



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.13

(21) Номер заявки
201500670

(22) Дата подачи заявки
2013.12.20

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

(31) **61/740,876**

(32) **2012.12.21**

(33) **US**

(43) **2016.02.29**

(86) **РСТ/ЕР2013/003931**

(87) **WO 2014/095088 2014.06.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЮКЕХЮСЕ СЁРЛАННЕ ХФ (NO)

(72) Изобретатель:
**Керстен Кристиан, Камерон Марте
Грёнлье, Мьоланн Свейн (NO)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) KERSTEN CHRISTIAN ET AL.:
"Cetuximab alleviates neuropathic pain despite
tumour progression", BMJ CASE REPORTS
ENGLAND, 14 June 2012 (2012-06-14), pages 1-6,
XP009164568, cited in the application, the whole
document, especially figure 1 and table 2

WO-A2-2005099756

WO-A1-2013005108

CHRISTIAN KERSTEN ET AL.: "Epithelial
growth factor receptor (EGFR)-inhibition for relief of
neuropathic pain-A case series", SCANDINAVIAN
JOURNAL OF PAIN, vol. 4, no. 1, 1 January
2013 (2013-01-01), pages 3-7, XP055109511, ISSN:
1877-8860, DOI: 10.1016/j.sjpain.2012.11.011, the
whole document

HARALD BREIVIK ET AL.: "A new
treatment principle for neuropathic pain? Approved
oncologic drugs: Epidermal growth factor receptor
(EGFR) inhibitors dramatically relieve severe
neuropathic pain in a case series", SCANDINAVIAN
JOURNAL OF PAIN, vol. 4, no. 1, 1 January
2013 (2013-01-01), pages 1-2, XP055109553, ISSN:
1877-8860, DOI: 10.1016/j.sjpain.2012.11.012, the
whole document

(57) Изобретение относится к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) в качестве клинической мишени для лечения невропатической боли, особенно к способу лечения индивидуума, который страдает невропатической болью, или способу применения фармацевтической композиции, которая содержит низкомолекулярный ингибитор EGFR, для лечения невропатической боли, где указанная невропатическая боль не связана с раком.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам лечения невропатической боли. Прежде всего, настоящее изобретение относится к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) в качестве клинической мишени для лечения неврологических нарушений, особенно связанных с невропатической болью, с помощью композиций содержащих ингибиторы EGFR.

Предпосылки создания изобретения

Хроническая и/или невропатическая боль, возникающая после повреждения нерва, является важной проблемой, связанной со здоровьем, во всем мире. Невропатическая боль (NP) вызывается прежде всего повреждением или заболеванием соматосенсорной системы (Jensen T.S., Baron R., Haanraa M. и др., A new definition of neuropathic pain, *Pain*, 152, 2011, сс. 2204-2205). Зачастую ее серьезность, хронический характер и неудовлетворительное соотношение побочного и полезного действия современной фармако-терапии NP (Dworkin R.H., An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms, *Clin J Pain* 18, 2002, сс. 343-349; Finnerup N.B., Sindrup S.H., Jensen T.S., The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain, *Pain* 150, 2010, сс. 573-581) приводят к серьезному ухудшению физических и физиологических функций страдающих болью пациентов (Jensen M.P., Chodroff M.J., Dworkin R.H., The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 68, 2007, сс. 1178-1182). Встречаемость NP во всей популяции оценивается на уровне 1% (Dieleman J.P., Kerklaan J., Huygen F.J., Bouma P. A., Sturkenboom M.C., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain* 137, 2008, сс. 681-688), и она все возрастает (Dworkin, выше). Установлено, что частота встречаемости от умеренной до серьезной формы NP составляет 5% (Bouhassira D., Lanteri-Minet M., Attal N., Laurent B., Touboul C., Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population, *Pain* 136, 2008, сс. 380-387), что делает ее широко распространенной и труднопреодолимой проблемой здоровья во всем мире.

Несмотря на многочисленные этиологии NP механизм ее действия, вне зависимости от происхождения, вероятно, включает взаимодействие нейронов, глиальных и иммунных клеток (Scholz J., Woolf C.J., The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 10, 2007, сс. 1361-1368). Коммуникация между этими клетками участвует в передаче сигналов через семейство таких белков, как митогенактивируемые протеинкиназы (MAPK) (Ji R.R., Gereau R.Wt., Malcangio M., Strichartz G.R., MAP kinase and pain. *Brain Res Rev* 60, 2009, сс. 135-148).

Невропатическая боль представляет собой комплексное хроническое болезненное состояние, которое, как правило, сопровождается тканевым повреждением. При невропатической боли нервные волокна сами могут нарушаться, неправильно функционировать или повреждаться. Указанные поврежденные нервные волокна посылают "неправильные" сигналы в другие болевые центры. Воздействие поврежденного нервного волокна включает изменение нервной функции, как в области повреждения, так и в областях вокруг повреждения. В некоторых исследованиях невропатической боли высказано предложение о том, что применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, таких как Алив или Мотрин, может облегчать боль. Некоторым людям требуются более сильные болеутоляющие средства, например, содержащие морфин. В некоторых случаях, вероятно, могут оказывать действие противосудорожные лекарственные средства и антидепрессанты. Если вовлечено другое состояние, такое как диабет, то более эффективное лечение этого нарушения может облегчать боль.

В случаях, которые трудно поддаются лечению, специалист в области лечения боли может применять для облегчения боли инвазивную терапию или терапию, основанную на применении имплантируемых устройств. Электрическая стимуляция нервов, участвующих в возникновении невропатической боли, может также позволять контролировать симптомы боли.

К сожалению, невропатическая боль часто слабо реагирует на стандартные терапии боли и иногда может ухудшаться вместо того, чтобы ослабевать с течением времени. Для некоторых людей она может приводить к серьезной недееспособности. Современные варианты лечения отличаются неудовлетворительным соотношением побочного и полезного действия.

Таким образом, существует настоятельная потребность в дополнительных терапиях, оказывающих направленное воздействие на неврологические нарушения, такие как невропатическая боль.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения невропатической боли. Прежде всего, настоящее изобретение относится к EGFR в качестве клинической мишени для лечения неврологических нарушений, сопровождающихся невропатической болью.

Для EGFR характерна повсеместная экспрессия на нервных волокнах (Andres и др., Quantitative automated microscopy (QuAM) elucidates growth factor specific signalling in pain sensitization, *Molecular Pain* 6, 2010, с. 98). При этом, в отличие от результатов, полученных при создании настоящего изобретения, у нескольких авторов описано, что ингибиторы EGFR индуцируют абдоминальную, в области грудной клетки и генерализованную боль при их применении в противораковой терапии (Andres и др., Quantitative automated microscopy (QuAM) elucidates growth factor specific signalling in pain sensitization, *Molecular Pain* 6, 2010, с. 98; Ciardiello и др., Interaction between the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways: a rational approach for multi-target anticancer therapy.

Ann Oncol 17 (приложение 7), 2006, сс. 109-114; Dragnev и др., Bexarotene and erlotinib for aerodigestive tract cancer. J Clin Oncol 23, 2005, сс. 8757-8764; Folprecht и др., Phase I pharmacokinetic/pharmacodynamic study of EKB-569, an irreversible inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in combination with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res 14, 2008, сс. 215-223; и Atalay и др., Novel therapeutic strategies targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) family and its downstream effectors in breast cancer. Ann Oncol 14, 2003, сс. 1346-1363).

В противоположность указанным выше сведениям о том, что ингибиторы EGFR вызывают боль, при создании настоящего изобретения неожиданно было установлено, что применение ингибиторов EGFR в виде антигенсвязывающих белков, таких как антитела к EGFR типа цетуксимаба (Erbix®) и панитумумаба (Vectibix®), или низкомолекулярных ингибиторов EGFR, таких как гефитиниб (Iressa®) и эрлотиниб (Tarceva®), облегчает симптомы широкого спектра различных категорий невропатической боли (например, невропатической боли токсического, метаболического, травматического, компрессионного, аутоиммунного, инфекционного происхождения, и наследственной/врожденной невропатической боли), затрагивающей различные типы нервных волокон. Действие может быть обнаружено даже в тех случаях, когда указанные ингибиторы, которые хорошо известны и одобрены в качестве противораковых лекарственных средств, применяют для лечения пациентов, которые не страдают раковыми заболеваниями.

Таким образом, в настоящем изобретении предложено применение ингибиторов EGFR для лечения болевых симптомов у индивидуума. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено применение ингибиторов EGFR для облегчения одного или нескольких симптомов невропатической боли у индивидуума. Настоящее изобретение не ограничено облегчением каких-либо конкретных симптомов невропатических болей и включает (но не ограничиваясь только ими) облегчение "стреляющей" и "жгучей" боли, а также покалывания и онемения и их комбинаций.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения индивидуума, страдающего невропатической болью, более предпочтительно серьезной невропатической болью, заключающиеся в том, что указанному индивидууму вводят агент, который ингибирует по меньшей мере одну биологическую функцию EGFR. В изобретении также предложено применение композиции, содержащей по меньшей мере один агент, который ингибирует по меньшей мере одну биологическую функцию EGFR, для лечения невропатической боли, предпочтительно серьезной невропатической боли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль представляет собой невропатическую боль некомпрессионного происхождения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль представляет собой невропатическую боль компрессионного происхождения. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль компрессионного происхождения не связана с раком. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль компрессионного происхождения ассоциирована с синдромом, выбранным из группы, состоящей из синдрома неудачной операции на позвоночнике (вернувшийся болевой синдром после операции), синдрома запястного канала, синдрома сдавления и ишиалгии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль представляет собой невропатическую боль токсического происхождения. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль токсического происхождения представляет собой периферическую невропатию, вызванную химиотерапией. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическую боль токсического происхождения выбирают из боли, ассоциированной с воздействием агента, выбранного из группы, состоящей из свинца, мышьяка, асбеста, иониазида и таллия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль представляет собой невропатическую боль метаболического происхождения. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическую боль метаболического происхождения выбирают из боли, ассоциированной с болезненной диабетической невропатией, дефицитом питательных веществ, вызванной алкоголем невропатии и связанной с дефицитом тиамина аксональной сенсомоторной невропатии, сопровождающейся жгучей болью.

В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль представляет собой невропатическую боль травматического происхождения. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль травматического происхождения ассоциирована с синдромом, выбранным из группы, состоящей из синдрома ложного восприятия ампутированной конечности и комплексного регионального болевого синдрома.

В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль представляет собой невропатическую боль аутоиммунного происхождения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическую боль аутоиммунного происхождения выбирают из группы, состоящей из хронической воспалительной демиелинизирующей поли-

невропатии и васкулитной невропатии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль представляет собой невропатическую боль инфекционного происхождения. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическую боль инфекционного происхождения выбирают из группы, состоящей из постгерпетической невралгии и болезненной ВИЧ-дистальной сенсорной полиневропатии. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль представляет собой наследственную или врожденную невропатическую боль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения боль ассоциирована с болью, передаваемой нервным волокном типа А. В некоторых вариантах осуществления изобретения боль ассоциирована с болью, передаваемой нервным волокном типа В. В некоторых вариантах осуществления изобретения боль ассоциирована с болью, передаваемой нервным волокном типа С. В некоторых вариантах осуществления изобретения боль ассоциирована с демиелинированными нервными волокнами.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент снижает или модулирует симптомы указанной боли, где указанный симптом выбирают из группы, состоящей из стреляющей боли, жгучей боли, покалывания, онемения и их комбинаций.

Также предложен способ оказания длительной паллиативной помощи индивидууму, где длительная паллиативная помощь продолжается в течение периода времени, выбранного из группы, состоящей из превышающего 6 месяцев, превышающего 12 месяцев, превышающего 24 месяца, превышающего 36 месяцев, превышающего 48 месяцев и превышающего 60 месяцев.

Еще предложен способ снижения дозы опиоидных агентов для индивидуума. В некоторых вариантах дозу указанного средства снижают после начального применения указанного агента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент представляет собой антигенсвязывающий белок, который ингибирует по меньшей мере одну биологическую функцию EGFR, например антитело к EGFR или его биологически эффективный фрагмент. Антигенсвязывающий белок может представлять собой антитело к EGFR, выбранное из группы, состоящей из, например, цетуксимаба, матузумаба, нецитумумаба, нимотузумаба, панитумумаба и залутумумаба. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий белок выбирают из группы, состоящей из цетуксимаба или панитумумаба.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий белок представляет собой цетуксимаб и его вводят каждые 5-14 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения цетуксимаб вводят в начальной дозе, составляющей примерно 300-500 мг на квадратный метр, с последующей еженедельной инфузией примерно 100-500 мг на квадратный метр. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий белок представляет собой панитумумаб и его вводят каждые 10-20 дней.

В некоторых вариантах осуществления изобретения панитумумаб вводят в начальной дозе 6 мг/кг, с последующими раз в 2 недели инфузиями дозы, составляющей примерно 6 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение включает инфузию антигенсвязывающего белка, представляющего собой ингибитор EGFR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент представляет собой низкомолекулярное лекарственное средство, которое ингибирует по меньшей мере одну биологическую функцию EGFR, и указанное введение является пероральным. Низкомолекулярное лекарственное средство может быть выбрано из группы, состоящей из афатиниба, эрлотиниба, gefитиниба, лапатиниба и нератиниба.

В некоторых вариантах осуществления изобретения низкомолекулярное лекарственное средство выбирают из группы, состоящей из gefитиниба и эрлотиниба. В некоторых вариантах осуществления изобретения низкомолекулярное лекарственное средство представляет собой gefитиниб и его вводят в количестве 10-250 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления изобретения низкомолекулярное лекарственное средство представляет собой эрлотиниб и его вводят в количестве 10-300 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение включает пероральное введение низкомолекулярного ингибитора EGFR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение представляет собой введение антигенсвязывающего белка, являющегося ингибитором EGFR, с последующим введением низкомолекулярного ингибитора EGFR. В некоторых вариантах осуществления изобретения индивидуум представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения индивидуума, который страдает невропатической болью, которые включают введение указанному индивидууму агента, который ингибирует по меньшей мере одну биологическую функцию полипептида EGFR. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено применение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один агент, который ингибирует по меньшей мере одну биологическую функцию полипептида EGFR, в указанных способах лечения.

В некоторых вариантах у индивидуума имеются симптомы неврологического нарушения и указанное введение указанного агента снижает или модулирует симптомы указанного неврологического нарушения, в частности снижает или предупреждает невропатическую боль. В некоторых вариантах осуществления изобретения индивидуум не страдает раком или его ранее не лечили от рака. В предпочтитель-

ном варианте осуществления изобретения неврологическое нарушение представляет собой невропатическую боль или сопровождается невропатической болью.

Неврологическое нарушение может быть также выбрано из группы, состоящей из боли, ишиалгии, рассеянного склероза, депрессии, деменции, болезни Паркинсона, "удара", аксотомии и повреждения, связанного с ишемией или реперфузией, синдрома Дауна и аутизма.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент, который ингибирует по меньшей мере одну биологическую функцию полипептида EGFR, вводят совместно по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством, предпочтительно терапевтическим средством, которое временно облегчает или предупреждает боль. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, стероидных противовоспалительных лекарственных средств, лекарственных средств на основе опиоидов, антидепрессантов, противосудорожных средств, противосудорожных средств, лекарственных средств от страха и каннабиноидов и их комбинаций.

Известные агенты, предлагаемые в изобретении, которые ингибируют по меньшей мере одну биологическую функцию полипептида EGFR, в настоящее время применяются и одобрены в качестве противораковых средств, как правило, для комбинированного лечения химиотерапевтическими средствами, такие как иринотекан, FOLFIRI, FOLFOX, паклитаксел и другие. Во многих случаях противораковое действие этих агентов, прежде всего, когда применяются антитела к EGFR, имеет место только в сочетании с химиотерапевтическими и/или радиотерапевтическими схемами лечения. В противоположность этому агенты и композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают (временно) ослабляющей боль эффективностью вне зависимости от какой-либо противораковой эффективности и вне зависимости от наличия ракового заболевания. Тем не менее, ингибирующие EGFR агенты и композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно цетуксимаб, панитумумаб, эрлотиниб и gefitinib, можно с успехом применять в качестве монотерапии при лечении рака, сопровождающегося невропатической болью, которая, как правило, вызывается ростом опухоли и/или побочными действиями применяемых химиотерапевтических средств. Они также обладают эффективностью для пациентов, страдающих раком и дополнительно, неврологическими заболеваниями, которые не вызываются или на которые не влияет первичное или вторичное раковое заболевание.

