

Kolmiknärvineuralgia ravi

Triin Helin Unt¹

Juhendajad: Allan Avi², prof Toomas Asser²

Üheks sagedaseks näovalu põhjuseks neuroloogias on kolmiknärvineuralgia (*trigeminal neuralgia*, TN). TNi iseloomustavad lühikesed elektrilöögisarnased valuhood ühe või mitme kolmiknärvi haru varustusosalal, mis kestavad mõnest sekundist kuni 2 minutini. Vanus haigestumisel on tavaliselt 40–60 aastat. Esinemissagedus on ligikaudu 4–27 juhtu 100 000 inimese kohta, sagedamini haigestuvad naised.

Ülevaateartiklis on keskendutud TNi ravis kasutatavatele medikamentoossetele ja kirurgilistele meetoditele. Esmavaliku ravimiks peetakse karbamasepiini 200–1200 mg päevas või okskarbasepiini 600–1800 mg päevas. Kirurgilisi sekkumisi kasutatakse patsientidel, kellel TN ei allu piisavalt medikamentoossetele ravile või esinevad rasked kõrvaltoimed. Kirurgilises ravis on näidatud mikrovaskulaarse dekompressiooni, kolmiknärvi ganglioni perkutaanse glütserooliblokaadi ja gammANOa efektiivsust. Võimaliku ravimeetodina on uuritud neuromodulatsiooni.

Rahvusvaheline Peavaluselts (*International Headache Society*, IHS) määratleb kolmiknärvineuralgiat (*trigeminal neuralgia*, TN) kui ühepoolset häiret, mida iseloomustavad lühikesed ootamatu alguse ja lõpuga elektrilöögisarnased valuhood, mis piirduvad ühe või mitme kolmiknärvi haru varustusalaga ning kestavad mõnest sekundist kuni 2 minutini (1, vt tabel 1). Sageli kutsuvad valuhoo esile süütud stiimulid, nagu tuul, näo puudutamine, rääkimine, söömine, kuid patogeneetiliseks põhjuseks võib olla närvi-kompressioon lähedal paikneva veresoone, ekspansiivse protsessi (näiteks tuumori) poolt või kaasneb valuhoo haigustega, näiteks hulgiskleroosiga (2–6, 9). Idiopaatilistel juhtudel on vanus haigestumisel tavaliselt 40 kuni 60 aastat ning sagedus suurem naiste seas (2, 4). Ülemaailmne esinemissagedus on ligikaudu 4–27 juhtu 100 000 inimese kohta (4–8). TNi valu põhjustab patsientidele suurt haiguskoormust – kõige tugevamate valuhooajade ajal võivad patsiendid olla võimetud sööma ja rääkima, kaasnedes võivad pidev kartus uute valuhooajade ees, depressioon ja unehäired, mille tõttu igapäevane toimimine on häiritud ja elukvaliteet halveneb (9).

ETIOLOOGIA JA PATOGENEES

TNi täpset etioloogiat ja patogeneesi ei ole endiselt lõpuni välja selgitatud (3, 6), kuid enamik juhtudest on põhjustatud kolmik-

närvi kokkusurumisest mõne millimeetri ulatuses sisenemiskohal ajusilda (3, 5, 6). Arterist või veenist tingitud kolmiknärvi-kompressioon moodustab 80–90% idiopaatilise TNi põhjustest. Survet võivad põhjustada ka tagumise koljuaugu kasvaja (3).

Eeldatava etioloogia alusel on IHS jaotanud TNi klassikaliseks ja sümptomaatiliseks vormiks. TNi nimetatakse klassikaliseks (või idiopaatiliseks), kui uurimisel leitakse vaid neurovaskulaarne kompressioon ja ei esine kliinilisi tõendeid neuroloogilise defitsiidi kohta. Sümptomaatiline vorm esineb patsientidel, kellel on kindlaks tehtud kas neuroloogiline haigus,

Tabel 1. Rahvusvahelise Peavaluseltsi (IHS) kolmiknärvineuralgia diagnostilised kriteeriumid (1)

- A. Vähemalt kolm ühepoolset näovaluhoogu, mis vastavad kriteeriumitele B ja C
- B. Esinevad ühe või mitme kolmiknärvi haru varustusosalal, ei kiirgu kolmiknärvi varustusalalt kaugemale
- C. Valu iseloomustab vähemalt kolm järgmist tunnust:
 - a. korduvad paroksüsmaalsed valuhood kestusega mõnest sekundist 2 minutini
 - b. tugev intensiivsus
 - c. elektrilöögi-sarnane, kihvatav, lõikav või terav
 - d. esilekutsutav haaratud näopoolt süütute stiimulitega mõjutades
- D. Puudub kliiniliselt ilmne neuroloogiline koldeleid
- E. Ei ole paremini kirjeldatav teise ICHD-3 diagnoosiga

ICHD-3 – peavalude rahvusvahelise klassifikatsiooni 3. versioon

Eesti Arst 2018;
97(10):549–556

Saabunud toimetusse:
31.03.2018
Avaldamiseks vastu võetud:
02.07.2018
Avaldatud internetis:
28.11.2018

¹ meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala 6. kursuse tudeng, ² Tartu Ülikooli närvikliinik

Kirjavahetajaautor:
Triin Helin Unt
triin_unt@hotmail.com

Võtmesõnad:
kolmiknärvineuralgia,
medikamentoosne ravi,
kirurgiline ravi

näiteks hulgiskleroos, esineb koljuluude deformatsioon või komprimeerivad protsessid tagumises koljuaugus (1, 3).

