

NEIROPĀTISKO SĀPJU RACIONĀLAS FARMAKOTERAPIJAS REKOMENDĀCIJAS ZĀĻU IEGĀDES KOMPENSĀCIJAS SISTĒMAS IETVAROS

Rekomendācijas sagatavotas darba grupā: Latvijas Sāpju izpētes biedrības priekšsēdētāja I. Logina, Paula Stradiņa KUS neiroloģiskās ambulatorās nodaļas vadītāja I. Supe, LJMC neirologs D. Jēgere, Zāļu cenu valsts aģentūras speciālisti.

Ievads

Hronisko sāpju plašā izplatība Eiropā un citur pasaulē liecina par to globālo nozīmi un ietekmi uz veselības aprūpes sistēmu, kā arī tās noslogojumu: hroniskas/rekurentas sāpes (ilgākas par 3 mēnešiem) sagādā ciešanas katram 5. pieaugušajam Eiropas iedzīvotājam (no „PaininEurope”, 2003), 40% no viņiem tiek traucētas ikdienas aktivitātes. Tajā pašā laikā šie pētījumi parāda, ka 39% slimnieku sāpes netiek adekvāti ārstētas un puse no aptaujātiem pacientiem ir atzīmējusi, ka ārsts sāpes nenovērtē.

Neiropātiskās sāpes (NS) ir tipisks hronisku sāpju veids, kas rodas sakarā ar nervu šķiedru bojājumu vai disfunkciju perifērajā vai centrālajā nervu sistēmā. Tas ir multietioloģisks sindroms ar līdzīgām izpausmēm neatkarīgi no cēloņa primāru vai sekundāru nervu sistēmas slimību ietvaros. Sāpju aprūpē iesaistās primārās aprūpes ārsti un daudzi speciālisti, visbiežāk - sāpju terapeiti (algologi), neirologi, endokrinologi u.c.

NS ir ilgstošs, neciešams, mokošs un traucējošs stāvoklis : 67% pacientu sāpes ilgst vairāk par 1 gadu, 79% sāpes ir vidējas vai stipras intensitātes, gandrīz visi (93%) pacienti spiesti pastāvīgi lietot medikamentus. 71% pacientu apmeklē ārstu vismaz reizi mēnesī un 43% slimnieku ir ierobežotas darba spējas. Tātad NS ir sāpju veids, kas būtiski ietekmē pacienta dzīves kvalitāti un var padarīt viņu pilnīgi darba nespējīgu. Bieži NS ir arī grūti ārstējams stāvoklis, jo tām raksturīgi daudzi komorbīdi sindromi un stāvokļi, kas ievērojami pasliktina pacientu veselības stāvokli, īpaši neefektīvas terapijas gadījumā.

Nav absolūti precīzu datu par NS izplatību populācijā, tomēr atsevišķu pētījumu rezultāti no dažādām valstīm ir pieejami. Tā, piemēram, 1998.gadā veiktie aprēķini parādīja, ka Eiropā ir 1 miljons NS pacientu, Apvienotajā Karalistē to skaits lēsts kā 1% no populācijas, dati no ASV uzrāda 0,5% - 1,5% populācijas. Perifēras NS atzīmē 11% perifērās diabētiskās neiropātijas slimnieku. Latvijā līdz šim epidemioloģiski pētījumi nav veikti.

Ārstēšanas izmaksas pacientiem ar NS sindromiem ir 3 reizes lielākas nekā neiroloģisko slimību pacientu grupā bez tām (pēc *Protocare Sciences Managed Care Database*, ASV, 2000). Tāpēc jo aktuālāka ir racionāla un izmaksu efektīva pieeja NS sindromu farmakoterapijā.

Neiropātisko sāpju racionālas farmakoterapijas rekomendācijas veidotas no 2 atsevišķām daļām:

- A daļa atspoguļo jaunākās zinātniski un klīniski apstiprinātās tendences šo hronisko sāpju farmakoterapijā,
- B daļa saista šīs tendences ar farmakoekonomiskajiem aprēķiniem un zāļu kompensācijas budžetu.

A daļa. Neiropātisko sāpju farmakoterapijas pamatprincipi

1. Rekomendāciju izstrādāšanas mērķis

Rekomendāciju izstrādāšanas mērķis ir sekmēt izmaksu efektīvu zāļu izrakstīšanu esošā finansējuma apstākļos neiropātisko sāpju pacientiem, izdarot optimālo zāļu izvēli, lai uzlabotu kopējo zāļu izrakstīšanas kvalitāti un samazinātu neracionālu zāļu lietošanu. Autori cer, ka rekomendāciju ievērošana reāli praksē veicinās multietioģiskā un patoģenētiski daudzveidīgā NS sindroma agrīnu, precīzu diagnostiku un kompleksu ārstēšanu, vadoties no biopsihosociālā aprūpes modeļa, ko vienotas komandas sadarbības veidā realizē primārās aprūpes ārsti un speciālisti, un kurā svarīga vieta ir adekvātai farmakoterapijai. Efektīvu zāļu ambulatora pieejamība un nepārtrauktas lietošanas nodrošināšana ir viens no būtiskākajiem priekšnosacījumiem NS aprūpes kvalitātes garantēšanai kopumā un ārstēšanas rezultātu sasniegšanai.

2. Rekomendāciju izstrādāšanas metodoloģija

Rekomendācijas izstrādātas, pamatojoties uz:

- Eiropas Neirologu Savienību Federācijas neiropātisko sāpju novērtēšanas vadlīnijām (2004),
- Neatkarīgo ekspertu saskaņas konferences izstrādātajām ASV NGC vadlīnijām „Sasniegumi neiropātisko sāpju jomā : mehānismi un ārstēšanas vadlīnijas” (2003),
- Internacionālās Neiropātisko sāpju Koalīcijas programmu „Neiropātisko sāpju terapijas virziena maiņa” (2002),
- *ISCI* Veselības aprūpes vadlīnijām „Hronisko sāpju novērtēšana un terapija” (2005),
- Eiropas Neirologu Savienību Federācijas neiropātisko sāpju ārstēšanas vadlīnijām (2006),
- ASV „Saskaņas vadlīnijas : diabētiskās perifērās neiropātijas novērtēšana, diagnoze un terapija” (2006),
- pierādījumiem balstītas medicīnas principiem.

