Боль в онкологии

КАФЕДРА НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ И НЕЙРОХИРУРГИИ С КУРСОМ ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России

Профессор кафедры Заболотских Н.В.

Частота развития хронического болевого синдрома в зависимости от стадии опухолевого процесса

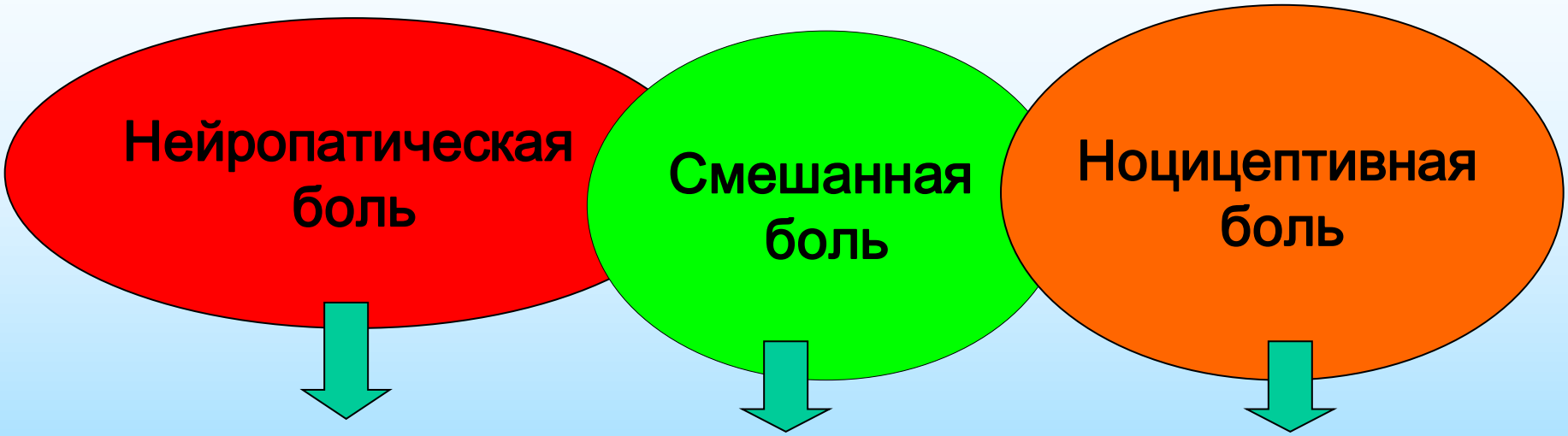
- Начальная 50%
- Распространенная 75-80%
- Терминальная 90-100%

Практически все онкологические больные испытают боль на каком-либо этапе опухолевого процесса (1)

В нашей стране 433 тыс. онкологических больных нуждаются в обезболивающей терапии

1. Caraceni APR, Portenoy RK. Pain.1999;82:263-74.

Причины болей



- Полиневропатия
- Постгерпетическая невралгия
- Центральная боль
- Травма спинного мозга
- Тригеминальная невралгия
- пострадиационная миелопатия
- Боли после мастэктомии
- пострадиационная плексопатия

- Радикулопатии
- Компрессионно-ишемические невропатии
- Онкологические боли
- КРБС

- Воспаление
- Мышечный спазм
- Артралгии
- Ожоги
- Ушибы
- Переломы

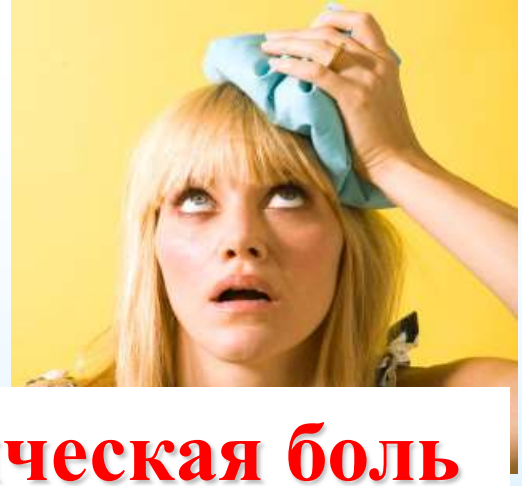
Онкологическая боль – смешанная боль



✓ Онкологическая боль в большинстве случаев имеет смешанный механизм ноцицептивный и нейропатический компонент одновременно [1,2]

1. Urch CE, Dickenson AH. Eur J Cancer. 2008;44:1091-6.
2. Davis MP, Walsh D. Am J Hosp Palliat Care. 2004 ;21(2):137-42.

Ноцицептивная боль



- ✓Сенсорная реакция
- ✓Длительность определяется временем восстановления поврежденных тканей.
- ✓Это всегда симптом

Лечение

1. Местные анестетики
2. НПВП
3. Наркотические анальгетики

Нейропатическая боль

- ✓Патологическая активность в периферических ноцицепторах
- ✓Патологическая активация путей проведения боли
- Гипервозбудимость ноцицептивных нейронов

Лечение

- ✓Антиконвульсанты
- ✓Антидепрессанты
- ✓Бензодиазепины

Фенотип нейропатической боли



Жгучие боли



Стреляющие боли, как от «удара током»



Покалывающие боли, как «иголки под кожей», болезненные парестезии



Гиперпатия, аллодиния



Болезненное чувство холода или жара в конечностях

Позитивные и негативные сенсорные симптомы при нейропатической боли

Поражение соматосенсорной нервной системы

Позитивные симптомы

(симптомы «раздражения»)

- Спонтанная боль
- Дизестезии
- Парестезии
- Аллодиния
- Гипералгезия

Негативные симптомы

(симптомы «выпадения»)

- Гипестезия
- Анестезия
- Гипалгезия
- Аналгезия

Для нейропатической боли характерно сочетание болевых ощущений и локальных нарушений чувствительности

Нейропатическая боль

15-35% онкологических больных IV клинической группы имеют нейропатическую боль

Kloke M, Griseler N, Hense J, Kloke O, Effectiveness of Gabapentin in the therapy of neuropathic cancer: Results of a retrospective analysis [Ger with Eng abstr] Tumor Diagn Ther 24 (2): 57-63, 2003)

Патогенетическая классификация паранеопластических неврологических синдромов

1. Антителопозитивные синдромы:

1.1 миастенический синдром Ламберта-Итона
1.2 паранеопластический синдром «ригидного человека» (stiff-man)
1.3 вегетативная невропатия
1.4 паранеопластическая сенсорная невропатия
1.5 паранеопластическая энцефаломиелопатия
1.6 паранеопластическая мозжечковая дегенерация
1.7 паранеопластический синдром зрительных расстройств
1.8 паранеопластическая болезнь моторного нейрона
1.9 периферическая невропатия с микроваскулитом периферических нервов, индуцированным аутоантителами
1.10 паранеопластический опсоклонус

2.Антителонегативные синдромы:

