



Juvenils idiopātisks artrīts. Klīniskās vadlīnijas ārstiem

**Latvijas
Pediātru reimatologu asociācija**

**RĪGA
2011**

Vadlīniju izstrādātājs

Latvijas Pediātru reimatologu asociācijas darba grupa.

Darba grupas vadītāja

Profesore Valda Staņēviča, bērnu reimatoloģe, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas reimatoloģijas nodaļa, Rīgas Stradiņa universitātes Pediatrijas katedra, Latvijas Pediātru reimatologu asociācijas prezidente.

Darba grupa

dr. Ruta Šantere, bērnu reimatoloģe, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas reimatoloģijas nodaļas virsārste;

dr. Zane Dāvidsone, bērnu reimatoloģe, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas reimatoloģijas nodaļa;

dr. Andrejs Ščegoļevs, bērnu reimatologs, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas reimatoloģijas nodaļa.

Vadlīniju mērķis

Vadlīnijas ir sistemātiski pilnveidojams materiāls, kuru mērķis ir nodrošināt pacientu ar juvenilu idiopātisku artrītu (turpmāk - JIA) agrīnu ārstēšanu, terapijas efektivitātes izvērtējumu, dinamisku novērošanu atbilstoši mūsdienu medicīnas prasībām, tādējādi nodrošinot pilnvērtīgu/labu dzīves kvalitāti, novēršot funkcionālās nespējas/invaliditātes rašanos un mirstību iekšējo orgānu bojājuma dēļ.

Vadlīniju uzdevumi

- sniegt izglītojošo informāciju par JIA – īsu slimības raksturojumu, klasifikācijas kritērijus, slimības aktivitātes novērtējumu;
- sniegt izglītojoši informatīvu materiālu par bioloģiskajiem slimību modificējošiem antireimātiskiem medikamentiem – to lietošanas indikācijām, efektivitāti un drošumu;
- nodrošināt vienotu algoritmu JIA terapijai un terapijas efektivitātes novērtējumam.

Paredzami vadlīniju lietotāji

Reimatologi, pediatri, ģimenes (vispārējās prakses) ārsti, internisti, internās medicīnas un papildspecialitāšu rezidenti. Papildus aplūkota bērnu reimatologa sadarbība ar reimatologiem pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas, kā arī bērnu reimatologu sadarbība ar ģimenes (vispārējās prakses) ārstiem un pediatriem.

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

• ieguvumi

1. Medicīniskie: pacientu ar JIA terapija un uzraudzība (novērošana) atbilstoši mūsdienu medicīnas diagnostikas un terapijas iespējām, novēršot funkcionālās vai palielošas nespējas/invaliditātes rašanos un mirstību iekšējo orgānu bojājuma dēļ;
2. Sociālie: nodrošināt pilnvērtīgu/labu dzīves kvalitāti - bērnu pilnvērtīgu augšanu, attīstību, mācību procesu un iespēju piedalīties ārpuskolas aktivitātēs;
3. Finansiālie: nodrošināt pamatotu, mērķtiecīgu un produktīvu ārstniecībai paredzēto līdzekļu izmantošanu.

• blakusefekti

Zāļu nevēlamās blakusparādības aplūkotas vadlīniju satura XI nodaļas 3.apakšnodaļā "Bioloģisko DMARD lietošanas iespējamās nevēlamās blakusparādības un taktika to rašanās gadījumā".

- **riski**

Galvenie riski, ārstējot pacientus ar JIA, detalizēti aplūkoti XI nodaļas 2.apakšnodaļā "Bioloģisko DMARD lietošanas drošuma aspekti" un 3.apakšnodaļā "Bioloģisko DMARD lietošanas iespējamās nevēlamās blakusparādības un taktika to rašanās gadījumā". Šo risku novēršanai izstrādāti detalizēti pacientu novērošanas protokoli.

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa

Pacienti vecuma grupā no 2 līdz 18 gadiem ar juvenilo idiopātisko artrītu M08.– (M08.0, M08.1, M08.2, M08.3, M08.4, M08.8, M08.9, M09.0)

Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei

- **Avoti**

1. Timothy Beukelman, Nivedita M. Patkar et. al. American College of Rheumatology 2011 *Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis*. Arthritis Care & Research 2011, April: pp 465–482.; pierādījumu līmenis A-D.
2. EMA zāļu apraksti; pierādījumu līmenis A, B.
3. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A; *Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis*. Arthritis & Rheum 1997, 40: 1202–1209.; pierādījumu līmenis galvenokārt A, B.
4. D E Furst, E C Keystone et al. *Updated consensus statement on biological agents for treatment of rheumatic diseases*, 2010. Ann Rheum Dis 2011; 70 (Suppl): i2–i36; i7; pierādījumu līmenis A-D.
5. James T. Cassidy, Ronald M. Laxer, Ross E. Petty, Carol B. Lindsley; 2011. *Textbook of Pediatric Rheumatology*.; pierādījumu līmenis A-D.
6. M W Heijstek, L M Ott de Bruin, M Bijl, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011; 70: 1704-1712 Aug 3, 2011.; pierādījumu līmenis C, D.

- **Kritēriji**

Pēdējo divu gadu laikā izstrādātās rekomendācijas (kas pieņemtas Amerikas Reimatologu Kolēģijas ietvaros, kuras darba grupā piedalījušies vadošie bērnu reimatologi no ASV, Kanādas, Eiropas, tai skaitā Eiropas Bērnu Reimatologu Asociācijas (PRES- Paediatric Rheumatology European Society)), zāļu apraksti, rekomendācijas vakcinācijai.

Ieteikumu pierādījumu līmenis

Vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis ir A - D (bioloģiskajiem slimību modificējošajiem antireimatisķajiem medikamentiem (DMARD) pierādījumu līmenis A un B).

Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces

Skatīt vadlīniju tekstā esošās atsauces un izmantotās literatūras sarakstu.

Vadlīniju izstrādes finansētājs

Brīvprātīga darba grupa bez finansiāla atbalsta.

Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas

Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts ietverts vadlīniju satura 5.pielikumā.

Saturs

Saīsinājumi	5
Ievads	7
Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)	7
I. JIA ILAR klasifikācija	7
II. Diagnostiskie kritēriji	8
III. JIA komplikācijas	9
IV. JIA iznākumi	9
V. JIA slimības aktivitātes pakāpes un nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori	9
VI. JIA ārstēšana	14
Medikamentozā ārstēšana	14
Tradicionālie DMARD medikamenti:	15
• Metotreksāts	
• Hidroksihlorokvīns	
• Sulfasalazīns	
Bioloģiskie DMARD medikamenti	15
• Bioloģisko medikamentu apstiprinātās indikācijas Eiropā, 2011	16
• Izmantojamā JIA bioloģiskā terapija	17
VII. JIA ārstēšanas algoritmi	18
VIII. ACR Pediatric terapijas efektivitātes kritēriji	22
IX. Juvenila idiopātiska artrīta kritēriji neaktīvai slimībai un klīniskai remisijai	23
X. Pacienta dinamiskās novērošanas protokols	24
XI. Bioloģiskie DMARD	26
1. Bioloģisko DMARD īss raksturojums	26
• TNF (<i>Etanerceptum</i> , <i>Adalimumabum</i>)	26
• IL-6 receptoru blokators (<i>Tocilizumabum</i>)	27
• T šūnu kostimulācijas modulators (<i>Abataceptum</i>)	27
2. Bioloģisko DMARD lietošanas drošuma aspekti	28
3. Bioloģisko DMARD lietošanas iespējamās nevēlamās blakusparādības un taktika to rašanās gadījumā	29
1. pielikums JIA pacientu locītavu reimatoloģiska izmeklēšana	35
2. pielikums Bērnu veselības novērtējuma aptaujas lapa (CHAQ)	36
3. pielikums Bērnu reimatologa sadarbība ar reimatologiem pēc 18 g.v. sasniegšanas	39
4. pielikums Bērnu reimatologu sadarbība ar ģimenes ārstiem un pediatriem	40
5. pielikums Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas	42
Atsauces	45

Saīsinājumi

ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns
ACR – Amerikas Reimatologu kolēģija
AKL – antivielas pret kardioproteīniem
AlAT – alanīnaminotransferāze
ANA – antinukleārās antivielas
ANR – augšējā normas robeža
antiCCP – antivielas pret ciklisko citrulinēto peptīdu
anti ds DNS – antivielas pret dubultspirāles dezoksiribonukleīnskābi
AS – ankilozējošais spondilīts
ASAT – aspartātaminotransferāze
ASV – Amerikas Savienotās Valstis
BKUS – Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
CRP – C reaktīvais proteīns
DIF – distālā interfalangeālā (locītava)
DNS – dezoksiribonukleīnskābe
DMARD – slimību modificējošs antireimatisks medikaments (*disease-modifying antirheumatic drug*)
EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums
EMA (*European Medicines Agency*) – Eiropas Zāļu aģentūra
ENA – ekstrahētas antinukleārās antivielas
EULAR – Eiropas Pretreimatisma līga
GFĀ – glomerulārās filtrācijas ātrums
CHAQ – (*Children Health Assessment Questionnaire*) – bērnu veselības aptaujas anketa
HBV – vīrushepatīts B
HCV – vīrushepatīts C
HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss
HLA B27 – (*Human Leukocyte Antigen (subtypes B*2701–2759)*) – cilvēka leikocītu antigēns
HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība
HSM – hroniska sirds mazspēja
Ig – imūnglobulīns
IGRA – *interferon gamma releasing assesment* (Latvijā T-SPOT)
IL – interleikīns
ILAR – (*International League of Associations for Rheumatology*) – Internacionālā Reimatoloģijas asociācijas līga
JIA – juvenils idiopātisks artrīts
sJIA – sistēmisks juvenils idiopātisks artrīts
KS – kortikosteroīdi
ĶKO – Ķīnas kāmjū olnīcas
LPRA – Latvijas Pediātru reimatologu asociācija
MAS – makrofāgu aktivācijas sindroms
MKF – metakarpofalangeālā (locītava)
MR – magnētiska rezonanse
MTF – metatarsofalangeālā (locītava)
MTX – metotreksāts
NYHA – Ņujorkas sirds asociācija
NSPL – nestereoīdie pretiekaisuma līdzekļi
PIF – proksimālā interfalangeālā (locītava)
PML – progresējoša multifokāla leikoencefalopātija
PsA – psoriātiskais artrīts

RA – reimatoīdais artrīts
RF – reimatoīdais faktors
RSU – Rīgas Stradiņa universitāte
RTG – rentģenoloģiskais izmeklējums
T-SPOT – asins analīze tuberkulozes diagnostikai (pēc IGRA metodes)
SSV – sistēmas sarkanā vilkēde
SS – sulfasalazīns
TML – temporomandibulāras locītavas
TBC – tuberkuloze
TNF – tumora nekrozes faktors (*tumor necrosis factor*)
TG – triglicerīdi
Th – terapija
UK – ulcerozais kolīts
VAS – vizuālo analoģu skalas (ārsta VAS - vispārējais slimības aktivitātes novērtējums;
pacienta/vecāku VAS - vispārējais pašsajūtas novērtējums)
ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns
ZVA – Zāļu Valsts aģentūra

Ievads

Klīniskās vadlīnijas ir sistemātiski **pilnveidojams** priekšraksts, lai palīdzētu ārstiem izšķirties par piemērotāko veselības pārraudzību pacientiem ar JIA.

JIA ir biežākā autoimūnā saslimšana bērnu vecumā ar prevalenci apmēram 1/1000 iedzīvotāju⁴. 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 funkcionālās nespējas iemesls. Neārstēta slimība veicina iekšējo orgānu bojājumu, priekšlaicīgu darba nespējas rašanos un palielina mirstības risku. Savlaicīgi apturēti locītavu struktūras bojājumi nodrošina lielākas iespējas novērst pacienta neatgriezenisko funkcionālo ierobežojumu rašanos. Jo augstāka ir iekaisuma aktivitāte, jo lielāks ir locītavu struktūras bojājums. Pat zema slimības aktivitāte izraisa locītavu struktūras bojājumu un invaliditātes iestāšanos locītavu mazkustīguma vai nekustīguma dēļ. Tika artrīta ilgstoša remisija nodrošina locītavas struktūru saglabāšanu un invaliditātes mazināšanu.

