



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Reumatologijos, ortopedijos-traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika
Klinikinės medicinos institutas

Gabija Raziūnaitė, VI kursas, 14 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Naujos galimybės ir iššūkiai psoriazinio artrito gydyme

New Challenges and Possibilities for the Treatment of Psoriatic Arthritis

Darbo vadovė

Prof. dr. (HP) Irena Butrimienė

Klinikos vadovė

Prof. dr. (HP) Irena Butrimienė

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas: gabija.raziunaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	4
SANTRAUKA.....	5
SUMMARY	6
1. ĮVADAS.....	8
2. METODOLOGIJA	9
3. PSORIAZINIO ARTRITO EPIDEMIOLOGIJA	9
4. PSORIAZINIO ARTRITO PATOFIZIOLOGIJA.....	10
4.1 Genetiniai faktoriai	10
4.2 Aplinkos faktoriai ir imuninis atsakas	11
5. DIAGNOSTIKA, KLINIKINĖ IŠRAIŠKA	12
5.1 Diagnostiniai kriterijai	12
5.2 Klinikinė išraiška ir diferencinė diagnostika	13
5.3 Nesąnarinis PsA pažeidimas	17
5.4 Laboratoriniai tyrimai	18
5.5 Radiologiniai radiniai	19
5.6 Ligos aktyvumo vertinimas	19
6. KOMORBIDINĖS BŪKLĖS	22
6.1 Kardiovaskulinės ligos	22
6.2 Psoriazinis artritas ir psichologinės komorbidinės būklės.....	22
6.3 Fibromialgija	23
6.4 Nutukimas.....	24
7. DABARTINĖS GYDYMO GALIMYBĖS.....	25
7.1 Farmakologinės gydymo galimybės	25
7.1.1 Simptominis gydymas	25
7.1.2 Ligą modifikuojantys priešreumatiniai vaistai	26
7.1.2.1 Tradiciniai sintetiniai LMV	27

7.1.2.2	Biologiniai LMV	28
7.1.2.3	Tiksliniai LMV	30
7.2	Gydymo etapai.....	31
7.3	Nefarmakologinės gydymo galimybės	33
8.	IŠŠŪKIAI GYDANT PSORIAZINĮ ARTRITĄ	35
8.1	Atsparus gydymui psoriazinis artritas	35
8.2	Šalutinės reakcijos ir nepageidaujami reiškiniai	36
9.	GYDYMO GALIMYBĖS LIETUVOJE.....	37
10.	ATEITIES GYDYMO GALIMYBĖS.....	39
11.	IŠVADOS	40
	LITERATŪROS SĄRAŠAS	42

SANTRUMPOS

ASDAS – Ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas

BASDAI – Bath'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas

BSA – Pažeisto kūno paviršiaus plotas

CCP – ciklinis citrulizuotas peptidas

COX2 – ciklooksigenazė-2

COVID-19 – infekcinė liga, kurią sukelia koronavirusas SARS-CoV-2

CRB – c reaktyvusis baltymas

cAMP – Ciklinis adenoizino monofosfatas

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

FM – fibromialgija

GRAPPA – psoriazės ir psoriazinio artrito tyrimų ir vertinimo grupė

HAQ – sveikatos vertinimo klausimynas

IL – interleukinai.

LMV – ligą modifikuojantys vaistai.

bLMV – biologiniai ligą modifikuojantys vaistai.

tsLMV – tiksliniai sintetiniai LMV

MRT – magnetinio rezonanso tyrimas

NF-κB – branduolinis faktorius kapa B

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

PASI – psoriazės ploto ir sunkumo indeksas

PDE4 – fosfodiesterazė-4

PDE4i – fosfodiesterazės-4 inhibitoriai

PsA – psoriazinis artritas.

PsO – psoriazė

RF – reumatoidinis faktorius

SJC – patinusių sąnarių skaičius

Th1 – T helperių 1 ląstelės, T helperių ląstelių rūšis

Th17 – T helperių 17 ląstelės, T helperių ląstelių rūšis

TJC – jautrių sąnarių skaičius

TNF – tumor nekrozės faktorius.

TNFi – tumor nekrozės faktoriaus α inhibitoriai.

UŽL – uždegiminės žarnų ligos.

VAS – vizualinė analoginė skalė

VNP – vieno nukleotido polimorfizmai

SANTRAUKA

Psoriazinis artritas išlieka reikšmingą ekonominę ir socialinę naštą kelianti liga. Manoma, kad iki 30 proc. atvejų diagnozuojama pavėluotai, o lėtinė ir progresuojanti ligos eiga lemia negalią, mažina pacientų darbingumą ir didina komorbidinių ligų riziką. Laiku pradėtas ir tinkamai pritaikytas gydymas gali sulėtinti ligos progresavimą, pagerinti gyvenimo kokybę ir sumažinti PsA keliamą naštą pacientui ir sveikatos sistemai.

Darbo tikslas. Atlikus literatūros apžvalgą, nustatyti šiuolaikinius psoriazinio artrito gydymo metodus, analizuojant esamas terapines galimybes ir trūkumus bei naujas inovacijas, galinčias pagerinti psoriazinio artrito diagnostiką ir gydymo efektyvumą.

Darbo metodika. Atlikta literatūros apžvalga, kurioje atrinkta ir analizuota mokslinė literatūra, publikuota *MEDLINE* duomenų bazėje per paskutinius 5 metus. Į literatūros apžvalgą įtrauktos sisteminės apžvalgos, meta-analizės, gairės ir literatūrinės apžvalgos, nagrinėjusios psoriazinį artritą ir jo gydymą.

Rezultatai. PsA diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais, radiologiniais ir laboratoriniais kriterijais, o gydymo tikslas – pasiekti minimaliai aktyvią ligą, kad sumažėtų uždegimas, būtų sustabdytas struktūrinių pažeidimų progresavimas ir pagerėtų bendra paciento gyvenimo kokybė. Kadangi PsA klinikinė išraiška yra heterogeniška, o taip pat šią ligą dažnai lydi komorbidinės ligos, gydymo strategija turi būti individualizuota. Pradinėje ligos stadijoje simptominiam gydymui skiriami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir gliukokortikoidai, tačiau jais nepasiekama ligą modifikuojanti kontrolė. Pirmo pasirinkimo ligą modifikuojantys vaistai yra tradiciniai sintetiniai, tokie kaip metotreksatas ir leflunomidas, veiksmingi daugiausia periferinei ligos formai. Jei liga progresuoja arba yra neveiksminga pradinė terapija, skiriami biologiniai ligą modifikuojantys vaistai: TNF- α inhibitoriai (adalimumabas, infliksimabas) efektyvūs daugumai pacientų, IL-17 inhibitoriai (secukinumabas, iksekizumabas) labiausiai tinkami esant ašiniam pažeidimui, o IL-23 inhibitoriai (guselkumabas, risankizumabas) gali būti pranašesni pacientams, turintiems tiek sąnarių, tiek odos simptomus. Alternatyva biologinei terapijai – tiksliniai sintetiniai ligą modifikuojantys vaistai, tokie kaip: JAK inhibitoriai (tofacitinibas, upadacitinibas) ir apremilastas, kurie gali būti veiksmingi, kai kiti gydymo būdai buvo neveiksmingi. Personalizuotas gydymas ir naujų terapinių strategijų kūrimas yra ateities psoriazinio artrito gydymo kryptis. Imunofenotipavimas ir biomarkerių tyrimai, galėtų padėti prognozuoti ligos eigą bei gydymo atsaką. Vis dėlto, norint pritaikyti šias inovacijas klinikinėje praktikoje, reikalingi išsamesni klinikiniai tyrimai.

Išvados. Psoriazinio artrito diagnostika ir gydymas tebėra sudėtingas dėl ligos heterogeniškumo, specifinių biomarkerių trūkumo ir nevienodos pacientų reakcijos į terapiją. Dėl šių priežasčių svarbu toliau tobulinti ankstyvos diagnostikos metodus bei individualizuoti gydymo strategijas. Nors pastaraisiais dešimtmečiais biologiniai ir tiksliniai ligą modifikuojantys vaistai reikšmingai pagerino

psoriazinio artrito kontrolę, daliai pacientų jie išlieka nepakankamai veiksmingi, todėl būtina gilinti mokslinius tyrimus, siekiant optimizuoti gydymo algoritmus, kurie stiprintų individualizuotas gydymo strategijas. Ateityje personalizuotos medicinos taikymas galėtų pagerinti psoriazinio artritu sergančių pacientų gyvenimo kokybę ir ligos išeitį.

Raktažodžiai. Psoriazinis artritas; ligą modifikuojantys priešreumatiniai vaistai; tradiciniai sintetiniai ligą modifikuojantys vaistai; biologiniai ligą modifikuojantys vaistai; tiksliniai ligą modifikuojantys vaistai; personalizuota medicina.

SUMMARY

Psoriatic arthritis remains a significant economic and social burden. It is estimated that up to 30% of cases are diagnosed late, and the chronic and progressive course of the disease leads to disability, reduced work capacity and increased risk of comorbidities. Timely and tailored treatment can slow the progression of the disease, improve quality of life and reduce the burden of psoriatic arthritis on the patient and the health system.

Objectives. To identify the current therapeutic approaches to psoriatic arthritis by reviewing scientific literature, analysing the current therapeutic options and limitations, and identifying new innovations that may improve the diagnosis and effectiveness of psoriatic arthritis treatment.

Methodology. A literature review was performed to select and analyse the scientific literature published in the MEDLINE database in the last 5 years. The literature review included systematic reviews, meta-analyses, guidelines and literature reviews on psoriatic arthritis and its treatment.

Results. The diagnosis of psoriatic arthritis is based on clinical, radiological and laboratory criteria, and the aim of treatment is to achieve minimal disease activity. Since psoriatic arthritis is heterogeneous in its clinical presentation and is often accompanied by comorbidities the treatment strategy must be individualised. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids are used for symptomatic treatment in the initial phase of the disease, but do not achieve disease modifying control. The first-line disease-modifying drugs are traditional synthetic drugs, which are effective mainly for the peripheral form of the disease. If the disease progresses or if initial therapy is ineffective, biological disease-modifying agents are prescribed: TNF- α inhibitors are effective in most patients, IL-17 inhibitors are suitable for patients with prominent axial lesions, and IL-23 inhibitors may be advantageous for patients with both articular and cutaneous symptoms. An alternative to biological therapies is targeted synthetic disease-modifying drugs, which may be effective in patients who have not responded to other treatments. Personalised treatment approaches and biomarker research may enhance disease stratification and treatment selection, but further large-scale clinical trials are needed.

Conclusions. The diagnosis and treatment of psoriatic arthritis remains challenging due to the heterogeneity of the disease, the lack of specific biomarkers, and the heterogeneous response to therapy. Therefore, it is important to further improve early diagnostic methods and individualise treatment strategies. Although biological and targeted disease-modifying agents have significantly improved PsA control in recent decades, further research is needed to optimise treatment algorithms. In the future, personalised medicine could improve the quality of life and outcome of psoriatic arthritis patients.

Keywords. Psoriatic arthritis; disease-modifying anti-rheumatic drugs; traditional synthetic disease-modifying drugs; biological disease-modifying drugs; targeted disease-modifying drugs; personalised medicine.

1. ĮVADAS

Psoriazinis artritas (PsA) yra lėtinė, uždegiminė liga, kuri pažeidžia sąnarius, entezes ir odą bei yra susijęs su psoriaze (PsO). PsA priskiriamas prie uždegiminių spondiloartropatijų ir gali pasireikšti periferiniu artritu, ašine liga, entezitu, daktilitu, odos ir nagų pokyčiais. Dėl šio ligos heterogeniškumo PsA dažnai diagnozuojama pavėluotai. Manoma, kad nuo 5 iki 15,5 proc. PsO sergančių pacientų turi nediagnozuotą PsA [1]. PsA susijęs su reikšminga sergamumo našta, nes neigiamai veikia fizinės paciento funkcijas, gyvenimo kokybę ir ilgalaikę sveikatą. Be sąnarių ir odos pažeidimo, PsA taip pat siejamas su sisteminiu uždegimu, kuris sukelia įvairias komorbidines būkles, įskaitant širdies ir kraujagyslių ligas, metabolinį sindromą, uždegimines žarnyno ligas, depresiją ir fibromialgiją, kurios dar labiau apsunkina ligos valdymą [2].

Ankstyva diagnostika ir laiku pradėtas gydymas ligą modifikuojančiais vaistais (LMV) yra labai svarbus norint išvengti negrįžtamų sąnarių pažeidimų. Pastaraisiais metais biologinių ligą modifikuojančių (bLMV) vaistų, tikslinių sintetinių LMV (tsLMV), Janus kinazės inhibitorių, atsiradimas iš esmės pakeitė PsA gydymo strategijas. Vis dėlto, pacientų atsakas į PsA gydymą įvairus, kai kuriems išsivysto pirminis arba antrinis gydymo neveiksmingumas, taip pat aprašomi gydymui atsparaus PsA atvejai. Be to, vis dar trūksta patikimų biologinių žymenų, leidžiančių anksti diagnozuoti PsA ir tiksliau prognozuoti gydymo atsaką [3].

Darbo tikslas – nustatyti dabartinius PsA gydymo metodus, įvertinant esamas gydymo galimybes, jų trūkumus bei naujoves, galinčias prisidėti prie diagnostikos tobulinimo ir geresnių gydymo rezultatų.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti PsA paplitimą ir rizikos veiksnius bei įvertinti pagrindinius ligos etiopatogenezinius mechanizmus, akcentuojant genetinių, aplinkos ir imuninių faktorių sąveiką ir jų įtaką klinikinei PsA išraiškai.
2. Atskleisti PsA klinikinės išraiškos įvairovę bei jos įtaką ankstyvajai diagnostikai, kritiškai analizuojant taikomus diagnostinius kriterijus ir ligos aktyvumo vertinimo skales.
3. Nustatyti dažniausias PsA gretutines būkles bei įvertinti jų poveikį ligos eigai, paciento gyvenimo kokybei bei gydymo parinkimui ir efektyvumui.
4. Apibrėžti esamų PsA gydymo metodų principus, nustatyti veiksmingumą ir iššūkius, taip pat identifikuoti atsparumo gydymui problematiką bei numatyti personalizuotos, biomarkeriais grįstos terapijos plėtros galimybes siekiant pagerinti ilgalaikės gydymo išėitis.

2. METODOLOGIJA

Straipsnių paieška literatūros apžvalgai atlikta *MEDLINE* duomenų bazėje naudojant PubMed nuo 2024 m. rugpjūčio 22 d. iki 2025 m. sausio 31 d. įtraukiant literatūros apžvalgas, sistemines apžvalgas, meta-analizes, gaires, kurių pavadinime naudojami terminai: *psoriatic*, *arthritis*. Į paiešką įtraukti straipsniai publikuoti anglų kalba 2019–2025 metais. Iš 583 paieškos rezultatų į literatūros apžvalgą įtraukti 59 straipsniai, nagrinėjantys PsA ir jo gydymą. Papildomai įtraukti 9 straipsniai, kurie buvo cituojami straipsnių literatūros sąrašuose, įtrauktų per pirmą paieškos etapą.

3. PSORIAZINIO ARTRITO EPIDEMIOLOGIJA

Manoma, kad PsA paplitimas bendroje populiacijoje svyruoja nuo 0,05 proc. iki 0,25 proc. Tarp suaugusiųjų, sergančių PsO, PsA suserga apie 20-25 proc., vyrų ir moterų santykis atitinka 1:1 [2,4]. Didžiajai daliai pacientų simptomai pasireiškia trisdešimties metų amžiaus, o didžiausias sergamumas stebimas 30-60 metų amžiuje [5]. 2019 m. atliktos meta-analizės duomenimis, Europoje PsO pacientams PsA išsivysto kiek dažniau (apie 22.7proc. atvejų) nei Šiaurės Amerikoje (19.5proc.) ir Azijoje (14 proc.) [6]. Europoje PsA dažnis varijuoja nuo 3 atvejų 100 000 gyventojų Graikijoje iki 670 atvejų 100 000 gyventojų Norvegijoje. PsA dažnesnis Šiaurės Europoje ir retesnis Pietų Europoje. Toks skirtumas mokslinėje literatūroje aiškinamas genetiniu polinkiu, aplinkos poveikiu, sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumo skirtumu ir diagnostikos kriterijų skirtumais [6].

Epidemiologinių studijų duomenimis, nustatyti šie rizikos faktoriai, kurie prisideda prie PsA atsiradimo:

- Šeiminė anamnezė: pirmos eilės giminaičiai turi 40 kartų didesnę riziką susirgti PsA;
- PsO eiga: pacientai, kurie serga sunkesne PsO forma, turi žymiai didesnę riziką susirgti PsA;
- Nagų PsO: psoriatiniai nagų pakitimai dažnai siejami su PsA, onicholizė ar duobutės naguose gali būti susijusios su entezitu;
- Skalpo ar inversinė (odos raukšlių) PsO: PsO, esanti skalpo odoje ar tarpvietėje, siejama su didesne rizika išsivystyti PsA;
- Nutukimas ir metabolinis sindromas: didesnis KMI didina riziką susirgti PsA, svorio mažinimas sumažina PsA riziką ir pagerina gydymo išėitis;
- Rūkymas ir alkoholio vartojimas: kai kurių tyrimų duomenimis rūkymas ir nesaikingas alkoholio vartojimas siejamas su didesne rizika išsivystyti PsA;
- Traumos: kai kurie moksliniai tyrimai aprašo gilųj Kiobnerio simptomą – fizinę sąnario trauma gali paskatinti PsA atsiradimą pacientams, kurie turi genetinį polinkį [6].

Nors epidemiologiškai PsA dažnis tarp vyrų ir moterų nesiskiria, lytis daro įtaką klinikinei PsA išraiškai ir eigai. Periferinis PsA dažniau pasireiškia moterims, o ašinė liga – vyrams. Radiografiškai moterims PsA progresuoja lėčiau, tačiau moterys jaučia didesnę skausmą, nuovargį ir funkcinį sutrikimą, o tai nulemia prastesnę atsaką į gydymą, lyginant su vyrais. Hormoninis fonas taip pat svarbus ligos eigai. Estrogenai linkę skatinti uždegimą, didindami TNF, IL-6 ir IL-1 kieki, o testosteronas ir progesteronas veikia prieuždegimiškai, didindami IL-4, IL-5 ir IL-10 gamybą. Didesnis testosterono kiekis vyrams yra susijęs su mažesniu PsA ligos aktyvumu, estradiolio kiekis neturi įtakos ligos sunkumui [7].

