ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Нейропатическая боль в онкологии

Рязанкина А.А.

Определение боли

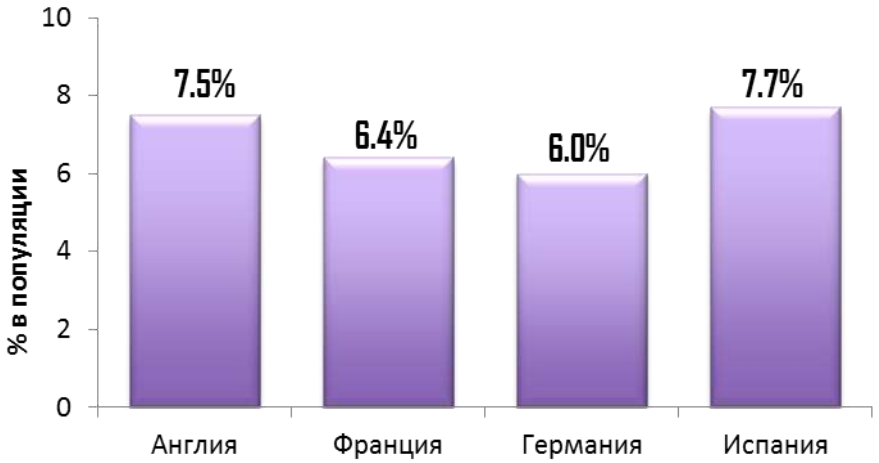
Согласно определению экспертов международной ассоциации по изучению боли

«Боль — неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальном повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения»

Определение боли

Нейропатическая (нейрогенная) боль ***обусловлена поражением периферической или центральной нервной системы, либо заболеванием, поражающим какие-либо чувствительные нервы или центральные ганглии***

Эпидемиология нейропатической боли



Anne M. McDermott, 2006

Исследование EPIC

(распространенность нейропатической боли на приеме у врача невролога)

основные результаты

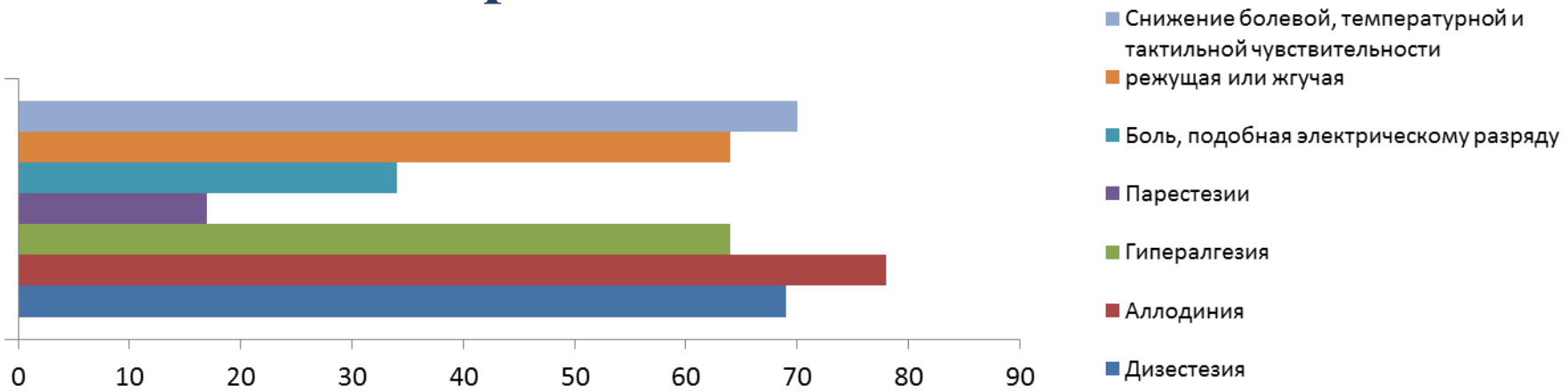
Общее кол-во пациентов – 85 923 (40,2%-М; 59,8-Ж)

С жалобами на боль – 33 664 (39%)

Невропатическая боль – 15 301 (17,8%)

EPIC, РОИБ, 2007

Симптомы нейропатической боли



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

Классификация боли

Адаптивная боль	Неадаптивная боль
Обеспечивает условия для выздоровления	Отражение неврологических нарушений

Классификация боли

БОЛЬ

Ноцицептивная или нейропатическая

Продуцируется воспалительными медиаторами вне нервной системы, в очаге повреждения, и проводится А-дельта и С-волокнами от очага повреждения

Продуцируется воспалительными медиаторами и нейромедиаторами продуцируемыми поврежденной нервной тканью, иммунными клетками иногда далеко от места первичного повреждения

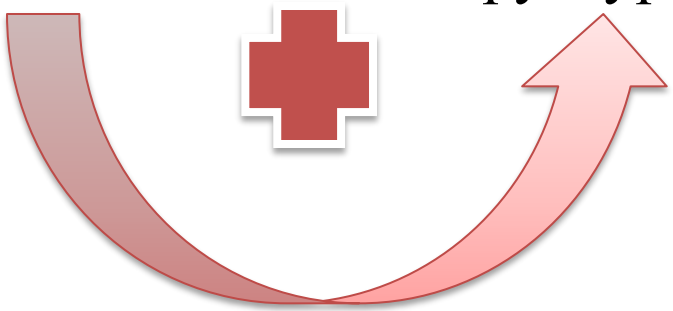
Классификация боли

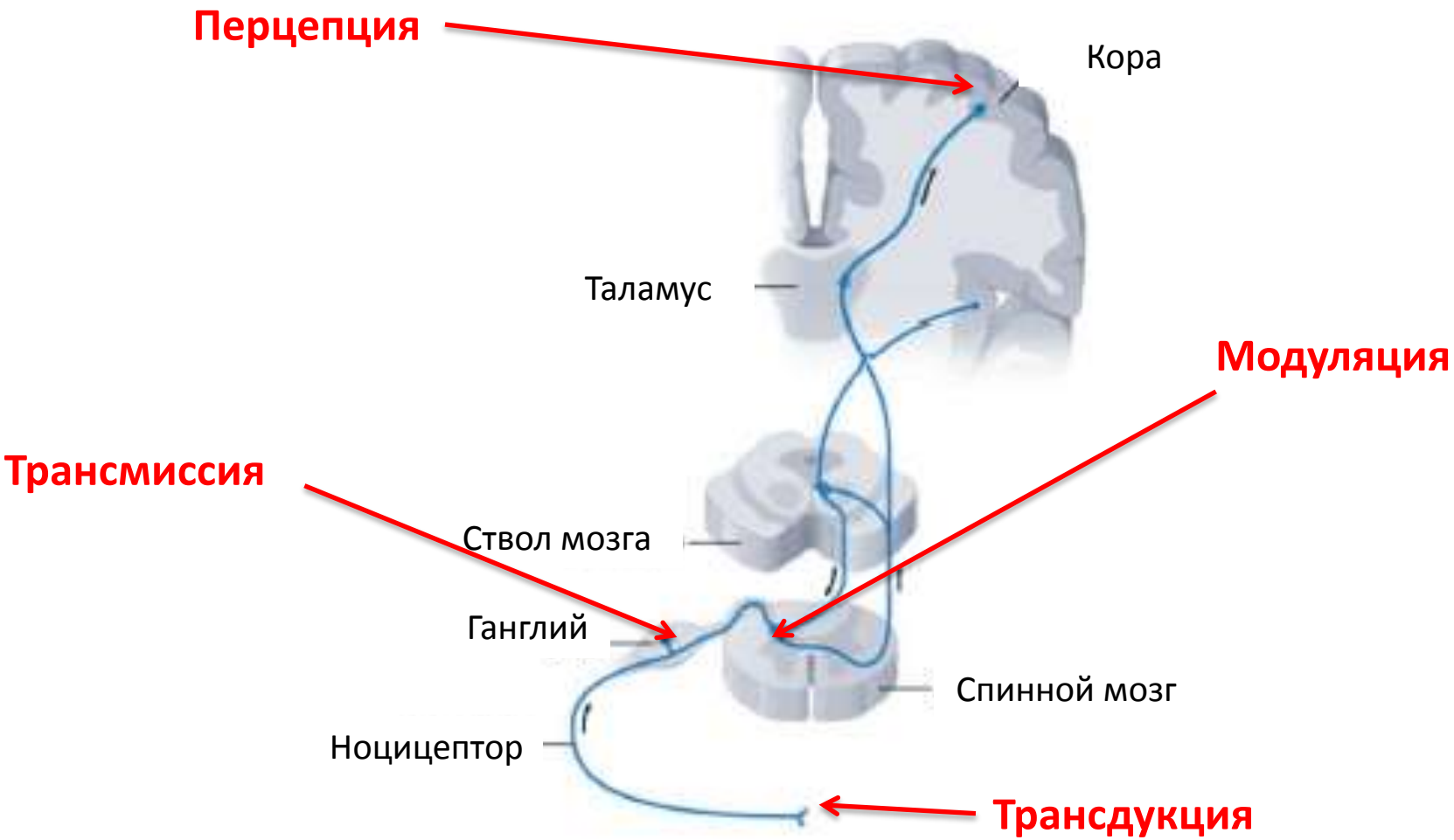
Механизмы острой и хронической ноцицептивной боли

- Ноцицепция
- Периферическая сенситизация
- Центральная сенситизация

Механизмы острой и хронической нейропатической болиболи

- Эктопическое возбуждение
- Угнетение ингибирующих влияний
- Структурная реорганизация




Перцепция
Кора
Таламус
Модуляция
Трансмиссия
Ствол мозга
Ганглий
Спинной мозг
Ноцицептор
Трансдукция

Ноцицептивная невоспалительная боль



Невоспалительная стимул зависимая боль (вызывается высокоинтенсивным стимулами).