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

JIA pēc būtības ir izslēgšanas diagnoze un attiecas uz artrītiem, kas sākušies līdz 16 gadu vecumam, ir ilgāki par 6 nedēļām un kuriem nav cita zināma iemesla. Starptautiskās Reimatologu asociāciju līgas (*International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*) klasifikācija pamatojas uz to, ka katrs JIA apakštips ir atsevišķa klīniska vienība, kam kopēja pazīme ir tikai nezināmas etioloģijas hronisks artrīts. JIA tips tiek noteikts pirmo 6 slimības mēnešu laikā. Laikā no 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem daudziem pacientiem slimības tips vēl nav nosakāms, jo ekstraartikulārie simptomi pie sistēmiska artrīta, psoriāzes vai ar entezītu saistītā artrīta var parādīties vēlāk. Uz šo brīdi tiek ieteikts lietot 1994. gadā ILAR izveidoto klasifikāciju, kuru apstiprinājusi Pasaules Veselības organizācija (PVO) 1997. gadā.

I. JIA ILAR klasifikācija

(*Durban 1997, Edmonton 2001*)

1. tabula

Juvenils idiopātisks artrīts
1.Sistēmisks artrīts (Stilla slimība)
2.Oligoartrīts <ul style="list-style-type: none">• persistējošs• progresējošs (extended)
3. Poliartrīts, seropozitīvs (RF poz.)
4. Poliartrīts, seronegatīvs (RF neg.)
5.Psoriātisks artrīts
6.Artrīts ar entezītu
7.Nediferencēts artrīts

II. Diagnostiskie kritēriji^{4,6}

1. Sistēmisks artrīts jeb Stilla slimība, biežums 15 (4–17)%. Definīcija: Artrīts vienā vai vairākās locītavās ar drudzi (vienlaicīgi vai pirms artrīta), kas ilgst vismaz 2 nedēļas, plus papildus nepieciešams viens vai vairāki no sekojošajiem kritērijiem:

- 2) Gaistoši, nepastāvīgi (nefiksēti) eritematozi izsitumi.
- 3) Ģeneralizēta limfadenopātija.
- 4) Hepatomegālija un/vai splenomegālija.
- 5) Serozīts (g.k. perikardīts).

2. Oligoartrīts, biežums 50 (27–56)%. Artrīts 1 vai līdz 4 locītavām pirmo 6 slimības mēnešu laikā. Ir divi tipi:

- a) persistējošs oligoartrīts – skartas ir ne vairāk kā 4 locītavas visā slimības gaitā;
- b) progresējošs oligoartrīts – tiek skartas vairāk kā 4 locītavas pēc pirmajiem 6 slimības mēnešiem.

3. Poliartrīts, RF negatīvs (seronegatīvs), biežums 17 (11–28)%. Artrīts skar 5 vai vairāk locītavas pirmo 6 slimības mēnešu laikā un RF ir negatīvs divas reizes ar 3 mēnešu intervālu.

4. Poliartrīts, RF pozitīvs (seropozitīvs), biežums 3 (2–7)%. Artrīts skar 5 vai vairāk locītavas pirmo 6 slimības mēnešu laikā un RF faktors pozitīvs 2 reizes ar 3 mēnešu intervālu.

5. Psoriātisks artrīts, biežums 5 (2–11)%. Artrīts un psoriāze, vai artrīts ar vismaz 2 no sekojošā:

- 1) Daktilīts
- 2) Nagu bedrītes vai oniholīze
- 3) Psoriāze pirmās pakāpes radniekiem

6. Artrīts ar entezītu, biežums 10 (3–11)%. Artrīts un entezīts, vai artrīts vai entezīts ar vismaz 2 no sekojošā:

- 1) Sakroileālo locītavu jutīgums un/vai iekaisīgas lumbosakrālas sāpes pašreiz vai anamnēzē;
- 2) Pozitīvs HLA B27 antigēns;
- 3) Artrīta sākums zēniem pēc 6 gadu vecuma;
- 4) Akūts (simptomātisks) priekšējais uveīts;
- 5) Ģimenes anamnēzē ankilozējošs spondilīts, ar entezītu saistīts artrīts, sakroileīts ar iekaisīgām zarnu slimībām, Reitera sindroms vai akūts priekšējais uveīts pirmās pakāpes radniekiem.

7. Nediferencēts artrīts, biežums 11–21%. Artrīts, kas neatbilst nevienai vai atbilst divām vai vairāk kategorijām.

III. JIA komplikācijas^{4,6}

- Kāju garuma diference;
- Skolioze;
- Augšanas aizkavēšanās;
- Locītavu kontraktūras;
- Redzes samazināšanās, aklums;
- Amiloidoze;
- Makrofāgu aktivācijas sindroms;
- Slikta zobu šķilšanās un augšana;
- Osteoporoze;
- Nepieciešamība pēc locītavu endoprotezēšanas;
- Psiholoģiskas problēmas (depresija, neirozes);
- Sekmju pasliktināšanās skolā;
- Invaliditāte.

IV. JIA iznākumi^{4,6}

JIA persistē pieaugušiem līdz 50% gadījumos.

V. JIA slimības aktivitātes pakāpes un nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori¹

Katra JIA tipa ārstēšana ir atkarīga no slimības aktivitātes pakāpes un nelabvēlīgas gaitas prognozes faktoriem.

Lai atvieglotu JIA tipu terapijas izvēli, JIA pacienti tiek sadalīti 5 terapijas grupās.

- *JIA ar artrītu četrās un mazāk locītavās*: pieder pacienti ar persistējošu oligoartrītu, psoriātisku artrītu, ar entezītu saistītu artrītu un nediferencētu artrītu saskaņā ar ILAR klasifikāciju, kuriem visā slimības gaitā aktīvs artrīts bijis izveidojies tikai četrās vai mazāk locītavās.
- *JIA ar artrītu piecās un vairāk locītavās*: pieder pacienti ar progresējošu oligoartrītu, RF–negatīvu poliartrītu, RF–pozitīvu poliartrītu, psoriātisku artrītu, ar entezītu saistītu artrītu un nediferencētu artrītu saskaņā ar ILAR klasifikāciju, kuriem visā slimības gaitā aktīvs artrīts kopumā bijis izveidojies piecās vai vairāk locītavās.
- *Sistēmisks JIA ar multisistēmisku iekaisumu*: pieder pacienti, kuri atbilst ILAR noteiktajiem sistēmiska artrīta kritērijiem.
- *Sistēmisks JIA ar prevalējošu artrītu*: pieder pacienti, kuri atbilst ILAR noteiktajiem sistēmiska artrīta kritērijiem.
- *JIA ar artrītu sakroileālā locītavā*: pacienti ar aktīvu artrītu sakroileālā locītavā, kas apstiprināts klīniski un radioloģiski saskaņā ar ILAR klasifikāciju.

Nelabvēlīgas prognozes faktori JIA ar artrītu četrās un mazāk locītavās¹

2. tabula

Nelabvēlīgas prognozes faktori (jābūt izpildītam 1 kritērijam)		
Artrīts gūžas locītavā vai mugurkaula kakla daļā		
Artrīts pēdas vai plaukstu pamata locītavā un izteikti vai ilgstoši paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis		
Radioloģiski apstiprināts bojājums (erozijas vai locītavas spraugas sašaurinājums radioloģiskā izmeklēšanā)		
Slimības aktivitātes līmenis		
Zema slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem visiem kritērijiem)	Vidēja slimības aktivitāte (neatbilst zemas vai augstas aktivitātes kritērijiem)	Augsta slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem vismaz 3 kritērijiem)
Aktīva slimība 1 locītavā	1 vai vairākas iezīmes pārsniedz zemas slimības aktivitātes līmeni un mazāk nekā 3 augstas slimības aktivitātes iezīmes	Aktīva slimība 2 vai vairāk locītavās
EGĀ vai CRP normas robežās		EGĀ vai CRP vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību
Ārsta VAS <3 no 10		Ārsta VAS ≥7 no 10
Pacienta/vecāku VAS <2 no 10		Pacienta/vecāku VAS ≥4 no 10

Nelabvēlīgas prognozes faktori JIA ar artrītu piecās un vairāk locītavās¹

3. tabula

Nelabvēlīgas prognozes faktori (jābūt izpildītam 1 kritērijam)		
Artrīts gūžas locītavā vai mugurkaula kakla daļā		
Pozitīvs reimatoīdā faktora vai antiCCP		
Radioloģiski apstiprināts bojājums (erozija vai locītavas spraugas sašaurinājums radioloģiskā izmeklēšanā)		
Slimības aktivitātes līmenis		
Zema slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem visiem kritērijiem)	Vidēja slimības aktivitāte (neatbilst zemas vai augstas aktivitātes kritērijiem)	Augsta slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem vismaz 3 kritērijiem)
Aktīva slimība 4 vai mazāk locītavās	1 vai vairākas iezīmes pārsniedz zemas slimības aktivitātes līmeni un mazāk nekā 3 augstas slimības aktivitātes iezīmes	Aktīva slimība 8 vai vairāk locītavās
EGĀ vai CRP normas robežās		EGĀ vai CRP vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību
Ārsta VAS <4 no 10		Ārsta VAS ≥ 7 no 10
Pacienta/vecāku VAS <2 no 10		Pacienta/vecāku VAS ≥ 4 no 10

Nelabvēlīgas prognozes faktori sistēmiska JIA pacientiem ar multisistēmisku iekaisumu¹

4. tabula

Nelabvēlīgas prognozes faktori
6 mēnešu laikā ir aktīva sistēmiska iekaisuma slimības klīnika, ko definē ar drudzi, paaugstinātu iekaisuma marķieru līmeni vai ar nepieciešamību pēc ārstēšanas ar sistēmiski lietojamiem glikokortikoidiem
Slimības aktivitātes līmenis (2 līmeņi)
Drudzis un ārsta VAS <7 no 10
Drudzis un sistēmas iekaisuma slimības klīnika, kas liecina par augstu slimības aktivitāti (piemēram, serozīts), kā rezultātā ārsta VAS ir ≥ 7 no 10

Nelabvēlīgas prognozes faktori sistēmiska JIA pacientiem ar prevalējošu artrītu¹

5. tabula

Nelabvēlīgas prognozes faktori (jābūt izpildītam 1 kritērijam)		
Artrīts gūžas locītavā		
Radioloģiski apstiprināts bojājums (erozija vai locītavas spraugas sašaurinājums radioloģiskā izmeklēšanā)		
Slimības aktivitātes līmenis		
Zema slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem visiem kritērijiem)	Vidēja slimības aktivitāte (neatbilst zemas vai augstas aktivitātes kritērijiem)	Augsta slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem vismaz 2 kritērijiem)
Aktīva slimība 4 vai mazāk locītavās	1 vai vairākas iezīmes pārsniedz zemas slimības aktivitātes līmeni un mazāk nekā 3 augstas slimības aktivitātes iezīmes	Aktīva slimība 8 vai vairāk locītavās
EGĀ vai CRP normas robežās		EGĀ vai CRP vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību
Ārsta VAS <4 no 10		Ārsta VAS ≥ 7 no 10
Pacienta/vecāku VAS <2 no 10		Pacienta/vecāku VAS ≥ 4 no 10

Nelabvēlīgas prognozes faktori pacientiem ar aktīvu artrītu sakroileālā locītavā¹

6. tabula

Nelabvēlīgas prognozes faktori			
Radioloģiski apstiprināts bojājums (erozija vai locītavas spraugas sašaurinājums radioloģiskā izmeklēšanā)			
Slimības aktivitātes līmenis			
Zema slimības aktivitāte <i>(jābūt izpildītiem visiem kritērijiem)</i>	Vidēja slimības aktivitāte <i>(neatbilst zemas vai augstas aktivitātes kritērijiem)</i>	Augsta slimības aktivitāte <i>(jābūt izpildītiem vismaz 2 kritērijiem)</i>	
Muguras lokanība normas robežās	1 vai vairākas iezīmes pārsniedz zemas slimības aktivitātes līmeni un mazāk nekā 2 augstas slimības aktivitātes iezīmes	EGĀ vai CRP vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību	
EGĀ vai CRP normas robežās		Ārsta VAS ≥ 7 no 10	
Ārsta VAS < 4 no 10			Pacienta/vecāku VAS ≥ 4 no 10
Pacienta/vecāku VAS < 2 no 10			

VI. JIA ārstēšana^{1, 2, 5, 6}

Vadlīnijās sniegta informācija par JIA ārstēšanas iespējām, sīkāk pievērsoties tieši **medikamentozās terapijas taktikai, ārstēšanā izmantojot slimību modificējošos antireimatiskos medikamentus** (DMARD – *disease modifying antirheumatic drugs*) ar padziļinātu ieskatu par bioloģiskajiem slimību modificējošiem antireimatiskiem medikamentiem – to lietošanas indikācijām, efektivitāti un drošumu.

