



Менеджмент нейропатической боли

Т.П.Острецова, к.м.
Н.

г. Актобе
2019 г.



Распространённость



1. Данилов А.Б. Эпидемиология нейропатической боли / А.Б. Данилов, О.С. Давыдов // Боль. — 2007. — № 4 (17). — С. 12-16.

2. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу / Н.Н. Яхно и др. // Боль. — 2008. — № 3. — С. 24-32.

Боль
Классификация
Оценка боли

Боль

«Неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения»

Международная Ассоциация по Изучению Боли, 1986



- **Интенсивность боли – важный, но не единственный фактор, определяющий выбор лекарственного препарата и его эффективность**
- **НЕОБХОДИМА ДИАГНОСТИКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТИПА БОЛИ И СООТВЕТСТВУЮЩАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛИ**

Боль

Ноцицептивная

(соматическая, висцеральная)

Адекватная физиологическая реакция на болевые раздражители

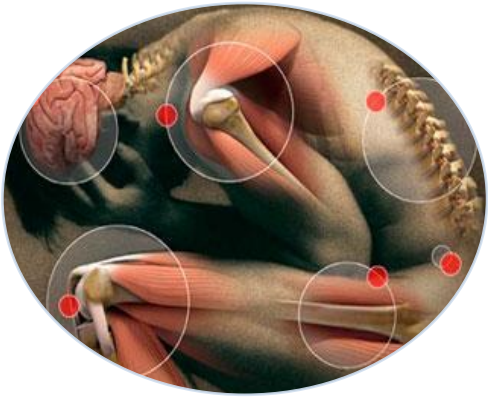
Нейропатическая

Болевые ощущения, которые возникают в результате прямого повреждения нервной системы или патологического процесса в соматосенсорной системе.

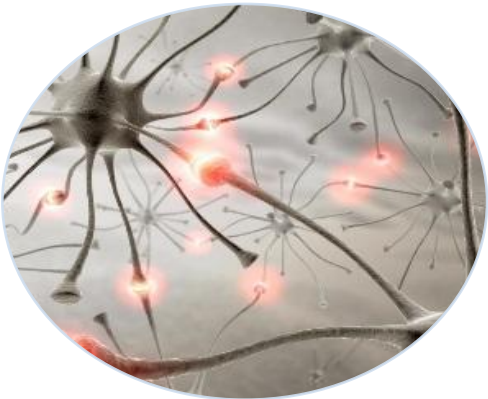
Психогенная

боль, возникающая на индивидуально значимое эмоциональное воздействие

Три основные категории боли



- **Ноцицептивная боль**- физиологический ответ на болевые стимулы. Боль вызванная повреждением тканей или внутренних органов



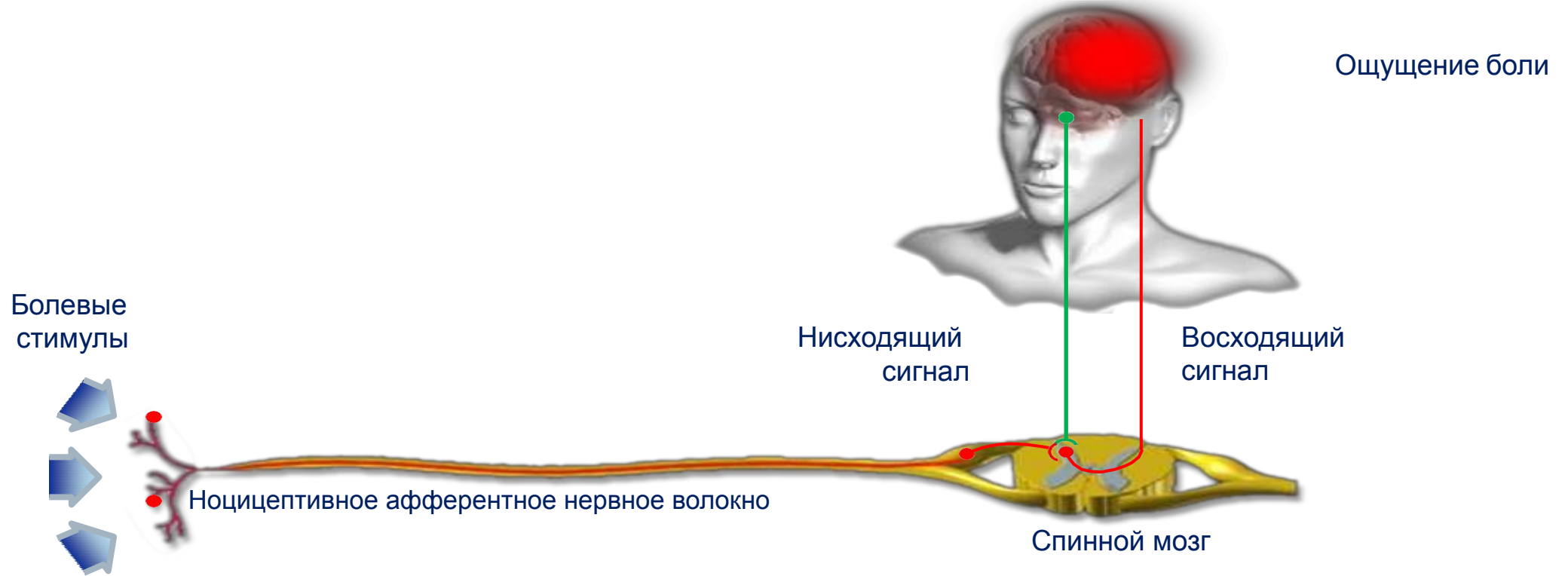
- **Нейропатическая боль**- боль, вызванная первичным повреждением или дисфункцией нервной системы



- **Смешанная боль**- боль с нейропатическим и ноцицептивным компонентами

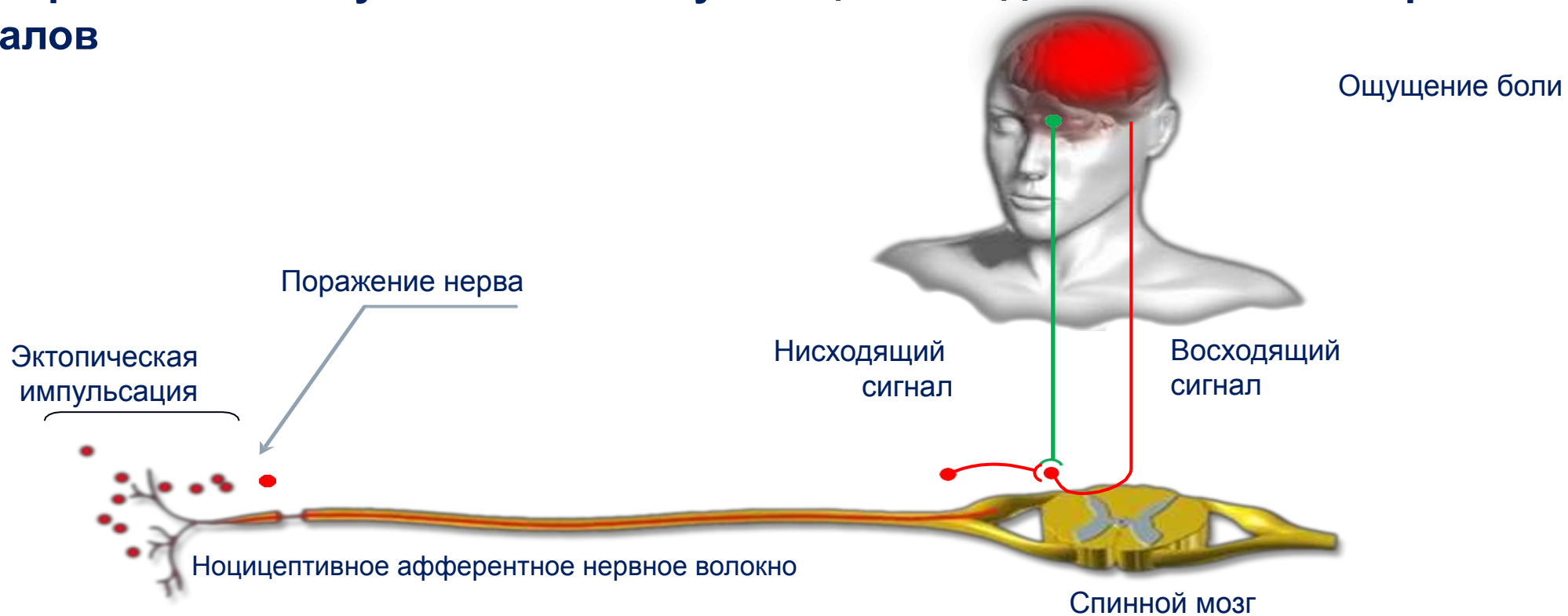
Механизмы возникновения ноцицептивной боли

Нормальные нервные импульсы, приводящие к возникновению ноцицептивной боли



Механизмы возникновения нейропатической боли Эктопическая импульсация

Поражение нерва вызывает увеличение импульсации вследствие изменения работы ионных каналов



Механизмы возникновения нейропатической боли

Снижение тормозных влияний

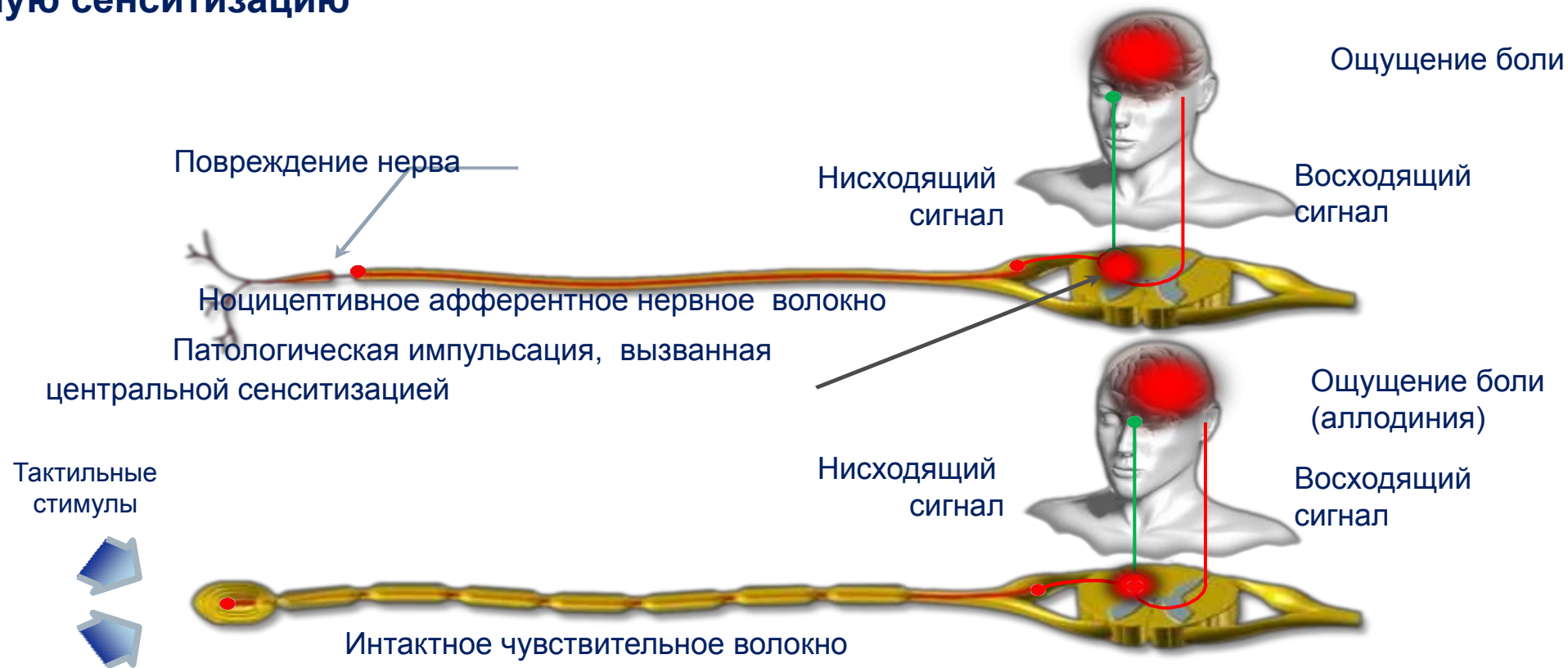
Отсутствие нисходящего сигнала вызывает усиление восприятия боли из-за дисбаланса между восходящими и нисходящими сигналами



Механизмы возникновения нейропатической боли

Центральная сенситизация

После повреждения нерва увеличение импульсации может вызвать центральную сенситизацию



ДИАГНОСТИКА НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

«СЛУШАТЬ» как больной описывает боль

“как удар электрического тока”

«стреляющие»

«прострел»

«покалывающие»

«ИГОЛКИ»



«жгучие»

«жжение»

«онемение»

«ползание мурашек»

**Будьте внимательны к словам, характерным для
нейропатической боли (вербальные дескрипторы)**

ПОВРЕЖДЕНИЕ НОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ

**Позитивные симптомы
(с-мы «раздражения»)**

Спонтанная боль
Дизестезии
Парестезии
Аллодиния
Гипералгезия

**Негативные симптомы
(с-мы «выпадения»)**

Гипестезия
Анестезия
Гипалгезия
Аналгезия

**Для нейропатической боли характерно сочетание
болевых ощущений и локальных нарушений чувствительности**

Аллодиния – характерный и специфичный признак

Аллодиния -боль вследствие воздействия раздражителей, **обычно её не вызывающих.**

Аллодиния не гипералгезия !

