



**Latvijas  
Pediātru reimatologu biedrība**

# **Juvenīla idiopātiska artrīta klīniskās vadlīnijas**

**Latvijas  
Pediātru reimatologu biedrība**

**Rīga  
2016**

## ***Vadlīniju izstrādātājs***

Latvijas Pediātru reimatologu biedrības vadlīniju izstrādes darba grupa.

### ***Darba grupas vadītāja***

Profesore Valda Staņēviča, Rīgas Stradiņa universitātes Pediatrijas katedras profesore bērnu reimatoloģijā, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Bērnu slimību klīnika, Latvijas Pediātru reimatologu biedrības prezidente.

### ***Darba grupa***

Dr. Arina Lazareva, bērnu reimatoloģe, imunoloģe, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Bērnu slimību klīnika.

Dr. Ruta Šantere, bērnu reimatoloģe, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Bērnu slimību klīnikas virsārste.

Dr. Zane Dāvidsone, bērnu reimatoloģe, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Bērnu slimību klīnika, Rīgas Stradiņa universitātes Pediatrijas katedra.

### ***Konsultanti***

Profesore Anita Vētra, Rīgas Stradiņa universitātes Rehabilitācijas katedra.

Dr. Dace Bērtule, fizioterapeite, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Rehabilitācijas klīnika.

Dr. Ilze Tāse, fizikālās un rehabilitācijas medicīnas ārste, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Rehabilitācijas klīnika.

## ***Vadlīniju mērķis un uzdevumi***

Vadlīnijas ir sistemātiski pilnveidojams materiāls ar mērķi nodrošināt pacientiem ar juvenilu idiopātisku artrītu (JIA) agrīnu, pasaules vadlīnijām atbilstošu ārstēšanu, vienotu starptautisku terapijas efektivitātes izvērtējumu un dinamisku novērošanu atbilstoši mūsdienu medicīnas prasībām, tādējādi nodrošinot pilnvērtīgu dzīves kvalitāti, novēršot funkcionālās nespējas/invaliditātes rašanos, iekšējo orgānu bojājumu un mirstību.

### ***Vadlīniju uzdevumi:***

- aktualizēt informāciju JIA nelabvēlīgas gaitas prognozes faktoru un slimības aktivitātes līmeņu jomā;
- sniegt informāciju par JIA diagnostiku laboratorās un vizuālās diagnostikas jomā;
- aktualizēt informāciju par antireimatiskiem medikamentiem, to lietošanas indikācijām, bioloģisko slimību modificējošo antireimatisko medikamentu

- efektivitāti un drošumu;
- sniegt ieteikumus vienotai pieejai JIA tipu terapijai un terapijas efektivitātes novērtējumam;
  - sniegt ieteikumus pacientu dinamiskā novērošanā un medicīniskajā rehabilitācijā.

### ***Paredzami vadlīniju lietotāji***

Bērnu reimatologi, reimatologi, pediatri, ģimenes (vispārējās prakses) ārsti, internisti kā arī internās medicīnas rezidenti, medicīnas studenti (kā informatīvo materiālu apmācību procesa iervaros).

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

- **ieguvumi**

**Medicīniskie:** pacientu ar JIA terapija un uzraudzība (novērošana) atbilstoši mūsdienu medicīnas diagnostikas un terapijas iespējām, novēršot funkcionālas vai paliekošas nespējas/invaliditātes rašanos un mirstību iekšējo orgānu bojājuma dēļ.

**Sociālie:** nodrošināt pilnvērtīgu/labu dzīves kvalitāti - bērnu pilnvērtīgu augšanu, attīstību, mācību procesu un iespēju piedalīties ārpuskolas aktivitātēs.

**Finansiālie:** nodrošināt pamatotu, mērķtiecīgu un produktīvu ārstniecībai paredzēto līdzekļu izmantošanu.

- **blakusefekti**

Zāļu nevēlamās blakusparādības aplūkotas vadlīniju satura VII nodaļas "JIA ārstēšana" 1.1.apakšnodaļā "Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un tradicionālie SML medikamenti" un 1.2.3. apakšnodaļā "Bioloģisko SML lietošanas iespējamās nevēlamās blakusparādības un taktika to rašanās gadījumā".

- **riski**

Galvenie riski, ārstējot pacientus ar JIA, detalizēti aplūkoti vadlīniju satura VII nodaļas "JIA ārstēšana" 1.2.2. apakšnodaļā "Bioloģisko SML lietošanas drošuma aspekti" un 1.2.3. apakšnodaļā "Bioloģisko SML lietošanas iespējamās nevēlamās blakusparādības un taktika to rašanās gadījumā". Šo risku novēršanai izstrādāti detalizēti pacientu novērošanas protokoli.

### ***Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa***

Pacienti vecuma grupā no 2 līdz 18 gadiem ar JIA, diagnosticētu pēc Starptautiskās Reimatologu asociāciju līgas (ILAR) kritērijiem un saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas Starptautiskās statistikas slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10.redakciju:

- M08 - Juvenīlais artrīts

- M08.0 - Juvenīlais reimatoīdais artrīts
- M08.1 - Juvenīlais ankilozējošais spondilīts
- M08.2 - Juvenīlais artrīts ar sistēmisku sākumu
- M08.3 - Juvenīlais (seronegatīvs) poliartrīts
- M08.4 - Dažu locītavu (pauciarikulārs) juvenīlais artrīts
- M08.8 - Cita veida juvenīlais artrīts
- M08.9 - Neprecizēts juvenīlais artrīts
- M09 - Juvenīlais artrīts citur klasificētu slimību dēļ
- M09.0 - Psoriāzes juvenīlais artrīts (L40.5+)

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

#### **Kritēriji**

- Pierādījumi, kas iegūti vismaz no viena randomizēta kontrolēta pētījuma.
- Pierādījumi, kas iegūti no labi izstrādāta kontrolēta pētījuma bez randomizācijas vai no labi izstrādāta kohorta vai gadījumu kontroles analītiska pētījuma, vēlams no vairāk nekā viena centra vai pētniecības grupas.
- Pierādījumi no ekspertu komitejas ziņojumiem vai viedokļiem un/vai autoritāšu klīniskās pieredzes.

#### **Pierādījumu informācijas avoti**

- Ringold S, Weiss PF, et al. *2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications*. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 65 (10) October 2013, pp 2499–2512.[7]
- Dueckers G, Guellac N, Nieheus T, et al; *Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis*. Clinical Immunology 2012;142:176-193.[8]
- Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. *Updated consensus statement on biological agents for treatment of rheumatic diseases*, 2010. Ann Rheum Dis 2011; 70(Suppl 1):i2-i36.doi:10.1136/ard.2010.146852. [9]

### ***Vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis***

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

rekomendāciju (ieteikumu) pierādījumu līmeņi definēti un apzīmēti atšķirīgi, darba grupa norāda pierādījumu informācijas avotu un Noteikumos Nr. 469 definēto pierādījumu līmeņu orientējošo savstarpējo atbilstību (skat.1. tabulu).

1.tabula

**Ringold S, et al. [7] rekomendācijās definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi un Dueckers G, et al. [8] vadlīnijās definētie pierādījumu līmeņi un rekomendāciju kategorijas (pakāpes) un to orientējošā atbilstība Noteikumiem Nr. 469**

<b>Ringold S, et al. rekomendācijās definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi</b>	<b>MK noteikumos Nr. 469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi</b>	<b>Dueckers G, et al. vadlīnijās definētie pierādījumu līmeņi</b>	<b>Dueckers G, et al. vadlīnijās definētās rekomendāciju kategorijas (pakāpes)</b>
<b>A</b> Rekomendācijas balstās uz randomizētiem klīniskiem pētījumiem (vai konsekventiem uzsākšanas kohortu pētījumiem par prognozi)	<b>A</b> Pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze	<b>I</b> Pierādījumi, kas iegūti no vismaz viena pienācīgi projektēta randomizēta, kontrolēta pētījuma	<b>A</b> Ir labi pierādījumi, lai atbalstītu rekomendācijas intervences veikšanai
<b>B</b> Rekomendācijas balstās uz nerandomizētiem kontrolētiem pētījumiem (piemēram, kohortu un gadījuma – kontroles pētījumi) vai randomizēto klīnisko pētījumu ekstrapolēšanu	<b>B</b> Pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu	<b>II</b> Pierādījumi, kas iegūti labi izstrādātos kontrolētos pētījumos bez randomizācijas vai no labi izstrādātiem kohortas vai gadījumu kontroles analītiskiem pētījumiem, vēlams no vairāk nekā viena centra vai pētniecības grupas vai no multiplām sērijām ar vai bez iejaukšanās. Dramatiskos rezultātus nekontrolētos pētījumos varētu arī uzskatīt par šāda veida pierādījumiem	<b>B</b> Ir gana labi pierādījumi, lai atbalstītu rekomendācijas intervences veikšanai
<b>C</b> Rekomendācijas balstās uz nekontrolētiem pētījumiem (gadījumu sērijas), ekstrapolācijām no nerandomizētiem kontrolētiem pētījumiem vai nozīmīgām ekstrapolācijām no randomizētiem klīniskiem pētījumiem (pētījumi par pieaugušiem artrīta pacientiem, kas attiecināmi uz juvenilo artrītu vai pētījumi par poliartrīta fenotipu, kas piemērojami	<b>C</b> Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu	<b>III</b> Atzītu autoritāšu viedokļi, pamatojoties uz klīnisko pieredzi, aprakstošajiem pētījumiem vai ekspertu komitejas ziņojumi	<b>C</b> Ir vāji pierādījumi attiecībā uz intervences vērtību vai kaitējumu; ieteikumi var tikt balstīti uz citiem pamatojumiem

oligoartrītam)			
<b>D</b> Rekomendācijas pamatotas uz ekspertu atzinumu bez atbalsta publicētiem pierādījumiem	<b>D</b> Nepietiekams pierādījumu līmenis, kas iegūts gadījumu sērijas novērojumos, vai par kuriem saņemts tikai vienprātīgs ekspertu atzinums	-	<b>D</b> Ir pietiekami pierādījumi, kas atbalsta rekomendācijas, ka intervence nav veicama

Vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis ir A – D nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem un tradicionālajiem SML, bioloģiskajiem SML ieteikumu pierādījumu līmenis ir A - C.

***Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces***

Skatīt vadlīniju tekstā esošās atsauces un izmantotās literatūras sarakstu.

***Vadlīniju izstrādes finansētājs***

Brīvprātīga darba grupa bez finansiāla atbalsta.

***Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas***

Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts ietverts vadlīniju 5.pielikumā "Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas".

## Saturs

Saīsinājumi	9
Ievads	12
Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)	13
I. JIA klasifikācija	13
II. JIA tipu diagnostiskie kritēriji	13
III. JIA diagnostika	14
IV. JIA komplikācijas	15
V. JIA iznākumi	15
VI. JIA ārstēšanas grupas, nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi	16
VII. JIA ārstēšana	19
1. JIA medikamentozā ārstēšana	19
1.1. Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un tradicionālie SML medikamenti	19
1.2. Bioloģiskie SML medikamenti	25
1.2.1. Bioloģisko SML raksturojums	25
1.2.1.1. TNF - $\alpha$ medikamenti	25
1.2.1.1.1. TNF - $\alpha$ receptoru blokators	25
1.2.1.1.2. TNF - $\alpha$ rekombinēta cilvēka monoklonāla antivielā	26
1.2.1.2. IL - 6 humanizēta monoklonāla antivielā	26
1.2.1.3. T šūnu kostimulācijas modulators	27
1.2.1.4. IL -1 medikamenti	27
1.2.1.4.1. Humanizēta monoklonāla IL - 1 beta antivielā	27
1.2.1.4.2. Cilvēka IL - 1 receptoru antagonists	28
1.2.2. Bioloģisko SML lietošanas drošuma aspekti	29
1.2.3. Bioloģisko SML lietošanas iespējamās nevēlamās blakusparādības un taktika to rašanās gadījumā	31
1.2.3.1. TNF- $\alpha$ medikamenti	31
1.2.3.2. IL- 6 humanizēta monoklonāla antivielā	34
1.2.3.3. T šūnu kostimulācijas modulators	36
1.2.3.4. IL-1 medikamenti	37
1.2.3.4.1. Humanizēta monoklonāla IL - 1 beta antivielā	37
1.2.3.4.2. Cilvēka IL - 1 receptoru antagonists	39
1.3. Makrofāgu aktivācijas sindroms un ārstēšanas ieteikumi pacientiem ar sistēmas JIA	41
2. Fizikālā un rehabilitācijas medicīna	42
VIII. JIA ārstēšanas algoritmi	43
IX. JIA pediatriiskie terapijas efektivitātes kritēriji	49
X. JIA kritēriji neaktīvai slimībai un klīniskai remisijai	50
XI. Pacienta dinamiskās novērošanas protokols	51
Literatūras saraksts	54
Pielikumi	
1. pielikums. Bioloģisko SML lietošanas nevēlamo blakusparādību kopsavilkums	58

2. pielikums. Bērna veselības novērtējuma aptaujas lapa	59
3. pielikums. JIA pacienta locītavu reimatoloģiska izmeklēšana	. 62
4. pielikums. Bērnu reimatologa un citu speciālistu sadarbība JIA pacienta aprūpē	63
5. pielikums. Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts	. 66



## Saīsinājumi

ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns  
ACR – Amerikas Reimatologu Kolēģija  
AKL – antivielas pret kardiopīdiem  
AIAT – alanīnaminotransferāze  
ANA – antinukleārās antivielas  
ANR – augstākā normas robeža  
anti-CTLA4 - citotoksiska T limfocītu saistītā proteīna 4 antagonists  
anti ds DNS – antivielas pret dubultspirāles dezoksiribonukleīnskābi  
anti-HBc IgM – IgM antivielas pret hepatīta B serdes antigēnu  
anti-HCV – antivielas pret hepatīta C vīrusu  
anti-HIV – antivielas pret cilvēka imūndeficīta vīrusu  
anti-IL1 – interleikīna 1 antagonisti  
anti-IL6 – interleikīna 6 antagonisti  
anti-TNF $\alpha$  – audzēja nekrozes faktora alfa antagonisti  
AsAT - aspartāmaminotransferāze  
B šūnas – B limfocīti  
BCG - Bacillus Calmette–Guérin vakcīna  
BKUS – Bērnu klīniskā universitātes slimnīca  
BVNA – Bērna veselības novērtējuma aptaujas lapa  
cm - centimetri  
CRP – C reaktīvais proteīns  
CTLA-4 – ar citotoksisko T limfocītu saistītais proteīns 4  
CYP 450 - citohroms P450  
DIF – distālā interfalangeālā (locītava)  
dl- decilitrs  
dnn - diennakts  
DNS – dezoksiribonukleīnskābe  
DT – difterijas un stingumkrampju toksoīda vakcīna  
g - grams  
EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums  
ENA – ekstrahētās antinukleārās antivielas  
EZA (*European Medicines Agency*) – Eiropas Zāļu Aģentūra  
GK - glikokortikosteroīdi  
HAV – hepatīta A vīruss  
HBV – vīrushepatīts B  
HBsAg – hepatīta vīrusa B virsmas antigēns  
HCV – vīrushepatīts C  
HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss  
HLA B27 (*Human Leucocyte Antigen (subtypes B\*2701-2752)*) – cilvēka leikocītu antigēns  
HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība  
HSM – hroniska sirds mazspēja

HVB – hepatīta B vīruss  
i/a – intraartikulārs  
i/m - intramuskulāri  
IgA – imunoglobulīns A  
IgG – imunoglobulīns G  
IgG1 – imunoglobulīna G 1.apakšklase  
IgM – imunoglobulīns M  
IL-1 – interleikīns 1  
IL-1 alfa – interleikīns 1 alfa  
IL-1 beta – interleikīns 1 beta  
IL-6 – interleikīns 6  
ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) –Starptautiskā Reimatologu asociāciju līga  
i/v - intravenozs  
IVIG – intravenozais imunoglobulīns  
JIA – juvenīls idiopātisks artrīts  
sJIA – juvenīls idiopātisks artrīts ar sistēmisku sākumu  
kg - kilograms  
KS – kortikosteroīdi  
ĶKO – Ķīnas kāmju olnīcas  
ĶVL – ķermeņa virsmas laukums  
L - litrs  
μl - mikrolitrs  
MAS - makrofāgu aktivācijas sindroms  
mēn. - mēnesis  
mg – miligrams  
MKF – metakarpofalangeālā (locītava)  
ml - mililitrs  
MMR (*mums, measles, rubella*) - vakcīna pret masalu, masaliņu, cūciņu ierosinatājiem  
m<sup>2</sup> - kvadrātmeters  
MR – magnētiskā rezonanse  
MTF – metatarsofalangeālā (locītava)  
MTX – metotreksāts  
ng- nanograms  
NYHA – Ņujorkas sirds asociācija  
NSPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi  
PIF – proksimālā interfalangeālā (locītava)  
p/o - perorāli  
RA – reimatoīdais artrīts  
RF – reimatoīdais faktors  
RTG – rentgenoloģiskais izmeklējums  
s/c - subkutāni  
SML – slimību modificējošs antireimatisks medikaments

SSV – sistēmas sarkanā vilkēde  
SS – sulfasalazīns  
st. - stunda  
T šūnas – T limfocīti  
T- SPOT – asins analīze tuberkulozes diagnostikai (vai ar QuantiFERON TG Gold metodi)—latentās tuberkulozes infekcijas diagnostika in vitro  
TBC – tuberkuloze  
TNF - tumora nekrozes faktors  
TNF-  $\alpha$  - tumora nekrozes faktors alfa  
TG – triglicerīdi  
US – ultrasonogrāfija  
VAS (GSN) – vizuālā analogā skala (globālais slimības novērtējums)  
VAS (VSN) – vizuālā analogā skala (vispārējais slimības novērtējums)  
VZV – *Varicella zoster* vīruss  
ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns  
ZBL – zema blīvuma lipīdi  
x – reizes

## Ievads

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA) ir biežākā autoimūnā saslimšana bērnu vecumā ar prevalenci apmēram 1/1000 iedzīvotājiem. Iekaisumam ir progresējoša gaita ar vairāk vai mazāk izteiktiem remisijas un uzliesmojuma periodiem, kas gala rezultātā izraisa izteiktu locītavu deformāciju, kontraktūru un ankiložu veidošanos. Locītavu bojājums – locītavu spraugas sašaurināšanās un kaulu erozijas – ir funkcionālās nespējas iemesls. Neārstēta slimība veicina iekšējo orgānu bojājumu, priekšlaicīgu darba nespējas rašanos un palielina mirstības risku. Savlaicīgi apturēti locītavu struktūras bojājumi nodrošina lielākas iespējas novērst pacienta neatgriezenisko funkcionālo ierobežojumu rašanos. Jo augstāka ir iekaisuma aktivitāte, jo lielāks ir locītavu struktūras bojājums. Pat zema slimības aktivitāte izraisa locītavu struktūras bojājumu un invaliditātes iestāšanos locītavu mazkustīguma vai nekustīguma dēļ. Tikai artrīta ilgstoša remisija nodrošina locītavas struktūru saglabāšanu un invaliditātes mazināšanu. [11]

Klīniskās vadlīnijas (turpmāk – vadlīnijas) ir sistemātiski pilnveidojams priekšraksts, lai palīdzētu ārstiem izšķirties par piemērotāko veselības pārraudzību pacientiem ar juvenilu idiopātisku artrītu.

