

Применения Ботулинотоксин-А при лечении невралгии тройничного нерва

Выполнила: Канымбаева Н.К 201 гр .

Проверила: Кошмаганбетова Г.К.

АКТУАЛЬНОСТЬ.

- **Невралгия тройничного нерва** – хроническое заболевание, проявляющееся приступами интенсивной, стреляющей, жгучей боли в зонах иннервации **тройничного нерва**.
- **Распространенность тройничной невралгии** Одной из наиболее часто встречающихся разновидностей лицевой боли является **невралгия тройничного нерва**, получившая свое название в 1671 году, а впервые это заболевание описал в своих письмах еще в первом столетии прошлого тысячелетия целитель Aretaeus. Он подробно описал заболевание, протекающее с мучительными приступами болей в половине лица.
- Распространенность невралгии тройничного нерва (НТН) достаточно велика и составляет до 30 - 50 больных на 100 000 населения, а заболеваемость по данным ВОЗ находится в пределах 2 - 4 человек на 10 000 населения. По данным ВОЗ во всем мире невралгией тройничного нерва страдает более 1 миллиона человек.
- Чаще это страдание встречается у женщин в правой половине лица. Развитию заболевания способствуют различные сосудистые, эндокринно-обменные, аллергические расстройства, а также психогенные факторы. Но чаще всего причину заболевания выявить не удается.
- Ботулинический токсин-А (ВТХ-А), мощный нейротоксин, продуцируемый *Clostridium botulinum*, блокирует выделение ацетилхолина в нервно-мышечных соединениях и вызывает расслабление мышц. Исследования на животных показали несколько возможных механизмов обезболивающих эффектов ВТХ-А: 1) он препятствует высвобождению медиаторов боли из моторных и сенсорных нейронов и блокирует высвобождение пептида, связанного с геном кальцитонина, и другого нейропептида; 2) он уменьшает хроническое воспаление и острую травму путем ингибирования высвобождения нейротрансмиттера; и 3) он деактивирует натриевый канал в нейронах центральной нервной системы.
- Недавние исследования показали многообещающие анальгетические эффекты ВТХ-А на постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва и другие типы невралгии. Однако размеры образцов предыдущих исследований относительно малы. В этом систематическом обзоре и метаанализе мы стремимся оценить безопасность и эффективность ВТХ-А в лечении невралгии на основе данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).



ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

- ▣ **Цель настоящего исследования** оценить эффективность ботулинотоксина А при лечении невралгии тройничного нерва у пациентов от 18 до 50 лет



ГИПОТЕЗА



- «Нулевая»-эффективность и переносимость ВtхА и стандартной терапии не имеет существенных различий.
- «Альтернативная»-эффективность и переносимость ВtхА в разы выше, чем стандартная терапия



ЗАДАЧИ

- Произвести литературный обзор
- Определить группы пациентов генеральной совокупности для формирования выборки.
- Методом случайной выборки распределить пациентов на две группы:
 - 1. получающие VtxA
 - 2. получающие стандартную терапию
- Проанализировать результаты анализов и сделать заключение.



ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

- Открытое рандомизированное контролируемое исследование
- 

ВЫБОРКА

- Выборка-простая случайная
- Исследование проводилось на базе поликлиники № 1 г. Актобе. В исследование были взяты пациенты в возрасте от 18 года до 50 лет с установленным диагнозом невралгия тройничного нерва, у которых несмотря на полученное лечение стандартной терапии приступы продолжались с частотой 4 и более приступов в день.
- Сначала все пациенты, состоящие на учете были пронумерованы от 1 до 70, затем при помощи рандомизации в Интернете, предоставляемой Sealed Envelope™ (Sealed Envelope Ltd.). По методу случайной рандомизации пациенты были поделены на 2 группы в возрасте 18-50 лет.
- Пациентам будет назначаться БТХ-А в виде инъекции. Каждый флакон Allergan BOTOX (онтобулинический токсин А) содержит 100 единиц (U) комплекса нейротоксина *Clostridium botulinum* типа А, 0,5 мг альбумина человека и 0,9 мг хлорида натрия. Содержимое разводили в 2 мл солевого раствора (0,9%).