Неожиданный результат, полученный при создании настоящего изобретения, состоит в том, что агенты, ингибирующие EGFR и композиции, предлагаемые в изобретении, проявляют эффективность в отношении снижения невропатической боли существенно быстрее, чем эти же агенты, применяемые в очень сходном диапазоне доз в противораковой терапии. Если их применять путем внутривенного введения однократно или в начальной дозе 250-500 мг/м², то можно достигать снижения боли по меньшей мере на 50% по сравнению с условиями без лечения после периода времени, составляющего менее 24 ч, предпочтительно менее 12 ч и наиболее предпочтительно менее 6 ч.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются агенты, ингибирующие EGFR согласно изобретению, которые снижают невропатическую боль, где указанная невропатическая боль не связана с раком, путем внутривенного введения в начальной или однократной дозе, составляющей предпочтительно 250-500 мг/м², антитела или полипептида, такого как цетуксимаб или панитумумаб, и 10-300 мг низкомолекулярного лекарственного средства, такого как эрлотиниб или gefitinib, достигая снижения боли более чем на 50% по шкале оценки боли индивидуумом по сравнению с условиями без лечения в пределах 4-6 ч после введения и более чем на 90% в пределах 12-24 ч после введения, в зависимости от природы и серьезности невропатической боли. В случае цетуксимаба снижение боли примерно на 90% можно получать уже через 4-6 ч после введения.

Следующим объектом настоящего изобретения являются агенты, ингибирующие EGFR согласно изобретению, которые снижают невропатическую боль, где указанная невропатическая боль не связана с раком, путем внутривенного введения в начальной или однократной дозе, составляющей предпочтительно 250-500 мг/м², антитела или полипептида, такого как цетуксимаб или панитумумаб, при этом указанное анальгезирующее действие сохраняется в течение более 4 дней, предпочтительно 5-20 дней, без необходимости применения второй или дополнительной дозы этого же агента. Как правило, внутривенное введение можно повторять в этом случае каждые 5-14 дней, предпочтительно каждые 10-20 дней в зависимости от природы лекарственного средства. В течение этого периода времени дополнительное введение анальгезирующих лекарственных средств можно снижать или исключать. Таким образом, в другом варианте лечения одновременное введение других анальгезирующих лекарственных средств или болеутоляющих агентов, таких как опиоиды, можно снижать по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90 или 100%.

Кроме того, объектом настоящего изобретения являются агенты, ингибирующие EGFR согласно изобретению, которые снижают невропатическую боль, где указанная невропатическая боль не связана с раком, путем перорального введения в начальной или однократной дозе, составляющей предпочтительно 50-200 мг, пациенту страдающему неврологическим заболеванием, достигая снижения боли более чем на 50% по сравнению с условиями без лечения в пределах 12-24 ч после введения и более чем на 90% в пределах 24-48 ч после введения. Как правило, пероральное введение можно повторять в этом случае каждые 1-3 дня, предпочтительно каждый день, в зависимости от природы лекарственного средства. В течение

ние этого периода времени дополнительное введение анальгезирующих лекарственных средств можно снижать или исключать. Таким образом, в другом варианте лечения одновременное введение других анальгезирующих лекарственных средств или болеутоляющих агентов, таких как опиоиды, можно снижать по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90 или 100%.

В другом варианте осуществления изобретения лечение включает первое начальное внутривенное введение антитела к EGFR, такого как цетуксимаб и панитумумаб, или его биологически активного фрагмента, а затем через 5-20 дней пероральное введение низкомолекулярного лекарственного средства, такого как эрлотиниб или gefитиниб, каждые 1-3 дня и необязательно снижение или отказ от применения других анальгезирующих лекарственных средств, таких как опиоиды.

При создании изобретения установлено также, что агенты, ингибирующие EGFR согласно изобретению, могут снижать патологические симптомы, сопровождающие невропатическую боль, например отек или кожное покраснение при невропатических нарушениях аутоиммунного происхождения, типа васкулитной невропатии.

Итак, в настоящем изобретении предложены:

Способ лечения индивидуума, который страдает невропатической болью, или способ применения фармацевтической композиции, которая содержит низкомолекулярный ингибитор EGFR, для лечения невропатической боли, где указанная невропатическая боль не связана с раком и выбрана из группы, состоящей из невропатической некомпрессионного происхождения, невропатической боли компрессионного происхождения, невропатической боли токсического происхождения, невропатической боли метаболического происхождения, невропатической боли травматического происхождения, невропатической боли аутоиммунного происхождения, невропатической боли инфекционного происхождения и врожденной или наследственной невропатической боли. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения способы и композиции предназначены для применения для лечения невропатической боли, где невропатическая боль представляет собой невропатическую боль компрессионного происхождения, связанную с раковым заболеванием, или где невропатическая боль представляет невропатическую боль токсического происхождения, обусловленную химиотерапией.

Способ лечения индивидуума, который страдает невропатической болью, или способ применения фармацевтической композиции, которая содержит низкомолекулярный ингибитор EGFR, для лечения невропатической боли, в который агент, ингибирующий по меньшей мере одну биологическую функцию EGFR, представляет собой антитело к EGFR или его биологически активный фрагмент и/или низкомолекулярное лекарственное средство, ингибирующее EGFR. Антитело к EGFR может быть выбрано из группы, состоящей из цетуксимаба, панитумумаба, матузумаба, нецитумумаба, нимотузумаба и залутумумаба, а низкомолекулярное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из афатиниба, эрлотиниба, gefитиниба, лапатиниба и нератиниба.

Способ лечения индивидуума, который страдает невропатической болью, или способ применения фармацевтической композиции, которая содержит низкомолекулярный ингибитор EGFR, для лечения невропатической боли, где антитело к EGFR применяют с помощью введения по меньшей мере одной начальной, предпочтительно внутривенной, инфузии в дозе от 300 до 500 мг/м², с последующим введением одной или нескольких доз, составляющих примерно от 100 до 500 мг/м² каждые 5-20 дней, предпочтительно 7-20 дней, в зависимости от фармакокинетических особенностей антитела, при этом указанное введение приводит к облегчению боли на 50-100% по сравнению с индивидуумом, который не получал такого лечения, менее чем через 4-10 ч, предпочтительно менее чем через 2 ч после введения, в течение по меньшей мере 5-20 дней, предпочтительно 5-10 дней.

Способ лечения индивидуума, который страдает невропатической болью, или способ применения фармацевтической композиции, которая содержит низкомолекулярный ингибитор EGFR, для лечения невропатической боли, где низкомолекулярное лекарственное средство применяют предпочтительно путем перорального введения в начальной дозе от 50 до 300 мг, с последующим введением дозы, составляющей 10-200 мг каждые 1-3 дня, предпочтительно ежедневно, при этом указанное введение приводит к облегчению боли на 50-100% по сравнению с индивидуумом, который не получал такого лечения, менее чем через 12-24 ч после указанного введения в течение по меньшей мере 2-5 дней, в зависимости от фармакокинетических особенностей лекарственного средства.

Способ лечения индивидуума, который страдает невропатической болью, или способ применения фармацевтической композиции, которая содержит низкомолекулярный ингибитор EGFR, для лечения невропатической боли, где указанное антитело к EGFR применяют с помощью введения по меньшей мере одной начальной внутривенной инфузии в дозе от 300 до 500 мг/м² каждые 5-20 дней, предпочтительно каждые 7-20 дней, в зависимости от фармакокинетических особенностей антитела, с последующим, по меньшей мере, однократным пероральным введением указанного низкомолекулярного лекарственного средства в дозе, составляющей примерно 10-300 мг, предпочтительно 50-200 мг, каждые 1-3 дня, предпочтительно ежедневно, при этом указанное введение приводит к облегчению боли на 50-100% по сравнению с индивидуумом, который не получал такого лечения, менее чем через 4-10 ч после указанного начального введения указанного антитела к EGFR, и указанное облегчение боли сохраняется в течение указанных интервалов лечения.

Способ лечения индивидуума, который страдает невропатической болью, или способ применения фармацевтической композиции, которая содержит низкомолекулярный ингибитор EGFR, для лечения невропатической боли, где антитело к EGFR представляет собой цетуксимаб или панитумумаб, а низкомолекулярное лекарственное средство представляет собой эрлотиниб или гефитиниб.

Способ лечения индивидуума, который страдает невропатической болью, или способ применения фармацевтической композиции, которая содержит низкомолекулярный ингибитор EGFR, для лечения невропатической боли, где указанный ингибирующий EGFR агент или агенты вводятся совместно по меньшей мере с одним обезболивающим лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, стероидных противовоспалительных лекарственных средств, парацетамола, ингибиторов COX-2, опиоидов и каннабиноидов, флупиртина, специфических агентов, таких как прегабалин и габапентин.

Способ лечения индивидуума, который страдает невропатической болью, или способ применения фармацевтической композиции, которая содержит низкомолекулярный ингибитор EGFR, для лечения невропатической боли, где обезболивающее лекарственное средство дополнительно вводят в количестве, которое снижает боль на 10-100%, предпочтительно на 50-90% по сравнению с индивидуумом, которого не лечили с помощью указанного ингибирующего EGFR агента.

Краткое описание чертежей и таблиц

На фиг. 1а-г представлена графическая иллюстрация характера изменения клинического состояния для случая 1 в течение 69 месяцев. Развитие опухоли тазовой области в случае 1 в течение этого периода представлено в виде изображений, полученных с помощью ядерного-магнитного резонанса (ЯМР) на фиг. 2а-в.

На фиг. 2а-в представлены изображения рекуррентной и прогрессирующей ректальной опухоли. Стрелками обозначены изменения опухоли, затрагивающие левое крестцовое сплетение и левый седалищный нерв. На фиг. 2а представлены данные ЯМР, полученные за 3 месяца до начала лечения капецитабином, оксалиплатином и цетуксимабом (соответствует ЯМР 2 на фиг. 1а). Имеет место рецидив в предкрестцовой области, простирающийся вдоль левого седалищного нерва. На фиг. 2б представлены данные, полученные через 4 месяца после начала лечения капецитабином, оксалиплатином и цетуксимабом (соответствует ЯМР 3 на фиг. 1б). Как рецидив в предкрестцовой области, так и его удлинение вдоль седалищного нерва увеличились в размерах. Представлены данные ЯМР, полученные через 8 месяцев после начала применения монотерапии цетуксимабом для обезболивания (соответствует ЯМР 4 на фиг. 1г). Имеет место дальнейшее развитие рецидива в предкрестцовой области и вдоль левого седалищного нерва.

На фиг. 3 представлено графическое изображение ВРІ-измерений (измерений, полученных с помощью краткого опросника для оценки боли) до и после начала ингибирования EGFR в случаях 2-5.

На фиг. 4а-г представлены графические изображения частей тела пациентов, которых лечили согласно настоящего изобретению, а) Случай 2 - фотографии с изображением правой руки пациентки, для которой характерны постоянные аномалии, типичные для CRPS1 (комплексный региональный болевой синдром). Лечение с помощью ингибитора EGRF цетуксимаба облегчало у нее NP, но не влияло на вазомоторную патологию, лежащую в основе состояния, б) Случай 3 - данные ЯМР, полученные через 6 недель после операции, характерен рецидив NP в области спины после начального облегчения. На изображении продемонстрировано образование патологического тканевого рубца вокруг пятого поясничного корешка спинномозгового нерва, в) и г) - случай 4. Изображение, полученное с помощью компьютерной томографии тазовой области пациента до в) и после г) ингибирования EGFR. В интервале между получением изображений у пациента наблюдалось полное облегчение NP, несмотря на растущую в тазовой области опухоль, которая все больше проникала в крестцовые нервы.

На фиг. 5 представлены выбранные области значений краткого опросника для оценки боли (Brief Pain Inventory (BPI)) после начала ингибирования EGFR путем внутривенного введения панитумумаба в случае прогрессирующей CIPN (индуцированная химиотерапией периферическая невропатия). По оси X отложены дни после первой обработки (инфузию повторяли каждые 14 дней).

На фиг. 6 представлены данные об облегчении CIPN с помощью ингибиторов EGFR (EGFR-I), полученные с помощью отобранных вопросов из опросника качества жизни онкобольных EORTC QLQ-CIPN20. Представлены ответы на пять из двадцати пунктов анкеты. Ни один из ответов не ухудшался после начала лечения (данные не показаны).

На фиг. 7 представлены данные об эффективности EGFR-I при пероральном применении в отношении NP, полученные с помощью ВРІ-баллов. На верхней панели представлены данные для пациента 3, для которого характерна рекуррентная серьезная NP после вымывания вводимого внутривенно лекарственного средства цетуксимаба. Боль полностью облегчалась после лечения в течение 2-3 недель вводимым перорально EGFR-I гефитинибом. На нижней панели представлены данные для ранее не обрабатываемого EGFR-I пациента, который отвечал на пероральную обработку с целью профилактики EGFR-I эрлотинибом, обозначено стрелкой желтого цвета.

Подробное описание изобретения

Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже представлено толкование ряда поясне-

ний, понятий и фраз.

Рецептор эпидермального фактора роста EGFR (синонимы: ErbB-1; HER1) является представителем семейства рецепторов ErbB, подсемейства близкородственных четырех рецепторных тирозинкиназ: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her3 (ErbB-3) и Her4 (ErbB-4).

EGF-рецептор представляет собой трансмембранный гликопротеин, который имеет молекулярную массу 170000 и который обнаружен на многих типах эпителиальных клеток. Он активируется по меньшей мере тремя лигандами, т.е. EGF, TGF- α (трансформирующий фактор роста альфа) и амфирегулином. Продемонстрировано, что как эпидермальный фактор роста (EGF), так и трансформирующий фактор роста-альфа (TGF- α) связываются с EGF-рецептором и приводят к клеточной пролиферации и росту опухолей.

В клинических условиях применяют два важных типа ингибиторов ErbB: химерные, гуманизированные или полностью человеческие антитела, направленные против внеклеточного домена EGFR или ErbB2, и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ), которые конкурируют с АТФ в тирозинкиназном домене рецептора.

Создан целый ряд мышиных и крысиных моноклональных антител к EGF-рецептору и проведена оценка их способности ингибировать рост опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* (Modjtahedi и Dean, J. Oncology 4, 1994, с. 277).

В клинических испытаниях установлена эффективность гуманизированного моноклонального антитела 425 (hMAт 425, US 5558864; EP 0531472) и химерного моноклонального антитела 225 (сМАт 225), которые оба направлены против EGF-рецептора. Продемонстрировано, что антитело C225 (цетуксимаб) ингибирует опосредуемый EGF рост опухолевых клеток *in vitro* и ингибирует образование человеческих опухолей *in vivo* у бестимусных мышей. Указанное антитело, а также в целом все антитела к EGFR оказывают синергетическое действие при применении с некоторыми химиотерапевтическими средствами (т.е. доксорубицином, адриамицином, таксолом и цисплатином) в отношении уничтожения человеческих опухолей *in vivo* на полученных с использованием ксенотрансплантатов созданных на мышях моделях (например, см. документ EP 0667165). У Ye и др., Oncogene 18, 1999, с. 731) описано, что можно достигать успеха в отношении клеток человеческого рака яичников при лечении комбинацией химерного МАт 225 и гуманизированного МАт 4D5, которое направлено против HER2-рецептора. Помимо антител к ErbB существуют многочисленные малые химические молекулы, которые, как известно, являются сильными ингибиторами ErbB-рецептора, эти молекулы блокируют сайт связывания встречающихся в естественных условиях лигандов (см. ниже подробное описание) или блокируют остатки тирозина сайта связывания рецепторной киназы, препятствуя тем самым фосфорилированию и дальнейшему каскаду передачи сигналов.

Понятие "антагонист/ингибитор тирозинкиназ" или "ErbB-ингибитор" относится к встречающимся в естественных условиях или синтетическим агентам, которые могут ингибировать или блокировать тирозинкиназы, включая рецепторные тирозинкиназы. Таким образом, понятие относится к антагонистам/ингибиторам ErbB-рецептора в целом и, в частности, к ингибиторам EGFR.

Кроме антител к ErbB-рецептору, которые упомянуты выше и ниже, более предпочтительными антагонистами тирозинкиназ согласно данному определению являются химические соединения, для которых продемонстрирована эффективность в качестве агентов для монотерапии рака молочной железы и предстательной железы. Приемлемые ингибиторы тирозинкиназ индолокарбазольного типа можно получать с помощью информации, представленной в таких документах как патенты US 5516771, US 5654427, US 5461146, US 5650407. В патентах US 5475110, US 5591855, US 5594009 и WO 96/11933 описаны ингибиторы тирозинкиназ пирролокарбазольного типа и их применение при раке предстательной железы. Одним из наиболее перспективных противораковых средств в этом контексте является гефитиниб (IR-ESSA®, фирма Astra Zeneca), который, как указано, обладает очень высокой терапевтической эффективностью и прекрасной переносимостью пациентами, которые страдают немелкоклеточным раком легких (NSCLC), а также запущенным раком головы и шеи.