Выделяют:

- механические аллодиния(тактильные)
 - а) статические — боль в ответ на легкое прикосновение / давление
 - б) динамические — боль в ответ на легкое поглаживание
- тепловая аллодиния — боль от умеренных температур в пораженной области кожи
- аллодиния движения — боль вызвана нормальной подвижностью суставов и мышц.

Характер нейропатической боли



жжение



ощущение ползающих
«мурашек»



оледенение



покалывание



удар током

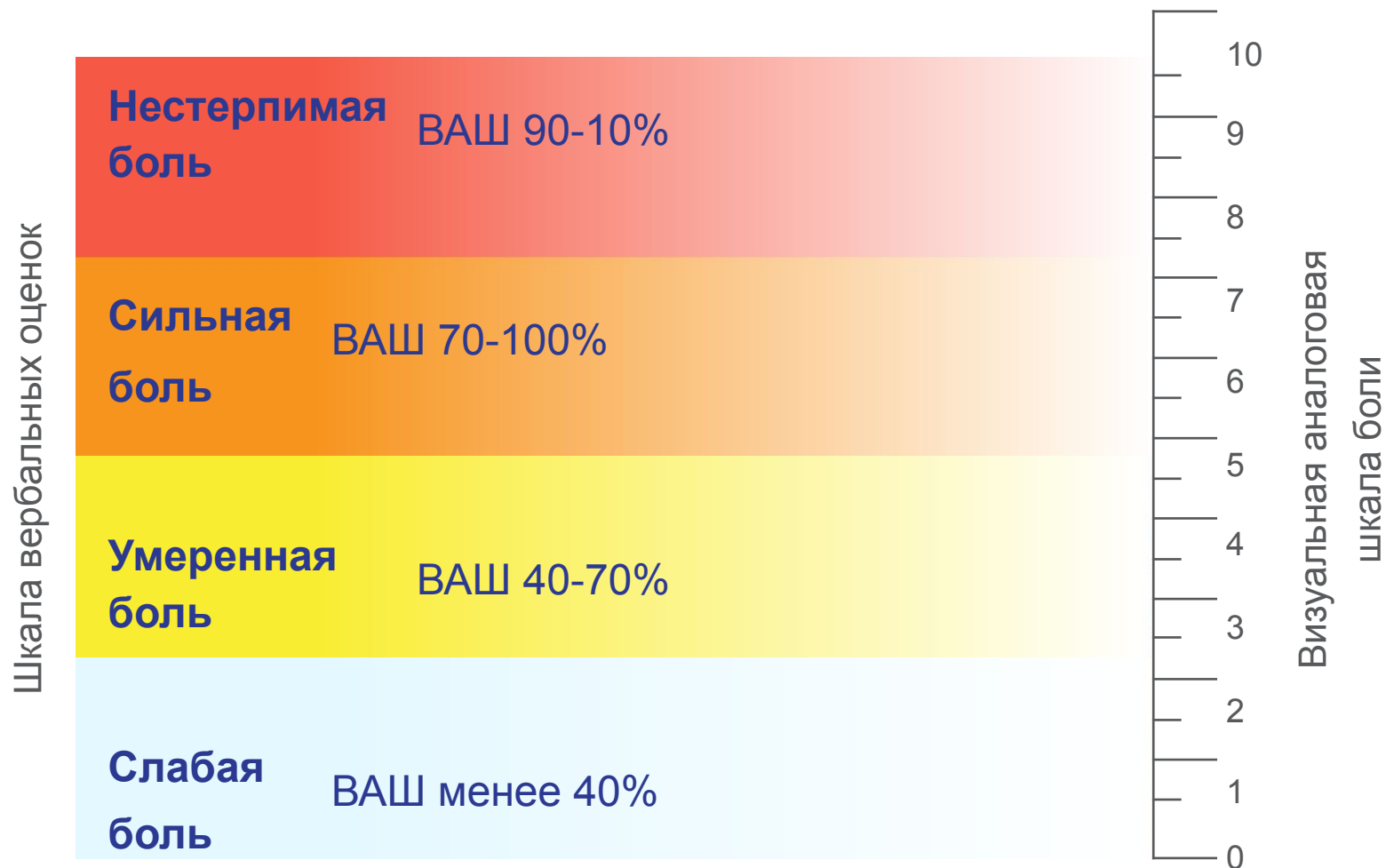
**Для постановки диагноза
нейропатической боли часто
достаточно провести физикальный осмотр и
собрать анамнез больного**

- **Слушай**

- **Смотри**

- **Соотноси**

Оценка боли с помощью ВАШ



Опросник DN4

(Bouhassiraa D, 2004)

10 вопросов :

- 7 - по жалобам
- 3 - по осмотру

Ответ:

«Да»

«Нет»

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

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

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

4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек

5. Покалыванием

6. Онемением

7. Зудом

Neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) - French Neuropathic Pain Group - D. Bouhassira – 2004

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

<i>Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:</i>	ДА	НЕТ
8. Пониженная чувствительность к прикосновению	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Пониженная чувствительность к покалыванию	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Можно ли вызвать или усилить боль в области её локализации:</i>		
10. проведя в этой области кисточкой	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Опросник DN4

10 вопросов (7 по жалобам, 3 по осмотру)

Ответ: «Да» «Нет»

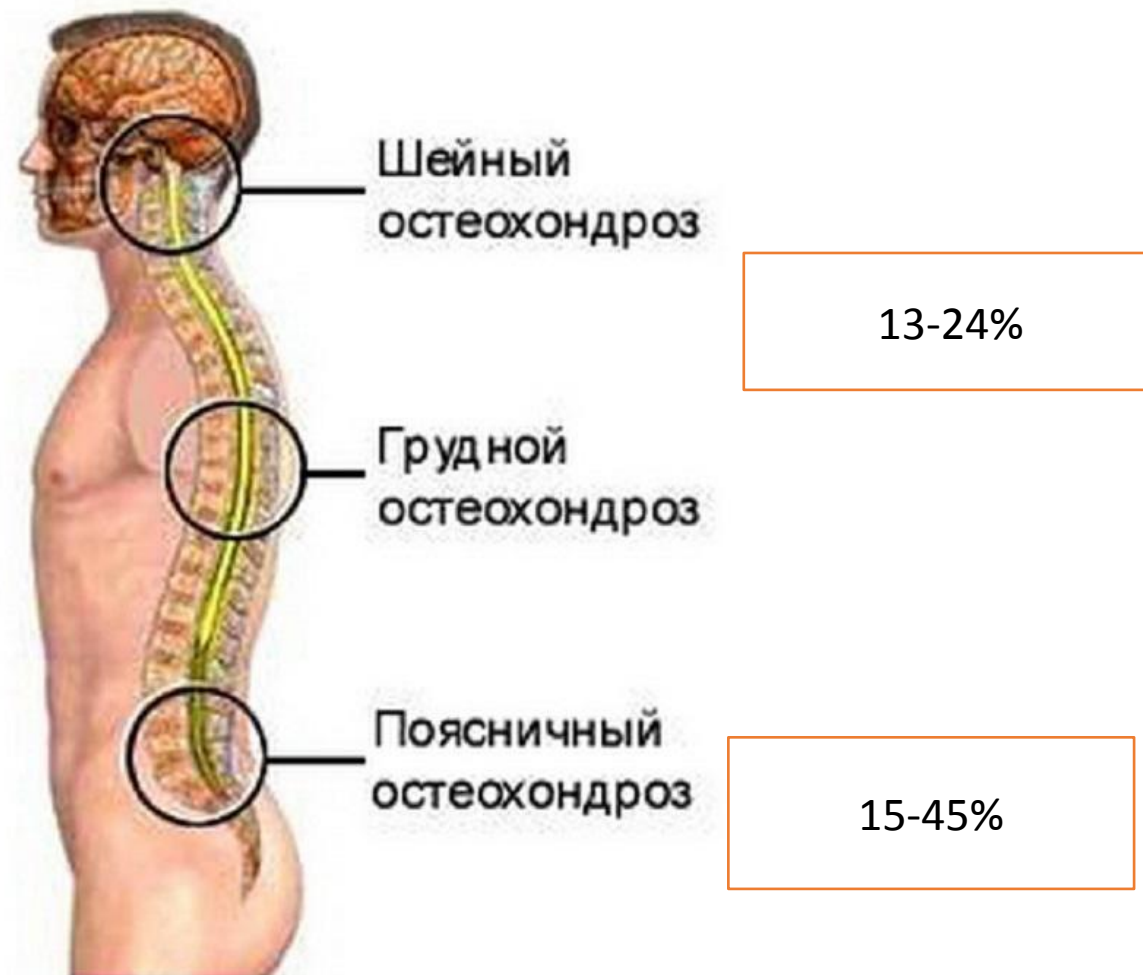
Если больше 4 ответов «ДА» - это
нейропатическая боль