TNi võib jagada ka 1. tüüpi TNiks (TN1, klassikaline vorm) ja 2. tüüpi TNiks (TN2, atüüpiline vorm, pideva, tavaliselt nõrgema taustavaluga) (1, 4, 10).

RAVI

TNi raviks kasutatakse mitmesuguseid medikamentoosid ja kirurgilisi meetodeid. Esmavaliku ravimeetodiks peetakse antiepileptilisi ravimeid (ingl *anti-epileptic drugs*, AED) ning esmavaliku ravimina on ravisuunistes soovitatud karbamasepiini. Alternatiivselt võib kasutada okskarbasepiini (4–8, 11). Kirurgilisi sekkumisi kasutatakse patsientidel, kellel TN ei allu piisavalt medikamentoosile ravile või esinevad vastuvõetamatud kõrvaltoimed (3, 7–9).

MEDIKAMENTOOSNE RAVI

Esimese valiku ravimid

Karbamasepiini (CBZ) on kasutatud nii neuropaatilise valu kui ka TNi raviks juba alates 1960ndatest (11, 12). CBZ inhibeerib voltaažitundlikke Na⁺-kanaleid, vähendades seeläbi närvimembraani erutatavust (9, 13). Esmaselt diagnoositud TNi puhul on tavapärane algannus 100–200 mg kaks korda päevas. Päevast annust saab suurendada 100 mg võrra kahe päeva tagant, kuni saavutatakse piisav annus valu leevendamiseks või kuni ilmnevad talumatud kõrvaltoimed. Tavaline säilitusannus on 300–800 mg päevas, maksimaalne soovitatav koguanus 1200 mg päevas (3, 9). Annuste korrigeerimisega saavutatakse valukontroll ligi 60–80%-l patsientidest (3, 5, 6, 9, 12, 14).

Ameerika Neuroloogiaakadeemia (*American Academy of Neurology*, AAN) ja Euroopa Närvihaiguste Seltside Föderatsiooni (*European Federation of Neurological Societies*, EFNS) käsitletud uuringutes olid CBZi efektiivsuse näitajad laialivalguvad: 300–2400 mg annusega saavutati täielik või pea täielik valukontroll 58–100%-l patsientidest võrreldes 0–40%-ga platseebopatsientidel (7) ning raviparemuse arv (ingl *number needed to treat*, NNT) oli 1,7–1,9 (7, 8, 11). CBZiga vähenes nii valuhoogude sagedus kui ka tugevus (7, 8, 15). Samas on täheldatud, et umbes 50%-l patsientidest võib CBZi autoinduktsioon viia efektiivsuse vähenemiseni (9, 13). Tayloriga jt uuringus

avaldus esialgne toime 69%-l, kellest 19%-l tekkis raviresistentsus ravi algusest 2 kuu kuni 10 aasta möödudes ning nad vajasid teisi ravimeetodeid sarnaselt 25% patsientidega, kellel CBZ ei toiminud juba esmaselt. Ülejäänutest püsis 61%-l efektiivsus 1–4 aastat ja 39%-l 5–16 aastat ning see näitab, et CBZ-ravi toime võib kesta aastaid (14).

CBZ-ravi sagedased kõrvaltoimed on sedatsioon, pearinglus, iiveldus, oksendamise, diploopia, mäluhäired, ataksia, maksaensüümide aktiivsuse suurenenemine ja hüponatreemia (4, 5, 9, 12, 15–17), mistõttu on soovitatav 2–4 nädalat pärast ravi alustamist teha kliinilise vere analüüs ja maksaanalüüsid ning määrata seerumi naatriumisisaldus. Potentsiaalselt rasked, kuid harva esinevad kõrvaltoimed on leukopeenia, aplastiline aneemia, allergiline lööve, hepatotoksilisus ja Stevensi-Johnsoni sündroom (3, 9). Naistel esineb kõrvaltoimeid märkimisväärselt rohkem kui meestel, selle põhjuseks arvatakse olevat soopõhised erinevused ravimi metabolismis. Potentsiaalselt toksiline annus naistel on ligikaudu 800 mg ja meestel 1200 mg (16).

Okskarbasepiin (OXC) on CBZi ketoanaloog, mis muundatakse farmakoloogiliselt aktiivseks 10-monohüdroksümetaboliidiks. OXC ei läbi maksa tsütokroomisüsteemi CYP450, vaid eemaldatakse neerude kaudu (16). Selle tulemuseks on soodsam kõrvaltoimete profiil ja võrreldes CBZiga esineb vähem koostoimeid (3, 9, 4). CBZi ja OXC vahelise allergilise ristreaktiivsuse oht on ligikaudu 25%, mistõttu tuleks OXCd vältida juhtudel, kui patsiendil esineb CBZ-allergia (5).

Säilitusannused jäävad vahemikku 600–1200 mg päevas. Maksimaalne soovitatav koguanus on 1800 mg päevas (3, 9). Di Stefano kaasautoritega käsitles 200 patsiendi ravitulemusi, kellest pooltel rakendati CBZ-ravi ja pooltel OXC-ravi. CBZ-ravirühmas saavutati esialgne ravivastus 98%-l, OXC puhul 94%-l. 27%-l ravivastusega CBZ-patsientidest tekkisid soovimatud kõrvaltoimed keskmiselt 8,6 kuuga, OXC-grupis 18%-l patsientidest keskmiselt 13 kuu jooksul. Kesknärvisüsteemi kõrvaltoimeid (somnolentsus, posturaalne ebastabiilsus, pearinglus) esines CBZi puhul 3 korda sagedamini. OXC raskemad kõrvaltoimed olid hüponatreemia ja trombotsütopeenia (17). Ka OXC puhul esineb naiste ja meeste vahel oluline erinevus kõrvaltoimete arvukuses.