JIA terapijai ir jābūt agrīnai, efektīgai un drošai. Terapijas mērķis ir:

- sinovīta/ iekaisuma ārstēšana;
- locītavas skrimšļa un kaulu bojājumu novēršana;
- locītavu funkciju normalizēšana un invaliditātes rašanās novēršana.

1. Medikamentozā ārstēšana

1) Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL);

2) Slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti (DMARD– *disease modifying antirheumatic drugs*):

- Tradicionālie DMARD medikamenti: MTX (metotreksāts), SS (sulfasalazīns), hidroksihlorokvins;
- Bioloģiskie DMARD medikamenti
- Citi medikamenti: ciklosporīns A, IVIG (intravenozs imunoglobulīns), talidomīds, leflunomīds, azatioprīns, mikofenolātmofetils, ciklofosfamīds, hlorambucils;

3) Glikokortikoīdi;

4) Autologa cilmes šūnu transplantācija. Intensīva, lielu devu imunosupresīva terapija ar mērķi likvidēt autoreaktīvus T limfocītus ar sekojošu hematopoētisko cilmes šūnu transplantāciju.

5) Lokālā ārstēšana

- Acis (topiski steroīdi un midriātiķi), oftalmologa kompetence
- Locītavas (intraartikulāras steroīdu injekcijas – triamcinolona heksacetonīds vai metilprednizolona acetāts (*Depo–Medrol*) 10–40 mg/locītavā, atkarībā no locītavas lieluma, maksimāli 4 reizes/gadā/vienā locītavā).

JIA ārstēšanas mērķa sasniegšanai izstrādātais ārstēšanas algoritms, pamatojoties uz EMA apstiprinātam indikācijām un ACR 2011. gada ieteikumiem par JIA ārstēšanu, aplūkots šo vadlīniju **VII nodaļā ”JIA ārstēšanas algoritmi”**.

2. Fizikālā terapija un medicīniskā rehabilitācija

- Fizikālā terapija
- Fizioterapija
- Ergoterapija
- Psiholoģiskā palīdzība

Pielietojamās medicīniskās rehabilitācijas un fizikālās medicīnas tehnoloģijas skatīt Pielikumā Nr.5.

Tradicionālie DMARD medikamenti

Metotreksāts (*Methotrexatum*) ir pirmās izvēles preparāts no tradicionālas DMARD medikamentu grupas:

- Deva: 15 mg/m² 1 x nedēļā p/o vai parenterāli (s/c vai i/m) labāk tukšā dūšā;
- Maksimālais efekts parasti 4–6 mēn. pēc terapijas uzsākšanas;
- Devas ≥ 15 mg/m² jānozīmē parenterāli;
- Blaknes: gastrointestinālas (slikta dūša, vemšana, anoreksija, stomatīts), tranzitora aknu enzīmu paaugstināšanās, allopēcija, hematoloģiskas blaknes, galvassāpes, nespēks;
- Nerekomendē dzīvās vakcīnas, meitenēm ir jālieto kontracepcija;
- Folīnskābe vai folskābe – 25–50% no MTX devas (2,5–7,5 mg) 24 st. pēc MTX;
- Sasniedzot remisiju – MTX turpināt vēl 6 mēn., pēc tam atceļ 1,5 -2 mēn. laikā, pagarinot intervālu starp ievades reizēm par vienu nedēļu .

Hidroksihlorokvīns (*Hydroxychloroquinum*) JIA ārstēšanā izmanto reti, galvenokārt, zemas slimības aktivitātes seronegatīva poliartrīta gadījumā :

- Deva 6 mg/kg/dn pirmās 5 terapijas dienas, tad 4 mg/kg/dnn

Sulfasalazīns (*Sulfasalazinum*) – terapijā izmanto galvenokārt HLA B27 antigēna pozitīviem JIA pacientiem.

- Deva 20–40 mg/kg/dnn (deva ir audzējoša)

Ja JIA terapija ar tradicionāliem DMARD medikamentiem 3–6 mēnešu laikā nav efektīga un ir JIA gaitas prognostiski slikti faktori, tad jāuzsāk ārstēšana ar bioloģiskiem DMARD.

Bioloģiskie DMARD medikamenti⁵

Bioloģiskie DMARD medikamenti būtiski aizkavē locītavu, kā arī ekstraartikulāru sistēmisku (sirds un asinsvadu sistēmas, elpošanas sistēmas, nieru u.c.) bojājumu rašanos organismā, tādējādi samazinot pacientu invaliditāti un ievērojami uzlabojot viņu dzīves kvalitāti.

Atšķirībā no parasti lietojamiem tradicionāliem DMARD (*Methotrexatum*, *Sulfasalazinum* u.c.), bioloģiskie līdzekļi iedarbojas uz konkrētām slimības procesā iesaistītām imūnsistēmas daļām. Bioloģiskie medikamenti selektīvi inhibē galvenos iekaisuma un audu bojājuma mediatorus. Šo medikamentu radīšana kļuva iespējama, pateicoties pēdējiem sasniegumiem iekaisuma procesa patofizioloģijas izpētē. Šo medikamentu ieviešana klīniskajā praksē pavēra jaunu ēru reimatisku slimību ārstēšanā. Tomēr jāatceras, ka šie medikamenti nav alternatīva tradicionāliem antireimatiskiem medikamentiem un to lietošana ir nepieciešama tikai pacientiem ar smagākām un tradicionālas terapijas rezistentām gaitām.

Bioloģisko DMARD medikamentu apstiprinātās indikācijas JIA ārstēšanā Eiropā, 2011²

7. tabula

Reģistrētās indikācijas reumatoloģijā	TNF α inhibitori			Mono-klonālās antivielas pret B šūnu CD20 antigēnu	T šūnu kostimulācijas modulators	Mono-klonālās antivielas pret IL-6 receptoriem	IL-1 receptoru antagonists
	<i>Infliximabum</i>	<i>Etanerceptum</i>	<i>Adalimumabum</i>	<i>Rituximabum</i>	<i>Abataceptum</i>	<i>Tocilizumabum</i>	<i>Anakinra</i>
JIA	-	Poliartikulārs no 2 gadiem	Poliartikulārs no 4 gadiem	-	Poliartikulārs no 6 gadiem	Sistēmisks no 2 gadiem	-

Pašlaik JIA ārstēšanai Eiropā (EMA– *European Medicines Agency*) ir apstiprinātas trīs bioloģiskas DMARD grupas (8. tabula).

Izmantojamā JIA bioloģiskā terapija²

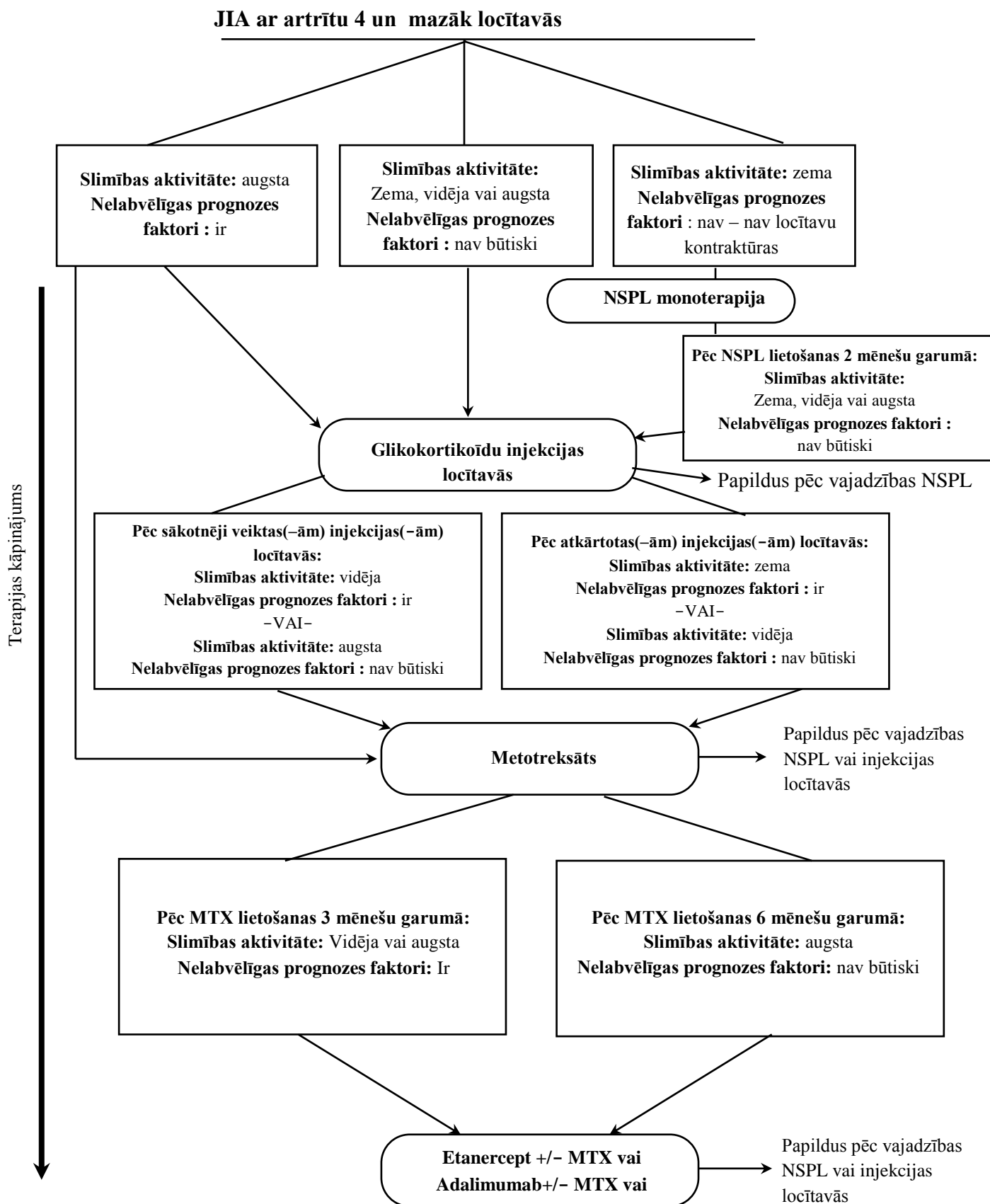
8. tabula

Zāles	Mērķis	JIA indikācijas	Veids	Devu varianti
<i>Tocilizumabum</i>	IL-6	Sistēmisks JIA vecumā no 2 gadiem	Intravenoza infūzija	8 mg/kg, ja svars ≥ 30 kg, un 12mg/kg, ja svars < 30 kg, katru otro nedēļu
<i>Etanerceptum</i>	TNF	Poliartikulārs JIA vecumā no 2 gadiem	Zemādas injekcija	0,4 mg/kg divas reizes nedēļā. Maksimāli 25 mg/deva
<i>Adalimumabum</i>	TNF	Poliartikulārs JIA vecumā no 4 gadiem	Zemādas injekcija	24 mg/m ² , maksimālā deva 40 mg katru otro nedēļu
<i>Abataceptum</i>	T šūnas	Poliartikulārs JIA vecumā no 6 gadiem	Intravenoza infūzija	10 mg/kg, 0., 2., un 4. nedēļā; pēc tam katru 4. nedēļu, maksimums 1000 mg/deva