2.1 подострая некротическая миелопатия
2.2 периферическая невропатия (сенсомоторная)
2.3 миопатия с остеодистрофией и остеомаляцией, связанной с опухолью
2.4 полидерматомиозит и острый мышечный некроз

- **Демиелинизирующие невропатии:**
  1.острые – синдром Гийена-Барре
  2.хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии с прогрессирующим, рецидивирующим или ремитирующим течением

  Аксональные невропатии:
  • встречаются при опухолях, среди которых доминирует мелкоклеточный рак легкого
  • обычно это дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия
- **множественные мононевропатии**
  • особенностью являются сопутствующие острые и жгучие боли, а также вегетативные нарушения

Причины возникновения нейропатической боли у онкологических пациентов

- опухолевые повреждения ЦНС и периферических нервов
- осложнения опухолевого процесса (переломы, изъязвления, лимфостаз и др.)
- осложнения противоопухолевого лечения:

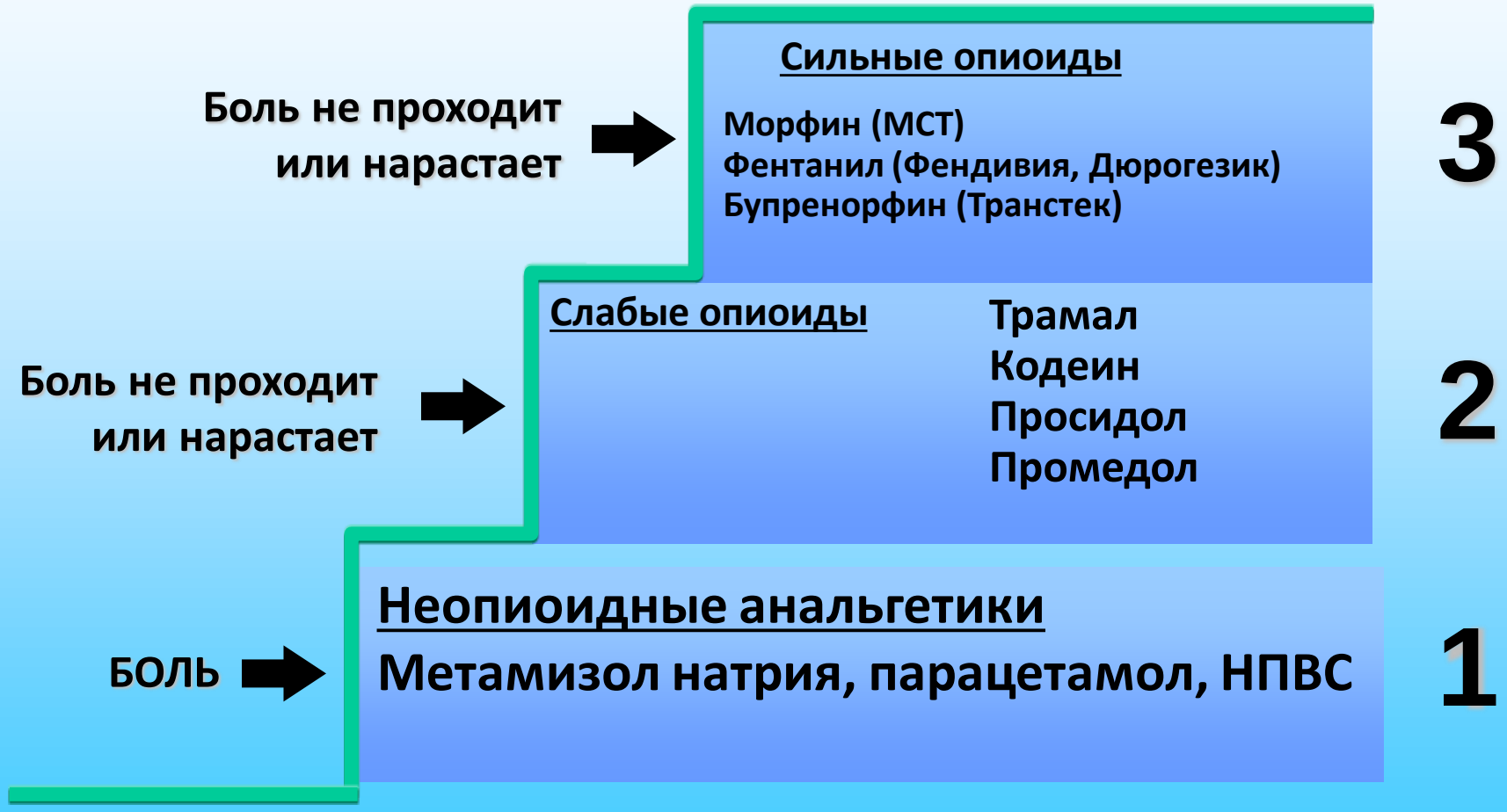
  хирургического лечения

  лекарственного лечения (химиотерапия);

  лучевой терапии;

- системные метаболические нарушения (неопластические и паранеопластические).

Трехступенчатая лестница обезболивания ВОЗ в России



WHO. Cancer pain relief, 2nd ed. Geneva, WHO, 1996

Основные принципы терапии боли при онкопатологии

1. *«Через рот»,* неинвазивная форма ЛС
2. *«По часам»*

   не «по требованию» пациента, а с опережением начала боли
3. *«По восходящей»*

   от высоких доз слабого анальгетика к низким дозам сильного анальгетика
4. *«Индивидуально»*

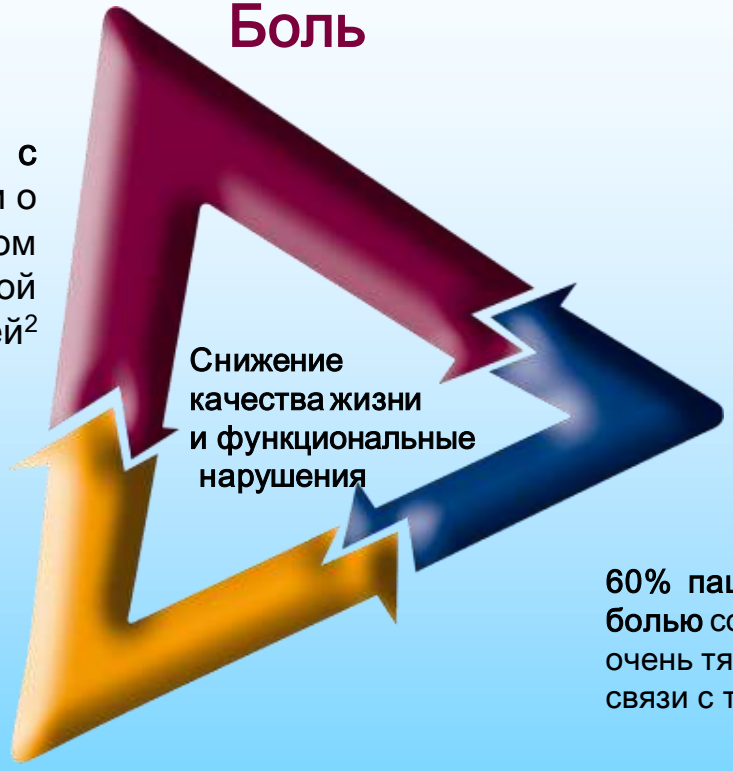
   выбор оптимального для данного пациента анальгетика (или нескольких анальгетиков)
5. *«С вниманием к деталям»*

