



Autoimūno nervu sistēmas slimību klīniskās vadlīnijas

Latvijas Neuroimunologu asociācija

**RĪGA
2014**

Vadlīniju izstrādātājs

Latvijas Neuroimunologu asociācija.

Darba grupas vadītāja – Ināra Logina, Latvijas Neuroimunologu asociācijas valdes locekle, Latvijas Sāpju izpētes biedrības priekšsēdētāja, ārste neiroloģe, algoloģe, medicīnas doktore, profesore.

Darba grupa

Viktorija Ķēniņa, Latvijas Neuroimunologu asociācijas valdes priekšsēdētāja, ārste neiroloģe, neurosonoloģe, imunoloģe, medicīnas doktore, docente.

Natalja Kurjāne, Latvijas Neuroimunologu asociācijas valdes locekle, ārste interniste, imunoloģe, arodveselības un arodslimību ārste, medicīnas doktore, docente.

Anželika Gudreniece, Latvijas Neuroimunologu asociācijas biedre, ārste neiroloģe.

Iļja Noviks, Latvijas Neuroimunologu asociācijas biedrs, ārsts, Rīgas Stradiņa universitātes rezidents neiroloģijas specialitātē.

Vadlīniju mērķis

Vadlīniju mērķis ir uzlabot pieaugušo pacientu ar autoimūnām nervu sistēmas slimībām ārstēšanu un tās efektivitāti atbilstoši mūsdienu medicīnas iespējām, lai nodrošinātu pilnvērtīgu/labu dzīves kvalitāti, novēršot funkcionālas nespējas/invaliditātes rašanos un samazinot mirstību slimību komplikāciju dēļ.

Vadlīniju uzdevumi

- Sniegt informāciju un ieteikumus autoimūno nervu sistēmas slimību diagnostikā, pacientu novērošanas taktikā, rehabilitācijā.
- Sniegt ieteikumus autoimūno nervu sistēmas slimību ārstēšanā.
- Sniegt informāciju par imūnmodulējošiem preparātiem un to lietošanas indikācijām autoimūno nervu sistēmas slimību ārstēšanā.

Paredzami vadlīniju lietotāji

Neirologi, imunologi, internisti, ģimenes (vispārējās prakses) ārsti, atbilstošo specialitāšu rezidenti un medicīnas studenti.

Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

- Medicīniskie: pieaugušo pacientu ar neiroloģiskām autoimūnām slimībām ārstēšanas kvalitātes un novērošanas uzlabošana; autoimūno nervu sistēmas slimību izmeklēšanas plāna pielietošana; vadlīniju lietotāju izglītības līmeņa papildināšana.
- Sociālie: labāki autoimūno nervu sistēmas slimību ārstēšanas rezultāti un, līdz ar to, pilnvērtīgāka pacienta dzīves kvalitāte, saņemot atbilstošu ārstēšanu un novēršot funkcionālās nespējas/invaliditātes rašanos.
- Finansiālie: medicīniski pamatota ārstēšanai paredzēto finansiālo resursu izmantošana; mazākas izmaksas, kas saistītas ar nespējīgu un kopjamu pacientu aprūpi.

Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

- Autoimūno nervu sistēmas slimību hipodiagnostika vai hiperdiagnostika.
- Vadlīnijās minēto preparātu un plazmas apmaiņas biežākie blakusefekti norādīti vadlīniju 1.pielikumā „ Autoimūno nervu sistēmas slimību ārstēšanā biežāk izmantojamo preparātu un plazmas apmaiņas blakusefekti”.
- Timektomijas komplikācijas norādītas vadlīniju 1.1. nodaļā „*Myasthenia gravis*”.

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa

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

- *Myasthenia gravis* (G70.0);
- Lamberta-Ītona miastēniskais sindroms (G73.1);
- neiromiotonija (G73.2);
- autoimūnas neiropātijas (G64);
- paraneoplastiskie neiroloģiskie sindromi (G98).

Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei

Avoti

1. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas 2010. gadā publicētās vadlīnijas autoimūno neiromuskulāro pārvades slimību ārstēšanā:

- EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, Skeie G.O., Apostolski S., Evoli A. et al, European Journal of Neurology, 2010; 17: 691-699 (1).
2. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas 2008. gadā publicētās vadlīnijas imūnglobulīnu pielietošanai neiroloģisko slimību ārstēšanā:
EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Elovaara I., Apostolski S., Van Doorn P., Gilhus N. E., Hietaharju A., Honkaniemi J., Van Schaik I. N., Scolding N., Soelberg Sørensen P., Udd B. European Journal of Neurology 2008;15:893–908 (7).
 3. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas un Perifēro Nervu Biedrības 2010.gadā publicētās vadlīnijas hroniskas iekaisīgas demielinizējošas polineuropātijas ārstēšanā:
European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — First Revision. Van den Bergh P. Y. K., Hadden R. D. M., Bouche P., Cornblath D. R., Hahn A., Illa I., Koski C. L., Léger J.-M., Nobile-Orazio E., Pollard J., Sommer C., Van Doorn P. A., Van Schaik I. N. European Journal of Neurology 2010;17:356–363 (13).
 4. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas/Perifēro nervu biedrības 2010.gadā publicētās vadlīnijas par paraproteinēmisko demielinizējošo polineuropātiju vadīšanu:
Van den Bergh P. Y. K., Hadden R. D. M., Bouche P. et al, European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. J Peripher Nerv Syst 2010;15:185-195 (14).
 5. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas/Perifēro nervu biedrības 2010.gadā publicētās vadlīnijas par multifokālo motoro neiropātiju vadīšanu:
Van den Bergh P. Y. K., Hadden R. D. M., Bouche P. et al, European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. J Peripher Nerv Sys 2010;15:295-301 (15).
 6. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas 2011.gadā publicētās vadlīnijas paraproteinēmiskās demielinizējošas polineuropātijas ārstēšanā un diagnostikā:
Paraproteinaemic demyelinating neuropathies. Hadden R. D., Nobile-Orazio E., Sommer C., Hahn A. F., Illa I., Morra E., Pollard J., Lunn M. P., Bouche P., Cornblath D. R., Evers E., Koski C. L., Leger J. M., Van den Bergh

- P., Van Doorn P., Van Schaik I. N. In: Gilhus N. E., Barnes M. P., Brainin M., editors. European handbook of neurological management. 2nd ed. Vol. 1. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 351-361 (19).
7. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas 2010.gadā publicētās vadlīnijas autoimūnās neiromuskulārās pārvades traucējumu ārstēšanā:
Autoimmune neuromuscular transmission disorders: guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Skeie G. O., Apostolski S., Evoli A., Gilhus N. E., Illa I., Harms L., Hilton-Jones D., Melms A., Verschuuren J., Horge H. W. European Journal of Neurology 2010;17: 893–902 (20).
 8. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas 2011.gadā publicētās vadlīnijas multifokālas motorās polineuropātijas ārstēšanā:
Multifocal motor neuropathy. In: Gilhus N. E., Barnes M. P., Brainin M., editors. Van Schaik I. N., Leger J. M., Nobile-Orazio E., Cornblath D. R., Hadden R. D., Koski C. L., Pollard J., Sommer C., Illa I., Van den Bergh P., Van Doorn P. A. European handbook of neurological management. 2nd ed. Vol. 1. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 343-350 (21).
 9. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas 2011.gadā publicētās vadlīnijas paraneoplastisko neiroloģisko sindromu ārstēšanā:
Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Paraneoplastic neurological syndromes. In: Gilhus N. E., Barnes M. P., Brainin M., editors. Vedeler C. A., Antoine J. C., Giometto B., Graus F., Grisold W., Honnorat J., Sillevius Smitt P. A., Verschuuren J. J., Voltz R. European handbook of neurological management. 2nd ed. Vol. 1. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 447-457 (22).



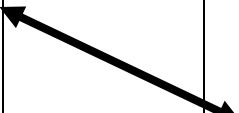

Kritēriji

Vadlīniju izstrādē izmantotas Eiropas Neirologu Biedrību Federācijas (EFNS) vadlīnijas, elektroniskās medicīniskās datu bāzes PubMed, Cochrane library, ScienceDirect, SpringerLink. Tika atlasīti pēdējos gados publicēti raksti, kuros ietverta būtiska informācija par vadlīnijās apskatītajiem jautājumiem.

Vadlīniju ieteikumu pierādījuma līmenis

Atbilstoši 2010.gada 25.maija MK noteikumiem Nr.469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” (turpmāk – Noteikumi Nr.469), ieteikumi ārstniecības personai pamatojami ar konkrētu ieteikumu pierādījumu līmeņu iedalījumu A, B, C un D līmeņos. Tā kā pierādījumu informācijas avotos norādītie rekomendāciju (ieteikumu) pierādījumu līmeņi definēti atšķirīgi, pierādījumu līmeņu orientējošā savstarpējā atbilstība norādīta 1. tabulā.

1. tabula **Vadlīniju pierādījumu līmeņi pēc EFNS (Eiropas Neuroloģisko Biedrību Federācijas) un Noteikumiem Nr.469 un to orientējošā savstarpējā atbilstība**

Līmenis	EFNS vadlīnijās definētie pierādījumu līmeņi	Savstarpējā atbilstība	Līmenis	Noteikumos Nr. 469 definētie pierādījumu līmeņi
A	Noteikta kā derīga/jūtīga vai nederīga / nejūtīga diagnostiska metode, vai noteikta kā efektīva, neefektīva vai kaitīga terapeitiska iejaukšanās; vajadzīgs vismaz viens pārliecinošs I klases pētījums, vai arī vismaz divi konsekventi, pārliecinoši II klases pētījumi		A	Pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos par ko veikta metaanalīze
B	Noteikta kā derīga/jūtīga vai nederīga / nejūtīga diagnostiska metode, vai noteikta kā efektīva, neefektīva vai kaitīga terapeitiska iejaukšanās; vajadzīgs vismaz viens pārliecinošs II klases pētījums vai nešaubīgi III klases pierādījumi	 	B	Pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
C	Noteikta kā derīga/jūtīga vai nederīga / nejūtīga diagnostiska metode, vai noteikta kā efektīva, neefektīva vai kaitīga terapeitiska iejaukšanās; vajadzīgs vismaz divi III klases pētījumi		C	Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)

Labā klīniskā prakse	Rekomendētā labākā prakse, balstīta uz vadlīniju veidošanas grupas pieredzi. Parasti balstās uz IV klases pierādījumiem, kas ir klīniski neskaidri, labas klīniskās prakses pieņēmumi var būt noderīgi veselības aprūpē nodarbinātajiem	←————→	D	Nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums

2. tabula **Vadlīniju pierādījumu klases diagnostiskām un terapeitiskām metodēm pēc EFNS** (Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas)

Pierādījumu klase	Pierādījumu klasifikācijas shēma diagnostiskai metodei	Pierādījumu klasifikācijas shēma terapeitiskai metodei
I	Prospektīvs pētījums, kurā ietverts plašs pacientu spektrs ar iespējamo patoloģiju, izmantotas „zelta standarta” metodes, izmeklējums veikts aklā veidā, nodrošinot testa diagnostisko precizitāti	Adekvāti pamatots, prospektīvs, nejaušināts, kontrolēts pētījums ar maskētu iznākuma noteikšanu noteiktajā populācijā vai arī adekvāti pamatots sistemātisks prospektīvu randomizētu klīnisku pētījumu pārskats ar maskētu iznākuma noteikšanu noteiktajā populācijā. Ir sekojošas prasības: <ul style="list-style-type: none"> a. maskēta randomizācija b. skaidri definēts(i) primārais(ie) mērķis (i) c. skaidri definēti iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji d. adekvāta pētījumu atstājušo gadījumu uzskaitē ar pietiekami zemu to skaitu e. svarīgākie bāzes rādītāji ir atspoguļoti un ir līdzīgi starp ārstēšanas grupām vai arī tiek izmantotas atbilstošas statistiskas korekcijas
II	Prospektīvs pētījums, kurā ietverts šauršs pacientu spektrs ar iespējamo patoloģiju, vai arī labi dizainēts retrospektīvs pētījums, ietverot plašu pacientu spektru ar noteikto patoloģiju (pēc „zelta	Prospektīvs saskaņotu grupu kohortas pētījums noteiktajā populācijā ar maskētu iznākuma vērtēšanu, kas atbilst augšminētiem a-e kritērijiem, vai arī nejaušināts kontrolēts pētījums noteiktajā populācijā, kam nav viena no a-e

	standarta”), salīdzinot ar plaša spektra kontroles grupu, kur tests ir veikts aklos apstākļos, nodrošinot testa diagnostisko precizitāti	kritērijiem
III	Pieredze no retrospektīva pētījuma, kur vai nu indivīdu loks ar noteikto patoloģiju vai arī kontroles grupa ir šaura spektra, bet tests ir veikts aklos apstākļos	Visi citi kontrolētie pētījumi noteiktajā populācijā, kur iznākuma noteikšana un pacienta ārstēšana notiek neatkarīgi
IV	Nekontrolētu pētījumu, gadījumu sēriju, atsevišķi gadījumu pieredze vai eksperta viedoklis	Nekontrolētu pētījumu, gadījumu sēriju, atsevišķu gadījumu pieredze vai eksperta viedoklis

Atbilstoši Noteikumiem Nr.469, vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis ir A, B, C un D.

Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces

Skatīt vadlīniju tekstā esošās atsauces un izmantotās literatūras sarakstu. Vadlīniju tekstā minētās rekomendāciju/ pierādījumu klases un līmeņi norādīti atbilstoši to interpretācijai konkrētajā pierādījumu informācijas avotā. Kopsavilkumos norādīta to orientējošā atbilstība Noteikumos Nr.469 definētajiem pierādījumu līmeņiem.

Vadlīniju izstrādes finansētājs

Brīvprātīgā darba grupa bez finansiālā atbalsta.

Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas

Vadlīnijās ietvertā, Latvijā apstiprinātā medicīnisko tehnoloģiju saraksts iekļauts vadlīniju 2.pielikumā „Vadlīnijās ietvertā, Latvijā apstiprinātā medicīnisko tehnoloģiju saraksts”.

Saturs

Lietotie saīsinājumi	10
Ievads	12
1. Autoimūnās nervu sistēmas slimības	14
1.1. Myasthenia gravis	14
1.2. Lamberta-Ītona miastēnisks sindroms	22
1.3. Neiromiotonija jeb Isaaka sindroms	25
1.4. Paraneoplastiskie neiroloģiskie sindromi	28
1.4.1. Paraneoplastisks limbisks encefalīts.....	28
1.4.2. Subakūta sensora neiropātija	30
1.4.3. Paraneoplastiska cerebellāra deģenerācija	31
1.4.4. Paraneoplastisks opsoklonuss-mioklonuss.....	33
1.5. Gijēna-Barē sindroms.....	36
1.6. Hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija	40
1.7. Multifokāla motora polineiropātija	45
1.8. Paraproteīnēmiska demielinizējoša neiropātija	48
1.8.1. Citi neiropātiskie sindromi, kas asociējas ar paraproteīnēmiju	51
1.8.1.1. POEMS.....	51
1.8.1.2. CANOMAD	51
1.8.1.3. Valdenstrēma makroglobulinēmija	52
2. Autoimūno nervu sistēmas slimību ārstēšanā pielietojamo imūnmodulējošo preparātu un plazmas apmaiņas raksturojums, darbības mehānisms	54
2.1. Amifampridīne	54
2.2. Azathioprinum	55
2.3. Cyclophosphamidum	56
2.4. Cyclosporinum	56
2.5. Intravenozie imūnglobulīni	57
2.6. Methotrexatum	58
2.7. Mycophenolate Mofetil	59
2.8. Plazmas apmaiņa	60
2.9. Prednisolonum.....	61
2.10. Rituximabum.....	62
2.11. Subkutānie imūnglobulīni	63
2.12. Tacrolimus	64
3. Autoimūno nervu sistēmas slimību pacientu rehabilitācija	65
Literatūras saraksts	67
Pielikumi	
1.pielikums	
Autoimūno nervu sistēmas slimību ārstēšanā biežāk izmantojamo preparātu un plazmas apmaiņas blakusefekti	70
2.pielikums	
Vadlīnijās ietvertu, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts.....	79

Lietotie saīsinājumi

ACh – acetilholīns

AChR – acetilholīna receptori

anti-AChR – antivielas pret acetilholīna receptoriem

anti-CV2/CRMP5 – anti-CV2/CRMP5 antivielas

anti – GD1b – anti-GD 1b antivielas

anti – GQ1b – anti-GQ 1b antivielas

anti-Hu – anti-Hu antivielas

anti-LRP4 – antivielas pret lipoproteīnu saistīto proteīnu 4

anti-Ma1 – anti-Ma1 antivielas

anti-Ma2 – anti-Ma2 antivielas

anti-MAG – antivielas pret mielīna asociēto glikoproteīnu

anti-MuSK – antivielas pret muskuļspecifisku receptoru tirozīnkināzi

anti-Ri – anti-Ri antivielas

anti-RyR – antivielas pret šķērsvītrotās muskulatūras rindodīna receptoriem

anti-titin – antivielas pret šķērsvītrotās muskulatūras proteīnu titīnu

anti-Tr – anti-Tr antivielas

anti-VGCC – lādiņatkarīgo kalcija kanālu antivielas

anti-VGKC – lādiņatkarīgo kālija kanālu antivielas

anti-Yo – anti-Yo antivielas

CANOMAD – hroniska ataktiska neiropātija ar oftalmoplēģiju, IgM monoklonālu gammopātiju, aukstuma aglutinīnu, disialogangliozīdu antivielām (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold agglutinin and disialosyl antibodies)

CIDP – hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija (Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)

CSŠ – cerebrospīnālais šķidrums

CT – kompjūtertomogrāfija

d – diena(s)

DADS – distāla iegūta simetriska demielinizējoša (distal acquired demyelinating sensory)

EEG – elektroencefalogrāfija

EFNS – Eiropas Neirologu biedrību federācija

EMG – elektromiogrāfija

g – grams

g.v. – gadus vecs(-a)

GBS – Gijēna-Barē sindroms

GM1 – anti-gantigangliozīdu antivielas

h – stunda(s)

IgA – imūnglobulīns A

IgG – imūnglobulīns G

IgM – imūnglobulīns M

IvIg – intravenozie imūnglobulīni

kg – kilograms
L – litri
LEMS – Lamberta-Ītona miastēniskais sindroms
MADSAM – multifokāla iegūta demielinizējoša sensorā un motorā neiropātija (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy)
MFS – Millera-Fišera sindroms
mg – miligrami
MG – Myasthenia gravis
MGUS – „monoklonāla gammopātija ar nenoteiktu ticamību” (monoclonal gammopathy of undetermined significance)
min – minūtes
mm³ – kubikmilimetri
MMN – multifokālas motoras neiropātijas
MRI – magnētiskās rezonanses izmeklējums
MuSK – muskuļu specifiskas tirozīnkināzes antivielas
ned. – nedēļas
p/o – per orāls
PA – plazmas apmaiņa
PaDN – paraproteīnēmiska demielinizējoša neiropātija
PCD – paraneoplastiska cerebellāra deģenerācija
PEM – paraneoplastisks encefalomiēlīts
PLE – paraneoplastisks limbisks encefalīts
PNs – paraneoplastisks sindroms
POEMS– polineiropātija, organomegālija, endokrinopātija, M proteīns un ādas izmaiņas
POM – paraneoplastisks opsoklonuss-mioklonuss
ScIg – subkutānie imūnglobulīni
SSN – subakūta sensora neiropātija
SŠPK – sīkšūnu plaušu karcinoma
TE – timektomija
TPMT – Tiopurīna S-metiltransferāze
µg – mikrogrami
6-MP – 6-merkaptopurīns
USG – ultrasonogrāfija

Ievads

Autoimūnas slimības ir slimību grupa, kuras ierosina limfocītu radītie destruktīvas mehānismi, kas vērsti pret paša organisma audiem. Normā cilvēka imūnsistēma atšķir savas struktūras no svešām. Tā, piemēram, autoimūnas neiromuskulārās slimības, kurām piemīt plašs klīniskais spektrs, attīstās dažādu patoģenētisku mehānismu dēļ sakarā ar to, ka imūnsistēma vēršas pret paša organisma nervu struktūrām, neiromuskulāro sinapsi vai muskuļiem. Perifērās nervu sistēmas struktūras var būt bojātas pēc infekcijas, kā arī paraneoplastiska sindroma rezultātā, bet dažreiz slimības iemeslus atklāt nav iespējams.

