

Место карбамазепина в лечении тригеминальной невралгии

Тригеминальная невралгия, или невралгия тройничного нерва, – один из наиболее распространенных и устойчивых болевых синдромов в клинической неврологии. Данное заболевание встречается в популяции с частотой 4–13 случаев на 100 тыс. населения, причем более 90% случаев приходится на лиц старше 40 лет, как правило, женщин (60–70%) [7]. В Великобритании ежегодно регистрируется 27 случаев тригеминальной невралгии на 100 тыс. жителей [4].

В лечении тригеминальной невралгии, как и других видов невропатической боли, важное место принадлежит фармакотерапии и консервативным немедикаментозным методам воздействия (физиотерапии, физическим упражнениям, чрескожной электронейростимуляции и др.).

Для фармакотерапии тригеминальной невралгии и диабетической невропатической боли применяется карбамазепин. Обобщенные результаты 4 рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что карбамазепин достоверно улучшает симптоматику при невралгии тройничного нерва у 72% пациентов [9]. Препарат рассматривается некоторыми авторами в качестве тестового средства: если после ежедневного приема 500–800 мг карбамазепина анальгезирующий эффект не развивается, то диагноз типичной невралгии может быть поставлен под сомнение [13].

Указанный препарат был синтезирован Walter Schindler в г. Базеле (Швейцария) в 1960 году, а уже в 1962 г. он поступил в продажу в качестве лекарственного средства, используемого для лечения невралгии тройничного нерва. С 1965 г. карбамазепин применяется как антиконвульсант: до настоящего времени он остается препаратом первой линии терапии простых и сложных эпилептических приступов.

Химическое строение и механизм действия карбамазепина

По химической структуре карбамазепин представляет собой производное иминостильбена с карбамильной группой в 6-м положении, наличие которой в основном и определяет его противосудорожный эффект. При приеме внутрь скорость абсорбции карбамазепина варьирует у разных пациентов; абсолютная биодоступность находится в пределах 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 неизменно карбамазепина составляет приблизительно 4,5 мкг/мл. Устойчивая концентрация карбамазепина в плазме достигается в течение 1–2 нед его регулярного применения.

При поступлении в организм до 75% карбамазепина связывается с белками плазмы, а 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 CYP3A4. Образуются также фармакологически неактивные метаболиты препарата.

После однократного приема период полувыведения неизменного карбамазепина составляет в среднем 36 ч, а эпоксид-метаболита – около 6 ч. При постоянном приеме в связи со способностью индуцировать активность микросомальных ферментов печени период полувыведения препарата снижается и составляет в среднем 16–24 ч. У пациентов, получающих сопутствующую терапию другими энзиминдуцирующими средствами (например, фенитоином, фенобарбиталом), установленный период полувыведения составляет в среднем 9–10 ч. После однократного приема 400 мг карбамазепина внутрь 72% (из них 30% в виде эпоксид-метаболита) выводится с мочой и 28% с фекалиями.

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 деполяризованных нейронах, карбамазепин задерживает восстановление их активности. Кроме того, он снижает проводимость Ca^{2+} -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 тройничной невралгии. (J.M. Rho, R. Shankar, 1999; A. Dickenson, V. Charman, 2000). Анальгетический эффект карбамазепина достигается торможением эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижением возбудимости центральных нейронов [11]. 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, что обусловлено влиянием на нейротрансмиттерные системы на супраспинальном уровне.

Карбамазепин в лечении тригеминальной невралгии и диабетической невропатии

Для лечения тригеминальной невралгии карбамазепин назначается в начальной дозе 200–400 мг/сут за 1–2 приема. При необходимости ее можно увеличивать каждые 3–4 дня на 50–100 мг до 400–800 мг/сут в 2–4 приема. По мнению ряда отечественных авторов, лечение следует начинать с дозы до 50 мг/сут, постепенно повышая ее 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 [13].

Важным следствием применения карбамазепина у больных с тригеминальной невралгией (в особенности с длительным течением заболевания и частыми болевыми пароксизмами) является положительное влияние на эмоциональное состояние, купирование сопутствующих вегетативных расстройств (А.В. Степанченко, 2003).

Целесообразность применения карбамазепина при невралгии тройничного нерва имеет обширную доказательную основу. Так, метаанализ базы данных MEDLINE, включивший рандомизированные контролируемые исследования анальгетической эффективности противосудорожных средств за 28 лет (с 1966 по 1994 год), 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, $p < 0,001$). Также было показано, что противосудорожные средства эффективно купируют болевой синдром у пациентов с диабетической невропатией (82 против 43% в группе плацебо, $p < 0,001$). Таким образом,

авторы метаанализа сделали вывод, что карбамазепин является эффективным средством для лечения болевого синдрома при невралгии тройничного нерва и диабетической невропатии [8].

Еще один метаанализ эффективности применения противосудорожных препаратов при острой и хронической боли включал рандомизированные контролируемые исследования за 31 год (с 1966 по 1999 год) [10]. 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 невропатии. Его применение сопровождалось развитием таких побочных эффектов, как сонливость, головокружение, запоры, тошнота и атаксия; при этом индекс потенциального вреда (ИПВ – число больных, которые должны получить лечение, чтобы побочный эффект развился у 1 пациента) составлял 3–4. Тяжелые побочные эффекты при использовании карбамазепина развивались редко (ИПВ был статистически незначимым).