Vadlīnijās ir sniegta aktualizēta informācija JIA nelabvēlīgas gaitas prognozes faktoru un slimības aktivitātes līmeņu jomā, pacientu dinamiskajā novērošanā, ieteikumi par JIA patreizējām ārstēšanas iespējām, aktualizējot JIA ārstēšanas algoritmus, sīkāk pievēršoties medikamentozās terapijas taktikai izmantojot antireimatiskos slimību modificējošos medikamentus un papildinot bioloģisko SML medikamentu klāstu ar IL-1 SML lietošanas indikācijām. Vadlīnijas papildinātas ar informāciju par JIA diagnostiku laboratorās un vizuālās diagnostikas jomā, kā arī ieteikumiem fizikālajā un rehabilitācijas medicīnā.

Tā kā nav zināms, kas izraisa JIA, tad profilaktiskie pasākumi ir vairāk vērsti uz iespējamo JIA veicinošo iemeslu novēršanu – traumu profilaksi, akūtu respiratoru un gastrointestinālu infekciju profilaksi.

Darba grupas izvēlētos ieteikumus par JIA ārstēšanas iespējām, pacientu dinamiskās novērošanas taktiku un medicīnisko rehabilitāciju ir iespējams īstenot Latvijā.

## Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

JIA pēc būtības ir izslēgšanas diagnoze un attiecas uz hroniskiem artrītiem, kas sākušies līdz 16 gadu vecumam, ilgst vairāk kā 6 nedēļas un kuriem nav cita zināma iemesla. Starptautiskās Reimatologu asociāciju līgas (*International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*) klasifikācija pamatojas uz to, ka katrs JIA apakštips ir atsevišķa klīniska vienība, kam kopēja pazīme ir tikai nezināmas etioloģijas hronisks artrīts. JIA tips tiek noteikts pirmo 6 slimības mēnešu laikā. Laikā no 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem daudziem pacientiem slimības tips vēl nav nosakāms, jo ekstraartikulārie simptomi pie sistēmiska artrīta, oligoartrīta, psoriāzes vai ar entezītu saistītā artrīta var parādīties slimības gaitā. Uz šo brīdi tiek ieteikts lietot 1997. (Durban) gada un pārskatīto 2001. (Edmonton) gadā ILAR izveidoto klasifikāciju, kuru apstiprinājusi Pasaules Veselības organizācija (PVO) 1997.gadā.

### I. JIA klasifikācija

Starptautiskās Reimatologu asociāciju līgas ietvaros ekspertu grupa bērnu reimatoloģijā pārskatīja un izveidoja jaunu dažādu bērnu artrītu formu klasifikāciju (ILAR, Edmonton, 2001.), kas iedala JIA 7 tipos (skat. 2.tabulu).

2.tabula

Juvenila idiopātiska artrīta tipi*	
1.	JIA ar sistēmisku sākumu (Stilla slimība)
2.	Oligoartrīts <ul style="list-style-type: none"><li>- Persitējošs</li><li>- Progresējošs</li></ul>
3.	Poliartrīts seronegatīvs (RF negatīvs)
4.	Poliartrīts seropozitīvs (RF pozitīvs)
5.	Artrīts ar entezītu
6.	Psoriātisks artrīts
7.	Nediferencēts artrīts

\*Petty RE, Southwood TR, Manners P, 2004 [3]

### II. JIA tipu diagnostiskie kritēriji [2,3,11]

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

- 1) gaistoši, nepastāvīgi (nefiksēti) eritematozi izsitumi;
- 2) ģeneralizēta limfadenopātija;
- 3) hepatomegālija un/vai splenomegālija;
- 4) serozīts (g.k. perikardīts).

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

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

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

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

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

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

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

- 1) daktilīts;
- 2) nagu bedrītes vai oniholīze;
- 3) psoriāze pirmās pakāpes radiniekiem.

**7. Nediferencēts artrīts**, biežums 11–21%. Artrīts, kas neatbilst nevienam vai atbilst diviem vai vairākiem tipiem.

### III. JIA diagnostika [2]

JIA ir izslēgšanas diagnoze. Diagnostikā izmanto kā klīniskās izpausmes, tā arī laboratoriskus izmeklējumus, lai precizētu JIA tipu un identificētu pacientus, kuriem ir paaugstināts hroniska vai akūta iridociklīta risks:

- reimatoīdais faktors (RF) – autoantiviela, kas ir paaugstinātā koncentrācijā seropozitīva poliartrīta vai retāk psoriātiska artrīta gadījumā;
- antinukleārās antivielas (ANA) - ļoti bieži ir atrodamas pacientiem ar agrīni sākušos oligoartrītu. ANA pozitīviem pacientiem ir augsts hroniska

irdociklīta attīstības risks, tādēļ šiem pacientiem regulāri jāveic periodiska redzes pārbaude ar spraugas lampu;

- HLA B27 antigēns - pozitīvs lielākai daļai pacientu ar artrītu saistītu ar entezītu;
- eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ) un C reaktīvais proteīns (CRP) var norādīt iekaisuma pakāpi un ir noderīgi, lai sekotu slimības gaitai paralēli klīniskajām izpausmēm;
- locītavu radioloģiska izmeklēšana, piemēram, locītavu US, rentgena uzņēmums, skeleta scintigrāfija, datortomogrāfija vai magnētiskas rezonanses izmeklējums ir noderīgi, lai noteiktu slimības diagnozi vai iespējamo slimības progresēšanu, lai varētu koriģēt ārstēšanu.

#### **IV. JIA komplikācijas [2,4,5]**

##### **Akūtā slimības periodā:**

- makrofāgu aktivācijas sindroms, ar mirstību līdz 8-10%;
- redzes samazināšanās, aklums.

##### **Slimības gaitā var veidoties:**

- kāju garuma diference;
- skolioze;
- augšanas aizkavēšanās;
- locītavu kontraktūras;
- sliktu zobu šķilšanās un augšana;
- osteoporoze;
- psiholoģiskas problēmas (depresija, neirozes);
- sekmju pasliktināšanās skolā.

##### **Nekontrolētas slimības rezultātā veidojas:**

- sekundāra iekšējo orgānu amiloidoze;
- nepieciešamība pēc locītavu endoprotezēšanas;
- neatgriezeniska invaliditāte.

#### **V. JIA iznākumi [7]**

Epidemioloģisko pētījumu dati rāda, ka vairumam pacientu pirmajos 10 slimības gados novēro pastāvīgu slimības aktivitāti vai recidivējošu slimības gaitu ar mērenu slimības aktivitāti, kad 22,9% gadījumos attīstās ar JIA saistīts bojājums. Pieaugušo vecumā JIA turpina persistēt līdz pat 48,7% gadījumos.

## VI. JIA ārstēšanas grupas, nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi [6,7,11]

Lai atvieglotu un sistematizētu heterogēno JIA artrītu ārstēšanu, tika izveidotas 4 JIA ar artrītu ārstēšanas grupas un izstrādāti prognozes faktori nelabvēlīgai slimības gaitai, kas savukārt norāda ārstam uz nepieciešamību, nosakot JIA slimības aktivitātes līmeni, aktualizēt terapiju, vadoties pēc terapijas algoritmiem. Katra JIA ar artrītu tipa ārstēšanā ir jāvadās no slimības aktivitātes pakāpes un nelabvēlīgas gaitas prognozes faktoriem. Lai izvēlētos optimālāko terapiju katram JIA pacientam, tiek izmantotas ACR ekspertu izstrādātas terapijas grupas, pamatojoties uz skarto locītavu skaitu, sistēmisko simptomu esamību vai sakroileālo locītavu iesaistīšanos.

- *JIA ar artrītu četrās un mazāk locītavās*: pieder pacienti ar persistējošu oligoartrītu, psoriātisku artrītu, ar entezītu saistītu artrītu un nediferencētu artrītu saskaņā ar ILAR klasifikāciju, kuriem visā slimības gaitā aktīvs artrīts bijis izveidojies tikai četrās vai mazāk locītavās.

- *JIA ar artrītu piecās un vairāk locītavās*: pieder pacienti ar progresējošu oligoartrītu, RF–negatīvu poliartrītu, RF–pozitīvu poliartrītu, psoriātisku artrītu, ar entezītu saistītu artrītu un nediferencētu artrītu saskaņā ar ILAR klasifikāciju, kuriem ir aktīvs artrīts kopumā piecās vai vairāk locītavās.

- *Sistēmisks JIA*: pieder pacienti, kuri atbilst ILAR noteiktajiem sistēmiska artrīta kritērijiem.

- *JIA ar artrītu sakroileālā locītavā*: pacienti ar aktīvu artrītu sakroileālā locītavā, kas apstiprināts klīniski un radioloģiski saskaņā ar ILAR klasifikāciju.

JIA pacientu prognoze ir variabla, tādēļ ir svarīgi novērtēt iespējamus riskus. ACR ekspertu komisija katrai JIA terapijas grupai izvirzīja noteiktus nelabvēlīgas prognozes faktoros un attiecīgā faktora esamība tiek uzskatīta par pietiekamu, lai klasificētu JIA slimnieku kā pacientu ar nelabvēlīgiem prognozes faktoriem. Tāpat izvēloties terapiju, ir svarīgi ņemt vērā slimības aktivitātes līmeni.

Nelabvēlīgas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņu iedalījums JIA pacientiem ar artrītu 4 vai mazāk locītavās apkopoti 3.tabulā "Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi JIA ar artrītu četrās un mazāk locītavās".

### Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi JIA ar artrītu četrās un mazāk locītavās [6, 7, 11]

3. tabula

<b>Nelabvēlīgie prognozes faktori (jābūt izpildītam 1 kritērijam)</b>
Artrīts gūžas locītavā vai mugurkaula kakla daļā
Artrīts pēdas vai plaukstas pamata locītavā un izteikti vai ilgstoši paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis
Radioloģiski apstiprināts bojājums (erozijas vai locītavas spraugas



sašaurinājums radioloģiskā izmeklējumā)		
<b>Slimības aktivitātes līmenis</b>		
<b>Zema slimības aktivitāte</b> (jābūt izpildītiem visiem kritērijiem)	<b>Vidēja slimības aktivitāte</b> (neatbilst zemas vai augstas aktivitātes kritērijiem)	<b>Augsta slimības aktivitāte</b> (jābūt izpildītiem vismaz 3 kritērijiem)
Aktīva slimība 1 locītavā	1 vai vairākas pazīmes pārsniedz zemas slimības aktivitātes līmeni un mazāk nekā 3 augstas slimības aktivitātes pazīmes	Aktīva slimība $\geq 2$ locītavās
EGĀ vai CRP rādītājs normas robežās		EGĀ vai CRP rādītājs vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību
Ārsta VAS (GSN) < 3 no 10		Ārsta VAS (GSN) $\geq 7$ no 10
Pacienta/vecāku VAS (VSN) < 2 no 10		Pacienta/vecāku VAS (VSN) $\geq 4$ no 10

Nelabvēlīgas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņu iedalījums JIA pacientiem ar artrītu 5 un vairāk locītavas apkopoti 4.tabulā "Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi JIA ar artrītu piecās un vairāk locītavās".

#### Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi JIA ar artrītu piecās un vairāk locītavās [6, 7, 11]

4. tabula

<b>Nelabvēlīgie prognozes faktori</b> (jābūt izpildītam 1 kritērijam)		
Artrīts gūžas locītavā vai mugurkaula kakla daļā		
Pozitīvs reimatoīdā faktora vai anti-cikliskā citrulinētā peptīda antivielu rādītājs		
Radioloģiski apstiprināts bojājums (erozijas vai locītavas spraugas sašaurinājums radioloģiskā izmeklējumā)		
<b>Slimības aktivitātes līmenis</b>		
<b>Zema slimības aktivitāte</b> (jābūt izpildītiem visiem kritērijiem)	<b>Vidēja slimības aktivitāte</b> (neatbilst zemas vai augstas aktivitātes kritērijiem)	<b>Augsta slimības aktivitāte</b> (jābūt izpildītiem vismaz 3 kritērijiem)
Aktīva slimība $\leq 4$ locītavās	1 vai vairākas pazīmes pārsniedz zemas slimības aktivitātes līmeni un mazāk nekā 3 augstas slimības aktivitātes pazīmes	Aktīva slimība $\geq 8$ locītavās
EGĀ vai CRP rādītājs normas robežās		EGĀ vai CRP rādītājs vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību
Ārsta VAS (GSN) < 4 no 10		Ārsta VAS (GSN) $\geq 7$ no 10
Pacienta/vecāku VAS (VSN) < 2 no 10		Pacienta/vecāku VAS (VSN) $\geq 5$ no 10

Nelabvēlīgas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņu iedalījums JIA pacientiem ar sistēmisku artrītu apkopoti 5.tabulā "Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi sistēmiska JIA pacientiem".

**Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi sistēmiska JIA pacientiem [6,7, 11]**

5. tabula

<b>Nelabvēlīgas prognozes faktori</b>	
6 mēnešu laikā ir aktīva sistēmiska iekaisuma slimības klīnika, ko definē ar drudzi, paaugstinātu iekaisuma marķieru līmeni vai ar nepieciešamību pēc ārstēšanas ar sistēmiski lietojamiem glikokortikoīdiem	
<b>Slimības aktivitātes līmenis (2 līmeņi)</b>	
Ārsta VAS ( GSN) $\geq 5$ un neatkarīgi kāds locītavu skaits ar aktīvu slimību	Ārsta VAS (GSN) $< 5$ un aktīva slimība $\geq 5$ locītavās
	Ārsta VAS (GSN) $< 5$ un aktīva slimība $\leq 4$ locītavās

Nelabvēlīgas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņu iedalījums JIA pacientiem ar artrītu sakroileālā locītavā apkopoti 6.tabulā "Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi pacientiem ar aktīvu artrītu sakroileālā locītavā."

**Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi pacientiem ar aktīvu artrītu sakroileālā locītavā [6, 7, 11]**

6. tabula

<b>Nelabvēlīgie prognozes faktori</b>		
Radioloģiski apstiprināts bojājums (erozijas vai locītavas spraugas sašaurinājums radioloģiskā izmeklējumā)		
<b>Slimības aktivitātes līmenis</b>		
<b>Zema slimības aktivitāte</b> <i>(jābūt izpildītiem visiem kritērijiem)</i>	<b>Vidēja slimības aktivitāte</b> <i>(neatbilst zemas vai augstas aktivitātes kritērijiem)</i>	<b>Augsta slimības aktivitāte</b> <i>(jābūt izpildītiem vizmaz 2 kritērijiem)</i>
Muguras lokanība normas robežās	1 vai vairākas pazīmes pārsniedz zemas slimības aktivitātes līmeni un mazāk nekā 3 augstas slimības aktivitātes pazīmes	EGĀ vai CRP rādītājs vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību
EGĀ vai CRP rādītājs normas robežās		
Pacienta/vecāku VAS (VSN) $< 2$ no 10		Ārsta VAS (GSN) $\geq 7$ no 10
		Pacienta/vecāku VAS (VSN) $\geq 4$ no 10

## VII. JIA ārstēšana

JIA terapijai ir jābūt agrīnai, efektīgai un drošai ar terapijas mērķi agrīni sasniegt neaktīvu slimības fāzi, kas ietver:

- sinovīta/iekaisuma ārstēšanu;
- locītavas skrimšļa un kaulu bojājumu novēršanu;
- locītavu funkciju normalizēšanu un invaliditātes rašanās novēršanu. [11]

### 1. JIA medikamentozā ārstēšana

JIA medikamentozā ārstēšanā tiek pielietotas sekojošas medikamentu grupas un metodes [6, 7, 8, 9]:

- 1) nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi;
- 2) slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti :
  - tradicionālie SML medikamenti: *Methotrexatum*, *Sulfasalazinum*, *Hydroxychloroquini sulfas*;
  - bioloģiskie SML medikamenti;
  - citi medikamenti: *Ciclosporinum*, *IVIG*, *Thalidomidum*, *Leflunomidum*, *Azathioprinum*, *Micophenolas mofetil*, *Ciclophosphamidum*, *Chlorambucilum*;
- 3) glikokortikosteroīdi;
- 4) autologa cilmes šūnu transplantācija. Intensīva, lielu devu imunosupresīva terapija ar mērķi likvidēt autoreaktīvus T limfocītus ar sekojošu hematopoētisko cilmes šūnu transplantāciju;
- 5) lokāla ārstēšana:
  - acis (topiski glikokortikosteroīdi un midriātiķi), oftalmologa kompetence;
  - locītavas (intraartikulāras injekcijas – *Triamcinoloni heksacetonidi* vai *Methylprednisoloni acetat* 1 mg/kg lielajās locītavās (maksimāli 40 mg) un 0,5 mg/kg mazajās locītavās, maksimāli 4 reizes/gadā/vienā locītavā).

#### 1.1. Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un tradicionālie SML medikamenti

*NSPL* piemēroti monoterapijā bez i/a glikokortikosteroīdu ievades JIA aktīva artrīta ārstēšanā ne ilgāk par 2 mēnešiem, ja ir zema slimības aktivitāte, nav locītavu kontraktūras un nav slimības nelabvēlīgi prognostiski rādītāji (D pierādījumu līmenis [7]), tai skaitā *Diclofenac*, *Ibuprofen*, *Naproxenum* (I pierādījumu līmenis/rekomendācijas pakāpe A [8]), *Meloxicamum* (II pierādījumu līmenis [8]), *Celecoxibum* (I pierādījumu līmenis/rekomendācijas pakāpe B- C [8]), [6, 36 - 42].

