

RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE



Psoriāzes klīniskās vadlīnijas

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

**RĪGA
2012**

Vadlīniju izstrādātājs

Rīgas Stradiņa universitātes Infektoloģijas un dermatoloģijas katedras darba grupa.

Darba grupas vadītājs

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

Darba grupa

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

Docente Sanita Žīgure, dermatologs, venerologs; Rīgas Stradiņa universitātes Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra.

Raimonds Karls, dermatologs, venerologs; Veselības centra 4 Estētiskās dermatoloģijas klīnika.

Ināra Karpoviča, dermatologs, venerologs; Nacionālais rehabilitācijas centrs „Vaivari”.

Elga Sidhoma, dermatologs, venerologs; Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas katedra.

Zanda Kažociņa, Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas fakultātes 6.kursa studente.

Vadlīniju mērķis

Sniegt ieteikumus psoriāzes ārstēšanai un dinamiskai novērošanai atbilstoši mūsdienu medicīnas prasībām, tādējādi nodrošinot psoriāzes slimnieku pilnvērtīgu dzīves kvalitāti un novēršot mirstību iekšējo orgānu bojājumu dēļ.

Vadlīniju uzdevumi

- Sniegt informāciju par psoriāzi, ietverot slimības raksturojumu, klīnisko klasifikāciju, slimības smaguma pakāpes vērtējumu.
- Sniegt informāciju un ieteikt psoriāzes ārstēšanas līdzekļus un metodes, tai skaitā informāciju par bioloģiskiem slimību modificējošiem antipsoriātiskiem medikamentiem, šo medikamentu lietošanas indikācijām, efektivitāti un drošumu.
- Sekmēt vienotu pieeju psoriāzes ārstēšanai un ārstēšanas efektivitātes vērtējumam.

Paredzami vadlīniju lietotāji

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

Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

- **Medicīniskie:** pacientu ar psoriāzi ārstēšana un klīniskā novērošana atbilstoši mūsdienu medicīnas diagnostikas un ārstniecības iespējām.
- **Sociālie:** nodrošināt pacientu pilnvērtīgu dzīves kvalitāti - iesaistīšanos dažādās profesionālās un sabiedriskās aktivitātēs, kā arī mazināt emocionālo spriedzi privātās un sadzīviskās izolētības dēļ.
- **Finansiālie:** nodrošināt uz pierādījumiem balstītu un pamatotu, mērķtiecīgu un rezultatīvu ārstniecībai paredzēto līdzekļu izmantošanu.

Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

Zāļu un metožu nevēlamie blakusefekti un riski ir aplūkoti atbilstošajās vadlīniju sadaļās katram medikamentam un metodei, sniedzot informāciju un ieteikumus, kā no nevēlamajām blaknēm un riskiem izvairīties.

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakciju (SSK 10 klasifikators) - pacienti visās vecuma grupās ar psoriāzi:

L 40 – L 40.0; L 40.1; L 40.2; L 40.3; L 40.4; L 40.5; L40.8; L 40.9.

Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei

Informācijas avoti

- European S3- Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV, vol.23, Suppl.2, 2009, pp. 5- 70; [202].
- C. H. Smith et al. British association of dermatologists guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Br. J. Dermatol., 2009, 161, pp. 987- 1019; [203].
- Leonardi C. L. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76 week results from a , randomised, double- blind, placebo- controlled trial (PHOENIX 1). Lancet, 2008; 371: 1665-74; [209].
- Papp K. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin- 12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52 week results from a randomized, double- blind, placebo- controlled trial (PHOENIX 2). Lancet, 2008; 371: 1675-84; [210].
- Use of conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. JEADV, vol. 25, Suppl. 2, 2011; [198].
- Strategies for improvement the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals- a report on an implementation meeting. JEADV, vol.25, Suppl. 3., 2011; [199].
- Evidence- based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. JEADV, vol.24, Suppl. 2, 2010; [200].

- EADV symposium 2011 exploring new concepts in the successful management of psoriasis.
JEADV, vol.26, Suppl. 2, 2012; [201].
- Grozdev I. S. et al. Psoriasis in the elderly: from medical board of the National Psoriasis Foundation.
J. Am. Acad. Dermatol., 2011; 65: 537- 545; [204].
- Menter A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis.
J. Am. Acad. Dermatol., 2011; 65: 137- 174; [206].
- Lebwohl M. et al. Long- term experience of ustekinumab in patients with moderate- to –severe psoriasis (part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled phase 2 and 3 clinical trials.
L. Am. Acad. Dermatol., 2012; 66: 731- 741; [207].
- Gordon K. B. et al. Long- term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials.
J. Am. Acad. Dermatol., 2012; 66: 742- 751; [220].
- Nast A. et al. German evidence- based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris.
Arch Dermatol Res. 2007 June; 299 (3): 111- 138; [208].
- Augustin M. et al. Disease severity, quality of life and health care in plaque- type psoriasis: a multicenter cross- sectional study in Germany.
Dermatology, 2008; 216: 366- 372; [211].
- Dubertret L. et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey.
Br. J. Dermatol., 2006; 155: 729- 736; [212].
- Menter A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis (topical therapies).
J. Am. Acad. Dermatol., 2009; 60: 643- 659; [214].
- Menter A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis (phototherapy and photochemotherapy).
J. Am. Acad. Dermatol., 2010; 62: 114- 135; [218].
- Menter A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis (traditional systemic drugs)
J. Am. Acad. Dermatol., 2009; 61: 451- 485; [213].
- In touch with psoriasis: a patient- centred approach to therapy.
JEADV, 2011, vol. 25, Suppl. 4, pp. 1- 20; [216].
- Evidence- based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists.
JEADV, 2012; vol.26, Suppl. 3, pp. 1-67; [217].
- Langley R.G. et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin- related quality of life in patients with moderate- to- severe psoriasis: results from randomized, double- blind, placebo- controlled phase III trial. J. Am. Acad. Dermatol., 2010; 63: 457- 65; [221].
- Lebwohl M. et al. Ustekinumab improves health- related quality of life in patients with moderate- to- severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial.
Br. J. Dermatol., 2009; 162: 137- 146; [222].

Kritēriji

Pēdējo piecu gadu laikā izstrādātās rekomendācijas un veiktie klīniskie pētījumi Eiropā un Amerikas Savienotajās Valstīs. Pieejamajās datu bāzēs īpaši akcentētas Eiropas S3, britu, vācu un Amerikas dermatologu asociācijas vadlīnijas.

Ieteikumu pierādījumu līmenis

Vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis ir A – D.

Klīnisko pētījumu pierādījumu vērtējums

Terapijas efektivitāte vērtēta, pamatojoties uz pierādījumiem balstītiem kritērijiem.

- **Pierādījumu informācijas avotos lietotie apzīmējumi un to skaidrojumi**

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

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

A2 Augstas kvalitātes (t.i. iekļauto slimnieku skaits, pētījuma protokola ievērošana, ITT analīze, utt.) randomizēti, dubultakli, salīdzinoši klīniskie pētījumi.

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

C nesalīdzinoši pētījumi.

D ekspertu viedokļi.

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

1. Terapija ir pamatota ar A1 pierādījumu ticamības pakāpes pētījumiem, kā arī ar A2 ticamības pakāpes pētījumiem, kuru rezultāti apstiprina viens otru.

2. Terapija ir pamatota ar A2 pierādījumu ticamības pakāpes pētījumiem, kā arī ar B ticamības pakāpes pētījumiem, kuru rezultāti vairumā gadījumu apstiprina viens otru.

3. Terapija ir pamatota ar B pierādījumu ticamības pakāpes pētījumiem, kā arī ar C ticamības pakāpes pētījumiem, kuru rezultāti pārsvarā apstiprina viens otru.

4. Neliels vai bez sistematizētiem empīriskiem pierādījumiem.

- **Vadlīniju tekstā lietotie apzīmējumi un to skaidrojumi** (piemēroti 2010.gada 25.maija MK noteikumu Nr.469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” prasībām)

GE (pierādījumu ticamības pakāpe):

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

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

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

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

LE (pierādījumu līmenis):

1. Terapija ir pamatota ar A pierādījumu pakāpes pētījumiem, kā arī ar B pakāpes pētījumiem, kuru rezultāti apstiprina viens otru.
2. Terapija ir pamatota ar B pierādījumu pakāpes pētījumiem, kā arī ar C pakāpes pētījumiem, kuru rezultāti pārsvarā apstiprina viens otru.
3. Terapija ir pamatota ar C pierādījumu pakāpes pētījumiem, kā arī ar D pakāpes pētījumiem, kuru rezultāti pārsvarā apstiprina viens otru.
4. Neliels vai bez sistematizētiem empīriskiem pierādījumiem.

- ***Ieteikumu nozīmīgums***

Ieteikumu nozīmīgumu tekstā pastiprina grafiskas norādes, ņemot vērā to būtiskumu terapijā:

↑↑ nozīmīgi, tiek ieteikts;

↑ tiek ieteikts;

→ neitrāli ieteikumi;

↓ netiek ieteikts;

↓↓ neieteic.

Ieteikumu nozīmīgums ietver terapijas efektivitātes un attiecīgās terapijas pētījumu pierādījumu nozīmīgumu, kā arī tiek ņemta vērā lietošanas drošība, praktiskā lietošana un zaudējumu/ieguvumu attiecība.

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 ietvertos, Latvijā apstiprinātos medicīnisko tehnoloģiju saraksts ietverts vadlīniju satura 2.pielikumā „Vadlīnijās ietvertos, Latvijā apstiprinātos medicīnisko tehnoloģiju saraksts”.

Satura rādītājs

1. Saīsinājumi.....	8
2. Ievads.....	9
3. Psoriāzes raksturojums.....	9
3.1. Epidemioloģija.....	9
3.2. Ģenētika.....	9
3.3. Patoģenēze.....	9
3.4. Klīniskās pazīmes.....	10
3.5. Diagnostiskā pieeja.....	12
3.6. Slimības smaguma pakāpes vērtēšana.....	12
3.7. Psoriāze un pacientu dzīves kvalitāte.....	13
4. Pamatterapija.....	14
5. Terapijas iespējas un tās vērtējums.....	14
5.1. Terapijas pārskats	15
5.2. Terapijas efektivitāte	16
5.2.1. Lokālā monoterapija.....	16
5.2.2. Sistēmiskā monoterapija un fototerapija.....	17
5.3. Bērnu psoriāzes terapija.....	17
6. Lokālā terapija.....	17
6.1. Epidermas ūdens–lipīdu barjeras traucējumu kontrole.....	18
6.2. Monoterapija ar lokāliem medikamentiem.....	18
6.2.1. Kortikosteroīdi.....	18
6.2.2. Kombinētā terapija ar lokāliem kortikosteroīdiem.....	24
6.2.3. D3 vitamīns un tā analogi.....	25
6.2.4. Kalcipotriols un betametazona dipropionāts.....	32
6.2.5. Lokālie imūnmodulatori.....	32
6.2.6. Ditranols.....	35
6.2.7. Darvas preparāti.....	37
6.2.8. Lokālie retinoīdi.....	41
7. Fototerapija.....	44
8. Klimatterapija / balneoterapija.....	47
9. Vispārējā terapija.....	48
9.1. Metotreksāts.....	48
9.2. Retinoīdi.....	54
9.3. Ciklosporīns A.....	58
9.4. Fumārskābes esteri.....	72
9.5. Bioloģiskie preparāti.....	76
9.5.1. Infliksimabs.....	77
9.5.2. Etanercepts.....	80
9.5.3. Adalimumabs.....	83
9.5.4. Ustekinumabs.....	84
10. Psoriāzes profilakse.....	91
11. Psoriāzes prognoze.....	92
12. Literatūras saraksts.....	93
13. Pielikumi.....	107
1.pielikums. PASI indeksa novērtējums.....	107
2.pielikums. Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas	108

Saīsinājumi

ALAT – alanīnaminotransferāze
ASAT – aspartātaminotransferāze
AP – alkāliskā fosfatāze
BSA – *Body surface area* – ķermeņa virsmas laukums
CYP3 A – cilvēka gēns jeb citohroms P 450, 3.dzimta, A apakšdzimta
DLQI – dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss
D3 – vitamīns D3 jeb holekalciferols
DNS – dezoksiribonukleīnskābe
DMF – dimetilfumarāts
FDA – Food and Drug Administration - ASV Pārtikas un zāļu pārvalde
GGT – gamma glutamiltranspeptidāze
GE – *grade of evidence* - pierādījumu ticamības pakāpe
Hb – hemoglobīns
Hct – hematokrīts
HDL – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns
HLA – *Human leukocyte antigen system* – cilvēka audu saderības antigēnu sistēma
HPV – cilvēka papillomas vīruss
HMG-CoA - *Hydroxy – 3Methyl Glutaril CoA* reduktāze – ferments, kas saistīts ar holesterīna metabolisma regulēšanu
IP3 – inozitoltrifosfāts
IL – interleikīns
IFN – interferons
IFN- γ – interferons gamma
LE – *level of evidence* – pierādījumu līmenis
MTX – metotreksāts
MHF – metilhidrogēnfumarāts
MCP-1 – monocītu hemotaktiskais proteīns-1
NAPSI – *Nail Psoriasis Severity Index* – nagu psoriāzes smaguma pakāpes indekss
NFAT – aktivēto T šūnu nukleārais faktors
NF- κ B (NFkappa B) – nukleārais faktors kappa B
NYHA – Ņujorkas sirds asociācija
PUVA – psoralēns + UVA starojums
PASI – *Psoriasis area and severity index* – psoriāzes bojājuma plašuma un smaguma indekss
PGA – *Physicians global assesment* – ārstu veiktais globālais izvērtējums
PIIINP – III tipa prokolagēna aminoterminālais propeptīds
RNS – ribonukleīnskābe
Th1 – T līdzētājšūnu 1.tips
Th2 – T līdzētājšūnu 2.tips
TNF - audzējnekrozes faktors
TNF- α – audzējnekrozes faktors alfa
UV – ultravioletais starojums
UVA – ultravioletais A starojums
UVB – ultravioletais B starojums
NB UVB – šaura spektra UVB
BB UVB – plaša spektra UVB
VEGF – vaskulārais endoteliālais augšanas faktors
ZBL – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns

2. Ievads

Zvīņēde jeb psoriāze ir viena no visbiežāk sastopamām ādas slimībām. Industriāli attīstītajās valstīs tā skar 1,5–2% iedzīvotāju [1]. Pacienti slimības dēļ cieš gan fiziski, gan psiholoģiski [5]. Dzīves kvalitātes kritums ir tāds pats kā II tipa cukura diabēta un hroniskiem elpceļu slimniekiem [2]. Psoriāzes slimnieka turpmākā slimības gaita ir saistīta ar iespējamu procesa ģeneralizāciju, psoriātiskā artrīta un metabolā sindroma attīstību. Stress, alkoholisms un smēķēšana ir vistiešākie procesu pasliktinošie apstākļi. Darba grupa ir sagatavojusi klīniskās vadlīnijas, kurās sniegtie ieteikumi nodrošinātu mūsdienīgu un efektīvu psoriāzes slimnieku ārstēšanu un aprūpi.

3. Psoriāzes raksturojums

3.1. Epidemioloģija [22, 209, 215]

Psoriāze ir viena no biežākām hroniskām ādas slimībām, kas Latvijā varētu skart 23 000 – 46 000 iedzīvotāju.

Šķir divu veidu psoriāzes tipus:

1. tips - slimība manifestējas veicinošu faktoru ietekmē līdz 40 gadu vecumam, sasniedzot maksimumu mūža otrā pusē. Parasti ir pozitīva ģimenes anamnēze un skaidrs sakars ar HLA-Cw6 un HLA-DR7. Šā tipa slimniekiem biežāk ir psoriātiskais artrīts.
2. tips - slimība attīstās pēc 40 gadu vecuma un maksimumu sasniedz 60 gadu vecumā. Ģimenes anamnēze ir negatīva. Slimības gaita parasti ir viegla.

Jāņem vērā psoriāzes saistība ar metabolo sindromu, cukura diabētu, lipīdu līmeņa pārraiņām, aptaukošanos, sirds išēmisko slimību, erekto un seksuālo disfunkciju. Psoriāze ir ādas marķieris iepriekš minētiem stāvokļiem. Šīs asociētās slimības un komplikācijas prasa kompleksu terapiju. Nopietnākā psoriāzes komplikācija ir psoriātiskais artrīts. Dzīves kvalitāti nopietni ietekmē psoriātiski nagu bojājumi.

Psoriāzi un tās uzliesmojumu veicinoši faktori ir lokāli un sistēmiski:

1. lokālie: mehāniska audu traumatizācija, UV starojums, termiski un ķīmiski apdegumi, sēnīšu infekcija u.c.
2. sistēmiskie: klimata īpatnības, stress un stipras emocijas, smēķēšana, alkohola lietošana, infekciozi aģenti, to vidū superantigēni un noteikti medikamenti (betablokatori, litija preparāti, antimalārijas līdzekļi, kortikosteroīdi, indometacīns).

3.2. Ģenētika [202]

Psoriāze ir multifaktoriāla un poliģenētiska slimība. Biežāk konstatētais gēns ir *PSORS 1*, īpašs lokuss ir uz 6p21 hromosomas. Dažādas ģenētiskās variācijas saistībā ar psoriāzi konstatētas TNF- α , IL-12/23 p40 un IL-23.

3.3. Patogēnēze [202]

Ādas pārmaiņas psoriāzes gadījumā ir ādas imūnreakciju atbilde ar izteiktu iekaisuma komponenti, mainītu keratinocītu proliferāciju un diferenciaciju. Antigēnpiedāves šūnu aktivācijas dēļ tiek stimulētas T šūnas (Th1 un Th17 tipi), kas proliferē ādā. Biežākie mediatori, kuru pārmaiņas konstatētas psoriāzes gadījumā, ir IL-12, -- 17,--

23, TNF- α un IFN- γ . Keratinocītu aktivācija un proliferācija attīsta epidermas hiperkeratozi un parakeratozi. Dermas augšējos slāņos ir asinsvadu pārmaiņas ar iekaisuma reakciju un neitrofilo leukocītu infiltrācija. Epidermas šūnu reakciju uz lokālu kairinājumu sauc par izomorfisko reakciju jeb Kebnera simptomu. Pustulozās psoriāzes gadījumā histoloģiski ir daudz neitrofilo leukocītu, kas var izraisīt epidermas abscesu (Manro mikroabscess).

3.4. Klīniskās pazīmes [202, 204, 215]

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

Pilienveida psoriāze.

Šai gadījumā ir sīki, sārti miliāri un lentikulāri papulozi elementi ar sīkām zvīņām. Elementu lokalizācija ir dažāda, bet netiek skartas plaukstas un pēdas. Parasti šī forma rodas pēc pārslimotas streptokoku infekcijas. Slimībai progresējot, var attīstīties perēkļaini infiltratīvās formas.

Intertriginozā psoriāze.

Šīs formas slimniekiem elementi lokalizēti lielās ādas krokās. Tā biežāk attīstās bērniem un pieaugušiem ar metabolo sindromu. Klīniski krokās ir infiltrēti, eritemo - papulozi perēkļi, kas bieži mitro, kā arī erozīvi bojājuma perēkļi ar raga kārtas atslāņošanas perifērijā. Kroku dziļumā var būt plaisas. Dzimumorgānu krokās psoriātiskie elementi var būt vienīgā slimības izpausme.

Pustulozā psoriāze.

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

Palmoplantārā psoriāze.

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

Psoriātiskā eritrodermija.

Psoriātiskās eritrodermijas gadījumā esošie atsevišķie elementi kļūst infiltrētāki, spilgtāki, saplūst, veidojot difūzus bojājuma perēkļus. Ķermeņa un ekstremitāšu āda kļūst blīva, iespriegta, brūngana, intensīvi infiltrēta, masīvi lobās. Var būt vispārējā stāvokļa traucējumi. Ļoti smagas formas gadījumā ir palielināti limfmezgli un izkrīt mati. Iespējami letāli gadījumi.

Psoriātisks artrīts.

Hronisks locītavu iekaisums psoriāzes gadījumā. Psoriātisko artrītu konstatē 5-25% psoriāzes slimnieku. Biežāk psoriātiskais artrīts izraisās vairākus gadus pēc pirmajām psoriātisko izsitumu izpausmēm, bet 15% slimnieku tas tiek konstatēts pirms psoriāzes diagnozes uzstādīšanas. Šai slimības formai raksturīga hroniska,

progresējoša gaita, locītavu un ādas, kā arī nagu un retāk iekšējo orgānu bojājumi. Visbiežāk tiek skartas distālās starpfalangu locītavas. Bieži ir gadījumi, kad psoriātisks sakroileīts attīstās pirms ādas bojājumiem un perifēriskā artrīta. Ar laiku rodas deformācijas un kustību ierobežojumi. Galvenās tipiskās psoriātiskā artrīta pazīmes ir asimetrisks locītavu bojājums, distālo starpfalangu locītavu iesaiste, spondilīts un pavadoša periartikulāra jaunu kaulaudu veidošanās, osteolīze, entezijs, daktilīts. Ņemot vērā imūnmorfoloģiskās pārmaiņas un klīniskos simptomus, psoriātisko artrītu klasificē seronegatīvo spondiloartropātiju grupā, lai gan no šīs grupas to šķir izplatītāks un smagāks perifēro locītavu bojājums un asimetriska sakroileīta veidošanās mugurkaulā. Uzskata, ka psoriātisko artrītu izraisa ģenētisko un slimību veicinošo faktoru savstarpēja ietekme. Sinovijā un periartikulārajos audos veidojas perivaskulārs ādas imūnšūnu infiltrāts ar T limfocītu pārkumu un izdalītie citokīni izraisa sinovija epitēlija proliferāciju un pārveidi no vienkārta par daudzkārtainu. Iekaisuma citokīnu – TNF- α , IL-1- β , IFN- γ , IL-2 ietekmē infiltrātā esošie makrofāgi un neitrofilie leukocīti izdala matricē metaloproteināzes, izraisot kolagēna destruēšanos skrimšļos un kaulaudos.

Šķir 5 psoriātiskā artrīta klīnisko veidu grupas:

1. Asimetrisks oligoartrīts (< 5 locītavas) un monoartrīts ir 30%- 50% psoriātiskā artrīta slimnieku, kas nereti ir vienlaikus ar daktilītu. Tas asociējas ar HLA-B17, HLA-Cw6, HLA-B38, HLA-B39, HLA-DR4.
2. Simetrisks poliartrīts ir 18% - 50% psoriātiskā artrīta slimnieku. Biežāk slimo sievietes un ceturtdaļā gadījumu konstatē pozitīvu reimatoīdo faktoru. Asociējas ar HLA-Cw6, HLA-DR4.
3. Spondiloartropātija ar aksiālo locītavu pārsvara iesaisti ir 5% – 24% psoriātiskā artrīta slimnieku. Asociējas ar HLA-B27, retāk HLA-Cw6.
4. Artrīts ar distālo starpfalangu locītavu pārsvaru ir 8% psoriātiskā artrīta slimnieku. Šais gadījumos bieži ir nagu bojājums. Biežāk slimo vīrieši. Saliecējmuskuļu cīpslu iekaisums un erozīvs starpfalangu locītavu bojājums izraisa „pildspalvas uzgaļa” veida deformāciju. Asociējas ar HLA-Cw6.
5. Mutilējošs artrīts ir 2% psoriātiskā artrīta slimnieku. Retāka, bet smagāka ir slimības forma ar sīko locītavu destruēšanos un ankilozes veidošanos un rezultātā smagas darbnespējas iestāšanos.

Psoriātiskā artrīta diagnostiku veic, lietojot CASPAR kritērijus. Tie izstrādāti 2006.gadā, balstoties uz novērojumiem, kas iegūti, apkopojot 588 psoriāzes slimnieku un 536 kontrolpersonu (citas etioloģijas artrīts) klīniskos datus 13 valstu 30 klīniskajos centros. Tā ir ērta psoriātiskā artrīta diagnostikas metode, kas ietver šādus nosacījumus:

- Iekaisīga locītavu slimība, ko pavada kritēriji:
 - klīniski apstiprināta psoriāze - 2 punkti;
 - psoriāze anamnēzē vai slimnieka apzināta psoriāze ģimenē pirmās vai otrās pakāpes radniekiem - 1 punkts;
 - nagu distrofiskas pārmaiņas - 1 punkts;
 - negatīvs reimatoīdais faktors - 1 punkts;
 - izmeklēšanas brīdī vai anamnēzē konstatēts daktilīts - 1 punkts;
 - laika gaitā pieaugošs bojāto locītavu skaits (arī rentgenoloģiskie simptomi) - 1 punkts.

Psoriātiskā artrīta diagnozi apstiprina, ja kopsummā iegūti ne mazāk kā 3 punkti.

Psoriāze bērniem.

No kopējā bērnu skaita, kuri slimo ar ādas slimībām, psoriāze tiek konstatēta 4,1% gadījumā [3]. Pēc literatūras datiem, psoriāzes slimnieku vidējais vecums ir 10 - 30 gadu, bet slimība var attīstīties jebkurā vecumā, pat zīdaiņiem [12]. Latvijā veiktā pētījumā noskaidrots, ka bērnu un pusaudžu vecumā vidēji smaga psoriāze ir aptuveni pusei slimnieku. Biežākie psoriāzi veicinošie faktori ir stress un psihiska trauma, infekcija, īpaši streptokoku [6,7,8,11]. Biežākās psoriāzes lokalizācijas vietas bērniem un pusaudžiem ir galvas matainā daļa, ekstremitāšu atloču virsmas un seborejiskās vietas. Šai vecumā raksturīgāka ir psoriāzes pilienveida forma ar spontāna regresa iespējamību. Biežākās sūdzības ir par niezi, īpaši galvas ādā un anogenitālajā apvidū [4]. Pēc literatūras datiem, nagu bojājumus bērniem konstatē 7% - 40 % gadījumā. Retāk bērniem ir psoriāzes pustulozā un eritrodermiskā forma. Psoriātiskais artrīts konstatēts 2% - 4% bērnu un iekaisums visbiežāk ir distālās starpfalangu locītavās [10]. Psoriātiskā artrīta gaita bērniem ir labvēlīgāka nekā pieaugušajiem, kaut gan ir aprakstīti ātri progresējoši gadījumi ar iekšējo orgānu bojājumiem [9].

Psoriāze veciem cilvēkiem. [204]

Pētījums ASV pierāda, ka lielākais psoriāzes slimnieku skaits veciem cilvēkiem ir 60 – 69 gadu vecuma grupā. Lai gan daļai gados vecāku slimnieku ir vieglas formas 2. tipa psoriāze, tomēr samērā lielai daļai tā ir sākusies jaunībā un gadu gaitā, mijoties uzliesmojumiem ar remisijas periodiem, noris smagāk. Vecākiem slimniekiem jāņem vērā blakusslimības un šai saistībā lietotie medikamenti, kas var būt psoriāzi veicinoši. Nereti psoriāzes izsitumi ir metabolā sindroma sastāvdaļa. Ar gadiem palielinās aptaukošanās risks un imūnnomākums, par ko liecina izsitumu biežā lokalizācija kroku apvidū. Sākot sistēmisku ārstēšanu, vecākiem slimniekiem ir jāņem vērā, ka tā var izraisīt blakusslimību simptomu uzliesmojumu un pastiprināt ar novecošanos saistītu imūnnomākumu. Vairāki pētījumi pierāda, ka vecākiem slimniekiem ir lielāks smagas infekcijas un malignitātes risks, lietojot bioloģiskos medikamentus. Šajā gadījumā par drošu preparātu uzskata etanerceptu. Ciklosporīnterapija var ietekmēt arteriālo hipertensiju un nieru mazspēju. Metotreksātam ir lielāks hepatotoksiskuma un mielosupresijas risks, salīdzinot ar jaunākiem slimniekiem. Sintētiskie retinoīdi palielina kardiovaskulāro slimību risku, jo tie ietekmē asins lipīdu saturu. UV starojuma iekārtās vecākiem slimniekiem nereti ir grūtības nostāvēt, kā arī lielai daļai slimnieku anamnēzē ir ļaundabīgi ādas veidojumi, kas ir absolūta kontrindikācija UV starojuma ārstēšanas metodēm.

3.5. Diagnostiskā pieeja [202, 208]

Galvenokārt psoriāzi diagnosticē klīniski: raksturīgās lokalizācijas vietas, Aušpica simptoms - punktveida asiņošana pēc zvīņu noņemšanas. Nagiem – punktveida iedobumi (uzpirksteņa simptoms), zemnaga eļļas plankuma simptoms.

Biopsija jāveic atipiskas lokalizācijas, netipiskas klīniskās ainas vai neefektīvas terapijas gadījumā. Sēnīšslimības klātne neizslēdz psoriāzi – īpaši nagu apvidū. Biopsiju var veikt arī subungvālās hiperkeratozes zonā.

3.6. Slimības smaguma pakāpes vērtēšana

Nav vienotas psoriāzes smaguma novērtēšanas shēmas. Ideāli būtu, ja psoriāzes smaguma noteikšanai ņemtu vērā ne tikai ķermeņa bojājuma plašumu, bet arī lokālo simptomu pakāpi, bojājumu lokalizāciju, slimības ilgumu, locītavu iekaisumu,

ģimenes anamnēzi, klīnisko formu, iepriekš lietotās terapijas efektivitāti, ar psoriāzi saistītos simptomus, slimības stadiju, slimības ietekmi uz dzīves kvalitāti un pacienta perspektīvas. Vienkāršākais vērtēšanas kritērijs ir ķermeņa virsmas laukums BSA, pieņemot, ka plaukstas lielums atbilst 1% kopējās ķermeņa virsmas. Biežāk pētījumos izmanto psoriāzes bojājuma plašuma un smaguma indeksu PASI. Tā ir starptautiski atzīta vērtēšanas sistēma, pēc kuras psoriāzes bojājuma perēkļus un slimības gaitu vērtē ar 5 punktu sistēmu katrai bojātai ķermeņa daļai atsevišķi [2] (skat. 1. pielikumu).

Pēc Nacionālās psoriāzes biedrības (ASV) pieņemtās klasifikācijas (www.psoriasis.org/facts/psoriasis), psoriāzi pēc tās gaitas iedala trīs smaguma pakāpēs:

- viegla forma: PASI 0–3, BSA (ķermeņa bojājuma plašums %) < 2%;
- vidēji smaga forma: PASI 3–15, BSA 3–10%;
- smaga forma PASI >15, vai BSA >10%.

Pēc Eiropas Medicīnas aģentūras vadlīnijām psoriāzes smagumu iedala 4 formās:

- viegla līdz vidēji smaga forma: psoriāzi labi kontrolē tikai ar lokālo terapiju, BSA <10% vai PASI <10;
- vidēji smaga forma: slimību iespējams kontrolēt ar lokālu terapiju, BSA >10 % vai PASI ≥10;
- vidēja līdz smaga forma: lokāla terapija kā monoterapija ir nesekmīga, BSA >10% vai PASI 10–20. Šai formai pieskaita arī “grūti ārstējamus ādas rajonus” (piemēram, palmoplantārā lokalizācija) ar stipru sabiezējumu un BSA <10%;
- smaga forma: slimības kontrolei nepieciešama sistēmiska terapija, BSA >20% vai PASI > 20. Šīs formas gadījumā jāņem vērā arī nozīmīgi īpašas lokalizācijas bojājumi ar stipru sabiezējumu, BSA >10%.

Pašreiz smagas psoriāzes formas definēšanai lieto desmitnieka likumu: BSA >10% vai PASI >10, vai dzīves kvalitātes indekss >10 [13, 200].

PASI ir drošs vērtēšanas kritērijs vidējas un smagas psoriāzes gadījumā, bet vieglu (<5–10 % iekaisuma skartā ķermeņa virsma) PASI neaptver. Lokalizētām psoriāzes formām, piemēram, predilekcijas vietās, bojājuma izvērtēšanai tiek lietots lokālais PASI. Šis raksturlielums vērtē tikai individuālo simptomu smagumu. Klīniskos pētījumos lieto klīnicistu globālo vērtējumu PGA. Statistiskais PGA vērtē slimības smagumu noteiktā laikposmā, bet dinamiskais PGA retrospektīvi. Tiek izmantota arī anketēšana, lai izvērtētu slimības ietekmi uz dzīves kvalitāti (DLQI) [15].

3.7. Psoriāze un pacientu dzīves kvalitāte

Izmantojot aptaujas anketu, vērtē psoriāzes ietekmi uz pacienta dzīves kvalitāti. Galvenie traumējošie faktori ir sāpes, diskomforts, fiziski bojājumi un stress, nespēja paredzēt un kontrolēt slimības uzliesmojumus. Hroniskā un recidivējošā slimības gaita var izraisīt bezcerību attiecībā uz ārstēšanas panākumu. Bezgalīga ikdienas terapija būtiski ietekmē pacienta dzīves kvalitāti [16, 199]. Tamdēļ cieš pacienta darbaspējas, zūd vēlme satikties ar cilvēkiem, slimība ietekmē dzimumattiecības. Pašnāvnieciskas vēlmes atzīmē līdz pat 9,7% pacientu, kas slimo ar psoriāzi [17].

4. Pamatterapija

Pamatterapija ir vērsta uz ādas funkcionālo īpašību atjaunošanu, kas saistās galvenokārt ar lipīdu - ūdens barjeras sakārtošanu. Ņemot vērā lokālās terapijas pamatprincipus, tiek izvēlētas lokālās terapijas pamatformas atbilstoši slimības stadijai. Bezmedikamentu pamatformas (krēmi, ziedes u.c.) tiek izmantotas ādas kopšanai. Pamatformām tiek pievienoti aktīvie medikamenti (3-10% salicilskābe, sērs vai urea), kas atbilstoši to farmakoloģiskajām īpašībām veic savu uzdevumu [18-32].

Mainoties pacienta ādas iekaisuma stadijai, tiek atbilstoši piemērotas medikamentu pamatformas. Ņemot vērā psoriātiskās ādas īpatnības, galvenokārt nepieciešamas lokālās pamatformas ar ādu mitrinošām īpašībām. Saglabājot ādas hidratāciju, samazinās ādas nieze, kairināmība un keratinocītu diferenciācijas traucējumi [37].

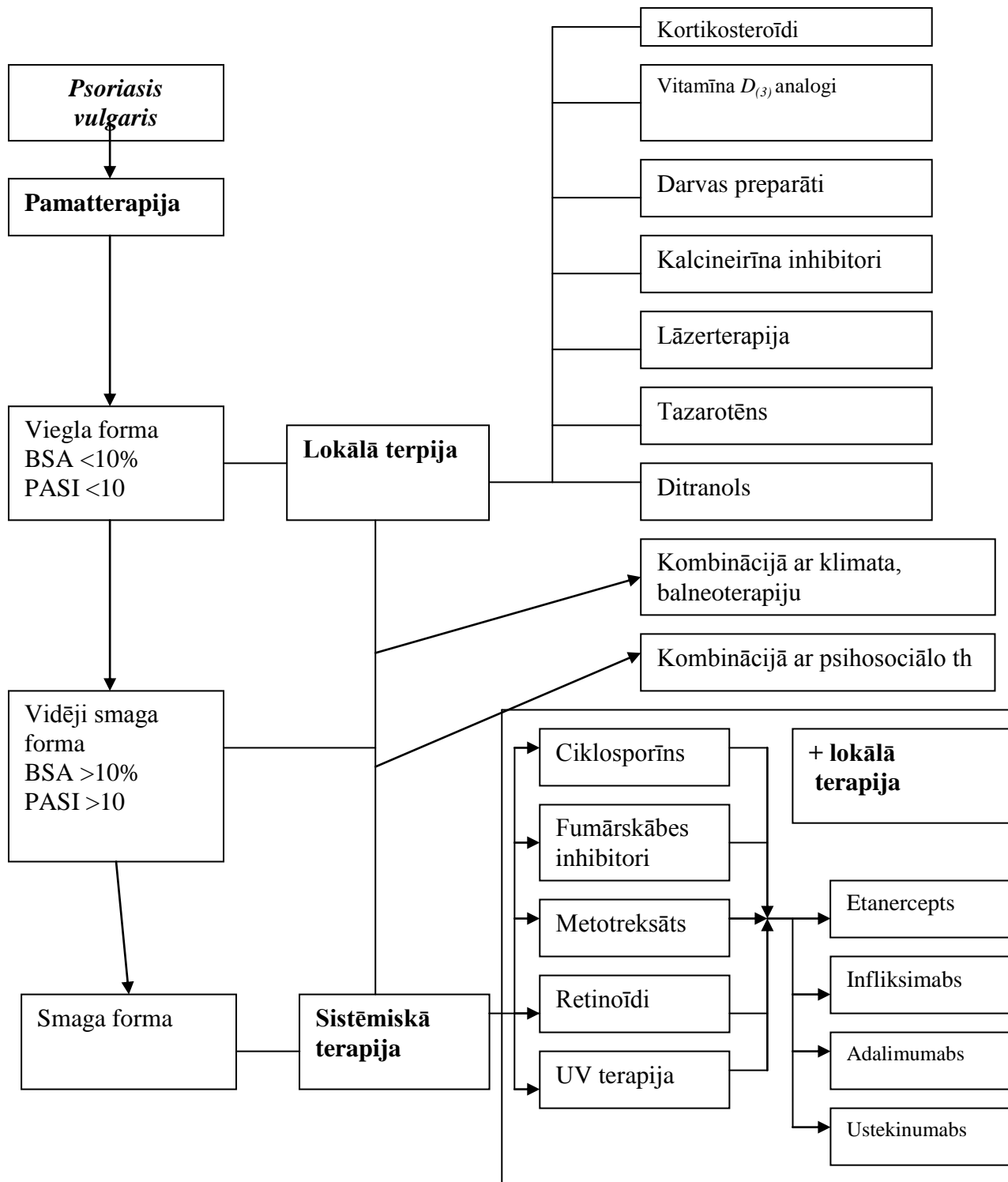
Praksē terapijas izvēle un papildus terapijas pielietošana jāveic, ņemot vērā pacienta vecumu, dzimumu, slimības aktivitāti, iepriekšējo terapiju, blakusslimības, slimības radīto slogu un psoriātiskā artrīta attīstību. Iepriekšējā prakse, kad lokālās un sistēmiskās terapijas secība bija rutīna (vispirms sen zināmos medikamentus – metotreksātu, retinoīdus, fumārskābes esterus, ciklosporīnu, tikai tad jaunus bioloģiskos preparātus) nav pamatota ne medicīniski, ne ētiski [128].

Terapijas plānā jāietver arī pacienta psiholoģiska aprūpe un dzīvesveida pārkārtošana. Diēta (lipīdi, ogļhidrāti) jāsabalansē, ņemot vērā iespējamo metabolā sindroma attīstību.

5. Terapijas iespējas un tās vērtējums

5.1. Terapijas pārskats attēlots 1.tabulā.

1. tabula. **Terapijas pārskats** [Darba grupa, pamatojoties uz 208]



5.2. Terapijas efektivitātes vērtējums attēlots 2.tabulā.

2. tabula. **Terapijas efektivitātes vērtējums** [208]

Skala	Sistēmiskā terapija	Lokālā terapija
++++	~90%	~60%
+++	~70%	~45%
++	~50%	~30%
+	~30%	~15%
+/-	~10%	~5%
-	Nav definēts	Nav definēts

Vērtējums veikts, balstoties uz literatūras datiem un ekspertu viedokli. Terapijas efektivitāti nosaka pēc pacientu daudzuma (%), kam PASI mazināšanās tika konstatēta par >75%. PASI 75 un PASI 90 ir dinamiski raksturlielumi, kas nozīmē, ka noteiktā laikposmā noteikts skaits pacientu sasnieguši 75 vai 90% slimības stāvokļa uzlabošanas. Pēdējo gadu Eiropas valstu un ASV vadlīnijās 75% no PASI 75 tiek uzskatīti par būtisku raksturlielumu zāļu efektivitātes vērtēšanā. Papildus jāņem vērā:

- preparāta drošums un panesība;
- terapijas izmantošanas ērtums un praktiskums no pacienta viedokļa;
- terapijas ordinēšana – ārsta veikti pasākumi (dokumentēšana, izskaidrošana);
- izmaksas.

5.2.1. Lokālā monoterapija

3.tabula. **Lokālo preparātu monoterapijas vērtējums** [208]

Terapija	Efektivitāte	Pierādījumu līmenis LE	Drošums/ panesība terapiju sākot	Drošums/ panesība balstterapijā	Lietojamība pacientam	Lietojamība no speciālista viedokļa
Kortikosteroīdi	++++ 3)	1	+++	+	++	+++
Vitamīna D ₍₃₎ analogi	+++	1	+++	+++	++	+++
Kalcineirīna inhibitori	Nav izvērtēta	4	++	Nav indicēta	++	++
Ditranols	++	2	++	Nav indicēta	+1) -2)	+1) -2)
Tazarotēns	++	2	++	++	++	++
Darvas preparāti	+/-	4	+	Nav indicēta	-	+/-

Vispārējs vērtējums vājš efekts ← → labs efekts
 - +/- + ++ +++ ++++

1) stacionārs
 2) ambulators
 3) potents vai ļoti potents kortikosteroīds, kā arī kombinācijās (ar D vitamīna analogu vai salicilskābi)

5.2.2. Sistēmiskā monoterapija un fototerapija

4.tabula. Sistēmiskās monoterapijas un fototerapijas vērtējums [208]

Terapija		Efektivitāte	Pierādījumu līmenis LE	Drošums/panesība terapiju sākot	Drošums/panesība balstterapijā	Lietojamība pacientam	Lietojamība speciālistam	Izmaksas/ieguvums vērtējums	
Fototerapija	UVB	+++	2	+++	Nav indicēts	+/-	+	++	
	PUVA	+++/+	2	+ ¹⁾ ++ ²⁾	Nav indicēts	-	+/-	++	
Acitretīns ³⁾		+	3	+	+	+	++	+/-	
Bioloģiskie preparāti	Efalizumabs	+	1	++	++	+++	+	+	
	Etanercepts	+ ⁴⁾	1	++	++	+++	+	+	
		++ ⁵⁾							
Infliksimabs	+++/+	1	+	++	+++	+/-	+		
Ustekinumabs		+++/+	1	++		++++			
Ciklosporīns		++/+	1	+	+	+++	++	++	
Fumārskābe		++	2	+	+++	++	+++	+++	
Metotreksāts		++	3	+	+	++	++	+++	
Vispārējais Izvērtējums		vājš efekts - +/-	←-----+-----++-----+++-----++++-----→ labs efekts						
1) Sistēmiska PUVA									
2) Peldes-/krēma PUVA									
3) Sievietēm reproduktīvajā vecumā terapija ar retinoīdiem nav ieteicama									
4) 2x25 mg devā									
5) 2x50 mg devā									

5.3. Bērnu psoriāzes terapija [6, 39, 208]

Psoriāzes terapija bērniem ir viena no aktuālākām problēmām dermatoloģijā, jo, izvēloties ārstēšanu bērniem, jāņem vērā medikamenta drošums, lai sasniegtu noturīgu klīnisku efektu un vienlaikus neietekmētu turpmāko bērna attīstību. Jāuzsver, ka bērni nav „mazi pieaugušie”. Terapijas izvēle cieši saistīta ar slimības smagumu, bojājuma lokalizāciju un pacientu vecumu. Maziem bērniem ārstēšana pilnībā atkarīga no bērnu vecāku piekrišanas. Ar psoriāzi slimiem bērniem ārstēšana jāsāk ar bērnu un vecāku izglītošanu par slimību un tās īpatnībām, jo vecāku piekrišanai ir būtiska nozīme labai terapijas izvēlei bērniem, kā arī bērnu dzīves kvalitātes uzlabošanai. Skolas vecuma bērniem un jauniešiem terapiju izvēlas tā, lai netraucētu bērnu ikdienas aktivitātes, nepiesaistītu citu bērnu uzmanību. Dažiem bērniem nepatīk ādas zvīņošanās, citiem svarīgs ir izskats, kādam traucē stipra nieze.