Распространенность нейропатической боли в структуре других заболеваний



Боль в спине одна из самых распространённых форм хронических болей

У 50-58% пациентов с болью в спине выявляется нейропатический компонент боли

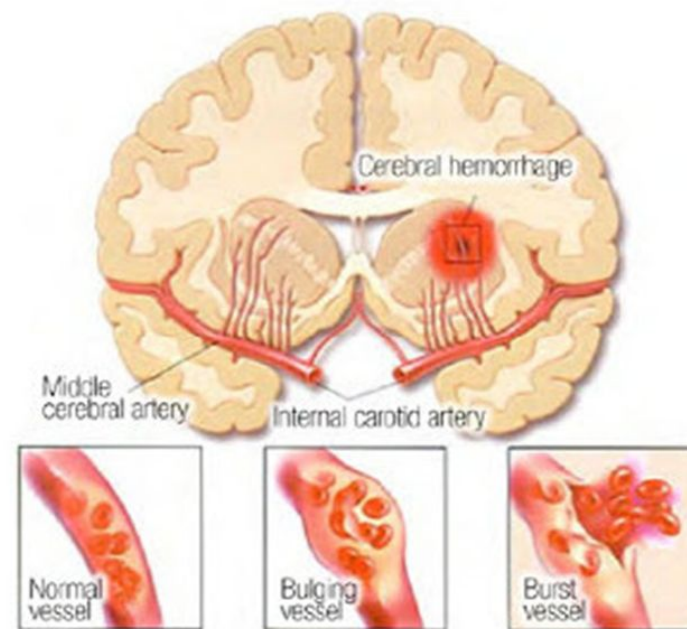


Диабетическая полинейропатия



Боли у 25%-45% больных

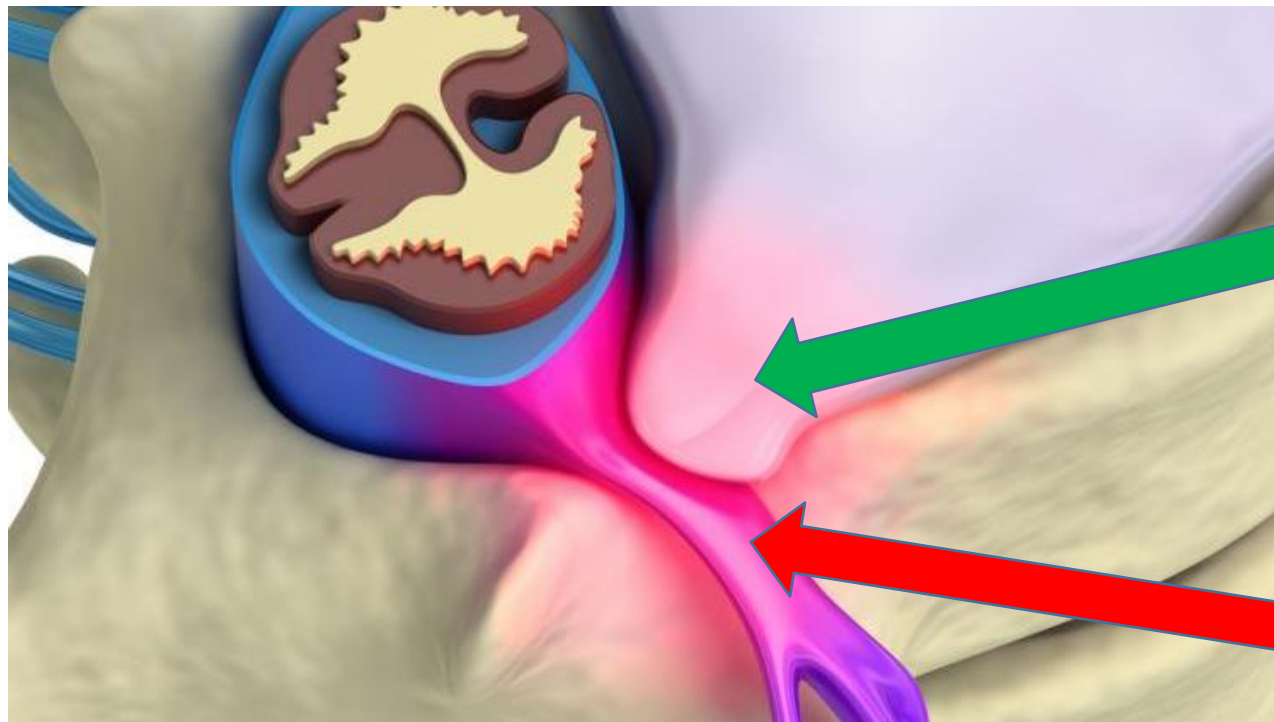
Постинсультная боль



Возникает у 7-8% людей, перенесших ОНМК, причем у половины в течение 1-го месяца инсульта

1. Данилов А.Б. Эпидемиология нейропатической боли / А.Б. Данилов, О.С. Давыдов // Боль. — 2007. — № 4 (17). — С. 12-16.
2. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу / Н.Н. Яхно и др. // Боль. — 2008. — № 3. — С. 24-32.

Радикулопатия – смешанный вариант



- 1) Ноцицептивный компонент – активация периферических ноцицепторов (боли в пояснице)
- 2) Нейропатический – компрессия и воспаление нервного корешка (боли в ногах)

1. Данилов А.Б. Эпидемиология нейропатической боли / А.Б. Данилов, О.С. Давыдов // Боль. — 2007. — № 4 (17). — С. 12-16.

2. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу / Н.Н. Яхно и др. // Боль. — 2008. — № 3. — С. 24-32.

Нейропатическая боль

40% (15-70%) онкологических больных имеют нейропатическую боль

- Urch CE, Dickenson AH. Eur J Cancer. 2008;44(8):1091-6.
- Bennett MI, et al. Pain. 2012;153(2):359-65.
- 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)
- Giglio P, Gilbert MR. Neurologic complications of cancer and its treatment. Curr Oncol Rep 2010;12:50–9.
- IASP, Pain: Clinical Updates Vol. XX, Issue 2 March 2012, Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer <http://www.iasp-pain.org>
- Recommendations on the Management of Neuropathic Cancer Pain, Multidisciplinary Panel on Neuropathic Pain// Medical Progress 2006 Vol. 33, №8.



Причины нейропатической боли в онкологии

1. опухолевые повреждения ЦНС и периферических нервов
2. осложнения опухолевого процесса (переломы, язвы, лимфостаз и др.)
3. осложнения противоопухолевого лечения:
 - хирургического лечения (фантомный БС, постмастэктомический БС);
 - лекарственного лечения (химиоиндуцированная полинейропатия);
 - лучевой терапии (лучевая миелопатия);
4. системные метаболические нарушения (неопластические и парнеопластические).



Онкологическая боль – смешанная боль

Ноцицептивная боль

Воспалительная реакция и возбуждение нейрональных структур в ответ на рост опухоли¹

Смешанная боль

Оба вида боли могут возникать одновременно или сочетаются

Нейропатическая боль

Противоопухолевая терапия
Опухолевая инвазия¹

• 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.



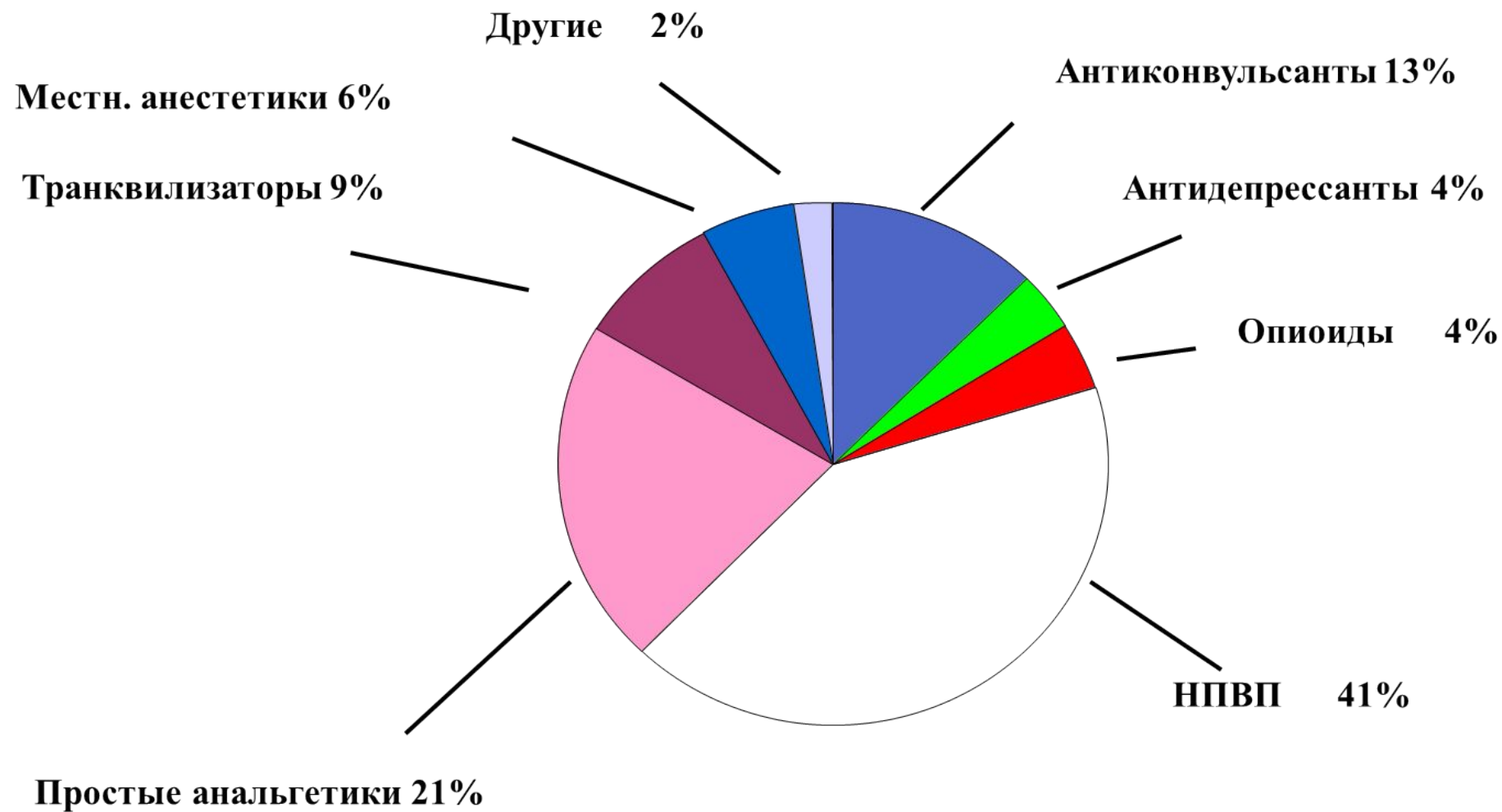
Терапия нейропатической боли

Какие задачи надо решить врачу?

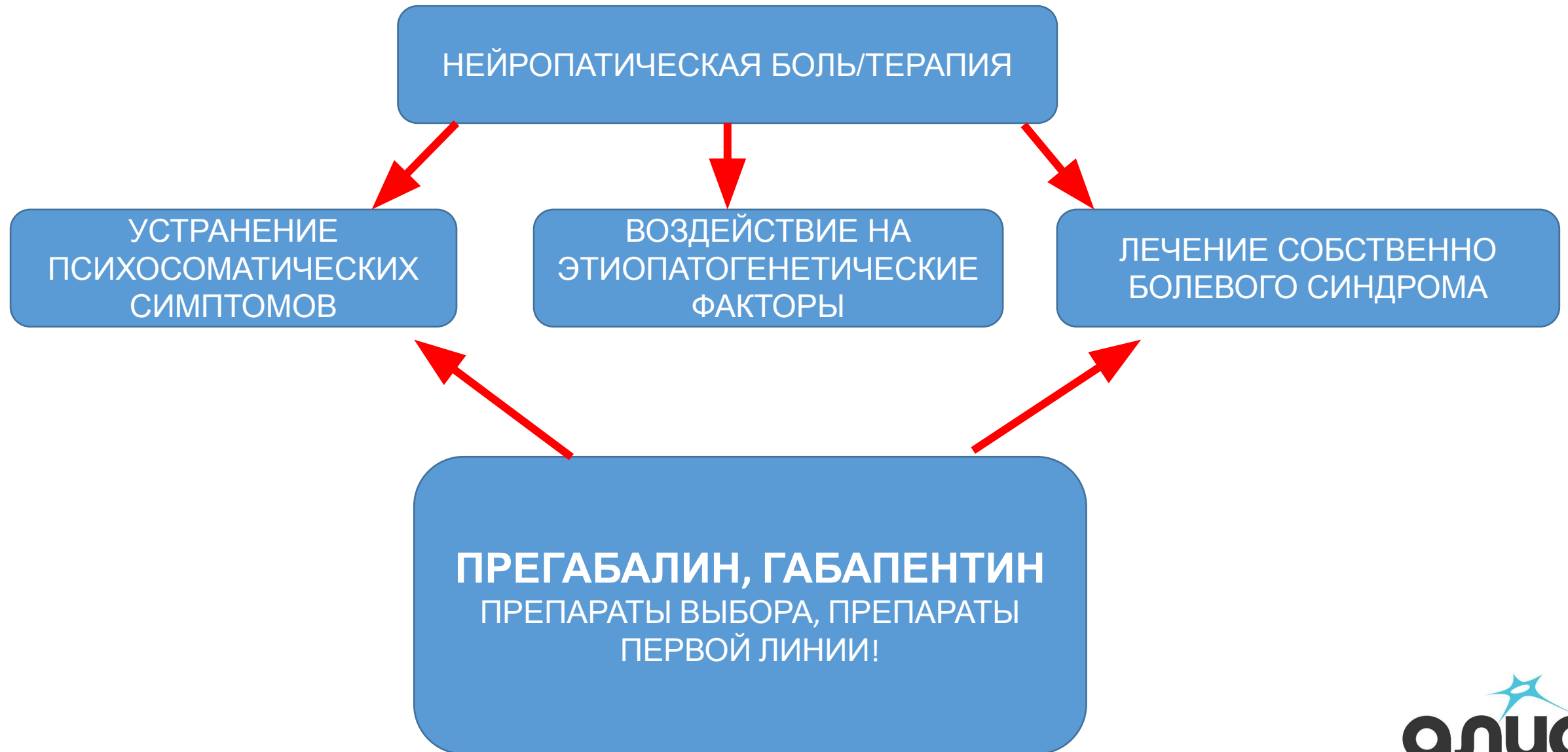
Для определения степени обезболивания, которая требуется пациенту на данный момент необходимо

