



EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES

EFNS Guidelines on Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain

EFNS TASK FORCE ARTICLE

European Journal of Neurology 2006; 13(11): 1153–69.

---

## Europos neurologų draugijų federacijos nuorodos apie neuropatinio skausmo medikamentinį gydymą

---

N. Attal  
G. Cruccu  
M. Haanpää  
P. Hansson  
T. S. Jensen  
T. Nurmikko  
C. Sampaio  
S. Sindrup  
P. Wiffen

**Santrauka.** Neuropatinio skausmo gydymas išlieka nepakankamas, nors šios srities kliniki-  
nių tyrimų reikšmingai padaugėjo. Šios EFNS nuorodos siekia įvertinti egzistuojančius me-  
dikamentinio neuropatinio skausmo gydymo įrodymus. Tyrimai atrinkti naudojantis pir-  
miausia Cochrane duomenų baze, vėliau ir Medline. Tyrimai suskirstyti pagal ligos etiologi-  
ją. Buvo vertinami visi I ir II klasių kontroliuojami tyrimai (remiantis EFNS įrodymų klasifi-  
kacija); toms būklėms, kurioms nebuvo rasta aukštos klasės tyrimų, buvo vertinami taip pat  
žemesnės klasės tyrimai. Vertintas tik toks gydymas, kurį galima taikyti ambulatoriškai. Ver-  
tintas poveikis skausmo simptomams ir požymiams, gyvenimo kokybei ir gretutiniams susir-  
gimams. Daugumoje randomizuotų kontroliuojamų tyrimų dalyvavo pacientai, sergantys  
poherpetine neuralgija (PHN) ir skausminga polineuropatija (SPN), dažniausiai sukelta dia-  
beto. Šie tyrimai pateikia triciklių antidepresantų, gabapentino, pregabalino ir opioidų A ly-  
gio efektyvumo įrodymus (dauguma tyrimų I klasės); taip pat vietinio poveikio lidokaino  
(sergant PHN) ir naujesnių antidepresantų, venlafaksino ir duloksetino (sergant SPN), įrody-  
mus. Nedaug kontroliuojamų tyrimų atlikta esant centriniam skausmui, trišakio nervo neu-  
ralgijai, esant kitoms periferinių neuropatijų skausminėms būklėms ir esant neuropatiniam  
skausmui dėl daugelio priežasčių. Pagrindinės periferinio skausmo būklės gerai gydomos tri-  
cikliais antidepresantais, gabapentinu ir pregabalinu, bet kai kurios ligos, pavyzdžiui, ŽIV  
sukelta polineuropatija, atsparesnės gydyti. Yra per mažai tyrimų apie centrinį skausmą, gy-  
dymo kombinacijas ir tiesioginių palyginimų. Vykdam tyrimus ateityje, mes rekomenduojame  
įvertinti gyvenimo kokybę ir skausmo simptomus naudojantis standartizuotais metodais.

**Raktažodžiai:** centrinis skausmas, neuropatinis skausmas, skausmo simptomai, skausminga  
neuropatija, medikamentinis gydymas, poherpetinė neuralgija, gyvenimo kokybė, trišakio nervo  
neuralgija.

Neurologijos seminarai 2008; 12(36): 104–115

---

### PAGRINDAS IR TIKSLAI

Nors per paskutiniuosius kelerius metus reikšmingai daugėja randomizuotų placebo kontroliuojamų neuropatinio skausmo gydymo klinikinių tyrimų. Medikamenti-  
nis neuropatinio skausmo gydymas toli gražu nėra paten-  
kinamas, nes mažiau nei pusei pacientų medikamento  
skyrimas yra reikšmingai naudingas [1, 2]. Randomi-

---

*Iš anglų kalbos vertė gydytoja neurologė  
Ieva Runkauskaitė (VU MF Neurologijos ir  
neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)*

zuoti klinikiniai tyrimai (RKT) dažniausiai vykdomi su skirščius pacientus į grupes pagal ligos priežastį. Dauguma RKT vykdyti sergant poherpetine neuralgija (PHN) ir skausminga polineuropatija, yra tik keli tyrimai esant kitoms neuropatinio skausmo būklėms – įskaitant trišakio nervo neuralgiją (TN), ir esant centrinės kilmės skausmui (CS). Nėra atlikta RKT esant skausmingai radikulopatijai. Neseniai buvo pasiūlyta, kaip geriau pasirinkti gydymą pagal įtariamą skausmo atsiradimo mechanizmą (skausmo mechanizmu paremta strategija) [3, 4]. Ši taktika sunkiai pritaikoma klinikinėje praktikoje [5–7].

Nors neseniai publikuotos gerai sukurtos metaanalizės ar sisteminės apžvalgos (SA) apie medikamentinį neuropatinio skausmo gydymą [1, 2, 8–11], nėra bendros ekspertų nuomonės dėl medikamentinio neuropatinio skausmo gydymo rekomendacijų. Tai gali būti dėl neuropatinio skausmo etiologijos, simptomų, požymių ir pagrindinių mechanizmų skirtumų.

Mūsų darbo grupės tikslai: 1. įvertinti visus RKT, atliktus esant įvairioms neuropatinio skausmo būklėms; 2. įvertinti medikamento poveikį skausmo simptomams, gyvenimo kokybei ir miegui bei nepageidaujamus reiškinius; 3. pasiūlyti rekomendacijas, remiantis šių tyrimų rezultatais, siekiant padėti gydytojams gydant daugumą neuropatinio skausmo būklių; 4. pasiūlyti naujus tyrimus, kurie padėtų išspręsti neatsakytus klausimus.

## METODAI

Mes atlikome pradinę centrinės Cochrane bibliotekos paiešką. Kai Cochrane paieška nerasdavo aukšto lygio tyrimų apie nurodytą neuropatinį skausmą arba medikamentą, kuris galėtų būti veiksmingas neuropatiniam skausmui gydyti, išplėsdavome paiešką ir įtraukdavome Medline ir kitas elektronines duomenų bazes (nuo 1966 metų iki šios dienos), patikrindavome metaanalizių, apžvalginių straipsnių ir kitų klinikinių pranešimų literatūros nuorodas. Norėdami gauti naujausią informaciją, mes taip pat paprašėme farmacijos kompanijų, gaminančių šios srities medikamentus, pateikti kol kas nepublikuotus tyrimus (A priedas). Visi šie pranešimai buvo pateikti bendrai atrankai.

Norėdama pateikti neurologui aiškias nurodyto neuropatinio skausmo medikamentinio gydymo indikacijas, darbo grupė nusprendė pateikti atskirus skyrius skausmingai polineuropatijai, PHN, TN ir CS (nugaros smegenų pažeidimas (NSP), skausmas po galvos smegenų infarkto ir skausmas sergant išsėtine skleroze), taip pat kitoms mažiau ištirtoms neuropatinėms būklėms (potrauminis ir pooperacinis nervo pažeidimas, fantominis galūnės skausmas, Guillain–Barre sindromas) ir esant dėl daugelio priežasčių pasireiškusiam neuropatiniam skausmui. Kiekvienas skyrius buvo priskirtas dviem darbo grupėms nariams.

## Įrodymų klasifikacija

Įrodymų ir rekomendacijų klasifikavimas atitiko EFNS standartus [12]. I klasė – tai nėra tik adekvatus perspektyvinis RKT, bet taip pat ir adekvačiai sumodeliuota SA.

## Įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai

Vertinti tyrimai atitiko šiuos kriterijus: 1. randomizuoti arba nerandomizuoti, bet kontroliuojami I arba II klasės tyrimai (mažesnės klasės tyrimai buvo vertinami esant toms būklėms, kurioms nerasta aukštesnės klasės tyrimų); 2. skausmo palengvėjimas vertintas kaip pirminis siekiamasis rodiklis ir vertintas pagal patvirtintas skales; 3. tirta mažiausiai 10 pacientų; 4. aiškiai apibrėžti gydymo trukmė ir stebėjimas; 5. gydymas vertintas kartojant medikamento dozes bent 1 savaitę; 6. gydymą galima skirti ambulatoriškai (į veną, po oda ar į epidurinį tarpą skiriami medikamentai ir nervų blokados nebuvo vertinamos); 7. vertinami šiuo metu skiriami vaistai arba vaistai, kurie yra III vystymo stadijoje; 8. įtraukiami pacientai, kurių skausmas yra antrinis dėl aiškios nervų sistemos ligos ar pažeidimo [13] arba sergantis idiopatine TN; 9. visas straipsnis pateikiamas anglų, danų, prancūzų, suomių, vokiečių, italų, portugalų ir ispanų kalbomis.

Neįtraukimo kriterijai buvo pasikartojančios pacientų serijos, nekontroliuojami tyrimai, skausmas nesant nervo pažeidimo įrodymų, pavyzdžiui, netipinis veido skausmas, I tipo kompleksinio regioninio skausmo sindromas (KRSS) arba nugaros apačios skausmas, nepatvirtinti ar neįprasti efektyvumo įvertinimo matai, nemedikamentinis gydymas, gydymas, tiesiogiai turintis įtakos ligai arba išankstinis gydymas.

## Tyrimuose gauta informacija

Iš publikacijų, atitinkančių mūsų paieškos kriterijus, rinkome informaciją ne tik apie preparato efektyvumą bendram skausmui ir pagrindinius nepageidaujamus reiškinius, bet taip pat apie poveikį skausmo simptomams ir požymiams, gyvenimo kokybei ir nuotakai. Taip pat peržiūrėjome neseniai tinkamai atliktas metaanalizes, kai tyrimų analizės nepateikė papildomos informacijos apie reikiamus rodiklius. Mes naudojome NNT (angl. *number needed to treat* – pacientų skaičius, kurį reikia gydyti tam, kad vieną pacientą veiktų tiriamasis preparatas) su 95% pasikliautiniais intervalais (PI) I ir II klasių tyrimams siekdami gauti informacijos apie bendrą vaisto efektyvumą. Nebent būtų pateikta kitaip, mes naudojome NNT 50% skausmo sumažėjimui. Ši vertė buvo skaičiuojama naujesniems tyrimams arba gautiems iš naujos metaanalizės, kurią vykdė ši darbo grupė [2, 9, 14], arba iš Cochrane duomenų bazės [11, 15–17]. Mes nenaudojome NNH (angl. *number needed to harm* – pacientų skaičius, kai vienam jų pasireiškė nepageidaujamas vaisto reiškinys skiriant veiklų tiriamąjį preparatą) dėl vienodų kriterijų vertinant žalingą reiškinį nebuvimo [2].