Starp abām, nervu un imūno sistēmām, notiek abpusēja, nepārtraukta komunikācija kā veselības, tā arī slimības gadījumā imūnsistēmas šūnas un neuroimūnās molekulas, piemēram, citokīni, hemokīni un augšanas faktori, modulē smadzeņu darbību caur vairākiem ceļiem visa mūža garumā. Imunoloģiskie, fizioloģiskie un psiholoģiskie stresori iesaista citokīnus un citas imūnās molekulas kā mediātorus mijiedarbībai ar neuroendokrīno un neuropeptīdu sistēmām.

Pieaugušajiem citokīni un hemokīni ietekmē sinapšu plasticitāti un citus centrālajā nervu sistēmā noritošus procesus, kuri var mainīties smadzeņu novecošanas procesā. Visbeidzot, imūnsistēmas molekulu mijiedarbība ar hipotalāma-hipofīzes-gonadālo asi norāda uz to, ka neuroimūnā sistēma spēlē nozīmīgu lomu smadzeņu darbībā un uzvedībā, kas rada dzimuma atšķirības.

Autoimūno nervu sistēmas slimību epidemioloģijas dati Latvijā nav apkopoti, tomēr vispārējā populācijā:

- *Myasthenia gravis* prevalence sastāda no 14-20 uz 100'000 iedzīvotājiem (41), Latvijā 280-400 indivīdi;
- hroniskas iekaisīgas demielinizējošas poliradikuloneiropātijas no 1,9-7,7 uz 100'000 iedzīvotājiem (42), Latvijā 16-184 indivīdi;
- Lamberta-Ītona sindroma no 0,7-1 uz 100'000 iedzīvotājiem (51), Latvijā 14-20 indivīdi;
- Gijēna-Barē sindroma no 0,6-2,4 uz 100'000 iedzīvotājiem (43), Latvijā 13-50 indivīdi.

Paraproteīnēmisku demielinizējošu neiropātiju incidence ir aptuveni 3 cilvēki uz vienu miljonu iedzīvotāju (44). Paraneoplastiskie neiroloģiskie sindromi attīstās <1% onkoloģisku slimnieku (22).

Autoimūnu nervu sistēmas slimību gadījumā ar imūnmodulējošas terapijas palīdzību tiek panākta imūnsistēmas pielāgošana līdz vēlamam līmenim, mainot vai modificējot vienu vai vairākas imūnsistēmas funkcijas.

Klīniskajās vadlīnijās sniegti ieteikumi autoimūnu nervu sistēmas slimību diagnostikā, ārstēšanā un pacientu novērošanas taktikā, kā arī informācija par iespējām pacientu rehabilitācijā.

Klīniskās vadlīnijās sniegtie ieteikumi autoimūnu nervu sistēmas slimību diagnostikā, ārstēšanā, pacientu novērošanas taktikā un iespējām pacientu rehabilitācijā pielietojami arī Latvijā.

1. Autoimūnās nervu sistēmas slimības

1.1. Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) prevalējoši ir iegūta, retāk iedzimta autoimūna neiromuskulāro sinapšu slimība, ko raksturo fluktuējošs skeleta muskulatūras vājums, slimības gaitā vēro remisijas un pasliktināšanās epizodes.

Atkarībā no vecuma, kurā slimība manifestējas, izšķir MG ar agrīno (līdz 50 g.v.), kas 3 reizes biežāk novērota sievietēm nekā vīriešiem, un vēlīno slimības sākumu (pēc 50 g.v.), kur sastopamība sievietēm : vīriešiem ir 1 : 1,5 (1,2).

Etioloģija, patoģenēze

- 85% gadījumos ir MG specifiskās antivielas pret neiromuskulārās spraugas postsinaptiskajā membrānā esošajiem acetilholīna receptoriem (AChR), radot nervu impulsa pārvades traucējumus un muskuļu membrānas destrukciju (1,5,10).
- 15% slimniekiem, kuriem nav AChR antivielu, kā slimības iemesls ir citas sinaptiskās spraugas antivielas (1,5,10):
 - 20-50% muskuļspecifiskas receptoru tirozīnkināzes antivielas (MuSK);
 - antivielas pret citām sinaptiskās spraugas struktūrām (anti-titin, anti-RyR);
 - zemākas afinitātes AChR un MuSK antivielas, kuras nevar noteikt standarta pārbaudē.
- MG cieši saistīta ar aizkrūts dziedzera patoloģiju (1,3).

Klīniskā aina

- Okulāra forma – pacienta sākotnējās sūdzības 75% gadījumos ir plakstiņa ptoze un diplopija.
- Bulbāra forma – rīšanas, košļāšanas grūtības, dizartrijs. Var būt abu šo klīnisko formu (okulāras un bulbāras) kombinācija (4,5,10).
- Ekstremitāšu forma – skartas roku, kāju muskuļu grupas vai kombinēti traucējumi.
- Ģeneralizētas MG gadījumā var būt visa iepriekš minētā simptomātika. Nereti iesaistīti arī elpošanas muskuļi (4,5,10).

Diagnostika

- Tipiska klīniskā aina.
- **Laboratoriskā diagnostika:**
 - antivielas pret acetilholīna receptoriem (anti-AChR) sastop 74-85% gadījumos ģeneralizētas miastēnijas pacientiem un 30-50% gadījumos okulāras formas pacientiem;
 - bulbāras un ekstremitāšu formas gadījumos ir pozitīvas citas antivielas – anti-MuSK, anti-titin, anti-RyR, anti-LRP4.
- **Funkcionālā diagnostika:**
 - elektromiogrāfija ar miastēnisko reakciju, proti, atkārtota nervu stimulācija miastēnijas pacientiem raksturojas ar dekrementu, kas ir atgriezenisks pēc miera perioda vai lietojot acetilholīnesterāzes inhibitorus.
- **Attēldiagnostika:**
 - ieteicama kompjūtertomogrāfijas veikšana plaušām un videnei ar kontrastvielu timomas izslēgšanai.

Ārstēšana

- **Simptomātiska ārstēšana**

Acetilholīna esterāzes inhibitori (piemēram, *Pyridostigmin*) kavē acetilholīna (ACh) noārdi neiromuskulārajā sinapsē, paaugstina tā koncentrāciju sinapses telpā, tādējādi uzlabojot nervu impulsu pārvadi sinapsē, rezultātā novēro muskuļu aktivāciju un kontrakciju. Šie medikamenti lielākoties ir labi panesami (20). Latvijā no šīs grupas preparātiem lieto *Pyridostigmin* (*Kalymin*).

- *Pyridostigmin* (*Kalymin*) standarta deva ir 60-360 mg/d, individuāli piemeklēto kopējo devu dalot uz 3-6 reizēm.
- Medikamenta darbības sākums 15-30 min pēc medikamenta ieņemšanas.

Joprojām nav placebo-kontrolētu randomizētu acetilholīna esterāzes inhibitoru pētījumu, tomēr klīnisko gadījumu ziņojumi un ikdienas klīniskā prakse demonstrē klīnisku un objektīvu efektu MG gadījumā, tāpēc šo preparātu grupa izmantojama kā pirmās izvēles preparāti visām MG formām (**IVklase**, EFNS, 2010; (20)).

Pacientiem ar anti-MuSk antiviēlām acetilholīna esterāzes inhibitorus jālieto ar piesardzību, jo šie pacienti ir mazāk jutīgi uz simptomātisko terapiju, var rasties pat simptomu pasliktināšanās (20).

- **Imūnterapija**

MG pamatterapija ir vērsta uz autoimūno atbildi, lai nomāktu patogēno antivielu produkciju vai mazinātu antivielu izraisītus strukturālus bojājumus (20).

- **Plazmas apmaiņa**

- Procedūra indicēta īpaši akūtas miastēniskās pasliktināšanās gadījumā; lietderīga, lai reducētu MG simptomātiku pirms timektomijas un postoperatīvajā periodā, kā arī uzsākot imūnsupresīvo terapiju (**IV klase**, EFNS, 2010; (20)).
- Plazmas apmaiņa rekomendējama kā īslaicīga ārstēšana īpaši smagos gadījumos, lai ātrāk panāktu remisiju un sagatavotu pacientu operācijai (**B līmenis**, EFNS, 2010; (20)).
- Atkārtotu plazmas apmaiņu nerekomendē kā izolētu un ilgstošu ārstēšanas metodi, lai panāktu ilglaicīgu imūnsupresiju MG pacientiem (**B līmenis**, EFNS, 2010; (20)).

- **Intravenozie imūnglobulīni (IvIg)**

- IvIg ir pierādīts pozitīvs efekts, īpaši MG akūtajā periodā vai paasinājuma laikā (**IV klase**, EFNS, 2010; (20)).
- IvIg pielietošanai ir tādas pašas indikācijas kā plazmas apmaiņai – ātra, progresējoša MG gaita, vārgu pacientu sagatavošana ķirurģiskai ārstēšanai, ieskaitot timektomiju, un kā papildus metode, lai mazinātu orālas imūnsupresīvās terapijas ilglaicīgas blaknes (20).
- Pašreiz ir veikts viens randomizētais pētījums, kurš parādīja, ka agrīni ārstēšanas efekti statistiski ticami neatšķiras, pielietojot IvIg vai plazmas apmaiņu, ārstējot MG gaitas pasliktināšanos. Ne-randomizētu pētījumu pierādījumi atbalsta apgalvojumu, ka abas metodes ir vienādi efektīvas MG krīžu laikā (**I A**, EFNS, 2010; (20)).
- IvIg ir droša metode grūtniecēm un vecāka gadagājuma pacientiem ar nopietnām blakus saslimšanām (**laba prakse**, EFNS, 2010; (20)).

- **Prednisolonum**

Remisija vai nozīmīga uzlabošanās novērota 70-80% MG pacientu, saņemot perorālos kortikosteroīdus, parasti *Prednisolonum* (**IV klase**, EFNS, 2010; (20)). Steroīdu inducētās osteoporozes profilaksei rekomendē bifosfonātus un gastrointestinālo traucējumu mazināšanai protonu sūkņa inhibitorus (**IV klase**, EFNS, 2010; (20)).

Perorāls *Prednisolonum* nozīmējams kā pirmās izvēles medikaments, uzsākot imūnsupresīvo terapiju MG pacientiem (**laba prakse**, EFNS, 2010; (20)).

- Ģeneralizētas MG gadījumā *Prednisolonum* sāk ar 10 mg dienā pārdienās, devu palielinot pa 10 mg ik nedēļu līdz 1,5 mg/kg svara (maksimāli 100 mg) alternējoši vai līdz reducējas simptomi.
 - Okulāras MG slimniekiem ordinē 5 mg *Prednisolonum* alternējoši, devu palielinot pa 5 mg ik nedēļu līdz 0,75 mg/kg svara (maksimums 60 mg) alternējoši vai līdz klīniskai remisijai, kas parasti ir agrīnāk.
 - Dažiem pacientiem novērota MG klīniskās ainas pasliktināšanās, ja *Prednisolonum* uzsāk augstā devā. Šis steroīdu izraisītais efekts mazinās 4-10 dienu laikā un dažreiz var veicināt miastēnisko krīzi.
 - Iestājoties remisijai, parasti pēc 4-16 nedēļām, devu pakāpeniski reducē līdz minimālai efektīvai devai, turpinot lietot alternējoši (**laba prakse**, EFNS, 2010; (20)).
- **Azathioprinum (Imuran)**
 - Uzsāk ar 25 mg/d, pakāpeniski devu kāpinot pa 25-50 mg katru nedēļu līdz 2,5 mg/kg katru dienu.
 - Terapeitiskā efekta sākums sagaidāms 4-12 mēnešu laikā un maksimāls efekts tiek sasniegts 6-24 mēnešu laikā (20).
 - Ģeneralizētas MG slimniekiem, kuriem nepieciešama ilgstoša imūnsupresija, rekomendē uzsākt *Azathioprinum* kopā ar steroīdiem, lai saņemtu zemākā iespējamā devā steroīdus, kamēr tiek panākts *Azathioprinum* efekts (**A līmenis**, EFNS, 2010; (20)).
 - **Amifampridine (Firdapse)**
 - 10mg 4 reizes/dienā, palielinot devu līdz maksimāliem 20 mg 4-5 reizes/dienā, atkarībā no atbildes reakcijas (10).
 - **Mycophenolate mofetil (CellCept)**
 - Sāk ar 500 mg divas reizes dienā, pēc 1-2 nedēļām devu palielinot līdz 1 g divas reizes dienā.
 - Standarta deva 2g līdz 3g dienā, divās dalītās devās (6).
 - **Cyclosporinum (Imunosporin)**
 - Sāk ar 25 mg 2 reizes dienā, devu palielinot pa 50 mg katru 3. dienu. Tipiskā deva -2,5 mg/kg/d.

- Medikaments nozīmējams MG slimniekiem, kuri nepanes vai nav efekta no Azathioprinum (**B līmenis**, EFNS, 2010; (20)).
- **Methotrexatum (Methotrexat)**
 - 7,5 mg/ned., titrējot devu līdz maksimāli 20 mg/ned., vai līdz parādās blaknes.
 - Rekomendēts MG pacientiem, kuriem nav klīniskas atbildes uz pirmās rindas imūnsupresantiem (**labā prakse**, EFNS, 2010; (20)).
 - Medikaments labi izpētīts pie citām autoimūnām slimībām, tomēr MG gadījumā nav pietiekošu kvalitatīvu publikāciju.
- **Tacrolimus (Tacrolimus Accord)**
 - 50 µg/kg/d.
 - Indicēts MG pacientiem ar nepietiekoši kontrolētu slimību, īpaši slimniekiem ar anti-RyR pozitīvām antivielām (**C līmenis**, EFNS, 2010; (20)).
- **Cyclophosphamidum (Endoxan)**
 - 1-3 mg/kg/d.
 - Intravenoza *Cyclophosphamidum* pulsterapija ļauj mazināt sistēmiski lietotos steroīdus bez muskuļu spēka pasliktināšanās vai nopietnām blaknēm (**II klase**, EFNS, 2010; (20)).
 - Toksicitātes dēļ šī medikamenta nozīmēšana ir rekomendēta tiem MG slimniekiem, kuri nepanes va bijusi neefektīva steroīdu terapija ar *Azathioprinum*, *Methotrexatum*, *Cyclosporinum* vai *Mycophenolate mofetil* (**B līmenis**, EFNS, 2010; (20)).

- **Timektomija**

Timoma ir lēni augošs audzējs, kura ekstirpācija ir jāplāno neatkarīgi no MG smaguma pēc simptomu stabilizēšanas (**labā prakse**, EFNS, 2010; (20)). Galvenais timektomijas (TE) mērķis MG pacientiem ar timomu ir evakuēt audzēju, nevis ārstēt MG. Prognoze ir atkarīga no tā, cik agrīni un pilnīgi audzējs ir rezecēts. TE iesaka veikt pirmā gada laikā no MG simptomu manifestācijas (20).

- Joprojām nav randomizētu kontrolētu pētījumu attiecībā uz TE, neskatoties uz to, ka timektomija MG pacientiem tiek plaši pielietota (20).
- TE rekomendē anti-AChR antivielu pozitīvas ģeneralizētas MG pacientiem vecumā līdz 45 gadiem (5).

- Postoperatīvā uzlabošanās var ilgt vairākus mēnešus vai pat gadus, kas apgrūtina TE efekta atšķiršanu no imūnsupresīvo medikamentu efekta, kuri tiek bieži nozīmēti paralēli. Plānojot ķirurģisku ārstēšanu, slimniekam jābūt stabilā stāvoklī. Postoperatīvas komplikācijas ir salīdzinoši retas – brūces dzīšanas traucējumi, bronhopneimonija, *n.phrenicus* bojājums un krūšu kaula nestabilitāte (20).
- MG pacientiem bez timomas TE tiek rekomendēta, lai panāktu lielāku iespēju attiecībā uz simptomu uzlabošanos un remisiju, kur vislielākais efekts panākts ģeneralizētas MG pacientiem ar pozitīvām anti-AChR antivielām (**B līmenis**, EFNS, 2010; (20)).
- TE nebūtu rekomendējama anti-MuSK pozitīviem pacientiem, jo klīniskais efekts netiek panākts. MG slimniekiem ar anti-MuSK antivielām izmaiņas aizkrūts dziedzerī nekonstatē.
- Ģeneralizētas MG gadījumā ar agrīnu sākumu bez anti-AChR un anti-MuSK antivielām rekomendē TE, līdzīgi kā pie MG ar pozitīvām anti-AChR antivielām (20).

Myasthenia gravis un grūtniecība

- Pacientēm ar MG ir jāplāno grūtniecība. Grūtniecības laikā MG var uzlaboties, pasliktināties vai palikt nemainīga. Pilnīga slimības remisija var iestāties grūtniecības pēdējos mēnešos.
- Grūtniecēm regulāri jānovērojas pie neirologa, jāseko anti-AChR antivielu titram. Svarīgi sekot līdzī augļa kustībām, ja tās mazinās – indicēts nekavējoties veikt USG augļa stāvokļa izvērtēšanai. Ja augļa stāvoklis ir kritisks, auglis ir nekustīgs –tā ir indikācija Ivlg terapijas uzsākšanai [7].
- Dzemdību atrisināšana, ja nav slimības simptomu un anamnēzē ir viegla MG forma, pieļaujama dabīgā ceļā (Eiropa) vai veicot ķeizargriezienu (ASV). Ja slimības simptomi pieturās un grūtniece regulāri lieto zāles - jāplāno ķeizargrieziens ar spinālu anestēziju [40]. MG neietekmē dzemdes gludo muskulatūru, tāpēc dzemdību pirmā fāze nav traucēta. Otrās fāzes laikā ir risks, ka iestājas gribai pakļautās šķērsvītrotās muskulatūras vājums, sakarā ar ko var būt nepieciešamība pielietot stangas vai vakuuma ekstrakciju [5].
- Nav datu un klīnisku pētījumu, ka krūts barošana māmiņām, kas slimo ar MG, radītu MG līdzīgus simptomus zīdaiņim. Neskatoties uz teorētisku risku anti-AChR Av nonākt mātes pienā [5].

MG slimniekiem ieteicama sezonāla pretgripas vakcinācija (**labā prakse**, EFNS, 2010; (20)).

Kopsavilkums

Ieteikumi	Klase / Līmenis (EFNS)	Noteikumi Nr.469
Acetilholīna esterāzes inhibitori ir pirmās izvēles preparāti visām MG formām	IV, labā prakse	D
Pacientiem ar anti-MuSk antivielām acetilholīna esterāzes inhibitorus jālieto ar piesardzību, jo var rasties pat simptomu pasliktināšanās	labā prakse	D
Plazmas apmaiņaindicēta akūtas miastēniskās krīzes gadījumā, lai reducētu MG simptomātiku pirms timektomijas un postoperatīvajā periodā, kā arī uzsākot imūnsupresīvo terapiju	IV, labā prakse	D
Plazmas apmaiņa rekomendējama kā īslaicīga MG ārstēšana, īpaši smagos gadījumos, lai ātrāk panāktu remisiju un sagatavotu pacientu operācijai	B	B
Atkārtotas plazmas apmaiņas nerekomendē izolētai un ilgstošai ārstēšanai, lai panāktu ilglaicīgu imūnsupresiju MG pacientiem	B	B
IvIg, nevis plazmas apmaiņai, ir dodama priekšroka MG krīzes gadījumā un īslaicīgai ārstēšanai pie smagas MG, lai reducētu vai pasargātu no draudošas bulbāras vai respiratoras mazspējas.	A	A
IvIg indicēta kā palīgmetode imūnsupresīvai terapijai un periodiskai pielietošanai (katru pirmo-trešo mēnesi), lai minimizētu ilgtermiņa blaknes, vai pacienta stabilizēšanai, līdz savu efektu sāk ilgstošas darbības imūnsupresanti – <i>Azathioprinum</i> vai <i>Ciclosporinum</i>	labā prakse	D
Nav ticamu pierādījumu, lai rekomendētu IvIg hroniskai uzturošai terapijai monoterapijā vai kombinācijā ar imūnsupresīviem medikamentiem	labā prakse	D
IvIg ir droša metode grūtniecēm un vecāka gadagājuma pacientiem ar nopietnām blakus saslimšanām	labā prakse	D

Timomas ekstirpācija ir jāplāno neatkarīgi no MG smaguma pēc simptomu stabilizēšanas vecumā līdz 45 gadiem	laba prakse	D
Timektomija nebūtu rekomendējama anti-MuSK pozitīviem pacientiem, jo klīniskais efekts netiek panākts	laba prakse	D
Remisija vai nozīmīga uzlabošanās uz p/o <i>Prednisolonum</i> fona iestājas 70-80% gadījumu	IV	D
Perorāls <i>Prednisolonum</i> nozīmējams kā pirmās izvēles medikaments, uzsākot imūnsupresīvo terapiju MG pacientiem	laba prakse	D
Ģeneralizētas MG slimniekiem ilgstošu imūnsupresiju ar <i>Azathioprinum</i> rekomendē uzsākt uz steroīdu fona, sagaidot <i>Azathioprinum</i> efektu	A	A
Rekomendē MG slimnieku sezonālu pretgripas vakcināciju	laba prakse	D

1.2. Lamberta-Ītona miastēnisks sindroms

Lamberta-Ītona miastēnisks sindroms (LEMS) ir neiromuskulārās sinapses autoimūna saslimšana, kas saistīta ar samazinātu ACh izdali no neiromuskulārās spraugas presinaptiskajā polā. LEMS novērots 20 reizes retāk kā *Myasthenia gravis* (1,5).