   мониторинг эффективности, профилактика и коррекция нежелательных побочных эффектов

WHO. Cancer pain relief, 2nd ed. Geneva, WHO, 1996

Нейропатическая боль - это больше, чем просто боль

Более 25% пациентов с нейропатической болью сообщили о умеренном и очень тяжелом дискомфорте, связанном с тревогой и депрессией[2]



60% пациентов с нейропатической болью сообщили о умеренном и очень тяжелом дискомфорте в связи с трудностью засыпания.[2]

- **Нейропатическая боль и эти коморбидные заболевания существенно ухудшают качество жизни пациентов[1,3,4] и функциональную активность[1,4]**

1. Nicholson B, Verma S. Pain Med. 2004;5(S1):S9-S27. 2. Gore M, et al. J Pain Symptom Manage. 2005;30(4):374-85.
3. Argoff CE. Clin J Pain. 2007;23:15-22. 4. O'Connor AB. Pharmacoeconomics.2009;27(2):95-112.

Visual adapted from Nicholson B, Verma S;[1] Gore M, et al;[2] Argoff CE, et al.[3]

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Состояния сопровождающиеся нейропатической болью	Препараты первого ряда	Препараты второго и третьего ряда
Постгерпетическая невралгия	Габапентин, прегабалин, лидокаин местно	Трамадол, опиоды, вальпроаты, капсоицин
Тригеминальная невралгия	Карбамазепин	Хирургическое лечение
Полинейропатия	Габапентин, прегабалин, ТЦА	Ламотриджин, опиоды, СИОЗС, трамадол
Центральная нейропатическая боль	Габапентин, прегабалин, амитриптилин	Ламотриджин, опиоды, каннабиноиды

Обзор международных рекомендаций

ПРЕГАБАЛИН (ЛИРИКА) ЯВЛЯЕТСЯ ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ



Международная Ассоциация по изучению Боли (IASP)

Лирика рекомендована как препарат выбора для лечения нейропатической боли



Европейское Неврологическое Общество (EFNS)

Лирика (прегабалин) рекомендована как препарат выбора для лечения (уровень доказательности А):

- Болевых полиневропатий
- Постгерпетической невралгии
- Центральной нейропатической боли



Европейское общество медицинской онкологии (ESMO)

Прегабалин рекомендуется в качестве дополнительного средства при комплексной обезболивающей терапии НеБ при онкологических заболеваниях



Американская Академия Неврологии (AAN)

Лирика (прегабалин) – единственный рекомендованный препарат первого ряда терапии болевой диабетической полиневропатии

Российское общество по изучению боли

Высокая эффективность Лирики (прегабалина) и обширная доказательная база позволили российским экспертам рекомендовать Лирику как препарат выбора для лечения нейропатической боли



CPS – Общество по изучению боли Канады



CREST – Общество по изучению клинической эффективности



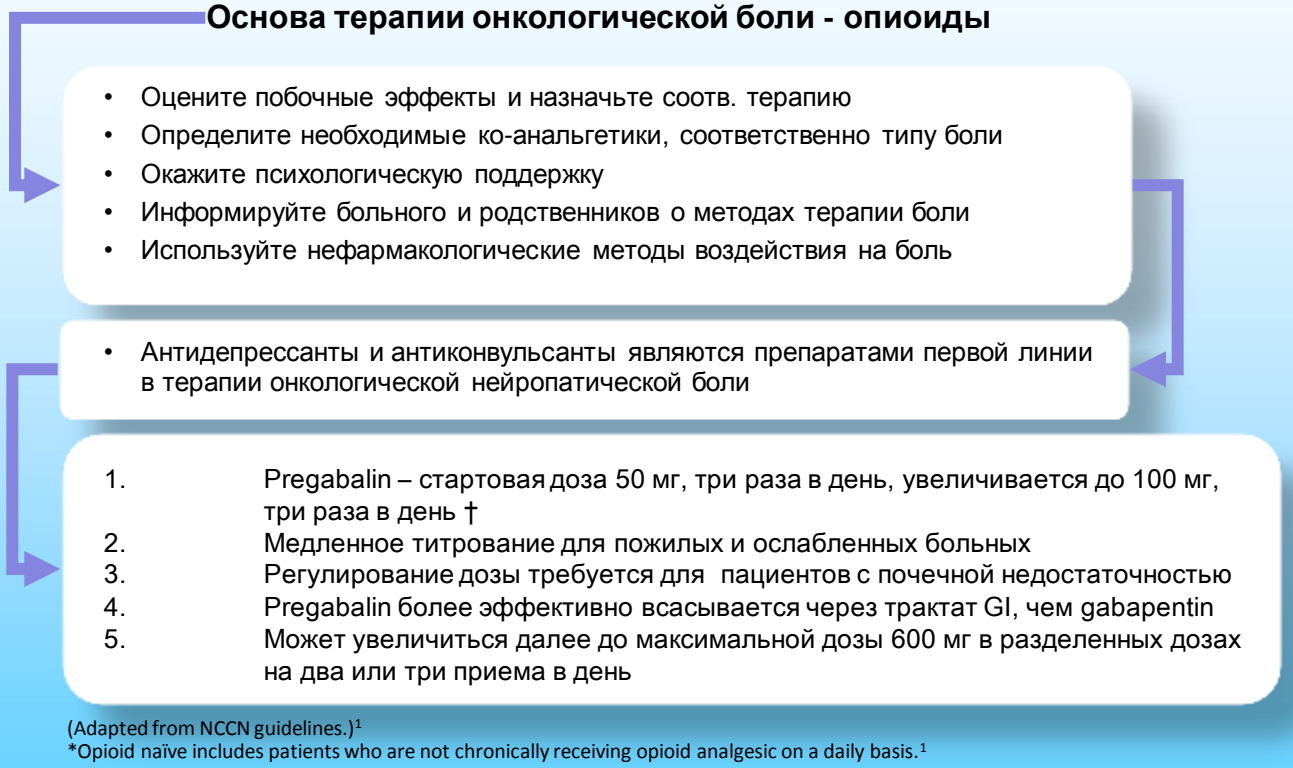
SFETD – Французское общество по изучению боли

Прегабалин рекомендован как препарат первой линии терапии для лечения нейропатической боли

1. Attal N, et al. Eur J Neurol. 2006;13:1153-69. 2. Dworkin RH, et al. Pain. 2007;132:237-51. 3. Australian Pain Society. Available at: http://www.apsoc.org.au/public_position_papers.php. 4. Dubinksy RM, et al. Neurology. 2004;63:959-65.
5. Moulin DE, et al. Pain Res Manag. 2007;12:13-21.