## REZULTATAI

### Skausminga polineuropatija

Skausminga polineuropatija (SPN) yra dažna neuropatinio skausmo būklė. Diabetinė polineuropatija yra būdingiausias pavyzdys. Pacientai dažniausiai skundžiasi savaiminiu ir dirgiklio sukeltu distaliniu, simetriniu skausmu [18]. Nors daugumai pacientų nustatoma viena arba daugiau neuropatinio skausmo savybių, dažniausias skausmo simptomas yra gilus geliantis skausmas [18]. Diabetinė ir ne diabetinė SPN yra panašios pagal simptomus ir pagal atsaką į gydymą [I klasės SA: 19]. Vienintelės išimtys, ko gero, yra ŽIV ir chemoterapijos sukelta neuropatija. Šios būklės aprašomos atskirai.

### Antidepresantai

Neseniai dviejose I klasės metaanalizėse buvo įvertintas antidepresantų poveikis gydant neuropatinį skausmą, įskaitant SPN [11, 14]. Triciklių antidepresantų (TCA: amitriptilino, klomipramino, desipramino, imipramino, 1 lentelė) poveikis įrodytas nuo tada, kai jie prieš 30 metų buvo pirmą kartą paskirti SPN gydyti. Triciklių antidepresantų NNT, esant skausmingai polineuropatijai, yra 2,1 (PI 1,8–2,6) lyginant su selektyviaisiais serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriais, bei

2,5 (PI 1,9–3,6) lyginant su noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriais [14]. Viename tyrime amitriptilinas buvo daug labiau efektyvesnis nei maprotilinas [I klasė: 20], kitame tyrime nebuvo nustatyta reikšmingų skirtumų tarp klomipramino ir desipramino [I klasė: 21].

Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba mianserinas nedaug arba kliniškai nepakankamai sumažino skausmą keturiuose I klasės tyrimuose [I klasės SA: 11, 14], o serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI), pavyzdžiui, venlafaksinas (150–225 mg per dieną) [I klasė: 22, 23] ir duloksetinas (60–120 mg per dieną) [I klasė: 24, 25] yra veiksmingi, nors jų poveikis dažniausiai yra vidutinis. Tiesioginiame palyginamajame 33 pacientų tyrime venlafaksinas buvo mažiau veiksmingas nei imipraminas pagal pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas, dalį [I klasė: 23]. Skiriant pakankamą dozę, venlafaksino (150–225 mg per dieną) NNT yra 4,6 (PI 2,9–10,6), duloksetino – (60–120 mg per dieną) 5,2 (PI 3,7–8,5).

### Vaistai nuo epilepsijos

Dviejuose nedideliuose dvigubai koduotuose klinikiniuose tyrimuose, publikuotuose prieš 30 metų, buvo stebėtas kliniškai reikšmingas karbamazepino (CBZ) poveikis sergant diabetine SPN, bet šių tyrimų metodai ir rezultatų pateikimas neatitinka šiuolaikinių standartų [III klasė: 26,

1 lentelė. Pagrindinių medikamentų veikimo mechanizmas.

Medikamentas	Veikimo būdas
Amitriptilinas	TCA, proporcingas monoamino reabsorbcijos inhibitorius.
Kapsaicinas (vietinis)	Depoliarizuoja nervo membraną per 1 tipo vaniloido receptorių, iš pradžių stimuliuoja, vėliau blokuoja odos nervų skaidulas.
Karbamazepinas	Blokuoja nuo įtampos priklausomus natrio kanalus.
Klomipraminas	TCA, proporcingas monoamino reabsorbcijos inhibitorius.
Desipraminas	TCA, vyraujantis noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius.
Dekstrometorfanas	NMDA receptorių antagonistas.
Duloksetinas	SNRI, serotonino-noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius.
Gabapentinas	Prisijungia prie presinaptinio nuo įtampos priklausomo kalcio kanalo $\alpha_2$ subvieneto, sumažina presinaptinių mediatorių išsiskyrimą.
Imipraminas	TCA, proporcingas monoamino reabsorbcijos inhibitorius.
Lidokainas (vietinio poveikio)	Periferinių natrio kanalo ir ektopinių iškrūvių blokavimas.
Lamotriginas	Blokuoja presinaptinius nuo įtampos priklausomus natrio kanalus, sumažina presinaptinių mediatorių išsiskyrimą.
Mementinas	NMDA receptorių antagonistas.
Nortriptilinas	Vyraujantis noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius.
Okskarbazepinas	Blokuoja nuo įtampos priklausomus natrio ir kalcio kanalus.
Oksikodonas	-opioidų receptorių agonistas.
Pregabalinas	Prisijungia prie presinaptinio nuo įtampos priklausomo kalcio kanalo $\alpha_2$ subvieneto, sumažina presinaptinių mediatorių išsiskyrimą.
Tetrahidrokanabinolis	CB1 ir CB2 kanabinoidų receptoriaus potipių agonistas.
Topiramatas	Blokuoja nuo įtampos priklausomus natrio kanalus ir slopina glutamato atsipalaidavimą veikdamas AMPA / kainato receptorius.
Tramadolis	-opioidų receptorių agonistas ir monoamino reabsorbcijos inhibitorius.
Valproatas	Padidina GABA kiekį smegenyse ir sustiprina nuo GABA priklausomus atsakus.
Venlafaksinas	SNRI, serotonino-noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius.

27]. Viename nedideliame dvigubai koduotame tyrime (n = 16) buvo stebėtas panašus CBZ ir nortriptilino ir flufenazino efektyvumas, bet nedidelis tirtų asmenų skaičius gali neparodyti skirtumų [II klasė: 28].

Okskarbazepino (OXC) duomenys buvo abejotini gydant SPN, remiantis 2004 metų EFNS kongreso santraukomis; kai kurie neigiami tyrimai dar nėra publikuoti. Visgi neseniai atliktame dvigubai koduotame paralelinių grupių su placebo 16 savaičių trukmės tyrime OXC (300–1800 mg per dieną) buvo vidutiniškai efektyvus gydant diabetinę SPN, NNT = 5,9 (PI 3,2–42,2) [II klasė: 29].

Lamotriginas (LTG) buvo reikšmingai veiksmingas, sergant diabetine SPN NNT = 4,0 (PI 2,1–42) [I klasė: 30].

Topiramatas nepalengvino diabetinės SPN trijuose dideliuose kontroliuojamuose tyrimuose [I klasės SA: 31], viename pastarųjų tyrimų poveikis buvo ribinis, kai NNT = 7,4 (4,3–28,5) [I klasė: 32].

Kadangi duomenys apie valproatą prieštaringi – yra du teigiami tos pačios grupės tyrimai (NNT = 1,5; PI 1,2–2,2) [33, 34, II klasė] ir vienas neigiamas tyrimas [35, I klasė], jo poveikį SPN gydyti reikia kruopščiai peržiūrėti.

Vaistai nuo epilepsijos, turintys geriausių efektyvumo įrodymus šiandien SPN gydyti, yra gabapentinas (GBP) (1200–3600 mg per dieną) ir pregabalinas (150–600 mg per dieną) [I klasė: 36–39]. Šie medikamentai palengvina SPN visuose tyrimuose (bendras NNT = 3,9, PI 3,2–5,1). Dauguma pirmųjų pregabalino tyrimų turėjo trūkumų, nes į juos nebuvo traukiami asmenys, nereaguojantys į GBP, tai lėmė pagerintą įtraukimą, nors du nauji I klasės RKT be šio kriterijaus parodė panašų efektyvumą [40, 41]. Tik viename tiesioginiame kontroliuojamame tyrime buvo lyginamas GBP (1800 mg per dieną) ir amitriptilinas (75 mg per dieną). Dėl nepakankamo tyrimo dalyvių skaičiaus, negalėjo būti nustatytas abiejų vaistų efektyvumas ir toleravimas [II klasė: 42]. Viename nepublikuotame paralelinių grupių tyrime, kuriame lyginamas pregabalinas ir amitriptilinas su placebo, amitriptilinas (bet ne pregabalinas) buvo reikšmingai geresnis nei placebo pagal pagrindinius siekiamuosius rodiklius, tačiau šis tyrimas gali būti netikslus dėl reikšmingų dviejų aktyvaus gydymo grupių populiacijos pradinių apibūdinimų skirtumų (II klasė: Pfizer, duomenys byloje).

### Opioidai

Oksikodonas (vidutinė dozė 37–60 mg per dieną, nuo 10 iki 99 mg per dieną) – vienintelis tikras opioidas, kurio efektyvumas buvo vertintas sergant SPN. Jo suminis NNT = 2,6 (PI 1,9–4,1) [I klasė: 43, 44]. Pacientai, anksčiau vartoję opioideus, galėjo dalyvauti šiuose tyrimuose, tai galėjo padidinti dalį asmenų, reagavusių į šį gydymą, ir sumažinti nepageidaujamų reiškinių dažnį (žr. „Nepageidaujami reiškiniai ir vartojimo indikacijos“). 200–400 mg tramadolio per dieną, greta opioidinio ir monoaminerginio poveikio, taip pat veiksmingai palengvina SPN (NNT = 3,4 (PI 2,3–6,4) [I klasė: 45, 46].

