Рациональная терапия невропатической боли у пациентов с онкологическими заболеваниями



Кукушкин Михаил Львович

Лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли

НИИ общей патологии и патофизиологии

БОЛЬ - ЭТО НЕПРИЯТНОЕ СЕНСОРНОЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ПЕРЕЖИВАНИЕ, СВЯЗАННОЕ С ИМЕЮЩИМСЯ ИЛИ ВОЗМОЖНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ТКАНЕЙ ИЛИ ОПИСЫВАЕМОЕ В ТЕРМИНАХ ТАКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

(IASP)

Разнообразие боли



Лестница обезболивания ВОЗ
АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Третья ступень

Сильные опиоиды + неопиаты + адъювантная терапия (по требованию)

Вторая ступень

Слабый опиат + неопиаты адъювантная терапия (по требованию)

Первая ступень

Неопиоидные анальгетики (НПВП, парацетамол) адъювантная терапия

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ БОЛИ

- Оценка интенсивности болевого синдрома
- Определение *причины боли и ее патофизиологии*
- Оценка *физического и психического* состояния пациента
- Учет *коморбидных нарушений*
- *Мониторинг эффективности* терапии
- Профилактика и *коррекция побочных эффектов*

"Терапия хронической боли онкологического генеза" учебное пособие для врачей. Осипова Н.А., Новиков Г.А, Москва 2006

Не пропустить невропатическую боль у пациента с онкологическим заболеванием – облегчить страдания и повысить качество жизни



Определения невропатической боли

Термин	Определение 1994 г.[1]	Определение 2008 г.[2]
Невропатическая боль	Боль, инициированная или обусловленная повреждением или **дисфункцией нервной системы**	Боль, возникающая как прямое следствие повреждения или заболевания, затрагивающего соматосенсорную систему
Периферическая невропатическая боль	Боль, инициированная или обусловленная первичным повреждением или **дисфункцией периферической нервной системы**	Боль, возникающая как прямое следствие повреждения или заболевания, затрагивающего периферический отдел соматосенсорной системы
Центральная невропатическая боль	Боль, инициированная или обусловленная первичным повреждением или **дисфункцией центральной нервной системы**	Боль, возникающая как прямое следствие повреждения или заболевания центральных структур соматосенсорной системы

International Association for the Study of Pain IASP Working together for pain relief

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ



Причины невропатической боли
(National Center for Health Statistics, USA, 2009)

1-е - Боли в спине

2-е - Диабетические полиневропатии

3-е - Постгерпетическая невралгия

4-е - Невропатическая боль при онкопатологии

5-е - КРБС (комплексный регионарный болевой синдром)

6-е - фантомная боль

7-е - ВИЧ-ассоциированная боль

8-е - тригеминальная невралгия.

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

15-40%

Foley KM*. Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica JJ, Ventafridda V, editors. Advances in Pain Research and Therapy. Vol. 2. New York: Raven Press; 1979. p. 59-75*

Fallon M. The Current Situation with Cancer Pain Douglas M. Justins, IASP Press, 2005; 165-9.

Katherine E., Galluzzi D,O. Managing Neuropathic Pain. JAOA, 2007; 107 (6):39-48.