### **Tradicionālie SML medikamenti.**

**Methotrexatum** – ir pirmās izvēles preparāts no tradicionālās SML medikamentu grupas (I pierādījumu līmenis /rekomendācijas pakāpe A [8]), [6, 7, 9, 11]:

- deva: 15 mg/m<sup>2</sup> 1 x nedēļā p/o vai parenterāli (s/c vai i/m) labāk tukšā dūšā;
- maksimālais efekts parasti 4–6 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas;
- devas  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup> jānozīmē parenterāli;
- blaknes: gastrointestinālas (slikta dūša, vemšana, anoreksija, stomatīts), artikulāri aknu enzīmu paaugstināšanās, allopēcija, hematoloģiskas blaknes, galvassāpes, nespēks;
- neiesaka dzīvās vakcīnas MTX terapijas laikā;
- folīnskābe vai folskābe – 25–50% no MTX devas (2,5 – 7,5 mg) vienu reizi nedēļā 24 st. pēc MTX lietošanas vai 1 mg/dienā;
- sasniedzot remisiju – MTX turpina vēl 6 mēnešus, pēc tam atceļ;
- indicēta droša kontracepcija MTX terapijas laikā un 3-6 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas.

**Hydroxychloroquinum** – nepiemērots (ar vai bez NSPL) JIA ārstēšanā (I pierādījumu līmenis/rekomendācijas pakāpe C [8]), [6, 7, 9, 34].

**Sulfasalazinum** – piemērots ārstēšanā artrītam ar entezītu, HLA B27 antigēna pozitīviem JIA pacientiem. *Sulfasalazinum* lietošanu iesaka, ja MTX vai *Etanerceptum* terapija ir nepietiekama vai nevar tikt lietota (II pierādījumu līmenis/rekomendācijas pakāpe B [8]), [6, 7, 8, 9, 35].

**Leflunomide** - piemērots JIA ārstēšanā, ja artrīts 5 un vairāk locītavās, ja ir vidēja slimības aktivitāte ar sliktiem prognozes rādītājiem vai ir augsta slimības aktivitāte bez sliktiem slimības prognozes rādītājiem (I pierādījumu līmenis/ rekomendācijas pakāpe B [8]), [6, 7, 9].

**Ciclosporinum** - kalcineirīna inhibitoru lietošana kā viena no terapeitiskajām iespējām ieteicama pacientiem ar sistēmas JIA pazīmēm, kas liecina par MAS ( C pierādījumu līmenis [7]), [32]. Kā pirmā terapijas izvēle kalcineirīna inhibitori nav piemēroti pacientiem ar aktīvu artrītu bez sistēmiskām pazīmēm ( C un D pierādījumu līmeņi [7]), [ 43, 45, 46].

Bērnu reimatoloģijā ieteicamo NSPL, kortikosteroīdu, tradicionālo SML devas, indikācijas ar pierādījumu līmeņiem/rekomendāciju pakāpēm, apkopotas 7.tabulā ”Medikamenti JIA ārstēšanai”, kas adaptēta no Vācijas bērnu reimatoloģijas biedrības vadlīnijām par JIA ārstēšanu [Dueckers G et al, 2012].

Ieteikums: ja JIA terapija ar tradicionāliem SML medikamentiem 3–6 mēnešu laikā nav efektīva un ir JIA gaitas prognostiski nelabvēlīgi faktori, tad uzsākama ārstēšana

ar biologicznym SML [6, 7].

**Medikamenti JIA ārstēšanai** (adaptēts no *Dueckers at al.*) [8]

Medikaments	Deva	Eiropas Zaļu Aģentūras apstiprinātais lietošanas vecums bērnu reimatoloģijā	Indikācijas bērnu reimatoloģijā	Pierādījumu līmenis/rekomendācijas pakāpe <i>(Dueckers at al.)</i> [8]
<b>NSPL</b>				
<i>Diclofenac</i>	2-3 mg/kg/dnn: dalot 3 devās p/o Retardētā forma: 1 deva	14 gadi	Artrīts	I/A
<i>Ibuprofen</i>	20-40 mg/kg/dnn: dalot 3-4 devās p/o	6 mēneši	Sāpes, drudzis	I/A
<i>Meloxicamum</i>	0,125-0,35 mg/kg/dnn p/o	15 gadi	Artrīts	II
<i>Naproxenum</i>	10-15 mg/kg/dnn: 2 devās p/o	1 gads	Artrīts	I/A
<i>Celecoxibum</i>	6 mg/kg/dnn: 2 devās p/o vai 12 mg/kg/dnn: 1 devā p/o	12 gadi	Artrīts	I/B-C
<b>Kortikosteroīdi (KS)</b>				
Sistēmiskie KS				
<i>Prednisonum/ prednisolonum</i>	0,1-0,2 mg/kg/dnn (maksimāli 5 mg/dnn) p/o	Pēc terapeitiskām indikācijām	JIA: smags sistēmisks JIA, smags peri-/miokardīts, smags uveīts (hipotonija vai kristaloīda makulas tūska), citu medikamentu intolerance	III/A
<i>Prednisonum</i> kā orāla <u>augstas devas</u> terapija	≥1-2 mg/kg/dnn prednisolona ekvivalents			III/A

<i>Prednisonum</i> kā orāla <u>vidējas devas</u> terapija	0,2-1,0 mg/kg/dnn prednisolona ekvivalents		(“zema deva”); vai kā “sākotnējā” terapija augstā devā, piemēram, 2 mg/kg/dnn kamēr tiek sasniegts SML terapeitiskais efekts	III/A
<i>Prednisonum</i> kā orāla <u>zemas devas</u> terapija	< 0,2 mg/kg/dnn prednisolona ekvivalents vai <4mg/m <sup>2</sup> /KVL			III/A
<i>Prednisonum</i> kā <u>i/v pulsa</u> terapija	>(5)-10 mg/kg/dnn prednisolona ekvivalenta 10-30 mg/kg/dnn Metilprednisolons i/v 1-3 dienas (maksimālā deva 1g/devā)			III/A
Intra – artikulārie KS				
<i>Triamcinoloni heksacetoni</i> <i>Methylprednisoloni acetati</i>	0,5-1 mg/kg lielajās locītavās. Devas pielāgošana atkarīga no locītavas lieluma (piemēram, maksimāli 2 mg starpfalangu locītavās) injekcijas vienā un tajā pašā locītavā ne biežāk kā reizi 3 mēnešos	5 mēneši	Artrīts, tendovaginīts	I/B
<b>Tradicionālie SML</b>				
<i>Sulfasalazinum</i>	30-50 mg/kg/dnn, dalot 2-3 devās	6 gadi	Artrīts	II/B
Citotoksiski vai imunosupresīvi medikamenti				
<i>Methotrexate</i>	10-15 (20) mg/m <sup>2</sup> reizi nedēļā (p/o, s/c, i/m)	2 gadi	Poliartikulārs JIA, psoriātisks artrīts, uveīts, kolagenozes	I/A
<i>Leflunomidum</i>	Svars < 20 kg: 1.diena 100 mg/dnn, no 2.dienas 10 mg/kg/dnn Svars 20-40 kg: 1-2.diena 100 mg/dnn, no 3.dienas 10-20	ACR 2013 atjauninājums no ACR 2011 rekomendācijas		II/B

	mg/kg/dnn Svars > 40 kg: 1-3.dienai 100 mg/dnn, no 4.dienas 20 mg/kg /dnn			
<i>Ciclosporinum</i>	3- 5 mg/kg/dnn	ACR 2013 atjauninājums no ACR 2011 rekomendācijas	sJIA ar MAS	III/ C

*Saīsinājumi: mg – miligrami; kg – kilogrami; dnn – diennakti, p/o – perorāli; m<sup>2</sup> – kvadrātmeters; KVL – ķermeņa virsmas laukums; i/v – intravenozi; g – grams; s/c – subkutāni*



## 1.2. Bioloģiskie SML medikamenti

Bioloģiskie SML medikamenti būtiski aizkavē locītavu, kā arī ekstraartikulāru sistēmisku (sirds un asinsvadu sistēmas, elpošanas sistēmas, nieru u.c.) bojājumu rašanos organismā, tādējādi samazinot pacientu invaliditāti un ievērojami uzlabojot viņu dzīves kvalitāti. Atšķirībā no parasti lietojamiem tradicionāliem SML (*Methotrexatum*, *Sulfasalazinum* u.c.), bioloģiskie SML iedarbojas uz konkrētām slimības procesā iesaistītām imūnsistēmas daļām. Tie selektīvi inhibē citokīnus, citokīnu receptorus vai tieši saistās ar receptoriem limfocītos, piemēram, CTLA-4, CD20. Bioloģiskos SML pediatrijā lieto subkutāni vai intravenozi. Šo medikamentu radīšana kļūva iespējama, pateicoties pēdējiem sasniegumiem iekaisuma procesa patofizioloģijas izpētē. To ieviešana klīniskajā praksē pavēra jaunu ēru reimatisko slimību ārstēšanā. Tomēr jāatceras, ka šie medikamenti nav alternatīva tradicionāliem antireimatiskiem medikamentiem un to lietošana ir nepieciešama tikai pacientiem ar smagākām un tradicionālas terapijas rezistentām gaitām. [11]

### 1.2.1. Bioloģisko SML raksturojums

#### 1.2.1.1. TNF- $\alpha$ medikamenti

##### 1.2.1.1.1. TNF- $\alpha$ receptoru blokators

**Etanerceptum** ATK kods: L04AB01 [9, 11, 16, 17]

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

Zāles ir indicētas aktīva poliartikulāra JIA pacientiem no 2 gadu vecuma, ja atbildes reakcija iniciāli pret *Methotrexatum* un *Leflunomidum* terapiju nav bijusi pietiekama vai pierādīta to nepanesamība (C pierādījumu līmenis [7]), [9, 11, 17].

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, aktīva tuberkuloze, sepse vai tās risks; aktīva infekcija, tai skaitā hroniska vai lokalizēta infekcija. Klīniskajā praksē TNF -  $\alpha$  blokatoru lietošana pacientiem, kuri līdz tam nav lietojuši tradicionālos SML, ir reta sastopama.

### 1.2.1.1.2. TNF- $\alpha$ rekombinēta cilvēka monoklonāla antiviela

**Adalimumabum** ATK kods: L04AB04 [9, 11, 16, 18]

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

Zāles kombinācijā ar *Methotrexatum* ir indicētas aktīva poliartikulāra JIA ārstēšanai bērniem no 2 līdz 17 gadu vecumam, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret vienu vai vairākiem SML. *Adalimumabum* var lietot monoterapijas veidā, ja ir MTX nepanesamība, vai ja ārstēšanas turpināšana ar MTX nav piemērota (C pierādījumu līmenis [7]), [9, 11, 18].

Nav veikti pētījumi par *Adalimumabum* lietošanu bērniem līdz 2 gadu vecumam. Zāles nedrīkst lietot, ja ir palielināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām; aktīva tuberkuloze vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, un oportūnistiskas infekcijas, vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja (III/IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas).

### 1.2.1.2. IL–6 humanizēta monoklonāla antiviela

**Tocilizumabum** ATK kods: L04AC07 [9, 11, 16, 43]

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

*Tocilizumabum* ir indicēts aktīva sistēmiska JIA un JIA poliartīta ārstēšanai pacientiem no divu gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekš veikto ārstēšanu ar NSPL, MTX un sistēmiskajiem kortikosteroīdiem. *Tocilizumabum* var lietot monoterapijas veidā (ja ir MTX nepanesība vai ārstēšana ar MTX nav bijusi efektīga) vai kombinācijā ar MTX (A pierādījumu līmenis ar sistēmas izpaušmēm un D pierādījumu līmenis bez sistēmas izpaušmēm [7]), [9, 43].

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

### 1.2.1.3. T šūnu kostimulācijas modulators

**Abataceptum ATK kods: L04AA24** [9, 11, 16, 44]

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

*Abataceptum* ir indicētas vidēji smaga vai smaga aktīva JIA poliartikulārās formas ārstēšanai 6 gadus veciem un vecākiem bērniem, kuriem nenovēro pietiekamu ārstēšanas atbildes reakciju, lietojot *Methotrexatum* un *Leflunomidum* (B pierādījumu līmenis [7]), [9, 44].

*Abataceptum* lietošana nav pētīta bērniem līdz 6 gadu vecumam. Zāles nedrīkst lietot, ja paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām; smagas vai nekontrolētas infekcijas kā sepse un oportūnistiskas infekcijas.

### 1.2.1.4. IL-1 medikamenti

#### 1.2.1.4.1. Humanizēta monoklonāla IL-1 beta antiiviela

**Canakinumabum ATK kods: L04AC08** [7, 13, 16]

*Canakinumabum* ir humanizēta monoklonāla cilvēka interleikīna-1 beta (IL-1 beta) antiiviela. *Canakinumabum* ar augstu afinitāti saistās tieši ar cilvēka IL-1 beta un neitralizē bioloģisko cilvēka IL-1 beta aktivitāti, bloķējot tā mijiedarbību ar IL-1 receptoriem, tādējādi novēršot IL-1 beta inducēto gēnu aktivizāciju un iekaisuma mediatoru ražošanu. *Canakinumabum* ražots peles hibridomas Sp2/0 šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

*Canakinumabum* ir indicēts aktīva sistēmiska JIA ārstēšanai pacientiem no divu gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekš veikto ārstēšanu ar NSPL, MTX, *Leflunomidum*, sistēmiskajiem kortikosteroīdiem (A pierādījumu

līmenis [7]) vai *Anakinrum* (B pierādījumu līmenis [7]) vai *Tocilizumabum* (C pierādījumu līmenis [7]). *Canakinumabum* pozitīvs terapeitiskais efekts ir pierādīts arī divos randomizētos pētījumos pacientiem ar sistēmas JIA [13].

*Canakinumabum* nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām, smagas aktīvas infekcijas gadījumā. *Canakinumabum* lietošana nav pētīta bērniem līdz 2 gadu vecumam.

#### 1.2.1.4.2. Cilvēka IL-1 receptoru antagonists

**Anakinrum ATĶ kods: L04AC03** [6, 7, 16, 20, 21]

*Anakinrum* ir cilvēka IL-1 antagonists, kas tiek ražots *E.coli* šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģiju. *Anakinrum* neitralizē IL-1 alfa un IL-1 beta bioloģisko aktivitāti, konkurējoši nomācot to saistīšanos ar IL-1 tipa I receptoriem (IL-1RI). IL-1 ir spēcīgs iekaisumu veicinošs citokīns, kas mediē daudzas šūnas atbildes, tai skaitā tās, kas iesaistītas sinovija iekaisumā. Paaugstinātais IL-1 līmenis plazmā un sinoviālajā šķidrumā korelē ar slimības aktivitāti artrīta pacientiem. Eiropā *Anakinrum* indicēts pieaugušo pacientu ārstēšanai ar reimatoīdo artrītu, kombinācijā ar MTX, ja iepriekš MTX terapijas atbilde bijusi nepietiekoša. Taču ACR 2013. gada rekomendācijās, kā arī Vācijas rekomendācijās JIA ārstēšanai *Anakinrum* tiek rekomendēts kā sākotnējā terapija pacientiem ar aktīvu sistēmisku JIA un augstu slimības aktivitāti, vai JIA pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekš saņemto terapiju ar glikokortikosteroīdiem vai NSPL vai MTX vai *Leflunomidum* (B pierādījumu līmenis [7]).

Gadījumos, kad sistēmisks JIA komplicējas ar MAS, ārstēšanā tiek ieteikts arī *Anakinrum* (C pierādījumu līmenis [7]), [20- 22].

*Anakinrum* nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret kādu no preparāta sastāvdaļām, smagas nieru nepietiekamības gadījumā, kā arī pacientiem ar neitropēniju.

Pašlaik JIA ārstēšanai Eiropā EZA ir apstiprinātas četras bioloģisko SML grupas. Medikamentu indikācijas, ievades veids un devas apkopotas 8.tabulā "Izmantojamie bioloģiskie SML JIA terapijā".

**Izmantojamie bioloģiskie SML JIA terapijā [adaptēts no 6, 7, 9, 14, 15, 16, 19, 20]**

8.tabula

Zāles	Mērķis	JIA indikācijas	Ievades veids	Devu varianti
<i>Etanerceptum</i>	TNF	Poliartikulārs JIA vecumā no 2 gadiem	Zemādas injekcija	0,4 mg/kg divas reizes nedēļā, maksimāli 25 mg/devā
<i>Adalimumabum</i>	TNF	Poliartikulārs JIA vecumā no 2 gadiem	Zemādas injekcija	24 mg/m <sup>2</sup> , maksimāli 40 mg/devā katru otro nedēļu
<i>Tocilizumabum</i>	IL-6	Sistēmisks un poliartikulārs JIA vecumā no 2 gadiem	Intravenoza infūzija	8 mg/kg, ja svars ≥ 30 kg 12 mg/kg, ja svars < 30kg
<i>Abataceptum</i>	CTLA-4	Poliartikulārs JIA vecumā no 6 gadiem	Intravenoza infūzija	10 mg/kg, 0., 2. un 4. nedēļā, pēc tam katru 4. nedēļu, maksimāli 1000 mg/devā
<i>Canakinumabum</i>	IL-1 beta	Sistēmisks JIA vecumā no 2 gadiem	Zemādas injekcija	4 mg/kg, ja svars > 7,5 kg, maksimāli 300 mg, katru ceturto nedēļu
<i>Anakinrum</i>	IL-1 alfa un IL-1 beta	-	Zemādas injekcija	1,5 – 4 mg/kg, 1 reizi dienā, nepārsniedzot 8 mg/kg.

JIA ārstēšanas mērķa sasniegšanai izstrādātie ārstēšanas algoritmi, pamatojoties uz EZA apstiprinātam indikācijām bioloģiskajiem SML (8.tabula) un ACR 2013. un 2011.gada ieteikumiem par JIA ārstēšanu aplūkoti šo vadlīniju VIII nodaļā ”**JIA ārstēšanas algoritmi**”.