Etioloģija, patoģenēze

- Aptuveni 85% Lamberta-Ītona miastēniska sindroma (LEMS) pacientu asins serumā atrodamas lādiņatkarīgo kalcija kanālu antivielas (anti-VGCC), kas darbojas pret presinaptiskās spraugas attiecīgiem jonu kanāliem (1,5,10).
- Pusei slimnieku LEMS manifestējas kā paraneoplastisks sindroms – visbiežāk sīksūnu plaušu karcinomas (SŠPK) inducēts (1,5,10).

Klīniskā aina

- Pieaugošs muskuļu vājums, kas 90% skar kāju proksimālās muskuļu grupas (24).
- Muskuļu vājums var izplatīties citos skeleta muskuļos kaudo-kraniālajā virzienā (24).
- Ptoze un oftalmoplēģija izpaužas vieglākā pakāpē nekā pie MG (24).
- Autonomā disfunkcija izpaužas ar kserostomiju, sauso acu sindromu, neskaidru redzi, impotenci, obstipācijām, samazinātu svišanu vai ortostātisku hipotensiju (24).
- LEMS reti rada respiratoru mazspēju (24).

Diagnostika

- **Laboratoriskā diagnostika:**
 - anti-VGCC antivielas nosakāmas asins serumā 85% LEMS slimnieku ar vai bez SŠPK.
- **Funkcionālā diagnostika:**
 - neurogrāfija verificē zemu motoro amplitūdu, pēc nerva stimulācijas, kas bieži ir mazāka par 10% no normas. Aktivācija vai augstas frekvences stimulācija rada amplitūdas palielinājumu >100%.
- **Attēldiagnostika:**
 - pusei LEMS pacientu slimība saistīta ar SŠPK, kura atklājas pirmo 2 gadu laikā (5,11);

- CT plaušām dinamikā jāturpina ik 6 mēnešus vismaz 4 gadu garumā (5,11).

Ārstēšana

- **Simptomātiska ārstēšana**
 - Pirmās izvēles preparāts LEMS slimniekiem ir *Amifampridine* (Firdapse). Papildus terapeitisks efekts var būt panākts kombinācijā ar acetilholīna esterāzes inhibitoriem.
 - *Amifampridine* un Ivlg LEMS pacientiem ir vienlīdz efektīvi, uzlabojot muskuļu spēku un normalizējot muskuļu darbības potenciālu amplitūdas (**I klase**, EFNS, 2010; (20)).
- **Imūnterapija**
 - Ja simptomātiskā terapija ir nepietiekoša, jāuzsāk imūnsupresīvā terapija, parasti pielietojot *Prednisolonum* kombināciju ar *Azathioprinum*. Citus medikamentus kā *Cyclosporinum* vai *Mycophenolate mofetil* arī iespējams nozīmēt, tomēr efektivitātes pierādījumu nav sakarā ar pētījumu trūkumu (**IV klase C līmenis**, EFNS, 2010; (20)).
 - Ivlg statistiski ticami uzlabo muskuļu spēku LEMS pacientiem, salīdzinot ar placebo, pīķa efekts vērots pēc 2-4 nedēļām un mazinās 8 nedēļu garumā. Ivlg statistiski ticami samazina anti-VGCC antivielas.
 - Ivlg efekts neatšķiras paraneoplastiska un ne-paraneoplastiska LEMS gadījumā (8).
 - Slimniekiem ar LEMS kā paraneoplastisko sindromu, pirmajā vietā ir audzēja ārstēšana. SŠPK gadījumā pirmās izvēles ārstēšanas metode ir ķīmijterapija, kas radīs papildus imūnsupresīvu efektu(5).
 - LEMS pacientiem ar iespējamu SŠPK ārstēšanu iespējams uzsākt ar kortikosteroīdu terapiju, no pārējo imūnsupresantu lietošanas jāizvairās, kamēr nav izoperēts audzējs (piemēram, SŠPK). Tas neattiecas uz timomu, kas ir lēni augošs audzējs.
 - Pacientiem ar smagu LEMS gaitu, īpaši, kas nepadodas steroīdu un *Azathioprinum* terapijai, periodiska imūnmodulējošā terapija ik 6-8 nedēļas var dot pozitīvu efektu (**laba prakse**, EFNS, 2010; (20)).

Kopsavilkums

Ieteikumi	Klase / Līmenis (EFNS)	Noteikumi Nr.469
Pacientiem ar LEMS kā PN visbiežāk neiroloģiskā simptomātika parādās, pirms kļūst diagnosticējams audzējs. Onkoneirālas antivielas jānosaka visiem LEMS pacientiem ar aizdomām par PN, lai agrīni atrastu un ārstētu audzēju	labā prakse	D
Agrīna audzēja noteikšana un ārstēšana ir vienīgā pieeja, kas dod lielāku iespēju neiroloģisko simptomu uzlabošanai vai stabilizācijai	labā prakse	D
Ivlg un <i>Amifampridine</i> (pirmās izvēles preparāts) LEMS pacientiem ir vienlīdz efektīvi	I	I
Efekts no Ivlg nav atšķirīgs paraneoplastiska un ne-paraneoplastiska LEMS gadījumā	labā prakse	D
Iespējams nozīmēt arī <i>Cyclosporinum</i> , <i>Mycophenolate mofetil</i>	C, IV	C, D
Ja simptomātiskā terapija ir nepietiekoša, jāuzsāk imūnsupresīvā terapija ar <i>Prednisolonum</i> un <i>Azathioprinum</i> kombināciju	labā prakse	D
Pacientiem ar smagu LEMS gaitu, kas nepadodas cita veida ārstēšanai, rekomendē periodisku imūnmodulējošu terapiju ik 6-8 nedēļas	labā prakse	D
Riska grupas pacientiem CT plaušām dinamikā jāveic ik 6 mēnešus vismaz 4 gadu garumā	labā prakse	D

1.3. Neiromiotonija jeb Isaaka sindroms

Neiromiotonija ir autoimūna saslimšana, kuras gadījumā notiek nervu impulsu pārmērīga ģenerēšana, kas rezultējas ar muskuļu spazmām un krampjiem. Daži autori neiromiotoniju apzīmē ar citu terminu - perifēro nervu hiperuzbudināmības sindroms, zem kura bez neiromiotonijas ietverts arī krampju-fascikulācijas sindroms. Starp abiem šiem sindromiem ir ievērojama klīniskās un neirofizioloģiskās atradnes pārklāšanās. Perifēro nervu hiperuzbudināmība var attīstīties pie citām autoimūnām nervu sistēmas slimībām, piemēram, paraneoplastiska sindroma gadījumā (9).

Etioloģija, patoģenēze

- Autoimūna slimība, kuru rada antivielas pret neiromuskulārās spraugas presinaptiskās membrānas lādiņatkarīgiem kālija kanāliem (anti-VGKC) un rezultējas ar ģeneralizētu perifēro nervu hiperuzbudināmību (11).
- Anti-VGKC nosakāmas 30-50% gadījumos (11).
- Neiromiotonija kā paraneoplastisks sindroms novērota līdz 25% gadījumu un var sākties pat 4 gadus pirms manifestējas audzējs (timoma vai plaušu audzējs, Hodžkina limfoma, plazmacitoma) (11).

Klīniskā aina

- Spontāna un ilgstoša muskuļu rauste un sāpīgie krampji, ko nereti pavada stīvums, pseidomiotonija, pseidotetānija un vājums (9).
- 1/3 slimnieku ir arī jušanas traucējumi un līdz 50% slimnieku autonomā disfunkcija, kas izpaužas hiperhidrozes veidā (9).
- Var būt skarta centrālā nervu sistēma (9).

Diagnostika

- **Laboratoriskā diagnostika:**
 - nav onkoneirālu antivielu, kas norādītu un neiromiotonijas paraneoplastisko dabu (9,11);
 - anti-VGKC antivielas nosakāmas 35% neiromiotonijas pacientu, bet timomas gadījumā šo antivielu sastopamība pieaug līdz 80% (9,11);
 - paraproteīnu noteikšana serumā un urīnā plazmacitomas diagnosticēšanai (9,11).
- **Funkcionālā diagnostika:**
 - EMG palīdz apstiprināt neiromiotoniju un izslēgt citus iemeslus (9,11).

- **Attēldiagnostika:**

- pamatizmeklējums ir CT. Līdz 10% neiromiotonijas pacientiem verificē SŠPK vai adenokarcinomu. Ja SŠPK nekonstatē, riska grupas pacientiem CT plaušām dinamiskā jāturpina ik 6 mēnešus vismaz 4 gadu garumā (9,11).

Ārstēšana

- **Simptomātiska ārstēšana**

- Neiromiotonijas pacientiem pamatā ir efektīva simptomātiska terapija. Nozīmējami Carbamazepinum, Phenytoin sodium, Lamotriginum vai Natrii valproas, nepieciešamības gadījumā kombinējot preparātus.

-

- **Imūnterapija**

- Plazmas apmaiņa parasti rada pozitīvu klīnisku efektu, kas turpinās līdz 6 nedēļām, tas apstiprinās arī neurogrāfijas izmeklējumā un laboratoriski mazinās seruma anti-VGKC titrs.
- IvIg arī var būt nozīmējami neiromiotonijas gadījumā, tomēr ir ziņojumi par simptomātikas pasliktināšanos pēc IvIg terapijas.
- Pacientiem ar smagu neiromiotonijas gaitu, kas nepadodas cita veida ārstēšanai, periodiska imūnmodulējošā terapija ik 6-8 nedēļas var dot pozitīvu efektu.
- Pašlaik nav labu klīnisko pētījumu attiecībā par ilgstošu imūnsupresīvo terapiju neiromiotonijas slimniekiem. Tomēr *Prednisolonum* ar vai bez *Azathioprinum* vai *Methotrexatum* tika nozīmēti atsevišķiem slimniekiem (**IV klase**, EFNS, 2010; (20)).

- **Operatīvā ārstēšana**

Neiromiotonijas kā paraneoplastiskā sindroma gadījumā pirmajā vietā ir audzēja (piemēram, SŠPK) ārstēšana, pēc kā neiroloģiskā simptomātika parasti reducējas.

Kopsavilkums

Ieteikumi	Klase / Līmenis (EFNS)	Noteikumi Nr.469
Pacientiem ar neiromiotoniju kā PNs visbiežāk neiroloģiskā simptomātika parādās, pirms kļūst diagnosticējams audzējs. Onkoneirālas antivielas jānosaka visiem neiromiotonijas pacientiem ar aizdomām par PNs, lai agrīni atrastu un ārstētu audzēju	laba prakse	D
Riska grupas pacientiem CT plaušām dinamiskā jāveic ik 6 mēnešus vismaz 4 gadu garumā	laba prakse	D
Agrīna audzēja noteikšana un ārstēšana ir vienīgā pieeja, kas dod lielāku iespēju neiroloģisko simptomu uzlabošanai vai stabilizācijai	laba prakse	D
IvIg un plazmas apmaiņa neiromiotonijas slimniekiem ir vienlīdz efektīvi	laba prakse	D
<i>Prednisolonum</i> ar vai bez <i>Azathioprinum</i> vai <i>Methotrexatum</i> tiek nozīmēti atsevišķiem slimniekiem, bet klīnisku pierādījumu par imūnsupresīvās terapijas efektivitāti nav	IV	D
Pacientiem ar smagu neiromiotonijas gaitu, kas nepadodas cita veida ārstēšanai, rekomendē periodisku imūnmodulējošu terapiju ik 6-8 nedēļas	laba prakse	D
Efektīva simptomātiskā terapija ar pretepilepsijas medikamentiem	laba prakse	D

1.4. Paraneoplastiskie neiroloģiskie sindromi

Paraneoplastiskais neiroloģiskais sindroms (PNs) ir nezināma iemesla dēļ attīstīties neiroloģisks sindroms, kas izpaužas kādu laiku, pirms audzējs kļūst klīniski pierādāms. Daudzi PNs asociējas ar audzēja producētām antivielām pret neirālām struktūrām (onkoneirālās antivielas), norādot, ka PNs ir imūnmediēta izcelsme. PNs ir reta saslimšana un attīstās <1% onkoloģisku pacientu (22).

Ir zināmas vairākas neiroloģisko PNs izpausmes formas jeb slimības.

1.4.1. Paraneoplastisks limbisks encefalīts

Etioloģija, patoģenēze

Lielākai daļai pacientu paraneoplastiskā limbiskā encefalīta (PLE) simptomātika parādās 3-5 mēnešus pirms audzējs kļūst diagnosticējams. PLE 40% gadījumos asociējas ar SŠPK, 20% gadījumos ar sēklinieku germinatīvo šūnu audzēju, 8% gadījumos ar krūts audzēju, Hodžkina limfomu, timomu un teratomu (22).

Klīniskā aina

- akūts, subakūts simptomu sākums, kas norāda uz limbiskās sistēmas bojājumu – attīstās īslaicīgas atmiņas zudums, dezorientācija, psihoze, dzirdes vai redzes halucinācijas, paranoidālas domas. Nereti ir arī apjukums, depresija un nemiers (22).
- Ģenerelizētas vai parciālas kompleksas krampju lēkmes attīstās 50% slimnieku (22).

Diagnostika

- **Laboratoriskā diagnostika:**
 - cerebrospinālā šķidrums (CSŠ) izmeklēšana uzrāda iekaisuma pazīmes (pleocitoze) aptuveni 60% PLE slimnieku (22);
 - onkoneirālās antivielas var būt nosakāmas asins serumā vai CSŠ ~60% PLE pacientu (22);
 - visbiežākās onkoneirālās antivielas ir anti-Hu, anti-Ma2 (ar vai bez anti-Ma1), anti-CV2/CRMP5 un anti-amfifizīna antivielas (22);
 - pacienti ar izolētām anti-Ma2 antivielām visbiežāk ir vīrieši vecumā līdz 40 gadiem, kam klīniski prezentējas vidussmadzeņu

un smadzeņu stumbra augšējās daļas disfunkcijas simptomātika. Šiem slimniekiem mērķtiecīgi jāmeklē sēklinieku audzējs (22);

- anti-CV2/CRMP5 antivielas augstos titros ir slimniekiem ar timomu vai SŠPK (22);
- VGKC antivielas var asociēties ar PLE un timomu vai ar ne-paraneoplastisku limbisku encefalītu (22);
- PLE slimniekam negatīvas anti-Hu antivielas neizslēdz SŠPK varbūtību (22).
- **Funkcionālā diagnostika:**
 - bezsamaņas-krampju epizodes gadījumā ieteicams veikt elektroencefalogrāfiju (EEG), lai verificētu epileptisku aktivitāti, status epilepticus.
- **Attēldiagnostika:**
 - magnetiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) galvas smadzenēm raksturīgs augsts signāls T2 attēlos. Atradne ir līdzīga kā pie Herpes simplex encefalīta, biežāk skarot deniņu daivas – 60% gadījumu (25);
 - ieteicams veikt CT plaušām, vēdera dobuma un mazā iegurņa orgāniem audzēja izslēgšanai;
 - ieteicama ginekoloģisko audzēju izslēgšana, pielietojot ginekoloģisko sonogrāfiju, mammogrāfiju;
 - vīriešiem ieteicama prostatas sonogrāfija.

Ārstēšana

- **Simptomātiska ārstēšana**
 - Simptomātiskā terapija nepieciešama epilepsijas un psihisko traucējumu korekcijai (22).
- **Imūnterapija**
 - PLE ir imūnmediēta saslimšana, kurai ir indicēta imūnā terapija. Nav klīniski pierādītu datu, kādu tieši imūnsupresīvo terapiju pielietot. Var būt nozīmējami IvIg, plazmas apmaiņa vai steroīdi (22).
 - PLE bez onkoneirālām antivielām un slimnieki ar Ma2 antivielām (ar vai bez Ma1) labāk reaģē uz imūno ārstēšanu (22).
- **Operatīva terapija**
 - Agrīna audzēja noteikšana un ārstēšana ir vienīgā pieeja, kas dod lielāku iespēju neiroloģisko simptomu uzlabošanai vai stabilizācijai (22).

- Vīriešiem ar augstu testikulāra audzēja risku (sēklinieku kalcifikācija vai nenoslīdējuši sēklinieki) un izolētām Ma2 antivielām indicēta izvēles orhidektomija un atkārtotas sēklinieku izmeklēšanas, lai izslēgtu carcinoma in situ (22).

1.4.2. Subakūta sensora neiropātija

Etioloģija, patoģenēze

Tā ir vienīgā neiropātija, ko uzskata par klasisku PNs. Subakūta sensora neiropātija (SSN) 70-80% gadījumos asociējas ar SŠPK, retāk ar krūts, olnīcu audzēju, sarkomu vai Hodžkina slimību. SSN simptomātika parādās vidēji 4-5 mēnešus pirms audzējs kļūst diagnosticējams (22).

Klīniskā aina

- Subakūts sākums ar strauju simptomātikas progresēšanu līdz iestājas plato fāze. Simptomi sevī ietver sāpes un parestēzijas, kuru lokalizācija visbiežāk ir multifokāla un asimetriska, sākotnēji skarot augšējās ekstremitātes (22).
- Anestēzija, īpaši dziļās jušanas zudums, bieži rada smagu sensoro ataksiju, iztrūkst cīpslu refleksi. Jušanas zudums var skart arī seju, krūškurvi vai vēderu. Daudzi pacienti kļūst guļoši (22).
- Autonoma neiropātija var būt kombinācijā ar SSN un izpaužas kā gremošanas trakta pseidoobstrukcijas (22).
- Klīniski izolētu SSN novēro 24% slimnieku, bet 74% pacientiem ar paraneoplastisku encefalomiēlītu (PEM) (22).

Diagnostika

- **Laboratoriskā diagnostika:**
 - paaugstināts olbaltums CSŠ, pleocitoze (22);
 - ar SSN visbiežāk ir saistītas Hu antivielas. Ja šīs antivielas nav pozitīvas, tas neizslēdz audzēja varbūtību (22);
 - CV2/CRMP5 antivielas asociējas ar perifērām, pamatā sensorām vai sensomotorām neiropātijām, kur augšējās ekstremitātes ir mazāk iesaistītas, bet biežāk ir saistība ar cerebellāru ataksiju(22);
 - CV2/CRMP5 vēro pie SŠPK, neuroendokrīniem audzējiem un timomas (22).

- **Funkcionāla diagnostika:**
 - neurogrāfijā konstatē nozīmīgu sensoro nervu darbības potenciālu samazinājumu (22).
- **Attēldiagnostika:**
 - ieteicama CT veikšana plaušām, vēdera dobuma un mazā iegurņa orgāniem ar kontrastvielu audzēja izslēgšanai (22);
 - ieteicama ginekoloģisko audzēju izslēgšana, pielietojot mammogrāfiju, ginekoloģisko sonogrāfiju (22);
 - vīriešiem ieteicama prostatas sonogrāfija (22);
 - nervu biopsija parasti nav indicēta, bet reizēm var būt noderīga, lai atdiferencētu SSN no vaskulītu inducētām multiplām mononeiropātijām (22).

