

Антагонист рецепторов NMDA амантадин в терапии нейропатической орофациальной боли



А. Р. Мингазова



О. Р. Орлова



М. И. Сойхер

А. Р. Мингазова, О. Р. Орлова, М. И. Сойхер

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Нейропатическая орофациальная боль, вызванная травмой дистальных ветвей тройничного нерва, чаще всего является иатрогенным осложнением в практике стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, ЛОР-хирургов, косметологов и пластических хирургов. Боль при этом часто бывает высокоинтенсивной, стойкой и плохо поддается лечению обезболивающими препаратами. Рано появляющиеся признаки спонтанной боли усугубляют течение заболевания. Имеются данные об использовании антагонистов рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) в терапии нейропатической боли в практике онкологов и диабетологов. Настоящее исследование было разработано для проверки эффективности введения антагониста рецепторов NMDA амантадина (ПК-Мерц) в терапии нейропатической орофациальной боли у пациентов с посттравматической тригеминальной нейропатией (ПТН). Нашей задачей было исследование влияния амантадина (ПК-Мерц) на спонтанную жгучую и вызванную виды боли.

Цель. Представить протокол лечения с применением амантадина (ПК-Мерц) и оценить влияние трехкратной инфузии препарата на клинические проявления болевого синдрома у пациентов с посттравматической тригеминальной нейропатией. **Материалы и методы.** Обследовали 30 пациентов (22 женщины, 8 мужчин). Средний возраст – 42,6 года. Пациенты получали амантадин (ПК-Мерц) 200 мг (500 мл) внутривенно капельно в течение 2 часов с частотой раз в неделю. Всего проводилось три инфузии. Спонтанная и вызванная боль измерялась за 48 часов до лечения, во время лечения (через час), сразу после инфузии (через 2 часа), а также через 7, 14 и 21 день от начала терапии. Эффективность терапии исследовалась по следующим критериям: ВАШ, опросники нейропатической боли DN4 и Pain DETECT. Спонтанную и вызванную боль рассматривали отдельно. Чтобы оценить немедленные эффекты лечения, спонтанную боль измеряли с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до, через час и в конце каждого лечения (через 2 часа), а также во время визитов на 7-й, 14-й и 21-й день. Для исследования вызванной боли каждому пациенту до, через час и в конце каждого сеанса лечения применялась серия механических и тепловых раздражителей. Боль, вызванная этими стимулами, также измерялась с помощью ВАШ.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы, которые были сформированы по принципу длительности заболевания. В первой группе (n = 12) оказались пациенты, находящиеся в остром периоде – время после травмы нерва составило от 5 до 30 дней. Во второй группе пациенты находились в подостром и хроническом периодах (время после травмы составило от 30 дней до 1,5 года). Средний балл спонтанной боли по ВАШ у пациентов второй группы был достоверно выше, чем у пациентов первой группы (6,1 ± 2,1 против 4,2 ± 1,6; p = 0,0001). Среднее уменьшение боли на 71 % было зарегистрировано в конце инфузии амантадина (через 2 часа) у пациентов, находящихся в остром периоде (первая группа) по сравнению с 29 % у пациентов второй группы. Разница в уменьшении боли между двумя группами пациентов была статистически значимой (p = 0,009). Дальнейшая динамика боли также показала наилучший обезболивающий результат у пациентов первой группы – после завершения лечения амантадином (ПК-Мерц) у пациентов первой группы было продемонстрировано достоверное снижение среднего показателя спонтанной жгучей боли по ВАШ с 4,2 ± 1,6 до 1,2 ± 1,1 балла (p = 0,006; снижение на 71,0 ± 10,0%). После лечения пациентов второй группы было обнаружено лишь небольшое и незначительное снижение ВАШ с 6,1 ± 2,1 до 5,0 ± 1,7 (p = 0,400; 18,0 ± 8,5%). Симптомы вызванной боли определялись в основном среди пациентов второй группы – аллодиния (n = 12), гипералгезия на укол иглой (n = 10), термальная (холодовая) гипералгезия (n = 10), «взвинченная» боль в ответ на повторные уколы (n = 10). Выявили среднее уменьшение аллодинии на 52 ± 8% в конце курса лечения (3,8 ± 1,1 балла в начале и 1,9 ± 1,1 балла по завершении; p = 0,006). Показатели холодовой гипералгезии (4,4 ± 1,4 балла в начале, в конце – 2,7 ± 1,4 балла; p = 0,004) и «взвинченной» боли (2,9 ± 1,1 балла в начале, 1,5 ± 1,2 – в конце; p = 0,004) до лечения и по завершении терапии (через 21 день) также достоверно различались.

