

Apstiprināts ar Veselības ekonomikas centra

03.02.2011 rīkojumu Nr. 25

LATVIJAS REIMATOLOGU ASOCIĀCIJA

**Bioloģisko slimību modificējošo  
antireimatisko medikamentu  
lietošanas vadlīnijas autoimūno  
iekaisuma artrītu ārstēšanā  
pieaugušajiem**

KV 2-2011

## *Lietotie saīsinājumi*

ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns  
ACR – Amerikas Reimatologu Koledža  
AKL – antivielas pret kardioliipīniem  
AlAT - alanīnaminotransferāze  
ANA – antinukleārās antivielas  
ANF – audzēja nekrozes faktors  
ANR – augšējā normas robeža  
antiCCP – anti cikliskā citrulinētā peptīda antivielas  
antids DNS – antivielas pret dubultspirāles dezoksiribonukleīnskābi  
AS – ankilozējošais spondilīts  
AsAT - aspartātaminotransferāze  
BASDAI – *Bath* ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss  
BASFI - *Bath* ankilozējošā spondilīta funkcionālās aktivitātes indekss  
CRP – C reaktīvais proteīns  
DAS – slimības aktivitātes skala  
DIF – distālās interfalangeālā (locītava)  
DNS – dezoksiribonukleīnskābe  
EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums  
EMA – Eiropas Zāļu Aģentūra  
EULAR – Eiropas Pretreimatisma Līga  
GS – globālā skala  
GFĀ – glomerulārās filtrācijas ātrums  
HAQ – veselības pašnovērtējuma anketa  
HAQ DI – veselības pašnovērtējuma anketas invaliditātes indekss  
HBV – vīrushepatīts B  
HCV – vīrushepatīts C  
HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss  
HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība  
HSM – hroniska sirds mazspēja  
Ig - imūnglobulīns  
IL - interleikīns  
JIA – juvenīls idiopātisks artrīts  
KMK – karpometakarpālā (locītava)  
ĶKO – Ķīnas kāmjū olnīcas  
MKF – metakarpofalangeālā (locītava)  
MRI – magnētiskās rezonances izmeklējums  
MTF – metatarsofalangeālā (locītava)  
MTX – metotreksāts  
NSPIL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi  
NYHA – Ņujorkas Sirds Asociācija  
PASI – psoriātiskā ādas bojājuma novērtējuma indekss  
PIF – proksimālā interfalangeālā (locītava)  
PML – progresējoša multifokāla leikoencefalopātija  
PsA – psoriātiskais artrīts  
PUVA - fotoķīmijterapija  
RA – reimatoīdais artrīts  
RF – reimatoīdais faktors

RTG – rentgenoloģiskais izmeklējums  
SF-36 – 36 punktu īsas formas veselības novērtējums (apsekojums)  
SMARM – slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti  
SpA - spondiloartropātija  
SPOT – asins analīze tuberkulozes diagnostikai  
SSV – sistēmas sarkanā vilkēde  
TBC – tuberkuloze  
TG – triglicerīdi  
Th - terapija  
ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns  
ZVA – Zāļu Valsts Aģentūra

### ***Vadlīniju projekta izstrādes procesa apraksts***

#### **Vadlīniju izstrādes darba grupa:**

**Darba grupas vadītāja- *Daina Andersone***, dr. hab. med, LU Medicīnas fakultātes asoc. profesore, internists, reimatologs, Latvijas Reimatologu Asociācijas prezidente, VSIA Paula Stradiņa KUS Reimatoloģijas centra vadītāja, Eiropas Pretreimatisma Līgas (EULAR) Ģenerālasamblejas locekle

#### **Darba grupas locekļi**

*dr. Vladimirs Lavrentjevs*, reimatologs, internists, kardiologs, funkcionālās diagnostikas speciālists, VSIA Paulas Stradiņa KUS Reimatoloģijas nodaļas vadītājs;

*dr. Inita Buliņa*, reimatologs, internists, ultrasonogrāfijas speciālists, VSIA Paula Stradiņa KUS Reimatoloģijas dienas stacionāra vadītāja;

*dr. Ineta Astiča*, reimatologs, internists, VSIA Paula Stradiņa KUS Reimatoloģijas centra ārsts;

*dr. Jūlija Zepa*, internists, 3. gada LU reimatoloģijas rezidents, VSIA Paula Stradiņa KUS Reimatoloģijas centrs;

*dr. Evita Sikora*, internists, 3. gada LU reimatoloģijas rezidents, VSIA Paula Stradiņa KUS Reimatoloģijas centrs;

*dr. Sarmīte Ābelīte*, internists, 2. gada LU reimatoloģijas rezidents, VSIA Paula Stradiņa KUS Reimatoloģijas centrs.

Izstrādātās vadlīnijas ir izstrādātas, adaptējot pēdējo 2 gadu laikā izstrādāto vai agrāk izstrādāto pilnveidoto vadlīniju materiālus, kas pieņemti Eiropas Reimatologu asociācijā vai atsevišķu valstu reimatologu asociācijas (t.i., Lielbritānijas, Austrālijas) ietvaros.

Vadlīnijas apstiprinātas Latvijas Reimatologu Asociācijas sēdē 2010. gada 2. jūlijā.

### ***Vadlīniju mērķis***

Sistemātiski pilnveidojams materiāls, kas nodrošina pacientu ar reimatoīdo artrītu (RA), ankilozējošo spondilartrītu (AS), psoriātisko artrītu (PsA) un juvenīlo idiopātisko artrītu (JIA) pieaugušajiem terapijas un terapijas efektivitātes pārraudzību atbilstoši novērošanas mūsdienu medicīnas iespējām, tādējādi nodrošinot pilnvērtīgu/labu dzīves kvalitāti, novēršot funkcionālās nespējas/invaliditātes rašanos un samazinot mirstību iekšējo orgānu bojājuma dēļ.

### **Vadlīniju uzdevumi**

1. Sniegt izglītojošo/informatīvo materiālu par bioloģiskajiem slimību modificējošiem antireimatiskiem medikamentiem – to lietošanas indikācijām, efektivitāti un drošību (atbilstoša informācija ārstiem, pacientiem, medicīnas māsām);
2. Sniegt izglītojošo informāciju par RA, AS, PsA, JIA - īsu slimību raksturojumu, klasifikācijas kritērijus, slimības aktivitātes novērtējumu;
3. Nodrošināt vienotu algoritmu RA, AS, PsA, JIA terapijai un terapijas efektivitātes novērtējumam.

### **Paredzami vadlīniju lietotāji**

Reimatologi, ģimenes ārsti, internisti, ķirurgi, traumatologi, medicīnas fakultātes studenti, internās medicīnas un subspecialitāšu rezidenti.

### **Ieguvumi, blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus**

- **ieguvumi** – pieaugušo pacientu ar autoimūno iekaisuma artrītu (reimatoīdo artrītu (RA), ankilozējošo spondilartrītu (AS), psoriātisko artrītu (PsA), juvenīlo idiopātisko artrītu (JIA)) terapija un uzraudzība (novērošana) atbilstoši mūsdienu medicīnas diagnostikas un terapijas iespējām, nodrošinot pilnvērtīgu/labu dzīves kvalitāti, novēršot funkcionālās nespējas/invaliditātes rašanos un samazinot mirstību iekšējo orgānu bojājuma dēļ.
- **blakusefekti un riski** – vadlīniju projektā nav ietvertas visas nevēlamās blakusparādības, kas minētas medikamentu zāļu aprakstos, tādēļ vadlīniju projektā ir sniegta informācija, kur var meklēt detalizētākus datus par medikamentu; vadlīnijas ir sistemātiski pilnveidojams materiāls, tādēļ tas ne vienmēr var sniegt jaunāko informāciju, kas ir pieejami reumatoloģijas zinātniskajā literatūrā.

### **Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa**

Pacienti vecuma grupā no 18 gadiem ar:

- reimatoīdo artrītu (M05, M06)
- ankilozējošo spondilartrītu (M45)
- psoriātisko artrītu (M07)
- juvenīlo idiopātisko artrītu (M08, M09)

### **Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei**

Vadlīniju projekta izstrādē tika izmantotas vadlīnijas bioloģisko SMARM lietošanai reimatisko slimību ārstēšanā, kā arī atsevišķu slimību ārstēšanas vadlīnijas, Eiropas centralizētās procedūras ietvaros reģistrēto bioloģisko SMARM zāļu apraksti, Eiropā un ASV pieņemtie slimību klasifikācijas kritēriji, reumatoloģijas zinātniskajā literatūrā publicētā informācija par RA, AS, PsA, JIA:

- **EMA (European Medicines Agency) reģistrēto medikamentu zāļu apraksti par infliksimabu, etanerceptu, adalimumabu, tocilizumabu, rituksimabu, anakinru un abataceptu** (zāles reģistrētas Eiropas centralizētās reģistrācijas procedūras ietvaros) – zāļu lietošanas indikācijas, devas un lietošanas veids, kontrindikācijas, īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā, nevēlamās blakusparādības;

- **Eiropas līgas pret reimatismu - EULAR (the European League Against Rheumatism) 2010. gada izstrādātās vadlīnijas reimatoīdā artrīta terapijai ar sintētiskajiem un bioloģiskajiem slimību modificējošajiem antireimatisksajiem medikamentiem (SMARM) (EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs);**
- **ASAS (Assessment of SpondyloArthritis)/EULAR rekomendācijas par ankilozējošā spondilartrīta terapiju (2006. gads);**
- **Psoriātiskā artrīta terapijas rekomendācijas (2005. gads un 2009. gads) – the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA);**
- **Britu Reimatologu Asociācijas vadlīnijas (2001., 2005. un 2009. gads) par reimatoīdā artrīta terapiju, psoriātisko artrītu;**
- **Austrālijas Reimatologu Asociācijas izstrādātās vadlīnijas bioloģisko medikamentu lietošanai reimatisks slimību terapijā (2010. gads) (updated recommendations for the use of biological agents for the treatment of rheumatic, Revised April 2010, Australian Rheumatology Association)**

### ***Ieteikumu pierādījumu līmenis***

Izstrādātās vadlīnijas ir adaptētas, izmantojot pēdējo 2 gadu laikā izstrādāto vai agrāk izstrādāto pilnveidoto vadlīniju materiālus, kas pieņemti Eiropas Reimatologu asociācijā vai atsevišķu valstu reimatologu asociācijas (t.i., Lielbritānijas, Austrālijas) ietvaros. Oriģinālo vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis un tātad izstrādāto vadlīniju ieteikumu līmenis ir A (galvenokārt), B, C un D (atsevišķas rekomendācijas) līmenis.

***Vadlīniju izstrādes finansētājs*** - brīvprātīga darba grupa bez finansiālā atbalsta.

***Vadlīnijās ietvertās medicīniskās tehnoloģijas apstiprinātas ar LR Labklājības ministrijas Ārstniecības departamenta 20.04.2000 rīkojumu Nr.4 „Par medicīnisko tehnoloģiju apstiprināšanu”***

## Ievads

**Klīniskās vadlīnijas** ir sistemātiski **pilnveidojams** priekšstats, lai palīdzētu ārstiem un pacientiem izšķirties par **piemērotāko** veselības pārraudzību specifisku bioloģisko slimību modificējošo antireimatisko medikamentu (SMARM) lietošanu pacientiem ar reimatiskajām slimībām.

Bioloģisko medikamentu vadlīnijas paredzētas, lai pacientiem ar autoimūniem iekaisuma artrītiem: **reimatoīdo artrītu (RA)**, **ankilozējošo spondilītu (AS)**, **juvenīlu idiopātisku artrītu (JIA)** pieaugušajiem un **psoriātisko artrītu (PsA)**, organizētu nepieciešamo uzraudzību un izvērtētu iespējamās blakusparādības atbilstoši Eiropas Pretreimatisma Līgas (*EULAR*) Bioloģisko SMARM lietošanas vadlīnijām.

Autoimūnie iekaisuma artrīti - **reimatoīdais artrīts (RA)**, **juvenīls idiopātisks artrīts (JIA)** pieaugušajiem, **ankilozējošais spondilīts (AS)** un **psoriātiskais artrīts (PsA)** ir hroniskas saistaudu sistēmas slimības ar progresējošu gaitu, kurām raksturīgi galvenokārt locītavu bojājumi, kas izpaužas ar hronisku aseptisku sinovītu un erozīvi-destruktīvu locītavu bojājumu. Iekaisumam ir progresējoša gaita ar vairāk vai mazāk izteiktiem remisijas un uzliesmojuma periodiem, kas galarezultātā izraisa izteiktu locītavu deformāciju, kontraktūru un ankiložu izveidošanos. Locītavu bojājums – *locītavu spraugas sašaurināšanās un kaulu erozijas* – ir galvenais darba (funkcionālās) nespējas iemesls. Neārstēta slimība veicina priekšlaicīgu darba nespējas rašanos un palielina mirstības risku. Savlaicīgi apturēti locītavu struktūras bojājumi nodrošina ārstam lielākas iespējas novērst pacienta neatgriezenisko funkcionālo ierobežojumu rašanos. Jo augstāka ir iekaisuma aktivitāte, jo lielāks ir locītavu struktūru bojājums. Pat zema slimības aktivitāte izraisa locītavu struktūru bojājumu un invaliditātes iestāšanos locītavu mazkustīguma vai nekustīguma dēļ. Tikai autoimūno iekaisuma artrītu ilgstoša remisija nodrošina locītavas struktūru saglabāšanu, tādējādi novēršot darba nespējas un invaliditātes rašanos.

Līdz šim autoimūno iekaisuma artrītu ārstēšanai izmantoja sintētiskos slimību modificējošos antireimatiskos medikamentus (SMARM) (jeb t. s. bāzes medikamentus), tomēr ne vienmēr ar tiem var sasniegt remisiju.

Mūsdienās ir radīta jauna medikamentu grupa, kas mērķtiecīgāk ietekmē slimības patoģenēzes procesus – t. s. *bioloģiskie slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti*. Bioloģiskā terapija ir imūnterapija, kurā izmantotie medikamenti tiek izstrādāti ar gēnu inženierijas metodēm. Atšķirībā no parasti lietotajiem sintētiskajiem SMARM (*Methotrexatum*, *Sulfasalazinum* u.c.) bioloģiskie līdzekļi iedarbojas uz konkrētām slimības procesā iesaistītām imūnsistēmas daļām, piemēram, audzēja nekrozes faktoru  $\alpha$ , T šūnu aktivitāti, piesaistoties šo šūnu aktivizējošām molekulām, u.c. mehānismi. Pašlaik ir izstrādātas četras bioloģisko SMARM grupas:

- audzēja nekrozes faktora (ANF)  $\alpha$  inhibitori (*Infliximab*, *Etanercept*, *Adalimumab*, *Certolizumab*);
- monoklonālās antivielas pret interleikīna-6 (IL-6) receptoriem (*Tocilizumab*);
- IL-1 receptoru antagonisti (*Anakinra*);
- antivielas pret šūnu membrānu saistošiem proteīniem (*Rituximab*, *Abatacept*).