Ārstēšana

- **Simptomātiska ārstēšana**
 - Vērsta uz neiropātisko sāpju mazināšanu, sensoro ataksiju un dizautonomām manifestācijām, piemēram, ortostātisku hipotensiju (22).
- **Imūnterapija**
 - Imūnsupresīvā terapija ir efektīva SSN slimniekiem ar anti-Hu pozitīvām antivielām, kaut gan Ivlg, plazmas apmaiņa, steroīdi vai Ciklofosfamīds vieni paši vai kombinācijā nedod SSN simptomu uzlabošanu vai stabilizāciju (22).
- **Operatīva ārstēšana**
 - Agrīna audzēja noteikšana un ārstēšana ir vienīgā pieeja, kas dod lielāku iespēju neiroloģisko simptomu uzlabošanai vai stabilizācijai (22).

1.4.3. Paraneoplastiska cerebellāra deģenerācija

Klīniskā aina

- Subakūts smags pancerebellāras disfunkcijas sākums – ataksija, kas dažu nedēļu līdz mēnešu laikā progresē līdz smagai, parasti simetriskai rumpja un ekstremitāšu ataksijai ar dizartriju, nereti ir nistagms (22).
- Bieži attīstās reibonis, parādās diplopija (22).
- Cerebellārais deficīts parasti stabilizējas, bet pacientiem jau ir smaga nespēja. Pirmo slimības 3-4 mēnešu laikā slimnieki kļūst guļoši (22).

- Paraneoplastiskā cerebellārā deģenerācija (PCD) asociējas ar olnīcu, krūts audzēju, SŠPK vai Hodžkina slimību (22).

Diagnostika

- **Laboratoriskā diagnostika:**
 - CSŠ 60% gadījumu konstatē iekaisuma pazīmes (pleocitoze) bez audzēja šūnām (22);
 - ar PCD visbiežāk sasitās anti-Yo antivielas – galvenokārt sievietēm vecumā virs 60 gadiem. Asociējas ar olnīcu, krūts un citiem ginekoloģiskiem audzējiem (22);
 - anti-Hu antivielas producējas pie SŠPK bez dzimuma prevalences, no neiroloģiskās simptomātikas izraisot PEM, bet 13-20% gadījumu anti-Hu rodas pie subakūta cerebellāra sindroma, kas agrīnajā stadijā nav atdiferencējams no PCD (22);
 - neiropātijas novērotas 60% PCD pacientu un asociējas ar CV2/CRMP5 antivielām, galvenokārt vīriešiem (70%) pie SŠPK (60%) (22);
 - anti-Tr antivielas nosakāmas PCD slimniekiem ar Hodžkina limfomu, kas ir trešais biežākais audzējs pēc SŠPK un olnīcu audzējiem, kas saistīts ar PCD. Pretstatā citām antivielām, anti-Tr pazūd pēc audzēja terapijas (22).
- **Attēldiagnostika:**
 - magnetiskās rezonanses izmeklējums (MRI) galvas smadzenēm var būt normāls vai demonstrē cerebellāru atrofiju (26);
 - ieteicama CT veikšana plaušām, vēdera dobuma un mazā iegurņa orgāniem ar kontrastvielu audzēja izslēgšanai (26);
 - ieteicama ginekoloģisko audzēju izslēgšana, pielietojot ginekoloģisko sonogrāfiju, mammogrāfiju (26);
 - vīriešiem ieteicama prostatas sonogrāfija (26).

Ārstēšana

- **Simptomātiska ārstēšana**
 - Neliels pozitīvs efekts atzīmējams no Propranolola un pretepilepsijas medikamentiem (22).
- **Imūnterapija**
 - Imūnterapija reti ir efektīva, taču ir daži ziņojumi par pozitīvu efektu pēc Ivlg, steroīdiem vai plazmas apmaiņas (22).

- **Operatīva ārstēšana.**

- Agrīna audzēja noteikšana un ārstēšana ir vienīgā pieeja, kas dod lielāku iespēju neiroloģisko simptomu uzlabošanai vai stabilizācijai (22).

PCD slimniekiem ar anti-Tr antivielām un Hodžkina limfomu vēro labāku terapeitisku efektu nekā citiem PCD pacientiem. Ja serumā konstatē anti-Yo antivielas, prognoze ir sliktāka olnīcu audzēja gadījumā un labāka slimniekiem ar krūts audzēju. Labāka prognoze ir PCD pacientiem bez onkoneirālām antivielām.

1.4.4. Paraneoplastisks opsoklonuss-mioklonuss

Klīniskā aina

- Opsoklonuss – patvaļīgas acs ābolu kustības jebkurā virzienā, nemazinās tumsā vai aizverot acis, norisinās periodiski, smagākos gadījumos – pastāvīgi (22).
- Vienlaicīgi ar opsoklonusu paraneoplastiska opsoklonusa-mioklonusa (POM) gadījumā attīstās arī cerebellāra simptomātika – ataktiska gaita, ekstremitāšu mioklonuss, t.s. „dejojošo acu un pēdu sindroms” un encefalopātija (22).
- Pretstatā citiem paraneoplastiskiem sindromiem, POM var būt recidivējoši–remitējoša gaita (22).
- Pieaugušiem POM var sākties pie plaušu, krūts vai ginekoloģiskiem (olnīcu, dzemdes) audzējiem (22).

Diagnostika

- **Laboratoriskā diagnostika:**
 - CSŠ var būt mērena pleocitoze un paaugstināts olbaltums (22);
 - pārsvarā netiek konstatētas onkoneirālas antivielas (22).
- **Funkcionālā diagnostika:**
 - EEG parasti normāla vai demonstrē ģeneralizētu lēnu viļņu aktivitāti, bez epileptiskas aktivitātes (27).
- **Attēldiagnostika:**
 - magnetiskās rezonanses izmeklējums (MRI) galvas smadzenēm. Var būt izmaiņas smadzeņu stumbra pons līmenī un smadzenītēs, vai arī bez patoloģiskas atradnes (27);

- ieteicama CT veikšana plaušām, vēdera dobuma un mazā iegurņa orgāniem ar kontrastvielu audzēja izslēgšanai (26);
- ieteicama ginekoloģisko audzēju izslēgšana, pielietojot ginekoloģisko sonogrāfiju, mammogrāfiju (26);
- vīriešiem ieteicama prostatas sonogrāfija (26).

Ārstēšana

- **Simptomātiska ārstēšana**
 - Simptomātiskai nistagma un oscilopsijas terapijai rekomendē pretepilepsijas medikamentus, Baklophenum un Propranololum. Mioklonusa redukcijai var nozīmēt pretepilepsijas medikamentus (22).
- **Imūnterapija**
 - Pieaugušiem ar POM nav būtiska uzlabojuma no imūnterapijas. Atsevišķos klīniskajos gadījumos aprakstīta pielietotā terapija ar steroīdiem, *Cyclophosphamidum*, *Azathioprinum*, IvIg vai plazmas apmaiņu (22).
- **Operatīva ārstēšana**
 - Agrīna audzēja noteikšana un ārstēšana (22).

Kopsavilkums

Ieteikumi	Klase / Līmenis (EFNS)	Noteikumi Nr.469
Pacientiem ar PNs visbiežāk neiroloģiskā simptomātika parādās, pirms kļūst diagnosticējams audzējs. Onkoneirālas antivielas jānosaka visiem pacientiem ar aizdomām par PNs, lai agrīni atrastu un ārstētu audzēju	labā prakse	D
Riska grupas pacientiem CT plaušām dinamikā jāveic ik 6 mēnešus vismaz 4 gadu garumā	labā prakse	D
Agrīna audzēja noteikšana un ārstēšana ir vienīgā pieeja, kas dod lielāku iespēju neiroloģisko simptomu uzlabošanai vai stabilizācijai	labā prakse	D

Imūnterapijai (steroīdi, plazmas apmaiņa vai IvIg) parasti efekta nav, vai ļoti neliels efekts PLE, SSN vai PCD gadījumā	laba prakse	D
Visiem pacientiem ar PNs ir jānozīmē simptomātiska ārstēšana	laba prakse	D

1.5. Gijēna - Barē sindroms

Gijēna-Barē sindroms (GBS) ir akūts, iekaisīgs, demielinizējošs poliradikuloneirīts. Kaut gan GBS incidence ir salīdzinoši zema (1,2-2,3 gadījumi uz 100'000 iedzīvotāju) un slimības gaita parasti ir labvēlīga, tomēr daļai pacientu novēro smagu GBS gaitu ar ilgstošu un dažreiz nepilnīgu atlabšanu.

Etioloģija, patoģenēze

- Gijēna-Barē sindroms ir autoimūna saslimšana. Pirms sindroma ārstēšana kļuva iespējama, mirstība no GBS sastādīja 10%, un 20% no visiem pacientiem paliekošas sekas bija dziļa invaliditāte (5).
- Vairāku eksperimentālo un klīnisko pētījumu rezultāti liecina, kā perifēro nervu bojājumu GBS slimniekiem izraisa infekcijas ierosināta aberanta imūna reakcija. Nozīmīgi šīs reakcijas komponenti ir saistīti ar molekulāro mimikriju, pretgangliozīdu antivielu produkciju un komplementa sistēmas aktivāciju ar sekojošu perifēro nervu bojājumu.
- Visbiežāk GBS attīstās pēc iepriekš pārslimotas bakteriālas vai virālas infekcijas slimības. Apmēram trešdaļa pacientu 3 nedēļu laika posmā pirms GBS simptomu attīstības sākuma atzīmē infekcijas saslimšanas pazīmes – drudzi, klepu, sūrstēšanu kaklā, rinoreju, diareju. Jāatzīmē, ka bieži vien infekcijas procesa ierosinātāji paliek neidentificēti.

Klīniskā aina

- GBS raksturīgākā pazīme ir ātri progresējošs, abpusējs un salīdzinoši simetrisks ekstremitāšu muskulatūras vājums, reizēm kopā ar elpošanas un sejas muskuļu vājumu (12).
- Daļai slimnieku attīstās arī kraniālo nervu bojājums (12).
- Sensorie traucējumi GBS slimniekiem parasti izpaužas kā virspusējās vai dziļās jušanas traucējumi pēc „cimdu-zeķu” tipa, parestēzijas, sāpes (12).
- Autonomās disfunkcijas raksturīgie simptomi ir asinsspiediena izmaiņas, hipertenzija vai ortostātiskā hipotenzija, aritmijas, urīna retence, paralītiskais ileuss (12).
- Retam Gijēna-Barē sindroma variantam, kas sastopams 1-5% no visiem GBS pacientiem (Millera-Fišera sindromam):
 - raksturīga simptomu triāde – oftalmoplēģija, ataksija un arefleksija, kas attīstās 1-4 nedēļas pēc, galvenokārt, *Campilobacter jejuni* ierosinātas infekcijas;
 - biežāk procesā iesaistītie kraniālie nervi – *n.oculomotorius*, *n.trochlearis* un *n.abducens*;
 - ataksija pamatā skar rumpi, mazākā mērā – ekstremitātes;
 - raksturīga descendējoša ekstremitāšu paralīze;

- 90% gadījumos MFS pacientiem konstatē anti-GQ1b antivielas;
- vīrieši : sievietes = 2:1;
- simptomu redukcija sākas aptuveni 2 nedēļas līdz 2 mēnešus no saslimšanas brīža, lielākai daļai pacientu ataksija un oftalmoplēģija lielākā vai mazākā mērā pazūd vidēji 6 mēnešu laikā (12).

GBS diagnostiskie kritēriji

Diagnozes absolūtie kritēriji (28):

- progresējoša perifēra parēze vairāk kā vienā ekstremitātē (sākumā var būt tikai kāju muskulatūras vājums) – tetraparēze, paraparēze;
- arefleksija (vai pazemināti cīpslu refleksi).

Diagnozi apstiprinošie kritēriji (28):

- simptomu progresējošā attīstība no dažām dienām līdz 4 nedēļām;
- relatīva simptomu simetrija;
- vāji izteikti sensorie traucējumi un sāpes;
- kraniālo nervu bojājums (abpusējs sejas muskulatūras vājums, bulbārs sindroms, acs ābolu kustību traucējumi);
- autonomā disfunkcija;
- elpošanas traucējumi;
- augsts proteīnu līmenis cerebrospinālajā šķidrumā;
- tipiska nervu vadīšanas un elektromiogrāfijas izmeklējuma atradne;
- atveseļošanās sākas 2-4 nedēļu laikā pēc simptomu stabilizācijas.

Diagnozi apšaubošie kritēriji (28):

- konkrēts jušanas traucējumu līmenis;
- ievērojama un pastāvīga simptomu asimetrija;
- izteikta un pastāvīga urīnpūšļa un vēdera izejas disfunkcija.

Diagnostika

- **Laboratoriskā diagnostika (28):**
 - CSŠ izmeklējumā raksturīga normāla citoze un paaugstināts olbaltums – olbaltuma-šūnu disociācija;
 - pozitīvas antigangliozīdu antivielas anti-GM1.
- **Funkcionālā diagnostika (28):**
 - neurogrāfijā verificē demielinizāciju, smagākos gadījumos arī aksonālu bojājumu.
- **Attēldiagnostika:**
 - MRI raksturīgs poliradikuloneirīts ar kontrastvielas krāšanos.

Ārstēšana

- **Simptomātiska ārstēšana**
 - Sāpju gadījumā terapijā nozīmējami antikonvulsanti tāpat kā neiropātisku sāpju gadījumā (7).
- **Imūnterapija**
 - Plazmas apmaiņa (PA) kā iespējamā sindroma ārstēšanas metode pirmo reizi tika pielietota 1978. gadā un uzreiz pierādīja sevī kā efektīvu imūnmodulējošas terapijas veidu, kā arī kļuva par zelta standartu Gijēna-Barē sindroma ārstēšanā (7).
 - Ivlg terapija pirmo reizi tika pielietota 1988. gadā un 1992.gadā veikts pirmais randomizētais pētījums, kurā tika salīdzināta Ivlg un PA efektivitāte, kas parādīja abu terapijas veidu līdzīgus rezultātus. Vēlāk piecos pētījumos ar 582 Gijēna-Barē sindroma pacientiem tika konstatēts līdzīgs rezultāts (7).
 - Attiecībā uz imūnglobulīnu devām, ir pieejams ierobežots pētījumu skaits. Parasta imūnglobulīnu deva ir 0,4 g/kg/dienā, 5 dienas (7).
 - Retrospektīvie pētījumi pacientiem ar Gijēna-Barē sindromu un pozitīvam antigangliozīdu antivielām (GM1 un GM1b) demonstrēja ātrāku atveseļošanas procesu tiem pacientiem, kuri saņēmuši Ivlg terapiju, salīdzinot ar PA terapiju (7).

Kopsavilkums

Ieteikumi	Klase / Līmenis (EFNS)	Noteikumi Nr.469
Ivlg 0,4g/kg/dienā 5 dienas vai plazmas apmaiņas procedūra tiek rekomendētas kā pirmās līnijas ārstēšanas metodes	A	A
Ivlg ir mazāk blakusefektu un tiem tiek dota priekšroka, salīdzinot ar PA	B	B
Ivlg pielietošana netiek rekomendēta pēc PA procedūras, jo tai nav pierādīta papildus efektivitāte	B	B

Pacientam, kuram pēc Ivlg terapijas bija uzlabojums, bet pēc tam seko slimības paasinājums, rekomendē atkārtotu Ivlg kursu	laba prakse	D
Ja pacientam pirmais Ivlg kurss bija neefektīvs, Ivlg kursu var atkārtot, bet nav pētījumu, kas atbalstītu šo stratēģiju	laba prakse	D
Nav norādījumu, ka vieglas gaitas Gijēna-Barē vai Millera–Fišera sindromu jāārstē ar Ivlg	laba prakse	D

1.6. Hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija

Terminu „hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija” (CIDP-chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) izmanto, lai aprakstītu pacientus ar hronisku progresīvu sensori-motoru slimību ar olbaltuma- šūnu disociāciju. CIDP var tikt klasificēta ka hronisks Gijēna-Barē sindroma variants (7, 13).

Etioloģija, patoģenēze

- CIDP nav bieži sastopama saslimšana (13).
- Incidence svārstās no 0,8 līdz 7,7 gadījumiem uz 100'000 iedzīvotāju (13).
- Slimības patoģenēze ir autoimūna un saistīta ar antivielu mediētu aktivētu T šūnu un makrofāgu infiltrāciju endoneirijā, ar sekojošu segmentāru perifēro nervu demielinizāciju (13).

Klīniskā aina

Izšķir dažādus CIDP variantus - ar prevalējoši sensoriem simptomiem vai motoriem traucējumiem.

CIDP klīniskie diagnostiskie kritēriji (13)

Tipiska CIDP

- hroniski progresējošs, pakāpenisks vai recidivējošs simetrisks proksimāls vai distāls muskuļu vājums un jušanas traucējumi visās ekstremitātēs, kuri attīstās vismaz divu mēnešu laikā. Kraniālie nervi var būt iesaistīti;
- cīpslu refleksi samazināti vai neizsaucami visās ekstremitātēs.

Atipiska CIDP

Viens no sekojošiem simptomiem (atšķirībā no tipiskās CIDP - cīpslu refleksi var būt saglabāti neskartajā ekstremitātē):

- prevalējoši distāla simptomu izpausme (distāla iegūta simetriska demielinizējoša- DADS), vai
- asimetriskā (multifokāla iegūta demielinizējoša sensorā un motorā neiropātija – MADSAM, Lewis-Sumner sindroms), vai
- fokālā (iesaistīts brahiālais vai lumbosakrālais pinums, vai viens, vai vairāki perifērie nervi augšējās vai apakšējās ekstremitātēs);
- izolēti motorā, vai

- Izolēti sensorā (ieskaitot hronisku imūno sensoru poliradikulopātiju, kura skar centrālus procesus primārajā sensorajā neironā).

CIDP atbalstošie jeb papildkritēriji (13)

- olbaltumu / šūnu disociācija – olbaltuma pieaugums likvorā un šūnu skaits <10 šūnas/mm³ (**A līmenis**, EFNS, 2010);
- MRI – kontrastvielas krāšanās un/vai saknīšu/pinumu (cervikālo/lumbosakrālo)/ cauda equina hipertrofija (**C līmenis**, EFNS, 2010);
- elektrofizioloģisko parametru izmaiņas vismaz vienā sensorā nervā (**labā prakse** – EFNS, 2010):
 - normāli *n.suralis* un izmainīti *n.medianus* un *n.radialis* sensorie darbības potenciāli vai
 - vadīšanas ātrums <80% no apakšējā limita, vai
 - pagarināti somatosensorie izsauktie potenciāli;
- objektīva klīniskā uzlabošanās pēc imūnmodulējošais terapijas (**A līmenis**, EFNS, 2010);
- nerva biopsijā elektronmikroskopiski konstatē nervu šķiedru demielinizāciju un/vai remielinizāciju (**labā prakse**, EFNS, 2010)

CIDP izslēdzošie kritēriji (13)

- Borrelia burgdorferi infekcija (Laima slimība), difterija, intoksikācija (toksīni vai medikamenti).
- Pārmantota demielinizējoša polineuropātija.
- Izteikti sfinkteru darbības traucējumi.
- Multifokāla motora neiroptija.
- IgM monoklonāla gammopātija ar augstiem anti-MAG antivielu titriem.
- Citi demielinizējošas neiroptijas cēloņi (POEMS, osteosklerotiska mieloma, diabētiska un nediabētiska lumbosakrāla radikulopātija/pleksopātija, perifērās nervu sistēmas limfoma, amiloidoze).

Diagnostika

- Tipiska klīniskā aina.
- **Laboratoriskā diagnostika:**
 - CSŠ tipiska olbaltuma/šūnu disociācija ~90% CIDP pacientiem (29);
 - nerva biopsijas pielietojums (*n.suralis*) diagnozes apstiprināšanai ir strīdīgs (29).

