

Применение карбамазепина (Финлепсина Ретард) в купировании тригеминальной невралгии

Карбамазепин был синтезирован Walter Schindler в г. Базеле (Швейцария) в 1960 г.; в качестве лекарственного средства для терапии невралгии тройничного нерва продается с 1962 г.; с 1965 г. начал применяться как антиконвульсант и до сегодняшнего дня остается препаратом первой линии в терапии простых и комплексных эпилептических припадков, а также эффективным средством, используемым для лечения невропатической боли.

Фармакокинетические и фармакодинамические особенности карбамазепина

Абсолютная биодоступность карбамазепина составляет 85-100%, максимальная концентрация в плазме достигается в среднем через 12 ч после приема. После однократного приема 400 мг препарата среднее значение пика концентрации в плазме неизменного карбамазепина составляет приблизительно 4,5 мкг/мл. Устойчивая концентрация карбамазепина в крови достигается в течение 1-2 нед регулярного применения.

При поступлении в организм до 75% карбамазепина связывается с белками плазмы, его основным активным метаболитом является карбамазепин-эпоксид. Он обладает теми же фармакологическими свойствами, что и карбамазепин, и обеспечивает существенное пролонгирование фармакологических эффектов. За преобразование карбамазепина в карбамазепин-эпоксид ответственна основная изоформа цитохрома P450 3A4. Образуются также фармакологически неактивные метаболиты препарата.

Период полувыведения неизменного карбамазепина составляет в среднем 36 ч, а эпоксид-метаболита — около 6 ч после однократного приема. За счет способности индуцировать активность микросомальных ферментов печени при постоянном применении период полувыведения препарата снижается и составляет в среднем 16-24 ч. У пациентов, получающих сопутствующую терапию другими энзиминдуцирующими препаратами (например, фенитоином, фенобарбиталом), период полувыведения карбамазепина составляет в среднем 9-10 ч. После однократного перорального приема 400 мг карбамазепина 72% (из них 30% в виде эпоксид-метаболита) выводится с мочой и 28% — с фекалиями.

Для лечения хронической неврогенной боли карбамазепин назначается в начальной дозе 100 мг 2 р/сут; при необходимости ее можно увеличивать каждые 3-4 дня на 50-100 мг до достижения целевого уровня в 400-1000 мг/сут [2]. По мнению некоторых отечественных авторов, лечение следует начинать с 50 мг/сут, постепенно повышая дозу до 600-800 мг/сут. В такой дозе больной получает карбамазепин в течение 3-4 нед, а затем ее постепенно снижают до минимально эффективной. Приведенная схема терапии позволяет минимизировать риск развития неблагоприятных побочных реакций [8].

Механизм действия карбамазепина

В экспериментальных условиях установлено, что основным механизмом действия карбамазепина является блокада потенциалзависимых натриевых каналов. Это приводит к стабилизации мембраны нейронов, подавлению возникновения серийных разрядов и снижению синаптического проведения импульсов. Предотвращая повторное образование Na⁺-зависимых потенциалов действия в деполаризованных нейронах, карбамазепин задерживает восстановление их активности. Кроме того, он снижает проводимость Ca²⁺-каналов; влияет на синаптическую передачу, частично блокируя действие аспартата и глутамата; тормозит

захват катехоламинов в высоких концентрациях; усиливает ГАМК-эргическое торможение рецепторов нейронов задних рогов и клеток ядра спинномозгового пути тройничного нерва, что эффективно купирует центральный компонент патогенеза невралгии (J.M. Rho, R. Shankar, 1999; A. Dickenson, V. Chapman, 2000). Анальгетический эффект карбамазепина достигается торможением эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижением возбудимости центральных нейронов [7]. При этом предотвращение спонтанной генерации эктопических импульсов достигается при концентрациях препарата в 2-3 раза меньших, чем это необходимо для блокирования прохождения импульсов в неизмененных нервных стволах. В определении противоболевой активности карбамазепина также следует учитывать его воздействие на психологические компоненты боли, обусловленное влиянием на нейротрансмиттерные системы на супраспинальном уровне.

Тригеминальная невралгия и возможности ее купирования с помощью карбамазепина

Тригеминальная невралгия является наиболее распространенной формой пароксизмальных лицевых болей. Она проявляется приступами резкой высокоинтенсивной боли в зоне иннервации тройничного нерва. Чаще всего ее развитие связано с тригеминальным опоясывающим герпесом или травматическим повреждением тройничного нерва. Распространенность тригеминальной невралгии достаточно велика и, по данным ВОЗ, составляет 2-4 случая на 10 тыс. населения. Чаще тригеминальная невралгия встречается среди женщин в возрасте 50-70 лет и имеет правостороннюю локализацию.

Развитию данной патологии способствуют различные сосудистые, эндокринно-обменные, аллергические и психогенные факторы. Существует несколько теорий, объясняющих патогенез заболевания. Наиболее вероятной причиной развития невралгии тройничного нерва считают его компрессию, которая может развиваться при аневризме основной артерии, туннельном синдроме, в результате местного воспалительного процесса. При этом лицевая боль, включающая боль на поверхности лица и/или в полости рта (орофациальная боль), представляет собой один из самых распространенных видов болевых ощущений. Чаще всего орофациальная боль проявляется острой зубной болью, интенсивность которой может снижаться после проведения стоматологического лечения. Однако в ряде случаев отмечается собственно лицевая боль (прозопа́лгия), имеющая хронический или рецидивирующий характер и нередко являющаяся устойчивой к различным методам консервативного лечения. При обострении невралгии тройничного нерва выраженность болевых ощущений во много раз превосходит интенсивность острой зубной боли.