**Bioloģisko medikamentu apstiprinātās indikācijas reimatoloģijā Eiropā, 2010**

Reģistrētā indikācija reimatoloģijā		RA	JIA	PsA	AS
ANF $\alpha$ inhibitori	<i>Infliximab</i>	x		x	x
	<i>Etanercept</i>	x	no 4 gadiem	x	x
	<i>Adalimumab</i>	x	no 13 gadiem	x	x
	<i>Certolizumab</i>	x			
Monoklonālās antivielas pret IL-6 receptoriem - <i>Tocilizumab</i>		x			
Monoklonālās antivielas pret B šūnu CD20 antigēnu – <i>Rituximab</i>		x			
T šūnu kostimulācijas modulators – <i>Abatacept</i>		x	no 6 gadiem		
IL-1 receptoru antagonists - <i>Anakinra</i>		x			

20. gadsimta 2. pusē autoimūno iekaisuma artrītu terapijas mērķis atbilstoši pieejamo medikamentu klāstam bija:

- samazināt sinovītu;
- aizkavēt kaula un skrimšļa bojājumu;
- uzlabot locītavu funkcionālo nepietiekamību.

Mūsdienās, t. i., 20. gadsimta pēdējā gadu desmitā un 21. gadsimta sākumā, autoimūno iekaisuma artrītu ārstēšanai ir pieejami arī bioloģiskie SMARM. Atbilstoši mūsdienās pieejamai autoimūno iekaisuma artrītu terapijas medikamentu daudzveidībai un to patoģenētiskai darbībai ir mainījušies arī terapijas mērķi. Pašreiz tie ir:

- apstādināt sinovītu/ iekaisumu;
- apstādināt kaulu un skrimšļa bojājumu;
- normalizēt locītavu funkciju un novērst nestabilitātes rašanos.

Šie medikamenti būtiski aizkavē ekstraartikulāru sistēmisku (sirds un asinsvadu sistēmas, elpošanas sistēmas, nieru u.c.) bojājumu rašanos organismā, tādējādi samazinot pacientu invaliditāti un ievērojami uzlabojot viņu dzīves kvalitāti. Katras autoimūnās locītavu slimības ārstēšanas efekta sasniegšanai ir savs ārstēšanas algoritms un bioloģisko SMARM uzsākšanas indikācijas ir noteiktas *EULAR*, *ASAS* rekomendācijās.

## **A. Bioloģisko SMARM īss raksturojums**

### **1. Audzēja nekrozes faktora (ANF) $\alpha$ inhibitori:**

- **Monoklonālās antivielas**  
**Infliximab**

([http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR - Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf))

Infliximabs ir himēriska cilvēka un peles monoklonāla antiViela, kas veidota ar rekombinantās DNS tehnoloģiju. Tā ar lielu afinitāti saistās gan pie šķīstošām, gan transmembrānu ANF $\alpha$  formām, bet ne pie limfotoksīna  $\alpha$  (ANF $\beta$ ). *In vivo* infliksimabs strauji veido stabilus kompleksus ar cilvēka ANF $\alpha$  – process, kas notiek vienlaikus ar ANF $\alpha$  bioloģiskās aktivitātes samazināšanos. Eliminācijas pusperiods ir 10 dienas.

Zāles kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicētas pieaugušiem pacientiem ar aktīvu RA, ja SMARM, to vidū MTX, nav pietiekami efektīvs, kā arī pieaugušiem pacientiem ar vidējās vai augstas aktivitātes RA, kuri iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu ar MTX vai citu SMARM.

Tās ir indicētas aktīva AS ārstēšanā pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neadekvāta reakcija uz parastu terapiju.

Zāles indicētas aktīva un progresējoša PsA terapijai pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad reakcija uz terapiju ar agrāk izmantotajiem SMARM ir bijusi nepietiekama. *Infliximab* jālieto kombinācijā ar MTX vai monoterapijā pacientiem, kuriem konstatēta MTX nepanesība vai kuriem MTX ir kontrindicēts.

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret infliksimabu, citiem peles olbaltumiem vai jebkuru no palīgvielām anamnēzē; tuberkuloze vai cita smaga infekcija, piemēram, sepse, abscess un oportūnistiska infekcija; vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (NYHA III-IV).

Pacienti, kuri saņem infliximab, ir rūpīgi jākontrolē pneimofibrozes iespējamās attīstības kontekstā – šādi pacienti rūpīgi jānovēro, vai pacientam ir vai nav infekcijas pazīmes, un regulāri jākontrolē plaušu funkcionālie rādītāji.

### Adalimumab

([http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf))

Adalimumabs ir rekombinanta cilvēka monoklonāla antivielas, kas ekspresēta Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās. Tas specifiski saistās pie ANF un neitralizē tā bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar p55 un p75 šūnu virsmas ANF receptoriem. Adalimumabs arī modulē bioloģisko atbildes reakciju, ko inducē vai regulē ANF, tostarp adhēzijas molekulu, kas nosaka leukocītu migrāciju, daudzuma pārmaiņas. Eliminācijas pusperiods ir 14 dienas.

Zāles ir indicētas kombinācijā ar MTX vidējas un augstas aktivitātes RA ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kad SMARM, tostarp MTX efektivitāte bijusi nepietiekama, kā arī aktīva un progresējoša RA ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar MTX. Adalimumabu var lietot monoterapijā gadījumā, ja ir MTX nepanesamība vai gadījumos, kad turpināt ārstēšanu ar MTX nav vēlams.

Zāles kombinācijā ar MTX ir indicētas aktīva poliartikulāra JIA ārstēšanai pusaudžiem no 13 līdz 17 gadu vecumam, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret vienu vai vairākiem SMARM. Adalimumabu var lietot monoterapijas veidā, ja ir MTX nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar MTX nav piemērota.

Zāles indicētas aktīva un progresējoša PsA ārstēšanai pieaugušajiem, kad atbildes reakcija pret iepriekšēju SMARM terapiju nav bijusi pietiekama.

Tās indicētas smaga, aktīva AS ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija pret standartterapiju.

Zāles nedrīkst lietot, ja ir palielināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām; aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, un oportūnistiskas infekcijas; vidēji izteikta vai izteikta sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas).

### Certolizumab

([http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR - Product Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf))

Certolizumaba pegols ir rekombinants, humanizēts antivielas Fab' fragments pret ANF $\alpha$ , kas izstrādāts *Escherichia coli* un pēc tam konjugēts ar polietilēnglikolu. Zāles selektīvi neitralizē ANF $\alpha$ , bet tās nespēj neitralizēt  $\alpha$  limfotoksīnu (ANF $\beta$ ). Eliminācijas pusperiods ir 14 dienas.

Zāles indicētas vidējās vai augstas aktivitātes RA terapijai pieaugušajiem kombinācijā ar MTX, ja reakcija pret SMARM, t. sk. MTX, nav bijusi adekvāta. Tās var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacientam ir MTX nepanesamība vai terapijas turpināšana ar MTX nav piemērota.

Zāļu lietošanas kontrindikācijas ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām; aktīva tuberkuloze vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse vai oportūnistiskas infekcijas; vidēji izteikta vai izteikta sirds mazspēja (III/IV klase pēc NYHA klasifikācijas).

- ANF  $\alpha$  receptoru saistīšanās proteīns

### Etanercept

([http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf))

Etanercepts ir cilvēka tumora nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no ĶKO zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas. Tā darbības mehānisms ir ANF saistīšanās pie šūnu virsmas ANF  $\alpha$  receptora konkurējoša inhibēšana, novēršot ANF mediēto šūnu atbildes reakciju ANF  $\alpha$  bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu



molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteināzes), kuru darbību ierosina vai regulē ANF  $\alpha$ . Eliminācijas pusperiods ir 3,5 dienas.

Tas kombinācijā ar MTX ir indicēts vidējās vai augstas aktivitātes RA ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija pret SMARM, tai skaitā MTX (ja nav kontrindicēts), nav pietiekama. Etanerceptu var lietot monoterapijā, ja pacients nepanes MTX vai ja turpmākā terapija ar MTX nav piemērota. Zāles ir indicētas arī vidējās vai augstas aktivitātes RA ārstēšanai iepriekš ar MTX neārstētiem pieaugušajiem.

Zāles ir indicētas aktīva JIA bērniem un pusaudžiem no 4 gadu vecuma, ja atbildes reakcija pret MTX terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesamība. Nav pēfīta etanercepta lietošana bērniem līdz 4 gadu vecumam.

Tās ir indicētas aktīva un progresējoša PsA ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem SMARM nav bijusi pietiekama.

Etanercepts ir indicēts aktīva AS ārstēšanai pieaugušajiem, ja nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem standarta terapijas līdzekļiem.

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām; sepse vai tās risks; aktīva infekcija, tai skaitā hroniska vai lokalizēta infekcija.

Klīniskajā praksē ANF  $\alpha$  inhibitoru lietošana pacientiem, kuri līdz tam nav lietojuši sintētiskos SMARM, ir reta parādība.<sup>6</sup>

***ANF  $\alpha$  inhibitoru lietošanas devas RA, AS, PsA un JIA pieaugušajiem terapijā***

	<i>Infliximab</i>	<i>Adalimumab</i>	<i>Certolizumab</i>	<i>Etanercept</i>
<b>RA</b>	3 mg/kg i/v infūzijā 0., 2., 6. nedēļā, pēc tam ik pēc 8 nedēļām	40 mg s/c katru 2. nedēļu	400 mg s/c 0., 2., 4. nedēļā, tad ik pēc 2 nedēļām 200 mg s/c	25 mg 2 reizes nedēļā s/c vai 50 mg s/c vienreiz nedēļā
<b>AS</b>	5 mg/kg i/v infūzijā 0., 2. nedēļā, pēc tam ik pēc 6-8 nedēļām.	40 mg s/c katru 2. nedēļu	-----	25 mg 2 reizes nedēļā s/c vai 50 mg s/c vienreiz nedēļā
<b>PsA</b>	5 mg/kg i/v infūzijā 0., 2., 6. nedēļā, pēc tam ik pēc 8 nedēļām	40 mg s/c katru 2. nedēļu	-----	25 mg 2 reizes nedēļā s/c vai 50 mg s/c vienreiz nedēļā
<b>JIA poliartrikulārā forma</b>	-----	40 mg s/c katru 2. nedēļu	-----	0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ievērojot 3 – 4 dienu intervālu

## **2. IL-6 receptoru blokators**

### **Tocilizumab**

([http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR - Product\\_Information/human/000955/WC500054890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf); P. Emery, E. Keystone, H.P. Tony, A. Cantagrel, R. van Vollenhoven, A. Sanchez, E. Alecock, J. Less, J. Kremer. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1516-1523 (A level)):

Tocilizumabs ir humanizēta IgG1 monoklonāla antivielu pret cilvēka interleikīna-6 (IL-6) receptoru, kas ražota ĶKO šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju. Tocilizumabs specifiski saistās gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL-6 receptoriem, tādējādi mazinot iekaisumu un citus RA simptomus. IL-6 ir pleiotropisks iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, to vidū T un B šūnas, monocīti un fibroblasti. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos, piemēram, T šūnu aktivizēšanā, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcijā, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcijā un asinsrades stimulēšanā. IL-6 ir iesaistīts slimību, tostarp iekaisuma slimību, osteoporozes un jaunveidojumu patoģenēzē. Eliminācijas pusperiods ir 8 – 14 dienas.

Tocilizumabs kombinācijā ar MTX indicēts vidējās vai augstas aktivitātes RA ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar vienu vai

vairākiem sintētiskajiem SMARM vai ANF  $\alpha$  inhibitoriem vai bija šo terapiju nepanesamība. Šiem pacientiem zāles var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, ja pacientam ir MTX nepanesamība. Tās nav ieteicamas lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti. Ieteicamā deva ir 8 mg/kg ķermeņa masas (bet ne mazāk par 480 mg; devas, lielākas par 1200 mg, nav pētītas), ievadot intravenozi 1 stundas ilgas infūzijas veidā reizi četrās nedēļās. Devas pielāgošana ir nepieciešama pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem (atkarībā no ALAT, AsAT līmeņa), pacientiem ar samazinātu neitrofilo leukocītu absolūto skaitu. Tās nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām; smaga aktīva infekcija; pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma ALAT vai ASAT līmenis ir  $>5x$  ANR; pacientiem, kuriem neitrofilo leukocītu absolūtais skaits ir  $<0,5 \times 10^9/l$  vai trombocītu skaits ir  $<50 \times 10^3/\mu l$ ; grūtniecība. Ir jāatzīmē, ka ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem ir novērota lipīdu raksturlielumu palielināšanās. Pacienti jāārstē atbilstoši klīniskām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

### 3. Antivielas pret B šūnu membrānu saistošiem proteīniem

#### Rituximab

([http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR - Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf))

Rituksimabs ir ar gēnu inženierijas palīdzību radīta himēriska peles/cilvēka monoklonāla anti-viela, kas ir glikozēta imūnglobulīna veidā ar cilvēka IgG1 konstantiem posmiem un peles vieglās ķēdes un smagās ķēdes dažādām posmu sekvencēm. Anti-viela tiek iegūta no zīdītāju  $\chi$ KO šūnu suspensijas kultūras un attīrīta ar afinitātes hromatogrāfiju un jonu apmaiņu, ietverot specifiskas vīrusu inaktivācijas un atdalīšanas procedūras. Rituksimabs specifiski saistās pie neglikozēta fosfoproteīna-transmembrānu antigēna CD20, kas atrodas uz pre-B un nobriedušiem B limfocītiem. CD20 atrodas gan uz normālām, gan ļaundabīgām B šūnām, bet nav uz asinsrades cilmšūnām, pro-B šūnām, normāliem plazmocītiem un citos normālos audos. Ir pierādīts, ka rituksimabs, saistoties pie B limfocītu CD20 antigēna, rada šūnu bojāeju apoptozes rezultātā. Pacientiem ar RA tika novērota tūlītēja B šūnu skaita samazināšanās perifērās asinīs pēc divām 1000 mg rituksimaba infūzijām, kas veiktas ar 14 dienu intervālu. Perifērās asinīs B šūnu skaits sāka palielināties, sākot ar 24. nedēļu, un pēc 40. nedēļas lielākai daļai pacientu novēroja daudzuma atjaunošanos, lietojot zāles gan monoterapijā, gan kopā ar MTX.

Rituksimabs kombinācijā ar MTX ir indicēts pieaugušu pacientu ar vidējās vai augstas aktivitātes RA ārstēšanai, kuriem bijusi neatbilstoša atbildreakcija uz citiem sintētiskajiem SMARM, kā arī vienu vai vairākiem terapijas kursiem ar ANF $\alpha$  inhibitoru, vai to nepanesamība. Terapijas kurss sastāv no divām intravenozām infūzijām pa 1000 mg. Ieteicamā zāļu deva ir 1000 mg intravenozas infūzijas veidā, kam seko otra 1000 mg intravenoza infūzija pēc divām nedēļām. Nākamo kursu nepieciešamība jāvērtē 24 nedēļas pēc iepriekšējā kursa, ņemot vērā slimības aktivitāti.

Tā kā trūkst datu par drošību un efektivitāti, tās neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem.

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, vai pret peles olbaltumiem; aktīva, smaga infekcija; izteikta sirds mazspēja (NYHA IV) vai dekompensēta, neārstēta sirds slimība.

Rituksimabu nedrīkst ievadīt 4 nedēļu laikā pēc terapijas ar etanerceptu vai 8 nedēļu laikā pēc terapijas ar citu ANF  $\alpha$  inhibitoru, abataceptu vai tocilizumabu. To nedrīkst lietot kopā ar citu bioloģisko SMARM.