- **Funkcionālā diagnostika:**
 - perifēro nervu demielinizācija ar daļēju pārvades bloku un palēninātu vadīšanas ātrumu (29).
- **Attēldiagnostika:**
 - MRI ar kontrastvielu nereti verificē nervu saknīšu, cauda equina, nervu pinumu un citu struktūru bojājumu (29).

Ārstēšana

- **Imūnterapija**
 - **Kortikosteroīdi**
 - Vienā randomizētā, kontrolētā pētījumā ar 28 dalībniekiem *Prednisolonum* pierādīja savu efektivitāti, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri nesaņēma terapiju (**II klase**, EFNS, 2008; (7)).
 - Sešas nedēļas ar orālo *Prednisolonum* terapiju (sākot ar 60 mg) parādīja labu klīnisko efektu, kurš bija līdzīgs Ivlg terapijas kursam (2 g/kg) (**II klase**, EFNS, 2008; (7)).
 - Kortikosteroīdi nav rekomendējami pacientiem ar izolētu motoru CIDP, kur tie var pasliktināt slimības gaitu.
 - *Prednisolonum* deva 60 mg/dienā (1-1,5 mg/kg), lēni titrējot mēnešiem vai gadiem (13).
 - **Plazmas apmaiņa**
 - Divi randomizēti kontrolēti pētījumi, kuros piedalījās 47 dalībnieki, parādīja plazmas apmaiņas ticamu, bet īslaicīgu efektu pacientiem ar CIDP (**I klase**, EFNS, 2008; (7)).
 - Pacientiem, kuri saņem PA, novēro ātru stāvokļa uzlabošanas (**A līmenis**, EFNS, 2008; (7)).
 - Tomēr, lai sasniegtu stāvokļa stabilizāciju, ir nepieciešama papildus terapija. Ņemot vērā procedūras blakusefektus, problēmas ar venozu pieeju, kortikosteroīdi vai Ivlg tiek rekomendēti kā pirmās izvēles preparāti (**laba prakse**, EFNS, 2008; (7)).
 - **Intravenozie imūnglobulīni**
 - Četru randomizētu kontrolētu pētījumu meta analīze ar 235 dalībniekiem uzrādīja, ka Ivlg 2g/kg būtiski samazina funkcionālo nespēju un to efekts ilgst 2-6 nedēļas (**I A līmenis**, EFNS, 2008; (7)).
 - Ņemot vērā, ka Ivlg efektivitāte nav ilgstoša, ārstēšanai jābūt regulārai, preparāta devas un ievadīšanas intervālus jāpielāgo

individuāli. Atsevišķos pētījumos tika salīdzināta PA un IvIg terapija, kā arī *Prednisolonum* un IvIg (13).

- Pētījumos netika konstatēta būtiska atšķirība attiecībā uz īstermiņa efektu, bet ņemot vērā mazas pacientu grupas, nevarizdarīt secinājumus par terapijas līdzvērtīgumu (**II klase**, EFNS, 2008; (7)).

○ **Subkutānie imūnglobulīni**

Pēc klīnisko gadījumu datiem (16,18):

- ScIg ir tikpat efektīvi un droši kā IvIg;
- rekomendējamai ScIg mēneša devai ir jābūt ekvivalentai IvIg mēneša devai;
- totālu ScIg mēneša devu daļa 3-6 devās/nedēļā;
- preparāta ievades laiks – līdz 2 stundām.

○ **Imūnsupresīvie medikamenti**

Randomizēti kontrolēti pētījumi tika veikti tikai ar *Azathioprinum* un *Methotrexatum*.

- *Azathioprinum* (2mg/kg) kombinācijā ar *Prednisolonum* neuzrādīja labu efektu, iespējams, pētījumu laiks bija pārāk īss un devas bija pārāk mazas, lai pozitīvo efektu novērotu (13).
- *Methotrexatum* lietošana (15 mg dienā 24 nedēļas), salīdzinot ar placebo grupu, arī neuzrādīja pozitīvu rezultātu (13).
- Imūnsupresīvie aģenti parasti lietojam kopā ar kortikosteroīdiem, lai reducētu IvIg vai PA nepieciešamību, vaigādījumos, ja šīs metodes nav pietiekoši efektīvas (13).

• **Sākusmterapija**

Pacienti ar minimālu neirolōģisko simptomātiku vai simptomiem, kas būtiski neietekmē pacienta ikdienas aktivitātes, tiek novēroti dinamikā bez specifiskās ārstēšanas. Ārstēšana ar kortikosteroīdiem, IvIgtiek nozīmēta pacientiem ar vidēju un smagu funkcionālo nespēju. IvIgtiek nozīmēti kā pirmās rindas ārstēšanas preparāti. Parasti pirmā deva ir 2 g/kg 2-5 dienas (**laba prakse**, EFNS, 2008; (7)).

• **Ilgtermiņa terapija**

Kad pacienta stāvoklis kļūst stabils saņemot regulāru IvIgterapiju, var samazināt intravenozo imūnglobulīnu devu un to ievadīšanas biežumu (**laba prakse**, EFNS, 2008; (7)).

Kopsavilkums

Ieteikumi	Klase / Līmenis (EFNS)	Noteikumi Nr.469
Pacienti ar minimāli izteiktiem simptomiem, kuri neietekmē vai minimāli ietekmē ikdienas aktivitātes, var tiktnovēroti un nesaņemt ārstēšanu	laba prakse	D
Ārstēšana tiek nozīmēta pacientiem ar vidēju vai izteiktu nespēju	laba prakse	D
Ivlg (2g/kg 5 dienas) (A līmenis EFNS, 2008; (7)) vai kortikosteroīdi (1 mg/kg vai 60 mg dienā)(B līmenis EFNS, 2008; (7)) var būt pirmās rindas preparāti sensori-motorās CIDP gadījumā. Preparātu izvēlē jābalstās uz relatīvām kontrindikācijām katram ārstēšanas veidam	A, B	A, B
Izolētai CIDP Ivlg ir pirmās rindas preparāti un, ja pacients saņem kortikosteroīdus, nepieciešama stāvokļa monitorēšana sakarā ar iespējamo stāvokļa pasliktināšanos	laba prakse	D
Svarīgi izvairīties no stāvokļa pasliktināšanās, kas dažreiz tiek novērota pirms nākamā Ivlg kursa. Ārstēšanas intervāliem jābūt tādiem, lai nepieļautu stāvokļa pasliktināšanos	laba prakse	D
Ja pacienta stāvoklis stabilizējas, saņemot regulāru Ivlg terapiju, sākumā jāmēģina samazināt preparāta devu, tikai pēc tam - tā ievadīšanas biežumu	laba prakse	D
Subkutāna imūnglobulīnu terapija ir droša un tik pat efektīva kā Ivlg ievade	laba prakse	D

1.7. Multifokāla motora polineiro-pātija

Multifokālā motorā neiropātija (MMN) ir iegūta autoimūna demielinizējoša neiropātija ar lēni progresējošu vājumu, fascikulācijām un krampjiem, bez klīniska sensorā deficīta. Klīniski MMN var atgādināt amiotrofo laterālo sklerozi. MMN ir reta saslimšana ar prevalenci 1 gadījums uz 100'000 iedzīvotājiem (15).

Etioloģija, patoģenēze

- Slimībai ir autoimūns raksturs, bet patoģenēze pilnībā nav skaidra(15,21).
- Histopatoloģiskie un elektrodiagnostiskie izmeklējumi demonstrē gan demielinizāciju, gan aksonālo bojājumu (15,17,21).
- Motorie nervi tiek skarti primāri, bet viegla demielinizācija tiek vērota arī sensorajos nervos (15,17,21).
- Imūnmodulējošas un imūnsupresīvas terapijas efektivitāte tikai pierāda, ka MMN ir imūnas dabas patoloģija. MMN ir raksturīgs paaugstināts antigangliozīdu antivielu titrs (anti-GM1>50%), kuru patoģenētisko lomu izskaidro ar saistīšanos ar gangliozīdiem un komplementa kaskādes aktivāciju, kas rezultējas ar sekojošu nātrija kanālu disfunkciju perifēro motoro nervu šķiedrās (15,17,21).

MMN klīniskie kritēriji

Galvenie kritēriji (jābūt abiem) (15):

- lēni vai pakāpeniski progresējošs, fokāls, asimetrisks ekstremitāšu vājums, kas attīstās vismaz divu motoro nervu iesaistīšanās dēļ ilgst vairāk par vienu mēnesi. Ja procesā ir iesaistīts tikai viens nervs - diagnoze ir iespējama;
- nav objektīvu datu par jušanas traucējumiem, izņemot minimālas vibrācijas sajūtas izmaiņas apakšējās ekstremitātēs.

Apstiprinošie kritēriji (15):

- prevalējoši iesaistītas augšējās ekstremitātes;
- samazināti vai iztrūkst cīpslu refleksi bojātajā ekstremitātē;
- nav kraniālo nervu bojājuma pazīmes;
- fascikulācijas un krampji iesaistītā ekstremitātē;
- efektīva imūnmodulējošā terapija.

Diagnostika

- Tipiska klīnikā aina.
- **Laboratoriskā diagnostika:**
 - asinīs nosakāmas anti-GM1 antivielas 30-80% MMN pacientu, tomēr šīs antivielas nav slimībai specifiskas (21);
 - CSŠ proteīns <1g/L (21).
- **Funkcionālā diagnostika:**
 - definēts vai iespējams pārvades bloks vismaz vienā nervā (21).
- **Attēldiagnostika:**
 - MRI *plexus brachialis* ir ar paaugstinātu signālu T2 attēlos, kas asociējas ar difūzu nervu tūsku (21).

Ārstēšana

- **Imūnterapija**

- **Kortikosteroīdi**

Diemžēl, nav daudz terapeitisko iespēju palīdzēt cilvēkiem ar MMN. Atšķirībā no CIDP, MMN parasti nereaģē uz kortikosteroīdu terapiju vai plazmas apmaiņu, dažiem pacientiem pat novēro klīniskā stāvokļa pasliktināšanos, saņemot šo ārstēšanu (15).

- **Intravenozie imūnglobulīni**

Ivlg efektivitāte bija pierādīta vairākos pētījumos, kas bija publicēti laika posmā no 1990. līdz 2004. gadam, kur muskuļu spēka uzlabošanās pēc terapijas bija konstatēta 81% no pacientiem, bet nespējas mazināšanās – 74% (**IV klase**, EFNS, 2011; (21)).

- Paaugstināts antigangliozīdu GM1 līmenis un pārvades bloks korelē ar labāku reakciju uz Ivlg terapiju (**IV klase**, EFNS, 2011; (21)).
 - Ilgstoši saņemot Ivlg terapiju, tās efektivitāte samazinās, neskatoties uz devas palielināšanu, sakarā ar aksonālas deģenerācijas sākumu (15).

- **Subkutānie imūnglobulīni**

Pēc klīnisko gadījumu datiem (18):

- ScIg ir tikpat efektīvi un droši kā Ivlg;
 - rekomendējamai ScIg mēneša devai ir jābūt ekvivalentai Ivlg mēneša devai;
 - ScIg ievadāmi 2-4 dienas/nedēļā;
 - preparāta ievades laiks – līdz 2 stundām.

○ **Imūnsupresīva terapija**

Nekontrolētos pētījumos bija novērots pozitīvs efekts, pielietojot imūnsupresīvo terapiju: *Cyclophosphamidum*, Interferonu beta 1a un *Azathioprinum*. Tomēr *Cyclophosphamidum* netiek rekomendēts MMN terapijai savas nepierādītas efektivitātes un toksicitātes dēļ (**laba prakse**, EFNS, 2011; (21)).

Kopsavilkums

Ieteikumi	Klase / Līmenis (EFNS)	Noteikumi Nr.469
Pirmās rindas preparāti MMN ārstēšanā ir Ivlg (2g/kg) pārdienas	A	A
Ja sākotnēja Ivlg terapija ir efektīva – jānozīmē atkārtotas infūzijas	C	C
Ievērojamām pacientu skaitam ir nepieciešama ilgstoša terapija, betperiodiski jāsamazina devu, lai redzētu, vai ārstēšana ar Ivlg joprojām ir nepieciešama	laba prakse	D
Uzturošu terapiju jānozīmē vadoties pēc individuālas reakcijas uz to, parastais ārstēšanas režīms ar Ivlg ir 1g/kg katras 2-4 nedēļas vai 2g/kg katras 4-8 nedēļas	laba prakse	D
Subkutāna imūnglobulīnu terapija ir droša un tikpat efektīva kā Ivlg ievade	laba prakse	D

1.8. Paraproteīnēmiska demielinizējoša neiropātija

Paraproteīnēmija, kuras nosaukums arī monoklonāla gammopātija, raksturojas ar patoloģisku imūnglobulīnu (M proteīnu) asinīs, kuru producē kaulu smadzenes. Atkarībā no smagās ķēdes, imūnglobulīnusiedala dažādās klasēs: IgA, IgG vai IgM.

Paraproteīnēmijas iedala ļaundabīgās, kas asociējas ar mielomas slimību un labdabīgās. Ne-ļaundabīgas paraproteīnēmijas (bez mielomas slimības) parasti sauc par „monoklonālām gammopātijām ar nenoteiktu ticamību” (MGUS) (14). Turpmāk vadlīnijās tiek aplūkota ne-ļaundabīgās paraproteīnēmijas radītā paraproteīnēmiskā demielinizējošā neiropātija (PaDN) jeb MGUS.

Neatkarīgi no tā, vai pacientam ir neiropātija vai nav, regulāri nepieciešams kontrolēt paraproteīna koncentrāciju, Bensa-Džonsa proteīnu urīnā, asins seruma imūnglobulīnu koncentrāciju, eritrocītu grimšanas ātrumu, kreatinīnu, kalciju, beta-2-mikroglobulīnu un pilno asins ainu reizi gadā MGUS pacientiem, reizi 6 mēnešos simptomātiskas Valdenstrēma makroglobulinēmijas (sk. zemāk) gadījumā, vai ik 3 mēnešus augstas malignās transformācijas gadījumā (1,3% gadā) (14).

Etioloģija, patoģenēze

- Paraproteīnu atrod apmēram 10% pacientiem ar perifērām neiropātijām bez citas primāras saslimšanas, ar kuru varētu izskaidrot patoloģisko olbaltumu (14).
- 60% pacientiem, kuri slimo ar MGUS saistīto neiropātiju, konstatē IgM klases paraproteīnu, un 50% no tiem IgM vērsts pret mielīn-asociētu glikoproteīnu (14).
- Tipiski IgM MGUS izsauc distālu, simetrisku, demielinizējošu (DADS) neiropātiju. Pacientiem ar IgA un IgG paraproteīnēmisko neiropātiju parasti raksturīgs proksimāls un distāls muskuļu vājums ar sensoru komponenti, kas atgādina CIDP (14).

PaDN diagnostiskie kritēriji

Neiropātijas, asociētas ar paraproteīnu (monoklonālas gammopātijas), ir grūti klasificējamas savas heterogenitātes dēļ. Jebkurus diagnostiskos kritērijus jāveido, ņemot vērā klīnisko fenotipu, imūnglobulīna klasi, maligno plazmas šūnu diskrāziju, antivielu pret mielīn-asociētu glikoproteīnu esamību,

elektrofizioloģisko fenotipu un iespējamo saistību starp paraproteīnu un neiropātiju (14).

IgM-MGUS tiek definēta, ja pastāv visas no sekojošām pazīmēm (14):

- nav limfoplazmocitārās infiltrācijas kaulu smadzeņu biopsijā;
- nav simptomu, kuri ir raksturīgi audzēju infiltrācijai (konstitucionālās izmaiņas, hiperviskozitāte, organomegālija un citi);
- 12 mēnešu laikā no paraproteīna noteikšanas nav attīstījusies ļaundabīga limfoproliferatīva saslimšana, kurai nepieciešama ārstēšana.

IgG-MGUS vai IgA-MGUS tiek definēta, ja pastāv visas sekojošas pazīmes (14):

- monoklonāls komponents $\leq 30\text{g/L}$;
- Bensa-Džonsa proteīnūrija $\leq 1\text{g}/24\text{ h}$;
- nav lītiska rakstura kaulu bojājuma;
- nav anēmijas, hiperkalciēmijas vai hroniskas nieru mazspējas;
- plazmas šūnu infiltrācija kaulu smadzenēs $<10\%$;
- nav attīstījusies mielomas slimība vai citas limfoproliferatīvas slimības 12 mēnešu laikā no pirmreizēja paraproteīna noteikšanas.

Diagnostika

- Augstāk minētie diagnostiskie kritēriji.
- **Laboratoriskā diagnostika:**
 - asins olbaltumu elektroferēze paraproteīnu noteikšanai (14);
 - Bensa-Džonsa proteīns urīnā (IgG un IgA MGUS) (14);
 - izslēgt anēmiju, hiperkalciēmiju un nieru mazspēju (IgG un IgA MGUS) (14).
 - CSŠ izmeklējums ir lietderīgs slimniekiem, kuriem elektrofizioloģijā nav pārliecinošas demielinizācijas vai aksonāla bojājuma, vai slimniekiem ar atipisku slimības fenotipu – kur paaugstināts olbaltums likvorā norādīs uz neiropātijas imūnmediētu dabu. Paaugstināts proteīns cerebrospinalajā šķidrumā ir 75-86% PaDN slimnieku (14);
 - maligno šūnu esamība likvorā apstiprina limfoproliferatīvu infiltrāciju (14);
 - nerva biopsija (parasti *n.suralis*) palīdz izslēgt amiloidozi; vaskulītu (piemēram, krioglobulīnēmijas gadījumā); nerva maligno limfoproliferatīvo infiltrāciju vai IgM PaDN ar negatīvām anti-MAG antivielām; IgG vai IgA PaDN ar hroniski progresējošu gaitu, kur elektronmikroskopijā novērotais retināts mielīns vai imūnglobulīnu depozīti un/vai pie mielīna piesaistītais komplekss norāda uz savstarpējo saistību starp paraproteīnu un neiropātiju (14).

Tomēr, ārstēšanas izvēle parasti tiek veikta bez biopsijas (14).

- **Funkcionālā diagnostika:**

IgM-MGUS slimniekiem neirogrāfiski mēdz būt atradne kā pie CIDP(14):

- pazemināts vadīšanas ātrums;
- pagarināta distālā motorā latence;
- neizsauc *n.suralis* darbības potenciālu;
- daļējs motors vadīšanas bloks.

Pārējo MGUS formu funkcionālas diagnostikas kritēriji nav zināmi.

- **Attēldiagnostika:**

- ar radioloģiskām metodēm (CT, MRI) izslēgta mielomas slimība vai citas ļaundabīgas limfoproliferatīvas slimības 12 mēnešu laikā no pirmreizējās paraproteīna noteikšanas (14).

Ārstēšana

Pacientiem ar MGUS ārstēšana ir nepieciešama tikai gadījumos, ja attīstās neiropātija.

- **IgM-MGUS ārstēšana**

- Slimniekiem bez nozīmīgas nespējas vai hematoloģiskiem iemesliem nav pierādījumu, ka imūnsupresīvā vai imūnmodulējošā ārstēšana būtu nepieciešama. Slimnieki var saņemt simptomātisku tremora vai parestēzijas ārstēšanu (14).
- Slimniekiem ar nozīmīgu vai progresējošu nespēju ir apsverama imūnsupresīvā vai imūnmodulējošā ārstēšana, tomēr joprojām nav pierādītas efektivitātes, kā arī nav datu par to, kādai ārstēšanas taktikai dot priekšroku. IvIg vai PA ir apsverami īpaši tajos gadījumos, kad neiroloģiskie simptomi (kas līdzīgi CIDP) strauji progresē. Uzlabojums var būt tikai īslaicīgs, kas prasīs atkārtotu IvIg ievadi vai PA (14). Lai sasniegtu ilglaicīgu efektu (vai pacientiem, kuri nereaģē uz IvIg vai PA), var pielietot *Rituximabum*, *Cyclophosphamidum* ar *Prednisolonum* (14).

- **IgG-MGUS un IgA-MGUS ārstēšana**

- Pacietiem ar CIDP līdzīgu neiropātiju, neatkarīgi no tā, ir IgG-MGUS vai IgA-MGUS, ārstēšana ir tāda pati, kā CIDP gadījumā (14) (skatīt sadaļu 1.6. „Hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija”).