Сложность лечения пациентов с тригеминальной лицевой болью обусловлена неэффективностью применения обычных анальгетических средств, а также

часто возникающей необходимостью изменения стандартных схем терапии и в ряде случаев — развитием фармакорезистентных форм лицевой боли, требующих проведения хирургического лечения. Неэффективность традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в лечении лицевой боли обуславливает поиск препаратов других групп, обладающих анальгетической активностью при ряде форм данной патологии.

Одним из наиболее эффективных в этом плане лекарственных средств оказался карбамазепин, представляющий собой патогенетический вариант лечения больных с поражением тройничного нерва. Так, в метаанализе, включившем более 50 исследований из базы MEDLINE по применению карбамазепина у пациентов с тригеминальной невралгией, была отмечена его эффективность у значительного числа больных (S.C. Bagheri et al., 2004) [1]. В метаанализе P.J. Wiffen и соавт. (2005), включившем результаты рандомизированных контролируемых исследований из базы MEDLINE (1966-2004), EMBASE (1994-2004), SIGLE (1980-2004), а также библиотеки Cochrane, было показано, что карбамазепин достоверно улучшает симптоматику при невралгии тройничного нерва у 72% пациентов [6].

Эффективность карбамазепина при хронической лицевой боли была показана и в ряде других метаанализов. Так, обзор базы данных MEDLINE (H. McQuay et al., 1995), включивший рандомизированные контролируемые исследования анальгетической эффективности противосудорожных средств за 28 лет (1966-1994), показал, что применение карбамазепина в течение 5-14 дней оказывает анальгетический эффект у большего по сравнению с плацебо числа пациентов с невралгией тройничного нерва (56 и 18% соответственно; p<0,001). Кроме того, в данном исследовании было показано, что противосудорожные средства эффективно купируют болевой синдром у пациентов с диабетической нейропатией (82 против 43% в группе плацебо; p<0,001). Авторы метаанализа сделали вывод, что карбамазепин является эффективным средством для лечения болевого синдрома при невралгии тройничного нерва и диабетической нейропатии [4].

Другой метаанализ (P. Wiffen et al., 2000), в котором изучалась эффективность применения противосудорожных препаратов при острой и хронической боли, включил рандомизированные контролируемые исследования за 31 год (1966-1999) [5]. Карбамазепин оказался эффективным при невралгии тройничного нерва в 3 из 4 исследований; кроме того, он оказывал более выраженный по сравнению с плацебо анальгезирующий эффект при диабетической нейропатии. При этом индекс потенциального вреда (ИПВ — количество больных, которые должны получить лечение, чтобы побочный эффект развился у 1 пациента) составлял от 3 до 4. Тяжелые побочные эффекты при использовании карбамазепина развивались редко (ИПВ был статистически незначимым).

В 2008 г. Подкомитетом по стандартам качества Американской академии неврологии (AAN) и Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) были опубликованы результаты анализа исследований по базам MEDLINE, EMBASE, а также библиотеки Cochrane, в которых изучались возможности терапии невралгии тройничного нерва. Было показано, что у 58-100% пациентов с тригеминальной невралгией, которые принимали карбамазепин, наблюдался практически полный болеутоляющий эффект по сравнению с 0-40% больных группы плацебо. Данный препарат уменьшал частоту и интенсивность пароксизмальных болей и в равной степени был эффективен при спонтанных и триггерассоциированных болевых атаках [3].

Также было показано, что эффективность использования карбамазепина сопоставима у больных с различными типами тригеминальной невралгии, в том числе при постгерпетической природе заболевания (C.P. Watson, 2004). Важным моментом при применении карбамазепина у больных с тригеминальной невралгией (в особенности с длительным течением заболевания и частыми болевыми пароксизмами) является положительное его влияние на эмоциональное состояние и купирование сопутствующих вегетативных расстройств (А.В. Степанченко, 2003).

Заключение

Лицевая боль является достаточно серьезной проблемой современной неврологии, так как в значительной степени снижает качество жизни пациентов и часто не поддается терапии с помощью НПВП или других обезболивающих препаратов. Патогенетически обоснованным лечением данного заболевания является карбамазепин (Финлепсин), клиническая эффективность и приемлемый профиль безопасности которого доказаны в многочисленных исследованиях и который по праву может считаться препаратом выбора для купирования невралгии тройничного нерва.

В настоящее время в Украине компания Teva предлагает препарат Финлепсин® Ретард — улучшенную лекарственную форму карбамазепина с пролонгированным высвобождением действующего вещества, что обеспечивает сохранение высокой эффективности при минимальной частоте побочных эффектов, а также позволяет повысить приверженность пациентов к лечению благодаря простому режиму приема — 1 или 2 раза в день.

Литература:

1. Bagheri S.C. et al. Diagnosis and treatment of patients with trigeminal neuralgia // J Am Dent Assoc, 2004. Vol. 135, № 12, 1713-1717.
2. Canavero S., Bonicalzi V. Drug therapy of trigeminal neuralgia // Expert Rev Neurother. 2006; 6: 429-40.
3. Gronseth G. et al. Neurology, 2008 Oct 7; 71 (15): 1183-90.
4. McQuay H., Carroll D., Jadad A.R., Wiffen P., Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review // BMJ. 1995; 311: 1047-52.
5. Wiffen P., Collins S., McQuay H., et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain // Cochrane Database Syst Rev 2000; (3): CD001133.
6. Wiffen P.J., McQuay H.J., Moore R.A. Carbamazepine for acute and chronic pain // Cochrane Database Syst Rev. 2005; 3: CD005451.
7. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли // РМЖ: Неврология, Психиатрия, 2007; т. 15, № 10.
8. Стуров Н.В., Переверзев А.П., Рогожина А.В. Тригеминальная невралгия // Трудный пациент, 2008, №1.

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**