### Kiti

Antiaritminis preparatas meksiletinas neparodė reikšmingo skausmą mažinančio poveikio keturiuose I–II klasių

SPN tyrimuose [I klasės SA: 2]. Penkiuose vietinio skyrimo kapsaicino I–II klasių tyrimuose gauti prieštaringi rezultatai – šis vaistas neturi kliniškai pastebimo skausmą mažinančio poveikio sergant SPN [I klasės SA: 2]. Intensyvus deginimo jausmas, kurį sukelia šis preparatas, sumažina gydymo režimo laikymąsi ir gali nulemti tyrimo atkandavimą. Nebuvo įrodyta, kad NMDA antagonistas memantinas efektyvus esant SPN [I klasė: 47]; skiriant NMDA antagonistą dekstrometorfaną, dviejuose nedideliuose tyrimuose jo skausmą mažinantis poveikis buvo nedidelis [47, II klasė: 48]. Levodopos veiksmingumas stebėtas viename nedideliame RKT [II klasė: 49]. Kiti vaistai, tirti esant SPN – aspirinas, NVNU, vietinio poveikio klonidinas, buvo mažai veiksmingi vertinant I–II klasių tyrimus arba jie negali būti skiriami [I klasės SA: 19].

### Su ŽIV susijusi neuropatija ir chemoterapijos sukelta neuropatija

Esant ŽIV sukeltai neuropatijai du paralelinių grupių RKT neparodė LTG (300–600 mg per dieną) teigiamo poveikio, išskyrus tose grupėse pacientų, kurie kartu vartojo antiretrovirusinį gydymą (ART) [I ir II klasės: 50, 51]: tyrime, kuriame dalyvavo daugiausia pacientų (n = 227) ir buvo naudojama stratifikuota randomizacija, veiksmingumas stebėtas ART grupėje, o didelis atsakas į placebo stebėtas nekartojusioje ART [51] grupėje. Mažesniame tyrime stebėtas didesnis poveikis nekartojusioje ART grupėje [50].

Viename kryžminiame RKT, GBP (titruojant iki 2400 mg per dieną) sumažino skausmą ir pagerino miegą taip pat, kaip ir placebo [II klasė: 52].

Yra įrodymų, gautų I ir II klasių tyrimuose, kad amitriptilinas [53, 54], vietinio poveikio lidokaino pleistrai [55], meksiletinas [54, 56] ir kapsaicinas [57] nėra veiksmingi.

Vienas II klasės RKT, vykdytas esant cisplatinos sukeltai neuropatijai, parodė nedidelį nortriptilino (100 mg per dieną) teigiamą poveikį esant skausmui arba parestezijoms (išskyrus antro gydymo periodo metu, tikriausiai dėl liekamojo poveikio), bet pagrindinis tyrimo apribojimas yra skirtumo tarp skausmo ir parestezijų nebuvimas [58].

### Kombinuotas gydymas

Kombinuoto gydymo nauda buvo vertinama dviejuose RKT. Didžiausiame, kuriame taip pat dalyvavo pacientai, sergantys PHN, buvo stebėtas sinergistinis GBP-morfino poveikis, kai geresnė analgeziya pasiekta skiriant mažesnes kiekvieno preparato dozes, o ne vieną preparatą, bet papildomas kombinuoto gydymo poveikis nebuvo didelis [I klasė: 58]. Kitas paralelinių grupių tyrimas parodė GBP-venlafaksino kombinacijos pranašumą gydant skausmą, gerinant nuotaiką ir gyvenimo kokybę, lyginant su GBP ir placebo, bet tyrime dalyvavo nedaug asmenų (11 pacientų) [II klasė: 39].

### Rekomendacijos

Medikamentai, kurių efektyvumas įrodytas remiantis I klasės tyrimais gydant SPN (išskyrus su ŽIV susijusią neuropatiją), yra TCA, duloksetinas, venlafaksinas, GBP, pregabalinas, opioidai ir tramadolis (A lygis). TCA (amit-

riptilinas ir imipraminas), skiriant pakankamomis dozėmis, atrodo, yra veiksmingiausi, vertinant pagal NNT. Tačiau dauguma duomenų gauti mažų tyrimų metu ir tai gali pervertinti šių medikamentų efektyvumą. Mes rekomenduojame skirti TCA arba GBP/pregabalina kaip pirmo pasirinkimo preparatą. SNRI duloksetinas ir venlafaksinas yra antro pasirinkimo dėl vidutinio efektyvumo, bet jie yra saugesni ir turi mažiau kontraindikacijų nei TCA. Jie turėtų būti skiriami pacientams, turintiems kardiovaskulinių rizikos veiksnių (žr. „Nepageidaujami reiškiniai ir vartojimo indikacijos“). Antro ir trečio pasirinkimo medikamentai yra opioidai (galimi saugumo klausimai esant nevėžiniam skausmui (žr. „Nepageidaujami reiškiniai ir vartojimo indikacijos“) ir LTG (B lygis). Silpnas ar neefektyvus gydymo poveikis pasiekiamas skiriant kapsaiciną, meksiletiną, OXC, SSRI, topiramata (A lygis), memantiną, mianseriną ir vietinio poveikio klonidiną (B lygis). Yra nedaug CBZ efektyvumo ir saugumo įrodymų (žr. „Nepageidaujami reiškiniai ir vartojimo indikacijos“) (C lygis) ir nedaug duomenų apie deksmetorfaną ir levodopos skyrimą. Prieštaringi rezultatai buvo gauti ir skiriant valproatą.

Su ŽIV susijusi neuropatija yra atspari daugeliui šiuo metu tiriamų medikamentų. Tai gali būti dėl ypatingo skausmo atsiradimo mechanizmo, esant šiai dažnai progresuojančiai būklei, ir/ar dėl didelio atsako į placebo, stebėto daugelyje tyrimų. LTG buvo veiksmingas daliai pacientų, vartojančių ART viename I klasės tyrime, tačiau mažesniame II klasės tyrime stebėti visiškai priešingi rezultatai (B lygis).

### Poherpetinė neuralgija

Poherpetinė neuralgija (PHN) yra skausmingas *herpes zoster* padarinys. Pagrindiniai PHN rizikos veiksniai yra vyresnis amžius ir sunkus ūminis skausmas. Pacientai, sergantys PHN, dažnai apibūdina skausmą kaip nuolatinį deginantį, protarpiais aštrų ar prisilietimo sukeltą alodiniją beveik 90% atvejų. Atskiram pacientui bet kuris komponentas gali būti labiausiai varginantis skausmo bruožas [60].

### Antidepresantai

TCA amitriptilinas (vidutinė dozė 65–100 mg per dieną), nortriptilinas (vidutiniškai 89 mg), desipraminas (vidutiniškai 65–73 mg) yra veiksmingi sergant PHN remiantis trimis I–II klasių placebo kontroliuojamais tyrimais (sudėtinis NNT = 2,6 (PI 2,1–3,5) [I klasės SA: 8, 9]. Dviejuose nedideliuose tiesioginiuose palyginamuosiuose tyrimuose antidepresantas maprotilinas buvo šiek tiek mažiau veiksmingas nei amitriptilinas [III klasė: 61]; nortriptilinas toks pats veiksmingas kaip ir amitriptilinas, bet geriau toleruojamas [II klasė: 62]. Nėra RKT apie SSRI arba SNRI efektyvumą gydant PHN.

### Vaistai nuo epilepsijos

Gabapentinas 1800–3600 mg per dieną [I klasė: 63, 64] ir pregabalinas 150–600 mg per dieną [I klasė: 65, 66] buvo veiksmingi gydant PHN, gabapentino

NNT = 4,4 (PI 3,3–6,1), pregabalino – 4,9 (3,7–7,6) [I klasės SA: 9]. Neseniai pranešta apie gerus rezultatus, gautus skiriant 1000 mg valproato – viename tyrime NNT = 2,1 (1,4–4,2) [II klasė: 66].

### Vietinis gydymas

Kartotinis lidokaino pleistrų (5%) vartojimas buvo veiksmingas gydant PHN pacientams, kuriems pasireiškia alodinija, trijuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Visi šie tyrimai buvo trumpi (iki 3 savaičių) [II klasė: 68–70]. Viename kryžminiame tyrime (32 pacientai) nebuvo fiksuotas pradinis skausmo lygis, taip pat buvo klaidingas įtraukimas (t. y. buvo traukiami tik tie pacientai, kuriems pagerėjo po atviro vietinio lidokaino paskyrimo) [68]. Du tyrimai [69, 70] buvo vėlesnė didelių tyrimų, atliktų esant skausmui, atsiradusiam dėl daugelio priežasčių [II klasė: 71], arba esant PHN [68], analizė.

Vietinio poveikio kapsaicinas 0,075% buvo veiksmingas. Nors ir nelabai stipriai, dviejuose paralelinių grupių RKT sukėlė deginimo jausmą daugumai pacientų [I klasė: 72, 73].

### Opioidai

Oksikodonas, morfinas ir metadonas yra veiksmingi gydant PHN – tai įrodyta dviejuose kryžminiuose placebo kontroliuojamuose RKT [I klasė: 74, 75]. Viename ne placebo kontroliuojamame paralelinių grupių tyrime buvo stebėtas geresnis didelių, o ne mažų levorfanolio dozių efektyvumas PHN sergantiems pacientams (atrinkus pacientus iš didesnės dėl daugelio priežasčių atsiradusio neuropatinio skausmo pacientų grupės) [I klasė: 76]. Sudėtinis stiprių opioidų NNT, sergant PHN, yra 2,7 (PI 2,1–3,7) [I klasės SA: 9]. Viename tyrime, kuriame lyginamas lėto atsipalaidavimo morfinas (91 mg per dieną, nuo 15 iki 225 mg) ir metadonas (15 mg per dieną) su TCA ir placebo, skausmo sumažėjimas buvo reikšmingai didesnis skiriant morfiną su nortriptilinu, o analgezinis metadono poveikis buvo panašus į TCA [75]. Reikšmingai daugiau asmenų nutraukė gydymą opioidais, lyginant su TCA, bet kognityvinės funkcijos pablogėjimas buvo stebėtas tik skiriant TCA.

Tramadolis (vidutinė dozė 275 mg per dieną, iki 400 mg per dieną) buvo vidutiniškai veiksmingas tik kai kuriems spontaninio skausmo intensyvumo rodikliams esant PHN, NNT = 4,8 (PI 2,6–26,9) [I klasė: 77]; į šį tyrimą buvo įtraukti tik tie pacientai, kurių skausmas truko trumpiau nei 1 metus, taigi kai kurie pacientai savaime pasveiko tyrimo metu, tai paaiškina didelio atsako į placebo priežastis.