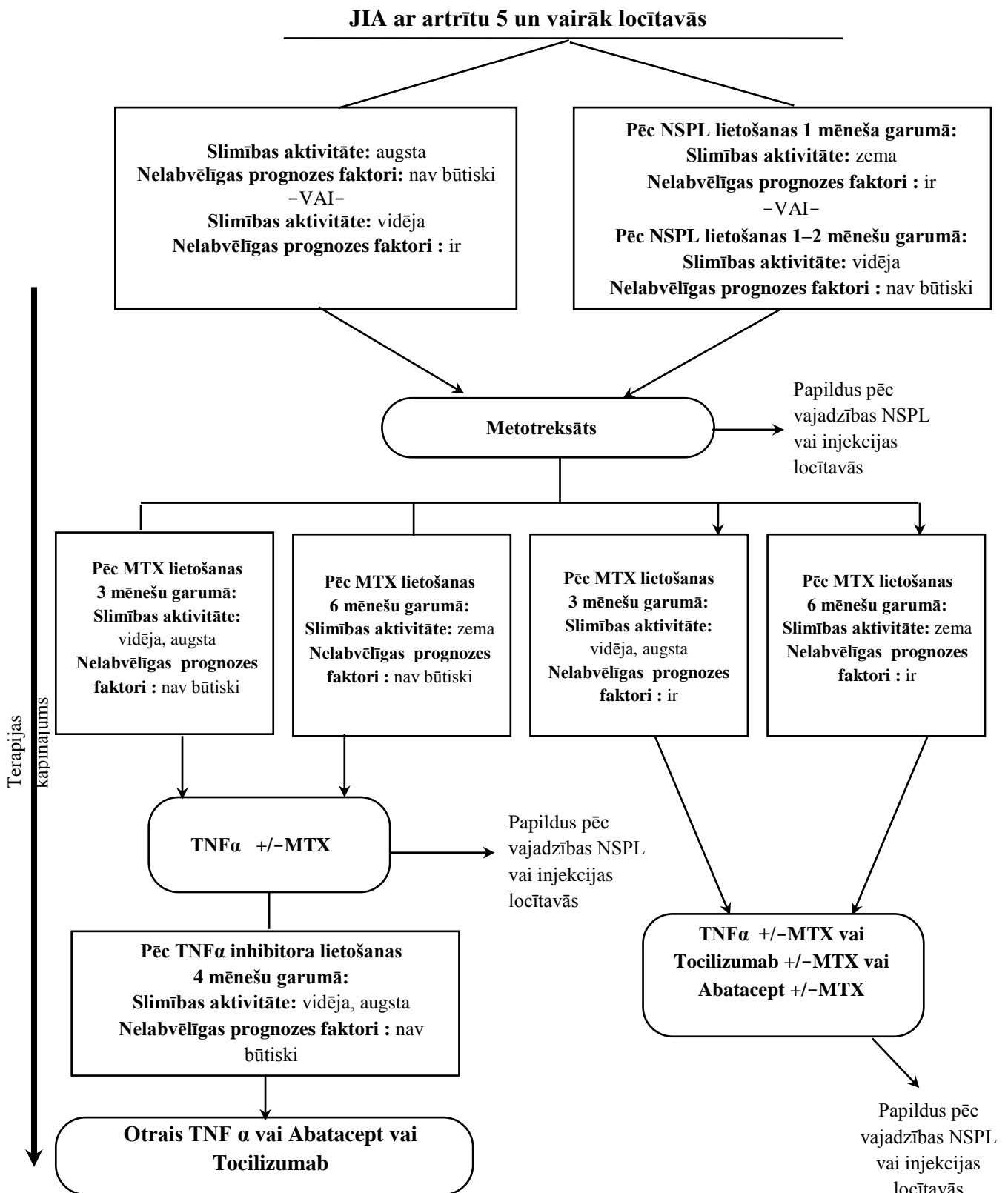
VII. JIA ārstēšanas algoritmi^{1,2,5}

1. ārstēšanas algoritms. Ārstēšanas ieteikumi JIA ar artrītu 4 un mazāk locītavās^{1,2,5}.

Ieteikumi tiek balstīti uz JIA iepriekšējās ārstēšanas ilgumu un efektivitāti, slimības aktivitāti un nelabvēlīgas prognozes faktoriem.



2. ārstēšanas algoritms. Ārstēšanas ieteikumi JIA ar artrītu 5 un vairāk locītavās^{1,2,5}
 Ieteikumi tiek balstīti uz JIA iepriekšējās ārstēšanas ilgumu un efektivitāti, slimības aktivitāti un nelabvēlīgas prognozes faktoriem.

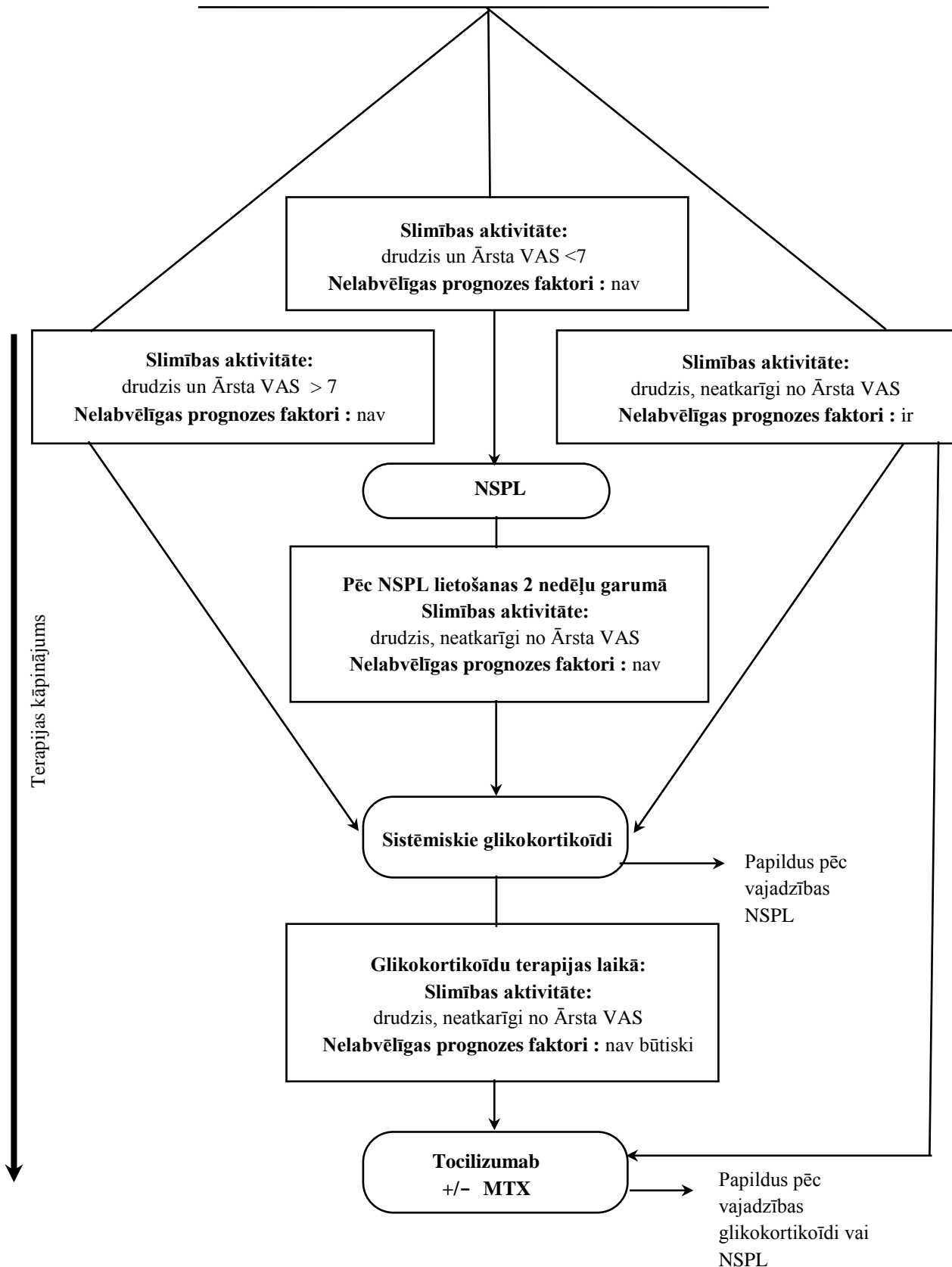


* DE Furst, E C Keystone at al Updated consensus statement on biological agents for treatment of rheumatic diseases, 2010. Ann Rheum Dis 2011; 70(Suppl): i2-i36; i7

3. ārstēšanas algoritms. Ārstēšanas ieteikumi pacientiem ar sistēmisku JIA ar multisistēmisku iekaisumu^{1,2,5}

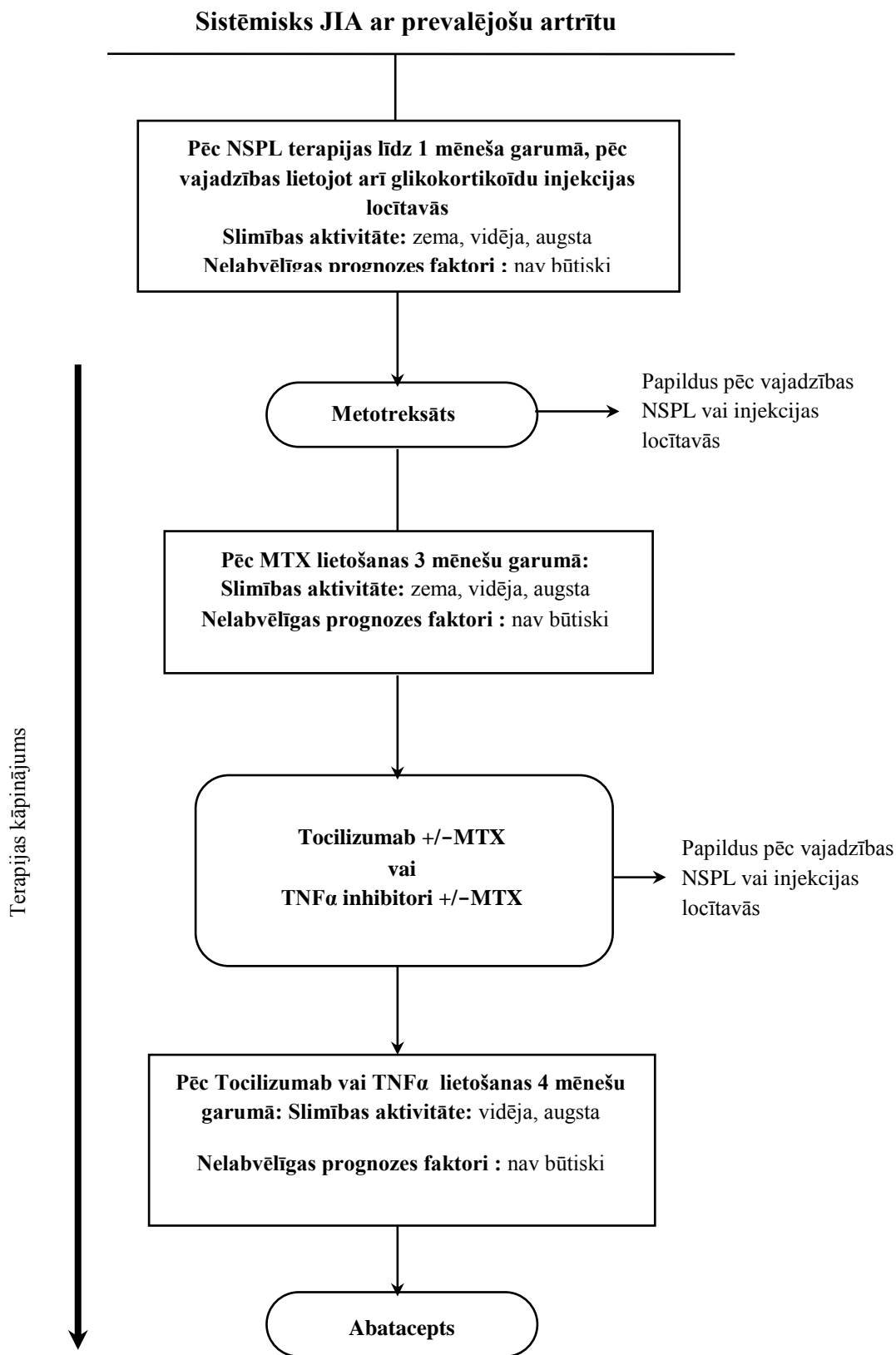
Ieteikumi tiek balstīti uz JIA iepriekšējās ārstēšanas ilgumu un efektivitāti, slimības aktivitāti un nelabvēlīgas prognozes faktoriem.

Sistēmisks artrīts ar multisistēmisku iekaisumu



4. ārstēšanas algoritms. Ārstēšanas ieteikumi pacientiem ar sistēmisku JIA ar prevalējošu artrītu^{1,2,5}

Ieteikumi tiek balstīti uz JIA iepriekšējās ārstēšanas ilgumu un efektivitāti, slimības aktivitāti un nelabvēlīgas prognozes faktoriem.



VIII. ACR Pediatric terapijas efektivitātes kritēriji³

Pētījumu un ārstēšanas jomā „zelta standarts” ir dokumentēt reakciju uz farmakoloģiskiem līdzekļiem, kam izmanto Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas kritērijus terapijas atbildes līmeņa novērtēšanai (9. tabula).

