



Θεραπεία Περιφερικού Νευροπαθητικού Πόνου: Δερματικό Επίθεμα Λιδοκαΐνης 5%

Ιωάννα Σιαφάκα

Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
Θεραπείας Πόνου
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών





Χρόνιος Πόνος: Πολύπλοκο Βιο – Ψυχο – Κοινωνικό Φαινόμενο

Neuropathic pain affects as many as 26 million people worldwide

Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, et al. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain 2008;137:681–8

Νευροπαθητικός Πόνος: Προκλήσεις

- Δυσκολία στην αναγνώριση
- Συννοσηρότητες
- Έκπτωση της ποιότητας ζωής και της λειτουργικότητας
- Επίμονος πόνος
- Υποθεραπεία
- Οικονομικό φορτίο

Θεραπεία : Χρόνιου Πόνου

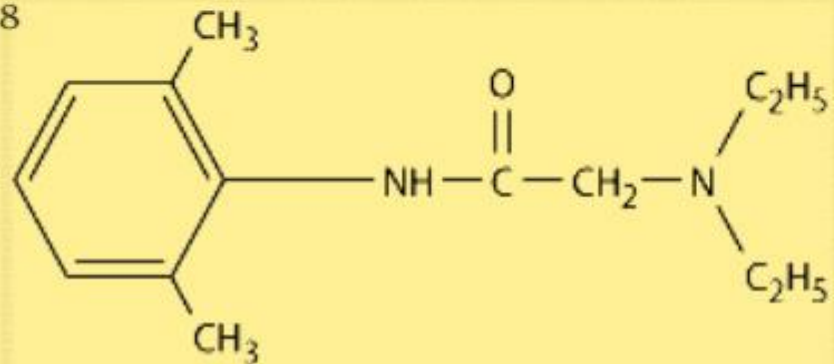


Lidocaine



Lidocaine, the first amino amide-type local anesthetic, was first synthesized under the name Xylocaine by Swedish chemist Nils Löfgren in 1943.

FDA Approved-November 1948



Λιδοκαΐνη –πολυδύναμο φάρμακο

- Αναισθητικό
- Αντιαρρυθμικό
- Αναλγητικό

περιεγχειρητικός, νευροπαθητικός πόνος

- Αντιμικροβιακές ιδιότητες
- Αντιφλεγμονώδεις
- Νευροπροστατευτικές
- Αντικαρκινικές

**Τοπικά Αναισθητικά δρώντας
στην ανοσοτροποποίηση και φλεγμονή
μπορεί να έχουν προστατευτική αντικαρκινική δράση**

➤ **Act through VGSC to inhibit metastasis**

(House CD 2010 , Brackenbury WJ. 2012)

➤ **Inhibit cell proliferation** (Lucchinetti E 2012)

➤ **Inhibit motor machinery of cancer cells** (Yoon JR, 2011)

➤ **Inhibit Src signaling and cancer cell migration**

(Piegeler T,2012)



New Patch Is Approved For the Pain Of Shingles

WASHINGTON, March 20 1999 The New YORK TIMES

- Ο Dr. Hind, φαρμακοποιός, ετών 83, προσπαθούσε να βοηθήσει τη σύζυγό του Diana, ετών 81, όταν παρουσίασε πολύ επώδυνη μεθερπητική νευραλγία το 1989.
- Μερικά από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα αποδείχθηκαν ανεπαρκή ή μη ανεκτά για αυτήν.
Οι εβδομαδιαίες ενέσεις λιδοκαΐνης ήταν επώδυνες, αλλά η ανακούφιση από τον πόνο κρατούσε περίπου 6 ώρες.
- Ο Δρ. Hind δημιούργησε ένα τοπικό διάλυμα λιδοκαΐνης, το άπλωσε στην επώδυνη περιοχή και το κάλυψε με μια πλαστική μεμβράνη. Παραδόξως, ο συνδυασμός ήταν επιτυχής και η ανακούφιση από τον πόνο κράτησε αρκετές ημέρες.
- Έτσι γεννήθηκε η ιδέα ενός έμπλαστρου λιδοκαΐνης για την αντιμετώπιση της επώδυνης μεθερπητικής νευραλγίας!
- Ο Δρ. Hind δημιούργησε ένα πρωτότυπο έμπλαστρο χορήγησης λιδοκαΐνης, το οποίο ολοκληρώθηκε σε συνεργασία με την Teikoku Seiyaku Co.





Δερματικό επίθεμα λιδοκαΐνης 5%

Αναπτύχθηκε για ασθενείς που υποφέρουν:
από εντοπισμένο
καυστικό, διαπεραστικό/διαξιφιστικό
Νευροπαθητικό πόνο προκαλούμενο από
μεθερπητική νευραλγία (MEN)
με μία σύνθεση που χορηγεί λιδοκαΐνη τοπικά
διατηρώντας τη συστηματική έκθεση στη λιδοκαΐνη σε
χαμηλά επίπεδα

FDA USA approved 1999 **LIDODERM** (Endo)
MHRA UK approved 2007 **VERSATIS** (Grünenthal)





Δερματικό Επίθεμα Λιδοκαΐνης 5%

Φαρμακολογία



Versatis

Τεχνολογία επιθέματος

- Ποιοτική σύνθεση: Μαλακό, αυτοκόλλητο έμπλαστρο υδρογέλης*
- Δραστική ουσία: **Λιδοκαΐνη**
- Μέγεθος: 10 cm x 14 cm
- Δόση ανά έμπλαστρο: 5% (700 mg → 50 mg ανά gr αυτοκόλλητης βάσης)
- Οδός χορήγησης: **Τοπική**



a = Μαλακό έμπλαστρο υδρογέλης διαποτισμένο με λιδοκαΐνη

b = Υδατική αυτοκόλλητη βάση

c = Προστατευτικό κάλυμμα PET



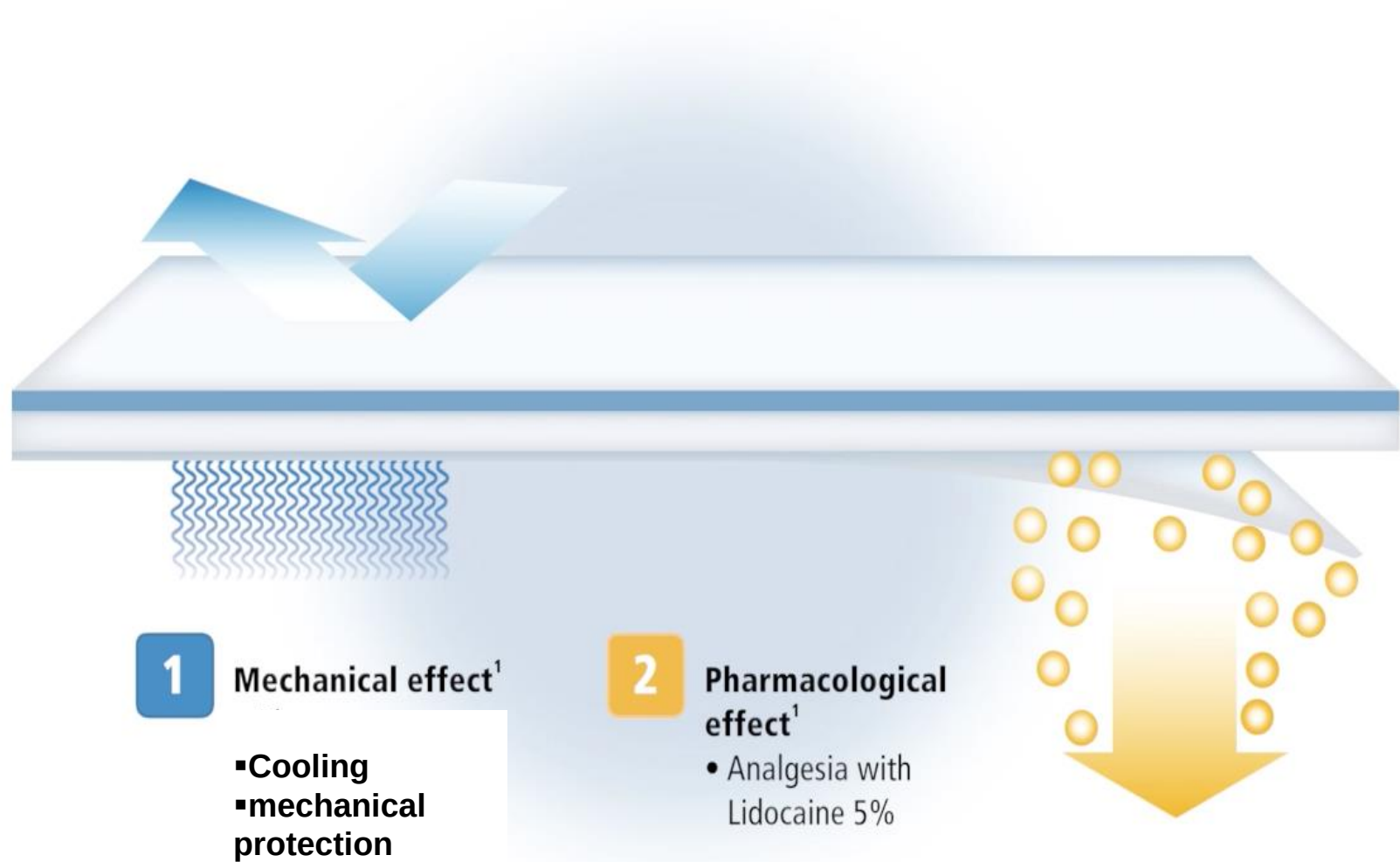
* εφαρμόζεται σε μη πλεγμένη ενίσχυση από τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο (PET) και καλυμμένο με προστατευτικό κάλυμμα από υμένιο τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου.