10. Dworkin RH, et al. Recommendations for the Pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc. 2010;85(Suppl 3):S3-14.
11. Attal N, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment on neuropathic pain: 2009 revision. Eur J Neurol. 2010;17(9):1113-e88.
12. Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical practice Guidelines. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):v257-v260.
13. Bril V, et al. Evidence-based guildeline.Neurology. 2011;76:1-8.
14. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Издательство РАМН, 2008. С. 15-19;23;
15. Moulin DE, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian pain society. Pain Res Manag. 2007;12(1):13-21.
16. CREST. Guidelines on the management of neuropathic pain. Available at: http://www.gain-ni.org/images/Uploads/Guidelines/CREST%20-Management%20of%20Neuro-pathic%20Pain%20Guidelines.PDF
17. Martinez V, et al. Chronic neuropathic pain: diagnosis, evaluation and treatment in outpatient services. Guidelines for clinical practice of the French Society for the Study and treatment of pain. Douleurs. 2010;11:3-21.

Прегабалин (Лирика) рекомендован международными руководствами, как адъювантный препарат для терапии нейропатической онкологической боли[1,2]



(Adapted from NCCN guidelines.)[1]
*Opioid naïve includes patients who are not chronically receiving opioid analgesic on a daily basis.[1]

➢ **Рекомендован NCCN и ESMO гайдлайнами как адъювантный анальгетик для терапии онкологической нейропатической боли[1,2]**

NCCN, National Comprehensive Cancer Network®; ESMO, European Society for Medical Oncology.

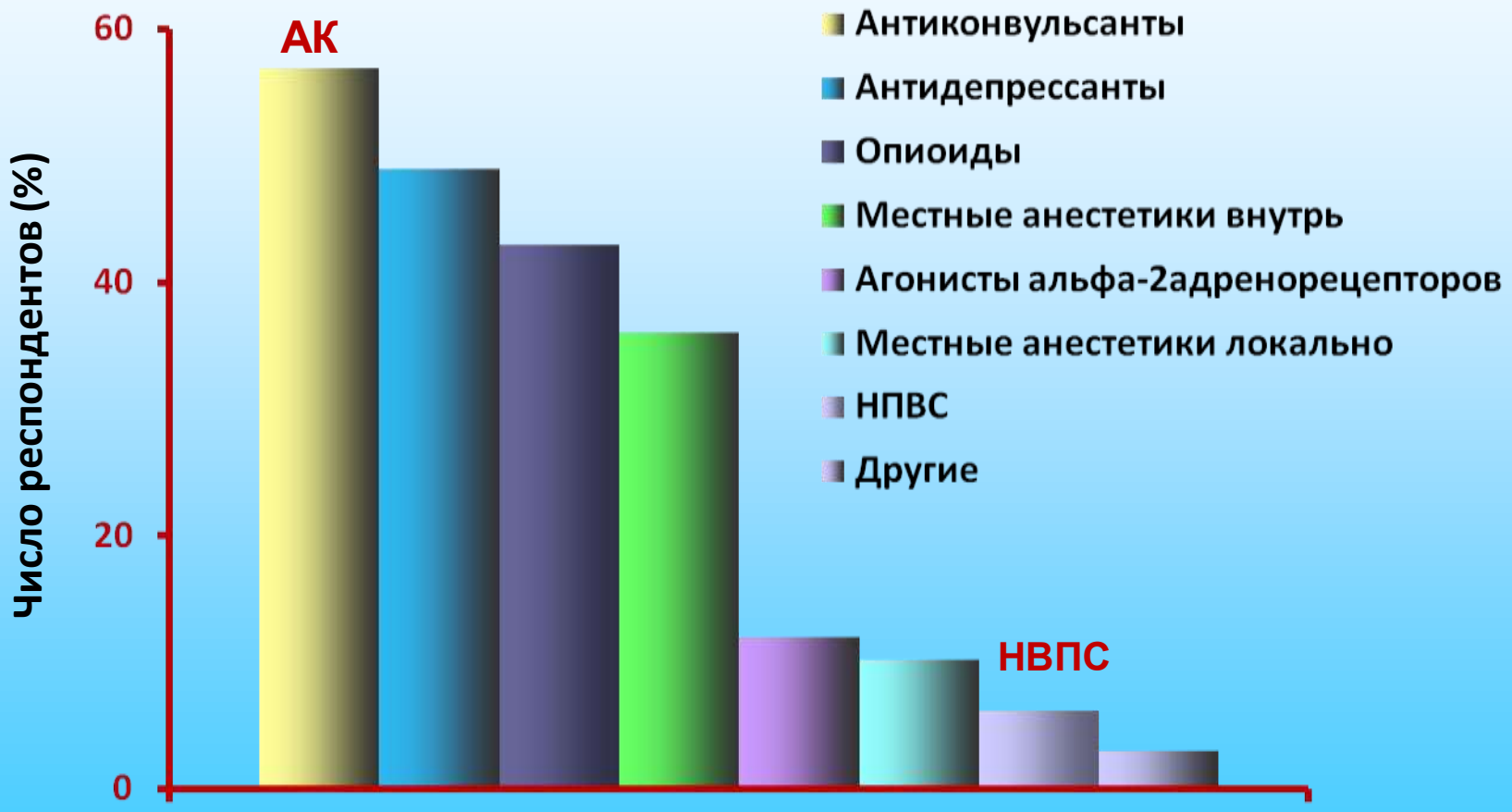
1.National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in Oncology. Adult cancer pain. Version 1.2011. NCCN.org. Feb 2011.

2.Jost L, Roila F. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):v257-v260.

Список стандартов по онкологии (утвержденных МЗ РФ 2013 г. на 19.03.2013), в которые включен Прегабалин (Лирика).