### 1.2.2. Bioloģisko SML lietošanas drošuma aspekti

Pacientiem, kuri saņem bioloģiskos SML, ir jāatrodas regulārā bērnu reimatologa uzraudzībā, regulāri izvērtējot medikamenta efektivitāti un nevēlamās blakusparādības. Pacientam ir jāatrodas ģimenes (vispārējās prakses) ārsta uzraudzībā, ievērojot un pildot bērnu reimatologa ieteikumus. Bioloģisko SML lietošana paredz ciešu bērnu reimatologa, ģimenes (vispārējās prakses) ārsta un pediatra sadarbību. Bērnu reimatologam pirms jebkura bioloģiskā SML nozīmēšanas ir jāizvērtē potenciālā ieguvuma un iespējamā riska attiecība katram pacientam individuāli. [11]

### **Bioloģisko SML lietošanas kontrindikācijas. [11, 16]**

- Grūtnieces vai sievietes, kuras baro bērnu ar krūti - neviens no medikamentiem nav reģistrēts lietošanai grūtniecības un/vai zīdīšanas laikā (visi bioloģiskie SML).
- Aktīva infekcija (visi bioloģiskie SML).
- Medikamentu lietošanu nedrīkst uzsākt, ja septisks artrīts neprotezētā locītavā pirms 12 mēnešiem (TNF -  $\alpha$  inhibitori).
- Medikamentu lietošanu nedrīkst uzsākt, ja septisks artrīts protezētā locītavā pirms 12 mēnešiem un locītava nav atkārtoti izoperēta (nav jauna endoprotēze) – balstīts uz pieredzi un nevis uz pierādījumiem(TNF -  $\alpha$  inhibitori).
- Hroniska sirds mazspēja III–IV funkcionālā klase (TNF -  $\alpha$  inhibitori).
- Malignitāte, izņemot bazālo šūnu karcinomu, kā arī malignitāte, kas tika diagnosticēta un izārstēta vairāk nekā pirms 10 gadiem (augsta pilnīgas izārstēšanās varbūtība) (visi bioloģiskie SML).
- Anamnēzē dati par demielinizējošām slimībām (TNF -  $\alpha$  inhibitori).
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām (visi bioloģiskie SML).
- Smaga nieru nepietiekamība (IL-1 antagonists).
- Neitropēnija (IL-1 antagonists).

### **Bioloģisko SML lietošanas īpaši brīdinājumi un piesardzības aspekti. [11]**

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

### **Bioloģisko SML pārtraukšanas indikācijas. [6, 7, 16 ]**

- Medikamenta nepanesamība – nopietnas alergiskas reakcijas.
- Nepietiekams terapijas efekts atbilstoši slimību medikamenta efektivitātes indeksam katras slimības gadījumā.
- Nopietnas atkārtotas infekcijas.
- Grūtniecība – neviens no medikamentiem nav reģistrēts lietošanai grūtniecības laikā.
- Malignitāte.
- Pancitopēnija, aplastiskā anēmija.
- Demielinizācijas simptomi.
- HSM progresēšana.
- Sistēmas sarkanās vilkēdes sindroms (SSV).
- Ķirurģiskas manipulācijas – pārtraukums uz laiku. Piemēram: *Etanerceptum* ir jāatceļ 2–4 nedēļas pirms lielas ķirurģiskas manipulācijas; *Adalimumabum*–4–

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

Pacienta drošības uzraudzībai ģimenes (vispārējās prakses) ārsts veic bērnu reimatologa iepriekš norādītos laboratoros un vizuālās diagnostikas izmeklējumus, regulāri atzīmējot atradi ambulatorā pacienta medicīniskajā kartē (skat. 11.tabulu "Kopsavilkums par izmeklējumiem pirms un SML lietošanas laikā pacientam ar JIA"). Izmaiņu gadījumā ģimenes (vispārējās prakses) ārsta pienākums ir rakstiski informēt par to bērnu reimatologu, kurš ir uzsācis pacienta ārstēšanu ar kādu no bioloģiskajiem SML.

### **1.2.3. Bioloģisko SML lietošanas iespējamās nevēlamās blakusparādības un taktika to rašanās gadījumā**

#### **1.2.3.1. TNF - $\alpha$ medikamenti [11, 16]**

##### **Nopietnas infekcijas, ieskaitot tuberkulozi.**

TNF- $\alpha$  inhibitoru nedrīkst uzsākt, ja ir nopietnas infekcijas pazīmes, kad ir nepieciešama pacienta hospitalizācija un i/v antibiotiku ievadīšana (piemēram, ādas un mīksto audu infekcijas vai abscess, septisks artrīts, inficēta protēze, osteomielīts vai sistēmiska sēnīšu infekcija vai cita oportūnistiska infekcija, sevišķi listerioze, kokcidiomikoze vai histoplazmoze). TNF -  $\alpha$  inhibitora lietošana ir jāpārtrauc, ja attīstās nopietna infekcija, bet terapiju drīkst atsākt, ja infekcija izārstēta.

Pacientiem ar smagu bronhektātisku slimību, sevišķi, ja ir kortikosteroīdu atkarība, TNF-  $\alpha$  inhibitoru lietošana var būt kontrindicēta.

Nav zināmu datu par TNF -  $\alpha$  inhibitora terapijas ietekmi uz HIV pacientiem.

B hepatīta pacienti - ja pacientam ir pozitīvs HBsAg, viņš ir jānosūta pie hepatologa un, ja nepieciešams, pacients vispirms saņems aptuveni 6 mēnešus ilgu antivirālu terapiju, pēc tam atkārtoti izvērtē TNF -  $\alpha$  inhibitora lietošanas nepieciešamību. Gadījumos, kad pacientam ir hroniska HBV infekcija, TNF-  $\alpha$  inhibitora lietošana iespējama vienlaicīgi lietojot antivirālo terapiju.

Terapijas iespējas pacientiem ar HCV infekciju ir jāapspriež ar hepatologu.

##### **Tuberkuloze.**

Visi TNF-  $\alpha$  inhibitori palielina inficēšanās risku ar tuberkulozi vai latentās TBC reaktivācijas risku sakarā ar TNF -  $\alpha$  inhibēšanu, kā rezultātā tiek bloķēta tā aizsargfunkcijas pret infekciju. Pirms terapijas uzsākšanas ir nepieciešams veikt skrīninga izmeklējumus iespējamās tuberkulozes vai paaugstināta saslimšanas riska noteikšanai. Nepieciešama pneimologa konsultācija. **Ieteikumi:**

- jāveic tuberkulīna ādas tests un plaušu RTG izmeklēšana;
- aktīvu TBC nepieciešams izārstēt pirms terapijas uzsākšanas ar TNF -  $\alpha$  inhibitoru;
- visi pacienti novērojami uz tuberkulozi 6 mēnešus pēc TNF -  $\alpha$  inhibitora terapijas

pārtraukšanas, lai izslēgtu vēlino bioloģisko SML eliminācijas fāzi;

- pacientiem ar bioloģisko SML terapiju, kuriem parādās tuberkulozes simptomi, nepieciešams saņemt pilnu prettuberkulozes terapijas kursu vismaz 6 mēnešus, bet var turpināt terapiju ar TNF -  $\alpha$  inhibitoru, ja tam ir klīniskas indikācijas;
- aktīva tuberkuloze ir kontrindikācija TNF -  $\alpha$  inhibitoru lietošanai;
- terapija ar TNF -  $\alpha$  inhibitoru atsākama tikai pēc sadarbības ar pneimonologu un ņemot vērā pneimonologa slēdzienu.

### **Malignitāte.**

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

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

Pašreiz TNF -  $\alpha$  inhibitora ietekme uz limfoproliferatīvu slimību un malignitātes attīstību nav zināma. Uzmanīgi jābūt ar pacientiem, kuriem anamnēzē malignitāte, šajā gadījumā ir jāizvērtē potenciālais ieguvums un iespējamais zaudējums, lietojot bioloģiskos SML. Ja pacientam pēc ļaundabīga audzēja terapijas pagājuši 10 gadi un nav datu par recidīvu, tad nav kontrindikāciju terapijai ar bioloģisko SML.

Jāveic ikgadēja pārbaude pie dermatologa, venerologa.

### **Sistēmiskās sarkanās vilkēdes sindromi un autoimunitāte.**

Aprakstīti daži gadījumi par SSV attīstību pacientiem, kuri lieto bioloģiskos SML. Simptomi izzūd, pārtraucot terapiju, parasti 6 nedēļu – 14 mēnešu laikā. Nav aprakstīti fatāli vai ar orgānu bojājumu saistīti SSV līdzīga sindroma gadījumi terapijas laikā. Nav pierādījumu, ka ANA, anti-dsDNS, AKL antivielu parādīšanās terapijas laikā ar TNF -  $\alpha$  inhibitoru palielina SSV līdzīga sindroma attīstību.

#### **Ieteikumi:**

- ja terapijas laikā ar TNF -  $\alpha$  inhibitoru parādās SSV vai antifosfolipīdu sindroma pazīmes, jāpārtrauc bioloģisko medikamentu terapija;
- ANA, anti-dsDNS, AKL antivielu parādīšanās asinīs terapijas laikā ar TNF -  $\alpha$  inhibitoru nav iemesls bioloģisko SML terapijas pārtraukšanai;
- ja parādās SSV vai antifosfolipīdu sindroma klīniskās un laboratoriskās pazīmes, jāuzsāk atbilstoša standarta terapija klīnisko simptomu un pazīmju ārstēšanā.



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

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

### **Ieteikumi:**

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

## **Demielinizācija un neiroloģiskās komplikācijas.**

Terapiju ar TNF -  $\alpha$  inhibitoru nenozīmē, ja ir dati par demielinizējošu slimību.

No TNF -  $\alpha$  inhibitora terapijas labāk izvairīties, ja anamnēzē iespējama (aizdomas) demielinizējoša slimība vai ģimenes anamnēzē ir droši dati par demielinizējošu slimību.

TNF -  $\alpha$  inhibitora terapija jāpārtrauc, ja attīstās demielinizācijas pazīmes.

Ja TNF -  $\alpha$  inhibitora terapijas laikā attīstās demielinizācijas pazīmes, pacients nosūtāms pie neirologa un demielinizācijas terapija saskaņojama ar neirologu.

## **Hematoloģiskas komplikācijas (pāncitopēnija, aplastiskā anēmija).**

Ja hematoloģiskās izmaiņas parādās TNF -  $\alpha$  inhibitora terapijas laikā, tā lietošana jāpārtrauc. Iesaka regulāri pārbaudīt asins ainu terapijas laikā ar TNF -  $\alpha$  inhibitoru.

## **Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.**

Ir reti ziņojumi par holestātisku hepatītu, autoimūno vai fulminanto hepatītu. Iesaka regulāri pārbaudīt aknu fermentu rādītājus terapijas laikā ar TNF -  $\alpha$  inhibitoru.

## **Ekzēma un ādas psoriātisks bojājums.**

Ir ziņojumi par šo ādas bojājumu rašanos pacientiem, kuri lieto TNF -  $\alpha$  inhibitorus.

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

Nav drošības datu par TNF -  $\alpha$  inhibitoru lietošanu grūtniecības un laktācijas periodā.

### **Ieteikumi:**

- jāizvairās no grūtniecības iestāšanās terapijas laikā – iesakāma efektīva kontracepcija fertīlā vecumā;
- nedrīkst barot bērnu ar krūti TNF -  $\alpha$  inhibitora terapijas laikā;
- jāpārtrauc TNF -  $\alpha$  inhibitora terapija, ja tās laikā iestājas grūtniecība;
- TNF -  $\alpha$  inhibitora terapija jāpārtrauc lietot 6 mēnešus pirms sievietei vai vīrietim plāno bērnu ieņemšanu. Nav pētīta TNF -  $\alpha$  inhibitora ietekme uz spermas kvalitāti, tādēļ nav speciālu ieteikumu par šo jautājumu.

### **Injekcijas vietas/infūzijas izraisītās reakcijas.**

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

### **Vakcinācija.**

Nav zināma terapijas ietekme uz dzīvām un novājinātām mikroorganismu vakcīnām. Pētījumā ar pneimokoku vakcīnāciju ir dati, ka TNF -  $\alpha$  inhibitora terapijas laikā šai vakcīnai neizveidojas pietiekošs efekts. Ja ir nepieciešamība saņemt dzīvu vakcīnu, to vēlams veikt 4 nedēļas pirms TNF -  $\alpha$  inhibitora terapijas uzsākšanas vai arī 6 mēnešus pēc pēdējās TNF -  $\alpha$  inhibitora saņemšanas (vai arī agrāk, ja nevakcinēšanās risks ir pietiekoši augsts). Ir dati par adekvātas vakcīnu aizsardzības prevalences samazināšanos, it sevišķi TNF -  $\alpha$  inhibitorus lietojot vienlaikus ar MTX. Ideāli, ja vakcīnācija tiek veikta pirms terapijas uzsākšanas (piemēram, pret gripu, pneimokoku, HBV infekciju) un tad terapijas laikā tikai nepieciešamības gadījumā. Dzīvas novājinātas vakcīnas (piemēram, BCG, dzeltenā drudža, herpes zoster un p/o polio) nav ieteicamas.

### **1.2.3.2. IL-6 humanizēta monoklonāla antivielā**

#### **Tocilizumabum** [11, 12, 16]

Visbiežāk novērotās zāļu blakusparādības ( $\geq 5\%$  pacientu, kas ārstēti ar *Tocilizumabum* monoterapiju vai kombinācijā ar tradicionāliem SML) bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, hipertensija un palielināts AIAI līmenis. Ir nedaudz paaugstināts infekciju risks pacientiem, lietojot *Tocilizumabum*, tāpat kā lietojot citus bioloģiskos SML. Medikamenta lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar aktīvu infekciju. Nav zināms par TBC risku un medikamenta efektu uz HBV, HCV. Visiem pacientiem ir jāveic skrīnings uz latentu TBC, HBV, HCV un HIV pēc TNF -  $\alpha$  inhibitoru lietošanas protokola.

### **Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.**

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

### **Hematoloģiskie parametri.**

12 nedēļas ilga pētījuma kontrolētajā fāzē veicot parastās laboratoriskās pārbaudes, tika konstatēts, ka 3% placebo grupas pacientu un 1% *Tocilizumabum* grupas pacientu trombocītu skaits samazinājās līdz  $\leq 100 \times 10^9 / L$ . Tomēr ar to saistītu asiņošanas gadījumu nebija. Neitrofilie leukocīti: 12 nedēļas ilgā *Tocilizumabum* pētījuma kontrolētajā fāzē veicot parastās laboratoriskās pārbaudes, tika konstatēts, ka 7% grupas pacientu neitrofilo leukocītu skaits samazinājās līdz vērtībai, kas mazāka par  $1 \times 10^9 / L$ , bet placebo grupā šāda samazināšanās netika novērota. Iesaka regulāri pārbaudīt asins ainu terapijas laikā ar *Tocilizumabum*.

### **Lipīdu profils.**

12 nedēļas ilgā pētījuma kontrolētajā fāzē veicot parastās laboratoriskās pārbaudes, tika konstatēts, ka 1,5% *Tocilizumabum* grupas pacientu paaugstinājās kopējā holesterīna līmenis, sasniedzot  $> 1,5 - 2 \times ANR$ , bet placebo grupā tas netika novērots. ZBL līmenis līdz  $> 1,5 - 2 \times ANR$  *Tocilizumabum* un placebo grupās paaugstinājās attiecīgi 1,9% un 0% pacientu. Iesaka regulāri pārbaudīt lipīdu profilu terapijas laikā ar *Tocilizumabum*.

### **Ļaundabīgie audzēji.**

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

### **Infūzijas reakcijas.**

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

## **Imunogenitāte.**

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos anti - tocilizumaba antivielas tika noteiktas kopumā 2876 pacientiem. No 46 pacientiem (1,6%), kuriem attīstījās anti – *Tocilizumabum* antivielas, 6 vienlaikus bija arī klīniski nozīmīga paaugstinātas jutības reakcija, kuras dēļ 5 pacientiem terapija bija pilnīgi jāpārtrauc. Trīsdesmit pacientiem (1,1%) attīstījās neitralizējošas antivielas.

112 pacienti ar sJIA pirms ārstēšanas sākuma tika pārbaudīti attiecībā uz antivielām pret *Tocilizumabum*. Antivielas pret *Tocilizumabum* ārstēšanas laikā attīstījās tikai diviem pacientiem, turklāt vienam pacientam bija alerģiska reakcija, kuras dēļ preparāts bija jāatceļ. Antivielu pret *Tocilizumabum* veidošanās biežumus var būt nepietiekami novērtēti, jo bērniem, salīdzinot ar pieaugušajiem, novērota lielāka zāļu koncentrācija asinīs.

## **Vakcinācija.**

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

## **Mijiedarbība ar citām zālēm.**

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

### **1.2.3.3. T šūnu kostimulācijas modulators**

#### **Abataceptum [11,16]**

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

## **Infekcijas.**

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

## **Malignitāte.**

Limfomas risks ir tāds pats, kā pacientiem ar JIA. Sākotnējos pētījumos tika novērots, ka RA pacientiem plaušu vēža risks ir lielāks nekā vispārējā populācijā.

## **Infūzijas reakcijas.**

Galvassāpes un reibonis.

## **Autoimūnie sindromi.**

Nav ziņots.

## **Vakcinācija.**

Līdzīgi kā TNF -  $\alpha$  inhibitoru lietošanas gadījumā.

## **1.2.3.4. IL-1 medikamenti**

### **1.2.3.4.1. Humanizēta monoklonāla IL- 1 beta antivielā**

#### **Canakinumabum** [7, 13, 14, 16]

201 bērns vecumā no 2 līdz 17 gadiem ir saņēmis terapijā *Canakinumabum* sistēmiska JIA terapijas pētījumos. Visbiežāk ziņotās nevēlamās zāļu izraisītās blaknes ( $\geq 5\%$ ) bija galvenokārt augšējo elpceļu saslimšanas. Bieži novēroja arī pneimoniju, gastroenterītu, urīnceļu infekcijas, vīrusu infekcijas, sinusītu, rinītu, faringītu un tonsilītu. Vairums blakņu bija vieglas līdz vidēji smagas, lai gan arī tika novērotas smagas blaknes.

## **Infekcijas, ieskaitot tuberkulozi.**

*Canakinumabum* lietošana ir saistīta ar biežākām nopietnām infekcijām, tādēļ pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai tiem neattīstās infekcijas pazīmes un simptomi ārstēšanas laikā un pēc tās. Ārstam jāievēro piesardzība, lietojot *Canakinumabum* pacientiem ar

atkārtotām infekcijām anamnēzē, tāpat *Canakinumabum* nedrīkst uzsākt vai turpināt pacientiem ar aktīvu infekciju. Vienlaicīga *Canakinumabum* lietošana ar audzēja nekrozes faktora (TNF) inhibitoriem nav ieteicama, jo tas var palielināt smagu infekciju risku. Ir ziņots par atsevišķiem gadījumiem ar neparastu vai oportūnistisku infekciju (ieskaitot aspergilozi, atipisko mikobaktēriju infekcijas, *herpes zoster*). Nav zināms, vai interleikīna-1 (IL-1) medikamenti, piemēram, *Canakinumabum* palielina tuberkulozes reaktivāciju risku. Pirms ārstēšanas uzsākšanas visiem pacientiem jāizslēdz gan aktīva, gan latentā tuberkulozes infekcija.