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- 1. Пациенты с невралгии тройничного нерва от 18 лет до 50 лет
 - 2. Подтвержден диагноз- TN по критериям (анамнез, физикальное обследование пациента, МРТ головного мозга: без структурных изменений)
 - 3. Пациенты с 10,0 баллами по критериям расширенной шкалы оценки степени визуальной аналоговая шкалы боли (VAS) . **Шкала боли Bloechle** максимально-до **100 баллов**, **Вербальные рейтинговые шкалы оценки боли(Verbal Rating Scale)-4 балла**
4. Неудачный ответ на предыдущее лечение препаратами стандартной терапии
5. Частота приступов больше 4 приступов в день. (по дневнику наблюдения)

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)
Visual Analogue Scale (VAS) (Huskisson E. C.,
1974)



Шкала боли Bloechle и соавт.

Pain scale of Bloechle et al. (Bloechle C., Izbicki J. R. et al., 1995)

Признак	Характеристика	Оценка
Частота приступов боли	Нет	0
	Несколько раз в течение года (2-12 раз/год)	25
	Несколько раз в месяц (24-50 раз/год)	50
	Несколько раз в неделю (100-200 раз/год)	75
	Ежедневно (более 300 раз/год)	100
Интенсивность боли	Нет	0
	Невыносимая	100

Вербальные рейтинговые шкалы оценки боли

Verbal Rating Scale

4-бальная вербальная шкала оценки боли (Ohnhaus E. E., Adler R., 1975)		5-бальная вербальная шкала оценки боли (Frank A. J. M., Moll J. M. H., Hort J. F., 1982)	
Нет боли	0	Нет боли	0
Слабая боль	1	Слабая боль	1
Боль средней интенсивности	2	Боль средней интенсивности	2
Сильная боль	3	Сильная боль	3
		Очень сильная боль	

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- 1. Пациенты имеющие сопутствующие заболевания в острую фазу (с лихорадкой, острыми инфекционными заболеваниями, заболеваниями печени, легких, крови, активной формой туберкулеза)
- 2. В период беременности и детям в возрасте до 12 лет.
- 3. Прогрессивные неврологические заболевания
- 4. Повышенная чувствительность к препарату.
- 5. Предыдущее лечение с помощью БТХ-А
- 6. Параллельное участие в другом клиническом исследовании исследуемого лекарственного средства
- 7. Пациенты, которым назначены карбомазепин перечисленные в других исследованиях
- 8. Применения антибиотикотерапию менее чем за недели до исследования
- 9. При МРТ исследовании наличие структурной патологии (опухоль, киста)



ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВОПРОС

- **Вопрос:** Применение БТХ-А уменьшит ли частоту приступов TN в возрасте от 18 лет до 50 лет с установленным диагнозом TN по сравнению с применением стандартной терапии?
- **P-** пациенты в возрасте от 18 лет до 50 лет, страдающие TN
- **I-** применение БТХ-А
- **C-** применение стандартной терапии
- **O-**
- Благоприятный-полное отсутствие приступов TN(выздоровление)/снижение частоты приступов;
- Неблагоприятный- сохранение состояния на исходном уровне
- **T-**12 месяцев.



ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

- Одобрено КЭ
- Информированное согласие от родителей/опекунов с полным раскрытием всей необходимой информацией на понятном языке (на 2-х языках), крупный шрифт в 2-х экземплярах
- Имеют право отказаться на любой стадии исследования
- Действие в интересах пациента

□ [Medicine \(Baltimore\)](#). 2017 Sep;96(39):e8133. doi: 10.1097/MD.00000000000008133.

□ **Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up.**

□ [Türk Börü Ü¹](#), [Duman A](#), [Bölük C](#), [Coşkun Duman S](#), [Taşdemir M](#).

□ **Author information**

□ **Abstract**

□ **BACKGROUND:**

□ Botulinum toxin type-A (BTX-A) has been successfully utilized to treat trigeminal neuralgia. In this study, through the use of a new technique, the efficacy of the injection of BTX-A to the maxillary and mandibular nerves was evaluated.

□ **METHODS:**

□ A total of 27 patients were injected with 100 Units of BTX-A to the maxillary and mandibular nerves. Visual analogue scale score and pain frequency were assessed before treatment and at the first week, second month, and sixth month after treatment. Patients with $\geq 50\%$ reduction in mean pain score at the second and sixth month were defined as responders.