Вывод. Мы пришли к выводу, что инфузия амантадина (ПК-Мерц) является безопасным и эффективным средством лечения нейропатической боли в остром периоде ПТН, а также оказывает положительное влияние на проявления вызванной боли у пациентов с хронической орофациальной болью. Следует провести дальнейшие испытания длительного перорального или парентерального лечения амантадином.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амантадин, орофациальная боль, тригеминальная нейропатия, спонтанная боль, вызванная боль.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

NMDA receptor antagonist amantadine in treatment of neuropathic orofacial pain

L. R. Mingazova, O. R. Orlova, M. I. Soyker

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Neuropathic orofacial pain caused by trauma to the distal branches of the trigeminal nerve is most often an iatrogenic complication in the practice of dentists, maxillofacial surgeons, ENT surgeons, cosmetologists and plastic surgeons. The pain is often high-intensity, persistent, and difficult to treat with pain medications. Early signs of spontaneous pain aggravate the course of the disease. There is evidence of the use of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists in the treatment of neuropathic pain in the practice of oncologists and diabetologists. The present study was designed to test the efficacy of administration of the NMDA receptor antagonist amantadine (PK-Merz) in the treatment of neuropathic orofacial pain in patients with post-traumatic trigeminal neuropathy (PTN). Our task was to study the effect of amantadine (PK-Merz) on spontaneous burning and evoked types of pain. **Objective.** To present a treatment protocol using amantadine (PK-Merz) and evaluate the effect of a three-time infusion of the drug on the clinical manifestations of pain in patients with post-traumatic trigeminal neuropathy.

Materials and methods. 30 patients were examined (22 women, 8 men). The average age is 42.6 years. Patients are experiencing amantadine (PK-Merz, Merz + Co., Germany) – 200 mg (500 ml) intravenously, drip, for 2 hours with a frequency of 1 time per week. A total of three infusions

were performed. Spontaneous and evoked pain was measured within 48 hours before treatment, during treatment (after 1 hour), immediately after infusion (after 2 hours), as well as after 7, 14 and 21 days from the start of therapy. The effectiveness of therapy was studied according to the highest criteria: VAS, questionnaires for neuropathic pain DN4 and Pain DETECT. Spontaneous and induced pain were considered separately. To assess the immediate effects of treatment, spontaneous pain was measured using a visual analog scale (VAS) before, after 1 hour, and at the end of each treatment (after 2 hours), as well as at visits on days 7th, 14th, and 21st. A series of mechanical and thermal stimuli was applied to each patient before, after 1 hour, and at the end of each treatment session to study the pain evoked. Pain caused by these stimuli was also measured using VAS.

Results. The patients were divided into two groups, which were formed according to the duration of the disease. Group 1 ($n = 12$) included patients in the acute period – the time after nerve injury ranged from 5 to 30 days. In group 2, patients were in subacute and chronic periods (time after injury ranged from 30 days to 1.5 years). The mean score of spontaneous pain according to VAS in patients of group 2 was significantly higher than in patients of group 1 (6.1 ± 2.1 vs 4.2 ± 1.6 ; $p = 0.0001$). A mean pain reduction of 71% was reported at the end of amantadine infusion (after 2 hours) in patients in the acute period (Group 1) compared with 29% in patients in Group 2. The difference in pain reduction between the two patient groups was statistically significant ($p = 0.009$). Further dynamics of pain also showed the best analgesic result in patients of group 1 – after the completion of treatment with amantadine (PK-Merz), in patients of group 1, a significant decrease in the average score of spontaneous burning pain according to VAS was demonstrated from 4.2 ± 1.6 points to 1.2 ± 1.1 points ($p = 0.006$; 71 $\pm$ 10% reduction). After treatment of patients in group 2, only a slight and insignificant decrease in VAS was found from 6.1 ± 2.1 to 5.0 ± 1.7 ($p = 0.400$; 18.0 $\pm$ 8.5%). Symptoms of induced pain were determined mainly among patients of the 2nd group – allodynia ($n = 12$), hyperalgesia to a needle prick ($n = 10$), thermal (cold) hyperalgesia ($n = 10$). "inflated" pain in response to repeated injections ($n = 10$). A mean decrease in allodynia of 52% $\pm$ 8% was found at the end of the course of treatment (3.8 ± 1.1 points at the beginning and 1.9 ± 1.1 points at the end; $p = 0.006$). Indicators of cold hyperalgesia (4.4 ± 1.4 points at the beginning, 2.7 ± 1.4 points at the end; $p = 0.004$) and "inflated" pain (2.9 ± 1.1 points at the beginning, 1.5 ± 1.2 at the end; $p = 0.004$) before treatment and at the end of therapy (after 21 days) also differed significantly.

Conclusions. We concluded that amantadine (PK-Merz) infusion is a safe and effective treatment for neuropathic pain in the acute period of KITT, and also has a positive effect on the manifestations of induced pain in patients with chronic orofacial pain. Further trials of long-term oral or parenteral treatment with amantadine should be conducted.