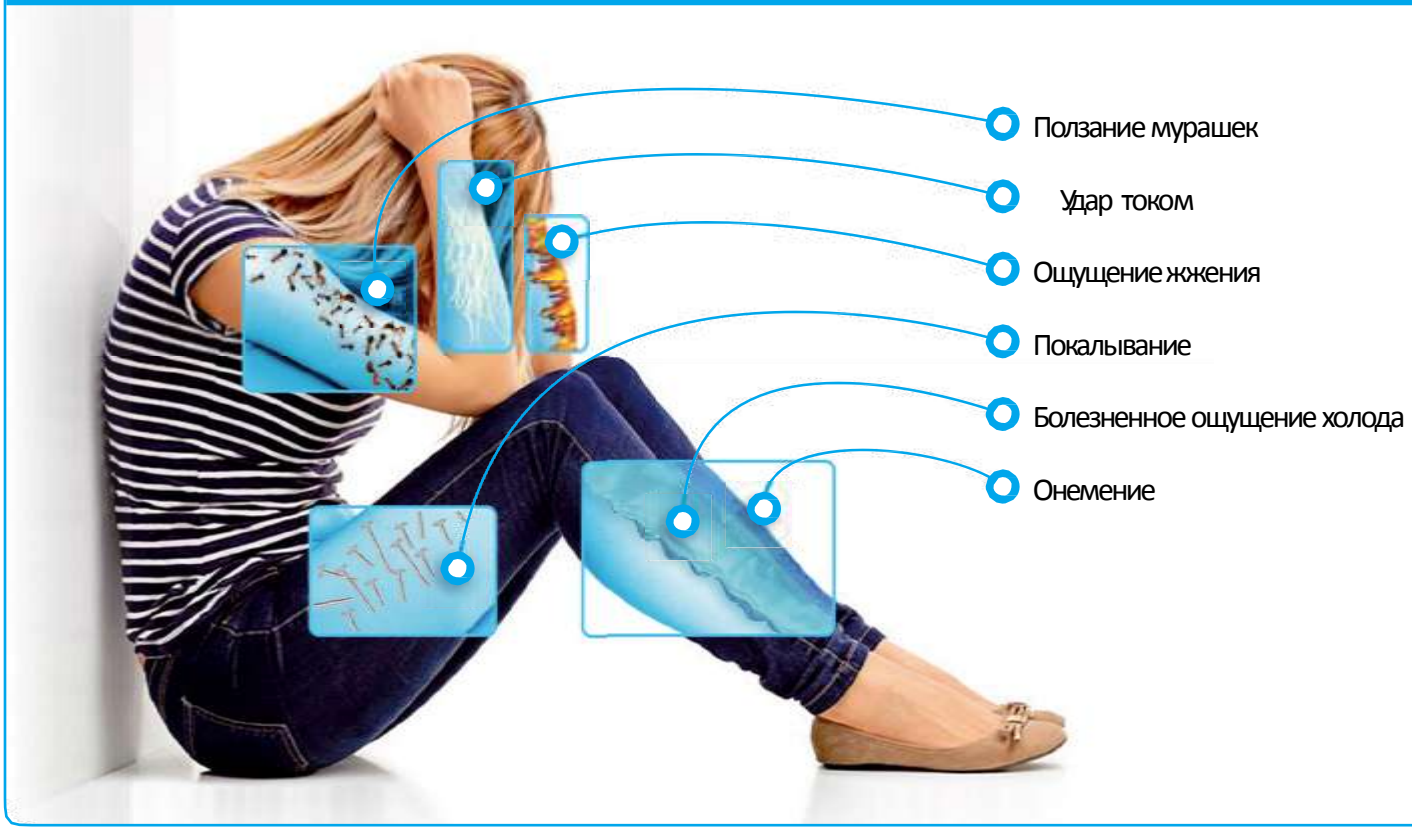
Pérez C. et al. Prevalence of pain and relative diagnostic performance of screening tools for neuropathic pain in cancer patients: A cross-sectional study. Eur J Pain 19 (2015) 752--761

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

- ✓Повреждение нервной системы опухолевым процессом
- ✓Системные метаболические нарушения (паранеопластические невропатии)
- ✓Противоопухолевая терапия (повреждение периферических нервов при хирургических операциях, последствия проведения химиотерапии и лучевой терапии)

Как пациенты ощущают невропатическую боль

15–40% онкологических больных страдают от боли с невропатическим компонентом



ЧАСТОТА СИМПТОМОВ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ



Hans G.H. et al. BMC Public Health, 2007, 7, 170-179

Диагностический опросник невропатической боли DN4

Сумма баллов (количество ответов «Да»): Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является невропатической или имеет невропатический компонент.