Versatis

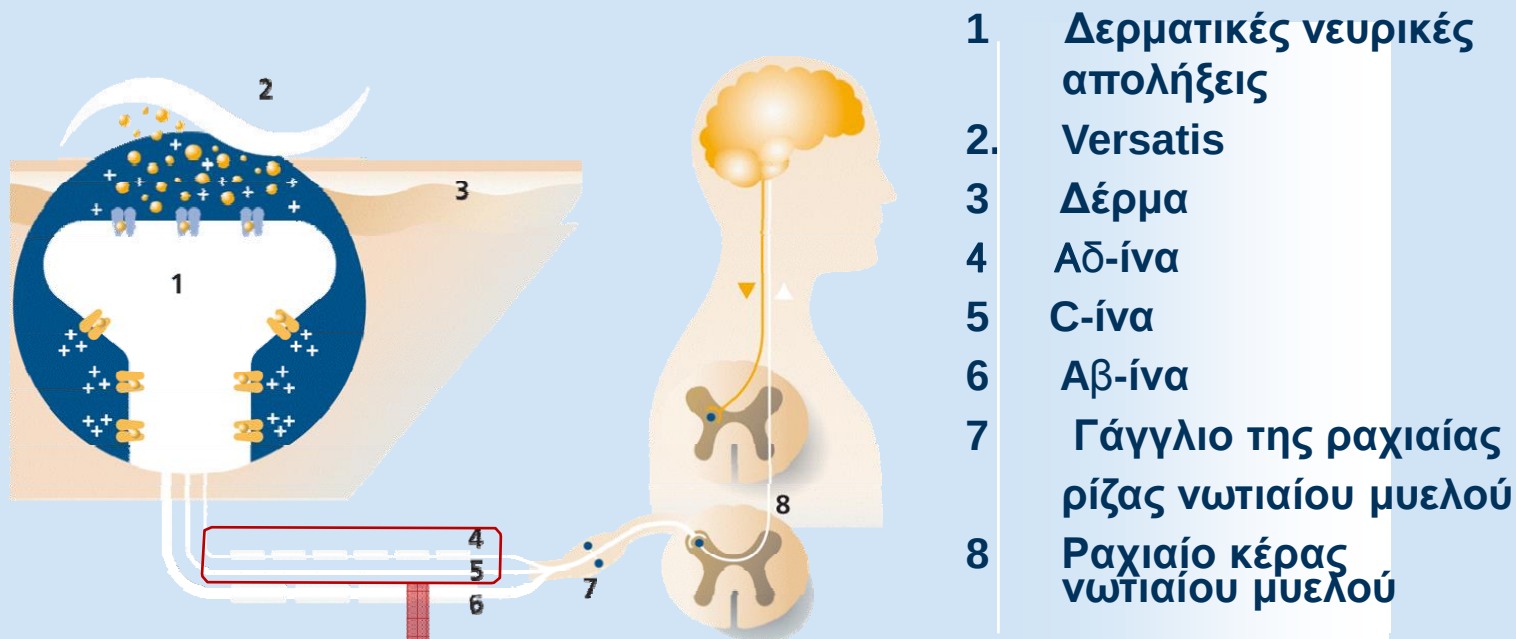
Διπλός Μηχανισμός δράσης





Versatis

Μηχανισμός Δράσης



Η τοπική λιδοκαΐνη προκαλεί αναστολή της δράσης των διαύλων νατρίου στις Αδ και C ίνες μικρού μεγέθους, που έχουν υποστεί βλάβη ή που είναι δυσλειτουργικές



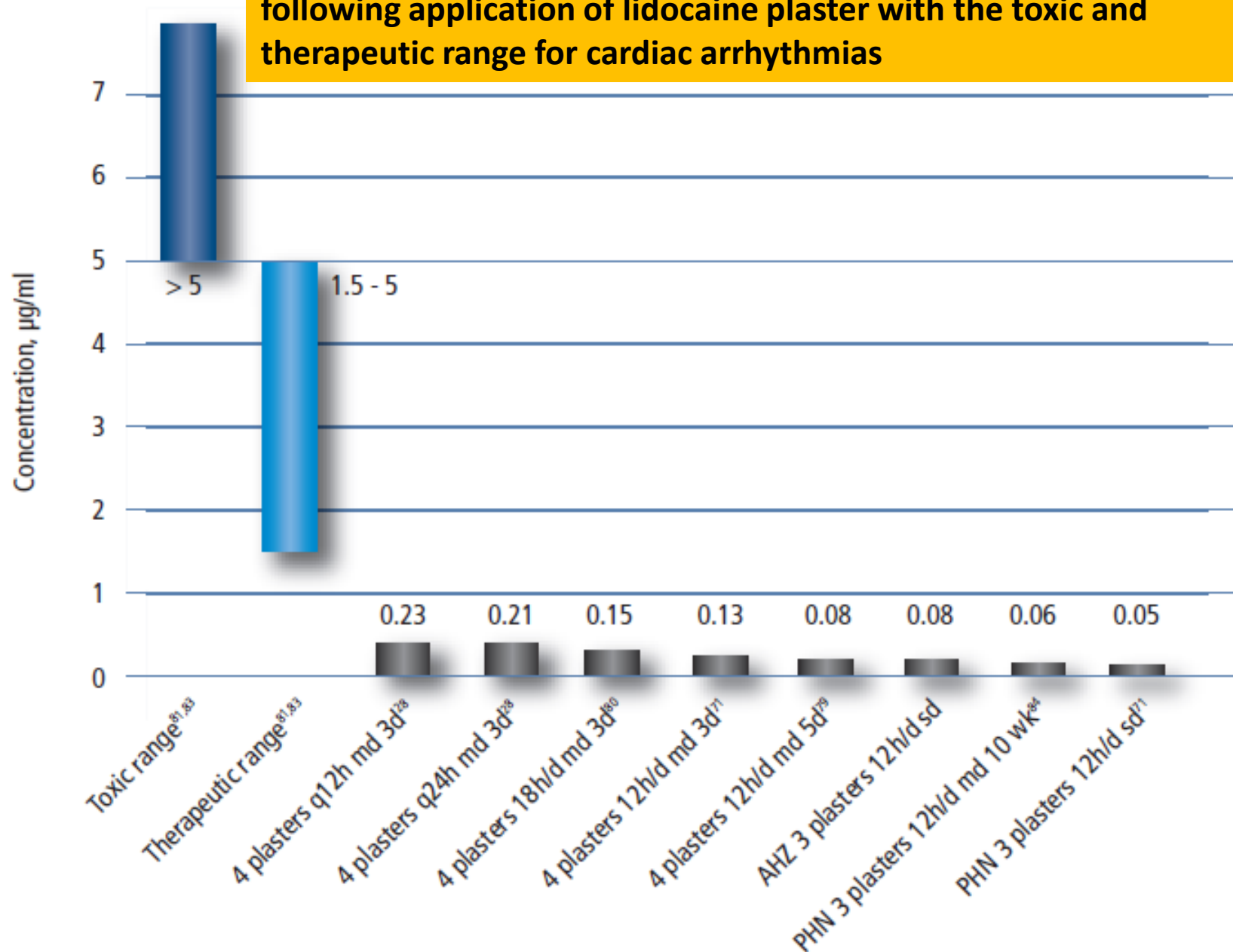


Άλλοι πιθανοί Μηχανισμοί δράσης

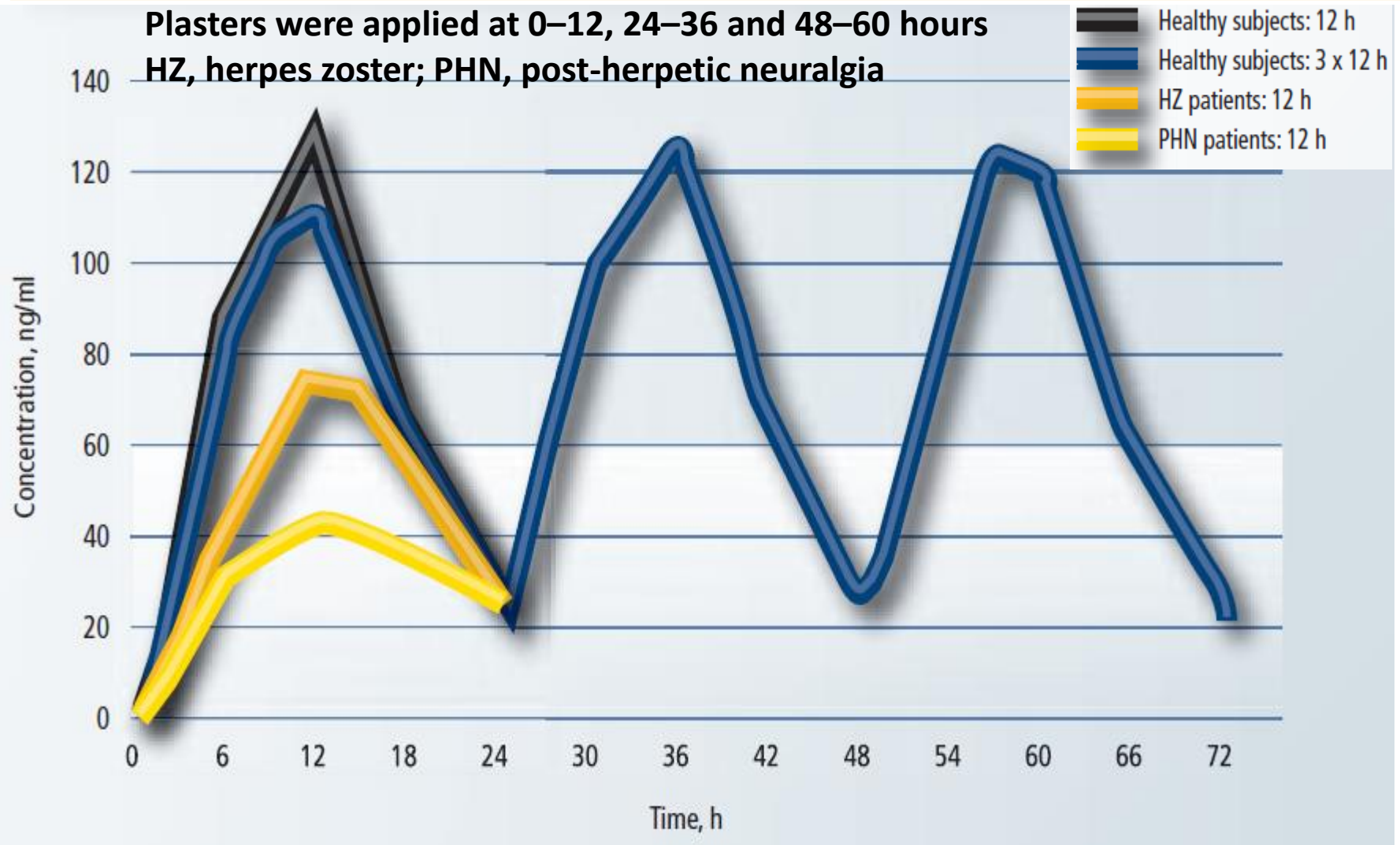
- **Lidocaine medicated plaster (LMP) produces partial and variable effects on various sensory thresholds as determined by quantitative sensory testing (QST)**
(Lam et al., 2011; Krumova et al., 2012)
- **Na⁺ channel block on nerve endings may not entirely account for topical lidocaine actions**
(Wasner et al., 2005; Herrmann et al., 2006)
- **Ultra-low doses of lidocaine produce analgesia by central actions**
(Xiao and Bennett, 2008).
- **Local anaesthetics exhibit a range of anti-inflammatory actions on immune and other cells**
(Cassuto et al., 2006), **and these could contribute to the clinical efficacy of LMP when inflammation is involved**
- **Lidocaine also activates TRPV1 and TRPA1 channels**(Leffler et al., 2008, 2011), **and such actions may contribute to topical analgesia by lidocaine**
- **Application of LMP for 42 days leads to a reduced epidermal nerve fibre density**
(Wehrfritz et al., 2011), **an effect also seen with capsaicin**