Пример: укол, ощущение тепла, стенокардия, боль в мышцах при ОАСНК

Воспалительная боль

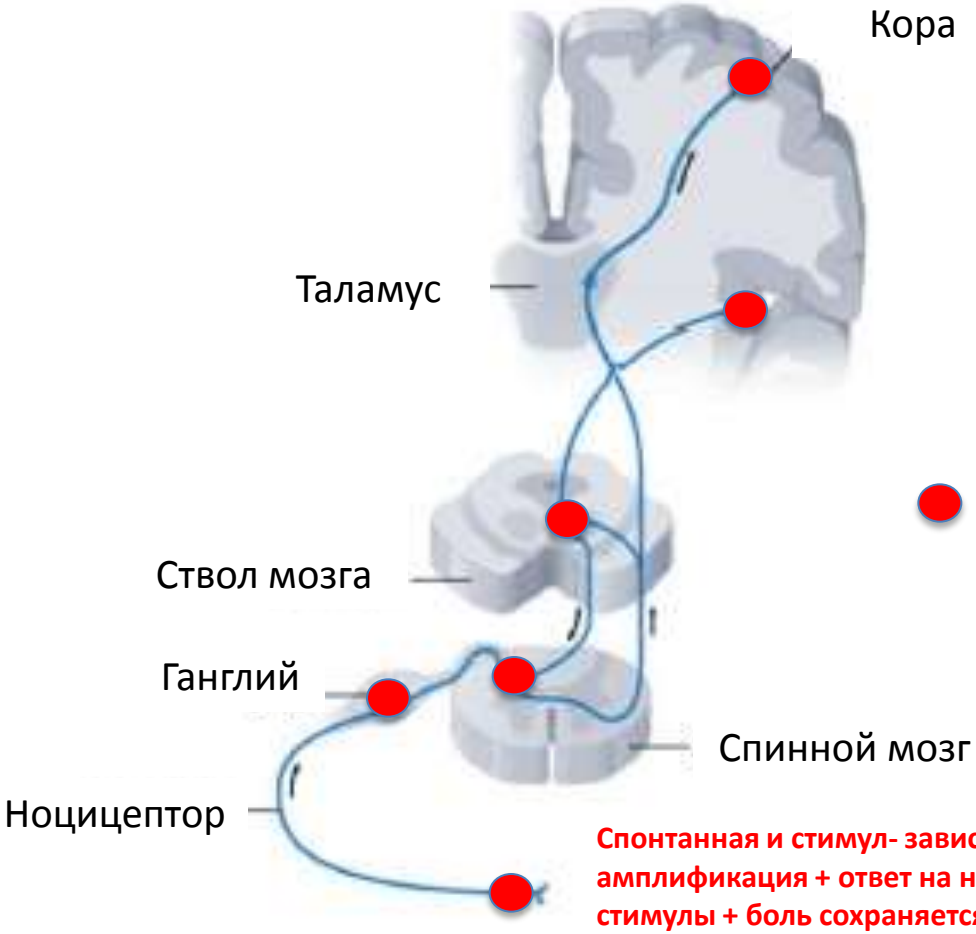


Периферическая и центральная сенсорная амплификация (расширение ответа) – приводит к сенситизации

Воспалительная и стимул- зависимая боль: сенсорная амплификация + ответ на низко и высоко-интенсивные стимулы. Пример: воспаление сустава,операционная травма

Дисфункциональная боль

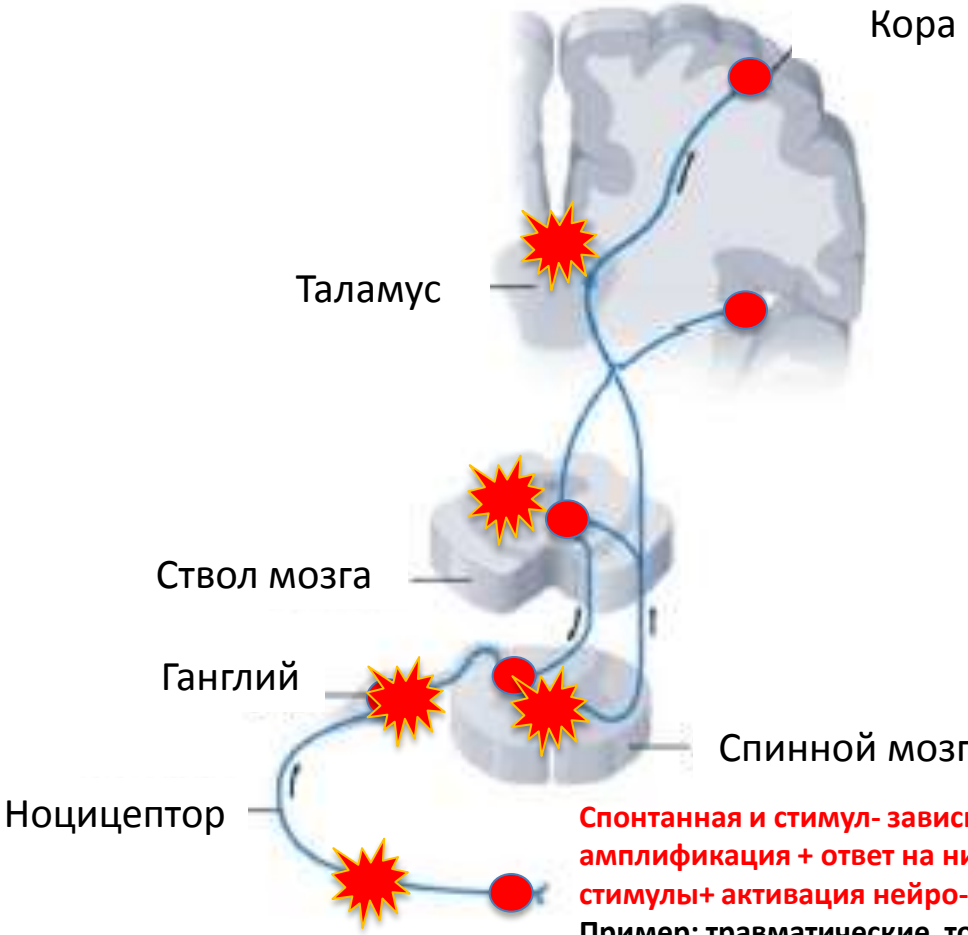
(нет структурных повреждение нервной системы и воспаления)



Периферическая и центральная сенсорная амплификация (расширение ответа) – приводит к сенситизации

Спонтанная и стимул- зависимая боль: сенсорная амплификация + ответ на низко и высоко-интенсивные стимулы + боль сохраняется в отсутствии явных стимулов. Пример: фибромиалгия, эритермалгия.

Нейропатическая боль

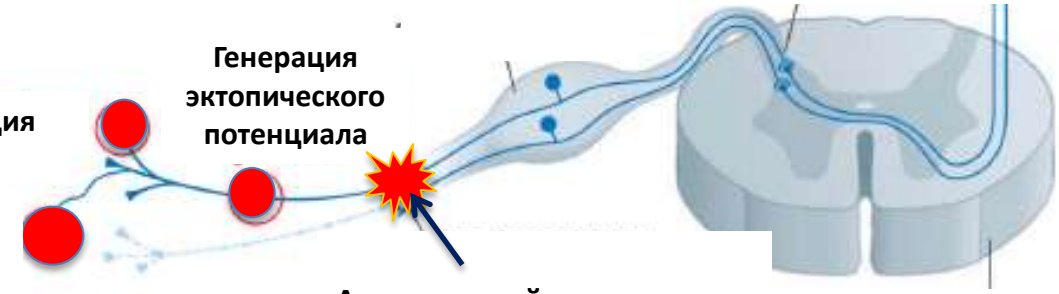


Спонтанная и стимул- зависимая боль: сенсорная амплификация + ответ на низко и высоко-интенсивные стимулы+ активация нейро-иммунного воспаления.