Potentsiaalselt toksiline annus on naistel ligikaudu 1200 mg ja meestel 1800 mg (16).

Pikaajalises kohortuuringus, kus käsitleti OXC-ravi 15-l CBZ-, fenütoiin- või baklofeenravile allumatul TN-patsiendil, leiti, et aja jooksul OXC efektiivsus valukontrollis vähenes. Esmane valukontroll saavutati kõikidel patsientidel ning OXCd kasutati pidevalt või vahelduvalt 4 ± 3 aasta vältel keskmistes annustes 1200 ± 600 mg. 12 patsienti vajas edasist kirurgilist sekkumist ning kolm neist ka korduvat kirurgilist ravi. Kaplani-Meieri analüüs pärast 3 aastast OXC kasutust ja 3 aastat pärast kirurgilist ravi näitas, et keskmine aeg valu taastekkeks oli OXC-ravi korral 10 kuud ja kirurgilise ravi puhul 28 kuud ($p < 0,0001$). Patsiendid leidsid tagantjärele hinnates, et nad oleksid kirurgilist ravi varem soovinud (18).

Teise valiku ravimid

Teise valiku ravi põhineb vähesel tõendusel (8, 11).

Lamotrigiin (LTG) on AED, mis pärsib tõenäoliselt glutamaadi vabanemist, inhibeerides voltaažitundlikke Na^+ -kanaleid, ning toimib antagonistlikult N-metüül-D-aspartaadi retseptoritesse (9, 19). LTG algannusena soovitatakse 25 mg kaks korda päevas, mida võib järk-järgult suurendada kuni 200–400 mg-ni päevas (3, 5). Sagedased kõrvaltoimed on unisus, pearinglus, peavalu, vertiigo ja ataksia. 7–10%-l võib esimese 1–2 ravikuu jooksul ilmned a nahalöövet, mis enamasti laheneb ravi jätkamisel (3, 9, 11).

Ristuvusuuringus CBZ-ravi suhtes refraktaarsete patsientidega osutus 400 mg LTG lisamine CBZile või fenütoiinile platseeboga võrreldes efektiivsemaks 11 patsiendil 13-st ($p = 0,011$) (20). Shaikhi jt sekkumistüüpi ristuvuuringus võrreldi LTGd CBZiga. Tulemuste hindamiseks kasutati nii visuaalset analoogskaalat (VAS) kui ka verbaalset valuskaalat (VRS). Hoolimata märkimisväärselt suuremast TN-patsientide arvust, kes sai leevendust CBZiga (62% vs. 90,5%, $p < 0,001$), leiti tulemusi kvalitatiivselt hinnates, et LTGga saavutati rohkematel patsientidel „täielik” ja „palju parem” valu leevenemine (VAS: täielik 77%-l LTGga vs. 21%-l CBZiga; VRS: palju parem 84%-l LTGga vs. 26%-l CBZiga) (19).

Baklofeen – skeletilihaste lõõgasti – on GABA analoog, mis aktiveerib GABA_B retsep-

toreid, pärssides eksitatorset närviülekanneid (3, 9), ning on efektiivne TNi valu kontrollimisel annuses 60–80 mg päevas (9, 21). Uuringutes on näidatud baklofeeni efektiivsust nii monoteraapiana kui ka kombinatsioonis CBZiga. Tüüpilised kõrvaltoimed on unisus, pearinglus, nõrkus, väsimus, iiveldus, hüpotensioon ja kõhukinnisus. Ravi järsk katkestamine võib põhjustada võõrutusnähtusid – hallutsinatsioonid ja konvulsioone ja hallutsinatsioonid (3). Fromm kaasautoritega täheldas võrdluses platseeboga baklofeeni paremust valuhoogude arvu vähendamises kuni 70%-l patsientidest annuses 10–60 mg päevas (8, 21). Samade autorite korraldatud 5 aastases jätkuuringus leiti, et 60 patsiendist vaid 30%-l oli baklofeeni toime püsima jäänud ning 39%-l taastusid valuhood 1,5 aasta jooksul, neist 17%-l juba 3–6 kuu möödumisel ravi algusest (21).

Kolmanda valiku ravimid

Kolmanda valiku ravimite hulka kuuluvad uuemad AEDd gabapentiin, pregabaliin, topiramaat ja levetiratsetaam (3, 9).

Gabapentiin kui GABA-retseptori agonist toimib peamiselt presünaptilisse Ca^{2+} -kanalisse ning inhibeerib eksitatorsete neurotransmitterite vabanemist. Kasutamist ja efektiivsust on uuritud nii neuropaatilise valu kui ka TNi uuringutes, kus on nähtud püsivat valuleevendust, eriti hulgisklerooosiga patsientidel. Eelisteks on kiirem tiitrimine, soodne kõrvaltoimete profiil ning teadaolevate koostoimete puudumine teiste ravimitega (11).

Pregabaliin (PGB) on GABA analoog, mis on struktuurilt sarnane gabapentiiniga ning toimib voltaažitundlikesse Ca^{2+} -kanalitesse (11, 22). Obermanni ja kaasautorite korraldatud kohortuuringus hinnati aasta jooksul 150–600 mg PGB toimet 53 patsiendil. Ravi osutus tõhusaks 74%-l, kellest 33%-l leevendus pärast 8 nädalast PGB-ravi valu täielikult ja 26 patsiendil (66%) vähenes valu > 50% võrra. Pärast ühe aasta möödumist olid valuvabad 11 eelneva täieliku valuleevendusega 13 patsiendist ja 21 eelneva > 50%-lise vähenemisega 26 patsiendist. Sagedaste kõrvaltoimetenähtedena esinesid pearinglus, uimasus, peavalu, perifeersed tursed (22).

