

PAULA STRADIŅA
KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES
SLIMNĪCA

Hroniskas psoriāzes un tās fenotipu sistēmiskās terapijas klīniskās vadlīnijas

**Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas
vadlīniju izstrādes darba grupa**

**RĪGA
2021**

Vadlīniju izstrādātājs

Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) vadlīniju izstrādes darba grupa

Darba grupas vadītājs

Profesore Ilona Hartmane, dermatoloģe, veneroloģe; PSKUS, RSU

Darba grupa

Profesors Ingmārs Mikažāns, dermatologs, venerologs; PSKUS, RSU

Dr. med., docente Iveta Ivdra, dermatoloģe, veneroloģe; Rīgas 1. Slimnīcas Dermatoloģijas un STS klīnika, RSU,

Dr. Evija Ceriņa, dermatoloģe, veneroloģe; PSKUS

Dr. Vanda Bondare-Ansberga, dermatoloģe, veneroloģe; Rīgas 1. slimnīcas Dermatoloģijas un STS klīnika

Vadlīniju mērķis

Sniegt ieteikumus hroniskas psoriāzes un tās fenotipu diagnostikā, ārstēšanā ar sistēmiskiem medikamentiem un dinamiskā novērošanā atbilstoši mūsdienu medicīnas prasībām (psoriāzes uzlabošanās kā tīra vai gandrīz tīra āda; mērķis — PASI 90 un 100), tādējādi hroniskās psoriāzes slimniekiem nodrošinot labu dzīves kvalitāti, novēršot darb spēju zudumu un iekšējo orgānu komplikāciju attīstību kā rezultātu hroniskam organisma iekaisumam.

Vadlīniju uzdevumi

- Sniegt informāciju par hronisku psoriāzi un tās fenotipiem, ietverot slimības novitativās imūnpatogēnētiskās koncepcijas, klīnisko variantu (fenotipu) raksturojumu, slimības smaguma pakāpes un dzīves kvalitātes novērtējumu.
- Sniegt informāciju par psoriāzi un tās blakusslimībām, kas var ietekmēt sistēmisko medikamentu lietošanu.
- Sniegt informāciju par sistēmiskajiem medikamentiem, kurus lieto psoriāzes ārstēšanā, to patogēnētisko raksturojumu, lietošanas nosacījumus un informāciju par drošumu.
- Sniegt informāciju un sekmēt vienotu pieeju klīniski laboratoriskiem un instrumentāliem izmeklējumiem pirms sistēmisko medikamentu uzsākšanas un dinamiskās novērošanas laikā.
- Sniegt ieteikumus pārejai no konvencionālajiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem uz bioloģiskajiem medikamentiem psoriāzes gadījumā, ņemot vērā slimības fenotipu.
- Sniegt ieteikumus pielāgotai sistēmisko medikamentu terapijai un pārejai no viena sistēmiskā medikamenta uz citu, tostarp bioloģisko medikamentu, ņemot vērā psoriāzes fenotipu.
- Veicināt vienotu pieeju psoriāzes klīnisko simptomu, smaguma gaitas un ārstēšanas efektivitātes vērtējumam, psoriāzes terapijā lietojot konvencionālos sistēmiskos līdzekļus un bioloģiskās zāles.

- Veicināt stratēģijas “*treat to target*” (T2T — noteikta terapeitiska mērķa sasniegšana, PASI 90 un 100) izmantošanu ikdienas dermatoloģiskajā praksē, ārstējot hronisku psoriāzi ar sistēmiskiem medikamentiem, tostarp bioloģiskiem medikamentiem.

Paredzami vadlīniju lietotāji

Dermatologi, venerologi, ģimenes (vispārējās prakses) ārsti, attiecīgo specialitāšu ārsti - rezidenti.

Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

- **Medicīniskie:** psoriāzes pacientu ārstēšana un klīniskā novērošana atbilstoši mūsdienu medicīnas diagnostikas un ārstniecības iespējām un vajadzībām.
- **Sociālie:** nodrošināt pacientiem labu dzīves kvalitāti, ievērojami uzlabojot pacientu darbības un mazinot emocionālo spriedzi, kas radusies profesionālās, sadzīviskās 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

Sistēmisko medikamentu relatīvās un absolūtās kontrindikācijas, kā arī iespējamie blakusefekti ir aplūkoti 4. tabulā “Psoriāzes sistēmiskajā ārstēšanā lietoto medikamentu un metožu kopsavilkums” un 5. tabulā “Kopsavilkums par klīniskajiem novērtējumiem, kas saistīti ar psoriāzes ārstēšanai paredzētajiem pirmās un otrās izvēles sistēmiskajiem līdzekļiem un metodēm”.

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) ir pacienti visās vecuma grupās ar psoriāzi: **L40 — L40.0, L40.1, L40.2, L40.3, L40.4, L40.5, L40.8, L40.9:**

L40 *Zvīņēde (psoriasis)*

L40.0 *Psoriasis vulgaris*

Perēklainā psoriāze (*psoriasis en plaques*)

Monētveida psoriāze (*psoriasis nummularis*)

L40.1 Ģeneralizēta pustulozā psoriāze

Impetigoherpetiformis

Cumbuša (*Zumbusch*) slimība

L40.2 *Acrodermatitis continua*

L40.3 *Pustulosis palmaris et plantaris*

L40.4 Pilienveida psoriāze (*psoriasis ne 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. Vidēji smagas/smagas psoriāzes klīniskās vadlīnijas, 2016 <https://www.spkc.gov.lv/lv/registretas-2013gada/5178cc7540dc91.pdf>⁶
2. Amatore et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. JEADV, 2019; 33: 464-483²⁸
3. Nast A et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring. JEADV 2020, 34, 2461–2498
4. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. JEADV 2021, 35, 281–317
5. Nast A. et al. S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris (English version) J Dtsch Dermatol Ges, 2012; 10 (Suppl.2): S1-S95⁴²
6. Smith CH et al. British Association of dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. Br J Dermatol, 2020; 183: 628-637³³
7. Gisondi P. et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. JEADV, 2017; 31: 774-790³⁵
8. Van der Kraaij GE et al. Highlights of rge updated Dutch evedence- and consensus- based guideline on psoriasis. Br J Dermatol, 2019; 180: 31-42⁴³
9. Menter A. et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for rge management and treatment of psoriasis with biologics. JAAD, 2019; 80: 1029-1072 (37)
10. Elmets CA et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. JAAD, 2019; 80: 1073-1113³⁸
11. Kaushik SB et al. Psoriasis: which therapy for which patient. Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. JAAD, 2019; 80: 27-40³⁹
12. Kaushik SB et al. Psoriasis: which therapy for which patient. Focus on special populations and chronic infections. JAAD, 2019; 80: 43-53⁴⁰
13. 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: 438-453.⁴¹

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

Dažādu ieteikumu pierādījumu ticamības līmenis turpmākajā vadlīniju tekstā norādīts atbilstoši Ministru kabineta 2010. gada 25. maija noteikumu Nr. 469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” 5.9. punktam 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*):

A1 — metaanalīzes, kurās tika iekļauts vismaz viens randomizēts pētījums ar A2 pierādījumu ticamības pakāpi. Turklāt visu metaanalīzē iekļauto pētījumu rezultātiem ir jāapstiprina vienam otru;

A2 — 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**)⁵² 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);
6. izvēlēto literatūras avotu pierādījumu līmenis, no kurām šīs vadlīnijas adaptētas, ir norādīts 1. tabulā.:

1. tabula

Pierādījumu līmenis izvēlētajiem informācijas avotiem

Literatūras avots	Pierādījumu ticamības pakāpe (GE)	Pierādījumu līmenis (LE)
1. Vidēji smagas/smagas psoriāzes klīniskās vadlīnijas, 2016 https://www.spkc.gov.lv/lv/registretas-2013gada/5178cc7540dc91.pdf ⁶	A 1	1
2. Amatore et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. JEADV, 2019; 33: 464-483 ²⁸	A 1	1
3. Nast A et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring. JEADV 2020, 34, 2461–2498	A 1	1
4. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. JEADV 2021, 35, 281–317	A 1	1
5. Nast A. et al. S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris (English version) J Dtsch Dermatol Ges, 2012; 10 (Suppl.2): S1-S95 ⁴²	A 2	2

6.Smith CH et al. British Association of dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. Br J Dermatol, 2020; 183: 628-637 ³³	A 1	1
7.Gisondi P. et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. JEADV, 2017; 31: 774-790 ³⁵	A 1	2
8.Van der Kraaij GE et al. Highlights of the updated Dutch evidence- and consensus- based guideline on psoriasis. Br J Dermatol, 2019; 180: 31-42 ⁴³	A1	2
9.Menter A. et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. JAAD, 2019; 80: 1029-1072 (37)	A 1	1
10.Elmetz CA et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. JAAD, 2019; 80: 1073-1113 ³⁸	A 1	1
11.Kaushik SB et al. Psoriasis: which therapy for which patient. Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. JAAD, 2019; 80: 27-40 ³⁹	A 2	2
12.Kaushik SB et al. Psoriasis: which therapy for which patient. Focus on special populations and chronic infections. JAAD, 2019; 80: 43-53 ⁴⁰	A 2	2
13.Mrowietz U., de Jong E.M.G.J., Kragballe K. et al. A consensus report on appropriate treatment optimization	A 2	2

and transitioning in the management of moderate- to- severe plaque psoriasis. JEADV, 2014; 28: 438-453. ⁴¹		
---	--	--

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.....	9
Ievads	12
Psoriāzes etioloģiskie faktori	12
Psoriāzes imūnpatogēnēze	13
Psoriāzes fenotipiskie varianti	14
Psoriāzes gaitas smaguma un izteiktības pakāpes novērtēšana	15
Psoriāzes bojājuma laukuma un smaguma indekss (PASI)	15
Psoriāzes smaguma izvērtējums	16
Izrietoši no PASI:.....	16
Ārsta vispārējais novērtējums par pacienta ādas stāvokli (PGA)	16
Psoriāzes pacientu skarto nagu bojājumu novērtējuma indekss (NAPSI).....	18
Dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss (DLQI).....	18
Psoriātiskā artrīta diagnostiskie kritēriji (CASPAR sistēma)	20
Psoriāzes patoģenētiskās sistēmiskās ārstēšanas koncepcija	21
Klīniski laboratoriskie izmeklējumi pirms bioloģisko medikamentu lietošanas uzsākšanas ..	44
Klīniski laboratoriskie izmeklējumi bioloģisko medikamentu lietošanas laikā	44
Latenta tuberkulozes infekcija un bioloģiskie medikamenti	45
Nosacījumi pārejai no konvencionālās sistēmiskās terapijas uz bioloģiskiem medikamentiem un no viena bioloģiskā medikamenta uz citu	53
Literatūras avoti	57
Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts	60

Saīsinājumi

ACR	<i>American College of Rheumatology</i> — Amerikas Reimatologu kolēģija
ADA	adalimumabs
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> — iegūtais imūndeficīta sindroms
ALAT	alanīnaminotransferāze
AntiHAVIgG	A vīrushepatīta antivielas
AntiHBc	B vīrushepatīta antivielas
AntiHBs	B vīrushepatīta antivielas
AntiHCV	C vīrushepatīta antivielas
ASAT	aspartāminotransferāze
Bi	bilirubīns
BM	bioloģiskie medikamenti
BSA	<i>Body Surface Area</i> — psoriāzes skartā bojājuma laukums
BZ	bioloģiskās zāles
CASPAR	psoriātiskā artrīta klasifikācijas un diagnostikas kritēriju sistēma
CD4+	T līdzētājšūnas
CD8+	T nomācējšūnas
CD45RO	atmiņas šūnas
CSP	ciklosporīns
cm	centimetrs
DLQI	dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
EADV	Eiropas Dermatovenerologu akadēmija
ETA	etarnecepts
FGF	fibroblastu augšanas faktors
GE	<i>Grade of Evidence</i> — pierādījumu ticamības pakāpe
GFR	glomerulu filtrācijas rādītājs
GGT	Gamma glutamiltransferāze
GUSE	guselkumabs
HAV	A hepatīta vīruss
HBsAg	B vīrushepatīta antigēns
HBV	B hepatīta vīruss
HIV	<i>Human Immuno deficiency Virus</i> — cilvēka imūndeficīta vīruss
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen System</i> — cilvēka audu saderības antigēnu sistēma

INFL	infliksimabs
IFN- γ	gamma interferons
IL	interleikīns
IXE	iksekizumabs
KST	konvencionālā sistēmiskā terapija
ĶVL	ķermeņa virsmas laukums
LE	<i>Level of Evidence</i> —pierādījumu līmenis
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> —būtisks kardiovaskulārs notikums
MTX	metotreksāts
NAPSI	<i>Nail Psoriasis Severity Index</i> —psoriāzes pacientu skarto nagu bojājumu novērtējuma indekss
Nb UVB	šaura spektra fototerapija ar B ultravioleto starojumu
NPL	nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi
NYHA	<i>New York Heart Association</i> — Ņujorkas Sirds asociācija
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i> —psoriāzes bojājuma laukuma un smaguma indekss
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i> —ārsta vispārējais novērtējums par pacienta ādas stāvokli
PIIP	prokolagēna III peptīds
PUVA	fotoķīmijterapija ar A ultravioleto starojumu
QFT	kvantiferona tests
RISA	risankizumabs
RNS	ribonukleīnskābe
RPK	randomizēts, kontrolēts pētījums
s/c	subkutāni
SEC	sekukinumabs
SF	sārmainā fosfatāze
SV	starptautiskās vienības
T šūnas	T limfocīti
TCR- β	T šūnu receptors bēta
TGF- β	transformējošais augšanas faktors bēta
Th1	T līdzētājšūnu 1. tips
Th17	T līdzētājšūnu 17. tips
Th22	T līdzētājšūnu 22. tips
TNF	audzējnekrozes faktors

TNF- α	audzējnekrozes faktors alfa
TReg	T regulatorās šūnas
UST	ustekinumabs
UVB	B ultravioletais starojums
x	reizes

Ievads

Viena no visvairāk izplatītajām autoimūnajām dermatozēm ar hroniski recidivējošu gaitu ir psoriāze. Tās izplatība Eiropā svārstās no 2 % līdz 5 %.^{1,2} Latvijā pēc Nacionālā veselības dienesta pieejamiem datiem ar psoriāzi slimo apmēram 2 % iedzīvotāju.^a

Psoriāzes ārstēšana arvien ir aktuāla problēma ne tikai Latvijā, bet arī citās pasaules valstīs. Psoriāze var attīstīties jebkurā vecumā un skart ne tikai ķermeņa ādu, bet arī citus orgānus un orgānu sistēmas. Psoriāze ir multifaktoriāla slimība, ko nosaka ģenētiskie faktori un daudzveidīgās organisma homeostāzes pārmaiņas. Morfoloģiski tā izpaužas ar epidermālo šūnu proliferāciju, keratizācijas traucējumiem un iekaisuma reakciju ādā. Klīniski tā izpaužas ar eritemo-papuloskvamoziem izsitumiem un bojājuma perēkļiem. Biežākās slimības komplikācijas ir psoriātiskais artrīts un eritrodermija.^{4,5}

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, cukura diabēts, ateroskleroze u. c. slimības, kas nereti ierobežo sistēmiskās terapijas metožu izmantošanu ārstniecības procesā.

Bioloģisko medikamentu lietošana ir apsverama psoriāzes pacientiem ar vidēji smagu un smagu psoriāzi jebkura tās fenotipa gadījumā, kad tradicionālie sistēmiskās terapijas līdzekļi un fototerapija nav efektīva, vai ir šo līdzekļu lietošanas ierobežojumi uz zema dzīves kvalitātes fona.^{6,7,8,9}

Psoriāzes etioloģiskie faktori

Psoriāze ir 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 ir 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 gaita.^{10,11,12}

^a<https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamie-medikamenti>

Psoriāzes imūnpatogēnēze

Epidermas pārmaiņas psoriāzes gadījumā nosaka proinflaturo citokīnu un augšanas faktoru producēšanās ar imūnšūnām, kas lokalizējas dermā psoriātisko izsītumu veidošanās sākumposmā. Šie iekaisuma mediatori izraisa keratinocītu hiperproliferāciju, attīstības paātrinājumu (līdz 8 reizēm) un, kā sekas, to diferenciācijas traucējumus.