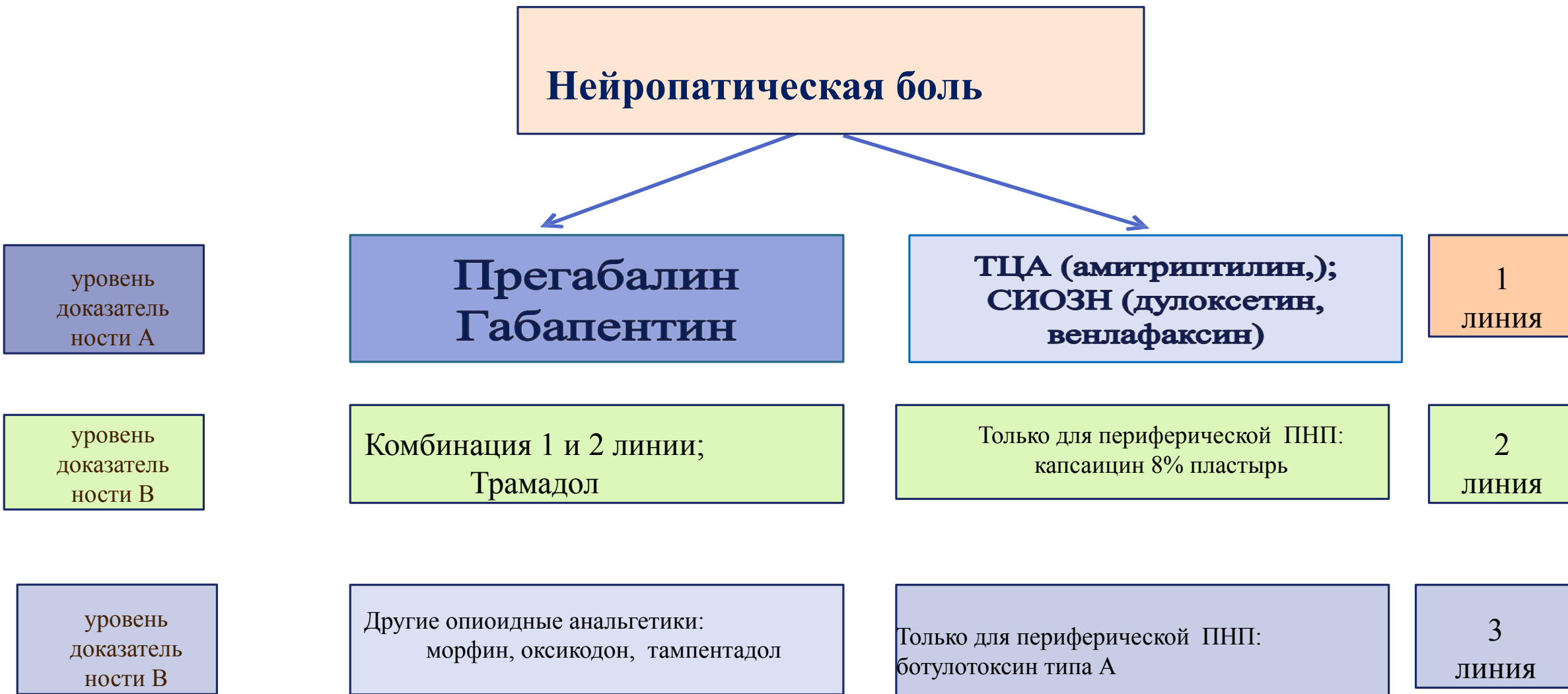
1. Сопоставить полученное значение боли по ВАШ, анамнез боли, и/или по опроснику
2. Определить интенсивность боли: слабая, умеренная, сильная, нестерпимая
3. Применить степень обезболивания

Препараты назначаемые для лечения нейропатической боли



Принцип терапии нейропатической боли

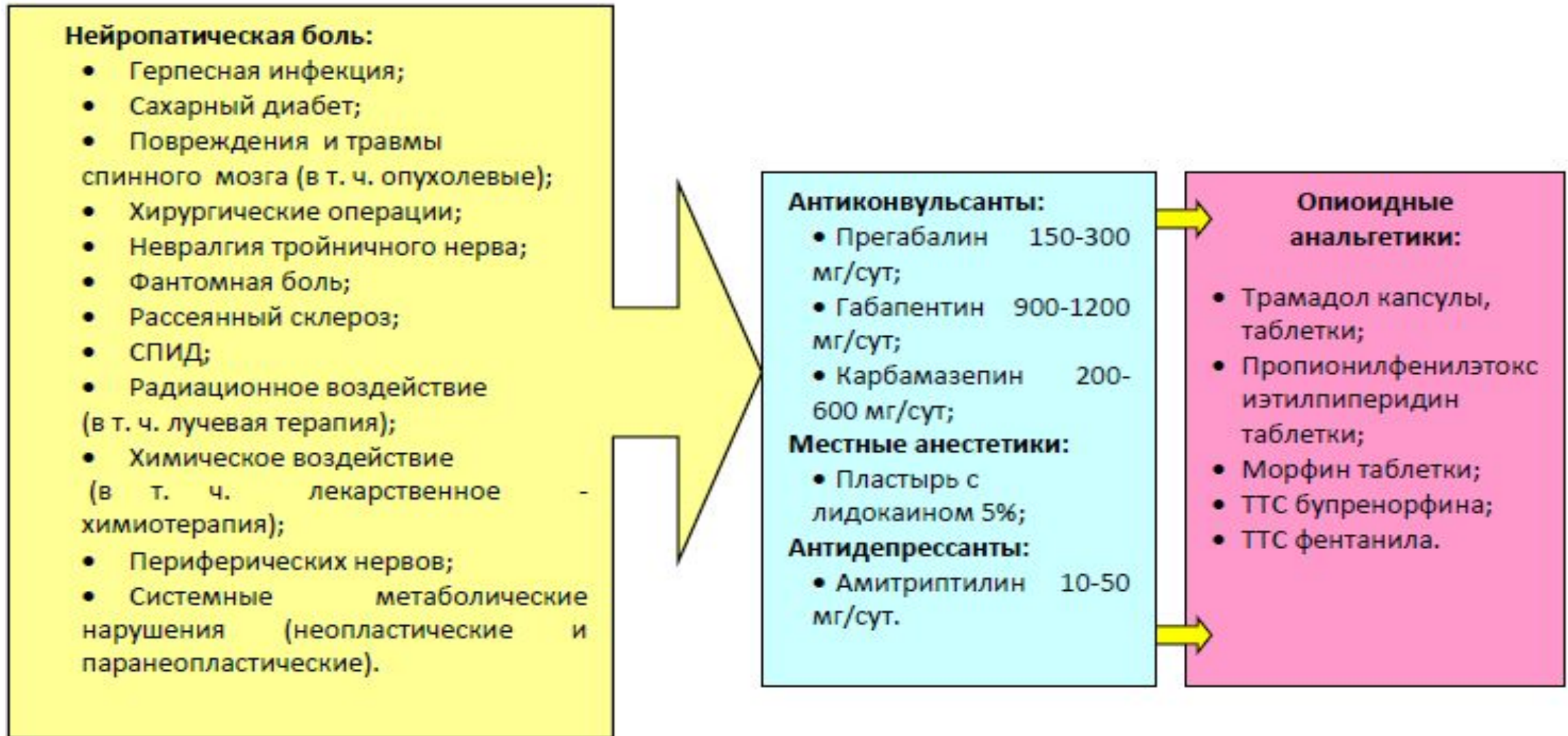




N. B Finnerup, N. Attal, S.Haroutounian et al, Lancet Neurol 2015; 162–73
Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis

Абузарова Г.Р. МОСКВА 30.11.2017

Алгоритм менеджмента нейропатической боли



Лечение нейропатической боли

- Антikonвульсанты:
 - прегабалин (Алис) 300 мг 2 р/сут
 - габапентин 300 мг 3 р/сут
 - карбомазепин 200 мг 4 р/сут
- Антидепрессанты:
 - ТЦА – амитриптилин 25 мг 3 р/сут,
 - СИОЗНиС – сертралин 50 мг 2 р/сут,
венлафаксин 37,5 мг 2 р/сут.
- Анестетик (местно):
 - лидокаин 5% пластырь – 72 часа

Противоэпилептические препараты применяются для контроля симптомов нейропатической боли, возникающей в результате прямого повреждения центральных или периферических структур нервной системы или других патологических процессов в нервной системе, последствий повреждения нервных волокон в результате лучевой и химиотерапии, хирургического лечения.

Наиболее эффективными современными средствами лечения НПБ являются антиконвульсанты последнего поколения – **габапентин** и **прегабалин**.

Механизм действия антиконвульсантов связан с торможением проведения болевой импульсации по периферическим и сегментарным нейронам за счёт активации ГАМК.

Лекарственные препараты, применяющиеся при нейропатической боли

Department of Neurosurgery and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry

Класс/лекарственное средство	Дозировка*	Примечания
Противосудорожные препараты†		
Карбамазепин	200-400 мг два раза в день	Контроль уровня лейкоцитов при начале лечения Первоочередное лечение невралгии тройничного нерва
Габапентин	От 300 мг два раза в день до 1200 мг три раза в день	Препарат выбора в своем классе; начальная доза составляет, как правило, 300 мг 1 раз/день
Фенитоин	300 мг 1 раз/день	Недостаточно информации; препарат второго ряда
Прегабалин	75-300 мг два раза в день	Механизм действия схож с габапентином, но обладает более стабильными фармакокинетическими характеристиками
Соли вальпроевой кислоты	250-500 мг два раза в день	Недостаточно информации, однако эффективны в отношении лечения головной боли

* Путь введения – пероральный, если не указано иного.

†Более современные противосудорожные препараты обладают меньшим спектром нежелательных реакций.

John Markman, MD, Associate Professor, Department of Neurosurgery and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry

Sri Kamesh Narasimhan, PhD, Assistant Professor, Sciences, University of Rochester



Лекарственные препараты, применяющиеся при нейропатической боли

Department of Neurosurgery and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry

Антидепрессанты		
Амитриптилин	10-25 мг на ночь	Возможно увеличение дозы до 75-150 мг в течение более 1 – 2 недель, особенно, если присутствует выраженная депрессия; может не нуждаться в высоких дозах Не рекомендуется для пожилых людей или пациентов с заболеваниями сердца, потому, что он имеет сильное антихолинергическое влияние
Дезипрамин	10-25 мг на ночь	Лучше переносится по сравнению с амитриптилином Возможно повышение дозы до 150 мг и иногда выше
Дулоксетин	30 мг два раза в день	Лучше переносится по сравнению с трициклическими антидепрессантами

* Путь введения – пероральный, если не указано иного.

†Более современные противосудорожные препараты обладают меньшим спектром нежелательных реакций.

John Markman, MD, Associate Professor, Department of Neurosurgery and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry

Sri Kamesh Narasimhan, PhD, Assistant Professor, Sciences, University of Rochester



Лекарственные препараты, применяющиеся при нейропатической боли

Department of Neurosurgery and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry

Агонисты центральных α_2 -адренорецепторов

Клофелин	0,1 мг 1 раз/день	Также может применяться трансдермально или интратекально
Тизанидин	2-20 мг два раза в день	Реже вызывает артериальную гипотензию, чем клонидин

Кортикостероиды

Дексаметазон	0,5-4 мг четыре раза в день	Применяется только при боли с воспалительным компонентом
Преднизон	5-60 мг 1 раз/день	Применяется только при боли с воспалительным компонентом

Антагонисты NMDA-рецепторов

Мемантин	10-30 мг 1 раз/день	Ограниченная доказательная база по эффективности
Декстрометорфан	30-120 мг четыре раза в день	Как правило, является препаратом второго ряда

* Путь введения – пероральный, если не указано иного.

†Более современные противосудорожные препараты обладают меньшим спектром нежелательных реакций.

John Markman, MD, Associate Professor, Department of Neurosurgery and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry

Sri Kamesh Narasimhan, PhD, Assistant Professor, Sciences, University of Rochester



Лекарственные препараты, применяющиеся при нейропатической боли

Department of Neurosurgery and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry

Пероральные блокаторы натриевых каналов

Мексилетин	От 150 мг 1 раз/день до 300 мг каждые 8 часов	Применяется только при нейропатической боли Пациентов с заболеваниями сердца до начала терапии необходимо обследовать
------------	---	--

Препараты местного действия

Капсаицин 0,025-0,075%	Три раза в день	Есть сведения об эффективности при нейропатической боли и артрите
ЭМЛА	Три раза в день, при возможности носить под компрессионной одеждой	Как правило, пробуетсся при неэффективности пластыря с лидокаином; дорогой
Лидокаин 5%	Каждый день	Доступен в виде пластыря

Другое

Баклофен	20-60 мг два раза в день	Может действовать на GABA _B -рецепторы Эффективен при тригеминальных болях; применяется при других нейропатических болевых синдромах
Памидронат	60-90 мг/месяц	Имеются данные об эффективности при комплексном регионарном болевом синдроме

* Путь введения – пероральный, если не указано иного.