KEY WORDS: amantadine, orofacial pain, trigeminal neuropathy, spontaneous pain, induced pain.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Ятрогенное повреждение дистальных ветвей тройничного нерва может привести к нейрогенным расстройствам в орофациальной области [1, 2, 3]. Такие травмы являются непреднамеренными и в большинстве случаев непредвиденными. Они быстро приобретают особую значимость, значительно дезадаптируют пациента, становятся эмоциональной травмой для врача. Согласно Международной классификации орофациальной боли (ICOP, версия 1, 2020), ятрогенные повреждения дистальных ветвей тройничного нерва трактуются как посттравматическая тригеминальная невропатическая боль [4]. Они развиваются, как правило, во время манипуляций в области лица и полости рта после механической, компрессионно-ишемической, химической, термической травмы, облучения. Согласно полученным нами данным, ятрогенной травме подвержены семь нервов из тригеминальной системы: надблоковый и надглазничный (V1), подглазничный, верхний альвеолярный (V2), язычный, ушно-височный, нижний альвеолярный, подбородочный (V3). В клинической картине характерны спонтанная жгучая боль, которая обычно возникает сразу во время манипуляции, в момент травмы нерва, вызванная боль (аллодиния), которая присоединяется в среднем через 30 дней после травмы и явления нейросенсорного дефицита в зоне иннервации пораженного нерва. Спонтанная жгучая боль сразу переходит в разряд хронической, ежедневной. Лечение невропатической орофациальной боли является сложной задачей. Некоторая эффективность антидепрессантов и антиконвульсантов не решает в полной мере вопрос обезболивания при ПТН. Нас заинтересовали данные о том, что антагонисты рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) могут быть эффективными при лечении невропатической боли [5, 6, 7]. Существуют данные о том, что подтип NMDA рецепторов возбуждающих аминокислот (excitatory amino acid receptors, EAA) участвует в ноцицепции. Было показано, что антагонисты рецептора NMDA обладают анальгетическими свойствами на животных моделях гипералгезии и «ноцицептивного поведения» [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Имеются данные об эффективности антагониста рецептора NMDA кетамина при

постгерпетической невралгии [14], боли после травматического повреждения спинного мозга, периферических невропатиях [15, 16, 17], орофациальной боли [18] и экспериментальной боли у людей [19, 20]. Как видим, все исследования проводились в 90-х годах прошлого века. Впоследствии использование антагонистов рецептора NMDA было ограничено из-за их высокого уровня токсичности. С тех пор предпринимались попытки найти безопасный и эффективный антагонист рецепторов NMDA для лечения невропатической боли [21]. Тогда же впервые было показано, что противовирусный антипаркинсонический препарат амантадин действует как неконкурентный антагонист NMDA [22]. В отличие от других антагонистов NMDA, амантадин клинически доступен для длительного применения у людей, и его уровень токсичности невысок. Изначально предполагали, что препарат эффективен при лечении острого опоясывающего герпеса и в профилактике постгерпетической невралгии, предположительно, благодаря своим противовирусным свойствам [23]. Лишь в начале 2000-х годов, с открытием его свойств блокирования рецепторов NMDA, был признан его обезболивающий потенциал. После чего исследования эффективности амантадина проводились у пациентов с диабетической полинейропатией, а также послеоперационной невропатической болью у пациентов в онкологической практике [24]. В последние годы очень мало работ, посвященных обезболивающему эффекту амантадина.

Настоящее исследование является пилотным, было разработано для проверки эффективности введения антагониста рецепторов NMDA амантадина в терапии невропатической орофациальной боли у пациентов с ПТН. Нашей задачей было исследование влияния амантадина на спонтанную жгучую и вызванную виды боли.

Материал и методы

Выборка исследования состояла из 30 пациентов (22 женщины, 8 мужчины) с диагнозом ПТН. Средний возраст – 42,6 года. Критерии включения: наличие четкой связи появления признаков одностороннего поражения периферических ветвей тройничного нерва с перенесенной врачебной

манипуляцией – хирургической процедурой в полости рта, области лица, инъекций местного анестетика, лечением зубов, инвазивными манипуляциями в области лица у косметолога или пластического хирурга. Критерии исключения: другие неврологические заболевания, в частности полинейропатия, синдром Гийена-Барре; алкоголизм; психические расстройства; возраст до 18 лет; прием антиконвульсантов, антидепрессантов и нейролептиков. Пациенты получали амантадин (ПК-Мерц) 200 мг (500 мл) внутривенно капельно в течение 2 часов с частотой раз в неделю. Всего проводилось три инфузии. Спонтанная и вызванная боль измерялась за 24 часа до лечения, во время лечения (через час), сразу после инфузии (через 2 часа), а также через 7, 14 и 21 день от начала терапии. По этическим причинам пациентам разрешалось использовать экстренные анальгетики в течение всего периода исследования. Однако чаще всего пациенты отказывались от приема обезболивающих ввиду их неэффективности. В связи с чем мы не наблюдали абзусного синдрома среди пациентов. Тем не менее обязательным условием был отказ от приема всех обезболивающих препаратов как минимум за 6 часов до каждого сеанса. Эффективность терапии исследовалась по следующим критериям: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), опросники нейропатической боли DN4 и Pain DETECT.

Спонтанную и вызванную боль рассматривали отдельно. Чтобы оценить немедленные эффекты лечения, спонтанную боль измеряли с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до, через час и в конце каждого лечения (через 2 часа), а также во время визитов на 7-й, 14-й и 21-й день. Для оценки возможного долгосрочного эффекта от пациентов требовалось записывать ежедневную интенсивность боли по ВАШ два раза в день (в 08:00 и 20:00) в течение 48 часов до и после каждого лечения.