3. Diagnostiskie kritēriji

Neskatoties uz sāpju un sensoro sajūtu subjektīvo dabu, ir izstrādātas standartizētas to mērīšanas un novērtēšanas metodes, kas balstās uz :

1. indivīda selektīvu sajūtu pašanalīzi, pašnovērtējumu ar noteiktu gradācijas vai aprakstošas sistēmas palīdzību un informācijas sniegšanu par šo pašnovērtējumu,
2. iespējamo to kvantitatīvu sensoro subjektīvo sajūtu objektīvo mērīšanu un novērtēšanu atkarībā no dozētas jeb izmērāmas ārēja stimula intensitātes.

Neiropātisko sāpju diagnozi apstiprina :

- **Medicīniskā slimības anamnēze**

NS ir biežs un būtisks funkcionālo traucējumu un darba spēju ierobežojuma cēlonis daudzu neiroloģisko slimību gadījumos. To cēloņu klasificēšanai visbiežāk lieto iedalījumu: perifērās un centrālās neiropātiskās sāpes.

Perifēro NS atzīti cēloņi ir: karpālā kanāla sindroms un citas kompresijas neiropatijas, diabētiskā neiropatija, radikulopātijas, pēcherpētiskā neiralģija, kompleksais reģionālais sāpju sindroms, trigemināla neiralģija, fantoma sāpes, akūtas un hroniskas iekaisīgās demielinizējošās poliradikuloneiropatijas, alkohola un deficīta ģenēzes neiropatijas, paraneoplastiskās, neuroboreliozes, ar HIV infekciju saistītas neiropatijas, jatroģēnas un pēctraumatiskas neiropatijas (pēcmastektomijas, torakotomijas), pēcradiācijas pleksopātijas.

Centrālo NS veidi ir: pēcinsulta sāpes, sāpes pēc spināla traumatiska bojājuma, siringomielijs, spinālā kanāla stenozes izsaukta kompresijas mielopātija, pēcišēmiska un pēcradiācijas mielopātija, multiplās sklerozes izsauktas sāpes.

- **Neiropatisko sāpju pozitīvie un negatīvie sensorie simptomi**

Subjektīvie pozitīvie sensorie simptomi:

- spontānas sāpes – šaujošas, durošas, smeldzošas, velkošas, asas, trulas, pulsējošas, dedzinošas u.c., stipras, mērenas, vājas, lokalizētas noteiktā neuroanatomiskā zonā, pēkšņas, akūtas, hroniskas, progresējošas, mainīgas, paroksizmālas, lēkmjveidīgas vai pastāvīgas, ilgstošas u.c.,
- parestēzijas - anomālas neesoša kairinājuma sajūtas (tirpšanas, kņudēšanas u.c.),
- dizestēzijas – nepatīkamas, pat neciešamas anomālas neesoša kairinājuma sajūtas,
- provocētie simptomi jeb vienkāršie sensorie testi : allodīnija (parasta, nesāpīga kairinātāja izsauktas sāpes, parestēzijas vai dizestēzijas), hiperalgēzija (pastiprināta sāpju sajūta, dizestēzijas uz sāpīgu kairinātāju), hiperpātija (aizkavēta, eksplozīva atbilde uz sāpīgu, nepatīkamu kairinātāju).

Subjektīvās negatīvās sensorās sajūtas:

- notirpuma sajūta un pazeminātas jušanas sajūta,
 - jušanas kvalitātes traucējumi vai zudums.
- **Neiroloģiskā (motorā, somatosensorā un autonomā) un citu sistēmu klīniskā izmeklēšana** – sensorā izmeklēšana jeb dažādu jušanas veidu (taktīlā, temperatūras, sāpju, vibrācijas) pārbaude un to traucējumu tipa precizēšana ir svarīgākā sastāvdaļa, taču tie pilnībā var nekorelēt ar NS esamību un intensitāti (piemēram, var būt *anaesthesia dolorosa* jeb izteiktas sāpes nejutīgā ādas zonā spinālā šķērsbojājuma un citos gadījumos).
 - **Kvantitatīvā sensorā testēšana (KST)** - metodes, kuras analizē percepciju jeb sensoro sajūtu, t.sk. sāpju uztveri atkarībā no dozētas jeb izmērāmas ārēja stimula intensitātes. Sāpju vai citas sajūtas sliekšnis tiek noteikts, kāpinot un mazinot pielietotā ārējā kairinātāja (taktīlie filamentu, adatas ar mainīgu atsvaru sistēmu, elektroniskie vibrometri, termotestu sistēmas) intensitāti.
 - **Neuroelektrofizioloģiskie izmeklējumi** – neirometrija (automatizēta selektīva sensoro nervu šķiedru, t.sk. smalko, sāpju uztveres novērtēšana), neurogrāfija jeb rupjo nerva šķiedru vadīšanas izmeklēšana, somatosensorie izsauktie potenciāli u.c.
 - **Citi laboratoriskie un instrumentālie papildizmeklējumi** – laboratoriskās analīzes, funkcionālā magnētiskā rezonanse (MR), ādas vai nerva biopsija u.c. pēc noteiktām klīniskām indikācijām.