6. Lokālā terapija

Ar psoriāzi slimiem bērniem, kā arī pieaugušajiem, terapiju izvēlas individuāli, ņemot vērā slimības stadiju, klīnisko formu, norises smagumu, ķermeņa bojājuma plašumu, lokalizāciju, slimības ietekmi uz dzīves kvalitāti, indivīda vecumu, dzimumu, kā arī vērtē slimību veicinošos faktorus, blakusslimības, rēķinoties ar iepriekš lietotās terapijas efektu [39, 40]. Lokālo terapiju par monoterapiju izmanto lokalizētām un vieglām psoriāzes formām. Pacientiem ar plašiem bojājumiem, kā arī smagu formu gadījumā lokālo terapiju kombinē ar sistēmisko terapiju. Uzskata – ja ķermeņa

bojājuma plašums psoriāzes gadījumā >15%, lokālā terapija kā monoterapija nav efektīva, bet pielietojama tikai īslaicīgi [38].

6.1. Epidermas ūdens–lipīdu barjeras traucējumu kontrole

Elļotāju, keratoplastisku līdzekļu lietošanai ir būtiska nozīme ādas kopšanā pacientiem ar psoriāzi, īpaši vieglas formas gadījumā. Tie mazina ādas sausumu, uzlabo ādas aizsargbarjeras funkcijas [34].

- Ādas sabiezējuma gadījumā ziede ir efektīvāka nekā krēms, bet pacientiem (īpaši pusaudžu vecumā) lielākoties tā nav pieņemama taukainības dēļ. Tāpēc ziedes iesaka pirms naktsmiega, bet kosmētiski pieņemamo krēmu, losjonu vai šķīdumu – lietošanai dienā.
- Galvas ādas kopšanai un terapijai lieto salicilskābi, urīnvielu vai darvu saturošus šampūnus [33,35].
- Stipru sabiezējumu gadījumā galvas ādai lieto losjonu, krēmu vai ziedi ar 3% - 5% salicilskābi un/vai sēru, vai urīnvielu 3% - 10% [36].
- Ja uz plaukstām vai pēdām ir sabiezējumi vai plaisas - plaukstām un/vai pēdām lieto krēmu, ziedi ar 3% - 5% salicilskābi un/vai sēru, vai urīnvielu 3% - 10%. Bērniem, lai izvairītos no salicilātu izraisītas intoksikācijas, salicilskābi lieto uzmanīgi; to neordinē vecumā līdz 6 gadiem [39].
- Borskābes piedeva 2% - 3% apmērā darbojas antimikrobiski un antimikotiski, mazinot antigēnisko slodzi. Tomēr bērniem aplikāciju apjoms ieteicams ne vairāk par 1/3 ķermeņa platības.

Balneoterapija (ādas kopšana) ar eļļas - ūdens emulsiju – apmēram 20 minūšu peldes – ieteicama 2 reizes nedēļā. Ūdens procedūras nomierina, kā arī mīkstina un ietauko ādu, mazina zvīņošanos. Stacionārā un remisijas stadijā izmanto sāls peldes ar vārāmo un jūras sāli.

Pacientu izglītošana. Zināšanām par psoriāzes izraisītām pārmaiņām ādā un slimības norises īpatnībām ir būtiska nozīme labas terapijas izvēlē un dzīves kvalitātes uzlabošanā.

6.2. Monoterapija ar lokāliem medikamentiem

6.2.1. Kortikosteroīdi

Ievads.

1952. gadā dažādu ādas slimību ārstēšanai sāka lietot kortizonu saturošu līdzekli hidrokortizona - 11 hidroksiderivātu. 1960.gadā Ziemeļamerikā, vēlāk arī Vācijā jau bija vairāk kā 200 dažādu kortizonu saturošu dermatoloģisku preparātu. Izstrādājot jaunus līdzekļus, jācenšas panākt to metabolizāciju ādā, novēršot sistēmisku efektu. Vienlaikus jāmēģina sasniegt labu terapeitisku efektu ar minimālām blaknēm. Daudzi produkti reģistrēti lokālai lietošanai, lielākoties dažādās galēniskās formās. Tos bieži ordinē nevis atsevišķu ādas slimību vai *psoriasis vulgaris* gadījumā, bet gan vispārēji iekaisīgu, alerģisku un niezošu dermatožu gadījumā.

Darbības mehānisms.

Kortikosteroīdiem piemīt pretiekaisuma, antiproliferatīva, antimikotiska, DNS sintēzi nomācoša, imūnmodulējoša un vazokonstriktīva darbība. Turklāt hormoni nomāc

visas iekaisuma fāzes (alterāciju, eksudāciju, proliferāciju), tāpēc mazinās hiperēmija, infiltrācija, tūska un nieze.

Organisms sintezē kortikosteroīdus no holesterīna. To iedarbība notiek caur nukleāriem receptoriem. Gēnu ekspresijas dēļ daudzu proteīnu aktivitāte šūnā ir pārmainīta. Tas savukārt nomāc iekaisumu, imūnreakcijas, RNS sintēzi un vazokonstrikciju. Šie procesi ietekmē arī terapeitisko efektu *psoriasis vulgaris* gadījumā [43].

Lokāli aplicējot, sistēmiskā absorbcija ir ļoti dažāda. Lipofilitāte sekmē penetrāciju dziļumā un līdz ar to arī absorbciju. Lietojot okluzīvu plastikāta pārsēju, resorbcija var palielināties 5 līdz 10 reizes [41, 43].

Devas.

- Kortikosteroīdi tiek uzskatīti par pirmās kārtas līdzekļiem lokālā terapijā psoriāzes slimniekiem visās vecuma grupās [39].
- Devas un maksimālais terapijas ilgums atkarīgs no izvēlētā preparāta stipruma grupas (to vazokonstrikcijas pakāpes), zāļu formas (losjons, krēms, gels vai ziede), ņemot vērā pacienta vecumu, psoriāzes lokalizāciju.
- Zīdaiņiem un maziem bērniem ir liels ķermeņa virsmas laukums pret masu, tāpēc lielāks blakņu risks un iespējama sistēmiska absorbcija [40, 41].
- Ja iespējams, jāizvairās no augstas potences steroīdu lietošanas bērniem, vai arī jālieto īslaicīgi, kombinējot vai nomainot ar alternatīviem līdzekļiem: darvu, antralīnu, calcipotriolu un lokāliem calcineirīna inhibitoriem.
- Devas, kā arī maksimālais terapijas ilgums atkarīgs no lietotā preparāta. Tādēļ terapijai vajadzētu notikt saskaņā ar aktuālo informāciju nozares literatūrā. Parasti preparātu lieto vienu reizi dienā uz skartiem ādas apvidiem. Ja ādas stāvoklis uzlabojas, ieteicams pagarināt terapijas intervālu vai izmantot alternatīvas iespējas. Tā, piemēram, betametazona dipropionātu aplicē vienu reizi dienā trīs nedēļas. Preparāta lietošanas pārtraukšana notiek pakāpeniski – vienu nedēļu lieto ik pārdienas, nākamajā nedēļā ik pa trim dienām, kam seko preparāta lietošanas atcelšana.

Efektivitāte.

Efektivitāte vērtēta pēc vispārpieņemtiem vadlīniju terapeitiskā vērtējuma pierādījumu līmeņiem. Lokālo kortikosteroīdu terapijas efekts atbilst (**LE 1**).

No 100 pētījumiem par kortikosteroīdu monoterapijas efektivitāti 20 atbilst vadlīniju kritērijiem. No tiem 8 monoterapijas pētījumi ir (**GE A**) [44–51, 208], 11 ir (**GE B**) [52–62, 204, 208] un 1 ir (**GE C**) [63, 204, 208, 212].

5. tabulā apkopoti lokālie kortikosteroīdi, kas reģistrēti Latvijas Republikas Zāļu valsts aģentūrā (LR ZVA), grupēti klasēs atkarā no to vazokonstrikcijas efekta (<http://www.zva.gov.lv>).

5. tabula. LR ZVA reģistrētie lokālie kortikosteroīdi [Darba grupa]

LOKĀLIE KORTIKOSTEROĪDI	
I Klase: viegli	
Hydrocortisone acetat 1%	ziede
Prednisolonum 0,1-0,4%	ziede, krēms
II Klase: vidēji stipri	
Hydrocortisoni butyras 0,1%	krēms, emulsija
Dexamethasonum 0,08%	ziede
Flumetasoni pivalas 0,02%	ziede
Fluocinoloni acetonidum 0,1%	ziede
III Klase: Stipri	
Betamethasoni dipropionas 0,05%	
Betamethasoni valeras 0,1%	krēms, ziede
Diflucortoloni valeras 0,1%	ziede
Fluticasoni propionas 0,05%	krēms, ziede
Halcinonidum 0,1%	krēms, šķīdums
Methylprednisoloni aceponas 0,1%	krēms, ziede, losjons
Mometasoni furoas 0,1	
Triamcinoloni acetoniūm 0,1%	ziede
IV Klase: Ļoti stipri	
Clobetasoli propionas 0,05%	krēms, ziede

- **Monoterapija ar lokāliem stipras klases kortikosteroīdiem.**

Betamethasonum.

10 pētījumos betametazona dipropionāts lietots monoterapijā. Lietojot betametazona dipropionāta 0,05 mg/g ziedi 2 reizes dienā, maksimāls terapijas efekts tika sasniegts 2 – 3 nedēļās, bet izteikta uzlabošanās konstatēta pēc 1 nedēļas [45, 49, 64].

Visi pētījumi apliecināja betametazona efektivitāti - pilnīga izveseļošanās vai izteikta uzlabošanās tika konstatēta 25 – 77,6 % pacientu pēc 2 – 4 nedēļu terapijas [59, 62].

Astoņos pētījumos no desmit par monoterapiju ar betametazona dipropionātu pētīts terapijas efekts, ja ārstēšana ilga 2-4 nedēļas. Viens pētījums analizē terapijas efektu pēc sešu nedēļu ārstēšanas kursa.

Īsākais vērtētais terapijas kurss ildzis tikai vienu nedēļu. Labs terapijas efekts tika panākts, lietojot 0,05 mg/g betametazona dipropionāta ziedi divreiz dienā 2-3 nedēļas. Izteikta klīniska uzlabošanās tika sasniegta jau pēc nedēļas.

Betametazona dipropionāta terapijas efektivitāte ir pierādīta visos pētījumos, turklāt pēc 2 - 3 nedēļu terapijas 25 - 77% pacientu varēja konstatēt, ka ādas bojājumi ir gandrīz vai pilnīgi izzuduši. Divos apjomīgākos pētījumos - katrs vairāk par 300 pacientu (n>300) četru nedēļu ilgā terapijā, aplicējot betametazona dipropionātu divreiz dienā, nozīmīgai pacientu daļai ādas bojājumi gandrīz vai pilnīgi regresēja. Sešos pētījumos bija salīdzināta betametazona dipropionāta terapija ar placebo. Salīdzinot īsto līdzekli ar placebo, 95% ticamības intervāls no 0,032 līdz 1,68 un vidējā lieluma vērtība 1,00 (standartsvērto vidējo starpība) atradās izteikti nozīmīgajā diapazonā, tādējādi pierādot betametazona lokālās terapijas labo efektu. Lietojot devu 1 reizi dienā, pēc četrām nedēļām novēroja izteiktu klīnisku uzlabošanos vai ādas bojājumu pilnīgu regresēšanu 37% pacientu, bet citos pētījumos, lietojot ziedi 2 reizes dienā, terapijas rezultātu izkliedes diapazona apakšdaļā ir 25 -78% [45, 208].

Mometasoni furoas.

Četros pētījumos mometazona furoāta efektivitātes vērtēšana ietvēra datus, kas atbilst vadlīniju kritērijiem [208].

Aplicējot ziedi 1 reizi dienā, konstatēja 75% uzlabošanos 64% pacientu (n=28) [56] un citā pētījumā izteiktu uzlabošanos vai regresu novēroja 77% pacientu (n=127) pēc 3 nedēļu terapijas, aplicējot ziedi 2 reizes dienā [46].

Salīdzināt mometazona efektu ar citiem topiskiem preparātiem nav iespējams, jo nav datu, kas atbilst vadlīniju kritērijiem. Salīdzinot īsto līdzekli ar placebo, 95% ticamības intervāls bija no 0,34 līdz 1,17 un vidējā lieluma vērtība 0,75 atradās nepārprotami nozīmīgajā diapazonā, tādējādi pierādot mometazona furoāta lokālās terapijas labo efektu.

Lietojot ziedi 1 reizi dienā, pēc četrām nedēļām tika konstatēta vismaz 75% ādas bojājumu klīniska uzlabošanās 64% pacientu (n=28). Lietojot divreiz dienā, pēc trim nedēļām šādu klīnisku uzlabošanos ($\geq 75\%$ klīniska uzlabošanās) novēroja tikai 36,3% pacientu (n=193) [58], 68,4% pacientu uzrādīja labu rezultātu, klīniskā uzlabošanās $\geq 50\%$.

Citā pētījumā bija pat 77% pacientu (n=127) kam, lietojot ziedi divreiz dienā trīs nedēļas, novēroja 50% ādas bojājumu klīnisku uzlabošanos.

Balstoties uz esošajiem pētījumiem nevar secināt, vai deva 1 reizi dienā ir efektīvāka par devu 2 reizes dienā. Tāpat trūkst pētījumu, kas salīdzinātu mometazona un citu lokāli lietojamo preparātu efektivitāti, vai arī pieejamie pētījumi neatbilda iekļaušanas kritērijiem vadlīnijās.

Methylprednisoloni aceponas.

Vidēji stipras grupas nehalogēns kortikosteroīds ar augstu lipofilitāti, īpaši piemērots ar psoriāzi slimu bērnu ārstēšanai. Metilprednizolona aceponāta losjons, krēms un ziede reģistrēti terapijai (četrus nedēļu periodā) bērniem visās vecuma grupās. Metilprednizolona aceponāta losjons ir kosmētiski akceptēts. To droši un efektīvi var lietot zīdaiņiem un bērniem vecumā no 2 līdz 48 mēnešiem [41].

Latvijā veikts pētījums ar psoriāzi slimiem bērniem, kurā 30 pacienti $12,25 \pm 2,43$ gadu vecumā ar *psoriasis vulgaris* vidēji smagu formu aplicēja kalcipotriola krēmu no rīta un 0,1% metilprednizolona aceponāta krēmu vakarā 2 nedēļas, bet no 3. līdz 4. nedēļai pacienti turpināja lietot kalcipotriola krēmu no rīta un vakarā nepārdienās, bet pārdienās - kalcipotriola krēmu no rīta un 0,1% metilprednizolona aceponāta krēmu vakarā. Šiem pacientiem vidējais PASI indekss pirms terapijas bija $14,82 \pm 6,0$, pēc 4. nedēļas vidējais PASI indekss mazinājās līdz $3,94 \pm 2,61$; jau pēc 1 nedēļas PASI vidējā vērtība mazinājās par 40,4%. Salīdzinot pirmsterapijas un pēcterapijas rezultātus, pacientiem konstatēta PASI indeksa samazināšanās par 73,4%; izteikta klīniskā uzlabošanās novērota 76,7% pacientu, bet 6,7% tika konstatēta klīniskā izveseļošanās (kopā 83,4%) [6].

- **Monoterapija ar ļoti stipras klases lokāliem kortikosteroīdiem.**

Clobetasolum

6 pētījumos ar klobetazolu efektivitātes vērtēšana ietver datus, kas atbilst vadlīniju kritērijiem [208]. Lietojot 2 reizes dienā 0,05% *clobetasol-17-propionate* 2 – 3 nedēļas, izteikta uzlabošanās tika sasniegta pēc 1 nedēļas [54, 55].

Maksimālo terapijas efektu sasniedza, ja 0,05% *clobetasol-17-propionate* lietoja 2 reizes dienā 2- 3 nedēļas, izteiktu klīnisko uzlabošanos novēroja jau pēc nedēļas.

Salīdzinot īsto līdzekli ar placebo, 95% ticamības intervāls no 0,98 līdz 1,50 un vidējā lieluma vērtība 1,24 (standartsverto vidējo starpība) atradās nepārprotami nozīmīgajā diapazonā, pierādot lokālās terapijas labo efektu.

Iekļautajos pētījumos atšķirās medikamenta lietošanas formas. Ir pētījumi par aplicēšanu ziedes, krēma, losjona, putu vai smidzinātāja veidā. Tikai divi pētījumi tieši salīdzina dažādu lietošanas formu atšķirību (krēma un losjona salīdzinājums) (**GE A**), [208, 214].

- Krēms salīdzinājumā ar losjonu

Salīdzinot *clobetasol-17-propionate* krēma un losjona efektivitāti ar *placebo* (**GE B**, n=222), konstatēja izteiktu klīnisku uzlabošanu vai izveseļošanu pēc četrām nedēļām 77,9% pacientu (lietojot krēmu), 74,5% pacientu (lietojot losjonu) un 15% pacientu (lietojot placebo). Aplūkojot *Global Severity Score*, pretēju tendenci parādījis cits pētījums (**GE A**): par terapeitisku panākumu tika uzskatīti 73,2% pacientu, kas ārstēti ar losjonu, un 75,3% pacientu, kas ārstēti ar krēmu [208].

- Ziede

Lietojot divreiz dienā *clobetasol-17-propionate* ziedi (**GE B**), konstatēja >75% ādas bojājumu regresēšanu 89% pacientu pēc divām nedēļām [208].

- Putas

Lietojot divreiz dienā *clobetasol-17-propionate* putas, pētījumā (**GE B**) 27% pacientu (n=60) tika saniegta izteikta klīniskā uzlabošanās vai pilnīga ādas bojājumu regresēšana pēc divām nedēļām. Izteikti labāka remisija konstatēta pētījumā (**GE A**, n=139), lietojot putas arī divreiz dienā; 68% pacientu bija pat pilnīgs ādas bojājumu zudums vai minimālas atlieku sekas [208].

- Smidzinātājs

Lietojot aerosolu četras nedēļas, 75% pacientu novēroja gandrīz pilnīgu vai pilnīgu ādas bojājumu izzušanu (**GE B**). Vēl vienā pētījumā pēc četrām nedēļām ilgas smidzināšanas 2 reizes dienā konstatēja jūtamu klīnisku uzlabošanu. Gandrīz visi aplūkoti pētījumi paredz lietošanu divreiz dienā neatkarīgi no lietošanas veida. Tādēļ, balstoties uz pierādījumiem, nevar apgalvot, ka deva vienreiz dienā ir efektīvāka par devu divreiz dienā, jo pētījumu skaits ir niecīgs un to efekts nevienmērīgs [208].

- **Stipras darbības (III un IV klase) kortikosteroīdu efektivitātes salīdzinājums.**

Konstatēts tikai viens tiešs, salīdzinošs pētījums (**GE B**). Pētījumā ar 37 pacientiem minimālo (75%) ādas bojājumu mazināšanu konstatēja 89,4% pacientu pēc 2 nedēļu terapijas ar *clobetasolum* (IV klase) 2 reizes dienā, salīdzinot ar 77,8% pacientu, kas ārstējās ar *betamethasonu* (III klase) [59]. Menters u.c. pēc četrām nedēļām ilgas lietošanas atzīmēja klobetazola smidzinātāja pārākumu pār fiksēto betametazona dipropionāta kombināciju ar kalcipotriolu (**GE B**).

Blaknes.

Blakņu risks saistīts ar aplikācijas vietu, aktīvās vielas stiprību, terapijas ilgumu. Terapeitiskā devā lietotiem lokāliem nehalogēniem steroīdiem praktiski netiek konstatētas sistēmiskas vai lokālas blaknes [65]. Tomēr ilgstoša šo preparātu lietošana var izraisīt blaknes: ādas atrofiju, teleangiektāzijas, strijas [14, 32, 66].

Sevišķi jutīga ir sejas āda, dzimumorgānu apvidus un lielās krokas. Šīs vietās var attīstīties ādas atrofija. Lielajās krokās pievienojas superinfekcijas risks, sejas daļā - *rosacea* un kortikosteroīdālās *acne steroīdica* veidošanās. Vidēji jutīgas ir pārējās ķermeņa daļas, izņemot plaukstas, pēdas un galvas mataino daļu. Stipras iedarbības kortikosteroīdu ilgstoša lokāla lietošana var izraisīt atrofiju, kamēr vidēji stipras un vājas iedarbības kortikosteroīdi var tikt lietoti ilgāku laiku.

Galvas matainā daļa, plaukstas un pēdas ir mazjutīgas. Šīs vietas var ārstēt mēnešiem un gadiem ilgi arī ar stipras iedarbības kortikosteroīdiem, neizraisot atrofiju. Jo

stiprākas iedarbības klase, jo lielāks nevēlamu blakņu risks. Lai labāk vērtētu līdzekļa iedarbību un blaknes, astoņiem visbiežāk ordinētiem kortikosteroīdiem tika noteikts S1 terapeitiskais indekss. Plašāka informācija par šo Vācijas Dermatologu asociācijas vadlīniju vietnē www.awmf-online.de „Lokālā dermatoterapija ar glikokortikosteroīdiem – terapeitiskais indekss”.

Iespējamās lokālās kortikosteroīdu blaknes ir dedzināšanas sajūta, nieze, apsārtums, pūslīši, folikulīts, sekundāra infekcija, hipertrihoze, periorāls dermatīts, hipopigmentācija, strijas, ādas atrofija, reepitelizācijas traucējumi. Lietojot kortikosteroīdus ilglaicīgi un lielos ādas apvidos, iespējams sistēmisks un adrenāls nomākums. Ļoti stipras klases lokālos steroīdus lieto ierobežotu laiku īsu kursu veidā 2 – 4 nedēļas.

Ilgstoša lokālo kortikosteroīdu lietošana var izraisīt:

- Lokālas blaknes:
 - 1) atrofija ādā, strijas (visjūtīgākās zonas ir seja, kakls, dzimumorgānu apvidus, iespējamās izsūtuma vietas);
 - 2) telangiektāzijas, depigmentācija;
 - 3) sekundāra infekcija (*kandidoze, streptostafilodermija, papilomas vīrusinfekcija*);
 - 4) steroīdu izraisīta *acne* un *rosacea*.
- Sistēmiskas blaknes:
 - 1) hipotalāma– pituitāri– adrenālās ass depresija;
 - 2) zīdaiņiem, maziem bērniem paaugstināts percutānas absorbcijas risks;
 - 3) augšanas traucējumi (mazinās kaulu minerālvielu blīvums);
 - 4) Kušinga sindroms.
- Tahifilakse.
- Nokļūstot acīs - katarakta, glaukoma (lietojot periorbitāli).

Piesardzība grūtniecības laikā / teratogenitāte laktācijas periodā:

- kortikosteroīdiem nav teratogēna efekta;
- lokālie ļoti stipras darbības kortikosteroīdi var ietekmēt augļa augšanu, ja tos aplicē plašiem laukumiem vai ilgstoši. Grūtniecības beigās ir augļa adrenokortikālas atrofijas risks;
- lokālie kortikosteroīdi izdalās mātes pienā; ja augstas potences steroīdi lietojami ilgstoši, bērna zīdīšana jāpārtrauc. Laktācijas periodā neārstē krūšu apvidu, lai pasargātu zīdaiņi no saskares ar medikamentu.

Absolūtas kontrindikācijas.

- Nav.

Relatīvas kontrindikācijas.

- *Rosacea*, periorāls dermatīts.
- Ādas bakteriālas (*tuberkuloze, sifiliss*), sēnīšu, vīrusu (*herpes simplex, herpes zoster, varicella*) infekcijas.
- Vakcinācijas reakcijas.

Zāļu mijiedarbība.

- Nav.

Praktiskums (ārsts/pacients).

Pieņemami pacientiem. Pacients labi panes lokālu aplicēšanu. Preparātu ilglaicīgas lietošanas gadījumā ārstam jāzina, kad var attīstīties preparātu specifiskās potenciālās

blaknes. Speciāla uzraudzība nav nepieciešama. Speciālu ieteikumu lietošanai nav. Pārdozējot jāpārtrauc kortikosteroīda lietošana, specifiska ārstēšana nav iespējama.

Terapeitiskie ieteikumi.

- Kortikosteroīdi kombinācijā ar citiem sistēmiskās vai lokālās terapijas veidiem īpaši ieteicami vieglas līdz vidēji smagas *psoriasis vulgaris* gadījumā [42].
- Kortikosteroīdu stipruma klasi terapijai izvēlas atkarā no pacientu vecuma un psoriāzes lokalizācijas.
- Vidējas un stipras klases lokālos kortikosteroīdus nelieto uz bojājuma perēkļiem sejas ādā, krokās, kā arī bērniem agrīnā vecumā. Spēcīgas grupas kortikosteroīdus nelieto ilgāk kā 2 nedēļas [43].
- Ērta lietošana no pacienta un ārsta viedokļa.

6. tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Kortikosteroīdi	
Ieteicamā terapijas sākumdeva	1 - 2 reizes dienā
Ieteicamā balstdeva	Pakāpeniska devas mazināšana atkarā no efekta
Gaidāmais efekts	1 - 2 nedēļu laikā
Atbildreakcijas novērtējums	46-56% pacientu, kas ārstēti ar betametazona dipropionātu 2 reizes dienā, būtisku uzlabojumu vai ādas bojājumu samazinājumu novēroja pēc 4 terapijas nedēļām (LE 1)
Nozīmīgas kontrindikācijas	Ādas infekcijas, <i>rosacea</i> , periorālais dermatīts
Nozīmīgas blaknes	Ādas infekcijas, periorālais dermatīts, ādas atrofija, hipertrihoze, strijas
Nozīmīga zāļu mijiedarbība	Nav zināma
Cits	-

6.2.2. Kombinēta terapija ar lokāliem kortikosteroīdiem

Lokālo kortikosteroīdu lietošana kopā ar salicilskābi.

Pētījumā (**GE A**) mometazona fuorāta terapija ar salicilskābi 2 reizes dienā uzlaboja ādas stāvokli 86% pacientu (n=121), salīdzinot ar monoterapijas pētījumu bez salicilskābes 77% pacientu (n=127) [208]. Cits pētījums (**GE A**, n=383) pierādīja salicilskābes augstu efektivitāti; pēc 3 nedēļu terapijas 53% pacientu uzlabojās ādas stāvoklis >75%, salīdzinot ar 36% pacientu, kas terapijā nelietoja salicilskābi. Salicilskābe paaugstina lokālo steroīdterapijas efektu [60, 208, 216, 217].

Kopējais vērtējums.

- Lokāli lietojamie steroīdi uzrāda labu un ļoti labu efektivitāti pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu *psoriasis vulgaris* formu (**LE1**) [53].
- Kortikosteroīdi kombinācijā ar citiem sistēmiskās vai lokālās terapijas veidiem īpaši ieteicami vieglas līdz vidēji smagas *psoriasis vulgaris* gadījumā.
- Salicilskābe paaugstina lokālo steroīdu terapijas efektu.
- Lokālo kortikosteroīdu kombinācija ar D3 vitamīna analogiem uzlabo remisijas ilgumu.
- Kortikosteroīdu lietošana gan no pacienta, gan no speciālista viedokļa ir laba.

6.2.3. D3 vitamīns

Ievads.

1992.gadā tika licencēts pirmais D3 vitamīna analogs *calcipotriolum* (kalcipotriols) (*Psorcutan*®, *Daivonex*®), pēc tam takalcitols (*Curatoderm*®) un dabiskais D3 vitamīns kalcitriols (*Silkis*®) vieglas un vidēji smagas *psoriasis vulgaris* ārstēšanai. Kalcipotriols pieejams krēma un ziedes, arī šķīduma veidā, takalcitols ziedes un losjona (emulsija) veidā, kalcitriols ziedes veidā. 2002.gadā reģistrēts fiksētais kombinētais preparāts *calcipotriolum/betamethasonum* (*Daivobet*®, *Psorcutan*® *Beta*) *psoriasis vulgaris* sākumterapijai [208].

Darbības mehānisms.

D3 vitamīna analogiem ir stimulējoša, imūnmodulējoša un antiproliferatīva darbība. Saistoties ar D vitamīna receptoriem ādā, tie nomāc iekaisuma citokīnu IL-8 producēšanu un ierosina pretiekaisuma citokīnu IL-4, IL-10 veidošanos, sekmē šūnu diferenciāciju, nomāc to proliferāciju, bet neietekmē kalcija metabolismu organismā [38, 66–68].

D3 1,25–dihidroksivitamīna (1,25(OH)₂D₃) un tā sintētisko analogu darbībā starpniekmehānisms ir D vitamīna receptors. Šūnu receptori, kas atrodas savstarpējā mijiedarbībā un ir gandrīz visās ādas šūnās, liganda aktivēti, saistās pie DNS regulējošiem posmiem, ietekmējot gēnu ekspresiju. D3 vitamīna atvasinājumi nomāc iekaisuma citokīnu, piemēram, IL-8 producēšanu, kam ir nozīme psoriātiskā iekaisumā un ierosina pretiekaisuma citokīnu, piemēram, IL-4 un IL-10 veidošanos. Turklāt D3 vitamīna signāltransdukcija interferē ar citiem transkripcijas faktoriem, piemēram, NFAT un NF-κB, kurus uzskata par nozīmīgiem iekaisuma mediatoru pastiprinātā veidošanā *psoriasis vulgaris* gadījumā.

Prepsoriātiskās darbības izpausmi nosaka nomāktā keratinocītu proliferācija un paaugstināts to diferenciācijas līmenis. Attīstās arī imūnmodulējoša ietekme uz T limfocītiem, Langerhansa šūnām un monocītiem.

Psoriāzes slimniekiem kalcipotriola un takalcitola perkutāna resorbcija ir mazāka par 1 %. Pēc venozas ievades kalcipotriola eliminācijas pusperiods ir apmēram četras minūtes [67].

Devas.

Kalcipotriolu krēma, ziedes vai šķīduma veidā lieto uz psoriātiskiem ķermeņa ādas bojājumiem, bet šķīdumu izmanto galvas matainās daļas ārstēšanai.

Kalcipotriola maksimālā deva bērniem līdz 6 gadu vecumam – 25 g nedēļā, 6–12 gadu vecumā – 50 g nedēļā, vecākiem par 12 gadiem – 75 g nedēļā, pieaugušiem – 100 g nedēļā.

Sākumā skartos ādas laukumus pārklāj ar kalcipotriolu plānā kārtā divreiz dienā, pēc tam 1–2 reizes dienā. Ja kalcipotriola krēmu vai ziedi lieto ilgstoši, to nedrīkst ziest vairāk par 15 g dienā un vairāk par 100 g nedēļā, pārklājot ne vairāk kā 30% ķermeņa virsmas. Kalcipotriola dienas deva ir 30 g ziedes uz apmēram 35% ķermeņa virsmas. Ilglaicīgā terapija ar kalcipotriolu ieteicama ar pārtraukumiem veselu gadu, ievērojot iepriekš minētos ierobežojumus. Lietojot takalcitolu ilgstoši – no astoņām nedēļām līdz 18 mēnešiem, to aplicē līdz 3,5 g dienā, pārklājot ne vairāk kā 15% ķermeņa virsmas. Par kalcitriola lietošanu ilgāk par sešām nedēļām trūkst pieredzes. Pirmajās nedēļās papildterapija ar lokāli lietojamiem kortikoīdiem (parasti II un III klases) 1-2 reizes dienā var paātrināt klīnisko efektivitāti. Kalcipotriola un betametazona

dipropionāta fiksēta kombinācija (*Daivobet*®, *Psorcutan*® *Beta*) jāaplicē 1 reizi dienā četras nedēļas [208].

Efektivitāte.

Efektivitāte vērtēta pēc vispārpieņemtiem vadlīniju terapeitiskā vērtējuma pierādījumu līmeņiem. D3 vitamīna analogu terapijas efekts atbilst (**LE 1**) [208, 214, 216].

Monoterapija ar D3 vitamīna analogu vērtēta (**GE A**) 7 pētījumos [48–51, 71–73, 208, 214] un (**GE B**) 3 pētījumos [74–76, 212].

Sešos pētījumos ar kombinēto terapiju rezultāti vērtēti (**GE A**) [49–51, 71–73, 208, 212] un 1 pētījumā (**GE C**) [77, 212].

Kalcipotriola monoterapija bija efektīvāka pieaugušiem nekā ar psoriāzi slimiem bērniem [78]. Maksimālo klīnisko efektivitāti kalcipotriolam vajadzētu sasniegt 6 – 8 ārstēšanas nedēļās, lai gan terapeitisko efektu var konstatēt 2 nedēļu laikā pēc uzsākšanas terapijas.

Pētījumos noskaidrots, ka lokālie D vitamīna analogi ir daudz efektīvāki nekā antrālīns, bet mazāk iedarbīgi nekā stipras darbības kortikosteroīdi un, kombinējot ar stipriem vai ļoti stipriem kortikosteroīdiem, tie ir daudz efektīvāki nekā kalcipotriola monoterapija psoriāzes slimniekiem līdz 18 gadu vecumam [43]. Bērniem ar vidēji smagu psoriāzes formu kombinētā lokālā terapija ar kalcipotriola krēmu un 0,1% metilprednizolona aceponāta krēmu izteiktu klīnisku uzlabošanos novēroja 76,7% un klīnisku izveseļošanos 6,7%, bet kalcipotriola monoterapijas grupā izteiktu klīnisku uzlabošanos konstatēja 33,3% gadījumos [6].

Monoterapija ar D3 vitamīna analogiem deviņos pētījumos novērtēta (**GE B**). Lokālās terapijas veidu vērtēšanā ņemts vērā arī sniegtais ziņojums Kokreina datubāzei (**GE A**).

Monoterapija ar kalcipotriolu vērtēta 13 pētījumos [208, 214]. Lietojot kalcipotriola ziedi 0,05 mg/g 2 reizes dienā, 12 nedēļās tika sasniegts optimāls terapeitisks efekts. Izteikta klīniskā uzlabošanās sākās jau pēc 1 - 2 nedēļām.

Kalcipotriola efektivitāte pierādīta visos pētījumos. Pētījuma (**GE A**) ziņojumā Kokreina datubāzei apzināti 15 salīdzinoši pētījumi ar placebo [208]. 95% ticamības intervāls no 0,83 līdz 1,21, vidējā lieluma rādītājs 1,02 (standartsvērti vidējo starpība), pretstatot *verum* efektivitāti placebo efektivitātei, atradās izteikti nozīmīgajā diapazonā, apliecinot kalcipotriola labo efektivitāti lokālā terapijā.

Kalcipotriola monoterapijas efektivitāte pierādīta arī citos pētījumos. Trijos pētījumos (**GE A**) 33,4-50,7% pacientu, lietojot kalcipotriolu divreiz dienā, ir panākta izteikta uzlabošanās vai regresēšana. Astoņu nedēļu ilga kalcipotriola lietošana paaugstināja efektivitāti par 40,7% (**GE A**) līdz pat 58% (**GE B**), efektivitāte turpināja paaugstināties vēl 12 nedēļā [208].

Kalcipotriola devu 1 un 2 reizes dienā efektivitāte nav tieši salīdzināta nevienā pētījumā, izņemot minēto ziņojumu Kokreina datubāzei (**GE A**). Bez tiešas salīdzināšanas grupas, lietojot 1 reizi dienā (**GE A**), novēroja izteiktu klīnisku uzlabošanos un izteiktu regresēšanu 22,3%, kas ir nozīmīgi mazāk par iepriekš aprakstīto izkliedi 33,4 – 50,7 % ja kalcipotriolu aplicē divreiz dienā ilgāk par četrām nedēļām. Tam apstiprinājums ir atrodams aprakstos par diviem apzinātajiem pētījumiem (**GE A**) ar vidējā lieluma rādītāju 0,19; 95% ticamības intervāls statistiski nozīmīgajā diapazonā no 0,37 līdz 0,02. Deva 2 reizes dienā tātad ir efektīvāka par devu 1 reizi dienā [71,72].

Salīdzinošajā pētījumā (**GE B**) *Calcipotriol vs. Calcitriol* noteica PASI mazinājumu - kalcipotriolam šis indekss bija 6,27 punkti, calcitriolam 5,56.

Kokreina ziņojumā ietverti divu pētījumu dati, pētījumos tieši salīdzināta kalcitriola un kalcipotriola efektivitāte ar vidējā lieluma rādītāju 0,16 (95% ticamības intervāls no 1,83 līdz 1,51). Pētījumos iekļautiem 165 pacientiem nav konstatēts viena vai otra preparāta pārkums [74, 75].

Minētajos ziņojumos Kokreina datubāzei ir aprēķins, kura pamatā ir pētījums (**GE A**) ar lielu pacientu skaitu (n=287) takalcitola efektivitātes salīdzināšanai ar kalcipotriola efektivitāti. Statistiski nozīmīgs ir kalcipotriola pārkums ar vidējā lieluma rādītāju 0,47 (95% ticamības intervāls no 0,21 līdz 0,73). Jāuzskata, ka monoterapija ar kalcipotriolu ir efektīvāka par takalcitolterapiju [70].

Lietojot kalcipotriolu vienreiz dienā ilgāk par četrām nedēļām, 23% pacientu tika sasniegta ievērojama klīniska uzlabošanās vai izveseļošanos, bet takalcitolterapijas gadījumā klīniskais efekts bija tikai apmēram 18% [73].

Cits pētījums (**GE B**) salīdzināja kalcipotriola un takrolīma ziedes efektivitāti pēc 12 nedēļu terapijas, novērojot atbildreakciju uz terapiju 48,6% pacientu, kas lietoja kalcipotriolu [87].

Četros pētījumos, arī secinājumos par deviņos pētījumos ietvertiem datiem Kokreina datubāzei, ir vērtēta kalcipotriola efektivitāte, salīdzinot ar vidēji stipras darbības lokāli lietojamo kortikosteroīdu efektivitāti. Salīdzinot kalcipotriolu ar betametazona dipropionātu, nedaudz efektīvāka ir terapija ar kortikoīdu, kaut gan statistiskais nozīmīgums ir nepietiekams - 0,19 vidējā lieluma rādītājs (standartsvertēto vidējo starpība), ja 95% ticamības intervāls ir no 0,17 līdz 0,55 [76, 77, 208].

Lietojot vidēji stipras darbības kortikoīdus, pēc četrus nedēļu terapijas izteiktu uzlabošanos vai regresēšanu konstatēja par 14,7% vairāk pacientu, nekā ārstējot tikai ar kalcipotriolu. Aplikējot to divreiz dienā, tās pacientu daļas, kam konstatēja uzlabošanos, statistiskais nozīmīgums bija lielāks par 7,7%, tas ir, 22,4% (**GE A**) [78]. Tātad, balstoties uz vadlīnijās iekļautiem pētījumiem, jāuzskata, ka lokālā terapija ar vidēji stipriem kortikoīdiem ir efektīvāka par monoterapiju ar kalcipotriolu [208].

Divos pētījumos salīdzināta kalcipotriola un ditranola efektivitāte. Pētījumā (**GE B**) pēc četrus nedēļu terapijas ar kalcipotriolu izteiktu uzlabošanos vai regresēšanu konstatēja 61% pacientu, kamēr īslaicīgā kontakterapijā ar ditranolu 27%. Sākumā atbildreakcija bija ātrāka kalcipotriolterapijai, to apstiprināja pētījuma dati ar vidēju PASI mazinājumu kalcipotriolam 47,3% un ditranola krēmam 33,9% pēc četrus nedēļu terapijas. Pēc 12 nedēļām ditranolterapijai efekts bija labāks nekā kalcipotriola lietošanai (PASI mazinājums 63,8% ditranolam, 59,8% kalcipotriolam) [74]. Kokreina datubāzei sniegtajā ziņojumā (**GE A**) aprēķiniem izmantoti pieci pētījumi, turklāt ar vidējā lieluma rādītāju 0,01, ja 95% ticamības intervāls ir no 0,71 līdz 0,69, kas nepierāda kalcipotriola augstāku efektivitāti. Jāņem vērā, ka netika diferencēti terapijas veidi ar ditranolu (klasiskais lietojums un īsā kontakterapija) [208].

Piecos pētījumos kalcitriola efektivitātes vērtējums ietver datus, kas atbilst iekļaušanas kritērijiem vadlīnijās. Pētījumā (**GE A**), lietojot kalcitriolu divreiz dienā, pēc sešu nedēļu terapijas novēroja izteiktu klīnisku uzlabošanos vai regresēšanu 52% pacientu. Aplikējot divreiz dienā, tika sasniegta izteikta klīniskā uzlabošanās vai izsitumu regresēšana pēc astoņu nedēļu terapijas (**GE B**), [208].

Kokreina datubāzes pārskata aprēķinos ietverti piecu pētījumu dati, kuros tika salīdzināta kalcitriola efektivitāte ar placebo. Aprēķinos nevarēja sasniegt statistiski ticamu terapijas efektivitātes pārkumu ar vidējā lieluma rādītāju 1,03, ja 95% ticamības intervāls no 2,25 līdz 0,19 [208].

Tā kā pētījumu pieredze liecina par kalcipotriola augstāku efektivitāti salīdzinot ar takalcitolu, turklāt kalcipotriols un kalcitriols ir apmēram līdzvērtīgi efektivitātes ziņā, jāuzskata, ka arī kalcitriols efektivitātes ziņā ir pārāks par takalcitolu.

Tikai vienā pētījumā takalcitola efektivitātes vērtējums ietver datus, kas atbilst iekļaušanas kritērijiem vadlīnijās attiecībā uz monoterapiju [208]. Pētījumā (**GE A**) izteikta klīniska uzlabošanās vai regresēšana konstatēta 18% pacientu pēc četrus nedēļu terapijas un 25% pacientu pēc sešu nedēļu terapijas. Kokreina ziņojumā ietverti triju pētījumu dati, kuros takalcitola efektivitāte ir nozīmīgi pārāka par placebo (95% ticamības intervāls no 1,34 līdz 0,29, vidējā lieluma rādītājs 0,82).

D vitamīna kombinācijas terapija ar citiem lokāliem vai sistēmiskiem ārstēšanas līdzekļiem vērtēta astoņos pētījumos (**GE A**), deviņos pētījumos (**GE B**) un trijos (**GE C**). Lokālās kombinācijas terapijas gadījumā jāšķir fiksētās kombinācijas (dažādas aktīvās vielas vienā preparātā) un atšķirīgu preparātu sekojošās kombinācijas (aktīvās vielas divos dažādos preparātos). D vitamīna analogi ir kombinējami ar lokālu vai sistēmisku terapiju [79, 208, 212, 217].

Kalcipotriola fiksētā kombinācija ar betametazonu, to aplicējot vienreiz vai divreiz dienā, analizēta 12 pētījumos [78]. Lietojot 1 reizi dienā, novēroja jūtamu uzlabošanos vai tīru ādu 45% (**GE B**) – 63,3% (**GE A**) pacientu pēc četrām nedēļām.

Citā pētījumā šādu rezultātu sasniedza 55,5% pacientu pēc astoņu nedēļu terapijas kursa (**GE A**). Ar devu reizi dienā ilgāk par četrām nedēļām tika ārstēts pavisam 1890 pacientu, panākot PASI mazināšanos starp 64,7 un 72% (**GE A**) arī (**GE B**) [208].