Dermā ir asinsvadu tīklojuma paplašināšanās un sazarošanās, neoangiogēnēze un pārsvarā blīvu limfohistiocitāru infiltrātu veidošanās papillārajā slānī.¹³ Psoriāzes gadījumā tiek konstatēts imūniekaisums. Imūnhistoķīmiskie izmeklējumi ir ļāvuši noteikt svarīgāko šūnu imūnšūnu, kas iesaistītas iekaisuma procesā, fenotipu. Vadošās šūnu populācijas ir T limfocīti (CD3+), kuru daudzums izsītumu apvidū palielinās 6–10 reizes, salīdzinot ar veselu cilvēku ādu. Apmēram $\frac{2}{3}$ T limfocītu ir CD4+ šūnas, kuras tiek konstatētas dermā un novietojas grupēti, kā arī citotoksiskie limfocīti CD8+, kas lokalizējas izretināti — apmēram $\frac{1}{4}$ epidermā un $\frac{3}{4}$ dermas papillārajā slānī. CD4+ limfocīti sastāv no T līdzētājšūnu 1. un 17. tipa (Th1 un Th17), kā arī TReg (T regulatorajām šūnām). TReg ir 20. Šīs šūnas veido 20–25 % no visām noteiktajām T šūnām, un tās ir dermas papillārā slāņa infiltrātu sastāvā.

Vairāk nekā 90 % uz T limfocītu virsmas ir CD45RO molekulas, kas liecina par to briedumu un pakļaušanos antigēnspecifiskai diferenciācijai limfoīdos orgānos. Mazinoties iekaisuma procesam un turpinoties psoriātisko izsītumu regresam, ādā saglabājas daļa šo limfocītu un formējas imūnā atmiņa. Šūnas, kas saglabā informāciju par noteiktu antigēnu (rezidentās T atmiņas šūnas), ir adaptīvās imunitātes sastāvdaļas. T atmiņas šūnas ilgstoši persistē psoriāzes skartajā ādā un piedalās autoimūnā iekaisuma attīstībā katra slimības recidīva gadījumā.^{14,15} Psoriātisko elementu formēšanās un attīstība notiek, bojātā ādā palielinoties T šūnu daudzumam to intradermālas proliferācijas veidā. Psoriāzes paasinājumu gadījumos izsītumi bieži attīstās vietās, kur nesen bijuši psoriātiskie bojājuma perēkli.¹⁶

Th17 limfocīti netiek konstatēti veselu cilvēku ādā. Šo šūnu dalība iekaisuma procesā asociējas ar imūnatbildes attīstību. Th17 ir svarīga loma psoriāzes patogēnēzē, attīstot psoriāzei raksturīgās klīniskās pārmaiņas. Nobriedušās Th17 šūnas producē iekaisuma citokīnus, no kuriem īpaša nozīme ir IL-17 un IL-23.¹⁷ Pēdējo gadu laikā tiek akcentēta IL-23/IL-17 citokīnu ass, kas nosaka psoriāzes patogēnēzes procesus.¹⁸ IL-23 ir vadošais regulējošais citokīns patogēno Th17 šūnu aktivācijā, kas veicina iekaisuma attīstību psoriāzes gadījumā. IL-23 izraisa Th17 šūnu regulācijas traucējumus, veicinot citokīnu veidošanos (IL-17, IL-21, IL-22, TNF- α un IFN- γ), kas savukārt veicina keratinocītu aktivāciju un hiperproliferāciju.^{17,18,19,20}

IL-23 sastāv no divām apakšvienībām p19 un p40, kas ir savienotas ar disulfīda saiti. P40 apakšvienība ir kopīga ar Th1 limfocītus aktivējošo IL-12, bet p19 ir raksturīga tikai IL-23. Bloķējot p40 apakšvienību, kas ir kopīga gan IL-12, gan IL-23, tiek samazinātas gan Th17, gan Th1 šūnu populācijas. Th1 šūnas ir svarīgas saimnieka organisma imunitātei, bet tām ir ierobežota nozīme psoriāzes gadījumā. Bloķējot IL-23 p19 apakšvienību, tiek kavēta patogēno Th17 šūnu attīstība, kam ir vadošā loma psoriāzes patogēnēzē.^{21,22,23}

Psoriāzes fenotipiskie varianti^{1,6,10,24,25}

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 biezām 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 infiltratīvas formas.

Psoriasis intertriginosa (*psoriasis inversa*; kroku psoriāze) slimniekiem izsitumi ir lokalizēti lielās ādas krokās. Šī psoriāzes forma biežāk attīstās pacientiem 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 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 ir lokalizēti īkšķu apvidū un pēdas velvē.

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

Arthritis psoriatica (psoriātiskais 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.

Onychia psoriatica (nagu psoriāze) gadījumos biežākās ir divas nagu patoloģijas formas: punktveida un difūzā. Punktveida bojājums ir sīkas, dažāda dziļuma iedobītes nagu plātnītēs. Nagu plātnītes šajā gadījumā atgādina uzpirksteni, un to sauc par “uzpirksteņa” simptomu. Punktveida iedobumu rada dermas papilu iekaisums, kas izraisa lokalizētu punktveida keratinizāciju. Naga matrices klīniskie simptomi ir: grubūlainība, leikonīhija, sārti plankumi naga lunulā un naga drupšana. Naga gultnes klīniskie simptomi ir oniholīze, sašķeltas hemorāģijas, pigmentācija “eļļas plankuma” veidā un naga gultnes hiperkeratoze.

Psoriasis pustulosa (pustulārā psoriāze). Šajos gadījumos raksturīgi impetigo tipa pustulāri elementi. Uz raksturīgo psoriātisko papulu fona ir diseminēti pustulozi izsitumi ar masīvu lobīšanos. Pustulas parasti veidojas uz vulgārās psoriāzes bojājuma perēkļiem vai arī

regresējošo papulu vietās. Šim fenotipam raksturīgi arī plaukstas un pēdu nagu plātnišu bojājumi onihodistrofijas un paronihijas veidā ar izteiktu iekaisuma ainu. Šī forma var attīstīties pēc neracionālas kortikosteroīdu un kairinošas lokālās psoriāzes terapijas. Vairumā gadījumu pustulu saturs ir sterils. Ģeneralizēta pustulozā (Cumbuša) psoriāze noris smagi, ar drudzi, nespēku, vispārējā stāvokļa traucējumiem. Var būt locītavu, mutes gļotādu bojājumi. Ir letāli gadījumi.

Psoriasis capitis (galvas matainās daļas psoriāze) ir raksturīgi eritematozi un papulozi infiltrāti ar biezām, dzeltenīgi pelēcīgām zvīņām. Pieres ādā uz robežas ar matiem ir papulozi elementi ar raksturīgo lobīšanos. To var būt nedaudz, papulas var būt atsevišķas, vai pāriet no galvas matainās daļas uz pieres ādu t. s. kroņa veidā (*corona psoriatica*). Aizaus rajonā ir infiltrēti perēkļi spilgti sārtā krāsā, ar masīvu serozu kreveļu uzslāņojumu. Šajās vietās var veidoties plaisas un mitrošana. Viena no tipiskām psoriāzes sākumvietām ir galvas matainā daļa. Šie izsitumi ilgstoši var būt izolēti un izpausties tikai ar masīvu lobīšanos bez izteiktiem iekaisuma simptomiem.

Psoriāzes gaitas smaguma un izteiktības pakāpes novērtēšana^{6,26,27}

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.

Psoriāzes bojājuma laukuma un smaguma indekss (PASI)

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 intervālāno 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. (psoriāzes 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. devītnieku 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, plaukostas), 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, 0,4 —kājām) saskaņā ar PASI formulu:

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

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

Psoriāzes smaguma izvērtējums

Izrietoshi no PASI:

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

Ārsta vispārējais novērtējums par pacienta ādas stāvokli (PGA)

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 trīs, 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 —gaiši sārta eritēma;
 - 3 —sarkana eritēma;
 - 4 —spilgti sarkana eritēma;
 - 5 —tumši sarkana eritēma.

- 3) Zvīņošanās (Z) (vidēji visiem bojājumiem):
 - 0 —zvīņošanās nav;
 - 1 —minimāla; sīkas zvīņas mazāk nekā 5 % no bojājuma;
 - 2 —sīka zvīņošanās, kas klāj daļu bojājuma vai gandrīz 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.

Saskaita kopā P+ E+ Z, un vidējo rezultātu iegūst, kopējo (P+ E+Z) dalot ar 3.
PGA iegūst, aprēķināto vidējo rezultātu noapaļojot uz tuvāko veselo skaitli.

Piemērs:

ja vidējais rezultāts ir < 1,49, PGA jābūt = 1;

ja vidējais rezultāts ir > 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.

Psoriāzes pacientu skarto nagu bojājumu novērtējuma indekss (NAPSI)

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, leikonīhija, 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 1/4naga;
- 2 —bojātas 2/4 naga;
- 3 —bojātas 3/4naga;
- 4 —bojātas 4/4 naga.

Dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss (DLQI)

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, spēju 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 reižu 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 reižu pagājušās nedēļas laikā ādas problēmu ārstēšana radīja nekārtību Jūsu mājā vai bija laikietilpīga?
- ļoti daudz
 - daudz
 - mazliet
 - vispār neietekmēja
 - nav saistoši

Psoriātiskā artrīta diagnostiskie kritēriji (CASPAR sistēma)

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

- 1) esoša psoriāze (ādas un citu simptomu novērtējums) — 2 punkti;
- 2) personiskā 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.

Psoriāzes patogēnētiskās sistēmiskās ārstēšanas koncepcija

2011. gadā Eiropas Dermatovenerologu akadēmijas (EADV) ārstu-eksperti, izmantojot Delfu metodi, izstrādāja un pieņēma rekomendācijas par terapijas taktikas algoritmu vidēji smagas un smagas *psoriasis vulgaris* gadījumā. Šajā algoritmā par atbilstošu atbildes reakciju uz ārstēšanu tiek uzskatīts, ja terapijas rezultātā tiek panākts:

- PASI vērtības samazinājums par 75 % (PASI 75) salīdzinājumā ar ādas stāvokli, uzsākot ārstēšanu, vai arī
- PASI vērtības samazinājums par 50 % (PASI 50), un DLQI vērtība ir mazāka par vai vienāda ar 5 (≥ 5),^{28,29,30}
- neveiksmīga primārā terapija tiek noteikta kā PASI 50 atbildes reakcijas nesasniegšana.

2019. gadā šis terapijas rezultātu novērtējuma algoritms tika mainīts (ekspertu viedoklis, ka terapijas mērķi PASI 50 un PASI 75 ir novecojuši) un tika izvirzīti jauni ārstēšanas mērķi — PASI 90 un PASI 100 (tīra vai gandrīz tīra āda). (*French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. JEADV, 2019; 33: 464-483*²⁸)

2020. gadā šis terapijas rezultātu novērtējuma algoritms tika pārskatīts (pateicoties jaunu molekulu pieejamībai), jo PASI 90 un PASI 100 (tīra un gandrīz tīra āda) ir sasniedzami mērķi.

Valstis tiek aicinātas definēt un izmantot savas valsts slimības smaguma klasifikāciju atbilstoši to vietējai situācijai. (*EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. JEADV 2020, 34, 2461–2498*⁴⁴)

Viennozīmīgs ekspertu viedoklis par psoriāzes sistēmisko terapiju – savlaicīgi uzsākta un individualizēti modificēta, tas ir:

- kad sākt;
- kā sākt;
- kā modificēt.

Terapeitiskā stratēģija “*treat to target*” (T2T) —ārstēšana līdz mērķa sasniegšanai — tika izstrādāta, lai novērtētu konvencionālās un bioloģiskās terapijas efektivitāti, ārstējot reimatoīdo artrītu.³¹ Taču šo stratēģiju plaši izmanto arī, ārstējot imūnasociētās slimības reimatoloģijā, dermatoloģijā un gastroenteroloģijā. Dermatoloģijā šī stratēģija var tikt izmantota psoriāzes sistēmiskajā terapijā. Psoriāzes terapijas mērķi:

- laba terapeitiskā rezultāta nodrošināšana (novērtē ar PASI indeksa pārmaiņām);
- dzīves kvalitātes uzlabošanās vispārēji;
- ievērojami samazināts darbības zudums;
- komorbīdo stāvokļu jeb blakusslimību gaitas kontrole.

Klīniskajā praksē T2T koncepcija nozīmē izteikti efektīvu un drošu līdzekļu (metožu), kam ir augsti pierādījumu līmeņi medicīnā (A,B), ordinēšanu. Terapeitiskā stratēģija paredz slimības remisijas vai tās minimālās aktivitātes sasniegšanu un to maksimāli ilgu noturību. Līdzekļiem, kuri tiek lietoti, lai sasniegtu T2T mērķus, ir jābūt izteikti patogēnētiskiem, kā arī jāuzrāda terapijas noturīgums, lietojot ilglaicīgi, ko nosaka šādi faktori:

- izteikta klīniskā efektivitāte ilgtermiņā;
- akceptējama lietošanas drošība;

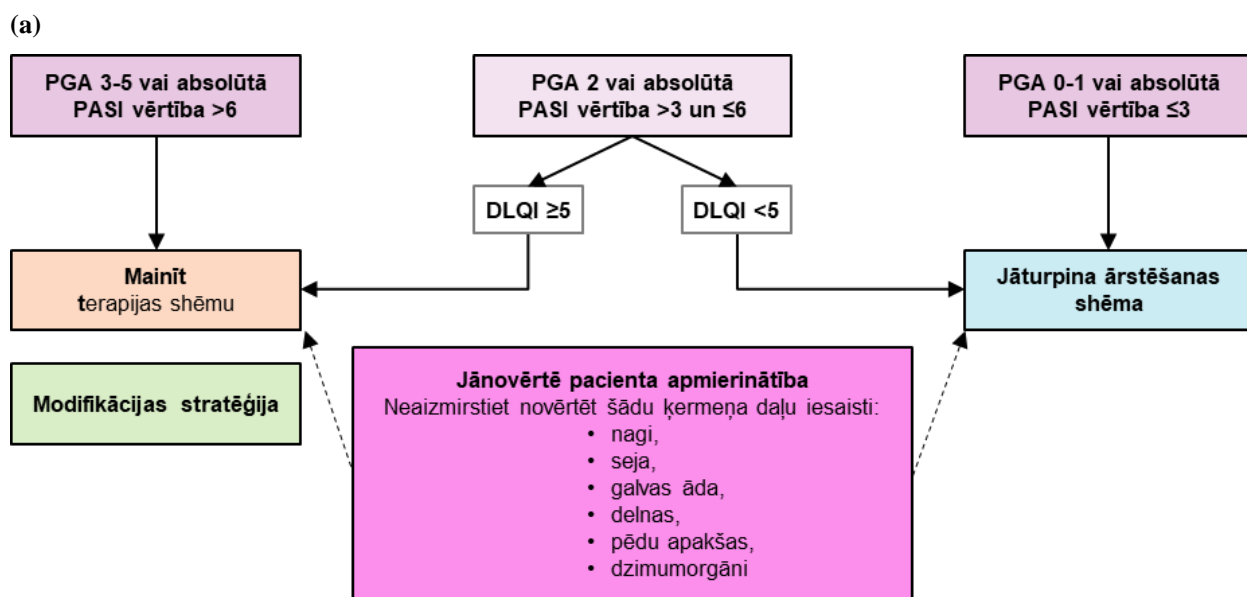
- zema imunogenitāte;
- izteikta piesaiste terapijai.^{32,33, 34,35}