### 4. IL-1 receptoru antagonists

#### Anakinra

([http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR - Product\\_Information/human/000363/WC500042310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf)):

Anakinra ir cilvēka IL-1 receptora antagonists, ko ražo *Escherichia coli* šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju. Anakinra neutralizē IL-1 $\alpha$  un IL-1 $\beta$  bioloģisko aktivitāti, sekmīgi kavējot to saistīšanos ar interleikīna-1 tipa I receptoru. IL-1 ir galvenais iekaisuma

citokīns, kas darbojas kā starpnieks daudzās šūnu reakcijās, ieskaitot tās reakcijas, kam ir svarīga nozīme sinoviāla iekaisuma gadījumā.

Zāles indicētas RA ārstēšanai, kombinējot to ar MTX pacientiem, kuru reakcija uz terapiju ar MTX ir nepietiekama. Ieteicamā anakinras deva ir 100 mg, ko reizi dienā injicē subkutāni. Zāļu lietošana nav paredzēta bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tās nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām vai proteīniem, kas iegūti no *E. coli*, kā arī pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 30 ml/minūtē). Zāles nerekomendē lietot grūtniecības un zīdīšanas laikā. Terapiju ar zālēm nedrīkst uzsākt, ja neitrofilo leukocītu absolūtais skaits ir mazāks par  $1,5 \times 10^9/l$ .

## 5. T šūnu kostimulācijas modulators

### Abatacept

([http://www.ema.europa.eu/docs/Lv\\_LV/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000701/WC500048935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/Lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf)):

Abatacepts ir konjugēta olbaltumviela, kas sastāv no cilvēka citotoksiskā T-limfocītu saistītā antigēna 4 ekstracelulāriem domēniem, kas saistīti pie cilvēka IgG1 modificētā Fc fragmenta. Tas ir iegūts ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību ĶKO šūnās. Abatacepts selektīvi modulē galveno komplementu stimulējošo faktoru, kas nepieciešams T limfocītus ekspresējošo CD28 pilnīgai aktivācijai. Tas selektīvi inhibē šo komplementu stimulācijas procesu, specifiski saistoties pie CD80 un CD86. Pētījumi *in vitro* un dzīvnieku modeļos pierādīja, ka abatacepts modulē no T limfocītiem atkarīgo antivielu atbildes reakcijas un iekaisumu. *In vitro* abatacepts pavājināja T limfocītu aktivāciju, ko pierādīja samazinātā proliferācija un citokīnu veidošanās. Tas samazināja antigēnam specifiskā ANF  $\alpha$ ,  $\gamma$ -interferona un interleikīna-2 veidošanos ar T limfocītu palīdzību. Eliminācijas pusperiods ir 13 dienas.

Zālēm ir 2 lietošanas indikācijas: RA - tās kombinācijā ar MTX ir indicētas vidējās vai augstas aktivitātes RA ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem novērota neatbilstoša atbildes reakcija pret iepriekšēju ārstēšanu ar vienu vai vairākiem SMARM, tai skaitā MTX vai ANF  $\alpha$  inhibitoru; JIA poliartikulārā forma - tās kombinācijā ar MTX ir indicētas vidējās vai augstas aktivitātes JIA poliartikulārās formas ārstēšanai 6 gadus veciem un vecākiem bērniem, kuriem nenovēro pietiekamu atbildes reakciju, lietojot citus SMARM, tai skaitā vismaz vienu ANF  $\alpha$  inhibitoru. Abatacepta lietošana nav pētīta bērniem līdz 6 gadu vecumam. Zāles ievada intravenozas infūzijas veidā, to lietošanas deva ir aptuveni 10 mg/kg. Ievadīšanas shēma – 0., 2., 4. nedēļā, tad reizi 4 nedēļās. Tās nedrīkst lietot, ja paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām; smagas vai nekontrolētas infekcijas kā sepse un oportūnistiskas infekcijas; grūtniecība. Zāles nedrīkst lietot ar citiem bioloģiskajiem SMARM.

***B. Īss slimību raksturojums, kuru terapijā tiek pielietoti bioloģiskie SMARM, diagnozes kritēriji, terapijas uzsākšanas indikācijas un efektivitātes novērošanas rekomendācijas***

## Reimatoīdais artrīts (RA)

Tā ir hroniska, sistēmiska, nezināmas etioloģijas iekaisīga autoimūna slimība. Iekaisums primāri bojā locītavu sinoviālos audus, izraisot to proliferāciju – veidojas *pannus*, kas veicina locītavu veidojošo kaulu, skrimšļa un saišu sabrukšanu. Tādējādi tiek izraisīts locītavu bojājums un deformācija, kuru bieži vien pavada ārpuslocītavu struktūru bojājums (piemēram, intersticiāla plaušu slimība, neiropātijas, limfomas, amiloidoze utt.). Tā ir autoimūna slimība, kuras rezultāta organisma imūnā sistēma “uzbrūk” savu locītavu sinoviāliem apvalkiem; tas ir simetrisks, persistējošs, destruktīvs poliartrīts, kas bieži saistīts ar pozitīvu reimatoīdo faktoru (RF) vai anticiklisko citrulinēto peptīdu (antiCCP). Ar RA slimo 1% no populācijas galvenokārt sievietes. Kaula bojājums (erozijas) parādās pirmo 2 (2-5 gadu) slimības gadu laikā.<sup>11</sup>

### RA klasifikācijas kritēriji (ACR 1987. gads):<sup>2</sup>

1. Rīta stīvums > 1stundu līdz maksimālai kustību apjoma atjaunošanai locītavās.
2. Ārsta diagnosticēts sinovīts (artrīts)  $\geq 3$  locītavu grupās (*vismaz 3 locītavu reģioniem vienlaicīgi ir mīksto audu pietūkums vai šķidrums (ne tikai kaulu hipertrofija), ko konstatē ārsts. 14 iespējamās locītavu grupas: kreisās vai labās puses proksimālās interfalangeālās (PIF), metakarpofalangeālās (MKF), plaukstu pamatnes, elkoņu, ceļu, potīšu un metatarsofalangeālās (MTF) locītavas*).
3. Sinovīts (artrīts) 1 locītavu grupā - PIF, MKF vai plaukstu pamatņu locītavās.
4. Simetrisks artrīts (*vienlaicīga abu pušu vienādu locītavu iesaistīšanās (PIF, MKF vai MTF locītavu), bilaterālā iesaistīšanās ir pieņemama bez absolūta simetriskuma*).
5. Zemādas mezgliņi.
6. Pozitīvs RF.
7. RTG marginālas erozijas vai periartikulāra osteopēnija plaukstās (MKF un/vai PIF) vai plaukstu pamatnes locītavās.

1.- 4. kritērijiem  $\geq 6$  nedēļas.

Diagnoze ticama, ja  $\geq 4$  klasifikācijas kritēriji no 7.

### RA klasifikācijas kritēriji (ACR/EULAR 2010. gads):<sup>1</sup>

Klasifikācijas kritēriji ir paredzēti izmantošanai pacientiem: 1) ar vismaz vienu pietūkušu locītavu; 2) ar sinovītu, kuru nevar izskaidrot ar citu slimību.

	Punkti
A. Locītavu iesaiste (neietilpst DIF, 1. KMK, 1. MTF locītavas)	
1 liela locītava	0
2 – 10 lielas locītavas	1
1 – 3 mazas locītavas (ar vai bez lielas locītavas iesaistes)	2
4 – 10 mazas locītavas (ar vai bez lielas locītavas iesaistes)	3
> 10 locītavas (vismaz 1 maza locītava)	5
B. Seroloģija (vismaz vienam testa rezultātam ir jābūt, lai klasificētu)	
Negatīvs RF un negatīvs antiCCP	0
Vāji pozitīvs RF ( $\leq 3x$ ANR) vai vāji pozitīvs antiCCP ( $\leq 3x$ ANR)	2
Izteikti pozitīvs RF ( $> 3x$ ANR) vai izteikti pozitīvs antiCCP ( $> 3x$ ANR)	3
C. Akūtas fāzes iekaisuma rādītāji (vismaz vienam testa rezultātam ir jābūt, lai klasificētu)	
Normāls CRP un EGĀ (normu nosaka vietējās laboratorijas standarti)	0
Paaugstināts CRP vai paaugstināts EGĀ	1
D. Simptomu ilgums	
< 6 nedēļas	0
$\geq 6$ nedēļas	1

Apzīmējums „liela locītava” attiecas uz plecu, elkoņu, gūžu, ceļu, potīšu locītavām.

Apzīmējums „maza locītava” attiecas uz MKF, PIF, 2. – 5. MTF, kāju īkšķu interfalangeālajām locītavām un plaukstu pamatņu locītavām.

Lai pacientu klasificētu kā RA pacientu, ir jābūt  $\geq 6/10$  klasifikācijas kritērijiem.

Ja ir <6 punkti, kritēriji jāpārskata laika gaitā, lai izvērtētu iespējamu RA attīstību.

### **Bioloģisko SMARM lietošanas uzsākšanas indikācijas:**

Pacientam jāatbilst:

- ACR 1987.g. RA klasifikācijas kritērijiem un/vai ACR/EULAR 2010. gada RA klasifikācijas kritērijiem;
- Pacientam jābūt aktīvam RA - DAS28 $>3,2$  (atbilst vidējai aktivitātei) vai ir sāpīgas un pietūkušas 6 un vairāk locītavas vai 4 ne plaukstu locītavas.<sup>12</sup> (skat. pielikumu 1);
- Ir visu sintētisko SMARM nepietiekoša efektivitāte vai zāļu nepanesība 3 – 6 mēnešus, no kuriem vismaz 2 mēnešus pacients ir saņēmis MTX pilnu devu (piemēram, 20-25 mg nedēļā). Vienam no nepietiekošas efektivitātes vai nepanesības medikamentiem ir jābūt MTX.<sup>12</sup>;

- Ja pacientam ir MTX nepanesamība vai lietošanas neefektivitāte (DAS>3,2) **un** ir RA **prognostiski** nelabvēlīgi faktori: RF, antiCCP, ļoti augsta RA aktivitāte (DAS28>5,1), agrīnas locītavu bojājuma radioloģiskas pazīmes.<sup>10</sup>

RA terapijā 1. ārstēšanas fāzē lieto sintētiskos SMARM, 2. ārstēšanas fāzē – 1. līnijas bioloģiskos SMARM, 3. ārstēšanas fāzē – 2. līnijas bioloģiskos SMARM (skat. RA terapijas algoritmu). Pārslēgšana uz 2. ārstēšanas fāzi (1. līnijas bioloģisko SMARM) notiek tad, ja ir sintētisko SMARM (MTX, leflunomīds, sulfasalazīns) nepanesamība vai neefektivitāte vai, ja pacientam, kuram ir MTX nepanesamība vai neefektivitāte, ir RA prognostiski nelabvēlīgi faktori. Ja pacientam ir MTX neefektivitāte vai nepanesamība un nav RA prognostiski nelabvēlīgo faktoru, tad pacientu pārslēdz uz citu sintētisko SMARM.<sup>10</sup>

Bioloģiskos SMARM nozīmē Reimatologu konsīlijs 1. līnijas bioloģiskais SMARM ir ANF  $\alpha$  inhibitors, tocilizumabs, abatacepts. Medikamenta izvēli nosaka Reimatologu konsīlijs, ņemot vērā pacienta blakusslimības, līdzestību, pacienta izvēlēto medikamenta ievadīšanas veidu (zemādas vai intravenozu).

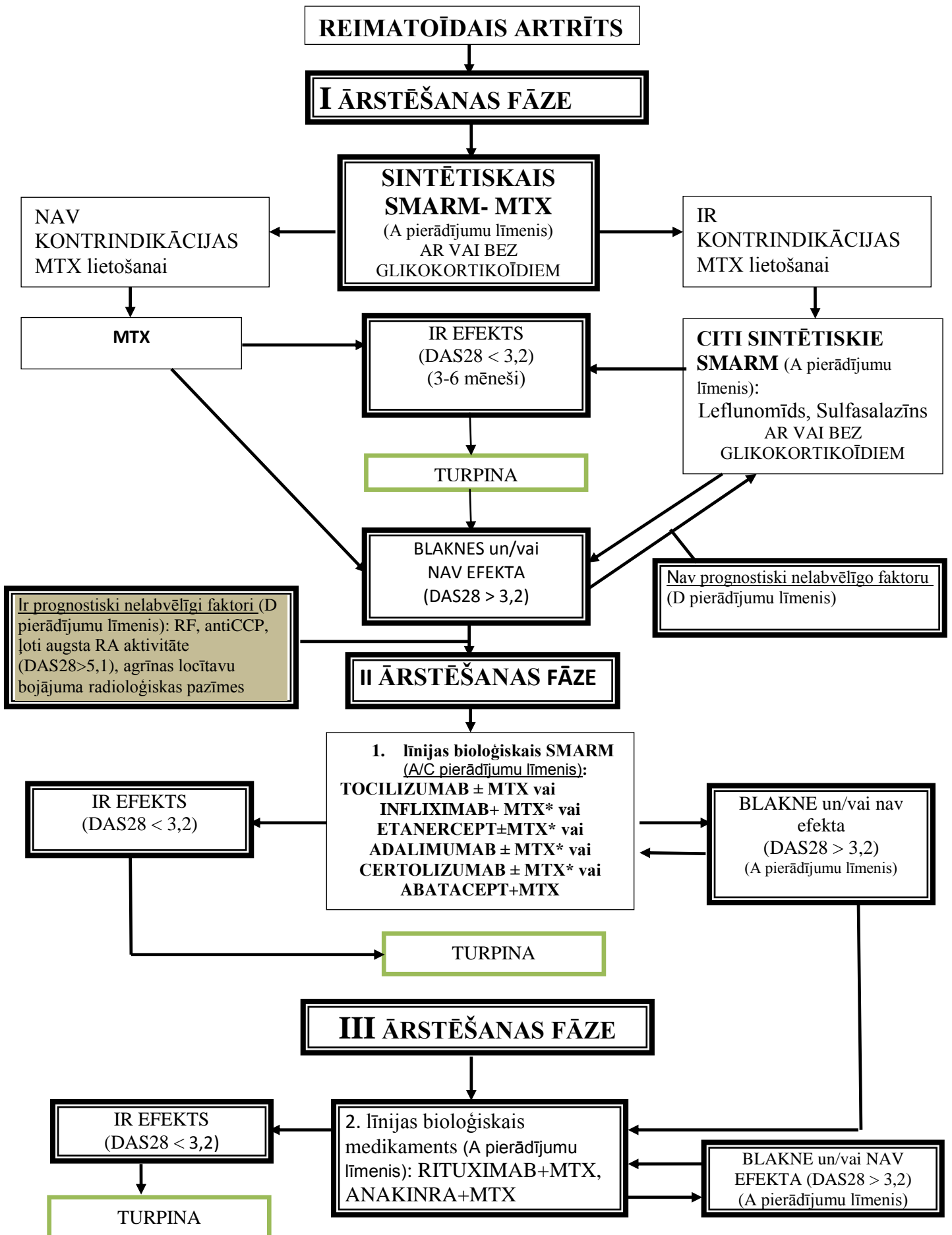
Nozīmētā 1. līnijas bioloģiskā SMARM neefektivitātes gadījumā pacients jāpārslēdz uz terapiju ar citu medikamentu 1. līnijas ietvaros<sup>5,10</sup> vai, izvērtējot citu 1. līnijas medikamentu lietošanas ieguvumu un riska attiecību (iespējamo nevēlamo blakusparādību spektru utt.) katrā konkrētā gadījumā, pamatojot nepieciešamību, pacientam var uzsākt terapiju ar 2. līnijas medikamentu.