Да	Да	Да	Да
☑	☑	☑	☑

4 и более «ДА» из 10 ответов = невропатическая боль

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Часть 1

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

	Да	Нет
1. Ощущение жжения	☐	☐
2. Болезненное ощущение холода	☐	☐
3. **Ощущение как от ударов током**	☑	☐

Часть 2

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

	Да	Нет
4. **Пощипыванием, ощущением ползания мурашек**	☑	☐
5. **Покалыванием**	☑	☐
6. **Онемением**	☑	☐
7. Зудом	☐	☐

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Часть 3

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома?

	Да	Нет
8. Пониженная чувствительность к прикосновению	☐	☐
9. **Пониженная чувствительность к покалыванию**	☑	☐

Часть 4

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?

	Да	Нет
10. Проведя в этой области кисточкой	☑	☐

Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Издательство РАМН, 2008. С. 15-19; 23.
Didier Bouhasirra et all. Pain 2014 (2005) 29-36

Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis

Nanna B Finnerup, Nadine Attal*, Simon Haroutounian, Ewan McNicol, Ralf Baron, Robert H Dworkin, Ian Gilron, Maija Haanpaa, Per Hansson, Troels S Jensen, Peter R Kamerman, Karen Lund, Andrew Moore, Srinivasa N Raja, Andrew S C Rice, Michael Rowbotham, Emily Sena, Philip Siddall, Blair H Smith, Mark Wallace*

Lancet Neurol 2015; Vol.14; 162–73

Фармакотерапия невропатической боли

Систематический обзор и мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований всех ЛС для лечения НБ, опубликованных с 1966 по 2014 год, а также неопубликованных РКИ, результаты которых доступны из других источников [сайт ClinicalTrials.gov и сайт Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)].

В количественный анализ было включено 196 опубликованных и 33 неопубликованных РКИ

Показатели NNT и NNH возможно было вычислить в 176 (77%) из 229 РКИ

Lancet Neurol 2015; Vol.14; 162–73

Фармакотерапия невропатической боли

Мета-анализ эффективности был проведен для:

- Трициклических антидепрессантов (ТАД)
- Ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина
- Прегабалина
- Габапентина
- Габапентина с замедленным высвобождением активного вещества и энакарбила
- Других антиконвульсантов
- Трамадола
- Опиоидных анальгетиков
- Каннабиноидов
- 5% лидокаинового пластыря
- Капсаицина в высокой концентрации в форме пластыря и крема
- Ботулотоксина типа А
- Антагонистов NMDA-рецепторов
- Мексилетина
- Новых препаратов для системного введения и комбинированной терапии.

Lancet Neurol 2015; Vol.14; 162–73

Фармакотерапия невропатической боли

Препарат	Суточная доза и режим применения	Рекомендация
Габапентин,	1200-3600 мг, разделенные на три приема	Первый ряд
Габапентин с замедленным высвобождением, энакарбил	1200-3600 мг, разделенные на два приема	Первый ряд
Прегабалин	300-600 мг, разделенные на два приема	Первый ряд
СИОЗСН Дулоксетин Венлафаксин	60-120 мг, один раз в день (дулоксетин) 150-225 мг один раз в день (венлафаксин с пролонгированным высвобождением)	Первый ряд
Амитриптилин	25-150 мг, один раз в день или в два приема	Первый ряд

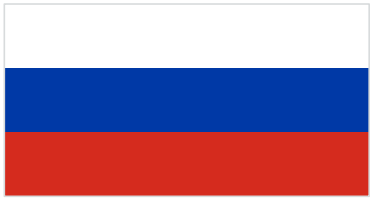
Lancet Neurol 2015; Vol.14; 162–73

Фармакотерапия невропатической боли

Комбинирование прегабалина или габапентина с дулоксетином или ТАД может рассматриваться в качестве альтернативы повышению дозы для пациентов, находящихся на монотерапии и резистентных к средней терапевтической дозе ЛС