Praksē svarīga ir sāpju klīniskā objektivizācija un novērtēšana, šim nolūkam izmantojot **sāpju intensitātes un kvalitātes novērtēšanas skalas un metodes** :

- vienkāršās viendimensijas sāpju intensitātes novērtēšanas skalas – vizuālo analoģu skala (VAS), numeriskā analoģu (reitinga) skala (NRS), verbālā sāpju intensitātes (reitinga) skala (VRS): indivīds uz skalas atzīmē sāpju intensitāti

atbilstoši savām izjūtām, kur skalas sākuma punkts atbilst stāvoklim, kad sāpju nav nemaz, beigu punkts – maksimāli stiprām sāpēm, visstiprākajām, kādas vien var iedomāties,

- multidimensionālās un diagnostiskās sāpju kvalitatīvās novērtēšanas skalas - MakGila sāpju aptaujas anketa (*McGill Pain Questionnaire*), īsā sāpju aptaujas anketa (*Brief Pain Inventory*), neiropatisko sāpju novērtēšanas skala, 4 jautājumu neiropatisko sāpju aptaujas anketa (*DN4*) u.c., kas ir aprakstošas un ļauj novērtēt daudzas sāpju dimensijas un intensitāti, kā arī to ietekmi uz aktivitāti un funkcionālām spējām, vairākas no tām paredzētas neiropatisko sāpju atšķiršanai no nociceptīvām sāpēm un to raksturošanai.

Atsevišķiem tipiskiem NS sindromiem ir izstrādāti specifiski un precīzi klīniskie diagnostiskie kritēriji:

Trigemināla neiralģija (TN) – vienpusēju, asu, paroksizmaļu sāpju slimība trīs zaru nerva zaru inervācijas zonā :

- paroksizmas, epizodiskas, īslaicīgas (<2 min) sāpes, kas lokalizējas viena vai vairāku nerva zaru zonās,
- ir vismaz viena no sekojošām sāpju pazīmēm :
 - izteiktas, asas, virspusējas, durstīgas (šaujošas, elektriskās strāvas sitienam līdzīgas),
 - sāpes ar izstarpējumu noteiktā zonā provocē iedarbība (pieskaršanās, ēšana, runāšana, mazgāšanās, vējš) noteiktos triggerpunktos,
- individuālam pacientam lēkmes ir stereotipas,
- nav klīniski izteikts neiroloģisks deficīta sindroms, nav objektīvu klīniski izteiktu nerva bojājuma pazīmju (nav jušanas traucējumu sāpju zonā),
- nav citu sāpju cēloņu.

Pēcherpētiskā neiralģija (PHN) – sāpes, kas turpinās vai atjaunojas 3 un vairāk mēnešu laikā pēc *Herpes zoster* sākuma:

- sāpes lokalizējas nerva vai tā zaru inervācijas zonā,
- iepriekšēja herpētisko izsitumu lokalizācija tajā pašā nerva zonā,
- sāpes var būt bijušas mazāk kā 7 dienas pirms izsitumu parādīšanās,
- sāpes pieturas vismaz 3 mēnešus pēc izsitumu izzušanas.

Perifērā sāpošā neiropatija (PN) var izpausties kā polineiropatija sakarā ar ģeneralizētu perifēro nervu patoģenētiski viendabīgu smalko Aδ un C šķiedru bojājumu, kuru izsauc daudzi metaboli traucējumi (t.sk. cukura diabēts), deficīta stāvokļi, alkoholisms, toksiskas iedarbība (t.sk. ķīmijterapijas līdzekļi, staru terapija), infekcijas, paraneoplastiski procesi u.c., vai arī kā mononeiropatija viena vai vairāku atsevišķu nervu fokāla bojājuma rezultātā (kompresija, išēmija, trauma, onkoloģiskas slimības u.c.):

- pastāvīgas vai mainīgas dedzinošas, smeldošas, durstošas virspusējas vai dziļas sāpes, biežāk distāli locekļos vai arī proksimāli, reizēm asas, šaujošas, paroksizmas. Fokālu neiropatiju gadījumā sāpes lokalizējas skartā nerva inervācijas zonā,
- pavadošas dizestēzijas, parestēzijas, allodīnija, hiperpatija, hiperalgēzija,
- jušanas traucējumi polineirītiska, mononeirītiska, saknīšu tipa, parasti sāpju, taktīlās un temperatūras sajūtas zudums vai pazemināšanās,
- reizēm vienlaicīga motoro, bieži simpātisko šķiedru bojājuma pazīmes

- locekļos (vazomotoras, sekretoras, trofiskas un ādas krāsas izmaiņas),
- apstiprinoši elektrofizioloģisko (neirometrija, neurogrāfija) vai kvantitatīvās sensorās testēšanas izmeklējumu dati,
- laboratorisko izmeklējumu dati, kas apstiprina izsaucošo pamatslimību (cukura diabēts u.c.).

Kompleksais reģionālais sāpju sindroms (KRSS)- neiralģiskā amiotrofija, reflektorā simpātiskā distrofija, kauzalģija - saistās ar simpātisko nervu šķiedru disfunkciju, kas attīstās pēc traumatiska vai cita bojājuma, sāpju sindroms bieži ir neatbilstošsniecīgajam traumas smagumam:

