

Л.Г. Турбина, д.м.н., профессор, кафедра неврологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», РФ

Сравнительный анализ эффективности комплексной фармакотерапии боли при невралгии тройничного нерва

В клинической практике среди краниальных невралгий наиболее часто встречается тригеминальная невралгия, или невралгия тройничного нерва (НТН). Распространенность НТН составляет 45-50 случаев на 100 тыс. населения с пиком заболеваемости на 6-м десятилетии жизни.

Патогенез заболевания сложен. Доказано, что пусковым моментом является корешково-сосудистый конфликт в области мостомозжечкового угла, приводящий к сегментарной демиелинизации корешка тройничного нерва. Сочетание демиелинизации корешка с функциональной и/или структурной дефектностью антиноцицептивных регуляторных систем у данного индивидуума может способствовать формированию т. н. генератора патологической активности в системе тройничного нерва и служить основой развития клинической картины НТН.

Клиническая картина НТН

Больные предъявляют жалобы на пароксизмальную боль, сравнимую с ударом электрического тока. Продолжительность болевого пароксизма не превышает 2 мин, хотя пациенты могут отмечать и непрерывную боль. Однако при внимательном расспросе удается установить наличие «светлого» безболевого промежутка между приступами.

Характеристика болевого пароксизма

1. Боль чрезвычайно сильная и при определении ее интенсивности по визуально-аналоговой 10-балльной шкале боли (ВАШ) соответствует 8-10 баллам.
2. Рисунок боли в период обострения не изменяется (боль не может перемещаться на противоположную сторону) и соответствует корешково-сегментарной зоне иннервации.
3. Между двумя отдельными приступами всегда имеется безболевого (рефрактерный) период.
4. Наличие триггерных зон – гиперсенситивных участков на коже лица или в полости рта, слабое раздражение которых вызывает типичный болевой приступ. Триггерные зоны наиболее часто локализируются в медиальных отделах лица или на альвеолярных отростках челюстей.
5. Наличие триггерных факторов – действий или условий, при которых возникают типичные болевые пароксизмы. Наиболее часто такими факторами являются умывание, прием пищи, движения нижней челюсти.
6. Типичное болевое поведение – во время приступа больные «замирают» в той позе, в которой их застал приступ.
7. На высоте приступа могут быть подергивания лицевой мускулатуры.
8. Отсутствие сенсорного дефекта на лице в дебюте заболевания.

При клинико-неврологическом обследовании на стороне боли может быть отмечено снижение вибрационной чувствительности и корнеального рефлекса. Также во время обострения НТН при наличии активных триггерных зон положительным симптом Штернберга – указывая локализацию триггерной зоны, больной не касается лица из-за боязни вызвать приступ.

Течение заболевания хроническое. У $\frac{2}{3}$ больных в дебюте отмечаются легкие пароксизмы боли в проекции зубов, что может быть поводом для их удаления, у $\frac{1}{3}$ пациентов уже в начале заболевания развиваются пароксизмы интенсивной боли, которые продолжают 2-3 нед и проходят самостоятельно. Как правило, через полгода или год приступы возобновляются в более тяжелой форме. В развернутой стадии заболевания обострения (периоды интенсивной боли), развивающиеся чаще в холодное время года, продолжаются 4-8 нед, затем стихают, но без адекватного лечения полностью не проходят. В начале заболевания ремиссии (периоды стихания боли) могут быть спонтанными, однако, как показывает наш клинический опыт, с течением времени их удается достичь только при адекватной терапии.

По мере развития заболевания, вероятно, в связи с нарастанием демиелинизирующего процесса в области корешка тройничного нерва формируется

невропатическая стадия невралгии, когда в клинической картине наряду с пароксизмами боли отмечается незначительная постоянная боль. В этой стадии при клинико-неврологическом обследовании выявляется постоянный или преходящий сенсорный дефект периферического типа в зоне иннервации второй и/или третьей ветви тройничного нерва.