□ **RESULTS:**

□ A total of 27 patients were included in the study. BTX-A significantly reduced pain intensity and pain attack frequency at the first week, second month, and sixth month after treatment. At the second month, 74.1% of patients, at the sixth month, 88.9% of patients responded to treatment. Forty-four percent of patients did not experience any pain at the sixth month. The mean recurrence period was 87.7 ± 20.4 . BTX-A was well tolerated and showed few treatment-related adverse events.

□ **CONCLUSION:**

□ Injection to the maxillary and mandibular roots seems to be a highly effective method. In the event of recurrence, after each injection, the pain severity and attack frequency decreased.



ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВОПРОС ПО СТАТЬЕ

- Вопрос: Приведет ли применение (БТХ-А) к снижению частоты приступов у больных возрасте от 20 лет до 80 лет, страдающие невралгии тройничного нерва?
- Р- 27 пациентов с установленным диагнозом невралгии тройничного нерва.
- I-применение препарата БТХ-А
- С- нет сравнения.
- О- снижение приступов тройничного нерва
- Т- 6 мес.



ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СТАТЬЕ

- **Описание серий случаев**
- (т.к. исследуется одно и то же вмешательство-применение БТХ-А у отдельных последовательно включенных больных без группы контроля)



СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ВЫБОРКИ ПО СТАТЬЕ

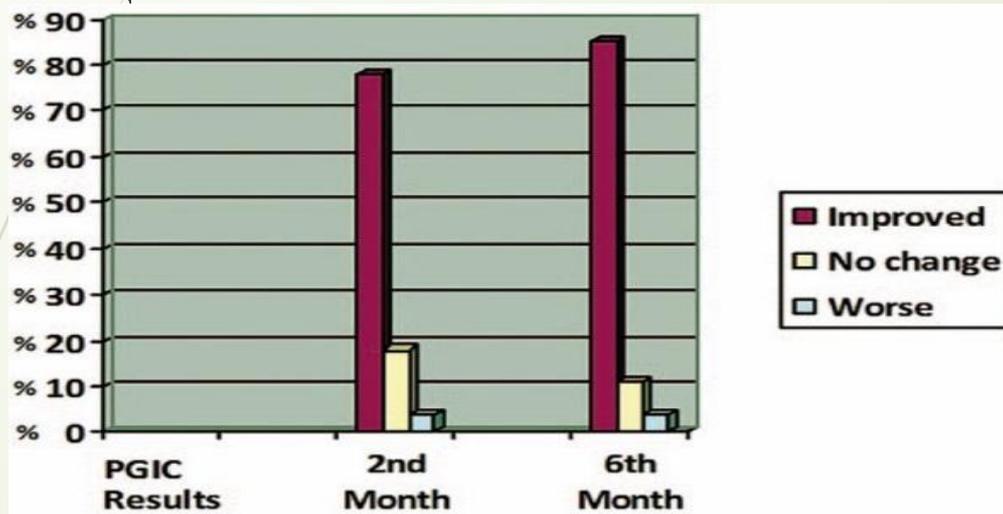
- Это исследование включало пациентов, которые были отнесены к неврологической поликлинике и диагностированы с классическим ТН в период с апреля 2006 года по сентябрь 2016 года. Хотя большинство пациентов наблюдалось до сих пор, это исследование включало первые 6-месячные наблюдения пациентов после ВТХ-Лечение. Исходные исследования проводились до начала исследования. Пациентов обследовали на первую неделю, на второй месяц и на шестой месяц. В течение этого периода пациентам было предложено обратиться в больницу, если боль повторилась. В повторной ситуации пациенты снова были обследованы, и инъекции повторялись, когда они требовались.
- В данном клиническом исследовании принимали участие 27 пациентов с ТГ (21 женщин, 6 мужчин), принимавших БТХ-А в течение 6 месяцев

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПО СТАТЬЕ

- ▣ 1. Возраст от 20 лет до 80 лет
- ▣ 2. Диагностика TN подтверждена
- ▣ 3. интенсивность базовой линии должна быть ≥ 4 ; и частота атаки должна быть ≥ 4 в день в среднем за базовый период
- ▣ 4. Неудачный ответ на противоэпилептический препарат, включая карбомазепин.
- ▣ 5. Общий ответ на лечение оценивали по шкале Global Impression of Change (PGIC). PGIC - это самооценка общего изменения пациентов с начала исследования в соответствии с 7-балльной шкалой (1, очень улучшенная, 2, значительно улучшенная, 3, минимально улучшенная, 4, без изменений, 5, минимально хуже, 6, намного хуже, и 7, намного хуже). Ярость боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале (VAS) (согласно 11-точечному визуальному аналоговому счету).