Pérez jt leidsid patsientide raporteeritud tulemuste alusel, et keskmine valu vähenemine nädalate kaupa oli märgatavalt suurem

monoteraapiat saanutel kui PGBd lisaravina saanud rühmal ($p = 0,038$) ning ka toime avaldumine oli monoteraapia korral kiirem. Mõlema rühma puhul täheldati paranemist nii ärevuse, depressiooni kui ka unehäirete puhul (23).

Topiramaadi valumoduleeriv toime võib olla seotud voltaazitudlike Na^+ -kanalite blokeerimise ja GABA aktiivsuse suurendamisega GABA_A retseptoriga seondumisel (3). Klassikalise TNi patsientide uuringus leiti, et annuses 100–400 mg on topiramaat efektiivne 75%-l (3, 9). Hiljutine metaanalüüs, kus hinnati topiramaadi efektiivsust ja ohutust võrdluses CBZiga, näitas, et üldine efektiivsus ja talutavus ei erinenud CBZi omast, kuigi pärast 2kuulist ravikestust oli topiramaat efektiivsem kui CBZ ($p = 0,01$). Samas tõdesid autorid vajadust uute metodoloogiliselt paremate uuringute järele (24). Kõrvaltoimetena võivad esineda unisus, segasus, iiveldus, pearinglus, ataksia, nüstagmid, ülitundlikkus ja kehakaalu langus (3, 24).

Levetiratsetaami arvatavad sihtmärgid on N-tüüpi Ca^{2+} -kanalid ja sünaptiliste vesiikulite valk 2A, et takistada impulsi levikut sünapsis. Efektiivseks annuseks TNi ravis peetakse 1000–4000 mg päevas (3). Kahes pilootprojektis uuriti levetiratsetaami tõhusust ja talutavust. Ühes uuringus täheldati neljal patsiendil 10-st paranemist 50–90% võrra (25). Teises, 23 patsiendiga uuringus leiti, et lisaravimina kasutamisel vähenes päevaste valuhoogude arv 62% võrra (26).

MUU MEDIKAMENTOOSNE RAVI

TNi ravis on uuritud mitmeid teisi ravimeid ja manustamisviise, mis on näidanud piiratud efektiivsust, näiteks fenütoiin ja veenisine fenütoiin, fosfenütoiin, pimosiid, klonasepaam, valproehape, misoprostool, tokainiid, paikne kapsaitsiinikreem, intranasaalne lidokaiin, tisanidiin, sumatriptaan ja amitriptüliin (3, 27–29).

A-tüüpi botulismitoksiini (*botulinum toxin A*, BTX-A) süstimist on uuritud kui potentsiaalset ravimeetodit mitmete valusündroomide, nagu migreeni, pingepeavalu, oksipitaal- ja postherpeetiliste neuralgiate ravis (3). Valuvaigistava toime mehhanism ei ole endiselt selge, kuid eeldatakse, et BTX-A põhjustab mittespetsiifiliste neuropeptiidide, nagu substants P, glutamaadi ja

kaltsitoniini geeniga seotud peptiidi paikset vabanemist, inhibeerides tsentraalset ja võib-olla ka perifeerset sensibiliseerumist (3, 9, 30). Süstemaatilises ülevaateartiklis leiti, et BTX-A subkutaanne või submukoosne süstimine on efektiivne TNi ravimeetod. Ravivastus saavutati 70–100%-l patsientidest ning keskmine valu intensiivsus ja sagedus vähenesid enamikus uuringutes 4 nädala jooksul 60–100% võrra. Enamikus uuringutes oli subkutaanselt süstitava BTX-A kogus 20–50 ühikut. BTX-A terapeutiline efektiivsus valu intensiivsuse ja valuhoogude sageduse vähendamisel oli platseeboga võrreldes oluliselt parem. BTX-A märkimisväärne toime tekib 1–2 nädalaga ning maksimaalne toime 4–6 nädalaga. Kahes uuringus leiti, et BTX-A ühekordse süstimise efekt võib kesta kuni 6 kuud, kuid on ka uuringuid, mis näitavad, et toime hakkab vähenema juba 4–8 nädala möödudes. Sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid uuringutes mööduv näo asümmeetria ja turse, ptoos, düsesteesia ja mälumisraskus (30). 2016. aastal avaldatud 176 patsiendiga metaanalüüsis leiti samuti, et BTX-A on TNi ravimisel platseeboga võrreldes efektiivne. Ravivastusega patsientide osakaal oli BTX-A puhul märkimisväärselt suurem: 58 patsienti 75-st võrreldes 12-ga 48-st platseeboga puhul. BTX-A rühmas vähenes märkimisväärselt nii päevane valuhoogude sagedus kui ka intensiivsus: keskmine VAS-skooride erinevus BTX-A ja platseeboga vahel oli esimesel kuul 2,89 ($p = 0,001$), teisel kuul 2,47 ($p = 0,001$) ja kolmanda kuu lõpus 3,43 ($p = 0,0002$). Manustatud BTX-A annus varieerus uuringutes 25–100 ühikuni. Samuti erinesid süstimiste ning süstekohtade arvud. BTX-A toime kestus oli suhteliselt pikk, vähemalt 3 kuud (31). Tõendusmaterjali põhjal võib BTX-A-d pidada paljutootavaks TNi ravimeetodiks, kuid vajalikud on täpsustavad uuringud, et teha kindlaks BTX-A terapeutiline efektiivsus, optimaalne annus, kordussüstete näidustused (3, 30, 31).