Comparison of lidocaine plasma concentration following application of lidocaine plaster with the toxic and therapeutic range for cardiac arrhythmias



Time course of lidocaine concentration following application of Lidocaine 5% patch

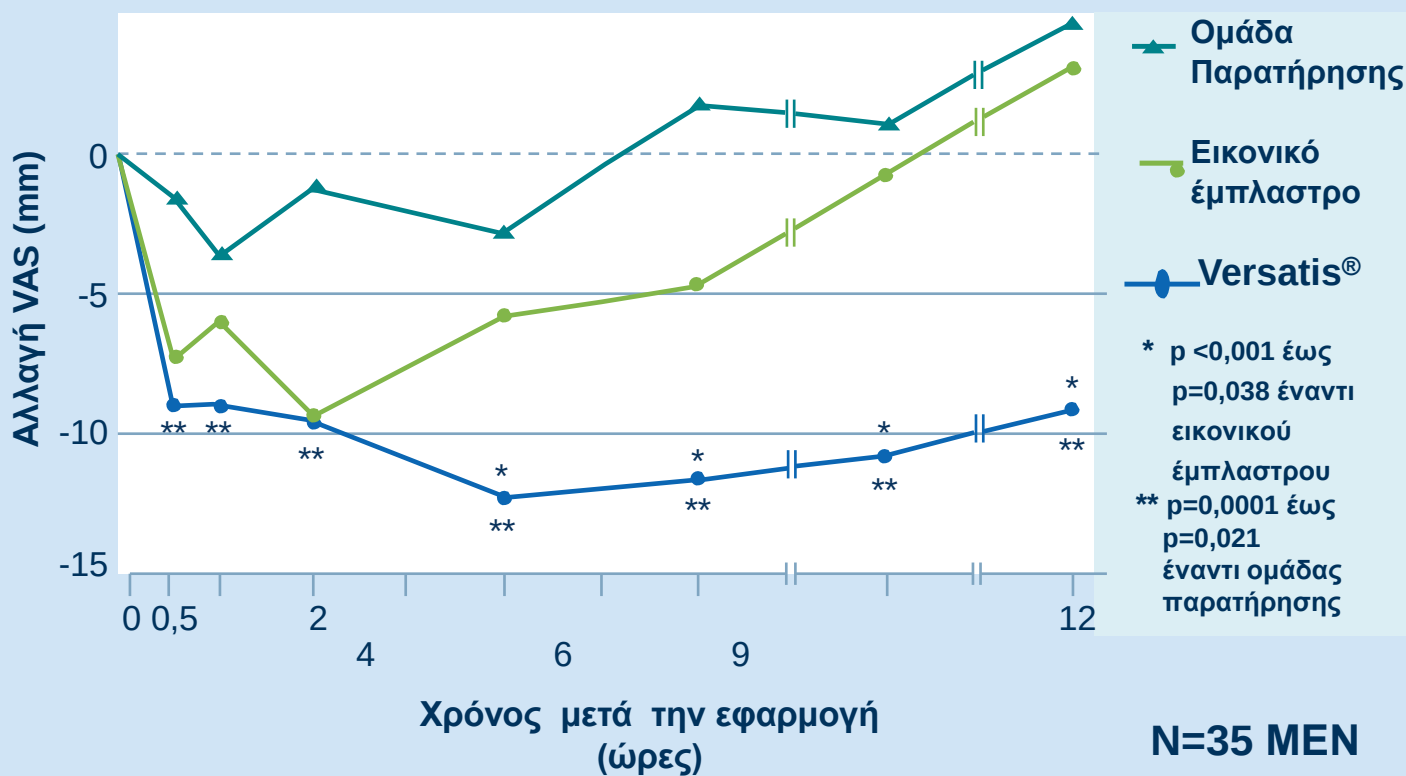


Campbell BJ, Rowbotham M, Stitzlein Davies P, et al. Systemic absorption of topical lidocaine in normal volunteers, patients with post-herpetic neuralgia, and patients with acute herpes zoster. J Pharmaceut Sci 2002;91:1343–50



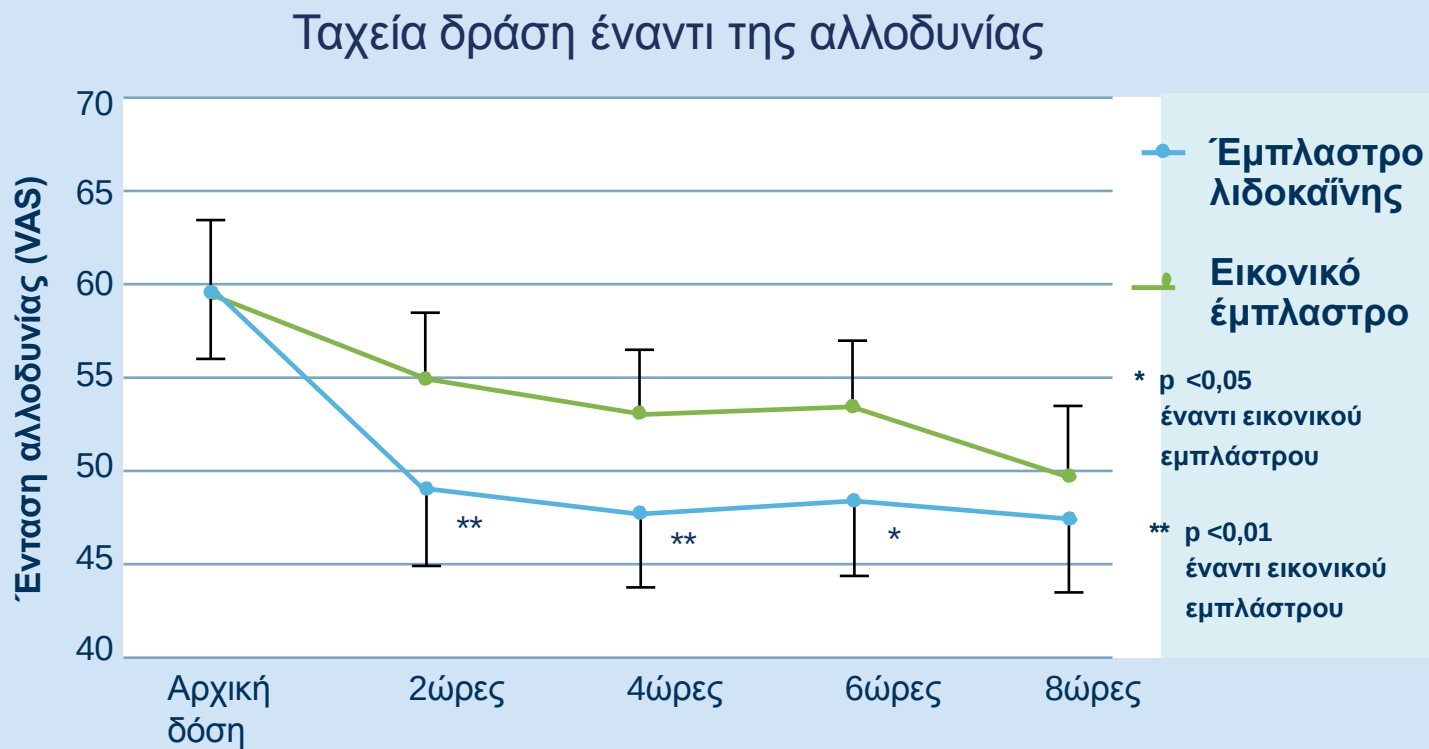
Έναρξη δράσης

Ταχεία ανακούφιση από τον πόνο [1]