Dėl skirtingų diagnostikos kriterijų ir tyrimo metodikų skirtumo, tiksliai nustatyti ir įvertinti PsA paplitimą vis dar sudėtinga. Didelė dalis pacientų, kuriems nepasireiškia išreikšti simptomai, apimantys sąnarius, nediagnozuojami. Skaičiuojama, kad iki 30 proc. PsA pacientų yra neatpažinti, todėl tikrasis ligos paplitimas gali būti didesnis. Dėl standartizuotų PsA diagnostikos ir vertinimo kriterijų trūkumo, diagnozės nustatymo ir gydymo pradžia dažnai nusikelia, todėl liga gali nekontroliuojamai progresuoti [5]. Tad, nepaisant išsamių epidemiologinių duomenų, tikslus PsA paplitimas gali skirtis.

4. PSORIAZINIO ARTRITO PATOFIZIOLOGIJA

Tiksliai PsA patofiziologija nėra išaiškinta, tačiau žinoma, kad PsA vystosi dėl sudėtingos žmogaus genetinės predispozicijos ir aplinkos faktorių sąveikos, kuri sukelia organizmo imuninį atsaką. Imuninės ląstelės patenka į sąnarius, sąnarius tarpus ir ten proliferuoja. Manoma, kad uždegiminiai mediatoriai, sukeliantys uždegimą raumenų ir skeleto sistemoje, kyla iš odos, arba gali būti, kad odos ir sąnarių uždegimą sukelia bendras dirgiklis [8].

4.1 Genetiniai faktoriai

Nustatyta, kad PsA turi stiprų genetinį pagrindą. 7,7 proc. PsA sergančių pirmos eilės giminaičių taip pat serga PsA, tai įrodo šios ligos paveldimumą. Genomo masto asociacijos tyrimai (GWAS), nustatantys konkrečius genus, įrodė, kad yra genetinė predispozicija susirgti PsA. Vis dėlto, PsO paveldimumas yra didesnis nei PsA paveldimumas. Toks skirtumas galimai yra dėl to, jog PsA yra susijęs su sudėtingesne genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika lyginant su PsO [7].

Audinių suderinamumo kompleksas (angl. *major histocompatibility complex*), kitaip vadinamas žmogaus leukocitų antigenų (ŽLA), esantis 6-oje chromosomoje, yra vienas svarbiausių PsA genetinės predispozicijos veiksnių. Keli pirmos klasės ŽLA aleliai yra susiję su PsA, kiekvienas jų siejamas su skirtinga ligos rizika ir klinikine išraiška. ŽLA-B*27 ir ŽLA-B*39 yra susiję su PsA, kuriam būdingas trumpas pasireiškimo intervalas po PsO diagnozės. ŽLA-B*08.01 siejamas su asimetriniu sakroileitu, periferiniu artritu, ankiloziniu spondilitu ir didesne sąnarių pažeida. ŽLA-

B*27 siejamas su simetriniu sakroileitu, daktilitu ir entezitu. Tikslus ŽLA alelių žemėlapis (angl. *fine mapping*) leido išskirti specifinę genetinę savybę, būdingą PsA. Glutamo rūgštis 45-oje pozicijoje ŽLA-B amino rūgščių sekoje yra susijusi su PsA ir klasikiniais ŽLA-B aleliais [9].

Pastebėta, kad PsA ir PsO pacientai genetiškai skiriasi, nustatyti genetiniai pokyčiai nesusiję su ŽLA. Tam tikri vieno nukleotido polimorfizmai būdingesni PsA nei PsO, pavyzdžiui: IL23 receptoriaus, TNF reguliuojamo proteino A20 (TNFAIP3) ir tirozino fosfato (PTPN22) genai bei jautrumo lokusas 5q31. Genas TNFAIP3 pokyčiai sutrikdo NF-κB signalų kelią, dėl to sutrinka organizmo uždegiminių procesų reguliavimas, atsiranda perteklinis uždegiminis atsakas, todėl paskatinamas PsA vystymasis. Taip pat, žinoma, kad struktūriniai genomo pakitimai, tokie kaip kopijų skaičiaus pokytis būdingesni PsA nei PsO. Delecijos ADAMTS9 ir MAGI1 genuose randamos PsA, tačiau nerandamos PsO atveju. ADAMTS9 genas koduoja baltymus, kurie dalyvauja kremzlių irimo procesuose, o MAGI1 stabilizuoja ląstelių tarpusavio adheziją ir yra svarbus T ląstelių reguliacijai, todėl šis genas labai svarbus imuniteto reguliacijai [7,9].

Taigi, sirgti PsA svarbi genetinė predispozicija, kuri lemia ligos pasireiškimą, progresavimą ir klinikinius fenotipus. Nors dalis genetinių rizikos faktorių tarp PsA ir PsO persidengia, dalis būdinga tik PsA.

4.2 Aplinkos faktoriai ir imuninis atsakas

Aplinkos veiksniai, tokie kaip: infekcijos, mikrobiotos disbiozė, biomechaninis stresas, nutukimas, rūkymas, aktyvuoja imuninį atsaką, kuris prisideda prie PsA vystymosi. PsA sergančiųjų sinovijoje ir kraujyje nustatoma infekcijos sukėlėjų, pavyzdžiui: streptokoko genetinės medžiagos bei antikūnų. Dėl šios priežasties manoma, kad infekcijos sukėlėjai aktyvuoja imuninį atsaką, kuris klaidingai nukreipiamas į savus audinius. Galiausiai susiformuoja autoimuninis atsakas ir lėtinis uždegimas, toks fenomenas dar vadinamas molekuline mimikrija. Kitas aplinkos faktorius, skatinantis imuninio atsako formavimąsi, yra žarnyno ir odos disbiozė. PsA pacientai dažnai turi sumažėjusią mikrobiotos įvairovę bei padidėjusį kiekį prouždegiminių bakterijų rūšių, dėl to padidėja žarnyno pralaidumas, suaktyvėja imuninė sistema. Mechaninis stresas entezių vietose, sukelia vietinį uždegimą, didėja IL-23 produkcija, skatinamas ligos vystymasis ir progresavimas, mokslinėje literatūroje tai vadinama giliuoju Kiobnerio fenomenu. Prouždegiminio mechanizmo vystymesi taip pat svarbūs ir nutukimas bei metabolinis sindromas, nes riebalinis audinys gamina prouždegiminius citokinus – TNF-α, leptiną, IL-6. Visi šie aplinkos veiksniai skatina uždegiminę organizmo būseną, sutrikdoma imuninės sistemos homeostazė, skatinamas PsA atsiradimas ir progresavimas tiems pacientams, kurie turi genetinį polinkį PsA vystymuisi [2,7].

PsA patofiziologijoje lėtinį uždegimą ir sąnarių destruktiją sukelia tiek įgimtas, tiek įgytas imuninis atsakas. Pagrindinės įgimtojo imuniteto ląstelės, dendritinės ląstelės ir makrofagai,

aktyvuojami Toll tipo receptorių, kurie reaguoja į su patogenais susijusius ir su pažeidimais susijusius molekulinis modelius. Šis suaktyvėjimas skatina prouždegiminių citokinų (TNF- α , IL-1, IL-1, IL-6 ir IL-23) išsiskyrimą. IL-23 ir IL-17 citokinai skatina Th17 ląstelių diferenciaciją ir IL-22 ir IL-22 gamybą, vyksta sinovijos hiperplazija, kaulų erozija ir keratinocitų proliferacija, taip skatinamas tiek artrito, tiek PsO progresavimas. Įgytojo imuniteto disreguliacija susijusi su CD8⁺ T ląstelių kaupimusi sinovijoje. Šios ląstelės veikia MHC-I molekulės, kurios gamina TNF- α ir IFN- γ , taip prisidėdamos prie uždegiminio proceso formavimo. Th1 ir Th17 ląstelės dar labiau skatina uždegiminį atsaką, o nauji tyrimai rodo, kad autoantikūnai, pavyzdžiui, anti-LL37 ir anti-ADAMTS-L5, gali prisidėti prie autoimuninių PsA procesų [7,10].

Toks platus imuninis organizmo atsakas sukelia uždegimą daugelyje audinių, dėl šios priežasties PsA klinikinė išraiška yra heterogeniška. PsA sukeltas sąnarių uždegimas skiriasi nuo reumatoidinio artrito sukulto uždegimo, pasižymi padidėjusia sąnarių vaskuliarizacija, neutrofilų sankaupomis, fibroblastų aktyvacija, visa tai lemia lėtinį sąnarių uždegimą ir fibrozę. Kitas svarbus PsA patogenetinis mechanizmas – entezitas, sausgyslių ir raiščių prisitvirtinimo prie kaulų vietų uždegimas. Šis procesas sukeliamas IL-23 gaminančių mieloidinių ląstelių, kurios aktyvuoja IL-17 kelią, todėl vyksta kaulų erozija ir nenormalus naujo kaulinio audinio formavimasis – labai svarbus PsA bruožas, skiriantis PsA nuo reumatoidinio artrito. PsA pažeidžia ne tik sąnarius, tačiau ir odą, nes IL-23 ir IL-17 skatina per didelę keratinocitų proliiferaciją, atsiranda psoriazinių plokštelių odoje. Nagų pokyčiai, atsirandantys PsA ligos metu, glaudžiai susiję su entezitu ir progresuojančiu sąnarių uždegimu. Dėl tokios sudėtingos PsA patofiziologijos būtini tiksliniai gydymo metodai, kurie veiksmingai slopina pagrindinius ligos mechanizmus ir užtikrina visapusišką ligos kontrolę.

5. DIAGNOSTIKA, KLINIKINĖ IŠRAIŠKA

Nėra nustatytų specifinių biomarkerių, kurie diagnozuotų PsA, todėl diagnozuoti PsA ypač ankstyvose stadijose, yra sudėtinga [11]. Remiantis naujausiomis Europos reumatologijos asociacijų aljanso (EULAR) gairėmis, norint diagnozuoti PsA svarbu atkreipti dėmesį į klinikinį, laboratorinį bei radiografinį ištyrimą, komorbidines būkles [8].

5.1 Diagnostiniai kriterijai

Iki šiol nėra vieno tyrimo, kuris būtų auksinis standartas PsA diagnostikoje. PsA diagnozė suformuojama atsižvelgiant į klinikinius simptomus, laboratorinius tyrimus ir radiografinius vaizdus. Nors ir nėra specifinių diagnostinių kriterijų, kuriais naudojantis būtų galima diagnozuoti PsA, tačiau klinikiniuose tyrimuose, kurie įtraukia PsA sergančius pacientus, naudojami CASPAR kriterijai (1 lentelė). Šie kriterijai gali būti naudojami ir klinikinėje praktikoje, siekiant įtarti ir atpažinti PsA [12].

1 lentelė. CASPAR diagnostiniai kriterijai [13]

Uždegiminė sąnarių liga (sąnarių, stuburo arba sausgyslių) ir ≥ 3 taškai:	Taškai
Aktyvi psoriazė	2
Psoriazė anamnezėje arba šeiminėje anamnezėje	1
Psoriatiniai nagų pažeidimai	1
Neigiamas reumatoidinis faktorius	1
Esamas daktilitas arba anksčiau reumatologo diagnozuotas daktilitas	1
Radiografiškai nustatytas kaulo išaugos prie sąnario kraštų	1

5.2 Klinikinė išraiška ir diferencinė diagnostika

Pirmą kartą PsA klinikinė išraiška suklasifikuota 1973 m. Autoriai Moll ir Wright suskirstė PsA į 5 klinikinius tipus: distalinių interfalanginių sąnarių artritą, asimetrinį oligoartritą (dažniausiai apatinių galūnių), poliartritą panašų į reumatoidinį artritą, spondilitą ir sunkios formos mutiliuojantį artritą (angl. *arthritis mutilans*). Tačiau dauguma šių klinikinių tipų ligos eigoje keičiasi: oligoartritas progresuoja į poliartritą, ašinė liga išsivysto į periferinį artritą, distalinių sąnarių uždegimas dažnai pažengia ir į proksimalinius sąnarius, sunkios formos artritas gali išsivystyti iš bet kokio periferinio pažeidimo [13]. Dėl tokio ligos kintamumo, suskirstyti PsA tik pagal ankstyvus klinikinius požymius yra sudėtinga.

Šiuolaikinėje medicinoje PsA dažniausiai klasifikuojamas pagal jo klinikines išraiškas, atsižvelgiant į ligos heterogeniškumą ir jos poveikį skirtingoms organizmo sistemoms. Psoriazinio artrito tyrimų bei vertinimo grupė (angl. *GRAPPA*) siūlo PsA skirstymą į šešis pagrindinius klinikinius domenus, apimančius visą ligos simptomų spektrą: periferinį artritą, ašinę ligą, entezitą, daktilitą, odos PsO ir nagų PsO. Ši klasifikacija ne tik padeda sistemingai įvertinti paciento būklę, bet ir užtikrina išsamesnį bei individualizuotą požiūrį į PsA diagnozavimą ir gydymą [14,15].

Periferinis artritas – viena dažniausių PsA pasireiškimo formų. Periferinis artritas dažniausiai pasireiškia uždegiminiais sąnarių skausmais ir tinimais. PsA gali pasireikšti viename sąnaryje (monoartritas), 2- 3 sąnariuose (oligoartritas), daugiau nei 4 sąnariuose (poliartritas) [15]. Įprastai pažeistų sąnarių skaičius keičiasi ligai progresuojant. Ligos pradžioje, 60 proc. atvejų PsA pasireiškia asimetriniu oligoartritu – dažniausiai pažeidžiami sąnariai yra proksimaliniai ir distaliniai interfalanginiai sąnariai ir apatinių galūnių sąnariai [2]. Toks pasireiškimas gali būti panašus į osteoartritą, tačiau PsA atveju, sąnarių patinimas palpuojant yra minkštas ir skausmingas, o osteoartrito atveju sąnarių patinimas kietas, nes susiformuoja iš kaulinių osteofitų. Taip pat 15 proc. atvejų PsA ligos pradžioje pasireiškia kaip monoartritas, todėl gali būti painiojamas su podagros priepuoliu. Be to, PsA ligos atveju šlapimo rūgšties kiekis kraujyje gali būti padidėjęs kaip ir podagros

atveju, todėl tai dar labiau apsunkina diferencinę diagnostiką [3]. Vėlyvose PsA ligos stadijose, dažniausia klinikinė išraiška yra poliartritas, kuris apima tiek mažuosius rankų ir kojų sąnarius, tiek didesnius sąnarius. [2] Vis dėlto, poliartritinę PsA formą gali būti sunku atskirti nuo seronegatyvaus reumatoidinio artrito. Distalinių interfalanginių sąnarių uždegimas yra išskirtinis PsA bruožas, kuris nebūdingas sergantiems reumatoidiniu artritu [2,3]. Sunkaus, mutiluojančio artrito forma pasireiškia stipriu sąnarių skausmu, patinimu ir deformacijomis, kurios gali sukelti pirštų sutrumpėjimą bei visišką funkcijos praradimą, dažniausiai pažeidžiami rankų ir kojų distaliniai sąnariai. Ši forma būdinga tik vėlyvoms PsA stadijoms, kai liga diagnozuojama vėlyvai ir pacientui negavus tinkamo gydymo. PsA mutiluojanti forma pasireiškia mažiau nei 5proc. pacientų [3,15].

Nustatant PsA klinikinę diagnozę, ypatingai svarbu įvertinti, ar sąnarių pažeidimas yra uždegiminės kilmės. Uždegiminis artritas, būdingas PsA, pasižymi ryškiu sąnarių sustingimu, trunkančiu ilgiau nei 30 minučių, sąnarių skausmu, jautrumu ir patinimu entezių srityse, patinusiais pirštais, skausmo sustiprėjimu po ilgo nejudrumo laikotarpio bei skausmo sumažėjimu po fizinės veiklos (2 lentelė). Šie požymiai padeda diferencijuoti PsA nuo kitų artrito formų ir yra svarbūs tiksliai diagnozei nustatyti.