ACR Pediatric terapijas efektivitātes kritēriji (Giannini 1997)³

9. tabula

1.	Ārsta vispārējais slimības aktivitātes novērtējums (10 cm vizuāla skala VAS)
2.	Pacienta/vecāku vispārējais stāvokļa novērtējums (10 cm vizuāla skala VAS)
3.	Funkcionālā spēja Bērna veselības novērtējuma aptaujas lapa (<i>Child Health Assessment Questionnaire – CHAQ</i>) – ir funkcionālo spēju novērtējuma metode, kur tiek atspoguļota ikdienas aktivitātes un nepieciešamība pēc vecāku palīdzības.
4.	Locītavu skaits ar aktīvu artrītu
5.	Locītavu skaits ar neaktīvu artrītu
6.	Eritrocītu grimšanas ātrums

- ACR 30% uzlabošanās kritēriji (ACR Pedi 30). Kā minimums 30% uzlabojumi no sākumstāvokļa minimums trijos no sešiem komponentiem, ar 30% pasliktināšanos ne vairāk kā vienā komponentā.
- ACR 50% uzlabošanās kritēriji (ACR Pedi 50). Prasa 50% uzlabojumus trijos no sešiem komponentiem ar 30% pasliktināšanos ne vairāk kā vienā komponentā
- ACR 70% uzlabošanās kritēriji (ACR Pedi 70). Prasa 70% uzlabojumus trijos no sešiem komponentiem ar 30% pasliktināšanos ne vairāk kā viena komponentā

IX. Juvenila idiopātiska artrīta kritēriji neaktīvai slimībai un klīniskai remisijai¹

Ņemot vērā akcentēto uzsvāru, lai iegūtu slimības pilnīgu kontroli, iepriekšējie klīniskie kritēriji nesēn tika attīstīti, lai definētu slimības neaktīvo un klīniskās remisijas stadijas (10. tabula).

Juvenila idiopātiska artrīta kritēriji neaktīvai slimībai un klīniskai remisijai

10. tabula

Kritēriji Nav aktīva sinovīta Nav drudža, izsitumu, serozīta, hepatosplenomegālijas vai vispārējas limfadenopātijas attiecināmas uz JIA Nav aktīva uveīta Normāls EGĀ un/vai CRP Ārsta vispārējais slimības aktivitātes novērtējums neuzrāda aktīvu slimību
Neaktīva slimība Prasa, lai pacients atbilst visiem augstāk minētajiem kritērijiem
Klīniskā remisija ar ārstēšanu Seši nepārtraukti neaktīvas slimības mēneši, lietojot medikamentus
Klīniska remisija bez ārstēšanas 12 nepārtraukti neaktīvas slimības mēneši, nelietojot medikamentus

- aktīva locītava pēc ACR definīcijas: pietūkums locītavā, kas nav saistīts ar kaula bojājumu vai, ja nav pietūkuma, kustību ierobežojums ar sāpēm pie kustībām un/vai jutīgumu
- neaktīva locītava pēc ACR definīcijas: izolētas sāpes pie kustībām, jutīgums vai kustību ierobežojums ir pieļaujama atradne, tikai gadījumā, ja tas nav saistīts ar artrītu, kurš patreiz ir neaktīvs, bet nereimatoloģisku iemeslu dēļ, piemēram, trauma.

X. Pacienta dinamiskās novērošanas protokols^{2,4,5}

Izmeklējumi pirms bioloģiskā DMARD lietošanas uzsākšanas pacientam.

11. tabula

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL)
Pilna asins aina, bilirubīns, ALAT, ASAT, kreatinīna līmenis serumā <ul style="list-style-type: none">• Pirms tiek sākta regulāra lietošana vai neilgi pēc tam• Ilgstoši lietojot ikdienā, jāatkārto aptuveni divas reizes gadā• Lietojot regulāri (3–4 dienas nedēļā), jāatkārto aptuveni vienu reizi gadā
Metotreksāts
EGĀ, CRP, pilna asins aina, ALAT, ASAT, bilirubīna, albumīna, kreatinīna līmenis serumā <ul style="list-style-type: none">• Pirms terapijas uzsākšanas• Aptuveni 1 mēnesi pēc terapijas uzsākšanas• Aptuveni 1–2 mēnešus pēc devas palielināšanas• Ja rezultāti ir normas robežās un deva - stabila, jāatkārto ik pēc 3–4 mēnešiem
TNF –α, IL–6, T–šūnu modulators
EGĀ, CRP, pilna asins aina, ALAT, ASAT, bilirubīna, albumīna, kreatinīna līmenis serumā <ul style="list-style-type: none">• Pirms terapijas uzsākšanas• Jāatkārto pēc 1 mēneša• Jāatkārto ik pēc 2 –3 mēnešiem
Hol, ABLH, ZBLH, TG (<i>Tocilizumabum th</i>) <ul style="list-style-type: none">• Pirms terapijas uzsākšanas• Jāatkārto pēc 1 mēneša• Jāatkārto ik pēc 2–3 mēnešiem
Tuberkulozes skrīningizmeklējums <ul style="list-style-type: none">• Pirms terapijas uzsākšanas• Jāatkārto aptuveni reizi gadā
RTG plaušu, Mantū reakcija, pēc nepieciešamības IGRA vai QuantiFERON testi, ftiziatra un dermatologa konsultācijas, ANA, antidsDNS, HBs ag, antiHCV, HIV, a/v pret kardioliipīdiem, RF, IgG, IgM, IgA, α -TNF, SAA <ul style="list-style-type: none">• Pirms terapijas uzsākšanas• Jāatkārto reizi gadā

Norādītajā tabulā ir veicamo analīžu nepieciešamais minimums. Ņemot vērā katra medikamenta farmakoloģiskas īpašības, var būt nepieciešams veikt papildus analīzes, piemēram, *Tocilizumabum* terapijas laikā ir rūpīgi jāseko lipīdu vielmaiņas rādītājiem. Kopējais holesterīns, ZBLH, ABLH, TG ir jāpārbauda 4–8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas ar *Tocilizumabum*.

Pacienta dinamiskās novērošanas grafiks – kopsavilkums^{2,4,5}

12. tabula

Iekaisuma rādītāji	Pirms THA	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	X	X		X			X			X			X
EGĀ	X	X		X			X			X			X
CRP	X	X		X			X			X			X
Urīna analīze	X	X		X			X			X			X
Bilirubīns	X	X		X			X			X			X
AIAT asins serumā	X	X		X			X			X			X
ASAT asins serumā	X	X		X			X			X			X
Kreatinīns asins serumā	X	X		X			X			X			X
Albumīns asinīs	X	X		X			X			X			X
Kopējais holesterīns. ZBLH, ABLH, TG (<i>Tocilizumab</i>)	X	X		X			X						X
Imunoloģiskie rādītāji: ANA, antids DNS, AKL, α-TNF, SAA, RF, IgM, IgG, IgA	X									X			X
HBs antigēns, antiHCV, HIV	X												X
MR reakcija (ādas tuberkulīna tests (pēc <i>MANTOUX</i> metodes); ±IGRA, ±QuantiFERON TB Gold asins tests	X												X
Krūšu kurvja RTG	X												X
Dermatologa fiziātra konsultācija pēc indik.	X												X

XI. Bioloģiskie DMARD^{2,5}

1. Bioloģisko DMARD īss raksturojums

1.1. Tumoru nekrozes faktora (TNF) α inhibitori:

Etanerceptum ATĶ kods: L04AB01

(http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)

Etanerceptum ir cilvēka tumora nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas. Tā darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNF α receptora konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF α bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. *Etanerceptum* var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteīnāzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF α . Eliminācijas pusperiods ir 3,5 dienas.

Zāles kombinācijā ar MTX ir indicētas aktīva poliartikulāra JIA pacientiem no 2 gadu vecuma, ja atbildes reakcija pret MTX terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesamība (5). **Pierādījumu līmenis A-B.**

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, aktīva tuberkuloze, sepse vai tās risks; aktīva infekcija, tai skaitā hroniska vai lokalizēta infekcija. Klīniskajā praksē TNF α inhibitoru lietošana pacientiem, kuri līdz tam nav lietojuši sintētiskos DMARD, ir reta parādība.

Adalimumabum ATĶ kods: L04AB04

(http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)

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

Zāles kombinācijā ar MTX ir indicētas aktīva poliartikulāra JIA ārstēšanai bērniem no 4 līdz 17 gadu vecumam, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret vienu vai vairākiem DMARD. *Adalimumabum* var lietot monoterapijas veidā, ja ir MTX nepanesamība vai ja ārstēšanas turpināšana ar MTX nav piemērota (5). **Pierādījumu līmenis A.**

Nav veikti pētījumi par *Adalimumabum* lietošanu bērniem līdz 4 gadu vecumam.

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 smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas).

1.2. IL–6 receptoru blokators

Tocilizumabum ATK kods: L04AC07

(http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf)

Tocilizumabum ir humanizēta IgG1 monoklonāla antivielas pret cilvēka interleikīna–6 (IL–6) receptoru, kas ražota ĶKO šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju. Tas specifiski saistās gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL–6 receptoriem, tādējādi mazinot iekaisumu un citus JIA 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.

Tocilizumabum ir indicēts aktīva sistēmiska JIA ārstēšanai pacientiem no divu gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekš veikto ārstēšanu ar NSPL, MTX un sistēmiskajiem kortikosteroīdiem. *Tocilizumabum* var lietot monoterapijas veidā (ja ir MTX nepanesība vai ārstēšana ar MTX nav bijusi efektīga) vai kombinācijā ar MTX (5).

Pierādījumu līmenis A.

Tocilizumabum nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām, smagas aktīvas infekcijas gadījumā.

1.3. T šūnu kostimulācijas modulators

Abataceptum ATK kods: L04AA24

(http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf)

Abataceptum 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. *Abataceptum* 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 *Abataceptum* modulē no T limfocītiem atkarīgo antivielu atbildes reakcijas un iekaisumu. *In vitro* *Abataceptum* pavājināja T limfocītu aktivāciju, ko pierādīja samazinātā proliferācija un citokīnu veidošanās. Tas samazināja antigēnam specifiskā TNF α , γ –interferona un interleikīna–2 veidošanos ar T limfocītu palīdzību. *Abataceptum* kombinācijā ar MTX ir indicētas vidēji smaga vai smaga aktīva JIA poliartikulārās formas ārstēšanai 6 gadus veciem un vecākiem bērniem, kuriem nenovēro pietiekamu atbildes reakciju, lietojot citus DMARD, tai skaitā vismaz vienu TNF α inhibitoru (5).

Pierādījumu līmenis A-B.

Abataceptum lietošana nav pētīta bērniem līdz 6 gadu vecumam.

Zāles nedrīkst lietot, ja paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām; smagas vai nekontrolētas infekcijas kā sepse un oportūnistiskas infekcijas.

2. Bioloģisko DMARD lietošanas drošuma aspekti^{2,5}

Pacientiem, kuri saņem bioloģiskos DMARD, ir jāatrodas regulārā sertificēta bērnu reimatologa uzraudzībā, regulāri izvērtējot medikamenta efektivitāti un nevēlamās blakusparādības.

Pacientam ir jāatrodas ģimenes (vispārējās prakses) ārsta uzraudzībā, ievērojot un pildot reimatologa rekomendācijas. Bioloģisko DMARD lietošana paredz ciešu reimatologa, ģimenes (vispārējās prakses) ārsta un pediatra sadarbību.

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

2.1. Bioloģisko DMARD lietošanas kontrindikācijas

- Grūtnieces vai sievietes, kuras baro bērnu ar krūti neviens no medikamentiem nav reģistrēts lietošanai grūtniecības un/vai zīdīšanas laikā (visi bioloģiskie DMARD);
- Aktīva infekcija (visi bioloģiskie DMARD);
- Medikamentu lietošanu nedrīkst uzsākt, ja septisks artrīts neprotezētā locītavā pirms 12 mēnešiem (TNF α 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 (TNF α inhibitori);
- Hroniska sirds mazspēja III–IV funkcionālā klase (TNF α inhibitori);
- Malignitāte, izņemot bazālo šūnu karcinomu, kā arī malignitāti, kas tika diagnosticēta un izārstēta vairāk nekā pirms 10 gadiem;
- Anamnēzē dati par demielinizējošām slimībām (TNF α inhibitori);
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

2.2. Bioloģisko DMARD 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.

2.3. Bioloģisko DMARD pārtraukšanas indikācijas

- Medikamenta nepanesamība – nopietnas alerģiskas reakcijas;
- Nepietiekams terapijas efekts atbilstoši ACR Pedi;
- 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, Etanercept ir jāatceļ 2–4 nedēļas pirms lielas ķirurģiskas manipulācijas;

Adalimumabum – 4–8 nedēļas pirms lielas ķirurģiskas manipulācijas; *Tocilizumabum* – 14 dienas pirms ķirurģiskas manipulācijas. Terapiju var atsākt pēc operācijas, ja nav datu par infekciju un brūces dzīša- na ir apmierinoša.