"Фрагмент антитела" содержит часть интактного антитела, предпочтительно включающую его антигенсвязывающую или вариабельную область. Примерами фрагментов антител являются Fab-, Fab'-, F(ab')₂-, Fv- и Fc-фрагменты, димерные антитела (диабоды), линейные антитела, одноцепочечные молекулы антител; и мультиспецифические антитела, образованные из фрагмента(ов) антител. "Интактное" антитело представляет собой антитело, которое содержит антигенсвязывающую вариабельную область, а также константный домен легкой цепи (CL) и константные домены, CH1, CH2 и CH3 тяжелой цепи.

В контексте настоящего описания понятие "ингибирует по меньшей мере одну биологическую активность EGFR" относится к любому агенту, который снижает любую активность EGFR, включая активность тирозинкиназ EGFR (например, включая (но не ограничиваясь только ими) виды активности, указанные в настоящем описании), путем непосредственного контактирования с белком EGFR, контактирования с мРНК или геномной ДНК EGFR, вызывая конформационные изменения полипептидов EGFR, снижая уровни белков EGFR или влияя на взаимодействия EGFR с различными рецепторами или лигандами, такими как (но не ограничиваясь только ими) EGF, TGF-альфа, нейрегулин, амфирегулин, эпире-

гулин, NGF, HER2, HER3 и HER4. Ингибиторы включают также молекулы, которые косвенным образом регулируют биологическую активность EGFR путем "перехвата" передающих сигнал в обратном направлении молекул. Другими словами, изобретение относится к ингибиторам EGFR, которые связываются с внеклеточным связывающим сайтом молекулы тирозинкиназного рецептора, блокируя тем самым связывание встречающихся в естественных условиях лигандов, таких как EGF. Антитела, участки антител и пептиды, мишенью которых являются эпитопы указанного внеклеточного связывающего домена EGF-рецептора, подпадают под объем настоящего изобретения. Изобретение относится также к ингибиторам EGFR, которые могут связываться или взаимодействовать с внутриклеточным сайтом или доменом фосфорилирования молекулы тирозинкиназного рецептора, тем самым препятствуя или снижая фосфорилирование тирозинкиназами. Для этой цели можно использовать низкомолекулярные (химические) лекарственные средства.

В контексте настоящего описания понятие "невропатическая боль" относится к комплексному хроническому состоянию боли, которая обычно сопровождается повреждением ткани. Невропатическая боль включает (но не ограничиваясь только ими) следующие синдромы и болезненные состояния: удар по нерву (импиджемент-синдром нерва), комплексный региональный болевой синдромом типов I и II, невралгия тройничного нерва, фантомная боль, диабетическая невропатия, повреждение спинного мозга и повреждения нерва вследствие, например рака, ожогов и травм. Различные категории невропатической боли включают (но не ограничиваясь только ими) связанную с токсическими воздействиями, метаболизмом, травмой, компрессией, аутоиммунными заболеваниями, инфекциями, и наследственную/врожденную невропатическую боль.

В контексте настоящего описания понятие "эпитоп" относится к той области антигена, которая вступает в контакт с конкретным антителом. Когда белок или фрагмент белка используют для иммунизации животного-хозяина, то многочисленные области белка могут индуцировать производство антител, которые специфически связываются с данной областью или трехмерной структурой на белке; эти области или структуры обозначают как "антигенные детерминанты". Антигенная детерминанта может конкурировать с интактным антителом (т.е. "иммуноген", применяемый для вызывания иммунного ответа) за связывание с антителом.

Понятие "специфическое связывание" или "специфически связывается" при их применении касательно взаимодействия антитела и белка или пептида означает, что взаимодействие зависит от присутствия конкретной структуры (т.е. антигенной детерминанты или эпитопа) на белке; другими словами, антитело распознает и связывается со специфической белковой структурой, а не с белками в целом. Например, если антитело является специфическим в отношении эпитопа "А", то присутствие белка, содержащего эпитоп А (или свободный немеченый А), в реакционной смеси, содержащей меченый "А" и антитело, должно снижать количество меченого А, связанного с антителом.

В контексте настоящего описания понятия "неспецифическое связывание" и "фоновое связывание" при их применении касательно взаимодействия антитела и белка или пептида означает, что взаимодействие не зависит от присутствия конкретной структуры (т.е. антитело связывается с белками в целом, а не с конкретной структурой, такой как эпитоп).

В контексте настоящего описания понятие "индивидуум" или "пациент" относится к любому животному (например, млекопитающему), включая (но не ограничиваясь только ими) людей, приматов исключая человека, грызунов и т.п., которое может быть реципиентом конкретного лечения. Как правило, понятия "индивидуум" и "пациент" в контексте настоящего описания применяют взаимозаменяемо, и они относятся к человеку.

В контексте настоящего описания понятие "животное исключая человека" относится ко всем животным кроме человека, включая (но не ограничиваясь только ими) позвоночных животных, таких как грызуны, приматы, исключая человека, овцы, быки, жвачные животные, зайцеобразные, свиньи, козляные, лошадиные, собаки, кошки, птицы и т.д.

Не подразумевается, что "аминокислотная последовательность" и такие понятия как "полипептид" или "белок" ограничены полной нативной аминокислотной последовательностью, ассоциированной с указанной белковой молекулой.

Понятие "нативный белок" в контексте настоящего описания применяют для обозначения того, что белок не содержит аминокислотные остатки, кодируемые векторными последовательностями. Это означает, что нативный белок содержит только те аминокислоты, которые обнаружены в белке, присутствующем в естественных условиях. Нативный белок можно получать методами рекомбинации или можно выделять из встречающегося в естественных условиях источника.

В контексте настоящего описания понятие "участок" касательно белка (например, участок данного белка) относится к фрагментам указанного белка. Фрагменты могут варьироваться по размеру от четырех аминокислотных остатков до полной аминокислотной последовательности за исключением одной аминокислоты.

В контексте настоящего описания понятие "in vitro" относится к искусственному окружению и к процессам или реакциям, которые имеют место в искусственном окружении. Окружения in vitro могут состоять из (но не ограничиваясь только ими) лабораторных пробирок и клеточной культуры.

Понятие "in vivo" относится к естественному окружению (например, животному или клетке) и к процессам или реакциям, которые имеют место в естественном окружении.

Понятие "(общий) балл по шкале интерференции боли" обозначает балл боли, связанной с заболеванием, который определяют в процессе применения эффективного лекарственного средства. Интерференцию боли оценивали с помощью краткого опросника для оценки боли (BPI). BPI применяют для оценки интерференции боли со следующими факторами: (a) общая активность, (b) настроение, (c) способность к движению, (d) нормальная работоспособность, (e) взаимоотношения с другими людьми, (f) качество сна и (g) наслаждение жизнью. Общий балл интерференции боли рассчитывают как (средний балл непропущенных вопросов)×(7/количество непропущенных вопросов). Если пропущено четыре или большее количество вопросов, то общий балл интерференции боли рассматривают как отсутствующий.

Подразумевается, что понятие "химиотерапевтическое средство" или "antineoplastическое средство" относится к представителям класса "цитотоксических агентов", как указано выше, и оно включает химические средства, которые обладают antineoplastическими действиями, т.е. предупреждают развитие, созревание или распространение neoplastических клеток путем непосредственного воздействия на опухолевую клетку и косвенно через такие механизмы как модификация биологического ответа. Приемлемыми химиотерапевтическими средствами предпочтительно являются встречающиеся в естественных условиях или синтетические химические соединения, но из понятия специально исключены биологические молекулы, такие как белки, полипептиды и т.д. Большое количество antineoplastических средств, которые поступают в продажу, изучение которых находится на стадии клинических испытаний и доклинических испытаний, можно применять согласно настоящему изобретению для лечения опухолей/неоплазий с помощью комбинированной терапии с использованием TNF α и антиангиогенных средств, указанных выше. Следует отметить, что химиотерапевтические средства можно применять необязательно в сочетании с вышеуказанным лекарственным средством, представляющим собой антитело. Примерами химиотерапевтических средств или агентов являются алкилирующие агенты, например азотистые аналоги горчичного газа, производные этиленмина, алкилсульфонаты и другие соединения, обладающие алкилирующим действием, такие как нитромочевины, цисплатин и дакарбазин; антимаболиты, например фолиевая кислота, антагонисты пуринов или пиримидинов; ингибиторы митоза, например алкалоиды барвинка и производные подофиллотоксина; цитотоксические антибиотики и производные камптотецина. Предпочтительные химиотерапевтические средства или химиотерапия включает амифостин (этиол), кабазитаксел, цисплатин, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, доцетаксел, мехлоретамин, стрептозоцин, циклофосфамид, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), доксорубин (адриамицин), доксорубин липо (доксил), гемцитабин (гемзар), даунорубин, даунорубин липо (дауноксом), прокарбазин, кетоконазол, митомицин, цитарабин, этопозид, метотрексат, 5-фторурацил (5-FU), винбластин, винкристин, блеомицин, паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотер), альдеслейкин, аспарагиназа, бусульфид, карбоплатин, кладрибин, камптотецин, СРТ-11, 10-гидрокси-7-этилкамптотецин (SN38), дакарбазин, флоксуридин, флударабин, гидроксимочевину, ифосфамид, идарубин, месну, интерферон альфа, интерферон бета, иринотекан, митоксантрон, топотекан, леупролид, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, пликамицин, митотан, пэгаспаргазу, пентостатин, пипоброман, пликамицин, стрептозоцин, тамоксифен, тенипозид, тестолактон, тиогуанин, тиотепу, горчичные газы урацила, винорелбин, хлорамбуцил и их комбинации. Наиболее предпочтительными химиотерапевтическими средствами, предлагаемыми в изобретении, в сочетании с D117E6 являются кабазитаксел, цисплатин, доцетаксел, гемцитабин, доксорубин, паклитаксел (таксол), иринотекан и блеомицин.

Настоящее изобретение относится к композициям и способам, предназначенным для лечения невропатической боли. В частности, в настоящем изобретении предложен EGFR в качестве клинической мишени для лечения невропатической боли.

Боль передается через различные нервные волокна, обозначенные как нервные волокна A δ , нервные волокна В и нервные волокна С. В целом, болевые сигналы проводятся от периферической системы в спинной мозг по волокну А-дельта или С. Поскольку волокно А-дельта толще, чем волокно С, и имеет тонкую оболочку из электроизоляционного материала (миелин), то по нему сигнал распространяется быстрее (5-30 м/с), чем по волокну С, не содержащему миелин (0,5-2 м/с). Боль, сигналы которой передаются через (более быстрые) волокна А-дельта, обозначают как острая и она ощущается первой. За ней следует более тупая боль, которую часто обозначают как жгучая, сигналы которой проводятся С-волоконками.

Невропатическая боль вызывается повреждением или заболеванием, затрагивающим любую часть нервной системы, участвующую в ощущениях организма (соматосенсорная система). Невропатическая боль представляет собой комплексное состояние хронической боли. При невропатической боли сами нервные волокна могут быть поражены, у них может быть нарушена функция или они могут иметь повреждения. Указанные поврежденные нервные волокна посылают неправильные сигналы в другие болевые центры. Воздействие повреждения на нервные волокна включает изменение функции нерва, как в области повреждения, так и в зоне вокруг повреждения. Некоторыми обычными причинами невропатической боли являются алкоголизм; ампутация; проблемы со спиной, ногой и тазобедренным суставом;

химиотерапия; диабет; проблемы с лицевым нервом; ВИЧ-инфекция или СПИД; рассеянный склероз; опоясывающий лишай и операция на позвоночнике. Симптомы невропатической боли включают стреляющую и жгучую боль, а также покалывание и онемение.

Передача сигналов EGF-МАРК активируется в нейронах и глиальных клетках в ответ на повреждение или дисфункцию. Ингибирование EGFR может прерывать петлю отрицательной обратной связи, облегчая тем самым симптомы неврологических нарушений типа боли, невропатической боли, рассеянный склероз (MS), депрессии, деменции, болезни Паркинсона, "удара", аксотомии и т.д. Патологическая сенсибилизация нервных волокон к боли ингибируется особенно при невропатической боли.

Боль, связанная с повреждением нерва, вероятно, генерируется и поддерживается передачей сигналов МАРК через три пути, т.е. ERK, p38 и JNK, в нервах центральной, спинномозговой и периферической систем, а также в глии периферической и центральной нервной системы, такой как астроциты и шванновские клетки (Ji R.R., Gereau R.Wt., Malcangio M., Strichartz G.R., MAP kinase and pain. *Brain Res Rev* 60(1), 2009, сс. 135-148). Кроме того, установленным фактором невропатической боли является коммуникация между нейронами, клетками глии и иммунными клетками (Scholz J., Woolf C.J., The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat. Neurosci.* 10(11), 2007, сс. 1361-1368). Установлено, что активация коммуникации между этими клетками после повреждения нерва зависит от пути передачи сигналов МАРК, потенциально активируемых EGFR, для которого характерна повышающая регуляция в нервной системе (Werner M.H., Nanney L.B., Stoscheck C.M., King L.E., Localization of immunoreactive epidermal growth factor receptors in human nervous system. *J. Histochem. Cytochem.* 36(1), 1988, сс. 81-86; Maklad A., Nicolai J.R., Bichsel K.J., Evenson J.E., Lee T.C., Threadgill D.W. и др., The EGFR is required for proper innervation to the skin. *J. Invest. Dermatol.* 129(3), 2009, сс. 690-698; Ji R.R., Mitogen-activated protein kinases as potential targets for pain killers. *Curr Opin Investig Drugs* 5(1), 2004, сс. 71-75).

Активация путей передачи сигналов МАРК, как установлено, играет важную роль в неврологических заболеваниях и невропатической боли. Ингибирование EGFR эффективно блокирует несколько из указанных путей (JNK, RAS-МЕК-ERK, STAT и др.). Вариантми осуществления настоящего изобретения являются способы лечения невропатической боли путем ингибирования EGFR. Также могут быть предложены способы ингибирования EGF-рецептора для лечения боли, невропатической боли, MS, депрессии, деменции, болезни Паркинсона, "удара", повреждения, связанного с ишемией и реперфузией, ишемического повреждения головного мозга и аксотомии (см., например, Oyagi и др., *Neuroscience.* 185, 30 июня 2011 г., сс.116-124 и Chen-Plotikin и др., *Ann Neurol.* 69(4), апрель 2011 г., сс. 655-663). Подразумевается также, что введение предложенных агентов может облегчать симптомы, ассоциированные с генетическими нарушениями, такими как синдром Дауна и аутизм.

Таким образом, предложенные агенты, которые ингибируют по меньшей мере одну биологическую функцию полипептида EGFR, могут быть использованы для снижения, облегчения или модуляции, или для обеспечения профилактики одного или нескольких симптомов, ассоциированных со следующими заболеваниями или нарушениями: боль, невропатическая боль, ишиалгия, MS, депрессия, деменция, болезнь Паркинсона, "удар", повреждение связанное с ишемией и реперфузией, ишемическое повреждение головного мозга, аксотомия, амиотрофический боковой склероз, болезнь Гентигтона, хорея, синдром Дауна и аутизм.

Наиболее предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является новое лечение невропатической боли. Настоящее изобретение не ограничено лечением какого-либо конкретного типа невропатической боли, а включает (но не ограничиваясь только ими) лечение следующих типов невропатической боли.

Ишемическая НР - эта категория включает невропатическую боль, ассоциированную с "ударом", гангреной и другими случаями периферического тромбоза.

НР токсического происхождения - токсическое состояние, приводящее к появлению невропатической боли, наиболее часто встречается в результате химиотерапии и/или излучения. Известно, что изониазид и таллий вызывают состояния невропатической боли. Воздействие таких химических соединений, как свинец и мышьяк, также приводит к повреждению нервов. Воздействие токсических средств, как правило, приводит к аномалиям в генетическом процессинге/процессинге белков.

НР метаболического происхождения - диабет является точно основной причиной невропатической боли (например, болезненной диабетической невропатии), вызываемой метаболической дисфункцией. Болезни, связанные с дефицитом питательных веществ, типа Бери-Бери (дефицит витамина В1) также вызывают невропатическую боль. При диабете конечные продукты гликозилирования ингибируют аксональный транспорт и Na^+/K^+ -АТФ вызывают дегенерацию аксонов. Индуцируемая алкоголем невропатия часто является результатом дефицита тиамин (В1), хотя она сама может вызывать патологию малых волокон, проводящих сигналы боли, в противоположность связанной с дефицитом тиамин аксональной сенсомоторной невропатии, вызывающей жгучую боль.

НР травматического происхождения - как правило, травма является результатом переломов, непосредственных повреждений нервов и ожогов. Травма может приводить также к синдромам ложного восприятия ампутированной конечности и к комплексным региональным болевым синдромам (CRPS). Боль, связанная с ложным восприятием ампутированной конечности, вероятно, является результатом внезап-

ной утраты сенсорного входного сигнала от периферической конечности в головной мозг и залпов импульсов от нервных окончаний в месте ампутации, которые продолжают посылать болевые сигналы в головной мозг, что заставляет головной мозг "думать", что конечность все еще существует. Механизм, вызывающий CRPS, не известен, но предложено много гипотез, включая дисфункциональный процессинг через всю нервную систему, включая периферические, центральные нейроны и нейроны вегетативной нервной системы.