2 lentelė. PsA periferinio artrito diferencinė diagnostika

	Periferinis artritas PsA	Reumatoidinis artritas	Mikrokristalinis artritas	Osteoartritas
Pažeistų sąnarių pasiskirstymas	Asimetriškas	Simetriškas	Asimetriškas	Asimetriškas
Pažeistų sąnarių skaičius	Dažniausiai oligoartritas	Poliartritas	Mono- arba oligoartritas	Mono- arba oligoartritas
Ar įtraukiami distaliniai sąnariai?	Taip	Ne	Taip	Taip
Padidėję CRB	Taip	Taip	Taip	Ne
Radiografiškai stebimos erozijos	Būdinga	Būdinga	Podagriniai tofusai gali formuoti erozijas	Nebūdinga
Padidėjęs šlapimo r. kiekis kraujyje	Gali būti padidėjęs	Ne	Taip (esant podagriniam artritui)	Ne

Ašinę ligą, kaip vieną pagrindinių PsA išraiškų, išskyrė dar minėtieji autoriai Moll ir Wright, tačiau iki šiol diskutuojama dėl tikslaus šios klinikinės išraiškos apibrėžimo ir diagnostinių kriterijų. Įprastai ašinė liga, sergant PsA, pažeidžia stuburą ir sakroileinius sąnarius, todėl išsivysto

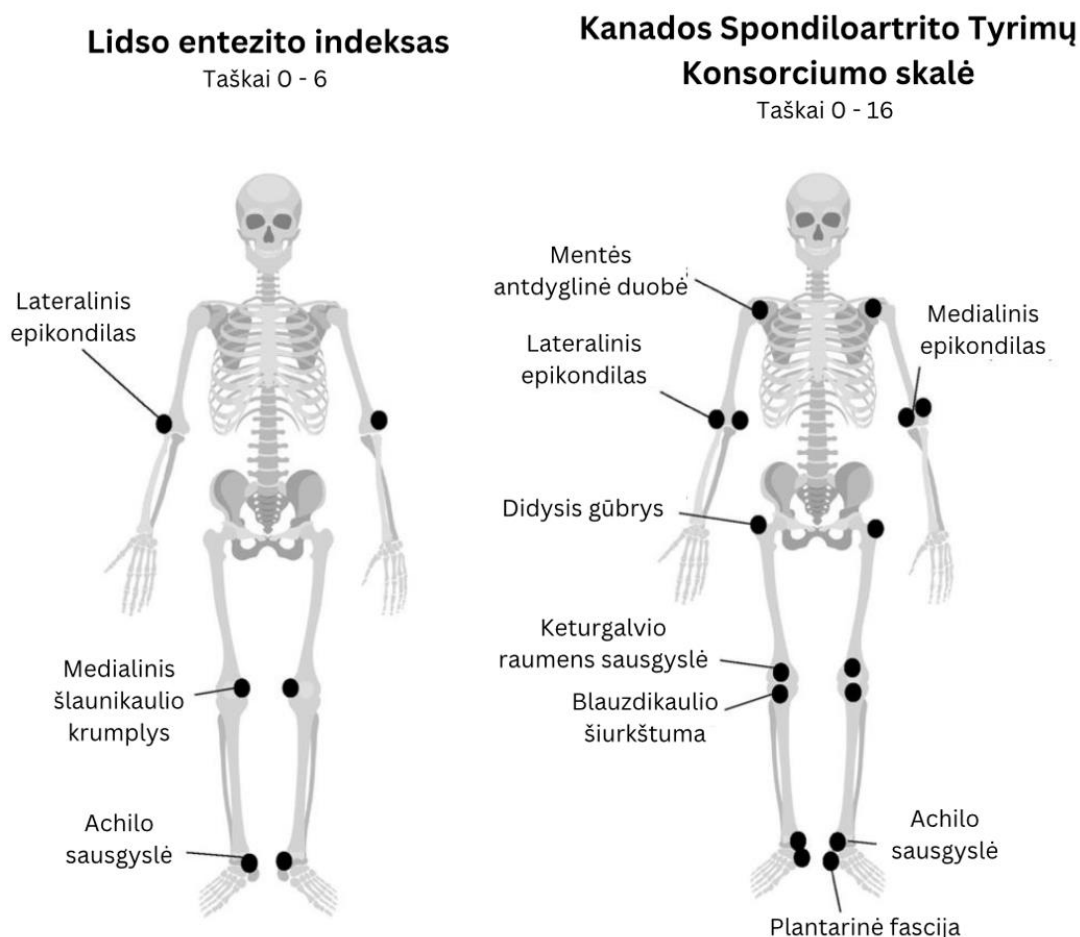
uždegiminės kilmės nugaros skausmas, sumažėja mobilumas. Nors ašinė liga kliniškai turi nemažai panašumų su ankilozinio spondilitu ar kita uždegimine spondiloartropatija, tačiau skiriasi amžiumi, kuriame pasireiškia, simptomai yra mažiau išreikšti, radiografiškai stebima mažesnė sąnarių pažeida, bei pasižymi mažesne sąsaja su HLA-B27 genu (3 lentelė). Vis dėlto, nėra sukurta atskirų ligos aktyvumo vertinimo skalių būtent ašinei ligai PsA atveju, todėl dažniausiai naudojamos BASDAI ir ASDAS skalės, kurios sukurtos ankiloziniam spondilitui vertinti. Iki šiol trūksta tyrimų, kurie vertintų ašinės ligos gydymo efektyvumą, nes nėra validuotų klausimynų ar skalių, kurios įvertintų ašinės ligos aktyvumą, gydymo atsaką ir taip pat atsižvelgtų į PsA būdingus ir periferinius simptomus. [3,16,17].

3 lentelė. Ašinės ligos diferencinė diagnostika

Bruožas	Ašinis psoriazinis artritas	Ankilozinis spondilitas
Dažnis tarp PsA	40 proc. sergančių PsA	–
Amžius, kuriame prasideda liga	Dažnai vyresni nei 40 m.	Jaunesni (20-30 m. amžiaus)
Lyčių pasiskirstymas	Dažniau moterims	Dažniau vyrams
Skausmo stiprumas	Mažiau stiprus	Stipresnis
Stuburo sustingimas	Mažiau stiprus	Stipresnis
HLA-B27 pozityvumas	Rečiau	Dažniau
Periferinis artritas	Dažnesnis	Retesnis
Sakroileitas	Mažiau pažengęs ir asimetriškas	Labiau pažengęs ir simetriškas
Spondilitas be sakroileito	15 proc. atvejų	Labai retai
Sindesmofitai	Nekraštiniai sindesmofitai	Kraštiniai sindesmofitai
Kaklinės stuburo dalies įtraukimas	Dažniau	Rečiau
Juosmeninės stuburo dalies įtraukimas	Rečiau	Dažniau
MRT skirtumai	Dažniausiai raiščių pažeidimas	Pažeidimas raiščių ir sausgyslių tvirtinimosi vietose

Entezitas yra taip pat vienas iš skiriamųjų PsA klinikinių požymių. Entezitas pasireiškia vietų, kuriose prie kaulo tvirtinasi sausgyslės, uždegimu, dažniausiai Achilo sausgyslės tvirtinimosi vietoje ir plantarinėje fascijoje. Entezitas pasireiškia maždaug 30 proc. PsA pacientų ir yra siejamas su didesniu skausmo sindromu, sumažėjusia gyvenimo kokybe ir radiografiškai matomu sąnarių pažeidimu. Klinikinė entezito diagnostika grindžiama specifinių entezito taškų palpacija ir jų

skausmingumo įvertinimu. Nėra vienos universalios skalės, skirtos entezito vertinimui, tačiau dažniausiai naudojamos Lidso entezito indeksas ir Kanados Spondiloartrito Tyrimų Konsorciumo skalė, kurios validuotos būtent PsA entezito vertinimui (1 pav.). Šios skalės ne tik padeda diagnozuoti entezitą, bet ir įvertinti gydymo atsaką. [15,18].



1 pav. Entezito vertinimo skalės [18]

Daktilitas, pasireiškiantis 33-55 proc. PsA pacientų, pasižymi difuzišku viso rankos arba kojos piršto tinimu ir yra PsA būdingas požymis. 70 proc. atvejų daktilitas pasireiškia jau ligos pradžioje, todėl gali padėti formuojant klinikinę PsA diagnozę. Daktilito patofiziologija atspindi PsA ligos patofiziologiją, nes apima sąnarių uždegimą, entezitą. Daktilitui būdinga piršto išvaizda atsiranda dėl lenkiamųjų sausgyslių makščių sinovito, difuzinio sausgyslių uždegimo ir minkštųjų audinių edemos, kartais išsivysto ir kaulų erozijos, sukeliančios struktūrinius ir funkcinius pažeidimus. Daktilitas gali būti diagnozuojamas ultragarsinio tyrimo arba magnetinio rezonanso tyrimo metodais [19].

Odos PsO dažnai pasireiškia anksčiau nei sąnarių pažeidimas, gali būti plokšteliniai, pustuliniai arba eritroderminiai pažeidimai, kurių sunkumas labai įvairus. Odos PsO pacientams su

PsA dažniausiai būna lengvos arba vidutiniškai sunkios eigos. Sunkios eigos PsO ir skalpo PsO siejamos su didele rizika ilgai susirgti ir PsA [2,15].

Nagų PsO pasireiškia apie 66 proc. PsA pacientų, yra susijusi su entezitu ir ankstyvesniu sąnarių pažeidimu. Nagų PsO gali būti ankstyvas PsA požymis dėl anatominio nago matricos ryšio su raumenų ir skeleto sistema. Šį ryšį sudaro entezės, kurios tvirtina nagą su po juo esančiu kaulu bei yra susijungusios su tiesiamąja sausgysle, kuri yra šalia distalinio tarpfalanginio sąnario. Dėl šios priežasties, distalinio tarpfalanginio sąnario srities entezitas dažnai susijęs ir su nagų PsO. Nagų PsO gali pasireikšti bet kurioje nago dalyje, įprastai nagų PsO pasireiškia nagų duobėtumu, onicholize, nagų trupėjimu, aliejaus dėmės simptomu (nago spalvos pasikeitimas į geltoną arba rudą), hiperkeratoze. Įprastai nagų PsO diagnozuojama kliniškai, atsižvelgiant į kitus simptomus (odos ir/ar sąnarių), kurie pasireiškia pacientui. Diagnostika apsunkinama, jei nagų PsO yra vienintelis simptomas, tuomet diferencinė diagnostika turėtų apimti plokščiąją kerpligę, onikomikozę [15,20].

Dabartinėje klinikinėje praktikoje akivaizdu, jog PsA klinikinė išraiška yra įvairi, ligos eiga ilgai susirgti dažniausiai keičiasi – periferinis artritas gali komplikuo­ti į ašinį, o sunkios ligos formos gali atsirasti bet kuriame ligos etape. Klasikiniai tipai, kuriuos aprašė Moll ir Wright iki šiol svarbūs norint suprasti PsA klinikinę išraišką, tačiau PsA ligos valdymas turi būti individualizuotas, atsižvelgiant į dabartinius simptomus bei į galimą ligos progresavimą. Toks požiūris yra labai svarbus pasirenkant tinkamiausią gydymą, užkertantį kelią ne tik negrįžtamiems sąnarių pažeidimams bet ir pagerinantį bendrą pacientų gyvenimo kokybę.

5.3 Nesąnarinis PsA pažeidimas

Nors mokslinėje literatūroje pabrėžiama, jog PsA yra sisteminė liga, daugiausiai dėmesio skiriama jau minėtiems šešiams ligos domenams. Vis dėlto, vis dažniau atkreipiamas dėmesys, jog PsA taip pat gali sukelti ir nesąnarius pažeidimus, kurie taip pat turi reikšmingą įtaką ligos eigai ir pacientų gyvenimo kokybei. Prie svarbiausių sisteminių nesąnarių PsA pažeidimų priskiriama uždegiminė žarnų liga ir uveitas [21]. Šios būklės svarbios ne tik PsA diagnostikoje, tačiau ir parenkant gydymą bei vertinant paciento ligos eigą.

PsA ir uždegiminių žarnų ligų sąsajos yra menkai ištirtos tačiau nustatyta, kad sergantieji PsA turi didesnę riziką sirgti subklinikiniu žarnų uždegimu ir Krono liga. PsA ir uždegiminėms žarnų ligoms būdingi bendri patogeniniai mechanizmai, kuriuos lemia Th1 ir Th17 imuniniai atsakai, kuriems būdinga padidėjusi prouždegiminių citokinų produkcija. Taip pat, manoma, kad žarnyno mikrobiota gali didinti bendrą organizmo uždegimą ir taip sukelti žarnų, odos, sąnarių uždegimą genetiškai imliems žmonėms. Taip pat, UŽL ir PsA turi bendrų genetinių sąsajų: genas SLC22A5 lemia imlumą tiek UŽL, tiek PsA. IL12B ir IL23R genai taip pat yra bendri genai tarp PsA ir Krono ligos.

Svarbu pacientų klausti, ar jie nejaučia gastroenterologinių simptomų, jei simptomai panašūs į uždegiminę žarnų ligą, vertėtų pacientą nukreipti gastroenterologo konsultacijai. Norint nustatyti uždegimą žarnyne, galima atlikti kalprotektino tyrimą iš išmatų, tačiau tai nėra ligai specifiskas tyrimas. PsA pacientams, kuriems pasireiškia UŽL, rekomenduojamas gydymas TNFi arba IL-12/23i arba IL-23p19i. arba JAKi. Taip pat rekomenduojama vengti nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, kadangi tai gali sustiprinti gastroenterologinius simptomus [22].

Apie 31 % pacientų, sergančių PsA, gyvenimo eigoje gali išsivystyti akių ligos, tokios kaip uveitas, keratokonjunktyvitas, keratitas, blefaritas, konjunktyvitas, episkleritas ar skleritas. Dažniausia iš šių akių ligų yra uveitas, kuris diagnozuojamas maždaug 5 % PsA sergančių pacientų. Uveitas dažnai pasižymi klastinga eiga: jis būna abipusis ir lėtinės formos. Šis sutrikimas gali pasireikšti jau sergant PsO, tačiau dar iki PsA išsivystymo. Todėl kai kuriuose šaltiniuose uveitas laikomas PsA išsivystymo rizikos veiksniu.

Uveitas ir PsA yra susiję per bendrus imunologinius mechanizmus, kuriuos lemia Th17 ir Th1 ląstelių aktyvacija bei padidėjusi citokinų, tokių kaip TNF, IL-17 ir IL-23, gamyba. Taip pat, PsA ir uveitas turi genetines sąsajas – maždaug 50 proc. PsA pacientų, kurie suserga uveitu, turi HLA-B27 geną, tačiau tikslus ryšys tarp šių dviejų ligų nėra žinomas.

Rekomenduojama PsA sergančių pacientų teirautis apie akių simptomus (sausumą, paraudimą, skausmą, regėjimo sutrikimus), atsiradus simptomams siųsti oftalmologo konsultacijai. Vienintelis pagrįstas uveito gydymo būdas yra TNF inhibitorių (monokloninių antikūnų, tokių kaip adalimumabas ir infliksimabas) naudojimas. Todėl pacientams, sergantiems uveitu ir PsA, rekomenduojama apsvarstyti būtent šių vaistų skyrimą [8,22].

Dėl glaudžios uveito, UŽL ir PsA patofiziologijos, tikslingai parinkus gydymą biologiniais vaistais, galima sėkmingai kontroliuoti sąnarius ir nesąnarius simptomus. Dėl to, gydant PsA, svarbu atsižvelgti ne tik į sąnarius simptomus, bet ir į nesąnarius, kurie tokie pat svarbūs PsA vystymosi ir progresavimo eigai bei paciento gyvenimo kokybei.

5.4 Laboratoriniai tyrimai

PsA neturi unikalių ir patvirtintų biomarkerių, kurie leistų diagnozuoti ligą laboratoriniais metodais. Vis dėlto, tam tikri serologiniai ir genetiniai tyrimai, gali padėti diagnozuoti PsA derinant laboratorinius ir klinikinius radinius.

Serologiniai tyrimai, tokie kaip RF ir anti-CCP nustatymas, yra naudingi diferencijuojant PsA su reumatoidinio artrito, nes dauguma PsA pacientų yra RF ir anti-CCP neigiami, o reumatoidinio artrito pacientams apie 80 proc. atvejų RF ir anti-CCP yra teigiami. Tačiau nedidelei PsA pacientų daliai (apie 13proc.), gali būti nustatomi teigiami RF, todėl visiškai atmesti PsA diagnozę nustačius teigiamus RF ir anti-CCP netikslinga.

Aktyvios PsA metu gali būti nustatomi padidėję uždegiminiai rodikliai CRB ir ENG. Šie rodikliai siejami su ligos aktyvumu, sąnarių tinimu, struktūriniu pažeidimu, o stiprus jų padidėjimas siejamas su dideliu ligos aktyvumu. Dažnai šie rodikliai vertinami dinamikoje, parenkant ir koreguojant gydymą. Genetinių žymenų, tokių kaip ŽLA-B27 nustatymas, taip pat gali padėti diagnozuoti PsA.

Nors nė vienas iš šių biomarkerių nėra pakankamas PsA diagnozei patvirtinti, jų analizė kartu su paciento klinikiniais simptomais leidžia išsamiau įvertinti ligą ir tiksliau nustatyti diagnozę [3,23].

5.5 Radiologiniai radiniai

Radiologiniai PsA radiniai pasireiškia eroziniais pakitimais ir naujo kaulinio audinio formavimusi. Periferinio PsA atveju, dažniausiai pažeidžiami smulkieji rankų ir pėdų sąnariai, pasireiškiantys, pavyzdžiui, distalinių interfalanginių sąnarių pažeidimu. Kiti PsA (ypač jo mutiluojančiai formai) būdingi radiologiniai požymiai yra taip vadinama „pieštuko puodelyje“ deformacija, galinių falangų osteolizė, naujo kaulo formavimasis uždegimo vietose – periostitas [24]. Ašinis PsA gali pasireikšti asimetriniu sakroileitu, stambiais sindesmofitais ir uždegimo radiologiniais požymiais bei skleroze slankstelių kūno kraštuose. Priešingai nei ankilozinio spondilito, PsA stuburo pakitimai būna labiau asimetriški [3,24].

Rentgenografija padeda nustatyti pirminius ir bendrus PsA pažeidimus, o MRT – nustatyti ankstyvus uždegiminius pokyčius, tokius kaip kaulų čiulpų edema, entezitas ir sinovitas. Ultragarsinis tyrimas gali būti naudojamas sinovitui, padidėjusiai kraujotakai sąnaryje, tenosinovitui, entezofitams ir ankstyvajai erozinei ligai nustatyti. Radiologiniai tyrimai svarbūs ne tik diferencinei PsA diagnostikai, tačiau padeda nustatyti PsA dar prieš išsivystant stipriai sąnariui pažaidai [24,25].

5.6 Ligos aktyvumo vertinimas

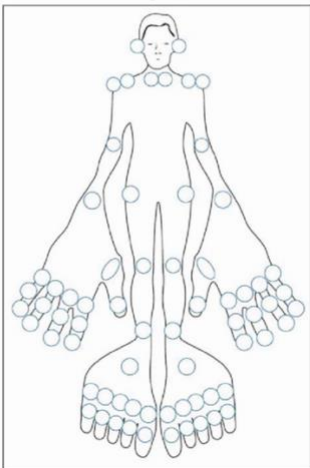
Minimaliai aktyvi liga ir/arba remisija yra pagrindinis PsA gydymo tikslas. Vis dėlto, mokslinėje literatūroje dėl šių sąvokų patikslinimo kyla nemažai diskusijų. Dėl PsA heterogeniškumo, ligos aktyvumą vertinti pakankamai sudėtinga. Kitų reumatologinių ligų, tokių kaip reumatoidinis artritas, aktyvumo vertinimo kriterijai nėra tiesiogiai pritaikomi PsA vertinimui, nes šios ligos dažniausiai pažeidžia skirtingas sąnarių grupes, o jų patologiniai mechanizmai ir klinikinės išraiškos skiriasi. Europos reumatologų asociacija, vertinant PsA aktyvumą, rekomenduoja naudoti PsA ligos aktyvumo indeksą (angl. *DAPSA*) ir Minimalios ligos aktyvumo kriterijus (angl. *MDA*).

DAPSA yra validuotas įrankis, kuris padeda įvertinti ligos aktyvumą, kai PsA pagrindinė išraiška yra periferinis artritas (2 pav.). Ši skalė atspindi specifinius PsA požymius, pavyzdžiui distalinio interfalanginio sąnario pažeidimą. DAPSA susideda iš 68 skausmingų sąnarių ir 66

sutinusių sąnarių vertinimo, paciento bendrojo ligos aktyvumo ir skausmo įvertinimo dešimtbalėje skalėje ir CRB (mg/dl). Susumavus visus šiuos skaičius, gaunama suma, pagal kurią ligos aktyvumą galima suskirstyti į remisiją, žemą ligos aktyvumą, vidutinį ligos aktyvumą ir aukštą ligos aktyvumą. Šią skalę taip pat galima naudoti vertinant gydymo veiksmingumą. Vis dėlto, ši skalė neatsižvelgia į kitus PsA simptomus, komorbidines būkles.