1.8.1.Citi neiropātiskie sindromi, kuri asociējas ar paraproteīnēmiju

1.8.1.1. POEMS

POEMS (polineiopātija, organomegālija, endokrinopātija, M proteīns un ādas izmaiņas). Sindroms parasti ir sekundārs un saistīts ar osteosklerotisko mielomu, ar IgA vai IgG lambda paraproteīnu. Klīniski POEMS neiropātija ir līdzīga CIDP (14).

Lielie diagnostiskie kritēriji (14):

- polineiopātija (demiēlīzējoša un aksonāla);
- monoklonālo plazmas šūnu patoloģija (95% gadījumos – lambda);
- kaulu sklerotiski bojājumi vai
- Castleman slimība vai
- paaugstināts vaskulāra endotēlija augšanas faktors.

Mazie diagnostiskie kritēriji (14):

- organomegālija (hepatosplenomegālija vai limfadenopātija);
- ekstravaskulāra šķidruma uzkrāšanās (tūskas, ascīts, hidrotoraks, hidroperikards);
- endokrinopātija;
- ādas pārmaiņas (hiperpigmentācija, hipertrihoze, akrocianoze, balti nagi);
- redzes diska tūska;
- trombocitoze vai policitēmija.

Diagnozes apstiprināšanai nepieciešami vismaz 3 no pieciem lielajiem kritērijiem un vēl vismaz viens no mazajiem kritērijiem.

1.8.1.2. CANOMAD

Sindroms ar hronisku ataktisku neiropātiju, oftalmoplēģiju, IgM monoklonālu gammopātiju, aukstuma aglutinīnu, disialogangliozīdu (IgM anti-GD1b/GQ1b) antivielām tiek saukts par CANOMADu. Tā ir reta neiropātija, elektrofizioloģiski līdzīga Millera–Fišera sindromam ar jauktu, demiēlinizējošu un aksonālu polineiopātiju (14).

CANOMAD specifisko diagnostisko kritēriju nav, jo nav izstrādāta diagnostiskā klasifikācija (14).

1.8.1.3. Valdenstrema makroglobulinēmija

Valdenstrema makroglobulinēmija tiek definēta, ja konstatē IgM paraproteīnu un kaulu smadzeņu biopsijā verificē limfoplazmatiskās limfomas infiltrāciju. Neiropātija, kura attīstās šo patoloģiju gadījumā, parasti klīniski ir heterogēna, bet dažreiz asociējas ar anti-MAG reaktivitāti (14).

Valdenstrema makroglobulinēmijas specifisko diagnostisko kritēriju nav, jo nav izstrādāta diagnostiskā klasifikācija (14).

Ārstēšana

Minēto ar paraproteīnēmiju asociēto neiropātisko sindromu ārstēšana ir līdzīga.

- **Kortikosteroīdi**
 - Kortikosteroīdi monoterapijā ir mazāk efektīvi, nekā kombinācijā ar citiem imūsupresantiem (**IV klase**, EFNS, 2011; (19)).
- **Plazmas apmaiņa**
 - Apkopojot nekontrolēto pētījumu rezultātus un atsevišķus klīniskos gadījumus, var redzēt, ka apmēram pusei no pacientiem plazmaferēze ir efektīva ārstēšanas metode, pielietojot to atsevišķi vai kombinācijā ar citu terapijas veidu (**IV klase**, EFNS, 2011; (19)).
- **Intravenozie imūnglobulīni**
 - IvIg bija efektīvi 11 pacientiem randomizētā dubultaklā placebo kontrolētajā pētījumā (**II klase**, EFNS, 2011; (19)). Dubultaklajā crossover pētījumā ar 22 pacientiem ar PaDN un IgM MGUS, IvIg lietošana parādīja ticamu efektivitāti ar stāvokļa uzlabošanos, salīdzinot pacientu grupu ar placebo.
- **Imūnsupresīvā terapija**
 - Imūnsupresīvas terapijas efektivitāte nav pietiekoši pierādīta; ar Hlorambucilu un Ciklofosfamīdu veiktie nekontrolētie pētījumi uzrādīja to efektivitāti vienai trešdaļai no pacientiem, lietojot tos kā monoterapiju (**IV klase**, EFNS, 2011; (19)).

Kopsavilkums

Ieteikumi	Klase / Līmenis (EFNS)	Noteikumi Nr.469
IvIg tiek nozīmēti kā sākotnēja ārstēšana pacientiem ar IgM MGUS saistīto neiropātiju	B	B
IgG vai IgA MGUS ārstēšana neatšķiras no CIDP terapijas	labā prakse	D
Sakarā ar to, ka ilgtermiņa efektivitāte nav skaidra, IvIg nerekomendē PaDN pacientiem bez ticamas funkcionālās nespējas	labā prakse	D
PaDN slimniekiem ar vidējo un izteiktu funkcionālo nespēju tiek rekomendēta imūnsupresīva ārstēšana	labā prakse	D
Pacientiem ar POEMS rekomendēta hematoloģiska konsultācija	labā prakse	D

2. Autoimūno nervu sistēmas slimību ārstēšanā pielietojamo imūnmodulējošo preparātu un plazmas apmaiņas raksturojums, darbības mehānismi

DEFINĪCIJA

Imūnmodulējoša terapija – imūnsistēmas pielāgošana līdz vēlamam līmenim ar imūnsistēmas stimulēšanu, imūnsupresiju vai imunoloģiskas tolerances indukciju, mainot vai modificējot vienu vai vairākas imūnsistēmas funkcijas.

2.1. Amifampridine (Firdapse) [38, 10, 20]

Raksturojums

Amifampridine ir 3,4-Diaminopyridine jeb organisks savienojums ar formulu $C_5H_3N(NH_2)_2$. *Amifampridine* ir atvasināts no piridīna, aizstājot 3. un 4. pozīciju ar aminogrupu.

Darbības mehānisms

Amifampridine bloķē lādiņatkarīgos kālija kanālus, paildzinot presinaptisko šūnu membrānu depolarizāciju. Paildzinātais darbības potenciāls palielina kalcija transportu nerva galā. Izraisītais iekššūnas kalcija koncentrācijas pieaugums atvieglo acetilholīnu saturošo pūslīšu eksocitozi, savukārt paildzinot neiromuskulāro transmisiju.

Amifampridine ātri uzsūcas cilvēka organismā, sasniedzot maksimālās koncentrācijas plazmā vidēji 0,6 līdz 1,3 stundās. Cilvēkiem 93,2% līdz 100% *Amifampridine* tiek izvadīts ar urīnu 24 stundu laikā pēc zāļu lietošanas, (19%) neizmainītā veidā un metabolīta veidā (74,0% līdz 81,7%).

Plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 2,5 stundas nemetabolizētām zālēm un 4 stundas 3-N-acetilētajam *Amifampridine* metabolītam.

Lietošanas indikācijas

Myasthenia gravis (10), Lamberta-Ītona miastēniskais sindroms (20).

Grūtniecība un laktācijas periods

Nav pietiekamu klīnisko datu par *Amifampridine* lietošanu grūtniecēm, kā arī nav neklīnisko drošības datu par preparāta iedarbību uz reproduktīvo funkciju. Nav

zināms, vai *Amifampridine* izdalās cilvēka pienā – medikamenta ekskrecija dzīvnieku pienā nav pētīta. Grūtniecības un laktācijas laikā nevajadzētu lietot *Amifampridine*.

2.2. Azathioprinum (Imuran) [31, 20, 13, 22]

Raksturojums

Azathioprinum ir promedikaments un organismā tiek metabolizēts līdz aktīvam metabolītam 6-merkaptopurīnam (6-MP).

Darbības mehānisms

Būdam antimetabolīts, *Azathioprinum* kavē purīnu sintēzi. Tiopurīna S-metiltransferāze (TPMT) inaktivē 6-MP, tomēr pasaules populācijā pilnīgs TPMT deficīts ir sastopams ļoti reti (0,3%).

Imūnsupresīvā darbība saistīta ar imūnšūnu proliferācijas kavēšanu, specifiski iedarbojoties uz T limfocītiem un mazāk – uz B limfocītiem, kā arī samazinot IgG un IgM sintēzi. *Azathioprinum* kavē granulocītu proliferāciju, rada leukopēniju, anēmiju un trombocitopēniju. Preparātam nav selektīvas darbības un, ja leukocītu skaits krasi samazinās ($<3'000\text{ mm}^3$), tad jāpārtrauc tā lietošana.

Azathioprinum ir hepatotoksisks, tāpēc lietošanas laikā obligāti jākontrolē aknu rādītājus.

Maksimāla deva asinīs sasniedzama 1-2 h pēc p/o ieņemšanas.

Pusizvades periods 5 stundas.

Lietošanas indikācijas

Myasthenia gravis, Lamberta-Ītona miastēniskais sindroms, neiromiotonija (20), hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija (13), paraneoplastiskie neiroloģiskie sindromi (22), smags reimatoīdais artrīts, sistēmisks *lupus erythematosus*, dermatomiozīts un polimiozīts, autoimūns hronisks aktīvs hepatīts, *pemphigus vulgaris*, *polyarteritis nodosa*, autoimūna hemolītiska anēmija, hroniska rezistenta idiopātiska trombocitopēniskā purpura, recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze (31).

Grūtniecība un laktācijas periods

Lietošana grūtniecības laikā ir atļauta tikai pēc vitālām indikācijām.

Nelielā daudzumā nonāk mātes pienā, līdz ar to nav rekomendēts laktācijas periodā.

2.3. Cyclophosphamidum (Endoxan) [34, 20, 22, 14]

Raksturojums

Cyclophosphamidum ir sintētisks antineoplastiskais medikaments, kas ķīmiski pieder pie nitrogen mustards.

Darbības mehānisms

Darbības mehānisms ir saistīts ar DNS un RNS proteīnu sintēzes nomākšanu.

Maksimāla koncentrācija tiek sasniegta asinīs 1-2 h pēc p/o ieņemšanas. Medikaments daļēji šķērso hematoencefālisko barjeru.

Pusizvades periods ilgst 6,5 (3-12) stundas.

Lietojot medikamentu, pacientam regulāri jāseko hematoloģiskajiem rādītājiem (neitrofilo un trombocītu skaitam). Urīna analīzes kontrolē ir nepieciešama sakarā ar augstu hemorāģiskā cistīta risku.

Lietošanas indikācijas

Myasthenia gravis (20), paraneoplastisks opsoklonuss-mioklonuss (22), paraproteīnēmiska demielinizējoša neiropātija (14), reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts, sistēmas sarkanā vilkēde, sklerodermija, sistēmisks vaskulīts (piem., ar nefrītisko sindromu), dažas glomerulonefrīta formas (piem., ar nefrītisko sindromu), autoimūnā hemolītiskā anēmija, aukstuma aglutinīnu slimības, Vegenera granulomatoze; limfomas; imunitātes nomākšanai, veicot orgānu pārstādīšanu (34).

Grūtniecība un laktācijas periods

Lietošana grūtniecības laikā ir atļauta tikai pēc vitālām indikācijām.

Cyclophosphamidum nonāk mātes pienā, sakarā ar ko netiek rekomendēts laktācijas periodā.

2.4. Cyclosporinum (Imunosporin) [35, 20]

Raksturojums

Cyclosporinum ir imūnsupresīvs medikaments, oriģināli aprakstīts kā Ciklosporīns A, ir neitrāls hidrofobisks cikliskais peptīds no 11 aminoskābēm.

Darbības mehānisms

Darbības mehānisms ir saistīts ar atgriezenisku un specifisku imūnkompetento limfocītu nomākšanu. Galvenais medikamenta mērķis ir T līdzētājšūnas, bet

novēro arī T citotoksisko šūnu nomākšanu. *Cyclosporinum* inhibē limfokīnu produkciju un izdalīšanu, tajā skaitā interleikīnu-2.

Cyclosporinum metabolizējas ar citohroma P-450 enzīmu sistēmu aknās un tikai 0,1% no *Cyclosporinum* devas tiek izvadīts ar urīnu neizmainītā veidā.

Pusizvades periods ilgst 8,4 stundas (5-18 h).

Maksimāla koncentrācija asinīs tiek sasniegta 2-3,5 h pēc p/o ieņemšanas.

Lietošanas indikācijas

Myasthenia gravis, Lambeta-Ītona miastēnisks sindroms (20), psoriāze (35).

Grūtniecība un laktācijas periods

Var lietot grūtniecības laikā, bet ar nosacījumu, ka ieguvumi no terapijas būs lielāki nekā iespējamais teratogēnais risks.

Cyclosporinum nonāk mātes pienā, sakarā ar to netiek rekomendēts laktācijas periodā.

2.5. Intravenozie imūnglobulīni [30, 21, 20, 7, 19]

Raksturojums

Intravenozie imūnglobulīni satur kopējo imūnglobulīnu G (IgG), kuri ir iegūti no liela donoru skaita.

Darbības mehānisms

Imūnmodulējošais darbības mehānisms ir saistīts ar:

- spēju saistīt patogēnu;
- spēju nomākt patogēno citokīnu un citu imūnregulatoro molekulu izdalīšanos;
- palīdz izvadīt izmainītas molekulas, šūnas;
- stimulē remielinizāciju;
- nomāc autoreaktīvo B šūnu klonu augšanu;
- nomāc komplementa saistīšanu un membrānu lizējošā kompleksa veidošanos.

Pusizvades periods – 40 dienas.

Darbības sākums ir ātrs (piemēram, dažu dienu laikā), ilgums – 1-3 mēneši.

Maksimāla koncentrācija plazmā – pēc 2 dienām.

Intravenozo imūnglobulīnu ievadīšana notiek tikai stacionārā.

Ivlg terapijas laikā pacientu jāmonitorē, kontrolējot:

- aknu funkciju;
- nieru funkciju;
- leikocītu skaitu;
- reimatoīda faktora un krioglobulīna līmeni.

Lietošanas indikācijas

Multifokāla motora polineuropātija (21), *Myasthenia gravis*, Lamberta-Ītona miastēniskais sindroms (20), Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneuropātija (7), Valdenstrēma makroglobulinēmija (19), *Stiff-person* sindroms, multiplā skleroze, dermatomiozīts, Kawasaki slimība, *pemphigus vulgaris*, sistēmiski vaskulīti, sistēmisks *lupus erythematosus*, imūndeficīti (30).

Grūtniecība un laktācijas periods.

Var lietot grūtniecības laikā, bet ar nosacījumu, ka ieguvumi no terapijas būs lielāki nekā iespējamais teratogēnais risks. Par laktāciju un medikamenta lietošanu datu nav.

2.6. Methotrexatum (Methotrexat) [32, 20, 13]

Raksturojums

Methotrexatum ir antimetabolīts un folijskābes analogs.

Darbības mehānisms

Methotrexatum inhibē purīna un pirimidīna sintēzi un nomāc šūnu proliferāciju. Būdam antimetabolīts, medicīnā plaši tiek izmantots kā pretaudzēju medikaments. *Methotrexatum* ietekmē DNS sintēzi un šūnu replikāciju.

Imūnmodulējošais efekts ir saistīts ar atgriezenisku makrofāgu un limfocītu funkciju nomākšanu, purīna un pirimidīna sistēzes nomākšanu, kas samazina šūnu (piem., limfocītu) proliferāciju. Lai reducētu medikamenta blakusefektus (kaulu smadzeņu supresiju un mukosītus), iekaisīgo slimību gadījumā to lieto parasti ar folijskābi.

Preparāts ir izteikti toksisks, tāpēc pacientam regulāri jākontrolē aknu, nieru radītājus, kā arī jāseko plaušu stāvoklim un kaulu smadzeņu funkcijai.

Preparāta absorbcija ir devas atkarīga. Maksimāla koncentrācija asinīs tiek sasniegta 1-2 h pēc p/o ieņemšanas.

Methotrexatum pusizvades periods ir apmēram 3-10 stundas.

Preparāts tiek izvadīts caur nierēm: pēc intravenozās preparāta lietošanas 80% līdz 90% no nozīmētās devas tiek izvadīti neizmainītā veidā 24 stundu laikā.

Lietošanas indikācijas

Myasthenia gravis, neiromiotonija (20), hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija (13) un citas autoimūnas slimības, audzēji, ektopiska grūtniecība (32).

Grūtniecība un laktācijas periods

Sakarā ar izteiktu teratogēno efektu, *Methotrexatum* lietošana ir apsverama tikai neoplāziju ārstēšanai, kad labums var būt lielāks nekā risks.

Sakarā ar izteiktām blaknēm preparāta lietošana ir kontrindicēta laktācijas periodā.

2.7. Mycophenolate Mofetil (CellCept) [33, 6, 20]

Raksturojums

Mycophenolate mofetil metabolisma rezultātā pārvēršas par mikofenola skābi.

Darbības mehānisms

Mycophenolate mofetil atgriezeniski inhibē monofosfāta dehidrogenāzi purīna biosintēzes procesā, kas ir nepieciešamas T un B šūnu augšanai. Tiek nomākta arī imūnglobulīnu produkcija, dendrītisko šūnu spēja prezentēt antigēnu T limfocītiem.

Apmēram 93% medikamenta no organisma izdalās caur nierēm.

Pusizvades periods - 17,9 h pēc perorālas ieņemšanas un 16,6 h - pēc intravenozas.

Maksimāla koncentrācija tiek sasniegta asinīs 1,5 h pēc ieņemšanas.

Lietojot medikamentu jākontrolē laktātdehidrogenāzes līmeni, kreatinīna un urea līmeni, un pilno asins ainu.

Lietošanas indikācijas

Myasthenia gravis (6, 20), Lamberta-Ītona miastēniskais sindroms (20), orgānu pārstādīšana (33).

Grūtniecība un laktācijas periods

Grūtniecība ir saistīta ar paaugstinātu spontānā aborta risku un iedzimtām anomālijām. Lietošana grūtniecības laikā ir atļauta tikai pēc vitālām indikācijām. Par laktāciju un medikamenta lietošanu datu nav.

2.8. Plazmas apmaiņa [23, 20, 7, 22, 19]

Raksturojums

Plazmas apmaiņa ir neselektīva procedūra – tās laikā slimnieka asinis tiek caurlaistas caur speciālu ierīci, kura atdala plazmu no citiem asins komponentiem.

Darbības mehānisms

Katrā PA procedūrā tiek evakuēts 1-1,5 plazmas tilpums neselektīvi kopā ar normālām un patoloģiskām lielas molekulasmasas substancēm (piemēram, antivielām, imūnkompleksiem, citokīniem, koagulācijas faktoriem) un aizstāts ar 4,5 vai 5,0% cilvēka albumīna šķīdumu. Vienas plazmas apmaiņas laikā tiek evakuēti 66% patoloģisko komponentu, bet divās plazmas apmaiņās – aptuveni 85%.

PA laikā evakuēto koagulācijas faktoru (antitrombīns, fibrinogēns, V faktors, II faktors, III faktors, IX faktors, X faktors) koncentrācija atgriežas normas robežās 4-72 stundu laikā.

Antivielu izvadīšana PA laikā no pacietā organisma var radīt viltus negatīvu atbildi infekcijas slimību, pozitīvu autoantivielu, alloantivielu, enzīmu noteikšanas gadījumā. Tāpēc šie parametri ir jānosaka pirms PA veikšanas.

IgG klases antivielas atrodas intravaskulārajā un ekstravaskulārajā telpā, un spēj pārvietoties no vienas telpas uz otru, kā rezultātā, PA laikā tiek evakuētas gan intravaskulāras, gan arī ekstravaskulāras IgG klases antivielas.

- Plazmas apmaiņas laikā no organisma tiek izvadīti arī medikamenti. Plazmas apmaiņas efekts uz vairākiem medikamentiem joprojām ir neskaidrs un nav pietiekoši izpētīts, sakarā ar limitētiem farmakokinētiskiem pētījumiem, tomēr ir zināmi preparāti, kuri viennozīmīgi tiek izvadīti plazmas apmaiņas procesā: *Cefriaxone*, *Ceftazidime*, *Chloramphenicol*, *Cisplatin*, *Diltiazem*, *INF- α* , intravenozie imūnglobulīni, *Palivizumab*, *Propranolol*, *Rituximabum*, *Tobramycin*, *Verapamil*, *Vincristine*.