Ja ir novērojama atkārtota 1. līnijas bioloģiskā SMARM neefektivitāte, pacientam uzsāk terapiju ar jebkuru no 2. līnijas bioloģiskajiem SMARM (rituksimabu vai anakinru). Medikamenta izvēli nosaka Reimatologu konsīlijs, ņemot vērā pacienta blakusslimības, līdzestību, pacienta izvēlēto medikamenta ievadīšanas veidu (zemādas vai intravenozu).<sup>10</sup>

Ja ir novērojama atkārtota 2. līnijas bioloģiskā SMARM neefektivitāte, pacients jāpārslēdz uz citu medikamentu 2. līnijas ietvaros.<sup>10</sup>

# RA terapijas algoritms

\*NEVIENAM NO ANF  $\alpha$  INHIBITORIEM NAV PRIEKŠROCĪBAS TERAPIJAS UZSĀKŠANĀ



**DAS28 (Modified Disease Activity Score)** - kombinēts slimības (RA) aktivitātes indekss, kurā ietverts pietūkušo un sāpīgo locītavu skaits starp 28 analizētajām, ārsta un pacienta slimības aktivitātes novērtējums, EGĀ. Slimības aktivitāte pēc DAS28 vērtības tiek interpretēta sekojoši: zema, ja  $DAS28 \leq 3,2$ ; vidēja –  $3,2 < DAS28 \leq 5,1$ ; augsta –  $DAS28 \geq 5,1$ . Par slimības remisiju liecina DAS28, kas ir mazāks par 2,6.<sup>8,13</sup> (skat.pielikumu 1)

### Terapijas efektivitātes novērtējums ik 12 -16 nedēļas:

Par terapijas efektivitāti liecina DAS28 izmaiņas (jeb starpība) (salīdzinot izejas datus un DAS28 vērtību pēc 12 nedēļām)  $> 1,2$  vai DAS28 samazināšanās zem  $\leq 3,2$ .

Tomēr, ja pirmajos 3 mēnešos tiek veiktas citas RA terapijas izmaiņas (piemēram, terapijas rezultātā var samazināt glikokortikoīda devu), terapiju var turpināt vēl 3 mēnešus, bet ne ilgāk par 6 mēnešiem, ja DAS28 izmaiņu mērķis netiek sasniegts (apgalvojums ir balstīts vairāk uz ekspertu viedokli nekā uz pierādījumiem).

EULAR atbildes definīcija (DAS 28) <sup>14</sup>			
DAS28 izmaiņas	Pašreizējais DAS28		
	$> 5,1$	$\leq 5,1$ un $> 3,2$	$\leq 3,2$
$> 1,2$	Apmierinoša	Apmierinoša	Laba
$> 0,6$ un $\leq 1,2$	Neapmierinoša	Apmierinoša	Apmierinoša
$\leq 0,6$	Neapmierinoša	Neapmierinoša	Neapmierinoša

### Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

Juvenils idiopātisks artrīts ir klīniski heterogēna artrītu grupa ar nezināmu etioloģiju, kas sākas pirms 16 gadu vecuma. Šis termins ietver dažādus slimības simptomus un pazīmes, dažos gadījumos slimībai ir ģenētiska predispozīcija.

JIA ārstēšanā izmanto sintētiskos un bioloģiskos SMARM.<sup>18</sup>

JIA diagnosticē bērnu reimatologi.

Pēc 18 gadu vecuma JIA pacientus turpina ārstēt pieaugušo reimatologi. Atbilstoši bioloģisko SMARM lietošanas indikācijām JIA terapijā lieto etanerceptu, adalimumabu vai abataceptu. (skat. bioloģisko medikamentu apstiprinātās indikācijas reimatoloģijā eiropā, 2010, (6. lpp.))

### Ankilozējošais spondilartrīts (AS)

Tā ir hroniska, sistēmiska, iekaisīga rakstura saslimšana, kas primāri ietekmē sakroilealās locītavas un skeleta asi, retāk perifērās locītavas un iekšējos orgānus. AS izplatība populācijā ir 0,1 – 0,2%, bet HLA B27 antigēna pozitīvu pacientu vidū tā pieaug līdz 1- 2%. Slimo galvenokārt vīrieši. Simptomi attīstās vēlīnā pusaudžu un agrīnā pieaugušo vecumā, reti pēc 40 gadu vecuma. Slimības pamatā ir entezīts ar hronisku iekaisumu, kurā ir iesaistīti CD4+ un CD8+ T limfocīti un makrofāgi un to ražotie citokīni. Šie citokīni uztur iekaisuma procesu, veicina fibrozes un osifikācijas veidošanos. Slimībai raksturīgās radioloģiskās pazīmes ir sindesmofīti, fibrozā gredzena kalcificēšanās, mugurkaula saišu kalcifikācija, bambusa koka fenomens, bilaterāls sakroileīts, iekaisuma entezopātijas.<sup>11</sup>

AS diagnostiskie kritēriji (modificētie Ņujorkas kritēriji (1984. gads)):<sup>14</sup>

1. Klīniskie kritēriji:

- Sāpes muguras lejas daļā un stīvums, kas ir ilgāk par 3 mēnešiem, to uzlabo (atvieglo) vingrinājumi, bet to neatvieglo atpūta;
- Ierobežots kustīgums jostas skriemeļu apvidū visos virzienos;
- Krūšu kurvja ekskursiju ierobežojums atbilstoši vecuma un dzimuma normai.

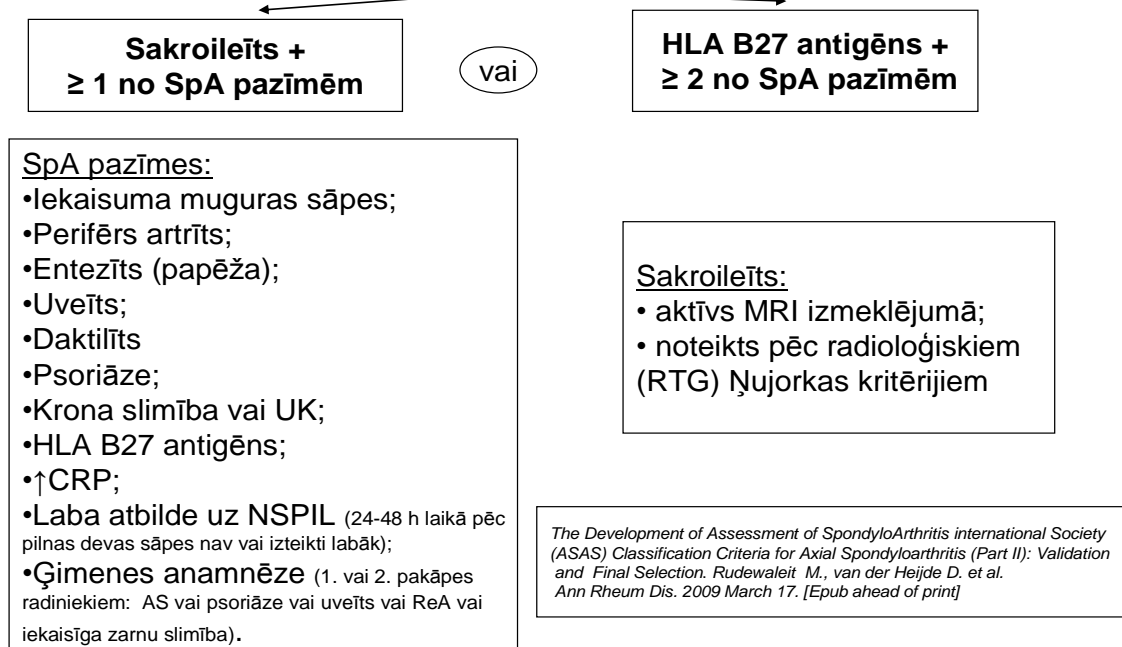
2. Radioloģiskais kritērijs:

- Sakroileīts  $\geq 2$  bilaterāli vai 3. – 4. pakāpes sakroileīts vienpusēji.

Diagnoze tiek apstiprināta, ja ir sakroileīts un viens no klīniskajiem kritērijiem.

Iespējama diagnoze, ja ir 3 klīniskie kritēriji vai sakroileīts bez klīniskajiem kritērijiem.

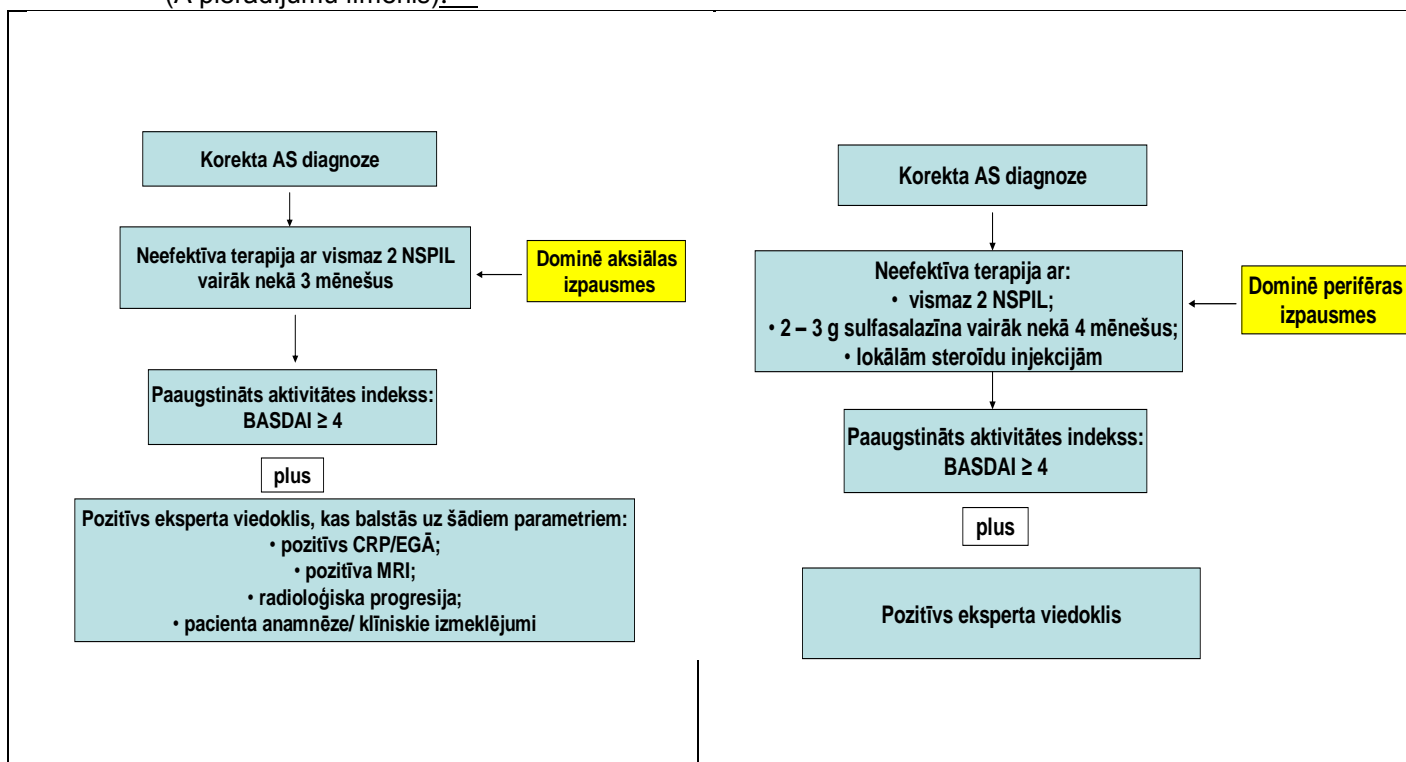
**Kā var agrīni diagnosticēt  
aksiālu spondilartrītu (AS vai nediferencēta SpA)?  
Pacients ar hroniskām muguras sāpēm > 3 mēnešiem  
(to parādīšanās līdz 45 gadu vecumam)**



AS slimības aktivitātes indekss ir *BASDAI* – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, kas tiek rēķināts, izmantojot pacienta atbildes (katra atbilde tiek vērtēta pēc 10 baļļu sistēmas no 0 (nav sūdzību) līdz 10 (ļoti izteikti traucējumi) uz 6 jautājumiem (par rīta stīvumu, nespēju, mugurkaula un perifēro locītavu iesaisti iekaisuma procesā, entezopātijām). *BASDAI* tiek rēķināts sekojoši:  $((N1+N2+N3+N4)+(N5+N6)/2)/5$  (kur N1 ir pirmā jautājuma atbilde, N2 – otrā jautājuma atbilde utt.). Slimība ir aktīva, ja *BASDAI* ir  $\geq 4$ .<sup>6</sup> (skat. pielikumu 2)

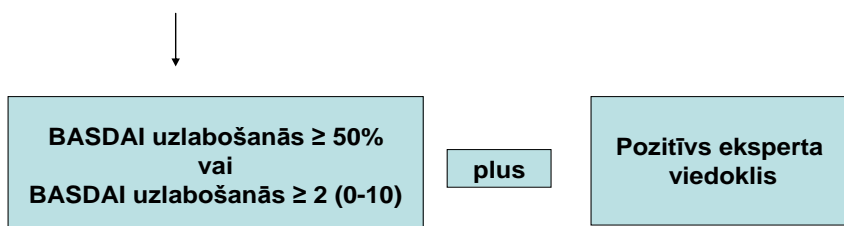


Bioloģisko SMARM lietošanas indikācijas saskaņā ar ASAS/EULAR rekomendācijām  
(A pierādījumu līmenis):<sup>16</sup>



## Kad ir jāturpina terapija ar ANF $\alpha$ inhibitoru pacientiem ar AS

Uzlabošanās procesam ir jābūt pirmajās 12 terapijas nedēļās



Braun et al. Ann Rheum Dis 2006; 65: 316-320

Infliksimaba vai adalimumaba lietošana pacientiem ar AS un aktīvu zarnu iekaisuma slimību vai uveītu ir efektīvākā nekā terapija ar etanerceptu.

## Psoriātiskais artrīts

Hronisks erozīvs iekaisīgs artrīts, kas asociēts ar psoriāzi, parasti RF negatīvs. 10% pacientu ar psoriāzi attīstās psoriātisks artrīts: 20% pacientu tas parādās vienlaicīgi ar psoriāzi, 15% gadījumu artrīts var parādīties pirms ādas izmaiņām. Artrīts bieži vien parādās 30 – 50 gadu vecumā. Lielākai daļai pacientu ādas un locītavu paasinājumi vai remisijas parādās ar nelielu vai bez saskatāmas saistības. Tas ir oligo- vai poliartikulārs artrīts, kas ir asimetrisks ar DIF locītavu iesaistīšanos un daktilītu, 5% gadījumu dominē spondilīts.<sup>11</sup>

Psoriātiskā artrīta klasifikācijas kritēriji (CASPAR) (Adapted from Taylor et al, Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-73)<sup>7</sup>:

Apstiprināta iekaisīga muskuloskeletāla slimība (locītavas, mugurkauls, entezīts)

Ar 3 un vairāk punktiem no (\*2 punkti):

1. Psoriāze (viens no a, b vai c):
  - a) esošā psoriāze (\*); b) anamnēzē psoriāze; c) ģimenē - psoriāze.
2. Psoriātisks nagu bojājums.
3. Negatīvs RF.
4. Daktilīts (viens no a vai b): a) esošais daktilīts, b) anamnēzē daktilīts.
5. Radioloģiski jukstaartikulāra jauna kaula veidošanās – osifikācija blakus locītavas līnijai (bet ne osteofīts) plaukstu vai pēdu RTG attēlā.