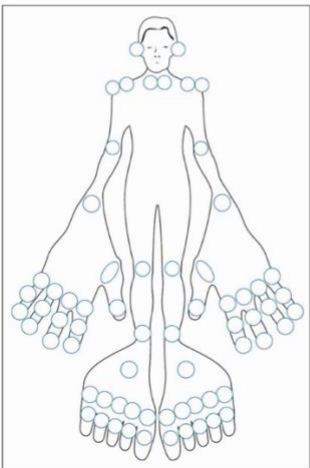
DAPSA (Psoriazinio artrito ligos aktyvumo indeksas)

Skausmingi sąnariai



1. Skausmingų sąnarių skaičius (0-68), (TJ):

Sutinės sąnariai



2. Sutinusių sąnarių skaičius (0-66), (SJ):

3. CRBn(mg/dl):

4. Paciento ligos aktyvumo ir skausmo įvertinimas:

- Kiek vidutiniškai aktyvi buvo jūsų reumatinė liga praėjusią savaitę?

neaktyvi 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 labai aktyvi

- Kaip apibūdintumėte bendrą sąnarių skausmo lygį per pastarąją savaitę?

skausmo nėra 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 labai stiprus skausmas

DAPSA = TJ + SJ + CRB + Aktyvumas + skausmas =

Ligos aktyvumas: 0-4 Remisija, 5-14 žemas, 15-28 vidutiniškai aktyvi, >28 aukštas ligos aktyvumas

2 pav. Ligos aktyvumo indeksas [26]

Kita vertinimo skalė, kurią rekomenduoja Europos reumatologų draugija vertinant PsA aktyvumą – MDA. Ši skalė susideda iš 7 kriterijų (1 lentelė). Kai kurie šaltiniai šią vertinimo skalę laiko pranašesne už kitas, nes joje vertinami ne tik sąnarių, bet ir odos, entezių simptomai, gyvenimo kokybė ir funkcinė paciento būklė. Kitos ligos aktyvumo vertinimo skalės į tai neatsižvelgia, tad manoma, jog MDA kriterijai yra naudingi ir lengviau pritaikomi klinikinėje praktikoje. Minimalus ligos aktyvumas nustatomas, kai pacientas surenka 5 kriterijus iš 7, o remisija laikoma, kai išpildyti

7 kriterijai iš 7 [3,27]. Šios skalės trūkumas yra, jog kriterijai vertinami atsakymais „taip“ ir „ne“. Dėl šios priežasties MDA pasižymi mažesniu jautrumu ypač, kai ligos eigos pokyčiai yra subtilesni [3,27].

4 lentelė. MDA skalė, skirta įvertinti minimalų ligos aktyvumą [27]

Kriterijai	Riba	Paaiškinimas
Jautrių sąnarių skaičius (TJC)	≤ 1	Vertinamas jautrių sąnarių skaičius, kurie skausmingi prisilietimo metu arba judant. Vertinami 68 sąnariai.
Patinusių sąnarių skaičius (SJC)	≤ 1	Vertinami sąnariai, kuriuose vizualiai matomi arba palpuojant jaučiami patinimai, rodantys aktyvų sinovialitą. Vertinami 66 sąnariai.
Psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PASI) arba Pažeisto kūno paviršiaus plotas (BSA)	PASI ≤ 1 arba BSA ≤ 3 proc.	PASI vertina psoriazės aktyvumą pagal odos paraudimą, pleiskanojimą ir sustorėjimą skirtingose srityje (skalė nuo 0 iki 72). BSA apskaičiuoja, koks procentas odos, yra pažeistas psoriazės (1 rankos plotas atitinka 1 proc. odos)
Paciento skausmo įvertinimas pagal VAS	≤ 15	Pacientas vertina skausmo intensyvumą skalėje nuo 0 (jokio skausmo) iki 100 (nepakeliamas skausmas).
Paciento bendros ligos aktyvumo įvertinimas pagal VAS	≤ 20	Pacientas vertina bendrą ligos aktyvumą skalėje nuo 0 (neaktyvi) iki 100 (labai aktyvi).
Sveikatos vertinimo klausimynas (HAQ)	$\leq 0,5$	Vertinama paciento fizinis pajėgumas kasdienėse veiklose (pvz. apsirengimas, vaikščiojimas). Skalė nuo 0 (jokių sunkumų) iki 3 (negali atlikti). $\leq 0,5$ atitinka minimalų funkcijos sutrikimą.
Skausmingų, jautrių entezių skaičius	≤ 1	Skaiciuojamas skausmingų entezių skaičius, rodantis aktyvų entezitą.

Nors gydymo gairėse akcentuojama, jog PsA gydymo tikslas yra minimalus ligos aktyvumas ir/arba remisija, iki šiol nenustatyti tikslūs šių sąvokų kriterijai. Yra nemažai skalių, kurios vertina PsA ligos aktyvumą, tačiau susiduriama su PsA daugialypiškumu, dėl šios PsA savybės – sukurti vieną vertinimo priemonę, kuri atspindėtų visus ligos aspektus yra sudėtinga. Šiuo metu labiausiai naudojamos DAPSA ir MDA skalės, vis dėlto visuotinai priimto standarto ligos aktyvumui vertinti nėra.

6. KOMORBIDINĖS BŪKLĖS

PsA paveikia ne tik sąnarius ir odą, tačiau dažnai yra susijęs su komorbidinėmis būklėmis, tokiomis kaip: kardiometaboliniai sutrikimai, piktybinės ligos, nutukimas, fibromialgija, depresija ir nerimas. Komorbidinės būklės komplikuoja PsA gydymą ir priežiūrą, nes paveikia paciento gyvenimo kokybę, blogina klinikines išėtis ir taip pat daro įtaką gydymo pasirinkimui. Dėl šių priežasčių, norint efektyviai gydyti PsA, svarbu atkreipti dėmesį į gretutines ligas, reguliariai atlikti patikrinimus ir skirti atitinkamą gydymą [22].

6.1 Kardiovaskulinės ligos

PsA sergantys pacientai, turi didesnę riziką sirgti kardiovaskulinėmis ligomis, nes PsA sukelia lėtinį uždegimą, endotelio disfunkciją. Nustatyta, jog 82 proc. naujai diagnozuotų PsA pacientų turi kardiovaskulinės rizikos faktorių. Apskaičiuota, kad kiekvienai PsA ligos metai, padidina sunkių kardiovaskulinių reiškinių (insultas, sisteminė arterijų embolija, miokardo infarktas ar mirtis nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimo) riziką 1 proc. Ilgainiui rizika vis didėja ne tik dėl PsA progresavimo, bet ir dėl didėjančio paciento amžiaus bei kitų svarbių veiksnių (pvz. mityba, progresuojantis metabolinis sindromas, II tipo diabetas, rūkymas). Ilgai sergantieji PsA dažniausiai serga tokiomis kardiovaskulinėmis ligomis, kaip hipertenzija, hiperlipidemija, aterosklerozė, hiperurikemija, prieširdžių virpėjimas, jiems dažniau nustatomas metabolinis sindromas.

PsA sergantieji pacientai turi didesnę mirtingumo riziką, naujausių tyrimų duomenis, ši rizika labiausiai padidėja būtent dėl kardiovaskulinių ligų, į tai reiktų atsižvelgti gydant pacientą. Nėra sukurta PsA pacientų kardiovaskulinių ligų gydymo ir priežiūros gairių, tačiau pacientams virš 40 m. amžiaus, rekomenduojama stebėti ir vertinti kardiovaskulinių reiškinių riziką bent kas 2 – 5 m. [3]. Progresuojant PsA, progresuoja ir kardiovaskulinės ligos. Rekomenduojama monitoruoti pacientų kūno masės indeksą, arterinį kraujo spaudimą, lipidus (cholesterolį, trigliceridus), hemoglobina, pilvo apimtį. Pacientams rekomenduojamas fizinis aktyvumas, ne tik dėl PsA simptomų lengvinimo, bet ir dėl insulino rezistencijos mažinimo, lipidų cirkuliacijos gerinimo ir molekulinio bei metabolinio širdies raumens stiprinimo. Taip pat, rekomenduojama mažinti pacientų lipidų kiekį naudojant statinus. Svarbiausia sumažinti lėtinį uždegimą, kurį sukelia PsA, todėl labai svarbu užtikrinti adekvatų PsA gydymą. [28,29].

6.2 Psoriazinis artritas ir psichologinės komorbidinės būklės

Psichinė sveikata ir su ja susijusios komorbidinės būklės, ypač depresija ir nerimas, yra labai svarbus, tačiau dažnai nepakankamai nagrinėjamas PsA aspektas. Žinoma, kad lėtinis uždegimas, fiziniai ligos simptomai ir socialinė PsA našta didina riziką susirgti psichinėmis ligomis [30]. 72,9 proc. PsA sergančių pacientų skundžiasi prasta miego kokybe, 11,9 – 20 proc. serga depresija, 19 –

33 proc. patiria nerimą [31]. Depresija ir PsA artritas susiję uždegiminiais ir fiziologiniais mechanizmais. Padidėję uždegiminiai citokinai (IL-6, IL-17 ir TNF- α) yra svarbūs abiejų ligų patofiziologijai. Taip pat, padidėjęs pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies aktyvumas lemia sisteminį organizmo uždegimą, autoimuninį organizmo atsaką, o kortikotropinės ašies suaktyvėjimas pastebimas ir depresijos atvejais[30].

PsA sergančiųjų depresijos ir nerimo simptomams vertinti naudojamas validuota Ligoninės nerimo ir depresijos skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) bei Paciento sveikatos klausimynas – 9 (angl. *Patient Health Questionnaire-9*) [32]. Vis dėlto, kai kurių šaltinių teigimu, šie įrankiai yra nepakankami visapusiškai įvertinti daugialypį depresijos pobūdį, įskaitant kognityvinius ir emocinius aspektus [30]. Svarbu paminėti, kad depresija siejama su didesniu ligos aktyvumu, padidėjusiu jautrumu skausmui ir taip pat šiems pacientams rečiau pasiekiamas mažas ligos aktyvumas [33]. Dėl šių priežasčių, ypač svarbus individualus pacientų vertinimas ir gydymo pritaikymas, kad būtų atsižvelgta tiek į fizinius, tiek į psichologinius PsA aspektus. Pastebėta, kad TNF inhibitoriai, pvz. etanerceptas, gali būti veiksmingi sumažinant depresijos simptomus – per 24 savaitių periodą depresijos simptomų dažnis, tarp šiuos medikamentus vartojusių pacientų, sumažėjo nuo 16 proc. iki 9 proc. Vis dėlto, pacientams, kurie serga depresija, ar turi kitų psichinių simptomų ar ligų, nerekomenduojama vartoti brodalumabo ir apremilasto, kadangi pastebėta sąsaja tarp šių vaistų ir savižudiškų minčių [30]. Tad, gydant pacientą su PsA, svarbu nepamiršti įvertinti emocinę sveikatą, nes tai svarbus aspektas norint pagerinti ligos išėitis ir bendrai gyvenimo kokybę.

6.3 Fibromialgija

Fibromialgija ir/ar plačiai paplitęs skausmas dažnai nustatomi pacientams, kurie serga PsA. Fibromialgija yra lėtinis sindromas, kuris dažniausiai pasireiškia plačiai paplitusiu skausmu, nuovargiu ir miego sutrikimais, taip pat kartais siejamas ir su kognityviniais sutrikimais, nerimu ir depresija. 20-30 proc. PsA pacientų nustatoma fibromialgija, bendroje populiacijoje fibromialgija nustatoma iki 6 proc. žmonių [14,34]. Sąsaja tarp PsA ir FM yra pastebėta, tačiau panašūs abiejų ligų simptomai (nuovargis, depresija, nerimas, odos ir/ar sąnarių skausmas) apsunkina šių ligų diferencinę diagnostiką ir gydymą.

PsA ir FM sieja bendri patogenetiniai mechanizmai. PsA sukeltas lėtinis skausmas gali sąlygoti centrinę desentizaciją ir padidėjusį jautrumą skausmui. Dėl tokio nuolatinio skausmo receptorių dirginimo, CNS pradeda per stipriai reaguoti į įprastus dirgiklius, išsivysto centrinė sensibilizacija – padidėja jautrumas skausmui. Centrinė sensibilizacija būdinga ir FM. Taip pat tiek PsA, tiek FM atveju nustatomi padidėję uždegiminiai rodikliai kaip IL-6, IL-8, TNF- α ir IL-17. Vis dar nėra aišku, ar FM prisideda prie padidėjusio PsA aktyvumo, ar, priešingai, PsA skatina FM vystymąsi. Literatūroje diskutuojama, kad PsA simptomai gali būti painiojami su FM [14,34].

Neatpažinta FM tarp PsA pacientų gali privesti prie perteklinės diagnostikos ir perteklinio gydymo medikamentais. PsA gydymas pagrįste susijęs su uždegimo kontroliavimu ir sąnarių pažeidimo prevencija naudojant tokius vaistus kaip nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), bLMV. FM ligos atveju, gydymo tikslas sumažinti skausmą, kylantį dėl centrinės sensibilizacijos, todėl dažniausiai naudojami serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai ir/ar prieštraukuliniai vaistai kombinacijoje su nefarmakologiniais gydymo būdais: mankšta ir fiziniu krūviu, kognityvine terapija. Dėl to pacientams, kurie serga ir PsA, ir FM, labai svarbus individualus požiūris. Nors biologiniai vaistai veiksmingai malšina PsA uždegimą, jie gali nepalengvinti su FM susijusio skausmo, todėl norint užtikrinti visapusišką paciento skausmo kontrolę, gali prireikti taikyti papildomus gydymo būdus, pritaikytus FM simptomų mažinimui [34,35].

6.4 Nutukimas

Nustatyta, kad nutukimas yra ne tik PsA rizikos faktorius, bet taip pat neigiamai veikia PsA eigos sunkumą, gydymo atsaką ir gydymo išeitis. Riebalinis audinys yra metaboliškai aktyvus ir sukelia lėtinį uždegimą susijusį su TNF- α , IL-6, leptinu ir adiponektinu. Šis lėtinis uždegimas ne tik didina riziką susirgti PsA, bet ir sunkina ligos eigą jau sergantiems PsA, mažina gydymo efektyvumą. Taip pat, per didelis svoris padidina mechaninį stresą sąnariams, patiriamos mikrotraumos, kurios paskatina entezitų vystymąsi. Nutukę pacientai linkę turėti mažiau fizinio krūvio, tai prisideda prie prastesnių PsA išiečių [14].

Pastebėta, kad pacientai su didesniu KMI rečiau pasiekia minimalų ligos aktyvumą, nes sumažėja TNFi efektyvumas. Taip pat, PsA pacientams dažniau pasireiškia metabolinis sindromas, kurį sudaro nutukimas, insulino rezistentiškumas ir dislipidemija. Metabolinis sindromas ne tik didina kardiovaskulinę pacientų riziką, tačiau apsunkina ir gydymo parinkimą, nes kai kurie PsA gydyme naudojami vaistai, pavyzdžiui metotreksatas ir leflunomidas, gali sukelti kepenų funkcijos sutrikimą pacientams, kurie serga nutukimu ir su nutukimu susijusiu kepenų suriebėjimu. Svorio mažinimas teigiamai veikia PsA išeitis – sumažėja PsA aktyvumas, mažėja rizika susirgti diabetu, hipertenzija ar koronarine širdies liga. Iki šiol veiksmingiausiu nutukimo gydymu išlieka dieta ir fizinis aktyvumas, tačiau ši gydymo strategija pacientams, ypač sergantiems sunkesne PsA forma, gali tapti iššūkiu [14,36]. Nutukimo gydymas yra svarbi PsA gydymo dalis, siekiant pagerinti gydymo veiksmingumą, sumažinti ligos aktyvumą ir susijusių gretutinių ligų riziką.

7. DABARTINĖS GYDYMO GALIMYBĖS

7.1 Farmakologinės gydymo galimybės

Paskutiniaisiais dviem dešimtmečiais PsA gydyme įvyko didelė pažanga, pakeitusi PsA gydymą iš esmės. Šiuo metu standartinė gydymo strategija susideda iš ankstyvos diagnostikos ir gydymo iki remisijos arba minimalaus ligos aktyvumo. Pastebėta, kad pasiekus minimalų ligos aktyvumą pagerėja pacientų gyvenimo kokybė, mažiau pažeidžiami sąnariai, ilgainiui sumažėja aterosklerozės ir arterijų standumo požymiai. [37].

7.1.1 Simptominis gydymas

NVNU naudojami simptominiam PsA gydymui [38]. Įrodyta, kad NVNU veiksmingi gydant skausmą, rytinį sustingimą, sąnarių uždegimą, tačiau neveiksmingi gydant kitus ligos pasireiškimus ir taip pat yra neefektyvūs stabdant ligos progresavimą. Taip pat svarbu atsižvelgti į rizikos ir naudos santykį vertinant NVNU veiksmingumą pacientams, kurie turi gastroenterologinių, inkstų ar kardiovaskulinių gretutinių ligų [39].

Naproksenas ir COX-2 inhibitoriai yra pirmo pasirinkimo vaistai gydant PsA, kuris pasireiškia raumenų ir skeleto sistemos simptomatika. Rekomenduojama pirmiausia rinktis būtent paminėtus NVNU, nes jie sukelia mažiau širdies ir kraujagyslių bei virškinimo sistemos šalutinių poveikių. NVNU yra mažiau veiksmingi suaktyvėjusio PsA atveju: kai nustatomas artritas arba sinovitas daugiau nei 5 sąnariuose, radiologiškai matomi struktūriniai pakitimai, reikšmingai padidėję uždegiminiai rodikliai (eritrocitų nusėdimo greitis, C reaktyvusis baltymas) kraujyje, tokiais atvejais nerekomenduojama NVNU vartoti ilgiau nei 3 mėnesius, rekomenduojama nedelsiant paskirti tradicinius sintetinius ligą modifikuojančius vaistus [10].