KIRURGILINE RAVI

TN-i kirurgilise ravi võib jagada destruktiivseks, mille korral kolmiknärvi sensoorset funktsiooni kahjustatakse, ja mittedestruktiivseks, mille korral lahendatakse kolmiknärvi kompressioon, närvi normaalset funktsiooni säilitades (9).

Meetodi valik sõltub valu olemusest, indiviidi eelistusest, terviseseisundist, eelnevatest operatsioonidest, hulgiskle-

roosi esinemisest ja haaratud närviharust. Mikrovaskulaarne dekompresioon (MVD) on valikmeetod noorematel (< 70–75 a), teiste krooniliste haigusteta patsientidel. Perkutaansed meetodid on näidustatud kehvema oodatava operatiivse ravitulemusega, vanematel (> 70–75 a), krooniliste haigustega patsientidel, hulgiskleroosi patsientidel või neil, kellel kolmiknärvile survet avaldavad tuumorid ei ole eemaldatavad (32).

Kirurgiline ravi TN2 korral on problemaatilisem kui TN1 korral, eriti kui enne kavandatud protseduuri ei tuvastata magnetresonantstomograafilisel uuringul vaskulaarset konflikti. Paljud neurokirurgid ei soovita MVDd või ganglioni glütserooliblokaadi kasutada patsientidel, kellel on ülekaalus TN2 sümptomid, välja arvatud juhul, kui neurovaskulaarne konflikt on kinnitust leidnud. MVD on TN2 korral vähem edukas kui TN1 korral (32).

Kõikide protseduuride puhul on kohese ravivastuse määr suur, välja arvatud stereotaktilisel radiokirurgial, mille korral maksimaalne toime ilmneb tavapäraselt 1–2 kuu jooksul (5). Sõltuvalt meetodist on võimalikud komplikatsioonid kuulmislangus, liikvorileke, infektsioon, *anaesthesia dolorosa* ja harva ka insult (33). Erinevate meetodite ravitulemusi on võrreldud Zeme jt ülevaateartiklis (32, vt tabel 2).

Eestis on kirurgilistest meetoditest kasutusel mikrovaskulaarne dekomp-

ressioon, ganglioni glütserooliblokaad ja perifeersetest meetoditest närviharu alkoholiblokaad.

MIKROVASKULAARNE DEKOMPRESSIOON (*microvascular decompression, MVD*)

Väikseim valu kordumise tõenäosus saavutatakse invasiivseima meetodi – MVDga. MVDd kasutatakse, kui TNi põhjustavad kolmiknärviga kontaktis olevad veresooned (3). MVD-meetodit kasutatakse ka teiste kompressioonisündroomide puhul, nagu hemifatsiaalne spasm, glossofarüingeaalne neuralgia (34). Kraniootomia teel jõutakse tagumises koljuaugus kolmiknärvi ning eraldatakse kontaktis olevad närv ja veresoone(ed) (3, 7, 8, 32). AANi-EFNSi ja Xia jt süstemaatilistes ülevaadetes, Tatli jt ning Zeme jt ülevaateartiklites käsitletud uuringute kohaselt esineb kohene valuleevendus umbes 80–98%-l. Enam kui 80% patsientidest on valuvabad veel pärast aasta möödumist, 75% pärast 3 aastat ja 70% pärast 5 aastat (7, 8, 32, 33, 35). Totaalse raviefekti eeldatav tõenäosus 15 aasta möödumisel oli Kaplani-Meieri analüüsil 73,4% (33). Sageid komplikatsioon oli uuringutes aseptiline meningiit, lisaks esines pikaajalist kuulmislangust, tundlikkusekadu, liikvorileket, infarkte ja hematoome, kuid üldine suremus oli väike (umbes 0,2–0,5%) (3, 5, 7, 8, 35).

Tabel 2. Kirurgiliste ravimeetodite ravitulemid (32)

Ravitulemus	MVD	RFT	GB	PBC	SRS
	% miinimum-maksimum (keskmine)				
Esialgne valuleevendus	80–98 (92)	81–99 (94)	42–98 (75)	82–100 (96)	75–92 (80) ^a
Pikaaegne valuleevendus ^b	62–89 (77)	20–93 (60)	18–59 (38)	54–91 (67)	46–65 (50)
Näo hüpesteesia ^c	2–15	5–98 (40)	1–29	20–35	10–42
Näo düsesteesia ^c	0–1	1–12	0,7–12	1,5–5	0–4
<i>Anaesthesia dolorosa</i> ^c	0	0–2	0–3	0	0
Silma sarvkesta tundlikkusekadu ^c	0	1–20	0–5	harv	harv
Mälumislihaste nõrkus ^c	0	3–29	0–4	0–10	harv
Diploopia ^c	0–1	0–1	0–0,2	0–1	harv
Hüpakuusia ^c	0,8–5	0	0	0	harv
Tõsised neuroloogilised defitsiidid ^c	0–1	0	0	0	0
Suremus	0–1	> 1/1000	0	> 2/1000	0

MVD – mikrovaskulaarne dekompresioon; RFT – raadiolainetega tekitatav termiline kahjustus; GR – glütserooliblokaad; PBC – perkutaanne balloonkompresioon; SRS – stereotaktiline radiokirurgia.