Каждому пациенту до, через час и в конце каждого сеанса лечения применялась серия механических и тепловых раздражителей. Боль, вызванная этими стимулами, также измерялась с помощью ВАШ. Стимулы состояли из трех мазков кистью для оценки механической аллодинии, одного укола иглой для механической гипералгезии и аэрозоля хлористого этилена в течение 3 с, что вызвало интенсивное охлаждение кожи, для оценки температурной (холодовой) аллодинии. Все раздражители применялись с интервалом 5 минут в области максимальной интенсивности боли. Раздражители применялись как на пораженной, так и здоровой стороне.

Статистический анализ

Анализ интенсивности спонтанной и вызванной боли состоял из плановых контрастов в рамках дисперсионного анализа. Исходные значения (до лечения) сравнивали с теми, которые были зарегистрированы во время лечения. Суточные показатели ВАШ были усреднены за 24 часа до и после каждой обработки и проанализированы аналогичным образом. P считался значимым на уровне 0,05. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Результаты

После клинического обследования и заполнения информированного согласия пациенты были разделены на две группы. Группы были сформированы по принципу дли-

тельности заболевания. В первой группе ($n = 12$) оказались пациенты, находящиеся в остром периоде – время после травмы составило от 5 до 30 дней. Во второй группе пациенты находились в подостром и хроническом периодах (время после травмы составило от 30 дней до 1,5 года). Распределение пациентов по анатомическому субстрату было следующим. Пациенты с поражением надглазничного, надблокового нервов составили 3 человека, пациенты с поражением верхнего альвеолярного нерва – 12 человек, с поражением подглазничного нерва – 10 человек, с поражением ушно-височного нерва – 5 человек, с поражением язычного нерва – 3 человека. Пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва среди пациентов не было, так как боль при поражении этого нерва, по нашим данным, возникает в 30% случаев, является слабой или умеренно-интенсивной.

Динамика спонтанной боли

Средний балл по ВАШ до лечения в первой группе составлял $4,2 \pm 1,6$, что указывает на исходную умеренную интенсивность боли. Во время инфузии амантадина (через час) интенсивность боли у пациентов первой группы снизилась до $2,1 \pm 1,5$ балла. В конце инфузии (через 2 часа) значения ВАШ составляли $1,2 \pm 1,6$ балла. У пациентов второй группы средний балл по ВАШ до лечения был достоверно выше, чем в первой группе – $6,1 \pm 2,1$ ($p = 0,0001$), что указывает на высокую интенсивность боли. Во время инфузии амантадина (через час) интенсивность боли также снизилась, но незначительно – до $5,2 \pm 1,7$ балла. В конце инфузии (через 2 часа) значения ВАШ составили $4,3 \pm 1,9$ балла. Если рассчитать как процент снижения от исходного уровня в двух группах, то амантадин снизил интенсивность боли у пациентов в первой группе на $71,0 \pm 10,0\%$ в конце лечения, во второй группе – только на $29,6 \pm 8,7\%$. Разница в обезболивании в конце инфузии между двумя группами пациентов была статистически значима ($p = 0,009$). Динамика боли в течение следующих 7 дней показала, что к концу 1-й недели обезболивающее действие амантадина снижается, интенсивность боли у пациентов первой группы составила 3,1 балла, у пациентов второй группы – 5,5 балла. Вторая и третья инфузии амантадина показали более выраженный и стабильный обезболивающий эффект у пациентов первой группы. Показатели ВАШ через 14 дней составили $2,1 \pm 1,5$ балла, через 21 день – $1,2 \pm 1,1$ балла. Таким образом, разница в обезболивании на старте терапии и по завершении лечения (через 21 день) у пациентов первой группы была статистически значима ($p = 0,003$). У пациентов второй группы последующие инфузии амантадина не показали значимой динамики по ВАШ. Через 14 дней данные по ВАШ были равны $5,1 \pm 1,1$ балла, через 21 день – $5,0 \pm 1,7$ балла. Динамика ВАШ в двух группах пациентов представлена на рисунке.

Таким образом, после лечения амантадином у пациентов первой группы было продемонстрировано достоверное снижение среднего показателя по ВАШ с $4,2 \pm 1,6$ до $1,2 \pm 1,1$ балла ($p = 0,006$; снижение на $71,0 \pm 10,0\%$). После лечения пациентов второй группы было обнаружено лишь небольшое и незначительное снижение ВАШ с $6,1 \pm 2,1$ до $5,0 \pm 1,7$ балла ($p = 0,400$; $18,0 \pm 8,5\%$).