NP компрессионного происхождения - как ущемление нерва, так и избыточное внешнее давление на аксоны нейронов может вызывать ишемические или деформирующие (растягивающие) изменения. Пролонгированное нарушение приводит к Валериановой дегенерации аксона, результатом которой является мышечная атрофия. Синдром запястного канала и синдромы сдавления являются обычными при нарушениях связанных с ущемлением. В настоящем изобретении предусматривается также лечение ишиалгии и невропатической боли тройничного нерва.

NP аутоиммунного происхождения - этот класс невропатической боли может отличаться очень широким разнообразием. Причиной могут являться аутоиммунные антитела, участвующие в патофизиологии и, как правило, подающиеся иммунной терапии. Некоторыми примерами аутоиммунной невропатической боли являются хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (CIDP), паранеопластические синдромы и васкулитная невропатия.

NP инфекционного происхождения - известно, что связанные с вирусами состояния приводят к длительной невропатической боли. Классическим состоянием является постгерпетическая невралгия, вызываемая реактивацией вируса опоясывающего лишая (герпеса). Болезнь Лайма (возбудитель спирохеты), болезнь Шагаса (возбудитель трипатосомы), проказа (возбудители микобактерии), ВИЧ и синдром Джулиана-Барре (постинфекционный) могут также вызывать невропатическую боль. Настоящее изобретение специально относится к лечению постгерпетической невралгии и болезненной, связанной с ВИЧ дистальной сенсорной полиневропатии, а также невропатической боли, вызываемой указанными выше агентами.

Врожденная/наследственная NP - болезнь Фабри и болезнь Шарко-Мари-Тута (жгучая боль в конечностях) являются примерами периферической невропатической боли, ассоциированной с врожденными аномалиями. Другие наследственные состояния типа амилоидоза также вызывают болезненные состояния.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения индивидуума, страдающего невропатической болью, заключающиеся в том, что указанному индивидууму вводят агент, который ингибирует по меньшей мере одну биологическую функцию EGFR. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение ингибитора EGFR способствует облегчению болевых симптомов или уменьшению болевых симптомов. Настоящее изобретение не ограничено облегчением каких-либо конкретных симптомов невропатической боли и включает (но не ограничиваясь только ими) облегчение или уменьшение стреляющей и жгучей боли, а также покалывания и онемения и их комбинаций.

Невропатическая боль может представлять собой невропатическую боль некомпрессионного происхождения или невропатическую боль компрессионного происхождения. Невропатическая боль компрессионного происхождения не связана с раком. В некоторых вариантах осуществления изобретения компрессионная невропатическая боль представляет собой боль, ассоциированную с синдромом, выбранным из группы, состоящей из синдрома неудачной операции на позвоночнике, синдрома запястного канала, синдрома сдавления и ишиалгии, хотя лечение других синдромов, ассоциированных с невропатической болью компрессионного происхождения, подпадают под объем изобретения.

Невропатическая боль может представлять собой невропатическую боль токсического происхождения. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль токсического происхождения представляет собой вызванную химиотерапией периферическую невропатию. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическую боль выбирают из боли, ассоциированной с воздействием агента, выбранного из группы, состоящей из свинца, мышьяка, асбеста, изониазида и таллия. Под объем изобретения подпадают также другие типы невропатической боли токсического происхождения.

Невропатическая боль может представлять собой невропатическую боль метаболического происхождения. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическую боль метаболического происхождения выбирают из боли, ассоциированной с болезненной диабетической невропатией, дефицитом питательных веществ, вызванной алкоголем невропатией и связанной с дефицитом тиамина аксональной сенсомоторной невропатией, сопровождающейся жгучей болью. Под объем изобретения подпадают также другие типы невропатической боли метаболического происхождения.

Невропатическая боль может представлять собой невропатическую боль травматического происхождения. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль травматического происхождения ассоциирована с синдромом, выбранным из группы, состоящей из синдрома ложного восприятия ампутированной конечности и комплексного регионального болевого синдрома. Под объем изобретения подпадают также другие типы невропатической боли травматического происхождения.

Невропатическая боль может представлять собой невропатическую боль аутоиммунного происхож-

дения. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическую боль аутоиммунного происхождения выбирают из группы, состоящей из хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и васкулитной невропатии. Под объем изобретения подпадают также и другие типы невропатической боли аутоиммунного происхождения.

Невропатическая боль может представлять собой невропатическую боль инфекционного происхождения. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическую боль инфекционного происхождения выбирают из группы, состоящей из постгерпетической невралгии и болезненной ВИЧ-дистальной сенсорной полиневропатии. Под объем изобретения подпадают также и другие типы невропатической боли инфекционного происхождения.

Невропатическая боль может представлять собой наследственную или врожденную невропатическую боль. В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическая боль ассоциирована с болезнью Фабри и болезнью Шарко-Мари-Тута. Под объем изобретения подпадают также и другие типы наследственной/врожденной невропатической боли.

Настоящее изобретение относится также к лечению боли, ассоциированной с различными типами нервных волокон. В некоторых вариантах осуществления изобретения боль ассоциирована с нервным волокном типа А, нервным волокном типа В, нервным волокном типа С, демиелинированными нервными волокнами или их комбинациями.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена длительная паллиативная помощь индивидууму. В некоторых вариантах осуществления изобретения длительная паллиативная помощь продолжается в течение периода времени, выбранного из группы, состоящей из превышающего 6 месяцев, превышающего 12 месяцев, превышающего 24 месяца, превышающего 36 месяцев, превышающего 48 месяцев и превышающего 60 месяцев и составляющего вплоть до 10 или более лет периода.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено снижение для индивидуума дозы опиоидных агентов или вызывающих привыкание средств для ослабления боли или фактической необходимости индивидуума в использовании опиоидных или других вызывающих привыкание средств для ослабления боли. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу ингибитора EGFR снижают после начального введения указанного агента.

Терапия на основе антител

В некоторых вариантах настоящего изобретения применяют антитела, мишенью которых является EGFR. В терапевтических способах можно применять любое приемлемое антитело (например, моноклональное, поликлональное или синтетическое).

В некоторых вариантах осуществления изобретения невропатическую боль лечат с использованием антигенсвязывающего белка. Приемлемые антигенсвязывающие белки включают (но не ограничиваясь только ими) цетуксимаб, матузумаб, нецитумумаб, нимотузумаб, панитумумаб и залутумумаб. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения используют моноклональное антитело цетуксимаб (поступающее в продажу от фирм Eli Lilly, США и Merck KGaA, Германия).

Цетуксимаб представляет собой рекомбинантное химерное антитело IgG1-типа, которое связывается с внеклеточным доменом рецептора эпидермального фактора роста с более высокой аффинностью, чем любой его эндогенный лиганд. Указанное связывание ингибирует фосфорилирование и активацию рецептора и приводит к интернализации и расщеплению рецептора (обзор см. у Vincenzi B., Schiavon G., Silletta M., Santini D., Tonini G., The biological properties of cetuximab. Crit Rev Oncol Hematol. 68(2), ноябрь 2008 г., сс. 93-106. Epub, 3 августа 2008). Цетуксимаб лицензирован для лечения рака и одобрен для применения при колоректальном раке без мутации K-RAS в пути передачи сигналов EGF. Цетуксимаб разрабатывали для ингибирования EGFR-активации, приводящей к дополнительному ингибированию нескольких путей, в том числе передачи сигналов MAPK. Указанное антитело IgG1-типа применяют при колоректальном раке для ингибирования активации лигандом EGF, но поскольку оно блокирует EGFR, оно ингибирует также связывание других EGF-связывающих лигандов.

Применение эрбитукса в настоящее время одобрено для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком, отличающимся экспрессией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) с геном KRAS дикого типа:

- в комбинации с химиотерапией на основе иринотекана;
 - в качестве средства лечения первой линии в сочетании с FOLFOX;
 - в качестве единственного средства для пациентов, которые не давали ответ на терапию на основе оксалиплатина и иринотекана и которые отличаются непереносимостью иринотекана.
- Эрбитукс показан для лечения пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи:
- в сочетании с лучевой терапией при местно-запущенной форме рака;
 - в сочетании с химиотерапией на основе платины при рекуррентном и/или метастатическом заболевании.

Цетуксимаб (Erbbitux®) согласно изобретению вводят путем инфузии индивидууму или пациенту. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения цетуксимаб вводят каждые 5-14 дней, наиболее предпочтительно примерно каждые 7 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения

бретения цетуксимаб вводят в начальной дозе, составляющей примерно 300-500 мг на квадратный метр, наиболее предпочтительно примерно 400 мг на квадратный метр, с последующими еженедельными инфузиями в дозе примерно 100-500 мг на квадратный метр, предпочтительно примерно 250 мг на квадратный метр. Согласно изобретению доза и схема приема цетуксимаба сходны с применяемыми для лечения рака. В настоящее время имеется тенденция к некоторому снижению доз, составляющему 10-30%, по сравнению с противораковой терапией без влияния на эффективность в отношении боли. Продолжающиеся в настоящее время испытания должны подтвердить эти результаты.

В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения используют моноклональное антитело панитумумаб (фирма Amgen, Таузенд-Оукс, шт. Калифорния).

Панитумумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, специфическое в отношении рецептора эпидермального фактора роста (который у человека обозначают также как EGF-рецептор, EGFR, ErbB-1 и HER1). Применение панитумумаба одобрено Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) в 2007 г. и министерством здравоохранения Канады в 2008 г. для "лечения рефрактерного экспрессирующего EGFR метастатического колоректального рака у пациентов с немутантным (дикого типа) геном KRAS".

Рекомендованная доза панитумумаба (Vectibix®) составляет 6 мг на килограмм веса тела при введении один раз каждые две недели путем инфузии. Рекомендованная продолжительность инфузии примерно 60 мин, но при применении более высоких доз может требоваться 90 мин. Может требоваться изменение дозы при наличии серьезных кожных реакций.

Согласно изобретению панитумумаб вводят каждые 10-20 дней, наиболее предпочтительно примерно каждые 14 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения панитумумаб вводят в начальной дозе 6 мг/кг с последующими инфузиями раз в две недели дозы 6 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения инфузионную терапию на основе антигенсвязывающих белков объединяют с введением низкомолекулярных ингибиторов EGFR, которое более подробно описаны ниже. В некоторых вариантах осуществления изобретения индивидуумов сначала лечат антигенсвязывающим белком в течение периода времени, составляющего от примерно 1 до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель, а затем переводят на лечение низкомолекулярным ингибитором EGFR, который предпочтительно можно вводить перорально.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения терапевтические средства на основе антител изготавливают в виде описанных ниже фармацевтических композиций. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения применение содержащей антитело композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, приводит к поддающемуся измерению снижению симптомов неврологического нарушения.

Терапия на основе малых молекул

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения применяют малые молекулы, которые ингибируют одну или несколько биологических видов активности EGFR. Низкомолекулярные терапевтические средства идентифицируют, например, с использованием методов скрининга лекарственных средств, которые представлены в настоящем описании. Низкомолекулярные терапевтические средства включают (но не ограничиваясь только ими) афатиниб, эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, нератиниб и вандетаниб. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения малая молекула представляет собой gefитиниб или эрлотиниб, поступающие в продажу под товарным знаком Iressa™ (фирма Astra-Zeneca, Лондон, Великобритания) и Tarceva™ (фирма Genentech, Южный Сан-Франциско, шт. Калифорния) соответственно (см. обзор у Liu B., Neufeld A.H., Activation of epidermal growth factor receptors in astrocytes: from development to neural injury. J Neurosci Res. 85(16), декабрь 2007 г., сс. 3523-3529).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено пероральное введение низкомолекулярного ингибитора EGFR для снижения или облегчения одного или нескольких симптомов невропатической боли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены терапевтические схемы, в которых низкомолекулярный ингибитор EGFR вводят либо до, либо, что является более предпочтительным, после введения антигенсвязывающего белка, являющегося ингибитором EGFR. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение низкомолекулярного ингибитора EGFR начинают примерно через 7-14 дней после инфузии антигенсвязывающего белка, являющегося ингибитором EGFR. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения низкомолекулярное лекарственное средство представляет собой gefитиниб и его вводят в дозе 10-250 мг ежедневно. В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения низкомолекулярное лекарственное средство представляет собой эрлотиниб и его вводят в дозе 10-300 мг ежедневно.

Фармацевтические композиции

В настоящем изобретении предложены также фармацевтические композиции (например, содержащие фармацевтические средства, которые модулируют экспрессию или активность EGFR), предназначенные для применения в описанных выше способах. Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять многочисленными путями в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Обработка может быть местной

(включая введение в глаз и на слизистые мембраны при вагинальном и ректальном введении), легочной (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, осуществляемой, например, с помощью распылителя; внутритрахеальной, интраназальной, эпидермальной и трансдермальной обработки), пероральной или парентеральной. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутривнутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; или внутривнутричерепное, например, подоболочечное или внутрижелудочковое введение.

Фармацевтические композиции и формы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Может оказаться необходимым или желательным применение общепринятых фармацевтических носителей, водных, порошкообразных или масляных основ, загустителей и т.п.

Композиции и формы для перорального применения включают порошки или гранулы, суспензии или растворы в воде или неводных средах, капсулы, саше или таблетки. Может быть желательным применение загустителей, корригентов, разбавителей, эмульгаторов, диспергирующих агентов или связующих веществ.

Композиции и формы для парентерального, подоболочечного или внутрижелудочкового введения могут включать стерильные водные растворы и могут содержать буферы, разбавители и другие приемлемые добавки, такие как (но не ограничиваясь только ими) вещества, способствующие проникновению, носители и другие фармацевтически приемлемые наполнители или эксципиенты.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, включают также (но не ограничиваясь только ими) растворы, эмульсии и содержащие липосомы формы. Указанные композиции можно получать из ряда компонентов, которые включают (но не ограничиваясь только ими) предварительно полученные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества. Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, включают также композиции в виде наночастиц, таких как неорганические наночастицы, полимерные наночастицы, твердые липидные наночастицы, липосомы, нанокристаллы, нанотрубки и дендримерные частицы.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, которые, как правило, могут присутствовать в виде стандартных доз, можно получать с помощью общепринятых методик, хорошо известных в фармацевтической промышленности. Указанные методики включают стадию приведения в контакт фармацевтического действующего вещества с фармацевтическим(ими) носителем(ями) или эксципиентом(ами). В целом, формы получают путем приведения в однородный и тесный контакт действующих веществ с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с носителями обоих типов и затем при необходимости придания продукту формы.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготавливать в виде любой из множества возможных лекарственных форм, таких как (но не ограничиваясь только ими) таблетки, капсулы, жидкие сиропы, мягкие гели, суппозитории и клизмы. Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготавливать также в виде суспензий в водных, неводных или смешанных средах. Водные суспензии могут содержать также субстанции, которые повышают вязкость суспензии, такие, например, как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, сорбит и/или декстран. Суспензия может содержать также стабилизаторы.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать также другие вспомогательные компоненты, общепринятые для фармацевтических композиций. Так, например, композиции могут содержать дополнительные, совместимые, фармацевтически активные ингредиенты, такие, например, как противозудные средства, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные средства, или могут содержать дополнительные ингредиенты, применяемые для придания физических свойств различным лекарственным формам композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, такие как красители, корригенты, консерванты, антиоксиданты, контрастные вещества, загустители и стабилизаторы. Однако, когда добавляют указанные вещества, они никоим образом не должны оказывать влияние на биологическую активность компонентов композиций, предлагаемых в настоящем изобретении. Формы можно стерилизовать и при необходимости смешивать с вспомогательными агентами, например, замасливателями, консервантами, стабилизаторами, смачивающими веществами, эмульгаторами, солями, влияющими на осмотическое давление, буферами, красителями, корригентами и/или душистыми веществами и т.п., которые не оказывают вредного воздействия на нуклеиновую(ые) кислоту(ы), присутствующую(ие) в композиции.

Дозирование зависит от серьезности и восприимчивости болезненного состояния, подлежащего лечению, при этом курс лечения продолжается от нескольких дней до нескольких месяцев или до достижения излечения или уменьшения болезненного состояния. Оптимальные схемы приема доз можно рассчитывать путем измерения аккумуляции лекарственного средства в организме пациента. Лечащий врач легко может определять оптимальные дозы, методологии дозирования и частоту повторных обработок. Оптимальные дозы могут варьироваться в зависимости от относительной активности индивидуальных агентов, и их, как правило, можно оценивать на основе величин EC_{50} , свидетельствующих об эффективности *in vitro* и *in vivo* на животных моделях или на основе представленных в настоящем описании примеров. В целом, доза составляет от 0,01 мкг до 100 г на кг веса тела и ее можно вводить один или несколько раз в

день, неделю, месяц или год. Лечащий врач может определять частоту повторных введений доз, основываясь на оценке времени пребывания и концентраций лекарственного средства в общей воде или тканях организма. После успешного лечения может потребоваться подвергать индивидуума поддерживающей терапии для предупреждения рецидива болезненного состояния, при которой агент вводят в поддерживающих дозах, составляющих от 0,01 мкг до 100 г на кг веса тела от одного или нескольких раз в день до одного раза каждые 20 лет.