### Kitas gydymas

NMDA antagonistai deksmetorfanas ir memantinas, taip pat benzodiazepinas ir lorazepamas, yra neveiksmingi esant PHN [I ir II klasės: 47, 48, 78, 79].

### Rekomendacijos

Esant PHN, vaistai, kurių efektyvumas įrodytas, yra TCA, GBP, pregabalinas ir opioidai (A lygis, I klasės tyrimai). Vaistai, kurių efektyvumas yra mažesnis arba yra silpnas-

ni, yra kapsaicinas, tramadolis, vietinio poveikio lidokainas ir valproatas (B lygis). Mes rekomenduojame TCA arba GBP/pregabalina kaip pirmo pasirinkimo preparatus. Vietinio poveikio lidokainas buvo vertintas tik pacientams, patiriantiems alodiniją trumpuose tyrimuose, kuriuose buvo išotinio fazė arba atliktos tik vėlesnės didelį tyrimų analizės. Visgi dėl gero toleravimo šis gydymas gali būti pasirenkamas vyresniems pacientams, ypač kuriems pasireiškia alodinija ar yra nedidelis skausmo plotas. Nepaisant įrodyto efektyvumo, stiprūs opioidai rekomenduojami kaip antro pasirinkimo vaistai (žr. „Nepageidaujami reiškiniai ir vartojimo indikacijos“). Silpnai veikiančios vaistai ar neveiksmingi preparatai yra meksiletinas, lorazepamas ir NMDA antagonistai (A lygis).

### Trišakio nervo neuralgija

Trišakio nervo neuralgija (TN) tipiskai pasireiškia paroksizminiu skausmu – staigiais labai trumpais skausmo priepuoliais („elektros smūgiu“). Skausmas gali būti savaiminis arba sukeltas nepavojingų tam tikrų veido arba burnos sričių (trigerinių zonų) dirginimo. TN yra skirstoma į „klasikinę“ (idiopatinę) formą – kai priežasties nerandama arba trišakį nervą spaudžia kraujagyslės smegenėlių-tilto kampe; bei „simptominę“ formą – kai smegenėlių-tilto kampe nervą spaudžia papildomi audiniai arba sergant išsėtine skleroze. Pacientai, kuriems TN yra simptominė, mažiau reaguoja į gydymą [80].

### Vaistai nuo epilepsijos

Fenitoinas buvo pirmas vaistas, skirtas TN gydyti, kuriam gautas teigiamas poveikis, bet yra tik IV klasės šį faktą patvirtinantys tyrimai [I klasės SA: 81].

Karbamazepinas (200–1200 mg per dieną), gydymo pasirinkimas TN gydyti, buvo tiriamas prieš 40 metų trijuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo iš viso 150 pacientų, NNT = 1,8 (1,3–2,2) viename II klasės ir viename III klasės tyrime [I klasės SA: 16, 81]. Didžiausiame tyrime stebėtas CBZ poveikis tiek skausmo paroksizmų dažniui, tiek intensyvumui [II klasė: 82]. CBZ vartojimą komplikuoja farmakokinetiniai veiksniai ir kartais sunkūs nepageidaujami reiškiniai, ypač vyresniems pacientams (žr. „Nepageidaujami reiškiniai ir vartojimo indikacijos“). Visgi panašu, kad sergant TN, puikus šio preparato efektyvumas kompensuoja blogą toleravimą.

Okskarbazepinas dažnai skiriamas kaip pirmas TN gydymas [83]. Jo pranašumas prieš CBZ yra susijęs su dokumentuotu priešepilepsiniu poveikiu ir geresniu toleravimu [I klasė: 84]. Trys dvigubai koduoti RKT lygino OXC (vidutinė dozė 1038 mg per dieną) su CBZ (vidutinė dozė 734 mg per dieną; Novartis, Bazelis, Šveicarija). Tik vienas iš šių tyrimų buvo publikuotas visas [II klasė: 85]. Šių tyrimų metaanalizė, kurioje vertinti 130 pacientų duomenys, parodė, kad priepuolių dažnio sumažėjimas ir bendras įvertinimas buvo vienodai geri tiek CBZ, tiek OXC (88% pacientų priepuolių suretėjo > 50%) grupėse, nebuvo stebėta reikšmingo skirtumo [II klasės SA: 86; Novartis, Bazelis, Šveicarija]. Šie tyrimai nėra kontroliuojami place-

bu, dėl to sunku apskaičiuoti NNT, ir tik vienas tyrimas, publikuotas visas, gali būti vertinamas pagal EFNS kriterijus.

Laikui bėgant, tiek CBZ, tiek OXC efektyvumas mažėja [I klasės SA: 81].

Lamotriginas (400 mg per dieną) buvo veiksmingas 14 pacientų kaip papildomas gydymas pagal sudėtinį efektyvumo rodiklį [II klasė: 87]. Visgi nėra statistinių duomenų apie skausmo priepuolių intensyvumą ir dažnį.

Kai kurie kiti vaistai nuo epilepsijos (klonazepamas, GBP, valproatas) buvo veiksmingi nedideliame IV klasės nekontroliuojamame tyrime.

### Kiti vaistai

Keli nedideli II klasės tyrimai (10–15 pacientų) parodė, kad baklofenas sumažina priepuolių skaičių [88, 89]. Tiek tokainamidas, tiek pimozidas yra tokie pat veiksmingi arba veiksmingesni nei CBZ [II klasė: 90, 91]; šie preparatai daugiau nebevertojami.

### Neveiksmingas gydymas

RKT dokumentuotas gydant TN neveiksmingumas: vietinio poveikio akių anestetikų [I klasė: 92] bei vietinio poveikio kapsaicino [III klasė: 93]. Tizanidinas yra mažiau efektyvus nei CBZ [II ir III klasės: 94, 95].

### Kombinuotas gydymas

Įvertinus egzistuojančių medikamentų sąlyginai siaurą veikimo mechanizmą, gydymas preparatų kombinacija gali būti naudingas, net nėra publikuotų tyrimų, kuriuose būtų lyginama politerapija ir monoterapija [96].

### Simptominė TN

Tik IV klasės tyrimuose gauta informacijos apie naudingą LTG, GBP ir topiramato poveikį gydant TN sergant išsėtine skleroze [I klasės SA: 81]. Visuose tyrimuose esant TN dėl smegenėlių-tilto kampo auglių arba darinių užpakalinėje kaukolės duobėje vertinamas tik chirurginis gydymas.

### Rekomendacijos

Du plačiausiai skiriami vaistai, esant idiopatinei TN, yra CBZ (200–1200 mg per dieną) (A lygis) ir OXC (600–1800 mg per dieną) (B lygis). OXC įrodymų lygis yra žemesnis nei CBZ, bet šis preparatas turi mažiau saugumo problemų. Baklofenas ir LTG turi tik C lygio įrodymų. Mes siūlome kaip pirmo pasirinkimo preparatą skirti CBZ arba OXC. Dėl to, jog TN dažniausiai nepraeina, būna visos ar dalinės remisijos periodai ir paūmėjimai, pacientai turėtų būti mokomi pritaikyti vaistų dozes pagal priepuolių dažnį. Nėra įrodymų, kad gydymas keliais preparatais yra pranašesnis. Jei negaunama atsako į medikamentinį gydymą, chirurginė intervencija gali duoti puikių rezultatų. Kai kurie pacientai negali iškęsti kelių medikamentinio gydymo savaičių bandymo ir jiems iš karto reikalinga neurochirurgo konsultacija. Baklofenas arba LTG gali būti siūlomas kaip papildomas preparatas tiems pacientams, kurie nereaguoja į CBZ arba OXC, ypač jei pacientas negali būti operuojamas ar atsisako operacijos.

Mes skatiname vykdyti tyrimus esant simptominei TN.

## Centrinis skausmas

Centrinis skausmas (CS), arba centrinis neuropatinis skausmas – tai skausmas dėl centrinės nervų sistemos pažeidimo. CS gali būti insulto, nugaros smegenų pažeidimo, išsėtinės sklerozės, taip pat kitos etiologijos pažeidimo pasekmė [97]. Skausmas gali būti deginantis, geliantis, šaudantis ar duriantis, dažnai lydymas dizestezijos, hiperalgezijos ar alodinijos, ypač šalčiui ir prisilietimui [97, 98].

### Tricikliai antidepresantai

Amitriptilinas buvo vertinamas esant skausmui po insulto ir nugaros smegenų pažeidimo (NSP) skausmui. 15 pacientų, jutusių skausmą po insulto, 75 mg amitriptilino buvo veiksmingiau nei placebo (NNT = 1,7; PI 1,2–3,1) ir CBZ (800 mg); pastarojo preparato poveikis buvo panašus į placebo poveikį [I klasė: 99]. Dideliame tyrime, kuriame dalyvavo pacientai su nugaros smegenų pažeidimo skausmu (n = 84), amitriptilinas (vidutinė dozė 55 mg per dieną) buvo neveiksmingas, bet efektyvumo galėjo trūkti dėl nepakankamo neuropatinio skausmo įvertinimo [I klasė: 100]: pagrindinis siekiamasis rodiklis buvo bendras skausmas, ir tik regresijos analizės metu buvo vertinama, ar amitriptilino poveikis buvo susijęs su neuropatiniu skausmu.

### Vaistai nuo epilepsijos

I klasės tyrime, kuriame dalyvavo 30 pacientų, jutusių skausmą po insulto, LTG (200 mg per dieną) reikšmingai sumažino skausmo intensyvumą, lyginant su placebo [101]. Pacientams po trauminio nugaros smegenų pažeidimo LTG iki 400 mg per dieną neturėjo reikšmingos įtakos savaiminiam ir provokuotam skausmui, bet šis poveikis buvo stebėtas vėlesnės analizės metu pacientams, kurių nugaros smegenų pažeidimas buvo nepilnas [II klasė: 102].