Έναρξη δράσης – Αλλοδυνία





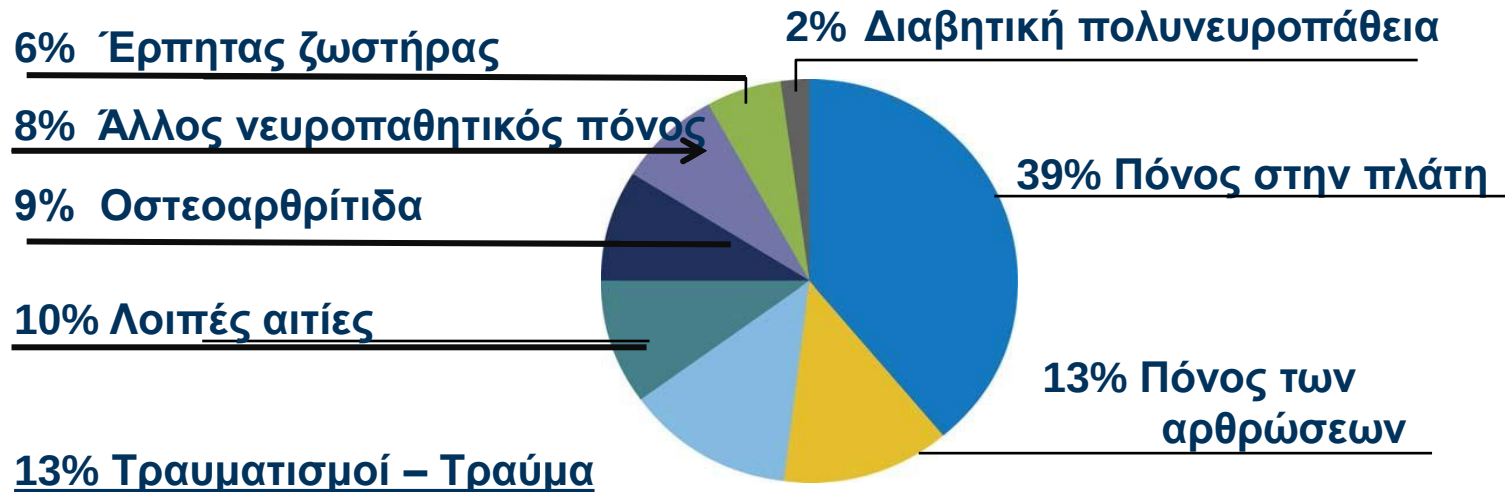
Δερματικό Επίθεμα Λιδοκαΐνης 5%

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση	$3 \pm 2\%$
C_{max} 3 επιθέματα για 12 ώρες / ημέρα	85 $\pm$ 36 ng/ml (υγιείς εθελοντές) 52 $\pm$ 31 ng/ml (ασθενείς με MEN)
AUC	1259 $\pm$ 487 h ng/ml (ημέρα : 5)
T_{max}	11 ώρες
Σταθερή κατάσταση	Εντός των πρώτων 4 ημερών
Δέσμευση πρωτεϊνών του πλάσματος	70%
Μεταβολισμός (ηπατικός)	Απαλκυλίωση (CYP1A2, CYP3A4) και υδρόλυση
Αποβολή	Νεφρική αποβολή, >85% απεκκρίθηκε υπό τη μορφή μεταβολιτών
Χρόνος ημιζωής (t_{1/2})	7,6 ώρες



Εμπειρία αγοράς στις ΗΠΑ με το 5% Lidocaine patch το 2006





Δερματικό Επίθεμα Λιδοκαΐνης 5%

Αποτελεσματικότητα





Efficacy of lidocaine 5% patch in the treatment of neuropathic pain of diverse origin

- **Lidocaine 5% patch** as add on therapy
- 36 patients
 - Postherpetic neuralgia: 17
 - Postthoracotomy syndrome: 6
 - Postmastectomy pain: 4
 - Diabetic neuropathy: 2
 - Complex regional pain syndrome : 5
 - Peripheral ischaemia: 2
- **The therapy had a 2-month to 4-year duration, resulting in good and very good analgesia in 50% of patients.**

Siafaka I, Argyra E, Moka E, Vadalouca A 9th Congress EAPC; Aachen 2005

Eur J Pall Care 2005



Vadalouca A, Siafaka I, Argyra E, Moka E.

Therapeutic management of chronic neuropathic pain: an examination of pharmacologic treatment

Ann N Y Acad Sci 2006;1088:164–86

The efficacy of

Gabapentin

Lidocaine 5% patch

Tramadol, opioids, TCAs

has been consistently demonstrated in multiple randomized controlled trials

Each one can be used as an initial treatment for neuropathic pain in certain clinical circumstances

EFNS Guidelines on Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain: 2010 revision

Μεθερπητική Νευραλγία

Φάρμακα πρώτης γραμμής

- Gabapentin
- Pregabalin
- TCA
- **Lidocaine plasters**

Φάρμακα δεύτερης τρίτης γραμμής

- Capsaicin
- Opioids
(oxycodone morphine, methadone)

Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update

Φάρμακα πρώτης γραμμής

- Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά
- SSNRI
- Pregabalin
- Gabapentin
- Δερματικό επίθεμα Λιδοκαΐνης 5%
(LIDODERM, VERSATIS)
- Οπιοειδή, Τραμαδόλη
(σε οξύ ΝΠ, καρκινικό ΝΠ, παροξυσμό πολύ ισχυρού ΝΠ)

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

REVISION

Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG)

Recommendations for the pharmacotherapy of neuropathic pain

We no longer propose
lidocaine patches as first line because of weak quality of evidence
However, because of the excellent safety profile,
high values and preferences, and initial positive short-term studies,
we propose lidocaine as a second-line treatment for peripheral
neuropathic pain.

First line in frail and elderly patients

1541 μελέτες ανιχνεύθηκαν 1996- 2013
273 αξιολογήθηκαν

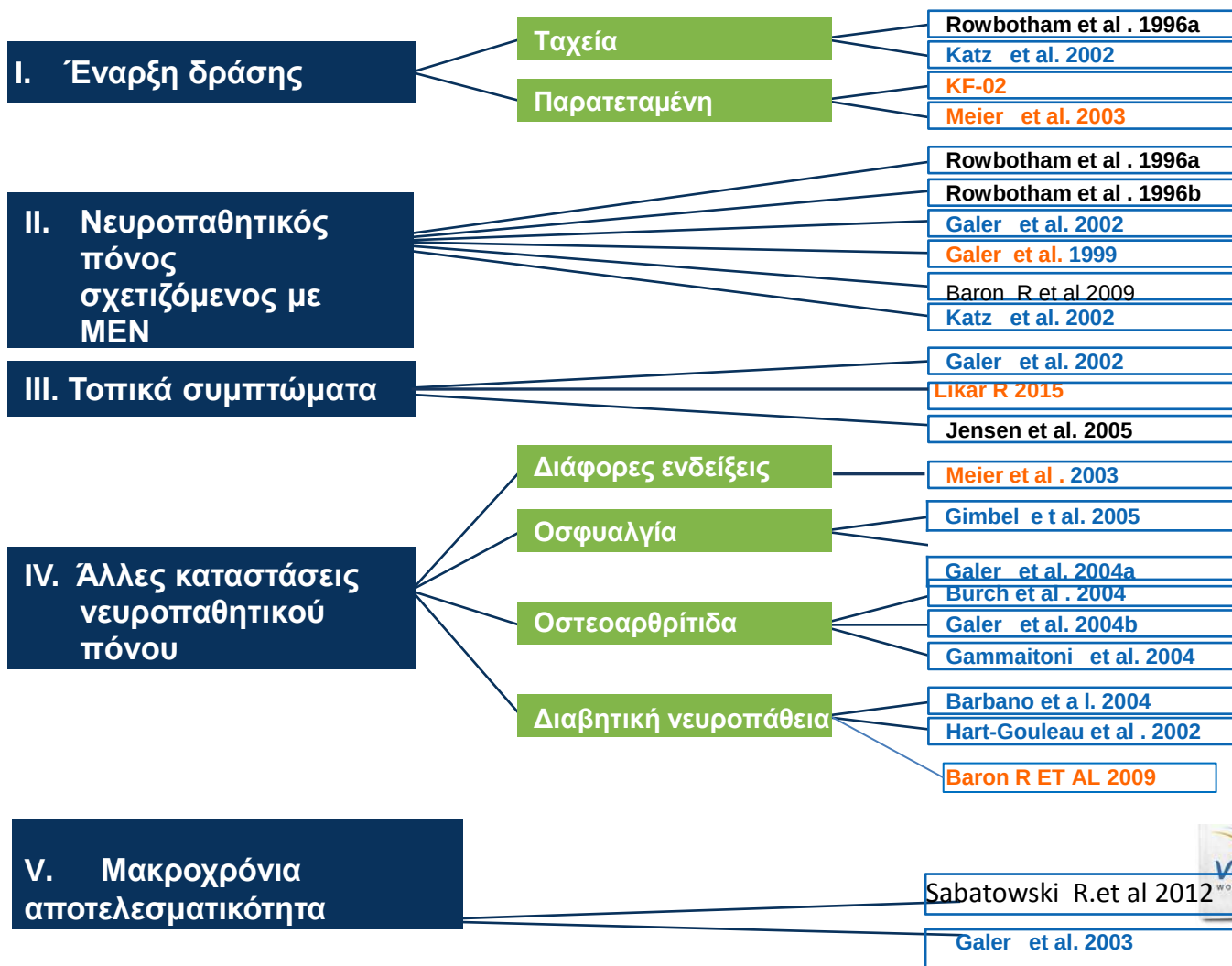
Nanna B Finnerup, Nadine Attal, Simon Haroutounian, Ewan McNicol, Ralf Baron, Robert H Dworkin, Ian Gilron, Maija Haanpää, Per Hansson, Troels S Jensen, Peter R Kamerman, Karen Lund, Andrew Moore, Srinivasa N Raja, Andrew S C Rice, Michael Rowbotham, Emily Sena, Philip Siddall, Blair H Smith, Mark Wallace