†Более современные противосудорожные препараты обладают меньшим спектром нежелательных реакций.

John Markman, MD, Associate Professor, Department of Neurosurgery and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry

Sri Kamesh Narasimhan, PhD, Assistant Professor, Sciences, University of Rochester

Обзор международных рекомендаций

Прегабалин является препаратом выбора для лечения нейропатической боли



Международная Ассоциация по изучению Боли (IASP)

Прегабалин рекомендован как препарат выбора для лечения нейропатической боли



Европейское Неврологическое Общество (EFNS)

Прегабалин рекомендован 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 НeБ при онкологических заболеваниях



Американская Академия Неврологии (AAN)

Прегабалин – единственный рекомендованный препарат первого ряда терапии болевой диабетической полиневропатии

Российское общество по изучению боли

Высокая эффективность Прегабалина и обширная доказательная база позволили российским экспертам рекомендовать Прегабалин 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. Dubinsky 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. Brill V, et al. Evidence-based guideline. Neurology. 2011;76:1-8.
14. Методические рекомендации по диагностике и лечению нейропатической 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%20Neuropathic%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 в международных рекомендациях



Пересмотр руководств EFNS (2009) подтверждает использование прегабалина в дозе 150-600 мг/сут в качестве 1-й линии терапии при НБ различной этиологии, а именно: при диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии и центральной боли



IASP рекомендует использование прегабалина в качестве 1-й линии терапии НБ. Прегабалин обеспечивает обезболивание быстрее, чем габапентин

1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299178/>

2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20402746>

Обновленные рекомендации NICE. Прегабалин



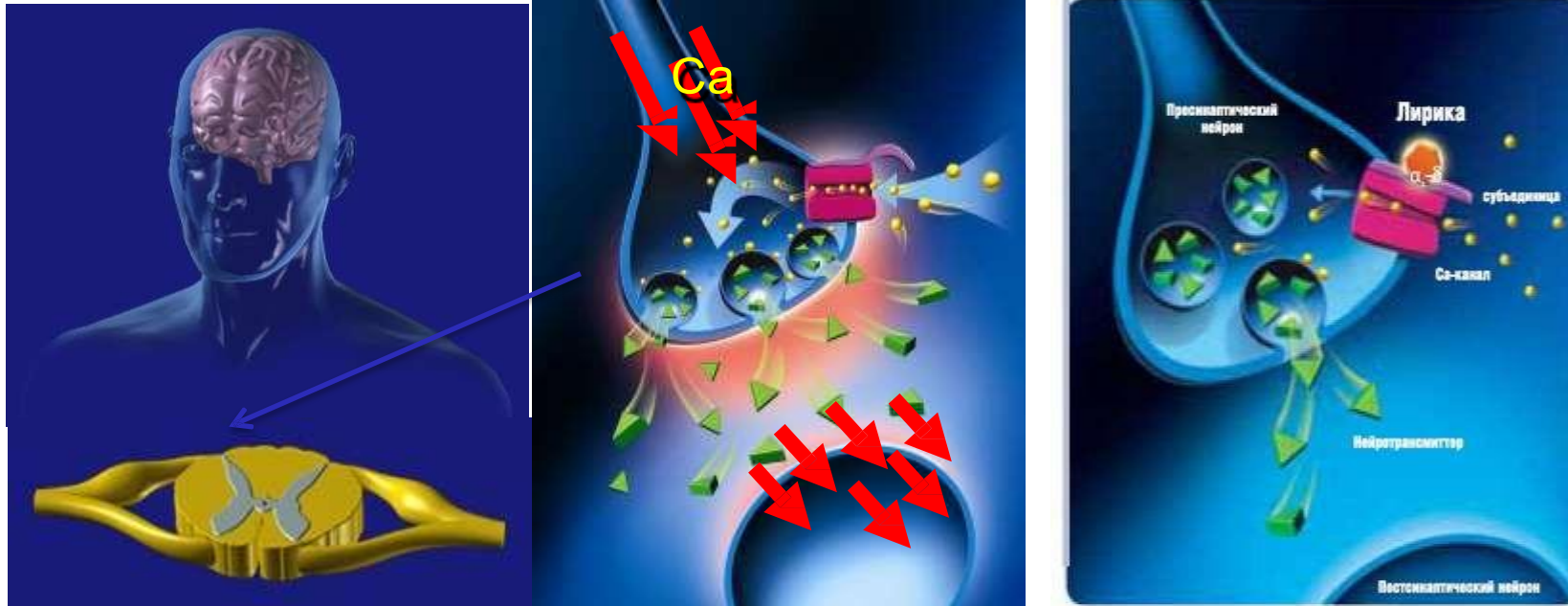
- Лечение при всех видах нейропатической боли за исключением невралгии тройничного нерва
- Рекомендуемые средства для инициального лечения: амитриптилин, дулоксетин, габапентин или прегабалин
- Если выбранное инициальное лечение оказалось неэффективным или непереносимым рекомендуется перевести пациента на любое из трех оставшихся средств и быть готовым ко второй и третьей смене лечения в случае повторяющегося негативного результата
- Назначать трамадол рекомендуется только при острой необходимости в качестве неотложной терапии
- Топические средства, содержащие капсаицин, рекомендованы для пациентов с локальной нейропатической болью при нежелательности или непереносимости пероральной терапии



Механизм действия прегабалина

Основная причина развития нейропатической боли –
повышенная возбудимость нейронов и массивный выброс болевых медиаторов

Прегабалин модулирует активность нейронов, снижая выброс болевых медиаторов



Прегабалин

Прегабалин регулирует работу чрезмерно
возбудимых
нейронов

Прегабалин - $\alpha 2$ - δ субъединица
потенциалзависимых
кальциевых каналов

- Сокращает избыточное выделение возбуждающих медиаторов
- Данный механизм действия объясняет его

Фармакокинетика

Фактор	Свойство	Клиническая значимость
Всасывание	$T_{max} \leq 1$ час ¹	Быстрое достижение высокой концентрации препарата в плазме крови
Биодоступность	$\geq 90\%$ Клинически значимой связи с приёмом пищи не наблюдалось ¹	Предсказуемый профиль биодоступности в рекомендуемых дозировках. Приём препарата независимо от приёма пищи
Фармакокинетика (150-600 мг/день)	Линейная фармакокинетика ¹	Дозозависимый эффект
Период полувыведения	6,3 часов ¹	Приём 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% неизменённого вещества ¹	Индивидуальный подбор дозы при почечной недостаточности

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Алис

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

Режим дозирования при нейропатической боли¹



**СТАРТ
ТЕРАПИИ**

150 мг в сутки

Капсулы изображены не в натуральную величину



**НАЧИНАЯ С 3-7 ДНЯ
ТЕРАПИИ**

по 300 мг в сутки



**ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ
еще через 7 дней**

увеличить

до 600 мг в сутки

Прегабалин 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**

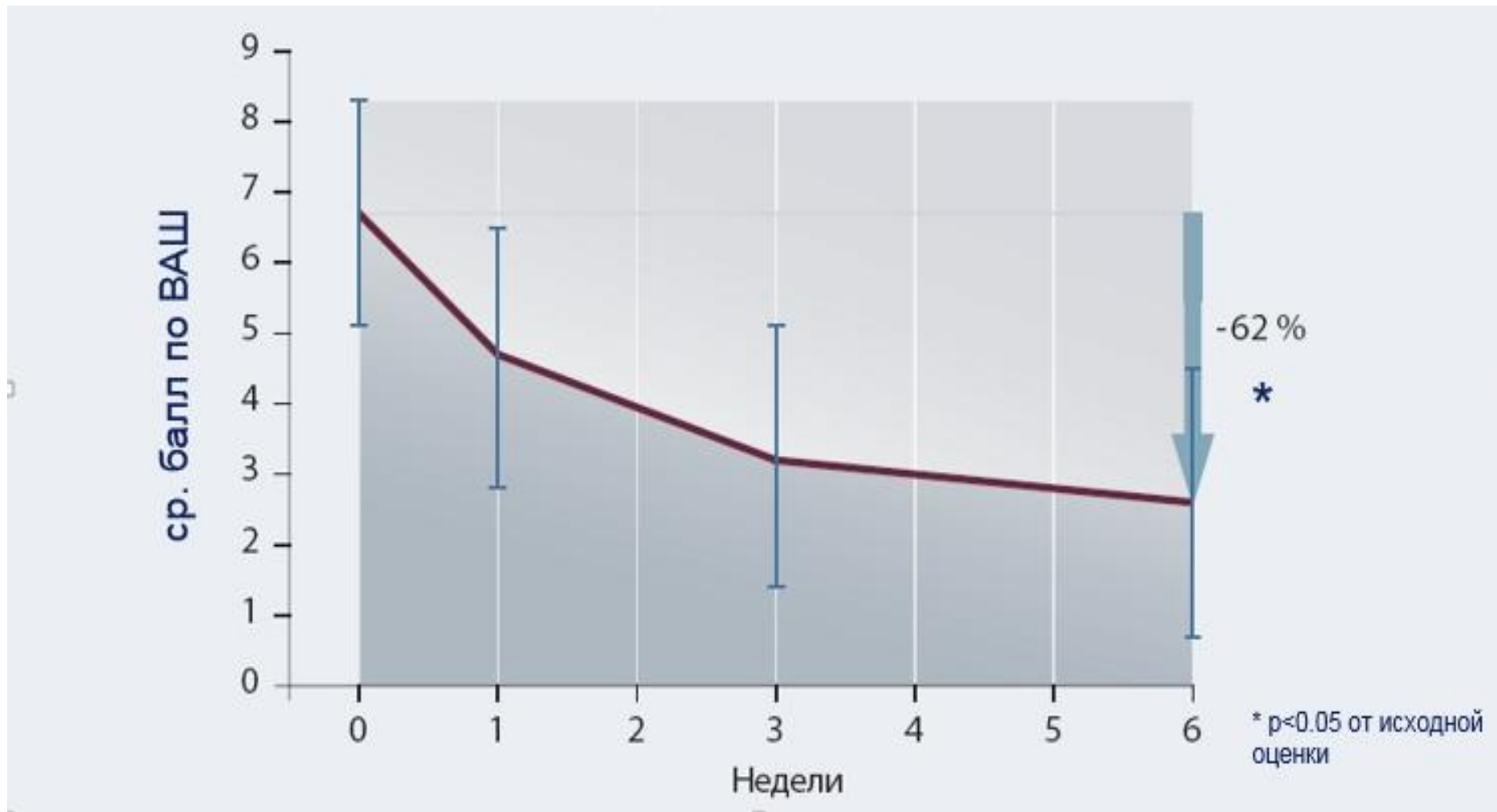
Титрование прегабалина у больных старшей возрастной группы (60 лет и более)



«Start low and go slow» - Начинаяте с низких доз и повышайте их медленно

Абузарова Г.Р. МОСКВА 30.11.2017

Уменьшение интенсивности боли прегабалином по шкале ВАШ (0-нет боли, 10-максимальная боль)



Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Farrar, John T. a,*; Young, James P. Jr. b; LaMoreaux, Linda b; Werth, John L. b; Poole, Michael R. b [Article] Pain. 94(2):149-158, November 2001.