Рисунок. Динамика ВАШ до и после лечения амантадином в двух группах пациентов

Динамика вызванной боли

Симптомы вызванной боли определялись в основном среди пациентов второй группы в виде механической гипералгезии (аллодиния) ($n = 12$), гипералгезии на укол иглой ($n = 10$), термальной (холодовой) гипералгезии ($n = 10$). «Взвинченная» боль (в ответ на повторные уколы) была обнаружена у 8 пациентов из второй группы. Среди пациентов первой группы гипералгезия на укол иглой была выявлена у 5 пациентов, холоддовая гипералгезия — у 5 пациентов, механическая гипералгезия (аллодиния) определялась у 2 пациентов. Как известно, аллодиния является основным клиническим маркером центральной сенситизации, которая развивается под влиянием длительной афферентной болевой импульсации, обусловленной воспалением тканей и повреждением нервных волокон. В результате формируется сенситизация центральных ноцицептивных нейронов. Далее уже сами сенситизированные центральные болевые нейроны в результате дисмодуляции становятся источником болевых ощущений. Патогенез обусловлен изменением функционального состояния прежде всего церебральных систем, участвующих в контроле боли. Эти нарушения в литературе принято называть «нарушением обработки сенсорной информации» или «синдромом центрального усиления боли» [25]. Клинически этот феномен проявляется симптомами вызванной боли, в частности аллодинии. По нашим данным, аллодиния возникает в среднем через 30 дней после начала заболевания и значительно дезадаптирует пациентов ПТН.

Результаты количественного термального и механического сенсорного тестирования до и в конце каждого лечения у пациентов первой и второй групп представлены в таблице 1.

Средний балл аллодинии по ВАШ до лечения составлял $3,8 \pm 1,1$. Во время инфузии амантадина (через час) интенсивность аллодинии снизилась до $2,1 \pm 0,9$ балла. В конце

инфузии (через 2 часа) значения ВАШ составляли $1,8 \pm 1,2$ балла. Последующие инфузии также снижали интенсивность аллодинии. После второй процедуры показатели аллодинии составили $1,9 \pm 1,3$ балла. После третьей процедуры, в конце курса терапии, этот показатель остался на том же уровне — $1,9 \pm 1,1$ балла. Если рассчитать как процент снижения от исходного уровня, то амантадин снизил интенсивность аллодинии боли на $52 \pm 8\%$ в конце лечения, $3,8 \pm 1,1$ балла по ВАШ — в начале и $1,9 \pm 1,1$ балла — по завершении; $p = 0,006$. Это значительно улучшило качество жизни пациентов. Хорошая динамика отмечалась при анализе интенсивности холодовой гипералгезии ($4,4 \pm 1,4$ балла по ВАШ в начале лечения, $2,7 \pm 0,7$ балла — в конце; $p = 0,004$). Обезболивающий эффект в конце лечения отмечался при анализе «взвинченной» боли ($2,9 \pm 1,1$ балла в начале, $1,5 \pm 1,2$ — в конце терапии; $p = 0,004$). Показатели по ВАШ до лечения и по завершении терапии (через 21 день) также достоверно различались.

Полученные данные говорят о влиянии амантадина на механизмы центральной сенситизации, что является важным в терапии пациентов с хронической орофациальной болью. Это значительно улучшает самочувствие и влияет на качество жизни пациентов.

Динамика боли по опросникам DN4 и Pain DETECT

Основные характеристики пациентов до начала терапии свидетельствовали о достоверно более выраженном нейропатическом компоненте болевого синдрома, по данным опросников DN4 и Pain DETECT, у пациентов второй группы ($6,11 \pm 1,20$ против $5,35 \pm 1,80$; $p < 0,04$) и первой ($17,87 \pm 2,80$ против $15,03 \pm 3,80$; $p < 0,02$). В таблице 2 показаны основные характеристики пациентов.

Следовательно, во второй группе оказались пациенты с более длительным и тяжелым течением заболевания с более высокой интенсивностью спонтанной боли, высокой представленностью признаков вызванной боли (аллодинии).

Оценка качественных характеристик боли по опроснику DN4 показала в процентном соотношении большую положительную динамику во второй группе с применением амантадина по следующим показателям: аллодиния, ползание мурашек, болезненное ощущение холода (табл. 3).

Согласно опроснику DN4 в первой группе показатели жжения (78 % до и 30 % после лечения; $p = 0,004$), покалывания (62 % до и 24 % после лечения; $p = 0,005$) имели хорошую динамику на фоне терапии. Среди пациентов второй группы следующие показатели опросника DN4 показали наилучшую динамику: аллодиния (65 % до лечения и 32 % после; $p = 0,001$), «ползание мурашек» (64 % против 32 % после терапии; $p = 0,001$), болезненное

Таблица 1
Результаты количественного термального и механического сенсорного тестирования (ВАШ) до и в конце каждого курса лечения среди пациентов ($n = 30$)

	Старт	Через 1 час	В конце инфузии	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 21 день
Аллодиния	$3,8 \pm 1,1$	$2,1 \pm 0,9$	$1,8 \pm 1,2$	$2,9 \pm 1,8$	$1,9 \pm 1,3$	$1,9 \pm 1,1^*$
Гипералгезия на укол иглой	$4,1 \pm 0,8$	$3,6 \pm 1,2$	$3,1 \pm 0,8$	$3,8 \pm 1,3$	$3,5 \pm 1,2$	$3,0 \pm 0,8$
Термальная (холодовая) гипералгезия	$4,4 \pm 1,4$	$3,8 \pm 0,9$	$2,9 \pm 1,5$	$3,5 \pm 1,3$	$3,1 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,7^*$
«Взвинченная» боль	$2,9 \pm 1,1$	$2,1 \pm 1,2$	$1,5 \pm 0,8$	$2,3 \pm 1,1$	$1,9 \pm 0,9$	$1,5 \pm 1,2^*$

Примечание: * — достоверная разница показателей в начале и конце лечения ($p < 0,05$).