Lancet Neurol 2015; 162–73

Pain 2015



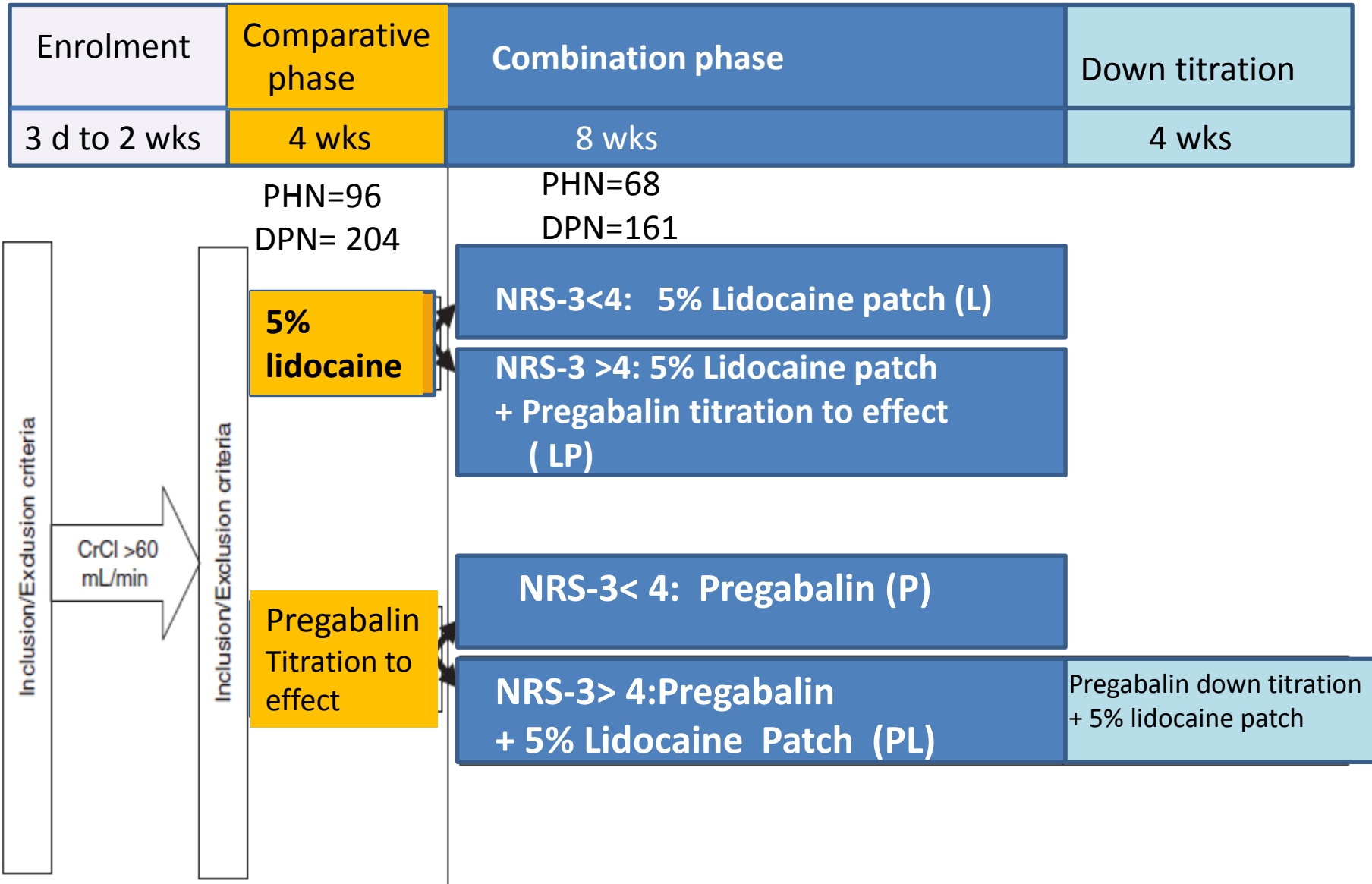
Δερματικό Επίθεμα Λιδοκαΐνης 5% Κλινικές Μελέτες



5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study

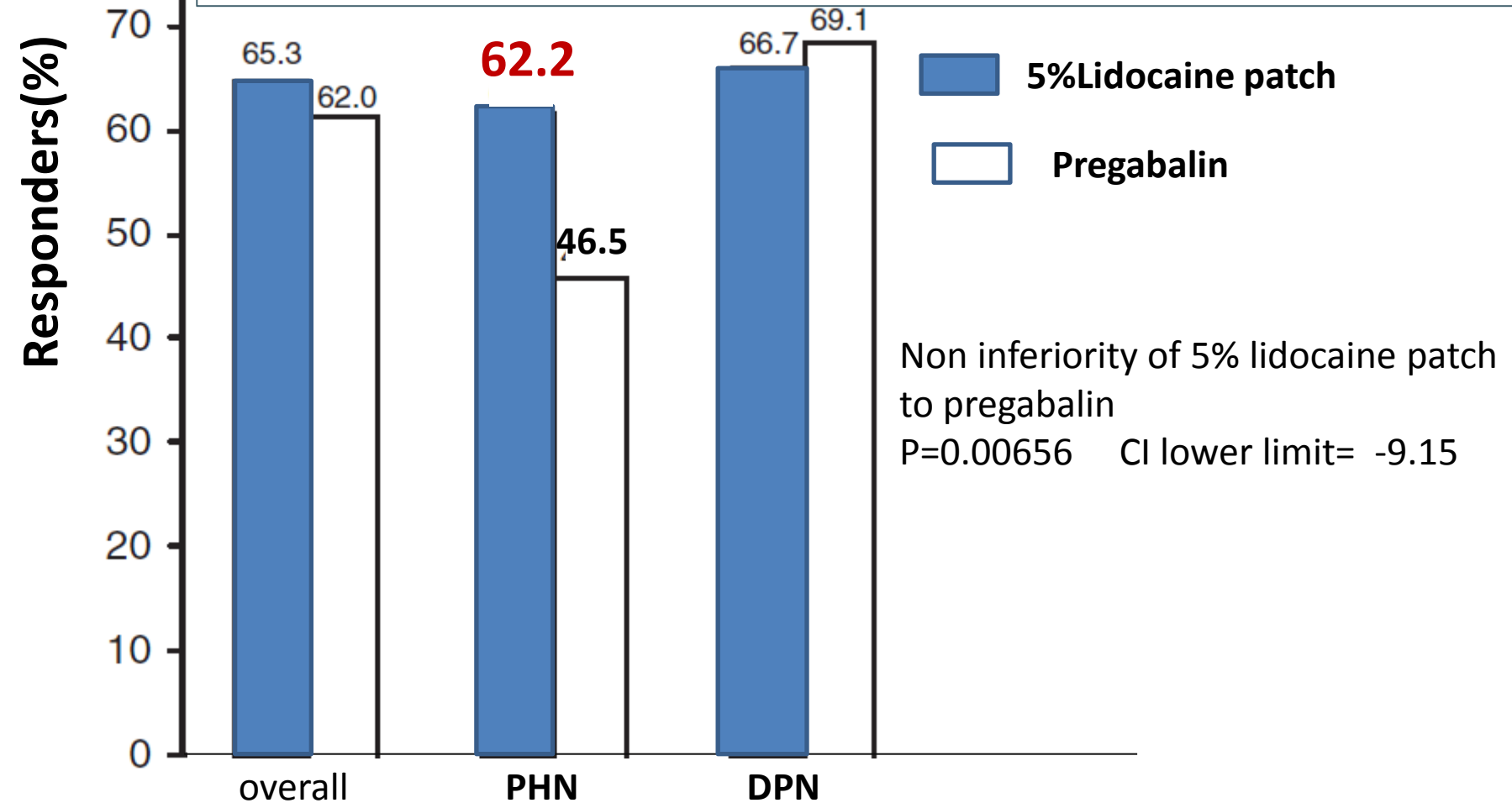
Efficacy and safety of **combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin** in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy

Σχεδιασμός μελέτης(πολυκεντρική,τυχαιοποιημένη, ανοικτή 5 φάσεων



Efficacy 5% Lidocaine patch VS pregabalin

Περισσότεροι ασθενείς με MEN, απαντούν με ελάττωση πόνου (NRS-3<4) στο επίθεμα λιδοκαϊνης 5% συγκριτικά με την πρεγκαμπαλίνη