Pacienta drošības uzraudzībai ģimenes (vispārējās prakses) ārsts veic iepriekš norādītos izmeklējumus, regulāri atzīmējot atradi pacienta ambulatorajā kartiņā. Izmaiņu gadījumā ģimenes (vispārējās prakses) ārsta pienākums ir rakstiski informēt par to sertificēto reimatologu, kurš ir uzsācis pacienta ārstēšanu ar kādu no bioloģiskajiem DMARD.

3. Bioloģisko DMARD lietošanas iespējamās nevēlamās blakusparādības un taktika to rašanās gadījumā^{2,5}

3.1. TNF α inhibitori

3.1.1. NOPIETNAS INFEKCIJAS, IESKAITOT TUBERKULOZI

- TNF 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 bronhektātisku slimību, sevišķi, ja ir kortikosteroīdu atkarība, TNF α inhibitoru lietošana var būt kontrindicēta.
- Nav zināmu datu par TNF α inhibitora terapijas ietekmi uz HIV pacientiem.
- TNF 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 TNF 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 TNF 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 TNF α inhibitori palielina inficēšanās risku ar tuberkulozi (TBC) vai latentās TBC reaktivācijas risku sakarā ar TNF α inhibēšanu, kā rezultātā tiek bloķēta tā aizsargfunkcijas pret infekciju. Pirms terapijas uzsākšanas ir nepieciešams veikt skrīninga izmeklējumus iespējamās TBC vai paaugstināta saslimšanas riska noteikšanai. Nepieciešama ftiziatra konsultācija.

Rekomendācijas:

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

3.1.2. MALIGNITĀTE

Terapijas laikā ar TNF α inhibitoru iespējamas dažādas lokalizācijas audzēju, tajā skaitā, limfomu

attīstība. Ir jāņem vērā, ka pacientiem ar JIA 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 TNF α inhibitoru, ja attīstās malignitāte.
- Pašreiz TNF α 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 DMARD. Ja pacientam pēc ļaundabīga audzēja terapijas pagājuši 10 gadi un nav datu par recidīvu, tad nav kontraindikāciju terapijai ar bioloģisko DMARD.
- Jāveic ikgadēja pārbaude pie dermatologa.

3.1.3. SISTĒMISKĀS SARKANĀS VILKĒDES (SSV) SINDROMI UN AUTOIMUNITĀTE

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

Nav pierādījumu, ka ANA, antidsDNS, AKL antivielu parādīšanās terapijas laikā ar TNF α inhibitoru palielina SSV–līdzīgā simptoma attīstību.

- Ja terapijas laikā ar TNF α inhibitoru parādās SSV vai antifosfolipīdu sindroma pazīmes, jāpārtrauc bioloģisko medikamentu terapija.
- ANA, antidsDNS, AKL antivielu parādīšanās asinīs terapijas laikā ar TNF α inhibitoru nav iemesls bioloģisko medikamentu terapijas pārtraukšanai.
- Ja parādās SSV vai antifosfolipīdu sindroma klīniskās un laboratoriskās pazīmes, jāuzsāk atbilstoša standarta terapija klīnisko simptomu un pazīmju ārstēšanā.

3.1.4. HRONISKA SIRDS MAZSPĒJA (HSM) / KARDIOVASKULĀRAS SLIMĪBAS

Pacientiem HSM stāvoklis pasliktinās, ja lieto TNF α inhibitoru lielās devās. Pētījumi pierāda, ka HSM sastop biežāk pacientiem ar JIA nekā kontroles grupā un tādēļ TNF α inhibitora terapija standarta devā var samazināt HSM progresēšanu.

- Terapiju ar TNF α inhibitoru neuzsāk HSM 3. – 4. funkcionālās klases pacientiem (NYHA). Uzmanīgi jālieto šie medikamenti pacientiem ar vidēji smagu sirds mazspēju
- Terapijas laikā ar TNF α inhibitoru pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz HSM un, ja attīstās HSM/kardiovaskulārās slimības simptomi, terapija jāpārtrauc, sevišķi, ja TNF α inhibitora terapijas efektivitāte ir nepietiekoša
- Terapija ar TNF α inhibitoru jāpārtrauc, ja anti–TNF α terapijas laikā pieaug HSM klase.

3.1.5. DEMIELINIZĀCIJA UN NEIROLOĢISKĀS KOMPLIKĀCIJAS

- Terapiju ar TNF α inhibitoru nenozīmē, ja ir dati par demielinizējošu slimību;
- No TNF α inhibitora terapijas labāk izvairīties, ja anamnēzē iespējama (aizdomas) demielinizējoša slimība vai ģimenes anamnēzē ir droši dati par demielinizējošu slimību;
- TNF α inhibitora terapija jāpārtrauc, ja attīstās demielinizācijas pazīmes;
- Ja TNF α inhibitora terapijas laikā attīstās demielinizācijas pazīmes, pacients nosūtāms pie neirologa un demielinizācijas terapija saskaņojama ar neirologu.

3.1.6. HEMATOLOĢISKAS KOMPLIKĀCIJAS (PANCITOPĒNIJA, APLASTISKĀ ANĒMIJA)

Ja hematoloģiskās izmaiņas parādās TNF α inhibitora terapijas laikā, tā lietošana jāpārtrauc. Rekomendē regulāri pārbaudīt asins ainu terapijas laikā ar TNF α inhibitoru.

3.1.7. AKNU ENZĪMU LĪMEŅA PAAUGSTINĀŠANĀS

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

3.1.8. EKZĒMA UN ĀDAS PSORIĀTISKS BOJĀJUMS

Ir ziņojumi par šo ādas bojājumu rašanos pacientiem, kuri lieto TNF α inhibitorus.

3.1.9. GRŪTNIECĪBA un BĒRNA BAROŠANA AR KRŪTI

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

3.1.10. 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.

3.1.11. VAKCINĀCIJA

Nav zināma terapijas ietekme un dzīvām un novājinātām mikroorganismu vakcīnām. Pētījumā ar pneimokoku vakcināciju ir dati, ka TNF α inhibitora terapijas laikā šai vakcinācijai neizveidojas pietiekošs efekts. Ja ir nepieciešamība saņemt dzīvu vakcīnu – to vēlams veikt 4 nedēļas pirms TNF α inhibitora terapijas uzsākšanas vai arī 6 mēnešus pēc pēdējās TNF α inhibitora saņemšanas (vai arī agrāk, ja nevakcinēšanās risks ir pietiekoši augsts). Ir dati par adekvātas vakcīnu aizsardzības prevalences samazināšanos, it sevišķi TNF α 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.

3.2. Tocilizumabum (IL-6 receptoru blokators)

Visbiežāk novērotās zāļu blakusparādības ($\geq 5\%$ pacientu, kas ārstēti ar *Tocilizumabum* monoterapiju vai kombinācijā ar DMARD) bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, hipertensija un palielināts ALAT līmenis. Ir nedaudz paaugstināts infekciju risks pacientiem, lietojot *Tocilizumabum*, tāpat kā lietojot citus bioloģiskos DMARD. 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 TNF α inhibitoru lietošanas protokola.

3.2.1. AKNU ENZĪMU LĪMEŅA PAAUGSTINĀŠANĀS

Klīniskajos pētījumos bieži tika novērota 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).

3.2.2. HEMATOLOĢISKIE PARAMETRI

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē veicot parastās laboratoriskās pārbaudes, tika konstatēts, ka 3% placebo grupas pacientu un 1% *Tocilizumabum* grupas pacientu trombocītu skaits samazinājās līdz $\leq 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$. Tomēr ar to saistītu asiņošanas gadījumu nebija.

Neitrofilie leukocīti:

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē veicot parastās laboratoriskās pārbaudes, tika konstatēts, ka 7% *Tocilizumabum* grupas pacientu neitrofilo leukocītu skaits samazinājās līdz vērtībai, kas mazāka par $1 \times 10^9 / \text{l}$, bet placebo grupā šāda samazināšanās netika novērota.

3.2.3. LIPĪDU PROFILS

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē veicot parastās laboratoriskās pārbaudes, tika konstatēts, ka 1,5% *Tocilizumabum* grupas pacientu paaugstinājās kopējā holesterīna līmenis, sasniedzot > 1,5 x NAR līdz 2 x NAR, bet placebo grupā tas netika novērots. ZBL līmenis līdz > 1,5 x NAR līdz 2 x NAR *Tocilizumabum* un placebo grupās paaugstinājās attiecīgi 1,9% un 0% pacientu.

3.2.4. ĻAUNDABĪGIE AUDZĒJI

Klīniskie dati nav pietiekami, lai novērtētu iespējamo ļaundabīgo audzēju sastopamību pēc *Tocilizumabum* lietošanas. Turpinās drošības novērtēšana ilgtermiņā.

3.2.5. INFŪZIJAS REAKCIJAS

Galvenais infūzijas laikā novērotais traucējums bija hipertensija. Traucējumi, par kuriem ziņots 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, bija ādas reakcijas (izsitumi, nātrene). Šie traucējumi neierobežoja ārstēšanu. Anafilaktisko reakciju biežums (kas rodas kopumā 6/3778 pacientiem, 0,2%), lietojot 4 mg/kg devu, bija vairākas reizes lielāks nekā lietojot 8 mg/kg devu. Par klīniski nozīmīgām paaugstinātās jutības reakcijām saistībā ar *Tocilizumabum* lietošanu un kuru dēļ nepieciešama terapijas pārtraukšana, ziņots kopumā 13 no 3778 (0,3%) kontrolētos un atklātos klīniskos pētījumos ar *Tocilizumabum* ārstētiem pacientiem. Šīs reakcijas parasti tika novērotas 2.–5. *Tocilizumabum* infūzijas laikā.

3.2.6. IMUNOGENITĀTE

Sešus mēnešus ilgus kontrolētos klīniskos pētījumos anti-tocilizumaba antivielas tika noteiktas kopumā 2876 pacientiem. No 46 pacientiem (1,6%), kuriem attīstījās anti-tocilizumaba antivielas, 6 vienlaikus bija arī klīniski nozīmīga paaugstinātās jutības reakcija, kuras dēļ 5 pacientiem terapija bija pilnīgi jāpārtrauc. Trīsdesmit pacientiem (1,1%) attīstījās neitralizējošas antivielas. 112 pacienti ar sJIA pirms ārstēšanas sākuma tika pārbaudīti attiecībā uz antivielām pret *Tocilizumabum*. Antivielas pret *Tocilizumabum* ārstēšanas laikā attīstījās tikai diviem pacientiem, turklāt vienam pacientam bija alerģiska reakcija, kuras dēļ preparāts bija jāatceļ. Antivielu pret *Tocilizumabum* veidošanās biežumus var būt nepietiekami novērtēti, jo bērniem, salīdzinot ar pieaugušajiem, novērota lielāka zāļu koncentrācija asinīs.

3.2.7. VAKCINĀCIJA

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar *Tocilizumab*, jo klīniskā drošība nav pierādīta. Visiem pacientiem, īpaši pacientiem ar sJIA, pirms tiek sākta viņu ārstēšana ar *Tocilizumabum*, ieteicams saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām būt pietiekami nesen saņēmušiem visas vakcīnas. Intervālam starp dzīvo vakcīnu lietošanu un *Tocilizumabum* lietošanas sākumu jāatbilst pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām attiecībā uz imūnsistēmas darbību nomācošo preparātu lietošanu.

3.2.8. MIJIEDARBĪBA AR CITĀM ZĀLĒM

Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar *Tocilizumabum*, pacienti, kuri lieto individuāli pielāgotas zāles, kuras metabolizē CYP450 3A4, 1A2 vai 2C9 (piemēram, atorvastatīns, kalcija kanālu blokatori, teofilīns, varfarīns, fenitoīns, ciklosporīns vai benzodiazepīni), jānovēro, jo terapeitiskā efekta saglabāšanai var būt jāpalielina zāļu devas.

3.3. Abataceptum

(T šūnu kostimulācijas modulators)

Visbiežāk ziņotās nevēlamās zāļu izraisītās blaknes ($\geq 5\%$) ar *Abataceptum* ārstētajiem pacientiem bija galvassāpes un slikta dūša. Pacientu skaits, kuri ārstēšanu pārtrauca nevēlamo blakusparādību dēļ, proporcionāli bija 3,4% *Abataceptum* grupā un 2,2% placebo grupā.

3.3.1. INFEKCIJAS

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

3.3.2. 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.