Gliukokortikoidai PsA gydyme gali būti naudojami dvejopai: kaip sisteminę terapiją ir kaip lokalias injekcijas [39]. Lokalias gliukokortikoidų injekcijos rekomenduojamos pacientams kaip adjuvantinė terapija. Nors duomenų apie lokalių intraartikuliinių gliukokortikoidų injekcijų veiksmingumą nėra daug, pastebima, kad pacientai, nurodo iki 3 mėnesių sumažėjusį skausmą. Lokalias gliukokortikoidų injekcijos veiksmingiausios monoartritų, oligoartritų, daktilitų ir entezitų atvejais [39].

Sisteminę gliukokortikoidų terapiją rekomenduojama skirti tik išimtiniais atvejais kaip įmanoma trumpiau ir mažiausiomis efektyviomis dozėmis. Nėra atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų, kurie įrodytų sisteminių gliukokortikoidų veiksmingumą gydant PsA, tačiau sisteminė apžvalga, nagrinėjusi stebimųjų tyrimų duomenis, nurodo, kad 35 proc. pacientų gydytų sistemineis gliukokortikoidais patyrė klinikinę naudą ir mažiau paūmėjimų [40]. Vis dėlto, sisteminę gliukokortikoidų terapiją rekomenduojama skirti tik tais atvejais, kai norima pasiekti greitą

priešuždegiminį efektą arba norint paskirti tarpinį gydymą, kol pacientui bus paskirtas ir prieinamas gydymas ligą modifikuojančiais vaistais (LMV) [39]. Lengvai PsA formai gydymas sisteminiais gliukokortikoidais yra nerekomenduojamas, nes nutraukus ilgalaikį sisteminių gliukokortikoidų vartojimą dažnai stebimas odos būklės pablogėjimas – PsO paūmėjimas [8].

7.1.2 Ligą modifikuojantys priešreumatiniai vaistai

LMV tai vaistų grupė, kuri indikuotina gydant uždegiminius artritus, tokius kaip PsA, reumatoidinis artritas, ankilozinis spondilitas (5 lentelė). Taip pat šie vaistai gali būti naudojami jungiamojo audinio ligoms (sisteminė sklerozė, sisteminė raudonoji vilkligė, Sjoregno sindromas), kitoms uždegiminėms ligoms (miozitas, vaskulitas, uveitas, uždegiminės žarnų ligos) gydyti [41].

LMV turi imunosupresinių, imunomoduliacinių savybių ir yra skirstomi į tradicinius, biologinius ir tikslinius. Metotreksatas, leflunomidas ir sulfasalazinas yra dažniausi tradiciniai LMV, kurie naudojami PsA gydyme. Biologiniai LMV išrasti 9-tajame XX a. dešimtmetyje ir dažniausiai skiriami, kai tradiciniai LMV yra neveiksmingi – stebimas klinikinis arba radiografinis ligos progresavimas, išlieka ligos aktyvumas. Biologiniai LMV, kurie gali būti naudojami PsA gydyme, yra adalimumabas, infliksimabas, etanerceptas, secukinumabas, iksekizumabas, ustekinumabas, guselkumabas, risanizumabas. Biologiniai LMV yra labai specifiški ir veikia specifinius imuninės sistemos mechanizmus. Kiekvieno LMV veikimo mechanizmas yra unikalus ir pagrįstas uždegiminio atsako inhibavimu, todėl būtent ši vaistų grupė itin veiksminga užtikrinant ilgalaikį PsA gydymą [42].

5 lentelė. Ligą modifikuojantys vaistai, taikomi PsA gydyme

Ligą modifikuojantys vaistai		
LMV tipas	Taikinys	Vaisto pavadinimas
Tradiciniai LMV	dihydrofolato reduktazė	Metotreksatas
	dihidroorotato reduktazė	Leflunomidas
	TNF- α inhibitorius, slopina T ir B ląstelių funkciją	Sulfasalazinas
Biologiniai LMV	TNF- α	Adalimumabas
		Certolizumabas
		Etanerceptas
		Infliksimabas
		Golimumabas
	IL-12/23	Ustekinumabas
	IL-17A	Iksekizumabas
		Secukinumabas
	IL-17A/F	Bimekizumabas
	IL-23-p19	Guselkumabas
		Risankizumabas
	CTLA4	Abataceptas
Tiksliniai LMV	PDE4	Apremilastas
	JAK	Tofacitinibas
		Upadacitinibas

7.1.2.1 Tradiciniai sintetiniai LMV

Tradicioniai sintetiniai LMV ilgą laiką buvo pagrindiniai vaistai skirti gydyti PsA iki kitų LMV grupių atsiradimo. Tradiciniai sintetiniai LMV, tokie kaip metotreksatas, sulfasalazinas, leflunomidas, veikia plačiai slopindami imuninės sistemos aktyvumą, mažindami uždegimą ir lėtindami ligos progresavimą. Jie dažnai vartojami kaip pirmos eilės gydymas sergant lengva ar vidutinio sunkumo PsA forma arba kartu su biologiniais preparatais, siekiant efektyvesnio gydymo efekto [12].

Nors tradiciniai LMV plačiai naudojami ir yra pakankamai pigūs, jie turi nemažai trūkumų. Pastebėta, kad šių vaistų veiksmingumas tarp pacientų stipriai varijuoja, be to veikimo pradžia, lyginant su kitomis vaistų grupėmis, yra pakankamai lėta. Skirtingai nei biologiniai ar tiksliniai LMV, tradiciniai LMV uždegimą slopiną neselektyviai. Manoma, kad dėl to tradiciniai LMV mažiau efektyvūs ašinės ligos ir entezitų atvejais [42].

Metotreksatas buvo išrastas 1940-aisiais metais, o PsA gydymui pritaikytas po dvidešimties metų. Metotreksatas veiksmingas gydant PsA, nes veikia šios ligos patofiziologinius mechanizmus: stimuliuoja adenoizino išsiskyrimą, kuris mažina uždegiminį organizmo atsaką, slopina neutrofilų adheziją ir inhibuoja leukotrieno B₄ sekreciją. Taip pat supresuoja uždegiminių citokinų, tokių kaip IL-1, IL-6, ir IL-8, išsiskyrimą, kurie sukelia sąnarių ir odos uždegimą. Inhibuodamas T ląstelių veiklą, metotreksatas slopina imuninį atsaką ir sumažina sinovijos kolagenazės geno ekspresiją, todėl sąnariai apsaugomi nuo destruktinių pakitimų [42,43].

Sulfasalazinas taip pat priklauso tradiciniams LMV ir PsA gydyme naudojamas jau kelis dešimtmečius. Sulfasalazinas taip pat turi imunomoduliacinių ir priešuždegiminių savybių, tačiau tikslūs veikimo mechanizmai nėra aiškūs. Įrodyta, kad sulfasalazinas yra veiksmingesnis nei placebo periferinio artrito atveju. Dažniausiai sulfasalaziną rekomenduojamas lengvo ar vidutiniškai sunkaus PsA gydymui, kai kiti tradiciniai sintetiniai LMV yra neveiksmingi. Sulfasalazino negalima skirti pacientams, kurie turi gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės nepakankamumą, nes gali sukelti oksidacinį stresą, o galiausiai – hemolizę [44].

Vienas iš naujesnių tradicinių sintetinių LMV – leflunomidas, patvirtintas PsA gydymui 2004 – aisiais metais. Leflunomidas inhibuoja per aktyvių imuninių ląstelių proliferaciją, taip slopinamas odos ir sąnarių uždegimas. Leflunomido veikimo mechanizmas pagrįstas dihidroorotato dehidrogenazės inhibavimu. Šis baltymas svarbus pirimidinų de novo sintezėje, nesant pakankamai pirimidinų, nereplikuojama DNR greitai besidalijančiuose B ir T limfocituose, todėl slopinamas šių imuninių ląstelių aktyvumas. Leflunomidas sumažina uždegimą, palengvina PsA simptomus ir padeda sumažinti sąnarių pažeidimą [45]. Vis dėlto, klinikinėje praktikoje naudojamas retai dėl hepatotoksiškumo ir virškinimo sistemos šalutinių poveikių.

7.1.2.2 Biologiniai LMV

Per paskutinius dešimtmečius, biologiniai ligą modifikuojantys vaistai iš esmės pakeitė PsA gydymą. Šie medikamentai rekomenduojami pacientams, kuriems reikalinga odos ir sąnarių simptomų kontrolė ir taip pat pacientams, kurie neparodė pakankamo gydymo atsako gydant tradiciniais sintetiniais LMV per 3-6 mėnesių laikotarpį. Gydant PsA, galima rinktis tarp skirtingų biologinių ligą modifikuojančių vaistų, kurie skiriasi chemine sudėtimi, farmakokinetinėmis savybėmis, dozavimo režimu, imunogeniškumu, veikimo mechanizmais [46,47].

Tumoro nekrozes faktoriaus inhibitoriai (TNFi) – vaistų grupė priskiriama prie biologinių LMV. Šių vaistų taikinytis – TNF- α , citokinas, kuris sukelia uždegimą ir audinių pažeidimą. TNFi neutralizuoja tirpų ir transmembraninį TNF- α , blokuojama sąveika su TNF receptoriais dėl to nesukeliamas prouždegiminis signalas. Šio veikimo mechanizmo dėka supresuojama imuninių ląstelių aktyvacija, todėl palengvėja sinovito, entezito ir daktilito simptomai, taip pat slopinama nuo osteoklastų priklausoma kaulų resorbcija, mažėja kraujagyslių uždegimas. Taip pat, TNFi mažina sisteminį uždegimą, todėl pagerėja odos simptomai, stabdomas ligos progresavimas bei pagerėja komorbidinės būklės (uždegiminės žarnų ligos, depresija, akių ligos) [8,47].

Europoje PsA gydymui registruoti TNFi yra etanerceptas, infliksimabas, adalimumabas, certolizumabas, golimumabas [12]. PsA gydyme šie vaistai naudojami paskutinius du dešimtmečius, todėl nustatyta, kad jie yra veiksmingi ir pakankamai saugūs naudojant ilgą laiką. Ilgalaikis vartojimas sumažina sisteminį uždegimą, sulėtina radiografinę ligos progresiją ir išsaugo sąnarių funkciją. Ilgalaikių mokslinių tyrimų duomenimis, TNFi saugūs vartoti nėštumo metu bei taip pat sumažina sunkios ligos riziką COVID-19 infekcijos atveju [47]. Dėl šių TNFi savybių, šie vaistai tapo vienais plačiausiai taikomų gydymo būdų PsA gydyme.

Nors TNFi iš esmės pakeitė PsA gydymą, vis dėlto gydymas TNFi turi ir tam tikrų trūkumų susijusių su veiksmingumu. Kai kuriems pacientams gydymas TNFi yra nepakankamai veiksmingas. Nepakankamas atsakas į gydymą TNFi skirstomas į pirminį ir antrinį. Pirminis TNFi neveiksmingumas pasireiškia, kai nepaisant pakankamos vaisto dozės, atsakas į vaistą yra nepakankamas arba minimalus. Tokią reakciją į gydymą galima paaiškinti tuo, kad PsA patogenezė varijuoja tarp individų. Kai kurių pacientų PsA uždegiminę patogenezę lemia ne TNF- α citokinas, tačiau kiti citokinai, tokie kaip IL-17 arba IL-23, todėl gydymas TNFi nesumažina uždegimo vystymosi ir liga nėra suvaldoma pakankamai. Antrinis TNFi neveiksmingumas dažniausiai išsivysto dėl prieš vaistą susiformavusių antikūnų, kurie neutralizuoja TNFi ir sumažina jo veiksmingumą. Taip pat antrinis TNFi neveiksmingumas gali išsivystyti dėl ligos progresavimo ir evoliucijos. Per ilgą laiką PsA patogenetinis mechanizmas gali pasikeisti – uždegimas gali vystytis ne TNF- α citokino dėka, o dėl anksčiau minėtų IL-17 ir IL-23 citokino [47]. Be to, TNFi veiksmingumo vertinamas yra problematiškas, nes šie vaistai neturi biomarkerių, pagal kuriuos būtų galima įvertinti TNFi

veiksmingumą, ar iš anksto nuspręsti, kad TNFi tiks konkrečiam pacientui. Kad būtų galima įvertinti TNFi veiksmingumą, nuo gydymo pradžios turi praeiti bent 12 sav., o taip pat kai kuriems pacientams šis vaistas būna veiksmingas pradžioje, tačiau antrinis neveiksmingumas pasireiškia vėliau. TNFi neveiksmingumas siejamas su didesne rizika sąnarių pažeidimui, didesniu skausmu ir aukštu ligos aktyvumu. Pacientams, kurie susiduria su šia problema, reikia keisti vaistą į kitą vaistų grupę – pavyzdžiui IL-17 inhibitorius, IL-23 inhibitorius arba JAK inhibitorius. Dėl šių priežasčių gydymas TNFi gali būti apsunkintas, todėl svarbu kiekvieno paciento individualus vertinimas ir stebėjimas [48,49].

Kita vaistų grupė, priklausanti bLMV, yra interleukino inhibitoriai. Europoje PsA gydymui naudojami IL-12/23 inhibitoriai (ustekinumabas), IL-17 inhibitoriai (secukinumabas, iksekizumabas, bimekizumabas, brodalumabas) ir IL-23 inhibitoriai (guselkumabas, risankizumabas). IL-12/23 inhibitoriai veikia p40 subvienetą, kuris sudaro IL-12 ir IL-23 citokinus. Blokuodamas šiuos citokinus IL-12/23 inhibitorius sumažina tiek sisteminį, tiek lokalų uždegimą, todėl sumažėja odos ir sąnarių simptomatika. IL-23 inhibitoriai specifiskai blokuoja IL-23 citokiną, todėl sumažėja prouždegiminių citokinių, tokių kaip IL-17 ir IL-22, produkcija. Šiais mechanizmais IL-23 inhibitoriai sumažina PsA atveju esantį uždegimą, ypač odoje ir sąnariuose, sulėtina struktūrinius sąnarių pažeidimus. Nors IL-23 inhibitoriai yra pakankamai veiksmingi, jų veikimo pradžia yra ilgesnė nei IL-17 inhibitorių. IL-17 inhibitoriai blokuoja vieną pagrindinių uždegimo mediatorių PsA patogenezėje - IL-17 citokiną, taip sumažindami būtent sąnarių uždegimą, entezitą, [48,49]. Nors interleukino inhibitoriai yra svarbi, viena iš naujesnių biologinių LMV grupių, tačiau jų ilgalaikis poveikis yra mažiau ištirtas nei TNFi.

Tiek TNF, tiek IL inhibitoriai yra veiksmingi gydant PsA, tačiau jų vartojimas turi būti pritaikytas atsižvelgiant į individualius paciento poreikius ir PsA simptomus. TNF inhibitoriai vis dar yra standartinis pirmos eilės biologinis gydymas, ypač periferinio artrito ir ašinės ligos atvejais, o IL-17 inhibitoriai yra alternatyva, pasižyminti dideliu veiksmingumu tiek sąnarių, tiek odos ligos atveju. IL-23 inhibitoriai labiau tinka pacientams, sergantiems PsA, kai dominuoja PsO ir yra mažiau veiksmingi ašinių simptomų atveju. Pasirenkant gydymą reikėtų atsižvelgti į saugumo aspektus, gretutines ligas ir ankstesnį biologinių vaistų poveikį [50].

Dar vienas biologinis LMV, kuris patvirtintas PsA gydyme yra abataceptas. Tai T ląstelių stimuliacijos modulatorius, kurio veikimo mechanizmas pagrįstas CD28 stimuliacijos signalo blokavimu, reikalingo T ląstelių proliferacijai. T ląstelių disreguliacija, vienas iš PsA ligos patofiziologinių mechanizmų. Abataceptas vienintelis biologinis LMV, kurio veiksmingumas tik neženkiai didesnis už placebo, todėl jo veiksmingumas mažesnis nei kitų bLMV. Nors šio vaisto klinikiniai rezultatai prastesni nei kitų bLMV, abatacepto saugumo profilis panašus į kitų biologinių LMV, o sunkių nepageidaujamų reiškinių skaičius labai mažas. Šis vaistas rekomenduojamas pacientams, kuriems TNFi, IL-17i ir IL-23 kontraindikuotini dėl gretutinių ligų ar ankstesnių

nepageidaujamų reakcijų arba tiems pacientams, kuriems silpnai išreikšti odos simptomai. Nors abataceptas dėl mažesnio veiksmingumo sąnarių ir odos simptomų atžvilgiu nėra rekomenduojamas kaip pirmos eilės biologinis LMV PsA gydymui, jis gali būti alternatyva pacientams, kuriems neveiksmingi kiti taikyti biologiniai vaistai arba kurie jų netoleruoja [51,52].

7.1.2.3 Tiksliniai LMV

Neseniai į PsA gydymo algoritmus įtraukti tiksliniai ligą modifikuojantys vaistai, tokie kaip Janus kinazės inhibitoriai ir fosfodiesterazės-4 inhibitoriai, kurie atvėrė naujas terapines galimybes pacientams, kuriems tradiciniai sintetiniai LMV ar biologiniai LMV buvo neveiksmingi ar netinkami dėl šalutinių poveikių [8,15].

JAKi yra mažų molekulių vaistai, kurie veikia intraląstelinį JAK-STAT kelią, reguliuojantį uždegiminius ir imuninius atsakus. JAK sistema sudaryta iš keturių tirozino kinazių: JAK1, JAK2, JAK3, JAK4 ir TYK2, kurie aktyvuoja signalo perdavimo ir transkripcijos aktyvatorius, STAT baltymus, jie svarbūs perduodant signalus citokinams. PsA ligos atveju, JAK-STAT kelio sutrikimai lemia per didelį uždegiminį foną, kuris skatina PsA vystymąsi. Inhibuodami šį kelią, JAKi blokuoja prouždegiminių citokinų (IL-23, IL-17, interferonų) aktyvaciją, taip mažindami ligos progresavimą [53].

PsA gydymui patvirtinti du JAKi, tofacitinibas ir upadacitinibas, kurie suteikia peroralinio gydymo alternatyvą injekuojamiems bLMV. Tofacitinibas, JAK1/JAK3 inhibitorius, yra patvirtintas vidutinio sunkumo ir sunkaus PsA gydymui, ypač pacientams, kurie nepasiekė gydymo tikslo vartojant tradicinius LMV vaistus. Jis pirmiausia veikia JAK1 ir JAK3, su nedideliu poveikiu JAK2, o tai lemia reikšmingą sąnarių uždegimo ir odos simptomų sumažėjimą. Upadacitinibas, selektyvus JAK1 inhibitorius, yra dar viena patvirtinta gydymo galimybė PsA sergantiems pacientams, kuriems nepakankamai veiksmingai padeda kiti LMV. Kaip selektyvus JAK1 inhibitorius, upadacitinibas gali sumažinti su platesniu JAK slopinimu susijusius šalutinius simptomus [8,53].