Диагностика типичной НТН не представляет значительных трудностей, однако следует помнить, что пароксизмальная прозопалгия может быть симптоматической, т. е. обусловленной патологическими процессами в области мостомозжечкового угла (опухоль вестибулокохлеарного нерва, слипчивый оболочечный процесс и др.). В этой связи больные с впервые выявленной НТН в возрасте до 50 лет, а также с наличием в неврологическом статусе симптомов очагового поражения нервной системы нуждаются в проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Лечение НТН

Лечение боли при НТН до настоящего времени представляет сложную задачу. В 1962 г. С. Блюм предложил лечить НТН карбамазепином. На сегодняшний день наряду с карбамазепином применяются и другие противосудорожные препараты: габапентин, окскарбазепин, прегабалин.

Лечение карбамазепином рекомендуется начинать с 50 мг ($\frac{1}{4}$ стандартной таблетки, содержащей 200 мг карбамазепина) 3 р/сут во время или после еды, запивая достаточным количеством жидкости. Повышать дозу препарата при его хорошей переносимости можно на 50 мг ежедневно. Средняя эффективная доза составляет 600-800 мг/сут. Доза считается эффективной, если болевой синдром купирован полностью (раздражение триггерных зон и триггерные факторы не вызывают болевой пароксизма – больной может принимать пищу и безболезненно выполнять гигиенические процедуры умывания и чистки зубов).

Дальнейшее лечение в течение 3-4 нед проводится с применением индивидуальной эффективной дозы препарата, что позволяет достичь медикаментозной ремиссии. Затем проводится обратное титрование со снижением суточной дозы на 50 мг в течение 5-7 дней. Целью обратного титрования является достижение индивидуальной поддерживающей дозы, которая может составлять от 100 до 400 мг/сут. В дебюте заболевания у части (40-60%) больных удается полностью отменить препарат. Возможно применение пролонгированных фармакологических форм карбамазепина, которые особенно удобны для проведения поддерживающей терапии.

При лечении препаратами карбамазепина следует помнить, что длительное применение больших доз может привести к развитию побочных явлений в виде головокружения, тошноты и атаксии. Описаны случаи апластической анемии. Поэтому наряду с клиническим контролем развития возможных побочных эффектов препарата необходимо следить за состоянием периферической крови и печени (общий анализ крови и содержание аспартат- и аланинаминотрансферазы каждые 3 мес).

Примерно у 15% больных карбамазепин неэффективен. Таким пациентам подбирают противосудорожные препараты других групп.

В настоящее время сформулированы основные принципы рациональной полифармакотерапии, предполагающие воздействие на основные патогенетические механизмы невропатической боли при НТН: периферическую и центральную сенситизацию с одновременной активизацией антиноцицептивной системы. В схемах лечения невропатической боли применяются местные анестетики, блокирующие проведение болевых импульсов на периферическом уровне, что при НТН технически невыполнимо; опиоидные анальгетики, оказывающие центральное

действие, и адьювантные анальгетики, к которым можно отнести антидепрессанты, усиливающие ингибирующее влияние антиноцицептивных систем, и противосудорожные препараты, тормозящие проведение ноцицептивных стимулов на сегментарном и супрасегментарном уровнях.

Целью настоящего исследования является совершенствование методов комплексного лечения пациентов, страдающих НТН в стадии обострения, посредством сравнительного анализа терапевтической эффективности прегабалина и карбамазепина в комплексном лечении.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 35 пациентов с НТН. Длительность заболевания составляет от 2 до 11 лет. Все наблюдаемые находились на амбулаторном лечении в консультативно-диагностическом центре ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Возраст больных – от 48 до 63 лет. Критерием включения в исследование было обострение хронического болевого синдрома не более 2 нед.

В стандартное комплексное лечение входили витаминотерапия, антиоксиданты, анксиолитики, антидепрессанты и противосудорожные препараты.

Научным обоснованием применения антидепрессантов являются данные о недостаточности (функциональной и/или морфологической) антиноцицептивных систем.