Перспективное исследование

проходило в 33 клинических центрах Японии в течение 8 недель

включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ХБНС, сопровождающейся болью в нижних конечностях ниже колена длительностью ≥ 3 мес, с рефрактерностью к ранее назначенным анальгетикам ≥ 3 мес и тяжестью ≥ 5 баллов по числовой рейтинговой шкале

На протяжении 8 нед пациенты получали стандартное лечение (традиционные анальгетики) или прегабалин (в монотерапии или в дополнение к стандартному лечению)

Прегабалин назначался в гибкой дозировке – до 300 мг/сут

Оценка PRSIS была значительно лучше в группе прегабалина после 4 и 8 нед лечения

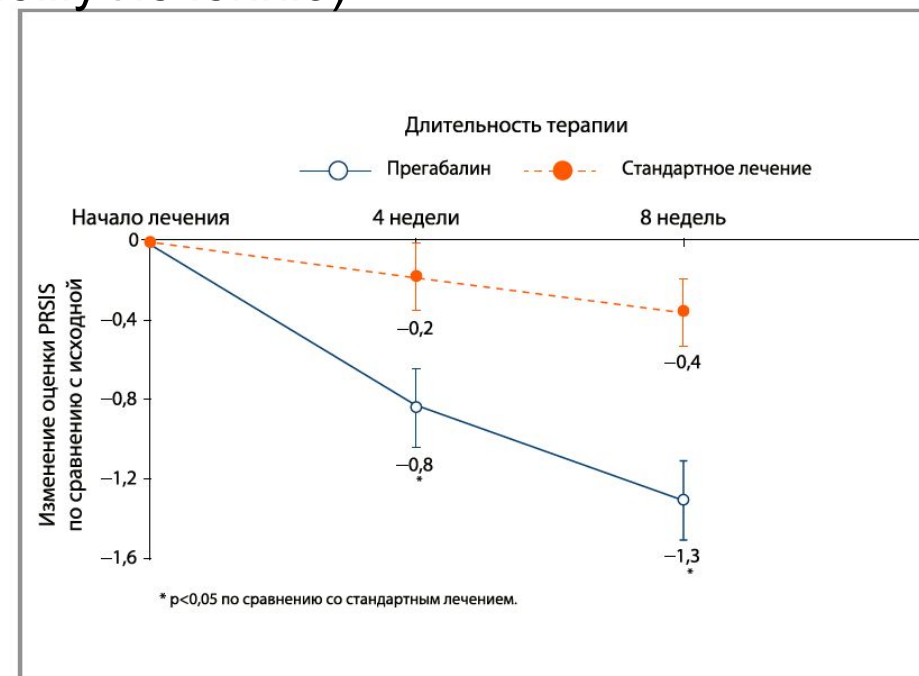


Рис. 1. Динамика нарушений сна по шкале PRSIS

Прегабалин в лечении НБ различного происхождения

- нарушенный сон оказывает существенное отрицательное влияние на функционирование и качество жизни

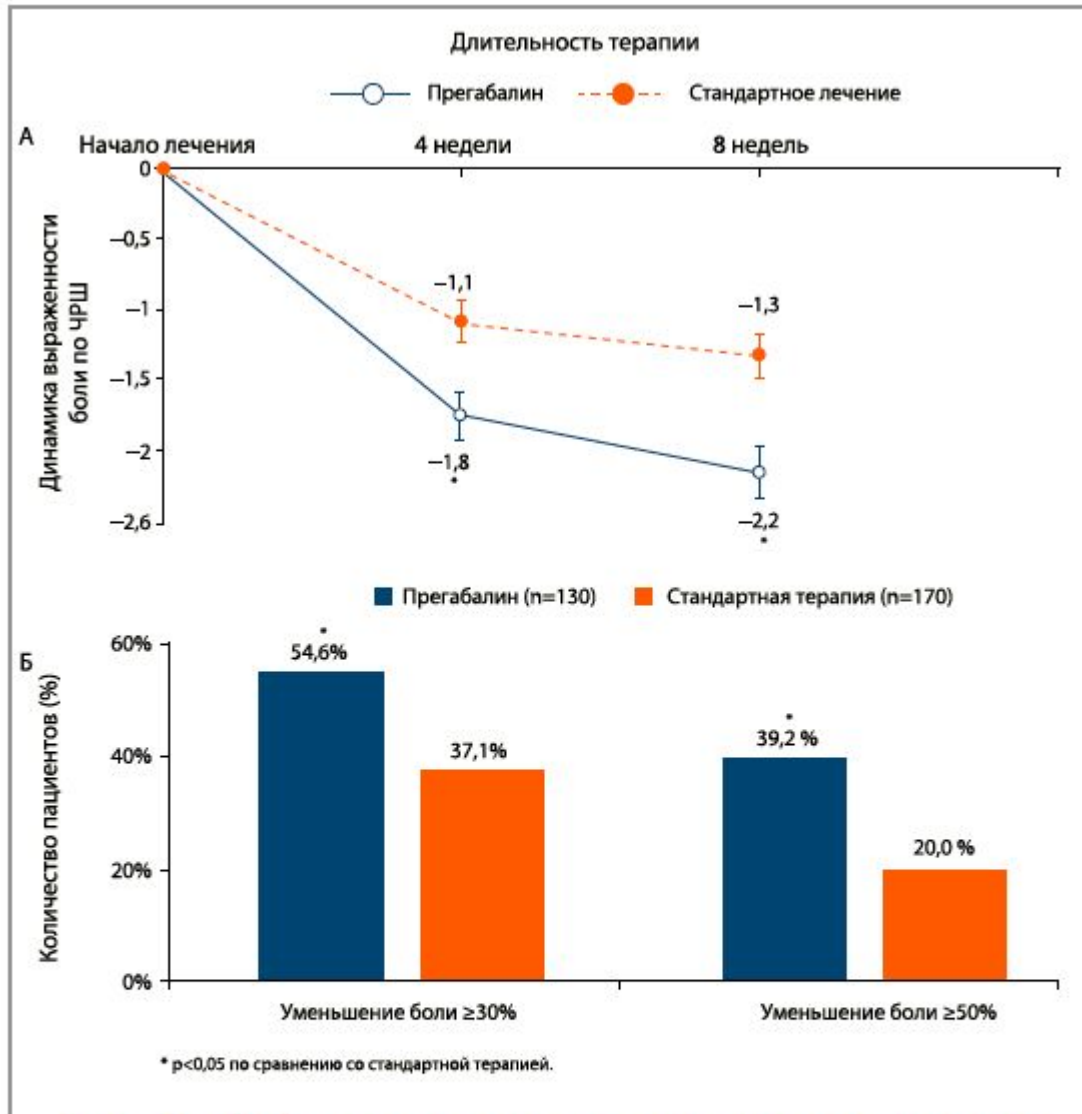


Рис. 2. Эффективность лечения в уменьшении боли по ЧРШ: А – изменения по сравнению с исходным показателем; Б – количество пациентов, сообщивших о значительном уменьшении боли после 8 нед терапии

T Taguchi, A Igarashi, S Watt, et al. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. J Pain Res. 2015; 8: 487–497.

Достоверные преимущества прегабалина также наблюдались в отношении функциональных возможностей

Врачи и пациенты высоко оценили общую эффективность препарата

Лечение прегабалином хорошо переносилось, серьезные побочные эффекты не регистрировались

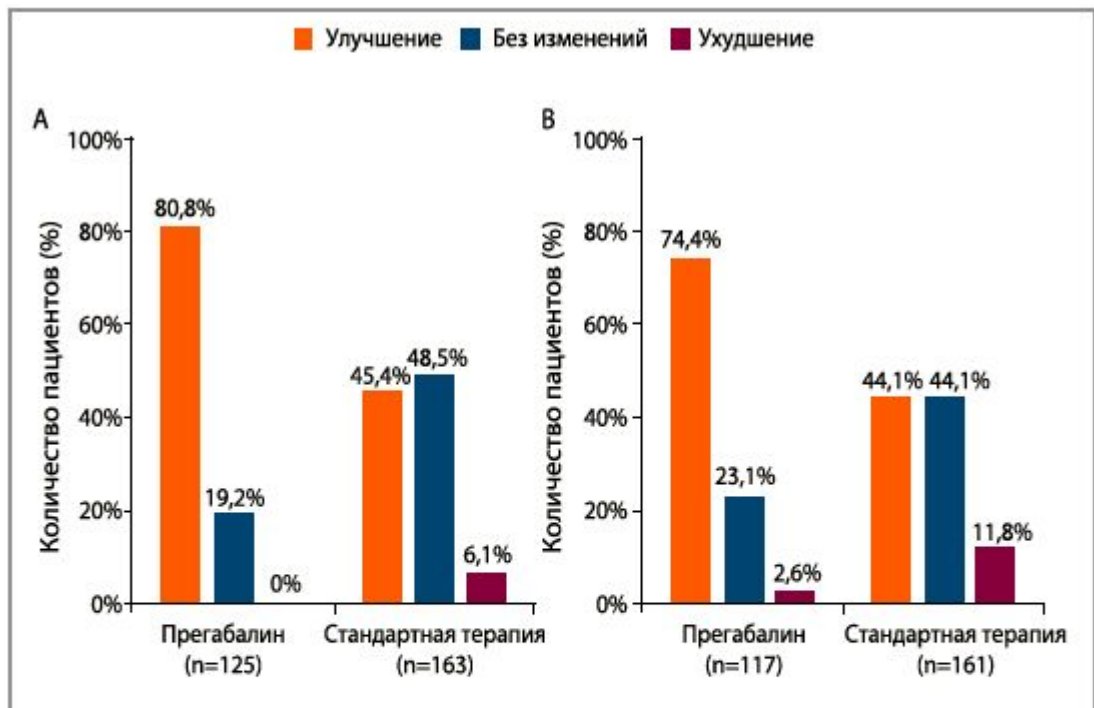


Рис. 4. Общее впечатление о лечении через 8 нед с точки зрения врача (А) и пациента (Б).