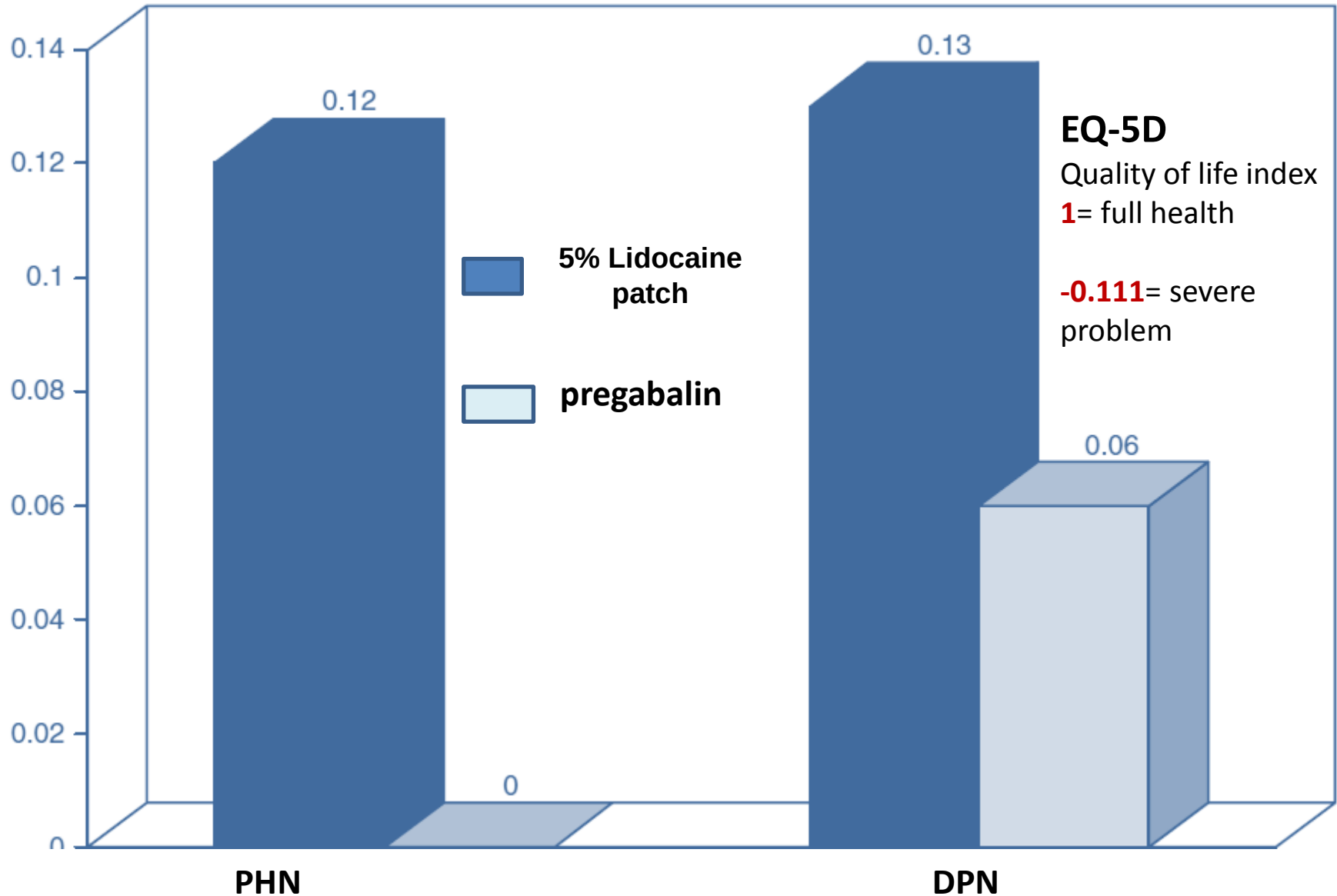


Efficacy 5% Lidocaine patch VS pregabalin

	PHN 5% Lidocaine Patch	PHN Pregabalin	DPN 5% Lidocaine Patch	DPN Pregabalin
 > 30% NRS	57.8%	48.8%	59.6%	56.4%
 > 50% NRS	35.6%	20.9%	40.4%	37.2%
Change Allodynia Severity rating scale	57.8 % baseline to 25%	62.8% baseline to 41.2	30.3% baseline to 7.6%	24.4% baseline to 6.4%

5% Lidocaine patch VS pregabalin

Μεγαλύτερη βελτίωση της Ποιότητας ζωής
ασθενών με το δερματικό επίθεμα λιδοκαΐνης 5%



5% Lidocaine patch VS pregabalin

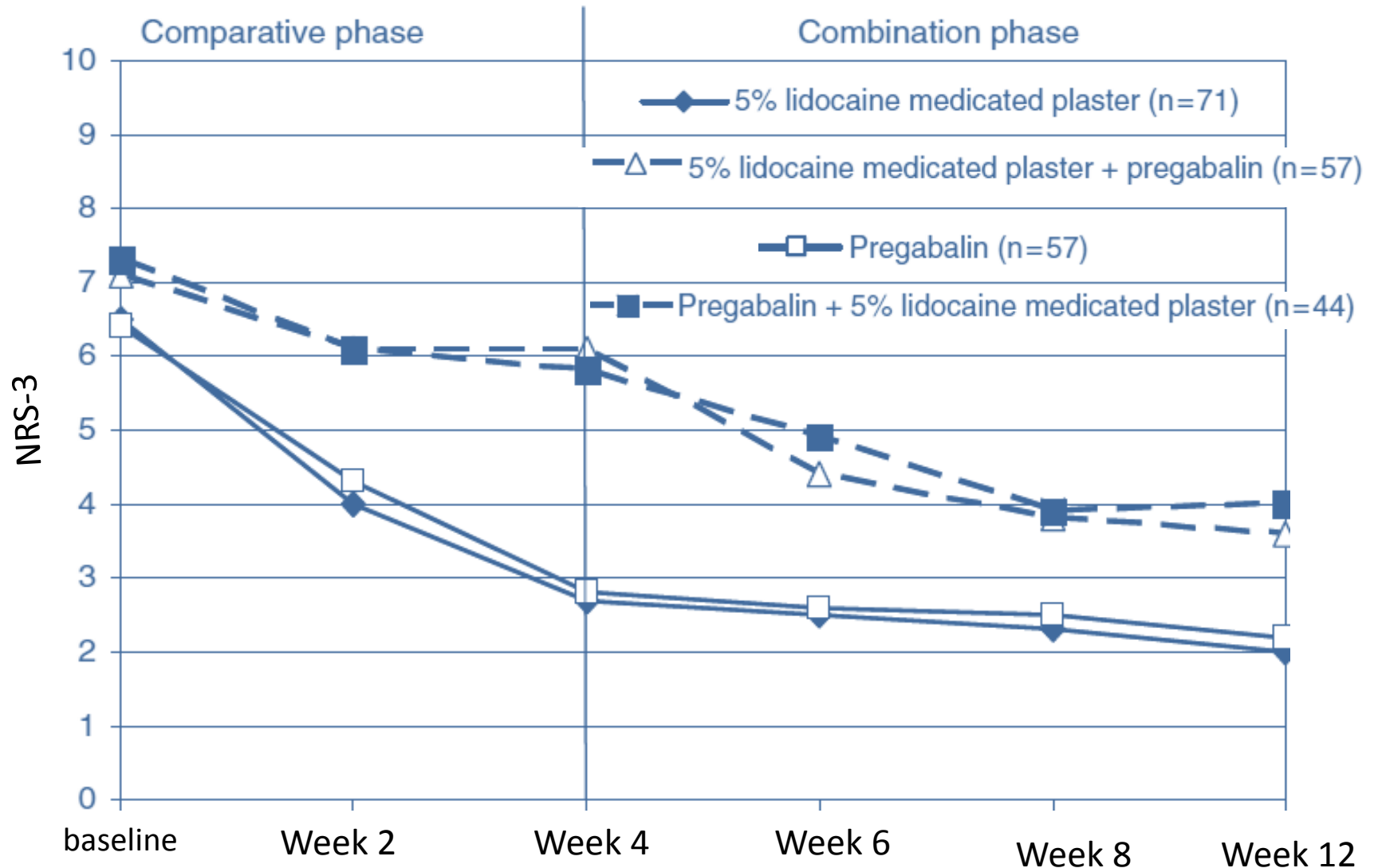
Συμπεράσματα

- Το δερματικό επίθεμα λιδοκαΐνης 5% έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα, συγκρινόμενο με την πρεγκαμπαλίνη σε ασθενείς με MEN
- Αποτελεσματικότητα παρόμοια με την πρεγκαμπαλίνη σε ασθενείς με επώδυνη διαβητική νευροπάθεια
- Ευνοικότερο προφίλ αποτελεσματικότητας/ασφάλειας
- Μεγαλύτερη βελτίωση ικανοποίησης και ποιότητας ζωής ασθενών

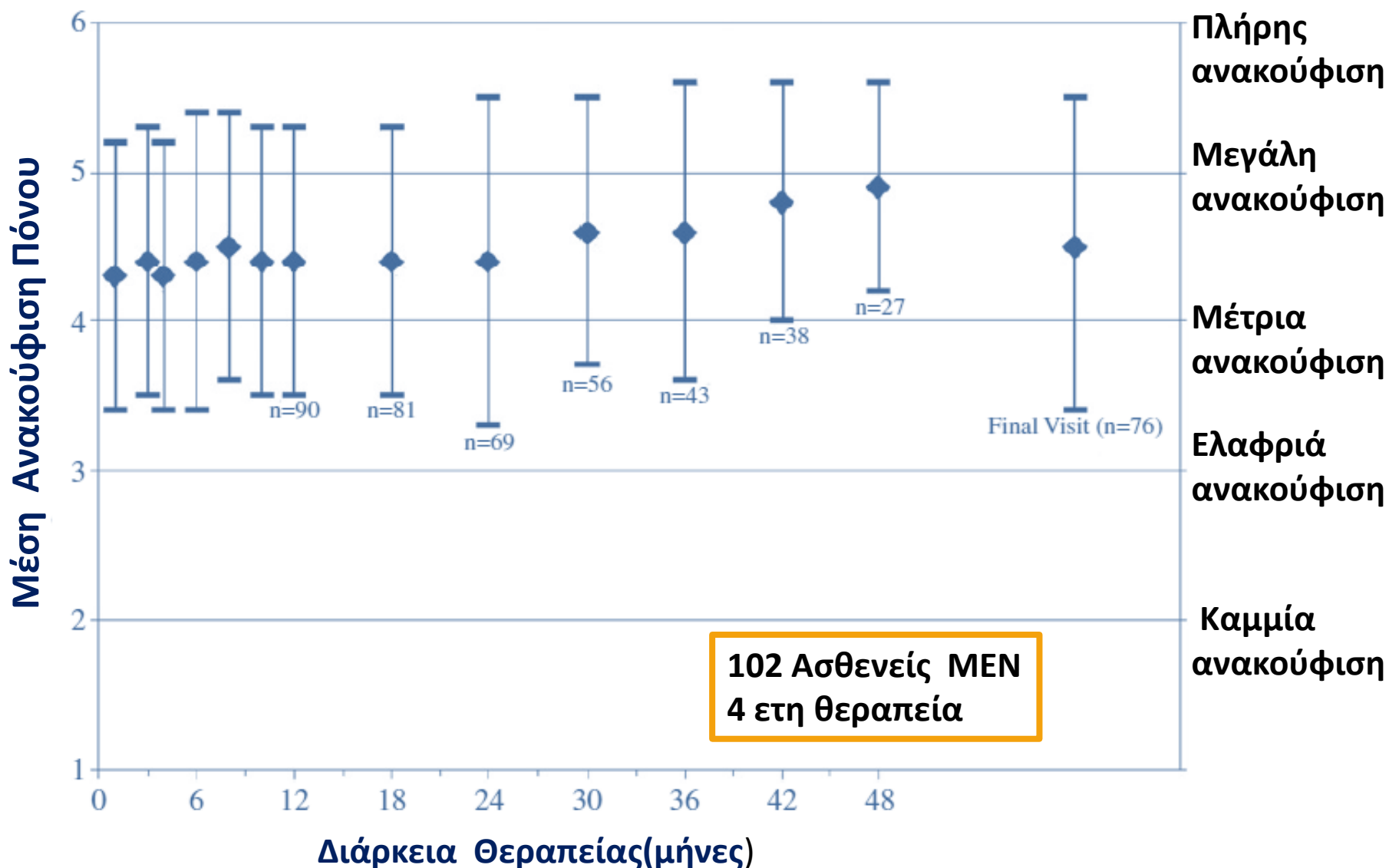
**Πρώτης γραμμής θεραπεία στον εντοπισμένο
Νευροπαθητικό Πόνο**