### **Neitropēnija un leukopēnija.**

*Canakinumabum* terapijas laikā tika novērota neitropēnija (absolūtais neitrofilu skaits  $<1,5 \times 10^9/L$ ) un leukopēnija. Ārstēšanu ar *Canakinumabum* nevajadzētu uzsākt pacientiem ar neitropēniju vai leukopēniju. Leikocītu, ieskaitot neitrofilo leikocītu, skaits nosakāms pirms ārstēšanas uzsākšanas un vēlreiz pēc 1 līdz 2 mēnešiem. Ja pacients kļūst neitropēnisks vai leukopēnisks, tad stingri jākontrolē leikocītu skaits un jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

### **Malignitāte.**

Ziņoti gadījumi par ļaundabīgo audzēju gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar *Canakinumabum*. Ļaundabīgu veidojumu attīstīšanās risks, lietojot anti-interleikīna (IL) -1 terapiju, nav zināms.

### **Hipersensitivitātes reakcijas.**

Aprakstīti hipersensitivitātes gadījumi pacientiem, kuri lietojuši *Canakinumabum*. Vairums šo gadījumu bija vieglas pakāpes. *Canakinumabum* klīniskās izstrādes un izpētes laikā vairāk kā 2300 pacientiem, netika ziņots par anafilaktoīdām vai anafilaktiskām reakcijām.

### **Aknu enzīmu izmaiņas.**

Klīniskajos pētījumos ziņots par tranzitoriem un asimptomātiskiem seruma transamināžu vai bilirubīna paaugstināšanās gadījumiem. Sistēmiska JIA grupā augsti ALAT un/vai AsAT līmeņi vairāk kā 3 reizes virs augšējās normas robežas ziņoti 19 pacientiem (9,5%).

### **Vakcinācija.**

Nav pieejami dati par sekundāru infekcijas pārnesšanas risku ar dzīvām novājinātām vakcīnām pacientiem, kuri saņem *Canakinumabum*. Tāpēc dzīvās vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaikus ar *Canakinumabum*, ja vien ieguvums skaidri atsver risku. Pirms

ārstēšanas uzsākšanas ar *Canakinumabum* pieaugušajiem un bērniem jāsaņem visas ieteicamās vakcinācijas, ieskaitot pneimokoku vakcīnu un inaktivēto gripas vakcīnu.

### **Makrofāgu aktivācijas sindroms.**

Makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) ir dzīvībai bīstama slimība, kas var attīstīties pacientiem ar reimatoloģiskām saslimšanām, jo īpaši sistēmiska JIA gadījumā. Ja attīstās MAS vai ir aizdomas par tā attīstīšanos, pēc iespējas ātrāk uzsākama tā ārstēšana. Balstoties uz klīnisko pētījumu pieredzi, *Canakinumabum* nepalielina saslimstību ar MAS sistēmiska JIA pacientiem, tomēr pilnībā to nevar apgalvot.

### **1.2.3.4.2. Cilvēka IL-1 receptoru antagonists**

*Anakinrum* [6, 7, 11, 16]

#### **Alerģiskās reakcijas.**

Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaksi un angioedēmu, ziņotas reti. Vairums šo reakciju bija makulopapulāri vai urtikāri izsitumi. Ja attīstās smaga alerģiska reakcija, ir jāpārtrauc *Anakinrum* ievade un jāveic atbilstoši pasākumi.

#### **Aknu enzīmu izmaiņas.**

Klīniskajos pētījumos ziņojumi par pārejošu aknu enzīmu paaugstināšanos konstatēti reti. Šī paaugstināšanās netika saistīta ar hepatocelulārā bojājuma simptomiem vai pazīmēm.

#### **Nopietnas infekcijas.**

*Anakinrum* ir saistīts ar paaugstinātu nopietnu infekciju biežumu (1,8%), salīdzinot ar placebo grupu (0,7%). *Anakinrum* drošība un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar hroniskām infekcijām. Terapija ar *Anakinrum* nebūtu uzsākama pacientiem ar aktīvu infekciju un *Anakinrum* terapija jāpārtrauc, ja attīstās smaga infekcija. Tāpat *Anakinrum* būtu jāizvairās lietot pacientiem ar recidivējošām infekcijām vai saslimšanām, kas paaugstina infekciju risku. Nav zināma *Anakinrum* drošība indivīdiem ar latentu tuberkulozi, tādēļ pirms uzsākt *Anakinrum* terapiju, jāveic latentas tuberkulozes skrīnings. Tā kā bioloģiskie SML ir saistīti ar vīrusa hepatīta B reaktivāciju, pirms *Anakinrum* terapijas uzsākšanas veicams hepatīta B skrīnings.

#### **Neitropēnija.**

*Anakinrum* placebo kontrolētos pētījumos bieži tika saistīts ar neitropēniju (absolūtais neitrofilo skaits  $< 1,5 \times 10^9/\mu\text{l}$ ). *Anakinrum* terapija nebūtu uzsākama pacientam ar

neitropēniju, tādēļ iesaka veikt pilnu asins ainu pirms *Anakinrum* terapijas uzsākšanas un tās laikā – reizi mēnesī pirmos 6 mēnešus un pēc tam ik 3 mēnešus. Pacientiem, kam attīstās neitropēnija *Anakinrum* terapijas laikā, iesaka pārtraukt *Anakinrum* terapiju un cieši monitorēt neitrofīlo skaitu.

### **Imūnsupresija.**

Nav pētīta *Anakinrum* terapijas ietekme uz iepriekš eksistējošu malignitāti, tādēļ *Anakinrum* lietošana pacientiem ar malignitāti nav ieteicama.

### **Vakcinācija.**

Placebo kontrolētā pētījumā (pacientu skaits 126) netika konstatētas atšķirības starp placebo un terapijas grupām, nosakot stingumkrampju antivielu atbildi pēc stingumkrampju/difterijas toksoīda vakcīnas saņemšanas, vienlaicīgi saņemot *Anakinrum*. Datu par citām nedzīvām vakcīnām un *Anakinrum* nav. Tāpat nav arī datu par *Anakinrum* un dzīvām novājinātām vakcīnām, tādēļ dzīvās novājinātās vakcīnas nebūtu lietojamas *Anakinrum* terapijas laikā.

### **Vienlaicīga *Anakinrum* un TNF antagonistu terapija.**

Vienlaicīga *Anakinrum* un TNF antagonistu lietošana ir saistīta ar paaugstinātu nopietnu infekciju un neitropēnijas risku, salīdzinot ar *Etanerceptum* terapiju, tādēļ vienlaicīga šo preparātu lietošana netiek ieteikta.

Bioloģisko SML lietošanas nevēlamās blakusparādības apkopotas vadlīniju 1.pielikumā “Bioloģisko SML lietošanas nevēlamo blakusparādību kopsavilkums”.



### 1.3. Makrofāgu aktivācijas sindroms un ārstēšanas ieteikumi pacientiem ar sistēmas JIA

Makrofāgu aktivācijas sindroms sistēmas JIA pacientiem ir dzīvībai apdraudoša komplikācija. MAS diagnosticē, ja ir febrils pacients ar sistēmas JIA vai aizdomām par sistēmas JIA, kuram laboratoriski ir augsts feritīns >684 ng/ml un ir 2 no sekojošiem laboratoriskiem kritērijiem: trombocīti < 181 x 10<sup>9</sup> /L, AsAT > 48 vienības/L, triglicerīdi >156 mg/dl, fibrinogēns <360 mg/dl [47]. Pētījumi par MAS diagnostiku un ārstēšanu turpinās.

Pašreizējie MAS ārstēšanas ieteikumi pacientiem ar sistēmas JIA ir sekojoši:

- 1) kalcineirīna inhibitoru lietošana ir kā viena no terapeitiskajām iespējām un tiek ieteikta pacientiem ar pazīmēm, kas liecina par MAS (C pierādījumu līmenis [7]), [32];
- 2) kā vienu no terapeitiskajām iespējām pacientiem ar pazīmēm, kas liecina par MAS, iesaka lietot *Anakinrum* (C pierādījumu līmenis [7]), [20-22];
- 3) sistēmiski glikokortikosteroīdu monoterapija (p/o vai i/v ievade) tiek ieteikta pacientiem ar pazīmēm, kas liecina par MAS (C pierādījumu līmenis [7]), [33];
- 4) glikokortikosteroīdu monoterapijas turpināšana ilgāk par 2 nedēļām nav piemērota pacientiem ar MAS (D pierādījumu līmenis [7]);
- 5) mēdz būt klīniskie gadījumi, kuru ārstēšanā ir lietderīgi uzsākt un vienlaikus lietot vairāk nekā vienu medikamentu [7].

Minētās MAS ārstēšanas iespējas pacientiem ar sistēmas JIA nav savstarpēji izslēdzošas [7].

Uz mazākām pētījumu grupām un rezultātā neskaidrākiem pierādījumiem balstīti šādi secinājumi par MAS sindroma ārstēšanu:

- 1) *Abataceptum* uzsākšana MAS sindroma ārstēšanā bija nepiemērota (D pierādījumu līmenis [7]);
- 2) *Canakinumabum* lietošana bija neskaidra, izņemot gadījumus, kad *Canakinumabum* lietošana bija nepiemērota - pacientiem ar ārsta VAS/GSN <5, kuri nav saņēmuši iepriekš MAS terapiju vai saņem glikokortikosteroīdu monoterapiju vai kalcineirīna inhibitoru monoterapiju (D pierādījumu līmenis [7]);
- 3) IVIG izmantošana bija nepiemērota MAS sindroma ārstēšanā, izņemot pacientus, kuri jau bija saņēmuši MAS ārstēšanā kalcineirīna inhibitorus kombinācijā ar *Anakinrum* (D pierādījumu līmenis [7]). Šajā gadījumā IVIG lietošana bija neskaidra;
- 4) *Methotrexatum* vai *Leflunomide* lietošana bija nepiemērota (D pierādījumu līmenis [7]);
- 5) TNF -  $\alpha$  inhibitoru lietošana bija nepiemērota, neatkarīgi no ārsta VAS/GSN (D pierādījumu līmenis [7]), izņemot pacientus, kuri jau bija MAS ārstēšanā lietojuši kalcineirīna inhibitorus kombinācijā ar *Anakinrum*. Šajā gadījumā TNF -  $\alpha$  inhibitoru lietošana bija neskaidra;
- 6) *Tocilizumabum* lietošana bija neskaidra (D pierādījumu līmenis [7]).

## 2. Fizikālā un rehabilitācijas medicīna [ 23 - 29]

Rehabilitācija ir būtiska JIA ārstēšanas sastāvdaļa. Katram pacientam tiek izstrādāts un piemērots individuāls rehabilitācijas plāns, kas sevī var ietvert virkni pasākumu funkcionēšanas uzlabošanai.

Aktīvas slimības periodā rehabilitācijas galvenais mērķis ir sāpju mazināšana un locītavu kustību apjoma saglabāšana, pielietojot aukstuma aplikācijas, atbilstošus vingrojumus un locītavas atslogojošas ortozes.

Neaktīvajā periodā uzsvars tiek likts uz mobilitātes, muskuļu spēka un funkciju uzlabošanu, kontraktūru un deformāciju attīstības profilaksi. Tiek pielietotas siltuma aplikācijas, masāža, individuāli pielāgoti vingrojumi, ja nepieciešams, izgatavotas un pielāgotas ortozes. Būtiska ir ergonomikas un locītavu aizsardzības principu izskaidrošana, mājas vingrojumu un pašpalīdzības programmas apmācība.

Remisijas laikā mērķis ir atgūt un uzturēt labu fizisko sagatavotību, galvenokārt, ar fizisku aktivitāšu palīdzību. Regulāras, mērenas intensitātes, vecumam un funkcionālajam stāvoklim piemērotas fiziskās aktivitātes vismaz divas reizes nedēļā, iekļaujot vingrojumus svaru nesošās pozīcijās, veicina aerobās darba spējas, muskuļu spēku un mazina osteoporozes risku.

Šobrīd ir pieejami tikai daži augstas kvalitātes randomizēti, kontrolēti pētījumi par rehabilitācijas terapiju efektivitāti pacientiem ar JIA, tādēļ daudzas rehabilitācijas terapijas taktikas, īpaši fizikālās medicīnas tehnoloģiju pielietošana, balstās uz klīnisku pieredzi un tiek veiktas pēc fizikālās un rehabilitācijas medicīnas ārsta nozīmējuma.

Bērni un pusaudži, kuri slimo ar JIA, ir pakļauti lielākam mazkustīga dzīvesveida riskam, salīdzinot ar veselīgiem vienaudžiem, kas daļēji saistīts ar tādiem slimības faktoriem kā sāpes, nogurums, pietūkušas un stīvas locītavas. Ja pacientiem ar JIA saglabājas ierobežota ikdienas aktivitāte (gan fiziskā, gan sociālā) ilgstošā laika periodā, bērniem var būt nepietiekams sociālais kontakts ar vienaudžiem, var būt grūtāk iegūt draugus, piedzīvot lielāku sociālo izolāciju, pacienti var būt pakļauti lielākam depresijas riskam.

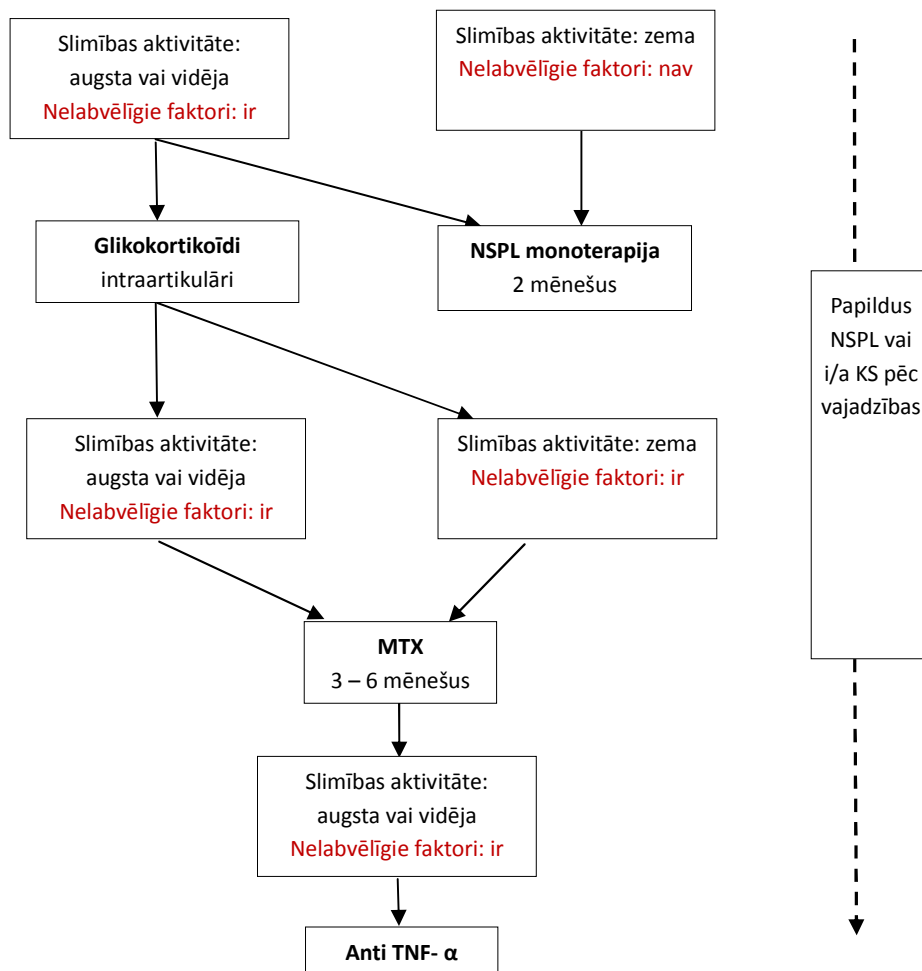
Nereti pacienta rehabilitācijā jāietver arī psiholoģiskā palīdzība, lai palīdzētu pacientam sadzīvot ar hroniskām sāpēm un nogurumu, kā arī palīdzētu veidot sociālās iemaņas.

Latvijā apstiprinātās fizikālās un rehabilitācijas medicīnas tehnoloģijas, kas pielietojamas pacientiem ar JIA, apkopotas vadlīniju 5.pielikumā „Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts“.