- sāpes ir stipras, pastāvīgas, dedzinošas un/vai dziļas, smeldzošas, lokalizētas vienā vai vairākās ekstremitātēs, tās pavada izteikta taktīlā allodīnija, hiperalgēzija, periodiski skartajā reģionā var būt arī asas dūrienveida sāpes un paroksizmālas dizestēzijas. Sāpīgajā reģionā var attīstīties muskuļu spazmatiska reakcija, kā arī savilkto muskuļu mezgliņi un triggerpunkti – miofasciāls sāpju sindroms,
- ādas izmaiņas – tā kļūst plāna, sausa, lobās, izmainās matu, nagu trofika, var veidoties izsitumi, čūlas, pūslīši. Izteiktas reģionālas vazomotoras izmaiņas – āda kļūst vēsa vai silta, ekstremitātes salst vai svilst, iespējama pastiprināta svīšana. Ādas krāsas izmaiņas- no viegli līdz izteikti sarkanām un zilganām ekstremitātēm, ko provocē temperatūras izmaiņas (īpaši aukstums). Pazīmes ir variablas, ne visiem pacientiem krasi izteiktas,
- pietūkums – no irdenas līdz indurātīvai edēmai, parasti lokalizējas samērā difūzi sāpošajā reģionā, taču šīs izpausmes var nebūt pastāvīgas, bet tikai kādā no slimības etapiem,
- kustību traucējumi – tos ievērojamā mērā ietekmē sāpes, arī reflektorā muskuļu kontrakcija. Īpaši grūts ir kustību sākums, kas imitē locītavu stīvumu. Kustību ierobežojums izsauc muskuļu izdilumu (difūzu atrofiju). Pēkšņie muskuļu spazmi arī ievērojami ietekmē kustību aktivitāti,
- izplatība – sākotnēji sindroms ir lokalizēts vienā ekstremitātē, taču tam ir tendence izplatīties uz otru pusi un citiem reģioniem,
- kaulu izmaiņas – radioloģiskā, scintigrāfiskā vai duālās enerģijas rentgena absorbcimetrijas (DEXA) izmeklēšanā pierādītas osteoporozes pazīmes lokāli vai ģeneralizēti,
- ilgums – vieglākos gadījumos var ilgt nedēļas, vairumā gadījumu sāpes turpinās gadiem, reizēm nenoteiktu periodu. Remisijas periodi var ilgt nedēļas, mēnešus un gadus.

Fantoma sāpes – sāpes, ko izjūt amputētā (neesošā) ekstremitātē vai tās daļā:

- parasti spazmatiskas, krampjveida, dedzinošas, smeldzošas, reizēm pastiprinās līdz neciešamām,
- pastāvīgas, mēdz būt intermitējoši paasinājumi,
- parasti sākas uzreiz pēc amputācijas, reizēm pēc mēnešiem vai pat gadiem,
- gandrīz vienmēr ir zaudētā locekļa klātesamības sajūta,
- pastiprina stress, sistēmiskas slimības, amputācijas stumbra lokālas izmaiņas.

Centrālas pēcinsulta un citas talamiskas sāpes:

- vienpusējas sāpes un dizestēzijas hemitipa jušanas traucējumu zonā talamisko un talamokortikālo struktūru bojājumu gadījumā, saistītas ar sāpju,

- temperatūras un/vai taktīlās sajūtas traucējumiem,
- viens vai abi no sekojošiem kritērijiem :
 - akūts vaskulārs smadzeņu bojājums (insults) vai cits lokalizēts smadzeņu bojājums (audzējs, cista, pēcoperatīvas izmaiņas u.c.) anamnēzē,
 - datortomogrāfijas (DT) vai magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējumos uzrāda smadzeņu bojājumu atbilstošajā talamiskajā rajonā,
- sāpes un dizestēzija attīstījušās 6 mēnešu laikā pēc notikuma,
- nav citu sāpju cēloņu (piemēram, trīszaru nerva bojājuma).

Centrālas spinālas sāpes – dedzinošas vai šaujošas, dziļas vai virspusējas sāpes, parestēzijas, dizestēzijas vadu tipa jušanas traucējumu zonā saistībā ar muguras smadzeņu struktūru – spinotalāmisko ceļu un muguras smadzeņu mugurējo ragu bojājumu (traumatiska bojājuma sekas, multiplā skleroze, spondilogēna vai vaskulāra mielopātija u.c.):

- sāpes lokalizējas kaudāli uz leju no bojātā segmenta līmeņa uz rumpja un ekstremitātēm abpusēji vai vienpusēji, pilnīgi vai daļēji vadu tipa jušanas traucējumu neuroanatomiskajā zonā, saistītas ar sāpju, temperatūras un/vai taktīlās sajūtas traucējumiem
- akūts vai pakāpenisks muguras smadzeņu bojājums anamnēzē,
- datortomogrāfijas (DT) vai magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējumos uzrāda muguras smadzeņu bojājumu atbilstošā rajonā,
- sāpes, parestēzijas un dizestēzijas attīstījušās tūlīt pēc bojājuma vai tuvāko nedēļu-mēnešu laikā,
- sāpēm ir variabls, bet tipisks neiropātisks raksturs, raksturīga allodīnija un hiperalgēzija, sāpes provocē negaidīti stimuli (gaisma, skaņa u.c.), viscerālo orgānu aktivitāte (piemēram, mikcija), emocionāla spriedze, trauksme,
- ir objektīvi muguras smadzeņu bojājuma simptomi (jušanas traucējumi, motorie simptomi, parēzes).

Siringomielija un siringobulbija – dedzinošas vai smeldzošas sāpes, biežāk ekstremitātē saistībā ar tubulāru dobumu izsauktu muguras smadzeņu un/vai smadzeņu stumbra bojājumu:

- sāpes parasti ir vienpusējas, bojājuma lokalizācijai atbilstošā segmentā, biežāk plecā, rokā, krūšu kurvī, reizēm arī kājā un sejā,
- datortomogrāfijas (DT) vai magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējumos uzrāda muguras smadzeņu un/vai smadzeņu stumbra bojājumu atbilstošā rajonā,
- raksturīga muskuļu atrofija atbilstošā segmentālo muskuļu grupā, izteikti temperatūras un sāpju sajūtas traucējumi, perifēras parēzes un muskuloskeletālās sistēmas attīstības traucējumi (skolioze, kifoze u.c.).