Šīs kombinācijas lietošana divreiz dienā ir vērtēta trijos pētījumos, kur ievērojama uzlabošanās vai regresēšana pēc četrus nedēļu terapijas konstatēta 68,0 – 76,1% pacientu (**GE A**) [80,208].

Pēc monoterapijas ar kalcipotriolu 2 reizes dienā klīniska uzlabošanās vai regresēšana tika sasniegta 33 - 51% pacientu, turpretim kalcipotriola un betametazona kombinācija vienreiz dienā deva terapeitisku efektu 55 – 63% pacientu, bet deva divreiz dienā pat 68 – 76%, tā pierādot šīs kombinācijas efektivitātes pārākumu.

Pētījumos (**GE B**) pirmajās četrās terapijas nedēļās arī pierādīts minētās kombinācijas pārākums salīdzinājumā ar kalcipotriola monoterapijas efektu. Kokreina ziņojums (**GE A**) apstiprina šos rezultātus. Divos pētījumos, kuru dati iekļauti secinājumos, konstatēts konkrētās kombinācijas terapijas devas 1 reizi dienā efektivitātes statistiski nozīmīgs pārākums 0,67 (95% ticamības intervāls no 0,36 līdz 0,97), salīdzinot ar kalcipotriola monoterapijas efektivitāti [208]. Šīs kombinācijas terapijas efektivitāte pirmajās četrās nedēļās ir pārāka ne tikai par monoterapiju ar kalcipotriolu, bet arī par monoterapiju ar betametazonu.

2009. gadā pētījumā (**GE B**), sākot terapiju 30 pacientiem, pirmajās četrās terapijas nedēļās arī pierādīja kombinācijas *Betamethason + Calcipotriol* efektivitātes pārākumu par monoterapiju ar betametazonu vai kalcipotriolu (PASI mazināšanās 88,6% pretstatā 66,7% monoterapijai ar kalcipotriolu vai 70,6% terapijai ar betametazonu). Šie rezultāti saskan ar lielo pētījumu rezultātiem, kuros iesaistīts 5481 pacients un kuru pierādījumu pakāpe (**GE A**). Vēl vienā pētījumā šī kombinācija salīdzināta ar stipras iedarbības kortikoīda (*Clobetasol* smidzinātājs) monoterapiju vienā grupā. 75% pacientu, kas saņēma tikai monoterapiju ar klobetazolu, sasniedza *Overall Disease Severity Score* (ODS, 0= izveseļošanās, 4=jūtama uzlabošanās), pacienti kombinācijas grupā tikai par 45% ($p=0,003$) (**GE B**) [214, 217].

Nedaudzos pētījumos aplūkotas divas tradicionālās terapijas shēmas ar fiksētās kombinācijas terapiju pēc četrus nedēļu ierosinošās fāzes. Pirmkārt, nākamajās astoņās nedēļās turpina monoterapiju ar kalcipotriolu 1 vai 2 reizes dienā salīdzinājumā ar fiksētās kombinācijas terapiju 2 reizes nedēļā un monoterapiju ar kalcipotriolu 5

reizes nedēļā līdz 12 nedēļai. Tika konstatēts, ka 12 nedēļā tiem pacientiem, ko turpināja ārstēt ar fiksēto preparātu kombināciju divreiz nedēļā, PASI mazināšanās bija 58,4% pretstatā PASI mazinājumam 44,5% pacientiem, kas ārstēti tikai ar D vitamīnu (**GE A**). Kombinācijas terapijai ar vidēji stipras darbības lokāliem steroīdiem ir nozīme tieši pirmajās 4 nedēļās, jo ir sasniedzams ātrāks terapeitiskais efekts, vienlaikus nomācot iespējamo ādas kairinājumu. Otrkārt, pēc šīm četrām nedēļām, pievienojot ikdienas monoterapijai ar kalcipotriolu vēl fiksēto kombināciju 2 reizes nedēļā (piemēram, nedēļas beigās), efektivitāte ir lielāka, nekā aplicējot tikai kalcipotriolu.

Stipras darbības kortikoīda klobetazola kombinācijas terapija ar kalcipotriolu arī ir efektīvāka nekā monoterapija ar kalcipotriolu (**GE B**). To apstiprina arī Kokreina datubāzes apskats ar 95% ticamības intervālu no 0,18 līdz 1,02 un vidējā lieluma rādītāju 0,60.

Kalcipotriolu var kombinēt ar citiem lokāli lietojamiem preparātiem. Jāņem vērā efektivitātes mazināšanās risks, ja vienlaikus aplicē salicilātus, keratolītiskus vai ditranolu saturošus preparātus. Bez tam, iespējama ādas lokāla kairinājuma efekta paaugstināšanās kombinācijā ar A vitamīna analogiem (tazarotēns).

Pētījumā (**GE B**) konstatētas nozīmīgas pārmaiņas transdermālā ūdens zudumā un *stratum corneum* biezumā, bet ne vizuālos rezultātos. Tas nozīmē, ka ādas redzamo bojājumu ziņā takalcitola kombinācijas terapija ar UV starojumu, lietojot ilgāk par astoņām nedēļām, nav pārāka efektivitātē par UV monoterapiju.

Kombinējot takalcitola terapiju ar ciklosporīnu A, pēc 12 nedēļām pacientiem, kas ikdienas terapijā saņēma takalcitolu, novēroja 50,9% PASI vidēju mazināšanos salīdzinājumā ar 39,1% PASI vidējo mazināšanos tiem pacientiem kas, papildinot ciklosporīna A terapiju, takalcitolu saņēma tikai 3 reizes nedēļā, bet šī atšķirība nebija nozīmīga (**GE B**) [208, 216].

Blaknes.

Kalcipotriola blaknes galvenokārt izpaužas ar lokālu kairinājumu bojājuma vietā vai ap to [49]. Klīniskos pētījumos blaknes tika konstatētas apmēram 25% pacientu, galvenokārt kā neliela nepatīkama sajūta aplicēšanas vietā. Lietojot pieļaujamās nosacījumos, par blaknēm ir informācija vienā ziņojumā no 10 000 aplicēšanām (0,01%). Īpaši blaknes var attīstīties kroku apvidos un sejas daļā. Blaknes ir pārejošas un to ārstēšanai vairumā gadījumu nepieciešama īslaicīga devas mazināšana. Takalcitola gadījumā ādas kairinājums satopams retāk, nekā lietojot kalcipotriolu. Ja preparātus lieto saskaņā ar instrukciju, netiek konstatēti traucējumi kalcija metabolismā. Tikai pārsniedzot maksimāli pieļaujamo devu un lietojot ilgāk par noteikto laiku, lielo devu ietekmē paaugstinās kalcija absorbcija, kaulviela resorbējas un var attīstīties nierakmeņi, kā arī nieru mazspēja. Lietojot kombināciju ar betametazonu, jāņem vērā arī lokālā kortikosteroīda iespējamās blaknes. Nevajadzētu klāt preparātus uz slimības neskartas ādas. Attīstoties ādas kairinājumiem, jāmazina lietošanas biežums, proti, vajadzētu īslaicīgi pārtraukt terapiju. Pastiprinoties ādas kairinājumiem, ārstēšanā var izmantot kādu topisko kortikoīdu.

7. tabula. Lokālo D3 vitamīna analogu terapijas blaknes [208]

Ļoti bieži	–
Bieži	Nieze, dedzinoša sajūta, asas sāpes aplikācijas apvidū, Eritēma

Dažreiz	Dermatīts, alerģisks kontaktdermatīts
Reti	–
Ļoti reti	Pārejoša fotosensitivitāte, pārejoša hipo – un hiperpigmentācija, hiperkalcēmija, hiperkalciūrija, hipersensitivitātes reakcijas

Kombinētā terapija.

Literatūras dati liecina, ka pieaugušiem, kombinējot kalcipotriolu ar lokāliem kortikosteroīdiem, var sasniegt labu rezultātu, jo lokālie kortikosteroīdi aktivē D vitamīna receptorus ādā un palielina jutību pret terapiju, kā arī mazina kalcipotriola kairinājuma efektu, savukārt kalcipotriols mazina kortikosteroīdu blakņu risku [78].

Kopējais vērtējums.

11 pētījumi no 39 par D3 vitamīna un tā analogu efektivitāti *psoriasis vulgaris* gadījumā ietver datus, kas atbilst vadlīniju kritērijiem. Lielākā daļa pētījumu ir par kalcipotriola efektivitāti. Vieglas un vidēji smagas psoriāzes gadījumā 30 – 50% pacientu novēroja būtisku ādas stāvokļa uzlabošanos vai bojājumu mazināšanos dažu nedēļu laikā (**LE 1**).

Sākot terapiju, iespējams uzlabot D3 vitamīna un tā analogu efektivitāti un panesību, lietojot tos kopā ar topiskiem kortikosteroīdiem.

Smagu bojājumu gadījumā topiskā terapija ar D3 vitamīna un tā analogiem kombinācijā ar UV fototerapiju un sistēmisko ciklosporīnu A terapiju uzrādīja sinerģisku efektu. D3 vitamīnam un tā analogiem piemīt laba panesība, un tie ir viegli lietojami. Pārejošs ādas kairinājums var ierobežot to lietošanu, īpaši sejas un jutīgas ādas apvidos [208, 214, 217].

■ Terapeitiskie ieteikumi

- ↑↑ D3 vitamīns un tā analogi ir izvēles preparāti balstterapijā vieglas un vidēji smagas psoriāzes gadījumā. Balstoties uz daudziem pētījumiem ar augstākiem efektivitātes rādītājiem, šie ieteikumi vairāk attiecas uz kalcipotriolu. Takalcitolu ieteic lietot jutīgu ādas apvidu ārstēšanai, piemēram, sejai, jo tam ir mazs kairinājuma efekts.
- ↑↑Terapijas pirmajās nedēļās ieteic lietot D3 vitamīnu un tā analogus kombinācijā ar topiskiem kortikosteroīdiem. Šo preparātu kombinācijai ir labāks terapeitiskais efekts un panesība, salīdzinot ar monoterapiju.
- Vidēji smagas līdz smagas psoriāzes gadījumā tiek ieteikta topisko D3 vitamīna un tā analogu kombinācija ar UV fototerapiju vai sistēmisko terapiju.
- Ilgstoša preparātu lietošana arī var izraisīt pārejošu ādas kairinājumu. Tikai atsevišķos gadījumos pārdozējot, konstatēta hiperkalcēmija. Lietojot kalcipotriola devu, kas ir mazāka par tā maksimāli pieļaujamo 100 g nedēļā, pat pēc 52 nedēļām kalcija līmenis serumā nebija nozīmīgi mainījies.
- Attīstoties ādas kairinājumam, jāmazina lietošanas biežums vai īslaicīgi jāpārtrauc terapija. Parasti pārmaiņas nav lielas un ātri pāriet. Ja nepieciešams, var aplicēt kādu topisko kortikosteroīda preparātu. Ļoti retos hiperkalcēmijas gadījumos terapija jāpārtrauc, pārbaudot kalcija līmeni serumā, līdz tas normalizējas.
- Eksperimentos ar dzīvniekiem D3 vitamīna atvasinājumi nav teratogēniski vai embriotoksiski. Tā kā nav pieredzes par to lietošanu cilvēkiem, drošības

apsvērumu dēļ, tos nevajadzētu lietot. Nav arī zināms, vai substances pāriet mātes pienā. Nedrīkst lietot laktācijas periodā.

Kalcipotriola monoterapija.

Kalcipotriols – D3 1,25 - dihidroksivitamīna D3 analogs – patoģenētiski pamatots psoriāzes lokālās terapijas līdzeklis. Tas sekmē šūnu diferenciaciju, nomāc proliferāciju, tam piemīt pretiekaisuma darbība [38, 66].

Kalcipotriola lietošanas ieteikumi.

- Kalcipotriola ziedi ieteic norobežotai vai mēreni stiprai psoriāzes formai (pieaugušiem ar bojājuma plašumu ne vairāk kā 40% ādas virsmas, bet bērniem – BSA < 30%) [14].
- Kalcipotriolu lieto monoterapijā vai kombinācijā ar lokāliem kortikosteroīdiem, ditranolu, darvu, PUVA vai UVB terapiju, kā arī sistēmisko terapiju (ciklosporīns A, retinoīdi, MTX).
- Kalcipotriolu inaktivē 6% salicilskābe, amonija laktāts un 0,2% hidrokortizona valerāta ziede. Tāpēc šos līdzekļus vienlaikus nekombinē [42, 69, 70].
- Nelietot pirms fototerapijas, jo iespējama savstarpēja efektivitātes mazināšanās. Ja kalcipotriolterapiju kombinē ar UVA terapiju, kalcipotriolu aplicē pēc UVA ekspozīcijas, jo citādi UVA inaktivē to [42].
- Vienlaikus lietojot ar salicilātus saturošiem lokāliem preparātiem, tiek inaktivēti D3 vitamīna analogi.
- Ir jāvairās lietot lokālus kairinošus līdzekļus.
- Ja vienlaikus sistēmiski lieto kalciju vai D3 vitamīnu un aplicē kalcipotriolu, regulāri jākontrolē kalcija līmenis serumā, tāpat lietojot ārstniecības līdzekļus, kas var paaugstināt kalcija līmeni serumā. Tas jādara arī gadījumos, kad tiek lietoti līdzekļi, kas var paaugstināt kalcija līmeni serumā, piemēram, tiazīda grupas diurētiskie preparāti. Mijiedarbība ar citiem zāļu līdzekļiem nav zināma.

8.tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Vitamīns D3 un tā analogi	
Ieteiktie kontroles raksturlielumi	Pievērst uzmanību ādas kairinājumam
Ieteicamā terapijas sākumdeva	Kalcipotriols: 1 - 2 reizes dienā, aplicējot uz bojātās ādas virsmas, pārklājot ne vairāk kā 30% ķermeņa virsmas. Takalcitols: 1 reizi dienā, aplicē uz bojātās ādas virsmas, pārklājot ne vairāk kā 20% ķermeņa virsmas. Kalcitriols: 2 reizes dienā, aplicējot uz bojātās ādas virsmas, pārklājot ne vairāk kā 35% ķermeņa virsmas
Ieteicamā balstdeva	Kalcipotriols: 1 - 2 reizes dienā, aplicējot līdz 100g/nedēļā līdz 12 mēnešiem. Takalcitols: 1 reizi dienā, no 8 nedēļām līdz 18 mēnešiem, pārklājot ne vairāk kā 15% ķermeņa virsmas līdz 3,5 g dienā. Kalcitriols: nepietiekama pieredze par lietošanu ilgāk par 6 nedēļām

Gaidāmais efekts	Pēc 1-2 nedēļu terapijas
Atbildreakcijas novērtējums	Pētījumos pēc 4-6 nedēļām 30-50% pacientu novēroja būtisku ādas stāvokļa uzlabošanos vai bojājumu mazināšanos (LE 1)
Nozīmīgas kontrindikācijas	Kalcija metabolisma slimības, smagas aknu un nieru slimības
Nozīmīgas blaknes	Ādas kairinājums (apsārtums, dedzinoša sajūta, nieze)
Nozīmīga zāļu mijiedarbība	Kalcija līmeni paaugstinoši medikamenti (tiazīda grupas diurētikas), nelietot topiski ar salicilskābes preparātiem (inaktivācija)
Cits	Atrodies UV gaismas ietekmē, iespējama D3 vitamīna analoģu inaktivācija

6.2.4. Kalcipotriols un betametazona dipropionāts

Kopš 2002. gada ir fiksētais kombinētais preparāts *calcipotriolum/betamethasonum* (*daivobet*), kas reģistrēts *psoriasis vulgaris* sākumterapijai, terapijai un ilgstošai terapijai 1 reizi nedēļā, kas droši lietojams līdz pat 52 nedēļām [79, 80].

Fiksēto kombinēto preparātu kalcipotriols/betametazons (*daivobet*) *psoriasis vulgaris* sākumterapijai aplicē 1 reizi dienā (30% BSA) 4 nedēļas katru dienu, 15 g/ dienā, 100 g nedēļā maksimāli. Kopš 2012.gada Latvijā pieejama šī preparāta gela forma. Gela terapeitiskā indikācija ir vieglas līdz mērenas slimības izpausmes ādā un galvas matainās daļas bojājums.

Piesardzība: neieteic bērniem < 18 gadu vecumu; nepiemērots sejas un ieloču apvidiem. Kombinētā preparāta lietošana 1 vai 2 reizes dienā 6 pētījumos vērtēta ar (**GE A**) [49–51, 71–73]. Lietojot 1 reizi dienā, uzrāda labu klīnisko uzlabošanos 55 – 63% pacientu pēc 4 – 8 nedēļām [51, 71–73]. Lietojot 2 reizes dienā, terapeitiskais efekts tiek sasniegts 68 – 76,1% pacientu pēc 4 nedēļu terapijas [49, 50, 71]. Salīdzinot ar kalcipotriola monoterapiju, 33 – 51% pacientu ieguva izteiktu klīnisko uzlabošanos; kombinētā terapija (kalcipotriols ar betametazonu) 1 reizi dienā (terapijas efektivitāte 55 – 63% pacientu) vai 2 reizes dienā (terapijas efektivitāte 68 – 76% pacientu) parāda augstāku efektivitāti. Rezultātus pielīdzina (**GE A**) [208, 214, 217].

Kalcipotriola un stipras darbības lokālo kortikosteroīdu kombinēto terapiju īpaši ieteic ārstēšanās kursa sākumā, panākot ātrāku efektu un mazinot iespējamo ādas kairinājumu.

6.2.5. Lokālie imūnmodulatori

Ievads.

Lokālo kalcineirīna inhibitoru lietošana *psoriasis vulgaris* terapijā pamatota uz klīnisko pētījumu rezultātiem, kuri parāda pimekrolīma efektu ar oklūzijas metodi 1998.gadā [81] un takrolīma efektu 1999.gadā [82]. Latvijā pieejams *pimecrolimusum* (*Elidel*) 1% krēms.

Darbības mehānisms.

Kalcineirīna inhibitori (takrolīms un pimekrolīms), saistot specifisko proteīnu makrofilīnu-12, nomāc citoplazmas enzīma kalcineirīna fosfatāzi un T šūnu aktivāciju, mazinot T šūnu izdalīto citokīnu IL-2, TNF- α , IF- γ izdali, kā arī nomāc

tuklo šūnu aktivāciju [83–85]. Kalcineirīna inhibitoru darbība pielīdzināma II kortikosteroīdu stiprības klases darbībai (skat. 5.tabulu).

Devas un dozēšana.

Parasti pimekrolimu vai takrolimu lieto 1–2 reizes dienā. Sejas ādai terapiju sāk ar 0,03% takrolima ziedi; ja labi panes, var ordinēt 0,1% ziedi.

Lokālos kalcineirīna inhibitorus terapijā lieto līdz simptomu izzušanai. Atopiskā dermatīta gadījumā lokālos imūnmodulatorus lieto par otrās kārtas terapiju bērniem no 2 gadu vecuma un vecākiem (*pimecrolimus* un *tacrolimus* 0,03%) un vecumā no 15 gadiem (*tacrolimus* 0,1%). Preparāti nerada ādas atrofiju (veikti pētījumi), ir efektīvi, droši, pacienti tos labi panes. Izvēlas lietošanai kortikosteroīdu jutīgos ķermeņa apvidos – uz sejas, ādas krokās, anogenitālā apvidū gan pieaugušiem, gan bērniem [39, 86].

Efektivitāte.

Kalcineirīna inhibitoru vērtējums *psoriasis vulgaris* ārstēšanā atbilst (LE 4).

Pastāv uzskats, ka takrolima ziede bez oklūzijas pārsēja nav tik efektīva *psoriasis vulgaris* gadījumā [87]. Tomēr, tā kā kalcineirīna inhibitori var radīt lokālu kairinājumu, ikdienas praksē takrolima ziedi tomēr neieteic lietot zem oklūzijas pārsēja. Dubultaklā, nejaušinātā, kontrolētā pētījumā pacientiem ar ieloču psoriāzes formu pimekrolima krēms (1%) bija ļoti efektīvs. Pēc 8 nedēļu terapijas 71,4% pacientu, kas terapijā lietoja pimekrolimu, atbilda kritērijam: gandrīz nav simptomu/nav simptomu. Salīdzinošā grupā tie bija 20,7% pacientu [86, 212].

Blaknes.

Biežākās blaknes ir dedzinoša sajūta aplikācijas apvidū, sākot terapiju. To biežāk konstatē lietojot takrolimu nekā pimekrolimu.

Tā kā kalcineirīna inhibitori ietekmē lokālo imūnsistēmu, nomācot T šūnu aktivāciju, palielinās ādas vīrusu (HPV un *herpes simplex*) un bakteriālo infekciju (folikulīts) risks. Pētnieciskais dzīvnieku modelis parāda, ka vienlaicīga kalcineirīna inhibitoru lietošana un UV starojuma ekspozīcija paaugstina epiteliālo audzēju risku. Pētījumos ar cilvēkiem šis fakts nav pierādīts. Kalcineirīna inhibitorus nekombinē ar UVB vai PUVA terapiju.

9.tabula. **Būtiskākās blaknes** [208]

Ļoti bieži	Dedzināšanas sajūta, pastiprināta jutība, nieze
Bieži	Pastiprināta siltumjutība, apsārtums, sāpju sajūta, parestēzija
Dažreiz	Ādas sausums, tūska, infekcija
Reti	-
Ļoti reti	-

Absolūtas kontrindikācijas.

- Nav.

Relatīvas kontrindikācijas.

- Ādas infekcijas (*herpes simplex*, folikulīts).
- Imūnnomākuma pacienti.
- Grūtniecība un laktācijas periods.

Zāļu mijiedarbība.

- Nav novērota.

Lietošanas instrukcija.

- Nav specifisku instrukciju lokālo kalcineirīna inhibitoru lietošanai *psoriasis vulgaris* gadījumā. Neieteic lietot oklūziju veidā.

Lietošanas ieteikumi.

- **Pirms terapijas kursa sākšanas**
Nav nepieciešami īpaši pasākumi.
- **Terapijas kursa laikā**
Izvairīšanās no spilgtas gaismas.
- **Pēc terapijas kursa**
Nav nepieciešami īpaši pasākumi.

Praktiskums (ārsts/pacients).

Pacientam lokālo kalcineirīna inhibitoru lietošana nav apgrūtināta. Sākot terapiju, aplicētos apvidos var būt dedzinoša sajūta. Takrolima aplicēšana sejas apvidū var būt kosmētiski nepieņemama ziedes taukainības dēļ.

Kopējais vērtējums.

Kalcineirīna inhibitoru efektivitātes vērtējums *psoriasis vulgaris* ārstēšanā tiek vērtēts (**LE 4**) [204,208, 212]. Medikamentiem ir laba panesība. Tomēr ilglaika pētījumi nav pieejami. Pašreiz pieejamie dati neapstiprina plašu kalcineirīna inhibitoru lietošanu kā pirmās kārtas preparātus.

■ Terapeitiskie ieteikumi.

- → Takrolimu un pimekrolimu, lietojot 1–2 reizes dienā, var izmantot papildterapijā (intervālterapija), ja skarti noteikti ādas apvidi – seja, ādas krokas, anogenitālais apvidus vai arī topisko steroīdu terapijas pārtraukumos *psoriasis vulgaris* gadījumā.
- Jāpievērš uzmanība blakņu riskam, piemēram, dedzinošai sajūtai un kairinājuma sajūtai aplikācijas apvidū.
- Lietošana citos ķermeņa apvidos netiek ieteikta.

10.tabula. Tabulēts kopsavilkums [208]

Kalcineirīna inhibitori	
Ieteicamā terapijas sākumdeva	Pimekrolima krēms: 1- 2 reizes dienā. Takrolima ziede: 1-2 reizes dienā (uz sejas sākt ar 0,03%, vēlāk palielinot uz 0,1%)
Ieteicamā balstdeva	Individualizēta
Gaidāmais efekts	Aptuveni 2 nedēļu laikā
Atbildreakcijas novērtējums	Dati nav pieejami
Nozīmīgas kontrindikācijas	Nelietot grūtniecības vai zīdīšanas periodā klīniskās pieredzes trūkuma dēļ, ādas infekcijas, imūnsupresija
Nozīmīgas blaknes	Dedzināšana, palielināts ādas infekcijas biežums
Nozīmīga zāļu mijiedarbība	Nav zināma
Cits	Nekombinēt ar fototerapiju!

6.2.6. Ditranols

Ievads.

Ditranolu (*1,8-dihydroxy-9-antron*, sinonīmi: antralīns un cignolīns) plaši lieto Eiropā kopš 1980. gada. Latvijā nav reģistrēts.

Ditranols Vācijā pieejams šādās formās: *Psoradexan*, *Psoradexan mite* un *Psoradexan forte* ar 0,5%, 1% vai 2% ditranola, *Psoralon MT* 0,5%, 1%, 2% un 3%, *Micanol* krēms 1% un 3%.

Darbības mehānisms.

Ditranols nomāc šūnu proliferāciju *in vitro* un *in vivo*, kā arī nomāc neitrofilos leukocītus un monocītus [88, 89], bloķē neitrofilo leukocītu migrāciju, mazina limfocītu proliferāciju [90]. Ditranolam piemīt stipra keratinocītu antiproliferatīva darbība [91].

Devas un lietošana.

Ambulatoriem pacientiem iesaka kā momentterapiju vai kontakterapiju:

- īslaicīga kontakterapija (sākumā aplicē uz 10 minūtēm, tad noskalo ar ūdeni, bez ziepēm, lēnām aplikācijas laiku pagarina līdz 30 min);

Stacionārā pacientiem lieto klasisko metodi:

- klasiskā terapija (sāk ar vājāku koncentrāciju, plānā kārtā aplicē uz bojājuma virsmas 2 reizes dienā, no rīta un vakarā). Ziedi nenomazgā! Parasti koncentrāciju dubulto katru trešo dienu atkarībā no ādas kairinājuma.

Antralīnu iesaka lietot uz plašiem psoriāzes bojājuma laukumiem, kas klāti ar biezu zvīņu kārtu. Lai pasargātu no kairinājuma apkārtējo ādu, ap bojājumiem apziež taukainus emolientus. Bērniem iesaka īslaicīgo kontakterapiju, aplicējot katru dienu uz 10–30 min, pakāpeniski palielinot koncentrāciju 1 reizi nedēļā (sāk ar 0,1% – 0,25% līdz pieņemamai augstākai koncentrācijai 2% – 3%). Stacionāra un ambulatoros apstākļos efektīvāk lietot Lasāra pastas veidā [39, 40].

Efektivitāte.

Efektivitāte vērtēta pēc vispārpieņemtiem vadlīniju terapeitiskā vērtējuma pierādījumu līmeņiem. Terapijas efekts atbilst (**LE 2**).

Īslaicīgs kontakterapijas pētījums (**GE A**) demonstrēja PASI vērtības mazināšanos no $8,01 \pm 1,44$ līdz $1,21 \pm 1$ [92].

Arī citā pētījumā (**GE B**) pierādīja īslaicīgās kontakterapijas efektu 27 no 36 pacientiem, kam tika panākta remisija pēc 5 nedēļu terapijas [93].

Blaknes.

Visbiežākā blakne ir eritēma un dedzināšanas sajūta psoriātiskā bojājuma vietā un apkārtējā ādā. Ādas krāsas pārmaiņas ārstētā laukumā un ap to turpinās vismaz 4–6 nedēļas. Iekrāsojas arī mati, nagi un drēbes. Ja lieto pārmērīgi augstā koncentrācijā, nereti ir pūšļi, nekrozes [94–96]. Ditranola izraisītu alerģisko kontaktdermatītu konstatē reti [97].

11. tabula. **Būtiskākās blaknes** [208]

Ļoti bieži	Ādas kairinājums, kas izpaužas ar dedzināšanas sajūtu, niezi
Bieži	Bojājuma vietas un tās apkārtnes iekrāsošanās brūnā krāsā
Dažreiz	Nagu un matu iekrāsošanās brūnā krāsā

Reti	Bojājuma apvidū hipopigmentācija pēc terapijas
Ļoti reti	Alerģisks kontaktdermatīts, nekroze

Absolūtas kontrindikācijas.

- Psoriātiska eritrodermija.
- Pustulozā psoriāze.
- Psoriāzes bojājumi tuvu gļotādām vai konjunktīvai.

Relatīvas kontrindikācijas.

- Lietošana grūtniecēm un bērniem, jo nav pieredzes.

Zāļu mijiedarbība.

- Lietojot lokālā terapijā vienlaikus ar salicilskābi vai urīnvielu, palielinās ditranola krēma efektivitāte.

Lietošanas instrukcija.

- Tā kā piemīt kairinoša ietekme, krēmu klāj ar cimdiem, lai izslēgtu blaknes uz roku ādas. Ditranolu nedrīkst aplicēt sejas ādā ap acīm. Uzmanīgi jāklāj krēms kroku daļās, jo var izraisīt smagu ādas kairinājumu.

Praktiskums (ārsts/pacients).

Aplicēšanu un dozēšanu ierobežo ditranola nestabilitāte (ātri oksidējas), lokālās blaknes, ādas kairinājums, āda un apgērbs iekrāsojas brūnā krāsā.

Kopējais vērtējums.

11 no 63 pētījumiem par ditranola monoterapijas efektivitāti ietver datus, kas atbilst vadlīniju kritērijiem. Pētījumu rezultāti liecina ka, lietojot ditranolu, 30 – 70% pacientu ir pilna remisija (PASI mazināšanās līdz 100%) un 26 – 100% pacientu ir daļēja remisija (PASI mazināšanās 75%) pēc 5 – 8 terapijas nedēļām (**LE 2**) [204, 208]. Terapijas efektivitāte var tikt palielināta, lietojot ditranolu kombinācijā ar kalcipotriola krēmu [98] vai UVB fototerapiju.

Ditranols ir viens no senākajiem topiskajiem medikamentiem psoriāzes ārstēšanai. To joprojām lieto vieglas un mērenas psoriāzes ārstēšanai, kā arī par izvēles preparātu monoterapijai ambulatori un par kombinētās terapijas daļu vidēji smagas psoriāzes ārstēšanai stacionārā. Terapija ir ļoti droša, tomēr tiek novērots ādas kairinājums, dedzinoša sajūta un eritēma, kā arī pārejoša ādas iekrāsošanās brūnā krāsā aplikāciju vietās. Sistēmiskas blaknes netiek konstatētas.

■ Terapeitiskie ieteikumi.

- ↑ Ditranola monoterapiju ieteic lietot ambulatorai sākumterapijai vieglas un mērenas *psoriasis vulgaris* gadījumā.
- → Ieteikumi izmantošanai ambulatori ir nosacīti.
- Praktiskā priekšrocība ir ditranola izmantošana īslaicīgai kontakterapijai. Hospitalizētiem pacientiem ditranolu aplicē 2 reizes dienā bez sekojošas tūlītējas medikamenta noskalošanas.
- Terapiju nepieciešams turpināt 4 – 8 nedēļas. Balstošai un ilglaika terapijai ar ditranolu nav praktiskas nozīmes.
- Smagu *psoriasis vulgaris* formu gadījumā kombinētā terapija ar ditranolu un fototerapiju vai citiem topiskiem preparātiem (D3 vitamīna analogiem) tiek ieteikta, jo tiek uzlabota ārstēšanas efektivitāte.

12. tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Ditranols	
Ieteicamie kontroles raksturlielumi	Iekaisuma intensitāte
Ieteicamā terapijas sākumdeva	Sākt ar 0,5% preparātu ilglaika terapijai vai ar 1% īsas saskares terapijas kursam. Vēlāk koncentrāciju palielina, ja ir laba panesība
Ieteicamā balstdeva	Netiek rekomendēta uzturošajai terapijai
Gaidāmais efekts	2-3 nedēļu laikā
Atbildreakcijas novērtējums	Nozīmīgu uzlabošanos vai ādas bojājumu mazināšanos novēro 30-50% pacientu (LE 2)
Nozīmīgas kontrindikācijas	Akūta, eritrodermiska <i>psoriasis vulgaris</i> forma, pustulāra psoriāze
Nozīmīgas blaknes	Ādas dedzināšana un apsārtums > 10% gadījumu
Nozīmīga zāļu mijiedarbība	-
Cits	-

6.2.7. Darvas preparāti

Ievads.

Darva ir ogļu destilācijas produkts, kas sastāv no vairāk nekā 400 vielām, to vidū benzola, naftalēna un fenola [99]. Lietojot darvu lokāli, tās iedarbības mehānisms nav īsti zināms. Darvu lieto kā prepsoriātisku, antiseptisku un pretniezes līdzekli. Apgrozībā ir 63 gatavās zāļu formas ar akmeņogļu darvas aktīvo vielu, un tās var lietot dažādu indikāciju gadījumā. Akmeņogļu darvu drīkst lietot, rūpīgi apsverot terapeitiskā efekta labumu salīdzinājumā ar kancerogēno risku un ņemot vērā mazāk riskantu alternatīvu terapiju hronisku ekzēmu, atopiskā dermatīta, *psoriasis vulgaris* un *pityriasis simplex capillitii* gadījumā.

Darbības mehānisms.

Darvai piemīt prepsoriātiska, antiseborejiska, pretniezes un keratolītiska darbība. Darvas sastāvdaļas tiek absorbētas perkutāni un, preparātu noņemot no ādas, tās turpina darboties. Šīs daļiņas šķīst taukos, metabolizējas un izdalās renāli. Ir diskusija, vai fenoli un benzpirēni, kas piesaistīti organisma proteīniem, izdaloties var izraisīt karcinomu, piemēram, urīnceļos.

Joprojām darvu lieto psoriāzes gadījumā, sevišķi, lai palielinātu pēc tam aplicējamā UV starojuma efektu. Terapeitiski efektīva UV starojuma deva izraisa vieglu fototoksisku eritēmu. Iedarbības mehānisms nav skaidrs. Tiek diskutēts par darvas antiproliferatīvo un pretiekaisuma darbību.

Devas.

0,5–20% darvu lieto krēma, pastas, ziedes veidā. Darvas preparātus var lietot arī bērniem. Darvu ordinē monoterapijā vai kombinē ar citiem lokāliem preparātiem - kortikosteroīdiem, salicilskābi. Tradicionāli *psoriasis vulgaris* gadījumā darvu lieto ziedes veidā, dažādojot devas. Terapija notiek sakaņā ar tā saukto *Goeckermann* režīmu - darvas līdzekli lieto arīgi no vienas līdz vairākām stundām. Tūlīt pēc aplicēšanas vai pēc darvas noņemšanas seko UVB gaismas terapija.

Efektivitāte.

Efektivitāte vērtēta pēc vispārpieņemtiem vadlīniju terapeitiskā vērtējuma pierādījumu līmeņiem. Darvas preparātu monoterapijas efekts atbilst (**LE 4**).

Četri pētījumi no 19 ietver datus par darvas preparātu efektivitāti *psoriasis vulgaris* gadījumā, kas atbilst vadlīniju kritērijiem. Tikai viens pētījums veikts, lietojot monoterapiju (**LE 4**).

Darvas preparāti klīniskos pētījumos tika lietoti kombinācijā ar fototerapiju. Kombinētās terapijas gadījumā 45–80% pacientu sasniedza PASI mazināšanos līdz 75% pēc 15–20 darvas preparātu aplikācijām. Papildefekts, lietojot darvas preparātus ar UV gaismas terapiju, nav pierādīts. Darvas preparātu pielietošanu būtiski mazina to krāsa un smarža.

Pētījums par monoterapiju ar darvu ir sešu grupu pētījums, bet tikai ar 19 pacientiem. Tas ir vienīgais iekļautais darbs, kurā darvas gels salīdzinājumā ar citiem līdzekļiem bijis visneefektīvākais.

Kokreina ziņojums ietver pētījumu, kurā 18 pacientiem pēc četrām nedēļām novērota vidēji laba klīniska uzlabošanās 48%, apstrādājot ķermeņa vienu pusi ar 5% *Liquor carbonis detergens*, salīdzinājumā ar uzlabošanos par 35%, lietojot pamatvielu. Statistiski darvai nevarēja pierādīt tās nozīmīgu pārkumu (95% ticamības intervāls no 1,15 līdz 0,18, vidējā lieluma vērtība 0,48). Kokreina ziņojumā iegūti arī dati par monoterapiju ar kalcipotriolu salīdzinājumā ar darvas monoterapiju. Kalcipotriols šai aprēķinā bija nozīmīgi pārkāms ($n=42$, 95% ticamības intervāls 1,13 (no 1,60 līdz 0,67)); šo rezultātu dod tikai divi iekļautie pētījumi.

Pētījumu situācija saistībā ar kombinācijas terapiju ir nevienmērīga, patreiz pieejami seši pētījumi. Arī Kokreina ziņojums analizē pētījumus par kombinācijas terapiju ar darvu. Aprakstītajos pētījumos dokumentēta laba efektivitāte fototerapijai ar B ultravioleto starojumu kombinācijā ar darvas lokālu aplicēšanu, lai gan darvas sinerģiskais efekts kā gaismas terapijas papildinājums nav pietiekami pierādīts. Jāņem vērā, ka darvai un UV starojumam piemīt kancerogēns risks. Pētījumā (**GE B**), salīdzinot pretējās ķermeņa puses, abu pušu psoriātiskos bojājumus perēkļos 5% darvas ziedes lietošana divreiz dienā un ziedes aplicēšana ar B ultravioleto starojumu devusi identiskus rezultātus: diviem no 17 pacientiem bojājuma perēkļi mazinājās par 90% pēc 17 (maksimāli 54) dienām un septiņiem no 17 tie mazinājās par 75% pēc 14 (maksimāli 22) dienām.

Pētījumā (**GE B**) salīdzināts 12 hospitalizētu un 13 ambulatori ārstētu pacientu terapijas rezultāts. Pirmie saņēma 5% darvas vazelīnu vienu stundu, pēc nomazgāšanas tika apstaroti sešas reizes nedēļā ar B ultravioleto starojumu, otru apstaroja, vienlaikusi lietojot darvas gelu. Desmit pacientiem no 13 ambulatori ārstētiem pēc apmēram 26 ($\pm 5,9$) procedūrām izzuda slimības izpausmes. Sešiem no 12 stacionārā ārstētiem pacientiem pēc 21 ($\pm 4,4$) procedūras konstatēja pilnīgu ādas klīniskā stāvokļa uzlabošanos. Pēc apstarošanas ar B ultravioleto starojumu abu grupu pacienti vēl saņēma ķermeņa pretējās pusēs A ultravioleto starojumu, līdz izveidojās eritēma. Tas klīnisko efektu nepaaugstināja.

Pētījumā (**GE B**) 25 hospitalizētus pacientus mazās grupās ārstēja ar 5% darvas vazelīnu 5 reizes nedēļā vienā ķermeņa pusē, ar fluocinoīda ziedi pretējā pusē, pētot efektu, ja pamatvielai katru dienu ir sekojusi apstarošana ar B ultravioleto starojumu līdz eritēmas attīstībai. Visu veidu lietojumos pēc 18 – 20 procedūrām izzuda psoriātiskie bojājuma perēkļi. Papildinot darvu vai vazelīnu ar fluocinolonu, tie izzuda ātrāk – pēc 5 - 10 procedūrām.

Pretējo pušu salīdzinājumā (**GE C**) trijās ļoti mazās grupās analizēja B ultravioletā starojuma un darvas gela efektu. Pirmajā grupā tika pētīts liels pret mazu B

ultravioletā starojuma devu efekts kombinācijā ar darvas gelu. Otrajā grupā četriem pacientiem tika salīdzināts terapijas efekts, ārstējot ar mazu B ultravioletā starojuma devu kombinācijā ar darvas gelu un ārstējot ar darvas gelu bez apstarošanas. Trešajā grupā trīs pacienti saņēma pamatvielas gelu bez aktīvās vielas ar apstarošanu. Darvu saturoša gela kombinācijas terapija ar mazu B ultravioleto starojumu uzlaboja PASI par apmēram 81% (72 – 92%), bet eritēmu izraisošo maksimālo devu gadījumā par apmēram 74% (61 – 87%). Otrajā grupā B ultravioletais starojums kombinācijā ar darvas gelu uzlaboja PASI par apmēram 70% (53 – 81%), kamēr darvu saturošs gels viens pats simptomus mazināja par apmēram 48% (43 – 59%). Trešajā grupā, ārstējot ar B ultravioleto starojumu kombinācijā ar darvas gelu, PASI uzlabojās par apmēram 70% (56 – 81%). Pēdējā grupā B ultravioletā starojuma terapija kombinācijā ar pamatvielas gelu uzlaboja klīnisko stāvokli par apmēram 54% (43 – 60%). Vienas grupas pētījumā tika sniegta PASI mazināšanās līdz 72,2% 44 pacientiem ar vidēji smagu un smagu psoriāzi pēc trīsarpus nedēļu terapijas, kombinējot 5% darvu ar UVA/UVB starojumu (**GE C**) [208].

Aktuālākais pētījums salīdzina terapiju ar B šaura spektra ultravioleto starojumu kombinācijā ar *Liquor carbonis detergens* un bez tā pretējās pusēs 12 pacientiem ilgāk par 12 nedēļām (**GE B**). Aplikējot abējādi, terapijas beigās apmēram 92% gadījumu panākta pilnīga vai gandrīz pilnīga ādas bojājumu izzušana. Ātrākas reakcijas nozīmīgs efekts ($p=0,025$), lietojot *Liquor carbonis detergens*, pēc četrām nedēļām neapstiprinājās nevienā no pārējiem vērtējumiem, ko veica ik pēc divām nedēļām.

Kombinācijas terapija ar UVB saskaņā ar Gokermana režīmu indukcijas terapijai tiek vērtēta atšķirīgi (četri pētījumi (**GE B**) un divi pētījumi (**GE C**) [208]).

Kokreina ziņojumā iekļautajā pētījumā salīdzināta 5% darvas, 2% alantoīna un 0,5% hidrokortizona kombinācijas efektivitāte ar 0,05% kalcipotriola efektivitāti, lietojot divreiz dienā. Aplikējot darvas kombināciju, nozīmīgu klīnisku uzlabošanu vai izsitumu izzušanu konstatēja 49,1% no 63 pacientiem, lietojot kalcipotriolu - 72,3% no 69 pacientiem.

Blaknes.

13. tabula. **Būtiskākās blaknes** [208]

Ļoti bieži	Krāsa, smarža
Bieži	Fotosensitivitāte
Dažreiz	-
Reti	-
Ļoti reti	-

Iespējamās arī citas blaknes – folikulīts, lokāls kairinājums. Subjektīvi slimniekam darvas aplicēšana traucē, jo darva nokrāso veļu melni brūnu un darvas preparātiem piemīt specifiska smarža. Eksperimentos ar dzīvniekiem pierādīts darvas kancerogēnais efekts. Šāda sakarība cilvēkiem ir aprakstīta tikai sēklinieku maisiņa plātnīšepitēlija karcinomas gadījumā, nevis lietojot lokāli uz ādas.

Darvas preparātu kombinācija ar UVB gaismas terapiju var izraisīt *dermatitis solaris*.

Lietošanas ieteikumi.

Darvu bieži ordinē, kombinējot ar UVB terapiju (Gokermana režīms), it īpaši *psoriasis vulgaris* pilienvēda klīniskās formas terapijā [42, 98, 208]. Darvas preparāti kontraindicēti grūtniecības un laktācijas periodā.