Bioloģisko SMARM lietošanas indikācijas:<sup>9</sup>

- Korekta PsA diagnoze;
- Ja dominē PsA aksiālās izpausmes, tad ievēro ASAS rekomendācijas terapijas uzsākšanai ar bioloģiskajiem medikamentiem pacientiem ar AS (A pierādījumu līmenis):

Aksiālās slimības diagnoze, ja ir 2 no 3 kritērijiem:

- Iekaisuma muguras sāpes (to sākums < 45 gadu vecumā, simptomi > 3 mēneši, rīta stīvums > 30 minūtes, pēkšņs sākums, uzlabošanās vingrojot, sāpes gurnos);
- Kustību ierobežojums mugurkaula kakla, krūšu un jostas daļā, veicot kustības sagitālā un frontālā plaknē (ievērot, ka kustību ierobežojumi ir mazāk izteikti, salīdzinot ar AS pacientiem);
- Radioloģiskie kritēriji (t. i., RTG (unilaterāls  $\geq 2$ . pakāpes sakroileīts), sindesmofīti, MRI izmaiņas sakroileālās locītavās: kaulu smadzeņu tūska, erozijas, locītavu spraugas sašaurināšanās).

Slimība ir aktīva, ja BASDAI  $\geq 4$ .

- Ja dominē perifērās PsA izpausmes:
- Vismaz 3 sāpīgas un pietūkušas locītavas (daktilīts=viena locītava), to vērtējot 2 reizes ar mēneša intervālu.
- Rezistents lielās locītavas monoartrīts/oligoartrīts vai entezīts.
- Dokumentēta terapijas neefektivitāte ar 1 – 3 bāzes medikamentiem ilgāk par 3 – 6 mēnešiem.
- Efekts jāizvērtē pēc 12 terapijas nedēļām.
- Nav starptautisko vadlīniju.

Terapijas efektivitātes novērtējums ik pēc 12 – 16 nedēļām:<sup>7,9</sup>

- *PsARC - (Psoriatic Arthritis Response Criteria):* ietver uzlabošanos vismaz 2 no 4 sekojošiem kritērijiem: ārsta un pacienta vispārējs novērtējums (0-5 uz Likerta skalas; uzlabošanās, ja ir novērtējuma samazināšanās par  $\geq 1$  punktu), sāpīgo locītavu skaits (uzlabošanās  $\geq 30\%$ ), pietūkušo locītavu skaits (uzlabošanās  $\geq 30\%$ ), turklāt ir jābūt

uzlabojumam locītavu novērtējumā un nedrīkst būt pasliktināšanās nevienā no kritērijiem;

- *ACR 20, 50, 70* – sāpīgo un pietūkušo locītavu skaita samazināšanās un 3 no 5 kritērijiem: pacienta vispārējā novērtējuma skala, ārsta vispārējā novērtējuma skala, pacienta sāpju novērtējuma skala, HAQ DI, EGĀ vai CRP uzlabošanās par 20%, 50%, 70%;
- BASDAI ir jānovērtē pēc 6 nedēļām – pozitīva atbildes reakcija, ja BASDAI < 3 vai ir tā samazināšanās par 2 punktiem, salīdzinot ar izejas rezultātu.
- *PASI* – ādas novērtējums (zvīņas, eritēma, indurācija, to smagums un plašums).

### C. Apkopojums par bioloģisko medikamentu nozīmēšanu JIA pieaugušajiem, RA, AS, PsA pacientiem

**Indikācijas bioloģisko medikamentu lietošanai JIA pieaugušajiem, RA, AS, PsA pacientiem noteiktas Latvijas Reimatologu Asociācijas klīniskajās vadlīnijās. Ja viena medikamenta efektivitāte nav veiksmīga, terapiju pārslēdz uz citu Latvijā reģistrētu bioloģisko medikamentu atbilstoši medikamenta lietošanas indikācijām.** Bioloģisko SMARM terapijas pārtraukšana izraisa slimības strauju uzliesmojumu jau pēc 1-2 mēnešiem. Atšķirībā no sintētiskajiem SMARM, bioloģisko medikamentu lietošanas gadījumā izmanto pacientu dinamiskās novērošanas principu - ārstēšanas efekta nodrošināšanai izmanto t. s. pārslēgšanas mehānismu: ārstēšanas efektu izvērtē pēc 12 nedēļām atbilstoši katras slimības remisijas kritērijiem 1. ārstēšanas gadā un pēc 24 nedēļām katrā nākamajā gadā.

Bioloģisko SMARM pārslēgšanas mehānisma objektīvo nepieciešamību nosaka sekojoši faktori:

- Antivielu veidošanās pret bioloģiskajiem SMARM;
- Dažāda bioloģisko SMARM farmakokinētika;
- Dažāda bioloģisko SMARM farmakodinamika;
- Dažādas bioloģisko medikamentu patofizioloģiskās variācijas.

Izšķiršanās par pielietojamo bioloģisko SMARM notiek **pacienta un ārsta vienošanās rezultātā atbilstoši Latvijas Reimatologu vadlīnijām par bioloģisko medikamentu lietošanu autoimūno iekaisuma artrītu ārstēšanu, izvērtējot:**

- Kādas asociētās slimības (Krona slimība, citas) ir pacientam;
- Medikamenta ievadīšanas grafika nodrošināšanas iespējas;
- Pacienta līdzestība un vēlamais ievadīšanas veids;
- Uzturošā deva ir mazākā atļautā deva u.c..

**Pirms bioloģiskā SMARM lietošanas uzsākšanas pacientam ir jāveic sekojoši izmeklējumi:**

- Pilna asins aina ar leikocitāro formulu;
- CRP, EGĀ;
- ALAT, AsAT, albumīns;
- Kreatinīns;
- Kopējais holesterīns, ZBLH, ABLH, TG pirms *tocilizumab* terapijas uzsākšanas;
- HBs antigēns, antiHCV, HIV;
- ANA, antidsDNS un a/v pret kardiolipīniem;
- Imūnglobulīnu līmenis, uzsākot terapiju ar rituksimabu;
- Urīna analīze;
- PPD (intradermāls tuberkulīna tests), ±SPOT, ±QuantiFERON TB asins tests;

- Plaušu RTG.

**Reimatologs, kurš nozīmē bioloģisko SMARM pacientiem ar JIA (pieaugušajiem), RA, AS, PsA, pacientam sniedz mutisku un rakstisku informāciju** (skat. „Informācija pacientam par bioloģiskajiem medikamentiem” (skat. pielikumu 6)) **par slimības būtību, izvēlēta medikamenta lietošanas nepieciešamību, drošības aspektiem un lietošanas režīmu.**

**Pacienta dinamiskās novērošanas protokols**

<b>1x mēnesī pirmajos 3 terapijas mēnešos</b>	<b>1x trijos mēnešos</b>	<b>1x gadā</b>
EGĀ CRP Pilna asins aina AlAT, AsAT Albumīns Kreatinīns Urīna analīze Lipīdu profils N. B.! Pacientiem, kuri lieto tocilizumabu, pilnu asins ainu, AlAt, AsAt, un lipīdus rekomendē kontrolēt reizi 1- 2 mēnešos pirmo 6 mēnešu laikā	EGĀ CRP Pilna asins aina AlAT, AsAT Albumīns Kreatinīns Urīna analīze Lipīdu profils (tocilizumab terapijas laikā)	HBs ag antiHCV HIV ANA, antidsDNS a/v pret kardioliipīniem RTG plaušu Dermatologs

Norādītajā tabulā ir veicamo analīžu nepieciešamais minimums. Ņemot vērā katra medikamenta farmakoloģiskas īpašības, var būt nepieciešams veikt papildus analīzes, piemēram, tocilizumaba terapijas laikā ir rūpīgi jāseko lipīdu vielmaiņas rādītājiem (*skatīt ZVA vai EMA mājas lapu*). Laboratoro izmeklējumu biežums un veids ir atkarīgs arī no cita SMARM, kas tiek lietots kombinācijā ar bioloģisko SMARM.

**Pacienta dinamiskās novērošanas grafiks - kopsavilkums**

Iekaisuma rādītāji	Pirms Th	1. mēn.	2. mēn.	3. mēn.	4. mēn.	5. mēn.	6. mēn.	7. mēn.	8. mēn.	9. mēn.	10. mēn.	11. mēn.	12. mēn.
Pilna asins analīze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
EGĀ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
CRP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Urīna analīze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
AIAT asins serumā	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
AsAT asins serumā	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Kreatinīns asins serumā	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Albumīns asinīs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Kopējais holesterīns, ZBLH, ABLH, TG (Tocilizumabs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
HBs antigēns, antiHCV, HIV	<input type="checkbox"/>												<input type="checkbox"/>
ANA	<input type="checkbox"/>												<input type="checkbox"/>
antids DNS	<input type="checkbox"/>												<input type="checkbox"/>
AKL	<input type="checkbox"/>												<input type="checkbox"/>
Imūnglobulīnu līmenis (Rituximab)	<input type="checkbox"/>												
PPD reakcija (intradermālais Tuberkulīna tests); ±SPOT, ±QuantiFERON TB asins tests	<input type="checkbox"/>												
Krūšu kurvja RTG	<input type="checkbox"/>												<input type="checkbox"/>
Dermatologa konsultācija	<input type="checkbox"/>												<input type="checkbox"/>

- izmeklējumi, kuri nepieciešami pacienta novērošanai dinamiskā.

Pacientiem ar aktīvu psoriāzi, lietojot ANF  $\alpha$  inhibitoru, ir jāievēro piesardzība, ja iepriekš saņemta PUVA terapija kumulatīvā devā > 1000J; ja iepriekš terapijā ilgāk par 1 gadu izmantots ciklosporīns. Šajos gadījumos ir paaugstināts ne-melanomas ādas audzēju risks. Tādēļ šiem pacientiem katru gadu ir nepieciešama dermatologa konsultācija.

Izmeklējumus nozīmē un izvērtē pacienta ģimenes ārsts. Ja bioloģisko SMARM lietošanas laikā parādās blakusparādības – ģimenes ārstam nekavējoties jāziņo ZVA, kā arī ik 6 mēnešus par blakusparādībām, ja tādas ir, jāziņo tam Reimatologu konsīlijam, kurš nozīmējis medikamenta lietošanu.

Katras pacienta vizītes laikā (ik 3 mēnešus) novērtē:

- Pacientiem ar RA: HAQ (skat. pielikumu 3), SF-36 (skat. pielikumu 4);
- Pacientiem ar AS: BASFI (skat. pielikumu 5), BASDAI, SF-36;
- Pacientiem ar PsA: SF-36 (skat. pielikumu 4).

#### ***D. Bioloģisko SMARM lietošanas drošības aspekti***

Pacientiem, kuri saņem bioloģiskos SMARM, ir jāatrodas regulārā *sertificēta reimatologa* uzraudzībā, regulāri (ik 3 mēnešus pirmā ārstēšanas gada laikā un ik 6 mēnešus turpmāko ārstēšanas gadu laikā) izvērtējot medikamenta efektivitāti un nevēlamās blakusparādības. Pacientam ir jāatrodas ģimenes ārsta uzraudzībā, ievērojot un pildot reimatologa rekomendācijas. Bioloģisko SMARM lietošana paredz ciešu pacienta, reimatologa un ģimenes ārsta sadarbību.

Sertificētam reimatologam pirms jebkura bioloģiskā SMARM nozīmēšanas ir jāizvērtē potenciālā ieguvuma un iespējamā riska attiecība katram pacientam individuāli.

### **Bioloģisko SMARM lietošanas kontraindikācijas<sup>5</sup>**

- Grūtnieces vai sievietes, kuras baro bērnu ar krūti. Neviens no medikamentiem nav reģistrēts lietošanai grūtniecības un/vai zīdīšanas laikā (visi bioloģiskie SMARM);
- Aktīva infekcija (visi bioloģiskie SMARM);
- Medikamentu lietošanu nedrīkst uzsākt, ja septisks artrīts neprotezētā locītavā pirms 12 mēnešiem (ANF  $\alpha$  inhibitori);
- Medikamentu lietošanu nedrīkst uzsākt, ja septisks artrīts protezētā locītavā pirms 12 mēnešiem un locītava nav atkārtoti izoperēta (nav jauna endoprotēze) - balstīts uz pieredzi un nevis uz pierādījumiem (ANF  $\alpha$  inhibitori);
- Hroniska sirds mazspēja III-IV funkcionālā klase (ANF  $\alpha$  inhibitori, rituximab);
- Malignitāte, izņemot bazālo šūnu karcinomu, kā arī malignitāti, kas tika diagnosticēta un izārstēta vairāk nekā pirms 10 gadiem (augsta pilnīgas izārstēšanās varbūtība)<sup>4</sup> (visiem bioloģiskajiem SMARM)
- Anamnēzē dati par demielinizējošām slimībām (ANF  $\alpha$  inhibitori).

### **Bioloģisko SMARM lietošanas īpaši brīdinājumi un piesardzības aspekti**

Uzmanīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir hroniskas infekcijas - hroniskas trofiskās čūlas, persistējoša elpošanas trakta infekcija, pastāvīgie urīnkateteri, tuberkuloze, B un C hepatīts.

### **Bioloģisko SMARM pārtraukšanas indikācijas**

- Medikamenta nepanesamība – nopietnas alergiskas reakcijas;
- Nepietiekams terapijas efekts atbilstoši slimību medikamenta efektivitātes indeksam katras slimības gadījumā;
- Nopietnas atkārtotas infekcijas;
- Grūtniecība-neviens no medikamentiem nav reģistrēts lietošanai grūtniecības laikā;
- Malignitāte;
- Pancitopēnija, aplastiskā anēmija;
- Demielinizācijas simptomi;
- HSM progresēšana;
- Sistēmas sarkanās vilkēdes sindroms (SSV);
- Ķirurģiskas manipulācijas – pārtraukums uz laiku, piemēram, etanercepts ir jāatceļ 2 – 4 nedēļas pirms lielas ķirurģiskas manipulācijas; infliksimabs un adalimumabs – 4 – 8 nedēļas pirms lielas ķirurģiskas manipulācijas; tocilizumabs - 14 dienas pirms ķirurģiskas manipulācijas. Terapiju var atsākt pēc operācijas, ja nav datu par infekciju un brūces dzīšana ir apmierinoša.<sup>6</sup>

Pacienta drošības uzraudzībai Ģimenes Ārsts veic iepriekš norādītos izmeklējumus, regulāri atzīmējot atradi pacienta ambulatorajā kartiņā. Izmaiņu gadījumā Ģimenes ārsta pienākums ir rakstiski informēt par to sertificēto reimatologu, kurš ir uzsācis pacienta ārstēšanu ar kādu no bioloģiskajiem SMARM.