^a Ravitulemus 1 aasta möödumisel protseduurist; ^b pikaaegse valuleevenduse keskmised tulemused arvutatud vähemalt 5 aasta möödumisel protseduurist; ^c lõplikult välja kujunenud neuroloogiline defitsiit.

Li jt selgitasid välja tegurid, mille korral MVD õnnestumine on tõenäosem: TNi lühem kestus, tüüpiline sümptomaatika, kompressioon arterite poolt ja närvi täieliku dekompresiooni saavutamine (36). Noorematel ja vanematel patsientidel MVD tulemusi võrdlevas uuringus ei leitud olulist erinevust efektiivsuses (84,8% vs. 87,5%, $p = 0,47$), samas retsidiive esines vanematel patsientidel vähem (11,9% vs. 15,6%; $p = 0,03$). Kõrvaltoimete osas ei leitud suuri erinevusi, kuid suremus oli vanemate patsientide hulgas suurem (0,9% vs. 0,1%). Tulemusi arvestades on MVD ka vanematel patsientidel efektiivne ja sobiv ravimeetod (37).

PERKUTAANSED MEETODID

Perkutaansete meetodite põhiprintsiip on närviganglionis kolmiknärvi osaline hävitamine raadiolainete (kuumuse), keemikaalide (glütserool) või mehaaniliselt balloonekateetri abil (3, 7, 8, 32). Erinevalt MVDst on ablatiivsed meetodid pikas perspektiivis vähem efektiivsed ja esineb suurem tõenäosus tundlikkuse kaoks ja teiste kõrvaltoimete tekkeks. Samas on suremus ja suurte komplikatsioonide tekkerisk väiksem, mistõttu kasutatakse neid sagedamini suure operatsiooniriskiga patsientidel (5).

Balloonkompressioon (ingl *percutaneous balloon compression*, PBC) toimib näo tundlikkusnärvide müeliini kahjustamise kaudu. Spetsiaalne nõel sisestatakse põsenahalt ja juhitakse Meckeli koopasse. Balloon viiakse läbi nõela ja täidetakse radioloogilise kontrolli all. Mõne minuti pärast balloon tühjendatakse ja eemaldatakse (32). Kohene valuleevendus ilmneb 82–100%-l, pikaajaline toime püsib 54–91%-l patsientidest. 5 aasta jooksul taastub valu 20–30%-l. Postoperatiivne näo tuimus esineb enamikul patsientidel ja laheneb tavaliselt 3 kuu jooksul, kuid 20–35%-l võivad jääda püsivad tundlikkusehäired. Ligi pooltel esineb mälu- ja lihaste nõrkust (7, 8). Suremus on PBC puhul 0,02% (32, 33).

Ganglioni glütserooliblokaadi (ingl *ganglion block*, GB) puhul sisestatakse fluoroskoobi kontrolli all peene nõelaga põsenahalt ovaalmulgu kaudu Meckeli koopasse ning süstitakse neurolüütilise toimega glütseroolilahust (tavaliselt 0,2–0,4 ml), mis kahjustab

närvikiudude müeliini (32). PBCd GBga võrdlevas retrospektiivses kohortuuringus ei leitud suurt erinevust operatsioonijärgse valu vaba perioodi kestuses. PBC esmane edukuse määr oli 82% ning keskmine valu vaba aeg 20 kuud, viimasel kontrollil oli valu vaba 37% patsientidest. GB edukuse määr oli 85%, keskmine valu vaba aeg 21 kuud. Viimase kontrolli ajal olid valuvabad 38% patsientidest. Kaplani-Meieri analüüsiga oli keskmine retsidiivi tekke aeg PBC puhul meestel 18 ja naistel 23 kuud ($p = 0,54$), GB puhul meestel 12 ja naistel 23 kuud ($p = 0,09$) (38). Tatli jt leidsid, et GB-l on retsidiivi tekke määr suurem kui MVD-l, vastavalt 62% ja 18,3% (33). Sagedasim kõrvaltoime nii PBC kui ka GB puhul oli hüpesteesia/algeesia (33, 38).

Raadiolainetega tekitatav terminaalne kahjustus (ingl *radiofrequency thermo-coagulation*, RFT) on TNi ravis kõige sagedamini kasutatav perkutaanne meetod, eriti vanemaealistel patsientidel (38). RFT korral läbitakse ovaal mulk õõnesnõelaga, patsient äratatakse ja madala elektrivooluga põhjustatakse surinatunne närvi piirkonnas, kus paikneb nõela ots. Kui nõel on paigutatud nii, et surin või lihastõmbus tekib TNi valu alal, siis patsient uuesti uinutatakse ning närvi piirkonda kahjustatakse seda järkjärgult elektroodiga kuumutades (23, 33, 39). Kuigi kohene ravivastus saavutatakse 81–99%-l, püsib pikaajaline leevendus 5 aasta järel keskmiselt 60%-l patsientidest (32). Tronnier jt võrdlesid MVDd ja RFTd ning leidsid, et MVD pakub paremat kauakestvat ravitulemust, patsiendi rahulolu ja väiksemat retsidiivi ohtu. RFTga taastus 50%-l valu kahe aastaga ja 75%-l 4,5 aasta jooksul. MVD puhul olid kahe aasta pärast valuvabad 76,4%, 10 aasta pärast 65% ja 20 aasta pärast 63% patsientidest (40). RFTga seondub ka suurim komplikatsioonide arv: esineda võivad nii meningiit, mööduv tundlikkusekadu, keratiit, *anaesthesia dolorosa* kui ka veresoonte vigastused (33). Suremus on alla 0,01% (32).