Комбинированная терапия

Ингибиторы EGFR, предлагаемые в изобретении, можно объединять с другими терапевтическими лекарственными средствами, которые могут поддерживать лечение невропатической боли у индивидуума с помощью ингибиторов EGFR, предлагаемых в изобретении, необязательно обеспечивая применение ингибитора EGFR, предлагаемого в изобретении, в более низкой дозе. Таким образом, могут быть предложены терапевтические способы, заключающиеся в том, что применяют одну или несколько композиций, представленных в настоящем описании (например, ингибиторов EGFR) в сочетании с дополнительным средством (например, средством для лечения неврологических нарушений или невропатической боли). Настоящее изобретение не ограничено конкретными средствами. Примеры включают (но не ограничиваясь только ими): противовоспалительные средства, такие как NSAID и стероиды; опиоидные обезболивающие средства; антидепрессанты, такие как трициклические ингибиторы и ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI); противосудорожные средства, такие как габапентин; противоэпилептические средства; бензодиазепины; лекарства против страха, такие как избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI); пищевые добавки, такие как альфа-липоевая кислота и бенфотиамин; каннабиноиды и т.п.

Классы пригодных для комбинированной терапии средств включают, например, нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как аспирин (анацин, аскриптин, средство фирмы Байер, буфферин, экотрин, экседрин), салицилаты холина и магния (СМТ, трицосал, трилисат), салицилат холина (артропан), цефекоксиб (целебрекс), калия диклофенак (катафлам), натрия диклофенак (вольтарен, вольтарен XR), натрия диклофенак с мизопростолом (артротек), дифлунизал (долобид), этодолак (лодин, лодин XL), кальция фенпрофен (налфон), флурбипрофен (ансаид), ибупрофен (адвил, мотрин, мотрин IB, нуприн), индометацин (индоцин, индоцин SR), кетопрофен (актрон, орудис, орудис КТ, оруваил), магния салицилат (артритаб, Bayer Select, Doan's Pills, маган, мобидин, мобогезик), натрия меклофенамат (мекломен), мефенамовая кислота (понстел), мелоксикам (мобик), набуметон (релафен), напроксен (напросин, напрелан), натрия напроксен (алив, анапрокс), оксапрозин (дейпро), пироксикам (фелден), рофекоксиб (виокс), салсалат (амигезик, анафлекс 750, дисалцид, мартритикс, моногезик, салфлекс, салситаб), натрия салицилат (различные генерики), сулиндак (клинорил), натрия толметин (толектин), вальдекоксиб (бекстра); стероидные противовоспалительные лекарственные средства, включая гидрокортизон, преднизон, метилпреднизолон, беклометазон, будесонид, флунизолит, флутиказона пропионат, триамцинолон и т.п.; и обезболивающие средства на основе опиатов, включая (но не ограничиваясь только ими) фентанил, гидроморфон, метадон, морфин, оксикодон и оксиморфон; антидепрессанты, включая трициклические соединения, такие как бупропион нортриптилин, дезипрамин, амитриптилин, амитриптилинноксид, бутриптилин, кломипрамин, демексиптилин, дибензепин, диметакрин, досулепин/дотиепин, доксепин, имипрамин, амиеприн, иприндол, опипрамол, тианептин, тримипрамин, имипраминоксид, лофепрамин, мелитрацин, метапрамин, нитроксазепин, ноксиптилин, пипофезин, пропизепин, протриптин и квинупрамин, а также SNRI, такие как дулоксетин, венлафаксин, десвенлафаксин, милнаципран, левомилнаципран, сибутрамин, бицифадин и SEP-227162; противосудорожные средства, такие как прегабалин, габапентин, карбамазепин и окскарбазепин, и бензодиазепины (например, алпразолам, бретазенил, бромазепам, бротизолам, хлордиазепоксид, цинолазепам, клоназепам, клоразепат, клотиазепам, клоксазолам, делоразепам, диазепам, эстазолам, этизолам, флунизотразепам, флуразепам, флутопразепам, галазепам, кетазолам, лопразолам, лоразепам, лорметазепам, медазепам, мидазолам, неметазепам, нитразепам, нордазепам, оксазепам, феназепам, пиназепам, празепам, премазепам, квазепам, темазепам, тетразепам, триазолам, клобазам, DMCM, флумазенил, эсзопилклон, залеплон, золпидем и зопиклон); избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), такие как циталопрам, дапоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, индалпин, пароксетин, сертралин и зимелидин; каннабиноиды, такие как дельта-9-тетрагидроканнабинол и набилон.

Лекарственные средства и фармацевтические композиции, предлагаемые в изобретении, можно также совместно применять или объединять с другими лекарственными средствами, отличными от указанных выше обезболивающих средств. Например, можно лечить страдающего раком пациента противораковыми лекарственными средствами и одновременно или последовательно ингибиторами EGFR, предлагаемыми в настоящем изобретении, с целью лечения невропатической боли.

Ниже представлено 15 случаев (см. табл. 1) для демонстрации и дополнительной иллюстрации определенных предпочтительных вариантов осуществления изобретения и объектов настоящего изобретения, но они не направлены на ограничение объема изобретения.

Таблица 1. Обобщение 15 упомянутых случаев, подробно описанных ниже

Случай #	Демография	Заболевание вызывающее NP	Продолжительность NP до применения EGFR-I (мес.)	Обнаруженный балл боли, №	Наиболее сильная боль за 24 ч до применения EGFR-I (0-10 NRS)	Наиболее сильная боль через 24 ч после применения EGFR-I (0-10 NRS)	Наиболее сильная боль через 2 недели после применения EGFR-I (NRS 0-10)	Предыдущие безуспешные варианты лечения	Эффективный EGFR-I	Продолжительность (по данным на 10 декабря 2013 г.)
1	М, 68 лет	Ректальный рак с инвазией в крестцовое сплетение / седалищный нерв	24	ND	8-10	0-1	0-1	Парацетомол, стероиды, опиаты, противосудорожные, антидепрессанты, химиотерапия, паллиативное облучение таза, гипербарическая оксигенация	Цетуксимаб	30.01.07-21.12.10 47 мес.
2	Ж, 53 года	CRPS типа I	8	31/38	9-10	0	0	Парацетомол, NSAID, стероиды, слабые опиаты, противосудорожные, антидепрессанты, блокаторы нервной системы, клонидин, физиотерапия	Цетуксимаб, gefitinib, панитумумаб, эрлотиниб	13.01.12 по настоящее время 23 мес.
3	М, 63 года	Синдром неудачной операции на позвоночнике	8	26/38	8-10	0-1	0-1	Противосудорожные, опиаты	Цетуксимаб, gefitinib, панитумумаб	30.01.12-24.10.12 9 мес.
4	М, 57 лет	Рак мочевого пузыря с инвазией в крестцовое сплетение	6	24/38	10	0	0	Парацетомол, стероиды, противосудорожные, антидепрессанты, химиотерапия, паллиативное облучение таза,	Цетуксимаб, gefitinib	10.02.12-14.11.12 9 мес.
5	Ж, 72 года	Синдром ложного восприятия ампутированной конечности	11	16/38	7-10	1-3	5	Парацетомол, NSAID, стероиды, опиаты, противосудорожные, бензодиазепины, физиотерапия	Панитумумаб, эрлотиниб	08.06.12-07.09.12 3 мес.
6	Ж, 72 года	Доброкачественная ишиалгия	5	ND	7	0	0	Парацетомол, NSAID, бензодиазепины	Панитумумаб	14.05.12 – 20.08.12 3 мес.
7	М, 67 лет	CIPN	24	19/38	8	8	7*	Противосудорожные, парацетомол, NSAID	Панитумумаб, эрлотиниб	28.08.12-06.12.12 3,5 мес.
8	Ж, 77 лет	Герпетическая невралгия	0,5	ND	10	4-5*	4-5*	Стероиды, опиаты, противовирусные	Панитумумаб, эрлотиниб	31.10.12-03.04.13 5 мес.
9	Ж, 52 года	Синдром неудачной операции на позвоночнике	8	28/38	10	10	3	Противосудорожные, парацетомол, NSAID	Эрлотиниб	18.10.12 по настоящее время 14 мес.
10	Ж, 25 лет	Рак почки с инвазией в корешки пояснично-крестцовых нервов	3	25/38	10	2-3	3	Парацетомол, опиаты, противосудорожные, бензодиазепины	Панитумумаб, эрлотиниб	20.12.12-12.07.13 7 мес.
11	М, 60 лет	Ректальный рак с метастазами в кости скелета	1	ND	9	4	0	Парацетомол, NSAID, стероиды, опиаты, противосудорожные, бензодиазепины, химиотерапия	Панитумумаб	06.09.13 по настоящее время 3,5 мес.
12	М, 41 год	Воспаление седалищного нерва	10	16/38	7	2	4-5	Парацетомол, NSAID, стероиды, опиаты, противосудорожные, блокаторы эпидуральных и периферических нервов	Панитумумаб	17.09.13 по настоящее время 3 мес.
13	М, 63 года	CIPN	24	23/38	8-9	8-9	4-5	Опиаты, противосудорожные	Панитумумаб, эрлотиниб	22.10.13 по настоящее время 2 мес.
14	Ж, 77 лет	Постгерпетическая невралгия	26	19/38	8	5	6*	Парацетомол, опиаты, противосудорожные, бензодиазепины, антидепрессанты, капсаицин	Панитумумаб, эрлотиниб	12.11.13 по настоящее время 4 недели
15	Ж, 42 года	Рак шейки матки с инвазией в тазовый нерв	6	ND	10	0	0	Несколько, включая постоянное введение внутривенно и подкожно морфина	Панитумумаб	28.11.13 по настоящее время 2 недели

М=мужчина; Ж=женщина; NP=невропатическая боль; CRPS=комплексный региональный болевой синдром; ч=часы; CIPN=индуцированная химиотерапией периферическая невропатия; NRS=числовая оценочная шкала; *=укороченная продолжительность приступов боли; № согласно шкале оценки боли, балл от 19 до 38 свидетельствует о 90%-ной вероятности наличия невропатического компонента боли

Случай 1.

Мужчина 68 лет с метаболическим раком ободочной кишки, страдающий невропатической болью в тазовой области вследствие рецидивирующего травмирования его седалищного нерва. В течение нескольких лет его лечили эффективными опиоидными анальгетиками, противосудорожными средствами, антидепрессантами, противовоспалительными средствами, лучевой терапией, химиотерапией, гипербарической оксигенацией и иглоукалыванием с целью облегчения этой боли. Эти варианты лечения обладали лишь слабой эффективностью, применение возрастающих доз было ограничено побочными действиями, см. фиг. 1а).

Спустя примерно три года пациента подвергли XELOX-химиотерапии (капецитабин и оксалиплатин) и лечению антителом к EGFR цетуксимабом в качестве еще одной попытки уменьшить его тазовую опухоль и тем самым ослабить боль. В начале лечения пациенту требовалось 200 мг долконтинента на 24 ч. На первой из последующих встреч с ним после двух обработок он сообщил, что практически полностью

прекратил прием опиата, см. фиг. 1б), табл. 2а).

Таблица 2а. Воздействие монотерапии цетуксимабом в процессе развития рецидива ректального рака, вызывающего невропатическую боль.

Время	# 0	4 недели	6 недель	2-4 мес.	5-8 мес. □
Характеристика состояния	ЕКОГ 2	ЕКОГ 0			ЕКОГ 1
Клиническая картина	Усиливающаяся боль, несмотря на возрастающую дозу морфина.	«Новый человек» Существенное снижение боли. Рецидив боли в течение последних нескольких дней каждого 14-дневного цикла лечения, неизбежное увеличение дозы морфина в форме депо.			Устойчивое положительное действие в течение нескольких часов, особенно на пике боли. Наличие постоянного неудачного результата в конце цикла.
Применение цетуксимаба	Доза: 450 мг Первая инфузия цетуксимаба в качестве монотерапии, даваемая для проверки обезболивающего действия.	Доза: 350 мг Третья инфузия	Доза 150 мг Снижение дозы цетуксимаба для изучения зависимости ответа от дозы и действия плацебо.	Доза 450 мг Продолжение 12-дневных циклов монотерапии цетуксимабом.	Доза: 550 мг Исучение действия повышенной дозы цетуксимаба для оценки неудачного результата в конце цикла.
Результат лечения	Снижение боли в пределах 4 ч после инфузии цетуксимаба, продолжающееся в течение 2 недель.	Отсутствие конечного обезболивающего действия.		Снижение боли в пределах 4 ч после инфузии цетуксимаба, продолжающееся в течение 10-14 дней.	Повышенная доза не удлиняла обезболивающий ответ. Интервал укорачивался до 10-12 дней.
24-часовое требование приема морфина	Депо: 290 мг	Депо: 150 мг	Повышенная потребность в морфине	Депо: 90 мг сразу после инфузии, 180 мг непосредственно перед следующей дозой	Депо: 290 мг сразу после инфузии и вплоть до 480 мг непосредственно перед следующей дозой
	Форма с немедленным высвобождением: 120 – 180 мг	Форма с немедленным высвобождением: нет			

а) Подробное описание клинического состояния пациента в течение первых месяцев лечения (продемонстрировано на фиг. 1г). # - соответствует линии 1г на фиг. 1; # - соответствует ЯМР 4 на фиг. 1 (ЯМР 2в на фиг. 2).

ЯМР-томография таза, проведенная через 4 месяца, показала отсутствие изменений в размере присутствующей в тазовой области опухоли, хотя невропатическая боль в тазовой области в этом момент была полностью устранена (см. фиг. 2а) и фиг. 2б)).

При последующем прекращении лечения, боль у пациента возобновилась и это потребовало применения более высоких доз опиоидов. Однако при каждом последующем повторном применении XELOX и цетуксимаба обезболивающий ответ повторялся и боль полностью или практически полностью устранялась в пределах 4-5 ч.

После лечения в течение 22 месяцев XELOX и цетуксимабом, развитие легочных метастазов и химиотерапевтическая нагрузка и лечение антителом были снижены (см. фиг. 1в). В течение последующих месяцев боль у пациента резко возросла и доза опиоида в депо-форме была повышена до 320 мг/24 ч без удовлетворительного эффекта. После составляющего примерно 4 месяца ухудшающейся боли без какого-либо направленного против опухоли лечения восстановили попытку использования монотерапии цетуксимабом в дозе 450 мг i.v./250 мг/м² с целью облегчения боли. И опять в пределах нескольких часов после первой инфузии цетуксимаба боль у пациента резко снижалась, и он мог снижать дозу опиоида в депо-форме наполовину в течение 4 последующих недель (см. фиг. 1г).

В течение последующих 20 месяцев, хотя у него имело место развитие рака, пациенту продолжали осуществлять инфузии цетуксимаба примерно каждые 12 дней для облегчения боли. Несмотря на развитие симптомов и осложнений метастатического заболевания хроническая невропатическая боль в тазовой области продолжала очень хорошо контролироваться цетуксимабом.

Важно отметить, что для решения вопроса о том, является ли обезболивающее действие указанного относительно дорогостоящего лечения зависящим от дозы, пациенту вводили 20% от обычной дозы цетуксимаба (он не знал об указанном изменении), что приводило к отсутствию обезболивающего действия. В результате дозу цетуксимаба повысили до ранее применяемой эффективной дозы и пациенту продолжали осуществлять инфузии примерно каждые 12 дней, при этом эффективное обезболивание достигалось в пределах 4-5 ч, сохраняясь вплоть до 2 недель. В течение последних нескольких дней перед новой инфузией пациенту требовались более высокие дозы опиоидов, но их можно было вновь снижать примерно на 1/3 от дозы сразу после следующей инфузии цетуксимабом.

Через 8 месяцев после начала монотерапии цетуксимабом с целью обезболивания ЯМР-томография тазовой области показала увеличение аллергического поражения (см. фиг. 2в). Несмотря на этот резуль-

тат, цетуксимаб продолжал оказывать очень сильное описанное обезболивающее действие, и это обеспечивало существенно улучшенное качество жизни пациента.

К концу жизни пациенту требовались все возрастающие дозы морфина в депо-форме и имелась тенденция к укорочению интервалов времени без "непереносимого" пика боли. В день перед самой последней для него инфузией цетуксимаба, которая была введена через 20 месяцев после начала монотерапии, пациент был помещен в госпиталь с интенсивной болью. Буквально через несколько часов после инфузии цетуксимаба пациент сообщил о том, что боль в состоянии покоя снизилась с 5 до 2 баллов, а боль в подвижном состоянии снизилась с 9 до 2 баллов по 10-балльной числовой оценочной шкале (табл. 2б), без усиления обезболивающего лечения или любых других вмешательств. Пациент скончался через 1 месяц.