4. Terapijas mērķis

Mūsdienīga neiropātisko sāpju ārstēšanas stratēģija paredz vienlaicīgu iedarbību trīs līmeņos :

- sāpju cēloņa ārstēšana vai modificēšana – etioloģiska terapija, taču daudreiz NS izsaucošais cēlonis vairs nav ietekmējams,
- sensoro simptomu un to mehānismu ārstēšana – panākt daļēju vai pilnīgu analgēziju ar farmakoloģiskām un nefarmakoloģiskām metodēm,

3. pavadošo simptomu korekcija – piemērota papildus terapija sekundāro simptomu ietekmēšanai.

Neiropātisko sāpju medikamentozās terapijas uzdevumi ir :

- mazināt neirogēno iekaisumu,
- mazināt sāpju vadīšanu, bloķējot receptorus un neurotransmiterus (mediatorus),
- mazināt ektopisko impulsu rašanos, bloķējot jonu kanālus,
- mazināt simpātiskās nervu sistēmas aktivitāti,
- veicināt centrālos bremzēšanas mehānismus un antinociceptīvo sistēmu iesaistīšanos.

5. Ambulatorajā ārstēšanā lietojamo medikamentu izvēle

NS patoģenētiskajai un simptomātiskajai medikamentozajai terapijai mērķuzdevumu sasniegšanai kā pamatpreparāti tiek izmantoti tricikliskie antidepresanti (TCA), pretepileptiskie līdzekļi (PEL) un opioīdie analģētiķi. Citu grupu medikamenti, t.sk. tradicionālie pretsāpju līdzekļi neuzrāda pietiekošu efektivitāti, to lietošana jāapsver individuāli, ja veiktā NS terapija nedod pietiekošu efektu.

Pirmās izvēles līdzekļi– to efektivitāte atzīta multiplos randomizētos kontrolētos pētījumos. Katru no tiem var lietot terapijas uzsākšanai, lielāka piesardzība nepieciešama, lietojot opioīdos analģētiķus un tricikliskos antidepresantus.

- **Karbamazepīns** (ATC kods N03AF01) (KBZ) – pretepilepsijas līdzeklis (PEL) jeb antikonvulsants, nozīmējams kā pirmās izvēles līdzeklis pacientiem ar trīszaru nerva neiralģiju. Ar to var uzsākt terapiju arī citos neiralģisku, paroksismālu, šaujošu sāpju gadījumos (KRSS, fantoma sāpes, PN, centrālas neiropātiskas sāpes). Karbamazepīnu var pievienot terapijai, ja citi zāļu līdzekļi izrādījušies neefektīvi, ja ir kardiovaskulārie riska faktori vai kontrindikācijas triciklisko antidepresantu (TCA) lietošanai. Terapiju uzsāk ar 100 mg 2 reizes dienā, devu titrējot un palielinot par 100 mg ik pēc 3-7 dienām, vērtējot klīnisko efektu un blaknes. Maksimālā deva – 1200 mg, vidējā 400-800 mg diennaktī. Pēc efekta sasniegšanas var pāriet uz retardētajām zāļu formām. Kad panākta sāpju kontrole, efektīvo devu turpina 6-8 nedēļas, pēc tam to pakāpeniski var samazināt līdz minimālai efektīvajai uzturošajai un atcelt pavisam, ja sasniegta klīniska remisija.
- **Gabapentīns** (N03AX12) – PEL, pirmās izvēles līdzeklis pacientiem ar šaujošām, paroksismālām sāpēm (PHN, PN, KRSS, centrālas spinālas un pēcinsulta sāpes, TN), pacientiem ar kardiovaskulāru slimību risku un neefektīvas terapijas gadījumā ar TCA un citiem PEL. Terapiju uzsāk ar 100-300 mg vakarā, tad 100-300 mg 3 reizes dienā, pēc tam titrē pa 300 mg, palielinot devu ik pēc 3-7 dienām. Maksimāli pieļaujamā deva- 3600 mg (1200 mg 3 reizes dienā). Titrēšana parasti ilgst 3-8 nedēļas. Pēc klīniskā efekta sasniegšanas maksimālo efektīvo un klīniski panesamo devu turpina vismaz 1-2 nedēļas, tad var pakāpeniski (100-300 mg nedēļā) sākt devas samazināšanu. Ja, devu samazinot, sāpes atjaunojas, jāatgriežas pie iepriekšējās, bieži maksimālā efektīvā deva jāturpina mēnešiem ilgi.
- **Pregabalīns** (N03AX16) –jaunākais PEL, kura efektivitāte kā pirmās izvēles līdzeklim pierādīta perifēro neiropātisko sāpju gadījumos diabētiskās neiropātijas, pēctraumatiskas un pēcherpētiskās neiralģijas pacientiem, kā arī citu PEL, TCA un opioīdu nepanesamības gadījumos. Klīniski nozīmīga ir tā iedarbība uz slimību pavadošajiem stāvokļiem – miega traucējumiem, depresiju u.c. Sākotnējā deva 75

mg 2 reizes dienā, titrējot pa 75 mg ik pēc 3-7 dienām līdz klīniskā efekta sasniegšanai, maksimālajai devai 600 mg dienā (300 mg divas reizes dienā) vai blakņu parādīšanās. Terapijas ilgums ar klīniski efektīvu devu- 6-8 nedēļas, atcelšana pakāpeniska par 75 mg ik pēc 3-7 dienām. Sāpēm atjaunojoties, iesaka atgriezties pie iepriekšējās devas.