Lancet Neurol 2015; Vol.14; 162–73

Прегабалин в рекомендациях по фармакотерапии невропатической боли в онкологии



В России:

- «Фармакотерапия боли у онкологических больных при паллиативной помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения». Москва, 2012. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена»[6]

ESMO

GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

Европейское общество медицинской онкологии[7]

NCCN National Comprehensive Cancer Network

Национальное общество по изучению рака США[8]

Лирика
ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕГАБАЛИН

10 рекомендаций по ведению пациентов с НБ

1. Учет нозологии.
2. Оценка исходной интенсивности боли. Постановка **реальных целей** терапии и формирование **адекватных ожиданий** у пациента и родственников!
3. Базовая терапия основного заболевания. Ранняя симптоматическая терапия! **Пациент не должен терпеть боль!**
4. Обязательный **учет коморбидности**: возраст, сопутствующей патологии, нарушений сна и эмоциональной сферы, получаемой пациентом терапии!
5. Режим дозирования и **титрация дозы. Продолжительность терапии? Постепенная отмена терапии!**
6. Учет возможности **индивидуальной чувствительности** пациентов к различным препаратам!
7. Использование **рациональной полифармакотерапии!** Терапия боли должна быть **максимально комплексной:** с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов лечения!
8. Постоянное **мониторирование** терапевтических и побочных эффектов!
9. При неэффективности консервативной терапии направление пациента в альгологические центры, решение вопроса о инвазивных методах лечения!
10. **Постоянная психологическая поддержка** пациента!

Оценка исходной интенсивности боли! Постановка реальных целей и формирование адекватных ожиданий от терапии у пациента и родственников!



Рис. 2. Простая, 10-бальная и аналоговая шкалы интенсивности боли

-30%

Смещение смысловых «акцентов» в лечении:

Цель терапии: уменьшение интенсивности боли, расширение функциональных возможностей пациента, повышение качества жизни!

Острая ноцицептивная боль	Хроническая невропатическая боль
Избавление от боли	Уменьшить боль и «научиться» жить с ней!

Формирование ожиданий

- Особенности невропатической боли
- Обоснование выбранных методов лечения
- Механизмы действия препаратов и сроки ожидаемого эффекта
- Возможные варианты течения болезни

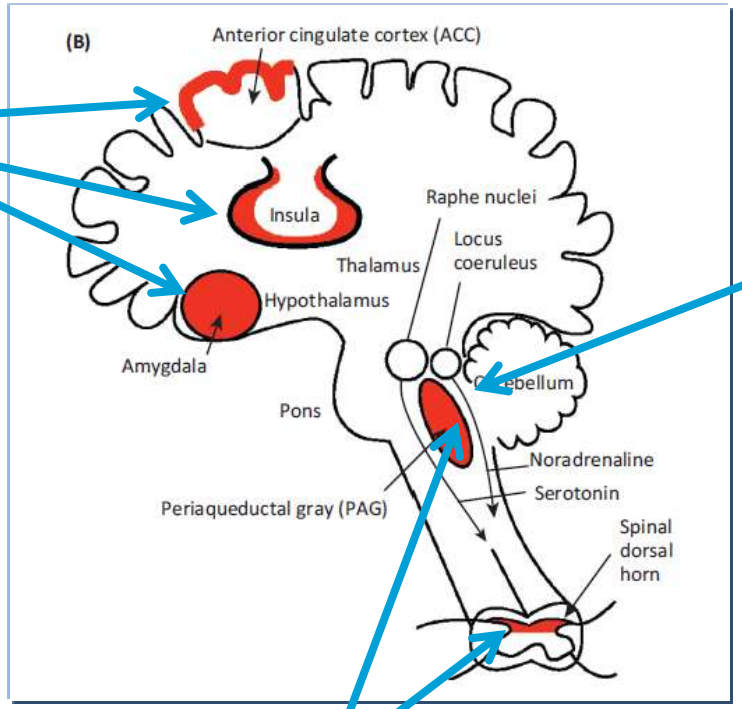
Обязательный учет коморбидности: возраст, сопутствующая патология, нарушения сна и эмоциональной сферы, получаемой пациентом терапии!