- **Pirms terapijas kursa sākšanas.**
Nepieciešams informēt pacientu par darvas kancerogēno un fotosensitivizējošo ietekmi.
 - **Terapijas kursa laikā.**
Izvairīties no ilgstošas atrašanās UV ietekmē.
Neaplicēt citas papildus fotosensitivizējošas vielas.
 - **Pēc terapijas kursa.**
Vēlama ādas stāvokļa kontrole atkarā no ārstēto apvidu plašuma un terapijas ilguma.
- **Terapeitiskie ieteikumi**
- ↓↓ Terapijas efektivitāte ar darvas preparātiem nav pierādīta, izmantojot tos gan monoterapijā, gan kombinētā terapijā. Taču ilgā klīniskā prakse apliecinājusi šīs terapijas nozīmi *psoriasis vulgaris* ārstēšanā.
 - Tā kā ir pieejama alternatīvā terapija ar zemāku risku un lielāku praktisko lietojamību, piemēram, bioloģiskie medikamenti, darvas preparātu izmantošana mūsdienās ir sarukusi.
 - Tomēr, ja alternatīvā terapija nav veiksmīga, grūti ārstējamu *psoriasis vulgaris* gadījumos iespējams darvas preparātus lietot kombinācijā ar UV terapiju.
 - Darvas preparātus nelieto akūtam ādas iekaisumam, kā arī pustulozās psoriāzes un eritrodermijas gadījumā [39].

14.tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Darvas preparāti	
Ieteiktie kontroles raksturlielumi	Pēc ilgstošas lietošanas vai uz plašiem ādas laukumiem nepieciešama novērošana, lai izslēgtu ādas karcinomas attīstību
Ieteicamā terapijas sākumdeva	Topiska terapija ar 5-20% ziedi vai gelu 1 reizi dienā
Ieteicamā balstdeva	Nav piemēroti ilgstošai terapijai (līdz 4 nedēļām, DAC 2000)
Gaidāmais efekts	4-8 nedēļu laikā; efektivitāte palielinās, izmantojot kombinācijā ar UV aplikācijām
Atbildreakcijas novērtējums	Pieejami nepietiekoši dati par atbildreakciju uz monoterapiju ar darvas preparātiem (LE 4)
Nozīmīgas kontrindikācijas	Grūtniecība un laktācijas periods
Nozīmīgas blaknes	Ādas iekrāsošana, specifiska smarža, kancerogēnais risks, fototoksiskais efekts (daļēji kā gaidāmais efekts)
Nozīmīga zāļu mijiedarbība	Nav zināms, lietojot topiski
Cits	DAC 2000

6.2.8. Lokālie retinoīdi (tazarotēns)

Ievads.

Tazarotēns reģistrēts kā 0,05% un 0,1% gels vieglas līdz vidēji smagas *psoriasis vulgaris* terapijai Vācijā 1997. gadā. Tas ir 3.paaudzes lokālais retinoīds, FDA to atzinusi lietošanai psoriāzes terapijā 1 reizi dienā pieaugušajiem no 18 gadu vecuma un vecākiem un *acne vulgaris* slimniekiem no 12 gadu vecuma.

Darbības mehānisms.

Tāpat kā citi retinoīdi, tazarotēns atjauno epidermas šūnu normālu diferenciāciju un proliferāciju, kā arī mazina epidermas iekaisumu [39].

Ādā esterāžu darbības dēļ tazarotēns kļūst par aktīvu metabolītu, kas hidrolizē tazarotēnskābi. Tā piesaistās pie nukleāriem retīnskābes receptoriem RAR-β un RAR-γ, iedarbojoties uz epidermālo proliferāciju un diferenciāciju. Antipsoriātiskais efekts nav vēl pilnīgi izpētīts. Terapijas laikā mazinās iekaisuma mediatoru ietekme epidermā un dermā. No vienas puses, tazarotēna efektivitātes pamatā varētu būt iekaisuma nomākšana, no otras, epidermālās proliferācijas samazināšanās.

Tazarotēna sistēmiska absorbēšanās bez okluzīva pārsēja ir mazāka par 1%. Tas uzkrājas taukaudos. Salīdzinot ar etritinātu, tazarotēns ir daudz mazāk lipofils. Tas metabolizējas par sulfoksīdu un citiem polāriem metabolītiem, kas ātri tiek izvadīti no organisma. Eliminācijas pusperiods ir 18 stundas. Eksperimentos ar dzīvniekiem nav konstatēta mutagenitāte vai teratogenitāte.

Devas.

Tazarotēna gelu 0,1% koncentrācijā klāj reizi dienā vakarā plānā kārtā precīzi uz psoriāzes skartiem ādas laukumiem (ne vairāk kā uz 10% ķermeņa virsmas), turklāt kairinošā efekta dēļ jāizvairās uzziest uz veselās ādas un ādas krokām. Lieto vieglas līdz vidēji smagas *psoriasis vulgaris* terapijā; sāk ar vājāku koncentrāciju 0,05%, ja labi panes vai klīniskais efekts nav sasniegts, apmēram pēc 1–2 nedēļām lieto lielāku devu – 0,1%. Izmanto īslaicīgā kontakterapijā (10 – 60 min dienā, tad nomazgā) pārdienās vai reizi nedēļā. Uz iekaisuma vietas gelu klāj nelielā daudzumā reizi vakarā (ne vairāk kā uz 10% ķermeņa virsmas), jo var izraisīt kairinājumu. Gels klīniski ir efektīvs pieaugušiem un bērniem nagu psoriāzes gadījumā.

Efektivitāte.

Efektivitāte vērtēta pēc vispārpieņemtiem vadlīniju terapeitiskā vērtējuma pierādījumu līmeņiem. Terapijas efekts atbilst (**LE 2**).

Seši pētījumi no 9 ietver datus par tazarotēna efektivitāti *psoriasis vulgaris* gadījumā, kas atbilst vadlīniju kritērijiem. Pēc ikdienas terapijas ar 0,1% tazarotēnu apmēram 50% pacientu konstatēja vismaz 50% ādas bojājumu mazināšanos pēc 12 terapijas nedēļām (**LE 2**) [208].

Terapijas efektivitātes uzlabošana un ādas kairinājuma mazināšana iespējama, izmantojot tazarotēnu kombinācijā ar kortikosteroīdiem. Jāizvairās no tazarotēna nokļūšanas uz veselās ādas, kas var izraisīt tās pastiprinātu kairinājumu.

Ziņojums (**GE A**) Kokreina datubāzei par lokāli lietojamām vielām metaanalīzē pierādīja, ka monoterapijas efektivitāte ar tazarotēnu pretstatā placebo ir pārāka un tā ir salīdzināma ar kalcipotriola efektivitāti. Nevar apgalvot, ka deva divreiz dienā ir efektīvāka par devu vienreiz dienā, jo pētījumu skaits ir neliels.

Pētījumā (**GE A**) salīdzināja tazarotēna krēma divu koncentrāciju 0,05% un 0,1% efektivitāti ar placebo. Pēc 12 nedēļām 58,8% pacientu, kas saņēma 0,1% krēmu un

47% pacientu, ko ārstēja ar 0,5% krēmu, konstatēja ādas bojājumu mazināšanos par >50%. Placebo grupā to bija 26,2%. Tazarotēna krēmam 0,1% koncentrācijā bija izteiktāka efektivitāte. Tomēr abu krēmu efektivitātes atšķirība nav statistiski nozīmīga.

Monoterapija ar tazarotēna gelu vērtēta dažādi. Pētījumā (**GE A**) pēc 12 nedēļu terapijas kursa ar 0,1% tazarotēna gelu 80% pacientu konstatēja vismaz 50% vispārēju uzlabošanos, turpretim citā pētījumā (**GE B**) šādu rezultātu sasniedza tikai 35% gadījumu. Vēl vienā pētījumā (**GE B**) pēc tikpat ilgas terapijas, aplicējot vienreiz dienā, tika sasniegts 50 % klīniskais efekts 60% pacientu [208, 214].

Tā kā tazarotēnam ir nevēlama blakne ādas kairinājums, to bieži lieto kombinācijā ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem. Klīniski apmierinoša ir kombinācija ar III klases kortikosteroīdiem, piemēram, mometazona furoātu. Lietojot tazarotēnu vakarā un mometazona furoātu no rīta, atbildreakcija uz terapiju ir augstāka, blakņu apjoms mazinās un remisijas fāze pagarinās.

Vienā pētījumā (**GE B**) ir salīdzinātas dažādas tazarotēna un topisko kortikosteroīdu kombinācijas 12 nedēļu terapijas kursā. Vislabākie ārstēšanās rezultāti sasniegti kombinācijā ar betametazona dipropionāta krēmu (78% pacientu 55% uzlabošanās) un mometazonu (66% pacientu 55% uzlabošanās), turpretim monoterapijā ar 0,1% tazarotēnu tikai 35% pacientu panākta uzlabošanās gandrīz 50%.

Pētījumā (**GE B**) pēc 12 nedēļām, uztriežot vakarā 0,1% tazarotēnu kopā ar 0,1 % mometazonu un vakarā vēlreiz 0,1% tazarotēnu, 83% pacientu bija gandrīz pilnīga ādas bojājumu izzušana.

Citā pētījumā (**GE A**) aprakstīta dažādu kortikosteroīdu grupu efektivitāte kombinācijā ar tazarotēnu. Ādas stāvokļa 50% uzlabošanos konstatēja 81% pacientu, lietojot tazarotēnu kopā ar vājas darbības kortikosteroīdiem, 91% pacientu – ar vidēji stipras darbības kortikosteroīdiem un 95% pacientu – ar stipras darbības kortikosteroīdiem.

Nav pieejamu datu par lokāli lietojamo retinoīdu kombinācijām ar sistēmiskās terapijas līdzekļiem [208].

Blaknes.

Nereti tazarotēna lokāla lietošana izraisa ādas kairinājumu. Tas atkarīgs no devas. Pētījumos bieži raksta par niezi, dedzināšanas sajūtu un apsārtumu aplicēšanas vietā. Par fototoksiskām / fotoalerģiskām reakcijām ziņojumu nav. Lietojot retinoīdus lokāli, to tipiskās perorālās lietošanas blaknes neattīstās. Radioloģiski saskatāmas kaulu pārmaiņas nav pierādītas pat pēc gada ilgas preparāta aplicēšanas. Lai pārliecinātos, ka tazarotēna gela lokāla lietošana ir droša ikdienā, tika veikti pētījumi ar laboratorijas dzīvniekiem gada laikā. Galvenokārt tika konstatēts atgriezenisks ādas kairinājums.

Lietošana grūtniecības laikā kontraindicēta. Žurkām un trušiem pēc perorālas devas bija teratogēnisks un embriotoksisks efekts. Pētījumos par lokālo aplicēšanas veidu dzīvniekiem, auglim embrionālās attīstības laikā konstatētas skeleta pārmaiņas, mazināta masa piedzimstot un laktācijas perioda beigās. Eksperimenti ar dzīvniekiem pierāda, ka tazarotēns un tā aktīvais metabolīts spēj pāriet mātes pienā un šķērsot placentāro barjeru. Pētījumos *in vitro* un *in vivo* ar tazarotēnu nav konstatēta mutagenitāte. Tazarotēnu nevajadzētu lietot vienlaikus ar preparātiem (gan zāļu, gan kosmētiskiem līdzekļiem), kam ir kairinoša un stipru sausumu izraisoša darbība.

Tazarotēna gela pārdozēšana var radīt stipru apsārtumu, zvīņošanos vai ādas lokālu bojājumu. Pārdozējot jāpārtrauc preparāta lietošana, sākot lokālu pretiekaisuma terapiju, piemēram, ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem.

15. tabula. **Būtiskākās blaknes** [208]

Ļoti bieži	Nieze (20–25%), eritēma un kairinājums (10–20%)
Bieži	Dedzinoša sajūta, <i>psoriasis vulgaris</i> norises pasliktināšanās, lobīšanās un sausums (1–3%)
Dažreiz	Lobīšanās, zvīņošana, kairinājuma kontaktdermatīts, dedzināšanas sajūta, sāpes aplikācijas apvidū
Reti	–
Ļoti reti	–

Absolūtas kontrindikācijas.

- Grūtniecība un laktācijas periods.

Relatīvas kontrindikācijas.

- Personas, kas jaunākas par 18 gadiem.
- Neieteic pustulozās psoriāzes, eritrodermijas, izsūtuma, sejas vai galvas matainās daļas psoriāzes gadījumos, jo nav veikti atbilstoši klīniskie pētījumi.
- Nelieto bojājumiem, kas plašāki par 10% ķermeņa virsmas.

Lietošanas ieteikumi.

- **Pirms terapijas kursa sākšanas**

Nav nepieciešami īpaši pasākumi.

- **Terapijas kursa laikā**

Terapijas laikā izvairīties no pārmērīgas atrašanās UV starojuma ietekmē vai, ja nepieciešams, lietot saules aizsargkrēmus.

Tā kā tazarotēns bieži izraisa kairinājumu, to kombinē ar lokāliem kortikosteroīdiem.

- **Pēc terapijas kursa**

Nav nepieciešami īpaši pasākumi.

■ **Terapeitiskie ieteikumi.**

- ↑ Terapija ar tazarotēnu ieteicama vieglas līdz vidēji smagas *psoriasis vulgaris* gadījumā.
- ↑ Tiek ieteikta tazarotēna lietošana vakarā kombinācijā ar kortikosteroīdu aplicēšanu no rīta. Šādas kombinācijas izmantošana palīdz izvairīties no ādas kairinājuma, palielinot terapijas efektivitāti.

16.tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Tazarotēns	
Ieteiktie kontroles raksturlielumi	Pievērst uzmanību kairinājuma reakcijām
Ieteicamā terapijas sākumdeva	Sākt ar 0,05% tazarotēna gelu vakarā 1- 2 nedēļas
Ieteicamā balstdeva	Ja nepieciešams, 1 – 2 nedēļas lieto 0,1% tazarotēna gelu
Gaidāmais efekts	Pēc terapijas 1 – 2 nedēļām
Atbildreakcijas novērtējums	Pētījumos pēc 12 terapijas nedēļām ar 0,1% tazarotēna gelu vairāk nekā pusei (50%) pacientu konstatēja 50% ādas stāvokļa uzlabošanos (LE 2)

Nozīmīgas kontrindikācijas	Grūtniecība un laktācijas periods
Nozīmīgas blaknes	Nieze, dedzināšanas sajūta, eritēma, kairinājums
Nozīmīga citu zāļu mijiedarbība	Nelietot kopā ar citiem preparātiem, kas var izraisīt kairinājumu vai ādas sausumu
Cits	-

7. Fototerapija

Ievads.

Viena no visplašāk un ilgstošāk lietotām psoriāzes terapijas metodēm. Fototerapija ir efektīva, droša un piemērota terapijas metode rūpīgi izvēlētiem pacientiem (arī bērniem) ar stabilu *psoriasis vulgaris*, *guttata* un pustulozu formu un difūzu bojājumu (>15–20%), vai ar lokālu palmoplantāru psoriāzi. UV fototerapiju iedala pēc viļņu garuma - garie UVA 1 (340-- 380 nm) un UVA 2 (315-- 340 nm) un vidējais starojums UVB (plašais spektrs 280-- 320 nm un šaurais spektrs 311 nm) [39, 98, 202].

Psoriāzes terapijā lieto arī *eximer* lāzersistēmu, kas emitē monohromatisko UVB starojumu ar 308 nm. Šī terapija neatšķiras no NB UVB 311 nm un ir pierādīta tās efektivitāte norobežotu bojājumu *psoriasis vulgaris* un *inversa* gadījumā, kā arī galvas matainās daļas psoriāzes terapijā [42, 100, 101, 202, 218].

Darbības mehānisms.

Fototerapijai piemīt imūnnomācoša darbība. UV starojuma fotoni mazina T limfocītu aktivitāti ierosinot apoptozi, turklāt tie mazina Langerhansa šūnu, kā arī citokīnu un adhēzijas molekulu skaitu [43]. *Eximer* lāzers stipri nomāc T šūnu aktivitāti un adhēzijas molekulu pārmaiņas, mazinot proliferācijas indeksu [100, 202].

Devas.

UVB terapiju parasti sāk ar 50 - 80% minimālās eritēmas devas. Sākumdeva pēc ādas tipa parasti ir 0,18 - 0,22 J/cm². Devu pakāpeniski palielina. Apstaro 2 - 5 reizes nedēļā, kursā ir 15 - 25 procedūras. *Psoriasis vulgaris* gadījumā labi panesama un efektīva ir kombinēta UVB terapija, lokāli aplicējot darvu vai kalcipotriolu.

NB UVB 311 nm vairumā gadījumu ordinē 20–25 reizes līdz redzamam klīniskam efektam [39, 202, 218].

Efektivitāte.

NB UVB terapija ir daudz efektīvāka nekā BB UVB. Aptuveni 20 – 25 NB UVB terapijas reizes 2 – 3 reizes nedēļā uzrāda krietnu uzlabošanos [98, 217].

NB UVB 311±2 nm (emisijas avots TL01) lieto arī bērniem un terapijas efektu pielīdzina PUVA terapijai, bet ar krietni zemāku kancerogēno risku [39].

Eximer lāzers var pagarināt remisiju ilgāk nekā citi terapijas veidi, dažos gadījumos pat līdz 2 gadiem, bet to lieto izolētiem ādas bojājumiem [42, 202, 218].

Blaknes.

NB UVB fototerapija apstaro ne tikai psoriāzes bojājumus, bet arī neskartos apkārtējos ādas apvidus, tāpēc to neordinē norobežotiem psoriāzes bojājuma laukumiem. PUVA terapija ierosina fotonovecošanu un citas ādas pārmaiņas, ieskaitot *lentigo*, bet cilvēkiem ar II un III ādas tipu var ierosināt plakanšūnu vēzi un iespējama melanoma [98, 204]. Fotosensibilizējošie preparāti (psoralēns, geroksalēns,

meladinīns u.c.) var ierosināt sliktu dūšu. Šie preparāti kontraindicēti grūtniecības laikā [98, 208]. Īslaicīgas blaknes UVB terapijai parasti ir vieglas - ādas sausums, nieze, herpesvīrusa fotoaktivācija [39].

17.tabula. **Būtiskākās blaknes** [208]

Ļoti bieži	Eritēma, nieze, hiperpigmentācija. Tikai sistēmiski lietotai PUVA: slikta dūša. Tikai lāzerterapijai: pūšļi
Bieži	-
Dažreiz	Pūšļi
Reti	Sistēmiski ordinēta PUVA: skvamozo šūnu karcinoma, bazālo šūnu karcinoma
Ļoti reti	-

Fototerapijas kontraindikācijas.

- Ādas vēzis anamnēzē.
- Fotodermatozes.
- Fotosensibilizējošu medikamentu lietošana.

Fotoķīmijterapijas kontraindikācijas.

- Grūtniecība.
- Bērni līdz 12 gadu vecumam.
- Fotosensitivitāte.
- Smagas sirds, aknu un nieru slimības.
- Ādas vēzis anamnēzē.
- Katarakta.
- Imūnsupresija.

Lietošanas ieteikumi.

- **Pirms terapijas kursa sākšanas**
 - Speciālistam jāveic pilna ādas stāvokļa pārbaude, īpašu uzmanību pievēršot melanocītu dzimumzīmēm (īpaši, ja tās ir displastiskas) un ādas malignitātei.
 - Pacients jābrīdina par iespējamām terapijas blaknēm un ilglaika risku, īpaši saistībā ar pieaugošo ādas vēža risku. Jāpārdomā sauļošanās lietderīgums terapijas laikā. Vēlams pacienta rakstveida piekrišana.
 - Pirms sistēmiskās PUVA sākšanas nepieciešama redzes pārbaude.
- **Terapijas kursa laikā**
 - Pielietotām UV devām jābūt precīzi dokumentētām (J/cm^2 vai mJ/cm^2).
 - Jāveic regulāra eritēmas kontrole devas kāpināšanai.
 - Jādokumentē ar terapiju saistītās atbildreakcijas, nevēlamās blaknes un citi papildu terapeitiskie līdzekļi.
 - Nepieciešama UV aizsargbrīļu lietošana.
 - Ja ķermeņa daļas, kas pastāvīgi ir pakļautas gaismas iedarbībai (seja, kakls, rokas), kā arī dzimumorgānu rajons ir bez bojājumiem, tās jāaizsargā no tiešas gaismas iedarbības.
 - Vajadzības gadījumos jālieto saules iedarbību mazinoši līdzekļi (krēmi, losjoni).

- **Pēc terapijas kursa**
 - Pēc terapijas kursa beigšanas kumulatīvai UV devai un terapijas kursu skaitam jābūt dokumentētiem, kā arī pacientam jābūt pieejamai informācijai par to.
 - Pacienti pēc terapijas ar lielu kumulatīvo UV devu visu turpmāko mūžu ir jāizmeklē, lai izvairītos no malignitātes attīstības.

Kopējais vērtējums.

Divdesmit pieci pētījumi par fototerapiju, 32 par PUVA terapiju un 5 par lāzerterapiju no kopumā pieejamiem 145 pētījumiem par monoterapijas un kombinētās terapijas efektivitāti *psoriasis vulgaris* gadījumā ietver datus, kas atbilst vadlīniju kritērijiem.

Apmēram 1/3 pacientu, kas tika ārstēti ar fototerapijas metodi, 4 – 6 nedēļu laikā konstatēja PASI mazināšanos par vismaz 75%, kā arī bieži tika sasniegta remisija (**LE 2**) [204, 208, 216, 217, 218].

Fototerapiju var uzskatīt par drošu un ļoti efektīvu terapijas veidu vidēji smagas līdz smagas psoriāzes gadījumā. Klīniskais efekts tika novērots jau pirmajās 2 terapijas nedēļās. No nevēlamo blakņu viedokļa eritēma UV pārdozēšanas dēļ uzskatāma par retu. Jāņem vērā iespējamās UV devas kumulatīvās sekas (piemēram, priekšlaicīga ādas novecošana) atkārtotas un ilglaika lietošanas gadījumā. Bez tam kancerogēnais risks saistīts ar sistēmisko PUVA un, iespējams, ar lokālo PUVA un UVB.

Terapijas veikšanai nepieciešami būtiski telpu, finansiālie, laika un cilvēku resursi.

Kombinētā terapija.

- Fototerapija un lokālā terapija.

Divos salīdzinātos pētījumos, kuros pētīta fototerapijas un D3 vitamīna analogu iedarbība, iegūti pretrunīgi rezultāti. Kalcipotriolu aplicē 2 stundas pirms UVB ekspozīcijas, tā pasargājot no eritēmas pacientus ar jutīgu ādu. Savukārt visos pētījumos PUVA terapija kopā ar lokāli aplicētu kalcipotriolu norāda uz jūtamu kombinētās terapijas efektu. Svarīgi, ka kalcipotriolu jāaplicē pēc PUVA ekspozīcijas, jo UVA inaktivē kalcipotriolu [102, 217].

- UVB un darva/ antralīns.

Metode radās 20.gadsimta sākumā un bija viens no efektīvākajiem terapijas veidiem, sasniedzot 100% rezultātu. Gokermana režīma (UVB un darva) un līdzīgi Ingrama režīma (UVB un antralīns) lietošana ir būtiski mazinājusies, jo tās ir laikietilpīgas (8 stundas dienā, 5 dienas nedēļā vairākas nedēļas), ar izteiktu smaku. Darvu kombinācijā ar PUVA nav ieteicams lietot bieži, jo darvai ir fotosensitivizējoša ietekme uz UVA [102, 202].

■ Terapeitiskie ieteikumi

- ↑↑ Fototerapija tiek ieteikta par sākumterapiju vidēji smagas līdz smagas psoriāzes gadījumā.
- Jāapsver specifisko radiācijas veidu izraisītās blaknes. Iespējamais ādas vēža risks PUVA lietošanas gadījumā, salīdzinot ar UVB, ir labāk izpētīts.
- ↓ Palielinoties UV kumulatīvai devai, paaugstinās blakņu biežums ilglaikā, tāpēc fototerapija nav piemērota ilgstoši.
- ↑ Kombinētā terapija ar D3 vitamīnu un tā analogiem tiek ieteikta, jo paaugstina terapijas efektivitāti.
- → Fototerapija bieži tiek kombinēta ar ditranolu un kortikosteroīdiem. Šāda pieeja ir pamatota tikai no klīniskās pieredzes, nevis no zinātnisku datu viedokļa.

- ↑ Lāzerterapiju ieteic izmantot tikai atsevišķi skartiem iekaisuma apvidiem.
- NB UVB ir pirmās kārtas fototerapija bērniem. PUVA terapiju neordinē bērniem. Daudzi autori uzskata, ka bērniem līdz 12 gadu vecumam sistēmiskā PUVA terapija ir kontraindicēta un, ja nepieciešams, ordinē lokālo PUVA [39, 42, 208, 218].

18.tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Fototerapija	
Ieteicamie kontroles raksturlielumi	Regulāra ādas kontrole, kontrolējot UV starojuma eritēmu
Ieteicamā terapijas sākumdeva	Individuāla deva atkarā no ādas tipa: <ul style="list-style-type: none"> • UVB: 70% minimālās eritēmu izraisošas devas. • Sistēmiskā PUVA (fotoķīmijterapija): 75% minimālās fototoksiskās devas. • Peldes/ krēma PUVA: 20-30% minimālās fototoksiskās devas
Ieteicamā balstdeva	Palielināt devu saskaņā ar eritēmas pakāpi
Gaidāmais efekts	Pēc 1-2 terapijas nedēļām
Atbildreakcijas novērtējums	>75% pacientu PASI 75 tiek panākts pēc 4-6 nedēļām (LE 2)
Nozīmīgas kontraindikācijas	Fotodermatozes/ fotosensitīvās slimības, ļaundabīgi ādas veidojumi, imūnnomākums. Tikai PUVA: grūtniecība un laktācijas periods
Nozīmīgas blaknes	Eritēma, nieze, palielināts ļaundabīgu ādas veidojumu risks. Sistēmiskā PUVA: slikta dūša
Nozīmīga zāļu mijiedarbība	Fototoksiskie vai fotoalergiskie medikamenti
Cits	Kombinācijā ar topiskiem līdzekļiem darbojas sinerģiski, PUVA nav kombinējama ar ciklosporīnu A

8. Klimatterapija/balneoterapija

Ievads.

Balneoterapija un klimatterapija saistītas ar noteiktiem ģeogrāfiskiem reģioniem un tur esošām specifiskām vielām. Nozīmīgākā ir Nāves jūra, zemākais punkts uz Zemes - 360 m zem jūras līmeņa, kas satur augstu dabisko minerālvielu koncentrāciju. Caur atmosfēru izkļūst saulesgaisma un caur minerālvielu dūmaku tiek filtrēti šaura spektra UVB. Pētījumos ar sauļošanas un peldi Nāves jūras sāļos pacientiem konstatē psoriāzes uzlabošanas 83%, tikai sauļojoties – uzlabošanās 73%, bet 28% uzlabošanas deva ārstnieciskās peldes Nāves jūras sāļos. Tas liecina, ka saules ekspozīcija ir svarīgs faktors psoriāzes terapijā [42].

Absolūtas kontraindikācijas.

Ģenētisku defektu izraisītas slimības ar palielinātu jutību pret gaismu vai ādas vēža risku, piemēram, *xeroderma pigmentosum*, Kokeina un Blūma sindroms, kā arī fotodermatozes [103, 208].

Kopējais vērtējums.

No 33 vērtētiem pētījumiem trīs atbilda vadlīniju iekļaušanas kritērijiem (**LE 4**). Klīniskā efekta sākums un atbildreakciju rādītāji ļoti variē, tādēļ nav iespējams nodrošināt precīzus izmērāmus rezultātus. Balneoterapija un klimatterapija *psoriasis vulgaris* ārstēšanai tiek veiksmīgi lietotas gadsimtiem ilgi un bieži kopā ar citām ārstēšanas metodēm. Šīs ir ārstēšanas modalitātes, kas attīstījušās ilgstošā laika periodā, bet par ko pieejami tikai agrīni zinātniskie dati. Kombinētas stratēģijas gadījumā, lietojot dabiskos saulpošanas principus, efektivitāte un drošība ir līdzīga tehnoloģiskai fototerapijai, izmantojot mākslīgos starojuma avotus.

■ Terapeitiskie ieteikumi.

- Balneoterapija un klimatterapija ieņem specifisku vietu *psoriasis vulgaris* ilgtermiņa ārstēšanā.
- Var tikt ieteikta psoriāzes slimniekiem.
- Šīs metodes nav indicētas akūtai ārstēšanai vai īslaika terapijai.

19. tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Klimatterapija/balneoterapija	
Pirmoreiz apstiprināta Vācijā	Klīniskā pieredze vairāk kā 200 gadu
Ieteicamie kontroles raksturlielumi	Regulāra ādas pārbaude
Ieteicamā sākuma deva	Ārstēšanas režīms atšķiras atkarā no iestādes/vietas
Ieteicamā balstdeva	Ārstēšanas režīms atšķiras atkarā no iestādes/vietas
Gaidāmais klīniskā efekta sākums	Ļoti variē
Atbildreakcijas rādītāji	Ļoti variē (LE 4)
Svarīgas kontrindikācijas	Izvēlētas atkarā no modalitātes
Svarīgas blaknes	Izvēlētas atkarā no modalitātes
Svarīga zāļu mijiedarbība	Nav
Citi	Balneoterapiju un klimatterapiju bieži kombinē

9. Vispārējā terapija

9.1. Metotreksāts

Ievads.

Folijskābes antagonista metotreksāta (MTX) efektivitāte psoriāzes terapijā pirmoreiz aprakstīta 1951.gadā [104]. MTX primāri lieto smagas, rezistentas infiltratīvi papulozas psoriāzes terapijā, kā arī psoriāzes eritrodermiskās un pustulozās formas gadījumā [105, 205].

Darbības mehānisms.

MTX nomāc dihidrofolātu reduktāzi. Reducētie folāti nepieciešami timidīna un purīna sintēzei, kuru trūkums traucē DNS sintēzi. Inhibitora saistība ar enzīmu ir ļoti cieša. Iedarbība notiek S – fāzes laikā. Ievadīšanas ceļi var būt intravenozi, intramuskulāri vai *per os*. Absorbējas 100% perorāli uzņemtās devas. Farmakokinētikā nozīme ir izvades ceļam caur nierēm un pat neliels to funkcionāls vājums var saistīties ar MTX toksiskumu. Tā kā MTX var saistīties ar plazmas olbaltumiem, tad līdzekļi, kas spēj ietekmēt MTX kā, piemēram, aspirīns var palielināt tā plazmas koncentrāciju.

Devas.

MTX ordinē 1 reizi nedēļā perorāli vai parenterāli. Lai mazinātu toksiskumu, nedēļas devu daļa un ordinē ar 12 stundu intervālu [106].

Perorāla vai parenterāla medikamenta ievadīšana nemaina preparāta efektivitāti un nerada toleranci [107].

Iesaka pakāpenisku nedēļas devas pieaugumu par 2,5 mg no 5 – 7,5 mg /nedēļā līdz terapeitiskā efekta sasniegšanai. Pakāpeniska devas paaugstināšana nepieciešama, lai mazinātu mielosupresiju un nodrošinātu tās agrīnu diagnostiku [106, 202, 204, 213].

Iespējams arī sākt terapiju ar 15 mg un vairāk nedēļā. Maksimālai devai nevajadzētu pārsniegt 22,5 mg nedēļā [187]. Pēc remisijas terapijas uzturošai MTX devai jābūt maksimāli zemai. Atsprūdes fenomens pēc MTX terapijas literatūrā nav aprakstīts. Psoriāzes slimniekiem MTX brīvo dienu papildterapija ar folijskābi 1 – 5 mg dienā mazina gastrointestinālās blaknes bez MTX efektivitātes samazināšanas [105, 108–110].

Metotreksāta lietošanas indikācijas bērniem.

Bērniem MTX ordinē smagas, progresējošas psoriāzes, psoriātiskā artrīta un eritrodermijas, kā arī ģeneralizētas pustulozās psoriāzes gadījumā, ja lokālā un fototerapija ir neefektīva.

Ieteicamā MTX terapeitiskā deva ir 0,2–0,7 mg/kg nedēļā. Ja nav akūta situācija, ordinē pa 1,25 mg līdz 5 mg nedēļā. 1 reizi nedēļā jāveic laboratorisko rādītāju kontrole, lai agrīni noteiktu toksiskumu. MTX pieejams tabletēs pa 2,5 mg, 5 mg; to drīkst drupināt un lietot kopā ar dzērienu (izņemot pienu). Injekciju preparāts – 2,5 mg/ml un 25 mg/ml 2 ml šķīdumā, ko var dot perorāli.

Bērniem terapiju ar MTX ieteic psoriāzes akūtā stadijā vai uzliesmojuma kupēšanai. Turpmāk tiek ordinēta tradicionāla lokāla vai UV starojuma terapija [39, 40].

Efektivitāte.

Efektivitāte vērtēta pēc vispārpieņemtiem vadlīniju terapeitiskā vērtējuma pierādījumu līmeņiem. Terapijas efekts atbilst (**LE 3**).

Pieci pētījumi atbilst iekļaušanas kritērijiem (**LE 3**). Vairums pētījumu par MTX terapiju ir no 1960. – 1970. gadam. Klīniskā pieredze ar MTX ir lielāka nekā mūsdienu prasībām atbilstošā dokumentācija. Pētījumos pacientu skaits, kas sasniedza 90% uzlabošanos 16 nedēļās bija 40 – 62%, bet 75% uzlabošanos sasniedza 60 – 77% pacientu [111, 112, 208].

19% pacientiem ar MTX terapiju psoriāzes bojājumi izzuda, bet pēc MTX lietošanas pārtraukšanas attīstījās recidīvs pēc 3 mēnešiem 47%, pēc 6 un 9 mēnešiem 16%, bet 21% pacientu nerecidivēja pat pēc gada. Iespējams, terapijas turpināšana ar MTX ilgāku laiku varētu uzlabot psoriāzes ārstēšanas efektivitāti [208].

Blaknes.

Blaknes var pastiprināt alkohola lietošana, aptaukošanās, hepatīts. Iedzimtība un diabēts palielina hepatotoksiskuma risku [113, 114, 202,].

Sasniedzot 1,5 g kumulatīvo MTX devu, vēlama aknu biopsija (fibrotisko procesu izslēgšanai) aptuveni katrus divus gadus. Alternatīva aknu biopsijai ir PIIINP noteikšana serumā. Otra iespēja ir aknu scintigrāfija fibrozes noteikšanai. Mielosupresija, akūta pneimonija, alveolīts un plaušu fibroze var būt letālas. Mielosupresija atkārtoti aprakstīta, īpaši nieru slimniekiem. Pacienti jābūt informētiem par agrīniem plaušu komplikāciju simptomiem, kas sekmētu savlaicīgu to diagnostiku. Hipoalbuminēmija un mazināta nieru funkcija palielina blakņu risku [115].

Pētījumos ar MTX konstatēta mazāka malignitātes tendence terapijas laikā, kā prognozēts. Palielināts oportūnisku infekciju risks nav konstatēts. Leikocītu un trombocītu mazināšanās var būt 7–10 dienas pēc devas saņemšanas. MTX jāpārtrauc smagas leukopēnijas, caurejas, čūlaina stomatīta, nefrotoksiskuma un pulmonāra toksiskuma gadījumā. Hemoglobīna pieaugumu eritrocītos saista ar megaloblastiskas anēmijas attīstību [196]. Folijskābes ordinēšana 5 mg dienā palīdz mazināt MTX blaknes.

Bērniem blaknes ir daudz retāk un nav tik smagas kā pieaugušiem, iespējams tāpēc, ka bērniem ir relatīvi maz blakusslimību un blakus medikamentu lietošanas [39].

20. tabula. **Būtiskākās blaknes** [208]

Ļoti bieži	Matu izkrišana (atgriezeniska)
Bieži	Slikta dūša, nogurums, vemšana, paaugstināts transamināzes līmenis serumā
Retāk	Drudzis, galvassāpes, depresija, infekcija
Reti	Kaulu smadzeņu nomākums ar leukopēniju, trombocitopēnija, agranulocitoze, pancitopēnija, hepatotoksiskums: aknu fibroze un ciroze, kuņģa un zarnu trakta čūlas, nefrotoksiskums
Ļoti reti	Intersticiāla pneimonija, alveolīts

Absolūtas kontrindikācijas [208].

- Plānota grūtniecība (gan vīriešiem, gan sievietēm).
- Grūtniecība un zīdīšana.
- Nedrošas kontracepcijas metodes.
- Narkomānija.
- Alkoholisms.
- Zināma pastiprināta jutība pret aktīvo vielu MTX (piemēram, plaušu toksiskums).
- Kaulu smadzeņu disfunkcija.
- Smaga aknu slimība.
- Smagas infekcijas.
- Imūndeficīts.
- Aktīva peptiska čūla.
- Hematoloģiskas pārmaiņas (leukopēnija, trombocitopēnija, anēmija).
- Nieru mazspēja.

Relatīvas kontrindikācijas [208].

- Nieru funkciju traucējumi.
- Aknu funkciju traucējumi.
- Arsēna lietošana anamnēzē.
- Hroniska sirds funkcionāla mazspēja.
- Aptaukošanās.
- Liels vecums.
- Cukura diabēts.
- Hepatīts anamnēzē.
- Pacienta nelīdzestība.
- Efekta trūkums iepriekšējā terapijā.
- Ulcerozs kolīts.
- Caureja.

- Nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu lietošana.
- Gastrīts.

Zāļu mijiedarbība.

Antibakteriālie līdzekļi var iespaidot zarnu mikrofloru un MTX uzsūkšanos. Folijskābe spēj mazināt MTX efektivitāti. Jāpievērš uzmanība, ja lieto potenciāli hepatotoksiskas vielas un alkoholu, tāpat arī dzīvas vaceīnas.

Folijskābe paaugstina MTX panesību un mazina pancitopēnijas risku, sliktu dūšu, karocītisko anēmiju, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos [109].

21. tabula. Zāļu mijiedarbība [208]

Mehānisms	Zāles
Mazināta MTX izdalīšanās caur nierēm	Ciklosporīns A Salicilāti Sulfonamīdi Probenecīds Penicilīns Kolhicīns NSPIL (naproksēns, ibuprofēns)
Palielināts kaulu smadzeņu un kuņģa un zarnu trakta toksiskums	Etanols Kotrimoksazols Pirimetamīns Hloramfenikols Sulfonamīdi Prostaglandīnu sintēzes inhibitori Citostatiskās vielas
MTX aizstāšana plazmas proteīnu savienojumā	Prostaglandīnu sintēzes inhibitori Probenecīds Barbiturāti Fenitoīns Retinoīdi Sulfonamīdi Sulfonilurīnviela Tetraciklīni Kotrimoksazols Hloramfenikols
MTX intracelulāra uzkrāšanās Hepatotoksiskums	Dipiridamols Retinoīdi Etanols Leflunomīds

Lietošanas instrukcija.

- Sievietēm terapiju sāk tieši pēc menstruācijām. Rūpīga kontracepcija sievietēm un vīriešiem.

Lietošanas ieteikumi.

- **Sijājoša diagnostika pirms ārstēšanas.**

Anamnēze - Alkohola lietotāju izslēgšana.

Fizikālā izmeklēšana

Aknu sonogrāfija, ja ir pozitīva anamnēze un fizikālā atrade.

Ādas pazīmju konstatēšana, kas liecina par hronisku aknu slimību.

Laboratorisko rādītāju kontrole

Ieteicama PIIINP noteikšana serumā (*skat.22. tabulu*)

Attēldiagnostika - Krūškurvja rentgenoskopija.

Citi - Informācija par lietošanu un iespējamo blakņu agrīnajiem simptomiem.

- **Ārstēšanas laikā.**
 - Drošas kontracepcijas metodes (gan vīriešiem, gan sievietēm).
 - Laboratorisko rādītāju kontrole (*skat. 22. tabulu*).
 - Palielinot devu un pieaugot augstākas MTX koncentrācijas riskam (dehidratācija, mazināta nieru funkcija, jauni medikamenti), biežāk jāveic pārbaude.
 - Ik pēc 3 mēnešiem ieteicama PIIINP noteikšana serumā.
 - Aknu biopsija: ja kumulatīvā deva pārsniedz 1,5 g vai ir aizdomas par aknu bojājumu, jākonsultējas ar hepatologu, lai vērtētu aknu biopsijas nepieciešamību.
 - Krūškurvja rentgenoskopija, ja ir sūdzības, piemēram, drudzis, klepus, dispnoja un cianoze; jāizslēdz MTX pneimonīts.
 - Vispārēja toksiskuma mazināšanai var lietot folijskābi – 5 mg dienā tajās dienās, kad netiek lietots MTX.
 - Rūpīga kumulatīvās devas reģistrācija.
- **Pēc ārstēšanas.**
 - Drošas kontracepcijas metodes vismaz trīs mēnešus pēc ārstēšanās gan vīriešiem, gan sievietēm [107, 116–118, 202].

22. tabula. **Laboratorisko rādītāju kontrole** [208]

Diagnostika	Pirms	1. mēnesis 1reizi nedēļā	2.–3. mēnesis katru 2. nedēļu	Pēc 4. mēneša ik 2.– 3. mēnesi
Vispārēja asins analīze *	x	x	x	X
Aknu testi **	x	x	x	X
Kreatinīns /urīnviela	x	x	x	X
Urīna sedimenta analīze	x	x	x	X
Grūtniecības tests	x			
Aknu USG ***	x			
Krūškurvja Rtg	x			
VH B, C seroloģija	x			
PIINP	x			

* Hb, Hct, eritrocīti, leikocīti, asins formula, trombocīti.

** ALAT, ASAT, AP, GGT, albumīns, bilirubīns, ZBL.

*** Aknu biopsija jāveic riska grupā sonogrāfijas vietā.

Pārdozēšana.

Kumulatīvā deva jādokumentē. Ja ir pārdozēšana, jāordinē folijskābe pa 20 mg jebkurā ievadīšanas variantā. Periodam starp MTX ordinēšanu un folijskābes lietošanu jābūt maksimāli īsam (vislabāk 4 stundas). MTX un seruma koncentrācija nosakāma uzreiz, tad pēc 12 un 24 stundām. Hidratācija un alkalizācija urīnā var aizkavēt MTX un tā metabolītu precipitāciju nierēs. Jāturpina cieša toksiskās darbības kontrole, īpaši hematoloģiskās blaknes.

Praktiskums (ārsts/pacients).

Terapijas laikā ar MTX jābūt regulārām konsultācijām un pacienta izmeklēšanai, sevišķi terapijas sākumposmā. Aknu biopsija ir sarežģīta un invazīva metode. Pacientiem jābūt informētiem par agrīniem blakņu simptomiem. Ja tie attīstās, tie jākonstatē precīzi. Ja MTX panesība ir laba, pēc pirmajiem trim mēnešiem terapija ir relatīvi viegla gan pacientiem, gan ārstiem.

Kombināciju terapija.

Ārstēšanas efektu var uzlabot, lietojot kombinētu MTX un UVB terapiju. 93% pacientu, kombinējot MTX/PUVA, ieguva pilnīgu remisiju 5-7 nedēļu laikā [119]. Iespējamās blaknes ir pieaugošs fototoksiskums.

Kopējais vērtējums.

Vienpadsmit pētījumos vērtēta MTX monoterapijas efektivitāte pacientiem ar *psoriasis vulgaris*, bet tikai trīs pētījumi atbilda vadlīniju iekļaušanas kritērijiem. Pēc 16 nedēļu ārstēšanas ar MTX apmēram 60–70% pacientu PASI mazinājās > 75% (**LE 3**) [198, 203, 208].