В обоих случаях разница между группами статистически значима

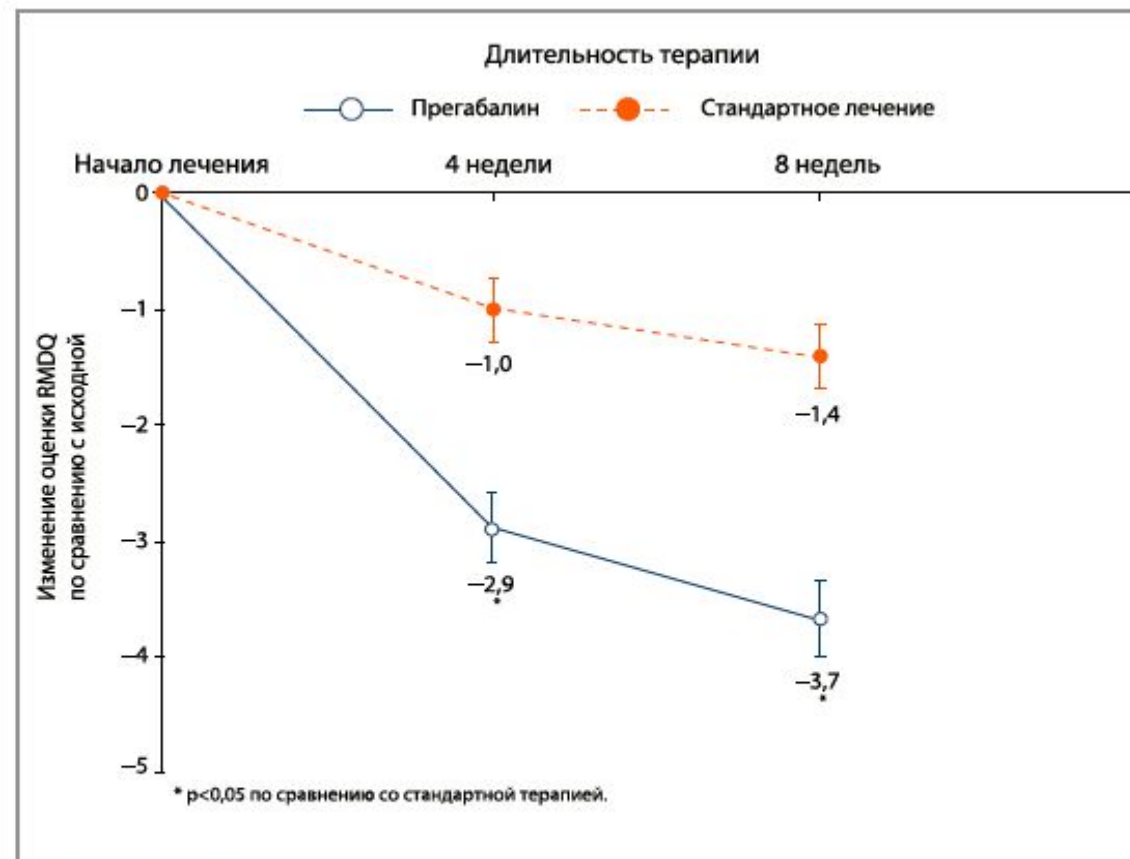
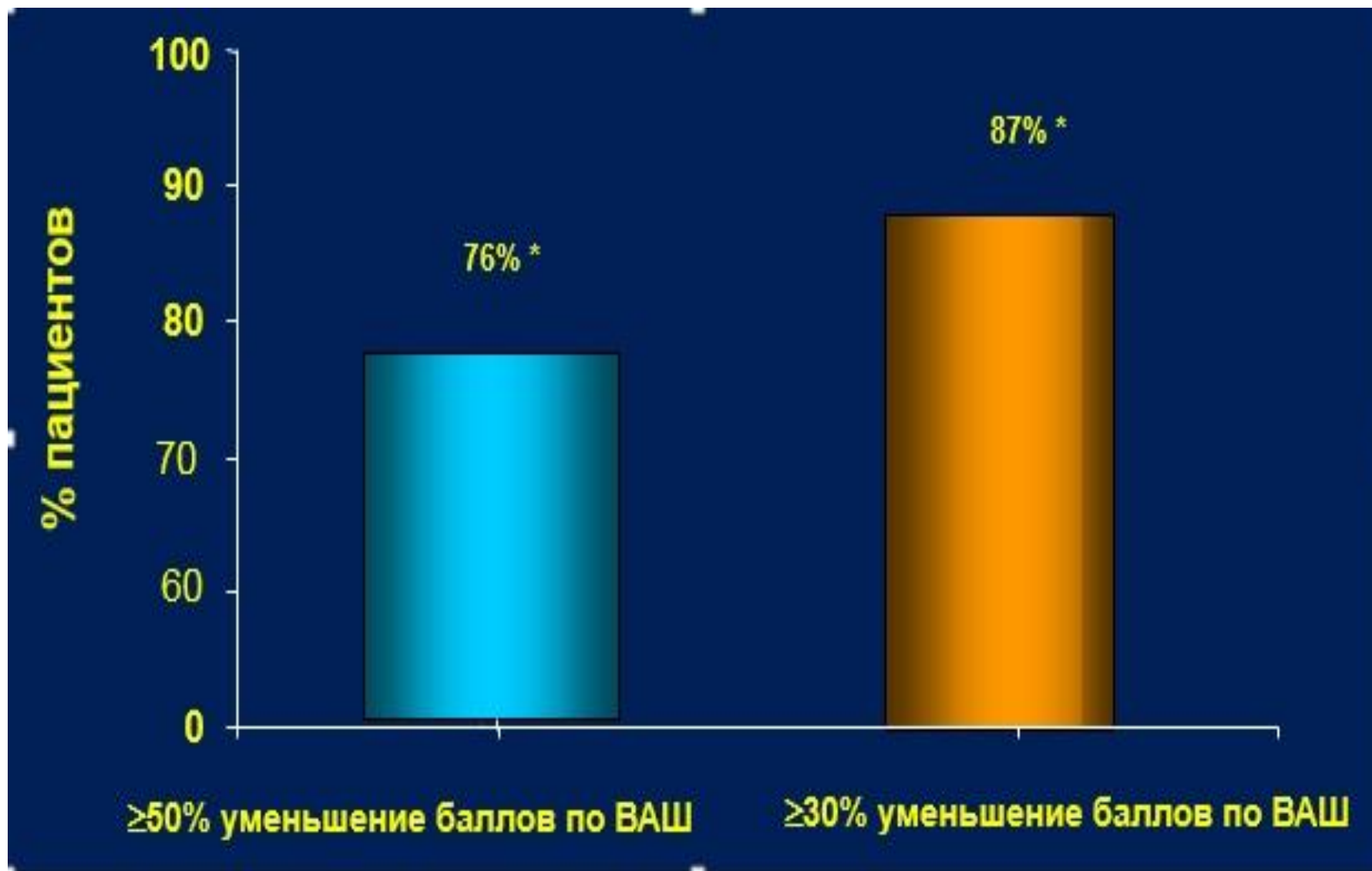


Рис. 3. Динамика функциональных нарушений согласно опроснику RMDQ

АЛИС-высокий процент ответа по сравнению с плацебо



Клинически значимым (Фаррар и др. 2001); считается снижение на 50% боли и часто используется для сравнения ответов лечения для различных агентов в клинических испытаниях

Алис: благоприятный профиль переносимости и безопасности

	плацебо (n=764)		прегабалин (n=1556)	
	возникли	прерывание	возникли	прерывание
головокружение	6.4	0.3	21.7*	3.1
сонливость	3.8	0.1	13.8*	2.6
Периферические отеки	1.8	0.1	9.5*	0.8
инфекция	4.8	0.1	6.2	0.1
Сухость во рту	1.8	0.1	5.9*	0.3

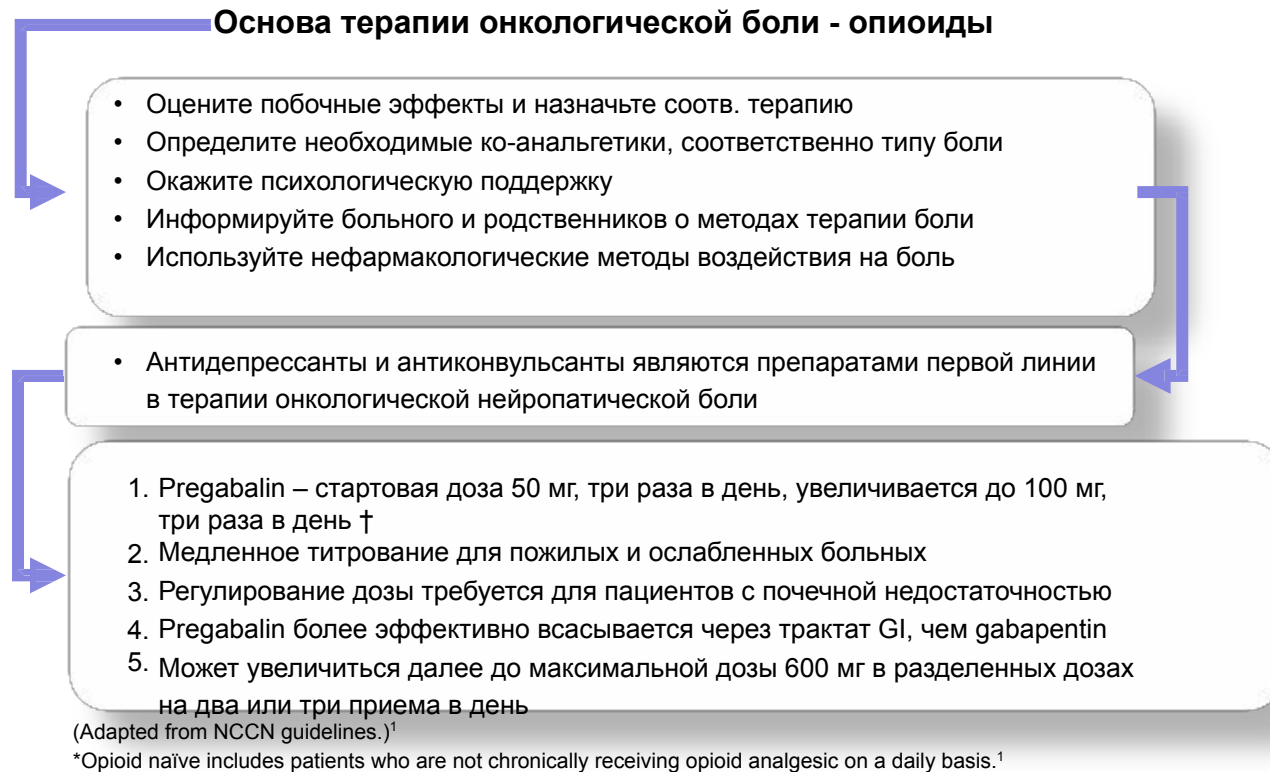
Побочные явления возникают при длительном применении и исчезают при снижении дозы²
Резкая отмена терапии прегабалином крайне нежелательна, поскольку это приводит к развитию нежелательных последствий

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Алис
²J² Orthop Traumatol. 2009 Dec; 10(4): 185–191.

Алис: благоприятный профиль переносимости и безопасности

	головокружение	сонливость
возникновение*	21.7%	13.8%
Прерывание исследования*	3.1%	2.6%
среднее† время возникновения	1-2 дня	1-2 дня
среднее† время исчезновения	6-17 дней	26-31 день

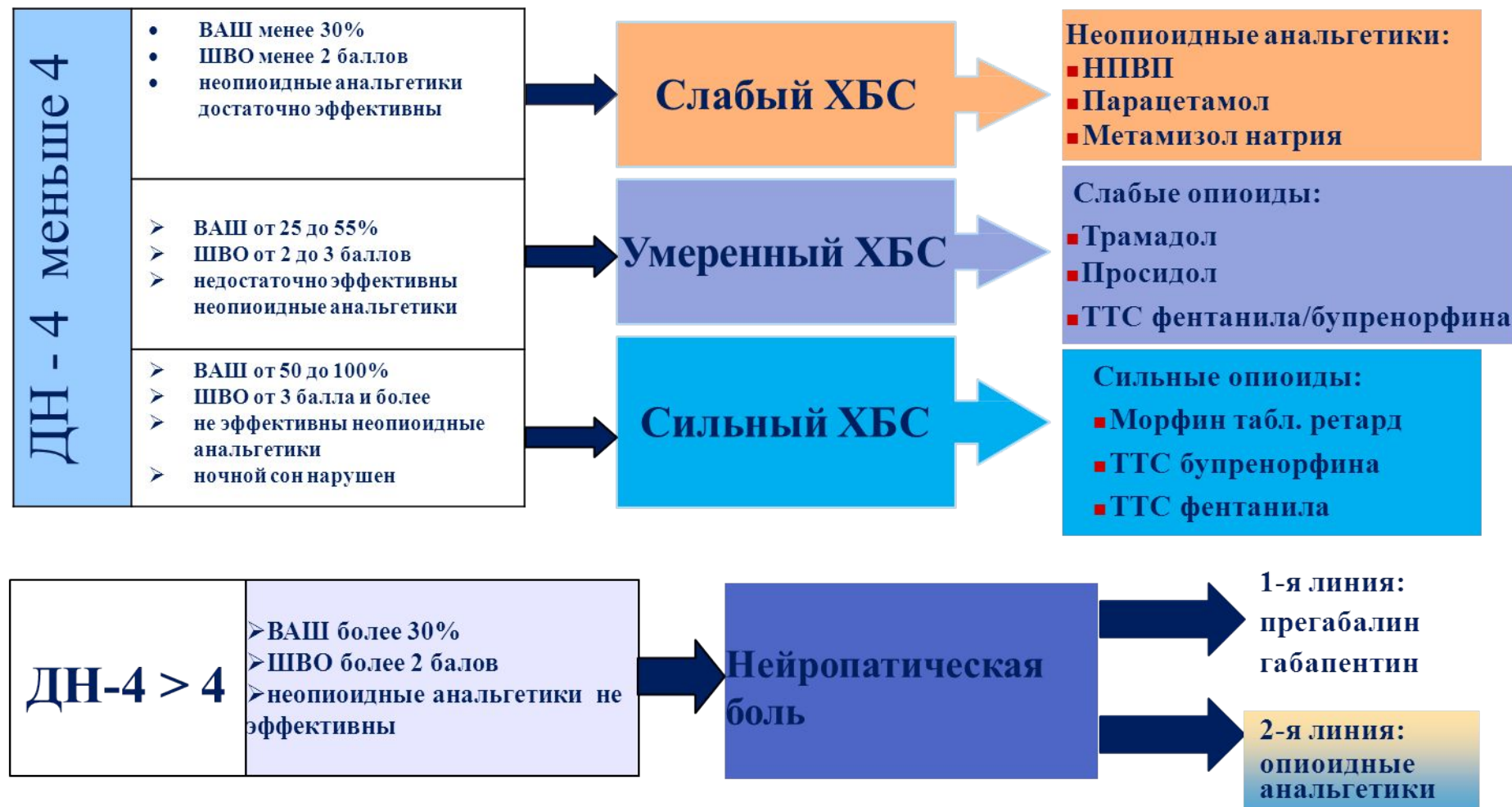
Прегабалин рекомендован международными руководствами, как адъювантный препарат для терапии нейропатической онкологической боли^{1,2}



□ Рекомендован NCCN и ESMO гайдлайнами как адъювантный анальгетик для терапии онкологической нейропатической боли^{1,2}

* АЛГОРИТМ

комплексной диагностики и терапии ХБС у онкологических больных



Pregabalin Vs. Opioids for the Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Prospective, Head-to-Head, Randomized, Open- Label Study (2013)

(1st Anaesthesiology Clinic, Pain Relief and Palliative Care Unit, Aretaieion University Hospital, University of Athens, Greece