3.3.3. INFŪZIJAS REAKCIJAS

Galvassāpes un reibonis.

3.3.4. AUTOIMŪNIE SINDROMI

Nav ziņots.

3.3.5. VAKCINĀCIJA

Līdzīgi kā TNF α inhibitoru lietošanas gadījumā.

BIOLOĢISKO DMARD LIETOŠANAS NEVĒLAMO BLAKUSPARĀDĪBU KOPSAVILKUMS^{2,5}

13. tabula

Blakusparādības	TNF α	<i>Tocilizumab</i>	<i>Abatacept</i>
AKNU ENZĪMU LĪMEŅA PAAUGSTINĀŠANĀS	x	x	
DEMIELINIZĀCIJA UN NEIROLOĢISKĀS KOMPLIKĀCIJAS	x		
EKZĒMA UN ĀDAS PSORIĀTISKS BOJĀJUMS	x		
HEMATOLOĢISKIE PARAMETRI	x	x	
HSM / KARDIOVASKULĀRAS SLIMĪBAS	x		
INJEKCIJAS VIETAS/INFŪZIJAS IZRAISĪTAS REAKCIJAS	x	x	x
INFEKCIJAS	x	x	x
KUŅĢA–ZARNU TRAUCĒJUMI		x	
LIPĪDU PROFILA IZMAIŅAS		x	
MALIGNITĀTE	nav precīzu datu par paaugstinātu risku – jānovēro		
MIJIEDARBĪBA AR CITĀM ZĀLĒM		x	
AUTOIMUNIE SINDROMI (t. sk. SSV)	x		
TUBERKULOZE	x		x
NEIROLOĢISKIE SINDROMI	x		

JIA pacienta locītavu reimatoloģiska izmeklēšana

P	S	KI	LOCĪTAVAS	P	S	KI
			Temporomandibulārā			
			Sterno-klavikulārā			
			Akromio-klavikulārā			
			Plecs			
			Elkonis			
			Plauksta			
			MKF I			
			MKF II			
			MKF III			
			MKF IV			
			MKF V			
			PIF I			
			PIF II			
			PIF III			
			PIF IV			
			PIF V			
			DIF II			
			DIF III			
			DIF IV			
			DIF V			
			Gūža			
			Celis			
			Potīte			
			Intertarsālās locītavas			
			Subtalārās locītavas			
			MTF I			
			MTF II			
			MTF III			
			MTF IV			
			MTF V			
			Kāju pirksts I			
			Kāju pirksts II			
			Kāju pirksts III			
			Kāju pirksts IV			
			Kāju pirksts V			
			Kakla skriemeļi			
			Krūšu skriemeļi			
			Jostas skriemeļi			
			Sakroileālā locītava			

L A B Ā
P U S E

K R E I S Ā
P U S E

P – pietūkums; S – sāpes; KI – kustību ierobežojums

Pacients _____ Datums _____

Bērnu veselības novērtējuma aptaujas lapa (CHAQ)

Šī aptauja ir vērsta, lai uzzinātu, kā slimība ietekmē Jūsu bērna funkcionēšanu ikdienas dzīvē. Sekojošajos jau- tājumos lūdzu atzīmējiet atbildi, kas vislabāk raksturo Jūsu bērna parastās aktivitātes (vidēji visas dienas laikā) pagājušajā nedēļā. Lūdzu atzīmējiet tikai tās izmaiņas, kuras izraisījusi slimība. Ja vairākums bērnu Jūsu bērna vecumā nespēj veikt kādas darbības, tad atzīmējiet "Neattiecas". Piemēram, Jūsu bērns nevar veikt kādas darbības, tāpēc ka viņš ir par mazu, nevis slimības dēļ, tad atzīmējiet "Neattiecas"

	Bez grūtībām	Nedaudz apgrūtināti	Ar lielām grūtībām	Nespēj izdarīt	Neattiecas
Ģērbšanās un tualete					
Vai Jūsu bērns var:					
• Apģērbties, t.sk. aizsiet kurpju špores un aizpogāties?					
• Pats sev izmazgāt matus?					
• Novilkot zeķes?					
• Apgriezot nagus?					
Piecelšanās					
Vai Jūsu bērns spēj:					
• Piecelties no zema krēsla vai grīdas?					
• Iekāpt gultā vai izkāpt no tās, piecelties stāvus gultiņā?					
Ēšana					
Vai Jūsu bērns spēj:					
• Sagriezt pats savu ēdienu?					
• Pacelt krūzīti vai glāzi pie mutes?					
• Attaisīt jaunu maizes iepakojumu?					
Staigāšana					
Vai Jūsu bērns spēj:					
• Staigāt ārā pa līdzenu zemi?					
• Uzkāpt piecus pakāpienus?					

Lūdzu, uzskaitiet rīkus, ko Jūsu bērns izmanto augstākminēto aktivitāšu veikšanai:

Spieķis		Rīki, kurus izmanto, lai apģērbtos (pogu saākēšana, gara mēlīte apavu uzvilšanai u.c.)	
Nūja		Speciāli zīmuļi vai rīki	
Rāmis uz riteņiem		Speciāls vai izgatavots krēsls	
Ratiņkrēsls		Citi (atzīmējiet kādi)	

Lūdzu, atzīmējiet kategorijas, kurās Jūsu bērnam nepieciešama palīdzība no citu personu puses, sakarā ar slimību:

Ģērbšanās un tualete		Ēšana	
Piecelšanās		Pārvietošanās	

	Bez grūtībām	Nedaudz apgrūtināši	Ar lielām grūtībām	Nespēj izdarīt	Neattiecas
Higiēna					
Vai Jūsu bērns spēj:					
• Nomazgāties un noslaucīt visu ķermeni?					
• Lietot dušu (ieiet un iziet no dušas kabīnes)?					
• Lietot tualeti (podiju)?					
• Tīrīt zobus?					
• Ķemmēt/sukāt matus?					
Sniegšanās					
Vai Jūsu bērns spēj:					
• Sasniegt un nocelt no augstuma, kas lielāks par bērna augumu, kādu smagu objektu, piem., grāmatu?					
• Noliekties un pacelt no grīdas kādu apģērba gabalu vai papīra lapu?					
• Pārvilkt džemperu pār galvu?					
• Pagriežot galvu, skatīties pār plecu?					
Satveršana					
Vai Jūsu bērns spēj:					
• Rakstīt vai skricelēt ar pildspalvu vai zīmuli?					
• Attaisīt mašīnas durvis?					
• Attaisīt burkas, kas jau iepriekš tikušas attaisītas?					
• Atgriezt un aizgriezt krānu?					
• Attaisīt un aiztaisīt durvis, pagriežot apaļu rokturi?					
Aktivitātes					
Vai Jūsu bērns spēj:					
• Risināt uzdevumus un iepirkties?					
• Iekāpt un izkāpt no mašīnas, rotaļu mašīnas vai skolas autobusa?					
• Braukt ar divriteni vai trīsriteni?					

• Darīt mājas darbus (trauku mazgāšana, atkritumu iznešana, putekļu sūkšana, gultas klāšana u.c.)?					
• Skriet un rotaļāties?					

Lūdzu, uzskaitiet jebkuru palīdzību vai rīkus, ko Jūsu bērns izmanto augstākminētajām aktivitātēm:

Augstāks tualetes sēdekļis		Dušas barjera	
Sēdekļis dušā		Ilgstoši lietoti rīki sasniegšanai	
Burku attaisāmais		Ilgstoši lietoti rīki vannas istabā	

Lūdzu, atzīmējiet kategorijas, kurās Jūsu bērnam nepieciešama palīdzība no citu personu puses, sakarā ar slimību:

Higiēna		Satveršana un lietu atvēršana	
Sasniegšana		Uzdevumi un sīki mājas darbi	

Sāpes

Cik lielas sāpes, pēc Jūsu domām, cieš Jūsu bērns pēdējā laikā? Atzīmējiet to uz skalas, lai izvērtētu sāpju stiprumu:

Sāpju nav vai nelielas sāpes 0 _____ 10 stipras sāpes

Vispārējais novērtējums.

Apskatot veidus, kā slimība ietekmē Jūsu bērnu, atzīmējiet uz skalas, kā Jūsu bērns jūtas sakarā ar slimību:

Ļoti labi 0 _____ 10 ļoti slikti

CHAQ novērtēšana

1. Katra no 8 sekcijām tiek novērtēta pēc augstākās vērtības, ko atzīmē pacients vai viņa vecāki:

- „bez grūtībām” vai „neattiecas” – 0 balles
- „nedaudz apgrūtinoši” – 1 balle
- „ar lielām grūtībām” – 2 balles
- „nespēj izdarīt” – 3 balles

2. Novērtē sekciju par papildus rīkiem vai citas personas palīdzību. Ja jebkura no tām atzīmēta, tad skatās uz sekciju, uz kuru tas attiecas:

- Ja sekcija bija novērtēta kā 0, tad palielina uz 2 ballēm,
- Ja sekcija bija novērtēta kā 2, tad atstāj kā 2 balles,
- Ja sekcija bija novērtēta kā 3, tad atstāj 3 balles.

3. Summē visas astoņas sekcijas, izdala ar 8 un iegūst skaitli no 0 līdz 3, kas ir CHAQ vērtība.

Bērnu reimatologa sadarbība ar reimatologiem pēc 18 gadu vecuma sasniegšanas

Pacientam tiek izsniegta informācijas veidlapa, kur ir norādītas prasības pārejas periodā un nepieciešamie dokumenti, kas ietver:

- īsu bērnu reimatologa slēdzienu par slimības ilgumu, gaitu, bioloģiskā medikamenta lietošanas ilgumu un efektivitāti, blaknēm;
- Nacionālā veselības dienesta lēmuma par bioloģiskā medikamenta kompensēšanu kopiju;
- ģimenes (vispārējās prakses) ārsta nosūtījumu;
- izmeklējumus: pilna asins aina, EGĀ, ASAT, ALAT, bilirubīns, kreatinīns, CRP, urīna analīze, pēdējā gada laikā veikta krūšu kurvja rentgenogramma, MR un imunoloģiskie izmeklējumi ANA, RF, TNF, ENA, a-DNS;
- Pacientam 1 mēnesi pirms 18 gadu vecuma sasniegšanas pieteikties pa tālr. 67069464 (PKUS slimnīca) vai 67042517, 67042901 (Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca), lai iegūtu informāciju par Bioloģisko medikamentu konsīlija datumu;
- Bērnu reimatologam nodrošināt bioloģiskā medikamenta izrakstīšanu līdz pieaugušo reimatologu konsīlijam – 18 gadi un 2 mēneši.

Bērnu reimatologu sadarbība ar ģimenes (vispārējās prakses) ārstiem (turpmāk-ģimenes ārsti) un pediatriem

Pacientiem, kuri saņem DMARD, ir jāatrodas regulārā un pastāvīgā ģimenes ārsta/pediatra uzraudzībā, ievērojot un pildot reimatologa rekomendācijas. Bioloģisko DMARD lietošana paredz ciešu reimatologa un ģimenes ārsta/pediatra sadarbību. 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 DMARD.

Svarīgākie noteikumi, kas jāievēro ģimenes ārstam/pediatram:

- bioloģiskos DMARD nelieto, ja pacientam ir aktīva infekcija (sistēmiska vai lokāla), t.sk. hroniskas infekcijas paasinājums, aktīva tuberkuloze (skatīt katra medikamenta zāļu aprakstu);
- bioloģiskos DMARD jāpārtrauc alerģiskas reakcijas gadījumā.

Vakcinācija un reimatoloģisko medikamentu lietošana⁷

Medikamentu lietošana

1. Ja indicēts pēc vietējām vakcinācijas vadlīnijām*, nedzīvās vakcīnas var lietot bērniem ar reimatoloģiskām slimībām, kas terapijā saņem glikokortikoidus (GK), slimību modificējošos pretreimatisma līdzekļus (DMARD) un/vai anti-TNF alfa terapiju.
2. Tiek rekomendēts noteikt specifisko antivielu koncentrāciju pret attiecīgo ierosinātāju pēc vakcinācijas pacientiem, kas saņem augstas[^]GK devas (>2mg/kg vai kopējā deva >20mg/dienā 2 vai vairāk nedēļas) vai Rituximab. Specifisko antivielu titru noteikšana apsverama arī pacientiem, kas saņem anti-TNF alfa terapiju.
3. Pacientiem, kam indicēta pneimokoku vai gripas vakcīna, ja iespējams, vakcinācija veicama pirms Rituximab terapijas uzsākšanas.
4. Pacientiem ar kontaminētu brūci iesaka ievadīt tetanus imunoglobulīnu, ja terapijā pēdējos 6 mēnešus lietots Rituximab, jo atbilde uz TT vakcīnu var būt pazemināta.
5. Pacientiem, kas ārstēšanā saņem MTX, rekomendē noteikt pneimokoku serotipu specifisko antivielu koncentrāciju pēc PPV23 vakcinācijas.