Klīniskā pieredze par MTX efektivitāti un drošību psoriāzes ārstēšanā ir lielāka nekā dokumentēts. Klīniskā pieredze ar MTX pierādījusi ka, lietojot ilgstošā ārstēšanas režīmā terapijas efektivitāte palielinās, tāpēc ir efektīva ilglaika ārstēšanas iespēja.

Klīnisko lietošanu ierobežo smagas zāļu izraisītas blaknes, galvenokārt hepatotoksiskums, nefrotoksiskums, kaulu smadzeņu nomākums, čūlas kuņģa un zarnu traktā un ļoti retas, bet smagas idiosinkrātiskās reakcijas [188]. Precīzi izvēloties pacientus, rūpīgi tos informējot, stingri novērojot, lietojot mazāko efektīvo devu (22,5 mg nedēļā) un papildus uzņemot folijskābi, var sasniegt pieņemamu drošības veidu, lietojot MTX terapiju [189].

No visiem sistēmiskiem preparātiem MTX ir mazākās medikamentu izmaksas dienā.

■ Terapeitiskie ieteikumi

- MTX ir efektīvs vidēji smagas un smagas psoriāzes ārstēšanā; tā lietošanu ierobežo kontrindikācijas, un ārstēšanās laikā nepieciešama kontrole.
- MTX tā lēnā darbības sākuma dēļ vairāk vēlams ilglaika ārstēšanai nekā īslaika sākumterapijai.

23. tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Metotreksāts	
Ieteicamie kontrolējamie raksturlielumi	Asinsaina (Hb, Hct, diferencēts leikocītu skaits, trombocīti), nieru funkcijas (seruma kreatinīns, urīnviela, urīna sediments), aknu raudzes (sērums transamināzes), PIIINP
Ieteicamā sākumdeva	5–15 mg/nedēļā
Ieteicamā balstdeva	5–22,5 mg/nedēļā atkarā no efekta
Gaidāmais klīniskā efekta sākums	Pēc 4–8 nedēļām
Atbildreakcijas novērtējums	PASI 75 apmēram 60% pacientu indukcijas fāzes beigās pēc 16 nedēļām (LE 3)
Svarīgas kontrindikācijas	<i>Skat. „Blaknes”</i>
Svarīgas blaknes	Aknu fibroze/ciroze, pneimonija/alveolīts, kaulu smadzeņu darbības nomākums, nieru bojājums, alopecija (atgriezeniska), slikta dūša,

	vemšana, paaugstinātas transamināzes, infekcija, gastrointestinālas čūlas
Svarīga medikamentu mijiedarbība	<i>Skat.21.tabulu</i>
Citi	Pastāvīga izvairīšanās no alkohola, plaušu rentgenoskopija pirms ārstēšanās

9.2. Retinoīdi

Ievads.

A vitamīna derivāti tiek lietoti psoriāzes terapijā kopš 20.gadsimta 70.gadiem. Ir publicēti pētījumi par etretinātu (tigazonu), *acitretinum* (*neotigason*) un izotretinoīnu (roakutānu). Izotretinoīns nav apstiprināts psoriāzes terapijā, jo ir mazefektīvāks kā etretināts [120]. Terapijai ar acitretīnu, šķiet, ir mazāk blakņu nekā etretināta gadījumā. Latvijā reģistrēts acitretīns.

Darbības mehānisms.

Retinoīdi aktivē receptorus, kas pieder pie steroīdreceptoru saimes. Receptora un retinoīda komplekss piesaistās speciālā pozīcijā un modulē gēnu ekspresiju. A vitamīna derivātiem piemīt antiproliferatīva un imūnmodulējoša darbība. Ādā acitretīns ietekmē keratinocītu mitotisko aktivitāti un diferenciāciju, kā arī palēnina intraepidermālo neitrofilo granulocītu migrāciju. Pēc perorālas lietošanas 36 – 95% acitretīna absorbējas tievajās zarnās. Acitretīns piesaistās pie albumīniem. Tā kā tas ir vairāk lipofils nekā etretināts, tā pusizdales laiks ir 2 dienas.

Devas.

Sākumdeva ir 0,3–0,5 mg/kg/dienā 3–4 nedēļas. Turpmāk devu piemēro pēc individuālas reakcijas. Deva parasti variē 0,5–0,8 mg/kg dienā, un maksimāla deva ir 1mg/kg dienā. Ar optimālu devu pacientam ir viegli sausas lūpas [121].

Terapijas ilgums saistīts ar panesību un terapijas rezultātu.

Retinoīdu lietošana bērniem.

Bērniem retinoīdus lieto uzturošā terapijā ģeneralizētas pustulozās psoriāzes gadījumā vai ilgstošā terapijā pusaudzīem ar psoriāzes pustulozu formu, eritrodermiju vai smagu *psoriasis vulgaris* formu monoterapijā, vai kombinējot ar lokāliem preparātiem un NB UVB fototerapiju. Sākotnējā un uzturošā acitretīna deva bērniem ir no 0,25–0,6 mg/kg līdz 1 mg/kg dienā. Bērniem ir labāka panesība pret perorālo retinoīdu nekā pieaugušiem [10, 39, 40, 208].

Efektivitāte.

Efektivitāte vērtēta pēc vispārpieņemtiem vadlīniju terapeitiskā vērtējuma pierādījumu līmeņiem. Terapijas efekts atbilst (**LE 3**).

Septiņi pētījumi atbilst vadlīniju kritērijiem, kas nodrošina (**LE 3**) [208]. Ārstējot 127 pacientus ar acitretīnu 12 nedēļas, sasniedza PASI mazināšanos vidēji par 75,8%. Pilnīgu remisiju sasniedza 11% pacientu [122, 208].

Nekonstatēja uzlabošanos, lietojot acitretīnu 8 nedēļu dubultaklā pētījumā ar 10 un 25 mg dienā bet, lietojot devā 50 un 75 mg dienā, 25% pacientu tika konstatēta ādas izsitumu mazināšanās vismaz par 75% [123]. Pētījums parāda devatkarīgu ādas izsitumu mazināšanos. Pieaugošs toksiskums līdz ar devu palielinājumu saistās arī ar nepieciešamību pārtraukt terapiju.

Blaknes.

Acitretīns efektīvās devās parasti saistīts ar dažādām blaknēm, kas ir atgriezeniskas, izņemot hiperostozi.

24. tabula. **Būtiskākās blaknes** [208]

Ļoti bieži	A vitamīna toksiciskums (kseroze, heilīts)
Bieži	Konjunktīvas iekaisums (uzmanību, lietojot kontaktlēcas), matu izkrišana, fotosensitivitāte
Retāk	Muskuļu, locītavu un kaulu sāpes
Reti	Gastrointestinālas sūdzības, hepatīts, dzelte, kaulu pārmaiņas ilglaika ārstēšanās laikā
Ļoti reti	<i>Pseudotumor cerebri</i>

25. tabula. **Izvairīšanās no blaknēm** [208]

Blaknes	Pasākumi
Ādas un gļotādu sausums	Lubrikācija (ieskaitot deguna gļotādu), acu pilieni, nelietot kontaktlēcas
Difūza alopēcija	Informēt pacientus par atgriezenisko iedarbību
Jūtība pret gaismu	Izvairīties no saulesgaismas, lietot aizsarglīdzekļus
Palielināts seruma lipīdu līmenis un/vai aknu raudzes	Atturēšanās no alkohola. Diēta ar zemu tauku un ogļhidrātu līmeni, svārstīga lipīdu līmeņa gadījumā lietot lipīdu līmeni pazeminošas vielas. Bieža novērošana un, ja nepieciešams, terapijas pārtraukšana
Muskuļu un kaulu sāpes	Ja sūdzības saglabājas, rentgenoloģiska izmeklēšana, NSPIL, izvairīšanās no pārliekas fiziskās aktivitātes
Vispārēja tūska (reti)	Pārtraukt ārstēšanu, vērtēt nieru funkcijas

Absolūtas kontrindikācijas.

- Smaga nieru vai aknu disfunkcija.
- Sievietēm reproduktīvajā vecumā: grūtniecība, zīdīšana un plānota grūtniecība vai nepietiekama dažu kontracepcijas metožu drošība.

Relatīvas kontrindikācijas.

- Alkoholisms.
- Cukura diabēts.
- Kontaktlēcu lietošana.
- Agrīns slimnieka vecums.
- Pankreatīts anamnēzē.
- Zāļu kontrolēta hiperlipidēmija.
- Ateroskleroze.
- Vienlaicīga doksiciklīna vai MTX lietošana.

Zāļu mijiedarbība.

- Tetraciklīni (doksiciklīns, minociklīns) kopā ar acitretīnu var izraisīt smadzeņu pseidotumoru.
- Vienlaicīga citu A vitamīna avotu lietošana nav ieteicama.
- Vienlaikus lietojot ar MTX, iespējama hepatīta attīstība.

- Var tikt mazināta mazo devu kontraceptīvo preparātu efektivitāte.
- Acitretīns var traucēt fenitoīna saistīšanos ar plazmas olbaltumiem.

Lietošanas instrukcija.

- Kapsulas jālieto vienlaikus ar taukvielām vai pienu. Sievietēm terapiju sāk 2. – 3. dienā pēc menstruālā cikla ar viena mēneša iepriekšēju drošu kontracepciju. Dažiem pacientiem acitretīns pārvēršas etretinātā. To pastiprina alkohols, tāpēc alkohols ir aizliegts sievietēm fertīlā periodā acitretīna lietošanas laikā un divus mēnešus pēc tam. Iespējamā pārveide par etretinātu var būt par iemeslu kontracepcijas turpināšanai vēl divus gadus.

Lietošanas ieteikumi.

- **Pirms ārstēšanas**
 - Grūtniecības/zīdīšanas izslēgšana (pacienti intensīvi un plaši jāinformē par medikamenta teratogēno risku, ilglaika kontracepcijas nepieciešamību un iespējamām sekām, ja grūtniecība iestājas retinoīdu lietošanas laikā (*pacienta informēšanas rakstveida dokumentēšana*).
 - Alkohola patēriņš (sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst dzert alkoholu ārstēšanās laikā ar acitretīnu un 2 mēnešus pēc tam).
 - Alkoholisma izslēgšana.
 - Ievērot, ka ārstēšanās laikā un vienu gadu pēc tam pacients nedrīkst būt asins donors.
 - Jautāt par muskuļu un skeleta problēmām (pamatinformācijai).
 - Laboratorisko rādītāju kontrole (*skat. 26. tabulu*).
- **Ārstēšanas laikā**
 - Ilglaika ārstēšanā (1 – 2 gadi): ja attīstās pazīmes un simptomi, muguras un locītavu radioloģiska izmeklēšana, lai novērstu iespējamo pārkaulošanos.
 - Droša kontracepcija sievietēm reproduktīvā vecumā.
 - Sievietes reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā nedrīkst lietot alkoholu.
 - Laboratorisko rādītāju kontrole (*skat. 26. tabulu*).
 - Retinoīdi bērniem var veicināt priekšlaicīgu epifīzes slēgšanos, tāpēc daži autori iesaka kaulu skenēšanu katrus 12 - 18 mēnešus [40].
- **Pēc ārstēšanas**
 - Pacienti nedrīkst būt asins donori 1 gadu pēc ārstēšanās.
 - Droša kontracepcija sievietēm reproduktīvā vecumā 2 gadus pēc ārstēšanās.

26. tabula. **Laboratorisko rādītāju kontrole** [208]

	Laiks nedēļās
Diagnostika	Pirms, 1., 2., 4., 8., 12., 16.
Asinsaina*	
Aknu raudzes**	
Nieru rādītāji***	
Holesterīns, triglicerīdi, HDL****	
Grūtniecības tests (urīna) x mēnesī līdz 2 gadiem pēc terapijas	
Cukura līmenis asinīs tukšā dūšā	

* Hb, Hct, leikocīti, trombocīti.

**ASAT, ALAT, AP, GGT.

*** Kreatinīns, urīnviela.

**** Vēlams veikt divas reizes.

Pārdozēšana.

Parasti izpaužas kā A vitamīna pārdozēšana (galvassāpes, slikta dūša un/vai vemšana, nogurums, uzbudināmība un nieze).

Pasākumi pārdozēšanas gadījumā.

- Pārtraukt retinoīdu lietošanu.
- Vitālo raksturlielumu noteikšana (aknu un nieru rādītāji, elektrolīti).
- Cītu speciālistu konsultācijas.
- Blaknes vairumā gadījumu ir atgriezeniskas.

Speciāli apsvērumi.

Retinoīdi ir īpaši efektīvi pustulozās un eritrodermiskās psoriāzes terapijā [124, 125, 213].

Kombinētā terapija.

Acitretīns darbojas sinerģiski kombinācijā ar foto(ķīmij)terapiju. Salīdzinot ar monoterapiju, psoriāze regresē ātrāk ar mazāku preparātu devu. Perorālā retinoīdu terapija 20–30 mg devā tiek ieteikta 10 – 14 dienas pirms fototerapijas. Tiek ieteikta arī PUVA un retinoīdu kombinācija [126, 127, 202, 203].

UV starojuma deva jāpalielina pakāpeniski, bet, kombinējot ar UVB, jāsāk ar divreiz mazāku devu, salīdzinot ar rutīnas UVB devu. Kombinācijā ar kalcipotriolu efektivitāte ir par trešdaļu augstāka.

Kopējais vērtējums.

No 52 vērtētajiem pētījumiem četri atbilda vadlīniju iekļaušanas kritērijiem attiecībā uz monoterapiju un citi četri attiecībā uz kombinēto terapiju.

Ļoti daudzveidīgo rezultātu dēļ nav iespējams izveidot konkrētu secinājumu par acitretīna monoterapijas efektivitāti (**LE 3**) [208].

Vidēji smagas un smagas psoriāzes monoterapijā retinoīdu efektivitāte nav apmierinoša. Lielāka deva nodrošina labāku efektivitāti, bet to lietošana bieži saistīta ar pastiprinātām zāļu radītām blaknēm gļotādās un ādā.

Sievietēm reproduktīvā vecumā acitretīna lietošanu ierobežo tā teratogenitāte, ikmēneša grūtniecības testi, nepieciešamība lietot kontraceptīvos līdzekļus līdz pat diviem gadiem pēc terapijas. Retinoīdu lietošanai psoriāzes ārstēšanā priekšrocība ir to sinerģiskais efekts kombinācijā ar UV starojumu. Tomēr iekļautie pētījumi nesniedz pietiekamus pierādījumus, kas ieteiktu šādu pieeju.

■ Terapeitiskie ieteikumi

- Acitretīns netiek ieteikts monoterapijai tā efektivitātes trūkuma dēļ.
- Lielākas devas lietošana, kas ir efektīvāka, ir ierobežota biežo zāļu izraisīto blakņu dēļ.
- Reprodukīvā vecumā tiek stingri noraidīta.

27.tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Acitretīns	
Pirmoreiz Vācijā	No1992. gada
Ieteicamie kontroles raksturlielumi	EGĀ, vispārējā asinsaina, aknu testi, nieru testi, asins lipīdu profils, grūtniecības tests, rentgenoloģiski kaulu

	izmeklējumi ilgstošas terapijas gadījumā
Ieteicamā sākumdeva	0,3-0,5 mg/kg dienā 4 nedēļas, tad 0,5--0,8 mg/kg dienā
Ieteicamā balstdeva	Individuāla deva atkarā no klīniskā efekta un panesības
Gaidāmais klīniskā efekta sākums	4 - 8 nedēļas pēc terapijas sākšanas
Atbildreakcijas novērtējums	Plaši variē, ir devatkarīgs, dažādos pētījumos daļēja remisija (PASI 75) konstatēta 25 - 75% pacientu, lietojot 30 - 40 mg dienā (LE 3)
Svarīgas kontrindikācijas	Smaga nieru vai aknu disfunkcija, sievietes reproduktīvajā vecumā: grūtniecība, zīdīšana un plānota grūtniecība, alkohols, manifestējošs cukura diabēts, kontaktlēcu lietošana, pankreatīts anamnēzē, zāļu kontrolēta hiperlipidēmija
Svarīgākās blaknes	A hipervitaminoze (heilīts, kseroze, deguna asiņošana, alopecija, paaugstināts ādas trauslums)
Zāļu mijiedarbība	Fentoīns, tetraciklīni, MTX, alkohols
Cits	Sievietēm fertīlā periodā ieteic kontracepciju līdz diviem gadiem pēc terapijas

9.3. Ciklosporīns A

Ievads.

Ciklosporīns (*ciclosporinum*), oriģināli aprakstīts kā ciklosporīns A, ir neitrāls hidrofobisks cikliskais peptīds no 11 aminoskābēm. Pirmoreiz tika izdalīts 70.gadu sākumā no raugveida *Tolypocladium inflatum* šūnu sporām (tāpēc *sporin*). Ķīmiskā un kristalogrāfiskā struktūra aprakstīta 1975.gadā. Sekoja tā daudzu imūnnomācošo īpašību atklāšana. Pirmoreiz šo preparātu ieviesa *Novartis* ar nosaukumu *Sandimmune*. Ciklosporīns lietots psoriāzes terapijā no agrīniem 90 gadiem un reģistrēts šai indikācijai 1993.gadā.

Preparāta absorbcija no oriģinālā preparāta *Sandimmune*® bija lēna, nepilnīga, grūti aprēķināma un atkarīga no zarnu žultskābju līmeņa. Mūsdienās ir mikroemulsija (*Sandimmune*®, *Optoral* vai *Neoral*®), kas labāk uzsūcas un mazāk atkarīga no žults izdalīšanās [103]. Dažos gadījumos lieto arī šķīdumu. Latvijā reģistrēts preparāts ar trim nosaukumiem – ciklosporīns, *Equora*, *Sandimun*. Neorāls 25 – 100 mg devā Eiropas Savienībā pieejams arī 100 ml šķīdumā.

Ciklosporīna A lietošanas izvēle.

Izvēlas, ja nav ietekmes uz citu, iepriekš ordinētu terapiju. Ciklosporīna izvēle jāveic, analizējot daudzus raksturlielumus: vecums, dzimums, slimības aktivitāte, iepriekšējā terapija, citas esošas slimības un medikamentu lietošana, slimības ietekme uz dzīves kvalitāti, psoriātiskais artrīts [128, 198, 202, 203, 205, 213]. Ciklosporīnu A lieto īslaicīgā terapijā dažus mēnešus, kursi var tikt atkārtoti. Retāk ciklosporīnu A lieto ilgstoši 1 – 2 gadu laikā.

Darbības mehānisms.

Darbības mehānisms saistīts ar T šūnu darbības nomākumu, bloķējot kalcija atkarīgo signālu pārnesei ceļu. Ciklosporīna molekulārmassa ir 1,2 kDa. Tas piesaistās pie citoplazmas receptoriem, ko sauc par imūnfilīniem. Tiem ir izomerāzes aktivitāte. Ciklosporīns piesaistās pie 17 kDa imūnfilīna. Līdz ar to izomerāzes aktivitāte ir

kavēta. Tālāk medikamenta – imūnfilīna komplekss saistās ar kalcineirīnu. Tiek bloķēta IL-2 producēšana. Imūnnomācošās un pretiekaisuma īpašības ciklosporīnam var nodrošināt ciklofilīna 40,70 kD proteīns. Noskaidrots, ka ciklosporīna saistīšanās ar ciklofilīnu, p–glikoproteīnu un aktīnu var būt saistīta ar nefrotoksiskuma patoģenēzi un obliterējošu vaskulopātiju. Ciklosporīns nomāc arī bazofilo un citotoksisko šūnu degranulāciju. Psoriāzes patoģenēzē iespējama arī netieša keratinocītu proliferācija.

Lokāli aplicētais ciklosporīns labi penetrē neskartu ādu bet, ievadīts psoriāzes bojātos audos, rada gaidīto efektu [129, 130]. Augstākais ciklosporīna A līmenis noteikts 2 stundas pēc mikroemulsijas perorālas devas lietošanas.

Perorālā ciklosporīna biopieejamība, maksimālā koncentrācija un izvadīšana ir atkarīga no zarnu proteīna p–glikoproteīna un citohroma P450-CYP3A4 aktivitātes. P–glikoproteīna ekspresija variē ģenētiski.

CYP3A saime ir arī atbildīga par biotransformācijas pirmo fāzi lielai medikamentu grupai. Daudzi zāļu līdzekļi ir substrāti vai modulatori CYP3A saimei vai p–glikoproteīnam ar iespējamu ietekmi uz ciklosporīna metabolismu. Sakarā ar ciklosporīna A plašo terapeitisko spektru, zināšanas par šo mijiedarbību ir svarīgas. Lietojot ciklosporīna A patentbrīvos preparātus, var prognozēt vidēji par 20% zemāku to biopieejamību. Tāpēc dažkārt to efektivitāte var būt nepietiekama.

Farmakodinamikas galvenie principi.

T šūnu aktivācijas svarīgs mehānisms ir šūnu kodola veicinātājfaktoru translokācija, kas rada pastiprinātu proinflatatorisko iekaisuma mediatoru ekspresiju. Pēc T šūnu receptoru stimulācijas enzīms fosfolipāze C atbrīvo IP3 no membrānas receptorfosfolipīdiem, palielinot intracelulārā kalcija koncentrāciju. Pēc kalmodulīna saistīšanās kalciji aktivē kalcineirīna fosfatāzi, kas katalizē defosforilizāciju nukleārfaktoru aktivētās T šūnās. Pēdējais migrē šūnas kodolā un tur kopā ar citiem transkripcijas faktoriem saistās pie regulētājsegmentiem dažādos gēnos, ierosinot transkripciju.

Dažādi iekaisuma citokīni – IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, TNF- α un IFN- γ ir faktori, ko ierosina NFAT. Ir pierādīta pastiprināta IL-8, TNF- α un IFN- γ veidošanās psoriātiskā ādā un locītavās, kas atbild par dažādiem iekaisuma fenomeniem psoriāzes slimniekiem. To vidū ir pastiprināta T šūnu, neitrofilo granulocītu aktivācija, migrācija un epidermālas pārmaiņas. Ciklosporīns piestiprinās pie citoplazmas imūnfilīna. Ciklosporīna–imūnfilīna komplekss nomāc fosfatāzes aktivitāti kalcija – kalmodulīna – kalcineirīna kompleksā, kā arī NFAT translokāciju un sekojošu citokīnu producēšanu.

Tā kā ciklosporīns nomāc svarīgas imunoloģiskas informācijas vielas, īpaši T šūnās, ciklosporīns A tiek uzskatīts par selektīvu imūnnomācēju. Šis efekts ir atgriezenisks, un tam nav mielotoksiskas vai mutagēniskas īpašības [131].

Devas.

Pēdējos pētījumos noteiktā sākumdeva ir 2,5 – 3 mg/kg, jo salīdzināmos pētījumos masatkarīgas devas 1,25 – 5 mg/kg pārsvars pār masneatkarīgu devu 100 – 300 mg/d netika pierādīts [132, 208].

Dienas deva parasti tiek ordinēta divās daļās – no rīta un vakarā. Pacienti ar smagu psoriāzes formu sākumdevā var ordinēt 5 mg/kg.

Lielākā deva dod ātrāku un labāku klīnisko efektu, taču tā saistīta ar lielāku blakņu risku. Pilnīga psoriātisko izsitumu izzušana gaidāma pēc 4 nedēļām un maksimālais terapeitiskais efekts pēc 8 – 16 nedēļām. Ja nav pietiekamas klīniskās efektivitātes 4 –

6 nedēļas ar mazāku devu 2,5 – 3 mg/kg, deva var tikt palielināta līdz 5 mg/kg. Šai laikā jāseko līdzi laboratoriskiem rādītājiem. Ja klīniskā efektivitāte joprojām nav apmierinoša, terapiju ar ciklosporīnu A pārtrauc. Pēc klīniskas uzlabošanās nepieciešams mazināt ciklosporīna A devu pakāpeniski, vienlaikus lietojot papildu lokālu terapiju.

- **Īslaicīga terapija.**

Īslaicīgu terapiju (sākumterapija) lieto, līdz tiek sasniegts apmierinošs terapeitiskais rezultāts, kopumā 10 – 16 nedēļas, un tad pārtrauc. Daži pētījumi pierādījuši, ka recidīvu skaits (recidīvs ir 50% vai vairāk no sākotnēji sasniegtās uzlabošanās) ir lielāks un periods līdz recidīvam īsāks, ja ciklosporīnu A strauji pārtrauc lietot [133, 134].

“Izgaišanas cikls” ietver samazinājumu ik pēc 4 nedēļām vai 0,5 – 1 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Pētījumā 30 pacientiem, kas lietoja ciklosporīnu A 12 nedēļas, vidējais recidīvu laiks pēc terapijas lietošanas atcelšanas bija 119,5 dienas [133]. Pēc dažu mēnešu terapijas psoriāzes uzliemojums ir prognozējams 30 – 40% pacientu 4 nedēļu laikā pēc terapijas beigām.

- **Ilglaika terapija.**

Ciklosporīnu A neiesaka lietot ilglaikā jeb balstterapijā iespējamo blakņu dēļ, ieskaitot palielinātu ādas vēža (īpaši, ja iepriekš lietota liela PUVA deva >1000 J/cm²) un limfomas risku. Pētījumā pēc 2 gadiem ar pārtraukšanas terapiju un sekojošu recidīvu pēc ciklosporīna A ierosinotās fāzes vidējais laiks, ko aizņēma šī terapija, bija 43% un vidējais laiks, kurā pacients bija remisijas stadijā-- 60% [133]. Pētījumā pēc 9 – 12 mēnešiem pārtraukšanas terapijas, cikls tika salīdzināts ar ilgstošas terapijas ciklu, lietojot mazu ciklosporīna A devu. Mazāks recidīvu skaits konstatēts ilgstošas terapijas grupā [135].

Lietojot ciklosporīnu A dermatoloģijā, devu ieteic mazināt pēc 12 nedēļu lietošanas 4 nedēļu intervālā par 50 mg. Ja psoriāze recidivē vai psoriātiskie izsitumi kļūst spīgtāki, deva atkal jāpalielina par 50 mg, turpinot balstterapiju līdz 2 gadiem. Pēc tam jāsāk pakāpeniska devas mazināšana.

- **Ciklosporīna A deva bērniem.**

Ar psoriāzi slimiem bērniem ciklosporīna A deva noteikta empīriski, pārņemot pieaugušo ārstēšanas rezultātus. Par sākumdevu ieteic 3 – 4 mg/kg dienā. Ja nav uzlabošanās 6 – 8 nedēļu laikā, devu nosaka 5 mg/kg dienā [136].

FDA devusi atļauju ciklosporīnu lietot smagas psoriāzes gadījumā, kas nepadodas terapijai pieaugušiem bez imūnnomākuma un bērniem, kas vecāki par 6 mēnešiem, transplantāta tremes profilaksei un terapijai. Maksimālā deva 4 mg/kg, kopējais terapijas ilgums nedrīkst pārsniegt 1 – 2 gadus. Sākumefekts ir ātrs (4 – 6 nedēļas), un devu pakāpeniski mazina pēc stabilitātes perioda (1 – 3 mēneši), ko nosaka klīniskā aina [39].

Efektivitāte.

Efektivitāte vērtēta pēc vispārpieņemtiem vadlīniju terapeitiskā vērtējuma pierādījumu līmeņiem. Ciklosporīna monoterapijas efekts atbilst (**LE 1**).

Ņemti vērā 17 pētījumi. Divos no tiem ciklosporīna A monoterapija tika vērtēta (**GE A**) [103, 137, 208], 10 pētījumos (**GE B**) [111, 132, 134, 138–144] un 3 pētījumos (**GE C**) [145–147]. Šie rezultāti atbilst (**LE 1**).

Pētījumi tika veikti, lietojot *Sandimmune*® un *Sandimmune*®*Optoral* (*Neoral*®). Vairums pētījumu pierādīja klīniski nozīmīgu atbildi 4 – 6 nedēļas pēc terapijas sākuma. Vienā pētījumā (**GE A**) ar 85 pacientiem pilnīga remisija tika sasniegta 65% pacientu, lietojot 5 mg/kg, un 36%, lietojot 3 mg/kg pēc 8 nedēļām [137, 208].

Citā pētījumā (**GE A**) ar 309 pacientiem, kas ārstēti ar 2,5 - 5 mg/kg *Neoral*®, pēc 8 nedēļām 51,1% un pēc 16 nedēļām 87,3% pacientiem konstatēja 75% PASI mazināšanos [103]. Desmit pētījumos (**GE B**) kopumā 1134 pacienti primāri saņēma 2,5 – 5 mg/kg ar pielāgošanas kursu (sākumā devu paaugstina līdz remisijai, tad mazina) 12 – 24 nedēļas [111, 132, 134, 138–144, 198, 208].

Pētījumā (**GE B**) ar 12 pacientiem konstatēja pilnīgu remisiju 33,3% un daļēju 50% pacientu pēc 4 nedēļu terapijas ar 5 mg/kg [139]. Pētījumā (**GE B**) ar 251 pacientu daļēja remisija pēc 12 nedēļu terapijas tika sasniegta 47,9% gadījumos pacientiem, kas tika ārstēti nemainīgi ar 2,5 mg/kg, un 88,6% gadījumos pacientiem, kas ārstēti nemainīgi ar 5 mg/kg [140]. Citā pētījumā pilnīga remisija tika sasniegta 20–88% pacientiem pēc 8 – 16 nedēļām un daļēja remisija 30 – 97% pacientiem. Salīdzinātā pētījumā (**GE B**) 88 pacientus ārstēja ar 15 – 22,5 mg MTX nedēļā. Pēc 16 nedēļu terapijas ciklosporīna A lietotāju grupā (3–5 mg/kg) pilnīga remisija bija 33% pacientu (MTX 40%) un daļēja remisija 71% (MTX 60%) [111].

Divos agrīnākos pētījumos (**GE C**) un (**GE C**) pavisam 30 pacientu tika ārstēti ar 3–5 mg/kg ciklosporīna A 9 līdz 12 nedēļas [146, 147].

Atklātā pētījumā (**GE C**) ar 13 pacientiem daļēja remisija tika sasniegta pēc 3 nedēļām (92,3%) [146]. Turpmākā pētījumā (**GE C**) 4 no 34 (12%) pacientu, kas ārstēti ar 2 mg/kg, tika konstatēta pilnīga remisija pēc 6 nedēļām [145].

Septiņpadsmit pētījumos ar sākumterapiju, dažos mēnešos pēc tās tika iegūta informācija par recidīvu īpatsvaru. Piecos pētījumos recidīvi bija 50 – 60% pēc pusgada un 70% pēc 8 mēnešiem [132, 142, 143, 146, 147, 208].

Klīniskos pētījumos ar sākumterapiju netika ziņots par nozīmīgu tahifilaksi vai atsprūdes fenomenu. Aptuveni 1/3 pacientu klīniskā pasliktināšanās gaidāma 3 – 4 nedēļas pēc ierosinotās terapijas atkarā no tā, vai terapija ir pakāpeniski vai tūlīt pārtraukta. Vidēji tikai 50% sākotnējā klīniskā uzlabošanās saglabājas 3 mēnešus pēc terapijas beigām. Vienā ilglaika pētījumā ar pārtraukšanas ciklosporīnterapiju pēc 2 gadiem tika konstatēts īsāks vidējais periods līdz recidīva laikam [133].

Klīniskās efektivitātes datu apkopojums.

No šiem pētījumiem var secināt, ka ciklosporīns A ir efektīvs medikaments sākumterapijā pieaugušiem pacientiem ar vidēju un smagu infiltratīvu psoriāzi. Atkarā no devas 50 – 70% pacientu, kas ārstēti ar 2,5 līdz maksimāli 5 mg/kg, panāca daļēju remisiju un 30 - 50% pilnīgu remisiju pēc vidēji 12 nedēļām. Klīniski nozīmīga uzlabošanās var tikt gaidīta 4 nedēļas pēc terapijas sākuma. Spilgts atsprūdes fenomens netika novērots, bet klīniska pasliktināšanās prognozējama aptuveni 1/3 pacientu 3 - 4 nedēļas pēc ierosinotās terapijas beigām. Tas atkarīgs no tā, vai medikamenta lietošanas atcelšana bijusi strauja vai pakāpeniska. Trīs mēnešus pēc terapijas beigām klīniskā uzlabošanās saglabājās tikai 50% pacientu. Klīniskā ietekme uz atjaunotu terapiju ar ciklosporīnu A neatšķiras no sākotnējās. Taču šis periods saīsinās ar papildterapijas fāzēm.

Blaknes /Drošums.

28. tabula. Blakņu klasifikācija pēc izpausmēm orgānu sistēmās [208]

Orgānu sistēmas	Nieres/kardio–vaskulārā sistēma	Aknas/zarnu trakts	Nervu sistēma/muskuļu un skeleta sistēma	Metabolisms/elektrolīti	Āda	Asins šūnas
Ļoti bieži (>10%)	Nav					
Bieži (1–10%)	Devatkarīga, atgriezeniska nieru mazspēja; ilgstošas terapijas gadījumā neatgriezenisks nieru mazspējas risks, hipertensija	Smaganu hiperplāzija, devatkarīga, sūdzības par kuņģa un zarnu trakta un aknu darbību	Trīce, nogurums, galvassāpes, dedzinoša sajūta kājās un rokās	Atgriezeniska lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs (īpaši kombinācijā ar kortikosteroidiem)	Hipertrihoze	
Retāk (0,1–1%)		Krampji	Krampji	Masas pieaugums, hiperglikēmija, hiperurikēmija, hiperkaliēmija, hipomagnēmija	Pinnes	Anēmija
Reti (0,01–0.1%)	Sirds išēmiskā slimība	Pankreatīts	Motoriska polineuropātija, redzes traucējumi, dzirdes defekti, centrāla apraksija, miopātija		Eritēma, nieze	Leikopēnija, trombocitopēnija
Ļoti reti (<0,01%)						Mikroangiopātiska hemolītiska anēmija, hemolītiski urēmiskais sindroms
Izolēti gadījumi		Kolīts	Papillas tūska, <i>pseudotumor cerebri</i>			

Aplūkotos pētījumos ciklosporīna A blaknes konstatētas primārās īslaika terapijas (sākšanas terapijas) gadījumā. Blakņu biežums cieši saistīts ar devu [137].

Biežākās blaknes:

- nieres/asinsspiediens:
 - palielināts seruma kreatinīns 5–30% pacientu; līdz 20% pacientu kreatinīna līmenis pieauga vairāk nekā par 30%;
 - mazināts kreatinīna klīrenss (līdz pat 20%);
 - paaugstināts asins urīnvielas slāpekļis (50%);
 - mazināts magnija daudzums (vidēji 5–15%);
 - paaugstināts urīnskābes līmenis (5%);
 - arteriāla hipertensija (2–15%).

Arteriālā hipertensija un nefrotoksiskums lielākoties izpaužas, lietojot ciklosporīnu A ilgstoši. Abas blaknes izzūd gandrīz visos gadījumos [136].

- aknas/gastrointestinālais trakts:
 - gastrointestinālie simptomi (slikta dūša, caureja, meteorisms 10–30% pacientu);
 - paaugstināts bilirubīna līmenis (10–80%);
 - paaugstināts transglutamināzes līmenis (līdz pat 30%);
 - smaganu hiperplāzija (līdz pat 15%).
- citi:
 - parestēzija (līdz 40%);
 - muskuļu sāpes (10–40%);
 - galvassāpes (10–30%);
 - trīce (2–20%);
 - hipertrihoze (<5%).

Blaknes konstatētas arī ilglaika pētījumos (ilgums līdz 2 gadiem). Pētījumā ar 251 nejausinātu pacientu, saņemot terapiju ar 2,5 un 5 mg/kg ciklosporīnu A līdz pat 21 mēnesim, blaknes konstatēja 54% pacientu; no tiem 8% tika klasificētas kā nopietnas blaknes [140]. Aptuveni 1/5 pacientu (18%) terapija tika pārtraukta blakņu dēļ. No tiem 10% serumā bija paaugstināts kreatinīna līmenis (>30%), 6% sakarā ar arteriālo hipertensiju. Ilglaika pētījumā 46% pacientu (salīdzinot ar 20% īslaika pētījumā) arteriālā hipertensija nebija devatkarīga, bet paaugstināts kreatinīna līmenis bija devatkarīgs [133].

Pārskats par brīdinājumiem un blaknēm.

Ekspertu informācija no brīdinājumu ziņojumiem.

- Alkohola daudzums ciklosporīna A kapsulās (12,7 tilpum % alkohols; 100 mg kapsulas uzņemšana ir ekvivalenta 0,1 g alkohola). Potenciāls veselības risks pastāv arī pacientiem ar aknu slimībām, epilepsiju vai smadzeņu bojājumu, alkoholiķiem, grūtniecēm un bērniem.
- Iespējama multipla zāļu mijiedarbība īpaši ar statīniem (paaugstināts miopātijas risks).
- Ir atsevišķi ziņojumi par iespējamu intrakraniālā spiediena pieaugumu. Ja sākusies intrakraniālā hipertensija (*pseudotumor cerebri*) ar raksturīgiem neiroloģiskiem simptomiem, ciklosporīna A lietošana jāpārtrauc. Blaknes, kas minētas ekspertu informācijā, apkopotas atbilstoši orgānu sistēmām 28.tabulā.

Speciāli ciklosporīna drošuma aspekti.

- Audzēji.

Tāpat kā citiem imūnnomācošiem līdzekļiem, ciklosporīnam A ir paaugstināts risks izraisīt limfoproliferatīvus traucējumus un audzējus, īpaši ādā. Audzēju biežums

primāri saistīts ar imūnnomākuma pakāpi un ilgumu, kā arī citām vienlaicīgām procedūrām - fototerapiju un MTX. Paaugstināts ādas vēža risks, īpaši skvamozo šūnu karcinoma, konstatēta pacientiem ar *psoriasis vulgaris*, kuri saņēma ilglaika fototerapiju (īpaši lielas PUVA devas >1000 J/cm²). Pētījumā pacientiem, kas iepriekš bija saņēmuši PUVA, pēc PUVA un MTX devu pielāgošanas, 5 gadus pirms ciklosporīna A terapijas, bija 7 reizes paaugstināts risks saslimt ar skvamozo šūnu karcinomu [148]. Visiem pacientiem, kas lieto ciklosporīnu, ir trīskārt paaugstināts risks, salīdzinot ar vismaz 200 reizes saņemto PUVA terapiju. Citā pētījumā 5 gadu laikā (vidējais laiks terapijai ar ciklosporīnu A ir 1,9 gadi) ļaundabīgie procesi bija divkārti, salīdzinot ar vispārējo populāciju [149]. Nozīmīga tendence izraisīt ādas vēzi (nemelanomas) tika pierādīta pētījumos ar ciklosporīnu A, kur iepriekš pacienti bija saņēmuši terapiju ar PUVA un MTX vai citiem imūnnomācošiem medikamentiem. Ir ziņojumi arī par retinoīdu (acitretīns) ietekmi attīstīt psoriāzes slimniekiem multiplas skvamozo šūnu karcinomas kā imūnsupresīvas terapijas sekas [150, 151, 198]. Dažiem psoriāzes slimniekiem, kas ārstēti ar ciklosporīnu A, konstatētas labdabīgas limfoproliferatīvas pārmaiņas un medikamenta lietošana pārtraukta nekavējoties. Literatūrā aprakstīti 20 atsevišķi gadījumi ar ciklosporīnu A ārstētiem pacientiem, kam attīstījusies malignitāte. Starp tām bija 7 ādas limfomas un dažas ar HPV saistītas karcinomas.

- Infekcija.

Tāpat kā citi imūnnomācoši līdzekļi, ciklosporīns A paaugstina gan bakteriālu, vīrusu un sēnīšu, gan oportūnistisko infekciju risku. Minētām infekcijām ir nozīme kā iespējamiem ierosinātajfaktoriem recidīvu gadījumā. Pacientiem, kam ir infekcijas izraisīts psoriāzes uzliesmojums, vispirms ārstē infekciju un pēc atbilstošas terapijas pārskata ārstēšanas nepieciešamību ar ciklosporīnu A. Paaugstināts infekciju risks konstatēts pacientiem ar psoriātisko artrītu, kas noteiktos gadījumos tiek ārstēti ar dažādiem imūnnomācošiem preparātiem papildus ciklosporīnam A.

- Grūtniecība/teratogenitāte/zīdīšana.

No nelielās pieredzes, kas pieejama, ordinējot ciklosporīnu grūtniecēm, nav informācijas par teratogenitāti. Ciklosporīns nav teratogēns pētījumos ar dzīvniekiem. Sākotnējā pieredze ar transplantātu pacientiem norāda, ka ciklosporīns A paaugstina iespējamību specifiskām grūtniecības komplikācijām, piemēram, preeklampsijai un priekšlaicīgām dzemdībām ar mazu dzimšanas masu. Ciklosporīns A ordinējams grūtniecības laikā, ja gaidāmais ieguvums ir nozīmīgāks nekā iespējamais risks. Grūtniece rūpīgi jānovēro ciklosporīna A lietošanas laikā. Pacientiem ar psoriāzi fertīlā vecumā ciklosporīnu A ordinē tikai tad, ja grūtniecības tests ir negatīvs un tiek lietota piemērota kontracepcijas forma. Ciklosporīns A var mazināt efektivitāti progesteronu saturošiem kontraceptīviem līdzekļiem. Pacientēm ar *psoriasis vulgaris*, kurām iestājas grūtniecība ciklosporīnterapijas laikā, riska un ieguvuma analīze jāveic kopā ar pacientī. Ciklosporīns A un alkohols (kapsulas satur 12,7% alkohola) nonāk mātes pienā, tādēļ sievietēm zīdīšanas periodā ciklosporīnu A neordinē.

- Ciklosporīns A vecākiem cilvēkiem.

Pieredze ciklosporīna A lietošanā vecākiem cilvēkiem ir ierobežota. Nav īpašu kontraindikāciju, ja ciklosporīnu A lieto atbilstoši ieteikumiem. Pēc 50 gadu vecuma krietni palielinās nieru slimību iespējamība, saņemot terapiju ar ciklosporīnu A. Tādēļ laboratorisko datu monitorēšana jāveic rūpīgi un precīzi. Ar UV starojumu saistīta audzēja attīstības gadījumā jāveic speciāla aprūpe.

Pasākumi blakņu gadījumā.

Blaknes terapijas laikā ar ciklosporīnu A ir devatkarīgas un reaģē uz devas mazināšanu. Speciālas metodes un pasākumi ieteikti dažu blakņu gadījumā. Seruma kreatinīna līmenim palielinoties par 30%, salīdzinot ar sākotnējo vidējo lielumu, jāuzņem pietiekams šķidruma daudzums. Ja seruma kreatinīna līmenis pieaug par 30 – 50% (pat normas robežās), jāveic devas mazināšana par vismaz 25% un atkārtota pārbaude 30 dienu laikā.

Ja seruma kreatinīns pārsniedzis 50%, devas mazināšana jāveic vismaz par 50%. Šajos gadījumos kontrole jāveic 30 dienās un, ja kreatinīns pārsniedz 30% sākotnējās vērtības, ciklosporīna A lietošanu pārtrauc.

