al. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *Br. J. Dermatol.*, 2010; 163: 838- 846.
65. Martyn- Simmons C.L., Green L., Ash L. et al. Adalimumab for psoriasis patients who are non- responders to etanercept: open- label prospective evaluation. *JEADV*, 2009; 23: 1394-1397.
66. Downs A.M. Observational case series on a group of patients with severe psoriasis who failed to respond to antitumor necrosis factor alpha biologics and switched to ustekinumab. *Br. J. Dermatol.*, 2010; 163: 433-434.
67. Haitz K.A., Kalb R.E. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007;57: 120-125.
68. Griffiths C.E., Strober B.E., van de Kerkhof P. et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate- to- severe psoriasis. *NEJM*, 2010; 362: 118-128.
69. Pitarch G., Sanchez- Carazo J.L., Mahiques L. et al. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology*, 2008; 216: 312-316.
70. Secukinumabs. Eiropas Zāļu aģentūra. <http://www.ema.europa.eu>
71. Thaci D., Blauvelt A., Reich K. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2015; doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013.
72. Paul C., Lacour J.P., Tedremets L. et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *JEADV*, 2015;29(6):1082-1090.
73. Tuberkulozes klīniskās vadlīnijas, 2015, Klīnisko vadlīniju datu bāze: www.vmnvd.gov.lv
74. Nast A., Gisondi P., Ormerod A.D. et al. European S3- guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris- update 2015- short version- EDF in cooperation with EADV and IPC. *JEADV*, 2015; 29: 2277- 2294.
75. Kane S.M.K., Ryder J.B., Johnson R.A. et al. Color atlas and synopsis of pediatric dermatology. McGraw-Hill, 2002.

Klīnisko vadlīniju

“Vidēji smagas un smagas gaitas psoriāzes
klīniskās vadlīnijas”
izstrādes darba grupas vadītāja

I. Hartmane
profesore

Rīgā, 2016.gada 18.aprīlī.

Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts

1.Vispārējās medicīniskās manipulācijas

Latvijā apstiprinātās vispārējo manipulāciju tehnoloģijas.

- 2.Asins ņemšana ar vēnas punkcijas palīdzību.
- 4.Injekcija ādā, zemādā, zem gļotādas, muskulī.
- 10. Medikamentu infūzija vēnā: 10.1. infūzijas uzlikšana ar intravenozo kanīli.

3.Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskās tehnoloģijas.

1.1.Imūnķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/IK 008; 010; 012; 047- 062; 111- 117; 147- 156; 374; 348; 349- 352; 363- 368; 426- 428; 460; 461; 511- 513; 524- 530; 532; 533; 581 (MT 08- 030).

1.2.Imūnķīmiskās izoseroloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/Iis 001; 002; 003; 004; 071; 079.

1.3.Imūnķīmiskās morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/Imo 37- 39.

1.4.Ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/Kim 006; 007; 008; 009; 010; 017; 018; 022- 030; 053; 054; 059; 066; 067; 080- 085; 087; 088; 090; 092; 097- 109; 112- 116; 119; 130; 132; 134; 136; 158; 167; 170- 174; 197- 202; 206- 210; 251 (MT 08- 034); (MT 08- 035).

1.5.Fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/FiK 023; 024; 026; 061- 064; 068; 069; 090; 091; 092.

1.6.Fizikālās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/Fiz 007; 008.

1.7.Morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/MOR 041; 042; 068; 069; 070.

4.Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi

Radioloģija.

14. Virspusēji novietotu struktūru ultrasonogrāfija.
25. Ekstremitāšu un to daļu uzņēmums.
32. Krūšu dobuma orgānu pārskata uzņēmums.

12.Dermatoloģijas un veneroloģijas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās dermatoloģijas un veneroloģijas medicīniskās tehnoloģijas.

- 1.Fotoķīmijterapijas (PUVA) pielietošana dermatoloģijā un veneroloģijā (MT 06-056).

Dermatoloģija.

Latvijā apstiprinātās dermatoloģijas tehnoloģijas.

- 1.Medikamentu aplikācijas ādas slimību pacientam.
- 2.UVB fototerapijas pielietošana dermatoloģijā (MT 06- 058).