Пример: травматические, токсические, воспалительные, метаболические нейропатии.

Механизмы нейропатической боли и локализация

Интактный первичный сенсорный нейрон



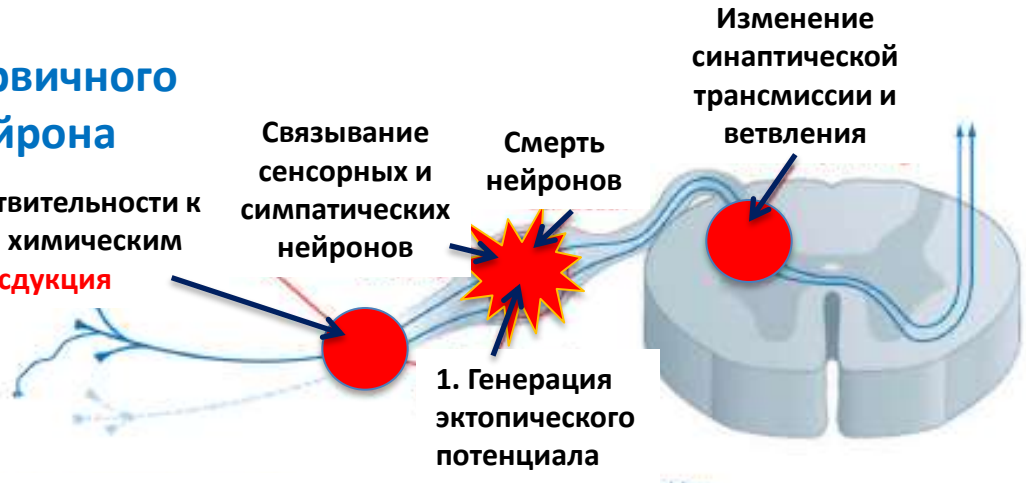
Периферическая амплификация связанная с изменением экспрессии и рецепторов и ионных каналов

Активация нейро-иммунного воспалительного комплекса – микроглия и шванновские клетки

Механизмы нейропатической боли и локализация

Повреждение первичного сенсорного нейрона

Увеличение аксональной чувствительности к механическим, термальным и химическим стимулам – эктопическая трансдукция



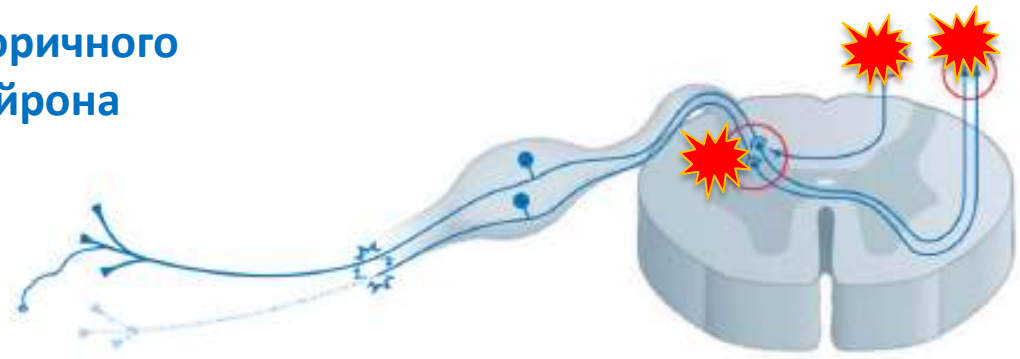
Периферическая и центральная амплификация связанная с ростом новых аксонов и высокой мембранной возбудимостью

2. Потеря периферических нейротрофических факторов

3. Активация нейро-иммунного воспалительного комплекса – микроглия и шванновские клетки

Механизмы нейропатической боли и локализация

Повреждение вторичного сенсорного нейрона



Центральная амплификация связанная с гомо и гетеро-синаптическим взаимодействием, дизингибированием, измененными синаптическими связями

Активация нейро-иммунного воспалительного комплекса – микроглия и шванновские клетки

Распознавание нейропатической боли

Международные критерии вероятности диагноза нейропатической боли (R.D. Treede (2008) базируются на 4 критериях:

1 — локализация боли в нейроанатомической зоне

2 — история поражения или заболевания периферической или центральной соматосенсорной нервной системы

3 — выявление в нейроанатомической зоне позитивных и негативных сенсорных симптомов

4 — объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы

Упрощенное распознавание

Опросник DN 4



DN4

Новый опросник для диагностики нейропатической боли

Пожалуйста, заполните этот опросник, отметив галочкой один ответ для каждого пункта в приведенных ниже вопросах.

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. Покалыванием, 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:

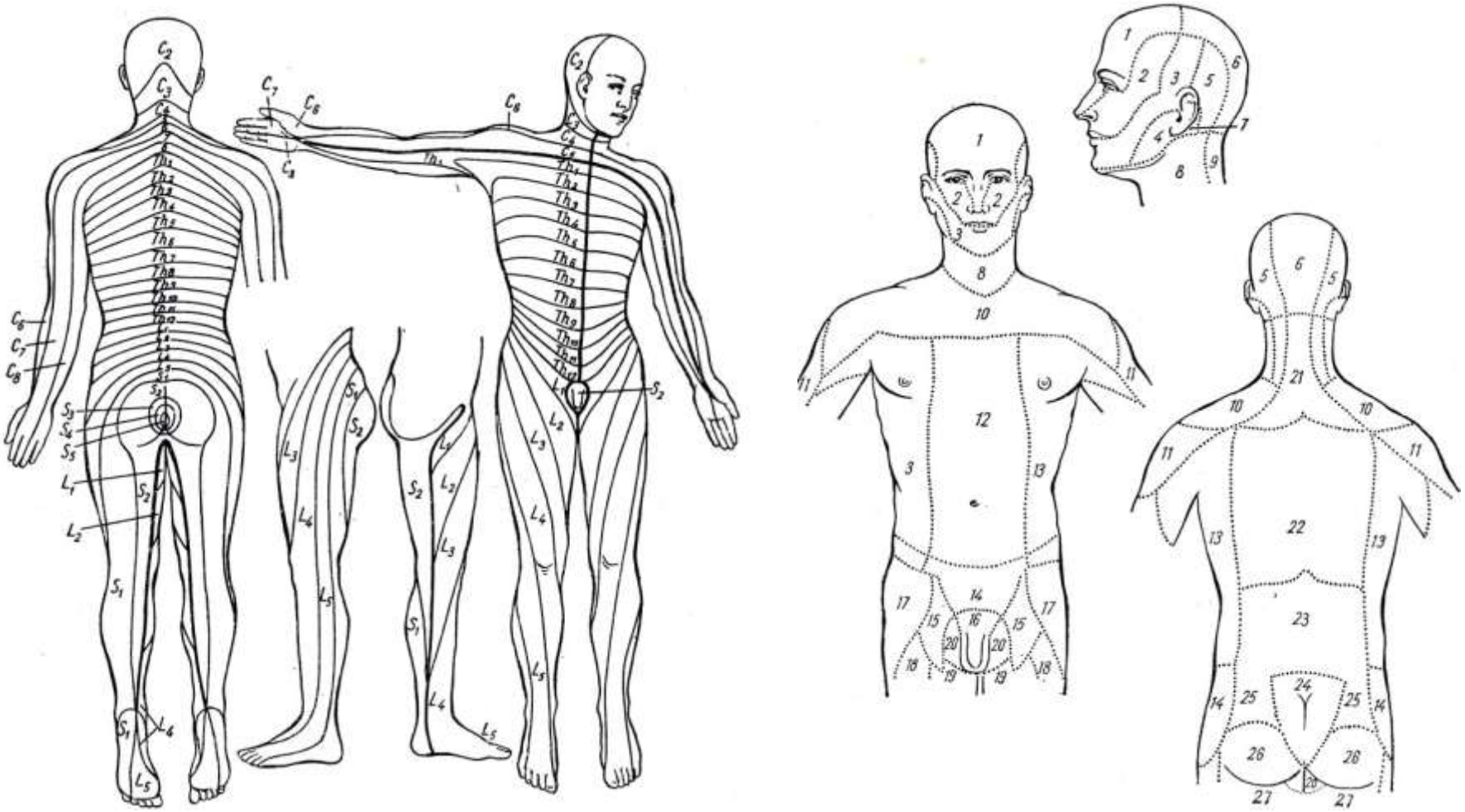
	Да	Нет
8. Пониженная чувствительность к прикосновению	☐	☐
9. Пониженная чувствительность к покалыванию	☐	☐

Часть 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

	Да	Нет
10. Проведя в этой области кисточкой	☐	☐

При ответе «да» на четыре и более вопросов диагноз «нейропатическая боль» вероятен в 86% случаев.