ощущение холода, зябкость (74 % против 35 % в конце терапии; $p = 0,003$).

Полученные данные позволяют говорить о наличии центральной сенситизации у пациентов с хроническим течением заболевания и положительном влиянии амантадина на симптомы вызванной боли. Вероятно, амантадин обладает способностью влиять на центральные механизмы боли. Амантадин оказывает значимое улучшение качественных характеристик боли – уменьшение выраженности зябкости, парестезии, аллодинии (главного клинического маркера центральной сенситизации).

Побочные эффекты

Среди побочных эффектов на фоне приема амантадина отмечались сухость во рту, эпизоды легкого головокружения, ощущение «тумана» в голове.

Выводы

Результаты настоящего исследования показывают, что однократное введение амантадина оказывает обезболивающий эффект у пациентов с ПТН. Среднее уменьшение спонтанной боли на 71 % было зарегистрировано в конце инфузии амантадина у пациентов первой группы. Средняя интенсивность боли оставалась значительно ниже в течение 48 часов после лечения амантадином по сравнению с 48 часами до лечения (снижение на 42 %; $p = 0,006$). Влияние на динамику спонтанной боли среди пациентов второй группы было незначительным – 29,6 %. Разница в уменьшении боли между двумя группами пациентов была статистически значимой ($p = 0,009$). Динамика боли в течение следующих 7 дней показала, что к концу 1-й недели обезболивающее действие амантадина снижается, интенсивность боли у пациентов первой группы составила 3,1 балла, у пациентов второй группы – 5,5 балла. Однако вторая и третья инфузии амантадина оказывали более выраженный обезболивающий эффект. Особенно у пациентов первой группы. Таким образом, разница в обезболивании на старте терапии и по завершении лечения (через 21 день) у пациентов первой группы была статистически значима: $4,2 \pm 1,6$ против $1,2 \pm 1,1$ балла по ВАШ ($p = 0,006$; снижение на $71,0 \pm 10,0\%$). У пациентов второй группы последующие инфузии амантадина не показали значимой динамики по ВАШ ($6,1 \pm 2,1$ балла в начале лечения против $5,0 \pm 1,7$ балла; $p = 0,400$; $18,0 \pm 8,5\%$) через 21 день.

Полученные данные говорят о влиянии амантадина на спонтанную жгучую боль. Однако это наблюдается преимущественно у пациентов, находящихся в остром периоде заболевания (до 30 дней). Нужно отметить, что исходные показатели ВАШ в группах отличались. Средний балл спонтанной боли по ВАШ у пациентов второй группы был достоверно выше, чем у пациентов первой группы ($6,1 \pm 2,1$ против $4,2 \pm 1,6$; $p = 0,0001$).

У пациентов с длительностью заболевания более 30 дней (вторая группа) в клинической картине присоединяются явления гипералгезии (аллодинии) и «взвинченной» боли. Мы выяснили, что амантадин оказывает влияние на вызванную боль – аллодинию и «взвинченную» боль. Выявили среднее уменьшение аллодинии на 52 % в конце курса лечения ($3,8 \pm 1,1$ балла по ВАШ в начале и $1,9 \pm 1,1$ балла по завершении; $p = 0,006$). Показатели холодовой

Таблица 2
Характеристика пациентов двух групп с ПТН

Показатель	Группа 1	Группа 2	P
Возраст, лет	$39,30 \pm 4,30$	$40,90 \pm 3,70$	0,48
Длительность заболевания от момента травмы, дни	$12,50 \pm 10,30$	$258,50 \pm 115,90$	0,02*
DN4	$5,35 \pm 1,80$	$6,11 \pm 1,20$	0,04*
Pain DETECT	$15,03 \pm 3,80$	$17,87 \pm 2,80$	0,02*

Таблица 3
Снижение качественных характеристик боли по опроснику DN4 в первой и второй группах на фоне лечения

	Группа 1 до / после лечения, %	P (показатели после лечения)	Группа 2 до / после лечения, %	P (показатели после лечения)
Жжение	78 / 30	0,004	85 / 70	0,001
Болезненное ощущение холода («зябкость»)	58 / 42	0,100	74 / 35	0,003
Прострел («как удар током»)	28 / 8	0,050	22 / 19	0,016
Ползание мурашек	55 / 41	0,040	64 / 32	0,001
Покалывание	62 / 24	0,005	67 / 49	0,001
Онемение	72 / 59	0,050	65 / 49	0,100
Зуд	34 / 15	0,050	43 / 39	0,004
Пониженная чувствительность к прикосновению	73 / 59	0,400	69 / 55	0,100
Пониженная чувствительность к покалыванию	63 / 42	0,050	68 / 54	0,100
Аллодиния	23 / 10	0,001	65 / 32	0,001

гипералгезии равны $4,4 \pm 1,4$ балла по ВАШ в начале, $2,7 \pm 0,7$ балла в конце терапии ($p = 0,004$); и «взвинченной» боли – $2,9 \pm 1,1$ балла в начале, $1,5 \pm 1,2$ в конце ($p = 0,004$).