## VIII. JIA ārstēšanas algoritmi

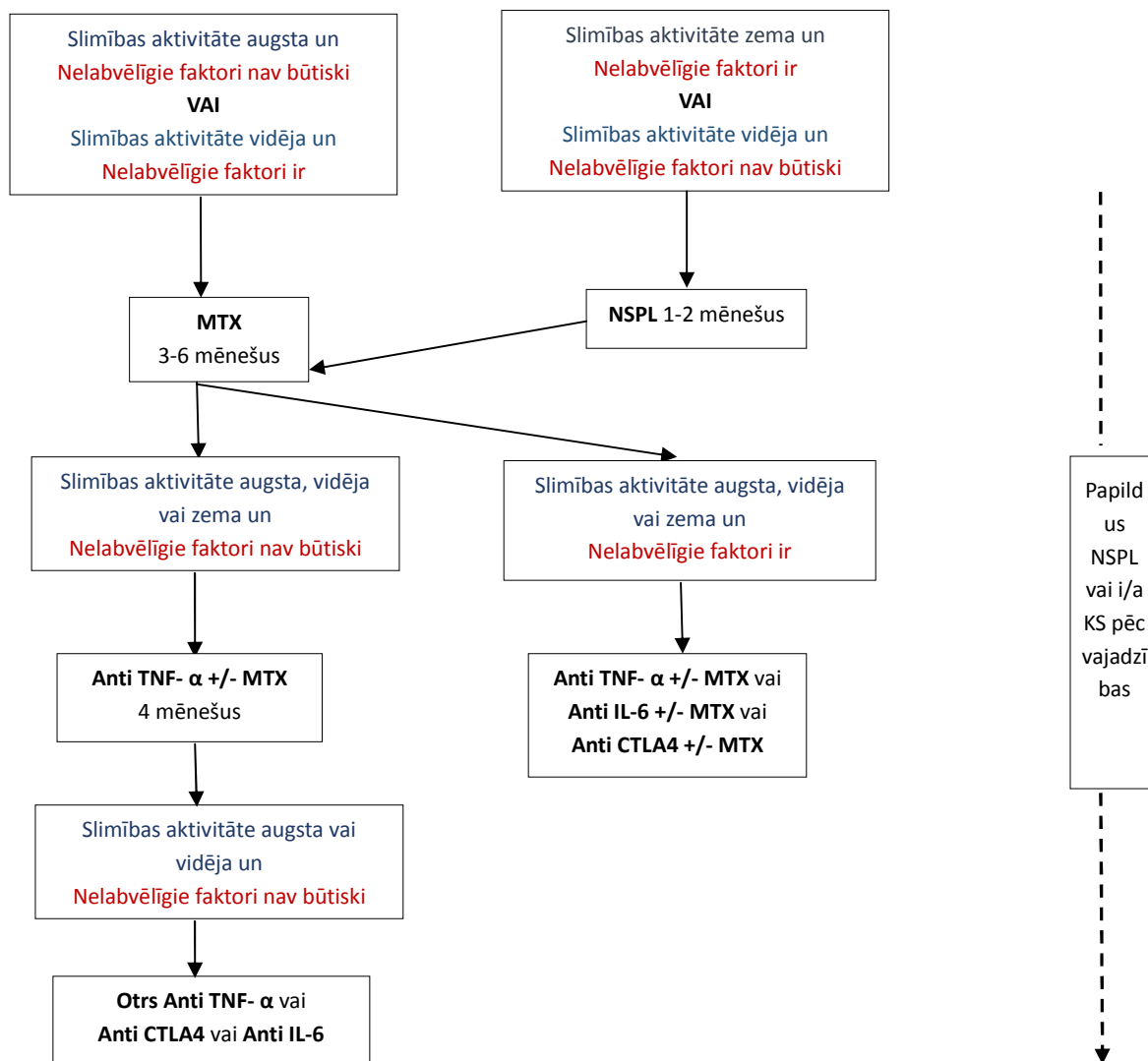
### 1. ārstēšanas algoritms. Ārstēšanas ieteikumi JIA ar oligoartikulāru gaitu (adaptēts no Ringold S, 2013)

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



2. ārstēšanas algoritms. **Ārstēšanas ieteikumi JIA ar poliartikulāru gaitu** (adaptēts no Ringold S, 2013)

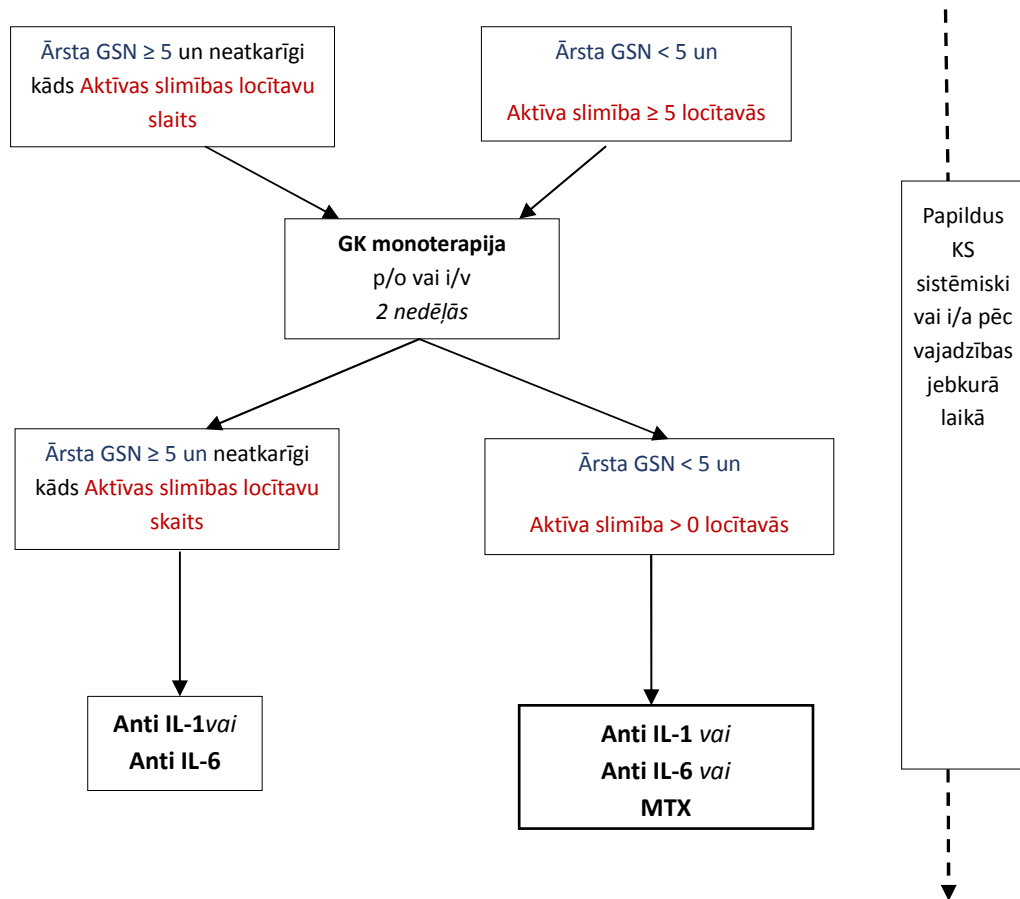
Ieteikumi tiek balstīti uz JIA iepriekšējās ārstēšanas ilgumu un efektivitāti, slimības aktivitāti un nelabvēlīgas prognozes faktoriem.



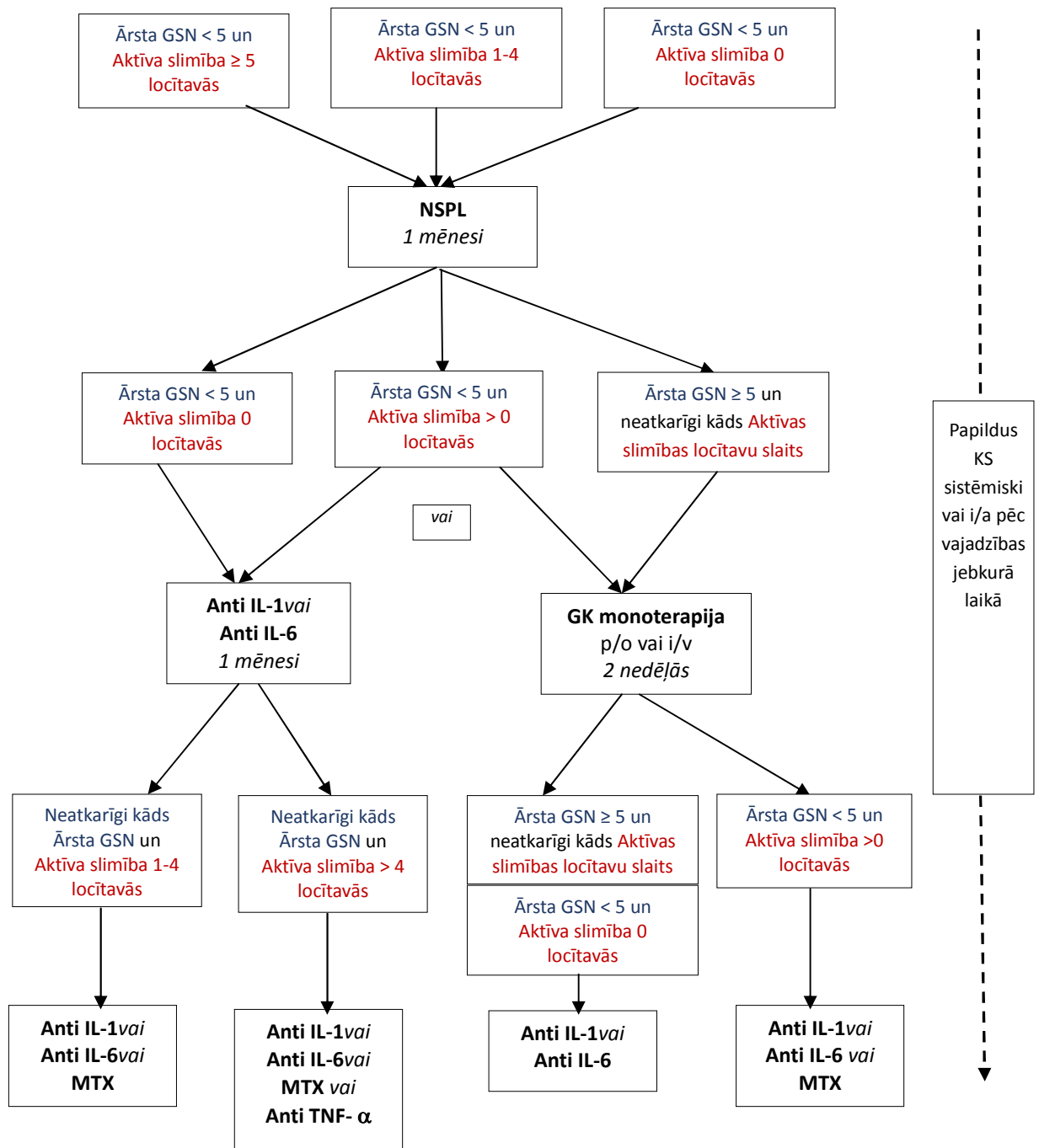
3. ārstēšanas algoritms. **Ārstēšanas ieteikumi pacientiem ar sistēmisku JIA ar multisistēmisku iekaisumu** (adaptēts no Ringold S, 2013)

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

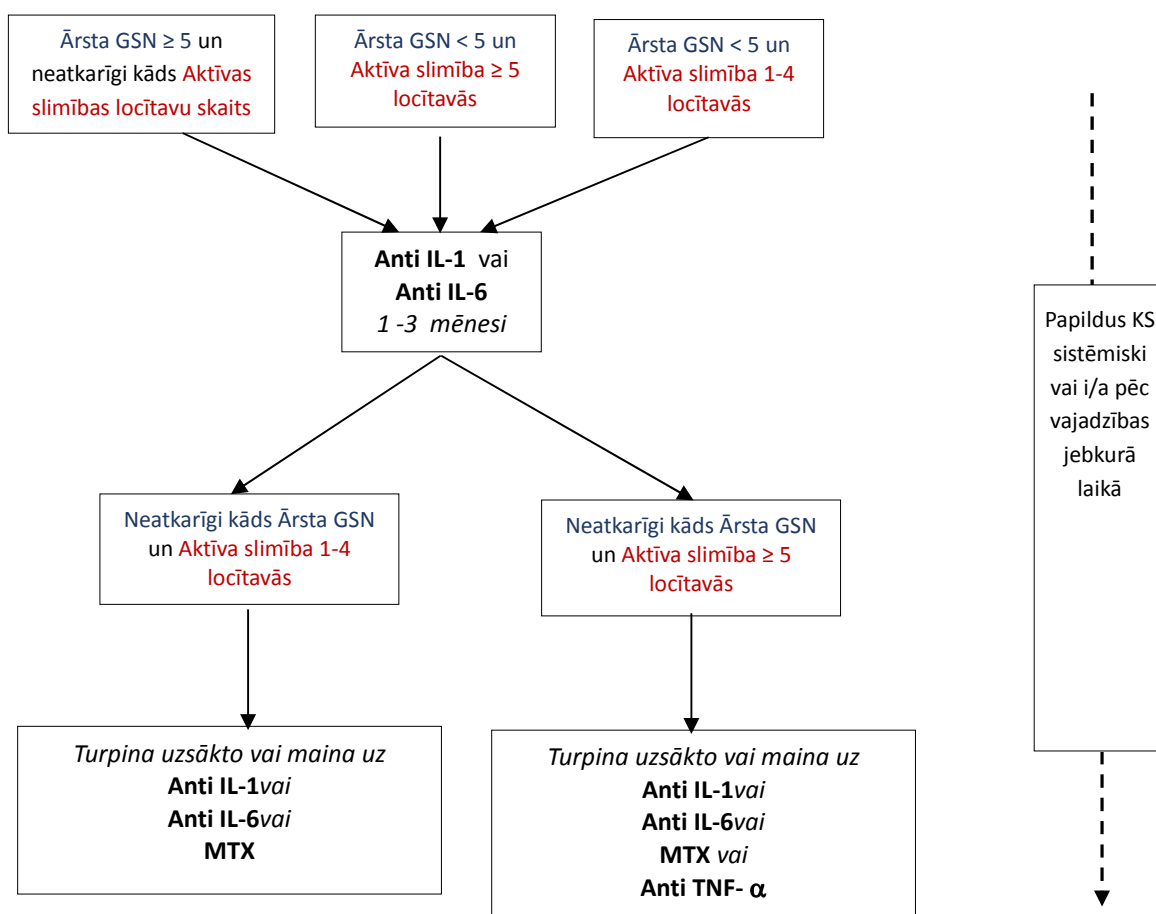
a) KORTIKOSTEROĪDU TERAPIJAS ZARS



b) NESTEROĪDO PRETIEKAISUMA LĪDZEKĻU TERAPIJAS ZARS

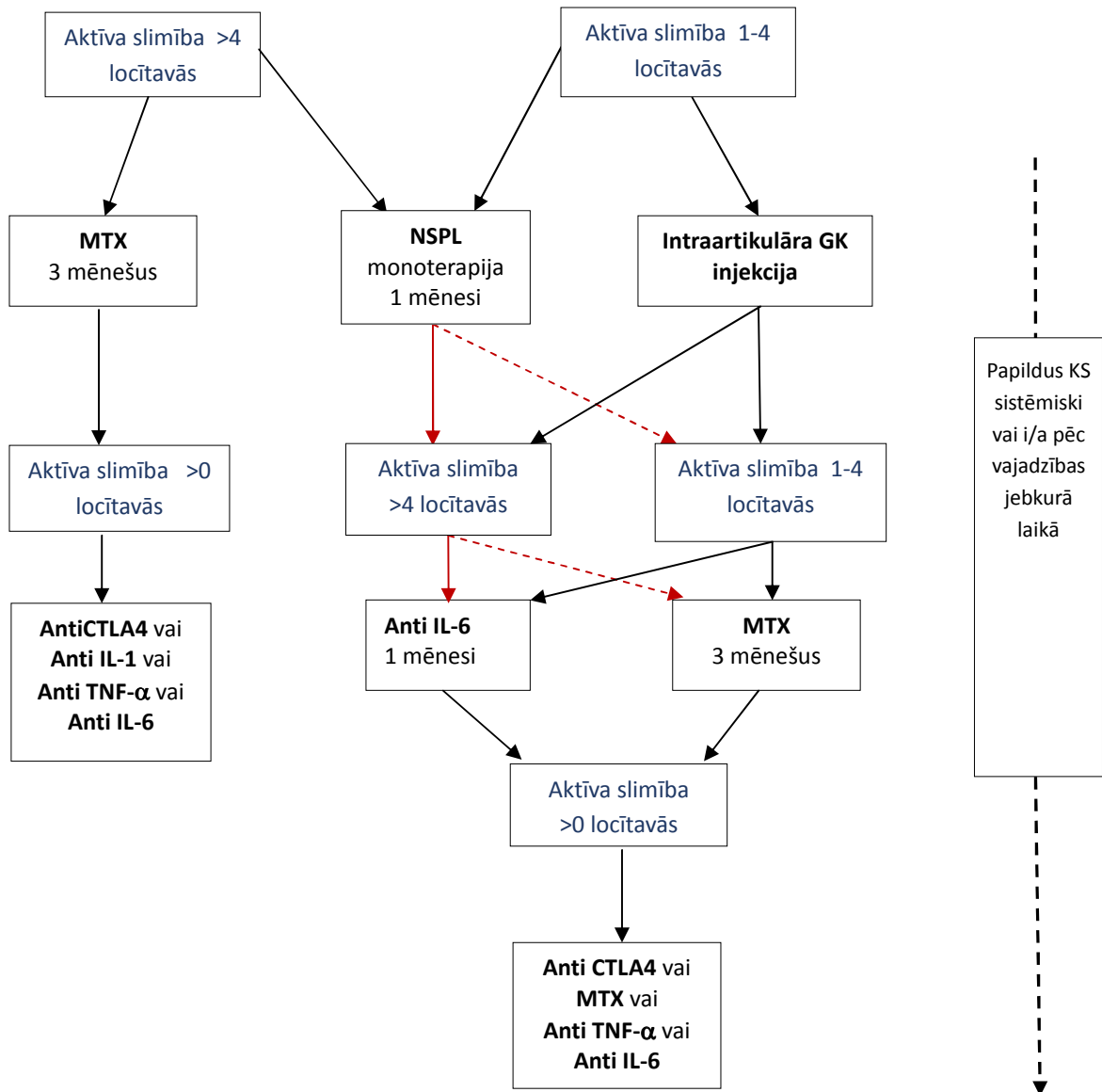


c) BIOĻĢISKO SML TERAPIJAS ZARS



4. ārstēšanas algoritms. **Ārstēšanas ieteikumi pacientiem ar sistēmisku JIA bez multisistēmiska iekaisuma** (adaptēts no Ringold S, 2013)

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





## IX. JIA pediatrikie terapijas efektivitātes kritēriji

JIA terapijas efektivitātes kontrolei izmanto „zelta standartu” - dokumentētu reakciju uz farmakoloģiskiem līdzekļiem, kam izmanto Amerikas Reimatologu Kolēģijas pediatrikos kritērijus (*ACR Pedi*) terapijas atbildes līmeņa novērtēšanai (skat. 9.tabulu ”*ACR Pedi* terapijas efektivitātes kritēriji”).

***ACR Pedi* terapijas efektivitātes kritēriji** (*adaptēts no Giannini 1997*) [1].

9. tabula

1	Ārsta globālais slimības aktivitātes novērtējums (ārsta VAS (GSN) 10 cm skalā)
2	Pacienta/Vecāku vispārējais stāvokļa novērtējums (Pacienta/Vecāku VAS (VSN) 10 cm skalā)
3	Funkcionālā spēja – Bērna veselības novērtējuma aptaujas lapa ir funkcionālo spēju novērtējuma metode, kur tiek atspoguļotas ikdienas aktivitātes un nepieciešamība pēc vecāku palīdzības (2.pielikums “Bērna veselības novērtējuma aptaujas lapa”)
4	Locītavu skaits ar aktīvu artrītu – pietūkums locītavā, kas nav saistīts ar kaula bojājumu vai, ja nav pietūkuma, kustību ierobežojums ar sāpēm pie kustībām un/vai jutīgumu (3.pielikums “JIA pacienta locītavu reimatoloģiska izmeklēšana”)
5	Locītavu skaits ar neaktīvu artrītu – izolētas sāpes pie kustībām, jutīgums vai kustību ierobežojums ir pieļaujama atradne, tikai gadījumā, ja tas nav saistīts ar artrītu, kurš patreiz ir neaktīvs, bet gan nereimatoloģisku iemeslu dēļ, piemēram, traumas (3.pielikums “JIA pacienta locītavu reimatoloģiska izmeklēšana”)
6	Eritrocītu grimšanas ātrums

Terapijas efektu nosaka, salīdzinot *ACR Pedi* kritērijus pirms terapijas uzsākšanas un 3-6 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas, ko izsaka procentos:

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

## **X. JIA kritēriji neaktīvai slimībai un klīniskai remisijai [29, 30, 31].**

Ņemot vērā akcentēto uzsvaru agrīni iegūt slimības pilnīgu kontroli, tika attīstīti klīniskie kritēriji, lai definētu slimības neaktīvo un klīniskās remisijas stadijas (skat.10. tabulu "Juvenila idiopātiska artrīta kritēriji neaktīvai slimībai un klīniskai remisijai").