Распознавание нейропатической боли



Распознавание нейропатической боли

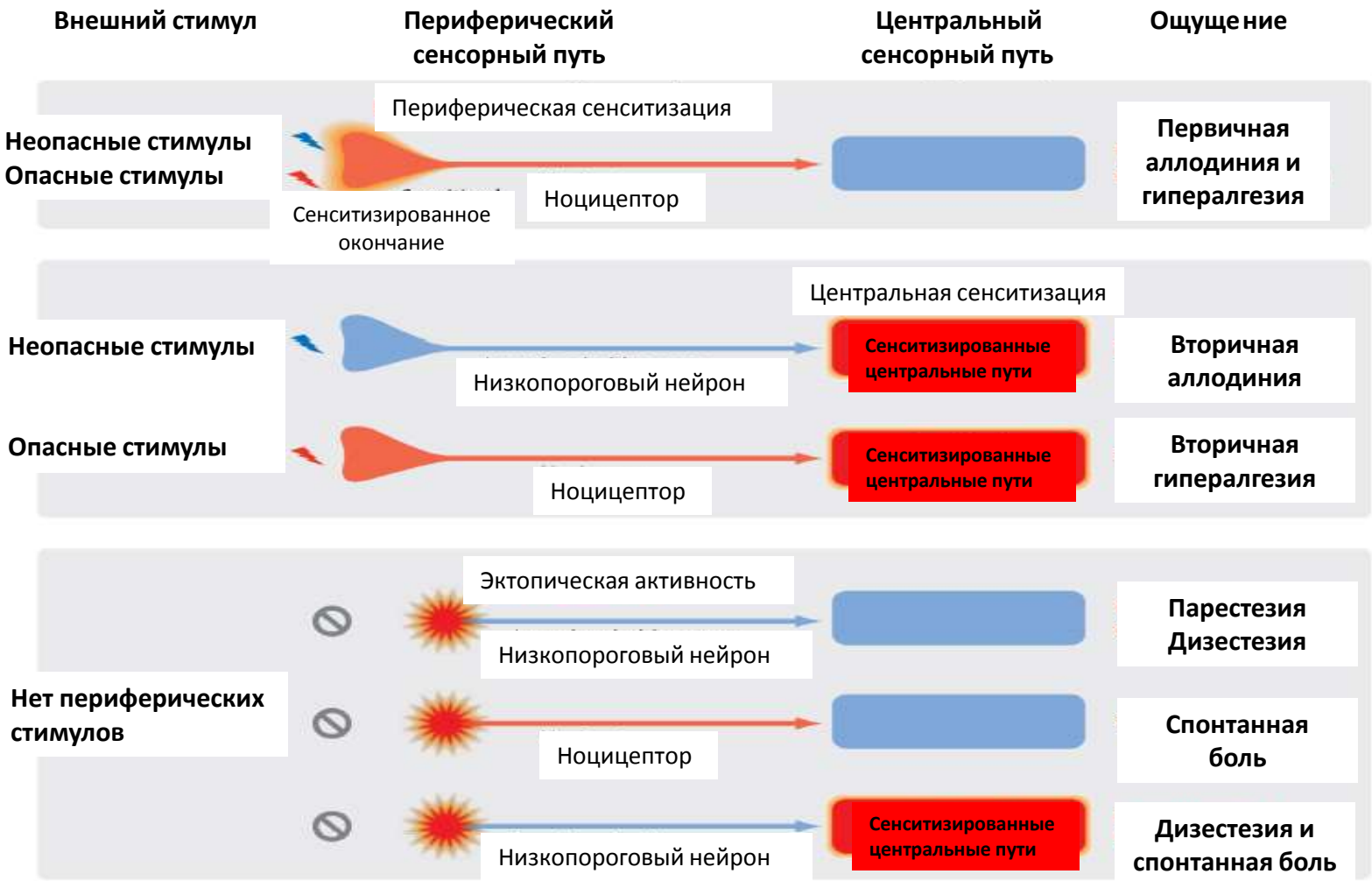
Выявление в нейроанатомической зоне позитивных и негативных сенсорных симптомов

Позитивные симптомы («раздражения»)	Негативные симптомы («выпадения»)
Спонтанная боль	Гипестезия
Дизестезия	Анестезия
Парестезия	Гипоалгезия
Аллодиния	Аналгезия
Гипералгезия	

Гипералгезия	•усиление боли на болевые стимулы, первичная и вторичная
Аллодиния	• (разделение гипералгезии и аллодинии условное) боль от неболевых стимулов, первичная и вторичная
Гипоалгезия	• ограничение боли на болевые стимулы
Дизестезия	•аномальное ощущение на нормальные стимулы, ощущение щекотания, покалывания, «бегания мурашек», тактильное ощущение, которые сопровождаются ощущением боли и всегда не приятны
Парестезия	• ощущение щекотания, покалывания, «бегания мурашек», тактильные ощущение, *которые не сопровождаются болью*

Распознавание нейропатической боли

Как связаны между собой стимул и ответ на него



Распознавание нейропатической боли

Таблица 1. Клиническая оценка позитивных симптомов при нейропатической боли

Позитивные симптомы и признаки		Методы оценки
Спонтанные симптомы	Парестезия	Анамнез, опрос (баллы от 0 до 10)
	Дизестезия	Анамнез, опрос (баллы от 0 до 10)
	Пароксизмальная боль	Анамнез, опрос (баллы от 0 до 10)
	Поверхностная жгучая боль	Анамнез, опрос (баллы от 0 до 10)
	Глубокая боль	Анамнез, опрос (баллы от 0 до 10)
Вызванные симптомы	Статическая гипералгезия	Легкое механическое надавливание
	Гипералгезия при прикосновении	Прикосновение кисточкой
	Гипералгезия на укол иглой	Укол иглой
	Повторяющаяся гипералгезия на укол иглой	Уколы иглой с интервалом в 2 с, наносимые непрерывно в течение 30 с
	Ощущение боли, сохраняющееся после стимула	Измерение длительности ощущения боли после прекращения стимула
	Холодовая гипералгезия	Прикосновение холодного металлического терморолика
	Тепловая гипералгезия	Прикосновение теплого терморолика
	Химическая гипералгезия	Капсаицин местно
	Симпатически поддерживаемая боль	В настоящий момент отсутствуют

Таблица 2. Клиническая оценка негативных симптомов при нейропатической боли

Негативные симптомы и признаки	Методы оценки
Пониженная чувствительность к прикосновению	Прикосновение кусочком ваты
Пониженная чувствительность к уколу	Единичный укол иглой
Пониженная чувствительность к температурным стимулам	Тепловая/холодовая проба (45 и 20 градусов соответственно)
Снижение вибрационной чувствительности	Исследование с помощью камертона

Распознавание нейропатической боли

«как удар электрического тока»

«стреляющие»

«пронзающие»



«жгучие»

«жжение»

«покалывающие»

«иголки»

«онемение»

«ползанье мурашек»

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

Распознавание нейропатической боли

Опросник DN4

10 вопросов :

- 7 - по жалобам
- 3 - по осмотру

Ответ: «Да» «Нет»

Распознавание нейропатической боли

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	❑	❑

Распознавание нейропатической боли

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	❑	❑
Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:		
10. проведя в этой области кисточкой	❑	❑

Распознавание нейропатической боли

- **Если у пациента имеются в наличии все 4 вышеуказанных критерия, то диагноз нейропатической боли считается достоверным**

- **Диагноз нейропатической боли высоко вероятен, когда имеются критерии 1 и 2 плюс один из двух оставшихся, т.е. 3 или 4**

- **Нейропатическая боль расценивается как возможная в том случае, если подтверждаются только критерии 1 и 2**

10 вопросов :

- 7 - по жалобам
- 3 - по осмотру

Ответ: «Да» «Нет»

Если больше 4 ответов «ДА»

-

это нейропатическая боль

Происхождение острой и хронической нейропатической боли.