№	Заболевание/стандарт	Усредненный показатель частоты предоставления*	Единицы измерения	ССД**	СКД***
1	Злокачественные новообразования молочной железы 0, I, II, IIIA стадии (хирургическое лечение)	0,2	мг	600	12000
2	Злокачественные новообразования молочной железы IIIB, C стадии (хирургическое лечение)	0,2	мг	600	12000
3	Злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии (хирургическое лечение)	0,2	мг	600	10800
4	Первично-генерализованные и рецидивные формы злокачественных новообразований молочной железы IV стадии - первично; I-IV стадии-прогрессирование (системное лекарственное, в том числе химиотерапевтическое, лечение)	0,03	мг	300	3000
5	Злокачественные новообразования мочевого пузыря I G-3, II-IV стадии (хирургическое лечение)	0,01	мг	600	12000
6	Злокачественные новообразования мочевого пузыря III-IV стадии (инвазивный и метастатический уротелиальный рак, химиотерапевтическое лечение)	0,03	мг	375	3750
7	Злокачественные новообразования ободочной кишки I стадии (хирургическое лечение)	0,01	мг	900	9000
8	Злокачественные новообразования ободочной кишки II - III стадии (хирургическое лечение)	0,01	мг	900	9000
9	Злокачественные новообразования ободочной кишки IV стадии (хирургическое лечение)	0,01	мг	900	9000
10	Злокачественные новообразования прямой кишки IV стадии (хирургическое лечение)	0,01	мг	900	9000
11	Злокачественные новообразования костей II-IV стадии (неоадьювантная, адьювантная, самостоятельная химиотерапия)	0,01	мг	900	5400
12	Злокачественные новообразования кожи III (T1-4a,bN1-3M0) стадии (хирургическое лечение)	0,01	мг	900	9000
13	Злокачественные новообразования трахеи (лучевая терапия)	0,02	мг	300	3000
14	Злокачественные новообразования пищевода IV стадии (паллиативное химиотерапевтическое лечение)	0,03	мг	900	9000
15	Злокачественные новообразования легкого I - II стадии (хирургическое лечение)	0,05	мг	600	9000
16	Немелкоклеточный рак легкого II-III стадии (предоперационное лучевое лечение)	0,03	мг	300	3000
17	Немелкоклеточный рак легкого II-III стадии (послеоперационная лучевая терапия), мелкоклеточный рак легкого IA-IIIB стадии (лучевая терапия по радикальной программе)	0,03	мг	300	3000
18	Мелкоклеточный рак легкого I-IV стадии с прогрессированием процесса (химиотерапевтическое лечение)	0,03	мг	300	3000
19	Анапластический рак щитовидной железы IV стадии (химиотерапевтическое лечение)	0,03	мг	300	1500

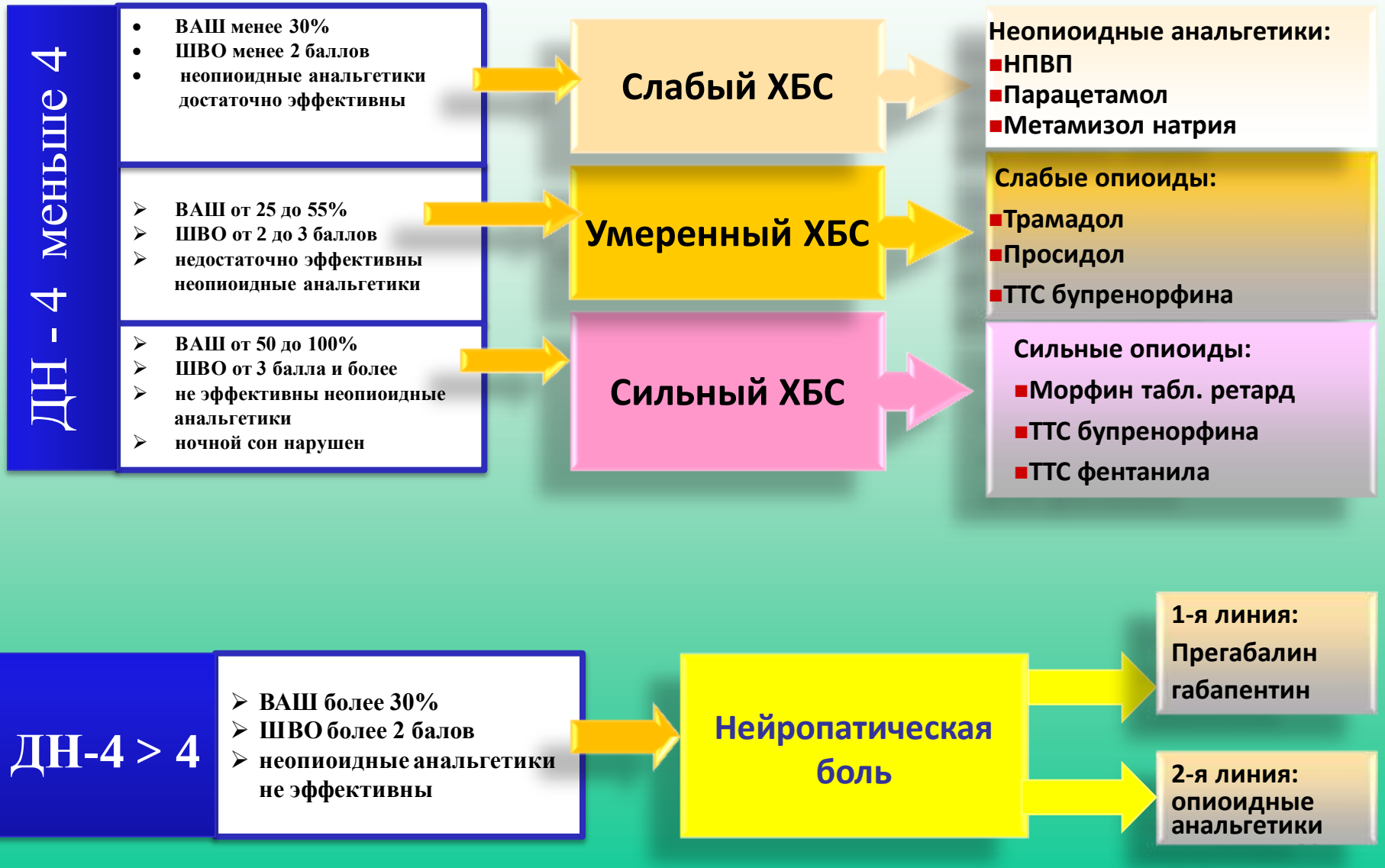
Сравнительная эффективность препаратов для лечения нейропатической боли