JAKi veiksmingai kontroliuoja uždegimą, todėl sumažėja sąnarių skausmas, pagerėja odos būklė, bendra gyvenimo kokybė. Vis dėlto, pacientai, gaunantys terapiją JAKi, turi būti stebimi dėl šalutinių simptomų. Dažniausi šalutiniai reiškiniai yra nosiaryklės uždegimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, galvos skausmai ir lengvi virškinamojo trakto sutrikimai. Retais atvejais gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami simptomai – juostinės pūslelinės reaktyvacija, širdies ir kraujagyslių ligų komplikacijos, tromboembolija [15,53].

JAKi svarbus ir vienas naujausių proveržių PsA gydyme. Šis gydymo būdas suteikia veiksmingą, tikslingą gydymą geriamaisiais vaistais pacientams, kuriems gydymas kitais LMV buvo neveiksmingas. JAKi veikimo mechanizmas, kuris reguliuoja pagrindinius uždegiminiuosius kelius, daro

šiuos vaistus perspektyvia gydymo priemone PsA sergantiems pacientams. Vis dėlto, ilgalaikis šių vaistų efektas nėra pilnai ištirtas, todėl svarbu nuolatinė paciento stebėseną [8,15].

Fosfodiesterazė-4 yra naujas terapinis taikinyss PsA gydyme. Apremilastas, pirmasis ir vienintelis PDE4 inhibitorius, patvirtintas PsA gydymui, yra nauja oralinio gydymo galimybė, kuri moduliuoja uždegiminius kelius keisdama viduląstelinį signalą, o ne blokuodama ekstraląstelinis citokinas. Tuo jis skiriasi nuo tradicinių LMV ir biologinių LMV, todėl yra svarbi alternatyva pacientams, kurie netoleruoja biologinių LMV [54,55].

Apremilastas yra selektyvus PDE4 inhibitorius, kurio veikimo mechanizmas paremtas cAMP kiekio didinimu, lemiančiu. Dėl to plačią imunomoduliaciją sumažėja prouždegiminių citokinių (TNF- α , IL-23, IL-2 ir IFN- α ,) gamyba, padidėja priešuždegiminio citokino IL-10 kiekis. Taip pat PDE4 slopinimas sumažina NF- κ B kiekį, kuris yra pagrindinis transkripcijos faktorius, dalyvaujantis uždegiminio signalo perdavimo kelyje. Skirtingai nei biologiniai LMV, kurie veikia konkretų citokiną, PDE4i slopina uždegimą keliais skirtingais keliais [54,55].

Įrodyta, jog PsA sergantiems pacientams PDE4i palengvina simptomus, tokius kaip sąnarių uždegimą, skausmingumą ir patinimą. Klinikinių tyrimų duomenimis, apremilastas veiksmingiausias pacientams, kurie nebuvo vartoję biologinių LMV bei tiems, kurie serga lengvesne ar vidutinio sunkumo PsA eiga. Nors PDE4i veiksmingumas mažesnis nei biologinių LMV, apremilastas yra svarbi alternatyva pacientams, kurie netoleruoja gydymo kitais LMV ar pageidauja neinjekcinio gydymo. Pirmosiomis gydymo savaitėmis dažnai pasireiškia virškinimo trakto šalutiniai reiškiniai, tokie kaip pykinimas ir vėmimas. Ilgalaikių tyrimų duomenimis, apremilastas išlaiko savo veiksmingumą mažinant ligos aktyvumą, gerina funkcinę pacientų būklę ir gyvenimo kokybę [55,56].

Tiksliniai LMV - svarbi pažanga PsA gydyme. Biologiniai LMV - dažnai labai veiksmingi, nes tiesiogiai blokuoja pagrindinius uždegiminius citokinus, susijusius su PsA patogenezė, tačiau yra pakankamai brangūs, sukelia imunosupresiją, yra skiriami infuzijomis į veną ar švirkščiami po oda, kai kuriems pacientams neveiksmingi. JAKi ir PDE4i yra alternatyva, kuri leidžia moduluoti viduląstelinis signalų kelius, juos galima skirti pacientams, netoleruojantiems biologinių LMV. Nors tiksliniai LMV laikomi viena iš PsA gydymo ateičių, reikalingi ilgalaikiai tyrimai įrodantys ilgalaikį vaistų veiksmingumą, saugumą ir efektyvumą ligos progresavimo stabdymui.

7.2 Gydymo etapai

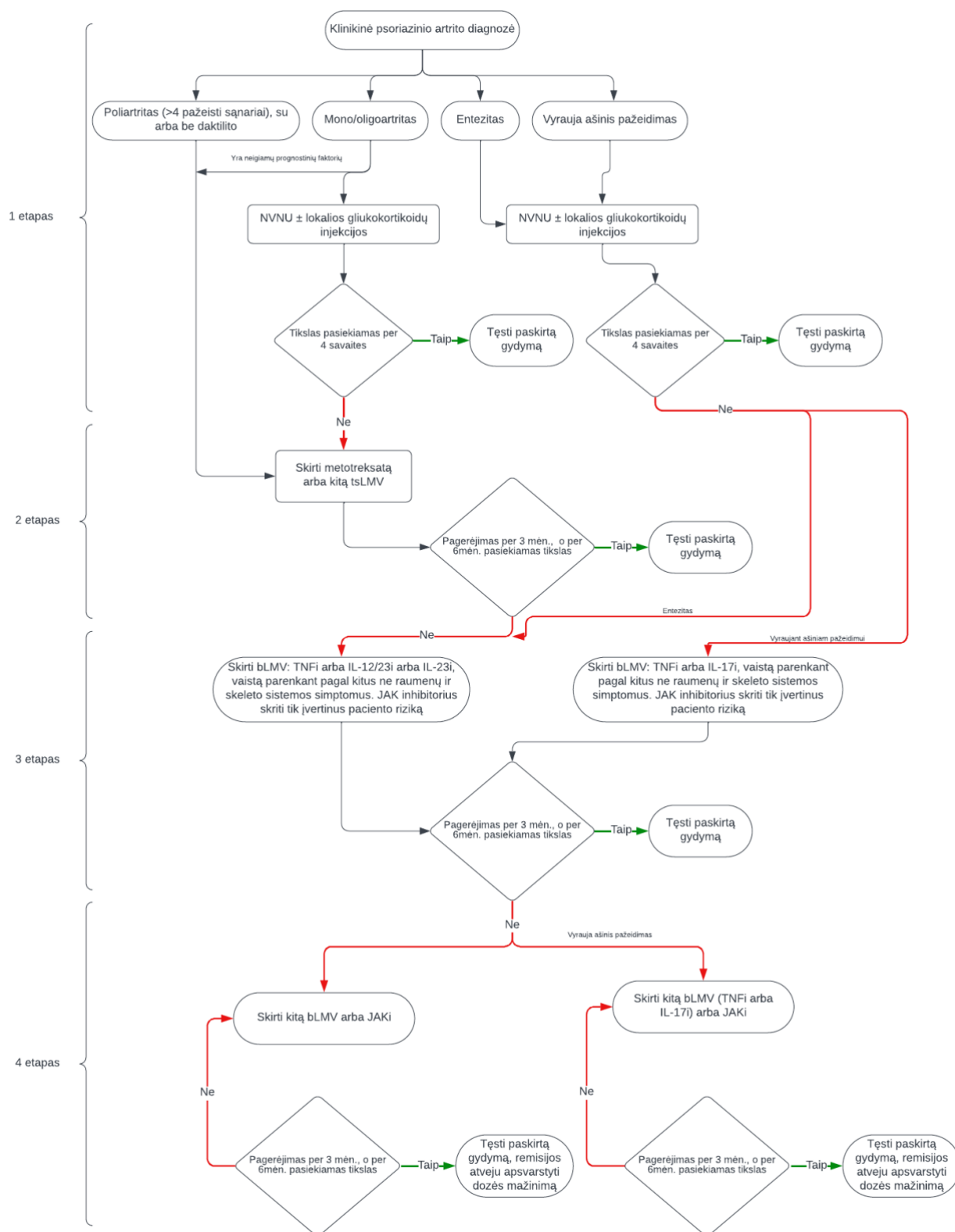
Remiantis naujausiomis 2023 m. EULAR gairėmis, PsA gydymas skirstomas į 4 etapus (3 pav.). Gydymo tikslas yra sumažinti 50 proc. ligos simptomų per 3 mėnesius ir per 6 mėnesius pasiekti ligos remisiją arba pasiekti mažą ligos aktyvumą. Gydymo taktika priklauso nuo labiausiai išreikštų raumenų ir skeleto sistemos simptomų ir komorbidinių ligų. PsA gydymas pradedamas, kai diagnozuojama aktyvi liga [8].

Pirmojo etapo gydymas priklauso nuo labiausiai išreikštų raumenų ir skeleto sistemos simptomų. Monoartrito, oligoartrito, entezito atvejais rekomenduojama pradėti nuo NVNU ir papildomai galima skirti lokalias gliukokortikoidų injekcijas. Ašinio skeleto uždegimo atvejais rekomenduojami NVNU, gliukokortikoidų injekcijos yra neveiksmingos. Jeigu gydymo tikslas pasiekiamas per 4 savaites, gydymas tęsiamas. Jeigu gydymas neefektyvus, monoartrito arba oligoartrito atvejais pereinama į antrąjį gydymo etapą. Ašinio uždegimo arba entezito atvejais, jei simptominis gydymas yra neveiksmingas, pereinama į trečiąjį gydymo etapą. Jeigu PsA pasireiškia poliartritu (su arba be daktilito), iškart rekomenduojama pradėti nuo antrojo gydymo etapo.

Antrojo gydymo etapo metu, poliartrito, monoartrito, oligoartrito ir entezito atvejais rekomenduojama skirti tradicinius sintetinius ligą modifikuojančius vaistus, pirmo pasirinkimo vaistas – metotreksatas. Jeigu simptomai nepagerėja per 3 mėnesius ir/ar per 6 mėnesius nepasiekiamas gydymo tikslas, rekomenduojama pereiti į trečiąjį gydymo etapą, jeigu gydymas efektyvus – tęsti, esant ilgalaikiai remisijai, pamažu nutraukti.

Trečiasis gydymo etapas taip pat priklauso nuo dominuojančių simptomų, tačiau šis gydymo etapas ypatingas tuo, kad didelis dėmesys skiriamas ir simptomams, kurie nesusiję su skeleto ir raumenų sistema. Poliartrito, monoartrito, oligoartrito ir entezito atvejais gydymo schema trečiajame etape sutampa – rekomenduojama skirti biologinį ligą modifikuojantį vaistą, pavyzdžiui: TNFi arba IL-17i arba IL-12/23i arba IL-23i. Jeigu ypač vargina bėrimai odoje, rekomenduojama rinktis IL-17 arba IL-12/23 arba IL-23i. Uveito atvejais rekomenduojamas gydymas TNFi. Uždegiminių žarnyno ligų atveju rekomenduojami TNFi arba IL-17i arba IL-12/23i arba IL-23i arba JAKi. Jeigu ligos eiga yra vidutinio sunkumo, tačiau biologiniai LMV ir JAKi yra neveiksmingi, rekomenduojama skirti PDE4i. Ašinio skeleto uždegimo atveju rekomenduojamas gydymas IL-17i arba TNFi arba JAKi, taip pat atsižvelgiant į lydinčius simptomus. Visais atvejais, jei simptomai pagerėja per 3 mėnesius skirto gydymo, o gydymo tikslas pasiekiamas per 6 mėnesius, parinktą gydymą galima tęsti. Jeigu gydymo veiksmingumas nepakankamas, pradedamas ketvirtas etapas.

Ketvirtame etape artrito ir entezito atvejais, rekomenduojama gydymą keisti tarp skirtingų biologinių LMV arba JAKi. Jeigu gydymas neveiksmingas, vaistą vėl keisti. Ašinio skeleto uždegimo atveju rekomenduojama keisti gydymą tarp skirtingų biologinių LMV (skirtingų TNFi arba IL-17i) arba JAKi, kol bus rastas veiksmingas preparatas.



3 pav. PsA gydymo algoritmas etapais

7.3 Nefarmakologinės gydymo galimybės

Kineziterapija ir reabilitacija yra svarbi multidisciplininio PsA gydymo dalis. Fiziniai pratimai naudingi tiems, kurie skundžiasi funkciniais sutrikimais, sumažėjusia gyvenimo kokybe,

serga gretutinėmis ligomis, pavyzdžiui, nutukimu, širdies ir kraujagyslių ligomis ar fibromialgija. Tyrimai rodo, kad individualiai pritaikyti fiziniai pratimai (aerobiniai, pasipriešinimo, lankstumo) gali pagerinti funkcinį pacientų pajėgumą, sumažinti sąnarių skausmą, pagerinti gyvenimo kokybę. Termoterapija, hidroterapija ir įtvarų nešiojimas palengvina simptomus, sumažina tolimesnę sąnarių pažeidą. Nors mokslinių tyrimų, kurie tirtų kineziterapijos naudą konkrečiai PsA nėra daug, tačiau kitų reumatologinių ligų (reumatoidinio artrito, ankilozinio spondilito) gydymo patirtis rodo, kad kineziterapija sumažina uždegimą, lengvina liekamąjį skausmą, sumažina komorbidinių ligų (nutukimo, širdies ir kraujagyslių ligų) tikimybę. Tačiau norint sukurti standartizuotus ir veiksmingus reabilitacijos protokolus, pritaikytus PsA pacientų poreikiams, vis dar trūksta aukštos kokybės mokslinių tyrimų [57,58].

Gyvensenos pokyčiai yra labai svarbūs gydant PsA ir su juo susijusias širdies ir kraujagyslių bei metaboles ligas – nutukimą, hipertenziją, dislipidiją, metabolinį sindromą. Nutukimas yra modifikuojamas rizikos veiksnys, kuris stipriai susijęs ir su PsA išsivystymu, ir sunkesne ligos eiga. Svorio sumažinimas bent 5 proc. siejamas su geresnėmis ligos išėjimais, dažniau pasiekiamas minimalus ligos aktyvumas, ypač derinant sveiką gyvenseną su TNFi. Mitybos pokyčiai, pavyzdžiui, Viduržemio jūros dietos mityba, pasižymi prieuždegiminiu poveikiu, pagerėjusiai lipidograma. Svorio reguliavimas, reguliarus fizinis aktyvumas ir rūkymo nutraukimas, anot Europos reumatologijos asociacijų aljanso yra labai svarbūs gyvenimo būdo pokyčiai, padedantis pasiekti geresnį PsA gydymo efektą [8,59].

Pacientų edukacija – taip pat labai svarbi nefarmakologinio PsA gydymo dalis, nes įgalina PsA pacientus aktyviai dalyvauti ligos valdyje, todėl ilgai gerėja gydymo režimo laikymasis. 65 proc. PsA pacientų nerimauja dėl ilgalaikio šalutinio vaistų poveikio, o 40 proc. teigia abejojantys dėl paskirto gydymo reikalingumo. Pacientų mokymas apie PsA uždegiminiuosius mechanizmus, galimus gydymo būdus didina pacientų suvokimą apie PsA, sumažina su ilgalaikiu vaistų vartojimu susijusias baimes ir pagerina paskirto gydymo laikymąsi. Pacientų švietimas padeda geriau suprasti savo būklę ir labiau pasitikėti savimi ją valdant, tai padeda ne tik veiksmingiau valdyti ligą, tačiau ir patirti mažiau streso, pasiekti geresnę gyvenimo kokybę. Taip pat, į gydymo schemą įtraukiant struktūruotą paciento švietimą, kuris integruotas su kognityvine elgesio terapija, sąmoningumo technikomis, gali padėti pacientams suvaldyti lėtinį skausmą, nuovargį ir psichines sveikatos problemas, kurias dažnai sustiprina neigiamas požiūris į ligą ir jos eigą. Taigi, pacientų edukacija skatina aktyvų ir informuotą požiūrį į ligos kontrolę bei yra esminis komponentas nefarmakologiniame PsA gydyme, kuris papildydamas farmakologinę terapiją, padeda pagerinti ligos išėjis [60,61].

8. IŠŠŪKIAI GYDANT PSORIAZINĮ ARTRITĄ

8.1 Atsparus gydymui psoriazinis artritas

Nepaisant pastarųjų metų gydymo inovacijų, vis dar pasitaiko atsparių gydymui PsA formų (angl. *difficult-to-treat PsA*). Atsparumas gydymui siejamas su keliais faktoriais: nuolatinis organizmo uždegimas, komorbidinės būklės, gydymo nesilaikymas, ribota prieiga prie sveikatos priežiūros paslaugų.

Iki šiol nėra vieningo apibrėžimo ir patvirtintų kriterijų, kurie padėtų diagnozuoti atsparų gydymui PsA. Mokslinėje literatūroje atsparus gydymui PsA dar vadinamas refrakteriniu PsA, sunkiu PsA. Šis terminologijos nenuoseklumas sukelia neaiškumų tiek klinikinėje praktikoje, tiek moksliniuose tyimuose, nes skirtingi tyrimai gali apibūdinti skirtingas pacientų grupes. Taip pat skiriasi ir atsparumo gydymui kriterijai. Kai kuriuose moksliniuose tyimuose nesėkmingas gydymas laikomas, kai pacientui neveiksmingi TNFi. Kiti tyrimai atsparumą gydymui nustato, kai neveiksmingi 2 ir daugiau biologinių ar tikslinių LMV arba 3 ir daugiau biologinių ar tikslinių LMV. Dėl skirtingų apibrėžimų ir kriterijų tampa sudėtinga laikytis nuoseklios gydymo strategijos, taip pat gali atsirasti sunkumų laiku pradedant intensyvų gydymą arba, priešingai, gali būti paskirtas perteklinis gydymas pacientams, kuriems jo nereikia [62,63].

Kaip jau anksčiau minėta, taip pat trūksta ir aiškaus aktyvios ligos apibrėžimo. Nesutarimas dėl aktyvios ligos apibrėžimo turi didelę reikšmę klinikinei praktikai. Kai kurie pacientai gali būti klaidingai laikomi gaunančiais efektyvų ir pakankamą gydymą, nors jie vis dar patiria reikšmingus liekamuosius simptomus, o kiti – kaip gaunantys neefektyvų gydymą vien dėl griežtų kriterijų, kurie neatsižvelgia į individualų ligos progresavimą [62].