Возможно использование антидепрессантов различных фармакологических групп: трициклических (амитриптилина), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетина), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, агонистов мелатониновых рецепторов. В данном исследовании применялся пипофезин (атипичный трициклический антидепрессант) в дозе 75 мг/сут.

В программу комплексной фармакотерапии НТН были включены противосудорожные препараты. В зависимости от применяемого комплекса лечения все пациенты были разделены на 2 группы.

Группа 1 (n=15) получала карбамазепин (средняя суточная доза препарата составила 700±230 мг), группа 2 (n=20) принимала прегабалин: 8 больных – в дозе 450 мг/сут, 12 – 600 мг/сут. В комплексную фармакотерапию пациентов обеих групп входил пипофезин в дозе 75 мг/сут.

В обеих группах не выявлено достоверных различий по возрастному и гендерному составу.

У наблюдаемых пациентов с НТН было типичное течение заболевания – обострение начиналось с простреливающих болей в проекции одного или двух зубов, активизации имевших место ранее триггерных зон, которые располагались в медиальной части лица (верхняя губа, крыло носа) или пародонте зубов. В подавляющем большинстве случаев провоцирующими обострение факторами выступали резкое изменение артериального давления, стресс, перепады температуры. Далее развивались приступы интенсивной боли. У пациентов имелись активные триггерные зоны, раздражение которых (умывание, еда, бритье) вызывало пароксизм боли.

Обследование пациентов проводилось в два этапа – при первичном обращении и через 4 нед после начала лечения. Комплексное обследование включало неврологический осмотр; тестирование по шкале депрессии Бека; исследование болевого синдрома с помощью ВАШ и болевого опросника Мак-Гилла. С целью изучения состояния ноци- и антиноцицептивных систем на спинальном и супраспинальном уровнях проводилась регистрация ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР), что позволило количественно оценить порог боли у больных НТН, и экстероцептивной супрессии (ЭС) произвольной электромиографической (ЭМГ) активности жевательной и височной мышц с обеих сторон.

Продолжение на стр. 30.

Л.Г. Турбина, д.м.н., профессор, кафедра неврологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», РФ

Сравнительный анализ эффективности комплексной фармакотерапии боли при невралгии тройничного нерва

Продолжение. Начало на стр. 29.

Результаты

Динамика клинических показателей в группах наблюдения представлена в таблице 1.

Как следует из таблицы 2, в начале наблюдения интенсивность боли по ВАШ в группе 1, в комплексное лечение которой входил карбамазепин, в среднем составила $6,8 \pm 1,3$ балла, в группе 2, получающей комплексное лечение с использованием прегабалина, — $6,9 \pm 1,2$ балла.

Исходный уровень депрессии по шкале Бека до лечения в обеих группах был достоверно высокий (≥ 27 баллов; $p < 0,001$): в первой группе — у 77,3%, во второй — у 72,4% больных.

На втором, заключительном этапе наблюдения в группе 1 уровень боли по ВАШ снизился с 6,8 до 2,5 балла, в группе 2 — с 6,9 до 1,2 балла соответственно.

Психометрическое исследование в начале и конце курса лечения показало, что количество больных с высоким уровнем депрессивности в обеих группах в конце курса лечения уменьшилось за счет увеличения количества таковых со средними значениями депрессивности. При этом среди пациентов, принимавших прегабалин, количество больных с высоким уровнем депрессивности значительно уменьшилось по сравнению с группой больных, получавших карбамазепин (44,8 и 36,4% соответственно).

Результаты нейрофизиологических исследований

Ноцицептивный флексорный рефлекс. При регистрации НФР у больных как в группе 1, так и в группе 2 каких-либо достоверных различий параметров НФР — порога боли (Пб), порога рефлекса (Пр) и их соотношения (Пб/Пр) — после лечения не выявлено ($p > 0,1$).