Случаи 2-15.

Основываясь на выраженном анти-NP действии ингибирования EGFR, продемонстрированного в случае 1 (Kersten C., Cameron M.G., Cetuximab alleviates neuropathic pain despite tumour progression. *BMJ Case Rep* 2012, с. 2012), при создании изобретения предпринята попытка лечения путем внутривенного (цетуксимаб, панитумумаб) и перорального (гефитиниб, эрлотиниб) введения ингибиторов EGFR еще шести пациентам, страдающим хронической истощающей силы устойчивой к лечению NP. Кроме того, по счастливой случайности было обнаружено облегчение NP еще у двух пациентов, у которых рак лечили с помощью ингибиторов EGFR. Ниже описана клиническая картина облегчения NP у указанных дополнительных 8 пациентов, которые страдали различными типами синдромов NP (данные обобщены в табл. 1).

Ингибиторы EGFR прошли широкие испытания в клинических исследованиях и одобрены в качестве применяемых в онкологии лекарственных средств в основном с кратковременными и поддающимися контролю побочными действиями (Holt K., Common side effects and interactions of colorectal cancer therapeutic agents. *J Pract Nurs* 61, 2011, сс. 7-20; Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Barni S., Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials. *Clin Lung Cancer* 13, 2012, сс. 107-114; Brown T., Boland A., Bagust A. и др., Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Health Technol Assess* 14, 2010, сс. 71-79).

Два из трех не страдающих раком пациентов (случаи 2 и 3) и оба страдающих раком пациента (случаи 4 и 5) давали реакцию в пределах 24 ч, при этом среднее снижение степени наиболее сильной боли с 9 до 1 балла задокументировано с помощью краткого опросника для оценки боли (сокращенно ВРП) (см. фиг. 3). Для трех пациентов (случаи 2, 4 и 5), которые принимали анальгетики для облегчения NP к моменту первого применения ингибитора EGFR, удалось существенно снизить их дозы. Вплоть до 10 декабря 2013 г. продолжительность испытания пациентов, реагирующих на лечение, составляла 7-666 дней.

В некоторых случаях авторы изобретения просили пациентов ежедневно заполнять короткую форму ВРП непосредственно перед приемом и во время введения ингибитора EGFR, для фиксации их невропатической боли, и тем самым помогать исследователям судить об их ответах и принимать решения по управлению лечением. Данные о предоставленных пациентами баллах, если они были доступны, обобщены на фиг. 3.

Случай 2.

Случай 2 представлял собой женщину возрастом 53 года с анамнезом продолжающегося в течение 8 месяцев комплексного регионального болевого синдрома типа 1 (CRPS1) правой руки (см. табл. 1 и фиг. 4а). Она имела балл боли по опроснику Pain Detect, составляющий 31/38, и была полностью обессилена из-за мучительной боли, продолжающейся несмотря на интенсивное лечение, включающее блокаторы нервной системы (см. табл. 1). Пациентке вводили путем инфузии цетуксимаб в течение шести недель (фиг. 3, верхняя панель, красные стрелки).

В пределах 24 ч после первой дозы цетуксимаба пациентка отмечала полное облегчение боли, сохраняющееся вплоть до следующей инфузии. После трехнедельных инфузий цетуксимаба с постоянным ответом была предпринята попытка лечения моноклональным антителом панитумумабом (фиг. 3, голубая стрелка). Благодаря его фармакокинетическим свойствам, указанный ингибитор внеклеточного домена EGFR вводили раз в две недели. Таким образом, его применяли с целью упрощения процедуры для пациентки. Однако пациентка сообщила о рецидиве серьезной боли в тот же вечер, когда была осуществлена инфузия панитумумаба. На следующий день ей была сделана терапевтически успешная инфузия цетуксимаба. После в общем шести инфузий цетуксимаба для ингибирования EGFR она начала применять перорально низкомолекулярный ингибитор гефитиниб, в результате чего пациентка смогла свободно осуществить путешествие за границу в праздник.

Лечение гефитинибом начали через семь дней после последней инфузии цетуксимаба и пациентка не испытывала рецидив боли после перевода на таблетки (см. фиг. 3, верхняя панель, зеленые стрелки). Через 19 недель после приема первой дозы гефитиниба и через 25 недель после первой инфузии ингибитора EGFR у пациентки был обнаружен повышенный уровень печеночных трансаминаз, хотя у нее продолжалось полное облегчение NP. Прием гефитиниба был прекращен и через 48 ч возобновилась мучительная боль. Вновь внутривенно был введен панитумумаб (см. фиг. 3, верхняя панель, голубая стрелка).

В этом случае непосредственно перед этим она не получала цетуксимаб. Она начала чувствовать снижение невропатической боли во время инфузии панитумумаба, и боль, которая до начала лечения оценивалась как 10/10 баллов, снизилась на следующий день до 5/10, через 48 ч - до 3/10, и боль полностью исчезла на третий день после инфузии панитумумаба (см. фиг. 3, верхняя панель).

Исходя из практических соображений, для поддерживающего лечения был выбран эрлотиниб в виде пероральной формы. У пациентки отсутствовала боль после перехода от лечения панитумумабом на лечение эрлотинибом (см. фиг. 3, верхняя панель, желтая стрелка). У пациентки не отмечен рецидив боли, несмотря на тот факт, что дозу эрлотиниба снизили до 100 мг ежедневно.

В настоящее время, что соответствует 15 месяцам после приема первой дозы эрлотиниба, 21 месяцу после приема первой дозы gefитиниба и 23 месяцам после первой инфузии цетуксимаба, NP у пациентки продолжает полностью отсутствовать. Ее суточная доза эрлотиниба была снижена до 100 мг в день. Ингибирование EGFR не оказывало действие на вазомоторные симптомы, которые сопровождают CRPS1. Однако облегчение боли дало пациентке возможность осуществлять физиотерапию, которой ранее мешали очень высокие уровни боли. Как следствие, имело место опосредованное этим уменьшение отека, который осложнял ее состояние и мог приводить к долговременной нетрудоспособности.

Случай 3.

Случай 3, мужчина 63 года с анамнезом продолжающейся в течение 8 месяцев радикулопатии из-за синдрома неудачной операции на позвоночнике (FBSS) с образованием рубцовой ткани на уровне L4/L5 (см. табл. 1 и фиг. 4б), которому вводили дважды в неделю посредством инфузии цетуксимаб (фиг. 3, вторая панель, красные стрелки). В пределах нескольких часов после первой инфузии серьезная и постоянная боль у пациента существенно снижалась и в последующие дни NP исчезла полностью. После второй дозы цетуксимаба пациент ожидал рецидива боли для того, чтобы начать новое лечение. Через 11 дней произошло вымывание цетуксимаба и его NP начала возвращаться.

На этой стадии лечения пациент был переведен на таблетки gefитиниба (фиг. 3, зеленая стрелка). Боль у пациента продолжала усиливаться в течение первых двух дней лечения пероральным средством. Однако, начиная с третьей дозы gefитиниба, боль постепенно снижалась до тех же самых уровней, которые имели место при лечении цетуксимабом. У пациента столь успешно контролировалась NP как цетуксимабом, так и gefитинибом, что он смог возобновить активный стиль жизни любителя жизни на свежем воздухе. Однако через 1 месяц после начала лечения gefитинибом у него развилась пневмония. Не удалось исключить диспноэ, сохранившуюся после лечения пневмонии, и интерстициальную болезнь легких (ILD). По этой причине лечение gefитинибом было прекращено (см. фиг. 3) и NP возвратилась через 3 дня. После этого была введена доза панитумумаба и NP снизилась в этот же вечер, и у пациента снова отсутствовала боль.

Случай 4

Случай 4 представлял собой мужчину 57 лет с анамнезом продолжающегося в течение 20 месяцев рекуррентного рака мочевого пузыря, проникающего в органы таза, мышцы и корешки крестцовых нервов (фиг. 4в) и г)), что приводило к мучительной NP в течение предыдущих 6 месяцев, несмотря на экстенсивное лечение (см. табл. 1).

Пациенту давали цетуксимаб после лечения комбинацией габапентина, amitриптилина, парацетомола, стероидов и титрования до эквивалентной 24-часовому приему морфина дозы, составляющей 1800 мг, что оказалось неудачным для контроля его NP. В пределах нескольких часов после инфузии ингибитора EGFR пациент ощутил полное облегчение NP впервые за период, превышающий 6 месяцев (см. фиг. 3, третья панель, красная стрелка). Буквально через 3 дня после первой обработки цетуксимабом дозы применяемых им опиоида и габапентина были снижены на 50%, что было ограничено страхом возникновения абстинентных синдромов и явлений возобновления симптомов, которые могут быть связаны с резким прекращением приема этих субстанций. Лечение цетуксимабом заменяли лечением пероральным gefитинибом в момент следующей планируемой фазы лечения (фиг. 3, зеленая стрелка). Полное успокоение NP поддерживалось в течение и после этой замены. Несмотря на прогрессирующую инвазию опухоли в нервы тазовой области (см. фиг. 4в) и г)), невропатическая боль у пациента продолжала полностью облегчаться gefитинибом в течение последующих 277 дней, вплоть до его смерти от рака мочевого пузыря.

Случай 5.

Случай 5 представлял собой женщину 72 года, страдающую раком поджелудочной железы с метастазами в печень. Однако ее основная жалоба была связана с наличием в анамнезе продолжающегося в течение 11 месяцев синдрома ложного восприятия ампутированной конечности после ампутации ниже колена из-за незаживающих язв, связанных с болезнью периферических сосудов (см. табл. 1).

Она получила панитумумаб, хотя ее уже лечили с целью паллиативной помощи при метастатическом раке поджелудочной железы гемцитабином. Несмотря на наличие симптоматического рака, ее основной жалобой являлась боль, связанная с синдромом ложного восприятия ампутированной конечности, иррадиирующая по ее левой ноге. У нее развилась атрофия, контрактура и боль культи, что препятствовало применению ею протеза. По этой причине она была прикована к креслу на колесах. В пределах нескольких часов после инфузии панитумумаба ее боль, связанная с ложным восприятием ампутирован-

ной конечности, снизилась на 50% (см. фиг. 3, нижняя панель). После этого она нуждалась в меньшей степени в снижающем боль лечении, могла спать в течение ночи и у нее улучшилось связанное со здоровьем качество жизни (QOL). Интенсивность наиболее сильной боли возвратилась к исходным уровням после интенсивной физиотерапии, но вновь эффективно уменьшалась в пределах одного дня после второй инфузии панитумумаба.

Эрлотиниб одобрен для лечения рака поджелудочной железы. По этой причине в случае этой пациентки панитумумаб заменяли на эрлотиниб после получения обезболивающего действия. И в этом случае пациентка сообщила о снижении боли, связанной с ложным восприятием ампутированной конечности, при использовании эрлотиниба, но это не отражалось четко на ее ВРП-баллах. Однако ее потребность в опиоидах снижалась, и ей удалось впервые после ампутации использовать протез. Постоянное опухание и контрактуры вокруг коленного сустава делали болезненным использование ею протеза, но это впервые стало возможным, поскольку у нее отсутствовала боль, связанная с ложным восприятием ампутированной конечности. При этом ВРП-баллы отражали боль как связанную с протезом, так и с культей, и вариации боли в брюшной области, связанные с раком поджелудочной железы. У нее боль, связанная с ложным восприятием ампутированной конечности, не повышалась до уровней, соответствующих уровням на предшествующей лечению фазе, в течение последующего 91-дневного периода времени, когда ее лечили ингибиторами EGFR.

Случай 6.

Случай 6 (см. табл. 1), т.е. пациентку 72 лет с метастатическим раком ободочной кишки (метастазы только в легкое), лечили с использованием паллиативной монотерапии панитумумабом. На первой встрече с ней, состоявшейся через 14 дней после первой инфузии, она внезапно сообщила о том, что ощутила полное успокоение перемежающейся ишиалгии, которой она страдала в течение 6 месяцев, в пределах 24 ч после первой инфузии панитумумаба. Она ретроспективно описала ишиалгию, как перемежающуюся, имеющую степень 6-8 по 10-балльной шкале серьезности болезни и до начала лечения ингибитором EGFR, присутствующую в большинстве дней, что очень сильно ограничивало ее активность и подвижность. После начала лечения боль не возвращалась, и она сообщила о существенном улучшении качества жизни, связанной с приемом панитумумаба. Предыдущие варианты лечения у нее состояли из невропатической боли включали парацетомол, NSAID и бензодиазепины. Во время лечения панитумумабом она перестала нуждаться в анальгетиках и при этом не имели место одновременные вмешательства или другие изменения ее медикаментозного лечения. Пациентку лечили панитумумабом в общем в течение 98 дней, в течение этого периода она не наблюдала рецидив ишиалгии.

Случай 7.

Пациента, представляющего собой случай 7 (см. табл. 1), лечили с помощью вспомогательной химиотерапии, включающей цитотоксическое соединение платины, оксалиплатин, за два года до возникновения невропатической боли. Несмотря на излечение рака ободочной кишки, он, будучи артистом и музыкантом, оказался полностью нетрудоспособен из-за вызванной химиотерапией периферической невропатии (CIPN), являющейся осложнением его лечения. Он ощущал боль, характеризующуюся как невропатическая, которая проявлялась в приступах, интенсивностью 10 из 10 баллов, продолжающихся в течение несколько минут однократно, повторяющихся вплоть до 20 раз в день. Эта невропатическая боль прогрессировала, несмотря на лечение прегабалином и/или габапентином, и во все большей степени ассоциировалась с покалыванием и онемением у него рук и ног.

Пациент был включен в испытание по оценке эффективности внутривенной обработки панитумумабом. Через 2 недели после первой обработки он сообщил о меньшей частоте болезненных приступов и снижении их продолжительности с нескольких минут до 5-10 с. Интенсивность боли все еще достигала максимального балла 10 из 10, хотя она продолжалась в течение нескольких секунд, что свидетельствовало о клинически значимом улучшении состояния пациента. Однако из-за временной природы эпизодов его болезни степень успокоения боли, задокументированная с помощью краткого опросника для оценки боли (ВРП), графически находилась ниже репрезентативного уровня (см. фиг. 5).

После лечения панитумумабом в течение 4-6 недель (2-3 дозы) пациент сообщил о снижении боли на 60-70%. Кроме того, после лечения в течение 6-8 недель он сообщил, что он начал вновь приобретать чувствительность в пальцах (см. фиг. 6). Пациент, будучи артистом/музыкантом, после двух лет нетрудоспособности в связи с CIPN, вновь смог играть на гитаре после лечения ингибитором EGFR.

Случай 8.

У пациентки, представляющей собой случай 8 (см. табл. 1), развился опоясывающий лишай, хотя ее лечили с использованием монотерапии панитумумабом, применяемым при IV стадии рака ободочной кишки. После пяти месяцев лечения с использованием ингибитора EGFR у нее появилась зудящая пузырьчатая сыпь вдоль пятой грудной дерматомы между двумя обработками (постепенное начало между нулевым и седьмым днями, табл. 3).

После лечения панитумумабом в течение пяти месяцев у пациентки развилась реактивация вируса ветряной оспы вдоль пятой грудной дерматомы между двумя обработками (дни 0 и 7). В день 16 она сообщила о серьезной боли. Новая инфузия панитумумаба в день 20 привела к резкому успокоению боли примерно в течение 10 мин в процессе инфузии.

Таблица 3. Связанная с панитумумабом герпетическая невралгия.

Дата	Инфузия панитумумаба	Опоясывающий лишай Родственные симптомы	Другие имеющие отношение к болезни медикаментозные обработки
День 0		Пониженные показатели состояния	
День 7	+	Зуд и пузырьки в дерматоме Th5 без признаков суперинфекции	Начало лечения валацикловиром в дозе 1000 мг × 3 в течение 7 дней
Примерно дни 16-20		Приступы серьезной (10/10) колющей или режущей боли, продолжающиеся 3-4 с, повторяющиеся примерно каждые 10 мин, почти полное отсутствие сна в течение нескольких дней и серьезно пониженные показатели состояния	
День 20	+	Пациентка заснула во время инфузии панитумумаба. В первый раз за несколько дней она смогла спать непрерывно в течение 1 ч. После пробуждения она сообщила, о том боль полностью исчезла.	
День 21		Интенсивность боли снизилась до 4-5/10, при этом приступы боли были менее частыми и более короткими по продолжительности	
День 34	+	Интенсивность приступов боли, а также их частота и продолжительность постепенно продолжали снижаться (с дня 21).	