Ja hipertensija attīstās (sistoliskais spiediens 160 mm Hg vai diastoliskais spiediens 90 mmHg) divās secīgās kontrolēs, antihipertensīvā terapija jākorrigē. Piemēroti medikamenti ietekmē kalcija kanāla blokatorus. Tomēr kalcija antagonisti paši par sevi var izraisīt paaugstinātu ciklosporīna koncentrāciju. Tas attiecas uz diltiazemu, nikardipīnu un verapamilu. Lietojot betablokatorus, pastāv psoriāzes uzliesmojuma risks. Terapija ar ACE inhibitoriem vai AT II receptoru antagonistiem paaugstina hiperkaliēmijas risku. Ja, lietojot kalcija kanāla blokatorus, asinsspiediens ir virs iepriekš minētās robežas, ciklosporīna A deva jāmazina par 25%. Ja tas nelīdz, asinsspiediena normalizēšanai terapija ar ciklosporīnu A jāpārtrauc. Hipomagnēmijas gadījumā lieto magnija preparātus – 200 mg magnija dienā. Ja panesība un efektivitāte ciklosporīnam A ir laba un nav neiroloģisku traucējumu, kas saistīti ar mazinātu magnija līmeni, turpmāki pasākumi nav nepieciešami. Hiperkaliēmijas gadījumos iesaka diētu ar zemu kālija līmeni un pietiekamu šķidruma uzņemšanu (2 – 3 l/dienā). Ja efektivitāte nav pietiekama, ciklosporīna A deva jāmazina par 25%. Iespējama arī aritmijas attīstība uz hiperkaliēmijas fona. Pārmaiņas kālija un magnija līmenī serumā īpaši raksturīgas nieru slimniekiem. Pacientiem ar hiperurikēmiju nepieciešams uzturs ar mazu purīna daudzumu un pietiekošs šķidruma apjoms (2 – 3 l/dienā). Ja ir nepietiekama uzlabošanās, deva jāmazina par 25%. Ja uzlabošanās nenotiek mazinot devu par 25%, var attīstīties bīstams stāvoklis. Transamināžu vai bilirubīna līmeņa pieauguma gadījumā vairāk nekā divas reizes virs normas, nepieciešama devas mazināšana par 25% un kontrole pēc 30 dienām. Ja laboratoriskie rādītāji turpina novirzīties, ciklosporīna A lietošana jāpārtrauc. Pacientiem ar lipīdu pieaugumu asinīs ieteikta regulējoša diēta. Ja uzlabošanās nenasniedz, jāmazina deva atkarā no hiperlipidēmijas apjoma un riska veida.

Nopietns, bet atgriezenisks nieru funkcionāls traucējums ar atbilstošu seruma kreatinīna līmeņa pieaugumu konstatēts orgānu transplantātu pacientiem, kam vienlaikus lieto fibrātus saturošas zāles (benzafibrāts, fenofibrāts).

Ciklosporīns A var mazināt dažu HMG–CoA inhibitoru (lovastatīns) izvadi no organisma. Tāpēc var palielināties to līmenis plazmā un toksiskums (musuļu sāpes, miastēnija, miozīts, rbdomiozīts). Eksperti tāpēc brīdina par rūpīgu monitorēšanu pacientiem, kuri vienlaikus lieto ciklosporīnu A un statīnu (nosakot seruma kreatinīna fosfokināzes vērtību), lai agrīni noteiktu miopātiju un mazinātu devu vai arī, ja nepieciešams, pārtrauktu terapiju. Vienlaicīga *ezetimab* (*Ezetrol*®) lietošana ir iespējama, tomēr ir aprakstīta mijiedarbība. Ja attīstās smaganu hiperplāzija, jānodrošina optimāla zobu higiēna. Atkarā no pārmaiņu pakāpes un progresēšanas ieteikta ciklosporīna A devas mazināšana vai pārtraukšana.

Absolūtas kontrindikācijas.

- Mazinātas nieru funkcijas.
- Nepietiekami kontrolēta arteriālā hipertensija.

- Smagas infekcijas slimības.
- Ļaundabīgi audzēji anamnēzē (iespējamie izņēmumi: ārstēta bazālo šūnu karcinoma, ādas karcinoma *in situ* anamnēzē).
- Pašreizējs ļaundabīgs audzējs.

Piezīme. Psoriātiskas eritrodermijas un pustulozas psoriāzes gadījumā lietošana ir ierobežota (tāpat kā citu iekšķīgo prepsoriāzes medikamentu lietošana) sakarā ar nepieciešamo pētījumu trūkumu.

Relatīvas kontrindikācijas.

- Iepriekšēja potenciāla kancerogēna terapija (piemēram, PUVA >1000 J/cm²).
- Psoriāze, ko rada smaga infekcija vai medikamenti (betablokatori, litijs, pretmalārijas medikamenti).
- Nozīmīga aknu slimība.
- Hiperurikēmija.
- Hiperkaliēmija.
- Vienlaicīga terapija ar nefrotoksiskiem medikamentiem.
- Vienlaicīga fototerapija.
- Vienlaicīga citu iekšķīgo imūnnomācošo līdzekļu lietošana.
- Vienlaicīga iekšķīgo retinoīdu lietošana pašlaik vai iepriekšējā nedēļā.
- Medikamentu vai alkohola izraisīta slimība.
- Ilglaika iepriekšēja terapija ar MTX.
- Grūtniecība.
- Zīdīšana.
- Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām.
- Epilepsija.
- Pašreizēja terapija ar rīcineļļu.

Zāļu reakcijas.

Ciklosporīna A pieejamība primāri atkarīga no divu molekulu aktivitātes – aknu enzīma citohroma P450 CYP3A4, kas iesaistīts ciklosporīna metabolismā, un zarnu p-glikoproteīna, kas ir ATF atkarīgs transportproteīns, kurš pārvieto dažādus medikamentus – arī ciklosporīnu no enterocītiem atpakaļ uz zarnu lūmenu. Šo molekulu aktivitāte variē saistībā ar ģenētiskiem cēloņiem un var tikt ietekmēta ar zāļu un augu līdzekļiem [152]. Kalcija antagonists diltiazems, pretsēnīšu līdzekļi (ketokonazols un itrakonazols), makrolīdu antibiotikas (ar izņēmumu azitromicīns) un greipfrūtu sula nomāc CYP3A sistēmu ar iespējamu ciklosporīna A pārdozēšanas risku, kamēr fito farmaceutiskais medikaments *St John's* augs mazina terapeitisko ciklosporīna A līmeni. Jāņem vērā mijiedarbība, kas var radīt blaknes, piemēram, nefrotoksiskumu.

- *Ciklosporīna līmeni (koncentrāciju asinīs) palielina (nomāc CYP3A):* kalcija antagonisti (diltiazems, nikardipīns, nifedipīns, verapamils, mibefradils), amiodarons, makrolīdu antibiotikas (eritromicīns, klaritromicīns, josamicīns, posinomicīns, pristinamicīns), doksiciklīns, gentamicīns, tobramicīns, tikarcillīns, ciprofloksacīns, ketokonazols un mazāk spilgti – flukonazols un itrakonazols, perorālie kontraceptīvie līdzekļi, androgēniskie steroīdi (noretisterons, levonorgesterols, metiltestosterons, etinilestradiols), danazols, alopurinols, bromkriptīns, metilprednizolons (lielā devā), ranitidīns, cimetidīns, metoklopramīds, propafenons, proteāžu inhibitori (piemēram, sakvinavirs), acetazolamīds, amikacīns, statīns (vairāk atorvastīns un simvastatīns), holskābe un tās atvasinājumi (ursodeoksoholskābe), greipfrūtu sula.

- *Ciklosporīna līmeni (koncentrāciju asinīs) pazemina (inducē CYP3A):* karbamazepīns, fenitoīns, barbiturāti, metamizols, rifampicīns, oktreotīds, tiklopidīns, nafcilīns, probukols, troglitazons, intravenozi lietots sulfadimidīns un trimetoprimis, *St. John's* augs.

- *Iespējams nefrotiskā sindroma pieaugums:* aminoglikozīdi (piemēram, gentamicīns, tobramicīns), amfotericīns B, trimetoprimis un sulfametoksazols, vankomicīns, ciprofloksacīns, aciklovirs, melfalāns, nesteroidālie pretiekaisuma līdzekļi (diklofenaks, naproksēns, sulindaks). Ieteikts noteikt kreatinīna līmeni biežāk, lietojot šos medikamentus un, ja nepieciešams, mazināt paralēli lietoto preparātu devu. Nozīmīgu (bet atgriezenisku) nieru funkciju bojājumu var izraisīt fibrāti (benzafibrāts un fenofibrāts).

- Iespējama miopātijas pasliktināšanās, vienlaikus uzņemot HMG-CoA inhibitorus (statīnu). Tādēļ uzmanīgi jāvērtē risks.

- Ciklosporīna A lietošanas laikā dažu zāļu līmenis plazmā konstatējams kā mazināts izdales rezultāts: digoksīns, kolhicīns, prednizolons, daži HMG - CoA inhibitori (piemēram, lovastatīns) un diklofenaks.

Cita mijiedarbība.

Paaugstināts smaganu hiperplāzijas risks, vienlaikus lietojot nifedipīnu. Paaugstināts imūnnomākums un audzēju risks, vienlaikus lietojot citus imūnnomācošus medikamentus vai malignitāti rosinošus preparātus. Vakcinācija var būt mazāk efektīva; ciklosporīns A var mazināt progesteronu saturošu kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti; lielas prednizona, prednizolona un metilprednizolona devas gadījumā ir paaugstināts cerebrālu konvulsiju risks.

Lietošanas ieteikumi.

- **Pirms ārstēšanas.**

Anamnēze.

- Iepriekšējas un pavadošas slimības (smagas infekcijas, malignitāte, nieru un aknu slimības), vienlaicīga medikamentu lietošana.

Jautājumi /izmeklējumi.

- Ādas malignitātes izmeklējumi.
- Esošu infekciju pazīmes.
- Asinsspiediena mērījumi divos dažādos laikos.
- Laboratorisko rādītāju kontrole (*skat. 29.tabulu*).

Konsultācijas.

- Droša kontracepcija (uzmanību: mazinās progesteronu saturošo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti).
- Vakcinācija, infekciju risks (infekcija jāuztver nopietni, nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība).
- Medikamentu mijiedarbība (informēt citu ārstējošo ārstu par terapiju).
- Izvairīties no pārliecīgas gaismas ekspozīcijas, lietot saules aizsargkrēmus.

- **Pasākumi terapijas laikā.**

Jautājumi/izmeklējumi.

- Ādas un gļotādu stāvoklis (palielināts apmatojums, smaganu pārmaiņas).
- Infekcijas pazīmes.
- Kuņģa un zarnu trakta / neiroloģiski simptomi.
- Atkārtot ieteikumus vairīties no gaismas un lietot aizsarglīdzekļus.
- Pārbaudīt vienlaikus lietojamus medikamentus.
- Izmērīt asinsspiedienu.

Laboratoriskā kontrole (skat. 29.tabulu).

- Nekomplīcētas ilglaika terapijas ar mazu devu (2,5 – 3 mg/kg dienā) gadījumā kontrolintervāls var tikt pagarināts līdz 2 mēnešiem.
- Īsāks intervāls nepieciešams pacientiem ar riska faktoriem: palielinātas devas, devas palielināšanas gadījumā vai gadījumā, kad jāsaņem vienlaikus vairāki medikamenti, kuri var veicināt blakņu attīstību.
- Kreatinīna klīrenss, ja kreatinīna līmenis plazmā nav ticams.
- Pacientiem ar pārtraukuma un īslaicīgu terapiju atvieglināta novērošana (regulāra asinsspiediena kontrole un kreatinīna līmenis) var būt pietiekami.
- Ciklosporīna A līmeņa noteikšana ieteicama individuālos gadījumos.
- **Pasākumi pēc terapijas.**
- Nav nepieciešami.

29. tabula. **Laboratorisko rādītāju kontrole** [208]

Diagnostika	Nedēļas					
	Pirms	2	4	8	12	16
Asinsaina*	x	x	x	x	x	x
Aknu raudzes**	x	x	x	x	x	x
Elektrolīti***	x	x	x	x	x	x
Seruma kreatinīns	x	x	x	x	x	x
Urīnviela	x	x	x	x	x	x
Urīna izmeklējumi un sediments	x		x	x	x	x
Urīnskābe	x		x	x	x	x
Grūtniecības tests (urīnā)	x					
Holesterīns, triglicerīdi ****	x		x		x	
Magnijs*****	x		x		x	

* *Eritrocīti, leikocīti, trombocīti.*

** *Transamināzes, AP, GGT, bilirubīns.*

*** *Na, K.*

**** *Ieteikts 2 nedēļas pirms un dienā, kad terapija sāka.*

***** *Tikai tad, ja ir muskuļu krampji.*

Pārdozēšana /rīcība pārdozēšanas laikā.

- Ciklosporīna A līmeņa noteikšana sērūmā.
- Pārtraukt ciklosporīna A lietošanu.
- Vitālo raksturlielumu - aknu, nieru funkcionālie testi, elektrolīti-- kontrole.
- Ja nepieciešams, papildpasākumu veikšana (arī konsultācijas ar citiem speciālistiem).

Ciklosporīna A līmeņa noteikšana.

Ja ārstē dermatoloģiskus slimniekus, nav nepieciešams noteikt ciklosporīna līmeni asinīs. Izmeklējums varētu tikt veikts, lai iegūtu informāciju par medikamentu lietošanu kad tiek ordinēta lielāka deva, bet klīnisko efektu nekonstatē, vai arī, ja lieto zemākās devas un ir blaknes. To dara arī tad, ja vienlaikus lieto zāles, kas spēj iespaidot ciklosporīna koncentrāciju [152, 153].

Speciālie aspekti par terapijas dažādošanu.

Gadījumos, kad maina ciklosporīna preparātus, jāapsver to biopiejamība un atbilstoši jāpiemēro deva. Nav striktu nosacījumu par ciklosporīna rotācijas terapijas kārtību. Terapijai ar ciklosporīnu nevajadzētu sekot pēc ilglaika terapijas ar MTX. To iespējams turpināt pēc retinoīdterapijas ar 4 nedēļu intervālu. Fumārskābes esteri un ciklosporīns netiek ordinēti vienlaikus. Mainot terapiju uz fumārskābes esteriem, jāņem vērā, ka būs ilgāks terapijas efekta sākšanās laiks un iespējams psoriāzes recidīvs. Ja ir neadekvāta reakcija uz ciklosporīnu A, to nomaina ar bioloģisko medikamentu vienlaicīgu lietošanu ir lietderīga, raugoties uz iespējamu sinerģisku toksiskumu (infekcija, aknu rādītāji).

Bērniem ir labāka ciklosporīna A panesība nekā pieaugušiem, bet, lai izslēgtu kumulatīvo efektu, to nelieto ilgāk kā 2 gadus [136].

Praktiskums (ārsts/pacients).

Sakarā ar nepieciešamību vērtēt dažādas iespējamās blaknes un relatīvi striktu un laikietilpīgu monitorēšanu, ciklosporīnterapija aizņem daudz pacienta laika. Plašais terapeitiskais loks un tā farmakokinētiskā daudzveidība devusi ekspertiem iespēju lietot terminu „kritiskā deva”. Tas ataino nepieciešamību vērtēt paaugstināta riska faktorus un iespējamās blaknes. Pacienta lietošanai ciklosporīns ir ļoti praktisks. Iespējamie ierobežojumi ir nepieciešamība pēc regulāriem kontrolizmeklējumiem, bailes no blakņu attīstības un terapijas ierobežošana uz dažiem mēnešiem. Ārstējošam ārstam jānodrošina pacienta līdzestība un šās terapijas aspekti jāizrunā pirms tam un terapijas laikā.

Speciālas īpašības.

Salīdzinot ar citiem antipsoriātiskiem iekšķīgiem medikamentiem, speciāli jāvērtē zāļu mijiedarbības iespējamība un blaknes.

Kombinētā terapija.

Trīs pētījumos iekļauta kombinācijterapija, kombinējot ciklosporīnu ar citiem iekšķīgiem līdzekļiem vai fototerapiju. Atbilstoši (**GE A**) [144, 202], (**GE B**) [154, 208] un (**GE C**) [155, 202, 203, 208]. Vienā pētījumā (**GE B**) [145] tika iekļauta kombinācija ar topisko terapiju.

Ciklosporīns kombinācijā ar sirolīmu.

Pētījumā (**GE A**) trīs dažādas sirolīma devas (0,5 mg/m², 1,5 mg/m² un 3 mg/m²) tika kombinētas ar 1,25 mg/kg ciklosporīna A [144]. Daļēju remisiju sasniedza (PASI 75) 61% pacientu kombinācijā ar lielāko sirolīma devu pēc 8 nedēļām, salīdzinot ar 26% pacientu, kas ārstēti ar 1,25 mg/kg ciklosporīna un 67% pacientu, kas ārstēti ar 5mg/kg ciklosporīna A.

Ciklosporīni kombinācijā ar UV.

Citos divos pētījumos (**GE C**) un (**GE B**) terapija ar ciklosporīnu tika kombinēta ar sistēmisko PUVA vai UVB terapiju ar labu efektivitāti [154, 155, 208].

Šīs terapijas stratēģijas tiek uzskatītas par novecojušām sakarā ar labi zināmo paaugstināto UV atkarīgo ādas audzēju risku.

Ciklosporīns kombinācijā ar citiem iekšķīgiem līdzekļiem.

Kombinācijterapija ar citiem iekšķīgiem medikamentiem nav labi pētīta, bet netiek lietota sakarā ar iespējamu blakņu pastiprināšanos. Pēdējais ir speciāli zināma vienlaicīga kombinēta terapija ar sistēmiskiem retinoīdiem. Ir ziņojumi, ka kombinētā terapija ar MTX, mofetila mofelātu (*CellCept*®) un fumārskābes esteriem var palielināt klīnisko efektivitāti [156–158, 208].

Ciklosporīns A kombinācijā ar D3 vitamīna analogiem.

Sinerģiskais efekts šīs kombinācijterapijas gadījumā ar iespējamu ciklosporīna devas mazināšanu pierādīts kalcipotriolam. Pētījumā (**GE B**), kurā 69 pacienti 6 nedēļas tika ārstēti ar 2mg/kg ciklosporīna A un kalcipotriola ziedi vai placebo, 50% pacientu ar kombinācijterapiju bija 90% ādas simptomu izzušana (PASI 90), salīdzinot ar 12% placebo grupā [145]. Citā pētījumā kalcipotriola ziede tika aplicēta 4 nedēļas uz atsevišķiem, izvēlētiem izsitumiem labajā ķermeņa pusē, kamēr atbilstoši simetriski izsitumi kreisajā ķermeņa pusē netika ārstēti. No 18 pacientiem 17 bija labāks efekts jau 15 dienā pēc terapijas sākšanas ķermeņa labajā pusē, kas tika ārstēta ar kalcipotriolu [159].

Kopējs vērtējums.

No 65 pētījumiem, kas tika vērtēti attiecībā uz ciklosporīna A monoterapijas efektivitāti psoriāzes gadījumā, 15 pētījumi atbilda vadlīniju iekļaušanas kritērijiem. Šais pētījumos tika pierādīta ciklosporīna A augsta efektivitāte pieaugušo ārstēšanā. Pēc 12–16 nedēļām 50 – 70% pacientu sasniedza PASI 75 (**LE 1**) [208].

Ciklosporīns A primāri pētīts sākumterapijā; ilglaika terapijas gadījumā jāveic riska un ieguvuma apsvēršana sakarā ar medikamenta izraisītām blaknēm, īpaši nefrotoksiskumu un palielinātu asinsspiedienu un iespējamu ļaundabīgu slimību risku. Lietojot ciklosporīnu A, jāapsver vairākas medikamentu reakcijas, kas, no vienas puses, var radīt ciklosporīna vai pārējo medikamentu biopieejamības pārmaiņas, bet, no otras, var palielināt zāļu izraisīto blakņu risku.

Piemēram, ilglaika lietošanas dēļ vairāku slimību gadījumā, ieskaitot *psoriasis vulgaris*, pieejams vairāk datu arī par ciklosporīna A lietošanas drošumu ilglaika ārstēšanā. Ciklosporīns A piemērots vidēji smagas un smagas *psoriasis vulgaris* efektīvā sistēmiskā ārstēšanā.

■ **Terapeitiskie ieteikumi** ↑

- Ciklosporīns A ir primāri ieteikts sākumterapijai vidējas un smagas psoriāzes gadījumā pieaugušajiem, kurus nevar pietiekami izārstēt ar lokālo terapiju un/vai fototerapiju. Šais gadījumos ir pieņemams ieguvuma–zaudējuma līdzsvars.
- Ciklosporīns A var tikt lietots arī ilglaika terapijā piemērotiem pacientiem līdz pat 2 gadiem maksimāli, tomēr šais gadījumos jāapsver palielināts toksiskuma risks un mazināta efektivitāte.
- Kombinācija ar topiskajiem preparātiem psoriāzes ārstēšanai ir iespējama un ieteicama, īpaši tāpēc, ka ciklosporīna A un D3 vitamīna analogu vai lokālo kortikosteroīdu kombinācija ļauj mazināt devu bez efektivitātes zuduma.

30. tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Ciklosporīns A	
Ieteicamie kontrolējamie raksturlielumi	<i>Anamnēze/izmeklēšana:</i> Jāpārbauda āda un gļotādas, infekcijas pazīmes, neiroloģiski, kuņģa un zarnu trakta simptomi, asinsspiediens <i>Laboratoriski:</i> pilna asinsaina, kreatinīns, urīnskābe, aknu enzīmi, bilirubīns, sārmainā fosfatāze, kālijs, urīna analīze

Ieteicamā sākumdeva	2,5 – 3 (maksimāli 5) mg/kg
Ieteicamā balstdeva	Intervālterapijai (starp 8–16 nedēļām) ar devas mazināšanu indukcijterapijas beigās (piemēram, 0,5 mg/kg ik pēc 14 dienām) vai Ilgstošai terapijai (ar devas mazināšanu par 50 mg ik pēc 4 nedēļām pēc 12.nedēļas) un devas palielināšanu par 50 mg pēc atkārtota uzliesmojuma. Maksimālais terapijas ilgums ir 2 gadi
Sagaidāmais klīniskā efekta sākums	Pēc 4 nedēļām
Atbildreakcijas novērtējums	Devatkarīgi, pēc 8 – 16 nedēļām, lietojot 3 mg/kg, PASI 90 sasniedz 30 – 50% pacientu; PASI 75 sasniedz 50 – 70% (LE 1)
Svarīgas kontrindikācijas	<i>Absolūtas:</i> nieru funkciju traucējumi, nekontrolējama arteriāla hipertensija, nekontrolēta infekcija, ļaundabīga slimība pašlaik vai iepriekš, īpaši hematoloģiskas un ļaundabīgas ādas slimības, izņemot bazālo šūnu karcinomu <i>Relatīvas:</i> aknu disfunkcija, grūtniecība un zīdīšana, vienlaicīga vielu, kas mijiedarbojas ar ciklosporīnu, lietošana: vienlaicīga UV terapija vai iepriekšēja PUVA terapija ar kumulatīvo devu >1000 J/cm ² , vienlaicīga citu imūnnomācošu vielu lietošana, retinoīdu vai iepriekšēja ilglaika MTX lietošana
Svarīgas blaknes	Nieru mazspēja, asinsspiediena palielināšanās, aknu mazspēja, slikta dūša, anoreksija, vemšana, caureja, hipertrihoze, smaganu hiperplāzija, trīce, nespēks, parestēzija
Svarīga medikamentu mijiedarbība	<i>Paaugstina:</i> allopurinols, kalcija antagonisti, amiodarons, antibiotikas (makrolīdi, klaritromicīns, josamicīns, ponsinomicīns, pristinamicīns, doksiciklīns, gentamicīns, tobramicīns, tikarcillīns, kvinoloni) ketokonazols, perorālie kontraceptīvie līdzekļi, metilprednizolons (lielā devā), ranitidīns, cimetidīns, greipfrūtu sula <i>Pazemina:</i> karbamazepīns, fenitoīns, barbiturāti, metamizols, <i>St. John's</i> augš <i>Nefrotiskais sindroms:</i> aminoglikozīdi, amfotericīns B, ciprofloksacīns, aciklovirs, nesteroidālie pretiekaisuma līdzekļi <i>Hiperkaliēmijas risks.</i> <i>Mazināta izdale:</i> digoksīns, kolhicīns, prednizolons, daži HMG-CoA inhibitori (piemēram, lovastatīns), diklofenaks
Citi	Palielināts limfoproliferatīvo slimību risks transplantātu recipientiem. Palielināts ādas

	karcinomas risks psoriāzes slimniekiem pēc pārliecīgas fototerapijas. Tikai vidēji efektīvs un nav apstiprināts lietošanai psoriātiskā artrīta gadījumā. Veiksmīgi tiek lietots hronisku iekaisīgu ādas slimību ārstēšanā bērniem
--	---

9.4. Fumārskābes esteri

Ievads.

Fumārskābes esteri Latvijā nav reģistrēti. Eiropā pieejami kopš 20.gadsimta 90. gadiem.

Preparāts *Fumaderm*® sākumā pieejams kā standartizēts medikaments. Tas satur sajaukumu no DMF un 3 etilhidrogēnfumarāta sāļiem. DMF tiek uzskatīts par aktīvo vielu. *Fumaderm*® ir tikai licencēts preparāts. Esošie *Fumaderm*® preparāti sākumā atšķiras tikai ar DMF daudzumu. Fumārskābes esteru efekts psoriāzes gadījumā zināms kopš 1952.gada, kad tas tika lietots individuāli izrakstītās receptēs. Klīniskais efekts aprakstīts atklātos pētījumos. Tikai daži pētījumi atbilst uz pierādījumiem balstītas medicīnas prasībām. Vispārējā smagas psoriāzes terapija ar *Fumaderm*® tiek veikta ar rutīndevu. Pilnīga ādas stāvokļa uzlabošanās tiek sasniegta pēc aptuveni 3 mēnešu kursa.

Darbības mehānisms.

Primārais *Fumaderm*® komponents DMF organismā tiek ātri hidrolizēts līdz tā metabolītiem - MHF. Tad MHF tiek sadalīts līdz brīvai fumārskābei un līdz CO₂ un ūdenim. DMF terapijas laikā ir ilglaika reducētā glutaciona līmeņa palielinājums, kas rada redoksijutīgu kināžu inhibīcijas, kuras pēc tam nomāc NF-kB inhibitora metabolismu. Notiek NF-kB pārslēgšanās kodolā, kur tas regulē gēnu transkripciju tādiem iekaisuma mediatoriem kā TNF- α un IL-8, tāpat kā adhēzijas molekulas. Šis iedarbības rada spēcīgu pretiekaisuma efektu [160].

Glutaciona sistēmas ietekme uz redokspotenciālu izskaidro dažādos imunoloģiskos efektus, kuri pēdējos desmit gados aprakstīti dažādiem šūnu tipiem. Pirmie pētnieki atklāja, ka DMF mazina endoteliālo adhēzijas molekulu ekspresiju [161].

Ir aprakstīta proinflatatorisko citokīnu inhibīcija, ko rada DMF [162].

DMF un MHF nomāc dendrītisko šūnu nobriešanu, kurām ir nozīme imūnreakciju attīstībā psoriāzes gadījumā [163].

Citos avotos aprakstīta citokīnu pārslēgšanās no Th1 uz Th 2, kad aktivētas T šūnas bija saskarē ar MHF *in vitro* [164–166].

Viena no DMF svarīgākām īpašībām ir apoptozes ierosināšana ar augstāku koncentrāciju *in vitro*, kas pārbaudīta precīzi visiem izmeklētiem šūnu veidiem un tika noskaidrots, ka aktivētas T šūnas ir specifiski jutīgas [167].

Devas un ārstēšanas shēma.

Lēns devas palielinājums atbilstoši terapijas shēmai uzskatāms kā terapijas standarts (*skat. 31.tabulu*). Uzskata, ka lēns devas pieaugums uzlabo panesību, īpaši gastrointestinālā traktā. Individuāla devas piemērošana nepieciešama atkarā no terapeitiskā efekta un blaknēm.

Lielākā ieteiktā deva ir 1,2 g/d, kas ir 6 *Fumaderm*® tabletes. Vairumam pacientu, kas ārstēti ar fumārskābes esteriem, nepieciešamas 2 – 4 fumārskābes tabletes. Devu palielina, līdz sasniegts klīniskais efekts, tad noteikta balstdeva. Terapija ar

fumārskābes esteriem var tikt krasi pārtraukta. Pēc terapijas pārtraukuma atsprūdes fenomens vai pustulāru izsitumu uzliesmojums netiek konstatēts.

31. tabula. Devas režīms *Fumaderm* terapijai [208]

	<i>Fumaderm</i> ® sākšana	<i>Fumaderm</i> ®
1. nedēļa	1-0-0	
2. nedēļa	1-0-1	
3. nedēļa	1-1-1	
4. nedēļa		1-0-0
5. nedēļa		1-0-1
6. nedēļa		1-1-1
7. nedēļa		2-1-1
8. nedēļa		2-1-2
9. nedēļa		2-2-2

Efektivitāte.

Efektivitāte vērtēta pēc vispārpieņemtiem vadlīniju terapeitiskā vērtējuma pierādījumu līmeņiem. Terapijas efekts atbilst (**LE 2**).

Kopumā 9 pētījumos, kas atbilst vadlīniju kritērijiem, (**GE A**) sasniedza 2 pētījumi [168, 169], (**GE B**) – 2 pētījumi [170, 171] un (**GE C**) - 5 pētījumi [162, 172–175].

Atbilstoši pieejamiem pētījumiem konstatēja PASI mazināšanos starp 50% un 80% ar *Fumaderm*® terapiju 16 nedēļās. Pētījumā (**GE A**), kurā *Fumaderm*® tika pētīts lielā populācijā (n = 50), PASI mazināšanās par 50,2% tika konstatēta pēc 16 nedēļu kursa pacientiem ar smagu psoriāzi [168]. Salīdzināmā pētījumā (**GE A**) starp *Fumaderm*® monoterapiju un *Fumaderm*® kombināciju ar topisko kalcipotriola ziedi konstatēja PASI mazināšanos par 51,9% pēc 13 nedēļām [169, 208].

Ilgstošas terapijas pētījumā (**GE C**) PASI mazināšanās par 79,1% tika noteikta pēc sākumterapijas 16 nedēļām [172]. Ļoti nelielā 13 *psoriasis vulgaris* pacientu kopā (**GE C**) konstatēja sākotnēju uzlabošanos un simptomu izzušanu 45% pacientu pēc 12 nedēļu terapijas [173]. Pētījumā (**GE B**) 75% pacientu tika sasniegta izsitumu regresēšana krietni vairāk nekā 70% [171]. Salīdzinātā pētījumā (**GE B**) starp *Fumaderm*® un DMF monoterapiju 53% pacientu uzrādīja ādas simptomu mazināšanos par vairāk nekā 75% [170]. Šie dati tika apstiprināti pētījumā (**GE C**) ar 20 pacientiem, kas tika ārstēti ar *Fumaderm*® 12 nedēļas. Pēc šī terapijas kursa bija PASI mazināšanās par 53,3% [162]. Pētījumā (**GE C**) terapija ar *Fumaderm*® 40 pacientiem deva sākotnējo ādas slimības simptomu mazināšanos vai regresēšanu 71% pacientu pēc 12 nedēļu terapijas [174].

Atklātā pētījumā (**GE C**) pēc 16 nedēļām PASI mazināšanās bija vēl spilgtāka [175]. Kad fumārskābes esterī tika lietoti, lai ārstētu psoriāzi, labs efekts tika sasniegts pēc 6–8 nedēļām un tas palielinājās, turpinot terapiju. Individuāla un viegli piemērojamā deva nodrošina, ka tiek lietota mazākā iespējamā deva. Pēc terapijas pārtraukšanas *psoriasis vulgaris* recidivēja pēc dažām nedēļām vai mēneša atkarā no individuālās slimības aktivitātes. Tahifilakse nav aprakstīta.

Gastrointestinālas sūdzības (līdz 60%), īpaši pirmajās terapijas nedēļās un piesarkums ir biežākās blaknes terapijas laikā ar fumārskābes esteriem.

Blaknes.

Ja tabletes lieto ar pienu, gastrointestinālā panesība palielinās. Salicilskābes ordinēšana var palīdzēt drudža simptomu laikā. Attiecībā uz gastrointestinālo traktu tiek konstatēta caureja, palielināts defekācijas biežums, slikta dūša, abdomināli krampji. Piesarkums var būt dažāds un variē no īslaicīga karstuma un sejas piesārtuma līdz pat dažu stundu reakcijām. Leikocitopēnija, limfocitopēnija un eozinofīlija var attīstīties terapijas laikā ar fumārskābes esteriem. Ja limfocītu skaits mazinās < 500/μl, deva jāmazina vai terapija jābeidz. Eozinofīlo pieaugums parasti ir pārejošs un biežāk attīstās starp ceturto un desmito nedēļu. Ļoti reti, sevišķi terapijas sākumā, var būt atsevišķi ALAT pieauguma gadījumi. Var palielināties arī bilirubīna līmenis. Ietekme uz nieru funkciju (proteinūrija) parasti tiek konstatēta, bet tā izzūd pēc devas samazināšanas. Oportūnistiskas infekcijas vai tendence uz infekciju nav.

Datubāzēs pieejami klīnisko pētījumu rezultāti par *psoriasis vulgaris* slimnieku ārstēšanu ar *Fumaderm*® ilgāk par gadu [172, 176]. Tika gūta laba efektivitāte. Blaknes, kuras parasti rodas ilglaika terapijā un kurām vajadzīgs terapijas pārtraukums, netika konstatētas. Daži psoriāzes slimnieki ārstēti ilgstoši līdz 14 gadiem ar *Fumaderm*®. Ne malignitāte, ne pastiprināts jutīgums pret infekciju netika konstatēts [177]. Devas pielāgošana nav nepieciešama vecākiem cilvēkiem ar mainītu aknu funkciju, kamēr fumarāti netiek primāri metabolizēti caur aknām. Fumārskābes esterus neordinē pacientiem ar traucētu nieru funkciju.

32. tabula. **Būtiskākās blaknes** [208]

Ļoti reti	Gastrointestinālas sūdzības, piesarkums
Bieži	Limfopēnija
Parasti	Eozinofīlija, proteinūrija
Reti	ALAT, bilirubīna pieaugums
Ļoti reti	-

Grūtniecība/teratogenitāte/zīdīšana.

Nav pētījumu par fumārskābes esteru lietošanu grūtniecēm un zīdītājām.

Izvairīšanās/blakņu terapija.

Ja konstatē blaknes, deva jāmazina. Ja reakcija turpinās, terapija jāpārtrauc.

Relatīvas kontrindikācijas.

- Vienlaicīga MTX, retinoīdu, psoralēna, ciklosporīna, imūnsupresantu, citotoksisko medikamentu, potenciāli nefrotoksisku medikamentu lietošana.

Absolūtas kontrindikācijas.

- Grūtniecība un zīdīšana.
- Nieru un smagas gastrointestinālas slimības, gastrointestināla nepanesība. Speciāla devas shēma un īpašas blaknes, par ko jāinformē pacients.

Zāļu mijiedarbība.

- Fumārskābes esterī var traucēt renālo funkciju. Šajā sakarā iespējams paaugstināts toksiskums ar vienlaicīgu nefrotoksisku vielu ieņemšanu. Medicīniskā informācija brīdina par mijiedarbību ar nefrotoksiskiem medikamentiem.

Lietošanas ieteikumi.

- Pirms terapijas un terapijas laikā laboratorisko rādītāju kontrole. Pēc terapijas īpaši pasākumi nav nepieciešami.

33.tabula. Laboratorisko rādītāju kontrole [208]

Diagnostika	Pirms	1. – 6. mēnesis ik pēc 4 nedēļām	No 6. mēneša ik pēc 8 nedēļām
Asinsaina*	x	x	x
Aknu raudzes**	x	x	x
Seruma kreatinīns	x	x	x
Urīna analīze	x	x	x

* *Leikocīti, trombocīti, eritrocīti, diferencēts leikocītu skaits.*

** Transamināzes, GGT.

Praktiskums (ārsts/pacients).

Terapija ar *Fumaderm*® ir viegli veicama, tabletes lieto 3 reizes dienā. Medicīniskā kontrole saistīta ar rutīnas izmeklējumiem.

Speciālās īpašības.

Nav.

Kombinētā terapija.

Kombinācija ar iekšķīgiem medikamentiem psoriāzes terapijai pašreiz nav ieteikta. Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par MTX un ciklosporīna A kombināciju [158]. Fumārskābes esterus var kombinēt ar topiskiem medikamentiem psoriāzes terapijai. Kombinācija ar kalcipotriola ziedi pētīta dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā. Kombinācijterapija parādīja daudz labāku efektu nekā *Fumaderm*® monoterapija [169]. Vienlaicīgi UV (UVB, PUVA) var veikt pirmajās 3 nedēļās *Fumaderm*® terapijas sākumā.

Kopējs vērtējums.

No 13 vērtētiem pētījumiem deviņi atbilda vadlīniju iekļaušanas kritērijiem. Pēc 16 nedēļām 50 – 70% pacientu sasniedza PASI 75 (**LE 2**).

Labā efektivitāte sākumterapijas un ilglaika terapijas gadījumā. *Psoriasis vulgaris* ārstēšana ar fumārskābes esteriem ir efektīva sistēmiska terapija, kas sniedz lielu ilglaika drošumu. Panesību ierobežo kuņģa un zarnu trakta blaknes un sarkšana. Fumārskābes esteru riska un ieguvuma analīze ir pozitīva, lietošana gan ārstiem, gan pacientiem ir ērta, kā arī pieņemama izmaksu un ieguvuma attiecība.

Pozitīvie aspekti ārstēšanai ar fumārskābes esteriem ir mazais medikamentu mijiedarbību skaits, imūnnomācošā efekta trūkums, nav palielināts infekciju un malignitātes risks ilglaika terapijā.

Psoriasis vulgaris ārstēšanā ieteicama kombinācija ar topiskiem medikamentiem.

■ **Terapeitiskie ieteikumi** ↑↑

- Ārstēšana ar fumārskābes esteriem ieteicama kā efektīva sākumterapija vidēji smagas un smagas psoriāzes gadījumā pieaugušiem.
- Fumārskābes esteru lietošanu primāri ierobežo kuņģa un zarnu trakta blaknes.

- *Psoriasis vulgaris* ārstēšanā ir iespējama un ieteicama kombinācija ar jebkuriem topiskiem medikamentiem.
- Fumārskābes esteri ieteicami ārstēšanai, ņemot vērā to drošumu un labu panesību ilglaika terapijā.

34. tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Fumārskābes esteri	
Reģistrācija	1995. gads – Vācija
Ieteicamie kontroles raksturlielumi	Seruma kreatinīns, transamināzes, pilna asinsaina, urīna izmeklējumi
Ieteicamā terapijas sākumdeva	<i>Skat. 31.tabulu</i>
Ieteicamā balstdeva	Individuāli piemērota deva
Gaidāmais efekts	Klīniskā uzlabošanās gaidāma pēc 6 nedēļām
Atbildreakcijas novērtējums	Pēc 16 nedēļām 50–70% pacientu sasniedza PASI 75 (LE 2)
Nozīmīgas kontrindikācijas	Hroniskas gremošanas trakta un/vai nieru slimības, hroniskas slimības ar mazinātu leukocītu skaitu vai funkciju, ļaundabīgas slimības, grūtniecība un zīdīšana
Nozīmīgas blaknes	Gastrointestinālas sūdzības, piesarkums, limfopenija, eozinofīlija
Nozīmīga zāļu mijiedarbība	Nav zināma
Cits	–

9.5. Bioloģiskie medikamenti

Definīcija.

Bioloģiskie medikamenti ir vīrusi, serumi, toksīni, antitoksīni, vakcīnas, asinis, asins sastāvdaļas, asins produkti, alergēni vai līdzīgi produkti, kas var tikt lietoti profilaksē un slimību ārstēšanā (FDA). Šai neviendabīgajā grupā tiek izdalīti bioloģisko atbilžu modificētāji. Šī grupa ietver bioloģiskos preparātus, kas palielina vai atjauno imūnsistēmas spēju cīnīties ar infekciju un citām slimībām, kā arī ietver slimību modificējošas pretiekaisuma zāles [178]. Tajā ietilpst zāļlīdzekļi, kas tika izveidoti un lietoti, lai ietekmētu pastiprināto imūnatbildi autoimūno slimību, arī psoriāzes gadījumā. Bioloģiskie preparāti ir terapeitiskās antivielas, šķīstošie proteīni vai citokīni. Tie ir rekombinanti proteīni un veidoti, izmantojot ģenētiskās inženierijas metodes. Šiem preparātiem piemīt dažāda ietekme - bloķēšana, neutralizēšana un citotoksiskums. Parasti šo preparātu molekulas ir lielas, tāpēc ievadīšanas metodes ir *s/c*, *i/m* vai *i/v*.

Pašreiz četri dažādi bioloģiskie medikamenti reģistrēti Eiropas Savienībā. Tie ir *etanerceptum* (*Enbrel*) un *infliximabum* (*Remicade*), *ustekinumabum* (*Stelara*) hroniskai infiltratīvi papulozai psoriāzei un psoriātiskam artrītam, kā arī *adalimumabum* (*Humira*®) psoriātiskam artrītam. Minētie preparāti ir reģistrēti arī Latvijā. Bioloģiskais medikaments *alefacepts* (*Amevive*) reģistrēts ASV un Šveicē.

Speciālās īpašības.

Bioloģiskie preparāti ir ļoti dārgi. To iesaistīšana terapijā jāparedz pēc citu izmaksu ziņā lētāku ārstēšanas iespēju izmantošanas un to neefektivitātes atbilstoši precīzas diagnozes gadījumā. Terapijai ar šiem medikamentiem jābūt pilnīgai, mērķtiecīgai, ekonomiskai un rezultatīvai. Jāapsver iespējamās kontrindikācijas. Ordinējot bioloģiskos medikamentus, jābūt pārliecībai par iepriekšējās terapijas mazefektivitāti vidēji smagas un smagas psoriāzes gadījumā.

Nav speciālu vadlīniju, kā vadīt un laboratoriski monitorēt bioloģisko medikamentu terapiju bērniem, kas slimo ar psoriāzi [39].

9.5.1. Infliksimabs

Ievads.

Infliksimabs (*infliximabum*) ir himēriska anti viela pret TNF- α . Pēc klasifikācijas selektīvs, imūnnomācošs līdzeklis. Preparāts indicēts papulozas psoriāzes gadījumā, kas nepakļaujas vispārējai terapijai ar ciklosporīnu, MTX un PUVA neefektivitātes vai kontrindikāciju dēļ. Infliksimabs ir pārbaudīts pacientiem ar psoriātisku artrītu, kam nav reakcijas uz antireimatiskiem medikamentiem.

Infliximabum indikācijas: vidēji smaga vai smaga psoriāze, psoriātisks artrīts, pieaugušo reimatoīdais artrīts, ankilozējošais spondilīts, čūlainais kolīts un Krona slimība pieaugušiem un bērniem [98, 202, 203, 206].

Darbības mehānisms.

Infliksimabs ir augsti specifisks pret TNF- α . Tas piesaistās kā pie šķīstošiem receptoriem, tā pie jau piesaistītā TNF- α . Tādējādi, pretēji etanerceptam, infliksimabam ir divējāda darbība. Infliksimaba pusizdales laiks ir 8 – 9,5 dienas. Pilnīgai izdālei nepieciešams pusgads.

Devas.