Nedideliame kryžminiame tyrime, kuriame dalyvavo 20 pacientų, patiriančių skausmą po nugaros smegenų pažeidimo, GBP iki 3600 mg buvo reikšmingai efektyvus [II klasė: 103]. Pregabalinas (vidutinė dozė 460 mg per dieną) buvo reikšmingai efektyvesnis dideliame (n = 137) I klasės paralelinių grupių RKT, esant nugaros smegenų pažeidimui (Pfizer, duomenys byloje). Nugaros smegenų pažeidimo RKT nebuvo skirtumo tarp valproato (iki 2400 mg per dieną 3 savaites) ir placebo [II klasė: 104].

### Opioidai

Yra tik vienas opioidų RKT, esant periferiniam skausmui dėl daugelio priežasčių, arba CS: levorfanolis didelėmis dozėmis (8,9 mg per dieną) buvo efektyvesnis nei levorfanolis mažomis dozėmis (2,7 mg per dieną) pacientams, kuriems pasireiškė CS, bet šiame tyrime nebuvo placebo grupės [I klasė: 76]. Nebuvo reikšmingo atsakų skirtumo tarp pacientų su nugaros smegenų pažeidimu, išsėtine skleroze (IS), PHN ar SPN, bet pacientai su galvos smegenų pažeidimu dėl nepageidaujamų reiškinių anksčiau pasitraukė iš tyrimo.

### Kiti

Nedideliame kryžminiame tyrime, kuriame dalyvavo 11 pacientų su nugaros smegenų pažeidimu, meksiletinas

(450 mg per dieną) nebuvo geresnis nei placebo [II klasė: 105]. Mažos dozės ir nedidelis pacientų skaičius galėjo lemti tokio efektyvumo stoką.

Gydymas kanabinoidais neseniai įvertintas dviejuose skausmo, susijusio su IS, RKT. Vienaime tyrime, kuriame dalyvavo 24 pacientai, kanabinoido dronabinolio tabletės (tetrahidrokanabinoidas, THC) 5–10 mg per dieną 3 savaites buvo veiksmingesnės nei placebo, NNT = 3,4 (PI 1,8–23,4) [I klasė: 106]; dronabinolis buvo veiksmingas nuolatiniam ir priepuoliniam skausmui, bet neturėjo įtakos mechaninei alodinijai. Kanabinoidai, skiriami kaip purškiklis į burną (2,7 mg THC, 2,5 mg kanabidiolio), šiuo metu yra III klinikinių IS skausmo tyrimų fazėje. Vienas paralelinių grupių placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriame dalyvavo 66 asmenys, parodė teigiamą poveikį skausmui ir miegui (vidutinis įpurškimų skaičius 9,6, svyravo nuo 2 iki 25), NNT = 3,7 (PI 2,2–13) [I klasė: 107]. Įtraukti pacientai juto arba neuropatinį, arba su spazmais susijusį skausmą, ir vėlesnė analizė parodė, kad geresnį poveikį pajuto asmenys, kuriems buvo skausmingi raumenų spazmai.

### Rekomendacijos

Įvertinus tai, kad egzistuoja nedaug RKT, kuriuose vertinamas CS gydymas, ir imtys nėra didelės, gydymas gali būti paremtas pagrindinio periferinio neuropatinio skausmo gydymo principais ir nepageidaujamų reiškinių profiliu. Yra B lygio įrodymai dėl LTG, GBP ir pregabalino (nepublikuotas tyrimas) arba triciklių antidepresantų skyrimo, esant skausmui po insulto ar nugaros smegenų pažeidimo skausmui. Opioidų įrodymo lygis yra prastesnis dėl placebo tyrimų stygiaus (C lygis). Yra B lygio įrodymai dėl valproato ir meksiletino neefektyvumo, gydant nugaros smegenų pažeidimo sukeltą skausmą. Esant CS, susijusiam su IS, kanabinoidai veiksmingi (A lygis), jie gali sukelti saugumo problemų (žr. „Nepageidaujami reiškiniai ir vartojimo indikacijos“). Dėl to mes iš pradžių rekomenduojame pabandyti gydyti kitu medikamentu, kuris veiksmingas esant kitoms CS būklėms.

### Mažiau ištirtos neuropatinio skausmo būklės

Yra RKT, kuriuose tirtos retesnės neuropatinio skausmo būklės – skausmas dėl vėžinės infiltracijos, fantominės galūnės, pooperacinis, potrauminis nervo pažeidimo skausmas, Guillain–Barre sindromo arba kelių etiologijos veiksnių sukeltas skausmas.

Nors, esant apatinės nugaros dalies skausmui, vykdyta daug RKT, nė viename tyrime radikulopatijos sukeltas skausmas nebuvo vertintas kaip pagrindinis siekiamasis rodiklis. Esant kompleksinio regioninio skausmo sindromui (KRSS), daugelyje tyrimų vertinta tik I tipo KRSS arba buvo naudojamos simpatinių nervų blokados [I klasės SA: 108].

### Neuropatinis skausmas dėl vėžinės infiltracijos

Gabapentinas (iki 1800 mg per dieną) kartu su opioidais vidutiniškai veikė skausmą ir dizesteziją viename didelia-

me (n = 121) I klasės RKT [109]; GBP buvo bendrai gerai toleruojamas, nebuvo skirtumo tarp pasitraukimo iš tyrimo lyginant su placebo. Viename RKT, kuriame buvo tirtas mažų dozių amitriptilinas (30–50 mg per dieną) tik 10 dienų, gauta informacija apie nedidelį poveikį didžiausiam, bet ne vidutiniam, skausmui kombinuojant kartu su opioidais [II klasė: 110].

#### **Potrauminis ir pooperacinis neuropatinis skausmas**

Trys tyrimai buvo pradėti esant skausmui po mastektomijos ir vienas esant mišriam skausmui po vėžio operacijos. Vienas nedidelis (n = 15) II klasės tyrimas įrodė amitriptilino veiksmingumą (25–100 mg) skausmui, miegui ir kasdieniškai veiklai [111]; nepageidaujami reiškiniai lėmė ankstyvą pasitraukimą iš tyrimo ir dauguma pacientų nutraukė gydymą po tyrimo.

Viename nedideliame (n = 13) II klasės RKT, kuriame stebėtas labai didelis atsakas į placebo, nedidelės venlafaksino dozės (37,5–75 mg per dieną) buvo veiksmingos esant didžiausiam skausmui ir padėjo sumažinti šį skausmą, bet neturėjo įtakos vidutiniam skausmui [112].

Vietinio poveikio kapsaicinas (0,075%) buvo bendrai veiksmingas dideliame I klasės tyrime esant pooperaciniam skausmui [113], bet mažame II klasės tyrime, kuriame vertinamas skausmas po mastektomijos, šio preparato poveikis nuolatiniam skausmui buvo neigiamas, duriančiam skausmui ir skausmo palengvinimui propranololio – teigiamas [114]. Abiejuose tyrimuose buvo skiriamas neutralus placebo, dėl to galėjo atsirasti klaidų dėl deginančio kapsaicino poveikio.

Yra įrodymų dėl propranololio neveiksmingumo esant potrauminiam nervo pažeidimui [II klasė: 115] arba kannabinoido purškalo neefektyvumo skausmui po peties rezginių avulsijos [I klasė: 116].

#### **Fantominis galūnės skausmas**

Nedideliame (n = 19) II klasės RKT, GBP, titruojant iki 2400 mg per dieną, buvo efektyvus gydant skausmą, bet neturėjo įtakos nuotakai, miegui ar kasdieniškai veiklai [117]. Morfino sulfatas (70–300 mg per dieną) buvo veiksmingas viename mažame (n = 12) II klasės RKT, bet dauguma pacientų ir gydytojų atpažino aktyvų gydymą, ir tai atkodavo gydymo grupes; morfino gydymo grupėje stebėtas reikšmingas dėmesio sumažėjimas [118]. Yra įrodymų apie memantino 30 mg per dieną [I klasė: 119] ir amitriptilino 125 mg per dieną [II klasė: 120] neefektyvumą.

#### **Guillain–Barre sindromas**

Dviejuose trumpuose (7 dienų) II klasės RKT buvo vertinamas GBP kartu su opioidais, skiriamais pagal poreikį. Gapapentinas buvo geresnis nei placebo viename tyrime [n = 18; 121] ir geresnis nei CBZ kitame tyrime [n = 36; 122], greitai (2–3 dieną) sumažindamas tiek skausmą, tiek opioidų poreikį. Guillain–Barre sindromo darbo grupės sisteminė paieška patvirtina GBP ar CBZ skyrimą intensyvaus gydymo skyriuose ūminės fazės metu; taip pat gali būti skiriami opioidai, bet turi būti stebimi nepageidaujami reiškiniai, susiję su autonominės funkcijos sutrikimais [SA: 123].

#### **Kelių etiologijos veiksnių sukeltas neuropatinis skausmas**

Tyrimuose, esant kelių etiologijos veiksnių sukeltam neuropatiniam skausmui, dažniausiai buvo tiriami pacientai su kompleksinio regioninio skausmo sindromu (KRSS) ar radikulopatija. Pacientams, kuriems pasireiškia periferinis neuropatinis skausmas, įrodytas antidepresantų bupropiono 150 mg [I klasė: 124], klomipramino [II klasė: 125, 126], nortriptilino [II klasė: 125], CBZ [II klasė: 127] ir vietinio lidokaino [71, minima „Poveikis skausmo simptomams ir požymiams“] efektyvumas. Prieštaringi rezultatai gauti vertinant meksiletiną [I klasė: 128, 129]: viename tyrime stebėtas teigiamas poveikis tik mechaninei alodinijai [129]. Rezultatai, skiriant NMDA antagonistą riluzolį, buvo neigiami [II klasė: 130]; vienas tyrimas taip pat buvo neigiamas skiriant morfiną fiksuotomis dozėmis [II klasė: 127].

Keturiuose RKT buvo tiriamas opioidų [76, žr. „Centrinis skausmas“], dekstrometorfano [neigiami rezultatai, II klasė: 131], GBP [II klasė: 132] ir kannabinoido CT3 [teigiami rezultatai, I klasė: 133] poveikis pacientams, kuriems pasireiškia kelių etiologijos veiksnių sukeltas periferinis ar centrinis skausmas. GBP tyrimas buvo teigiamas tik keliuose tyrimo laiko taškuose deginančiam skausmui ir hiperalgezijai, bet ne šaudančiam skausmui; šie blogi rezultatai gauti greičiausiai dėl to, kad į tyrimą buvo įtraukti pacientai be nervo pažeidimo požymių (I tipo KRSS), kurie atsparesni gydyti vaistais. Dviejuose III klasės tyrimuose etiologija iš viso nebuvo minima – vienas LTG 200 mg per dieną tyrimas buvo neigiamas, kitas kapsaicino monoterapijos ar kombinacijos su vietiniu doksepinu buvo teigiamas keliems skausmo simptomams [134, 135].