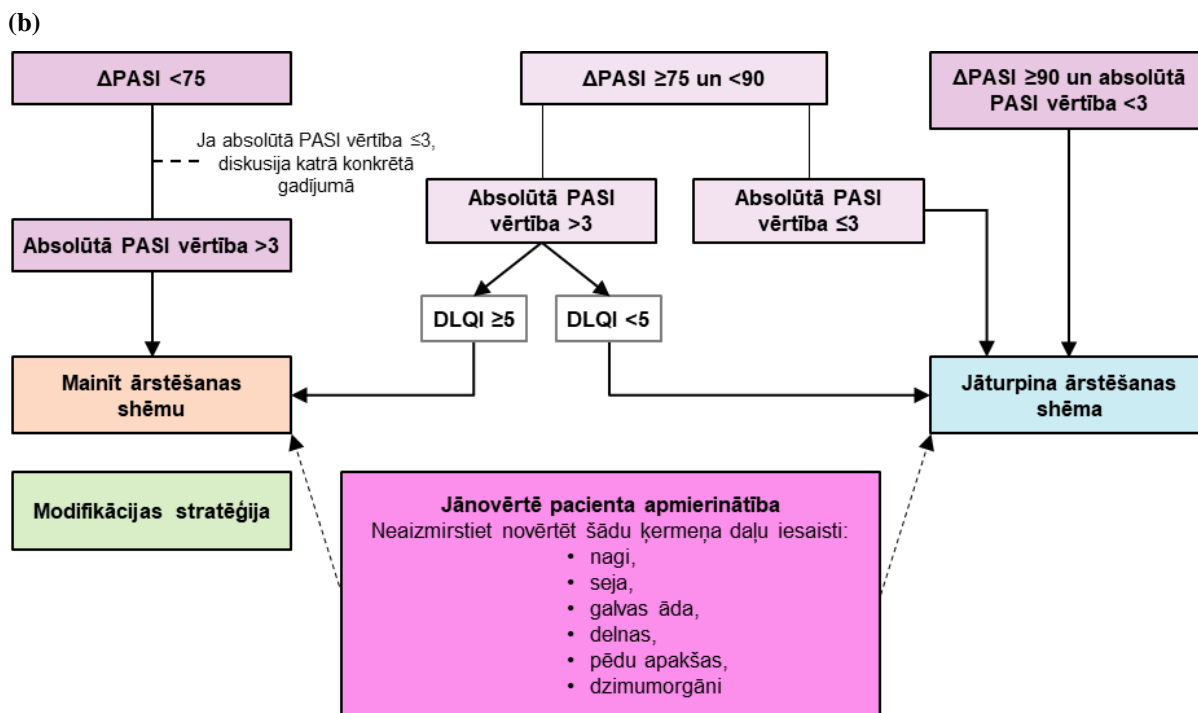
Novitatīva pieeja psoriāzes terapijas rezultātu kritērijiem

(Adaptēts: pēc *French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, 2019*)

- Absolūtā PASI vērtība ≤ 3 : šo raksturlielumu ir vieglāk aprēķināt, nekā PASI 75 atbildes reakciju, to neietekmē sākotnējās slimības smaguma atšķirības, un tas labāk ataino stāvokli, kad pacienta āda ir tīra vai gandrīz tīra (bez psoriātiskiem elementiem) un ārsta vispārējā novērtējuma par pacienta ādas stāvokli (PGA) indeksa vērtība ir 0–1.
- DLQI 0 vai DLQI 1: ierosināti kā rādītāji, kas liecina par to, ka psoriāze neietekmē dzīves kvalitāti.
- PASI 90 un PASI 100 atbildes reakcijas: šie kritēriji parāda jaunākās psoriāzes sistēmiskās terapijas (bioloģiskās zāles) izteikto ārstēšanas efektivitāti (skatīt 1. attēlu).

1. attēls
Ārstēšanas mērķi *psoriasis vulgaris* gadījumā





^{a, b} Uzlaboti lēmumu pieņemšanas algoritmi. Adaptēts pēc *French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, 2019*.

Psoriāzes sistēmiskās terapijas vispārēji ieteikumi un vērtēšana

(Adaptēts: pēc *French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, 2019*)

Efektivitātes novērtēšanai ir jābūt atbilstoši katra ārstniecības līdzekļa specifiskajām īpašībām. Regulāri ir jāvērtē arī uzturošās terapijas efektivitāte un drošība. Sistēmiskajā terapijā minimālais vizīšu skaits — ik pēc 6 mēnešiem, bet lietojot bioloģiskās zāles — ik pēc 3 mēnešiem. Novērtēšanas biežumam ir jābūt balstītam uz medikamenta ieteikumiem par drošuma uzraudzību.

Sistēmiskā terapija psoriāzes ārstēšanai pacientiem bez blakusslimībām

Sistēmiskās terapijas veidi tiek klasificēti, ņemot vērā šādus parametrus: efektivitāte, drošība, dinamiskās novērošanas rezultāti, zāļu izvades laiks no organisma.

Ja pacients atbilst vienam no kritērijiem sistēmiskās terapijas uzsākšanai, vēlams lietot metotreksātu.

Uz šo ieteikumu tiek attiecināti izņēmumi:

- pacienti, kuriem metotreksāta lietošana ir kontrindicēta;
- pacientes grūtniecības laikā un zīdīšanas periodā vai pacienti (vīrieši un sievietes), kuri tuvākajā laikā plāno ieņemt bērnu; šādiem pacientiem metotreksāta vietā tiek ieteikts lietot ciklosporīnu (**A pierādījumu līmenis**);
- pacienti, kuriem nepieciešama īslaicīga slimības uzraudzība; šādiem pacientiem tiek ieteikts metotreksāta vietā lietot ciklosporīnu (**B pierādījumu līmenis**).

Kā pirmās izvēles ārstēšanu ordinē arī šaura spektra UVB fototerapiju (**NbUVB 311 nm**) (**A pierādījumu līmenis**). Pacientiem ar plašiem un sabiezētiem psoriāzes bojājuma perēkļiem

(piemēram, plaukstu, pēdu bojājums) tiek ieteikts lietot fotoķīmijterapiju (PUVA vai re-UVB (UVB fototerapijas kombinācija ar sintētiskajiem retinoīdiem)) (**C pierādījumu līmenis**). Sintētiskā retinoīda (acitretīna) pievienošana PUVA vai UVB terapijai ir apsverama gadījumā, ja nav atbildes reakcijas tikai uz PUVA vai UVB terapiju (**A pierādījumu līmenis**).

Tā kā acitretīna efektivitāte ir mazāka nekā citiem sistēmiskiem psoriāzes līdzekļiem, to nav vēlams ordinēt kā monoterapiju *psoriasis vulgaris* sistēmiskai ārstēšanai. Izņēmumi ir daži psoriāzes fenotipiskie varianti — plaukstu, pēdu bojājums un nagu psoriāze.

Bioloģiskie medikamenti nav pirmās izvēles terapija vairumā Eiropas valstu, taču tiem piemīt augsts mērķa specifiskums attiecībā uz psoriāzi izraisošajām patogēnētiskajām norisēm. Rekombinanto antivielu struktūra un izstrādes tehnoloģijas ir atpazīstamas pēc to nosaukumā ievietotajiem piedēkļiem (skatīt 2. tabulu).³⁶

2. tabula
Bioloģisko medikamentu klasifikācija

- ksimabs	Himēriska monoklonāla antiViela, veidota no cilvēka un peles olbaltumvielu komponentiem.
-zumabs	Humanizēta monoklonāla antiViela, veidota no cilvēka olbaltumvielu un ļoti niecīga daudzuma peles olbaltumvielu komponentiem.
-umabs	Cilvēka monoklonāla antiViela.
-cepts	AntiVielas fūzijas proteīns, veidots no antiVielas un receptora daļas komponentiem.

Apsvērumi, kas jāņem vērā, ordinējot bioloģiskās zāles:^{28,35}

- blakusslimības, kuras var būt kontrindicētas vai attīstīt nelabvēlīgas blakusparādības, izvēloties attiecīgo medikamentu, piemēram, latentā tuberkuloze, smaga sirds mazspēja, personiska vai ģimenē noteikta demineralizējoša slimība vai *alopecia areata*, izvēloties anti-TNF- α inhibitorus, un Krona slimība, izvēloties IL-17 A inhibitorus;
- asociētu slimību esamība, kuru norisi var uzlabot viens un tas pats psoriāzes ārstēšanai izvēlētais medikaments, piemēram, psoriātiskais artrīts, Krona slimība, čulainais kolīts, *pyoderma gangrenosum*, uveīts, Behčeta slimība un suporātīvais hidradenīts, izvēloties anti-TNF- α monoklonālās antiVielas;
- psoriāzes gaita, aktivitāte un klīniskā efekta stabilitāte;
- izvēlētas terapijas fleksibilitāte (terapija, kuru var pēc iespējas vieglāk pārtraukt, un uzsākt citu);
- nepieciešamība pēc ātra klīniskā rezultāta.

Sistēmiskās terapijas uzsākšana psoriāzes pacientiem

Sistēmiskā terapija, tostarp fototerapija, jāuzsāk pacientiem ar jebkuru psoriāzes fenotipu, kas atbilst vienam no šādiem kritērijiem:

- slimība ir uzskatāma par vidēji smagu vai smagu, ja ādas bojājums ir vairāk par 10 % no ķermeņa virsmas laukuma (BSA, KVL) un psoriāzes bojājuma laukuma smaguma indeksa (PASI) vērtība ir > 10 ;

- dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (DLQI) vērtība ir > 10 (slimībai ir būtiska ietekme uz fizisko un sociālo labsajūtu vai uz psiholoģisko pašsajūtu, un tās rezultātā ir radusies ar šo slimību saistīta klīniski nozīmīga depresija vai trauksme);
- slimība ir lokalizēta, taču to nevar kontrolēt ar lokālu terapiju, un tā saistīta ar būtiskiem funkcionāliem traucējumiem un/vai augstu diskomforta līmeni, piemēram, smaga nagu slimība vai skartas atklātās ķermeņa daļas (piemēram, plaukstu un pēdas, dzimumorgāni, galvas āda, seja un locītavas).

Apsvērumi, kas jāņem vērā, izvēloties psoriāzes ārstēšanā sistēmiskās terapijas veidu, apkopoti 3. tabulā.^{6, 35}

3. tabula
Faktori, kas nosaka terapijas izvēli psoriāzes gadījumā

Ar psoriāzi saistītie faktori	Ar pacientu saistītie faktori	Ar ārstēšanu saistītie faktori
Slimības gaita un izteiktība	Vecums un dzimums	Īstermiņa un ilglaicīga efektivitāte
Slimības stadija (paasinājums, remisija)	Iepriekšējās terapijas anamnēze	Drošība
Ādas bojājuma plašums	Ietekme uz dzīves kvalitāti	Panesība
Slimības recidīvu biežums	Līdzestība terapijai	Fleksibilitāte
Nieze un citi subjektīvie simptomi	Pacientu vēlmes	Praktiskums
Psoriātiskā artrīta klātbūtne	Vēlmes pēc ilgstošas remisijas	Ietekme uz dzīvesveidu
Kardiometabolās slimības	Uztraukums par blakusparādībām	Izmaksas

Psoriāzes sistēmiskajā ārstēšanā lietotie medikamenti un metodes

Psoriāzes ārstēšanai paredzēto sistēmisko terapiju īss apraksts ir sniegts 4. tabulā (a–l).

Katras terapijas klīniskais un paraklīniskais novērtējums ir aprakstīts attiecīgi 4. tabulā un 5. tabulā.

Tabulās iekļauts arī apremilasts, kuru lieto tikai divās Eiropas valstīs, un iksekizumabs, kas Latvijā ādas psoriāzes ārstēšanai nav reģistrēts, bet tas plaši tiek lietots daudzās Eiropas valstīs psoriāzes terapijā.

Sistēmiskās terapijas līdzekļi un metodes 4. tabulā ir grupēti šādi:

- šaura spektra UVB fototerapija (NbUVB) un fotoķīmijterapija (PUVA);
- konvencionālie sistēmiskās terapijas līdzekļi (KST) (MTX, CSA, acitretīns);
- bioloģiskie medikamenti (BM) (ETA, INFLI, ADA, UST, IXE, SEC, RISA, GUSE);
- apremilasts (APR).

Ieteikumi par sistēmiskās terapijas lietošanu blakusslimību un īpašu stāvokļu gadījumos kopsavilkuma veidā ir apkopoti 6. tabulā.

Ieteikumi par sistēmiskās terapijas lietošanu dažādu psoriāzes fenotipu gadījumos kopsavilkuma veidā ir apkopoti 7. tabulā.

Bioloģisko zāļu valsts kompensācijas izrakstīšanas nosacījumi Latvijā

Kompensējamo bioloģisko zāļu izrakstīšanas kārtību psoriāzes pacientiem nosaka MK 2006.gada 31.oktobra noteikumi Nr. 899.

Izrakstīšanas nosacījums ir: pacienti ar hronisku vidēji smagu un smagu psoriāzi (PASI \geq 10; BSA \geq 10) un kuriem sistēmiskā terapija ar metotreksātu vai ciklosporīnu un fototerapiju nav bijusi efektīva, ir kontrindicēta, vai ir tās nepanesība. Šī kārtība nosaka, ka pirmās izvēles bioloģiskais medikaments ir anti-TNF- α inhibitors — adalimumabs. Ja tiek konstatēta tā neefektivitāte vai slikta panesība, to maina uz ustekinumabu (IL-12/23 inhibitors), sekukinumabu (IL-17 inhibitors), risankizumabu (IL-23 inhibitors), guselkumabu (IL-23 inhibitors).

4. tabula

Kopsavilkums par psoriāzes sistēmiskajā ārstēšanā lietojamiem medikamentiem un metodēm^{37,38,39,40}

(Adaptēts: pēc *French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, 2019*)

(a) Fototerapija (NbUVB, PUVA ar modifikācijām)	
Lietošanas shēma	<p>Sākuļdeva un devas palielināšana ir atkarīgas no ādas tipa pēc <i>Fitzpatrick</i> un panesības skalas.</p> <ul style="list-style-type: none"> NbUVB: 3–5 procedūras nedēļā (A pierādījumu līmenis), 25–30 procedūras (A pierādījumu līmenis). PUVA: lietot p/o psoralēnu (8-metoksipsoralēnu) devā 0,6 mg/kg, pēc tam pēc 2–3 h veicot apstarošanu ar UVA: 2–3 procedūras nedēļā, 20–30 procedūras (A pierādījumu līmenis). Uzlabojuma neesamību pēc 20 procedūrām vērtē kā neveiksmi (D pierādījumu līmenis viedoklis). Vannas PUVA: sagatavot vannu, 0,75 % psoralēna šķīdumu atšķaidot ar 80–100 l ūdens, lai iegūtu koncentrāciju 2,6 mg psoralēna litrā (C pierādījumu līmenis). Vannošanās ilgumam jābūt 15 minūtes, un uzreiz pēc ādas nosusināšanas jāveic apstarošana. Ieteicamās UVA devas ir mazākas par tām, kādas izmanto p/o PUVA shēmā. Kumulatīvais fototerapijas procedūru skaits dzīves laikā nedrīkst pārsniegt 200 (C pierādījumu līmenis).
Efektivitāte (monoterapija)	<p>Klīniskais efekts: pēc 1 vai 2 nedēļām. Efektivitātes novērtēšana: pēc 20 procedūrām.</p> <ul style="list-style-type: none"> NbUVB: PASI 75 — 62–70 %. PUVA: PASI 75 — 73–80 %. Vannas PUVA: PASI 75 — 47 %.
Izvēles kombinētā terapija	<ul style="list-style-type: none"> Acitretīns (10–20 mg dienā, jāsāk lietot 10–14 dienas pirms fototerapijas: A pierādījumu līmenis attiecībā uz PUVA, B pierādījumu līmenis attiecībā uz NbUVB, B pierādījumu līmenis attiecībā uz vannas PUVA. B pierādījumu līmenis attiecībā uz MTX, ADA un ETA ar NbUVB.

	<ul style="list-style-type: none"> • C pierādījumu līmenis attiecībā uz USTK ar NbUVB.
Nevēlamās blakusparādības	<p>Eritēma, nieze, pūšļu veidošanās, kseroze, hiperpigmentācija, fotonovecošanās.</p> <p>Lietojot PUVA, ievērojami palielinās ļaundabīgu ādas slimību risks; pieejamie dati par NbUVB liecina par zemu risku.</p> <p>Lietojot p/o PUVA, var būt arī slikta dūša, sāpes vēderā.</p>
Galvenās kontrindikācijas	<p>Absolūtās kontrindikācijas: palielināts jutīgums pret gaismu, vienlaicīga fototoksisku zāļu lietošana. Ģenētiski defekti ar palielinātu jutīgumu pret gaismu vai ādas vēža risku. Melanoma anamnēzē. Attiecībā uz PUVA: CSA lietošana, grūtniecība vai barošana ar krūti.</p> <p>Nozīmīgas relatīvās kontrindikācijas: displastisku dzimumzīmju sindroms vai multipli nemelanomas ādas vēži, pacienti, kuri terapijā saņem imūnsupresantus, iepriekšēja terapija ar arsēnu vai jonizējošo starojumu. Attiecībā uz PUVA: smagi aknu vai nieru darbības traucējumi, bērni, psoralēna lietošana kosmētiskos nolūkos.</p>
Piesardzības pasākumi	Skatīt 5. tabulā par klīniskajiem un diagnostiskajiem izmeklējumiem pirms terapijas un dinamiskās novērošanas laikā.
Vakcinācija	Nav īpašu ieteikumu. Terapijas laikā ir atļauta dzīvo vakcīnu saņemšana.
Ķirurģiskas manipulācijas un operācijas	Pacienti, kuriem veic ķirurģiskas operācijas, var turpināt lietot fototerapiju, ja pacienta stāvoklis to ļauj.