Токсичность	Химиотерапии, облучения, свинцовое и ртутное отравления, статинами и изониазидом
Травма	Фантомная боль, боль после мастэктомии, торакотомии и после операционная
Компрессия	Сдавление нервов, компрессия опухолью,
Ишемия	Васкулит, диабет, болезнь Бергера
Инфекция	Постгерпетическая невралгия, ВИЧ нейропатия, герпес зостер ассоциированная лепра
Врожденная аномалия	Болезни накопления, болезнь Фабри, амилоидоз
Аутоиммунные заболевания	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная моторная полинейропатия, васкулитная нейропатия, паранеопластические синдромы (Итон Ламбер), множественный склероз
Метаболические нарушения	Диабетическая нейропатия, уремическая, алкогольная токсичность, бери-бери

Происхождение острых болевых синдромов при раке

Боль связанная с процедурами и осложнениями	Биопсия костного мозга, люмбальная пункция, пункционные биопсии, забор артериальной крови Парацентез, билиарное стентирование, нефростомия Патологические переломы Обструкции и перфорации
Боль связанная с химиотерапией	Мукозит ротовой полости Острая полинейропатия Костная боль после транс-ретиноевой кислоты Головная боль после интратекальной химиотерапии Флуоропиримидин индуцированная ангина Вазоспазм на оксиплатину Стероид индуцированная промежностная жгучая боль Болевой синдром стопа-кисть Локорегионарная химитерапевтическая боль Костная боль после колоние-стимулирующих факторов Интерферон ассоциированная миалгия Опиатная гипералгезия связанная с болью в месте инъекции
Боль связанная с облучением	Мукозит, плечевая плексопатия, радиационный энтерит, острая миелопатия

Происхождение хронических болевых синдромов при раке

Соматическая боль связанная с опухолью	Костная боль связанная с метастазами, онкогенная гипофосфатемическая остеомаляция, опухоль связанная мягкотканная боль, паранеопластические синдромы (гипертрофическая остеоартропатия, феномен Рейно, мышечные спазмы)
Висцеральная опухолевая боль	Перитонеальный карциноматоз, хроническая кишечная обструкция, злокачественная перинеальная боль, обструкция мочеточника,
Неврологические синдромы	Лептоменинеальные метастазы, тригеминальняа невралгия, глоссофарингеальная невралгия, люмюсакральная радикулопатия, цервикальная радикулопатия, плечевая плексопатия, периферическая мононейропатия, паранеопластическая автономная нейропатическая боль
Боль связанная с химиотерапией	Периферическая нейропатия, синдром Рейно, боли связанные с глюкокортикоидами, компрессионные переломы от остеопороза
Боль связанная с операцией	Пост-мастэктомическая, пост-торакотомическая, фантомная боль, лимфоотек,
Боль связанная с облучением	Брахиальная плексопатия с поздним началом, хроническая миелопатия, радиационный энтерит, остеорадионекроз, лимфоотек,

Нейропатическая боль связанная с химиотерапией

Препарат	Характер синдрома	Начало , длительность, выздоровление
Цисплатина	Хронический	1-6 мес
Карбоплатина	Хронический	80% выздоравливают через 1 год
Оксиплатина	Острый и Хронический	80% выздоравливают через 1 год
Таксаны	Хронический , редко острый	Начинается спустя недели, 19% выздоравливают полностью, 25% не выздоравливают, после паклитаксела болевой синдром длится 4-5 дней
Винкристин	Подострый	Начало после 3 мес.
Винбластин	Подострый	Выздоровление через 3 мес после отмены
Талидомид	Дозо-зависимый	Выздоровление возможно через 2 года

Патофизиология острой и хронической нейропатической раковой боли

Локальные причины

- Прямое опухолевое давление извне
- Опухолевая инфильтрация\инвазия
- Острая тканевая гипоксия после облучения
- Периневральный фиброз вследствии хронической тканевой гипоксии
- Хирургическое повреждение афферентных волокон

Глобальные причины

- Аксональное воспаление в сенсорных волокнах , ганглиях заднего рога спинного мозга после химиотерапии (цисплатина)
- Формирование нейроиммуной воспалительной оси (реактивация микроглии синтезирующей цитокины, активная миграция астроцитов в соседние зоны мозга)
- Аутоиммунное нейровоспаление при паранеопластических синдромах
- Инфекционная нейропатия (реактивация varicella zoster)
- Нарушение метилирования ДНК

Оценка боли

Оценка боли 3-12 лет

The Oucher Photographic

Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) (4-12 лет)

С 8 лет

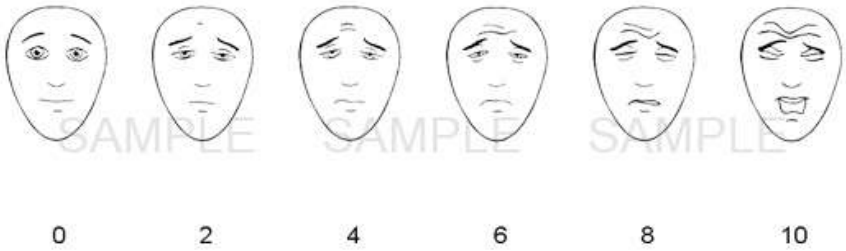
Визуально Аналоговая Шкала (ВАШ)

Визуально Рейтинговая Шкала (ВРШ)

Визуально Цифровая Шкала (ВЦШ)

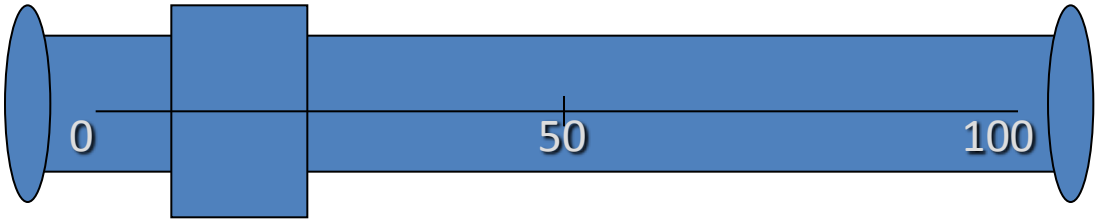
Оценка боли


OUCHER!
OUCHER!
OUCHER!
OUCHER!
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


SAMPLE
SAMPLE
SAMPLE
0
2
4
6
8
10

Оценка боли

ВИЗУАЛЬНО-РЕЙТИНГОВАЯ ШКАЛА



20	
19	
18	EXTREMELY INTENSE
17	VERY INTENSE
16	INTENSE
15	STRONG
14	
13	SLIGHTLY INTENSE
12	BARELY STRONG
11	MODERATE
10	
9	
8	MILD
7	
6	VERY MILD
5	WEAK
4	VERY WEAK
3	
2	
1	FAINT
0	NO PAIN SENSATION

Оценка боли

ВЕРБАЛЬНО-РЕЙТИНГОВАЯ ШКАЛА

нет боли	лёгкая	средняя	сильная	очень сильная

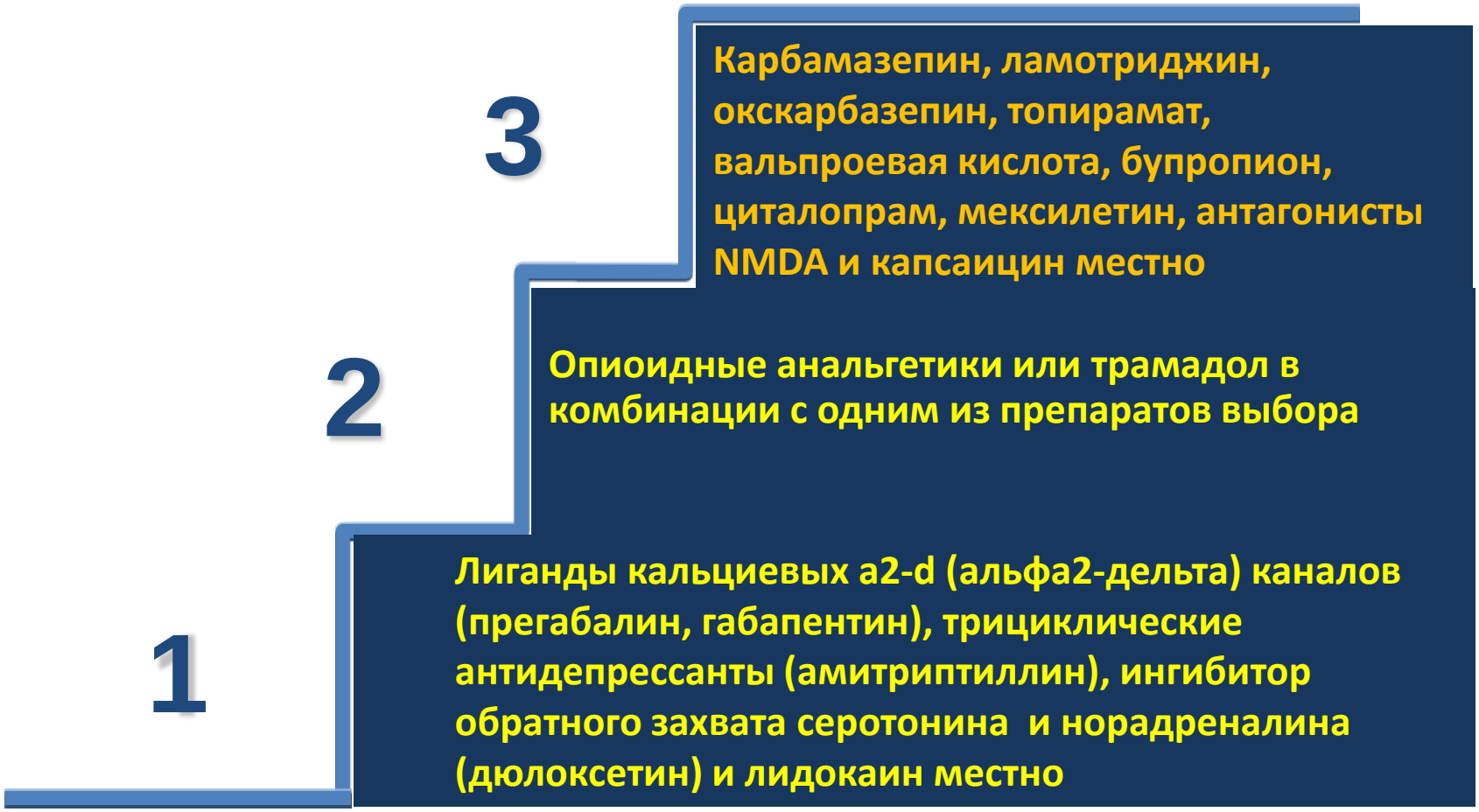
ВЕРБАЛЬНО-ЦИФРОВАЯ ШКАЛА

нет боли	лёгкая	средняя	сильная	очень сильная
0	0-3	4-6	7-9	10

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ терапии раковой боли

- «через рот», неинвазивная форма ЛС
- «по часам»
- «по восходящей»
- «индивидуально»
- « с вниманием к деталям»