#### **Rekomendacijos**

Kelios mažiau tyrinėtos neuropatinės būklės, pavyzdžiui, fantominės galūnės skausmas, pooperacinis neuropatinis skausmas ir skausmas sergant Guillain–Barre sindromu, panašiai reaguoja į daugumą šiuo metu kitų neuropatinių būklių metu skiriamus vaistus (t. y. TCA, GBP, opioidus), bet rezultatai dažniausiai gaunami II klasės RKT esant labai nedidelei imčiai (B lygis). Neuropatinis skausmas dėl vėžio infiltracijos yra atsparesnis medikamentiniam gydymui ko gero dėl to, kad tai yra progresuojanti būklė.

#### **Poveikis skausmo simptomams ir požymiams**

Nors daugelyje pirmųjų tyrimų neuropatinis skausmas buvo vertinamas kaip vienas simptomas, kai kuriuose naujesniuose tyrimuose vertinami įvairūs skausmo simptomai ir požymiai. TCA ir SNRI yra panašiai veiksmingi esant besitęsiančiam ir paroksizminiam SPN ir PHN skausmui [I ir II klasės: 23, 24, 61, 62]. Antidepresantų poveikis sukulto skausmo simptomams ir požymiams yra prieštaringas, stebimas silpnas poveikis lietimui sukeltai alodinijai, lyginant su spontaniniu skausmu [I ir II klasės: 23, 25, 136, 137], teigiamas poveikis subjektyviam lietimui sukeltam pojūčiui [II klasė: 61, 62] ar spaudimui [I klasė: 23].



Opioidai oksikodonas ir tramadolis palengvina nuolatinį skausmą, paroksizminį skausmą ir provokuoto (lietimo) skausmo simptomus trijuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose sergant SPN ir PHN [I klasė: 43, 46, 74].

Lamotriginas buvo veiksmingas šalčio provokuotai alodiniškai, bet ne mechaninei alodiniškai, esant centriniam skausmui po insulto [I klasė: 101]. GBP poveikis atskiriems skausmo simptomams buvo tiriamas didelėje grupėje pacientų, kuriems pasireiškė kelių etiologijos veiksnių sukeltas neuropatinis skausmas, bet šis tyrimas turi apribojimų (žr. „Mažiau iširtos neuropatinio skausmo būklės“). Esant TN, CBZ buvo veiksmingas tiek spontaniniams, tiek provokuoto skausmo priepuoliams [II klasė: 82]; CBZ ir OXC buvo vienodai efektyvūs mažinant valgymo ar gėrimo sukeltą skausmą [I klasės SA: 138]. Nors RKT sisteminės apžvalgos pažymi, kad OXC daugumai pacientų sumažino spontaninių priepuolių skaičių, jis neturėjo įtakos provokuotam skausmui 42% pacientų [I klasės SA: 139].

Vietinio poveikio lidokaino efektyvumas stebėtas įvairiems simptomams (t. y. deginančiam skausmui, bukam skausmui, lietimui sukeltam skausmui) [II klasė: 69], mažesnis poveikis stebėtas mechaninei alodiniškai lyginant su besitęsiančiu skausmu [II klasė: 71]. Stebėtina, bet šis vaistas buvo veiksmingesnis esant alodiniškai sergant PHN, kai sutrinka nociceptorių funkcija, lyginant su būklėmis, kai nėra sensorinės funkcijos netekimo [II klasė: 70].

Taigi atrodo, kad dauguma vaistų skirtingai veikia įvairius neuropatinio skausmo simptomus ir požymius. Kadangi šie tyrimai dažniausiai yra nedideli ir juose naudojami nepatikimi vertinimo metodai, šiuos duomenis reikia patvirtinti didesniais tyrimais, kuriuose naudojami standartizuoti ir patvirtinti vertinimo metodai [140].

### **Poveikis gyvenimo kokybei ir gretutinėms ligoms**

Gyvenimo kokybė dažniausiai blogėja pacientams, patiriantiems neuropatinį skausmą, tai didina skausmo našta. Nepaisant ankstesnių EFNS rekomendacijų, kuriuose pabrėžiama skausmo svarba ir tinkamas skausmo įvertinimo klausimynas [140], tik kai kuriuose naujuose tyrimuose buvo vertinamas medikamentinio gydymo poveikis gyvenimo kokybei, miegui ir gretutiniams susirgimams. Reikšmingas poveikis kai kuriems gyvenimo kokybės rodikliams, dažniausiai miegui, stebėtas skiriant pregabaliną ir GBP dideliame I klasės tyrime sergant SPN, PHN ar esant NSP skausmui [36–39, 59, 63–66, 132; Pfizer, duomenys byloje], skiriant duloksetiną sergant SPN [24, I klasė] ir kanabinoidus sergant IS [106, I klasė] (A lygis). Viename tyrime nenustatytas reikšmingas pregabalino poveikis daugumai gyvenimo kokybės rodiklių, bet stebėtas teigiamas poveikis miegui [40, I klasė]. Pregabalinas ir GBP taip pat pagerina nuotaiką [II klasė: 36, 38, 63, 66] (A lygis).

Priešingai, stiprūs opioidai ar tramadolis neturi reikšmingo poveikio daugumai gyvenimo kokybės rodiklių ar nuotaikai [I klasė: 44, 45, 74, 76, 77], išskyrus du tyrimus [I klasė: 43, 59] (B lygis). Viename SPN tyrime OXC poveikio gyvenimo kokybei ar nuotaikai nestebėta, bet vais-

tas teigiamai veikė miegą [29, II klasė]. Viename tyrime, kuriame buvo skiriamas vietinio poveikio lidokainas [71, II klasė], nebuvo stebėta poveikio miego kokybei esant periferiniam neuropatiniam skausmui, sukeltam daugelio veiksnių (B lygis).

### **Nepageidaujami reiškiniai ir vartojimo indikacijos**

Šiame skyriuje pateikiame pagrindinius nepageidaujamus reiškinius, stebėtus skiriant medikamentus, kurių efektyvumas patvirtintas keliuose neuropatinio skausmo tyrimuose, ir siūlome praktines šių medikamentų skyrimo indikacijas.

#### **Tricikliai antidepresantai**

Dažniausi nepageidaujami TCA reiškiniai yra burnos džiūvimas, vidurių užkietėjimas, prakaitavimas, galvos svaigimas, regos sutrikimas, mieguistumas, drebėjimas, ortostatinė hipotenzija, slopinimas ir šlapinimo susilaikymas. Selektivesni TCA, pavyzdžiui, nortriptilinas, yra geriau toleruojami nei neselektyvūs, mažiau veikia anticholinergiška ir mažiau slopina [II klasė: 62]. Manoma, kad egzistuoja ryšys tarp gydymo TCA ir staigios kardialinės mirties; naujas epidemiologinis tyrimas parodė nedidelį staigių kardialinių mirčių padažnėjimą skiriant didesnes nei 100 mg per dieną TCA dozes [141]. Dėl to TCA rekomenduojama atsargiai skirti vyresniems pacientams, ypač jei yra kardiovaskulinės rizikos veiksnių [1, 14]. TCA turėtų būti pradedami skirti mažomis dozėmis (10–25 mg vienkartinė dozė nakčiai) ir vėliau lėtai titruojama iki toleruojamos dozės. Kiekvienam pacientui veiksminga dozė yra skirtinga, vidutinė amitriptilino dozė yra 75 mg per dieną. Kol kas abejojama, ar reikėtų tirti TCA koncentraciją kraujyje [I klasės SA: 14, 137, II klasė: 142].

#### **SNRI**

Serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (duloksetinas, venlafaksinas) yra saugesni nei TCA. Juos geriau skirti pacientams, sergantiems širdies liga. Sąlyginė vaisto nutraukimo rizika dėl nepageidaujamų reiškinų yra nedidelė, nėra poreikio stebėti vaisto koncentraciją kraujyje. Dažniausiai stebimi nepageidaujami duloksetino reiškiniai yra pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, mieguistumas, burnos džiūvimas, padidėjęs prakaitavimas, apetito netekimas ir silpnumas [II klasė: 24, 25]. Nors greito atsipalaidavimo venlafaksinas yra susijęs su CNS nepageidaujamais reiškiniais ir somatiniais simptomais, pavyzdžiui, sujaudinimu, viduriavimu, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, hipertenzija ir hiponatremija [I klasės SA: 143], prailginto atsipalaidavimo tabletė yra geriau toleruojama, pagrindiniai nepageidaujami reiškiniai yra virškinimo trakto sutrikimai [I klasė: 22, 23]. Tiesioginiame palyginime venlafaksinas (225 mg per dieną) nebuvo geresnis nei imipraminas 150 mg per dieną pagal vaisto toleravimą ir nutraukimą dėl nepageidaujamų reiškinų [23].

Optimali duloksetino dozė yra 60 mg per dieną: 120 mg per dieną nėra geriau nei 60 mg, 20 mg per dieną nėra veiksminga [24, 25]. Didelės venlafaksino dozės (150–225 mg per dieną) yra veiksmingos, o mažesnės do-

zės (75 mg per dieną) yra per mažos arba neveiksmingos [I ir II klasės: 76, 112].

### **Karbamazepinas ir okskarbazepinas**

Karbamazepinas dažnai sukelia nepageidaujamų reiškinių, įskaitant slopinimą, galvos svaigimą, eisenos sutrikimus. Reikia stebėti kepenų fermentų aktyvumą, kartoti bendrą kraujo tyrimą ir natrio kiekį serume bent vienerius metus dėl galimo anaplastinio hepatito arba hiponatremijos. Mikrosomų fermentų sistemų aktyvinimas gali turėti įtakos kitų vaistų metabolizmui.