(b) Metotreksāts (MTX)	
Lietošanas shēma	<p>Sājumdeva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kopumā 7,5–15 mg nedēļā perorāli vai s/c (B pierādījumu līmenis). • Var apsvērt s/c ievadītu sājumdevu 17,5 mg nedēļā, pēc 8 nedēļām kāpinot devu uz 22,5 mg nedēļā, ja pacientam nav sasniegta PASI 50 (A pierādījumu līmenis). • Nav obligāti jālieto neliela izmēģinājuma deva (C pierādījumu līmenis). • Nav jāpielāgo atkarībā no ķermeņa masas. S/c ievadīšana var samazināt gastrointestinālas blakusparādības, kādas novēro pacientiem, kuri lieto zāles perorāli (C pierādījumu līmenis), un var būt izteiktāka klīniskā efektivitāte. <p>Uzturošā deva</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5–25 mg nedēļā atkarībā no efektivitātes un panesības (B pierādījumu līmenis). • Lietot mazāko terapeitisko devu. Folātu papildu lietošana: folskābe devā 5 mg nedēļā, lietojot to 24 h pēc MTX lietošanas (B pierādījumu līmenis). • Ja MTX ir labi panesams un tiek nodrošināta nepieciešamā uzraudzība, netiek ieteikta ārstēšanas pārtraukšana pēc kumulatīvās devas sasniegšanas.
Pusperiods	2–7 h

Efektivitāte (monoterapija)	<p>Klīniskais efekts: 4–8 nedēļas pēc uzsākšanas. Efektivitātes novērtēšana: 12.–16. nedēļa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Īstermiņa efektivitāte (16. nedēļa): PASI 75: 45 % (12.–16. ned.) / PASI 90: 18 % / DLQI: samazinājums par 9 punktiem. ACR 20 (12. ned.): 41 %. • Ilgtermiņa efektivitāte (52. ned.): PASI 75: 73 %. Zāļu dzīvildzes mediāna: 30,1 % un 15,1 % pēc 3 un 5 gadiem.
Izvēles kombinētā terapija	<ul style="list-style-type: none"> • A pierādījumu līmenis ar ETA; • B pierādījumu līmenis ar NbUVB; • B pierādījumu līmenis ar INFLI; • C pierādījumu līmenis ar ADA.
Galvenās nevēlamās blakusparādības	Nogurums, slikta dūša, vemšana, vidēji smaga matu izkrišana, transamināžu līmeņa paaugstināšanās, kaulu smadzeņu nomākums, gastrointestinālas un gļotādas čūlas, infekcijas, aknu fibroze, intersticiāla pneimonija.
Nozīmīgākās kontraindikācijas	Smagas infekcijas, būtiska nieru un aknu disfunkcija, kaulu smadzeņu nomākums, vīrieši un sievietes, kuri pašlaik cenšas panākt bērna ieņemšanu , grūtniecība, barošana ar krūti, plaušu fibroze vai pavājināta plaušu darbība, alkoholisms, aktīva peptiska čūla.
Piesardzības pasākumi	<p>Skatīt 5. tabulā par klīniskajiem un diagnostiskajiem izmeklējumiem pirms terapijas un dinamiskās novērošanas laikā.</p> <p>Informēt pacientu, kā lietot zāles (tikai vienreiz nedēļā).</p> <p>Ja pirms terapijas uzsākšanas aknu ultrasonogrāfijā konstatē patoloģiskas pārmaiņas: pārbaudīt PIIP vai veikt datortomogrāfijas izmeklējumus.</p> <p>Šī pārbaude sākotnēji jāveic pacientiem ar aptaukošanos, ja ir plānota ilgstoša terapija.</p> <p>Obligāti jālieto atbilstoša kontracepcija vīriešiem un sievietēm. Pēc zāļu lietošanas pabeigšanas kontracepcijas līdzekļus ieteicams lietot vēl 3 mēnešus vīriešiem un tikai 1 dienu sievietēm (kontracepcijas līdzekļu lietošana jāturpina līdz zāļu lietošanas beigām, un apaugļošanās ir iespējama, tiklīdz ir pārtraukta kontracepcijas līdzekļu lietošana).</p>
Vakcinācija	HBV, ikgadējā gripas vakcīna/pneimokoku vakcīna — primārā vakcinācija un/vai revakcinācija. Terapijas laikā ir kontraindicēta dzīvo novājināto vakcīnu lietošana.
Ķirurģiskas operācijas	<ul style="list-style-type: none"> • Pirms nelielām ķirurģiskām operācijām MTX lietošanas sistēmiska pārtraukšana nav nepieciešama (B pierādījumu līmenis). • Pārrunāt MTX lietošanas pārtraukšanu (30 h) pirms apjomīgām ķirurģiskām operācijām pacientiem, kuriem anamnēzē ir brūču dzīšanas traucējumi vai brūces infekcijas (C pierādījumu līmenis).

(c) Ciklosporīns (CSA)

Lietošanas shēma	<p>Sācumdeva</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg/kg dienā perorāli, dalot uz pusēm un lietojot no rīta un vakarā (A pierādījumu līmenis).
-------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Ja nav blakusslimību, ātrākai iedarbībai jāsāk ar devu 5 mg/kg (B pierādījumu līmenis). • Ja nav atbilstošas atbildes reakcijas uz sākumdevu 4.–8. nedēļā vai ja ir nepieciešama strauja slimības uzraudzība, devu palielina maksimāli līdz 5 mg/kg (B pierādījumu līmenis). • Pacienti ar aptaukošanos izmanto ideālo ķermeņa masu (B pierādījumu līmenis). <p>Uzturošā deva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intermitējoša terapija (2–4 ārstēšanas mēneši) vai nepārtraukta terapija ar minimālo efektīvo devu, atkarībā no klīniskās situācijas (B pierādījumu līmenis). • CSA lēna un pakāpeniska samazināšana ļauj nedaudz aizkavēt psoriāzes recidīvu (B pierādījumu līmenis). • Ja vērojams straujš slimības recidīvs, jāapsver citas ārstēšanas iespējas (D pierādījumu līmenis). • Jāizvairās no CSA nepārtrauktas lietošanas vairāk nekā 2 gadu garumā, ja vien slimība nav smaga un ja nav iespējas lietot citu ārstēšanas līdzekli (C pierādījumu līmenis).
Pusperiods	7 h
Efektivitāte (monoterapija)	<p>Klīniskā efekta sākums: 4 nedēļas. Efektivitātes novērtēšana: 8. nedēļa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Īstermiņa efektivitāte: PASI 75: 60–88,6 % 8.–12. ned./PASI 90: 29 % 12. nedēļā. DLQI: samazinājums par 9,3 punktiem 12. nedēļā. • Zāļu dzīvildzes mediāna 23,3 % pēc 1 gada.
Izvēles kombinētā terapija	Tā kā nav robustu datu par CSA terapiju kombinācijā, neiesaka izmantot CSA kopā ar jebkādu citu sistēmisko terapiju, tostarp fototerapiju.
Nevēlamās blakusparādības	Nieru darbības traucējumi, arteriāla hipertensija, slikta dūša, šķidra vēdera izeja, aknu disfunkcija, smaganu hiperplāzija, parestēzija, sāpes muskuļos, galvassāpes, trīce, hipertrihoze, paaugstināta lipīdu koncentrācija asinīs.
Nozīmīgākās kontrindikācijas	Nieru darbības traucējumi, nekontrolēta arteriālā hipertensija, smaga infekcijas slimība, ļaundabīga slimība anamnēzē (iespējamie izņēmumi: izārstēta bazālo šūnu karcinoma, anamnēzē plakanšūnu karcinoma <i>in situ</i>) vai pašreizēja ļaundabīga slimība, vienlaicīga PUVA terapija.
Piesardzības pasākumi	Skatīt 5. tabulā par klīniskajiem un diagnostiskajiem izmeklējumiem pirms terapijas un dinamiskās novērošanas laikā Jāņem vērā, ka CSA palielina nemelanomas ādas vēža risku pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar fototerapiju.
Vakcinācija	HBV, ikgadējā gripas vakcīna/ pneimokoku vakcīna — primārā vakcinācija un/vai revakcinācija (it īpaši gados vecākiem cilvēkiem). Terapijas laikā ir kontrindicēta dzīvo novājināto vakcīnu lietošana.
Ķirurģiskas operācijas	<ul style="list-style-type: none"> • Pirms nelielām ķirurģiskām operācijām CSA lietošanas sistemātiska pārtraukšana nav nepieciešama (B pierādījumu līmenis).

	<ul style="list-style-type: none"> • Pārrunāt CSA lietošanas pārtraukšanu (35 h) pirms apjomīgām ķirurģiskām operācijām pacientiem, kuriem anamnēzē ir brūču dzīšanas traucējumi vai brūču infekcijas (C pierādījumu līmenis).
--	--

(d) Acitretīns	
Lietošanas shēma	<p>Sācumdeva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Izmantot pierādījumu līmenisnisku devas palielināšanu, sākot no 10 mg dienā, lai sasniegtu mērķa devu 0,3–0,5 mg/kg dienā (B pierādījumu līmenis). <p>Uzturošā deva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jāpielāgo atbilstoši klīniskajai atbildes reakcijai un panesībai, parasti no 0,5 līdz 0,8 mg/kg dienā; maksimālā deva 50 mg dienā (C pierādījumu līmenis). • Ilgtermiņa terapija katrā gadījumā jāpārrunā individuāli, ņemot vērā klīnisko un bioloģisko panesību.
Pusperiods	2–5 dienas
Efektivitāte (monoterapija)	<p>Klīniskā efekta sākums: 4.–8. nedēļa. Efektivitātes novērtēšana: pēc 3 vai 4 mēnešiem, kad lietota optimāla deva; ja nav atbilstošas atbildes reakcijas, zāļu lietošana jāpārtrauc.</p> <p>Atbildes reakcijas biežumu novērtēt ir sarežģīti publicēto pētījumu zemās kvalitātes dēļ. PASI 75: 30 % 12.–24. nedēļā, lietojot devu 0,4 mg/kg. Zāļu dzīvildze pirmajā gadā: 42,3 %.</p>
Izvēles kombinētā terapija	<ul style="list-style-type: none"> • A pierādījumu līmenis ar PUVA terapiju; • B pierādījumu līmenis ar NbUVB; • B pierādījumu līmenis ar ETA; • C pierādījumu līmenis ar INFLI.
Nevēlamās blakusparādības	Teratogenitāte, A hipervitaminoze (heilīts, kseroze), konjunktivīts (var būt kontaktlēcu nepanesība), matu izkrišana, fotosensibilizācija, hiperlipidēmija, muskuļu, locītavu un kaulu sāpes, idiopātiska intrakraniāla hipertensija, samazināta krāsu redze un traucēta redze tumsā.
Nozīmīgās kontrindikācijas	Smagi nieru vai aknu darbības traucējumi. Reproductīvā vecuma sievietes: grūtniecība, barošana ar krūti, ģimenes plānošana vai nepietiekamas garantijas par efektīvu kontracepcijas līdzekļu lietošanu līdz pat 3 gadiem pēc terapijas pārtraukšanas. Alkoholisms. Asiņu nodošana.
Piesardzības pasākumi	Skatīt 5. tabulā par klīniskajiem un diagnostiskajiem izmeklējumiem pirms terapijas un dinamiskās novērošanas laikā. Terapija jāsāk menstruālā cikla otrajā vai trešajā dienā, pēc tam, kad vismaz 1 mēnesi pirms terapijas uzsākšanas ir lietoti atbilstoši kontracepcijas līdzekļi. Ieteicama dubulta kontracepcija. Reproductīvā vecuma sievietēm jāuzsver drošas kontracepcijas nepieciešamība līdz pat 3 gadiem pēc terapijas beigām.

	Pirms terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests. Terapijas laikā tas jāatkārto katru mēnesi, un tad katru mēnesi vēl 2 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas. Vīriešiem kontracepcijas līdzekļi nav jālieto.
Vakcinācija	Nav īpašu ieteikumu. Terapijas laikā ir atļauta dzīvo vakcīnu saņemšana.
Ķirurģiskas operācijas	Acitretīnu var droši turpināt lietot pacientiem, kuriem veic ķirurģiskas operācijas.

(e) Infliksimabs (INFLI)	
Lietošanas shēma	Intravenoza ievadīšana (slimnīcas dienas stacionārā). <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg/kg 0., 2., 6. nedēļā, un tad ik pēc 8 nedēļām (ieteicama ilgstoša ārstēšana, A pierādījumu līmenis). • Iespēja palielināt devu vai samazināt intervālu starp zāļu lietošanas reizēm (C pierādījumu līmenis). Ja zūd efektivitāte, lietojot standarta uzturošās terapijas devas: INFLI 5 mg/kg ik pēc 6 nedēļām (D pierādījumu līmenis)
Pusperiods	10 dienas
Efektivitāte (monoterapija)	Efektivitātes novērtēšana: 14. nedēļa (pēc 4 devām). Indukcijas efektivitāte (10. nedēļa): <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 81 %/PASI 90: 55 %; • DLQI: samazinājums par 8,4 punktiem (mediāna); • ACR 20: 77 %. Pacientiem, kuriem 14. nedēļā nav atbilstošas atbildes reakcijas, INFLI lietošana jāpārtrauc. Ilgtermiņa efektivitāte (50. nedēļa): <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 61 %/PASI 90: 45 %. Zāļu dzīvildzes mediāna: 65 % 1. gadā / 35 % 3. gadā.
Izvēles kombinētā terapija	<ul style="list-style-type: none"> • B pierādījumu līmenis ar MTX 7,5–15 mg nedēļā. • C pierādījumu līmenis ar acitretīnu.
Nozīmīgākās nevēlamās blakusparādības	Reakcijas injekcijas vietā, galvassāpes un sāpes muskuļos/kaulos, vīrusu, bakteriālas vai sēnīšu infekcijas (arī tuberkuloze), ķermeņa masas palielināšanās, alerģiskas reakcijas, anafilaktiskas un anafilaktiskām līdzīgas reakcijas, seruma slimība vai seruma slimībai līdzīgas reakcijas, autoimūni procesi, sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās, neiroloģiski traucējumi, nemelanomas ādas vēzis.
Nozīmīgākās kontrindikācijas	Sirds mazspēja (III vai IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas), aktīva tuberkuloze vai citas būtiskas infekcijas, aktīva ļaundabīga slimība, grūtniecība, barošana ar krūti, demielinizējoša slimība, paaugstināta jutība.
Piesardzības pasākumi	Skatīt 5. tabulā par klīniskajiem un diagnostiskajiem izmeklējumiem pirms terapijas un dinamiskās novērošanās laikā.