Согласно показателям опросника нейропатической боли DN4, амантадин оказывает значимое улучшение качественных характеристик боли – уменьшения выраженности зябкости, парестезии, аллодинии (главного клинического маркера центральной сенситизации).

Таким образом, инфузии амантадина обладают выраженным обезболивающим действием в остром периоде посттравматической тригеминальной нейропатии. Использование амантадина оказывает влияние на клинические симптомы центральной сенситизации у пациентов с хронической формой заболевания. Об этом говорит уменьшение аллодинии, холодовой гипералгезии и «взвинченной» (вызванной повторяющимися уколами) боли. Как известно, эти симптомы являются клиническими маркерами центральной сенситизации.

Центральная сенситизация усиливает возбудимость нейронов ЦНС и увеличивает передачу сигналов боли. Возникает в основном в результате усиленного высвобождения глутамата, субстанции P, CGRP на уровне ядра тройничного нерва. Глутамат является одним из основных возбуждающим нейротрансмиттеров нервной системы. Именно глутамат активирует NMDA-рецепторы, которые способствуют распространению и усилению болевых ответов. Активация этих рецепторов приводит к стимуляции кальций-кальмодулин-зависимой киназы и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы. Это обеспечивает модуляцию пластичности ЦНС и возникновение гипералгезии и аллодинии, которые явля-

ются основными проявлениями центральной сенситизации. Повышенная импульсация от периферических ноцицепторов модулирует болевую трансмиссию стволовых нейронов и ведет к увеличению синаптической возбудимости, уменьшению порога возбудимости, который увеличивает стимулирующий вход, усиливая ответ как на «острый» (касание иглой), так и «безобидный» (касание кисточкой) раздражитель. Ответ нейрона на «острый» раздражитель становится преувеличенным (гипералгезия), или обычный, безобидный раздражитель начинает восприниматься как болевой (аллодиния). При этом отмечается расширение зоны чувствительности, болевые ощущения появляются за пределами настоящего места повреждения ткани. Предполагаемая схема патогенеза следующая: длительно существующие воспалительные изменения в дистальных ветвях тройничного нерва приводят к центральной сенситизации, а нейропластические изменения в ЦНС, ассоциированные с хронической болью, могут способствовать развитию периферического воспаления [26, 27, 28, 29]. Обезболивающий эффект амантадина (ПК-Мерц), как антагониста NMDA-рецепторов, вероятно, связан с воздействием на одно из звеньев патогенеза, связанного с активацией NMDA-рецепторов.

Заключение

Настоящее исследование предоставляет клинические доказательства того, что нейропатическая боль, возникающая вследствие травмы периферических ветвей тройничного нерва, зависит от активации рецепторов NMDA. Амантадин (ПК-Мерц) может эффективно и безопасно уменьшать спонтанную и вызванную нейропатическую боль. Следует провести дальнейшие испытания длительного перорального лечения амантадином.

Список литературы / References

1. Hillerup S. Iatrogenic injury to oral branches of the trigeminal nerve: records of 449 cases. *Clin. Oral Invest* (2007), 11: 133–142. DOI: 10.1007/s00784-006-0089-5.
2. Renton, Z. Yilmaz. Managing iatrogenic trigeminal nerve injury: a case series and review of the literature. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41: 629–637. DOI: 10.1016/j.ijom.2011.11.002.
3. T. Renton, Z. Yilmaz. Profiling of Patients Presenting with Posttraumatic Neuropathy of the Trigeminal Nerve. *Journal of Orofacial Pain*, Volume 25, Number 4, 2011, p. 333–344.
4. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia*, 2020, Vol. 40 (2) 129–221. DOI: 10.1177/0333102419893823.
5. Davis S.N. and Lodge D. Evidence for involvement of N-methyl-D-aspartic acid receptors in 'wind up' of class 2 neurons in the dorsal horn of the rat. *Brain Res.*, 424 (1987), 402–406.
6. Dickenson A.H. and Sullivan A.F. Evidence for a role of the NMDA receptor in frequency dependent potentiation of deep dorsal horn neurons following c-fiber stimulation. *Neuropharmacology*, 26 (1987), 1235–1238.