Dzīvas novājinātas vakcīnas

1. Tiek rekomendēts atturēties no dzīvo - novājināto vakcīnu lietošanas pacientiem, ja terapijā saņem augstas[^] DMARD, GK devas vai bioloģiskos preparātus. Tomēr vakcināciju var apsvērt atsevišķos gadījumos, izvērtējot infekcijas riskus, attiecībā pret hipotētiskiem vakcinācijas riskiem.
2. Tiek rekomendēts vakcinēt bērnus atbilstoši vietējām vakcinācijas vadlīnijām* ar dzīvām-novājinātām vakcīnām, izņemot pacientus, kas saņem augstas[^] DMARD, GK devas vai bioloģiskos preparātus. Booster vakcinācija pret VZV, MMR un dzeltenu drudzi ir apsverama pacientiem, ja tie saņem MTX mazāk par 15mg/m²/nedēļā vai GK zemās devās.
3. Rekomendē atturēties no BCG vakcinācijas aktīvas Kavasaki slimības laikā.
4. Rekomendē noskaidrot VZV infekcijas un vakcinācijas anamnēzi sevišķi, ja augstās devās saņem imunosupresīvus medikamentus[^] vai bioloģiskos aģentus. Ja pacientam ir negatīva VZV infekcijas vai vakcinācijas anamnēze, apsverama VZV vakcinācija, vēlams pirms imunosupresīvās terapijas uzsākšanas[†].

Nedzīvas vakcīnas

1. TT vakcīna būtu ievadāma pacientiem ar juvenilo SLE un JIA atbilstoši vietējām vakcinācijas vadlīnijām*.
2. Bērnus ar reimatoloģiskām slimībām rekomendē vakcinēt atbilstoši vietējām vakcinācijas vadlīnijām* pret HVB (hepatīta B vīrusu), stinguma krampjiem, difteriju, pertussis, Haemophilus influenzae B (Hib), pneimokokiem un meningokokiem.
3. Bērnus ar reimatoloģiskām slimībām rekomendē vakcinēt atbilstoši vietējām vakcinācijas vadlīnijām* pret A hepatītu (HAV), poliovīrusu, Japānas encefalītu, vēdertīfu, trakumsērgu, holēru vai ērcu encefalītu.
4. Apsverama ikgadējā vakcinācija pret gripu.
5. Ja vakcinācija pret Hib, pneimokokiem un meningokokiem nav iekļauta nacionālajā vakcinācija programmā*, pacientiem ar zemiem komplementa līmeņiem un funkcionālu asplēniņu šīs vakcīnas ir rekomendējamas. Tāpat šīs vakcīnas apsveramas pacientiem pirms terapijas ar augstām imunosupresīvo medikamentu[^] devām un pirms[‡] bioloģiskiem preparātiem.
6. Rekomendē vakcinēt atbilstoši vietējām vakcinācijas vadlīnijām pret HPV (cilvēka papilomas vīruss). Tā kā sievietēm ar SLE ir lielāks HPV infekcijas risks, būtu jāiesaka tās vakcinēt pusaudžu vecumā. Tomēr ārstiem jābūt modriem attiecībā uz potenciāliem trombemboliskiem gadījumiem.

* Vietējās/Nacionālās vakcinācijas vadlīnijas atrodamas http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect/cfm.

[^] Augstas devas DMARDs tiek definēta kā intravenoza pulsa terapija, ciklosporīns A >2,5mg/kg/dnn, sulfasalazīns >40 mg/kg/dnn vai 2 g/dnn, azatioprīns >3 mg/kg, ciklofosfamīds perorāli >2,0 mg/kg/dnn, leflunomīds >0,5mg/kg/dnn, vai 6-merkaptopurīns >1,5 mg/kg/dnn. Augstas GK devas ir >2 mg/kg vai kopējā deva >20 mg/dienā 2 vai vairāk nedēļas. Pacientiem, kas hroniski tiek ārstēti ar GK 20 mg/dnn, deva zem 2 mg/kg/dnn, tiek arī uzskatīta par augstu GK devu.

[‡] Parasti rekomendē 2-4 nedēļas pirms imunosupresīvās terapijas uzsākšanas.

Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas

1. Vispārējās medicīniskās manipulācijas

- Vispārējo manipulāciju tehnoloģijas:
 - asins ņemšana ar vēnas punkcijas palīdzību;
 - injekcija ādā, zemādā, zem gļotādas, muskulī;
 - injekcija locītavā vai periartikulāri;
 - medikamentu infūzija vēnā: infūzijas uzlikšana ar intravenozo kanīli.

3. Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi

- Laboratoriskās izmeklēšanas tehnoloģijas:

1.1. Imūnķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/IK 008; La/IK 010; La/IK 012; La/IK 032; La/IK 037; La/IK 057; La/IK 058; La/IK 059; La/IK 060; La/IK 061; La/IK 062; La/IK 072; La/IK 073; La/IK 074; La/IK 086; La/IK 113; La/IK 114; La/IK 115; La/IK 116; La/IK 117; La/IK 153; La/IK 154; La/IK 155; La/IK 156; La/IK 324 - La/IK 342; La/IK 460; La/IK 461; La/IK 499; La/IK 581 (MT 08-030).

1.2. Imūnķīmiskās izoseroloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/IiS 079.

1.3. Imūnķīmiskās morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/Imo 003; La/Imo 009.

1.4. Ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/Kim 009; La/Kim 010; La/Kim 022; La/Kim 023; La/Kim 024; La/Kim 025; La/Kim 026; La/Kim 028; La/Kim 029; La/Kim 030; La/Kim 066; La/Kim 067; La/Kim 068; La/Kim 069; La/Kim 113; La/Kim 114; La/Kim 115; La/Kim 116; La/Kim 179; La/Kim 180; La/Kim 197; La/Kim 198; La/Kim 199; La/Kim 200; La/Kim 201; La/Kim 202; La/Kim 212; La/Kim 217; La/Kim 218; La/Kim 219.

1.5. Fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas

La/FiK 022; La/FiK 023; La/FiK 024; La/FiK 025; La/FiK 026;

La/FiK 054; La/FiK 055; La/FiK 056; La/FiK 057; La/FiK 090; La/FiK 091; La/FiK 092; La/FiK 093.

4. Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi

- Radioloģija:
 - virspusēji novietotu struktūru ultrasonogrāfija;
 - ekstremitāšu un to daļu uzņēmums;
 - krūšu dobuma orgānu pārskata uzņēmums;
 - magnētiskās rezonanses izmeklēšana bez i/v kontrastēšanas;
 - magnētiskās rezonanses izmeklēšana ar i/v kontrastēšanu.

5. Pediatrijas medicīniskie pakalpojumi

- Pediatrijas tehnoloģijas:
 - Solu-medrol pulss terapija.

11. Infektoloģijas medicīniskie pakalpojumi

- Ftiziatrijas tehnoloģijas:

- *Mantoux* reakcijas izdarīšana, nolasīšana un dokumentēšana.

29. Fizikālās medicīnas un lāzertērijas medicīniskie pakalpojumi

- Fizikālās medicīnas tehnoloģijas:

Galvanizācija:

- medikamentu ievadīšana ar līdzstrāvu (elektroforēze);
- transkutānā elektroneirostimulācija (TENS);
- elektromiegs;
- diadinamiskās strāvas (DDS);
- medikamentu ievadīšana ar diadinamiskajām strāvām (diadinamoforēze);
- sinusoidāli modulētās strāvas (SMS);
- medikamentu ievadīšana ar sinusoidāli modulētām strāvām (SMS – forēze);
- darsonvalizācija;
- virstoņu frekvences strāvas;
- infitoterapija;
- ultraīsviļņi (UĪV);
- decimetru viļņi (DMV);
- centimetru viļņi (CMV).

Magnetoterapija:

- ar mainīgu magnētisko lauku (MML);
- ar pastāvīgu magnētisko lauku (PML).

Ultraskaņa:

- medikamentu ievadīšana ar ultraskaņu (fonoforēze).

Gaismas terapija:

- ar infrasarkano starojumu;
- ar ultravioleto starojumu;
- ar terapeitisku lāzera starojumu.

Siltuma un peloīdu terapija:

- ar dūņām;
- ar ozekerītu;
- ar parafīnu;
- ar siltuma paketēm.

Aukstuma terapija (krioterapija).

Balneoterapija:

- zemūdens masāža;
- minerālu vannas.

Masāža:

- klasiskā masāža;
- segmentāri reflektorā masāža;
- saistaudu masāža.

Klimatoterapija:

- aeroterapija.

30. Rehabilitācijas medicīniskie pakalpojumi

- Medicīniskās rehabilitācijas tehnoloģijas:

Ergoterapijas tehnoloģijas:

- sīkās motorikas trenēšana;
- objektu manipulēšana plaukstā;
- ikdienas aktivitāšu iemaņu trenēšana;

- ķermeņa pozicionēšana;
- apkārtējās vides pielāgošana konkrētam pacientam;
- palīģierīču pielāgošana konkrētam pacientam;
- aktivitāšu pielāgošana konkrētam pacientam;
- pareiza sēdēšanas pozas veidošana;
- rokas šinu veidošana un pielāgošana;
- tūskas mazināšanas tehnikas;
- locītavu kustības apjoma saglabāšana un palielināšana, izmantojot dažādas aktivitātes; locītavu kontraktūru profilakse un samazināšana;
- slimnieku pārvietošana ergonomiski;
- aprūpes tehniku apmācība pacientu radniekiem un asistentiem;
- pacientu apmācība braukšanai riteņkrēslā;
- pacienta komunikācijas spēju veicināšana un pašapziņas celšana.

- Medicīniskās rehabilitācijas tehnoloģijas:

Fizioterapijas tehnoloģijas:

- pacientu funkcionālā stāvokļa novērtējums (izmeklēšana, testi);
- pacientu konsultācija un individuālo fizioterapijas programmu sastādīšana, pamatojoties uz funkcionālā stāvokļa novērtējuma rezultātiem;
- nodarbības, izmantojot:
 - *terapeitiskos vingrinājumus, kas pamatoti uz zināšanām par cilvēka motorās kontroles metodi (stabilitātes – mobilitātes modelis), tā attīstību un dažādu patoloģiju ietekmi uz to (neiroloģiskajā rehabilitācijā);*
 - *PNF metodi;*
 - *ritmisko iniciāciju;*
 - *ritmisko stabilizāciju;*
 - *sporta spēles, to elementus un citas kustību aktivitātes, rotaļas, kuru izvēle atkarīga no attīstāmās funkcijas (līdzsvars, koordinācija, ārējās elpošanas funkcija);*
 - *terapeitiskos vingrinājumus, kuru izvēle balstīta uz zināšanām par kardiovaskulārās un pulmonālās sistēmas normālām funkcijām un patoloģiju: kardiovaskulāro treniņu (vingrinājumi, dozētā staigāšana un speciālos elpošanas vingrinājumus ieelpas – izelpas fāžu attiecību līdzsvarošanai);*
- vispārattīstoši vingrinājumi;
- manuālās terapijas elementu;
- postizometriskās relaksācijas vingrinājumi.

Atsauces

1. Timothy Beukelman, Nivedita M. Patkar et. al. American College of Rheumatology 2011 Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2011, April: pp 465–482.
2. EMA zāļu apraksti
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 - a. *RoActemra (Tocilizumabum)*
(http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf;))
 - b. *Enbrel (Etanerceptum)*
http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
 - c. *Humira (Adalimumabum)*
http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
 - d. *Orencia (Abataceptum)* http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf
3. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A; *Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis*. *Arthritis & Rheum* 1997, 40: 1202–1209.
4. V. Staņēviča, R. Šantere, Z. Dāvidsone, A. Lazareva. 2011. *JIA rekomendācijas*
5. D E Furst, E C Keystone et al. *Updated consensus statement on biological agents for treatment of rheumatic diseases*, 2010. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl): i2–i36; i7
6. James T. Cassidy, Ronald M. Laxer, Ross E. Petty, Carol B. Lindsley; 2011. *Textbook of Pediatric Rheumatology*.
7. M W Heijstek, L M Ott de Bruin, M Bijl, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1704-1712 Aug 3, 2011.