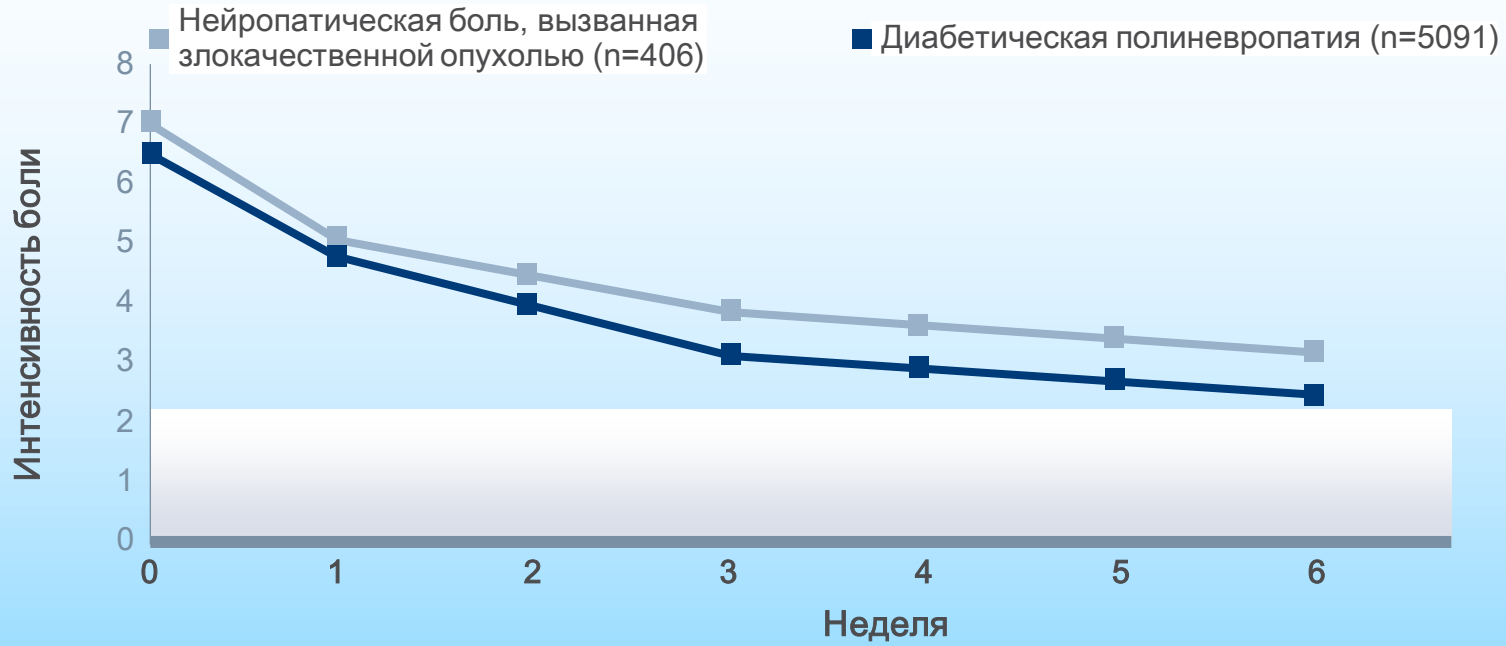
Woolf C, Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. Lancet 2001; 357 (suppl 1): 1959-1964

АЛГОРИТМ

комплексной диагностики и терапии ХБС у онкологических больных



Лирика в терапии нейропатической боли при злокачественных новообразованиях



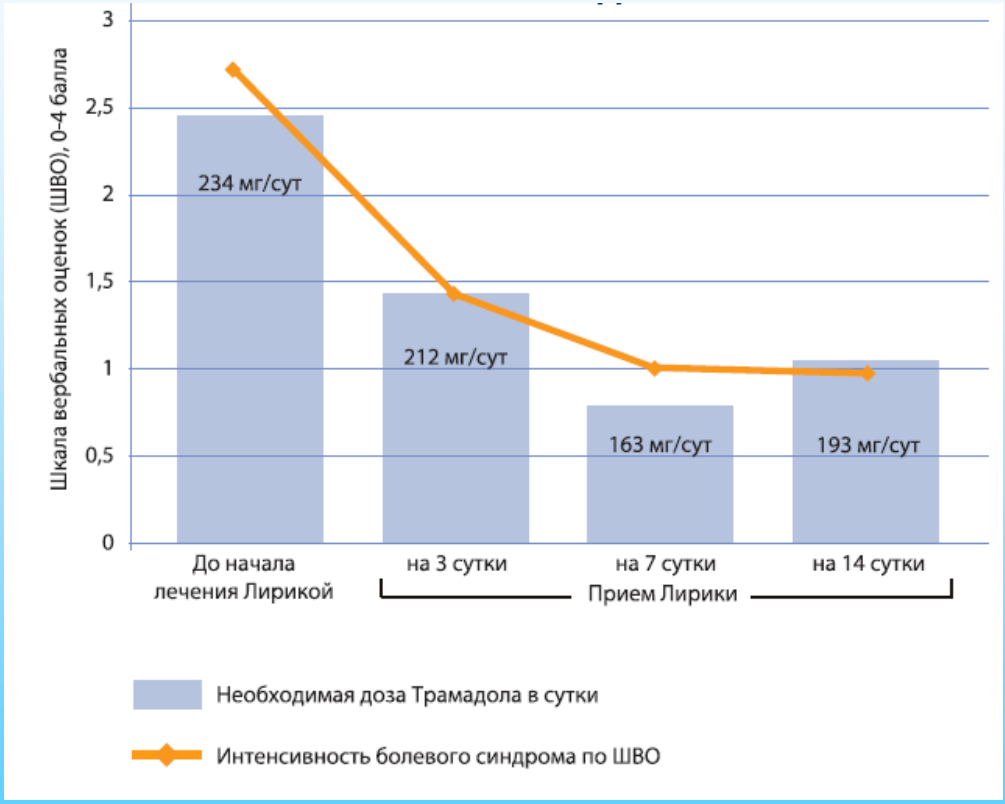
- ✓Прегабалин достоверно уменьшает интенсивность нейропатической боли при злокачественных новообразованиях в той же степени как и при диабетической полиневропатии[1]
- ✓ESMO* рекомендует применение прегабалина для лечения пациентов с нейропатической болью при злокачественных новообразованиях[2]

* ESMO. Европейское общество медицинской [терапевтической] онкологии

1. Brasser M, Leverkus F. Poster presented at Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 14-18 April, 2007, Wiesbaden, Germany. 2. Jost L, Roila F. Ann Oncol. 2008;19 Suppl 2:ii119-ii121.

Эффективность Лирики при различных типах нейропатической боли в онкологии

Распределение оценок интенсивности снижения ХБС на этапах исследования[1]



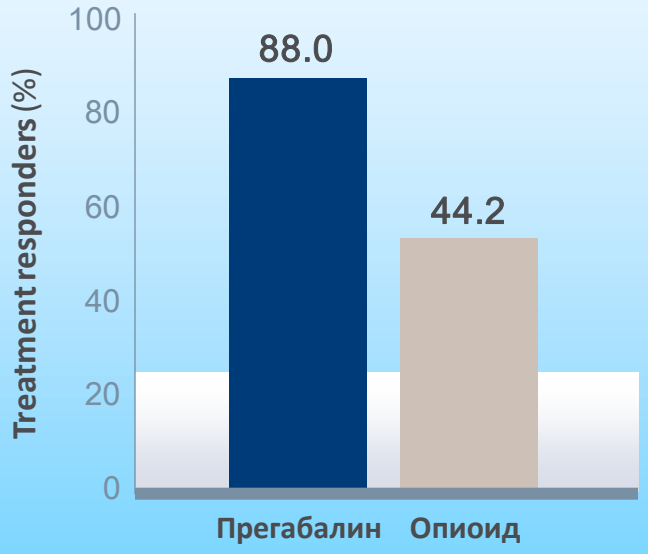
- Лирика эффективно купирует нейропатическую боль у онкологических пациентов
- Лирика позволяет снизить дозу других анальгетиков

1 Абузарова ГР.,Прохоров БМ. Новые возможности таргетной невропатической боли в онкологии. Современная онкология 1, 2008.