Priešingai nei CBZ, OXC neturi įtakos fermentų indukcijai ir tėra nedidelė kryžminės odos alergijos tikimybė. Pirmaisiais gydymo mėnesiais turi būti stebimas natrio kiekis serume, nes OXC, kaip ir CBZ, sukelia hiponatremiją, ypač vyresniems asmenims (6% 54 pacientų grupėje) [I klasės SA: 84]. Dėl kitų nepageidaujamų reiškinių, nors OXC lyginant su CBZ yra geriau toleruojamas [86, 138, 139], šiam teiginiui patvirtinti trūksta I klasės klinikinių tyrimų. Naujame diabetinės SPN tyrime 27,5% OXC grupėje nutraukė gydymą dėl centrinių ar virškinimo trakto nepageidaujamų reiškinių, lyginant su 8% placebo grupėje [II klasė: 29].

Abu vaistai turi būti pradedami skirti nedidelėmis dozėmis, dozės pamažu turi būti didinamos iki norimo efekto ar netoleruojamų nepageidaujamų reiškinių. Veiksmingos CBZ dozės svyruoja nuo 200 iki 1200 mg per dieną, OXC – 600–1800 mg per dieną.

### **Gabapentinas ir pregabalinas**

Dažniausi GBP ir pregabalino nepageidaujami reiškiniai yra galvos svaigimas, mieguistumas, periferinės edemos ir burnos džiuvimas. Jie panašūs abiemis vaistams. GBP yra gerai toleruojamas net ir skiriant dideles dozes (> 2400 mg) [I klasės SA: 15, 17]. Pregabalino nepageidaujami reiškiniai kinta pagal dozę: skiriant 150–300 mg beveik nėra skirtumo lyginant su placebo [I klasė: 37, 40], vaisto nutraukimas siekia net 20% skiriant 600 mg [I klasė: 42, 65]. Veiksmingos GBP dozės svyruoja nuo 1200 iki 3600 mg per dieną, pregabalino – 150–600 mg per dieną. Gabapentiną reikia lėtai titruoti kiekvienam pacientui, iš pradžių skiriant 300 mg per dieną (arba mažiau vyresniems pacientams); pregabalinas gali būti titruojamas greičiau, jo veikimo pradžios laikas yra trumpesnis (< 1 savaitė). GBP turėtų būti skiriamas tris kartus per dieną, pregabalinas – du kartus per dieną.

### **Lamotriginas**

Lamotriginas dažniausiai yra gerai toleruojamas. Gali būti šie nepageidaujami reiškiniai: galvos svaigimas, pykinimas, galvos skausmas ir nuovargis [I klasė: 30, 39, 101, 102]. Bet šis preparatas gali sukelti potencialiai pavojingas alergines reakcijas. Metaanalizėje, kurioje vertinti 572 pacientų rezultatai, 9% pacientų nutraukė gydymą dėl svarbių nepageidaujamų reiškinių, dažniausiai bėrimo [I klasė: 144]. Siekiant sumažinti odos bėrimų dažnį, rekomenduojama labai lėtai titruoti dozę, neskirti lamotrigino kartu su valproatu, gydymą pradėti nuo 25 mg per dieną ir didinti iki 25 mg kas antrą savaitę. Analgetinės LTG dozės svyruoja nuo 200 iki 400 mg per dieną.

### **Opioidai ir tramadolis**

Dažniausi opioidų nepageidaujami reiškiniai, stebėti RKT, yra vidurių užkietėjimas, slopinimas, pykinimas, galvos svaigimas ir vėmimas. Kognityvinio sutrikimo rizika nėra reikšminga [I klasė: 75, 76], nors morfinas gali pabloginti dėmesį skiriant labai didelėmis dozėmis (iki 300 mg per dieną) [II klasė: 118]. Neuropatinio skausmo RKT, nepageidaujami opioidų, ypač oksikodono, reiškiniai buvo toleruojami [I klasė: 43, 44, 74–76], kartai stebinančiai – nepageidaujami reiškiniai ir iškritimas buvo panašus aktyvioje ir placebo grupėse [43; žr. „Skausminga polineuropatija“]. Visgi mažiau nei 20% pacientų vartojo opioidus ilgiau nei vienerius metus dėl nepalankios nepageidaujamų reiškinių ir efektyvumo pusiausvyros [I klasės SA: 5]. Egzistuojantys RKT gali būti per trumpi, kad būtų paaiškinta tolerancija ir pripratimas, ir tai gali tapti problema skiriant ilgalaikį lėtinio ne vėžinio skausmo gydymą. Remiantis paskutinėmis Europos rekomendacijomis, opioidai turėtų būti antro pasirinkimo medikamentai esant lėtiniam ne vėžiniam skausmui, kai kiti pagrįsti medikamentai nesukelia analgezijos [145]. Opioidų dozės turėtų būti individualiai titruojamos iki pasiekiamas norimas efektas ar sukeliamas nepageidaujamų reiškinių. Veiksmingos oksikodono dozės svyruoja nuo 10 iki 120 mg per dieną, morfino – 15–300 mg per dieną.

Tramadolis gali sukelti galvos svaigimą, burnos džiuvimą, pykinimą, vidurių užkietėjimą ir mieguistumą. Lyginant su placebo, šį gydymą nutraukia reikšmingai daugiau asmenų [I klasė: 46, 76]. Asmenims, sirgusiems epilepsija ar vartojantiems vaistų, mažinančių traukulių aktyvumo slenkstį, padidėja traukulių rizika. Serotoninerginis sindromas (mioklonijos, rigidiškumo, pagyvėjusių refleksų, drebėjimo, sumišimo, sujaudinimo, neramumo, komos, autonominės funkcijos sutrikimo, karščiavimo, pykinimo, viduriavimo, paraudimo, ir retai rabdomiolizės ir mirties kombinacijos) gali atsirasti, jei tramadolis skiriamas kaip papildomas preparatas prie kitų serotoninerginų vaistų (ypač SSRI). Tramadolis turėtų būti pradedamas skirti mažomis dozėmis, ypač vyresniems asmenims (50 mg vieną kartą per dieną), vėliau dozė titruojama pagal toleravimą. Veiksminga dozė svyruoja nuo 200 iki 400 mg per dieną.

*Lidokaino* pleistrų vartojimas yra labai saugus, RKT pranešama apie labai nedidelę sisteminę absorbciją ir tik vietinius nepageidaujamus reiškinis (lengvos odos reakcijos) [II klasė: 68, 69]. Padengiant skausmingą plotą gali būti naudojama iki keturių pleistrų per dieną, ilgiausiai iki 12 val. [II klasė: 71]. Titravimas nereikalingas.

*Kanabinoidai* yra gerai toleruojami skiriant nedideles dozes (dronabinolio 10 mg per dieną) ir lėtai titruojant. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra galvos svaigimas, burnos džiuvimas ir slopinimas [I klasė: 106, 107]. Vienaime tyrime buvo nustatytas reikšmingas atminties sutrikimas skiriant kanabinoidų purškalą [107]. Galima fizinės priklausomybės rizika ir tolerancija apriboja ilgalaikį preparatų skyrimą.

## Galutinės rekomendacijos ir klausimai būsiniams klinikiniam tyrimams

Renkantis pirmo pasirinkimo medikamentus neuropatiniam skausmui gydyti, reikėtų atkreipti dėmesį ne tik į sąlyginį efektyvumą, paremtą tiesioginiu vaistų palyginimu, bet taip pat ir į efektyvumo ir saugumo santykį. Taip pat reikėtų dokumentuoti poveikį skirtingiems skausmo simptomams, gretutinėms ligoms ir gyvenimo kokybei. Iki šiol toks vertinimas buvo atliktas tik keliuose tyrimuose, o simptomų ir požymių vertinimas kartais nėra pakankamas arba nėra naudojami patvirtinti vertinimo metodai [140].

Vaistų poveikis skirtingoms neuropatinio skausmo būklėms yra panašus, išskyrus ŽIV polineuropatiją ir TN. Centrinis skausmas yra kur kas mažiau ištirtas. Dėl šios priežasties rekomendacijos pateikiamos daugiausia periferiniam neuropatiniam skausmui gydyti. Kitų būklių gydymo rekomendacijos pateikiamos atskiruose skyriuose ir 2 lentelėje.

Medikamentai, kurių efektyvumas, esant įvairioms neuropatinio skausmo būklėms, įrodytas ir kurie rekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo preparatai, yra TCA, GBP ir pregabalinas (A lygis, keli I klasės tyrimai). Atrodo, TCA yra veiksmingesni pagal NNT, bet tai gali būti pervertinta; TCA pranašumas nėra įrodytas tiesioginiuose palyginamuosiuose tyrimuose. Šie vaistai veikia širdį ir dėl to juos reikėtų atsargiai skirti vyresniems pacientams. Vaistai, kurių efektyvumas mažiau įrodytas esant įvairioms neuropatinio skausmo būklėms, rekomenduojami kaip antro pasirinkimo: vietinio poveikio lidokainas, SNRI venlafaksinas ir duloksetinas, LTG ir tramadolis. Vietinio poveikio lidokainas gali būti skiriamas pacien-

tiniam neuropatiniam skausmui gydyti. Kitų būklių gydymo rekomendacijos pateikiamos atskiruose skyriuose ir 2 lentelėje.

2 lentelė. Medikamentinio gydymo įrodymų suskirstymas esant skausmingai polineuropatijai (SPN), poherpetinei neuralgijai (PHN), trišakio nervo neuralgijai (TN) ir centriniam pateikiant pirmo ir antro pasirinkimo gydymo rekomendacijas.