5% Lidocaine patch + pregabalin

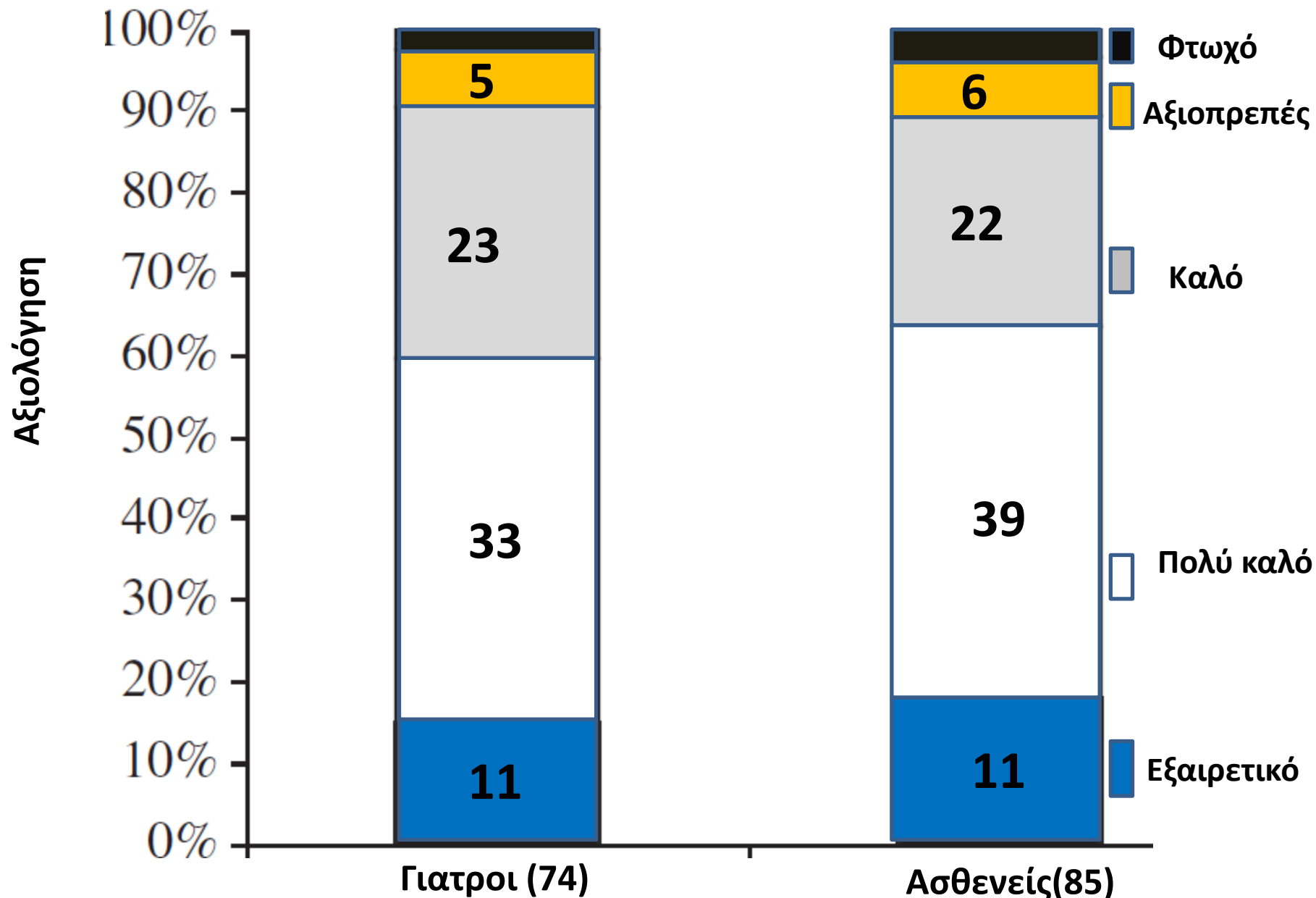
Ελάττωση του N Πόνου σε ασθενείς που δεν απαντούν στη μονοθεραπεία



5% Lidocaine Patch Μακροχρόνια Αποτελεσματικότητα



5% Lidocaine Patch Σφαιρική Αξιολόγηση





Topical pain management with the 5% lidocaine medicated plaster – a review

Θεραπεία
Νευροπαθητικού και
Μεικτού πόνου

ΑΣΦΑΛΗΣ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ

- 1960-2012
- 60 μελέτες (τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, ανοικτής φάσης, αναφορές περιστατικών, φαρμακολογικές)

Μεθερπητική νευραλγία
Επώδυνος Διαβητική Νευροπάθεια
Μετεγχειρητικός/ Μετατραυματικός
CRPS

Καρκινικός Νευροπαθητικός
Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα
Μυοπεριτοναικός
Οστεοαρθρίτιδα
Οσφυαλγία
Οξύς Ερπηής ζωστήρας
Οξύς μετεγχειρητικός

Gerard Mick et al.
Curr Med Res Opin 2012



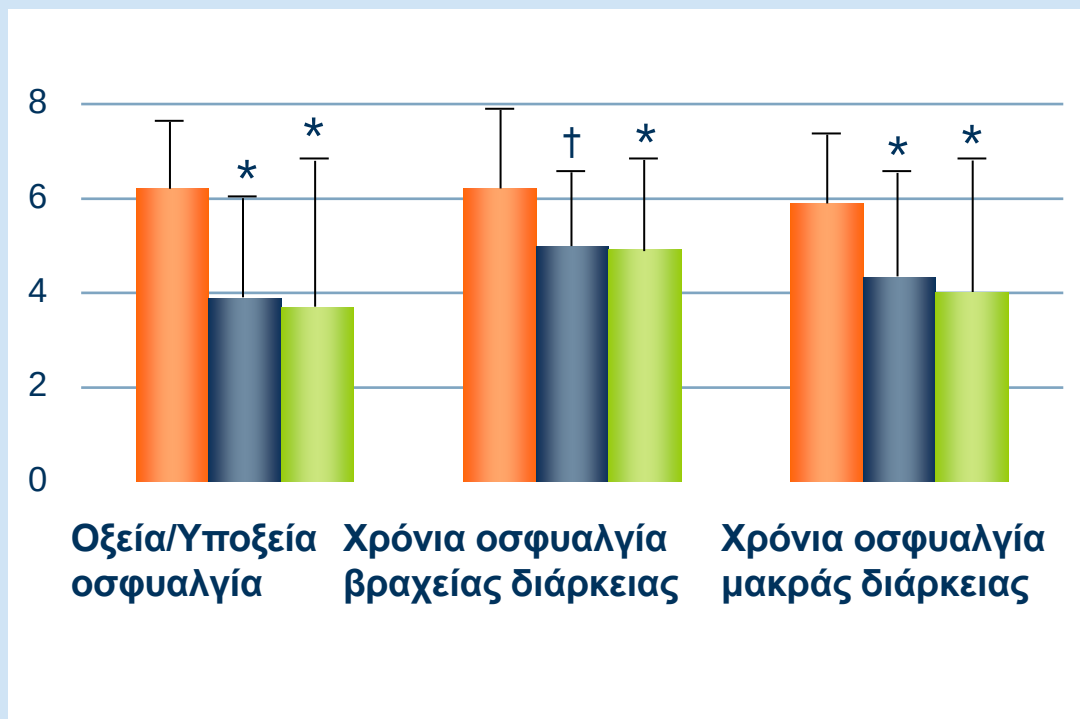


Δερματικό Επίθεμα Λιδοκαΐνης 5% σε Οσφυαλγία

Μέση ημερήσια ένταση του πόνου

Μέσες τιμές ($\pm$ SEM)

Ένταση πόνου



Αρχική τιμή (n=131)

Εβδομάδα 2 (N=109)

Εβδομάδα 6 (n=125)