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) для терапии нейропатической боли рекомендует



Прегабалин

- **Группа: противосудорожные препараты**
- **Входит в список ЖВЛС**
- **Фирменное наименование Лирика**

Препарат первой линии при нейропатической боли
Постепенное наращивание дозы до 600 мг/сут в 2 приема
Отсроченная оценка эффективности занимает до 3-7 дней

Механизмы:

- **Подавление эктопической активности**
- **Снижение центральной сенситизации**
- **Нарушение высвобождения субстанции Р**
- **Анксиолизис и седация**

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

Терапия боли у опиоид-наивных пациентов (все ступени боли)*

Основа терапии онкологической боли - опиоиды

- Оцените побочные эффекты и назначьте соотв. терапию
- Определите необходимые ко-анальгетики, соответственно типу боли
- Окажите психологическую поддержку
- Информируйте больного и родственников о методах терапии боли
- Используйте нефармакологические методы воздействия на боль

- Антидепрессанты и антиконвульсанты являются препаратами первой линии в терапии онкологической нейропатической боли

1. Pregabalin – стартовая доза 50 мг, три раза в день, увеличивается до 100 мг, три раза в день †
2. Медленное титрование для пожилых и ослабленных больных
3. Регулирование дозы требуется для пациентов с почечной недостаточностью
4. Pregabalin более эффективно всасывается через трактат GI, чем gabapentin
5. Может увеличиться далее до максимальной дозы 600 мг в разделенных дозах на два или три приема в день

(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 анальгетик для терапии онкологической нейропатической боли[1,2]**

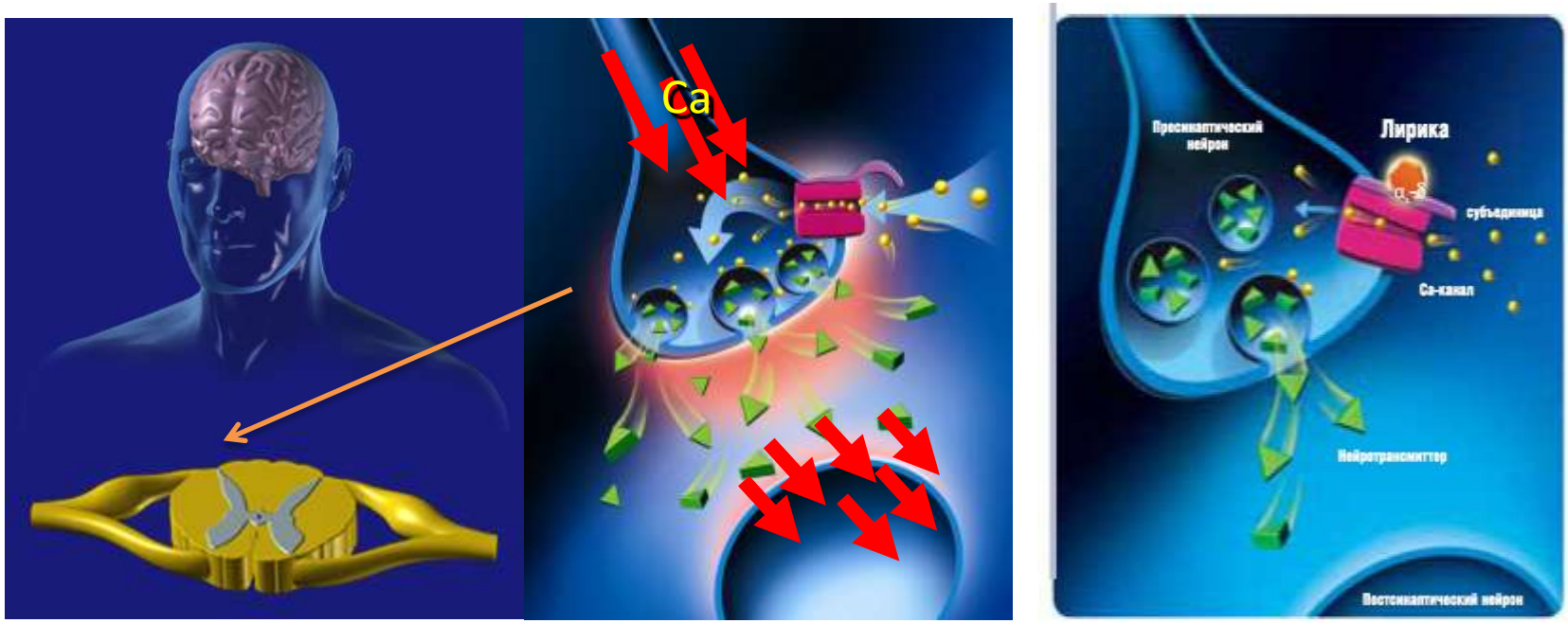
NCCN, National Comprehensive Cancer Network®; ESMO, European Society for Medical Oncology.

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.

Механизм действия прегабалина (Лирики)

Основная причина развития нейропатической боли –
повышенная возбудимость нейронов и массивный выброс болевых медиаторов
Прегабалин модулирует активность нейронов, снижая выброс болевых медиаторов

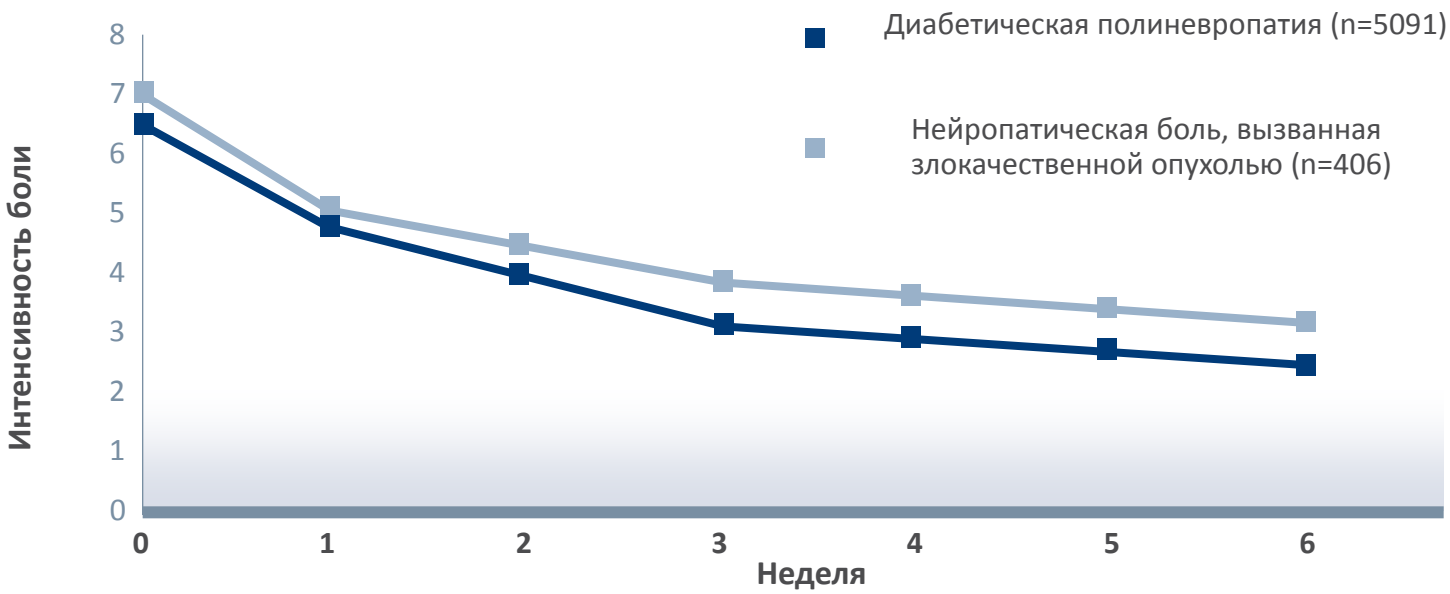


Лирика (Прегабалин)