ЭС произвольной активности височной и жевательной мышц. При регистрации ЭС произвольной ЭМГ-активности жевательной и височной мышц с обеих

сторон как в группе 1, так и в группе 2 достоверных изменений латентного периода и длительности ЭС₁ после лечения не обнаружено ($p > 0,1$). Основные изменения, выявленные у пациентов с НТН после курса проведенной терапии, касались параметров поздней ЭС₂. В обеих группах больных после лечения наблюдались достоверное уменьшение величины латентного периода и увеличение длительности периода ЭС₂ ЭМГ-активности височной и жевательной мышц при регистрации как с больной, так и со здоровой стороны, которые, однако, не достигали значений этих параметров, зарегистрированных у здоровых испытуемых ($p < 0,04-0,05$).

В таблице 2 показана динамика параметров поздней ЭС₂ произвольной активности височной и жевательной мышц в группах 1 и 2 до и после проведенной терапии.

Наблюдение за пациентами обеих групп в процессе лечения показало, что в группе больных, в комплексное лечение которых входил карбамазепин, отмечены следующие побочные явления: выраженное головокружение и атаксия у 12 человек, дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в эпигастрии после приема препарата, диспепсические расстройства) у 7 человек; в группе, получавшей прегабалин, у 3 пациентов были жалобы на сонливость в течение первых 3 дней титрования. Указанные нежелательные проявления терапии прегабалином полностью регрессировали в процессе дальнейшего титрования препарата. В целом переносимость прегабалина была значительно лучше, чем таковая карбамазепина. Один пациент отказался от приема карбамазепина в связи с плохой переносимостью препарата. Случаев отказа от терапии прегабалином не зафиксировано.

Динамика болевого синдрома в процессе лечения была следующей: регресс боли более чем на 50% от истечения 2 нед приема препаратов наблюдался

Показатель	Подгруппа 1 (n=21) 54,5% женщин	Подгруппа 2 (n=12) 58% женщин
Длительность заболевания, лет	2,5±2,1**	7,1±3,8
Длительность приступа, с	3,4±3,1**	8,3±6,1
Количество приступов в течение дня	4,5±3,3*	10,9±5,6
Число больных с миофасциальным болевым синдромом лица, %	41**	89
Уровень депрессии по шкале Бека, баллов	23,6±9,8*	29,4±10,3
Уровень личностной тревожности по шкале Спилберга, баллов	44,6±10,8*	56,1±13,2
ВАШ, баллов	6,5±2,8**	8,3±3,2
Болевой опросник Мак-Гилла		
Сенсорная шкала, баллов	23,2±9,4*	35,7±10,5
Ранговый индекс головной боли	22,3±10,2*	30,6±9,8
Индекс боли	2,3±1,9**	4,5±2,2
ЭС ₂		
Латентный период, мс	88,4±15,7*	70,8±14,3
Длительность, мс	15,8±4,1	23,2±5,7

Примечание: достоверность различий показателей подгрупп 1 и 2 — * $p < 0,03$; ** $p < 0,01$.

у 12 (60%) больных, принимавших прегабалин, и у 7 (42,3%) пациентов, получавших карбамазепин. Полный регресс болевого синдрома по истечении 4 нед от начала приема терапевтически эффективной дозы препарата отмечен у 9 (60%) больных, принимавших карбамазепин, и у 14 (70%) пациентов, получавших прегабалин.

Предикторы эффективности лечения

С целью определения предикторов эффективности терапии все пациенты с НТН, завершившие курс лечения, были разделены на 2 подгруппы в зависимости от степени купирования болевого синдрома через 4 нед от начала приема индивидуальной эффективной дозы. В подгруппу 1 вошли пациенты с НТН с полным регрессом боли — 9 человек, принимавших карбамазепин, и 12 больных, получавших прегабалин. В подгруппу 2 вошли 12 пациентов с НТН по 6 из каждой группы исследования, у которых наблюдалось уменьшение боли $\geq 50\%$ от исходного значения. Для выявления факторов, влияющих на эффективность лечения, был проведен сравнительный анализ пациентов этих 2 подгрупп по клиническим, психологическим и нейрофизиологическим показателям до начала терапии.