Stereotaktiline radiokirurgia (ingl *stereotactic radiosurgery*, SRS) on mitteinvasiivne meetod, mille puhul kasutatakse kompuutertomograafilisi kujutisi, et suunata täpselt fokuseeritud kiirgus kolmiknärvi juure piirkonda (7, 8, 32). Sellega tekitatakse aeglaselt närvikahjustus, mis häirib

valusignaalide edastamist ajju (41). Kiirgusdoosid varieeruvad 60–90 Gy vahel, parimad tulemused on saavutatud 80–90 Gy-ga (32). Sageli ilmneb maksimaalne toime alles paari nädala-kuuga, kuid ligi 15%-l ei saavutata 50%-list valuleevendust (5, 42). Petit jt leidsid, et 77%-l ilmnis valuleevendus keskmiselt 3 nädalaga ning ühe, kahe ja kolme aasta möödumisel oli retsidiveerumise määr vastavalt 23%, 33% ja 39% (43). Tundlikkusehäireid võib esineda ligi pooltel, kuid enamasti need paranevad ajaga. Häirivaid düsesteesiaid täheldati 13%-l 90 Gy doosiga ning 4%-l 70 Gy doosiga SRSi korral. On leitud, et doosi, kiirituspaikmete või korduste arvu suurendamine ei paranda efektiivsust, vaid pigem tõstab kõrvaltoimete riski (32, 33, 42). Pikaajalist leevendust leidnud patsientide elukvaliteet paranes uuringutes 88–100% võrra. Ka ajutist leevendust saanutest 65% olid tulemustega rahul, leides, et keskmiselt paranes elukvaliteet 80% võrra (7, 8, 43). Kordus-SRS-ravi uuringus leiti, et SRS oli retsidiiviga patsientidel hästi talutav ning neil, kellel oli algselt esinenud SRSile hea ravivastus, oli suurem tõenäosus edukaks kordus-SRS-iks. Esialgse valuleevenduse saavutas 87% patsientidest, aasta möödudes püsis toime 87,8%-l, 3 aasta möödudes 69,8%-l ja 5 aasta möödudes 44,2%-l (44).

Muud meetodid

Perifeersed meetodid (krüoteraapia, neurektoomia, alkoholi süstimine, RTF), millega blokeeritakse ganglionist distaalsed närviosad või hävitatakse need, on üksikutes uuringutes näidanud valu taasteket 50%-l patsientidest pärast aasta möödumist (7, 8)

Neuromodulatiivseid meetodeid, nagu perifeerne närvistimulatsioon (ingl *periferal nerve stimulation*, PNS), on TNi võimaliku ravimeetodina vaadeldud üksikutes uuringutes (32, 45). PNSi korral implanteeritakse PNS-vahend valuallikaks oleva närviharu või ganglioni vahetusse lähedusse ning elektrisignaalide toimel peaks patsient selles piirkonnas valu asemel tundma surinat (46). Klein jt käsitlesid kümnet ravile halvasti alluva näovaluga, sh nelja klassikalise TNiga patsienti, kellest 8-le implanteeriti katseperioodi järel PNS-vahend. VAS-skoorid langesid keskmiselt 9,3-lt 0,75-le, 75%-l esines täielik valuvabadus ning 25%-l muutus valu väheks teravate valuhoogudeta valuks (47).

KOKKUVÕTE

Esmavaliku ravimeetoditena on ravijuhendites välja toodud AED ning esmavaliku ravimina soovitatud karbamasepiini annuses 200–1200 mg või alternatiivina okskarbasepiini 600–1800 mg. Teiste ravimite kohta on teaduspõhine tõendus vähene ning paljude uuringute kvaliteet ei küündi kõrge tasemeni. Lootustandva meetodina on uuringutes näidatud BTX-A efektiivsust, kuid vajalikud on täpsustavad uuringud terapeutilise efektiivsuse, optimaalse annuse ja kordussüstete näidustuste täpsustamiseks. Patsientidel, kellel TN ei allu medikamentoosle ravile või esinevad rasked kõrvaltoimed, võib rakendada kirurgilisi meetodeid. Kirurgilise ravina on näidatud efektiivsust nii mikrovaskulaarse dekompresiooni, perkutaansete meetodite kui stereotaktilise radiokirurgia puhul. Parimat ravitulemust ja pikemat toime kestust on täheldatud MVD-l, kuid ka perkutaansed meetodid ja SRS pakuvad enamikul juhtudel häid ravitulemusi. Võimaliku ravimeetodina on uuritud ka neuromodulatsiooni, mis üksikute patsientide tulemuste põhjal võib TNi ravis olla efektiivne meetod, kuid vajab kindlasti veel täpsustavaid uuringuid.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Treatment of trigeminal neuralgia

Triin Helin Unt¹

Supervisors: Allan Avi², Toomas Asser²

Trigeminal neuralgia (TN) is a common cause of facial pain in neurologic practice. It is characterized by short electric shock-like pains in one or more divisions of the trigeminal nerve, lasting from a few seconds up to 2 minutes. The age at onset is usually 40–60 years. The incidence is approximately 4–27 per 100 000 and the condition is more common in women.