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

Прегабалин в терапии нейропатической боли при злокачественных новообразованиях

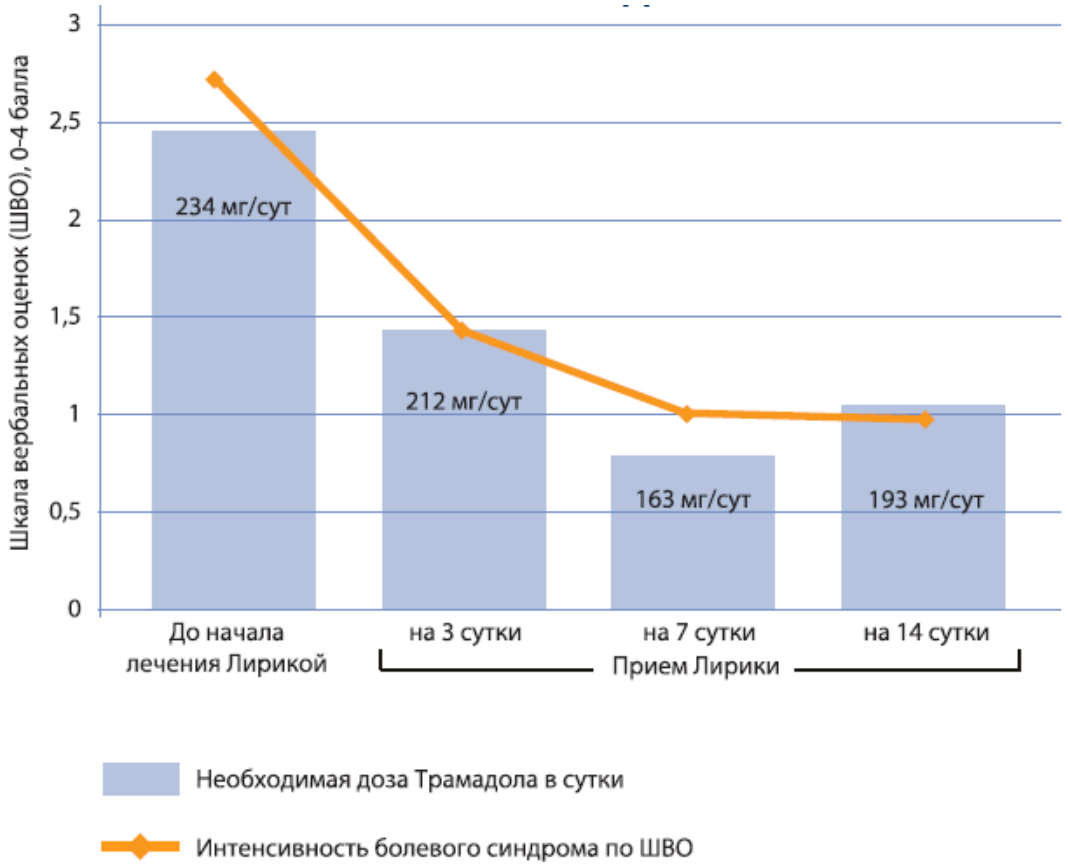


- ✓Прегабалин достоверно уменьшает интенсивность нейропатической боли при злокачественных новообразованиях в той же степени как и при диабетической полиневропатии[1]
- ✓ESMO* рекомендует применение прегабалина для лечения пациентов с нейропатической болью при злокачественных новообразованиях[2]

* ESMO. Европейское общество медицинской [терапевтической] онкологии

Эффективность прегабалина при различных типах нейропатической боли в онкологии

Распределение оценок интенсивности снижения ХБС на этапах исследования[1]

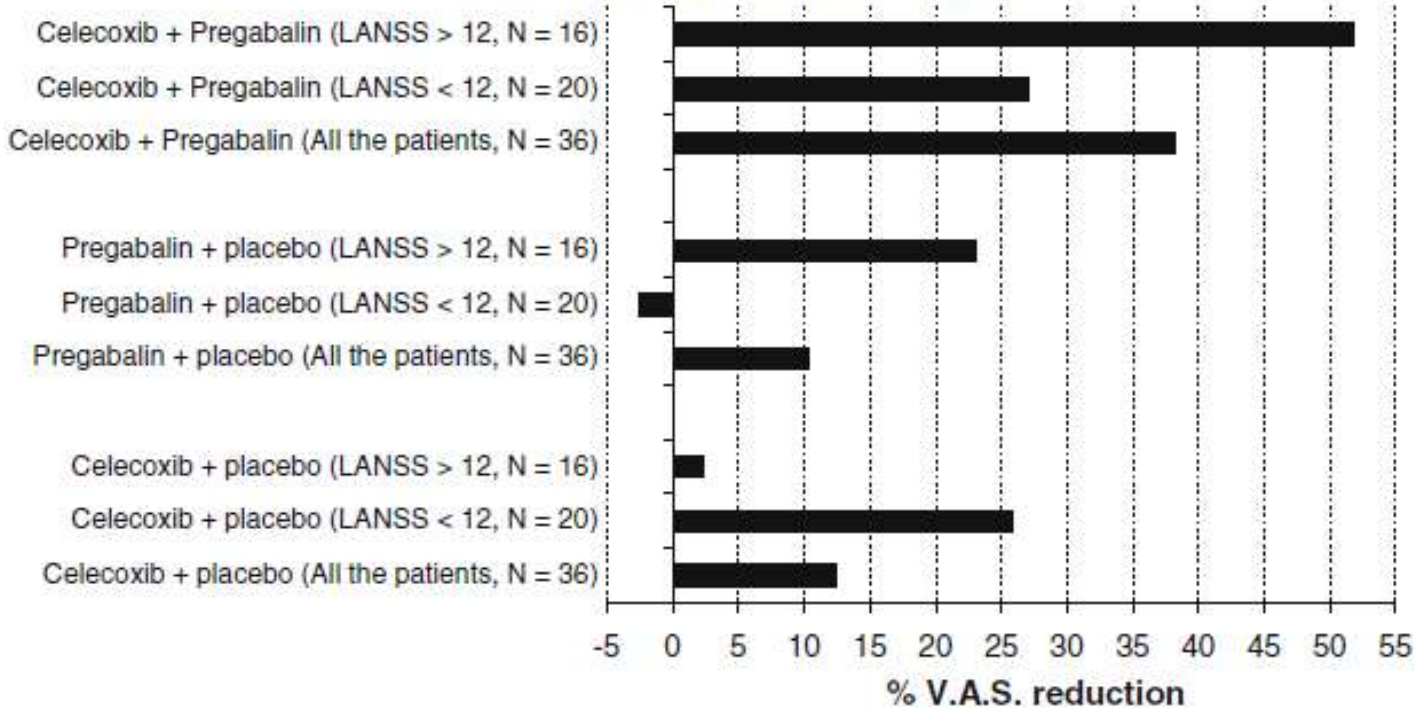


- Лирика эффективно купирует нейропатическую боль у онкологических пациентов
- Лирика позволяет снизить дозу других анальгетиков

Прегабалин и Целекоксиб

Комбинация целекоксиба и прегабалина более эффективна, чем монотерапия при хронической боли спины

Снижение значений ВАШ после лечения



Целекоксиб
(высокоселективный ингибитор ЦОГ-2)

Широко применяется в онкологии с противовоспалительной целью, что обусловлено меньшей вероятностью побочных эффектов

Эффективные дозы от 200 до 600 мг в сутки

Комбинация целекоксиба и доцетаксела снижает гематотоксичность у пациентов с метастатическим раком простаты.

Целекоксиб снижает инциденты диареи при режиме FOLFIRI и применении капецитабина. Так же снижает инциденты вызванного капецитабином синдрома «рук-ног».