Devas saistītas ar ķermeņa masu. Vienreizējā deva 5 mg/kg tiek injicēta sākumā, 2. un 6. nedēļā un vēlāk katras 8 nedēļas. Pagarinot intervālu starp injekcijām, anti vielu veidošanās iespējamība pret infliksimabu palielinās. Infliksimabu ievada intravenozi 2 stundu laikā. Pacienta uzraudzība jāveic arī 2 stundas pēc infūzijas.

Efektivitāte.

Efektivitāte vērtēta pēc vispārpieņemtiem vadlīniju terapeitiskā vērtējuma pierādījumu līmeņiem. Terapijas efekts atbilst (**LE 1**).

Četros pētījumos apstiprināti vadlīniju iekļaušanas kritēriji, kas nodrošina (**LE 1**). Šahari u.c. pētījumā, kā arī līdzīgā Gotlībs u.c. pētījumā, pētot infliksimaba efektivitāti pēc iepriekš minētās lietošanas shēmas, konstatēja nozīmīgu vai pilnīgu psoriāzes regresēšanu lielākai daļai pacientu. 3 un 5 mg infliksimaba deva nodrošināja PASI 75 72% un 88% pacientu. Atbilstoši PASI 90 sasniedza 45,5% un 57,6% pacientu. Pēc terapijas pārtraukšanas vidēji 14 – 16 nedēļās 50% iepriekšējās klīniskās pazīmes recidivēja. Devas palielinājums līdz 10 mg efektu nedeva. Pacientiem ar psoriātisku artrītu un vieglu līdz vidēji smagu psoriāzi PASI 75 sasniedza 64%, bet PASI 90 41% pacientu, kas ir mazāk nekā iepriekšējā pētījumā [208].

Blaknes.

35. tabula. **Būtiskākās blaknes** [208]

Ļoti bieži	
Bieži	Infekcija, infūzijas reakcijas, antinukleārās antivielas, eksantēma, nieze, nātrene, hiperhidroze, sausa āda, transamināžu līmeņa pārmaiņas
Retāk	Anēmija, leikopēnija, limfadenopātija, limfocitoze, limfoma, neitropēnija, <i>lupus erythematodes</i> līdzīgs sindroms, alerģiskas respiratorā trakta infekcijas, anafilaktiskas reakcijas, antinukleārās antivielas, sinkope, bradikardija, drebuļi, cianoze, aritmija
Reti	Demielinizējoša slimība, anafilaktiskais šoks, serumslimība
Ļoti reti	Aknu bojājumi, hemolītiskā anēmija, trombocitopēnija, agranulocitoze

Infūzijas reakcijas ir: viegls drudzis, galvassāpes, slikta dūša, elpas trūkums un infiltrāts injekcijas vietā. Infūzijas reakcija ir spilgtāka pacientiem ar infliksimaba antivielām, bet neatkarīgi no tām iespējamas anafilakses reakcijas. Serumslimība var rasties 3 – 12 dienas pēc infūzijas. Atjaunota terapija pēc pārtraukuma var radīt artralģiju, mialģiju, angioedēmu un citas akūtas reakcijas.

Ir bijuši sepses un nāves gadījumi, tāpēc pacienti ar smagi norisošu infekciju kontraindicēti terapijai ar infliksimabu. Konstatētas arī oportūnistiskas infekcijas: listerioze, histoplazmoze, kriptokokoze, *Pneumonia carinii* infekcija. Latenta tuberkuloze var reaktivēties un izplatīties infliksimabterapijas laikā. Var saasināties arī sirds un asinsvadu slimības. Infliksimabu nelieto pacientiem ar smagu sirds išēmisko slimību. Līdzīgi citiem TNF- α blokatoriem, var attīstīties demielinizējošas slimības. Konstatēti multiplās sklerozes uzliesmojumi un izolēti aknu bojājumi. Šādi gadījumi bijuši 2.-52. terapijas nedēļā. Pacientiem infliksimabterapijas laikā konstatēts paaugstināts transamināžu līmenis bez nopietniem aknu funkciju traucējumiem. Terapija jāpārtrauc, ja ir dzelte vai transamināžu līmenis kļūst kritisks. Reimatoīdā artrīta un Krona slimības terapijas laikā ar infliksimabu konstatēta leikopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija. Limfomu skaits pacientiem, kas tika ārstēti ar infliksimabu, bija nedaudz lielāks nekā kontrolgrupā. Citu malignitāšu risks, salīdzinot ar populāciju, bija identisks. Daļai pacientu attīstījās antinukleārās antivielas, retāk kopā ar DNS antivielām. Tika konstatēti atgriezeniski *lupus erythematodes* sindroma gadījumi [194].

Teratogenitāte.

Infliksimabs spēj šķērsot placentāro barjeru, izdalīties ar mātes pienu, tāpēc grūtnieces un barojošas mātes neārstē ar infliksimabu. Sievietēm fertīlā vecumā būtu jālieto kontracepcija.

Absolūtas kontrindikācijas.

- Sirds mazspēja (NYHA III–IV).
- Tuberkuloze.
- Grūtniecība un zīdīšana.

Relatīvas kontrindikācijas.

- Malignitātes un limfoproliferatīvas slimības.
- Dzīvu vakcīnu lietošana.
- Demielinizējoši procesi.

Zāļu mijiedarbība.

- Nav vēlama etanercepta un anakinras kombinācija (IL1–R antagonists). Cita mijiedarbība nav konstatēta. Kombinācijā ar citiem sistēmiskiem imūnnomācošiem medikamentiem infūziju reakciju skaits mazinās pacientiem ar Krona slimību.

Pārdozēšana.

Vienreizēja deva līdz pat 20 mg/kg nav izraisījusi toksisku efektu.

Laboratoriskā kontrole.

Vispārējā asinsaina (hematokrīts un hemoglobīns), transamināžu līmenis pirms terapijas un katras infūzijas, kā arī grūtniecības tests pirms terapijas.

Speciāli apsvērumi.

Ir dati, ka infliksimabs var dot klīnisku uzlabojumu, palīdzot psoriātiskās eritrodermijas un pustulārās psoriāzes formu gadījumā. Līdzīgi citiem TNF- α antagonistiem, infliksimabs ir efektīvs psoriātiskā artrīta terapijā.

Antivielas pret infliksimabu attīstās 10–30% pacientu. Visiem ir palielināts infūzijas reakciju risks un mazināta efektivitāte [195].

Kombinētā terapija.

Nav pieejami kontrolēti pētījumi.

Kopējais vērtējums.

Četri no publicētiem 7 pētījumiem par infliksimaba efektivitāti *psoriasis vulgaris* gadījumā ietver datus, kas atbilst vadlīniju kritērijiem.

Aptuveni 88% pacientu, kas tika ārstēti ar 5 mg/kg infliksimabu ievērojot noteiktus terapijas intervālus, pēc 10 nedēļu kursa sasniedza PASI 75% mazināšanos (**LE 1**) [208]. Ilglaika pētījumu dati liecina, ka *psoriasis vulgaris* ilgstošas terapijas laikā efektivitāte nemazinās. Infliksimaba lietošanas laikā jāpievērš uzmanība drošumam. Nozīmīgākās blaknes saistītas ar iespējamo reakciju uz medikamenta infūziju, kā arī smagu infekciju risku. Tāpēc īpaša uzmanība jāpievērš simptomu vērtēšanai, kā arī pacientu izglītošanai un novērošanai.

■ Terapeitiskie ieteikumi.

- ↑↑ Infliksimabs tiek ieteikts terapijas sākšanai vidēji smagas līdz smagas psoriāzes, kā arī citu smagu psoriāzes *formu* gadījumā, it īpaši, ja ar citiem terapijas veidiem nav izdevies panākt stabilu klīnisko efektu.
- Ja papildus *psoriasis vulgaris* tiek diagnosticēts arī psoriātiskais artrīts, TNF- α antagonistu lietošana terapijā ir sevišķi ieteicama.

35. tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [208]

Infliksimabs	
Reģistrācija	2004. gadā – Vācija
Ieteicamie kontroles raksturlielumi	Sākot terapiju, jāizslēdz tuberkuloze Terapijas laikā: leikocīti, eritrocīti, trombocīti, aknu rādītāji, klīniskās infekcijas pazīmes
Ieteicamā terapijas sākumdeva	Ieteicamā sākumdeva: 5 mg/kg 0, 2, 6 nedēļā

Ieteicamā balstdeva	5 mg/kg deva ar 8 nedēļu intervālu
Gaidāmais efekts	Sākot terapiju, klīniskais uzlabojums gaidāms pēc 1–2 nedēļām
Atbildreakcijas novērtējums	PASI 75 vidēji 80% pacientu ar vidēju vai smagu <i>psoriasis vulgaris</i> (LE 1)
Nozīmīgas kontrindikācijas	Akūta vai hroniska infekcija, tuberkuloze, sirds mazspēja pēc NYHA III–IV, grūtniecība un zīdīšana
Nozīmīgas blaknes	Infūzijas reakcija, smaga infekcija, sirds mazspējas NYHA III–IV progresēšana, ļoti reti aknu mazspēja, autoimūns fenomens
Nozīmīga zāļu mijiedarbība	Anakinra (IL–1 receptoru antagonisti)
Cits	–

9.5.2. Etanercepts

Ievads.

Psoriāzes gadījumā notiek keratinocītu proliferācija un aktivētu T šūnu infiltrācija. Aktivācijas rezultāts ir palielināta iekaisuma citokīnu koncentrācija TNF- α psoriātiskos izsitumos [179, 180, 202]. Etanercepts (*etanerceptum*) ir TNF- α inhibitors. Kā šķīstošs receptors tas saista un neitralizē TNF- α . To veiksmīgi lieto pacientiem ar reimatoīdo, psoriātisko un cita veida artrītu [181, 182].

Etanercepts ir daudz pētīts rezistentas vidēji smagas un smagas papulozas psoriāzes terapijā. Etanercepta indikācijas: vidēja līdz smaga psoriāze, vidējs līdz smags psoriātisks artrīts, pieaugušo un juvenilais reimatoīdais artrīts (no 4 gadu vecuma) un ankilotiskais spondilīts [98].

Darbības mehānisms

Etanercepts ir TNF- α receptors p75 fūzijas proteīns. Tā eliminācijas puslaiks ir 4 – 5 dienas. TNF- α ir iekaisumu veicinošs citokīns, kam ir būtiska nozīme iekaisuma izraisīšanā. TNF- α spēj izdalīt praktiski visas iesaistītās šūnas, kas ir iekļautas psoriātiskā iekaisumā. TNF- α inducē adhēzijas molekulu ekspresiju un virkni hemokīnu un citokīnu: IL–1, IL–6, IL–8, MCP–1 un VEGF izdali. Etanercepts ir selektīvs imūnnomācējs.

Devas.

Etanercepts tiek piegādāts kā sausa viela 25 un 50 mg ampulās. Sausā viela tiek šķīdināta 1 ml fizioloģiskā šķīduma un injicēta subkutāni. Infiltratīvi papulozas psoriāzes terapijai ieteic 25 mg 2 reizes nedēļā. Smagākos gadījumos 50 mg 2 reizes nedēļā 12 nedēļas, kam seko 25 mg 2 reizes nedēļā. Terapija turpinās atbilstoši indikācijām maksimāli līdz 24 nedēļām.

Efektivitāte.

Etanercepta monoterapijas efekta vērtējums atbilst (**LE 1**).

672 pacientu pētījumā konstatēja PASI uzlabošanos >75% - 14% (25 mg nedēļā), 34% (25 mg 2 reizes nedēļā), 49% (50 mg 2 reizes nedēļā). Šiem pacientiem dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss tika uzlabots par 50,8% (25 mg 2 reizes nedēļā) un 61% (50 mg 2 reizes nedēļā), salīdzinot ar placebo grupu [183].

Bērniem un pusaudžiem (106 bērni 4 – 17 gadu vecumā) ar *psoriasis vulgaris*, kas saņēma *Etanerceptum* 1 reizi nedēļā 0,8 mg/kg (maksimāli 50 mg), 12.terapijas nedēļā PASI 75 konstatēja 57% pacientu, bet placebo grupā (105 bērni) - 11% ($p < 0,001$) un 68% pacientu pēc 36 nedēļām. Četriem bērniem, kas saņēma *Etanercept*, tika reģistrētas blaknes: olnīcas cistas ekscīzija, gastroenterīts, dehidratācija gastroenterīta dēļ un pneimonija [184].

Blaknes.

Vairāk nekā 280 000 pacientu terapijas pieredze, ārstējot citas indikācijas (reimatoīdais artrīts). Biežākās reakcijas lokālās injekcijas vietā konstatē līdz 14% pacientu lietojot etanerceptu, salīdzinot ar 7% placebo grupā [183]. Nopietnu infekciju risks, ieskaitot sepsi. Placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar psoriātisku artrītu un *psoriasis vulgaris* nebija atšķirības placebo un etanercepta grupā infekciju ziņā [185]. Retrospektīvā pētījumā starp 117 000 pacientu tika atklāti 13 tuberkulozes gadījumi [186].

Vēzdraudes risks nav palielināts, salīdzinot ar kontroli populācijā. Limfomu biežums pacientiem, kuri ārstēti ar TNF- α blokatoriem, bija nedaudz augstāks kā kontrolgrupā. Atsevišķos gadījumos tika konstatētas hematoloģiskas pārmaiņas, demielinizējošas slimības un autoimūni procesi. Ja attīstās infekcija, terapija ar etanerceptu jāpārtrauc [192, 193].

Absolūtas kontrindikācijas.

- Sepse vai tās risks. Tuberkuloze vai cita aktīva infekcija anamnēzē.
- Dekompensēta sirds mazspēja.
- Grūtniecība un zīdīšana.

Relatīvas kontrindikācijas.

- Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības.
- *Varicella* vīrusa konstatēšana.
- Aktīvs hepatīts.
- Imundeficīts.
- Hematoloģiskas pārmaiņas.
- Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām.
- Demielinizējoši procesi.
- Vienlaicīga IL-1 antagonistu ordinēšana.

Zāļu mijiedarbība.

- Vienlaikus lietojot ar kortikosteroīdiem, salicilātiem, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem, citām analgētiskām un MTX, mijiedarbība nav konstatēta. Palielināts smagu infekciju skaits tika konstatēts vienlaikus ar IL-1 antagonistu terapiju. Devas lielums neietekmē nieru/aknu funkcijas.

Lietošanas ieteikumi.

- **Pirms terapijas.**
 - Akūtu un hronisku infekciju izslēgšana. Pilnīga tuberkulozes izslēgšana.
 - Kontracepcija.
 - Pacientu brīdināšana par infekcijas risku.
- **Terapijas laikā.**
 - Infekcijas izslēgšana katrā vizītē. Terapija pēc 12 nedēļām tiek turpināta, ja efekts labs. Pārdozēšanas risks nav konstatēts.

Laboratoriskā kontrole.

Pirms terapijas un 1.–3.–6.–8. mēnesī jākontrolē asinsaina, ALAT, ASAT un urīna analīze.

Praktiskums (ārsts/pacients)

Terapija ir ērta, jo injekcijas var veikt pats slimnieks vai viņa tuvinieki.

Speciāli apsvērumi.

Antivielas pret terapeitisko vielu sastopamas 6% pacientu.

Kombinētā terapija.

Nav kontrolētu pētījumu. Kombinācija ar tradicionālo topisko terapiju – lokālie kortikosteroīdi, D3 vitamīna analogi, tazarotēns un ditranols ir iespējama. Kombinācija psoriātiskā artrīta terapijā ar MTX ir pamatota.

Kopējais vērtējums.

Divi no publicētiem 4 pētījumiem par etanercepta efektivitāti *psoriasis vulgaris* gadījumā ietver datus, kas atbilst vadlīniju kritērijiem. 35% pacientu, kas tika ārstēti ar 2 subkutānām etanercepta 25 mg injekcijām nedēļā, pēc 12 nedēļu kursa sasniedza PASI 75% mazināšanos. Savukārt, izmantojot 50 mg devu, 50% pacientu konstatēja PASI 75% mazināšanos (**LE1**) [202, 203, 206, 208].

Klīniskā pieredze liecina, ka iespējams uzturēt terapijas efektivitāti ilglaikā līdz 24 nedēļām. Terapija ir ērta gan speciālistiem, gan pacientiem.

Pamatojoties uz plašo pacientu skaitu, kas ārstēti ar etanerceptu citu slimību gadījumā, var apgalvot, ka iespējamo blakņu risks ir labi prognozējams.

36.tabula. Tabulēts kopsavilkums [208]

Etanercepts	
Reģistrācija	2002. gadā – Vācija
Ieteicamie kontroles raksturlielumi	Sākot terapiju, jāizslēdz tuberkuloze, jāveic pilna asinsaina, aknu un nieru rādītāji, urīna analīzes
Ieteicamā terapijas sākumdeva	Ieteicamā sākumdeva 2 x 25 mg vai 2 x 50 mg nedēļā
Ieteicamā balstdeva	2 x 25 mg/ nedēļā
Gaidāmais efekts	Sākot terapiju, klīniskā uzlabošanās gaidāma pēc 4–8 nedēļām, vēlākais, pēc 12 nedēļām
Atbildreakcijas novērtējums	Pēc 12 nedēļām vidēji 34% (2 x 25 mg) vai 49% (2 x 50 mg) pacientu indukcijas fāzes beigās sasniedza PASI 75 mazināšanos (LE 1)
Nozīmīgas kontrindikācijas	Infekcijas, grūtniecība, zīdīšana, sirds mazspēja pēc NYHA III–IV
Nozīmīgas blaknes	Lokāla reakcija, infekcijas
Nozīmīga zāļu mijiedarbība	Anakinra (IL–1 receptoru antagonisti)
Cits	–

■ **Terapeitiskie ieteikumi**

- ↑↑ Etanercepts ieteikts sākumterapijai vidēji smagas līdz smagas psoriāzes gadījumā, it īpaši ja citas psoriāzes ārstēšanas metodes nav sniegušas vēlamo rezultātu, ir slikti panesamas vai kontrindicētas. Ja bez *psoriasis vulgaris* tiek diagnosticēts arī psoriātiskais artrīts, TNF- α antagonistu lietošana terapijā ir īpaši ieteicama.

9.5.3. Adalimumabs

Ievads.

Adalimumabs (*adalimumabum*) ir cilvēka IgG1 monoklonāla antivielas ar augstu afinitāti pret TNF- α . Pēc klasifikācijas selektīvs imūnnomācošs medikaments. Preparāts indicēts psoriātiskā artrīta terapijā, kad klīniskā efektivitāte pret iepriekšējo slimību modificējošu medikamentozu terapiju nav bijusi pietiekama. Adalimumabs indicēts vidēji smagas vai smagas psoriāzes ārstēšanā pieaugušiem, kam cita pretpsoriātiskā sistēmiskā terapija (MTX, PUVA, ciklosporīns A) nav bijusi efektīva, ir kontrindicēta vai attīstījušās blaknes. Adalimumaba indikācijas: vidējs līdz smags psoriātiskais artrīts, vidēja līdz smaga psoriāze, pieaugušo un juvenīlais reimatoīdais artrīts (no 4 gadu vecuma), ankiloziskais spondilīts, Krona slimība [98, 190, 201, 219].

Darbības mehānisms.

Saistoties ar TNF- α , adalimumabs neitralizē šī citokīna bioloģisko darbību ar p55 un p75 šūnu virsmas saistītiem TNF receptoriem. Tādējādi tiek kavēta iekaisuma attīstība psoriāzes slimnieku ādā un locītavās [191].

Blaknes.

5% pacientu konstatēja augšējā respiratorā trakta infekcijas, nazofaringītu, injekcijas vietas reakcijas, galvassāpes, hipertensiju.

Absolūtas kontrindikācijas.

- Aktīva tuberkuloze vai cita smaga infekcija.
- Oportūnistiskas infekcijas.
- Vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja.
- Grūtniecība un bērnu barošana.

Laboratoriskā kontrole.

Pirms terapijas un katru mēnesi vispārējā asins analīze; ALAT un ASAT ik 3 mēnešus.

Praktiskums (ārsts/pacients).

Ērti veicamas injekcijas minimāli traucē pacientu ikdienas dzīvi.

Speciāli apsvērumi.

Līdz 6% pacientu attīstās antivielas pret aktīvo vielu. Nav pietiekama kontrolētas informācijas par kombinētu terapiju.

Kopējais vērtējums.

Preparāts ir ērts lietošanā. Konstatēta nozīmīga uzlabošanās – PASI 50 jau pēc 2 nedēļām, salīdzinot ar placebo. Pēc 24 nedēļām tika sasniegts PASI 75 un 90 attiecīgi 59% un 42% [197].

Lietošanas ieteikumi.

Preparātu psoriātiskā artrīta gadījumā injicē 80 mg pirmajā nedēļā, tad 40 mg subkutāni katrā otrajā nedēļā. Klīniska atbildreakcija tiek sasniegta pēc 12 nedēļām.

9.5.4. Ustekinumabs

Ievads.

Ustekinumabs (*ustekinumabum*) ir pilnīga cilvēka IgG1 κ monoklonālā anti viela, kas ar lielu afinitāti un specifiskumu piesaistās pie citokīnu IL–12 un IL–23 p40 proteīna apakštipa. Ustekinumaba lietošana indicēta vidēji smagas vai smagas populāras psoriāzes ārstēšanai pieaugušiem, kam nav apmierinoša klīniskā efekta pret cita veida sistēmisku pretpsooriātisku ārstēšanu ar ciklosporīnu A, MTX un PUVA, vai arī šī terapija ir kontraindicēta un attīstās blaknes [199, 200, 223].

Darbības mehānisms.

Ustekinumabs nomāc cilvēka IL–12 un IL–23 bioloģisko darbību, novēršot šo citokīnu piesaistīšanos pie to IL–12R β 1 receptora proteīna, kas izdalīts uz imūnsistēmas šūnu virsmas. Ustekinumabs nevar saistīties ar IL–12 vai IL–23, kas jau piesaistījušies pie IL–12R β 1 šūnas virsmas receptoriem. Tādēļ uzskata, ka ustekinumabs nespēj veicināt komplementa vai antivielu pastarpināto receptorus saturošās šūnas citotoksiskumu. IL–12 un IL–23 ir heterodimēriski citokīni, ko izdala aktivizētas antigēnpiedāves šūnas, piemēram, makrofāgi un dendrītiskās šūnas. IL–12 un IL–23 piedalās imūnsistēmas darbībā, veicinot dabisko galētājšūnu (DG) šūnu aktivizēšanu un CD4 + T šūnu diferencēšanos un aktivizēšanu. Taču ar imūnsistēmas pārmaiņu noteiktām slimībām, piemēram, psoriāzi, saistīta patoloģiska IL–12 un IL–23 regulācija.

Ustekinumabs novērš IL–12 un IL–23 radītos traucējumus imūnsistēmas šūnu aktivizēšanā, piemēram, intracelulāro signalizēšanu un citokīnu secernēšanos [220].

Devas un lietošana.

Ustekinumabs ir pilnīga cilvēka IgG1 κ monoklonālā anti viela, kas iegūta no peļu mielomas šūnu rindas, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju [201].

Ustekinumabs tiek izplatīts kā sterils šķīdums injekcijām vienreizējā flakonā, kas slēgts ar apvalkotu korķi. Ustekinumabs pieejams iesaiņojumā pa 1 flakonam. Katrs 0,5 ml flakons satur 45 mg ustekinumaba (*ustekinumabum*), un katrs 1 ml flakons satur 90 mg ustekinumaba.

- **Pieaugušie (18–64 gadi).**

Ieteicamā ustekinumaba deva ir 45 mg sākumdeva subkutāni 0.nedēļā, tad 4.nedēļā un turpmāk ik pēc 12 nedēļām seko 45 mg deva. Savukārt pacientiem, kuru ķermeņa masa > 100 kg, 0.nedēļā subkutāni var ievadīt 90 mg, tad 4.nedēļā un turpmāk ik pēc 12 nedēļām seko 90 mg deva. Pierādīts, ka pacientiem, kuru ķermeņa masa >100 kg efektīva ir arī 45 mg deva. Taču šiem pacientiem 90 mg deva bija efektīvāka.

- **Vecāki cilvēki (≥65 gadi).**

Devas un lietošanas veids ir tāds pats kā 18–64 gadu vecumā.

- **Bērni un pusaudži (<18 gadi).**

Ustekinumaba drošums un efektivitāte šai vecumgrupā (<18 gadi) nav pētīta. Tādēļ tas nav ieteicams līdz 18 gadu vecumam.

Efektivitāte.

Efektivitāte vērtēta pēc vispārpieņemtiem vadlīniju terapeitiskā vērtējuma pierādījumu līmeņiem. Terapijas efekts atbilst (**LE 1**) [201, 207, 209, 210, 211, 221, 222].

Ustekinumaba drošums un efektivitāte vērtēta 1996 pacientiem divos nejaušinātos, dubultaklos, ar placebo kontrolētos pētījumos (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*), kuros piedalījās pacienti ar vidēju vai smagu infiltratīvi papulozu psoriāzi un kuriem parasti ordinēta fototerapija vai sistēmiskā terapija.

Ustekinumaba drošums un efektivitāte salīdzinoši vērtēti ar etanerceptu III fāzes, multicentru, nejaušinātā pētījumā *ACCEPT*, kuros piedalījās 903 pacienti (etanercepts = 347, ustekinumabs 45 mg = 209, ustekinumabs 90 mg = 347).

1.psoriāzes pētījumā (*PHOENIX 1*) vērtēti 766 pacienti. 53% pacientu nereaģēja uz tradicionālo sistēmisko terapiju vai arī viņiem bija šīs terapijas nepanesība vai kontrindikācijas. Pacienti, kas nejaušināti tika iedalīti ustekinumaba grupā, saņēma 45 vai 90 mg devu 0. un 4.nedēļā, kam sekoja tāda pati deva ik pēc 12 nedēļām. Pacienti, kas nejaušināti tika iedalīti placebo grupā, 0. un 4.nedēļā saņēma placebo, bet 12. un 16.nedēļā mainīja grupu un saņēma ustekinumabu (45 vai 90 mg), kam sekoja devas kontrole ik pēc 12 nedēļām. Visi pacienti tika kontrolēti līdz 76 nedēļām pēc pirmās pētāmā līdzekļa ievadīšanas reizes.

2.psoriāzes pētījumā (*PHOENIX 2*) tika analizēti 1230 pacienti. 61% pacientu nebija apmierinoša klīniskā rezultāta pēc cita veida sistēmiskas terapijas vai arī viņiem bija šīs terapijas nepanesība vai kontrindikācijas. Pacienti, kas nejaušināti tika iedalīti ustekinumaba grupā, saņēma 45 vai 90 mg devu 0. un 4.nedēļā, kam sekoja papilddeva pēc 16 nedēļām. Pacienti, kas nejaušināti tika iedalīti placebo grupā, 0. un 4.nedēļā saņēma placebo, bet 12. un 16.nedēļā mainīja grupu un saņēma ustekinumabu (45 vai 90 mg). Visi pacienti tika kontrolēti līdz 52 nedēļām pēc pirmās pētāmā līdzekļa ievadīšanas reizes.

Abos pētījumos slimības izpausmes pētījuma sākumā bija līdzīgas visās terapijas grupās – vidējais PASI punktu skaits pētījuma sākumā bija no 17 līdz 18; vidējais pētījuma sākuma $\text{KVL} \geq 20$ (ķermeņa virsmas laukums); DLQI bija no 10 līdz 12 [209, 210]. Sasniegtais rezultāts abos pētījumos bija to pacientu īpatsvars, kas 12.nedēļā panāca PASI uzlabošanos, salīdzinot ar pētījuma sākumu (*skat. 37.tabulu*).

37. tabula. **Apkopojums par klīnisko efektivitāti 1.psoriāzes pētījumā (*PHOENIX 1*) un 2.psoriāzes pētījumā (*PHOENIX 2*)** [209, 210]

	12. N (2 injekcijas)			28. N (3 injekcijas)	
	ĀVV	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
1.psoriāzes pētījums					
Nejaušinātās grupās iedalīti pacienti	255	255	256	250	243
PASI 50 N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)

PASI 75 N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
ĀVV ^b izzudis vai minimāls N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
2.psoriāzes pētījums					
Nejaušinātās grupās iedalīti pacienti	410	409	411	397	400
PASI 50 N (%)	41 (10%)	342(84%) ^a	367(89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
ĀVV ^b izzudis vai minimāls N (%)	18(4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
^a p <0,001 45 vai 90 mg grupai, salīdzinot ar placebo (ĀVV).					
^b ĀVV = ārsta vispārējais vērtējums.					

1.psoriāzes pētījumā PASI 75 nemainīgums bija nozīmīgi pārāks nepārtrauktas terapijas grupā, salīdzinot ar terapijas pārtraukšanu (p<0,001).

Psoriāzes pētījumā nozīmīga DLQI uzlabošanās 2., 12. un 28.nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, tika panākta visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo. Līdzīgi rezultāti tika konstatēti 2.psoriāzes pētījuma 12. un 24.nedēļā. 1.psoriāzes pētījumā visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo, nozīmīga bija arī NAPSI, SF-36 fiziskās un garīgās dimensijas kopējā punktu skaita un niezes VAS (vizuālo analoģu skala) uzlabošanās.

2.psoriāzes pētījumā visās ustekinumaba terapijas grupās, salīdzinot ar placebo, nozīmīgi uzlabojās arī HADS (stacionāra uzbudināmības un depresijas skala) un WLQ (darba funkciju traucējumi).

Blaknes.

Dati par drošumu parāda ustekinumaba iedarbību trīs adekvātos un labi kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās 2266 pacienti, to vidū 1970 pacientu, kas šo līdzekli lietoja vismaz pusgadu, 1285 pacienti, kas preparātu lietoja vismaz 1 gadu, un 373 pacienti, kas lietoja ustekinumabu vismaz 18 mēnešus.

Biežākās blaknes (>10%) kontrolētā un nekontrolētā psoriāzes klīnisko pētījumu daļā ar ustekinumabu bija nazofaringīts un augšējo elpceļu infekcija. Vairums šo gadījumu tika uzskatīti par viegliem, un to gadījumā nebija jāpārtrauc zāļu lietošana.

38. tabula. **Būtiskākās blaknes** [209, 210]

	Placebo	Ustekinumabs		
		45 mg	90 mg	Kombinēts
Ārstēti pacienti	410	409	411	820
Vidējais novērojuma periods (nedēļās)	12,0	12,1	12,2	12,2
Pacienti ar ≥ 1 blaknēm n (%)	202 (49,3%)	215 (52,6%)	197 (47,9%)	412 (50,2%)
• nazofaringīts	29 (7,1%)	30 (7,3%)	28 (6,8%)	58 (7,1%)
• galvassāpes	17 (4,1%)	19 (4,6%)	19 (4,6%)	38 (4,6%)
• augšējo elpceļu infekcija	14 (3,4%)	18 (4,4%)	12 (2,9%)	30 (3,7%)
• artralģija	13 (3,2%)	14 (3,4%)	11 (2,7%)	25 (3,0%)
• nogurums	11 (2,7%)	13 (3,2%)	11 (2,7%)	24 (2,9%)
• caureja	11 (2,7%)	9 (2,2%)	11 (2,7%)	20 (2,4%)

Infekcijas.

Kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās psoriāzes slimnieki, infekcijas vai nopietnas infekcijas biežums ustekinumaba terapijas un placebo grupas pacientiem bija līdzīgs. Ar placebo kontrolētā psoriāzes klīniskā pētījuma posmā ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem infekcijas biežums bija 1,39 novērošanas gadi, bet ar placebo ārstētiem pacientiem 1,21. Nopietnu infekciju biežums ar ustekinumabu ārstētu pacientu grupā bija 0,01 uz kontroles pacientgadu (5 nopietnas infekcijas 407 kontroles pacientgados) un ar placebo ārstētiem pacientiem 0,02 (3 nopietnas infekcijas 177 kontroles pacientgados). Psoriāzes klīnisko pētījumu kontrolētā un nekontrolētā daļā infekcijas biežums ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 1,24 uz kontroles pacientgadu, bet nopietnu infekciju biežums ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 0,01 uz kontroles pacientgadu (24 nopietnas infekcijas 2251 kontroles pacientgadā). Biežākās infekcijas bija celulīts, divertikulīts, osteomielīts, vīrusinfekcijas, gastroenterīts, pneimonija un urīnceļu infekcija.

Ļaundabīgi audzēji.

Placebo kontrolētā psoriāzes klīnisko pētījumu posmā ļaundabīgu audzēju biežums, izņemot nemelanomas ādas vēzi, ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 0,25 uz 100 kontroles pacientgadiem (1 pacients 406 kontroles pacientgados), salīdzinot ar 0,57 ar placebo ārstētu pacientu grupā (1 pacients 406 kontroles pacientgados). Nemelanomas ādas vēža biežums ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 0,74 uz 100 pacientgadiem (3 pacienti 406 kontroles pacientgados), salīdzinot ar 1,13 ar placebo ārstētu pacientu grupā (2 pacienti 176 kontroles pacientgados).

Kontrolētā un nekontrolētā psoriāzes klīnisko pētījumu daļā ļaundabīgu audzēju biežums, izņemot nemelanomas ādas vēža formas, ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 0,36 uz 100 kontroles pacientgadiem (8 pacienti 2249 kontroles pacientgados) un ietvēra krūts, lokzarnas, galvas un kakla, nieru, prostatas un vairogdziedzera vēzi. Ļaundabīgu audzēju biežums, par kādu ziņots ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem, bija salīdzināms ar biežumu, kāds gaidāms vispārējā iedzīvotāju grupā (standartizēta jaunu gadījumu rašanās attiecība = 0,68 (95% ticamības intervāls:

0,29, 1,34)). Nemelanomas ādas vēža biežums ar ustekinumabu ārstētiem pacientiem bija 0,80 uz 100 kontroles pacientgadiem (18 pacientu 2245 kontroles pacientgados).

Pastiprinātas jutības reakcijas.

Ustekinumaba klīniskos pētījumos alerģiski izsitumi un nātrene bijuši <2% pacientu.

Imunogenitāte.

Aptuveni 4% ar ustekinumabu ārstētu pacientu veidojās antivielas, un to titrs vairumā gadījumu bija zems. Netika novērota acīmredzama antivielu rašanās korelācija ar reakcijām injekcijas vietā. Pacientiem, kam bija pozitīvs izmeklējums uz antivielām pret ustekinumabu, bija nosliece mazināt līdzekļa efektivitāti, taču pozitīvs rezultāts antivielu testā neaizkavēja klīnisko efektu.

Absolūtas kontrindikācijas.

- Pastiprināta jutība pret ustekinumabu vai jebkuru palīgvielu. Palīgvielas: saharoze, L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
- Ustekinumabu nedrīkst ievadīt pacientiem ar klīniski nozīmīgu infekciju.

Relatīvas kontrindikācijas.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā:

- Infekcijas.

Ustekinumabs ir selektīvs imūnnomācējs un var paaugstināt infekcijas risku vai reaktivizēt slēptu infekciju.

- Tuberkuloze.

Pirms ustekinumaba lietošanas jāizslēdz tuberkuloze. Prettuberkulozes terapija pirms ustekinumaba lietošanas jāapsver arī pacientiem, kam anamnēzē ir latentā vai aktīva tuberkuloze un nav iespējams pierādīt adekvātu terapijas kursu.

- Ļaundabīgi audzēji.

Imūnnomācošiem līdzekļiem ir spēja palielināt ļaundabīgu audzēju risku. Dažiem pacientiem, kas klīniskos pētījumos lietoja ustekinumabu, attīstījās ādas un citu orgānu ļaundabīgi audzēji. Nav veikti pētījumi, kuros piedalītos pacienti ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē vai tiktu turpināta terapija pacientiem, kam ļaundabīgs audzējs attīstījies ustekinumaba lietošanas laikā. Tādēļ, apsverot ustekinumaba lietošanu šādiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

- Pastiprinātas jutības reakcijas.

Ja rodas anafilaktiska vai cita veida nopietna alerģiska reakcija, ustekinumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

- Vakcinācija.

Vienlaikus ar ustekinumabu nedrīkst ievadīt dzīvu vīrusu vai baktēriju vakcīnas (piemēram, *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG)). Nav veikti specifiski pētījumi, kuros piedalītos pacienti, kam nesen ievadīta dzīvu vīrusu vai baktēriju vakcīna. Pirms vakcinēšanas ar dzīvu vīrusu vai baktēriju preparātu terapijai ar ustekinumabu jābūt pārtrauktai vismaz 15 nedēļas pēc pēdējās devas, un to var atsākt ne agrāk par 2 nedēļām pēc vakcinēšanas. Pacientiem, kas lieto ustekinumabu, drīkst vienlaikus ievadīt inaktivētu vai nedzīvu vakcīnu.

- Vienlaikus veikta imūnnomācoša terapija.

Nav vērtēts ustekinumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar imūnnomācošiem līdzekļiem, to vidū bioloģiskiem medikamentiem vai fototerapiju. Piesardzība jāievēro, apsverot šo līdzekļu lietošanu vienlaikus ar ustekinumabu vai pārejot no cita terapijas veida uz ustekinumabterapiju.

- Aknu un nieru mazspēja.

Nav veikti specifiski pētījumi, kuros piedalītos slimnieki ar aknu vai nieru mazspēju.

- Grūtniecība.

Nav zināms, vai ustekinumabs var izraisīt kaitējumu auglim, ja to lietojusi grūtniece, un vai tas var ietekmēt reproduktīvās funkcijas. Lietojot grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība. Ustekinumabu drīkst lietot grūtniecēm tikai tad, ja ieguvums skaidri pārsniedz risku.

- Zīdīšanas periods.

Nav zināms, vai ustekinumabs tiek izvadīts ar mātes pienu. Nav arī zināms, vai pēc lietošanas ustekinumabs uzsūcas asinīs. Tā kā daudzas aktīvās vielas un imūnglobulīni tiek izvadīti ar mātes pienu, zīdaiņiem ustekinumabs var izraisīt blaknes. Lēmums, vai pārtraukt zīdīšanu vai turpināt terapiju jāpieņem, ievērojot zīdīšanas labvēlīgo ietekmi uz bērnu un ustekinumabterapijas labvēlīgo ietekmi uz sievieti.

Zāļu mijiedarbība.

- Vienlaikus ordinējot ar biežāk parakstītām zālēm (arī paracetamolu/acetaminofēnu, ibuprofēnu, acetilsalicilskābi, metformīnu, atorvastatīnu), nav ziņu par mijiedarbību.
- Nav pierādījumu par psoriāzes terapijā lietota MTX, ciklosporīna vai citu bioloģisko medikamentu ietekmi uz ustekinumaba farmakokinētiku.

Lietošanas ieteikumi.

- **Pirms terapijas**
 - Akūtu un hronisku infekciju izslēgšana. Pilnīga tuberkulozes izslēgšana.
 - Kontracepcija.
 - Pacientu brīdināšana par infekcijas risku.
- **Terapijas laikā**
 - Infekcijas izslēgšana katrā vizītē.

Laboratoriskā kontrole

Pirms un 1.–3.–6.–8. mēnesī jākontrolē asinsaina; ALAT, ASAT un urīns pirms terapijas.

Praktiskums (ārsts/pacients).

Terapija ir ērta, jo injekcijas var veikt pats slimnieks vai viņa tuvinieki.

Speciāli apsvērumi.

Antivielas pret terapeitisko vielu sastopamas 4% pacientu.

Kombinētā terapija.

Nav kontrolētu pētījumu.

Kopējais vērtējums.

Divi no publicētiem 2 pētījumiem par ustekinumaba efektivitāti *psoriasis vulgaris* gadījumā ietver datus, kas atbilst vadlīniju kritērijiem.

- **PHOENIX 1** pētījumā:

67,1% pacientu, kas tika ārstēti ar ustekinumaba 45 mg injekcijām (0., 4. nedēļa), jau pēc 2 injekcijām 12. nedēļā sasniedza PASI 75% mazināšanos. Savukārt, izmantojot 90 mg devu (0., 4. nedēļa), 66,4% pacientu konstatēja PASI 75% mazināšanos 12.

nedēļā, savukārt, 71,2% (45 mg) un 78,6% (90 mg) pacientiem bija PASI 75% mazināšanās 28. nedēļā.

41,6% pacientu, kas saņēma ustekinumaba 45 mg injekcijas un 36,7% pacientu, kas saņēma ustekinumaba 90 mg injekcijas, konstatēja PASI 90% mazināšanos 12. nedēļā. Savukārt, 49,2% (45 mg) un 55,6% (90 mg) pacientu bija PASI 90% mazināšanās 28. nedēļā.

- **PHOENIX 2** pētījumā:

66,7% pacientu, kas tika ārstēti ar ustekinumaba 45 mg injekcijām (0., 4. nedēļa), jau pēc 2 injekcijām 12. nedēļā sasniedza PASI 75% mazināšanos. Lietojot 90 mg devu (0., 4. nedēļa), 75,7% pacientiem tika konstatēts PASI 75% mazināšanās 12. nedēļā.

Savukārt 69,5% (45 mg) un 78,5% (90 mg) pacientu bija PASI 75% mazināšanās 28. nedēļā.

42,3% pacientu, kas saņēma ustekinumaba 45 mg injekcijas, un 50,9% pacientu, kas saņēma ustekinumaba 90 mg injekcijas, tika konstatēta PASI 90% mazināšanās 12. nedēļā. Savukārt 44,8% (45 mg) un 54,3% (90 mg) pacientu bija PASI 90% mazināšanās 28. nedēļā.

Klīniskā pieredze liecina, ka iespējams uzturēt terapijas efektivitāti ilglaikā līdz 1 gadam. Terapija ir ērta gan speciālistiem, gan pacientiem. Pamatojoties uz lielo izpētīto pacientu skaitu, kas saņēma ustekinumabterapiju, var apgalvot, ka iespējamo blakņu risks ir labi prognozējams.

- **Terapeitiskie ieteikumi.**

- Ustekinumaba lietošana indicēta vidēji smagas vai smagas infiltratīvi papulozas psoriāzes ārstēšanai pieaugušiem, kas nav reaģējuši uz cita veida sistēmisku terapiju, to vidū ciklosporīnu A, MTX vai PUVA, un kam šāda terapija kontraindicēta vai ir tās nepanesība.

39. tabula. **Tabulēts kopsavilkums** [209, 210]

Ustekinumabs	
Reģistrācija	2008.gada novembris – Kanāda 2008.gada decembris – ASV 2009.gada janvāris - Eiropa
Ieteiktie kontroles raksturlielumi	Pievērst uzmanību kairinājuma reakcijām
Ieteicamā terapijas sākumdeva	Ustekinumaba deva ir 45 mg subkutāni 0.nedēļā, tad 4.nedēļā un turpmāk ik pēc 12 nedēļām 45 mg deva. Ja masa > 100 kg, var ievadīt 90 mg subkutāni 0.nedēļā, tad 4.nedēļā un turpmāk ik pēc 12 nedēļām 90 mg deva
Ieteicamā balstdeva	45 mg 0., 4.nedēļā, turpmāk ik pēc 12 nedēļām
Gaidāmais efekts	Sākot terapiju 12. nedēļā (pēc 2 injekcijām)
Atbildreakcija uz terapiju	Pētījumos pēc 12 terapijas nedēļām 67% pacientu sasniedz PASI 75% mazināšanos, vidēji 45% sasniedz PASI 90% mazināšanos. Pētījumos pēc 28 terapijas nedēļām vidēji 75% pacientu sasniedz PASI 75% mazināšanos, vidēji 52% sasniedz PASI 90% mazināšanos (LE 1)

Nozīmīgas kontrindikācijas	Klīniski nozīmīga aktīva infekcija (tuberkuloze). Pastiprināta jutība pret ustekinumabu un palīgvielām Vakcinācija
Nozīmīgas blaknes	Infekcija, ļaundabīgi audzēji, pastiprinātas jutības reakcijas (2%), imūnogenitāte (4%)
Nozīmīga zāļu mijiedarbība	Nav norādījumu par mijiedarbību ar paracetamolu/ acetaminofēnu, ibuprofēnu, acetilsalicilskābi, metformīnu, atorvastatīnu, levotiroksīnu. Nav pierādījumu par psoriāzes terapijā lietota MTX, ciklosporīna vai citu bioloģisko līdzekļu ietekmi uz ustekinumaba farmakokinētiku
Cits	-

10. Psoriāzes profilakse [215]

Psoriāzes gaitu pasliktina daudzi faktori: pārpūlēšanās, intoksikācija, mazkustīgs dzīves veids, hroniskas slimības un infekcijas perēkļi, neuroendokrīnie traucējumi un imūnsistēmas nepietiekamība. Sekundāram imūnsistēmas vājumam ir tieša saikne ar bakteriālās infekcijas veidošanos un šā procesa pāreju par torpīdi vai latenti norisošiem infekcijas perēkļiem. Būtiska nozīme ir persistējošai vīrusinfekcijai, kuras klātbūtne ne tikai pastiprina imūnsistēmas nepietiekamību, bet arī aktivizē sensibilizāciju antigēnu ietekmē.