Схема составлена на основе материалов Meyer-Rosberg K, et al. Eur J Pain 2001;5:379-89.

Прегабалин действует на α2δ-1 субъединицы в ЦНС:

Уменьшает тревогу



Улучшает сон

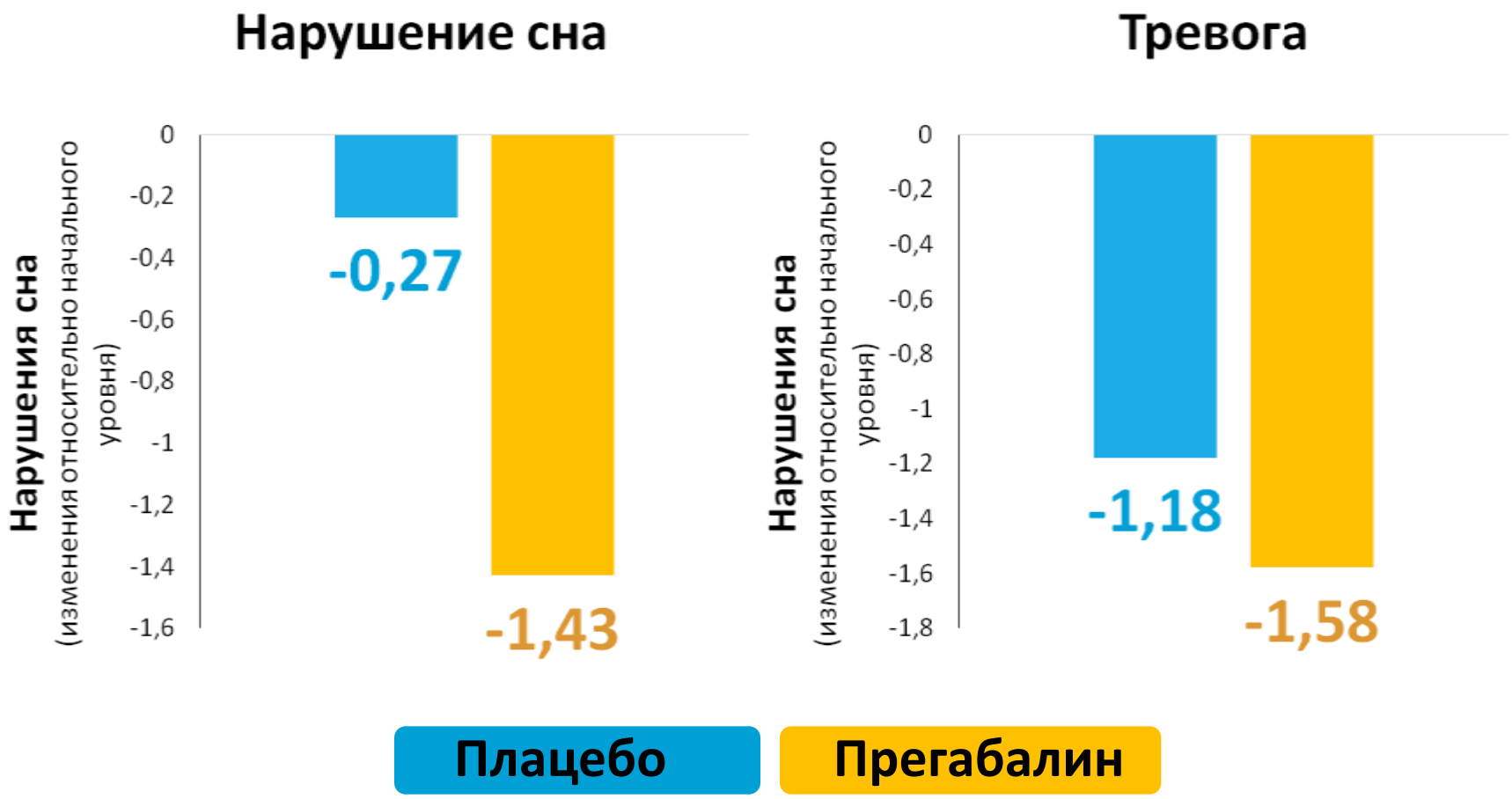
Уменьшает боль

SM Stahl et al. Trends in Pharmacological Sciences June 2013, Vol. 34, No. 6

Коморбидность

- Инсомния – прегабалин
- Тревожность – прегабалин
- Депрессия – амитриптилин, дулоксетин

Коморбидные невропатической боли состояния на фоне терапии прегабалином



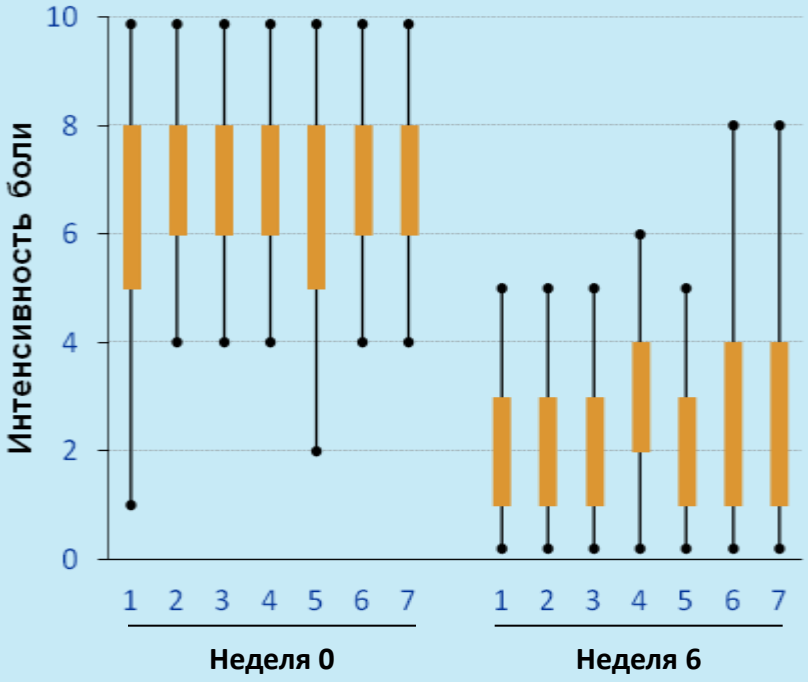
Siddall PJ, et al. Neurology. 2006;67(10):1792-800.
Meyer-Rosberg K, et al. Eur J Pain. 2001;5(4):379-89.

Лирика – обширная доказательная база по невропатической боли (исследование препарата в реальной клинической практике)

15 301
пациент с НеБ, 6 недель терапии

-62%
Снижение интенсивности боли на фоне терапии Лирикой

Интенсивность боли до и после 6 недель лечения прегабалином в зависимости от этиологической причины



1. Диабетическая полиневропатия (n=5091)
2. Постгерпетическая невралгия (n=2187)
3. Невралгия тройничного нерва (n=1548)
4. ***Полиневропатия, связанная со злокачественной опухолью (n=406)***
5. Алкогольная полиневропатия (n=803)
6. Полиневропатия другой тиологии (n=2379)
7. Боль в спине с невропатическим компонентом (n=4271)

*Интенсивность невропатической боли измерялась по 11-балльной шкале (0 – нет боли, 10 – максимальный уровень боли).
Mallison R, et al. MMW Fortschr Med. 2007;149(14):46.

Лирика® значительно улучшает качество сна у пациентов с невропатической болью в онкологии в сравнении с терапией без прегабалина



- 8-недельное эпидемиологическое проспективное мультицентровое исследование, проведенное в Испании на выборке 273 пациентов, доказало, что Лирика® (прегабалин) значительно улучшает качество сна у онкологических пациентов с невропатической болью, тем самым улучшая качество жизни.
- Кроме того, Лирика® обеспечивает снижение уровня тревоги у пациентов с невропатической болью.