При визите в клинику на 20 день она и ее дочь сообщили о наличии у нее мучительной боли в той же дерматоме в течение предыдущих 4 дней. Боль не давала ей заснуть в течение почти четырех дней. Инфузия панитумумаба, осуществленная в этот день, привела к полному успокоению боли примерно в течение 10 мин при осуществлении инфузии и пациентка, наконец, заснула. Когда она через 2 ч проснулась, у нее полностью исчезла боль. Подробности, касающиеся начальной клинической картины острой реактивации вируса ветряной оспы и невралгии, изложены в табл. 3. И, наконец, когда у пациентки произошло прогрессирование рака и лечение панитумумабом было прекращено, она начала принимать эрлотиниб по 100 мг. После еще 30 дней такого лечения прекратили лечение с помощью EGFR-I, и у нее больше никогда не было рецидива боли.

Случай 9.

Случай 9 (см. табл. 1) представлял собой ранее здоровую женщину 52 лет с анамнезом продолжающейся в течение 7 месяцев серьезной NP, связанной с импиджмент-синдромом корешков крестцового нерва (S1) в результате образования рубцовой ткани (визуализация с помощью ЯМР-томографии) после операции по поводу доброкачественной кисты на S1-уровне. Блокаторы нервной ткани оказались эффективными только в течение 1-2 дней. Затем было начато лечение габапентином в дозе 3600 мг/день. Она имела балл боли по опроснику Pain Detect, составлявший 28/38 (что с вероятностью >90% свидетельствовало о невропатической боли). У пациентки балл по числовой оценочной шкале (NRS) наиболее сильной боли составлял 10/10, а усредненный балл боли составлял 7/10 в течение четырех недель до начала лечения ингибитором EGFR. Серьезная боль сделала пациенту все более физически недееспособной и социально изолированной и она не смогла работать. Ингибирование EGF-рецептора начали с применения 150-миллиграммовых таблеток эрлотиниба 19 октября 2012 г. (см. фиг. 7, нижняя панель, желтая стрелка).

29 октября 2012 г. пациентка сообщила, что балл наиболее сильной боли, которую она испытывала в предшествующие 24 ч, составлял 2-3/10, а балл наименьшей степени боли составлял 0/10, несмотря на прекращение лечения габапентином (3600 мг/ежедневно). Это действие начиналось через 4-5 дней после перорального приема, также как и в случае 3 (также синдром неудачной операции на позвоночнике). К этому моменту времени единственным побочным действием была кратковременная сухость кожи степени II. Пациентка вернулась к работе после начала лечения пероральным ингибитором EGFR.

Случай 10.

Случай 10 (см. табл. 1) представлял собой женщину 25 лет с запущенным устойчивым к терапии раком почки, диагностированным в 2011 г. Широкое распространение метастазов в кости скелета и тазовую область привели к прогрессивной инвазии в корешки грудных и поясничных нервов, а также крестцового сплетения, вызывая невропатическую боль (NP). Эта боль была постоянной в течение примерно 3-4 месяцев до того, как в декабре 2012 г. была предпринята попытка ее лечения путем ингибирования EGFR. Перед началом ингибирования EGFR пациентка имела балл боли по опроснику Pain Detect, составляющий 25/38. Она испытывала постоянную иррадирующую вниз NP в левой ноге с интенсивностью 7 по числовой оценочной шкале (NRS) от 0 до 10. Кроме того, она испытывала приступы более интенсивной боли, продолжающиеся 1-3 ч, серьезность которой оценивалась баллом 10 из 10 по NRS. Это делало ее полностью недееспособной и ограничивало ее ночной сон только до 2-3 ч. Депрессивное состояние и, прежде всего, интенсивные атаки боли, серьезно влияли на ментальное здоровье как пациентки, так и обслуживающего ее персонала. Прегабалин и суточная доза морфина, составляющая 420 мг, не оказывали клинически значимого воздействия на боль. Пациентку лечили с помощью лучевой терапии, парацетомола и бензодиазепинов, в дополнение к ее самолечению каннабисом перед началом лечения

ингибитором EGFR для успокоения NP.

Перед началом первой обработки балл наиболее сильной боли составлял 10 из 10 в течение 24-часового периода. Ей было введено внутривенно 6 мг/кг панитумумаба. На следующий день она сообщила о том, что интенсивность боли снизилась до 4 баллов, с последующим снижением NRS-балла до 2-3 в течение следующих недель. Через 15 дней после начальной инфузии имел место рецидив боли баллом 9 из 10. Вторую инфузию панитумумаба осуществляли через 3 недели после первой инфузии с получением аналогичной схемы ответа. Для облегчения введения EGFR-I был заменен на вводимую перорально форму (эрлотиниб, 100 мг ежедневно) через 28 дней после первой внутривенной инфузии.

У пациентки отсутствовала непереносимая невропатическая боль в течение всей оставшейся жизни, хотя развитие рака приводило к возрастающей боли, связанной с метастазами в кости скелета декубетаьных язв (пролежни). Пациентка умерла через 9 месяцев после начала лечения с помощью EGFR-I из-за прогрессирующего рака. У нее отсутствовали побочные действия 3 или 4 степени, связанные с EGFR-I.

Случай 11.

Случай 11 (см. табл. 1) представлял собой мужчину 60 лет с ректальным раком, метастазами в лимфатических узлы, печень, легкие и кости. Первоначально его лечили с использованием эффективной паллиативной химиотерапии первой линии, но после прогрессирования болезни развилась боль в костях и со временем приобрела серьезный невропатический компонент. Помимо боли в пораженных скелетных областях (прежде всего позвоночник и тазовая область), боль все сильнее иррадиировала вниз в правую ногу по мере прогрессирования заболевания. КТ-сканирование продемонстрировало широкое распространение опухоли как в мягкие ткани таза, так и в позвоночник и кости таза, хотя не обнаружено какое-либо четкое повреждение, объясняющее наличие невропатической боли. Пациента безуспешно лечили с помощью паллиативной лучевой терапии, NSAID, парацетомола, опиатов, стероидов и габапентина. В момент начала участия в опыте (5 августа 2013 г.) его начали подвергать второй линии паллиативной химиотерапии, но симптомы прогрессировали во время этого лечения, которое еще находилось на ранних стадиях. NP была со временем столь серьезной, что пациент был помещен в госпиталь на лечение. Он описывал свою боль как соответствующую баллу 9-10 из 10 по NRS от 0 до 10, при этом его лечили с помощью 100-миллиграммовой депо-формы морфина в течение 24 ч с очень ограниченным действием. Пациент отказался от дальнейшего повышения дозы морфина и не применял никакого изменения лечения, связанного с морфином, поскольку он чувствовал полное отсутствие его действия на NP, а лишь отрицательное влияние на общее состояние здоровья.

С целью облегчения его с трудом поддающейся лечению NP 6 сентября 2013 г. пациенту ввели внутривенно панитумумаб в дозе 6 мг/кг. Примерно через 12 ч после инфузии панитумумаба пациент находился в сонливом состоянии и была обнаружена выраженная передозировка опиатами. Он описал свою боль как соответствующую баллу 4 по 10-балльной шкале. 8 сентября, т.е. через 2 дня после инфузии панитумумаба, у пациента полностью исчезла NP и ему больше не требовались опиаты.

Пациент продолжал получать панитумумаб каждые 2 недели и его NP не возвращалась. У него кратковременно появились угри, когда он не соблюдал режим приема предписанных профилактических антибиотиков (тетрациклин), но не обнаружены никакие иные побочные действия.

Случай 12.

Случай 12 (см. табл. 1) представлял собой ранее здорового мужчину 41 лет, у которого возникла умеренная боль в поясничном отделе спины за один год до острого начала усиления боли в этой области. За 1-недельным периодом без боли следовало резкое начало в значительной степени усиленной жгучей боли, иррадирующей вниз на левую ногу вдоль дерматом L4 и L5. ЯМР-томография подтвердила разрыв фиброзного кольца поясничного диска между L4 и L5 и увеличенное количество ткани вокруг корешков спинного мозга L4 и L5.

Согласно радиологическим исследованиям это являлось результатом спонтанной энуклеацией выпавшего поясничного диска, что привело к воспалению корешка нерва. Неврологическая оценка подтвердила поражение корешка L4/5.

Перед началом ингибирования EGFR пациент имел балл боли по опроснику Pain Detect, составляющий 16/38. Он описывал боль как средней интенсивности, соответствующую баллу 5-6 и ухудшение боли, достигающее балла 6-8, в течение 10 месяцев перед EGFR-I. Его социальная жизнь была серьезно нарушена, и он мог выполнять только 20% работы. С целью облегчения NP пациент принимал парацетомол, NSAID, стероиды, опиат и блокаторы эпидуральной и периферической нервной системы, но это оказывало лишь небольшое действие.

Через 10 месяцев после резкого ухудшения NP пациенту ввели панитумумаб внутривенно в дозе 6 мг/кг с целью успокоения боли. Через 24 ч после инфузии сильная боль снизилась до балла 2-0 по 10-балльной шкале NRS. Однако при повышении его физической активности наихудшая боль повысилась до 5 баллов. Обезболивающее действие сохранялось только 1 неделю. Через 2 недели была сделана вторая инфузия панитумумаба, после которой боль вновь уменьшилась, хотя в меньшей степени. Уровень наихудшей боли соответствовал примерно 3 баллам, несмотря на снижение дозы прегабалина с 375 до 225 мг. В результате после того, как в течение почти 1 года 80% времени он находился в отпуске по болезни, пациент смог вернуться на полный рабочий день на его прежнюю работу спустя 8 недель после

первой инфузии панитумумаба.

У пациента на ранней стадии появилась кожная сыпь 2-3 степени. Не сообщалось о каких-либо других побочных действиях. Поскольку пациент был удовлетворен облегчением боли и функциональными уровнями (сообщал о снижении боли на 75%), дальнейшее лечение с помощью EGFR-I было отложено. Через 3 месяца после первого введения EGFR-I балл NP у пациента в среднем соответствовал 2, с редкими эпизодами, когда пик достигал 3 баллов.

Случай 13.

Случай 13 (см. табл. 1) представлял собой мужчину 63 лет, которого лечили в 2010 г. с использованием адьювантной химиотерапии, включающей оксалиплатин, в отношении рака ободочной кишки по классификации Dukes C.

Это привело к прогрессирующей вызванной химиотерапией периферической невропатии (CIPN) в течение периода, составляющего 2,5 года.

Пациент страдал от прогрессирующей жгучей боли, распределяющейся подобно чулку, начиная с пальцев стопы до обоих колен, в период после химиотерапии. Это препятствовало большинству видов его физической активности, включая ходьбу. Бал по опроснику Pain Detect составлял 23/38. Боль соответствовала баллу 7-8 из 10 при ходьбе и 2 из 10 в период покоя. Кроме того, пациент испытал по 5-20 приступов боли, продолжающихся в течение 30-60 с, интенсивность которой соответствовала 10 баллам по NRS-шкале 0-10. Его пытались лечить противосудорожными средствами, парацетомолом и слабыми опиоидами, не достигая клинически значимого действия.

Пациенту 22 октября 2013 г. начали давать панитумумаб внутривенно в дозе 6 мг/кг с целью облегчения у него NP. Через два дня он сообщил о снижении интенсивности боли на 20-30%. Кроме того, снизилось распределение боли, при этом боль в голених полностью исчезла и была локализована только дистально в стопах. Через 2 недели после инфузии панитумумаба боль у пациента снизилась еще на 30-40% относительно исходного уровня и лечение изменили на прием 150 мг перорально эрлотиниба.

Пациент отмечал дальнейшее улучшение, при этом успокоение боли достигло вплоть до 70% в течение последующих трех недель. В это время у него возросла физическая активность с периода без прогулок до начала лечения с помощью EGFR-I до 30-минутных ежедневных прогулок до посещения бولينга 2-3 раза в неделю. В настоящее время, т.е. через четыре недели после начала приема эрлотиниба, он отметил неделю со слегка усиливающейся болью (снижение боли лишь на 60%). Это могло быть связано: а) с повышенной физической активностью, б) являться случайностью, с) с более холодной погодой или д) являться результатом того, что пациент принял омепразол, который мог оказать влияние на абсорбцию эрлотиниба.

Случай 14.

Случай 14 (см. табл. 1) представлял собой женщину 77 лет, у которой развилась постгерпетическая невралгия после эпизода опоясывающего лишая на грудном отделе в августе 2011 г. После исчезновения сыпи имело место начальное улучшение боли по сравнению с той, которую она испытывала на острой фазе болезни. Однако боль в пораженной дерматоме сохранилась и не улучшалась уже более года, несмотря на общепринятые варианты лечения. Парацетомол, кодеин, габапентин, капсацин, бензодиазепины и amitriptyline не оказывали воздействия на боль, хотя она смогла лучше спать, когда принимала трициклический антидепрессант в сочетании с бензодиазепином. Балл по опроснику Pain Detect составлял 19/38. Она описывала свою боль как постоянную, как правило, соответствующую баллу от 5 до 10, но с обострениями, достигающими 10 баллов из 10 по NRS-шкале от 0 до 10 несколько раз в день в большинстве дней. Боль оказывала очень сильное отрицательное действие на качество ее жизни и активность в ежедневной жизни, что зафиксировано с помощью краткого опросника для оценки боли.

Пациентке ввели посредством внутривенной инфузии панитумумаб в дозе 6 мг/кг 12 ноября 2013 г. Она ощутила постепенное снижение боли, заметное с первого дня после инфузии. В первые две недели после инфузии наиболее сильная зарегистрированная боль соответствовала баллу 6-7 из 10, несмотря на снижение дозы amitriptyline с 40 мг до 20 мг. Через 4 недели после начала приема EGFR-I (через 1 неделю после начала приема эрлотиниба) боль у пациентки продолжала уменьшаться, и по ее данным она соответствовала в среднем баллу 4 из 10. Она больше не ощущала острых обострений, поскольку максимальная интенсивность боли снизилась с 10 до 6 баллов по шкале боли 0-10. Она описала свою ситуацию как значительное улучшение, поскольку она смогла решать задачи, невозможные для нее в течение двух предыдущих лет. Успокоение боли улучшило социальные функции и качество жизни, и она не ощущала никаких побочных действий к настоящему моменту времени.

Случай 15.

Случай 15 (см. табл. 1) представлял собой женщину 42 лет с метастатическим рекуррентным раком шейки матки, которую лечили с помощью паллиативной химиотерапии в течение двух последних лет. Начиная с весны 2013 г. у нее началось быстрое прогрессирование болезни. Ее основное заболевание связано с проявляющимися в тазовой области признаками, связанными с рецидивом, затрагивающим нервы тазовой области, что приводило к изнуряющей NP, иррадирующей в нижнюю конечность. Ее лечили лучевой терапией и общепринятыми медикаментозными средствами, такими как парацетомол, стероиды, опиаты и прегабалин, что не оказывало существенного действия. Боль становилась все более серьезной, в

результате чего требовалась постоянная подоболочечная анестезия (маркаин, фентанил, адреналин) при осуществлении интенсивной медицинской помощи. Несмотря на это, пациентка описывала боль как невыносимую, и поэтому начали ее лечение с помощью EGFR-I.

Внутривенное введение панитумумаба в дозе 6 мг/кг осуществили 28 ноября 2013 г. Невропатическая боль существенно уменьшилась в пределах нескольких часов после инфузии и впервые за несколько месяцев пациентка смогла принять душ вместо обтирания губкой в кровати. На следующий день невропатическая боль полностью исчезла, что позволило начать снижение уровня приема опиатов. Она была выписана из отделения интенсивной терапии домой через день после лечения. У нее отсутствовала NP через две недели после инфузии. Несмотря на прогрессирующий рак, она чувствовала себя лучше к настоящему моменту времени (т.е. через 2 недели после лечения), чем в предыдущие 6 месяцев.

При создании изобретения подтверждены сведения о успешном обезболивающем лечении серьезной NP (как злокачественной, так и незлокачественной) при различных длительных состояниях боли, устойчивых к стандартным вариантам лечения. Высказано предположение о том, что эффективное облегчение NP являлось характерным для класса ингибиторов EGFR, поскольку все четыре изученных лекарственных средства обладали эффективностью, которую можно объяснить основными фармакокинетическими характеристиками применяемых лекарственных средств. Ингибирование EGFR как с помощью внутривенных/внеклеточных (цетуксимаб и панитумумаб), так и пероральных/внутриклеточных (гефитиниб и эрлотиниб) средств приводило к полному успокоению NP в условиях, когда были затронуты как проксимальные, так и дистальные области периферических нервов.

Дополнительное подтверждение истинного эффекта лекарственного средства получали на основе корреляции между фармакокинетическими характеристиками ингибитора EGFR и клиническими наблюдениями в случаях 1, 3 и 9. В случаях 1 и 3 рецидив боли имел место примерно через 11-14 дней после последней инфузии цетуксимаба и примерно через 20 после введения панитумумаба (случай 3). Это согласуется с временем полужизни этих лекарственных средств (Ramanathan R.K., *Alternative dosing schedules for cetuximab: a role for biweekly administration?* Clin Colorectal Cancer 7, 2008, сс. 364-368; Saadeh C.E., Lee H.S. *Panitumumab: a fully human monoclonal antibody with activity in metastatic colorectal cancer.* Ann Pharmacother 41, 2007, сс. 606-613).