Сведения об авторах

Мингазова Лениза Рифкатовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования. E-mail: lmingazova@gmail.com. eLibrary SPIN: 3389-5596, ORCID: 0000-0002-6164-9810

Орлова Ольга Ратмировна, проф. кафедры нервных болезней Института профессионального образования. E-mail: orlova@yandex.ru. eLibrary SPIN: 9007-4907, ORCID: 0000-0003-2225-3642

Сойхер Марина Ивановна, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии. E-mail: marina-soiher@yandex.ru. eLibrary SPIN: 8101-7708, ORCID: 0000-0002-5775-698X

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Мингазова Лениза Рифкатовна. E-mail: lmingazova@gmail.com

Для цитирования: Мингазова Л. Р., Орлова О. Р., Сойхер М. И. Антагонист рецепторов NMDA амантадин в терапии нейропатической ороральной боли. *Медицинский алфавит*. 2022; (1): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-15-20>

7. Dubner R. and Ruda M.A. Activity dependent neural plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci.*, 14 (1992), 96–103.
8. Dava G., Hama A., Deykin A., Vos B. and Maciewicz R. MK-801 blocks the development of thermal hyperalgesia in a rat model of experimental painful neuropathy. *Brain Res.*, 553 (1991) 327–330.
9. Zeltzer Z., Cohn S., Ginzburg R. and Beilin B. Modulation of neuropathic pain behavior in rats by spinal disinhibition and NMDA receptor blockade of injury discharge. *Pain*, 45 (1991), 69–75.
10. Yamamoto T. and Yaksh T.L. Comparison of the antinociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and MK-801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. *Anesthesiology*, 77 (1992), 757–763.
11. Mao J., Price D.D., Hayes R.L., Mayer D.J. and Frenk H. Intrathecal treatment with dextropropofol or ketamine potently reduces pain-related behaviors in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Brain Res.*, 605 (1993), 164–168.
12. Eisenberg E., Vos B.P. and Strassman A.M. The NMDA receptor antagonist memantine blocks pain behavior in a rat model of formalin-induced facial pain. *Pain*, 54 (1993), 301–307.
13. Pud D., Eisenberg E., Spitzer A., Adler R., Fried G., Yarnitsky D. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 75 (1998), 349–354.
14. Eide P.K., Jorum E., Stubhaug A., Bernmes J. and Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain*, 58 (1994), 347–354.
15. Backonja M., Arndt G., Gombar K.A., Check B. and Zimmerman M. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain*, 56 (1994), 51–57.
16. Eide P.K., Stubhaug A. and Stenehjem E.A. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery*, 37 (1995), 1080–1087.
17. Felsby S., Nielsen J., Arendt-Nielsen L. and Jensen T.S. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain*, 64 (1995), 283–291.
18. Mathisen L.C., Skjelbred P., Skoglund L.A. and Oye I. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain*, 61 (1995), 215–220.
19. Price D.D., Mao J., Frenk H. and Mayer D.J., The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain*, 59 (1994), 165–174.
20. Park K.M., Max M.B., Robinovitz E., Gracely R.H. and Bennett G.J. Effects of intravenous ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain*, 63 (1995), 163–172.
21. Portenoy R.K. Adjuvant analgesic agents. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 10 (1996), 103–119.
22. Korenhuber J., Quack G., Danyasz W., Jellinger K., Danielczyk W., Gsell W. and Riederer P. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist Amantadine. *Neuropharmacology*, 34 (1995), 713–721.
23. Galbraith A.W. Prevention of post herpetic neuralgia by amantadine hydrochloride (Symmetrel). *Br. J. Clin. Pract.*, September (1983), 304–306.
24. Eisenberg E. and Pud D. Can patients with chronic neuropathic pain be cured by acute administration of the NMDA receptor antagonist amantadine? *Pain*, 74 (1998), 337–339.
25. Treede R.D. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2008 Apr 29; 70 (18): 1630–5.
26. Stephen E. Gwilym, John R. Keltner, Catherine E. Warnaby. Psychophysical and Functional Imaging Evidence Supporting the presence of Central Sensitization in a Cohort of Osteoarthritis Patients. *Arthritis and Rheumatism*. 2009 September 15; 61 (9). 1226–1234.
27. Malmberg A.B., Chaplan S.R. *Mechanisms and Mediators of Neuropathic Pain*. Basel, Switzerland, Birkhauser Verlag, 2002.
28. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin. J. Pain*. 2000; 16: 12–20.
29. Woolf C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011; 152: 2–15.

Статья поступила / Received 17.01.22

Получена после рецензирования / Revised 19.01.22

Принята к публикации / Accepted 21.01.22

About authors

Mingazova Leniza R., PhD Med, associate professor at Dept of Nervous Diseases of the Institute of Vocational Education. E-mail: lmingazova@gmail.com. eLibrary SPIN: 3389-5596, ORCID: 0000-0002-6164-9810

Orlova Olga R., DM Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases of the Institute of Vocational Education. E-mail: orlova@yandex.ru, eLibrary SPIN: 9007-4907, ORCID: 0000-0003-2225-3642

Soiher Marina I., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Dentistry and Orthodontics. E-mail marina-soiher@yandex.ru, eLibrary SPIN: 8101-7708, ORCID: 0000-0002-5775-698X

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Mingazova Leniza R. E-mail: lmingazova@gmail.com

For citation: Mingazova L. R., Orlova O. R., Soiher M. I. NMDA receptor antagonist amantadine in treatment of neuropathic orofacial pain. *Medical alphabet*. 2022; (1): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-15-20>