## **Bioloģisko SMARM lietošanas iespējamās nevēlamās blakusparādības un taktika to rašanās gadījumā<sup>5,12</sup>**

### *ANFα inhibitori*

#### **Nopietnas infekcijas, izņemot tuberkulozi**

- ANF α inhibitoru nedrīkst uzsākt, ja ir nopietnas infekcijas pazīmes, kad ir nepieciešama pacienta hospitalizācija un i/v antibiotiku ievadīšana (piemēram, ādas un mīksto audu infekcijas vai abscess, septisks artrīts, inficēta protēze, osteomielīts vai sistēmiska sēnīšu infekcija vai cita oportūnistiska infekcija, sevišķi listerioze, kokcidiomikoze vai histoplazmoze). Pacientiem ar smagu bronhektatisku slimību, sevišķi, ja ir kortikosteroīdu atkarība, ANF α inhibitoru lietošana var būt kontrindicēta.
- Nav zināmu datu par ANF α inhibitora terapijas ietekmi uz HIV pacientiem, tomēr ir dati par veiksmīgu reaktīva artrīta terapiju dažiem HIV pacientiem ar infliximab.
- ANF α inhibitora lietošana ir jāpārtrauc, ja attīstās nopietna infekcija, bet terapiju drīkst atsākt, ja infekcija izārstēta.
- Pretrunīgi dati par B hepatīta pacientiem. Ja pacientam ir pozitīvs HBsAg, viņš ir jānosūta pie hepatologa un, ja nepieciešams, viņš vispirms saņems aptuveni 6 mēnešus ilgu antivirālu terapiju, kuru turpinās vismaz 6 mēnešus, ja ANF α inhibitoru terapija ir jāturpina. Terapijas iespējas pacientiem ar HCV infekciju ir jāapspriež ar hepatologu. Ir dažas publikācijas par hepatīta reaktivāciju, kā arī nesenās publikācijas par ANF α inhibitoru terapijas neefektivitāti hepatīta pacientiem (terapija lietota 1 gadu). Tomēr nepieciešami turpmākie pētījumi par hepatīta pacientiem – pašlaik rekomendē izvairīties no terapijas nozīmēšanas B hepatīta pacientiem.

#### **Tuberkuloze**

Visi ANF α inhibitori palielina inficēšanās risku ar tuberkulozi (TBC) vai latentās TBC reaktivācijas risku sakarā ar ANFα inhibēšanu, kā rezultātā tiek bloķēta tā aizsargfunkcijas pret infekciju. Pirms terapijas uzsākšanas ir nepieciešams veikt skrīninga izmeklējumus iespējamās TBC vai paaugstināta saslimšanas riska noteikšanai, izmantojot anamnēzes datus, individuālo risku izvērtējumu, RTG plaušu, PPD vai QuantiFERON TB asins tests vai SPOT tests.

Ja skrīnings ir pozitīvs, t.i., ir iespējama latentā TBC, tiek rekomendēta TBC profilakse (izoniazīds 5 mg/kg/dienā (< 300 mg/d) ar piridoksīnu 25 mg/d 6 – 9 mēnešus vai rifampicīns 10 mg/kg/d (<600 mg/d) 4 mēnešus). ANFα inhibitora terapiju var uzsākt/turpināt lietot vienlaicīgi 4 – 8 nedēļas pēc TBC profilakses uzsākšanas. Nepieciešama ftiziatra konsultācija, t. sk. arī par klīniski atipiskas TBC iespējām.

Pēc *British Society for Rheumatology Biologics Register* datiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar infliximabu vai adalimumabu, TBC infekcija ir 3 – 4 reizes biežāka nekā pacientiem, kuri saņem etanerceptu.

#### Rekomendācijas:

- Jāveic tuberkulīna ādas tests un plaušu RTG izmeklēšana.
- Aktīvu TBC nepieciešams izārstēt pirms terapijas uzsākšanas ar ANF α inhibitoru.
- Visi pacienti novērojami TBC sakarā 6 mēnešus pēc ANF α inhibitora terapijas pārtraukšanas, lai izslēgtu vēlīno bioloģisko SMARM eliminācijas fāzi.
- Pacientiem ar bioloģisko SMARM terapiju, kuram parādās tuberkulozes simptomi, nepieciešams saņemt pilnu prettuberkulozes terapijas kursu vismaz 6 mēnešus, bet var turpināt terapiju ar ANF α inhibitoru, ja tam ir klīniskas indikācijas.
- Aktīva TBC ir kontrindikācija ANF α inhibitoru lietošanai.

- Terapija ar ANF $\alpha$  inhibitoru atsākama tikai pēc sadarbības ar ftiziatru un ņemot vērā ftiziatra slēdzienu.

## TBC SKRĪNINGA VADLĪNIJAS PIRMS ANF $\alpha$ inhibitoru TERAPIJAS UZSĀKŠANAS

### Anamnēze:

- Pēdējās BCG vakcinācijas gads.
- Pēdējie intradermālā tuberkulīna testa rezultāti.
- Anamnēze par iespējamu kontaktu ar tuberkulozi.
- Anamnēze par ceļošanu uz citām valstīm.
- Iepriekšējā anamnēze par aktīvu TBC.
- Iepriekšējās TBC terapijas - medikamenti ar devām un to lietošanas ilgums.
- Vispārējie simptomi: drudzis/ svīšana naktīs/ svara zudums/hronisks klepus vai asins spļaušana.
- Iepriekšēja bāzes medikamentu un steroīdu lietošana.

### Izmeklējumi visiem pacientiem:

- Krūšu kurvja RTG.

Ja krūšu kurvja RTG redzams aktīvs bojājums vai reziduāls bojājums  $>2 \text{ cm}^2$ , pacients jānosūta pie ftiziatra, lai izslēgtu aktīvu tuberkulozi.

Aktīvas TBC gadījumā ir jāsaņem pilns prettuberkulozes terapijas kurss un aktīva TBC ir absolūta kontrindikācija anti-ANF  $\alpha$  terapijai.

- Tuberkulīna tests: PPD tests **intradermāli** (nevis subkutāni) un mēra zemādas indurāciju (nevis eritēmu) pēc 72 stundām. Testa interpretācija atkarīga no pēdējās BCG vakcinācijas datuma.

**Pozitīvs rezultāts, ja papula  $> 10 \text{ mm}$  diametrā vai tulzna.**

**Tuberkulīna tests arī ir pozitīvs, ja zemādas indurācija  $\geq 5 \text{ mm}$  un:**

- 1) saņem  $\geq 15 \text{ mg}$ -dienā prednizolona 1 mēnesi un vairāk vai
- 2) pacients saņem imūnsupresīvu terapiju vai
- 3) fibrotiskas izmaiņas (bojājums  $>2 \text{ cm}^2$ , bet nav pleiras sabiezējums vai kalcificēta granuloma) vai
- 4) nesens kontakts ar TBC inficētu personu.

### Rīcība:

**Profilaktiska prettuberkulozes terapija nepieciešama, ja iespējama latentā TBC sekojošiem augsta riska grupas pacientiem:**

1. Pozitīvs tuberkulīna tests.
2. Reziduālas fibrotiskas izmaiņas  $> 2 \text{ cm}^2$ , pat ja tuberkulīna tests negatīvs.
3. Primāra TBC infekcija (tas nozīmē pozitīvs tuberkulīna tests pēc kontakta ar aktīvas TBC pacientu).
4. Ārstēta TBC līdz 1970. gadam.

### **Malignitāte**

Terapijas laikā ar ANF  $\alpha$  inhibitoru iespējamās dažādas lokalizācijas audzēju, tajā skaitā, limfomu attīstība. Ir jāņem vērā, ka pacientiem ar RA limfomas risks (sevišķi neHodžkina limfomas) ir 2-5 reizes augstāks un asociēts ar augstu slimības aktivitāti.

- Pacienti jāizmeklē iespējamās malignitātes virzienā, ja par to ir klīniskas aizdomas un nepieciešams pārtraukt terapiju ar ANF  $\alpha$  inhibitoru, ja attīstās malignitāte.



- Pašreiz ANF  $\alpha$  inhibitora ietekme uz limfoproliferatīvu slimību un malignitātes attīstību nav zināma. Uzmanīgi jābūt ar pacientiem, kuriem anamnēzē malignitāte, šajā gadījumā ir jāizvērtē potenciālais ieguvums un iespējamais zaudējums, lietojot bioloģiskos SMARM. Ja pacientam pēc ļaundabīga audzēja terapijas pagājuši 10 gadi un nav datu par recidīvu, tad nav kontraindikāciju terapijai ar bioloģisko SMARM.
- Ir jāpārtrauc smēķēšana un jāveic ikgadēja pārbaude pie dermatologa.

### **Sistēmiskās sarkanās vilkēdes (SSV) sindromi un autoimunitāte**

Aprakstīti daži gadījumi par SSV attīstību pacientiem, kuri lieto bioloģiskos SMARM. Simptomi izzūd, pārtraucot terapiju, parasti 6 nedēļu - 14 mēnešu laikā. Nav aprakstīti fatāli vai ar orgānu bojājumu saistīt SSV-līdzīga sindroma gadījumi terapijas laikā.

Nav pierādījumu, ka ANA, antidsDNS, AKL antivielu parādīšanās terapijas laikā ar ANF  $\alpha$  inhibitoru palielina SSV-līdzīga simptoma attīstību.

1. Ja terapijas laikā ar ANF  $\alpha$  inhibitoru parādās SSV vai antifosfolipīdu sindroma pazīmes, jāpārtrauc Bioloģisko medikamentu terapija.
2. ANA, antidsDNS, AKL antivielu parādīšanās asinīs terapijas laikā ar ANF  $\alpha$  inhibitoru nav iemesls bioloģisko medikamentu terapijas pārtraukšanai.
3. Ja parādās SSV vai antifosfolipīdu sindroma klīniskās un laboratoriskās pazīmes, jāuzsāk atbilstoša standarta terapija klīnisko simptomu un pazīmju ārstēšanā.

### **Hroniska sirds mazspēja (HSM) / kardiovaskulāras slimības**

Pacientiem HSM stāvoklis pasliktinās, ja lieto ANF  $\alpha$  inhibitoru lielās devās.

Pētījumi pierāda, ka HSM sastop biežāk pacientiem ar RA, JIA, AS un PsA nekā kontroles grupā un tādēļ ANF  $\alpha$  inhibitora terapija standarta devā var samazināt HSM progresēšanu.

- Terapiju ar ANF $\alpha$  inhibitoru neuzsāk HSM III - IV funkcionālās klases pacientiem (NYHA). Uzmanīgi jālieto šie medikamenti pacientiem ar vidēji smagu sirds mazspēju.
- Terapijas laikā ar ANF  $\alpha$  inhibitoru pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz HSM un, ja attīstās HSM/kardiovaskulārās slimības simptomi, terapija jāpārtrauc, sevišķi, ja ANF  $\alpha$  inhibitora terapijas efektivitāte ir nepietiekoša.
- Terapija ar ANF  $\alpha$  inhibitoru jāpārtrauc, ja anti-ANF $\alpha$  terapijas laikā pieaug HSM klase.

### **Demielinizācija un neiroloģiskas komplikācijas**

- Terapiju ar ANF $\alpha$  inhibitoru nenozīmē, ja ir dati par demielinizējošu slimību.
- No ANF  $\alpha$  inhibitora terapijas labāk izvairīties, ja anamnēzē iespējama (aizdomas) demielinizējoša slimība vai ģimenes anamnēzē ir droši dati par demielinizējošu slimību
- ANF  $\alpha$  inhibitora terapija jāpārtrauc, ja attīstās demielinizācijas pazīmes.
- Ja ANF  $\alpha$  inhibitora terapijas laikā attīstās demielinizācijas pazīmes, pacients jānosūta pie neirologa.

### **Hematoloģiskas komplikācijas (pancitopēnija, aplastiskā anēmija)**

- Ja hematoloģiskās izmaiņas parādās ANF  $\alpha$  inhibitora terapijas laikā, to lietošana jāpārtrauc. Rekomendē regulāri pārbaudīt asins ainu terapijas laikā ar ANF  $\alpha$  inhibitoru.

### **Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās**

Ir reti ziņojumi par holestatisku hepatītu, autoimūno vai fulminanto hepatītu.

### **Ekzēma un ādas psoriātiskais bojājums**

Ir ziņojumi par šo ādas bojājumu rašanos pacientiem ar RA un AS, kuri lieto ANF  $\alpha$  inhibitorus.

## **Grūtniecība un bērna barošana ar krūti**

- Nav drošības datu par ANF  $\alpha$  inhibitora lietošanu grūtniecības un laktācijas periodā.
- Rekomendē:
  - a) jāizvairās no grūtniecības iestāšanās terapijas laikā - rekomendējama efektīva kontracepcija sievietēm fertīlā vecumā;
  - b) nedrīkst barot bērnu ar krūti ANF  $\alpha$  inhibitora terapijas laikā;
  - c) jāpārtrauc ANF  $\alpha$  inhibitora terapija, ja tās laikā iestājas grūtniecība;
  - d) ANF  $\alpha$  inhibitora terapija jāpārtrauc lietot 6 mēnešus pirms sievietei vai vīrietim plāno bērnu ieņemšanu. Nav pētīta ANF  $\alpha$  inhibitora ietekme uz spermas kvalitāti, tādēļ nav speciālu rekomendāciju par šo jautājumu.

## **Injekcijas vietas/infūzijas izraisītas reakcijas**

Vieglas vai vidēji smagas injekcijas vietas un infūzijas izraisītas reakcijas ir biežas nevēlamās blakusparādības, tās ārstē, lietojot antihistamīna līdzekļus, kortikosteroīdus, kā arī mazinot infūzijas ātrumu.

## **Vakcinācija**

Nav zināma terapijas ietekme uz dzīvām un novājinātām mikroorganismu vakcīnām. Pētījumā ar pneimokoku vakcināciju ir dati, ka ANF  $\alpha$  inhibitora terapijas laikā šai vakcinācijai neizveidojas pietiekams efekts. Ja ir nepieciešamība saņemt dzīvu vakcīnu - to vēlams veikt 4 nedēļas pirms ANF  $\alpha$  inhibitora terapijas uzsākšanas vai arī 6 mēnešus pēc pēdējās ANF  $\alpha$  inhibitora saņemšanas (vai arī agrāk, ja nevakcinēšanās risks ir pietiekoši augsts).

Ir dati par adekvātas vakcīnu aizsardzības prevalences nelielu samazināšanos, it sevišķi ANF  $\alpha$  inhibitorus lietojot vienlaikus ar MTX. Ideāli, ja vakcinācija tiek veikta pirms terapijas uzsākšanas (piemēram, pret gripu, pneimokoku, HBV infekciju) un tad terapijas laikā tikai nepieciešamības gadījumā. Dzīvas novājinātas vakcīnas (piemēram, BCG, dzeltenā drudža, herpes zoster un p/o polio) nav rekomendētas.

## **Tocilizumab**

### **Infekcijas**

Ir nedaudz paaugstināts infekciju risks pacientiem, lietojot tocilizumabu, tāpat kā lietojot citus bioloģiskos SMARM. Medikamenta lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar aktīvu infekciju. Nav zināms par TBC risku un medikamenta efektu uz HBV, HCV. Visiem pacientiem ir jāveic skrīnings uz latentu TBC, HBV, HCV un HIV pēc ANF  $\alpha$  inhibitoru lietošanas protokola.

### **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi**

Ir ziņojumi par divertikulu perforāciju pacientiem ar divertikulītu. Pacientiem ar zarnu čūlām vai divertikulītu un steroīdu lietošanu zāles ir jālieto piesardzīgi.

### **Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās**

Klīniskajos pētījumos bieži tika novērotas pārejoša aknu transamināžu un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Kombinēta terapija ar MTX galvenokārt izraisa AsAT un AlAT paaugstināšanos. Ir jāievēro piesardzība, medikamentu lietojot pacientiem ar aktīvu aknu slimību. Medikamenta deva ir jāmazina, jāpārtrauc tā lietošana pacientiem ar aknu enzīmu paaugstināšanos (piemēram, ja AlAT vai AsAT > 2x ANR).

### **Hematoloģiskie parametri**

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par pārejošu, devas atkarīgu neitropēniju un trombocitopēniju galvenokārt 8 nedēļu laikā pēc terapijas sākuma. Nav novērota saistība starp samazinātu šūnu skaitu, infekciju vai asiņošanas incidenci.