Целекоксиб
(высокоселективный ингибитор ЦОГ-2)

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с геморрагическим синдромом

Побочное явление	Плацебо (n=1864)	Целекоксиб 200-400 мг/сут.	НПВП (n=2098)
Любое кровотечение	1,6	1,7	3,8*
Анемия	0,4	0,5	1,6*
Экхимозы	0,3	0,3	1,0**

* p<0,001 по сравнению с Целекоксибом
** p=0,015 по сравнению с Целекоксибом

Целекоксиб
(высокоселективный ингибитор ЦОГ-2)

Частота образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки - 12-я недель



Отсутствие увеличение риска со стороны дыхательной системы на фоне применения Целекоксиба

Тип побочных явлений	ПРИ АСТМЕ		БЕЗ АСТМЫ	
	Плацебо (n=144)	Целебрекс 200-400 мг/сут. (n=273)	Плацебо (n=1720)	Целебрекс 200-400 мг/сут. (n=3239)
Любое респираторное явление	28%	28%	13,8	17,3
Бронхоспазм (%)	4,9	2,6	0,2	<0,1
Обострение бронхоспазма (%)	1,4	1,5	0	<0,1
Кашель (%)	1,4	2,2	1,2	1,8
Одышка (%)	1,4	0	0,5	0,7
Ринит (%)	2,8	2,0	1,2	2,0
Синусит (%)	9,0	8,8	3,9	4,5

Габапентин

(Нейронтин, Тебантин, Гапентек, Габагамма, Конвалис)

- **Механизм действия: связывание с альфа-2-дельта субъединицей потенциал-зависимых Ca^{++}- каналов, предотвращение входа Ca^{++} в клетку через эти каналы, сдерживание секреции возбуждающих аминокислот (глутамата и др.), а затем субстанции Р и пр.**

Механизмы:

- **Подавление эктопической активности**
- **Снижение центральной сенситизации**
- **Нарушение высвобождения субстанции Р**
- **Анксиолизис и седация**

Габапентин

- Препарат первой линии при нейропатической боли
- Доза: 300 мг в первые 3 сут, 600 мг в следующие 3 сут, в дальнейшем – 900 мг
- Максимальная доза – 3600 мг/сут
- Снижение дозы при ХПН
- Оценка эффективности: предварительная – через 10 сут, окончательная – через 4-6 нед

Прегабалин vs Габапентин

Показатель	Прегабалин (Лирика)	Габапентин (Нейронтин, Тебантин)
Фармакокинетика	Линейная	Нелинейная
Абсорбция	C max 1 час. Биодоступность > 90%	C max 3 часа. Биодоступность снижается при увеличении дозы (900 мг –60%; 3600 мг –33%)
Частота приема в сутки	2 раза	3 раза
Механизм действия	Сродство к α2-δ субъединице в 6 раз сильнее, чем у Габапентина	Сродство к α2-δ субъединице в 6 раз слабее, чем у Прегабалина

Анальгетические эффекты антидепрессантов не зависят от наличия депрессии, анальгезию обеспечивают меньшие дозы, чем те которые применяются для лечения депрессии

Амитриптиллин

Трициклический антидепрессант
Активирует противоболевую систему
М-холинолитик (нежелательные эффекты)
Снижает активность глутаматного транспортера
Блокирует натриевые каналы заднего рога спинного мозга

Эффективен при поражении периферических нервов
Эффективно снижает ректальную боль
Применяется при циклической рвоте
Предпочтителен при головных болях
Оказывают лучший эффект при боли сопровождающей воспаление
Доза начинается от 5 мг в сутки и постепенно вырастает до 50 мг

Дюлоксетин (Симбалта)

Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина

Не способен проникать в высшие болевые центры, поэтому не влияет на эмоциональный компонент боли, при центральной нейропатической боли не показан

Способствует быстрому накоплению серотонина и норадреналина в задних рогах спинного мозга

Оказывает преимущественно антиноцицептивный эффект, который усиливается при комбинации с целекоксибом

Более эффективен при периферической нейропатической боли

Доза не более 120 мг в сутки

Терапия 1 уровня

Прегабалин 75 мг 2 раза день + Амитриптиллин 5 мг (или Дюлоксетин 30 мг 2 раза в день) в сутки, на оценку эффекта 1-3 дня



Прегабалин 150 мг 2 раза день + Амитриптиллин 15 мг в сутки (или Дюлоксетин 30 мг 4 раза в день), на оценку эффекта 1-3 дня

Характеристика анальгетического потенциала опиоидов

Аналгезия	Препарат	Потенциал
Очень сильная	Суфентанил	1000
	*Фентанил	100-300
	Бупренорфин	30-50
Сильная	*Буторфанол	8-11
	Гидроморфон	4-7,5
	*М о р ф и н	1,0
	Оксикодон	0,5- 1,0
	*Налбуфин	0,5 – 0,8
Слабая	Кодеин	0,2
	Меперидин	0,1
	*Тримеперидин	0,3
Очень слабая	*Трамадол	0,05- 0,1 (0,2)

Терапия 2 уровня

Прегабалин 150 мг 2 раза день + Амитриптиллин 15 мг в сутки (или Дюлоксетин 30 мг 4 раза в день) + трамадол 100 мг 3 раза в день, на оценку эффекта 1-3 дня



Прегабалин 150 мг 2 раза день + Амитриптиллин 15 мг в (или Дюлоксетин 30 мг 4 раза в день) + МСТ 30 мг 3 раза в день или ТТС Фентанил 50-75 мкг\час , на оценку эффекта 1-3 дня

Терапия 2 уровня

Можно усилить эффект прегабалина прибавив к терапии целекоксиб 200 мг 3 раза в день

Нейровоспаление



Нейровоспаление
Налоксон

- **Ингибитор нейровоспаления и нейродегенерации путем инактивации микроглиальной провоспалительной активности**
- **Уменьшает выделение ФНО, ИЛ-1, оксида азота в кортикальных слоях, среднем мозге в микромолярных концентрациях**
- **Нейропротективный эффект не зависит от опиатных мест связывания налоксона**
- **Ключевой механизм снижение синтеза супероксида микроглией через ингибирование NOX 2**

Доза 0.1-0.4 мг в виде продленной инфузии в разведении NaCl 0.9% - 200 мл в течении 1 часа

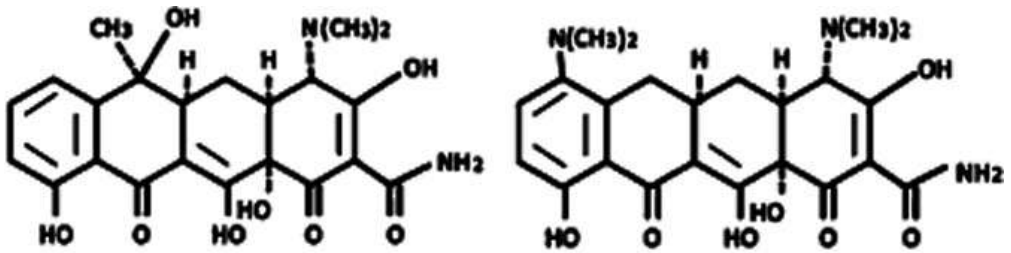
Эффективнее в комплексе с НПВС центрального действия (кеторолак, анальгин, парацетамол, кетопрофен)

Нейровоспаление
Миноциклин

Антибиотик группы тетрациклина, вторая генерация, традиционно применяются при риккетсиоза, микоплазменной и хламидийной инфекциях.

Недавно были описаны новые свойства тетрациклиновой группы – противовоспалительное, антиапоптозное, противометастатическое, нейропротективное

Миноциклин легко пересекает ГЭБ и накапливается в СМЖ



Tetracycline Minocycline

Нейровоспаление
Миноциклин

Применяют при

- **Рассеянно склерозе,**
- **Боковом амиоттрофичеком склерозе**
- **Болезни Паркинсона**
- **Сердечной ишемии**
- **ВИЧ**
- **Нейропатической боли**
- **Буллезном дерматозе**
- **Саркоидозе**
- **Pyoderma gangrenosum**

Нейровоспаление
Миноциклин

Механизм действия

Клеточный

- Ингибитор микроглии
- Ингибитор активности нейтрофилов

Регуляторный

Ослабляет экспрессию мРНК и темпы синтеза ИЛ-6, ИЛ-1

Ферментный

- Ингибитор ЦОГ-2
- Ингибитор фосфолипазы А2
- Ингибитор металлопротеаз
- Ингибитор индуцированной нитрит оксид синтетазы

Нейровоспаление
Миноциклин

Доза 200 мг в сутки РО

Противовоспалительная эффективность увеличивается в комбинации с аторвастатином. При комбинации снижается способность к активации Т клеток и выделение ими провоспалительных цитокинов

В комбинации с целекоксибом снижает темпы роста костных метастазов через ингибирование металлопротеазы 9

Снижает ЖКТ осложнения после ХТ (меньше тяжести диареи, мукозита, гистологически кишечная слизистая оказывается более сохранной)


Особенные механизмы обуславливают особенный прогноз:
Ранее выявление и ранее лечение содействует адекватному обезболиванию репарации нервной системы
Нейропатическая боль это повреждение периферических нервов и чувствительных нейронов
Нейропатическая боль имеет особенные механизмы:
Эктопическая активность
Нейро-иммунное воспаление
Аномальне ветвление и новые синапсы
Особенные механизмы обуславливают особенные симптомы:
Гипералгезия
Аллодиния
Парестезии
Дизестезии
Гипоэстези
Анестезия
Особенные симптомы обуславливают особенность диагностики
Опросник DN4
Камертоны,
Иглы
Терморолики
Особенные механизмы обуславливают особенност лечения :
Антиконвульсанты
Антидепрессанты
Анестетики
НПВС
Опиаты

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Спасибо за внимание!