Lietošanas indikācijas

Myasthenia gravis (20), Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija (7), neiromiotonija (20), paraneoplastiskie neiroloģiskie sindromi (22), paraproteīnēmiskas demielinizējošas neiropātijas (19), simptomātiska krioglobulinēmija, *Goodpasture's* sindroms, antivielu mediēta nieru transplantāta reakcija, fulminanta Vilsona slimība (23).

Grūtniecība

Ir tikai daži ziņojumi, kuros PA tika pielietota grūtniecēm. Ir nepieciešami turpmākie pētījumi šīs grupas pacientēm.

2.9. Prednisolonum [36, 20, 7, 13, 14]

Raksturojums

Prednisolonum ir glikokortikosteroīds ar pretiekaisuma un imūnmodulējošu darbību. Galvenie terapeitiskie efekti ir saistīti ar medikamenta genomiskiem darbības mehānismiem.

Darbības mehānisms

Prednisolonum ietekmē leukocītu, fibroblastu un endoteliālo šūnu daudzumu, nomāc humorālo faktoru produkciju, kas ir iesaistīti iekaisuma procesos. *Prednisolonum* nomāc interleikīna-2 produkciju un aktivitāti, samazina cirkulējošo makrofāgu un T šūnu daudzumu, samazina cirkulējošo eozinofilo un bazofilo leukocītu skaitu, palielina cirkulējošo neitrofilo leukocītu skaitu.

Pusizvades periods sastāda 2,6 – 3 stundas.

Maksimāla koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1h pēc perorālas ieņemšanas un 5 min. pēc intravenozās ievadīšanas.

Medikaments metabolizējas aknās un tiek izvadīta ar urīnu.

Terapijai lieto zemāko efektīvo medikamenta devu; ja ir iespēja devu mazināt, tad to dara ļoti pakāpeniski.

Alternējošais *Prednisolonum* lietošanas režīms tiek piemērots ilgtermiņa terapijai, lai mazinātu medikamenta blaknes tādas kā hipotalamopituitāri-adrenāla ass supresiju.

Lietošanas indikācijas

Myasthenia gravis, Lamberta-Ītona miastēniskais sindroms, neiromiotonija (20), hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija (7,13), paraproteīnēmiskas demielinizējošas neiropātijas (14), reimatoīdais artrīts, dermatomiozīts, polimiozīts, vaskulīti, sistēmiskā sarkanā vilkēde, alerģiski traucējumi, autoimūna hemolītiska anēmija, dažādas leikožu formas, trombocitopēniska purpura, čūlains kolīts, Krona slimība, limfoma, mieloma, proteīnūrija, sarkoidoze, orgānu pārstādīšanas gadījumā (36).

Grūtniecība un laktācijas periods

Var lietot grūtniecības laikā, bet ar nosacījumu, kā ieguvumi no terapijas būs lielāki nekā iespējamais teratogēnais risks.

Medikamentu var lietot laktācijas periodā.

2.10. Rituximabum (MabThera) [37, 14]

Raksturojums

Rituximabum ir ar gēnu inženierijas palīdzību radīta himēriska peles/cilvēka monoklonāla antivielu, kas ir glikozēta imūnglobulīna veidā ar cilvēka IgG1 konstantiem posmiem un peles vieglās ķēdes un smagās ķēdes dažādām posmu sekvencēm. Antivielu tiek iegūta no zīdītāju Ķīnas kāmju olnīcas šūnu suspensijas kultūras un attīrīta ar afinitātes hromatogrāfiju un jonu apmaiņu, ietverot specifiskas vīrusu inaktivācijas un atdalīšanas procedūras.

Darbības mehānisms

Rituximabum specifiski saistās pie neglikozēta fosfoproteīna-transmembrānu antigēna CD20, kas atrodas uz pre-B un nobriedušiem B limfocītiem. CD20 atrodas gan uz normālām, gan ļaundabīgām B šūnām, bet nav uz asinsrades šūnām, pro-B šūnām, normāliem plazmocītiem un citos neizmainītajos audos. Saistoties ar antivielu, šis antigēns netiek internalizēts vai atšķelts no šūnas virsmas. CD20 neatrodas plazmā brīva antigēna veidā, tāpēc nekonkurē antivielu saistīšanās ziņā.

Ir pierādīts, ka *Rituximabum*, saistoties pie B limfocītu CD20 antigēna, rada šūnu bojāeju apoptozes ceļā.

Lietošanas indikācijas

Paraproteīnēmiskas demielinizējošas polineuropātijas (14), Ne-Hodžkina limfoma, reimatoīdais artrīts (37).

Grūtniecība un laktācijas periods

Zināms, ka IgG šķērso placentāro barjeru, šī iemesla dēļ grūtnieces nedrīkst lietot *Rituximabum*, ja iespējams ieguvums neatsver iespējamo risku.

Tā kā pacientiem ar samazinātu B šūnu skaitu *Rituximabum* ilgstoši atrodas organismā, reproduktīvā vecuma sievietēm *Rituximabum* terapijas laikā un 12 mēnešus pēc ārstēšanas jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi. Sievietes

nedrīkst zīdīt bērnu ārstēšanas laikā ar *Rituximabum* un 12 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas.

Zāles nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, vai pret peles olbaltumiem, aktīva, smaga infekcija, izteikta sirds mazspēja (NYHA IV klase) vai dekompensēta, neārstēta sirds mazspēja.

2.11. Subkutānie imūnglobulīni [16, 18]

Rakturojums

Intravenozie imūnglobulīni satur kopējo imūnglobulīnu G (IgG), kuri ir iegūti no liela donoru skaita.

Subkutānie imūnglobulīni (ScIg) ir vienlīdz efektīvi kā IvIg tiem pacientiem, kuriem ir bijis pozitīvs efekts no IvIg.

ScIg priekšrocība – pacienti patstāvīgi var ievadīt medikamentu mājas apstākļos, ceļojot, tādējādi slimniekiem saglabājas augsts neatkarības līmenis, slimnieki nav ierobežoti dienas aktīviatēs. ScIg ir ekonomiski izdevīgāki, salīdzinot ar IvIg (apmēram 35% no IvIg cenas). ScIg ievadi neierobežo slikta venozā pieeja. ScIg neder akūto stāvokļu stabilizācijai.

Darbības mehānisms

Darbības mehānisms citu indikāciju gadījumā, nevis aizstājterapijā, nav pilnībā noskaidrots, zināms, ka tas sevī ietver imūnmodulācijas efektus.

ScIg ievade ik nedēļu rada salīdzinoši stabilu un noturīgu imūnglobulīnu koncentrāciju plazmā, pretstatā IvIg koncentrācijas pīķim pēc ievades un vienmērīgam kritumam katru dienu līdz nākošai ievadei.

Maksimāla ScIg koncentrācija plazmā – pēc 2,5-5 dienām.

Lietošanas indikācijas

Hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija (16,18), multifokāla motora polineiropātija (18).

Grūtniecība un laktācijas periods

Subkutāno imūnglobulīnu drošība grūtnieceības periodā nav pārbaudīta kontrolētos klīniskos pētījumos, tāpēc sievietēm grūtniecības laikā un zīdīšanas periodā ScIg jālieto piesardzīgi. Klīniskā pieredze ar imūnglobulīniem liek domāt, ka nav sagaidāma kaitīga ietekme uz grūtniecības norisi vai augli un jaundzimušo.

2.12. Tacrolimus (Tacrolimus Accord) [39, 20]

Raksturojums

Tacrolimus ir ļoti spēcīgs imūnsupresīvs līdzeklis, kam pierādīta aktivitāte gan *in vitro*, gan *in vivo* eksperimentos.

Darbības mehānisms

Molekulārā līmenī *Tacrolimus* iedarbību, šķiet, mediē saistīšanās ar citosolisku olbaltumvielu (FKBP12), kas ir atbildīga par savienojuma intracelulāru uzkrāšanos. FKBP12-*Tacrolimus* komplekss specifiski un konkurējoši saistās ar kalcineirīnu un kavē to, izraisot kalcija atkarīgu T-šūnu signālu pārvades inhibīciju, tādējādi traucējot atsevišķa limfokīnu gēnu komplekta transkripciju. Īpaši *Tacrolimus* inhibē citotoksisko limfocītu veidošanos. *Tacrolimus* nomāc T šūnu aktivēšanu un T-līdzētājšūnu atkarīgu B-šūnu proliferāciju, kā arī limfokīnu veidošanos (piemēram, interleikīna-2, interleikīna-3, un γ -interferona) un interleikīna-2 receptora ekspresiju.

Pēc perorālas *Tacrolimus* lietošanas maksimālā medikameta koncentrācija asinīs tiek sasniegta apmēram 1-3 stundu laikā. Veseliem cilvēkiem vidējais eliminācijas pusperiods asinīs ir apmēram 43 stundas.

Tacrolimus tiek plaši metabolizēts aknās, galvenokārt ar citohromu P450-3A4, preparāts ievērojami metabolizējas arī zarnu sienā.

Lietošanas indikācijas

Myasthenia gravis (20), orgānu pārstādīšanas (39).

Grūtniecība un laktācijas periods

Dati liecina, ka *Tacrolimus* var šķērsot placentu. Ierobežotie dati par pacientiem ar orgānu transplantāciju neliecina par palielinātu negatīvās ietekmes risku uz grūtniecības gaitu un iznākumu, ārstējot ar *Tacrolimus*, salīdzinājumā ar citām imūnsupresīvām zālēm. Sakarā ar ārstēšanas nepieciešamību var apsvērt *Tacrolimus* lietošanu grūtniecēm, ja nav drošākas alternatīvas un ja paredzamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim. *Tacrolimus* izdalās mātes pienā. Tā kā nevar izslēgt kaitīgu ietekmi uz jaundzimušo, ārstēšanas laikā nerekomendē barot bērnu ar krūti.

3. Autoimūno nervu sistēmas slimību pacientu rehabilitācija

Rehabilitācijas pasākumi pacientiem ar autoimūnām nervu sistēmas slimībām tiek piemēroti individuāli katra slimnieka gadījumā atkarībā no neiroloģiskā defekta smaguma, rehabilitācijas potenciāla un nespējas pakāpes. Kontrolētie pētījumi par specifisko rehabilitācijas pasākumu efektivitāti līdz šim nav veikti.

Plānojot rehabilitācijas pasākumus, jāņem vērā, ka neiromuskulāro slimību gadījumā bojāto motoro vienību pārslogojums var izraisīt paradoksālo muskuļu spēka samazināšanos, savukārt, ilgstoša imobilizācija var novest pie asins tilpuma samazinājuma un var izraisīt ortostātisko hipotensiju (48).

- **Myasthenia gravis** pacientiem, atkarībā no slimības smaguma pakāpes, rekomendē elpošanas muskulatūras vingrinājumus un spēka vingrinājumu vieglas MG gadījumā (**III klase**, EFNS, 2010; (1)). Spēka vingrinājumi ir pielietojami arī LEMS un MMN slimniekiem.
- **Neiromiotonijas** pacientiem jāizveido individuālo fizioterapijas programmu ar piemērotiem spēka vingrinājumiem. Atkarībā no individuālas funkcionālās nespējas smaguma, ikdienas darba un apkārtējās vides pielāgošanai var izmantot individualizētas adaptācijas palīgierīces. Darba vides pielāgošanas iespējas un nepieciešamību var novērtēt ergoterapeits (47).
- Pēc atsevišķo klīnisko gadījumu aprakstu datiem, pacientiem ar **paraneoplastiskā limbiska encefalīta** izraisītiem atmiņas traucējumiem var pielietot personiskas atmiņas dienasgrāmatas, lai atvieglotu ikdienas aktivitātes (45).
- Nav publicēti pētījumi vai gadījumu apraksti par **subakūtas sensoras neiropātijas** rehabilitāciju. Katrā atsevišķā gadījumā nepieciešams izveidot personalizēto rehabilitācijas plānu atkarībā no pacienta funkcionāliem traucējumiem un rehabilitācijas potenciāla.
- **Paraneoplastiskas cerebellāras deģenerācijas** gadījumā ir lietderīga runas un rīšanas neirorehabilitācija, neliels pozitīvs efekts var tikt sasniegts ar propranololu un antiepileptiskiem līdzekļiem (22).
- Pēc atsevišķu klīnisko gadījumu aprakstu datiem, pacientiem ar **paraneoplastisku opsoklonuss-mioklonussu** nepieciešams veikt neirokognitīvu testēšanu intelektuālo un psihiatrisko noviržu atklāšanai ar sekojošu psihoterapiju, kognitīvi biheiviorālo terapiju un ģimenes izglītošanu. Individuāli pielāgota fizioterapija, ergoterapija un runas

traucējumu korekcija pielietojami pacientu agrīnā un vēlīnā rehabilitācijā (46).

- Neskatoties uz to, ka vairākam pacientu ar **Gijēna-Barē sindromu** nepieciešama rehabilitācija, nav veikti ilgtermiņa rehabilitācijas iznākumu pētījumi vai dažādu rehabilitācijas metožu salīdzinājums (48).
- Slimniekiem ar **hronisku iekaisīgu demielinizējošu poliradikuloneiropātiju** ieteicamas konsultācijas par kāju aprūpi, vingrinājumiem, transportlīdzekļa vadīšanu un dzīves veida izmaiņām. Atkarībā no pacienta vajadzībām var būt lietderīgas ortozes, fizioterapija, ergoterapija, psiholoģisks atbalsts (**labā prakse** – EFNS, 2010 (13)).
- Pacientiem ar **multifokālu motoru polineiropātiju** fizikālas rehabilitācijas programma tiek individuāli izstrādāta fizioterapeita vadībā. Darba vides modifikācija un fizikālo palīgierīču, ortozu pielietošana šiem pacientiem var atvieglot ikdienas aktivitātes (49).
- Slimniekiem ar paraproteīnēmiskām demielinizējošām neiropātijām potīšu ortozes var uzlabot mobilitāti un samazināt kritienu riskus. Fizioterapijas pielietošana pacientiem reducē kontraktūru rašanās risku un uzlabo funkcionālos īstermiņa un ilgtermiņa iznākumus (50).

Literatūras saraksts

1. Skeie G.O., Apostolski S., Evoli A. et al, EFNS – Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, *European Journal of Neurology*, 2010; 17: 691-699. [1]
2. Tawil R.N. Venance S. *Neuromuscular Disorders*, 1st ed., 2011: 119-133
3. Yamamoto A.M., Eymard B., Tranchant C et al., Anti-Titin Antibodies in Myasthenia ravisTight Association With Thymoma and Heterogeneity of Nonthymoma Patients, *Arch Neurol.* 2001; 58 (6): 885-890.
4. Evoli A. Management Challenges in Muscle-Specific Tyrosyne Kinase Myasthenia Gravis, 12th International Conference of Myasthenia Gravis and related disorders, Abstract, New York, May 21-23, 2012; 17.
5. Bradley W.G., Davoff R.B., Fenichel G., Jancovic F. *Neurology in Clinical Practice*, 5th ed, Chapter 82, Disorders of Neuromuscular Transmission, 2008; 2383-2400.
6. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003;61:1438-1440.
7. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al, EFNS guidelines for the use of intravenozus immunoglobulin in the treatment of neurological diseases, *European Journal of Neurology*, 2008, 15: 893-908. [2]
8. Dalakas M.C., Update on the clinical use and mechanisms of action of IvIg in the treatment of autoimmune neurological disorders, *INFUSION*, Sept/Oct 2010, Vol 16.
9. Jacob S., Viegas S., Lashley D., Hilton-Jones D., Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders, *Neurology in practice*, 2009; 9: 364-371.
10. Madison P. Treatment in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, 12th International Conference of Myasthenia Gravis and related disorders, Abstract, New York, May 21-23, 2012; 30.
11. Lang F., *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease*, Neuromyothonia: Autoimmune and Idiopathic, 2009, 1458-1459.
12. Kozminski M.P., Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome: a report of case, *The Journal of the American osteopathic association*, 2008; Vol. 108: 51-52.
13. Van den Bergh P. Y. K., Hadden R. D. M., Bouche P. et al, European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — First Revision, *European Journal of Neurology*, 2010; 17:356–363. [3]
14. Van den Bergh P. Y. K., Hadden R. D. M., Bouche P. et al, European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:185-195. [4]
15. Van den Bergh P. Y. K., Hadden R. D. M., Bouche P. et al, European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline

- on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Sys* 2010;15:295-301. [5]
16. Cocito D., The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin, *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2011; 16:150–152.
 17. Vlam L., van der Pol W.L., Cats E.A., et al, Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies, *Nat. Rev. Neurol.* advance online publication 22 November 2011; 1-9.
 18. Dacci P., Riva N., Scarlato M., et al, Subcutaneous immunoglobulin therapy for the treatment of multifocal motor neuropathy: a case report, *Neurol Sci*, 2010; 31: 829–831.
 19. Hadden R. D., Nobile-Orazio E., Sommer C., Hahn A. F., Illa I., Morra E., Pollard J., Lunn M. P., Bouche P., Cornblath D. R., Evers E., Koski C. L., Leger J. M., Van den Bergh P., Van Doorn P., Van Schaik I. N. Paraproteinaemic demyelinating neuropathies. In: Gilhus N. E., Barnes M. P., Brainin M., editors. *European handbook of neurological management*. 2nd ed. Vol. 1. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 351-361. [6]
 20. Skeie G. O., Apostolski S., Evoli A., Gilhus N. E., Illa I., Harms L., Hilton-Jones D., Melms A., Verschuuren J., Horge H. W. Autoimmune neuromuscular transmission disorders: guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology* 2010;17: 893–902. [7]
 21. Van Schaik I. N., Léger J-M., Nobile-Orazio E., Cornblath D. R., Hadden R. D. M., Koski C. L., Pollard J., Sommer C., Illa I., Vanden Bergh P., Van Doorn P. A. Multifocal motor neuropathy. In: Gilhus N. E., Barnes M. P., Brainin M., editors. *European handbook of neurological management*. 2nd ed. Vol. 1. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 343-350. [8]
 22. Vedeler C. A., Antoine J. C., Giometto B., Graus F., Grisold W., Honnorat J., Silveis Smitt P. A., Verschuuren J. J., Voltz R. Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Paraneoplastic neurological syndromes. In: Gilhus N. E., Barnes M. P., Brainin M., editors. *European handbook of neurological management*. 2nd ed. Vol. 1. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 447-457. [9]
 23. Winter J.L., Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines, *Hematology*, 2012: 7-12.
 24. Scuderi F., Alboini P. E., Bartoccioni E., Evoli A., BAFFserum levels in myasthenia gravis: effects of therapy, *J Neurol*. 2011 Dec;258(12):2284-5.
 25. <http://radiopaedia.org/articles/limbic-encephalitis>
 26. <http://www.pnseuronet.org/cerebelar.php>
 27. <http://www.pnseuronet.org/opso.php>
 28. <http://www.medicalcriteria.com/site/en/criteria/64-neurology/310-neugbs.html>
 29. <http://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-etiology-clinical-features-and-diagnosis>
 30. <http://reference.medscape.com/drug/gammagard-s-d-carimune-nf-immune-globulin-iv-igiv-343138#0>
 31. <http://www.drugs.com/pro/azathioprine.html>

32. <http://www.drugs.com/pro/methotrexate.html>
33. <http://www.drugs.com/ppa/mycophenolate-mofetil-mycophenolic-acid.html>
34. <http://www.drugs.com/pro/cyclophosphamide.html>
35. <http://www.drugs.com/pro/cyclosporine.html>
36. <http://www.drugs.com/pro/prednisone.html>
37. http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
38. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001032/human_med_001298.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
39. <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/file.php?id=148911&src=description>
40. Batocchi A.P. Pregnancy and myasthenia gravis. In: Vincent A, Martino Milan: Springer-Verlag Italia, 2002; 28–39.
41. <http://www.myasthenia.org/HealthProfessionals/ClinicalOverviewofMG.aspx>
42. Laughlin R.S., Dyck P.J., Melton L.J. 3rd, Leibson C, Ransom J. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009 Jul 7;73(1):39-45.
43. Meena A.K., Khadilkar S.V., Murthy J.M. Treatment guidelines for Guillain-Barre syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. Jul 2011;14(Suppl1):S73-S81
44. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-waldenstrom-macroglobulinemia>
45. Yamamoto E., Izumi S.I., Shimakura K., Sawatari M., Ishida A. Memory rehabilitation of an amnesic patient following limbic encephalitis and a role of family members: a case report. *Tokai J Exp Clin Med*. 2000 Dec;25(4-6):173-81.
46. Smith M.L., Thawani N., Johnstone B., Stucky R. Neuropsychological decline/improvement in opsoclonus myoclonus ataxia. *Neurocase* 2010;Vol. 16, Iss. 4.
47. <http://www.socialstyrelsen.se/rarediseases/isaacssyndrome>
48. Hughes R.C., Wijdicks E.M., Benson E., et al. Supportive Care for Patients With Guillain-Barré Syndrome. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1194-1198.
49. <http://www.socialstyrelsen.se/rarediseases/multifocalmotorneuropathy>
50. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*, 2014;89: 213–223.
51. Gilhus N.E. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome; Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Autoimmune Diseases*, 2011; Article ID 973808 5 pages

Latvijas Neuroimunologu biedrības
valdes priekšsēdētāja

Viktorija Ķēniņa

Rīgā,
19. 03. 2015.