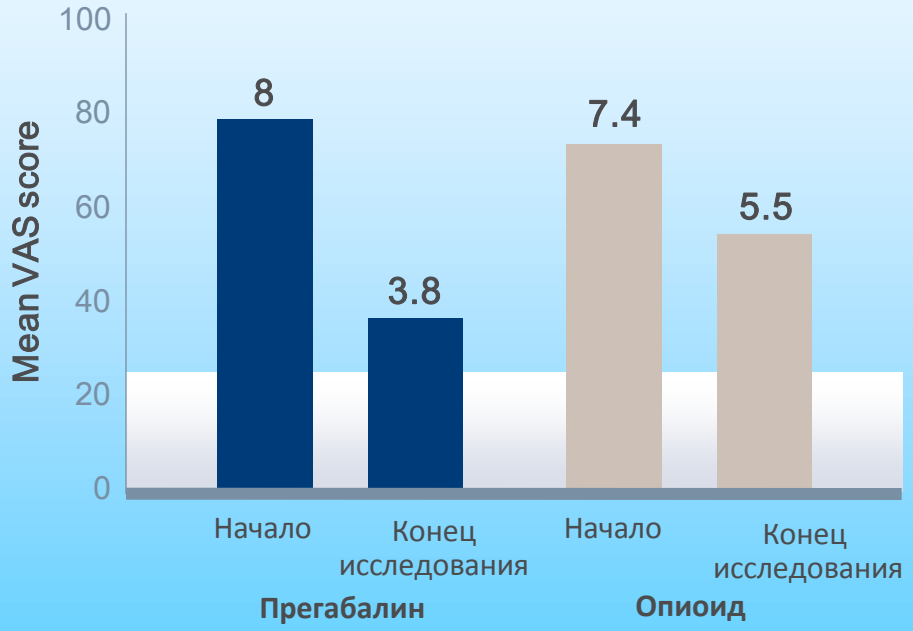
Нейропатическая боль, связанная со злокачественными образованиями
Прегабалин (Лирика): эффективность в сравнении с опиоидами

Проспективное открытое исследование оценки прегабалина у пациентов с нейропатической онкологической болью

Пациенты, ответившие на лечение к концу исследования



Среднее значение ВАШ в начале и в конце исследования

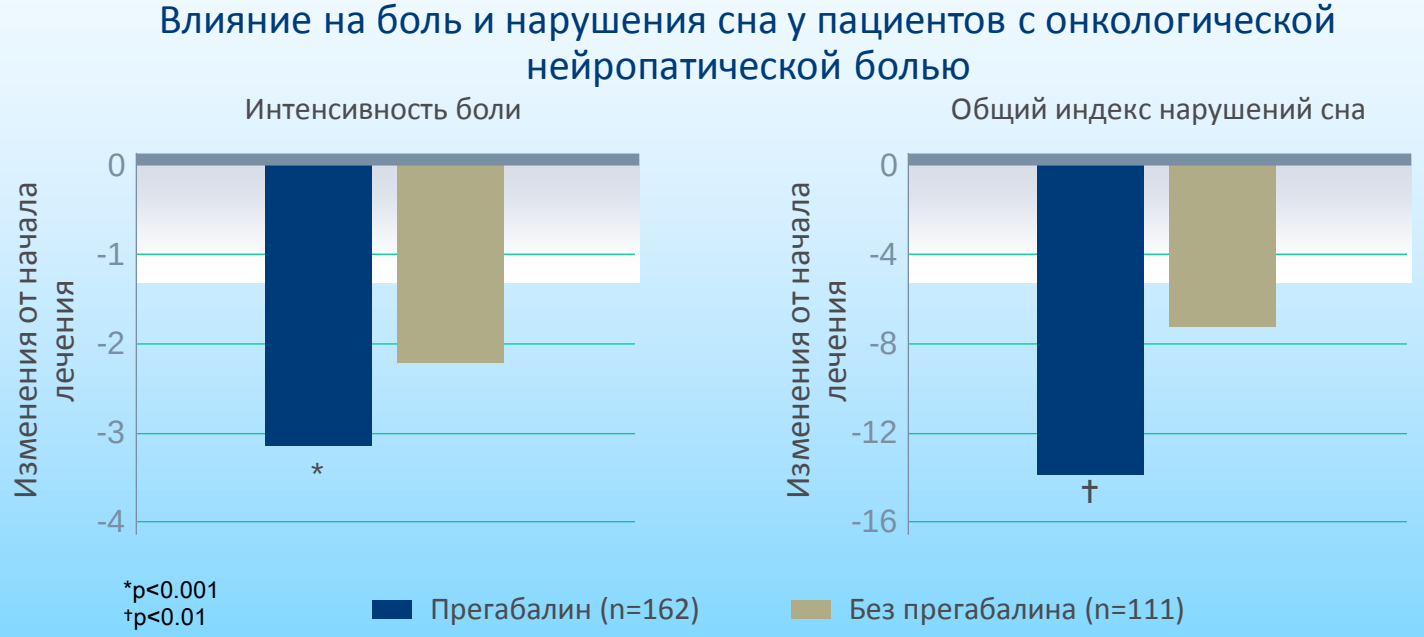


✓Высокий уровень пациентов, ответивших на лечение (88%) в группе прегабалина по сравнению с группой ТТС фентанила (44.2%)

Vadalouca A, et al. Poster presented at the Neupsig Congress. 27-30 May, 2010, Athens, Greece.

Нейропатическая боль, связанная со злокачественными новообразованиями
Прегабалин (Лирика): уменьшение боли и нарушений сна

Апостериорный сравнительный анализ результатов применения прегабалина и терапии без прегабалина в рамках 8-ми недельного эпидемиологического проспективного мультицентрового исследования у пациентов со злокачественными новообразованиями.



- Значительное уменьшение интенсивности боли по сравнению с группой без прегабалина в конечной точке (−3.1 и −2.2 соответственно)
- Значительное улучшение нескольких показателей сна в сравнении с лечением без прегабалина, включая общий индекс нарушений сна, расстройства сна и качество сна($p<0.01$)

Mañas A, et al. Clin Transl Oncol. 2011;13(9):656-63.

Выводы:

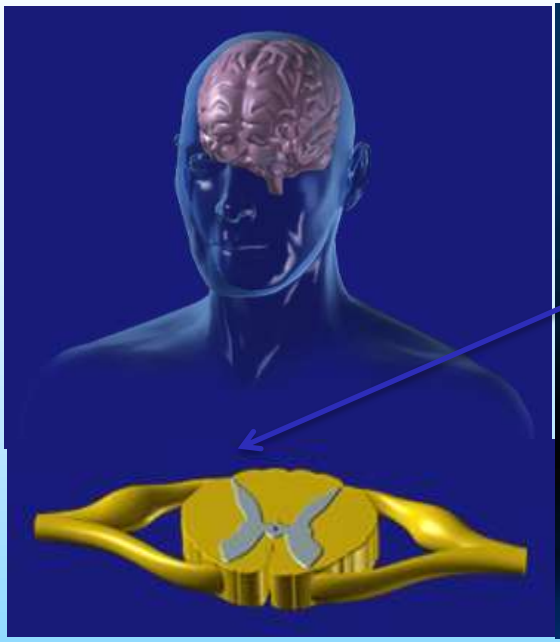
- ✓ Прегабалин(Лирика) показал высокую эффективность в терапии НБС у онкологических пациентов на всех ступенях «лестницы ВОЗ»
- ✓ Прегабалин обладает более высоким профилем безопасности, что делает его предпочтительным для сочетанной терапии с опиоидами в амбулаторной практике
- ✓ Применение прегабалина повышает эффективность и безопасность терапии НБС у онкологических больных: предотвращает раннее назначение сильных опиоидов, способствует снижению их дозы, стабилизирует анальгезию на протяжении длительного времени.