- Клинические и фармакологические преимущества прегабалина делают его препаратом первого выбора среди других антиконвульсантов при лечении пациентов с невропатическим болевым синдромом.
- Габапентин, так же как и прегабалин, относится к препаратам 1-й линии терапии невропатической боли. В ряде ситуаций (например, при невозможности использования бланка формы №148-1/у-88) возможно использование габапентина, также зарегистрированного и рекомендованного для лечения невропатической боли.
- Обратите внимание, что габапентин требует более длительной по сравнению с прегабалином титрации (не менее 2 недель) и 3-кратного приема.

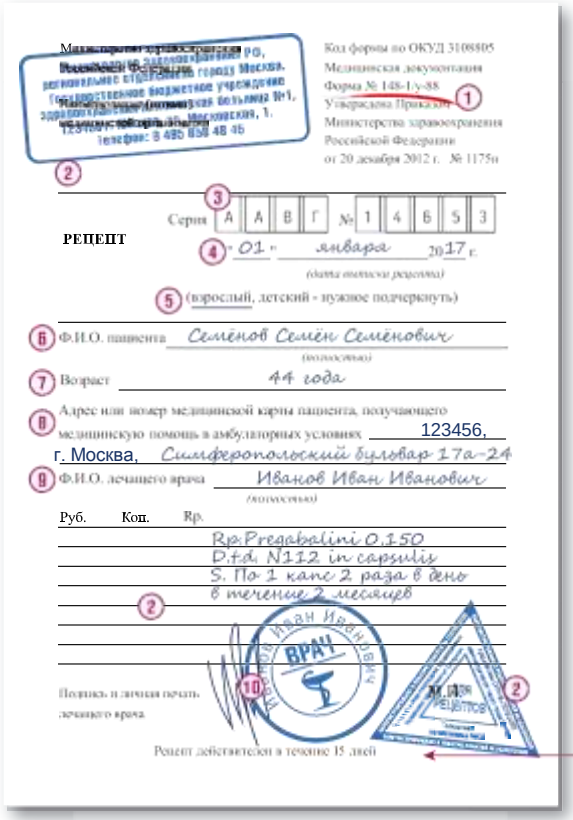
Режим дозирования препарата Лирика® при невропатической боли

Неделя	Утро	Вечер	Итого в сутки
При непереносимости начальной дозы 150 мг в сутки	25	25	50 мг
Старт терапии	75	75	150 мг
или при необходимости повысить до следующей суточной дозы			
Начиная с 3–7-го дня терапии	150	150	300 мг
Продолжить терапию на текущей суточной дозе или при необходимости повысить до следующей суточной дозы			
Еще через 7 дней	300	300	600 мг
Продолжение терапии на подобранной оптимальной суточной дозе			

- Отмена – постепенно в течение минимум 1 недели
- Дозу повышают на основании индивидуальной ответной реакции и переносимости у пациента

- Лирику можно принимать ДО или ПОСЛЕ приема пищи
- Допускается частота приема 3 раза в сутки
- Максимальная суточная доза – 600 мг

Памятка по заполнению рецепта на прегабалин



1. **Проверьте форму рецептурного бланка. Проверьте наличие**
2. **трех обязательных печатей.**

   1.Штамп медицинской организации*
   (с указанием ее наименования, адреса и телефона).

   2.Личная печать врача.

   3.Печать «Для рецептов» (может быть любой формы, но обязательно наличие надписи «Для рецептов»).

3. **Обязательный реквизит, который должен быть заполнен** (серия и номер не обязательно присваиваются типографским шрифтом, могут быть заполнены ручкой).
4. **Дата выписки рецепта.**
5. **Отметка категории пациента** (детский, взрослый).
6. **Ф.И.О. пациента** (полностью).
7. **Его возраст** (количество полных лет, а не дата рождения!).
8. **Указывается полный почтовый адрес места жительства** (места пребывания или места фактического проживания пациента) **или номер медицинской карты пациента.**
9. **Ф.И.О. медицинского работника**
   (полностью, отчество – при наличии).
10. **Подпись медицинского работника** (должность медицинского работника указывать не обязательно).