**Juvenila idiopātiska artrīta kritēriji neaktīvai slimībai un klīniskai remisijai** (adaptēts no *Wallace et al.2011.*) [31].

10. tabula

<b>Kritēriji</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nav aktīva sinovīta</li><li>• Nav drudža, izsitumu, serozīta, hepatosplenomegālijas vai vispārējas limfadenopātijas attiecināmas uz JIA</li><li>• Nav aktīva uveīta</li><li>• Normāls EGĀ un/vai CRP</li><li>• Ārsta vispārējais slimības aktivitātes novērtējums neuzrāda aktīvu slimību</li></ul>
<b>Neaktīva slimība</b> Prasa, lai pacients atbilst visiem augstāk minētiem kritērijiem
<b>Klīniska remisija ar ārstēšanu</b> Seši (6) nepārtraukti neaktīvas slimības mēneši, lietojot medikamentus
<b>Klīniska remisija bez ārstēšanas</b> Divpadsmit (12) nepārtraukti neaktīvas slimības mēneši, nelietojot medikamentus

## XI. Pacienta dinamiskās novērošanas protokols

JIA pacientiem saņemot gan tradicionālos, gan bioloģiskos SML ir svarīgi regulāri veikt noteiktus izmeklējumus, lai monitorētu ne tikai slimības aktivitāti, bet arī potenciālās medikamentu blakusparādības (skat.11.tabulu “Kopsavilkums par izmeklējumiem pirms un SML lietošanas laikā pacientam ar JIA”).

**Kopsavilkums par izmeklējumiem pirms un SML lietošanas laikā pacientam ar JIA** (adaptēts no Beukelman T. 2011; Ringold S. 2013) [6, 7].

11. tabula

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL)
<p>Pilna asins aina, bilirubīns, aknu enzīmi, kreatinīna līmenis serumā</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirms tiek sākta regulāra lietošana vai pēc 1 mēneša</li> <li>• ilgstoši lietojot ikdienā, jāatkārto aptuveni divas reizes gadā</li> <li>• lietojot regulāri (3 – 4 dienas nedēļā), jāatkārto aptuveni reizi gadā</li> </ul>
Metotreksāts
<p>EGĀ, CRP, pilna asins aina, ALAT, AsAt, bilirubīna, albumīna, kreatinīna līmenis serumā</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirms terapijas uzsākšanas</li> <li>• aptuveni 1 mēnesi pēc terapijas uzsākšanas</li> <li>• aptuveni 2 – 3 mēnešus pēc devas palielināšanas</li> <li>• ja rezultāti ir normas robežās un deva stabila, jāatkārto ik pēc 3 – 4 mēnešiem</li> </ul>
TNF- $\alpha$ , IL-1 medikamenti, IL-6, T šūnu modulators
<p>EGĀ, CRP, pilna asins aina, ALAT, AsAt, bilirubīna, albumīna, kreatinīna līmenis serumā</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirms terapijas uzsākšanas</li> <li>• jāatkārto pēc 1 mēneša</li> <li>• jāatkārto ik pēc 2 -3 mēnešiem</li> </ul> <p>Holesterīns, ABLH, ZBLH, TG (<i>Tocilizumabum</i> terapijas gadījumā)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pirms terapijas uzsākšanas</li> <li>• jāatkārto pēc 1 mēneša</li> <li>• jāatkārto ik pēc 2 -3 mēnešiem</li> </ul>
Tuberkulozes skrīningizmeklējums
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pirms terapijas uzsākšanas</li> <li>• jāatkārto aptuveni reizi gadā</li> </ul>
RTG krūškurvim, Mantu reakcija un pneimologa konsultācija; dermatologa, venerologa konsultācija; ANA, ENA, anti-dsDNS; HBsAg, Anti-HBc IgM, anti-HCV, anti-HIV; RF, IgG, IgM, IgA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pirms terapijas uzsākšanas</li> <li>• jāatkārto reizi gadā</li> </ul>
Ja pacientam norādes par iespējamu antifosfolipīdu sindromu – lupus antikoagulants, anti-kardioliipīdu antivielas IgM un IgG, anti-fosfolipīdu antivielas IgM un IgG
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pirms terapijas uzsākšanas</li> <li>• jāatkārto reizi gadā</li> </ul>

Norādītajā 11.tabulā ir veicamo analīžu nepieciešamais minimums. Ņemot vērā katra medikamenta farmakoloģiskas īpašības, var būt nepieciešams veikt papildus analīzes, piemēram, *Tocilizumabum* terapijas laikā ir rūpīgi jāseko lipīdu vielmaiņas rādītājiem. Kopējais holesterīns, ZBLH, ABLH, TG ir jāpārbauda 4–8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas ar *Tocilizumabum*. Veicamo izmeklējumu kopsavilkums un veikšanas biežums apkopoti 12.tabulā "Pacienta dinamiskās novērošanas kopsavilkums".

Pacienta dinamiskās novērošanas kopsavilkums [adaptēts no 6, 7, 9, 11,16]

12. tabula

Izmeklējumi Speciālisti	Pirms tera- pijas	1. mēn.	2. mēn.	3. mēn.	4. mēn.	5. mēn.	6. mēn.	7. mēn.	8. mēn.	9. mēn.	10. mēn.	11. mēn.	12. mēn.
Pilna asins aina	•	•		•			•			•			•
EGĀ	•	•		•			•			•			•
CRP	•	•		•			•			•			•
Urīna analīze	•	•		•			•			•			•
Bilirubīns	•	•		•			•			•			•
ALAT asins serumā	•	•		•			•			•			•
AsAT asins serumā	•	•		•			•			•			•
Kreatinīns asins serumā	•	•		•			•			•			•
Kopējais holesterīns, ABLH, ZBLH, TG - attiecas uz <i>Tocilizumabum</i>	•						•						•
Imunoloģiskie rādītāji: ANA, anti-dsDNS, ENA, RF, antivielas pret fosfolipīdiem un kardioliipīdiem, IgM, IgG, IgA	•												•
HBsAg, anti- HBc IgM, anti- HCV, HIV	•												•
PPD reakcija (intradurālais tuberkulīna tests); ± T- SPOT; ± QuantiFERON TG Gold asins tests Pneimologa slēdziens, ja aizdomas par latentu tuberkulozi	•												•
Krūškurvja RTG	•												•
Dermatologs, venerologs	•												•

Vadlīniju 4.pielikumā “Bērnu reimatologa un citu speciālistu sadarbība JIA pacientu aprūpē” apkopota informācija par bērnu reimatologa un citu speciālistu sadarbību JIA pacienta aprūpē, kā arī sniegts ieskats vakcinācijas jomā saistībā ar reimatoloģisko medikamentu lietošanu.

## Literatūras saraksts

1. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A; *Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis*. *Arthritis & Rheum* 1997;40:1202–1209
2. James T. Cassidy, Ronald M. Laxer, Ross E. Petty, Carol B. Lindsley; 2011. *Textbook of Pediatric Rheumatology*; p.211-297.
3. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. Et al.: *International League of Associations of Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. *J Rheumatol* 2004;31:390-2
4. Sabri K., Saurenmann R.K., Silverman E.D., et al: *Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis*. *J. Aapos*. 2008; 12:539-545.
5. Nordal E, Zak M, Aalto K, et al.: *Ongoing disease activity and changing categories in a long-term Nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis and Rheumatism* 2011; 63(9);2908-2818.
6. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tollenson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:465-82
7. Ringold S, Weiss PF, et al. *2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis*. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 65, No. 10, October 2013, pp 2499–2512.
8. Dueckers G, Guellac N, Nieheus T, et al; *Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis*. *Clinical Immunology* 2012;142:176-193.
9. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. *Updated consensus statement on biological agents for treatment of rheumatic diseases*, 2010. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 ( Suppl 1): i2–i36. Doi:10.1136/ard.2010.146852
10. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. *EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases*. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1704-1712 Aug 3, 2011.
11. *Juvenils idiopātisks artrīts. Klīniskās vadlīnijas ārstiem*. 2012. Klīnisko vadlīniju datu bāze: [www.vmnvd.gov.lv](http://www.vmnvd.gov.lv)
12. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al: *Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarthritic-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial*. *Annals of Rheumatic Diseases* 2014;0:1-8.
13. Ruperto N, Brunner HL, Quartier P, et al.: *Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*. *NengJ Med* 2012; 367:2396-2406.
14. Ostrig GT, Singh-Grewal D: *Juvenile idiopathic arthritis in the new world of biologics*. *Journal of Pediatric and Child Health* 2013 Sep;49(9):E405-12.
15. Sandborg C, Mellins ED: *A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis*. *NEJM* 2012;237(25):2439-2440.

16. EMA zāļu apraksti

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

- a. *Enbrel (Etanerceptum)*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)
  - b. *Humira (Adalimumabum)*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
  - c. *RoActemra (Tocilizumabum)*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000955/WC500054890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf)
  - d. *Orencia (Abataceptum)*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000701/WC500048935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf)
  - e. *Ilaris (Canacinumabum)*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001109/WC500031680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf)
  - f. *Kineret (Anacinrum)*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000363/WC500042310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf)
17. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 342:763–9 [PubMed: 10717011]
18. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008; 359:810–20. [PubMed:18716298]
19. Cantini F, Boccia S, Goletti D, et al.: *HBV Reactivation in Patients Treated with Antitumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) Agents for Rheumatic and Dermatologic Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis.* International Journal of Rheumatology Volume 2014 (2014), Article ID 926836.
20. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. *Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series.* *Arthritis Rheum* 2011;63:545–55.
21. Hedrich CM, Bruck N, Fiebig B, Gahr M. *Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA).* *Rheumatol Int* 2012;32:3525–30
22. Minoia F, Davì S, Horne A et al.: *Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients.* *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):3160-9.
23. Cavallo S, April KT, Grandpierre V, Majnemer A, Feldman DE: *Leisure in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review.* *PloS One* 2014 Oct 20;9(10):e104642.
24. S Campbell, S. K., Palisano, R. J., & Orlin, M.N. (2012). Physical therapy for children. Chapter: Juvenile Rheumatoid Arthritis; Elsevier Saunders: 239-266.

25. Philpott, J., Houghton, K., & Luke, A. (2010). Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatrics & child health*, 15(4), 213.
26. Klepper: *Exercise and fitness in children with arthritis: evidence of benefits for exercise and physical activity*. *Arthritis Care Res.* 2003;49:435-443.
27. Kuchta G, Davidson I.: *Occupational and physical therapy for children with rheumatic diseases*. 2008, RadcliffeOxford.
28. Walker JM, Helewa A: *Physical rehabilitation in arthritis*. St. Louis: WB Saunders 2004;350(25): 2591-2602.
29. Lovell DJ, Martini A et al: *Instruction and evaluation of joint assessors for trials performed by the Pediatric rheumatology collaborative study group (PRCSG) and the Pediatric rheumatology international trials organisation (PRINTO)*. <https://prcsg.org/index.php/prcsg-printo-joint-assessor-certification/instructions-and-evaluations> Dec 01 2007.
30. Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH. *Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis*. *J Rheumatol* 2004; 31: 2290–4.
31. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Irtter L, Ruperto N for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG), and the Pediatric Rheumatology InterNational Trials Organisation (PRINTO). *American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinically inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Care Res* 2011;63;929-936.
32. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 1996;128:275-8.
33. Cuende E, Vesga JC, Perez LB, Ardanaz MT, Guinca J. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of systemic onset juvenile idiopathic arthritis [letter]. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:764-5
34. Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis: results of the USA-USSR double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1986; 314:1269-76 [PubMed: 3517643]
35. Van Rossum MA, Van Soesbergen RM, Boesr M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Long term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:1518-24 [PubMed:17491099]
36. Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML, Gibbs D, Passo MH, Hoyeraal HM, et al. for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatric.* 1990; 117:645-52 [PubMed:2213396]
37. Bhattay E. Double-blind study of sulindac and aspirin in juvenile chronic arthritis. *S Afr Med J.* 1986; 70:724-6 [PubMed: 3538450]
38. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis:



- assessment of tolerance and efficacy in a single-centre 24-week double-blind parallel study. *Scand J Rheumatol*. 1984; 13:342–50 [PubMed: 6395321]
39. Haapasaari J, Wuolijoki E, Ylijoki H. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium. *Scand J Rheumatol*. 1983; 12:325–30 [PubMed: 6361986]
  40. Brewer EJ, Giannini EH, Baum J, Bernstein B, Fink CW, Emery HM, et al. Aspirin and fenoprofe (Nalfon) in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis results of the double blind-trial: a segment II study. *J Rheumatol*. 1982; 9:123–8. [PubMed: 7045360]
  41. Moran H, Hanna DB, Ansell BM, Hall M, Engler C. Naproxen in juvenile chronic polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1979; 38:152–4. [PubMed: 375850]
  42. Levinson JE, Baum J, Brewer E Jr, Fink C, Hanson V, Schaller J. Comparison of tolmetin sodium and aspirin in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1977; 91:799–804 [PubMed: 333079]
  43. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl med* 2012;367:2385-95
  44. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008; 372:383–91 [PubMed: 18632147]
  45. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, Gerloni V, Haefner R, Malattia C, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis: results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:599-605 [PubMed: 17181934]
  46. Greloni V, Cimaz R, Gattinara M, Arnoldi C, Pontinaki I, Fantini F. Efficacy and safety profile of prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40:907-13 [PubMed: 11511760]
  47. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:481-489. Doi:10.1136/annrheumdis-2015-208982

Latvijas Pediātru reimatologu  
biedrības prezidente

profesore V. Staņēviča

Rīga, 2016.gada 1.jūnijs

### Bioloģisko SML lietošanas nevēlamo blakusparādību kopsavilkums

Blakusparādības	Anti-TNF $\alpha$	Anti-IL-6	Anti-CTLA-4	Anti-IL-1
Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās	•	•		•
Demielinizācija un neiroloģiskas komplikācijas	•			
Ekzēma un ādas psoriātisks bojājums	•	•		
Hematoloģiskie parametri	•	•		•
HSM /kardiovaskulāras slimības	•			
Injekcijas vietas/infūzijas izraisītas reakcijas	•	•	•	•
Infekcijas	•	•	•	•
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		•		•
Lipīdu profila izmaiņas		•		•
Malignitāte	Nav precīzu datu par paaugstinātu risku – jānovēro			
Mijiedarbība ar citām zālēm		•		
Autoimūnie sindromi (t.sk. SSV)	•			
Tuberkuloze	•		•	•
Makrofāgu aktivācijas sindroms	•			

2.pielikums klīniskajām vadlīnijām  
„Juvenīla idiopātiska artrīta klīniskās vadlīnijas”

Latvijas Pediātru reimatologu biedrība  
BKUS reimatoloģijas nodaļa

Pacients \_\_\_\_\_

Datums \_\_\_\_\_

### Bērna veselības novērtējuma aptaujas lapa

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

	Bez grūtībām	Nedaudz apgrūtinoši	Ar lielām grūtībām	Nespēj izdarīt	Neattiecas
<b>Ķērbšanās un tualete</b>					
Vai Jūs/Jūsu bērns var:					
• Apģērbties, t.sk., aizsiet kurpju šņores un aizpogāties?					
• Pats sev izmazgāt matus?					
• Novilkt zeķes?					
• Apgriezt nagus?					
<b>Piecelšanās</b>					
Jūs/Jūsu bērns var:					
• Piecelties no zema krēsla vai grīdas?					
• Iekāpt gultā vai izkāpt no tas, piecelties stāvus gultiņā?					
<b>Ēšana</b>					
Jūs/Jūsu bērns var:					
• Sagriezt pats savu ēdienu?					
• Pacelt krūzi vai glāzi pie mutes?					
• Attaisīt jaunu maizes iepakojumu?					
<b>Staigāšana</b>					
Vai Jūs/Jūsu bērns var:					
• Staigāt pa līdzenu virsmu/zemi?					
• Uzkāpt piecus pakāpienus?					

Lūdzu, uzskaitiet rīkus, ko Jūsu bērns izmanto augstāk minēto aktivitāšu veikšanai:

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

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

Ķērbšanās un tualete		Ēšana	
Piecelšanās		Pārvietošanās	

	Bez grūtībām	Nedaudz apgrūtināši	Ar lielām grūtībām	Nespēj izdarīt	Neattiecas
<b>Higiēna</b>					
Vai Jūs/Jūsu bērns var:					
• Nomazgāties un noslaucīt visu ķermeni?					
• Lietot dušu (ieiet un izejiet no dušas kabīnes)?					
• Lietot tualeti (podiņu)?					
• Tīrīt zobus?					
• Ķemmēt/sukāt matus?					
<b>Sniegšanās</b>					
Jūs/Jūsu bērns var:					
• Sasniegt un nocelt no augstuma, kas lielāks par bērna augumu, kādu smagu objektu, piemēram, grāmatu?					
• Noliekties un pacelt no grīdas kādu apģērba gabalu vai papīra lapu?					
• Parvilkt džemperu pār galvu?					
• Pagriežot galvu, skatīties pār plecu?					
<b>Satveršana</b>					
Jūs/Jūsu bērns var:					
• Raksīt vai skricelēt ar pildspalvu vai zīmuli?					
• Attaisīt mašīnas durvis?					
• Attaisīt burkas vāku, kas jau iepriekš tikušas attaisītas?					
• Atgriezt un aizgriezt krānu?					
• Attaisīt un aiztaisīt durvis, pagriežot apaļu rokturi?					
<b>Aktivitātes</b>					
Vai Jūs/Jūsu bērns var:					
• Risināt uzdevumus un iepirkties?					
• Iekāpt un izkāpt no mašīnas, rotaļu mašīnas vai skolas autobusa?					
• Braukt ar trīsriteni vai divriteni?					
• Darīt mājas darbus (trauku mazgāšana, atkritumu iznešana, putekļu sūkšana, gultas saklāšana u.c.)?					
• Skriet un rotaļāties?					