Autoimūno nervu sistēmas slimību ārstēšanā biežāk izmantojamo preparātu un plazmas apmaiņas blakusefekti

1. AMIFAMPRIDINE

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001032/human_med_001298.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Iespējamās blakusparādības:

- Tirpšana un nejutīgums ap muti vai ekstremitātēs
- Vēdersāpes, caureja, slikta dūša
Blakusefektu intensitāte galvenokārt ir atkarīga no preparāta devas. Tālāk minēto blakusparādību biežums nav zināms:
- Krampji
- Klepus, astmas lēkmes cilvēkiem, kuri slimo ar bronhiālu astmu
- Reino sindroms (asins cirkulācijas traucējumi, kas skar roku un kāju pirkstus) aukstas rokas un pēdas
- Neskaidra redze
- Sirds ritma traucējumi, ātra neregulāra sirds darbība
- Vājums, nespēks, galvassāpes
- Trauksme, reibonis, miega traucējumi, miegainība
- Horeja (kustību traucējums), mioklonija (muskulu spazmi)
- Aknu enzīmu seruma koncentrācijas paaugstināšana

2. AZATHIOPRINUM

<http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/pdf.php?id=141602&src=description>

Iespējamās blakusparādības:

- Infekcijas un infestācijas
Ļoti bieži: vīrusu, sēnīšu un bakteriālās infekcijas, saņemot *Azathioprinum* kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, pacientiem pēc transplantācijas, kuri lieto citus imūnsupresīvus medikamentus

- Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)
Reti: audzēji, ieskaitot ne-Hodžkina limfomas, ādas vēžus (melanomas un nemelanomas), sarkomas (Kapoši un citas) un dzemdes kakla vēzi in situ, akūtu mieloīdu leikozi un mielodisplāziju, Ne-Hodžkina limfomu un citu ļaundabīgu veidojumu, it īpaši ādas vēžu (melanomas un nemelanomas), sarkomu (Kapoši un citu) un dzemdes kakla vēža in situ veidošanās risks ir palielināts.
- Imūnās sistēmas traucējumi
Loti bieži: kaulu smadzeņu nomākums, leukopēnija
Bieži: trombocitopēnija
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Bieži: slikta dūša. Nelielai daļai pacientu, pirmo reizi lietojot *Azathioprinum*, novēroja sliktu dūšu, iespējams, ka šo blakusparādību var novērst, lietojot tabletes pēc ēdienreizēm

3. CYCLOPHOSPHAMIDUM

<http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/pdf.php?id=135955&src=description>

Iespējamās blakusparādības:

- Infekcijas un infestācijas
Bieži: infekcijas
- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Loti bieži: mielosupresija, leukopēnija, neitropēnija
Biežāk: febrilā neitropēnija
- Imūnās sistēmas traucējumi
Loti bieži: imūnsupresija
- Ādas un zemādas audu bojājumi
Loti bieži: alopēcija
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi
Loti bieži: cistīts, mikrohematūrija
Bieži: hemorāģisks cistīts, makrohematūrija
- Reproductīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības
Bieži: spermatogēnēzes traucējumi
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Loti bieži: drudzis
Bieži: drebuļi, astēnija, nogurums, savārgums, gļotādu iekaisums

4. CYCLOSPORINUM

<http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/pdf.php?id=147556&src=description>

Iespējamās blakusparādības:

- Infekcijas un infestācijas
Loti bieži: apakšējo elpceļu infekcija, ieskaitot bronhiolīta, urīnceļu infekciju, citomegalovīrusa infekcijas un augšējo elpceļu infekciju gadījumus
Bieži: sepse, herpes infekcijas, Candida infekcija
- Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)
Bieži: ādas papilomas, bazālo šūnu vēzis, ādas plakanšūnu vēzis, Bovera slimība, limfoproliferatīvie traucējumi
- Vielmaiņas un uztures traucējumi
Loti bieži: hiperlipidēmija, hiperholesterinēmija
Bieži: anoreksija, hiperurikēmija, hiperkaliēmija, hipomagnēmija
- Nervu sistēmas traucējumi
Loti bieži: trīce, galvassāpes, ieskaitot migrēnu
Bieži: parestēzija
- Asinsvadu sistēmas traucējumi
Loti bieži: hipertensija
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Bieži: slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, caureja, smaganu hiperplāzija
- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi
Bieži: aknu darbības traucējumi
- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi
Bieži: muskuļu krampji, mialģija
- Nieru un urīnceļu traucējumi
Loti bieži: nieru darbības traucējumi

5. IMMUNOGLOBULINUM HUMANUM NORMALE

<http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/pdf.php?id=144984&src=description>

Iespējamās blakusparādības:

- Imūnās sistēmas traucējumi
Bieži: paaugstināta jutība
- Nervu sistēmas traucējumi
Bieži: galvassāpes

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Bieži: slikta dūša
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Bieži: drudzis, nogurums, reakcija injekcijas vietā

6. METHOTREXATUM

<http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/pdf.php?id=143416&src=description>

Iespējamās blakusparādības:

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Bieži: leukocitopēnija, trombocitopēnija, anēmija
- Nervu sistēmas traucējumi
Bieži: galvassāpes, nespēks, miegainība
- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Bieži: pulmonoloģiskas intersticiāla alveolīta/pneimonīta komplikācijas un ar tām saistīti nāves gadījumi (neatkarīgi no *Methotrexatum* devas un ārstēšanas ilguma), raksturīgi simptomi varētu būt: slikta vispārējā pašsajūta; sauss, kairinošs klepus; elpas trūkums, kas progresē līdz dispnojai miera stāvoklī, sāpes krūškurvī, drudzis, ja ir aizdomas par šādām komplikācijām, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana ar *Methotrexatum* un jāpārlicinās, vai nav infekcijas (ieskaitot pneimoniju)
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Loti bieži: ēstgribas zudums, slikta dūša, vemšana, vēdersāpes, mutē un rīkles gļotādas iekaisums un čūlas (īpaši pirmo 24–48 stundu laikā pēc lietošanas), stomatīts, dispepsija
Bieži: caureja (īpaši pirmo 24–48 stundu laikā pēc lietošanas)
- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi
Loti bieži: paaugstināts ar aknām saistīto enzīmu (ALAT [GPT], AsAT [GOT], sārmainās fosfatāzes un bilirubīna) līmenis

7. METHYLPREDNISOLONUM

<http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/pdf.php?id=143332&src=description>

Iespējamās blakusparādības:

- Infekcijas un infestācijas
Bieži: infekcijas
- Imūnās sistēmas traucējumi
- Endokrīnās sistēmas traucējumi
Bieži: Kušinga sindroms
- Vielmaiņas un uztures traucējumi
Bieži: nātrija aizture organismā, šķidrums aizture organismā
- Psihiskie traucējumi
Bieži: afektīvie traucējumi (tostarp depresīvs garastāvoklis un eiforisks garastāvoklis)
- Acu bojājumi
Bieži: subkapsulārā katarakta
- Kuņģa- zarnu trakta traucējumi
Bieži: peptiskas čūlas (ar varbūtēju perforāciju un asiņošanu)
- Ādas un zemādas audu bojājumi
Bieži: ādas atrofija, akne
- Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Bieži: muskuļu vājums
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā
Bieži: aizkavēta brūču dzīšana
- Izmeklējumi
Bieži: samazināts kālija līmenis asinīs

8. MYCOPHENOLATE MOFETIL

<http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/pdf.php?id=136769&src=description>

Iespējamās blakusparādības

- Infekcijas un infestācijas
Ļoti bieži: sepse, kuņģa – zarnu trakta kandidoze, urīnceļu infekcija, Herpes simplex, Herpes zoster
Bieži: pneimonija, gripa, elpceļu infekcijas, elpceļu moniliāze, kuņģa – zarnu trakta infekcija, kandidoze, gastroenterīts, infekcija, bronhīts, faringīts, sinusīts, ādas sēnīšu infekcija, ādas kandidoze, vaginālā kandidoze, rinīts

- Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)
Bieži: ādas vēzis, ādas labdabīgs audzējs
- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Loti bieži: leukopēnija, trombocitopēnija, anēmija
Bieži: pancitopēnija, leukocitoze
- Vielmaiņas un uztures traucējumi
Bieži: acidoze, hiperkaliēmija, hipokaliēmija, hiperglikēmija, hipomagniēmija, hipokalciēmija, hiperholesterolēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija, hiperurikēmija, podagra, anoreksija
- Psihiskie traucējumi
Bieži: uzbudinājums, apjukums, depresija, trauksme, patoloģiska domāšana, bezmiegs
- Nervu sistēmas traucējumi
Bieži: krampji, hipertoniya, trīce, miegainība, miastēnijas sindroms, reibonis, galvassāpes, parestēzija
- Sirds funkcijas traucējumi
Bieži: tahikardija
- Asinsvadu sistēmas traucējumi
Bieži: hipotensija, hipertensija, vazodilatācija
- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Bieži: pleirāls izsvīdums, dispnoja, klepus
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Loti bieži: vemšana, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša
Bieži: kuņģa – zarnu trakta asiņošana, peritonīts, ileuss, kolīts, kuņģa čūla, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, ezofagīts, stomatīts, aizcietējums, dispepsija, meteorisms, atraugas, smaganu hiperplāzija, kolīts, tai skaitā citomegalovīrusa kolīts, pankreatīts
- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi
Bieži: hepatīts, dzelte, hiperbilirubinēmija
- Ādas un zemādas audu bojājumi
Bieži: ādas hipertrofija, izsitumi, akne, alopēcija
- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Bieži: artralģija
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi
Bieži: nieru darbības traucējumi
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Bieži: tūska, pireksija, drebuļi, sāpes, slikta pašsajūta, astēnija
- Izmeklējumi
Bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, samazināta ķermeņa masa

9. PLAZMAS APMAIŅA

Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the Americans Society for Apheresis guidelines, Hematology, 2012; 7-13

Iespējamās blakusparādības:

Reti: klīniski nozīmīga asiņošana, zemādas hematomas vēnas punkcijas vietā, šķidrums pārslodze vai nepietiekoša aizvietošana, parestēzijas hipokalciēmijas dēļ, sarežģījumi sakarā ar centrālo venozo katetru, alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas.

10. RITUXIMABUM

<http://www.onko.lv/faili/Mabthera%20zalu%20apraksts%202.pdf>

Iespējamās blakusparādības:

- Infekcijas un infestācijas
Loti bieži: augšējo elpceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas
Bieži: bronhīts, sinusīts, gastroenterīts, pēdu mikoze
- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Bieži: neitropēnija
- Imūnās sistēmas traucējumi/ Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Loti bieži: ar infūziju saistītas reakcijas (hipertensija, slikta dūša, izsitumi, drudzis, nieze, nātrene, rīkles kairinājums, karstuma viļņi, hipotensija, rinīts, drebuļi, tahikardija, nespēks, mutes un rīkles sāpes, perifēra tūska, eritēma)
- Vielmaiņas un uztures traucējumi
Bieži: hiperholesterinēmija
- Nervu sistēmas traucējumi
Loti bieži: galvassāpes
Bieži: parestēzija, migrēna, reibonis, išiass
- Ādas un zemādas audu bojājumi
Bieži: matu izkrišana
- Psihiskie traucējumi
Bieži: depresija, nemiers
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Bieži: dispepsija, caureja, gastroezofageālais atvilkis, čūlas mutē, sāpes vēderā
- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Bieži: artralģija /skeletal muskuļu sāpes, osteoartrīts, bursīts
- Izmeklējumi
Loti bieži: samazināts IgM līmenis
Bieži: samazināts IgG līmenis

11. TACROLIMUSUM

<http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/pdf.php?id=127515&src=description>

Iespējamās blakusparādības:

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Bieži: samazināts asins šūnu (trombocītu, sarkano vai balto šūnu) daudzums, palielināts balto asins šūnu daudzums, sarkano asins šūnu skaita izmaiņas
- Psihiskie traucējumi
Bieži: nemiers, apjukums un dezorientācija, depresija, garastāvokļa izmaiņas, murgi, halucinācijas, psihiski traucējumi lēkmes, apziņas traucējumi
- Nervu sistēmas traucējumi
Loti bieži: miega traucējumi, trīce, galvassāpes
Bieži: tirpšana un jušanas traucējumi (dažreiz sāpīgi) plaukstās un pēdās, reibonis, nespēja rakstīt, nervu sistēmas traucējumi, neskaidra redze, paaugstināta jutība pret gaismu, acu bojājumi, troksnis ausīs
- Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi
Loti bieži: paaugstināts asinsspiediens
Bieži: samazināta asinsrite sirds asinsvados, paātrināta sirdsdarbība asiņošana, daļējs vai pilnīgs asinsvadu nosprostošanās, samazināts asinsspiediens, elpas trūkums
- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Bieži: plaušu audu izmaiņas, šķidruma uzkrāšanās plaušās, rīkles iekaisums, klepus, gripai līdzīgi simptomi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Loti bieži: caureja, slikta dūša
Bieži: samazināta ēstgriba, iekaisums vai čūlas, kas izraisa sāpes vēderā vai caureju, kuņģa asiņošana, iekaisums vai čūlas mutes dobumā, šķidruma uzkrāšanās vēderā, vemšana, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, aizcietējums, meteorisms, vēdera uzpūšanās, šķidra vēdera izeja, kuņģa darbības traucējumi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi
Bieži: aknu fermentu un darbības traucējumi, dzeltena āda aknu darbības traucējumu rezultātā, aknu audu bojājums un aknu iekaisums
- Ādas un zemādas audu bojājumi
Bieži: nieze, izsitumi, matu izkrišana, akne, pastiprināta svīšana
- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Bieži: sāpes locītavās, ekstremitātēs vai mugurā, muskuļu krampji
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi
Loti bieži: nieru darbības traucējumi
Bieži: nieru mazspēja, samazināts urīna daudzums, traucēta vai sāpīga urinācija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: vispārējs vājums, drudzis, šķidruma uzkrāšanās organismā, sāpes un diskomforts

- Izmeklējumi

Ļoti bieži: hiperkaliēmija

Bieži: sārmainās fosfatāzes fermenta līmeņa paaugstināšanās asinīs, svara pieaugums, samazināts magnija, fosfāta, kālija, kalcija vai nātrija līmenis asinīs, paaugstināts urīnskābes līmenis, lipīdu līmenis

Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts

1. Vispārējās medicīniskās manipulācijas

Latvijā apstiprinātās vispārējo manipulāciju tehnoloģijas

1. Asins ņemšana no pirksta (pēdas).
2. Asins ņemšana ar vēnas punkcijas palīdzību
4. Injekcija ādā, zemādā, zem gļotādas, muskulī.
5. Injekcija vēnā.
10. Medikamentu infūzija vēnā:
 - 10.1. infūzijas uzlikšana ar intravenozo kanīli.
11. Punkcijas:
 - 11.26. lumbālpunkcija.
12. Vēnas kateterizācija.

2. Internās medicīnas un funkcionālās diagnostikas medicīniskie pakalpojumi

Kardioloģija

Latvijā apstiprinātās kardioloģijas tehnoloģijas

1. Pulsa frekvences un arteriālā spiediena noteikšana.
4. Elektrokardiogrammas ar 12 novadījumiem pieraksts.

3. Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskās tehnoloģijas

1.1. Imūnķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas.

- La/IK 046
- La/IK 490
- La/IK 491
- La/ IK 407
- La/ IK 408

1.6. Fizikālās laboratoriskās tehnoloģijas.

- La/ Fiz 005
- La/ Fiz 007
- La/ Fiz 008
- La/ Fiz 010
- La/ Fiz 012

1.7. Morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas.

- La/ MOR 012
- La/ MOR 061

4. Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi

Radioloģija

9. Nieru, urīnceļu, prostatas sonogrāfija.
10. Sievietes iegurņa orgānu sonogrāfija.
11. Piena dziedzeru sonogrāfija.
33. Krūšu dobuma orgānu uzņēmumi divās plaknēs.
57. Mammogrāfija (abām krūtīm, katrai 2 projekcijās).
58. Standartmammogrāfijai sekojoša papildus mammogramma ar lokālu kompresiju, palielinājumu vai citāda veida nestandarta projekciju.
91. Krūšu kurvja datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
92. Krūšu kurvja datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
93. Krūšu kurvja datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
94. Krūšu kurvja datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.
95. Vēdera datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
96. Vēdera datortomogrāfija ar perorālo kontrastvielu.
97. Vēdera datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
98. Vēdera datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
99. Vēdera datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.
100. Mazā iegurņa datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
101. Mazā iegurņa datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
102. Mazā iegurņa datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
103. Mazā iegurņa datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.
112. Magnētiskās rezonanses izmeklēšana bez i/v kontrastēšanas.
113. Magnētiskās rezonanses angiogrāfija.
114. Magnētiskās rezonanses funkcionālie izmeklējumi ar papildus sekvencēm.
115. Magnētiskās rezonanses izmeklēšana ar i/v kontrastēšanu.

6. Anestēzijas, reanimatoloģijas, transfuzioloģijas un intensīvās terapijas medicīniskie pakalpojumi.

Detoksikācija un imūnkorekcija

7. Ārstnieciskā manuālā plazmafāreze (MT 12-005)

19. Torakālās ķirurģijas medicīniskie pakalpojumi

54. Sternotomija - videnes tumora ekstirpācija.
55. Sternotomija - tauriņveida dziedzera ekstirpācija.

22. Neuroloģijas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās neuroloģijas tehnoloģijas

5. Muskuļu spēka izvērtējums un pārbaude ar speciāliem un instrumentāliem testiem pa muskuļu grupām.
6. Kustību koordinācijas un līdzsvara pārbaude ar testiem.
7. Vibrācijas sajūtas pārbaude ar kamertoniem.
8. Stereognozes un citu sarežģīto jušanas veidu pārbaude:
 - 8.1. stereognozes un citu sarežģīto jušanas veidu pārbaude ar palīgierīcēm;
 - 8.2. sāpju klīniskā pamata izmeklēšana un novērtēšana (MT 07-010);
 - 8.3. hronisku sāpju dinamiskā mērīšana un terapijas efektivitātes novērtēšana (MT 07 – 011).

- 9. Veģetatīvās nervu sistēmas izmeklēšanas testi:
 - 9.1. Minora testa un citu veģetatīvo speciālo provju pārbaude.
- 10. Augstākās nervu sistēmas funkciju mērķtiecīga pārbaude, izmantojot speciālus testus
- 13. N.trigeminus, n.facialis izmeklēšanas tests.
- 18. Elektroencefalogrāfija:
 - 18.1. ar inducēto miegu;
 - 18.2. ar papildus funkcionālajiem un medikamentozajiem testiem;
 - 18.3. ar standarta funkcionālajiem testiem:
 - 18.3.3. bērniem vecākiem par 7 gadiem un pieaugušiem;
 - 18.4. ar pārvietojamo iekārtu.
- 29. Klasiskā elektromiogrāfija:
 - 29.1. klasiskā elektromiogrāfija, pielietojot toniskās muskuļu proves.
- 30. Neurogrāfija un kvantitatīvā elektromiogrāfija, izmantojot adatu elektodus, ar kompjuterizētu datu apstrādi:
 - 30.1. atsevišķas muskuļu šķiedras elektromiogrāfija, ar adatu elektodiem;
 - 30.2. neurogrāfija ar kompjuterizētu datu apstrādi.