- **Tricikliskie antidepresanti (TCA)- Amitriptilīns (N06AA09), Klomipramīns (N06AA04), Nortriptilīns (N06AA10)** - pirmās izvēles līdzekļi praktiski visu veidu NS pacientiem (izņemot TN, mazāk efektīvs spinālo NS pacientiem), īpaši ar pastāvīgām, dedzinošām sāpēm, izteiktiem slimību pavadošiem traucējumiem un bez kardiovaskulāriem (2.-3. pakāpes sirds vadīšanas traucējumi, aritmija) un citiem riska faktoriem, kā arī neefektīvas terapijas gadījumā ar PEL un opioīdiem. Sākuma deva 10 mg 1 reizi dienā (vakarā), titrē pa 10-25 mg ik pēc 3-7 dienām. Maksimālās pretsāpju devas 100-150 mg diennaktī, taču blakņu risks pieaug, palielinot devas. Vidējās efektīvās pretsāpju devas ir 50-100 mg diennaktī, to sadalot 3 reizēs. TCA analgētiskais efekts iestājas neatkarīgi no antidepresīvā, un tiek sasniegts ātrāk un ar mazākām devām. Terapijas ilgumu nosaka klīniskā efektivitāte, devas pakāpeniska samazināšana (10-25 mg nedēļā) uzsākama vidēji pēc 3-6 mēnešus ilgas efektīvas terapijas. Nozīmējot TCA, visiem pacientiem ieteicams kontrolēt glikēmijas līmeni vienu-divas reizes gadā, ja nav citu norādījumu.

Otrās izvēles līdzekļi tiek nozīmēti, ja pirmās rindas līdzekļi un to kombinācijas nedod pietiekošu klīnisku efektu sāpju mazināšanai:

- **Tramadols (N02AX02)** – pieder pie vājajiem opioīdiem, sintētisks centrālas dabas analgētiķis, piemērots pacientiem ar somatiskiem riska faktoriem un kontraindikācijām TCA, PEL lietošanai, bez atkarību attīstības riska. Indicēts arī pacientiem neefektīvas terapijas gadījumā ar TCA un PEL vai to kombinācijām. Nozīmē pacientiem ar stiprām un vidēji izteiktām sāpēm. Sakarā ar tā duālo darbību un arī antidepresīvo efektu nozīmējams arī pacientiem ar slimību pavadošiem afektīviem traucējumiem. Pirms to nozīmēšanas ļoti uzmanīgi jānovērtē opioīdu atkarības veidošanās risks, kam pakļauti pacienti ar substanču atkarību un medikamentu ļaunprātīgu lietošanu jau agrāk, patvaļīgu medikamentu, īpaši psihotropo, devas palielināšanu bez saskaņošanas ar ārstu, līdzestības trūkums sāpju terapijā iepriekš, citu nemedikamentozu terapijas pasākumu ignorēšana, sociāla riska un psiholoģiski nestabili pacienti, nespējīgi novērtēt terapijas efektus un riskus, hroniski alkoholiķi. Hronisko NS ārstēšanai iesakāms lietot retardētās formas, izvairoties no ātras iedarbības parenterālās lietošanas, kas rada lielāku atkarību veidošanās risku. Sākuma deva 50 mg 2 reizes dienā, tālāka devas palielināšana pa 50 mg nedēļā. Maksimālā terapeitiskā deva – 400 mg.
- **Okskarbazepīns (N03AF02)(OXZ)** – PEL, kā karbamazepīna ketoderivāts iesakāms refraktāru neiralģisku sāpju ārstēšanai, kā arī karbamazepīna blakņu gadījumā TN pacientiem un citu PEL neefektīvas terapijas gadījumos. Sākotnējā deva 150-300 mg vakarā, devu piemēro pa 150 mg pārdienās vai 600 mg nedēļā, maksimālā deva 2400 mg diennaktī 2 reizēs, vidējā terapeitiskā 600-1800 mg. Ja ar okskarbazepīnu nomaina KBZ, tad aizvieto 200 mg vecā preparāta ar 300 mg jaunā, veicot pāreju katru 3.dienu, līdz visa deva ir aizvietota pilnībā.
- **Lamotrigīns (N03AX09)** – ieteikts kā papildus izvēles līdzeklis pacientiem ar TN, atsevišķām PN (HIV/AIDS, diabētiskā), centrālām pēcinsulta sāpēm. Pieder pie PEL līdzekļu grupas, iedarbojas uz presinaptiskajiem nātrija jonu kanāliem, bloķējot neurotransmiteru atbrīvošanos. Lai izvairītos no blaknēm (īpaši ādas

reakcijām), iesaka ļoti pakāpenisku preparāta titrēšanu, uzsākot ar 25 mg dienā un palielinot devu par 25 mg ik pēc nedēļas. Analgētiskais efekts parasti iestājas no vidējām devām 200-400 mg/dn.

Citi antidepresanti

- **Duloksetīns** (N06AX21) - jauns duālas darbības serotonīna un noradrenalīna atpakaļuzsūkšanās inhibitori, ko nozīmē diabētiskās perifērās neiropatijas pacientiem ar sirds ritma vai sirds vadīšanas traucējumiem. Lieto 60-120 mg/dn 2 reizēs.
- **Venlafaksīns** (N06AX16) – serotonīna-noradrenalīna atpakaļuzsūkšanās inhibitori, ko lieto 150-225 mg/dn NS ārstēšanai pacientiem ar diabētisko perifēro neiropatiju, pēctraumatiskiem NS sindromiem. Tam ir mazāk kontrindikāciju un blakņu salīdzinājumā ar tradicionālajiem TCA, tāpēc ieteikts pacientiem ar kardiovaskulārajiem riska faktoriem.

Citi opioīdie analgētiķi

- **Oksikodons** (N02AA05), **Dihidrokodeīns** (N02AA08)– opioīdi, tiek nozīmēti pacientiem ar refraktārām NS pēcherpētiskās neiralģijas, perifēro neiropatiju, KRSS, muguras smadzeņu šķērsbojājuma gadījumā, kad citi līdzekļi (TCA, PEL, tramadols) un to kombinācijas izrādījušās neefektīvas. Oksikodonam ieteikts lietot prolongētas formas, sākot ar 10 mg 2 reizes dienā. Devu palielina par 10 mg nedēļā līdz klīniskā efekta sasniegšanai vai blakņu attīstībai, maksimāli līdz 80 mg diennaktī. Dihidrokodeīna devas 60-180 mg diennaktī.