Оценка PGIC И VAS

Оценка PGIC



Оценка VAS

Variables	Baseline	<i>P</i>	First week	<i>P</i>	Second month	<i>P</i>	Sixth month	<i>P</i>
VAS	9.7±0.6	.000	3.5±3.2	.000	2.4±3.1	.000	1.6±2.4	.000
Frequency	217.7±331.5	.000	71.5±196.3	.000	54.8±196.3	.000	55.15±196.2	.000

VAS=visual analogue scale.



КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПО СТАТЬЕ

- 1. у пациентов с лихорадкой, острыми инфекционными заболеваниями, заболеваниями печени, легких, крови, активной формой туберкулеза
- 2. в период беременности и детям в возрасте до 12 лет.
- 3. Прогрессивные неврологические заболевания
- 4. Повышенная чувствительность к препарату.
- 5. Предыдущее лечение с помощью БТХ-А
- 6. Параллельное участие в другом клиническом исследовании исследуемого лекарственного средства
- 7. Пациенты, которым назначены карбомазепин перечисленные в других исследованиях
- 8. 1. Продолжается антибиотикотерапия менее чем за недели до исследования
- 9. При МРТ исследовании наличие структурной патологии (опухоль, киста)

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Hall GC, Carroll D, Parry D, et al. Эпидемиология и лечение нейропатической боли: перспектива первичной медико-санитарной помощи в Великобритании . Pain 2006; 122 : 156-62. [[PubMed](#)]
- [2] Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ и др. Показатели заболеваемости и лечение невропатических болевых состояний у населения в целом . Pain 2008; 137 : 681-8. [[PubMed](#)]
- [3] Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, et al. Заболеваемость и клинические особенности невралгии тройничного нерва, Rochester, Миннесота, 1945-1984 годы . Ann Neurol 1990; 27 : 89-95. [[PubMed](#)]
- [4] Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. Рекомендации AAN-EFNS по управлению невралгией тройничного нерва . Eur J Neurol 2008; 15 : 1013-28. [[PubMed](#)]
- [5] Cruccu G, Truini A. Огнеупорная тройничная невралгия . Препараты ЦНС 2013; 27 : 91-6. [[PubMed](#)]
- [6] Taylor JC, Brauer S, Espir ML. Долгосрочное лечение невралгии тройничного нерва карбамазепином . Postgrad Med J 1981; 57 : 16-8. [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)]
- [7] Сеттер ПЭ. Терапевтическое использование ботулинических токсинов: фон и история . Clin J Pain 2002; 18 : S119-24. [[PubMed](#)]
- [8] Бородичский Г.Е., Аквадро М.А. Использование ботулинического токсина для лечения хронической боли на лице . Clin J Pain 2002; 3 : 21-7. [[PubMed](#)]
- [9] Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs, et al. Открытое исследование токсина ботулина-A для лечения невралгии тройничного нерва . Неврология 2005; 65 : 1306-8. [[PubMed](#)]
- [10] Türk Ü, İlhan S, Alp R, et al. Ботулинический токсин и трудноизлечимая невралгия тройничного нерва . Clin Neuropharmacol 2005; 28 : 161-2. [[PubMed](#)]
- [11] Zúñiga C, Díaz S, Piedimonte F, et al. Благоприятное влияние ботулинического токсина типа А при невралгии тройничного нерва . Arq Neuropsiquiatr 2008; 66 : 500-3. [[PubMed](#)]
- [12] Ngeow WC, Nair R. Инъекция ботулинического токсина типа А (BOTOX) в триггерную зону невралгии тройничного нерва как средство борьбы с болью . Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010; 109 : e47-55. [[PubMed](#)]
- [13] Подкомитет по классификации головной боли Международного общества головной боли. Международная классификация нарушений головной боли . Cephalalgia 2004; 24 : 9. [[PubMed](#)]