Vakcinācija	HBV, ikgadējā gripas vakcīna / pneimokoku vakcīna — primārā vakcinācija un/vai revakcinācija (it īpaši gados vecākiem cilvēkiem). Terapijas laikā ir kontrindicēta dzīvo novājināto vakcīnu lietošana.
Ķirurģiskas operācijas	<ul style="list-style-type: none"> Pirms nelielām ķirurģiskām operācijām INFLI lietošanas sistēmātiska pārtraukšana nav nepieciešama (C pierādījumu līmenis). Jāpārrunā INFLI lietošanas pārtraukšana pirms apjomīgām ķirurģiskām operācijām (3–5 pusperiodi: 4–7 nedēļas) pacientiem, kuriem anamnēzē ir dzīšanas traucējumi vai brūču infekcijas (C pierādījumu līmenis). <p>Ķirurģisku operāciju var ieplānot starp divām infūzijām (D pierādījumu līmenis).</p>

(f) Adalimumabs (ADA)	
Lietošanas shēma	<p>S/c ievadīšana.</p> <ul style="list-style-type: none"> Piesātinošā deva 80 mg 0. nedēļā, tad 40 mg 1. nedēļā, pēc tam 40 mg katru otro nedēļu. Ja nav atbilstošas atbildes reakcijas 16. nedēļā: iespējams uz laiku palielināt zāļu lietošanas biežumu uz 40 mg katru nedēļu (B pierādījumu līmenis). Ja netiek panākta atbilstoša atbildes reakcija, pēc tam deva atkal jāsamazina. Ja netiek panākta atbilstoša atbildes reakcija 4 mēnešus pēc zāļu lietošanas biežuma palielināšanas, ADA lietošana ir jāpārtrauc (D pierādījumu līmenis). Pacientiem ar aptaukošanos deva nav jāpielāgo atbilstoši ķermeņa masai.
Pusperiods	2 nedēļas
Efektivitāte (monoterapija)	<p>Efektivitātes novērtēšana: 16. nedēļa.</p> <p>Īstermiņa efektivitāte (16. nedēļa):</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75: 71 %/PASI 90: 45 %; DLQI: samazinājums par 7 punktiem (mediāna); ACR 20: 52 %. <p>Pacientiem, kuriem 16. nedēļā nav atbilstošas atbildes reakcijas, ADA lietošana jāpārtrauc.</p> <p>Ilgtermiņa efektivitāte (48. nedēļa):</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75: 63 %/PASI 90: 48 %. Vidējā zāļu dzīvildze: 79 % 1. gadā / 59 % 3. gadā.
Izvēles kombinētā terapija	<ul style="list-style-type: none"> C pierādījumu līmenis ar MTX 7,5–15 mg nedēļā; B pierādījumu līmenis ar NbUVB.
Nozīmīgākās nevēlamās blakusparādības	Reakcijas injekcijas vietā, galvassāpes un sāpes muskuļos/kaulos, vīrusu, bakteriālas vai sēnīšu infekcijas (tostarp tuberkuloze), ķermeņa masas palielināšanās, alerģiskas reakcijas, autoimūni procesi, sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās, neiroloģiski traucējumi, nemelanomas ādas vēzis.
Nozīmīgākās kontrindikācijas	Sirds mazspēja (III vai IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas), aktīva tuberkuloze vai citas būtiskas infekcijas, aktīva ļaundabīga slimība, grūtniecība, barošana ar krūti, demielinizējoša slimība, paaugstināta jutība.

Piesardzības pasākumi	Skatīt 5. tabulā par klīniskajiem un diagnostiskajiem izmeklējumiem pirms terapijas un dinamiskās novērošanas laikā.
Vakcinācija	HBV, ikgadējā gripas vakcīna/ pneimokoku vakcīna — primārā vakcinācija un/vai revakcinācija (it īpaši gados vecākiem cilvēkiem). Terapijas laikā ir kontraindicēta dzīvo novājināto vakcīnu lietošana.
Ķirurģiskas operācijas	<ul style="list-style-type: none"> Pirms nelielām ķirurģiskām operācijām ADA lietošanas sistemātiska pārtraukšana nav nepieciešama (C pierādījumu līmenis). Jāpārrunā ADA lietošanas pārtraukšana pirms apjomīgām ķirurģiskām operācijām (3–5 pusperiodi: 6–10 nedēļas) pacientiem, kuriem anamnēzē ir dzišanas traucējumi vai brūču infekcijas (C pierādījumu līmenis).

(g) Etanercepts (ETA)	
Lietošanas shēma	S/c ievadīšana. <ul style="list-style-type: none"> 50 mg 1 reizi nedēļā līdz 12. nedēļai, pēc tam 50 mg 2 reizes nedēļā ir efektīvāka stratēģija nekā 50 mg 2 reizes nedēļā no terapijas uzsākšanas brīža (A pierādījumu līmenis). Iespējama intermitējoša terapija (C pierādījumu līmenis). Pacientiem ar aptaukošanos deva nav jāpielāgo atbilstoši ķermeņa masai.
Pusperiods	70 h (3 dienas)
Efektivitāte (monoterapija)	<p>Efektivitātes novērtēšana: 12. nedēļa.</p> <p>Indukcijas efektivitāte (12. nedēļa):</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75: 38 % (50 mg 2 reizes nedēļā[*])/52 % (50 mg 1 reizi nedēļā); PASI 90: 15 % (50 mg 2 reizes nedēļā[*])/25 % (50 mg 1 reizi nedēļā); DLQI: samazinājums par 6 punktiem (mediāna); ACR 20: 59 %. <p>Pacientiem, kuriem 12. nedēļā nav atbilstošas atbildes reakcijas, ETA lietošana jāpārtrauc.</p> <p>Ilgtermiņa efektivitāte (96. nedēļa):</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75: 51 %. Zāļu dzīvildzes mediāna: 70 % 1. gadā/ 40 % 3. gadā. <p>[*]25 mg 1 reizi nedēļā</p>
Izvēles kombinētā terapija	<ul style="list-style-type: none"> A pierādījumu līmenis ar MTX 7,5–15 mg nedēļā. B pierādījumu līmenis ar NbUVB un acitretīnu.
Nozīmīgākās nevēlamās blakusparādības	Reakcijas injekcijas vietā, galvassāpes un sāpes muskuļos/kaulos, vīrusu, bakteriālas vai sēnīšu infekcijas (tostarp tuberkuloze), ķermeņa masas palielināšanās, alerģiskas reakcijas, autoimūni procesi, sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās, neiroloģiski traucējumi, nemelanomas ādas vēzis.
Nozīmīgākās kontraindikācijas	Sirds mazspēja (III vai IV pierādījumu līmenis pēc NYHA klasifikācijas), aktīva tuberkuloze vai citas būtiskas infekcijas, aktīva ļaundabīga slimība, grūtniecība, barošana ar krūti, demielinizējoša slimība, paaugstināta jutība.

Piesardzības pasākumi	Skatīt 5. tabulā par klīniskajiem un diagnostiskajiem izmeklējumiem pirms terapijas un dinamiskās novērošanas laikā. Pilnšļirces adatas uzgalis satur sausu dabisko kaučuku, un ar to nedrīkst rīkoties pacienti, kuriem ir alerģija pret lateksu.
Vakcinācija	HBV, ikgadējā gripas vakcīna / pneimokoku vakcīna — primārā vakcinācija un/vai revakcinācija (it īpaši gados vecākiem cilvēkiem). Terapijas laikā ir kontraindicēta dzīvo novājināto vakcīnu lietošana.
Ķirurģiskas operācijas	<ul style="list-style-type: none"> Pirms nelielām ķirurģiskām operācijām ETA lietošanas sistemātiska pārtraukšana nav nepieciešama (C pierādījumu līmenis). Jāpārrunā ETA lietošanas pārtraukšana pirms apjomīgām ķirurģiskām operācijām (3–5 pusperiodi: 9–15 dienas) pacientiem, kuriem anamnēzē ir dzišanas traucējumi vai brūču infekcijas (C pierādījumu līmenis).

(h) Ustekinumabs (USTK)	
Lietošanas shēma	S/c ievadīšana. <ul style="list-style-type: none"> 45 mg 0. nedēļā un 4. nedēļā, un pēc tam ik pēc 12 nedēļām. Korekcija pacientiem > 100 kg: tāda pati shēma, bet ar 90 mg devu. Ierosinātā devas kāpināšanas stratēģija (nav apstiprināta): USTK 90 mg ik pēc 12 nedēļām (< 100 kg) vai USTK 90 mg ik pēc 8 nedēļām (> 100 kg)(C pierādījumu līmenis).
Pusperiods	3 nedēļas
Efektivitāte (monoterapija)	<p>Efektivitātes novērtēšana: 28. nedēļa.</p> <p>Indukcijas efektivitāte (28. nedēļa):</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75: 70 % (45 mg) – 79 % (90 mg)/PASI 90: 45 % (45 mg) – 48 % (90 mg); DLQI: samazinājums par 8 punktiem (mediāna); ACR 20: 42–49 %. <p>Pacientiem, kuriem 28. nedēļā nav atbilstošas atbildes reakcijas, USTK lietošana jāpārtrauc.</p> <p>Ilgtermiņa efektivitāte (156. nedēļa):</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75: 81 % (45 mg) – 83 % (90 mg)/PASI 90: 43 % (45 mg) – 58 % (90 mg). <p>Zāļu dzīvildzes mediāna: 89 % 1. gadā/ 75 % 3. gadā.</p>
Izvēles kombinētā terapija	C pierādījumu līmenis ar NbUVB.
Nozīmīgākās nevēlamās blakusparādības	Eritēma injekcijas vietā, nogurums un sāpes muskuļos/kaulos, šķidra vēdera izeja, vīrusu, bakteriālas vai sēnīšu infekcijas (nav novērota tuberkulozes reaktivizācija vai sāksnās), alerģiskas reakcijas, eksfoliatīvais dermatīts.
Nozīmīgākās kontraindikācijas	Aktīva tuberkuloze vai citas būtiskas infekcijas, grūtniecība, barošana ar krūti, aktīva ļaundabīga slimība, paaugstināta jutība.

Piesardzības pasākumi	<p>Skatīt 5. tabulā par klīniskajiem un diagnostiskajiem izmeklējumiem pirms terapijas un dinamiskās novērošanas laikā.</p> <p>Pacientiem ar palielinātu kardiovaskulāro risku terapija jāuzsāk, kontrolējot riska faktorus.</p> <p>Pilnšļirces adatas uzgalis satur sausu dabisko kaučuku, un ar to nedrīkst rīkoties pacienti, kuriem ir alerģija pret lateksu.</p>
Vakcinācija	<p>HBV, ikgadējā gripas vakcīna / pneimokoku vakcīna — primārā vakcinācija un/vai revakcinācija (it īpaši gados vecākiem cilvēkiem).</p> <p>Terapijas laikā ir kontrindicēta dzīvo novājināto vakcīnu lietošana.</p>
Ķirurģiskas operācijas	<ul style="list-style-type: none"> • Pirms nelielām ķirurģiskām operācijām USTK lietošanas sistematiska pārtraukšana nav nepieciešama (C pierādījumu līmenis) • Jāpārrunā USTK lietošanas pārtraukšana pirms apjomīgām ķirurģiskām operācijām (3–5 pusperiodi: 9–15 nedēļas) pacientiem, kuriem anamnēzē ir dzīšanas traucējumi vai brūču infekcijas (C pierādījumu līmenis).

(i) Sekukinumabs (SEC)	
Lietošanas shēma	<p>S/c ievadīšana.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg divās injekcijās, 150 mg katrā. • 300 mg 0., 1., 2., 3., 4. nedēļā, un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. • Nav jāpielāgo atkarībā no ķermeņa masas.
Pusperiods	27 dienas
Efektivitāte (monoterapija)	<p>Efektivitātes novērtēšana: 16. nedēļa.</p> <p>Īstermiņa efektivitāte (12. ned.): PASI 75: 76–87 %/PASI 90: 55–60 % /DLQI 0/1: 55,8 %/ACR 20: 58,2 % (24. nedēļa).</p> <p>Pacientiem, kuriem 16. nedēļā nav atbilstošas atbildes reakcijas, SEC lietošana jāpārtrauc.</p> <p>Ilgttermiņa efektivitāte (104. nedēļa): PASI 75: 88,2 %/PASI 90: 58 %.</p> <p>Zāļu vidējā dzīvildze: pašlaik nav zināma.</p> <p>Intermitējoša lietošana: nav validēta.</p>
Izvēles kombinētā terapija	Nav datu attiecībā uz ādas psoriāzi. PsA gadījumā var lietot kombinācijā ar NPL (C pierādījumu līmenis).
Nevēlamās blakusparādības	Infekcijas (augšējo elpceļu, kandidu), šķidra vēdera izeja, neitropēnija, iekaisīgas zarnu slimības attīstība vai paasinājums.
Nozīmīgākās kontrindikācijas	Paaugstināta jutība, aktīva infekcija, grūtniecība, barošana ar krūti, aktīva ļaundabīga slimība.
Piesardzības pasākumi	<p>Ja iespējams, jāizvairās no lietošanas pacientiem, kuriem anamnēzē ir iekaisīga zarnu slimība (C pierādījumu līmenis).</p> <p>Rūpīgi jāuzrauga pacienti ar psihiskiem traucējumiem un/vai pašnāvības mēģinājumiem, un/vai smagu depresiju anamnēzē (iespējams zāļu grupas efekts —D pierādījumu līmenis).</p>

	Pacientiem ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku, terapija jāuzsāk, kontrolējot riska faktorus (nav ilgtermiņa drošuma novērtējuma pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku — D pierādījumu līmenis).
Vakcinācija	HBV un HAV, ikgadējā gripas vakcīna/ pneimokoku vakcīna — primārā vakcinācija un/vai revakcinācija (it īpaši gados vecākiem cilvēkiem). Terapijas laikā ir kontrindicēta dzīvo novājināto vakcīnu lietošana.
Ķirurģiskas operācijas	Nav pieejami dati par ķirurģiskām operācijām. Vispārēji tiek ieteikts pārtraukt SEC lietošanu 4 nedēļas pirms plānotas ķirurģiskas operācijas. Pēc izveseļošanās zāļu lietošana jāatsāk (Amerikas Reimatologu kolēģijas un Amerikas Gūžas un ceļa locītavu ķirurģu asociācijas ieteikumi).

(j) Iksekizumabs (IXE)	
Lietošanas shēma	S/c ievadīšana. <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg piesātinošā deva, 80 mg katru otro nedēļu līdz 12. nedēļai, tad 80 mg ik pēc 4 nedēļām. • Nav jāpielāgo atkarībā no ķermeņa masas.
Pusperiods	13 dienas
Efektivitāte (monoterapija)	Efektivitātes novērtēšana: 16. nedēļa. Ja 16. nedēļā ir daļēja atbildes reakcija, uzlabotu atbildes reakciju var novērot līdz 20. nedēļai. Indukcijas efektivitāte (16. nedēļa): <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 84 % (81–88 %)/PASI 90: 69 % (65–72 %) (A pierādījumu līmenis); • DLQI 0/1: 59,9 %/ACR 20: 57,9 %. Pacientiem, kuriem 16. nedēļā nav atbilstošas atbildes reakcijas, IXE lietošana jāpārtrauc. Ilgtermiņa efektivitāte (60. nedēļa): <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 74 %/PASI 90: 57 % (B pierādījumu līmenis). Zāļu vidējā dzīvildze: nav validēta. Intermitējoša lietošana: terapiju var pārtraukt pacientiem, kuriem 12. nedēļā sasniegts PGA 0/1 stāvoklis, un tad to var atsākt recidīva gadījumā (80 mg ik pēc 4 nedēļām) (C pierādījumu līmenis).
Izvēles kombinētā terapija	Nav
Nevēlamās blakusparādības	Infekcijas (augšējo elpceļu, kandidu), reakcijas injekcijas vietā, neitropēnija, iekaisīgas zarnu slimības rašanās vai paasinājums.
Nozīmīgākās kontrindikācijas	Paaugstināta jutība, aktīva infekcija, grūtniecība, barošana ar krūti, aktīva ļaundabīga slimība.
Piesardzības pasākumi	Ja iespējams, jāizvairās no lietošanas pacientiem, kuriem anamnēzē ir iekaisīga zarnu slimība (C pierādījumu līmenis).