Citi līdzekļi

- **Baklofēns** (M03BX01) – gamma-aminosviestskābes receptoru sintētisks analogs, kura galvenās indikācijas ir stāvokļi ar muskuļu tonusa paaugstināšanos. Vienlaikus ir pierādījumi par tā pretspāju efektu asu, paroksismālu, šaujošu spāju gadījumos, ne tikai spāīgu krampju un spasticitātes izsauktām spāpēm. Ieteicamā pretspāju deva 20-60 mg dienā, maksimāli līdz 100 mg diennaktī.

Neiropātisko spāju medikamentozas terapijas izvēles un taktikas principu kopsavikums :

1. individuāla medikamentu un devas izvēle atbilstoša spāju patoģenēzei – parasti sāk ar vienu 1. izvēles līdzekli (PEL vai TCA),
2. devu piemērošana, preparātu titrējot - sāk ar mazāko devu, to kāpina pēc 3-7 dienām, līdz panākts efekts vai rodas blaknes, nepārsniedzot maksimālās pieļaujamās devas,
3. regulāra zāļu lietošana precīzi norādītajā laikā,
4. preparāta nozīmēšana pacienta svaram atbilstošās devās,
5. pacienta informēšana par zāļu efektu un blakus parādībām,
6. atkārtota apskate ik pēc 1-2 nedēļām,
7. Ja viena mēneša laikā nav efekta no nozīmētā preparāta optimālās devās, rekomendējamie terapijas maiņas etapi ir sekojoši :
 - nozīmē citu preparātu no 1. izvēles līdzekļu grupas ar atšķirīgu darbības mehānismu (TCA vai PEL),
 - ja arī tad nav efekta, ieteicama pāreja uz 2. izvēles līdzekļu grupu,

- ja vēl nav efekta, apsver 1. un 2. izvēles grupas kombinācijas, vai pievieno citu grupu pretsāpju līdzekļus – opioīdus, disociētos anestētiķus, centrālos miorelaksantus, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus u.c.
8. Vienmēr apsveramas kombinācijas ar citām nemedikamentozas ārstēšanas metodēm – blokādēm, fizikālo terapiju, psihoterapiju, operatīvu terapiju, kompleksu rehabilitāciju u.c.

6. Terapijas efektivitātes kontrole:

Sekmīgas ārstēšanas kritēriji :

- sāpju izzušana pavisam vai uz laiku,
- sāpju intensitātes samazināšanās (standarta pieņēmums par 50% vai 2-3 ballēm pēc VAS vai NRS),
- sāpju paasinājumu biežuma samazināšanās,
- pacienta aktivitātes un funkcionālo spēju uzlabošanās, invaliditātes novēršana,
- miega traucējumu un citu slimību pavadošo sindromu (depresijas, trauksmes u.c.) samazināšanās un izzušana,
- pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanās,
- hospitalizācijas, rehabilitācijas un sociālās palīdzības izdevumu samazināšanās.

Kritēriji, kas norāda uz terapijas korekcijas nepieciešamību:

- nav klīniskā efekta (sāpju mazināšanās, dzīves kvalitātes un funkcionālo spēju uzlabošanās) no nozīmētā preparāta 4 nedēļu laikā optimālās devās,
- nav klīniskā efekta no medikamentu kombinācijām,
- sāpju lēkmes jeb paasinājumi, kas prasa papildus medikamentu lietošanu paralēli bāzes jeb pamata nozīmētajai terapijai,
- sāpju pastiprināšanās vai to rakstura izmaiņas, kas pasliktina pacienta pašsajūtu,
- slimību pavadošo komorbīdu simptomu attīstība vai pastiprināšanās – miega traucējumi, trauksme, nomākums, depresija, darba spēju pazemināšanās,
- medikamentu blakņu un nepanesības pazīmju parādīšanās, t.sk., ietekme uz uzvedību, kognitīvajām spējām, apziņu.

Kritēriji, kas norāda uz nepieciešamību pārtraukt terapiju:

- stabila terapeitiska efekta sasniegšana (pakāpeniska un lēna medikamentu atcelšana),
- būtiskas sirds-asinsvadu sistēmas, aknu vai nieru blaknes un citas komplikācijas,
- pacienta līdzestības trūkums – neregulāra medikamentu lietošana, nespēja kontrolēt un novērtēt to efektus un blaknes,
- alkoholisms un medikamentu pārmērīga nekontrolēta un nesankcionēta lietošana (jāuzsāk sadarbība ar narkologu un citiem garīgās veselības speciālistiem).

Literatūra :