Plānojot psoriāzes recidīvu terapiju, jāņem vērā sezonālitate, izsitumu rašanās sākums, slimnieka konstitūcijas īpatnības, blakusslimības, endogēnas intoksikācijas pakāpe un imūnsistēmas stāvoklis. Slimības recidīvu aizkavēšanā nozīme ir racionālam dienas režīmam, noteiktam uzvedības veidam, mērenībai ēšanā, mazkaloriju uzturam, sporta un higiēnas pasākumiem, regulārai klimatterapijai un fizioprocēdūrām. Šie faktori nostiprina homeostāzes adaptācijas mehānismus un novērš slimības recidīvus. Psoriāzes slimnieka miegam jābūt 8 stundas diennaktī, veciem cilvēkiem jāguļ diendusa, bet slimniekiem ar miega traucējumiem vakaros jāveic pastaiga. Šiem slimniekiem jāierobežo kafijas, kakao, alkohola lietošana, kā arī smēķēšana. Īpaši dienas otrā pusē jāizvairās lietot treknus ēdienus.

Lai izvairītos no saslimšanas un mazinātu recidīvu skaitu, nepieciešama fiziskā slodze, jāizvairās no saaukstēšanās vai pārslāšanas, jāierobežo sadzīves ķīmijas līdzekļu un kosmētikas, kā arī dažādu medikamentu lietošana. Psoriāzes slimniekiem jādzēr daudz šķidruma (ja nav sirds un asinsvadu sistēmas traucējumu), lai uzlabotu vielmaiņu.

Svarīgs profilakses pasākums ir darba un atpūtas režīma regulēšana. Īpaši svarīgi ir normalizēt neiropsihisko stāvokli, kā arī ārstēt blakusslimības, veikt fizioterapeitiskās procedūras un atkārtoti klimatterapiju un balneoterapiju. Psoriāzes slimniekiem bieži ir mainītas psihoemocionālās reakcijas, nereti veidojas astēnisks, depresīvs vai pat agresīvs stāvoklis, kas rada ne tikai personības pārmaiņas, bet arī uztur patoloģisko procesu. Nelabvēlīgā attiecība starp somātiskām un psiholoģiskām komponentēm padziļina veģetodistoniju, maina ādas mikrocirkulāciju un pāldzina kā ādas, tā viscerālo patoloģiju.

Liela nozīme psoriāzes ārstēšanā un profilaksē ir klimatterapijai, īpaši ar sulfīda vai radona minerālavotiem. Labs terapeitiskais efekts *psoriasis vulgaris* ziemas formas gadījumā panākams, ja slimnieks vasarā uzturas siltā, īpaši jūras klimatā. Taču dienviņu klimatterapija ar sērūdeņraža avotiem nav ieteicama slimniekiem psoriāzes progresīvā stadijā, kā arī slimniekiem ar psoriāzes eksudatīvo un pustulozo formu. Lai mazinātu slimības recidīvu iestāšanos pēc klimatterapijas, ieteicami vispārspēcinoši līdzekļi un, ja nepieciešams, arī īslaicīga lokālā ārstēšana pēc slimnieka atgriešanās dzīvesvietā. Psoriātiskās eritrodermijas profilaksē liela nozīme ir uzmanīgai un nekairinošai lokālai terapijai slimības progresīvā stadijā. Nav lietderīgi ordinēt intensīvu ārstēšanās kursu slimniekiem ar klīniski maz traucējošiem psoriātiskiem bojājumiem, jo tā var izraisīt slimības uzliesmojumu.

Psoriāzes profilaksē svarīga nozīme ir psihoterapijai kā slimniekam, tā arī tuviem radniekiem. Jābūt pareizai arodoorientācijai, jāizvēlas darbs, kas nav saistīts ar ādas traumatizāciju, sensibilizējošu vielu iedarbību un psihisku pārslodzi. Svarīgi ir novērot psoriāzes slimnieku tuvus radniekus, kam ir palielināta iespējamība saslimt ar šo slimību, īpaši, ja viņiem konstatēti lipīdu un oglehidrātu maiņas traucējumi, mikrocirkulācijas un imunitātes mazināšanās, hroniskas infekcijas perēkļi, HLA antigēni un citi psoriāzes ģenētiskie marķieri. Izmeklējot pacientus ar seborejisko dermatītu, īpaša uzmanība jāpievērš pelēcīgi bālajai perēkļveida deskvamācijai galvas matainā daļā, kā arī rūpīgi jāizmeklē slimnieks, ja ir nagu pārmaiņas.

11. Psoriāzes prognoze [215]

Psoriāze reti regresē spontāni. Vairāk kā pusei psoriāzes slimnieku ir hroniski izsitumi, tā saucamie dežūrperēkļi. Izārstēšanās ar pilnīgu remisiju iespējama slimniekiem ar viegli norisošu slimību, bet slimniekiem ar vidēji smagu psoriāzes gaitu slimības uzliesmojums var iestāties jau pēc dažiem mēnešiem. Neārstēta psoriātiskā artrīta gadījumā mēdz veidoties smagas locītavu deformācijas un locītavu funkcionāli traucējumi. Smagi un komplicēti norisošās slimības formas, īpaši eritrodermija, ievērojami pasliktina vispārējo stāvokli un rada pārmaiņas un funkcionālus traucējumus citos orgānos, var attīstīties kaheksija. Eksfoliatīva psoriātiska eritrodermija var beigties letāli komplikāciju dēļ.

12. Literatūras saraksts

- [1] Nevitt G.J. and Hutchinson P.E. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996; 135(4): 533–537.
- [2] Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(3 Pt 1): 401–407.
- [3] Oranje A.P., Marcoux D., Svensson A., Prendiville J., Krafchik B., Toole J., Rosenthal D., de Waard–van der Spek F.B., Molin L., Axelsen M. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 1997; 36 (2), 203–208.
- [4] Morris A., Rogers M., Fischer G., Williams K. Childhood psoriasis: A clinical review of 1262 cases.// *Pediatric dermatology*.2001;18 (3): P 188–198.
- [5] Landegreen J., Mibacken H.// *Psoriasis and related conditions*, Trelleborg, 1995. p.102.
- [6] S. Žīgure „Psoriāze bērniem Latvijā (epidemioloģija, klīnika, terapija)”. Promocijas darbs. 2006
- [7] Hurwitz S. *Clinical pediatric dermatol* // Hurwitz S. (ed.).W. B. Saunders company, USA, 1993;105–106.
- [8] Farber E., Alto P., Nall L. Childhood psoriasis. *Cutis*,1999; 64 (5): 309–314.
- [9] Bernhard J. E. Clinical differences in juvenile versus adult onset psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1996; 135: 501–502.
- [10] Burden A.D., 1999Burden A.D. Management of psoriasis in children. *Clin. And Exp. Dermatol.*, 1999; 24, 341–345.
- [11] Naldi L., Peli L., Parzzini F., Carrel C.F. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: Results of a case–control study. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 2001; 44: 433–438.
- [12] Arbuckle A. H., Hartley A. H. Psoriasis. *Pediatrics in Review*. 1998; 19 (3), 107–111.
- [13] Vasariņš P. Akne un psoriāze. SIA Nacionālais medicīnas apgāds. Rīga.2002., 129–170.
- [14] Howard R., Tsuchiya A. Adult skin disease in the pediatric patient. *Dermatologic Clinics.*, 1998; 16 (3), 593–608.
- [15] McKenna darbs 1996 *JAAD* 43;534–8
- [16] *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Jun 6;4:35
- [17] Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol.* 1993;32:188–190
- [18] Augustin M, Wulf A, Schloebe A, Zschocke I. Expertise zu Wirksamkeit und Nutzen von Harnstoff in der Therapie chronischer Hautkrankheiten. Wissenschaftliches Gutachten im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft., 2004
- [19] Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38(1): 16–24.
- [20] Anonymous. Salicylsäure zur topischen Anwendung. *Bundesanzeiger* 19.06.1990 Korrektur 20.09.1990 (korrigierte Fassung in *ZrvA* Dez 1990).
- [21] Braun–Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. 5. Aufl. Berlin: Springer, Mai 2005.
- [22] Camisa C. *Handbook of Psoriasis*. 2. Ed. Oxford: Blackwell, 2004.
- [23] Christophers E, Mrowietz U, Sterry W. *Psoriasis – auf einen Blick*. 1. Aufl. Berlin: Blackwell, 2002.

- [24] Fritsch P. Dermatologie und Venerologie. 2. Aufl. Berlin: Springer, 2004.
- [25] Katsambas AD und Lotti TM. European Handbook of Dermatological Treatments. 2. Aufl. Berlin: Springer, 2003.
- [26] Korting HC und Sterry W. Therapeutische Verfahren in der Dermatologie. 1. Aufl. Berlin: Blackwell, 2001.
- [27] Lebwohl M, Heymann W, Berth-Jones J, Coulson I. Treatment of Skin Disease. 1. Ed. London: Mosby, 2002.
- [28] Müller-Oerlinghausen. Arzneimittelverordnungen. Im Auftrag der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft; Dt. Ärzteverlag. Köln: 2003.
- [29] Niedner R und Ziegenmeyer J. Dermatika. 1. Aufl. Stuttgart: Wiss.Verl.-Ges, 1992.
- [30] Orfanos CE und Garbe C. Therapie der Hautkrankheiten. 2. Aufl. Berlin: Springer, 2002.
- [31] Traupe H und Hamm H. Pädiatrische Dermatologie. 1. Aufl. Berlin: Springer, 1999.
- [32] Van de Kerkhof P. Textbook of Psoriasis. 2. Ed. Oxford: Blackwell, 2003.
- [33] Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. Clin Exp Dermatol 1986; 11(3): 260–2.
- [34] Hagemann I und Proksch E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. Acta Derm Venereol 1996; 76(5): 353–6.
- [35] Ross SD und Schachter RK. A randomized comparison of three conventional modes of treatment of psoriasis of the scalp. Cutis 1981; 28(4):438–9.
- [36] Swanbeck G. A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. Acta Derm Venereol 1968; 48(2): 123–7.
- [37] Herrmann WP. MMW Munch Med Wochenschr. 1979 Jan 26;121(4):137–40
- [38] Christophers E, Wolff K. Treatment of psoriasis. Dermatologic therapy. Munksgaard.Copenhagen, 1999. Vol 11, P.117).
- [39] Cordero K. M.. Topical Therapy for the Management of Childhood Psoriasis: Part I. Skin Therapy Letter. 2008;13(3):1–4.
- [40] Leman J., Burden D.Psoriasis in children. A Guide to its diagnosis and management. Pediatr. Drugs. 2001; 3 (9), 673–680.
- [41] Ruzicka T. Methylprednisonolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders– a clinical update. Int J Clin Pract 2006; 60, 1, 85–92.
- [42] Lebwohl M., Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. J.Am.Acad.Dermatol., 2001; 45(4): 487–495.
- [43] Gottlieb A.B. Therapeutic options in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. J. Am. Acad. Dermatol., 2005; 53 (1), 3–16.
- [44] Gottlieb AB, Ford R, Spellman MC. The Efficacy and Tolerability of Clobetasol Propionate Foam 0.05% in the Treatment of Mild to Moderate Plaque-type Psoriasis of Nonscalp Regions. J Cutan Med Surg 2003; 7(3): 185–92.
- [45] Chuang TY und Samson CR. Clinical efficacy and safety of augmented betamethasone dipropionate ointment and diflorasone ointment for psoriasis – A multicentre, randomized, double-blinded study. J Dermatol Treat 1991; 2(2): 63–66.
- [46] Katz HI, Tanner DJ, Cuffie CA, Brody NI, Garcia CJ, Lowe NJ, Medansky RS, Roth HL, Shavin JS, Swinyer LJ. A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasone furoate 0,1% /salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. J Derm Treat 1998; 9(3): 151–6.

- [47] Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, Bressinck R, Cornell RC, DeVillez RL, Edwards L, Breneman DL, Piacquadio DJ, Guzzo CA, Monroe EW. Mometasone furoate 0.1% –salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate–to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther* 1998; 20(2): 283–91.
- [48] Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat* 2003; 14(1): 8–13.11 ir GE B
- [49] Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guilhou JJ, Kaufmann R, Rogers S, van de Kerkhof PC, Hanssen LI, Tegner E, Burg G, Talbot D, Chu A. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(1): 48–54.
- [50] Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, Krogstad AL, Larsen FG, Iglesias L, Buckley C, Bibby AJ. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002; 82(2): 131–5.
- [51] Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, Douglas WS, Lowson D, Mascaro JM, Murphy GM, Stymne B. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once–daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205(4): 389–93.
- [52] Swinkels OQ, Prins M, Kucharekova M, de Boo T, Gerritsen MJ, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. Combining lesional short–contact dithranol therapy of psoriasis with a potent topical corticosteroid. *Br J Dermatol* 2002; 146(4): 621–6.
- [53] Stein LF, Sherr A, Solodkina G, Gottlieb AB, Chaudhari U. Betamethasone valerate foam for treatment of nonscalp psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2001; 5(4):303–7.
- [54] Decroix J, Pres H, Tsankov N, Poncet M, Arsonnaud S. Clobetasol propionate lotion in the treatment of moderate to severe plaque–type psoriasis. *Cutis* 2004; 74(3): 201–6.
- [55] Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, Krueger GG, Menter A, Koo J, Feldman SR. A randomized, doubleblind, placebo–controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol* 2002; 41(5): 269–74.
- [56] Peharda V, Gruber F, Prpic L, Kastelan M, Brajac I. Comparison of mometasone furoate 0.1% ointment and betamethasone dipropionate 0.05% ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol Croatica* 2000; 8(4):223–226.
- [57] Shupack JL, Jondreau L, Kenny C, Stiller MJ. Diflorasone diacetate ointment 0.05% versus betamethasone dipropionate ointment 0.05% in moderate–severe plaque–type psoriasis. *Dermatology* 1993; 186(2):129–32.
- [58] Svensson AR I, Gisslen H, Nordin P, Gios I. A comparative study of mometasone furoate ointment and betamethasone valerate ointment in patients with Psoriasis vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp* 1992; 52(3):390–396.
- [59] Weston WL, Fennessey PV, Morelli J, Schwab H, Mooney J, Samson C, Huff L, Harrison LM, Gotlin R. Comparison of hypothalamus–pituitary–adrenal axis suppression from superpotent topical steroids by standard endocrine function testing and gas chromatographic mass spectrometry. *J Invest Dermatol* 1988; 90(4): 532–5.

- [60] Medansky RS, Cuffie CA, Tanner DJ. Mometasone furoate 0.1% –salicylic acid 5% ointment twice daily versus fluocinonide 0.05% ointment twice daily in the management of patients with psoriasis. *Clin Ther* 1997; 19(4): 701–9.
- [61] Housman TS, Keil KA, Mellen BG, McCarty MA, Fleischer AB, Jr., Feldman SR. The use of 0.25% zinc pyrithione spray does not enhance the efficacy of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1): 79–82.
- [62] Bagatell F. Management of psoriasis: A clinical evaluation of the dermatological patch, Actiderm®, over a topical steroid. *Adv Ther* 1988; 5(6):291–6.
- [63] Fabry H und Yawalkar SJ. A comparative multicentre trial of halometasone ointment and fluocortolone plus fluocortolone caproate ointment in the treatment of psoriasis. *J Int Med Res* 1983; 11(Suppl 1): 26–30.
- [64] Miller JJ, Roling D, Margolis D, Guzzo C. Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(4): 546–9.
- [65] Hughes J., Rustin M.H.A. Corticosteroids // Textbook of psoriasis. Van de Kerkhof P.(ed.).Blackwell Science Ltd, Oxford,1999,148–157.
- [66] Lebwohl M. A clinicians paradigm in the treatment of psoriasis. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 2005; 53(2): 59–70.
- [67] Scott L.J., Dunn C.J., Goa K.L. Calcipotriol ointment. A review of its use in the management of psoriasis. *Am.J.Clin. Dermatol.* 2001; 2 (2): 95–120.
- [68] Родионов А. Кальципотриол новое патогенетическое направление в терапии псориаза. *Вестн. дерматол. венерол.* 1998; (5): 14–22.
- [69] Patel B., Siskin S., Krazmien R., Lebwohl M. Compatibility of calcipotriene with other topical medications. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 1998; 38 (6): 1010–1011
- [70] Lamba S., Lebwohl M. Combination therapy with vitamin D analogues. *Br. J. Dermatol.*, 2001; 144, 27–32.
- [71] Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, Garcia–Diez A, Springborg J. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double–blind, vehicle controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002; 147(2): 316–23.
- [72] Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Urasmaa T, Fleming C, Estebarez JL, Hanssen LI, Persson LM. Efficacy of oncedaily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004; 150(6): 1167–73.
- [73] Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double–blind trial. *Dermatology* 2004; 209(4): 308–13.
- [74] Hutchinson PE, Marks R, White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: a comparison with short–contact dithranol. *Dermatology* 2000; 201(2): 139–45.
- [75] Van de Kerkhof PC, Green C, Hamberg KJ, Hutchinson PE, Jensen JK, Kidson P, Kragballe K, Larsen FG, Munro CS, Tillman DM. Safety and efficacy of combined high–dose treatment with calcipotriol ointment and solution in patients with psoriasis. *Dermatology* 2002; 204(3):214–21.
- [76]Guenther LC, Poulin YP, Pariser DM. A comparison of tazarotene 0.1% gel once daily plus mometasone furoate 0.1% cream once daily versus calcipotriene 0.005%

ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Ther* 2000; 22(10): 1225–38.

[77] Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the longterm treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(3): 447–50.

[78] Ascroft D.M., Wan Po A.,L., Williams H.C., Griffiths C. Systemic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000; 320: 963–967

[79]Kragballe K. Austad J. Barnes L. et al.Efficacy Results of a 52–Week ,Randomised. Double– blind ,Safety Study of a Calcipotriol /Betamethason Dipropionate Two –compouond Product (Dovobet ®/Daivobet®/Taclonex®)in the treatment of Psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006,213:319–26.

[80] PCM van de Kerkhof N.Wasel K.Kragballe et al. A Two compound Product Containing Calcipotriol and Betamethason Dipropionate Provides Rapid ,Effective Treatment of Psoriasis vulgaris regardless of Baseline Disease Severity. *Dermatology* 2005 :210 ;294–99.

[81] Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M, Thurston M, Wagenaar A, Weidinger G, Christophers E. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998; 139(6): 992–996.

[82] Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999; 141(1): 103–107.

[83]Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, Schuler W, Schulz M, Werner FJ, Winiski A, Wolff B, Zenke G. A novel anti–inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141(2): 264–73.

[84]O’Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, Tocci MJ, O’Neill EA. FK–506– and CsA–sensitive activation of the interleukin–2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992; 357(6380): 692–4.

[85] Sperr WR, Agis H, Czerwenka K, Virgolini I, Bankl HC, Muller MR, Zsebo K, Lechner K, Valent P. Effects of cyclosporin A and FK–506 on stem cell factor–induced histamine secretion and growth of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(2): 389–99.

[86] Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, Zaias N, Chen DM, Parneix–Spake A, Hultsch T, Menter A. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double–blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(5): 731–738.

[87] Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, Dubertret L, Bos JD. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998; 134(9): 1101–1102.

[88] Schroder JM, Kosfeld U, Christophers E. Multifunctional inhibition by anthralin in nonstimulated and chemotactic factor stimulated human neutrophils. *J Invest Dermatol* 1985; 85(1): 30–34.

[89] Mrowietz U, Falsafi M, Schroder M, Christophers E. Inhibition of uman monocyte functions by anthralin. *Br J Dermatol* 1992; 127(4): 382–386.

[90] Anderson R, Lukey PT, Dippenaar U, Eftychis HA, Findlay GH, Wooten MW, Nel AE. Dithranol mediates pro–oxidative inhibition of polymorphonuclear leukocyte migration and lymphocyte proliferation. *Br J Dermatol* 1987; 117(4): 405–418.

[91] Fisher LB und Maibach HI. The effect of anthralin and its derivatives on epidermal cell kinetics. *J Invest Dermatol* 1975; 64(5): 338–341.

- [92] Monastirli A, Georgiou S, Pasmazi E, Sakkis T, Badavanis G, Drinas D, Sagriotis A, Tsambaos D. Calcipotriol plus short-contact dithranol: a novel topical combination therapy for chronic plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15(4): 246–251.
- [93] Prins M, Swinkels OQ, Van de Kerkhof PC, Van der Valk PG. The impact of the frequency of short contact dithranol treatment. *Eur J Dermatol* 2001; 11(3): 214–218.
- [94] Mustakallio KK. Irritation and staining by dithranol (anthralin) and related compounds: I. Estimation with chamber testing and contact thermography. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1979; 59(85): 125–132.
- [95] Haustein UF und Lohrisch I. Irritant potential of dithranol. *Dermatologica* 1986; 173(6): 288–293.
- [96] Schiavi ME, Belletti B, Seidenari S. Ultrasound description and quantification of irritant reactions induced by dithranol at different concentrations. A comparison with visual assessment and colorimetric measurements. *Contact Dermatitis* 1996; 34(4): 272–277.
- [97] Burden AD, Muston H, Beck MH. Intolerance and contact allergy to tar and dithranol in psoriasis. *Contact Dermatitis* 1994; 31(3): 185–186.
- [98] Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., Van Vorhees A.S., Leonardi C.L., Gordon K.B., Lebwohl M., Koo J.Y., Elmets C.A., Korman N.J., Beutner K.R., Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826–850.
- [99] Grupper C. The chemistry, pharmacology and use of tar in treatment of Psoriasis. In: Farber EM, Cox AJ, eds. *Psoriasis: Proceeding of International Symposium*. Stanford: Stanford University, 1971: 347–356.
- [100] Taibjee S.M., Cheung S.T., Laube S., Lanigan S.W. Controlled study of excimer and pulsed dye lasers in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 153: 960–966.
- [101] Köllner K., Wimmerschoff M.B., Hintz C., Landthaler M., Hohenleutner U. Comparison of the 308-nm excimer laser and a 308-nm excimer lamp with 311-nm narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 750–754.
- [102] Lebwohl M., Menter A., Koo J.K., Feldmann S. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004; 50: 416–430.
- [103] Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol* 1998; 139(1): 88–95
- [104] Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity: effect of Aminopterin in Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Am J M Sc* 1951; 221: 176–182
- [105] Smith KC. Systemic therapy of psoriasis using methotrexate. *Skin Therapy Lett.* 2000; 6(3): 1–2; 5.
- [106] Weinstein GD und Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971; 103: 33–38.
- [107] Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(3): 478–485
- [108] van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, Westgeest TA, Romme TC, de Rooij DJ, Jacobs MJ, de Boo TM, van der Wilt GJ, Severens JL, Hartman M, Krabbe PF, Dijkmans BA, Breedveld FC, van de Putte

- LB. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001; 44(7): 1515–1524.
- [109] Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000951.
- [110] Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(3): 466–469.
- [111] Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, Bossuyt PM, Bos JD, de Rie MA. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349(7): 658–665.
- [112] Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during long-term methotrexate treatment of 248 psoriatics. *Dan Med Bull* 1978; 25(5): 208–211.
- [113] Said S, Jeffes EW, Weinstein GD. Methotrexate. *Clin Dermatol* 1997; 15(5): 781–797.
- [114] Menter MA, See JA, Amend WJ, Ellis CN, Krueger GG, Lebwohl M, Morison WL, Prystowsky JH, Roenigk HH, Jr., Shupack JL, Silverman AK, Weinstein GD, Yocum DE, Zanoli MD. Proceedings of the Psoriasis Combination and rotation therapy conference. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(2 Pt 1): 315–321.
- [115] Nyfors A und Jensen H. Frequency of malignant neoplasms in 248 longterm methotrexate-treated psoriatics. A preliminary study. *Dermatologica* 1983; 167(5): 260–1.
- [116] Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(3): 531–534.
- [117] Verschuur AC, Everdingen JJEv, Cohen EB, Chamuleau RAFM. Liver biopsy versus ultrasound in methotrexate-treated psoriasis: a decision analysis. *Int J Dermatol* 1992; 31(6): 404–409.
- [118] Sulganick J, Tan MH, Lenwohl M. Psoriasis. *Forum* 1997; 3: 5.
- [119] Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6(1): 46–51.
- [120] Moy RL, Kingston TP, Lowe NJ. Isotretinoin vs Etretinate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1297–301.
- [121] Gollnick HP und Dümmler U. Retinoids. *Clin Dermatol* 1997; 15(5): 799–810
- [122] Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, Bjerke JR, Falk ES, Gip L, Hjorth N, Lauharanta J, Mork NJ, Reunala T, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol* 1989; 69(1): 35–40.
- [123] Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(6): 1088–1093.
- [124] Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(3 Pt 2): S22–4.
- [125] Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, Schacter RK, Ross JB, Stewart WD, Geiger JM. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(4): 598–602.
- [126] Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, Beau J-C, Boulanger A, Claudy A, al. e. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988; 177: 218–224.

- [127] Lauharanta J und Geiger JM. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;121(1): 107–12.
- [128] Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, De La Brassinne M, Ferrandiz C, Griffiths C, Katsambas A, Kragballe K, Lynde C, Menter A, Ortonne JP, Papp K, Prinz J, Rzany B, Ronnevig J, Saurat JH, Stahle M, Stengel FM, Van De Kerkhof P, Voorhees J. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151(Suppl 69): 3–17
- [129] Powles AV, Baker BS, McFadden JP, Rutman AJ, Griffiths CEM, Fry L. Intralesional injection of cyclosporine in psoriasis. *Lancet* 1988; 1: 537.
- [130] Powles AV, Baker BS, McFadden JP, Valdimarsson H, Fry L. Intralesional cyclosporin in psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146: 148–149; discussion 149–150.
- [131] Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanism of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol today* 1993; 14: 69–73.
- [132] Thaci D, Brautigam M, Kaufmann R, Weidinger G, Paul C, Christophers E. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology* 2002; 205(4): 383–388.
- [133] Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, Beard A, Puvanarajan L, Paul C. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(4): 643–651.
- [134] Mahrle G, Schulze HG, Färber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(1): 78–88.
- [135] Nakayama J, Hori Y, Nakagawa H, Ishibashi Y, Horikoshi T, Ozawa A, Sugai J, Ohkido M. Comparison of two therapeutic regimens, continuous monotherapy and intermittent therapy, for long-term maintenance of remission of psoriasis with cyclosporin A. *Eur J Derm* 1996; 6: 341–343
- [136] Pereira T.M., Vieira A.P., Fernandes J.C., Sousa-Basto A. Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *JEADV* 2006; 20: 651–656.
- [137] Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Howland Hartley A. Cyclosporine for plaque psoriasis. Results of a multidose, double blind trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 277–284.
- [138] Elder C, Moore M, Chang CT, Jin J, Charnick S, Nedelman J, Cohen A, Guzzo C, Lowe N, Simpson K. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of cyclosporine in patients with psoriasis. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 865–875.
- [139] Engst R und Huber J. Ergebnisse einer Cyclosporin-behandlung bei schwerer, chronischer Psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 1989; 40: 186–189.
- [140] Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KM, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporine A (CYA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 366–375.
- [141] Meffert H, Braeutigam M, Faerber L, Weidinger G. Low-dose (1,25mg/kg) Cyclosporine A: Treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol* 1997; Suppl 77: 137–141.
- [142] Finzi AF, Mozzanica N, Pigatto PD, Cattaneo A, Ippolito F. Cyclosporine versus etretinate: Italian multicentre comparative trial in severe psoriasis. *Dermatology* 1993; 187(Suppl. 1): 8–18.

- [143] Levell NJ, Shuster S, Munro CS, Friedmann PS. Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of cyclosporin. *Acta Derm Venereol* 1995; 75(1): 65–9.
- [144] Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CE. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2001; 145(3): 438–45.
- [145] Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou JJ, Thomas P, Amblard P, Belaich S, de Belilovsky C, de la Brassinne M, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(1): 68–74.
- [146] Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A, Chiappino G, Pigatto PD. Effectiveness of cyclosporine treatment in severe psoriasis: A clinical and immunologic study. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 91–7.
- [147] Higgins E, Munro C, Marks J, Friedmann PS, Shuster S. Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with cyclosporine A. *Br J Dermatol* 1989; 121: 71–4.
- [148] Marciel I und Stern RS. Squamouscell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001; 358(9287): 1042–5.
- [149] Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, Lamarque V, Dubertret L. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 120(2): 211–6.
- [150] van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, Damstra RJ, Combemale P, Neumann MH, Chalmers RJ, Olsen L, Revuz J. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 138(1): 84–9.
- [151] Agnew KL und Bunker CB. Multiple cutaneous squamous carcinoma in a psoriatic associated with ciclosporin, alcohol abuse and ultraviolet radiation exposure which were suppressed by acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17(1): 113–4.
- [152] Mrowietz U. Georg Thieme Verlag Stuttgart (2003), S. 107. New York. Cyclosporin in der Dermatologie.
- [153] Augustin M. Pharmako-Ökonomische Angaben. Stand Januar 2006
- [154] Petzelbauer P, Honigsmann H, Langer K, Anegg B, Strohal R, Tanew A, Wolff K. Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; 123(5): 641–7.
- [155] Franchi C, Cainelli G, Frigerio E, Garutti C, Altomare GF. Association of cyclosporine and 311 nm UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis: a new strategic approach. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17(3): 401–6.
- [156] Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R, Saihan EM, Chalmers RJ, Barker JN, Allen BR, Griffiths CE. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141(2): 279–82.
- [157] Ameen M, Smith HR, Barker JN. Combined mycophenolate mofetil and cyclosporin therapy for severe recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26(6): 480–3.

- [158] Balasubramaniam P, Stevenson O, Berth-Jones J. Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities. *Br J Dermatol* 2004; 150(4): 741–6.
- [159] Kokelj F, Torsello P, Plozzer C. Calcipotriol improves the efficacy of cyclosporine in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10(2): 143–6.
- [160] Mrowietz U und Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med* 2005; 11(1): 43–8.
- [161] Vandermeeren M, Janssens S, Borgers M, Geysen J. Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1 expression in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234(1): 19–23.
- [162] Litjens NH, Nibbering PH, Barrois AJ, Zomerdijk TP, Van Den Oudenrijn AC, Noz KC, Rademaker M, Van De Meide PH, Van Dissel JT, Thio B. Beneficial effects of fumarate therapy in psoriasis vulgaris patients coincide with downregulation of type 1 cytokines. *Br J Dermatol* 2003; 148(3): 444–51
- [163] Zhu K und Mrowietz U. Inhibition of dendritic cell differentiation by fumaric acid esters. *J Invest Dermatol* 2001; 116(2): 203–8.
- [164] Asadullah K, Schmid H, Friedrich M, Randow F, Volk HD, Sterry W, Docke WD. Influence of monomethylfumarate on monocytic cytokine formation—explanation for adverse and therapeutic effects in psoriasis? *Arch Dermatol Res* 1997; 289(11): 623–30.
- [165] de Jong R, Bezemer AC, Zomerdijk TP, van de Pouw-Kraan T, Ottenhoff TH, Nibbering PH. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *Eur J Immunol* 1996; 26(9): 2067–74
- [166] Ockenfels HM, Schultewolter T, Ockenfels G, Funk R, Goos M. The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *Br J Dermatol* 1998; 139(3): 390–5.
- [167] Treumer F, Zhu K, Glaser R, Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol* 2003; 121(6): 1383–8.
- [168] Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, Wassilew SW, Horn T, Kreysel HW, Lutz G, Barth J, Rietzschel I, Joshi R. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicentre double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(6):977–81.
- [169] Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R, Ring J, Christophers E, Pavel S, Ziegler J. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205(1): 46–53
- [170] Kolbach DN und Nieboer C. Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27(5 Pt 1): 769–71.
- [171] Nugteren-Huying WM, van der Schroeff JG, Hermans J, Suurmond D. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134(49): 2387–91.
- [172] Altmeyer P, Hartwig R, Matthes U. Das Wirkungs- und Sicherheitsprofil von Fumarsäureestern in der oralen Langzeittherapie bei schwerer therapieresistenter Psoriasis vulgaris. Eine Untersuchung an 83 Patienten. *Hautarzt* 1996; 47(3): 190–6
- [173] Bayard W, Hunziker T, Krebs A, Speiser P, Joshi R. Perorale Langzeitbehandlung der Psoriasis mit Fumarsäurederivaten. *Hautarzt* 1987; 38(5): 279–85.

- [174] Carboni I, De Felice C, De Simoni I, Soda R, Chimenti S. Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: an Italian experience. *J Dermatolog Treat* 2004; 15(1): 23–6.
- [175] Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. German Multicentre Study. *Br J Dermatol* 1998; 138(3): 456–60.
- [176] Nieboer C, de Hoop D, van Loenen AC, Langendijk PN, van Dijk E. Systemic therapy with fumaric acid derivates: new possibilities in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(4): 601–8.
- [177] Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149(2): 363–9
- [178] Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl, Caro I, Walicke PA, Li N, Leonardi CL. Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004; 3(6): 614–24.
- [179] Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumour necrosis factor- α (TNF α) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96(1): 146–51.
- [180] Mussi A, Bonifati C, Carducci M, D’Agosto G, Pimpinelli F, D’Urso D, D’Auria L, Fazio M, Ameglio F. Serum TNF- α levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997; 11(3): 115–8.
- [181] Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 478–86.
- [182] Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2264–72.
- [183] Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349(21): 2014–22.
- [184] Paller A.S., Siegfried E.C., Langley R.G., Gottlieb AB, Pariser D., Landells I, Hebert A., Eichenfield L.F., Patel V., Creamer K., Jahreis A. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2008. 358: 241–251.
- [185] Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW. Etanercept (Enbrel) monotherapy for more than 5 years in patients with DMARDrefractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(Suppl): 533.
- [186] Holman J, Wallis WJ, Sabath DF. Tuberculosis reports with etanercept (Enbrel) therapy. *Ann Dis Rheum* 2002; 61(Suppl: Abstr. Nr. 0024).
- [187] Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAID and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2005;64(suppl):ii74–7
- [188] Black RL, O’Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; doble blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743–7
- [189] Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements Pj et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376–81

- [190] Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderate to severely active psoriatic arthritis: results of double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279–89
- [191] Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:476–88
- [192] Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264–72
- [193] Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:712–21
- [194] Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Barbra C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150–7
- [195] Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, et al. The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1038–43
- [196] Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1638–45
- [197] Mease P.J, Gladman DD, Ritchlin C. T. et al Adalimumab for the treatment of patients with moderate to severely Active psoriatic arthritis. *Arthritis & rheumatism*. 52.No 10 October 2005. pp 3279–89
- [198] Use of conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *JEADV*, vol.25, Suppl.2, 2011
- [199] Strategies for improvement the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals- a report on an implementation meeting. *JEADV*, vol. 25, Suppl.3, 2011
- [200] Evidence- based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a a panel of dermatologists. *JEADV*, vol. 24, Suppl. 2, 2010
- [201] EADV symposium 2011 exploring new concepts in the successful management of psoriasis. *JEADV*, vol. 26, Suppl. 2, 2012
- [202] European S3- guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV*, vol.23, Suppl. 2, 2009
- [203] Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N.W. et al. British association of dermatologist's guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br. J. Dermatol.*, 2009; 161: 987- 1019
- [204] Grozdev I.S., Voorhees A.S., Gottlieb A.B. et al. Psoriasis un the elderly: from medical board of the National Psoriasis Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011; 65: 537- 545.
- [205] Pathirana D., Nast A., Ormerod A.D. et al. On the development of the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: structure and challenges. *JEADV*, 2010; 24: 1458- 1467.
- [206] Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011; 65: 137- 174.

- [207] Lebwohl M., Leonardi C., Griffiths C.E.M. et al. Long- term experience of ustekinumab in patients with moderate- to- severe psoriasis (part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled phase 2 and 3 clinical trials. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012; 66:31- 741.
- [208] Nast A., Kopp I., Augustin M., Banditt K.B., Boehncke W.H., Follmann M., Friedrich M., Huber M., Kahl C., Klaus J., Koza J., Kreiselmaier I., Mohr J., Mrowietz U., Ockenfels H.M., Orzechowski H.D., Prinz J., Reich K., Rosenbach T., Rosumeck S., Schlaeger M., Schmid – Ott G., Sebastian M., Streit V., Webershock T., Rzany B. German evidence – based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res.* 2007 June; 299 (3): 111- 138.
- [209] Leonardi CL, Kimball AB, Papp K. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin- 12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76- week results from a randomized, double- blind, placebo – controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665- 74.
- [210] Papp K, Langley RG, Lebwohl M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin- 12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52- week results from a randomized, double- blind, placebo- controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675- 84.
- [211] Augustin M, Kruger K, Radtke MA et al. Disease severity, quality of life and health care in plaque- type psoriasis: a multicenter cross- sectional study in Germany, *Dermatology* 2008; 216: 366- 372.
- [212] Dubertret L, Mrowirtz U, Ranki A et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br. J. Dermatol.*, 2006; 155: 729- 736.
- [213] Menter A, Korman NJ, Elmets CA. et al. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009; 61; 451- 85.
- [214] Menter A, Korman NJ, Elmets CA. et al. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009; 60: 643-59.
- [215] Hartmane I. Psoriāze.- Rīga, 2004.- 104 lpp.
- [216] In touch with psoriasis: a patient- centrd approach to therapy. *JEADV*, 2011; vol.25, Suppl. 4: 1- 20.
- [217] Evidence- based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *JEADV*, 2012; vol.26, Suppl.3: 1- 67.
- [218] Menter A, Korman NJ, Elmets CA. et al. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 62: 114- 35.
- [219] Menter A, Gottlieb A, Feldnan SR. et al. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 58: 826- 50.
- [220] Gordon K.B. et al. Long –term safety expierence of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (part II of II) results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012; 66: 742-51.
- [221] Langley RG, Feldnam SR, Han C. et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin- related quality of life in patients with moderate- to- severe psoriasis: results from a randomized, double- blind, placebo- controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 63: 457- 65.

[222] Lebwohl M, Papp K, Han C. et al. Ustekinumab improves health- related quality of life in patients with moderate- to- severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. Br. J. Dermatol., 2009; 162: 137- 146.

[223] Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P. et al. Impact of wight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. J. Am. Acad. Dermatol., 2009; vol.63 No 4: 571-579.

Klīnisko vadlīniju projekta
„Psoriāzes klīniskās vadlīnijas”
izstrādes darba grupas vadītājs

J.Ķīsis
asoc.profesors

Rīgā,
2013.gada 02.aprīlī

PASI indeksa novērtējums

	Galva, kakls	Ķermenis	Rokas	Kājas, gūžas	
zvīņošanās					
+ eritēma					
+ infiltrācija					
kopā					
x bojātais apvidus					
x konstants lielums	0,1	0,3	0,2	0,4	
kopā	+	+	+		=pilnīgais PASI

*

Bojātais rajons	0	1	2	3	4	5	6
%	0	1-10	11-30	31-50	51-70	71-90	91-100

Simptomu novērtējums	0	1	2	3	4
	nav	neliels	vidējs	stiprs	ļoti stiprs

Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts

1. Vispārējās medicīniskās manipulācijas

Latvijā apstiprinātās vispārējo manipulāciju tehnoloģijas.

2.Asins ņemšana ar vēnas punkcijas palīdzību.

4.Injekcija ādā, zemādā, zem gļotādas, muskulī.

10.Medikamentu infūzija vēnā: 10.1.infūzijas uzlikšana ar intravenozo kanili.

3. Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskās tehnoloģijas.

1.1. Imūnķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/IK 008; 010; 012; 047 - 062; 111 - 117; 147 - 156; 347; 348; 349 - 352; 363 - 368; 426 - 428; 460; 461; 511 - 513; 524 - 530; 532, 533; 581 (MT 08- 030).

1.2. Imūnķīmiskās izoseroloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

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

1.3. Imūnķīmiskās morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/ImO 37- 39.

1.4. Ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/Kim 006; 007; 008; 009; 010; 017; 018; 022 - 030; 053; 054; 059; 066; 067; 080-085; 087; 088; 090; 092; 097 - 109; 112 - 116; 119; 130; 132; 134; 136; 158; 167; 170 - 174; 197 - 202; 206 - 210; 251 (MT 08 - 034); 252 (MT 08- 035).

1.5. Fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

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

1.6. Fizikalās laboratoriskās tehnoloģijas:

La/Fiz 007; 008.

1.7.Morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:

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

4. Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi

Radioloģija:

14.Virspusēji novietotu struktūru ultrasonogrāfija.

25.Ekstremitāšu un to daļu uzņēmums.

32.Krūšu dobuma orgānu pārskata uzņēmums.

12. Dermatoloģijas un veneroloģijas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās dermatoloģijas un veneroloģijas medicīniskās tehnoloģijas.

1.Selektīvās fototermolīzes izmantošana dermatoloģijā un veneroloģijā (MT 09 - 001).

3.Fotodinamiskā terapija dermatoloģijā un veneroloģijā.

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

5.Ultrasonogrāfijas lietošana dermatoloģijā un veneroloģijā (MT 07 - 014).

Latvijā apstiprinātās dermatoloģijas tehnoloģijas.

- 2.Komprešu, mitro apliekamo, vannīņu procedūras.
- 3.Medikamentu aplikācija ādas slimību pacientam.
- 6.Ādas un gļotādu biopsija.
- 7.Dermatoskopijas pielietošana dermatoloģijā (MT 07 - 006).
- 9.UVB fototerapijas pielietošana dermatoloģijā (MT 06 - 058).

29.Fizikālās medicīnas un lāzerterapijas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās fizikālās medicīnas tehnoloģijas.

7.Gaismas terapija:

- 7.1.ar infrasarkano starojumu;
- 7.2.ar redzamās gaismas starojumu;
- 7.3.ar ultravioleto starojumu;
- 7.4.ar terapeitisku lāzera starojumu.

8.Siltuma un peloīdu terapija:

- 8.1.ar dūņām;
- 8.4.ar naftalānu.

10.Balneoterapija un hidroterapija:

- 10.1.ietinumi;
- 10.3.aplaistīšanās;
- 10.4.dušas: 10.4.7.Šarko duša;
- 10.7.peldes;
- 10.8.vannas: 10.8.9.minerālu vannas.

17.Klimatoterapija:

- 17.1.aeroterapija;
- 17.2.helioterapija.