	<p>Rūpīgi jāuzrauga pacienti ar psihiskiem traucējumiem un/vai pašnāvības mēģinājumiem, un/vai smagu depresiju anamnēzē (iespējams zāļu grupas efekts —D pierādījumu līmenis).</p> <p>Pacientiem ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku terapija jāuzsāk, kontrolējot riska faktorus (nav ilgtermiņa drošuma novērtējuma pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku —D pierādījumu līmenis).</p>
Vakcinācija	<p>HBV un HAV, ikgadējā gripas vakcīna/ pneimokoku vakcīna — primārā vakcinācija un/vai revakcinācija (it īpaši gados vecākiem cilvēkiem). Terapijas laikā ir kontrindicēta dzīvo novājināto vakcīnu lietošana.</p>
Ķirurģiskas operācijas	<p>Nav pieejami dati par ķirurģiskām operācijām.</p> <p>Tiek ieteikts pārtraukt IXE lietošanu 4 nedēļas pirms plānotas ķirurģiskas operācijas. Pēc izveļošanās zāļu lietošana jāatsāk (Amerikas Reimatologu kolēģijas un Amerikas Gūžas un ceļa locītavu ķirurģu asociācijas ieteikumi).</p>

<p>(k) Risankizumabs (RISA)</p> <p>Adaptēts pēc <i>EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring. JEADV 2020, 34, 2461–2498</i> un zāļu apraksta⁴⁶</p>	
Lietošanas shēma	<p>S/c ievadīšana.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg, (divas 75 mg injekcijas). • 150 mg 0. un 4. nedēļā, un pēc tam ik pēc 12 nedēļām. <p>Nav jāpielāgo atkarībā no ķermeņa masas.</p>
Pusperiods	28–29 dienas
Efektivitāte (monoterapija)	<p>Efektivitātes novērtēšana: PASI 75 (12. ned.); PASI 90 (16. ned.).</p> <p>Īstermiņa efektivitāte: PASI 75: 87–89 % / PASI 90: 72–75 %; DLQI 0/1: 66–67 %.</p> <p>Pacientiem, kuriem pēc 16 ārstēšanas nedēļām nav atbildes reakcijas, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Dažiem pacientiem, kuriem sākotnēji ir daļēja atbildes reakcija, stāvoklis var uzlaboties, turpinot ārstēšanu ilgāk par 16 nedēļām.</p> <p>Ilgtermiņa efektivitāte (52. nedēļa.): PASI 75: 92 %; PASI 90: 82 %.</p>
Izvēles kombinētā terapija	Risankizumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar imūnsupresantiem, tostarp bioloģiskajiem līdzekļiem vai fototerapiju, nav vērtēta.
Nevēlamās blakusparādības	Infekcijas (augšējo elpceļu) —ietver elpceļu infekciju (vīrusu, baktēriju vai neprecizētu), sinusītu (tajā skaitā akūtu), rinītu, nazofaringītu, faringītu (tostarp vīrusu), tonsilītu.
Nozīmīgākās kontrindikācijas	Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no zāļu aprakstā uzskaitītajām palīgvielām. Klīniski nozīmīgas aktīvas infekcijas (piemēram, aktīva tuberkuloze).

Piesardzības pasākumi	Risankizumaba farmakokinētika pediatrikajā populācijā nav novērtēta. Drošuma informācija par 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota.
Vakcinācija	Pirms ārstēšanas ar risankizumabu uzsākšanas jāapsver visas atbilstošās imunizācijas pabeigšana atbilstoši pašreizējām imunizācijas vadlīnijām. Ja pacients ir saņēmis dzīvas vakcīnas (vīrusu vai baktēriju), pirms ārstēšanas ar risankizumabu ir ieteicams nogaidīt vismaz 4 nedēļas. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar risankizumabu, nedrīkst saņemt dzīvas vakcīnas ārstēšanas laikā ar risankizumabu un vismaz 21 nedēļu pēc ārstēšanas.
Ķirurģiskas operācijas	Šobrīd ir pieejami tikai ierobežoti dati par ķirurģiskajiem pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar IL-23 inhibitoriem. Pieņemot lēmumus par risankizumaba terapijas pārtraukšanu pirms operācijas, jābalstās uz individuāliem faktoriem, piemēram, operācijas veidu un risku, pacienta raksturojumu, individuālu infekcijas risku. Ārstēšanas turpināšanas gadījumā procedūra ir vispiemērotākā starp medikamenta divām devām.

(I) Guselkumabs (GUSE) Adaptēts pēc <i>EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring. JEADV 2020, 34, 2461–2498</i> un zāļu apraksta ⁴⁶	
Lietošanas shēma	S/c ievadīšana. • 100 mg. • Ieteicamā deva ir 100 mg s/c injekcijas veidā 0. un 4. nedēļā, pēc tam lietojot balstdevu reizi 8 nedēļās. • Nav jāpielāgo atkarībā no ķermeņa masas.
Pusperiods	15–18 dienas
Efektivitāte (monoterapija)	Efektivitātes novērtēšana: PASI 75 (16. ned.) /PASI 90 (16. ned.). Īstermiņa efektivitāte: PASI 75: 86–91 % / PASI 90: 70–73 %. Pacientiem, kuriem pēc 16 ārstēšanas nedēļām nav atbildes reakcijas, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Ilgtermiņa efektivitāte (48. nedēļa): PASI 75: 88 % / PASI 90: 76 %.
Izvēles kombinētā terapija	GUSE drošums un efektivitāte kombinācijā ar imūnsupresantiem, tostarp bioloģiskajiem līdzekļiem vai fototerapiju, psoriāzes pētījumos nav vērtēti.
Nevēlamās blakusparādības	Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas un retāk — gastroenterīts, herpes infekcija, galvassāpes, caureja, nātrene un locītavu sāpes. Mazāk nekā 1 % injekciju veikšanas rezultātā tika novērota viegla vai vidēji smaga ādas reakcija injekcijas vietā, piemēram, eritēma.
Nozīmīgākās kontraindikācijas	Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no zāļu aprakstā uzskaitītajām palīgvielām. Klīniski nozīmīgas aktīvas infekcijas (piemēram, aktīva tuberkuloze).

Piesardzības pasākumi	Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Informācija par 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota, un tā ir ļoti ierobežota 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem.
Vakcinācija	<p>Pirms ārstēšanas uzsākšanas jābūt veiktai visai imunizācijai, kāda nepieciešama atbilstoši spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām.</p> <p>Ar GUSE ārstētiem pacientiem nedrīkst vienlaikus lietot dzīvas vakcīnas. Dati par atbildes reakciju pret dzīvām vai neaktīvām vakcīnām nav pieejami. Pirms vakcinācijas ar dzīvu vīrusu vai baktēriju vakcīnu ārstēšana ir jāpārtrauc uz vismaz 12 nedēļām pēc pēdējās devas ievadīšanas, un ārstēšanu ir atļauts atsākt ne agrāk kā divas nedēļas pēc vakcinācijas.</p> <p>Lai saņemtu papildinformāciju un norādījumus par imūnsupresīvo līdzekļu lietošanu pēc vakcinācijas, zāļu parakstītājiem ir jāiepazīstas ar konkrētās vakcīnas zāļu aprakstu.</p>
Ķirurģiskas operācijas	<p>Šobrīd ir pieejami tikai ierobežoti dati par ķirurģiskajiem pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar IL-23 inhibitoriem.</p> <p>Pieņemot lēmumus par guselkumaba terapijas pārtraukšanu pirms operācijas, jābalstās uz individuāliem faktoriem, piemēram, operācijas veidu un risku, pacienta raksturojumu, individuālu infekcijas risku.</p> <p>Ārstēšanas turpināšanas gadījumā procedūra ir vispiemērotākā starp medikamenta divām devām.</p>

5. tabula

Kopsavilkums par klīniskajiem novērtējumiem, kas saistīti ar pirmās izvēles (a) un otrās izvēles (b) psoriāzes ārstēšanai paredzētajiem sistēmiskajiem līdzekļiem un metodēm^{37,38,39,40}

Nevēlamās blakusparādības ir minētas biežuma secībā.

(Adaptēts: pēc *French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, 2019*)

Ārstēšana	(a) Pirmās izvēles sistēmiskās terapijas līdzekļi un metodes			
	Fototerapija	MTX	CSA	Acitretīns
Informācija pacientam	<ul style="list-style-type: none"> Ilgtermiņā ādas vēža risks, sinerģiska iedarbība, ja papildus ir UV iedarbība brīvajā laikā vai pašārstēšanās veidā. Jāpārliecinās, ka kursa laikā pacients nēsā aizsargbrilles un izmanto aizsarglīdzekļus saulei ilgstoši atsegtajām ķermeņa zonām (seja, kakls) un dzimumorgāniem. 	<ul style="list-style-type: none"> Atbilstoša kontracepcija vīriešiem un sievietēm. Pēc zāļu lietošanas pabeigšanas kontracepcijas līdzekļus ieteicams lietot vēl 3 mēnešus vīriešiem un tikai vēl 1 dienu sievietēm (kontracepcijas līdzekļu lietošana jāturpina līdz zāļu lietošanas beigām, un apaugļošanās ir iespējama, tiklīdz ir pārtraukta kontracepcijas līdzekļu lietošana). Pacients jāinformē, kā lietot zāles (vienreiz nedēļā) un kādi ir NB agrīnie simptomi. 	<ul style="list-style-type: none"> CSA ir atļauts lietot grūtniecības laikā, taču tas var palielināt ar grūtniecību saistītu komplikāciju iespējamību. Ieteicams lietot drošus kontracepcijas līdzekļus (ņemiet vērā, ka var būt samazināta progesteronu saturošo kontracepcijas līdzekļu lietotāņu efektivitāte). Jāizvairās no pārmērīgas uzturēšanās saulē. Jāievēro nacionālie ieteikumi par vēža skrīningu (krūts, dzemdes kakla, resnās zarnas). 	<ul style="list-style-type: none"> Teratogenitātes risks un ilgtermiņa nepieciešamība pēc efektīvas kontracepcijas (vismaz 3 gadus pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas). Jāsniedz rakstiska informācija. Izvairīšanās no alkohola lietošanas. Zāļu lietošanas laikā un vēl līdz pat 3 gadiem pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas ir aizliegts nodot asinis kā donoram. Terapija jāsāk menstruālā cikla otrajā vai trešajā dienā, pēc tam, kad vismaz 1 mēnesi pirms terapijas uzsākšanas ir lietoti atbilstoši kontracepcijas līdzekļi.
Slimības objektīva novērtēšana (PASI/PGA/BSA/DLQI)				

Klīniskie izmeklējumi pirms terapijas	<ul style="list-style-type: none"> • Preneoplastiski ādas bojājumi un ļaundabīgi ādas bojājumi. • Displastiskas dzimumzīmes. • Vienlaikus lietotās zāles (fototoksiskās un imūnsupresīvās zāles). 	<ul style="list-style-type: none"> • Agrāk bijusi vai aktīva infekcija. • Aknu cirozes un elpošanas mazspējas pazīmes. • Vienlaikus lietotās zāles. • Vakcinācijas statuss. 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicīniskā anamnēze attiecībā uz arteriālu hipertensiju, ļaundabīgām slimībām, nieru un aknu slimībām. • Agrāk bijusi vai aktīva infekcija. • Ļaundabīgas slimības. • Asinsspiediena mērījumi divās atsevišķās reizēs. • Vienlaikus lietotās zāles. • Vakcinācijas statuss. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vienlaikus lietotās zāles. • Aknu cirozes un metabolā sindroma pazīmes.
Klīniskie izmeklējumi terapijas laikā	Slimības objektīva novērtēšana (PASI/PGA/BSA/DLQI) un pacienta apmierinātības novērtēšana			
<ul style="list-style-type: none"> • Eritēmas kontrolēšana pirms zāļu lietošanas un UV devas palielināšana un dokumentēšana. • Kumulatīvās UV devas un sesiju skaita dokumentēšana. • Obligāts ir ādas vēža skrīnings visas dzīves garumā. 	<ul style="list-style-type: none"> • NB: nogurums, slikta dūša, vemšana, gastrointestinālas un gļotādas čūlas, aknu cirozes un elpošanas mazspējas pazīmes, pastāvīgs klepus. 	<ul style="list-style-type: none"> • NB: nieru darbības traucējumu pazīmes, slikta dūša, caureja, hipertrihoze, smaganu hiperplāzija, parestēzijas. • Asinsspiediena mērījumi. • Ādas vēža skrīnings. • Papilomas vīrusa infekcijas regulārs ginekoloģiskais skrīnings. 	<ul style="list-style-type: none"> • NB: A hipervitaminoze (heilīts, kseroze), galvassāpes, konjunktivīts (jāievēro piesardzība, valkājot kontaktlēcas). 	

Ārstēšana	(b) Otrās izvēles sistēmiskās terapijas				
	INFLI/ADA/ETA	USTK	SEC/IXE	RISA/GUSE	APR
Informācija pacientam	<ul style="list-style-type: none"> Terapijas laikā iespējams ķermeņa masas pieaugums. Paaugstināts infekciju risks. Nepieciešamība lietot kontracepcijas līdzekļus. Jāievēro nacionālie ieteikumi par vēža skrīningu (krūts, dzemdes kakla, resnās zarnas). Reti hipoglikēmijas gadījumi zāļu lietošanas laikā pacientiem ar diabētu. 	<ul style="list-style-type: none"> Paaugstināts infekciju risks. Nepieciešamība lietot kontracepcijas līdzekļus. Jāievēro nacionālie ieteikumi par vēža skrīningu (krūts, dzemdes kakla, resnās zarnas). 	<ul style="list-style-type: none"> Caurejas un sliktas dūšas risks pēc terapijas uzsākšanas. Paaugstināts infekciju risks. 	<ul style="list-style-type: none"> Paaugstināts infekciju risks. Nepieciešamība lietot kontracepcijas līdzekļus. Jāievēro nacionālie ieteikumi par vēža skrīningu (krūts, dzemdes kakla, resnās zarnas). 	<ul style="list-style-type: none"> Depresijas risks. Nepieciešamība lietot kontracepcijas līdzekļus.
Klīniskie izmeklējumi pirms terapijas	Slimības objektīva novērtēšana (PASI/PGA/BSA/DLQI)				
	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticēta hroniska sirds mazspēja vai sirds mazspējas simptomi. Adenopātija. Aktīva/latentā tuberkuloze / stāvoklis, kad pacients ir pakļauts 	<ul style="list-style-type: none"> Kardiovaskulārie riska faktori. Adenopātija. Aktīva/latentā tuberkuloze / stāvoklis, kad pacients ir pakļauts tuberkulozes iedarbībai. Aktīva vai hroniska infekcija. Audzējs. 	<ul style="list-style-type: none"> Iekaisīga zarnu slimība (personīgajā vai ģimenes anamnēzē). Kandidoze. Kardiovaskulārie riska faktori. Adenopātija. Aktīva/latentā tuberkuloze / stāvoklis, kad pacients ir pakļauts 	<ul style="list-style-type: none"> Iekaisīga zarnu slimība (personīgajā vai ģimenes anamnēzē). Kardiovaskulārie riska faktori. Adenopātija. Aktīva/latentā tuberkuloze / stāvoklis, kad pacients ir pakļauts 	<ul style="list-style-type: none"> Hroniska infekcija. Adenopātija. Psihiskie traucējumi. Pašnāvības mēģinājumi. Audzējs.

	<p>tuberkulozes iedarbībai.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktīva vai hroniska infekcija. • Audzējs. • Multiplā skleroze. • <i>Lupus Erythematosus</i>. • Dzīva vakcīna: nesen saņemta? Nākotnē? 	<ul style="list-style-type: none"> • Dzīva vakcīna: nesen saņemta? Nākotnē? 	<p>tuberkuloze / stāvoklis, kad pacients ir pakļauts tuberkulozes iedarbībai.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktīva vai hroniska infekcija. • Audzējs. • Dzīva vakcīna: nesen saņemta? Nākotnē? • Psihiskie traucējumi. • Pašnāvības mēģinājumi. 	<p>tuberkulozes iedarbībai.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktīva vai hroniska infekcija. • Audzējs. • Dzīva vakcīna: nesen saņemta? Nākotnē? 	
Klīniskie izmeklējumi terapijas laikā	Slimības objektīva novērtēšana (PASI/PGA/BSA/DLQI) un pacienta apmierinātības novērtēšana				
	<ul style="list-style-type: none"> • Ķermeņa masas pieaugums. • Reakcijas injekcijas vietā. • Infekcijas. • Audzējs (it īpaši nemelanomas ādas vēzis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulārie riska faktori un notikumi (MACE). • Reakcijas injekcijas vietā. • Infekcijas. • Audzējs (it īpaši nemelanomas ādas vēzis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulārie riska faktori un notikumi (MACE). • Reakcijas injekcijas vietā. • Infekcija (kandidoze). • Caureja, ķermeņa masas zudums. • Psihiskie traucējumi. • Pašnāvības mēģinājumi. • Audzējs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulārie riska faktori un notikumi (MACE). • Reakcijas injekcijas vietā. • Infekcija. • Caureja, ķermeņa masas zudums. • Psihiskie traucējumi. • Pašnāvības mēģinājumi. • Audzējs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Šķidra vēdera izeja. • Ķermeņa masas zudums. • Psihiskie traucējumi / depresija. • Pašnāvības mēģinājumi. • Infekcijas. • Audzējs.

Metodes un līdzekļi ir grupēti trijās grupās: fototerapija un KST, BM, apremilasts. Līdzekļu minēšanas secība katrā grupā izvēlēta nejauši.