1. www.painineurope.com
2. EFIC's Declaration on Chronic Pain as Major Healthcare Problem, a Disease in its Own Right. Europe Against Pain; 2001. www.efic.org
3. Merskey H, Bogdjak N. (eds.) Classification of chronic pain, 2nd. Seattle : IASP Press, 1994: 209-214.
4. McDermoth AM, Toelle TR, Rowbotham DJ et al. The burden of neuropathic pain : results from cross-sectional survey. *European J of Pain*, 2006, 10 : 127-135.
5. Cruccu G, Anand A, Attal N et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *European J of Pain*, 2004, 11 : 153-162.
6. Jensen TS. An improved understanding of neuropathic pain. *European J of Pain*, 2002, 6 (suppl.B) : 3-11.
7. Berger A, Dukes EM, Oster G Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *The Journal of Pain*, Vol 5, No3, 2004 : 143-149
8. Bennett GJ. Neuropathic pain: new insights, new interventions. *Hosp Pract*. 1998; 33:95-114
9. Changing the course of neuropathic pain management : ICNeP Programm. The ICNeP Consultants Forum, Barcelona, Spain : 2002
10. ISCI Health Care Guidelines: Assessment and management of chronic pain. First edition : 2005; www.isci.org
11. ISCI Health Care Guidelines: Assessment and management of acute pain. Fourth edition : 2004; www.isci.org
12. International classification of headaches. International Headache Society, 2003
13. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain : diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. (NGC Guidelines developed by Independent Expert Panel). *Arch Neurol* , 2003 ; 11 : 1524-1534
14. Clinical practice guideline (second edition) for the diagnosis, treatment and management of reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome (RSD/CRPS). NGC Guidelines developed by Milford CT : Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association : 2002.
15. Turk DC Clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for patients with chronic pain. *The Clinical Journal of Pain*, 2002; 18 : 355-365
16. Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain*, 2005, 113: 251-254
17. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment : An evidence based proposal. *Pain*, 2005, 118 : 289-305.
18. Handbook of Pain Management. Ed. Melzack R and Wall PD. *Churchill Livingstone*, 2003.
19. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain : an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain*, 1999, 83: 389-400
20. Carrazana E, Mikoshiba I. Rationale and evidence for use of Oxcarbazepine in neuropathic pain. *J of Pain and Symptom Management*, 2003, vol.25 (55) : S31-35.

21. Backonja MM, Serra J. Pharmacologic management part 1 : Better-studied neuropathic pain diseases. *Pain medicine*, 2004, vol 5 : S28-S47.
22. MIMS Handbook of Pain Management / *NAPP* : 2002
23. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European J of Neurol*, 2006, 13 : 1153-1169.
24. Consensus guidelines : assesment, diagnosis, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc.*, 2006, 81 (4, suppl) : S3-32
25. Hsiupei C, Lamer R, Kenneth AM et al. Contemporary management of neuropathic pain for primary care physician. *Mayo Clin Proc.*, 2004, 79 (12) : 1533-1545

B daļa. Neiropātisko sāpju farmakoterapijas kompensācijas noteikumi zāļu iegādes kompensācijas sistēmas ietvaros

No 2007. gada 1. janvāra neiropātisko sāpju terapija tiek kompensēta šādām diagnozēm

Diagnozes kods	Diagnoze	Kompensācijas apjoms %
4. Asinsrites slimības		
I69.0- I69.4, I69.8	Cerebrovaskulāru slimību sekas (pacienti ar neiropātisko sāpju sindromu)	75
8. Endokrīnās, uztures un vielmaiņas slimības		
E10.4	Insulīnkarīgs cukura diabēts ar neiroloģiskām komplikācijām	100
E11.4	Insulīnneatkarīgs cukura diabēts ar neiroloģiskām komplikācijām	100
10.2. Vīrusinfekcijas ar ādas un gļotādas bojājumiem		
B02.2	Pēcherpētiskā neiralģija (jostas roze ar citu nervu sistēmas daļu iesaisti)	75
14.9. Nervu, nervu sakniņu un pinumu patoloģija		
G50.0, G50.1, G50.8, G50.9	Trīszaru nerva patoloģija	75
G54.0, G54.1, G54.5, G54.6	Nervu sakniņu un pinumu patoloģija	75
G56.4	Kauzalģija	75
14.10. Polineuropātijas un citas nervu sistēmas slimības		
G61.0, G61.1, G61.8, G61.9	Iekaisīga polineuropātija	75
G62.0, G62.2, G62.8	Cita veida neuropātijas	75
G63.0, G63.3, G63.5	Polineuropātijas citur klasificētu slimību dēļ	75
G95.0	Siringomieliņa un siringobulbija	75
18. Ievainojumi, saindēšanās un citas ārējas iedarbes sekas		
T91.3	Muguras smadzeņu bojājuma sekas	90
T92.4	Augšējās ekstremitātes nerva bojājuma sekas	90
T93.4	Apakšējās ekstremitātes nerva bojājuma sekas	90

Medikamenti, kas iekļauti kompensējamo zāļu sarakstā neiropātisko sāpju ārstēšanai

Zāļu vispārīgais nosaukums	Sākuma deva (mg)	Uzturošā deva (mg)	Maksimālā deva (mg)	Pacientu grupas, kam šī terapija ir pamatota
<i>Amitriptylinum</i>	10	50-75	100- 150	Pirmās izvēles līdzeklis pacientiem bez sirds ritma un vadīšanas traucējumiem un ortostātiskas hipotensijas
<i>Clomipraminum</i>	10	50-75	150	Pirmās izvēles līdzeklis pacientiem bez sirds ritma un vadīšanas traucējumiem un

				ortostātiskas hipotensijas
<i>Tramadolum</i>	100	200	400	Neefektīvas terapijas gadījumā ar tricikliskajiem antidepresantiem un pretepilepsijas līdzekļiem vai to kombinācijām
<i>Gabapentinum</i>	100- 300	1 800	3 600	Pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām vai neefektīvas terapijas gadījumā ar tricikliskajiem antidepresantiem, citiem pretepileptiskajiem līdzekļiem vai opioīdiem
<i>Carbamazepinum</i>	200	400-800	1 200	Pacientiem ar šaujošām paroksismālām sāpēm, kardiovaskulārām slimībām vai neefektīvas terapijas gadījumā ar tricikliskajiem antidepresantiem
<i>Duloxetine</i>	30	60	120	Pacientiem ar diabētiskajām neiropatijām un sirds ritma vai sirds vadīšanas traucējumiem
<i>Baclofenum</i>	20	60	100	Papildterapijas līdzeklis pacientiem ar trīszaru nerva patoloģiju, siringomieliju, siringobulbiju un muguras smadzeņu bojājumu.