PsA atsparumą gydymui lemia biologinių, metabolinių ir išorinių veiksnių derinys, todėl ligos valdymas ilgainiui tampa vis sudėtingesnis. Kai kuriems pacientams, gaunantiems gydymą LMV, pasireiškia gydymui atsparus uždegiminis procesas. Imuninės sistemos mechanizmai adaptuojasi ir prisitaiko prie gydymo. Tokiais atvejais, rekomenduojama rinktis gydymo būdus, kurie veikia kelis citokinus, pavyzdžiui, IL-17 ir IL-23 inhibitoriai. Metabolinės gretutinės būklės, ypač nutukimas ir rūkymas, siejami su didesniu ligos aktyvumu, prastesniu atsaku į gydymą ir gali prisidėti prie gydymo neveiksmingumo. Svorio metimas ir rūkymo nutraukimas ženkliai pagerina ligos išeitį ir gydymo rezultatus. Taip pat, fibromialgija, nerimas ir depresija svarbios gretutinės ligos, kurios daro didelę įtaką paciento suvokimui apie ligą ir gydymo atsakui. Fibromialgija padidina jautrumą skausmui, todėl iškreipia ligos aktyvumo vertinimą, o nerimas ir depresija statistiškai reikšmingai sumažina tikimybę pasiekti ligos remisiją. Multidisciplininis gydymas, įtraukiantis kognityvinę elgesio terapiją, psichologo konsultacijas, pagerina gydymo išeitį ir sumažina gydymo atsparumo tikimybę. Struktūriniai sąnarių pažeidimai, ypač kartu pasireiškiantis osteoartritas, gali dar labiau apsunkinti

gydymą, nes erozinio rankų osteoartritu sergantys pacientai dažnai patiria stipresnį skausmą ir didesnę funkcinį sutrikimą bei prasčiau reaguoja į įprastus PsA gydymo būdus. Kitos gretutinės reumatologinės ligos, pavyzdžiui, podagra, pasireiškianti kartu su PsA, sukelia papildomų mechanizmų uždegimą, dėl kurio prireikia papildomo gydymo kolchicinu arba IL-1 inhibitoriais. Taigi, norint veiksmingai gydyti atsparų gydymui PsA, svarbus visapusiškas, individualizuotas požiūris, kuris atsižvelgtų į paciento imuninį atsparumą, metaboline ir psichologines gretutines ligas [8,62,63].

Kadangi nėra visuotinai pripažinto gydymui atsparaus PsA apibrėžimo, ištirti, optimizuoti ir standartizuoti gydymo algoritmą tokiems pacientams yra sudėtinga. Moksliniuose tyrimuose vis daugiau nagrinėjamos galimos kombinuotos terapijos sunkiai gydomam PsA. Nors tokie biologiniai vaistai kaip TNF inhibitoriai, IL-17 inhibitoriai ir IL-23 inhibitoriai iš esmės pakeitė PsA gydymą, kai kuriems pacientams pasireiškia nepakankamas atsakas, paradoksalių paūmėjimai ar ilgai nei sumažėja gydymo veiksmingumas. Dviguba biologinė terapija gali būti naudinga tais atvejais, kai sąnarių ir odos simptomams reikalingi skirtingus imunologinius mechanizmus veikiantys medikamentai, pavyzdžiui, kai TNF inhibitoriai veiksmingai kontroliuoja artritą, tačiau nepakankamai veikia odos PsO, tada gali praversti IL-17 arba IL-23 inhibitorių pridėjimas. Be to, pacientams, sergantiems uždegiminėmis žarnų ligomis, lėtine spontanine dilgėline ar atopiniu dermatitu, gali būti būtina kombinuota biologinė terapija, siekiant vienu metu veikti kelis uždegiminius kelius. Kitas metodas – integruoti tikslinius LMV, tokius kaip apremilastas (PDE4 inhibitorius), su biologiniais vaistais, siekiant pagerinti ligos išėjis sunkiais PsA atvejais. Klinikiniai tyrimai rodo geresnius PsO ploto ir sunkumo indekso (angl. *PASI*) rezultatus, išlaikant palankų saugumo profilį. Nors kombinuota terapija gali būti naudinga, jos taikymą apsunkina aiškių gairių nebuvimas, didesnė gydymo kaina ir nepakankamai ištirtos ilgalaikio vartojimo pasekmės. Dėl šių priežasčių būtina tobulinti gydymui atsparaus PsA apibrėžimą ir kurti įrodymais pagrįstus kombinuoto gydymo protokolus [64].

8.2 Šalutinės reakcijos ir nepageidaujami reiškiniai

Tradiciniai, biologiniai ir tiksliniai LMV veiksmingai kontroliuoja ligos aktyvumą, tačiau taip pat yra susiję su tam tikromis rizikomis: infekcinių ligų, piktybinių navikų, kepenų ir psichinių ligų. Norint optimizuoti gydymo strategijas ir užtikrinti pacientų saugumą, svarbu suprasti galimus nepageidaujamus reiškinius, kurie būdingi tam tikroms vaistų grupėms [50].

PsA gydyme dažniausiai nerimą kelia infekcijų rizika. Pacientai, gaunantys gydymą IL-17i, tokiais kaip secukinumabas ir bimekizumabas, turi didesnę riziką susirgti grybinėmis infekcijomis, ypač kandidozėmis, lyginant su pacientais, kurie gydomi TNFi. Oportunistinės infekcijos, įskaitant tuberkuliozę, pasireiškia labai retai, tačiau endeminėse zonose stebima dažnesnė tuberkuliozės

infekcijos reaktyvacija tarp pacientų, gydomų TNFi, todėl svarbus pacientų aktyvus stebėjimas. Juostinės pūslelinės dažnesnės pacientams, gydomiems JAKi, upadacitinibu ir tofacitinibu. Taip pat, COVID-19 pandemijos metu, pastebėta, jog pacientai gydomi upadacitinibu, infekcija sirgo sunkiau, nustatyta daugiau mirties atvejų. Manoma, kad JAKi paveikia antivirusinį imuniteto atsaką, todėl tokiems pacientams ypač svarbus atidesnis stebėjimas virusinių infekcijų metu bei šie pacientai turėtų būti prioritetiškai skiepijami. [50,65]. Nors vartojant LMV nenustatyta padidėjusi rizika sunkioms infekcijoms, svarbu atsižvelgti į kiekvienai vaistų grupei būdingą skirtingą infekcijų riziką ir įvertinti galimą poreikį dažnesniam profilaktiniam ištyrimui ir stebėjimui.

Piktybinių ligų rizika gydant PsA yra iki šiol aktuali mokslinių tyrimų sritis. Iki šiol nestebėta padidėjusi piktybinių susirgimų rizika tiriant visas LMV klases. Vis dėlto, kai kurie tyrimai pažymi, kad gydymas TNFi siejamas su didesniu dažniu nemelanominio odos vėžio, todėl gydomiems TNFi rekomenduojamas dermatologų stebėjimas. Gydymas IL-23 ir IL-17 inhibitoriais neturi sąsajos su piktybinėmis ligomis lyginant su bendra populiacija. Vis dėlto, LMV turi imunomoduliacinių savybių, todėl ilgalaikiai tyrimai ir realūs klinikiniai duomenys bus svarbūs ateityje vertinant galima ilgalaikę vėžio riziką [50,65].

Papildomi nepageidaujami reiškiniai, kurie siejami su PsA gydymu yra hepatotoksiškumas ir psichiniai sutrikimai. Hepatotoksiškumas būdingas tradiciniams LMV, TNFi ir JAKi. Ilgalaikiai stebimieji tyrimai rodo, kad ilgalaikis TNFi vartojimas siejamas su didesne rizika sirgti kepenų ligomis, tokiomis kaip nealkoholine suriebėjusių kepenų liga ir kepenų ciroze. JAKi vartojantiems pacientams kartais stebimi padidėję kepenų fermentų rodikliai. Dėl šių priežasčių, svarbu reguliariai stebėti kepenų rodiklius pacientams, kurie gydomi LMV. Psichiniai sutrikimai, tokie kaip nerimas ir depresija yra dažnesni sergantiems PsA, tačiau šios ligos įprastai nesiejamos su PsA gydymu. Tačiau brodalumabas (IL-17A inhibitorius) siejamas su savižudiškų minčių atsiradimu, todėl šio vaisto nerekomenduojama skirti pacientams, kurie turi psichinės sveikatos sutrikimų [50,65]

9. GYDYMO GALIMYBĖS LIETUVOJE

Lietuvoje PsA gydymas yra reglamentuotas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos įstatymo, įsigaliojusio nuo 2024 m. vasario 1 d., kuris nustato vaistų skyrimo, stebėsenos ir keitimo principus. Gydymas yra kompensuojamas Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis. PsA diagnozę gali nustatyti reumatologas, dermatovenerologas arba vidaus ligų gydytojas. Gydymą pirmaeiliais vaistais gali paskirti reumatologas ir vidaus ligų gydytojas, tačiau gydymą biologiniais vaistais paskirti ir sustabdyti gali tik tretinio lygio įstaigoje dirbantis reumatologas arba dermatovenerologas.

Lengvo ar vidutinio sunkumo PsA gydymas pradedamas nuo NVNU. Jeigu liga progresuoja pradedamas skirti LMV. Pirmiausia rekomenduojama pasirinkti tradicinius sintetinius LMV, iš kurių

pirmo pasirinkimo vaistas yra metotreksatas. Jeigu metotreksatas negali būti skiriamas dėl kontraindikacijų, jo alternatyva yra sulfasalazinas. Gydytas tradiciniais sintetiniais LMV skiriamas mažiausiai mėnesiui, po kurio vertinamas gydymo efektyvumas.

Jeigu po trijų mėnesių nuo gydymo tradiciniais sintetiniais LMV pradžios, nepasiekiamas gydymo tikslas arba liga progresuoja – pereinama prie gydymo biologiniais LMV arba PDE-4 inhibitoriais. Prieš pradėdant gydymą bLMV, PDE-4 arba JAKi, privaloma pacientus ištirti dėl tuberkuliozės, hepatitų B ir C bei žmogaus imunodeficito viruso. Taip pat prieš skiriant gydymą biologiniais LMV, svarbu įvertinti ir gretutines ligas ir būkles. Esant uždegiminei žarnų ligai, pirmenybė teikiama infliksimabui ar adalimumabui. Jeigu pacientas yra turėjęs tuberkuliozę, skiriamas etanerceptas arba ustekinumabas. Pacientams, kurie serga sunkiu širdies nepakankamumu, pirmiausia skiriamas IL inhibitorius. O pacientams, kurie patiria dažnas infekcijas rekomenduojami PDE-4 inhibitoriai.

Gydytas biologiniais vaistais taikomas laikantis eiliškumo tvarkos. Pirmiausia pacientams skiriamas TNF- α inhibitorius (adalimumabas, infliksimabas, etanerceptas), kuris parenkamas pagal mažiausią metinę gydymo kainą. Jeigu TNF- α inhibitorius neveiksmingas arba pacientas patiria nepageidaujamas reakcijas, pereinama prie kitos vaistų grupės – IL inhibitorių (IL-17, IL-23, IL-12/23 inhibitorių), Janus kinazės inhibitorių arba PDE-4 inhibitorių. Vaistas taip pat turi būti parenkamas pagal mažiausią kainą turintį vaistą iš atitinkamos grupės. Gydymo efektyvumas vertinamas kas 3 ir 6 mėnesius. Jeigu po 3 mėnesių nėra jokio gydymo efekto, o po 6 mėnesių nepasiekiamas gydymo tikslas, skiriamas kitas TNF- α inhibitorius, IL inhibitorius, JAK inhibitorius arba PDE-4 inhibitorius, o prioritetą skiriamas mažiausios kainos vaistui.

Jeigu ir antrasis biologinis vaistas yra neefektyvus, gydymas keičiamas į tolimesni vaistą, tačiau kainos reikalavimas nebėra taikomas – skiriamas vaistas parenkamas individualiai pagal paciento individualią būklę ir simptomus. Trečiojo ir tolimesnių vaistų skyrimą sprendžia gydytojų reumatologų arba dermatovenerologų konsiliumas.

Kiekvienos apžiūros metu reumatologas turi įvertinti paciento būklę, apklausti pacientą dėl galimų nepageidaujamų reakcijų į vartojamus vaistus, atlikti laboratorinius tyrimus (bendrą kraujo tyrimą, CRP, ESR, kepenų fermentus, kreatinino rodiklius). Ne rečiau nei kartą per 2 metus privaloma atlikti radiologinius tyrimus, kad būtų įvertintas radiologinis PsA progresavimas.

Jeigu pacientui per ne mažiau nei 2 metus nepasireiškia nei vienas ligos paūmėjimas, manoma, kad tai ilgalaikė remisija. Tretinio lygio reumatologijos ar dermatovenerologijos centras gali priimti sprendimą sumažinti biologinio gydymo dozę arba ją visiškai nutraukti.

Lietuvoje taikomas PsA gydymas atitinka tarptautinių gairių rekomendacijas ir algoritmus. Palaipsniškas vaistų skyrimas parenkant mažiausios kainos vaistą, užtikrina, jog pacientai gautų tiek efektyvų, tiek ekonomiškai pagrįstą gydymą. Reikia pažymėti, kad rekomendacijos pastoviai

tikslinamos ir atnaujinamos, 2025 m. pirmoje pusėje turėtų įsigaliooti naujas PsA gydymo aprašas, kuris atnaujintas pagal Lietuvos reumatologų asociacijos rekomendacijas.

10. ATEITIES GYDYMO GALIMYBĖS

Manoma, kad personalizuota medicina, dar vadinama precizine medicina, gali būti PsA gydymo ateitis. Personalizuotos medicinos esmė – pritaikyti gydymą pagal individualius paciento genetinius, imunologinius ir aplinkos veiksnius. Dabartinis gydymo metodas paremtas tuo, jog iš pradžių paskiriamas vaistas, o tik gydymo eigoje stebima, ar jis pacientui pakankamai veiksmingas. Personalizuota medicina siektų identifikuoti pacientų grupes, kurioms konkretus vaistas būtų naudingiausias, taip prognozuojant gydymo atsaką ir optimizuojant gydymo strategiją [66].

Imunofenotipavimas, viena iš tyrinėjamų ir perspektyvių personalizuotos medicinos sričių. Imunofenotipavimas padeda suklasifikuoti PsA pacientus pagal jų imuninės sistemos aktyvumą ir nustatyti, koks mechanizmas dominuoja konkreto paciento atveju. Pavyzdžiui, pacientai su Th1 dominuojančiu imuniniu atsaku gali geriau reaguoti į ustekinumabą (IL-12/23 inhibitorių), o Th17 dominuojančios ligos atveju geresni rezultatai gali būti pasiekti naudojant IL-17 inhibitorius, tokius kaip secukinumabas ar iksekizumabas [66]. Tad, nustatius kiekvieno paciento specifinį PsA imuninį mechanizmą, galima taikliau parinkti tinkamiausią ir veiksmingiausią gydymą.

Taip pat atliekami tyrimai, kuriais tikimasi nustatyti specifinius PsA biologinius žymenis, kurie padėtų prognozuoti PsA vystymosi eigą ir/ar gydymo atsaką. Vienas iš potencialių biomarkerių – CXCL10, kurio padidėjimas nustatytas PsO sirgusiems pacientams, kuriems vėliau išsivystė PsA. Vėliau nustatyta, kad CXCL10 kiekis sumažėjo prasidėjus artritui, o tai rodo, kad jo vaidmuo gali būti svarbesnis kaip ankstyvasis ligos prognozavimo, o ne aktyvios PsA žymuo. Vis dėlto, kad šis žymuo būtų pritaikytas klinikinėje praktikoje – reikalingi išsamesni tyrimai [67]. Kiti tyrinėjami potencialūs biomarkeriai yra M2BP ir ITGB5, kurie taip pat galėtų padėti nustatyti, kuriems sergantiems PsO pacientams išsivystys PsA. [66] Vis dėlto, dar nėra pakankamai duomenų, kurie padėtų pritaikyti PsA specifiską žymenį klinikinėje praktikoje.

Dar viena sritis, turinti potencialo pakeisti PsA gydymą – farmakogenetika. Tai sritis, tyrinėjanti, kokią įtaką genetiniai ypatumai turi individualiam atsakui į gydymą bei siekianti optimizuoti vaistų parinkimą ir sumažinti nepageidaujamą vaistų poveikį. Keletas tyrimų rodo, kad specifiniai genetiniai žymenys turi potencialo nuspėti atsaką į gydymą biologiniais LMV ir tiksliniais LMV. TNF, IL23R ir TYK2 genų variantai siejami su skirtingu atsaku į biologinį gydymą, o TRAF3IP2 ir JAK-STAT mechanizmų genų mutacijos gali turėti įtakos JAKi veiksmingumui. Vis dėlto, šioje srityje atliktų tyrimų rezultatai varijuoja ir yra prieštaringi. Nors farmakogenetika turi didelį potencialą individualizuoti PsA gydymą, kad šie atradimai būtų pritaikyti klinikinėje praktikoje, reikalingi tikslesni, platesni klinikiniai tyrimai [68].