Klīniski laboratoriskie izmeklējumi pirms bioloģisko medikamentu lietošanas uzsākšanas⁶

Klīniski laboratoriskos izmeklējumus pirms bioloģisko medikamentu lietošanas 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, QFT 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 infektologa konsultācija attiecībā uz infekciju un vakcinācijas profilakses pasākumu nepieciešamību

Klīniski laboratoriskie izmeklējumi bioloģisko medikamentu lietošanas laikā⁶

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, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem.
10. Kreatinīns, *urea*, elektrolīti — 1x mēnesī 3 mēnešus, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem.
11. ALAT, ASAT, Bi, GGT, SF — 1x mēnesī 3 mēnešus, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem.
12. B un C hepatīts, HIV — pēc vajadzības.
13. Antinukleārās antivielas, ja attīstās autoimunitātes simptomi vai ir izmainīti aknu funkcionālie testi.
14. Urīna analīze — pēc vajadzības.
15. Urīna grūtniecības tests — periodiski.
16. Plaušu rentgenogramma — ja ir klīniskas indikācijas.

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 bioloģiskajiem medikamentiem.⁶

6. tabula

Kopsavilkums par sistēmiskās terapijas ieteikumiem psoriāzes pacientiem ar blakusslimībām vai īpašos apstākļos^{6,37,38,39,40}

(Adaptēts: pēc *French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, 2019* un *EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. JEADV 2021, 35, 281–317*, kā arī zāļu aprakstiem.^{46,47})

Blakusslimības un īpaši apstākļi		
Vispārējā ārstēšana	Pirmās izvēles sistēmiskās terapijas: fototerapija, MTX, CSA, acitretīns	Otrās izvēles sistēmiskās terapijas: TNFi (ETA, ADA vai INFLI), USTK, anti-IL-17 (IXE vai SEC), anti-IL-23 (RISA, GUSE), APR
Aktīvs alkoholisms Nosūtīt pie atkarību ārstēšanas speciālista, lai	<ul style="list-style-type: none"> • Drīzāk dot priekšroku NBUVB (C pierādījumu līmenis), nevis PUVA. • Acitretīnu, MTX un CSA nedrīkst apsvērt kā pirmās izvēles 	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku TNFi (it īpaši INFLI, lai uzlabotu līdzestību) vai USTK (C pierādījumu līmenis). • Apsvērt anti-IL-17 vai apremilastu (D pierādījumu)

pacients atbrīvotos no alkoholisma.	terapijas (B pierādījumu līmenis).	līmenis) — populācija izslēgta no klīniskajiem pētījumiem.
Barošana ar krūti	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku NbUVB (D pierādījumu līmenis) vai CSA (A pierādījumu līmenis). • Apsvērt MTX (C pierādījumu līmenis) (nogaidīt 24 h pēc MTX lietošanas, lai barotu bērnu ar krūti). • Izvairīties no PUVA (nepietiekami dati) (D pierādījumu līmenis). • Absolūta kontrindikācija: acitretīns (A pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Apsvērt sākotnējo vai uzturošo terapiju ar TNFi, ja nav alternatīvas (D pierādījumu līmenis). • Izvairīties no USTK, anti-IL-17 un APR (D pierādījumu līmenis): nav pietiekami daudz pieejamu datu. • RISA, GUSE — lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ir jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.
Audzējs (izārstēts) Cieša sadarbība ar onkoloģijas speciālistu un/vai multidisciplināru vēža pacientu aprūpes komandu.	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku MTX vai fototerapijai (izņemot ādas vēža gadījumā), vai acitretīnam (C pierādījumu līmenis). • Izvairīties no CSA (A pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Lēmuma pieņemšana katrā konkrētajā gadījumā (C pierādījumu līmenis). • Bioloģisko zāļu terapijas uzsākšana jāpārrunā ar speciālistu, kas veic audzēja ārstēšanu, un tā ir atkarīga no audzēja stadijas un prognozes (C pierādījumu līmenis). • Ja nav alternatīvas, apsvērt USTK vai TNFi (dot priekšroku ETA vai ADA) (C pierādījumu līmenis). • APR, anti-IL-17, anti-IL-23 var lietot psoriāzes pacientiem, kuriem anamnēzē ir vēzis, neskatoties uz ilgtermiņa datu trūkumu, pamatojoties uz patofizioloģiskiem apsvērumiem katrā gadījumā atsevišķi, konsultējoties ar speciālistu, kas veic audzēja ārstēšanu.
Demielinizējoša slimība Iesaistīt neirologu.	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku MTX (C pierādījumu līmenis). • Apsvērt fototerapiju (C pierādījumu līmenis). • Nav pieejami dati par acitretīnu un CSA (jāņem vērā CSA nefrotoksiskā iedarbība — D pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku USTK (C pierādījumu līmenis — dati no ilgākas novērošanas, salīdzinot ar anti-IL-17). • Apsvērt anti-IL-17 (C pierādījumu līmenis — SEC nav negatīvas ietekmes uz multiplo sklerozi II fāzē). • Izvairīties no TNFi (C pierādījumu līmenis).

		<ul style="list-style-type: none"> • Nav pieejami dati par APR.
<p>Cukura diabēts</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nekontrolēta cukura diabēta gadījumā iesaistīt endokrinologu. • Ja iespējams, atlikt ārstēšanas uzsākšanu pacientiem, kuriem glikozētā hemoglobīna līmenis ir > 8 %. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku fototerapijai (C pierādījumu līmenis). • Apsvērt acitretīnu (C pierādījumu līmenis), izņemot pacientiem ar dislipidēmiju. • Ja ir kontraindikācijas fototerapijas un acitretīna lietošanai, apsvērt MTX (B pierādījumu līmenis). Ievērot piesardzību paaugstinātā infekciju un aknu fibrozes riska dēļ. • <i>Izvairīties</i> no CSA (B pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku bioloģiskajām zālēm ar īsu pusperiodu vai ar mazāku saistību ar paaugstinātu infekciju risku (<i>izvairīties</i> no INFLI) (D pierādījumu līmenis). • Skatīt tālāk sadaļu par nozīmīgu kardiovaskulāro risku. • Nav pietiekamu datu, taču nav negatīvu atsauksmju par anti-IL-17 un APR.
<p>Sirds mazspēja</p> <p>Iesaistīt konsultējošo kardiologu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku NbUVB (C pierādījumu līmenis) vai acitretīnam (D pierādījumu līmenis), vai MTX (D pierādījumu līmenis). • <i>Izvairīties</i> no CSA, jo tas ir saistīts ar asinsspiediena paaugstināšanos (A pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • I vai II funkcionālās klases HSM pēc NYHA klasifikācijas: apsvērt TNFi (dot priekšroku ETA) vai USTK (C pierādījumu līmenis). • III vai IV funkcionālās klases HSM pēc NYHA klasifikācijas: dot priekšroku USTK (D pierādījumu līmenis). • <i>Izvairīties</i> no TNFi III vai IV funkcionālās klases pēc NYHA klasifikācijas HSM gadījumā (kaitīgs) (A pierādījumu līmenis). • Anti-IL-17, anti-IL-23 un APR var apsvērt pacientiem ar progresējošu sastrēguma sirds mazspēju.
<p>B vai C hepatīts</p> <p>Iesaistīt konsultējošo infektologu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Drīzāk dot priekšroku NbUVB (C pierādījumu līmenis), nevis PUVA. • Ja ir normāli aknu enzīmu rādītāji, apsvērt acitretīnu (C pierādījumu līmenis). • Pacientiem ar hronisku HCV apsvērt CSA (C pierādījumu līmenis). • Nav pietiekamu datu par CSA terapiju pacientiem ar HBV (aktīvu, neaktīvu, latentu vai izārstētu). • MTX apsvērt tikai izārstēta HBV gadījumā (C pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktīvas HBV infekcijas gadījumā (HBV DNS > 2000 SV/ml) TNFi lietošana jāatliek, līdz infekcija tiek kontrolēta ar atbilstošu pretvīrusu terapiju (C pierādījumu līmenis). • Apsvērt TNFi (dot priekšroku ETA, C pierādījumu līmenis) pirms USTK (pieejams mazāk datu, C pierādījumu līmenis) gadījumos, kad ir neaktīvs HBV (HBV DNS < 2000 SV/ml, normāls transamināžu līmenis, HBsAg+), apvienojumā ar pretvīrusu profilaksi un regulārām aknu rādītāju analīzēm, un rūpīgu HBV DNS slodzes uzraudzību.

		<ul style="list-style-type: none"> • Apsvērt TNFi latentas slimības gadījumā (HBV DNS < 200 SV/ml, HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs-) vai izārstēta HBV gadījumā (anti-HBs+), vai pacientiem ar hronisku HCV apvienojumā ar regulārām aknu rādītāju analīzēm un rūpīgu HBsAg/HCV RNS uzraudzību (C pierādījumu līmenis). • Nav pietiekamu datu par anti-IL-17, anti-IL-23 vai APR. • Atkarībā no individuālās veselības aprūpes un pieredzes tiek ieteikts konsultēties ar hepatologu, lai izvēlētos sistēmisko terapiju pacientiem, kuriem ir anti-HBc+ ar HBsAg/HBV-DNS testu. Pamatojoties uz vispārpieņemto praksi vadlīniju⁴⁵ grupā, kā ieteicamās sistēmiskās ārstēšanas iespējas šai pacientu grupai tiek ieteikts acitretīns, apremilasts, fumarāti, MTX, ustekinumabs un anti-IL-17 un anti-IL-23.
<p>HIV infekcija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iesaistīt attiecīgo speciālistu. • Optimizēt efektīvu pretretrovīrusu terapiju (C pierādījumu līmenis). • Bakteriālu un mikobakteriālu infekciju stingra uzraudzība. 	<ul style="list-style-type: none"> • Drīzāk dot priekšroku NbUVB (C pierādījumu līmenis), nevis PUVA. • Apsvērt acitretīnu vai MTX (C pierādījumu līmenis). • CSA apsvērt tikai tad, ja NbUVB, acitretīns vai MTX ir kontraindicēti (C pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja nav alternatīvu vai ja vīrusu slodze ir pastāvīgi nenosakāma, apsvērt ETA (pirms ADA, UST, INFLI) (B pierādījumu līmenis). • Nav pietiekamu datu par anti-IL-17 vai APR. • RISA — pacienti ar HIV infekciju netika iekļauti pētījumos
<p>Iekaisīga zarnu slimība</p> <p>Cieša sadarbība ar gastroenterologu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku MTX (A pierādījumu līmenis). • Apsvērt CSA (B pierādījumu līmenis) vai NbUVB (C pierādījumu līmenis). • Nav pieejami dati par acitretīnu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku ADA, INFLI vai USTK (A pierādījumu līmenis). • Izvairīties no anti-IL-17 (C pierādījumu līmenis). • Nav pieejami dati par APR. • RISA, GUSE —2. izvēle (ja TNFi nav piemēroti).
<p>Aknu slimība (ciroze, fibroze)</p> <p>Iesaistīt konsultējošo hepatologu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Drīzāk dot priekšroku NbUVB (C pierādījumu līmenis), nevis PUVA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientiem ar steatozi vai kompensētu cirozi jāapsver TNFi vai USTK (C pierādījumu līmenis).

	<ul style="list-style-type: none"> • Acitretīnu un CSA nedrīkst apsvērt kā pirmās izvēles terapijas (C pierādījumu līmenis). • <i>Izvairoties</i> no MTX (C pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Nav pieejami dati par APR un anti-IL-17. • RISA —speciāli pētījumi, lai noteiktu aknu vai nieru darbības traucējumu ietekmi uz farmakokinētiku, nav veikti. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kreatinīna līmenis serumā, kreatinīna klīrenss vai aknu darbības marķieri (ALAT/ASAT/bilirubīns) nozīmīgi neietekmēja klīrensu pētāmajām personām ar psoriāzi. Kā IgG1 monoklonālā anti-veids galvenokārt tiek izvadīts intracelulāra katabolisma ceļā, tādēļ nav sagaidāms, ka to metabolizēs aknu citohroma P450 enzīmi vai tas tiks izvadīts caur nierēm. • GUSE —specifisks pētījums, lai noteiktu nieru vai aknu darbības traucējumu ietekmi uz guselkumaba farmakokinētiku, nav veikts. Paredzams, ka nemainīts guselkumabs, IgG veida monoklonāla anti-veids, caur nierēm izdalīsies mazā un nenozīmīgā daudzumā, tāpat paredzams, ka aknu darbības traucējumi neietekmēs guselkumaba izdalīšanos, jo IgG veida monoklonāla anti-veids izdalās galvenokārt intracelulāra katabolisma veidā.
<p>Nozīmīgs kardiovaskulārs risks Iesaistīt konsultējošo kardiologu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku MTX (B pierādījumu līmenis). • Apsvērt fototerapiju vai acitretīnu (D pierādījumu līmenis). • <i>Izvairoties</i> no CSA asinsspiediena paaugstināšanās dēļ (A pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku TNFi (A pierādījumu līmenis). • Apsvērt USTK (A pierādījumu līmenis) vai anti-IL-17 (B pierādījumu līmenis)TNFi neveiksmes gadījumā un kontrolēt riska faktoros. • Nav pieejami dati par APR, taču nav negatīvu atsauksmju. • Anti-IL-23 —dati liecina, ka medikamenti ir droši pacientiem ar kardiovaskulārām blakusslimībām, bet dati par ietekmi uz KV risku ir ierobežoti.

<p>Aptaukošanās Iejaukšanās ar diētu: mudiniet zaudēt svaru (B pierādījumu līmenis).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku fototerapijai ar pārdomātu pierādījumu līmenisnisku UV devu palielināšanu (C pierādījumu līmenis) vai MTX ar rūpīgu aknu rādītāju uzraudzību (C pierādījumu līmenis). • Apsvērt acitretīnu (C pierādījumu līmenis). • <i>Izvairīties</i> no CSA (D pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku USTK (C pierādījumu līmenis — deva balstīta uz ķermeņa masu un nav saistības ar ķermeņa masas pieaugumu). • USTK neveiksmes gadījumā apsvērt IXE (C pierādījumu līmenis) pirms TNFi, SEC un APR (D pierādījumu līmenis). • RISA —klīrenss un izkliedes tilpums palielinās līdz ar ķermeņa masas palielināšanos, kas var samazināt efektivitāti pacientiem ar palielinātu ķermeņa masu (> 130 kg). Tomēr šis novērojums pamatojas uz ierobežotu skaitu pacientu. Devas pielāgošana atbilstoši ķermeņa masai pašlaik nav ieteicama.
<p>Grūtniecība Ja grūtniecības laikā turpina lietot CSA vai TNFi, rūpīga sadarbība ar dzemdību speciālistu-ginekologu un pediatru.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku NbUVB (B pierādījumu līmenis). • Apsvērt CSA (B pierādījumu līmenis). • <i>Izvairīties</i> no PUVA (nepietiekami dati) (D pierādījumu līmenis). • Absolūta kontrindikācija: acitretīns, MTX (A pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Apsvērt sākotnēju vai uzturošu terapiju ar ETA, ja nav alternatīvas (C pierādījumu līmenis). ADA vai INFLI var turpināt lietot līdz 3. trimestrim, ja nav alternatīvas (D pierādījumu līmenis). • <i>Izvairīties</i> no USTK un anti-IL-17, un APR (D pierādījumu līmenis): nav pietiekami daudz pieejamu datu. • Dati par RISA lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.
<p>Grūtniecība (plānošana nākotnē)</p>	<p>Terapija obligāti jāpārtrauc šādos gadījumos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acitretīns: 3 gadus pirms bērna ieņemšanas (A pierādījumu līmenis); • MTX: 24 h pirms bērna ieņemšanas sievietēm un 3 mēnešus vīriešiem (A pierādījumu līmenis); • PUVA (D pierādījumu līmenis). <p>Ir atļauts turpināt lietot CSA (B pierādījumu līmenis) vai NbUVB (B pierādījumu līmenis).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apsvērt uzturošo terapiju ar ETA, ja nav alternatīvas (C pierādījumu līmenis). Ja nav alternatīvas, ADA vai INFLI var sākt vai turpināt lietot, ja nepieciešams, taču grūtniecības otrā trimestra beigās to lietošana ir jāpārtrauc (D pierādījumu līmenis). • Ideālā gadījumā TNF inhibitora lietošana jāpārtrauc pirms bērna ieņemšanas (saskaņā ar ZA): <ul style="list-style-type: none"> – ETA: 3 nedēļas iepriekš; – ADA: 20 nedēļas iepriekš; – INFLI: 24 nedēļas iepriekš.