120 онкологических больных с НeБ
2-я ступень ВОЗ лестницы (трамадол 400 мг/сут -
неадекватная терапия)

Продолжительность исследования – 4 недели

n=60

ТТС фентанила 25мкг/ч до 150
мкг/ч
+ морфин 2% per os

n=60

Прегабалин
75мг- 150мг-300мг-600мг
+ морфин 2% per os



Pregabalin Vs. Opioids for the Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Prospective, Head-to-Head, Randomized, Open-Label Study

(1st Anaesthesiology Clinic, Pain Relief and Palliative Care Unit, Aretaieion University Hospital, University of Athens, Greece)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НсБ

ТТС фентанила :

n=60 → n=49 (82%)

Приемлемый уровень боли по ВАШ (30%) отметили 37%

Препарат дотации (морфин 2%) применяли 52%

Prospective, Head-to-Head, Randomized, Open-Label Study, - Pain Practice, Volume XX, Issue XX, 2013
1. Raptis E., Vadalouca A. et al, Pregabalin Vs. Opioids for the Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A

до 100 мкг/ч
+ морфин 2% per os

Прегабалин :

n=60 → n=57 (95%)

Приемлемый уровень боли по ВАШ (30%) отметили 73%

Препарат дотации (морфин 2%) применяли 38%

до 100 мкг/ч
+ морфин 2% per os



Pregabalin Vs. Opioids for the Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Prospective, Head-to-Head, Randomized, Open-Label Study

(1st Anaesthesiology Clinic, Pain Relief and Palliative Care Unit, Aretaieion University Hospital, University of Athens, Greece

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ НеБ

ТТС фентанила n=60 :

ПЭ (сонливость тошнота, головокружение) :

- слабо и умеренно выражены - 57%
- сильно выражены 10%

(больные прекратили прием препарата)

Удовлетворенность терапией боли отметили
- 22%

Прегабалин n=60

ПЭ (сонливость тошнота) :

- слабо и умеренно выражены - 27%
- сильно выражены 5%

(больные прекратили прием препарата)

Удовлетворенность терапией боли отметили - 53%



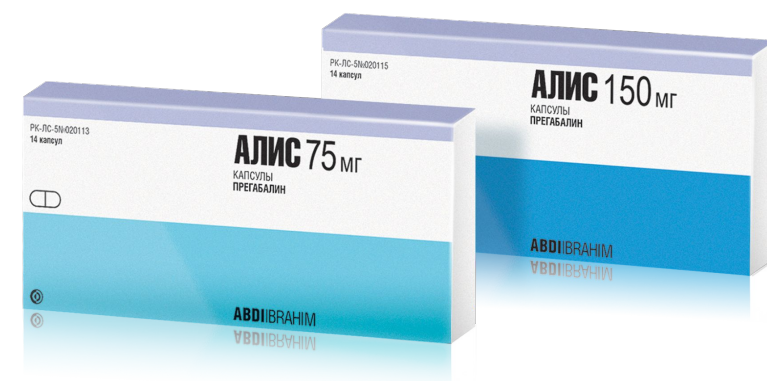
Место прегабалина в протоколах РК

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

Таблица 18 Лечение болевой формы ДПН

Фармакологическая группа	Код АТХ	Международное название	Дозировка, кратность, длительность приема	Уровень доказательности
Противосудорожные препараты	N03AX16	Прегабалин [22-25]	150 мг внутрь 2 р/сут (при необходимости до 600/сут) длительность приема – индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости	A
	N03AX12	Габапентин [26,27]	1800-2400 мг/сут в 3 приема (начинать с 300 мг, постепенно увеличивая до терапевтической дозы)	A
Антидепрессанты	N06AX	Дулоксетин [28-30]	60 мг/сут (при необходимости 120/сут в 2 приема) в течение 2 мес	A
	N06AA	Амитриптилин [31,32]	25 мг 1-3 р/сут (индивидуально) длительность приема – индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости	B

Утверждено на Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан протокол №10 от «04» июля 2014 года

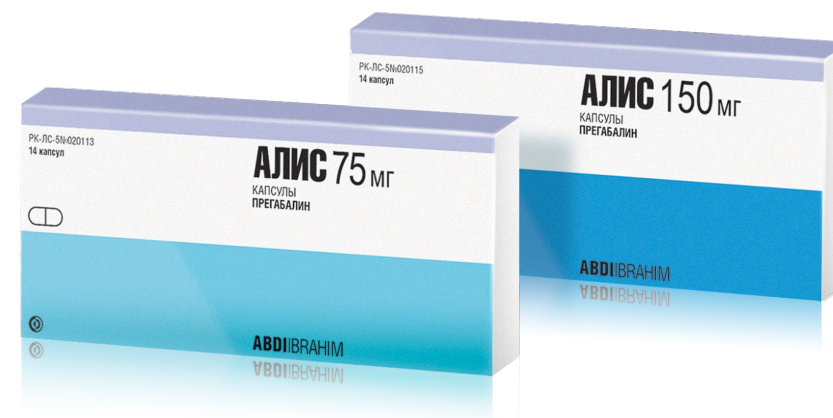


КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Лечение диабетической полинейропатии (ДПН)

Фармакологическая группа	Код АТХ	Международное название	Дозировка, кратность, длительность приема	Уровень доказательности
Противосудорожные препараты	N03AX16	Прегабалин [22-25]	150 мг внутрь 2 р/сут (при необходимости до 600/сут) длительность приема – индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости	A
	N03AX12	Габапентин [26,27]	1800-2400 мг/сут в 3 приема (начинать с 300 мг, постепенно увеличивая до терапевтической дозы)	A
Антидепрессанты	N06AX	Дулоксетин [28-30]	60 мг/сут (при необходимости 120/сут в 2 приема) в течение 2 мес	A
	N06AA	Амитриптилин [31,32]	25 мг 1-3 р/сут (индивидуально) длительность приема – индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости	B

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «04» июля 2014 года



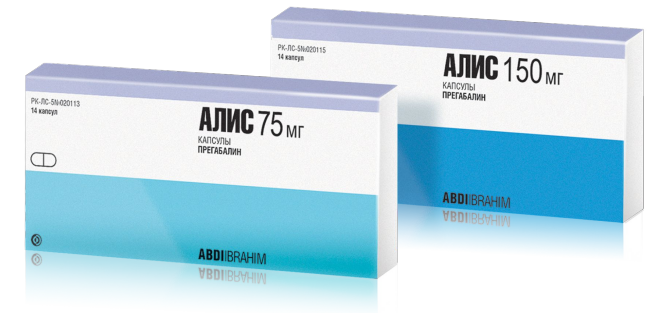
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. НЕВРАЛГИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «12» декабря 2014 года
протокол № 9

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Карбамазепин 200 мг, доза и кратность зависят от частоты и интенсивности лицевой боли, перорально.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): Прегабалин 50-300 мг, доза и кратность зависят от частоты и интенсивности лицевой боли, перорально.



ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ВТОРОЙ ЭТАП «РЕАБИЛИТАЦИЯ IIA»

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «15» августа 2016 года
Протокол № 7
Приложение
к Клиническим протоколам
диагностики и лечения
по профилю «Неврология» и
«Нейрохирургия»

Лекарственные средства, применяемые на втором этапе реабилитации «Реабилитации IIA, IIB», профиль «Неврология и нейрохирургия» (взрослые).

№ п/п	Нозологическая форма (код по МКБ-X)	Международные критерии (степень нарушения БСФ и (или) степень тяжести заболевания)
1.	<u>Поражение спинного мозга</u> G 04, G95.0, G95.1 S14, S24, S34; B02.2, G95.8, G99.2	Индекс Бартел – 60-80 баллов или шкала функциональной независимости FIM (Functional Independence Measure) - 50-75% Mini Mental test (ММТ) 10-30 (если нет возможности провести ММТ из-за афазии, больной должен выполнять указания, активно участвовать в реабилитационном процессе)
2.	<u>После оперативного вмешательства</u> B67.9, B69.0; C41.2, C70.0, C70.1, C71, C72.0, C72.1, C72.2, C72.3, C72.4, C72.5, C72.8, D16.6; D32.0; D32.1; D33.0; D33.1; D33.3; D33.4; D35.2; D35.3; D35.4; D35.5; D36.1; G06.0; G06.1; G06.2; G93.0; G95.0; M50.0; M50.1; M51.0; M51.1; Q07.0; Q07.8; Q 28.2; Q 28.3 G20, G21, G23, G40.0, G40.1, G40.2, G80.0, G91.0, G91.1, G93.0, G91.2, G91.3, G95.2, G95.8, G97.2, I60, I61, I62, I63, I64, M43.1, M47.1, M47.2, M48.0, M51.3, M53.2, S06, S14, S24, S34, T90.1, T90.2, T90.3, T90.5, T90.8, T91.1, T91.3, T92.4, T93.4	Индекс Карновского – 50-70% при онкопатологии ASIA - C, D или сила хотя бы 2-х мышечных групп меньше 4 баллов при спинальной патологии
3.	<u>После тяжелой ЧМТ, позвоночно-спинномозговой травмы и травмы периферических нервов и их сплетений</u> T91.3; T92.4; T93.4; T98.3; T90.1; T90.2; T90.3; T90.5; T90.8;	
4.	<u>Поражение головного мозга</u> A 84-85, 87, 89; B 02.1- 2; G 00, 02.0, 03-04, G93.1; I 60-64; S 06; I 69, G83, G97.2	

5	Антиконвульсанты			
5.1	Габапентин	Габапентин - принимается внутрь. При эпилепсии взрослым и детям с 12 лет: 300 мг трижды в сутки. Максимальная СД — 3600 мг, эффективная — 900-3600 мг. Интервал между приемом препарата не должен быть больше 12 ч. Можно подбирать дозу: в первый день — 300 мг, во второй — 600 мг в 2 приема, в третий — 900 мг в 3 приема. Доза для детей от 3 до 12 лет — 25-35 мг/кг в 3 приема.	Дозу титруют в зависимости от почечной недостаточности	УД [А] – 37,45
5.2	Прегабалин	внутри, независимо от приема пищи. В дозе от 25 до 600 мг/сут в 2 или 3 приема.	–	УД [В] – 41,42

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ИНКУРАБЕЛЬНОЙ СТАДИИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Лечение нейропатической боли.

Класс	Препарат	Особенности применения
Антидепрессанты	Амитриптилин	Начало: 10 мг перед сном Увеличение соответственно переносимости
	Габапентин	Габапентин
Антиконвульсант	Прегабалин	Прегабалин
	Карбамазепин Вальпроевая кислота	Карбамазепин Вальпроевая кислота
Кортикостероиды	Дексаметазон	начальная доза от 8 до 32 мг в день (в расчете на дозу преднизолона от 60 до 220 мг), большую часть применяют утром.
		При головной боли, связанной с повышением внутричерепного давления, лучше применить максимальную дозу и парентерально. Курс лечения продолжается 3-4 нед.

Одобен
Объединенной
комиссией
по качеству
медицинских услуг
Министерства
здравоохранения
Республики
Казахстан
от «3» мая 2019 года
Протокол №65

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ИНКУРАБЕЛЬНОЙ СТАДИИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Одобрен
Объединенной
комиссией
по качеству
медицинских услуг
Министерства
здравоохранения
Республики
Казахстан
от «3» мая 2019 года
Протокол №65

Перечень основных лекарственных средств:

МНН/Действующее вещество	Форма выпуска	Курсовая доза, 14 дней
Антидепрессанты		
Амитриптилин	раствор для инъекций, 10 мг/1 мл, 20 мг/2 мл, таблетка, покрытая оболочкой 25 мг	28 ампул, 42 таблетки
Противосудорожные и противоэпилептические лекарственные средства		
Прегабалин	Капсула 75 мг, 150 мг, 300 мг	28 капсул
Карбамазепин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг	28 таблеток
Антиангинальные лекарственные препараты		
Пропранолол	Таблетки 10 мг, 40 мг	14 таблеток
Метопролол	Таблетки 0,025 мг; 0,05 мг; 0,1 мг	14 таблеток
Диуретики		
Фуросемид	Раствор для инъекций 20 мг/мл, 1% таблетка 40мг	9 ампул, 9 таблеток

Выражаем благодарность
*руководителю центра паллиативной
помощи г. Москва д.м.н. Абузаровой Г. Р.
и клиническому фармакологу КАПП
доценту к.м.н. Кипшакбаеву Р.К.
за предоставленные материалы*



Благодарим за внимание!