В таблице 3 представлены клинические, психологические и нейрофизиологические показатели, по которым пациенты с НТН подгруппы 1 достоверно отличались от больных НТН подгруппы 2.

На основании проведенного анализа можно сделать заключение, что пациенты, у которых за 4 нед лечения была достигнута медикаментозная ремиссия (полный регресс боли), характеризовались:

- меньшей длительностью заболевания НТН;
- меньшей продолжительностью пароксизмов боли;
- меньшей частотой приступов в день;
- меньшим количеством больных с присоединившимся миофасциальным болевым синдромом лица;
- меньшей степенью депрессивности;
- меньшим уровнем личностной тревоги;
- меньшей интенсивностью боли;
- более длительным латентным периодом ЭС₂;
- меньшей длительностью периода ЭС₂.

Выводы

Применение противоэпилептических препаратов в комплексном лечении больных НТН является эффективным и безопасным.

Прегабалин в сопоставимых дозировках показывает более высокую противоболевую активность, лучше переносится пациентами и сопровождается меньшим риском побочных эффектов.

Большая длительность НТН, высокая (>5) частота приступов, высокий уровень депрессивности и тревоги являются клиническими предикторами неблагоприятного прогноза эффективности противоболевой терапии НТН.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
РМЖ, 2014, № 10.

Показатель	Группа 1 (n=15) до лечения	Группа 2 (n=20) до лечения	Группа 1 (n=15) после лечения	Группа 2 (n=20) после лечения
Длительность приступа, с	6,4±4,8	7,1±5,1	3,1±2,3**	3,4±2,5**
Количество приступов в течение дня	8,6±4,7	9,1±4,6	3,9±2,6**	4,3±2,9**
Наличие триггерных зон, %	67	70	17***	20***
Наличие факторов, провоцирующих боль, %	100	100	56,5**	52**
Рефлекторные нарушения				
Снижение корнеального рефлекса на стороне боли, %	100	100	61**	64**
Снижение рефлекса со слизистой оболочки носа на стороне боли, %	100	100	61**	64**
Расстройства чувствительности				
Гипалгезия в зонах Зельдера, %	37,5	26	13**	8**
Гипестезия в зонах Зельдера, %	33	30	9**	8**
Гипералгезия, %	29	33	9**	10**
Гиперестезия, %	37,5	41	9**	10**
Парестезия, %	25	30	13*	16*
Дизестезия, %	29	37	13*	12*
Аллодиния, %	42	48	17*	16*
Интенсивность боли по ВАШ, баллов	6,8±1,3	6,9±1,2	2,5±1,9**	1,2±0,3**

Примечание: достоверность различий показателей в группах 1 и 2 до и после лечения — * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Показатель	Группа 1 (n=12) до лечения	Группа 2 (n=18) до лечения	Группа 1 (n=12) после лечения	Группа 2 (n=18) после лечения	
Стимуляция и регистрация со стороны боли					
M. temporalis	Латентный период, мс	79,9±14,8	82,3±15,9	61,6±12,9*	63,4±13,2*
	Длительность, мс	20,5±4,7	19,8±4,9	31,2±5,7**	30,3±5,3**
M. masseter	Латентный период, мс	80,8±14,9	81,7±15,3	62,3±13,6*	60,9±12,7*
	Длительность, мс	19,9±3,9	18,8±4,1	30,9±5,5**	29,9±5,7**
Стимуляция и регистрация с интактной стороны					
M. temporalis	Латентный период, мс	72,7±13,9	76,2±14,5	56,2±11,5*	59,8±12,1*
	Длительность, мс	22,8±4,6	20,3±5,2	30,9±5,4*	28,2±6,1*
M. masseter	Латентный период, мс	74,2±15,3	78,4±14,7	59,6±12,3*	63,4±12,8*
	Длительность, мс	23,2±4,5	21,4±4,3	32,1±6,7*	31,3±6,3*

Примечание: достоверность различий показателей в группах 1 и 2 до и после лечения — * $p < 0,03$; ** $p < 0,02$.