Механизм действия Лирики (прегабалина)

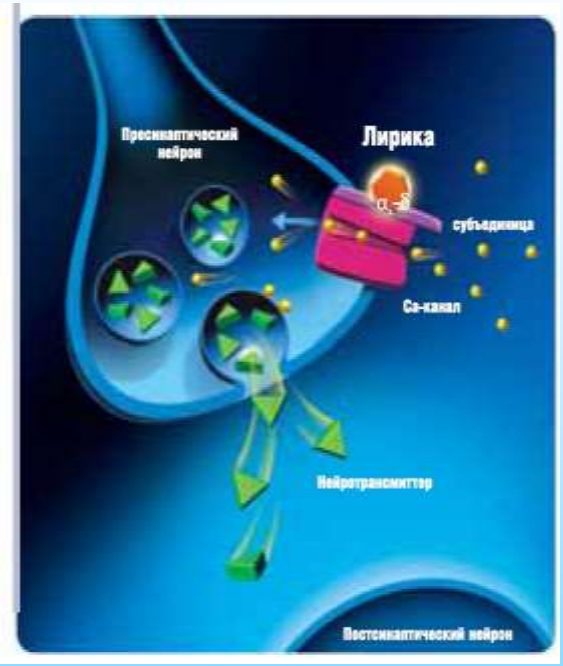
Основная причина развития нейропатической боли –

повышенная возбудимость нейронов и массивный выброс болевых медиаторов

Прегабалин модулирует активность нейронов, снижая выброс болевых медиаторов







Лирика (Прегабалин)

Прегабалин регулирует работу чрезмерно возбудимых нейронов:

- Мишень прегабалина - a2-d субъединица потенциалзависимых кальциевых каналов
- Сокращает избыточное выделение возбуждающих медиаторов
- Данный механизм действия объясняет его анальгетическую, противосудорожную и анксиолитическую активность

Фармакокинетика

Фактор	Свойство	Клиническая значимость
Всасывание	T_{max} ≤1час[1]	Быстрое достижение высокой концентрации препарата в плазме крови
Биодоступность	≥90% Клинически значимой связи с приемом пищи не наблюдалось[1]	Предсказуемый профиль биодоступности в рекомендуемых дозировках. Прием препарата независимо от приема пищи.
Фармакокинетика (150-600 мг/день)	Линейная фармакокинетика[1] Средняя максимальная концентрация и площадь под кривой[2] пропорциональны принятой дозе	Дозозависимый эффект
Период полувыведения	6.3 часов[1]	Прием препарата 2 раза в день
Достижение устойчивого состояния	24-48 часов[1]	Быстрый индивидуальный подбор дозы
Связывание с белками	Нет[1]	Не конкурирует с другими препаратами за связывание с белками плазмы
Метаболизируется	Крайне мало (<2%)[1]	Отсутствие эффектов со стороны печени
Почечная экскреция	98% неизмененного вещества[1]	Индивидуальный подбор дозы при почечной недостаточности

1. LYRICA®, Summary of Product Characteristics, 24 Sep 2009 (EMEA). 2. Wesche D, Bockbrader H. Poster presented at: 26th International Epilepsy Congress, Paris, France; August 28th – September 1st, 2005. Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика, одобрена 07.07.2006 с дополнениями

Переносимость прегабалина

Частота нежелательных явлений vs плацебо*

	Количество пациентов (%)				
	Плацебо (n=2290)	Лирика® 150 мг (n=1077)	Лирика® 300 мг (n=1100)	Лирика® 600 мг (n=1738)	Все дозы Лирики® (n=5232)
Головокружение	8.7	15.1	30.0	35.6	29.1
Сонливость	7.8	13.4	21.4	28.3	22.6
Головная боль	13.4	10.9	8.5	11.9	11.7
Сухость во рту	3.4	5.4	6.9	10.8	9.1
Инфекции	7.8	8.0	7.5	6.0	8.1
Астенический синдром	5.2	6.0	5.8	9.3	7.3
Амблиопия‡	2.1	4.4	5.8	9.0	6.5
Тошнота	7.0	5.2	4.9	6.6	6.3
Периферические отёки	1.4	3.8	8.3	7.0	5.6
Патологическое мышление	1.6	2.3	2.9	8.3	5.6
Увеличение массы тела	0.8	3.5	4.7	8.2	5.6

* Статистически значимы различия по сравнению с группой плацебо, согласно точному тесту Фишера, $p<0.05$
† Включая другие дозы прегабалина (50, 75 мг в день). Дневная доза разбивается на 2 или 3 приёма.
‡ Амблиопия описывалась как затуманенное зрение.

LYRICA®, Scientific Discussion, 27 Jan 2010 (EMEA). Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика, одобрена 07.07.2006 с дополнениями

Отсутствие фармакокинетического взаимодействия прегабалина с большинством препаратов

Противоэпилептические средства
Карбамазепин
Габапентин
Ламотриджин
Фенитоин
Вальпроевая кислота
Фенобарбитал*
Тиагабин*
Топирамат*

Инсулин
Пероральные гипогликемические средства
Диуретики
Оральные контрацептивы
Оксикодон
Алкоголь
Лоразепам

- Многократный прием прегабалина вместе с оксикодоном, лоразепамом или алкоголем не оказывал клинически значимого эффекта на дыхание
- Прегабалин может потенцировать эффекты алкоголя и лоразепама.

Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика, одобрена 07.07.2006 с дополнениями

Режим дозирования при нейропатической боли[1]



СТАРТ ТЕРАПИИ
150 мг в сутки

НАЧИНАЯ С 3-7 ДНЯ ТЕРАПИИ
по 300 мг в сутки

ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ
еще через 7 дней увеличить до 600 мг в сутки

Капсулы изображены не в натуральную величину

ЛИРИКУ МОЖНО ПРИНИМАТЬ ДО ИЛИ ПОСЛЕ ПРИЕМА ПИЩИ

- **Отмена минимум в течение 1 недели, постепенно снижая дозу**
- Также допускается 3-кратная частота приема
- Дозу повышают на основании индивидуальной ответной реакции и переносимости пациента

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лирика® от 20.07.2011. РУ № ЛС – 0011752 от 20.07.2011, с изм. от 20.08.2012г

ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ ЭКСПЕРТОВ
АКАДЕМИЯ БОЛИ

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