### **Lipīdu profils**

Ir ziņojumi par vidēji izteiktu, atgriezenisku lipīdu parametru paaugstināšanos: kopējais holesterīns, ZBLH, ABLH un TG. Lielākai daļai pacientu ar paaugstinātu lipīdu līmeni nebija paaugstināts aterogenitātes indekss un terapija ar lipīdu līmeni pazeminošām zālēm bija efektīva.

### **Mijiedarbība ar citām zālēm**

Ir jāmonitorē zāles, kas metabolizējas ar CYP450 enzīmu sistēmas starpniecību (piemēram, varfarīns un ciklosporīns), jo iespējams nepieciešama devas pielāgošana.

### **Malignitāte**

Malignitātes risks ir tāds pats, kā pacientiem ar RA. Ir jāpārtrauc smēķēšana un jāveic ikgadēja pārbaude pie dermatologa.

### **Infūzijas reakcijas**

Infūzijas laikā ir novērotas galvassāpes, reibonis, ādas reakcijas un hipertensijas epizodes. Tas neprasa terapijas pārtraukšanu.

### **Autoimūnie sindromi**

Nav ziņots.

**Vakcinācija** – līdzīgi kā ANFα inhibitoru lietošanas gadījumā.

### **Rituximab**

#### **Infekcijas**

Medikamenta lietošanu nedrīkst uzsākt vai arī tā lietošana ir jāpārtrauc, ja pacientam parādās nopietnas infekcijas pazīmes. Pašreiz nav pierādījumu par palielinātu TBC infekcijas risku. Tomēr, ņemot vērā pacienta imunoloģisko stāvokli, citu medikamentu lietošanu, ir jāveic TBC skrīnings. Medikamenta lietošana pacientiem ar HCV infekciju iespējams ir droša, bet pacientiem ar HBV un HIV infekciju ir obligāti jākonsultējas ar infektologu-hepatologu.

#### **Malignitāte**

Nav datu par paaugstinātu malignitātes risku. Ir jāpārtrauc smēķēšana un jāveic ikgadēja pārbaude pie dermatologa.

#### **Infūzijas reakcijas**

Ir visbiežākās nevēlamās blakusparādības (drudzis, drebuļi, nespēks, mēles pietūkums, nieze, sāpes krūtīs, dispnoja, mialģijas un artralģijas). Visbiežāk tās ir novērojamas 1. infūzijas laikā un to risks samazinās turpmāko infūziju laikā. Intravenoza steroīdu premedikācija samazina infūzijas reakcijas incidenci un smagumu par 30%. Iespējams nepieciešama papildus paracetamola, antihistamīna līdzekļu, bronhodilatatoru un steroīdu lietošana, kā arī infūzijas ātruma samazināšana. Reti ir nepieciešama terapijas ar rituksimabu pārtraukšana.

#### **Neiroloģiskie sindromi**

Rituksimaba lietošana var būt saistīta ar palielinātu progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas risku (PML). Pacienti jākontrolē ar noteiktiem starplaikiem, lai konstatētu, vai nerodas jauni vai

nepastiprinās esošie neiroloģiskie simptomi vai pazīmes, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML, turpmākā lietošana ir jāpārtrauc, kamēr tiek izslēgta PML iespēja.

### **Autoimūnie sindromi**

Nav ziņots.

### **Vēlīnas parādīšanās neitropēnija**

Ir ziņots 8% gadījumos un var parādīties līdz pat 1 gadam pēc terapijas. Atsevišķos gadījumos ir nepieciešama granulocītu koloniju stimulējošo faktoru lietošana. Jāņem vērā, ka lielākai daļai pacientu bija MTX terapija.

**Vakcinācija** – līdzīgi kā ANF $\alpha$  inhibitoru lietošanas gadījumā.

### Anakinra

Nevēlamās blakusparādības līdzīgi kā ANF $\alpha$  inhibitoru lietošanas gadījumā. Nav datu par medikamenta lietošanas saistību ar paaugstinātu TBC risku.

### Abatacept

### **Infekcijas**

Latentas TBC aktivācijas vai saslimšanas risks nav zināms. Ir nepieciešams TBC skrīnings, kā arī HCV, HBV un HIV skrīnings kā ANF $\alpha$  inhibitoru lietošanas protokola gadījumā. Nopietnu infekciju risks ir paaugstināts, bet nepieaug ar laiku. Taktika kā ANF  $\alpha$  inhibitoru lietošanas gadījumā. Intracelulāro infekciju risks ir zems. Pētījumos pacientiem ar RA un HOPS tika novērots vairāk infekciozu nevēlamu blakusparādību nekā placebo grupā, tādēļ pacientiem ar HOPS ir jānovēro viņu respiratorais stāvoklis.

### **Malignitāte**

Limfomas risks ir tāds pats, kā pacientiem ar RA. Sākotnējos pētījumos tika novērots, ka plaušu vēža risks ir lielāks nekā vispārējā populācijā. Ir jāpārtrauc smēķēšana un jāveic ikgadēja pārbaude pie dermatologa.

### **Infūzijas reakcijas**

Galvassāpes un reibonis.

### **Autoimūnie sindromi**

Nav ziņots.

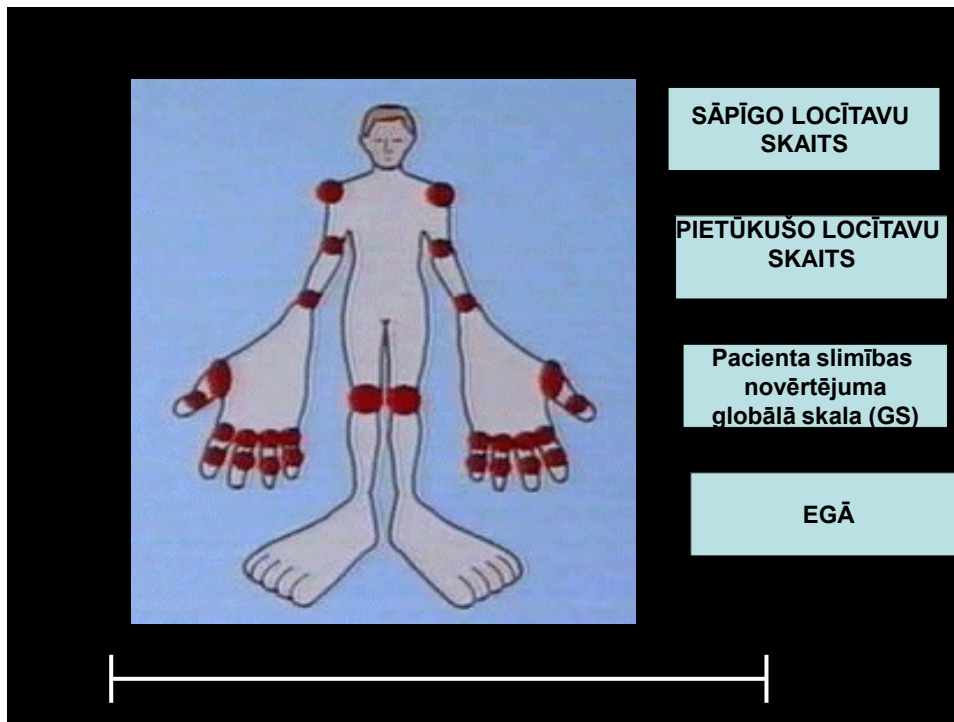
**Vakcinācija** – līdzīgi kā ANF  $\alpha$  inhibitoru lietošanas gadījumā.

### Bioloģisko SMARM lietošanas nevēlamo blakusparādību kopsavilkums

Blakusparādības	ANF $\alpha$ inhibitori	Tocilizumab	Rituximab	Anakinra	Abatacept
Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās	◆	◆		◆	
Demielinizācija un neiroloģiskās komplikācijas	◆		◆	◆	
Ekzēma un ādas psoriātisks bojājums	◆		◆	◆	
Hematoloģiskie parametri	◆	◆	◆	◆	
HSM / kardiovaskulāras slimības	◆			◆	
Injekcijas vietas/infūzijas izraisītas reakcijas	◆	◆	◆	◆	◆
Infekcijas	◆	◆	◆	◆	◆
Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi		◆			
Lipīdu profila izmaiņas		◆			
Malignitāte	nav precīzu datu par paaugstinātu risku - jānovēro				
Miliedarbība ar citām zālēm		◆			
Autoimūnie sindromi (t. sk. SSV)	◆			◆	
Tuberkuloze	◆				?

### **Atsauces:**

1. Aletaha D. et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–2581
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
3. Bruce B., Fries J. F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 29): S14-S18.
4. Calin A., Garrett S, Whitelock H, Kennedy L.G, O'hea M-Al, Loriep., Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.. *J Rheumatol.*, 1994, 21, 2281-2285
5. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumor necrosis factor  $\alpha$  (ANF  $\alpha$ ) blocking agents and interleukin -1 receptor antagonists (IL -1 ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64:iv2-iv 14 . *Annals of the Rheumatic Diseases* 7.nov.2006
6. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G., Whitelock H., Gaisford P., Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. - *J Rheumatol.*, 1994, 21 (12) 2286-2291.
7. Kyle S., Chandler D. et al. Guideline for anti-ANF- $\alpha$  therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2005 44(3):390-397; doi:10.1093/rheumatology/keh514
8. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-8
9. Ritchlin CT et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-1394
10. Smolen J. S., Landewe R., Breedveld F. C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs *Ann Rheum Dis* (2010). Doi:10.1136/ard.2009.126532)
11. Sterling G. West, *Rheumatology Secrets*, Second Edition, 2002
12. Tymms K., Barrett C. et al. UPDATED RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF BIOLOGICAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES\* Revised April 2010, Australian Rheumatology Association.
13. Van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, van der Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *J. Rheumatol* 1993; 20:579-81
14. Van der Linden J et al. *Arthritis Rheum* 1984; 27 361-8
15. Van Gestel AM, Prevoo MLL et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria fo rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
16. Zochling J., van der Heijde D. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:442-452.
17. <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>
18. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007 Mar 3;369(9563):767-78.



DAS 28 (EGĀ) - slimības aktivitātes skala 28 tiek aprēķināta pēc sekojošas formulas:

$$0.555 (\sqrt{28} \text{ s\text{āp}\text{īgo loc\text{ītavu skaits}}}) + 0.284 (\sqrt{28} \text{ piet\text{ūkušo loc\text{ītavu skaits}}}) + 0.7 (\ln \text{EGĀ}) + 0.0142 (\text{GS})$$

*(Sāpīgas locītavas: 0 – “nesāp” un 1 – “sāp” (plecu locītavu sāpes noteiktas pacienta pasīvo kustību laikā šajās locītavās). Pietūkušo locītavu skaits – 0 – “nav pietūkums” un 1 – “palpējams pietūkums”.)*

DAS28 (EGĀ) rezultāta interpretācija:

- < 2.6 – RA remisija
- ≤ 3.2 – zema RA aktivitāte
- 3.2 – 5.1 – vidēja RA aktivitāte
- > 5.1 augsta RA aktivitāte

DAS28 kalkulatora interneta adrese:

<http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/dasculators.html>

Pielikums 2 - **BASDAI**<sup>6</sup>

Lūdzu, apvelciet atbildi, kas vislabāk raksturo Jūsu pašsajūtu. Visas atbildes attiecināmas uz pēdējo vienu nedēļu. „0”- nav traucējumu; „10”- izteikti traucē.

1. Kā Jūs raksturotu vispārējā nespēka/noguruma izteiktības pakāpi, ko Jums rada slimība?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

2. Kā Jūs raksturotu **savu mugurkaula kakla, jostas un gūžu locītavu sāpju** izteiktības pakāpi, ko Jums rada slimība? (Cik ļoti Jums **sāp mugurkaula kakla, jostas daļa un gūžu** locītavas)

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

3. Kā Jūs raksturotu sāpju izteiktības **pakāpi locītavās, kas nav saistītas ar mugurkaulu un gūžu locītavām?** (Cik ļoti Jums **sāp citas** locītavas)

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

4. Cik lielas sāpes vai diskomfortu Jums var izraisīt pieskārieni vai nejaušs fizisks spiediens kādai Jūsu ķermeņa daļai

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

5. Cik izteikti traucēta ir Jūsu pašsajūta stīvuma dēļ mugurā, pamostoties no rīta ?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

6. Cik ilgi Jūs izjūtat stīvumu mugurā no rīta pēc pamošanās?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

*Rezultāts:  $((N1+N2+N3+N4) + (N5+N6)/2) / 5 =$  aktivitāte (var būt 0 līdz 10)*



### VESELĪBAS NOVĒRTĒJUMA ANKETA

Šajā iedaļā mēs gribētu noskaidrot, kā slimība ietekmē Jūsu spēju veikt ikdienas darbības. Lūdzu, pievienojiet jebkādu komentāru lapas otrā pusē, ja vēlaties.

**Vecums**

**Dzimums**

**Lūdzu, atzīmējiet atbildi, kas vislabāk raksturo Jūsu parasto spēju veikt ikdienas darbības PAGĀJUŠAJĀ NEDEĻĀ:**

**Bez jebkādam grūtībām-0;**

**Ar nelielām grūtībām-1;**

**Ar lielām grūtībām-2**

**Nespēju izdarīt-3**

#### APĢĒRBŠANĀS un ĶERMEŅA KOPŠANA

1. Vai Jūs spējāt patstāvīgi apģērbties, tostarp aizsaitēt kurpju saites un aizpogāt pogas?.....0 1 2 3
2. Vai Jūs spējāt izmazgāt matus?.....0 1 2 3

#### PIECELŠANĀS

3. Vai Jūs spējāt piecelties no krēsla, kam nav roku balstu?.....0 1 2 3
4. Vai Jūs spējāt iekāpt un izkāpt no gultas?.....0 1 2 3

#### ĒŠANA

5. Vai Jūs spējāt sagriezt gaļu?.....0 1 2 3
6. Vai Jūs spējāt pacelt pilnu krūzi vai glāzi pie mutes?.....0 1 2 3
7. Vai Jūs spējāt atvērt jaunu piena paku?.....0 1 2 3

#### STAIGĀŠANA

8. Vai Jūs spējāt pastaigāties pa līdzenu vietu?.....0 1 2 3
9. Vai Jūs spējāt uzkāpt piecus pakāpienus?.....0 1 2 3

**Lūdzu, atzīmējiet tos palīg līdzekļus vai ierīces, ko Jūs parasti izmantojat, lai veiktu kādu no šīm darbībām:**

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| ___ Spieķis           | ___ -ierīce, kas atvieglo ģērbšanos<br>(āķi pogu vietā, rāvējslēdzējs ar auklu<br>lāpstīņa ar garu kātu apavu uzvilkšanai u.t.t.) |
| ___ Rāmis uz riteņiem | ___ Īpaši pārveidoti vai speciāli darbarīki   |
| ___ Kruķi             | ___ Speciāls vai īpaši pielāgots krēsls   |
| ___ Ratiņkrēsls       | ___ Citi (Norādīt _____ )   |

**Lūdzu, atzīmējiet tos darbības veidus, kuru veikšanai jums parasti ir nepieciešama citas personas palīdzība:**

- |                                    |                |
|------------------------------------|----------------|
| ___ Apģērbšanās un ķermeņa kopšana | ___ Ēšana      |
| ___ Piecelšanās                    | ___ Staigāšana |