В случае 3 имело место полное вымывание вводимого внутривенным путем антитела (цетуксимаб), что сопровождалось рецидивом боли, перед началом применения перорального средства гефитиниба (см. фиг. 3, вторая панель, зеленая стрелка и фиг. 7, верхняя панель). Хотя для обезболивающего действия в случае гефитиниба требовалось больше времени (одна неделя), оно также было полным (балл боли 0/10) через три недели. Другими словами, обезболивающее действие было выраженным, но не столь быстрым, как при использовании вводимого внутривенным путем средства. В случае 9 обнаружено действие в отношении лечения NP при первоначальном применении перорального ингибитора EGFR. Тот факт, что боль у этих пациентов медленнее реагировала на пероральное лекарственное средство, чем на внутривенное введение как цетуксимаба, так и панитумумаба, подтверждает гипотезу о причинно-следственной и непосредственной роли ингибирования EGFR.

В случае 2 описано резкое усиление боли в течение нескольких часов после инфузии антитела к EGFR панитумумаба. В исследовании, проведенном при создании настоящего изобретения, продемонстрировано, что цетуксимаб и панитумумаб мешают друг другу связываться с EGFR (Alvarenga M.L., Kikhney J., Hannewald J. и др., *In-depth biophysical analysis of interactions between therapeutic antibodies and the extracellular domain of the epidermal growth factor receptor.* Anal Biochem 421, 2012, сс. 138-151). Это может приводить к замене цетуксимаба панитумумабом, что вызывает быстрый рецидив боли, обнаруженный в случае 2. Важно отметить, что когда этой же пациентке вводили внутривенно панитумумаб после вымывания гефитиниба (что сопровождалось рецидивом боли), она реагировала выраженным успокоением боли в пределах нескольких часов, так же, как это имело место при внутривенном применении цетуксимаба. В настоящее время в международном сообществе отсутствует консенсус в отношении патофизиологии многих состояний NP. Поэтому важно отметить, что в изученных 15 случаях имело место широкое разнообразие различных состояний NP. В некоторых случаях обнаружено четкое поражение проксимальных периферических нервов (случаи 1, 3, 4, 6, 9, 10, 12 и 15), а в других наиболее вероятным было более дистальное поражение (случаи 7 и 13) или смесь и проксимального, и дистального поражения (случаи 2, 5, 8, 14). Ни у одного из 15 пациентов, которых обследовали в отношении обезболивающего ответа на ингибирование EGFR, не обнаружен рецидив боли до уровня, имеющегося до начала лечения, в течение периода их лечения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения индивидуума, который страдает невропатической болью, включающий введение указанному индивидууму, по меньшей мере, начального внутривенного введения антитела к EGFR, выбранного из группы, состоящей из цетуксимаба или панитумумаба, или его биологически активного фрагмента, с последующим через 5-20 дней пероральным введением низкомолекулярного ингибитора EGFR, выбранного из группы, состоящей из эрлотиниба и гефитиниба, в дозе 10-300 мг каждые 1-3 дня,

где указанная невропатическая боль не связана с раком и выбрана из группы, состоящей из невропатической боли некомпрессионного происхождения, невропатической боли компрессионного происхождения, невропатической боли токсического происхождения, невропатической боли метаболического происхождения, невропатической боли травматического происхождения, невропатической боли аутоиммунного происхождения, невропатической боли инфекционного происхождения и врожденной или наследственной невропатической боли.

2. Способ по п.1, в котором боль ассоциирована с болью, передаваемой нервным волокном типа А и/или типа В, и/или типа С.

3. Способ по п.1, в котором боль ассоциирована с миелинизированными нервными волокнами.

4. Способ по п.1, в котором указанная невропатическая боль компрессионного происхождения ассоциирована с синдромом, выбранным из группы, состоящей из синдрома неудачной операции на позвоночнике, синдрома запястного канала, синдрома сдавления и ишиалгии.

5. Способ по п.1, в котором указанная невропатическая боль токсического происхождения представляет собой периферическую невропатию, вызванную химиотерапией.

6. Способ по п.5, в котором указанная невропатическая боль токсического происхождения выбрана из боли, ассоциированной с воздействием агента, выбранного из группы, состоящей из свинца, мышьяка, асбеста, изониазида и таллия.

7. Способ по п.1, в котором указанная невропатическая боль метаболического происхождения выбрана из боли, ассоциированной с болезненной диабетической невропатией, дефицитом питательных веществ, вызванной алкоголем невропатией и связанной с дефицитом тиамина аксональной сенсомоторной невропатией, сопровождающейся жгучей болью.

8. Способ по п.1, в котором указанная невропатическая боль травматического происхождения ассоциирована с синдромом, выбранным из группы, состоящей из синдрома ложного восприятия ампутированной конечности и комплексного регионального болевого синдрома.

9. Способ по п.1, в котором указанная невропатическая боль аутоиммунного происхождения выбрана из группы, состоящей из хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и васкулитной невропатии.

10. Способ по п.1, в котором невропатическая боль инфекционного происхождения выбрана из группы, состоящей из постгерпетической невралгии и болезненной ВИЧ-дистальной сенсорной полиневропатии.

11. Способ по одному из пп.1-10, в котором указанный агент снижает или модулирует симптомы указанной боли, где указанный симптом выбран из группы, состоящей из стреляющей боли, жгучей боли, покалывания, онемения и их комбинаций.

12. Способ по одному из пп.1-11, где указанный способ обеспечивает длительную паллиативную помощь индивидууму.

13. Способ по п.12, в котором продолжительность указанной длительной паллиативной помощи выбрана из группы, состоящей из периода, превышающего 6 месяцев, превышающего 12 месяцев, превышающего 24 месяца, превышающего 36 месяцев, превышающего 48 месяцев и превышающего 60 месяцев.

14. Способ по одному из пп.1-13, где указанный способ обеспечивает снижение дозы опиоидных средств для индивидуума по меньшей мере на 50% по сравнению с индивидуумом, которого не лечили с помощью указанного агента, ингибирующего EGFR.

15. Способ по одному из пп.1-14, в котором дозу указанного агента после начального введения снижают на 10-50%.

16. Способ по одному из пп.1-15, в котором указанное антитело к EGFR или его биологически активный фрагмент вводят каждые 5-20 дней.

17. Способ по п.16, в котором указанное антитело или его биологически активный фрагмент вводят в начальной дозе от примерно 300 до 500 мг на квадратный метр, с последующей инфузией из расчета от примерно 100 до 500 мг на квадратный метр.

18. Способ по п.16 или 17, в котором указанное антитело представляет собой цетуксимаб и его вводят индивидууму каждые 5-10 дней.

19. Способ по п.16 или 17, в котором указанное антитело представляет собой панитумумаб и его вводят индивидууму каждые 10-20 дней.

20. Способ по одному из пп.1-18, в котором начальная доза указанного антитела к EGFR или его биологически активного фрагмента вызывает снижение боли на 50-100% по сравнению с индивидуумом, который не получал такого лечения, в пределах менее 4-8 ч после введения.

21. Способ по одному из пп.1-20, в котором указанное низкомолекулярное лекарственное средство представляет собой эрлотиниб и gefитиниб и его вводят в начальной дозе 100-300 мг и в последующей суточной дозе 10-200 мг.

22. Способ по одному из пп.1-21, в котором указанный ингибирующий EGFR агент вводят совместно с по меньшей мере одним обезболивающим лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, стероидных противовоспалительных

тельных лекарственных средств, парацетомола, ингибиторов COX-2, опиоидов и каннабиноидов, флу-пиртина, специфических агентов, таких как прегабалин и габапентин, где указанное обезболивающее лекарственное средство вводят в количестве, сниженном на 10-100%, предпочтительно на 50-90% по сравнению с количеством, которое получает индивидуум, которого не лечат с помощью указанного ингибирующего EGFR агента.

23. Применение фармацевтической композиции, содержащей низкомолекулярный ингибитор EGFR, для лечения невропатической боли по п.1, где указанная невропатическая боль не связана с раком и выбрана из группы, состоящей из невропатической боли некомпрессионного происхождения, невропатической боли компрессионного происхождения, невропатической боли токсического происхождения, невропатической боли метаболического происхождения, невропатической боли травматического происхождения, невропатической боли аутоиммунного происхождения, невропатической боли инфекционного происхождения и врожденной или наследственной невропатической боли, и где низкомолекулярный ингибитор EGFR выбран из группы, состоящей из эрлотиниба и gefитиниба, и перорально вводится в дозе 10-300 мг каждые 1-3 дня через 5-20 дней после введения, по меньшей мере, начального внутривенного введения антитела к EGFR, выбранного из группы, состоящей из цетуксимаба или панитумумаба, или его биологически активного фрагмента.

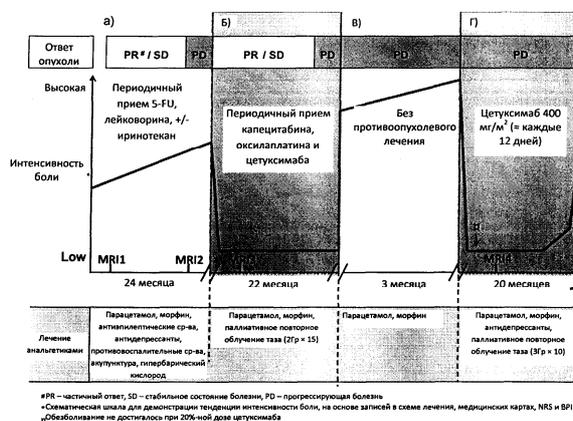
24. Применение фармацевтической композиции по п.23, где антитело к EGFR применяют с помощью по меньшей мере одной начальной внутривенной инфузии из расчета 300-500 мг на квадратный метр с последующей инфузией из расчета примерно 100-500 мг на квадратный метр каждые 5-20 дней, где указанное лечение вызывает успокоение боли на 50-100% по сравнению с индивидуумом, который не получал такого лечения, в пределах менее 4-10 ч после указанного введения в течение по меньшей мере 5-10 дней.

25. Применение фармацевтической композиции по п.23, где низкомолекулярное лекарственное средство применяют путем перорального введения в начальной дозе 50-300 мг с последующим применением дозы 10-200 мг каждые 1-3 дня, где указанное лечение вызывает успокоение боли на 50-100% по сравнению с индивидуумом, который не получал такого лечения, в пределах менее 12-24 ч после указанного введения в течение по меньшей мере 2-5 дней.

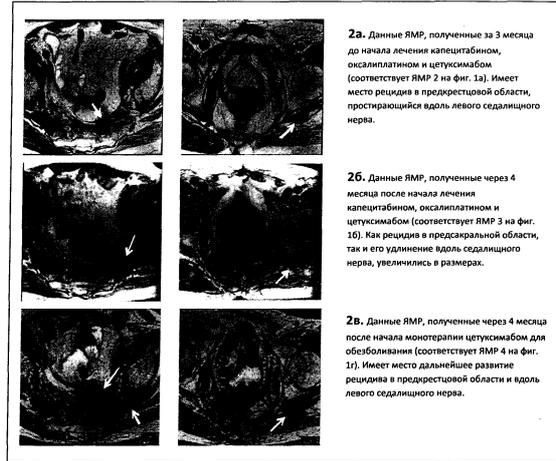
26. Применение фармацевтической композиции по одному из пп.23-25, где указанное антитело к EGFR применяют с помощью по меньшей мере одной начальной внутривенной инфузии из расчета 300-500 мг на квадратный метр, после чего через 5-20 дней осуществляют по меньшей мере одно пероральное введение указанного низкомолекулярного лекарственного средства в дозе от примерно 10 до 200 мг каждые 1-3 дня, где указанное лечение вызывает успокоение боли на 50-100% по сравнению с индивидуумом, который не получал такого лечения, в пределах менее 4-10 ч после указанного начального введения указанного антитела к EGFR, и указанное успокоение боли продолжается в течение всего периода лечения.

27. Применение фармацевтической композиции по одному из пп.23-26, в которой указанный(ые) ингибирующий(ие) EGFR агент или агенты вводят совместно по меньшей мере с одним обезболивающим лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, стероидных противовоспалительных лекарственных средств, парацетомола, ингибиторов COX-2, опиоидов и каннабиноидов, флу-пиртина, специфических агентов, таких как прегабалин и габапентин.

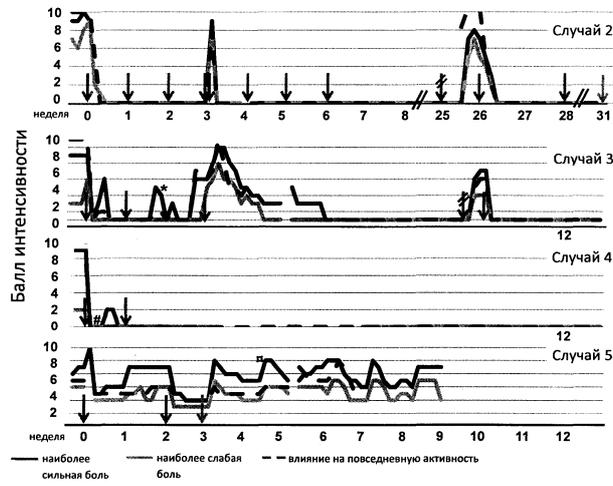
28. Применение фармацевтической композиции по одному из пп.23-27, где обезболивающее лекарственное средство дополнительно применяют в количестве, сниженном на 10-100%, предпочтительно на 50-90% по сравнению с количеством, которое получает индивидуум, которого не лечат с помощью ингибирующего EGFR агента.



Фиг. 1



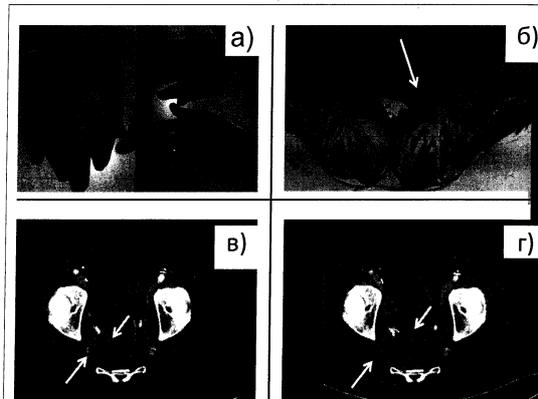
Фиг. 2



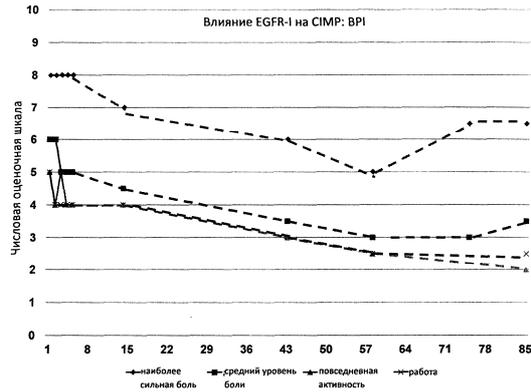
ВР1-измерения у респондентов до и после начала ингибирования EGFR

- ↓ цетуксимаб i.v. 250 мг/м²; ↓ панитумумаб i.v. 6 мг/кг;
- ↓ начало, ⚡ прекращение введения гефитиниба р.о., 250 мг ежедневно;
- ↓ начало введения эрлотиниба р.о., 150 мг ежедневно
- § первую дозу цетуксимаба вводили в виде ударной дозы 400 мг/м²; * увеличение боли вследствие интенсивной физической активности, нет влияния на повседневную активность; § устный отчет пациента;
- ° начало физиотерапии и применения протезов. Баллы масштабированы для периодов 12 или 28 недель.

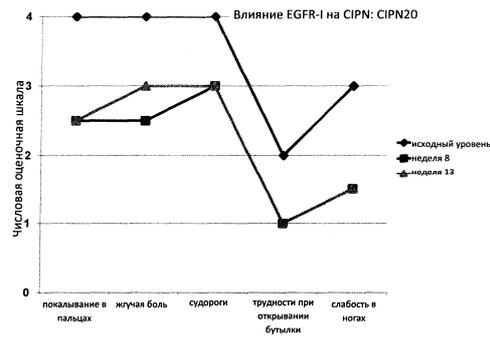
Фиг. 3



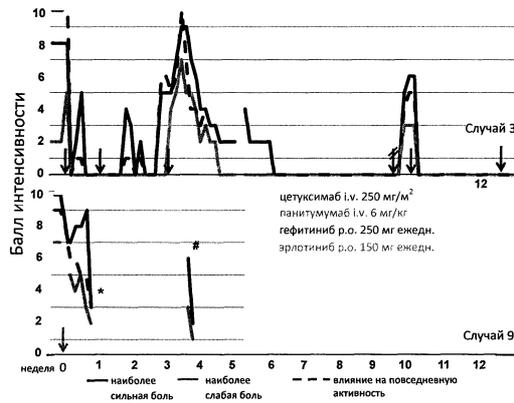
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