* $P < 0.001$ έναντι της αρχικής τιμής

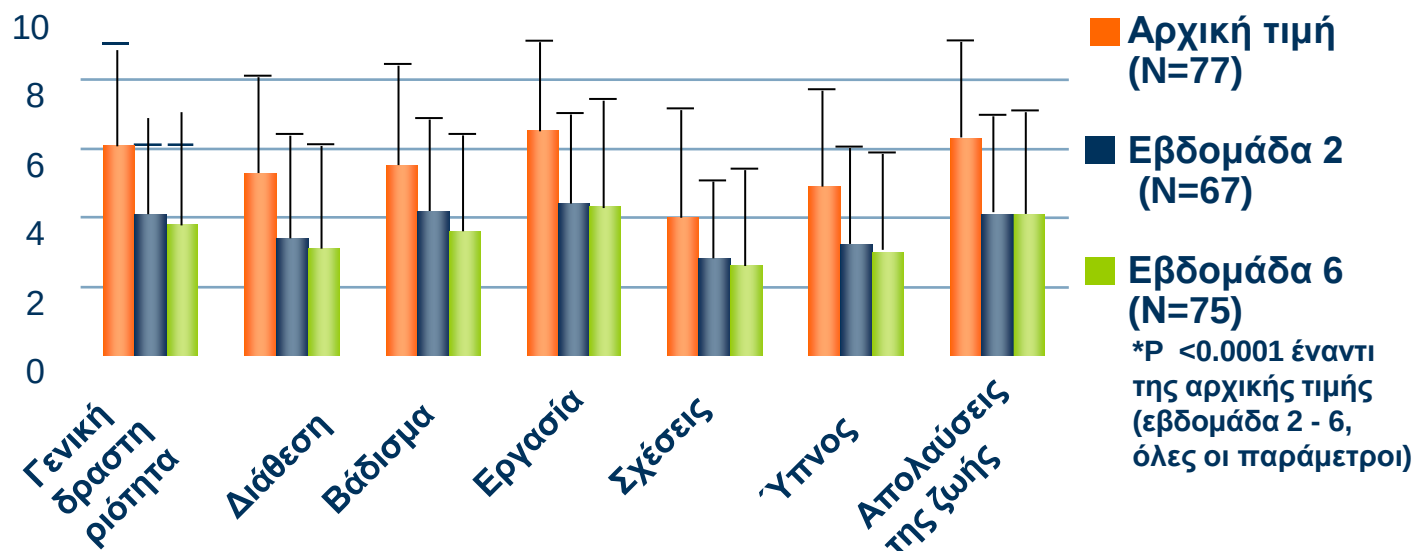
† $P = 0.001$ έναντι της αρχικής τιμής



Δερματικό Επίθεμα Λιδοκαΐνης 5% σε Οσφυαλγία

Ποιότητα ζωής στη χρόνια οσφυαλγία μακράς διάρκειας

Μέσες βαθμολογίες του
Brief Pain Inventory



Αξιολόγηση του δερματικού επιθέματος λιδοκαΐνης 5% σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα

Προοπτική, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, πιλοτική μελέτη
διάρκεια: 2 εβδομάδες n= 137

- Μείωση της μέση έντασης του πόνου κατά 29% μετά από 2 εβδομάδες θεραπεία σε σύγκριση με τη αρχική τιμή ($p < 0.001$)
- Σημαντικές βελτιώσεις σε όλες τις μετρήσεις **BPI** (Brief Pain Inventory) όσον αφορά στην επίδραση του πόνου στην ποιότητα ζωής
- του δείκτη οστεοαρθρίτιδας **WOMAC**
 - (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)
 - (πόνος, δυσκαμψία, φυσική κατάσταση) και στο σύνθετο δείκτη WOMAC ($p < 0.001$)
- Το έμπλαστρο λιδοκαΐνης ήταν ασφαλές και καλά ανεκτό
- Σχετικά λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία
- οι περισσότερες από αυτές ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης,
- καμία σημαντική Α.Ε.

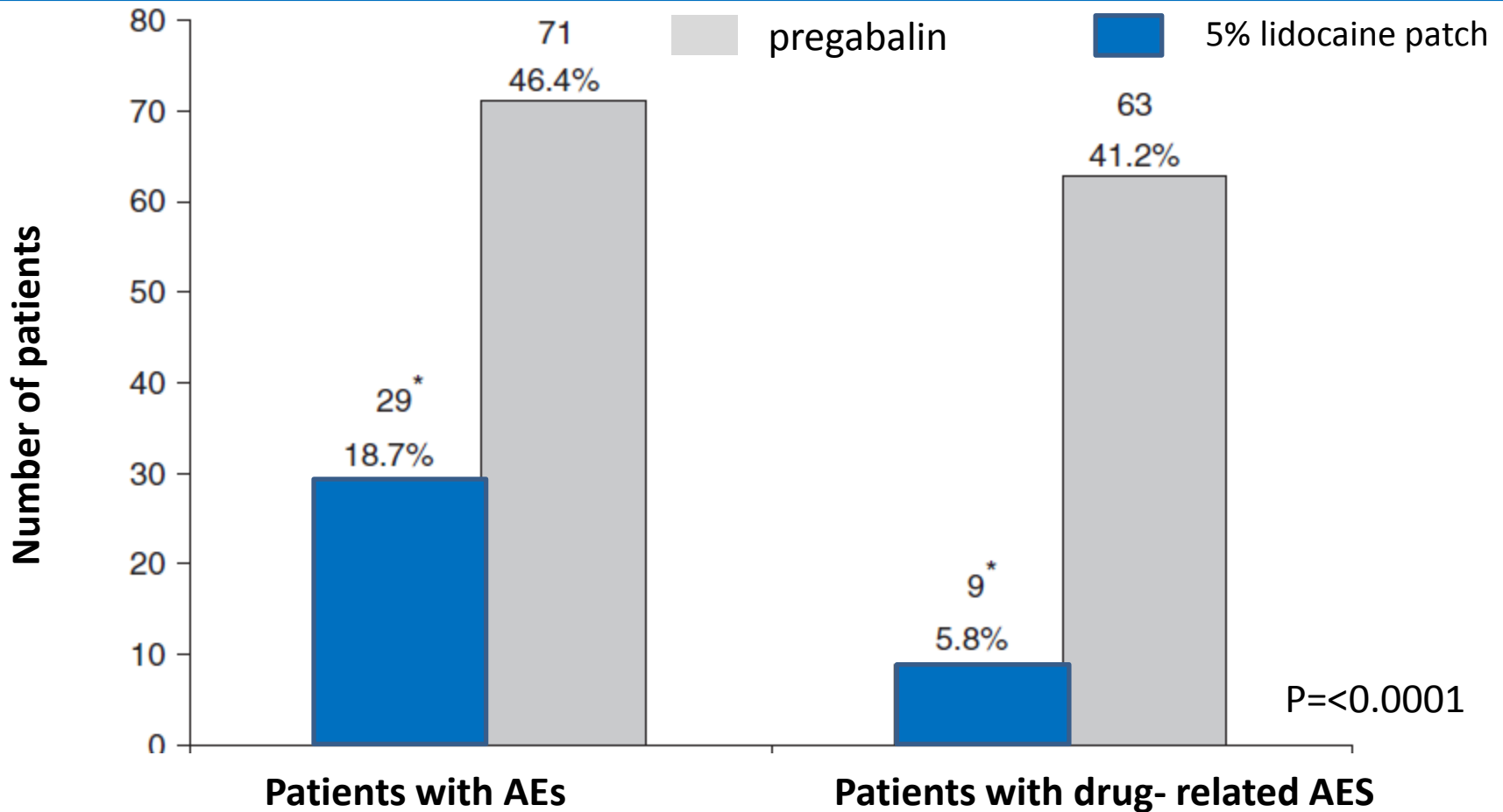


Δερματικό Επίθεμα Λιδοκαΐνης 5%

Ασφάλεια

Ασφάλεια 5% Lidocaine patch VS pregabalin

Το δερματικό επίθεμα λιδοκαΐνης 5% καλύτερα ανεκτό
συγκριτικά με την πρεγκαμπαλίνη





Ασφάλεια / ανοχή του δερματικού επιθέματος Λιδοκαϊνης 5%

- Τοπική δράση
- Ελάχιστη μόνο συστηματική απορρόφηση
 - Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:
Περιορίζονται στο σημείο εφαρμογής
 - Δυνατότητα συνδυασμού με άλλα φάρμακα για ασθενείς που λαμβάνουν πολλές φαρμακευτικές αγωγές, λόγω του χαμηλού κινδύνου φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων
- Ακόμη και κατά την εφαρμογή σε δόσεις μεγαλύτερες από το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα:
- Συγκέντρωση σταθερής κατάστασης στο πλάσμα της λιδοκαΐνης πολύ κάτω από τα κρίσιμα επίπεδα



Δερματικό Επίθεμα Λιδοκαΐνης 5% Χειρισμός και συνδυασμός

Εύκολος χειρισμός

- Μία εφαρμογή την ημέρα
- Η επώδυνη περιοχή πρέπει να καλύπτεται με το επίθεμα άπαξ ημερησίως για έως και 12 ώρες μέσα σε μία 24-ωρη περίοδο.
- Μπορεί να κοπεί ανάλογα με το μέγεθος της επώδυνης περιοχής
- Μπορούν να χρησιμοποιηθούν κάθε φορά έως 3 έπιθέματα
- Δεν απαιτείται τιτλοποίηση

Εύκολος συνδυασμός

- Όταν είναι χρήσιμος ο συνδυασμός θεραπείας, δεν είναι απαραίτητο να γίνει αλλαγή στις τρέχουσες συνήθεις θεραπείες



16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο
Περιοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου
& Παρηγορικής Αγωγής

1-3 Οκτωβρίου 2015
Καβάλα

www.regionalpainpalliativecongress2015.gr

16^ο
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ &
ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ



Ελληνική Εταιρεία
Θεραπείας Πόνου και
Παρηγορικής Φροντίδας



European Society of
Regional Anesthesia - Hellas



Α' Ανασθησιολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΡΑΓΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ



ΕΡΑ ΕΠΕ, Ασκληπιού 17, 104 80 Αθήνα
Τ. 210 3634944 Φ. 210 3636890 Ε. info@era.gr