**Lūdzu, atzīmējiet atbildi, kas vislabāk raksturo jūsu parasto spēju veikt ikdienas darbības PAGĀJUŠAJĀ NEDEĻĀ:**

**Bez jebkādam grūtībām-0;**

**Ar nelielām grūtībām-1;**

**Ar lielām grūtībām-2**

**Nespēju izdarīt-3**

## HIGIĒNA

10. Vai Jūs spējāt nomazgāties un noslaucīt savu ķermeni?.....0 1 2 3  
11. Vai Jūs spējāt ieiet vannā?.....0 1 2 3  
12. Vai Jūs spējāt apsēsties un piecelties no tualetes poda?.....0 1 2 3

## AIZSNIEGŠANA

13. Vai Jūs spējāt aizsniegt un nocelt lejā aptuveni 2 kg smagu priekšmetu (piemēram, 2 kg miltu paku), kas atrodas Jums tieši virs galvas?.....0 1 2 3  
14. Vai Jūs spējāt noliektie, lai no grīdas paceltu apģērbu?.....0 1 2 3

## SATVERŠANA

15. Vai Jūs spējāt atvērt automašīnas durvis?.....0 1 2 3  
16. Vai Jūs spējāt atvērt burkas (piemēram, ievārījuma burkas), kas jau iepriekš ir bijušas atvērtas?.....0 1 2 3  
17. Vai Jūs spējāt atgriezt un aizgriezt ūdens krānus?.....0 1 2 3

## DARBĪBAS

18. Vai Jūs spējāt veikt sīkas darīšanas ārpus mājas vai iepirkties?..0 1 2 3  
19. Vai Jūs spējāt iekāpt un izkāpt no automašīnas?.....0 1 2 3  
20. Vai Jūs spējāt veikt mājas darbus, piemēram, tīrīt ar Putekļusūcēju vai veikt sīkus darbus dārzā?.....0 1 2 3

**Lūdzu, atzīmējiet tos palīgīdzekļus vai ierīces, ko Jūs parasti izmantojat, lai veiktu kādu no šīm darbībām:**

- |   |  |
|---|--|
| _____ paaugstināts tualetes poda sēdeklis                           | _____ vannas stienis   |
| _____ vannas sēdeklis   | _____ ierīces ar gariem rokturiem, lai varētu aizsniegt lietas |
| _____ Burku attaisāmais (burkām, kas jau iepriekš bijušas atvērtas) | _____ ierīces ar gariem rokturiem vannas istabā                |
|   | _____ Citi (Norādīt _____)                                     |

**Lūdzu, atzīmējiet tos darbības veidus, kuru veikšanai Jums parasti ir nepieciešama  citas personas palīdzība :**

- |                    |   |
|--------------------|---|
| _____ higiēna      | _____ lietu satveršana un atvēršana               |
| _____ aizsniegšana | _____ sīkas darīšanas ārpus mājas vai mājas darbi |

## SF-36

Šīs aptaujas mērķis ir noskaidrot Jūsu viedokli par jūsu vispārējo veselības stāvokli. Šī informācija palīdzēs izsekot tam, kā jūs jūtaties un cik labi jūs spējat veikt savas ierastās aktivitātes. Lūdzu atbildiet uz katru jautājumu tādā viedā, kā ir norādīts. Ja Jūs neesat pārliecināts kā atbildēt, lūdzu sniedziet vispiemērotāko atbildi, kādu varat.

**Vecums****Dzimums****1. Varētu teikt, ka Jūs savu veselību kopumā vērtējat:**

Lieliska	Ļoti laba	Laba	Diezgan laba	Slikta
1	2	3	4	5

**2. Kā Jūs novērtētu savu pašreizējo veselību kopumā salīdzinājumā ar gadu iepriekš?**

Daudz labāka tagad nekā pirms gada	Nedaudz labāka tagad nekā pirms gada	Gandrīz tāda pati kā pirms gada	Nedaudz sliktāka tagad nekā pirms gada	Daudz sliktāka tagad nekā pirms gada
1	2	3	4	5

**3. Sekojošie jautājumi ir par aktivitātēm, ko Jūs iespējams veicat ikdienā. Vai Jūsu pašreizējā veselība Jūs ierobežo šajās aktivitātēs? Ja jā, tad cik lielā mērā?**

1-jā ļoti ierobežo, 2- jā mazliet ierobežo, 3- nē, nemaz neierobežo

- a. Enerģiskas aktivitātes, tādas kā skriešana, smagu priekšmetu celšana piedalīšanās spraiģos sporta veidos.....1.....2.....3
- b. Vidējas aktivitātes, tādas kā galda pārbīdīšana, darbs ar putekļu sūcēju braukšana ar riteni vai peldēšana.....1.....2.....3
- c. pārtikas preču celšana vai nešana.....1.....2.....3
- d. uzkāpšana pa kāpnēm vairākus stāvus.....1.....2.....3
- e. uzkāpšana pa kāpnēm vienu stāvu.....1.....2.....3
- f. noliekšanās, nomešanās uz ceļiem vai pietupšanās.....1.....2.....3
- g. staigāšana vairāk nekā vienu kilometru.....1.....2.....3
- h. staigāšana vairākus simtus metru.....1.....2.....3
- i. staigāšana 100metrus.....1.....2.....3
- j. mazgāšanās vai apģērbšanās.....1.....2.....3

**4. Vai pēdējo 4 nedēļu laikā Jums ir bijušas jebkādas sekojošas problēmas ar Jūsu darbu vai citām ikdienas aktivitātēm savas fiziskās veselības dēļ?**

Jā – 1                      nē- 2

- a. saīsinājāt darbā vai citās aktivitātēs pavadīto laiku.....1.....2

- b. padarījāt mazāk nekā Jūs vēlējāties.....1.....2
- c. tikāt ierobežoti darba veidā vai citās aktivitātēs.....1.....2
- d. bija grūtības paveicot darbu vai citas aktivitātes (tas prasīja lielāku piepūli).....1.....2

**5. Vai pēdējo 4 nedēļu laikā Jums ir bijušas sekojošas problēmas ar Jūsu darbu vai citām ikdienas aktivitātēm emocionālo problēmu (tādu kā nomāktības vai satraukuma) dēļ?**

Jā-1                      nē-2

- a. saīsinājāt darbā vai citās aktivitātēs pavadīto laiku.....1.....2
- b. padarījāt mazāk nekā Jūs vēlējāties.....1.....2
- c. neveicāt darbu vai citas aktivitātes tik rūpīgi kā parasti.....1.....2

**6. Cik lielā mērā pēdējās 4 nedēlās Jūsu fiziskā veselība vai emocionālās problēmas traucēja Jums sociālās aktivitātes ar ģimeni, draugiem, kaimiņiem vai kādu organizāciju biedriem?**

nepavisam	mazliet	mēreni	diezgan daudz	ārkārtīgi
1	2	3	4	5

**7. Cik izteiktas fiziskas sāpes Jums ir bijušas pēdējo 4 nedēļu laikā?**

Nemaz	pavisam vieglas	vieglas	mērenas	stipras	ļoti stipras
1	2	3	4	5	6

**8. Cik lielā mērā pēdējās 4 nedēlās sāpes Jums traucēja veikt parastos darbus ikdienā (gan ārpus mājas, gan mājas pienākumus)?**

nepavisam	mazliet	mēreni	diezgan daudz	ārkārtīgi
1	2	3	4	5

**9. Šie jautājumi ir par to, kā Jūs jūtaties un kā Jums klājās dzīvē pēdējo 4 nedēļu laikā. Katram jautājumam, lūdzu, izvēlaties vienu atbildi, kas ir vistuvākā tam, kā Jūs jūtaties.**

Cik bieži pēdējo 4 nedēļu laikā...

1-visu laiku, 2-lielāko daļu laika, 3-krietnu daļu laika, 4-reizi pa reizei, 5-retu reizi, 6-nekad

- a. Jūs jūtaties spēka pilns(-a)? .....1.....2.....3.....4.....5.....6
- b. Jūs esat bijis(-usi) ļoti nervozs(-a)?.....1.....2.....3.....4.....5.....6
- c. Jūs jūtaties tik bezcerīgi nomākts(-a),  
ka nekas Jūs nevarēja uzmundrināt?.....1.....2.....3.....4.....5.....6
- d. Jūs esat juties(-usies) rāms(-a)  
un mierīgs(-a)?.....1.....2.....3.....4.....5.....6
- e. Jums ir bijis daudz enerģijas.....1.....2.....3.....4.....5.....6
- f. Jūs esat juties(-usies) nospiests(-a)

un drūms (-a)?.....1.....2.....3.....4.....5.....6

g. Jūs jutāties izsmelts(-a)?.....1.....2.....3.....4.....5.....6

h. jūs bijāt laimīgs(a)?.....1.....2.....3.....4.....5.....6

i. Jūs jutāties noguris(-usi)?.....1.....2.....3.....4.....5.....6

**10. Cik bieži pēdējo 4 nedēļu laikā Jūsu fiziskās veselības vai emocionālās problēmas ir traucējušas Jūsu sociālajām aktivitātēm (piemēram, draugu, radnieku apciemošana u.c.)?**

Visu laiku	lielāko daļu laika	reizi pa reizei	retu reizi	nekad
1	2	3	4	5

**11. Cik patiens vai aplams ir katrs no sekojošiem apgalvojumiem?**

1-pilnīgi patiess, 2- lielākoties patiess, 3- nezinu, 4 - lielākoties aplams, 5-pilnīgi aplams

a. liekas, ka es saslimstu nedaudz  
biežāk nekā citi cilvēki.....1.....2.....3.....4.....5

b. es esmu tikpat vesels(-a) kā  
ikviens, ko pazīstu.....1.....2.....3.....4.....5

c. es sagaidu, ka mana veselība  
kļūs sliktāka.....1.....2.....3.....4.....5

d. mana veselība ir lieliska.....1.....2.....3.....4.....5

Pielikums 5 - BASFI<sup>4</sup>

1. Uzvilkt zeķes bez citu cilvēku vai palīgierīču palīdzības

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

2. Noliekties, lai paceltu uz grīdas nokritušu pildspalvu bez citu cilvēku vai palīgierīču palīdzības

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

3. Aizsniegties pēc lietām, kas noliktas uz plauktiem virs plecu līmeņa bez citu cilvēku vai palīgierīču palīdzības

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

4. Piecelties no krēsla, neizmantojot krēsla rokturus un cita cilvēka vai palīgierīces palīdzību.

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

5. Piecelties kājās no guļus stāvokļa bez cita cilvēka vai palīgierīču palīdzības

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

6. Stāvēt kājās 10 minūtes ilgi (neizmantojot palīgierīces pret kurām atbalstīties).

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

7. Uzkāpt 12-15 pakāpienus pa kāpnēm, neatbalstoties pret kāpņu margām vai neizmantojot nūjiņu. Viens pakāpiens viens solis.

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

8. Pagriezt galvu un paskatīties pāri plecam, nepagriežoties ar visu ķermeni uz sāniem .

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

9. Veikt dažādas fiziskās darbības (piemēram, ārstniecisko vingrošanu, darbu dārzā, sporta aktivitātes ).

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

10. Bez ierobežojumiem veikt visas nepieciešamās aktivitātes darbā un mājās

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

**Sakarā ar izteiktu autoimūnā iekaisuma artrīta aktivitāti Jūs saņemat bioloģisko slimību modificējošo medikamentu (\_\_\_\_\_). Šeit ir norādīta informācija, kas Jums būtu jāzina un jāievēro, ņemot vērā gan Jūsu slimību, gan Jūsu slimības terapijā izmantotos medikamentus.**

**1. Kas ir autoimūnais iekaisuma artrīts?**

Autoimūnie iekaisuma artrīti - **reimatoīdais artrīts (RA)**, **juvenils idiopātisks artrīts (JIA)**, **ankilozējošais spondilīts (AS)** un **psoriātiskais artrīts (PsA)** ir hroniskas saistaudu sistēmas slimības ar progresējošu gaitu, kurām raksturīgi galvenokārt locītavu bojājumi, kas izpaužas ar hronisku ne-mikroorganismu izraisīto locītavu izklājošo audu iekaisumu (ko sauc par sinovītu) un destruktīvu locītavu bojājumu. Organisma imūnā sistēma strādā pret paša locītavu audiem, izraisot iekaisumu un bojājumu (erozijas). Iekaisumam ir progresējoša gaita ar vairāk vai mazāk izteiktiem remisijas (remisija nozīmē stāvokli, kad nav slimības paasinājuma) un uzliesmojuma periodiem, kas izraisa izteiktu locītavu deformāciju un kustību ierobežojumus. Locītavu bojājums – *locītavu spraugas sašaurināšanās un kaulu erozijas* – ir galvenais darba (funkcionāls) nespējas iemesls. Neārstēta slimība veicina priekšlaicīgu darba nespējas rašanos un palielina mirstības risku. Savlaicīgi apturēti locītavu struktūras bojājumi nodrošina lielākas iespējas novērst neatgriezenisko funkcionālo ierobežojumu rašanos. Jo augstāka ir iekaisuma aktivitāte, jo lielāks ir locītavu struktūru bojājums. Pat zema slimības aktivitāte izraisa locītavu struktūru bojājumu un invaliditātes iestāšanos locītavu mazkustīguma vai nekustīguma dēļ. Tikai autoimūno iekaisuma artrītu ilgstoša remisija nodrošina locītavas struktūru saglabāšanu, tādējādi novēršot darba nespējas un invaliditātes rašanos. Līdz šim autoimūno iekaisuma artrītu ārstēšanai izmantoja sintētiskos slimību modificējošos antireimatiskos medikamentus (SMARM) (jeb t. s. bāzes medikamentus, piemēram, metotreksātu, sulfasalazīnu, leflunomīdu utt.), tomēr ne vienmēr ar tiem var sasniegt remisiju. Mūsdienās ir radīta jauna medikamentu grupa, kas mērķtiecīgāk ietekmē slimības attīstības procesus – t. s. *bioloģiskie slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti*. Bioloģiskā terapija ir imūnterapija, kurā izmantotie medikamenti tiek izstrādāti ar gēnu inženierijas metodēm. Atšķirībā no parasti lietojamiem sintētiskajiem SMARM (metotreksāts, sulfasalazīns u.c.) bioloģiskie līdzekļi iedarbojas uz konkrētām slimības procesā iesaistītām imūnsistēmas daļām – bioloģiski aktīvajām vielām.

2. Pirms bioloģiskā SMARM lietošanas uzsākšanas ir nepieciešams veikt noteiktas analīzes (asins analīzes, plaušu rentgenogramma, izmeklējums uz tuberkulozi, nepieciešamības gadījumā - dermatologs).

3. Medikamenta saņemšanas laikā ar noteiktu laika intervālu (pirmajā gadā ik pēc 3 mēnešiem, nākamajos gados – ar 6 mēnešu intervālu) ir nepieciešams apmeklēt reimatologu, lai izvērtētu slimības aktivitāti un terapijas efektivitāti, iespējamās nevēlamās blakusparādības, kā arī rūpīgi veikt reimatologa nozīmētos izmeklējumus pie sava ģimenes ārsta. Nevēlamo blakusparādību gadījumā ir nepieciešama tūlītēja konsultācija pie ģimenes ārsta un/vai reimatologa.

4. Pacientiem ar imūnās sistēmas slimībām, kuri lieto imūnās sistēmas darbību nomācošos medikamentus, ir lielāks infekciju risks, tādēļ ir rūpīgi jāseko veselības stāvoklim, ievērojot ārstu sniegtās rekomendācijas.