11. IŠVADOS

1. Psoriazinio artrito paplitimas įvairiuose pasaulio regionuose skiriasi, o didžiausias dažnis nustatomas Šiaurės Europoje. Vis dėlto, dėl vieningų diagnostikos kriterijų trūkumo, tiksliai įvertinti psoriazinio artrito paplitimą sudėtinga.
2. Psoriazinio artrito patofiziologija yra kompleksiška ir apima genetinius, aplinkos veiksnius bei imuninės sistemos sutrikimus, kurie sukelia lėtinį uždegimą sąnariuose, entezėse ir odoje. Pagrindinį vaidmenį atlieka T - ląstelių aktyvacija, citokinų disbalansas ir autoimuniniai mechanizmai, skatinantys uždegiminį procesą ir audinių pažeidimus.
3. Psoriazinio artrito diagnostika vis dar kelia iššūkių dėl specifinių biomarkerių trūkumo ir heterogeninės klinikinės išraiškos, todėl diagnozė dažniausiai grindžiama klinikiniais, laboratoriniais ir radiologiniais tyrimais. Nors CASPAR kriterijai padeda įtarti ligą, psoriazinio artrito simptomų įvairovė ir jų kaita apsunkina ankstyvą ligos diagnostiką. Ligos aktyvumui įvertinti rekomenduojamos įvairios skalės, tokios kaip DAPSA ir MDA, tačiau visuotinai priimto ir pripažinto standarto vis dar nėra.
4. Psoriazinis artritas dažnai yra susijęs su įvairiomis komorbidinėmis būklėmis, kurios gali apsunkinti ligos eigą, pabloginti gydymo atsaką ir mažinti pacientų gyvenimo kokybę. Kardiovaskulinės ligos, uždegiminės žarnų ligos, uveitas, depresija, fibromialgija ir nutukimas yra tarp dažniausiai pasitaikančių gretutinių sutrikimų, todėl jų nustatymas ir gydymas yra būtina sėkmingo psoriazinio artrito gydymo dalis, siekiant pagerinti klinikines išėitis ir užtikrinti visapusišką paciento priežiūrą.
5. Psoriazinio artrito gydymas per pastaruosius du dešimtmečius stipriai patobulėjo, leidžiant ne tik efektyviau kontroliuoti simptomus, bet ir sumažinti ligos progresavimą bei su ja susijusias komorbidines būkles. Pasiekus minimalų ligos aktyvumą, reikšmingai pagerėja pacientų gyvenimo kokybė, sumažėja sąnarių destrukcija ir uždegimo sukelta kardiovaskulinė rizika.
6. Farmakologinis gydymas apima kelias vaistų grupes: simptominius vaistus (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, gliukokortikoidus), tradicinius ir biologinius ligą modifikuojančius vaistus bei tikslinius ligą modifikuojančius vaistus. Biologiniai ligą modifikuojantys vaistai (TNF, IL-17 ir IL-23 inhibitoriai) pakeitė psoriazinio artrito gydymo standartą, užtikrindami ilgalaikį uždegimo slopinimą, tačiau daliai pacientų jie nėra pakankamai veiksmingi arba sukelia nepageidaujamų reakcijų.
7. Tiksliniai ligą modifikuojantys vaistai, tokie kaip Janus kinazės inhibitoriai ir fosfodiesterazės-4 inhibitoriai, atveria naujas terapines galimybes pacientams, kuriems neveiksmingi kiti gydymo būdai. Šie vaistai pasižymi skirtingais veikimo mechanizmais,

leidžiančiais labiau individualizuoti PsA gydymą, tačiau jų ilgalaikis veiksmingumas ir saugumas vis dar tiriami.

8. Psoriazinio artrito gydymas grindžiamas individualizuotu, etapiniu požiūriu, siekiant per 3 mėnesius sumažinti simptomus bent 50 proc. ir per 6 mėnesius pasiekti remisiją arba mažą ligos aktyvumą. Gydymo pasirinkimas priklauso nuo dominuojančių muskuloskeletinių simptomų ir komorbidinių ligų, pradedant nuo nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir gliukokortikoidų injekcijų, pereinant prie tradicinių sintetinių ligą modifikuojančių vaistų, o sunkesniais atvejais skiriant biologinius ligą modifikuojančius vaistus arba Janus kinazės inhibitorius. Esant nepakankamam atsakui, gydymas koreguojamas keičiant biologinius ar tikslius ligą modifikuojančius vaistus.
9. Atsparaus gydymui psoriazinio artrito valdymas išlieka sudėtingas, nes trūksta vieningo apibrėžimo ir aiškių gydymo gairių, o ligos eigą gali apsunkinti gretutinės būklės bei imuninės sistemos prisitaikymas prie terapijos. Išlieka poreikis toliau tirti kombinuotas terapijas ir standartizuoti atsparaus gydymui psoriazinio artrito gydymo strategijas, siekiant veiksmingesnės ligos kontrolės ir geresnių pacientų gydymo išeičių.
10. Personalizuota medicina, paremta genetiniais, imunologiniais ir biologiniais žymenimis, gali tapti psoriazinio artrito gydymo ateitimi. Imunofenotipavimas, biomarkerių tyrimai ir farmakogenetika yra perspektyvios sritys, kurios gali padėti prognozuoti ligos eigą ir gydymo atsaką, tačiau jų taikymui klinikinėje praktikoje dar trūksta pakankamai įrodymų.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard MA, ir kt. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:242–8.
2. Perez-Chada LM, Elman S, Villa-Ruiz C, Armstrong AW, Gottlieb AB, Merola JF. Psoriatic Arthritis: A comprehensive review for the dermatologist Part I: Epidemiology, Comorbidities, Pathogenesis, and Diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2024;S019096222400851X.
3. Lopez-Medina C, Kalyoncu U, Gossec L. Unmet needs in psoriatic arthritis, a narrative review. *Arch Rheumatol* 2024;39:159–71.
4. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, ir kt. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019;80:251-265.e19.
5. Lembke S, Macfarlane GJ, Jones GT. The worldwide prevalence of psoriatic arthritis—a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2024;63:3211–20.
6. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2021;35:101692.
7. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *IJMS* 2023;24:4901.
8. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, ir kt. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;ard-2024-225531.
9. Okada Y, Han B, Tsoi LC, Stuart PE, Ellinghaus E, Tejasvi T, ir kt. Fine Mapping Major Histocompatibility Complex Associations in Psoriasis and Its Clinical Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* 2014;95:162–72.
10. Szczerkowska-Dobosz A, Krasowska D, Bartosińska J, Stawczyk-Macieja M, Walczak A, Owczarczyk-Saczonek A, ir kt. Pathogenesis of psoriasis in the “omic” era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis. *pdia* 2020;37:625–34.
11. Wirth T, Balandraud N, Boyer L, Lafforgue P, Pham T. Biomarkers in psoriatic arthritis: A meta-analysis and systematic review. *Front. Immunol.* 2022;13:1054539.
12. Elman SA, Perez-Chada LM, Armstrong A, Gottlieb AB, Merola JF. Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review for the Dermatologist. Part II: Screening and Management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2024;S0190962224008521.
13. Kharouf F, Gladman DD. Advances in the management of psoriatic arthritis in adults. *BMJ* 2024;e081860.
14. Campanholo CB, Maharaj AB, Corp N, Bell S, Costa L, De Vlam K, ir kt. Management of Psoriatic Arthritis in Patients With Comorbidities: An Updated Literature Review Informing the 2021 GRAPPA Treatment Recommendations. *J Rheumatol* 2022;jrheum.220310.

15. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, ir kt. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:465–79.
16. Helliwell PS. Axial involvement in psoriatic arthritis: is it unique? *Rheumatology* 2024;63:ii15–9.
17. Lubrano E, Chan J, Queiro-Silva R, Cauli A, Goel N, Poddubnyy D, ir kt. Management of Axial Disease in Patients With Psoriatic Arthritis: An Updated Literature Review Informing the 2021 GRAPPA Treatment Recommendations. *J Rheumatol* 2023;50:279–84.
18. Eder L, Mathew AJ, Carron P, Bertheussen H, Cañete JD, Azem M, ir kt. Management of Enthesitis in Patients With Psoriatic Arthritis: An Updated Literature Review Informing the 2021 GRAPPA Treatment Recommendations. *J Rheumatol* 2023;50:258–64.
19. Dubash S, Alabas OA, Michelena X, Garcia-Montoya L, Wakefield RJ, Helliwell PS, ir kt. Dactylitis is an indicator of a more severe phenotype independently associated with greater SJC, CRP, ultrasound synovitis and erosive damage in DMARD-naïve early psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:490.
20. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Rich P, Bakewell CJ. Nail Psoriasis: Diagnosis, Assessment, Treatment Options, and Unmet Clinical Needs. *J Rheumatol* 2021;48:1208–20.
21. Olejniczak-Staruch I, Ciężyńska M, Sobolewska-Sztychny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *IJMS* 2021;22:3998.
22. Perez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. *Clinical Immunology* 2020;214:108397.
23. Saalfeld W, Mixon AM, Zelig J, Lydon EJ. Differentiating Psoriatic Arthritis from Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review and Guide for Advanced Practice Providers. *Rheumatol Ther* 2021;8:1493–517.
24. Crespo-Rodríguez AM, Sanz Sanz J, Freitas D, Rosales Z, Abasolo L, Arrazola J. Role of diagnostic imaging in psoriatic arthritis: how, when, and why. *Insights Imaging* 2021;12:121.
25. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:957–70.
26. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1441.
27. Coates LC, Strand V, Wilson H, Revicki D, Stolshek B, Samad A, ir kt. Measurement properties of the minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis. *RMD Open* 2019;5:e001002.
28. Dey M, Nikiphorou E. Cardiovascular comorbidities in psoriatic arthritis: state of the art. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal* 2024;16:1759720X241274537.
29. Olszewski R, Ćwiklińska K, Maślińska M, Kwiatkowska B. Prevention and risk assessment of cardiovascular events in a population of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatologia* 2022;60:266–74.

30. Mathew AJ, Chandran V. Depression in Psoriatic Arthritis: Dimensional Aspects and Link with Systemic Inflammation. *Rheumatol Ther* 2020;7:287–300.
31. Hernández-Rodríguez JC, Infante-Cano M, García-Muñoz C, Matias-Soto J, Martinez-Calderon J. Psoriatic arthritis with psychological comorbidities: an overview of systematic reviews on incidence, prevalence, and geographic disparities. *Rheumatol Int* 2024;44:2337–55.
32. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *Int J of Rheum Dis* 2019;22:967–73.
33. Zhao SS, Miller N, Harrison N, Duffield SJ, Dey M, Goodson NJ. Systematic review of mental health comorbidities in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2020;39:217–25.
34. D’Onghia M, Ursini F, Cinotti E, Calabrese L, Tognetti L, Cartocci A, ir kt. Psoriasis and Fibromyalgia: A Systematic Review. *JPM* 2024;14:165.
35. Ulus Y, Akyol Y, Bilgici A, Kuru O. The impact of the presence of fibromyalgia on fatigue in patients with psoriatic arthritis: comparison with controls. *Adv Rheumatol* 2020;60:1.
36. Kumthekar A, Ogdie A. Obesity and Psoriatic Arthritis: A Narrative Review. *Rheumatol Ther* 2020;7:447–56.
37. Noviani M, Feletar M, Nash P, Leung YY. Choosing the right treatment for patients with psoriatic arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal* 2020;12:1759720X2096262.
38. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, ir kt. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:59.
39. Fernández-Ávila DG, Bautista-Molano W, Brance ML, Ávila Pedretti MG, Burgos Vargas R, Díaz Coto JF, ir kt. Pan American League of Associations for Rheumatology Recommendations for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2024;jrheum.2023-1172.
40. Vincken NLA, Balak DMW, Knulst AC, Welsing PMJ, Van Laar JM. Systemic glucocorticoid use and the occurrence of flares in psoriatic arthritis and psoriasis: a systematic review. *Rheumatology* 2022;61:4232–44.
41. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzahi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, ir kt. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *Journal Cellular Physiology* 2019;234:10018–31.
42. Pile KD, Graham GG, Mahler SM. Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs: Overview [Prieiga per internetą]. Parnham MJ, sudarytojas. *Encyclopedia of Inflammatory Diseases*. Basel: Springer Basel; 2016 [žiūrėta 2024 spal 14]. puslapis 1–13. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-0348-0620-6_48-2
43. Gremese E, Alivernini S, Tolusso B, Zeidler MP, Ferraccioli G. JAK inhibition by methotrexate (and csDMARDs) may explain clinical efficacy as monotherapy and combination therapy. *Journal of Leukocyte Biology* 2019;106:1063–8.
44. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85:537–44.
45. Kaltwasser JP. Leflunomide in psoriatic arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2007;6:511–4.

46. Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2017;47:29–37.
47. Evangelatos G, Bamias G, Kitas GD, Kollias G, Sfikakis PP. The second decade of anti-TNF- α therapy in clinical practice: new lessons and future directions in the COVID-19 era. *Rheumatol Int* 2022;42:1493–511.
48. Tucker L, Allen A, Chandler D, Ciurtin C, Dick A, Foulkes A, ir kt. The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs. *Rheumatology* 2022;61:e255–66.
49. Boboryko D, Olejnik-Wojciechowska J, Baranowska M, Bratborska AW, Skórka P, Pawlik A. Biological therapy for psoriatic arthritis: current state and future perspectives. *Rheumatol Int* [Prieiga per internetą] 2024 [žiūrėta 2024 gruodž 4];Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00296-024-05722-1>
50. Kerschbaumer A, Smolen JS, Ferreira RJO, Bertheussen H, Baraliakos X, Aletaha D, ir kt. Efficacy and safety of pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research informing the 2023 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:760–74.
51. Noisette A, Hochberg M. Abatacept for the treatment of adults with psoriatic arthritis: patient selection and perspectives. *PTT* 2018;Volume 8:31–9.
52. Ruyssen-Witrand A, Perry R, Watkins C, Braileanu G, Kumar G, Kiri S, ir kt. Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open* 2020;6:e001117.
53. Megna M, Potestio L, Ruggiero A, Cacciapuoti S, Maione F, Tasso M, ir kt. JAK Inhibitors in Psoriatic Disease. *CCID* 2023;Volume 16:3129–45.
54. Picchianti-Diamanti A, Spinelli FR, Rosado MM, Conti F, Laganà B. Inhibition of Phosphodiesterase-4 in Psoriatic Arthritis and Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci* 2021;22:2638.
55. Sandhu VK, Eder L, Yeung J. Apremilast and its role in psoriatic arthritis. *G Ital Dermatol Venereol* [Prieiga per internetą] 2020 [žiūrėta 2025 saus 30];155. Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R23Y2020N04A0386>
56. Alharthy RF, Alharthy JM, Bawazir RO, Katib RI, Alharthy FS. The Efficacy and Safety of Apremilast in the Management of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* [Prieiga per internetą] 2024 [žiūrėta 2025 saus 30];Available from: <https://www.cureus.com/articles/234478-the-efficacy-and-safety-of-apremilast-in-the-management-of-psoriatic-arthritis-a-systematic-review-and-meta-analysis>
57. Kaerts M, Swinnen TW, Dankaerts W, De Vlam K, Neerinckx B. High-quality research on physical therapy in psoriatic arthritis is needed: a systematic review. *Rheumatology Advances in Practice* 2024;8:rkae107.
58. Perrotta FM, Scriffignano S, Benfaremo D, Ronga M, Luchetti MM, Lubrano E. New Insights in Physical Therapy and Rehabilitation in Psoriatic Arthritis: A Review. *Rheumatol Ther* 2021;8:639–49.

59. Karmacharya P, Ogdie A, Eder L. Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: a narrative review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal* 2021;13:1759720X21998279.
60. Batko B. Patient-Centered Care in Psoriatic Arthritis—A Perspective on Inflammation, Disease Activity, and Psychosocial Factors. *JCM* 2020;9:3103.
61. Hailey L, Howells L, Bundy C, Kirtley S, Martin S, O’Sullivan D, ir kt. Developing evidence-based patient-focused learning materials to support health behaviour change for people living with psoriatic arthritis. *RMD Open* 2023;9:e003190.
62. Singla S, Ribeiro A, Torgutalp M, Mease PJ, Proft F. Difficult-to-treat psoriatic arthritis (D2T PsA): a scoping literature review informing a GRAPPA research project. *RMD Open* 2024;10:e003809.
63. Fagni F, Motta F, Schett G, Selmi C. DIFFICULT-TO-TREAT Psoriatic Arthritis: A Conceptual Approach. *Arthritis & Rheumatology* 2024;76:670–4.
64. Diotallevi F, Paolinelli M, Radi G, Offidani A. Latest combination therapies in psoriasis: Narrative review of the literature. *Dermatologic Therapy [Prieiga per internetą]* 2022 [žiūrėta 2025 vas 5];35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.15759>
65. Montezuma T, Probst LF, Almeida MO. Effectiveness and safety of biological and target synthetic drugs treatment for psoriatic arthritis: a systematic review with network meta-analysis. *Adv Rheumatol* 2024;64:21.
66. Hackett S, Ogdie A, Coates LC. Psoriatic arthritis: prospects for the future. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal* 2022;14:1759720X221086710.
67. Abji F, Pollock RA, Liang K, Chandran V, Gladman DD. Brief Report: CXCL10 Is a Possible Biomarker for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients With Psoriasis. *Arthritis & Rheumatology* 2016;68:2911–6.
68. Laborde CM, Larzabal L, González-Cantero Á, Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Advances of Genomic Medicine in Psoriatic Arthritis. *JPM* 2022;12:35.

Atspausdinti ir studijų laikotarpiu redakcijos priimti spausdinti straipsniai:

1. Ratkevičiūtė, Kotryna; Raziūnaitė, Gabija. Lietuvos medicinos darbuotojų miego kokybė per COVID-19 pandemiją = Effect on sleep quality of Lithuanian healthcare workers during the COVID-19 pandemic // *Laboratorinė medicina*. Vilnius : Laboratorinė medicina. ISSN 1392-6470. 2021, t. 23, Nr. 3(89), p. 155-159. Prieiga per internetą: <<https://zurnalas.llmd.lt/lt/straipsnis/visas/932/2021>>.
2. Raziūnaitė, Gabija; Abraitienė, Agnė. Hiperprolaktinemijos diagnostika ir gydymas - naujausių rekomendacijų apžvalga // *Lietuvos akušerija ir ginekologija*. Kaunas : Vitae litera. ISSN 1392-5091. 2023, t. 26, Nr. 4, p. 320-328. DOI: 10.37499/LAG.1312. [Index Copernicus]

3. Raziūnaitė, Gabija; Bumbulienė, Žana. Pakaitinės hormonų terapijos nauda ir rizika reprodukcinio amžiaus moterims po kamieninių ląstelių transplantacijos. Literatūros apžvalga // Lietuvos akušerija ir ginekologija. Kaunas : Vitae litera. ISSN 1392-5091. 2023, t. 26, Nr. 4, p. 309-312. DOI: 10.37499/LAG.1271. [Index Copernicus]
4. Raziūnaitė, Gabija; Butrimienė, Irena. Psoriazinio artrito ligos aktyvumo vertinimo iššūkiai. Literatūros apžvalga = Challenges in assessing disease activity in psoriatic arthritis. Literature review // Sveikatos mokslai. Vilnius : Sveikatos mokslai. ISSN 1392-6373. eISSN 2335-867X. 2025, [t. 35] priimta publikuoti, [Nr. 7], p. [1-7]. [Academic Search Complete; Academic OneFile; Index Copernicus]