Skausmo būklė	A lygis	B lygis	C lygis ar silpni / nepakankami rezultatai esant A / B įrodymams	Pirmo pasirinkimo rekomendacijos	Antro ir trečio pasirinkimo rekomendacijos
SPN	Gabapentinas Opioidai <sup>1</sup> Pregabalinas SNRI TCA Tramadolis	Lamotriginas	Kapsaicinas (vietinio poveikio) CBZ Levodopa Meksiletinas NMDA antagonistai OXC SSRI <sup>2</sup> Topiramatas Valproatas	Gabapentinas Pregabalinas TCA	Lamotriginas Opioidai SNRI Tramadolis
PHN	Gabapentinas Opioidai <sup>3</sup> Pregabalinas TCA	Kapsaicinas (vietinio poveikio) Lidokainas (vietinio poveikio) Tramadolis Valproatas	NMDA antagonistai Lorazepamas Meksiletinas	Gabapentinas Pregabalinas Lidokainas (vietinio poveikio) esant nedideliems skausmo-alodinijos plotams TCA	Kapsaicinas Opioidai Tramadolis Valproatas
TN	CBZ	OXC	Baklofenas Lamotriginas	OXC CBZ	Operacija
Centrinis skausmas		Kanabinoidai <sup>4</sup> (IS) Gabapentinas (NSP) Pregabalinas <sup>5</sup> (NSP) Amitriptilinas (KRSS) Lamotriginas (KRSS)	Meksiletinas Opioidai <sup>6</sup> (esant skausmui dėl daugelio etiologijos veiksnių) Valproatas	Amitriptilinas Gabapentinas Pregabalinas <sup>5</sup>	Kanabinoidai <sup>4</sup> Lamotriginas Opioidai

Rekomendacijose remiamasi ne tik preparato efektyvumu, nustatytu I ar II klasės tyrimuose (žr. „Metodai“), bet ir nepageidaujamų reiškinių ir saugumo problemomis (vaistai pateikiami abėcėlės tvarka).

TCA turi A lygio efektyvumo įrodymus, bet juos reikėtų atsargiai skirti vyresniems pacientams, turintiems širdies ligų riziką. Opioidai (A lygio įrodymai dėl skyrimo esant kai kurioms neuropatinio skausmo būklėms) rekomenduojami kaip antro ir trečio pasirinkimo preparatai dėl galimų saugumo problemų esant lėtiniam ne vėžio sukeltam skausmui, ypač ilgalaikiam vartojimui [111]. SNRI (duloksetinas ir venlafaksinas, A lygis esant SPN) rekomenduojami kaip antro pasirinkimo preparatai dėl palyginus nedidelio efektyvumo, bet juos ypač galima rinktis pacientams, turintiems kardiovaskulinių rizikos veiksnių. Lidokaino pleistrai (B lygio įrodymai) gali būti pirmas pasirinkimas pacientams, turintiems nedidelį skausmo ir alodinijos plotą, ypač vyresniems dėl puikaus toleravimo. Lamotriginas dėl galimai sunkaus odos bėrimo rekomenduojamas antram ir trečiam pasirinkimui. Okskarbazepinas (OXC, B lygio įrodymai) rekomenduojamas kaip pirmas pasirinkimas esant trišakio nervo neuralgijai dėl geresnio nei karbamazepino (CBZ) saugumo. Atlikta nedaug tyrimų esant centriniam skausmui ir visų vaistų skyrimo rekomendacijos remiasi B lygio įrodymais.

<sup>1</sup>Oksikodonas.

<sup>2</sup>Remiantis vienu RKT, paroksetinas buvo vidutiniškai efektyvus, citalopramas ir fluoksetinas buvo neefektyvūs.

<sup>3</sup>Oksikodonas, morfinas ir metadonas.

<sup>4</sup>Kanabinoidai, dėl saugumo klausimų, turėtų būti skiriami po neefektyvaus gydymo kitu vaistu, veiksmingu esant centriniam skausmui.

<sup>5</sup>Pregabalinas buvo tiriamas dar nepublikuotame NSS tyrime.

<sup>6</sup>Levorfanolis (kontroliuojamas tyrimas, bet nėra placebo grupės).

tams, sergantiems SPN ar židinine neuropatija, kai yra nedidelis skausmo plotas, ypač vyresniems asmenims. Priešingai vyraujančiai nuomonei apie neefektyvumą, esant neuropatiniam skausmui [147], opioidai buvo veiksmingi keliuose I klasės tyrimuose esant įvairioms neuropatinio skausmo būklėms (A lygis), bet jie turėtų būti antro ar trečio pasirinkimo esant lėtiniam ne vėžio sukeltam skausmui [145]. Nėra pakankamai duomenų dėl CBZ ir OXC (išskyrus esant TN), kapsaicino (išskyrus esant SPN), meksiletino, NMDA antagonistų, SSRI, topiramato vartojimo dėl nedidelio efektyvumo, prieštaringų duomenų ir saugumo klausimų. Nepaisant ilgalaikio valproato vartojimo sergant epilepsija, tik neseniai atsirado RKT skiriant šį preparatą esant periferiniam neuropatiniam skausmui. Stebimas geras efektyvumas keliuose II klasės tyrimuose toje pačioje grupėje, bet neigiamas poveikis kitoje grupėje. Šį preparatą reikia tirti toliau prieš suformuluojant jo skyrimo rekomendacijas. Dėl gretutinių ligų ar gyvenimo kokybės, tik GBP, pregabalinas ir duloksetinas buvo pakankamai ištirti – stebėtas jų teigiamas poveikis. Šie preparatai gali būti skiriami esant dideliame poveikiui gyvenimo kokybei ar reikšmingoms gretutinėms ligoms (A lygis). Daugelyje tyrimų stebėta, kad opioidai neturi įtakos šiems rodikliams. Dėl skausmo simptomų ir požymių, tik antidepresantai ir opioidai / tramadolis buvo veiksmingi besitęsiančiam / paroksizminiam skausmui, o vietinio poveikio lidokainas ir opioidai / tramadolis turėjo įtakos lietimui sukeltai alodinijai (B lygis). Vietinio poveikio lidokainas gali būti skiriamas pacientams, patiriantiems mechaninę alodiniją.

Gydymas keliais preparatais gali būti siūlomas, jei gydymas monoterapija neefektyvus. Pageidautina skirti vaistus, kurių veikimo mechanizmai papildo vienas kitą. Įrodyta, kad naudinga skirti GBP ir morfiną (A lygis).

Mes siūlome šią strategiją naujiems tyrimams: 1. efektyvumas turėtų būti paremtas standartizuotais, pageidautina, pripažintais visame pasaulyje rodikliais, ir turėtų būti naudojami standartiniai efektyvumo įvertinimo testai [138]; nustatant efektyvumą reikėtų vertinti ne tik poveikį bendrai skausmui, bet ir daugumai skausmo simptomų ar požymių; 2. reikėtų rasti universalius ir vienodus žalingo poveikio nustatymo kriterijus; 3. palyginamieji skirtingų vaistų tyrimai, esant specifinėms skausmo būklėms ar mechanizmams, leidžia pateikti gerus skausmo gydymo algoritmus; 4. reikia nustatyti kombinuoto gydymo pagrįstumą.

#### A priedas: Farmacijos kompanijų tyrimai (žr. „Metodai“)

Kompanijos, su kuriomis mes susisiekiame: Cephalon, Elan, Endo, Forest Pharmaceuticals, GSK, GW Pharma, Janssen & Johnson, Lilly, Lundbeck, Newron, Novartis, Pfizer, Schwarz Pharma, Sigma Tau, UCB Pharma, Wallace Laboratories, Wyeth.

Kompanijos, turėjusios susijusios informacijos ir pateikusios ją mums: Cephalon, Endo, Forest Pharmaceuticals, Janssen & Johnson, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Schwarz Pharma, UCB Pharma, Wyeth.

## PADEKOS

Mes norime padėkoti Cephalon, Endo, Forest Pharmaceuticals, Janssen & Johnson, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Schwarz Pharma, UCB Pharma ir Wyeth už tai, kad pateikė dokumentų apie savo vaistų tyrimus.

## PERŽIŪRĖJIMAS

Kaip minėjome tekste, mes žinome, kad šiuo metu vyksta keli svarbūs tyrimai. Tikimasi, kad atsiras naujų vaistų. Dėl to planuojame per 2 metus atnaujinti šias rekomendacijas.

## DEKLARACIJA

Šie autoriai (pateikiami inicialai) vykdė šių farmacijos kompanijų tyrimus ar buvo jų konsultantai:

NA: GlaxoSmithKline, Grunenthal, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi-Aventis; GC: GlaxoSmithKline, Lundbeck, Janssen, Novartis, Pfizer; MH: Janssen-Cilag, Merck, Mundipharma, Organon, Orion, Pfizer, Sanofi; PH: Bioschwartz, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Pfizer; TSJ: Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Grunenthal, Lundbeck, Neurosearch, Pfizer; TN: Allergan, Astra-Zeneca, GlaxoSmithKline, GWPharma, Napp, Novartis, Pfizer, Renovis, SchwarzPharma; SS: Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Grunenthal, Lundbeck, Novartis, Pierre Fabre, UCB Pharma.

Autoriai nedeklaruoja kitų interesų konfliktų.

## Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2006; 13(11): 1153-69.

#### B priedas: Santrumpų sąrašas

**AIDS** – įgytas imunodeficitas; **CBR** – karbamazepinas; **PI** – pasikliautiniai intervalai; **CS** – centrinis skausmas; **KRSS** – kompleksinio regioninio skausmo sindromas; **EMLA** – vietinio poveikio anestetikų (lidokaino ir prilokaino) mišinys; **GABA** – gama aminosviesto rūgštis; **GBP** – gabapentinas; **LTG** – lamotriginas; **IS** – išsėtinė sklerozė; **NMDA** – N-metil-D-aspartatas; **NNH** – pacientų skaičius, kai vienam jų pasireiškė nepageidaujamas vaisto poveikis lyginant su placebo; **NNT** – pacientų skaičius, kurių reikia gydyti tam, kad vieną pacientą veiktų tiriamasis preparatas; **NVNU** – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; **OXC** – okskarbazepinas; **PHN** – poherpetinė neuralgija; **SPN** – skausminga polineuropatija; **RKT** – randomizuotas kontroliuojamas tyrimas; **NSP** – nugaros smegenų pažeidimas; **SNRI** – serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai, antidepresantai; **SA** – sisteminė apžvalga arba metaanalizė; **SSRI** – selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, antidepresantai; **TCA** – tricikliai antidepresantai; **TN** – trišakio nervo neuralgija; **VAS** – vizualinės analogijos skalė.