Срок действия рецепта.

Режим дозирования препарата Нейронтин® при невропатической боли

Дни	Утро	День	Вечер	Итого в сутки
1				300 мг
2				600 мг
3				900 мг
4, 5, 6				1200 мг
7, 8, 9, 10				1500 мг
11, 12, 13				1800 мг
14				1800 мг



1 таблетка = 600 мг

- Отмена -постепенно в течение минимум 1 недели

Памятка по заполнению рецепта на габапентин



РЕЦЕПТ

(взрослый, детский - нужное подчеркнуть)

02 апреля 2017 г.

Ф.И.О. пациента Семёнов Семён Семёнович

Возраст 56 лет

Ф.И.О. лечащего врача Иванов Иван Иванович

Gabapentini 0,6

D.t.d. N100

S. 900 мг в сутки в 3 приема по 1/2 таблетке, увеличивая до 1800 мг в сутки согласно схеме

Подпись и личная печать лечащего врача

М. П.

Рецепт действителен в течение 60 дней

- Штамп медицинской организации
- (с указанием ее наименования, адреса и телефона)
- Отметка категории пациента
- (детский, взрослый)
- Дата выписки рецепта
- Ф.И.О. пациента
- (полностью)
- Его возраст
- (количество полных лет, а не дата рождения!)
- Ф.И.О. медицинского работника
- (полностью)
- Личная печать медицинского работника Подпись медицинского работника
- Срок действия рецепта

Тактика лечения невропатической боли в динамике



Лечение невропатической боли



Первый этап лечения
4 недели

Лечение невропатической боли



Первый этап лечения
4 недели

Отмена Лирики
2-3 недели

Использование комбинированной терапии

Рациональные сочетания препаратов — использование препаратов с различными механизмами действия!

1	**Антиконвульсант** (прегабалин, габапентин)	+	**Антидепрессант** (амитриптилин)
2	**Антиконвульсант (Na+)** (карбамазепин)	+	**Антиконвульсант (Ca ++)** (прегабалин, габапентин)
3	**Антиконвульсант** (прегабалин, габапентин)	+	**Трамадол**
4	**Антиконвульсант** (прегабалин, габапентин)	+	**Лидокаин**

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ: АНТИДЕПРЕССАНТ + ТРАМАДОЛ

Алгоритм лечения невропатической боли: (адаптировано из Finnerup N.B. et al., 2006)

Начать монотерапию препаратом первого ряда:

При отсутствии эффекта

Дать препарату «шанс»!

-2 недели в средней терапевтической дозе!

-2 недели в максимальной переносимой дозе!

Переключиться на монотерапию другим препаратом 1-го ряда

При отсутствии эффекта

Монотерапия опиоидами

При недостаточном эффекте или побочных эффектах

Добавить другой препарат 1-го ряда в комбинации

При недостаточном эффекте

Возможно добавление опиоидного анальгетика

На что обратить внимание !

- **Контроль состояния пациента каждые 4 недели**
- **При мониторинге оценивать:**

- не только интенсивность боли, но и качественные сенсорные характеристики (жгучий характер, прострелы, дизестезии, аллодиния, онемение)
- качество сна
- выраженность тревоги и депрессии
- функциональные возможности
- социальную адаптацию

Мультимодальная терапия боли на основе биопсихосоциального подхода



Gatchel RJ et al. Psychol Bull 2007;133(4):581-624; Institute of Medicine. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. National Academies Press; Washington, DC: 2011; Mayo Foundation for Medical Education and Research. Comprehensive Pain Rehabilitation Center Program Guide. Mayo Clinic; Rochester, MN: 2006.

Спасибо за внимание