**Lūdzu, uzskaitiet jebkuru palīdzību vai rīkus, ko Jūsu bērns izmanto augstāk minētajām aktivitātēm:**

Augstāks tualetes sēdeklis		Dušas barjera	
Sēdeklis dušā		Ilgstoši lietoti rīki sasniegšanai	
Burkas attaisāmais		Ilgstoši lietoti rīki vannas	

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

Higiēna		Satveršana un lietu atvēršana	
Sasniegšana		Uzdevumi un sīki mājas darbi	

## **Bērna veselības novērtējuma aptaujas lapas novērtēšana.**

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

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

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

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

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

3.pielikums klīniskajām vadlīnijām  
 „Juvenīla idiopātiska artrīta klīniskās vadlīnijas”

**JIA pacienta locītavu reimatoloģiska izmeklēšana** (adaptēts *Lovell DJ, Martini A, et al; 2007*)[29].

			<b>P</b>	<b>S</b>	<b>KI</b>	<b>LOCĪTAVAS</b>	<b>P</b>	<b>S</b>	<b>KI</b>
						Temporomandibulārā			
						Sterno-klavikulārā			
						Akromio-klavikulārā			
						Plecs			
						Elkonis			
						Plauksta			
						MKFI			
						MKFII			
						MKFIII			
						MKFIV			
						MKFV			
						PIFI			
						PIFII			
						PIFIII			
						PIFIV			
						PIFV			
						DIFII			
						DIFIII			
						DIFIV			
						DIFV			
						Gūža			
						Celis			
						Poļte			
						Intertarsālāslēcītavas			
						Subtalārāslēcītavas			
						MTFI			
						MTFII			
						MTFIII			
						MTFIV			
						MTFV			
						KājupirkstsI			
						KājupirkstsII			
						KājupirkstsIII			
						KājupirkstsIV			
						KājupirkstsV			
						Kaklaskriemeļi			
						Krūšskriemeļi			
						Jostasskriemeļi			
						Sakroileālāslēcītava			

L A B Ā	P U S E	K R E I S Ā	P U S E
------------------	------------------	----------------------------	------------------

**P** – pietūkums; **S** – sāpes; **KI** – kustību ierbežojums

## **Bērnu reimatologa un citu speciālistu sadarbība Juvenīla idiopātiska pacienta aprūpē**

### **1. Bērnu reimatologa sadarbība ar reimatologiem pēc bērna 18 gadu vecuma sasniegšanas bioloģiskās SML terapijas gadījumā.**

Pacientam tiek izsniegta informatīva lapa, kur ir norādītas prasības pārejas periodā un nepieciešamie dokumenti konsultācijai pie pieaugušo reimatologa, lai plānotu pierakstu pie reimatologa un Bioloģisko medikamentu konsīliju, kas ietver:

- bērnu reimatologa slēdziens par JIA tipu, slimības gaitu un ilgumu, aktivitāti, bioloģiskā medikamenta lietošanas ilgumu, maiņu, efektivitāti pēc ACR kritērijiem, blaknēm un locītavu US, radioloģiskiem un MR izmeklējumiem;
- pēdējo 3 mēšu laikā aizpildītu BVNA lapu (skat. 2.pielikums);
- JIA pacienta locītavu reimatoloģiskās izmeklēšanas lapu (skat. 3.pielikums);
- Bioloģiskās terapijas konsīlija piešķiršanas slēdziena kopiju;
- ģimenes (vispārējās prakses) ārsta nosūtījumu;
- izmeklējumus, kā norādīts Pacienta dinamiskās novērošanas kopsavilkuma tabulā (skat. 12.tabulu: pilna asins aina, EGĀ, AsAT, AlAT, bilirubīns, kreatinīns, CRP, urīna analīze, imunoloģiskie izmeklējumi- ANA, RF, ENA, anti-dsDNS; antivielas pret fosfolipīdiem, kardiolipīdiem, IgM, IgA, IgG, bet ja saņem *Tocilizumabum*- holesterīns, ABLH, ZBLH, triglicerīdi);
- HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HCV, HIV;
- pēdējā gada laikā veikta krūškurvja RTG, PPD reakcija (intradurālais tuberkulīna tests), pneimologa slēdziens, ja ir aizdomas par latentu tuberkulozi;
- Profilaktiskās potēšanas karte;
- dermatologa, venerologa konsultācija (slēdziens) 1 gada laikā ( ādas stāvokļa, t.sk., dzimumzīmju izvērtējums);
- pacientam 3- 4 mēnešus pirms 18 gadu vecuma sasniegšanas pieteikšanās pie pieaugušo reimatologa un uz Bioloģisko medikamentu konsīliju;
- bērnu reimatologam nodrošināt bioloģiskā medikamenta izrakstīšanu līdz pieaugušo reimatologu Bioloģisko medikamentu konsīlijam līdz pacienta vecumam - 18 gadi un 2 mēneši.

### **2. Bērnu reimatologa sadarbība ar ģimenes (vispārējās prakses) ārstiem un pediatriem.**

Pacientiem, kuri saņem SML, ir jāatrodas regulārā un pastāvīgā ģimenes (vispārējās prakses) ārsta/pediatra uzraudzībā, ievērojot un pildot bērnu reimatologa rekomendācijas. Bioloģisko SML lietošana paredz ciešu bērnu reimatologa un

ģimenes (vispārējās prakses) ārsta/pediatra sadarbību.

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

Svarīgākie noteikumi, kas jāievēro ģimenes (vispārējās prakses) ārstam/pediatram:

- bioloģiskos SML nelieto, ja pacientam ir aktīva infekcija (sistēmiska vai lokāla), tai skaitā hroniskas infekcijas paasinājums, aktīva tuberkuloze;
- bioloģisko SML lietošanu jāpārtrauc alerģiskas reakcijas gadījumā.

### **3. Vakcinācija un reimatoloģisko medikamentu lietošana. [10]**

Ja indicēts pēc vietējām vakcinācijas vadlīnijām\*, nedzīvās vakcīnas var lietot bērniem ar reimatoloģiskām slimībām, kuri terapijā saņem glikokortikoidus (GK), slimību modificējošos pretreimatisma līdzekļus un/vai anti-TNF alfa terapiju.

Iesaka noteikt specifisko antivielu koncentrāciju pret attiecīgo ierosinātāju pēc vakcinācijas pacientiem, kas saņem augstas GK devas<sup>^</sup> (> 2mg/kg vai kopējā deva > 20mg/dienā 2 vai vairāk nedēļas). Specifisko antivielu titru noteikšana apsverama arī pacientiem, kas saņem anti- TNF alfa terapiju.

Pacientiem, kam indicēta pneimokoku vai gripas vakcīna, ja iespējams, vakcinācija veicama pirms Rituximabum terapijas uzsākšanas.

Pacientiem ar kontaminētu brūci iesaka ievadīt tetanus imunoglobulīnu, ja terapijā pēdējos 6 mēnešus lietots Rituximabum, jo atbilde uz tetanus vakcīnu var būt pazemināta.

Pacientiem, kas ārstēšanā saņem MTX, rekomendē noteikt pneimokoku serotipu specifisko antivielu koncentrāciju pēc pneimokoku polisaharīdu 23 valentās vakcinācijas.

#### **Dzīvas novājinātas vakcīnas.**

- Iesaka atturēties no dzīvo novājināto vakcīnu lietošanas pacientiem, ja terapijā saņem augstas devas tradicionālos SML, GK un bioloģiskos SML. Tomēr vakcināciju var apsvērt atsevišķos gadījumos, izvērtējot infekcijas riskus attiecībā pret hipotētiskiem vakcinācijas riskiem.
- Iesaka vakcinēt bērnus atbilstoši vietējām vakcinācijas vadlīnijām\* ar dzīvām novājinātām vakcīnām, izņemot pacientus, kas saņem augstas tradicionālos



SML, GK devas vai bioloģiskos SML. Booster vakcinācija pret VZV, MMR un dzelteno drudzi ir apsverama pacientiem, ja tie saņem MTX mazāk par 15mg/m<sup>2</sup>/nedēļā vai GK zemās devās.

- Iesaka noskaidrot VZV infekcijas un vakcinācijas anamnēzi, sevišķi, ja augstās devās saņem imunosupresīvus medikamentus vai bioloģiskos aģentus. Ja pacientam ir negatīva VZV infekcijas vai vakcinācijas anamnēze, apsverama VZV vakcinācija, vēlams pirms imunosupresīvās terapijas uzsākšanas<sup>‡</sup>.

### Nedzīvas vakcīnas.

- DT vakcīna būtu ievadāma pacientiem ar JIA atbilstoši vietējām vakcinācijas vadlīnijām\*.
- Bērņus ar reimatoloģiskām slimībām iesaka vakcinēt atbilstoši vietējām vakcinācijas vadlīnijām\* pret HVB (hepatīta B vīrusu), stinguma krampjiem, difteriju, pertussis, Haemophilus influenzae B (Hib), pneimokokiem un meningokokiem.
- Bērņus ar reimatoloģiskām slimībām iesaka vakcinēt atbilstoši vietējām vakcinācijas vadlīnijām\* pret A hepatītu (HAV), poliovīrusu, Japānas encefalītu, vēdertīfu, trakumsērgu, holēru vai ērcu encefalītu.
- Apsverama ikgadējā vakcinācija pret gripu.
- Ja vakcinācija pret Hib, pneimokokiem un meningokokiem nav iekļauta Nacionālajā vakcinācijas programmā\*, pacientiem ar zemiem komplementa līmeņiem un funkcionālu asplēniju šīs vakcīnas ir iesakāmas. Tāpat šīs vakcīnas apsveramas pacientiem pirms terapijas ar augstām imunosupresīvo medikamentu<sup>^</sup>devām un pirms<sup>‡</sup>bioloģiskiem SML.
- Iesaka vakcinēt atbilstoši vietējām vakcinācijas vadlīnijām pret HPV (cilvēka papilomas vīruss).

(\* ) Vietējās/Nacionālās spēkā esošās vakcinācijas vadlīnijas atrodamas <http://www.spkc.gov.lv/vakcinacija/>

(<sup>^</sup>) Augstas SML devas tiek definētas kā intravenoza pulsaterapija, ciklosporīns >2,5mg/kg/dnn, sulfasalazīns > 40mg/kg/dnn vai 2g/dnn, azatioprīns > 3mg/kg, ciklofosfamīds perorāli >2,0 mg/kg/dnn, leflunomīds > 0,5mg/kg/dnn vai 6-merkaptopurīns >1,5 mg/kg/dnn. Augstas GK devas ir >2 mg/kg vai kopējā deva >20 mg/dienā 2 vai vairāk nedēļas. Pacientiem, kas hroniski tiek ārstēti ar GK 20 mg/dnn, deva zem 2 mg/kg/dnn tiek arī uzskatīta par augstu GK devu.

(<sup>‡</sup>) Parasti rekomendē 2-4 nedēļas pirms imunosupresīvās terapijas uzsākšanas.

## **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.
7. Injekcija locītavā vai periartikulāri.
10. Medikamentu infūzija vēnā:
  - 10.1. infūzijas uzlikšana ar intravenozo kanīli.

### **3. Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi**

#### **Latvijā apstiprinātās laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskās tehnoloģijas.**

##### **1.1. Imūnķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas.**

La/IK 008; La/IK 010; La/IK 012; La/IK 032; La/IK 037; La/IK 057; La/IK 058; La/IK 059; La/IK 060; La/IK 061; La/IK 062; La/IK 072; La/IK 073; La/IK 076-  
La/IK 081; La/IK 086; La/IK 113; La/IK 114; La/IK 115; La/IK 116; La/IK 117; La/IK 153; La/IK 154; La/IK 155; La/IK 156; La/IK 324 - La/IK 342; La/IK 460; La/IK 461; La/IK 499; La/IK 581 (MT 08-030).

##### **1.2. Imūnķīmiskās izoseroloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas.**

La/IiS 079.

##### **1.3. Imūnķīmiskās morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas.**

La/Imo 003; La/Imo 009.

##### **1.4. Ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas.**

La/Kim 009; La/Kim 010; La/Kim 022; La/Kim 023; La/Kim 024; La/Kim 025; La/Kim 026; La/Kim 028; La/Kim 029; La/Kim 030; La/Kim 066; La/Kim 067; La/Kim 068; La/Kim 069; La/Kim 113; La/Kim114; La/Kim 115; La/Kim 116; La/Kim 179; La/Kim 180; La/Kim 197; La/Kim 198; La/Kim 199; La/Kim 200; La/Kim 201; La/Kim 202; La/Kim 212; La/Kim 217; La/Kim 218; La/Kim 219.

##### **1.5. Fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas.**

La/FiK 022; La/FiK 023; La/FiK 024; La/FiK 025; La/FiK 026; La/FiK 054; La/FiK 055; La/FiK 056; La/FiK 057; La/FiK 090; La/FiK 091; La/FiK 092; La/FiK 093.

### **4. Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi**

#### **Radioloģija.**

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

112. Magnētiskās rezonanses izmeklēšana bez i/v kontrastēšanas.

115. Magnētiskās rezonanses izmeklēšana ar i/v kontrastēšanu.

## **5. Pediatrijas medicīniskie pakalpojumi**

### **Pediatrija.**

9. Solu-medrol pulss terapija:

9.1. bērniem līdz 5 gadu vecumam (3 dienu kurss pa 2 st.);

9.2. bērniem no 5 līdz 10 gadu vecumam (3 dienu kurss pa 2 st.);

9.3. bērniem virs 10 gadu vecuma (3 dienu kurss pa 2 st.).

## **11. Infektoloģijas medicīniskie pakalpojumi**

### **Pftiziatrija.**

4. *Mantoux* reakcijas izdarīšana, nolasīšana un dokumentēšana.

## **22. Neuroloģijas medicīniskie pakalpojumi**

### **Latvijā apstiprinātās neuroloģijas tehnoloģijas.**

8. Stereognozes un citu sarežģīto jušanas veidu pārbaude:

8.2. sāpju klīniskā pamata izmeklēšana un novērtēšana (MT 07-010).

## **29. Fizikālās medicīnas pakalpojumi**

### **Latvijā apstiprinātās fizikālās medicīnas tehnoloģijas.**

4. Ultraskaņa:

4.1. medikamentu ievadīšana ar ultraskaņu (fonoforēze).

8. Siltuma un peloīdu terapija:

8.1. ar dūņām;

8.2. ar ozekerītu;

8.3. ar parafīnu;

8.7. ar siltuma paketēm.

9. Aukstuma terapija (krioterapija).

14. Masāža:

14.1. klasiskā masāža (MT 15-010).

## **30. Rehabilitācijas medicīniskie pakalpojumi**

### **Latvijā apstiprinātās medicīniskās rehabilitācijas tehnoloģijas.**

#### **Ergoterapijas tehnoloģijas.**

2. Sīkās motorikas trenēšana (15 – 60 min.).

3. Objektu manipulēšana plaukstā (15 – 60 min.).

5. Ikdienas aktivitāšu iemaņu trenēšana (60 min.):

5.1. ēšana;

5.2. pārvietošanās;

5.3. ģērbšanās;

5.4. higiēna;

5.5. sazināšanās;

- 5.6. iepirkšanās;
- 5.7. tīrīšana.
- 7. Ķermeņa pozicionēšana (15 – 45 min.).
- 8. Apkārtējās vides pielāgošana konkrētam pacientam (60 min.).
- 9. Palīgierīču pielāgošana konkrētam pacientam (30 min.).
- 10. Aktivitāšu pielāgošana konkrētam pacientam (30 min.).
- 11. Pareizas sēdēšanas pozas veidošana (30 min.).
- 13. Rokas šinu veidošana un pielāgošana (60 – 240 min.):
  - 13.1. statiskas;
  - 13.2. dinamiskas;
  - 13.3. no termoplasta;
  - 13.4. no auduma.
- 14. Tūskas mazināšanas tehnikas (15 – 60 min.).
- 15. Locītavu kustības apjoma saglabāšana un palielināšana, izmantojot dažādas aktivitātes (30 min.).
- 17. Locītavu kontraktūru profilakse un samazināšana (30 min.).
- 18. Slimnieku pārvietošana ergonomiski (30 min.).
- 20. Aprūpes tehniku apmācība pacientu radniekiem un asistentiem (30 – 60 min).
- 21. Pacienta apmācība braukšanai riteņkrēslā (60 min.).
- 22. Pacienta komunikācijas spēju veicināšana un pašapziņas celšana (60 min.).

### **Fizioterapijas tehnoloģijas.**

- 1. Pacienta izmeklēšanas, analīzes, slēdziena formulēšanas un ārstēšanas plānošanas fizioterapijā medicīniskās tehnoloģijas:
  - 1.1. Fiziskā funkcionālā stāvokļa izmeklēšana fizioterapijā. MT 13-001.
  - 1.2. Pacienta vispārējā veselības stāvokļa un sociālās situācijas analīze fizioterapijā. MT 13-002.
  - 1.3. Pacienta aktivitāšu un dalības izvērtēšana un analīze fizioterapijā. MT 13-003.
  - 1.4. Fizioterapeita slēdziena izvirzīšana un formulēšana, fizioterapijas mērķu formulēšana un terapijas plānošana. MT 13-004.
- 2. Pacienta ārstēšanas medicīniskās tehnoloģijas fizioterapijā:
  - 2.1. Individualizētu terapeitisko vingrinājumu pielietojums fizioterapijā. MT 13-005.
  - 2.2. Pacienta pozicionēšanas medicīniskā tehnoloģija fizioterapijā. MT 13-006.
  - 2.3. Vertikalizācija ar ortostatisko reakciju objektīvo un subjektīvo rādītāju kontroli. MT 13-007.
  - 2.8. Pacientu un pacienta aprūpes procesā iesaistīto personu izglītojoši pasākumi un praktiskā apmācība. MT 13-019.

### **Psiholoģijas tehnoloģijas.**

- 1. Primārā konsultācija ar pacientu, vecākiem, piederīgajiem, medicīnas personālu, iegūstot primāro informāciju, lai izstrādātu psihologa darba virzienus vai uzdevumus (60 min.).

2. Eksperimentāli psiholoģiskā pārbaude – personības emocionālā stāvokļa un rakstura iezīmju diagnostika (60 min.).
3. Eksperimentāli psiholoģiskā pārbaude – kognitīvo spēju diagnostika, novērtējot uztveres, atmiņas, uzmanības un domāšanas procesus (60 min.).
4. Datu apstrāde – kopainas izveide, balstoties uz testu rezultātiem un iegūto informāciju (60 min.)
5. Individuālais konsultatīvais darbs – psiholoģiskā atbalsta sniegšana, pozitīva emocionālā stāvokļa veicināšana, adekvāta stresa un krīzes situācijas pārdzīvošana, pielāgošanās izmaiņām (45 – 60 min.).
6. Personības emocionālās un intelektuālās sfēras individuāla korekcijas nodarbība (45 min.).
9. Slēdzienu un rekomendāciju izstrāde (20 min.).