		<ul style="list-style-type: none"> • Saskaņā ar ZA jāpārtrauc šādu zāļu lietošana (5–7 pusperiodus pirms bērna ieņemšanas): <ul style="list-style-type: none"> – USTK: 15 nedēļas iepriekš; – IXE: 10 nedēļas iepriekš; – SECU: 20 nedēļas iepriekš; – APR: 1 dienu iepriekš; – RISA: 21 nedēļu iepriekš; – GUSE: 12 nedēļas iepriekš.
<p>Psihiskie traucējumi (depresija) Iesaistīt konsultējošo psihiatru.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku fototerapijai vai CSA (B pierādījumu līmenis). • Apsvērt MTX (D pierādījumu līmenis). • Pieejami nepietiekami dati par acitretīnu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku TNFi vai USTK (B pierādījumu līmenis). • Izvairīties no APR (B pierādījumu līmenis) un anti-IL-17 (D pierādījumu līmenis)(iespējamā zāļu grupas iedarbība). • RISA —stāvokļa uzlabošanās, lietojot pacientiem ar depresiju.⁴⁸
<p>Nieru darbības traucējumi[±] Cieša sadarbība ar nefrologu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Drīzāk dot priekšroku NbUVB (C pierādījumu līmenis), nevis PUVA. • Tikai agrīnu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (GFR > 60 ml/min) jāapsver MTX vai acitretīns (C pierādījumu līmenis). • 1. vai 2. pakāpes nieru mazspējas gadījumā: lietot MTX standarta devā. 3. pakāpes gadījumā: jālieto samazināta MTX deva. 4. vai 5. pakāpes gadījumā: nelietot MTX. • Kontrindikācija: CSA (A pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dot priekšroku TNFi vai USTK (B pierādījumu līmenis). • Apsvērt APR (smagas nieru mazspējas gadījumā deva jāpielāgo) (C pierādījumu līmenis) vai apsvērt anti-IL-17 (C pierādījumu līmenis). • Anti-IL-23 —nav datu par novērotu nefrotoksicitāti.

[±]Piecas nieru mazspējas pakāpes, ko nosaka pēc GFR (ml/min/1,73 m²): GFR < 90 (1. pakāpe), GFR = 60–89 (2. pakāpe), GFR = 30–59 (3. pakāpe), GFR = 15–29 (4. pakāpe), GFR < 15 (5. pakāpe).

7. tabula

Kopsavilkums par sistēmiskās ārstēšanas ieteikumiem psoriāzes pacientiem, ņemot vērā slimības fenotipu^{37,38,39,40}

(Adaptēts: pēc *French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, 2019*)

Noteiktu psoriāzes fenotipu ārstēšana	Pirmās izvēles sistēmiskās terapijas: fototerapija, MTX, CSA, acitretīns	Otrās izvēles sistēmiskās terapijas: TNFi, USTK, anti-IL-17, anti-IL-23, APR
Nepustulāra palmoplantāra psoriāze	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Idem</i> psoriasis vulgaris. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Idem</i> psoriasis vulgaris.
Pustulāra palmoplantāra psoriāze	<ul style="list-style-type: none"> • Jādod priekšroka CSA (B pierādījumu līmenis). • Jāapsver lokāla PUVA terapija (B pierādījumu līmenis) vai acitretīns (B pierādījumu līmenis) vai acitretīns un lokāla PUVA terapija kombinācijā (B pierādījumu līmenis). • Jāapsver MTX (C pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Jādod priekšroka ETA vai UTSK (B pierādījumu līmenis): vairāk pieejamu datu par abām vielām. • Neveiksmes gadījumā jāapsver TNFi vai anti-IL-17 (B pierādījumu līmenis).
Ģeneralizēta pustulāra psoriāze	<ul style="list-style-type: none"> • Jādod priekšroka CSA (C pierādījumu līmenis) vai acitretīnam (C pierādījumu līmenis). • Jāapsver MTX (C pierādījumu līmenis). • Fototerapija nav ieteicama (D pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Jādod priekšroka INFLI (B pierādījumu līmenis, iedarbības ātrums). • Jāapsver USTK (B pierādījumu līmenis). • Jāapsver anti-IL-17 (C pierādījumu līmenis). • Nav pieejami dati par APR. • RISA — dati nav publicēti.
Psoriātiska eritrodermija	<ul style="list-style-type: none"> • Jādod priekšroka CSA (B pierādījumu līmenis). • Jāapsver acitretīns (C pierādījumu līmenis) vai MTX (C pierādījumu līmenis). • Fototerapija nav ieteicama (D pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Jāapsver TNFi (jādod priekšroka INFLI, ņemot vērā iedarbības ātrumu) vai USTK, vai anti-IL-17 (D pierādījumu līmenis). • Nav pieejami dati par APR.
Nagu psoriāze	<ul style="list-style-type: none"> • Jādod priekšroka MTX (B pierādījumu līmenis). • Jāapsver CSA (B pierādījumu līmenis) vai acitretīns (C pierādījumu līmenis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Jādod priekšroka USTK vai TNFi (jādod priekšroka ADA vai INFLI), vai APR (B pierādījumu līmenis). • Neveiksmes gadījumā jāapsver pāreja no USTK uz TNFi un otrādi (B pierādījumu līmenis) vai jāapsver anti-IL-17 (C pierādījumu līmenis).

		• RISA — dati pozitīvi. ⁴⁹⁻⁵¹
Galvas matainās daļas psoriāze	• <i>Idem</i> psoriasis vulgaris	• <i>Idem</i> psoriasis vulgaris

Nosacījumi pārejai no konvencionālās sistēmiskās terapijas uz bioloģiskiem medikamentiem un no viena bioloģiskā medikamenta uz citu⁶

1. Konvencionālo sistēmisko terapiju var pievienot bioloģisko medikamentu monoterapijai (**anti TNFi**), lai uzlabotu klīnisko efektivitāti, optimizētu risku profilu, mazinātu imūnās sistēmas nomākuma risku (ar metotreksātu) un pagarinātu ilgstošu remisiju (**LE 1**).^{6,41}
2. TNF-antagonistiem kombinācija ar metotreksātu (5–15 mg nedēļā) ir droša un uzlabo terapijas kursa ilgstošu klīnisko efektivitāti(**LE 2**).^{6,41}
3. Bioloģisko medikamentu kombinācija ar ciklosporīnu A nav iesakāma drošuma profila dēļ, jo var palielināt toksicitāti un ierosināt kancerogenitāti (**LE 5**).^{6,42}
4. Kombinētās terapijas laikā jāseko visiem laboratoriskajiem rādītājiem, kā paredzēts medikamentu monoterapijā.
5. Ņemot vērā klīniskos apsvērumus, laboratorisko rādītāju pārbaudes intervāliem jābūt atbilstošiem katra medikamenta noteiktajiem monitorēšanas kritērijiem.
6. Ja sagaidāma sinerģiska toksicitāte, laboratorisko rādītāju kontroles intervāls ir jāsamazina, kā arī var pievienot jaunus parametrus uzraudzībai.
7. Konvencionālā sistēmiskā terapija ir pievienojama ārstēšanas kursa sākumā ar zemākajām ieteiktajām devām, piemēram, metotreksātu 5–10 mg nedēļā.
8. Ja kombinācijas terapijas laikā nav sasniegts apmierinošs klīniskais rezultāts:
 - a) jāoptimizē pašreizējā terapija, t. i., jāpaaugstina devas konvencionālās sistēmiskās terapijas līdzekļiem; jāpalielina bioloģisko medikamentu devas vai jāsaīsina bioloģisko medikamentu ārstēšanas intervāli;
 - b) jāapsver iespēja pārejai no viena bioloģiskā medikamenta uz citu.
9. 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 (**LE 2**).^{6,41,42}
10. 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 (**LE 3**).^{6,41,42}
11. Šādu bioloģisko medikamentu terapijas pārtraukšanu var apsvērt turpmāk minētajiem pacientiem:
 - a) kuri paši to vēlas;

-
- b) kuru slimības anamnēzē ir slimības remisijas periodi un dežūrperēkļi ādā;
 - c) kuriem nav nozīmīgu blakusslimību;
 - d) kuriem nav psoriātiskā artrīta;
 - e) kuru slimībai ir zema ietekme uz dzīves kvalitātes indeksu;
 - f) kuriem nav slimības pasliktinājuma pēc iepriekšējas bioloģisko medikamentu devu samazināšanas vai izslēgšanas no šīs terapijas.
12. 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.
13. Ir uzskats, ka intermitējoša bioloģiskā terapija var attīstīt bioloģisko medikamentu antivielu veidošanās risku.
14. Uzturošas bioloģisko medikamentu terapijas galvenais rezultāts ir klīniskās efektivitātes ievērojama paaugstināšanās ilgstoši, salīdzinot ar intermitējošo terapiju (**LE 2**).^{6,42}
15. 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 (**LE 3**).^{6,41}
16. 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 (**LE 2**).^{6,42}
17. 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.
18. Šāds terapijas veids, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, tiek ieteikts gadījumos, kad klīniskā uzlabošanās nesasniedz PASI par 50, salīdzinot ar sākotnējiem datiem.
19. Terapeitiskā pieeja klīniskās efektivitātes paaugstināšanai var izmantot devas eskalāciju šādiem medikamentiem:
- a) adalimumaba lietošanas gadījumā deva jāpalielina no 40 mg katru otro nedēļu uz 40 mg nedēļā;
 - b) etanercepta lietošanas gadījumā deva jāpalielina no 50 mg nedēļā uz 2x 50 mg nedēļā;
 - c) 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;
 - d) 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;

- e) alternatīva iespēja ir apsvērt iespēju par kombinēto terapiju ar konvencionālajiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem.^{6,42}

20. 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.
21. 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.
22. Ja pāreja nepieciešama drošības apsvērumu dēļ, ir vajadzīgs no ārstēšanas brīvs periods, līdz izmainītie rādītāji ir normalizējušies vai stabilizējušies.^{6,37,42}

Fenotipiskās psoriāzes profilakse un prognoze⁶

Profilakse

Psoriāzes profilaktiskajiem pasākumiem jābūt vēršiem uz:

1. garīgās un fiziskās pārpūles mazināšanu;
2. izvairīšanos no intoksikācijas;
3. mazkustīga dzīvesveida korekciju;
4. hronisku slimību un infekcijas perēkļu sanācību;
5. neuroendokrīno traucējumu novēršanu;
6. dzīves kvalitātes uzlabošanu;
7. imūnsistēmas stiprināšanu;
8. organisma vispārējā hroniskā iekaisuma mazināšanu.

Sekundāram imūnsistēmas vājumam ir tieša saikne ar bakteriālās infekcijas attīstīšanos un šā procesa pāreju par torpīdi vai latentu 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 ir 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. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001; 26:341-320.
2. Parisi R et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013; 133:377-385.
3. <http://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamie-medikamenti/kompensejamo-zalu-saraksts>
4. Hartmane I, Mikazans I et al. Experience of phototherapy in dermatological praxis in complex therapy of psoriasis patients. *Proc. Latv Acad Sci.* 2016; 70: 7-12
5. Rendon A, Schakel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 1-28
6. Vidēji smagas/ smagas psoriāzes klīniskās vadlīnijas, 2016 <https://www.spkc.gov.lv/lv/registretas-2013gada/5178cc7540dc91.pdf>
7. Rapp SR et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical disease. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 401-407
8. Dubertret L. et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 729- 736
9. Mrowietz U. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303: 1-10
10. Hartmane I. (2004) Psoriāze (Psoriasis), Rīga, 93 pp.
11. Augustin M et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 633-636
12. Griffiths CE, Baker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007; 370: 263-271
13. Lowes MA et al. The IL-23/Th 17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol.* 2013; 34: 174-181
14. Boyman O. et al. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol.* 2007; 28: 51-57
15. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med.* 2015; 7: 269 rv1
16. Valdimarsson H. et al. Psoriasis –as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2009; 30: 145-158
17. Hawke JE. et al. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 645-653
18. Girolomoni G. et al. The role of IL-23 and the IL-23/ Th 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *JEADV.* 2017; 31: 1616-1626
19. Zuniga LA et al. Th17 cell development: from the cradle to the grave. *Immunol Rev.* 2013; 252: 78-88
20. Krueger JG et al. Anti-IL-23 mAb BI 655066 for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 11
21. Kim J, Krueger JG. The immune pathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015; 33: 13-23
22. Singh S et al. Selective targeting of the IL-23 pathway: generation and characterization of a novel high-affinity humanized anti-IL-23 antibody. *MAbs* 2015; 7: 778-791

-
23. Crowley JJ et al. Safety of selective IL-23 p 19 inhibitors for the treatment of psoriasis. *JJEADV*, 2019; 33: 1676-1684
 24. Rendon A. Schakel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*, 2019; 20: 11-28
 25. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis, *Lancet*, 2015; 386: 983-994
 26. Hartmane I. Mikažāns I. Papuloskvamozās dermatozes gaitas pārmaiņu vērtēšanas starptautiskās sistēmas. *Latvijas Ārstu Žurnāls*, 2000; 12: 30-32
 27. Finlay AY, Khan GK. 1992, www.dermatology.or.uk
 28. Amatore F. et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *JEADV*, 2019; 33: 464-483
 29. Prinsen CA et al. Measurement of health-related quality of life in dermatologic al research and practice: outcome of the EADV Task for ceon Quality of Life. *JEADV*, 2013; 27; 1195-1203
 30. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *JEADV*, 2015; 29: 645-648
 31. Smolen J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommend ations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 631-637
 32. Menter A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: 137-174
 33. Smith CH. et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*, 2020; 183: 628-637
 34. Pathirana D. et al. E European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV*, 2009; 23 (Suppl 2) 5-61
 35. Gisondi P. et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-sever plaque psoriasis. *JEADV*, 2017; 31: 774-790
 36. Guarneri F. et al. Biologic agents in the treatment of psoriasis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2007; 1: 193-217
 37. Menter A et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 1029-1072
 38. Elmets CA et al. JointAAD- NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 1073-1113
 39. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: which therapy for which patient. Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 27-40
 40. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: which therapy for which patient. Focuson special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 43-53
 41. Mrowietz U. et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transiting in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *JEADV*, 2014; 28: 438-453
 42. Nast A. et al. S3- guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. (English version) *J Dutsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Suppl. 2): 1-95
 43. Van der Kraaij GE et al. Highlights of the updated Dutch evidence-and consensus-based guideline on psoriasis 2017. *Br J Dermatol*, 2019; 180; 31-42

-
44. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring. JEADV 2020, 34, 2461–2498
 45. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. JEADV 2021, 35, 281–317
 46. Risankizumab zāļu apraksts [.https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_lv.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_lv.pdf)
 47. Guselkumab zāļu apraksts [.https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_lv.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_lv.pdf)
 48. Augustin M, Lambert J, Zema C, et al. Risankizumab significantly improves patient-reported outcomes in moderate to severe psoriasis in two phase III UltIMMa Trials. Published online 2020 Oct 14. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3617
 49. Elewski B, Rich P, Crowley J, et al. Risankizumab profile innail, scalp, and palmoplantar psoriasis: efficacy and safety at 52 weeks in an integrated analysis of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Poster presented at the 24th World Congress of Dermatology. June 10-15, 2019; Milan, Italy. <https://www.wcd2019milan-dl.org/abstract-book/documents/abstracts/35-psoriasis/risankizumab-profile-in-nail-scalp-4251.pdf>
 50. Elewski BE, Rich P, Crowley J, et al. Efficacy and safety of long term risankizumab treatment for nail, scalp, and palmoplantar psoriasis: an interim analysis from the open-label extension LIMMitlesstrial. Poster presented at the 29th European Academy of Dermatology and Venereology Congress. October 29-31, 2020; EADV Virtual Congress. <https://eadvapps.manage.com/ProgramSearch/Abstract?eventname=eadvirtual2020&language=en-GB&abstractid=20362>
 51. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate to severe plaque psoriasis (UltIMMa 1 andUltIMMa 2): results from two double blind, randomised, placebo controlled and ustekinumab controlled phase 3 trials. Lancet. 2018;392(10148):650–661.
 52. Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations BMJ 2008; 336:924

Pielikums Nr. 1
klīniskajām vadlīnijām
“Hroniskas psoriāzes un tās fenotipu sistēmiskās terapijas
klīniskās vadlīnijas”

Vadlīnijās ietvertu, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts

1. 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).