В отчете Подкомитета по стандартам качества Американской академии неврологии (AAN) и Европейской федерации неврологических обществ (EFNS), опубликованном в 2008 г. для содействия клиницистам в лечении невралгии тройничного нерва, был представлен анализ результатов исследований по базам MEDLINE, EMBASE, а также библиотеки Cochrane. 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].

Другие области применения карбамазепина

Карбамазепин является препаратом выбора в купировании болей, связанных не только с невралгией тройничного нерва, но и с невропатическим болевым синдромом, глоссфарингеальной невралгией, а также с некоторыми другими пароксизмальными типами прозопагий. Данный антиконвульсант эффективен и при невропатической головной боли [14].

В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова было проведено исследование эффективности карбамазепина в дозе 400–600 мг/сут у больных с комплексным регионарным невропатическим болевым синдромом. Применявшаяся доза препарата хорошо переносилась пациентами и показала высокую эффективность. Оценка терапии проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). В результате положительное влияние проведенного лечения на динамику болевого синдрома было отмечено в 90% наблюдений: в 62,5% случаев болевой синдром купировался полностью, а в 27,5% – на 50–70% от исходного уровня по ВАШ [12].

Карбамазепин в виде монотерапии эффективен в 75–85% случаев криптогенных и симптоматических форм эпилепсий, причем приблизительно у половины пациентов достигается полное прекращение приступов.

Карбамазепин достаточно широко используется в психиатрической практике. Основным направлением его применения является лечение больных с аффективными

расстройствами (при маниакально-депрессивных состояниях, тревожно-ажитированных и ипохондрических депрессиях), а также при кататоническом возбуждении. Получен положительный результат терапии карбамазепином у больных с шизоаффективными расстройствами и униполярной депрессией. В силу широкого спектра психотропного действия карбамазепин наряду с солями лития эффективен при маниах, агрессивности, некоторых других нарушениях поведения (С.Н. Мосолов, 1999). Препарат оказывает выраженный антиманиакальный эффект и может назначаться больным с маниахми, резистентными к лечению препаратами лития, а также другими нейрорептиками (D. Kahn et al., 2000). Накопленные данные позволяют говорить об удовлетворительной переносимости карбамазепина по сравнению с некоторыми антидепрессантами и нейрорептиками.

Имеются сведения об определенной эффективности применения карбамазепина в комплексной терапии пациентов с алкогольной и кокаиновой зависимостью. Результаты двойного слепого плацебо контролируемого исследования, длившегося 12 мес с участием 29 больных, продемонстрировали, что у пациентов, продолжавших курс лечения, имела место нормализация настроения, снижение частоты эпизодов гнева, раздражительности и в первую очередь – снижение тяги к употреблению спиртного (D.M. Gallant, 1999).

Существуют данные об эффективности карбамазепина в купировании приступов бронхиальной астмы как неврогенного пароксизмального воспалительного процесса. Так, из 33 пациентов группы препарата у 25 наблюдалась стабильная ремиссия заболевания, чего не было отмечено среди больных группы плацебо [6].

Существующая на сегодняшний день обширная база данных и полувекковой опыт применения карбамазепина (препарат Финлепсин, «Тева») позволяют с уверенностью утверждать, что эффективность данного лекарственного средства наряду с приемлемым профилем безопасности делают его препаратом выбора в лечении тригеминальной невралгии.

Литература

- Boswell M.V., Shah R.V., Everett C.R. et al. Interventional techniques in the management of chronic spinal pain: Evidence-based practice guidelines // Pain Physician 2005; 8: 1–48.
- Canavero S., Bonicalzi V. Drug therapy of trigeminal neuralgia // Expert Rev Neurother. 2006; 6: 429–40.
- Gronseth G. et al. Neurology, 2008 Oct 7; 71 (15): 1183–90.
- Hall G.C., Carroll D., Parry D., McQuay H.J. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective // Pain 2006; 122: 156–62.
- Hansson H.L., Fields R.G., Hill P. Marchettini Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment Progress in pain research and management, ed. PT, IASP Press, Seattle. 2001; 21.
- Lomia M., Tchelidze T., Pruidze M. Bronchial asthma as neurogenic paroxysmal inflammatory disease: a randomized trial with carbamazepine // Respir Med. 2006 Nov; 100 (11): 1988–96.
- MacDonald B.K., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK // Brain 2000; 123: 665–76.
- 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.
- Wiffen P.J., McQuay H.J., Moore R.A. Carbamazepine for acute and chronic pain // Cochrane Database Syst Rev. 2005; 3: CD005451.
- Wiffen P., Collins S., McQuay H. et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain // Cochrane Database Syst Rev 2000; (3): CD001133.
- Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли // РМЖ: Неврология, Психиатрия, 2007. Т. 15, № 10.
- Новиков А.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. Комплексный регионарный болевой синдром при поражении периферических нервов. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты // Неврологический журнал. – 1999. – Т. 4. № 5. С. 7–11.
- Стуров Н.В., Переврзев А.П., Рогожина А.В. Тригеминальная невралгия // Трудный пациент, 2008. № 1.
- Шток В.Н. Головная боль: патогенетические типы и подходы к фармакологической терапии // РМЖ, 1998. Т. 6, № 1.

Подготовил Дмитрий Демьяненко