This review article focuses on both the medications and surgical methods that are used for treating TN. Carbamazepine 200–1200 mg/day and oxcarbazepine 600–1800 mg/day are considered the first line treatments. Surgical interventions are reserved for patients who do not respond

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,

² Department of Neurology and Neurosurgery, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
Triin Helin Unt
triin_unt@hotmail.com

Keywords:
trigeminal neuralgia,
medical therapy, surgical
therapy

to adequate medical therapy or experience intolerable side-effects. Microvascular decompression, percutaneous rhizotomy and gamma knife have also shown efficiency in TN treatment. Neuromodulation has been investigated as a possible treatment option.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629–808.
2. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia – a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache* 2014;54:1574–82.
3. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosci* 2015;20:107–14.
4. Montano N, Conforti G, Di Bonaventura R, Meglio M, Fernandez E, Papacci F. Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:289–99.
5. Bennetto L, Nikunj KP, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ* 2007;334:201–5.
6. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ* 2014;348:g474.
7. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008;71:1183–90.
8. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008;15:1013–28.
9. Obermann M. Update on the challenges of treating trigeminal neuralgia. *Orphan Drugs: Research and Reviews*. 2015;5:11–17.
10. Singh R, Davis J, Sharma S. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a retrospective multi-institutional examination of treatment outcomes. *Cureus* 2016;8:e554.
11. He L, Wu B, Zhou M. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD004029.
12. Alves TCA, Azevedo GS, de Carvalho ES. Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia: systematic review and metanalysis. *Rev Bras Anesthesiol* 2004;54:836–49.
13. Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, Najafi MR. A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *J Res Med Sci* 2013;18(Suppl 1):S81–S85.
14. Taylor JC, Brauer S, Espir ML. Long-term treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine. *Postgrad Med J* 1981;57:16–8.
15. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966;29:265–7.
16. Besi E, Boniface DR, Cregg R, Zakrzewska JM. Comparison of tolerability and adverse symptoms in oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia and neuralgiform headaches using the Liverpool Adverse Events Profile (AEP). *J Headache Pain* 2015;16:81.
17. Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain* 2014;15:34.
18. Zakrzewska JM, Patsalos PN. Long-term cohort study comparing medical (oxcarbazepine) and surgical management of intractable trigeminal neuralgia. *Pain* 2002;95:259–66.
19. Shaikh S, Yaacob HB, Rahman RBA. Lamotrigine for trigeminal neuralgia: Efficacy and safety in comparison with carbamazepine. *J Chin Med Assoc* 2011;74:243–9.
20. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain*. 1997 Nov. 73(2):223–30.
21. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 1984;15:240–4.
22. Obermann M, Yoon MS, Sensen K, Maschke M, Diener HC, Katsarava Z. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2008;28:174–81.

23. Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, Martknez S, Rejas J. Patient-reported outcomes in subjects with painful trigeminal neuralgia receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Cephalalgia* 2009;29:781–90.
24. Wang QP, Bai M. Topiramate versus carbamazepine for the treatment of classical trigeminal neuralgia: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2011;25:847–57.
25. Jorns TP, Johnston A, Zakrzewska JM. Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra) in treatment of patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol* 2009;16:740–4.
26. Mitsikostas DD, Pantos GV, H Avramidis TG, et al. An observational trial to investigate the efficacy and tolerability of levetiracetam in trigeminal neuralgia. *Headache* 2010;50:1371–7.
27. Niki Y, Kanai A, Hoshi K, Okamoto H. Immediate analgesic effect of 8% Lidocaine. Applied to the oral mucosa in patients with trigeminal neuralgia. *Pain Med* 2014;15:826–31.
28. Keppel Hesselink JM, Schatman ME. Phenytoin and carbamazepine in trigeminal neuralgia: marketing-based versus evidence-based treatment. *J Pain Res* 2017;10:1663–6.
29. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, et al. Pimozide therapy for Trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1989;46:960–3.
30. Hu Y, Guan X, Fan L, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain* 2013;14:72.
31. Morra ME, Elgebaly A, Elmarazy A, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin a therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2016;17:63.
32. Zeme S. The surgical treatment of trigeminal neuralgia. *J Pain Relief* 54:006. doi:10.4172/2167-0846.S4-006.
33. Tatli M, Satici O, Kanpolat Y, Sindou M. Various surgical modalities for trigeminal neuralgia: literature study of respective long-term outcomes. *Acta Neurochir* 2008;150:243–55.
34. Jannetta PJ, Sekula RF. Operations for vascular compressive syndromes. *Otologic Surgery* 3rd ed, 2010. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4665-3.00044-5>
35. Xia L, Zhong J, Zhu J, et al. Effectiveness and safety of microvascular decompression surgery for treatment of trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Craniofac Surg* 2014;25:1413–17.
36. Li ST, Pan Q, Liu N, Shen F, Liu Z, Guan Y. Trigeminal neuralgia: what are the important factors for good operative outcomes with microvascular decompression. *Surg Neurol* 2004;62:400–4.
37. Phan K, Rao PJ, Dexter M. Microvascular decompression for elderly patients with trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci* 2016;29:7–14.
38. Asplund P, Blomstedt P, Bergenheim AT. Percutaneous balloon compression vs percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for the primary treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2016;78:421–8.
39. Emril DR, Ho K-Y. Treatment of trigeminal neuralgia: role of radiofrequency ablation. *J Pain Res* 2010;3:249–54.
40. Tronnier VM, Rasche D, Hamer J, Kienle AL, Kunze S. Treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: comparison of long-term outcome after radiofrequency rhizotomy and microvascular decompression. *Neurosurgery* 2001;48:1261–7.
41. SRS for Trigeminal Neuralgia. © September 2011 the Radiosurgery Society™. <https://thers.org/docs/c394dc51-33b2-4a37-87d1-46878815affb.pdf>.
42. Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Stereotactic radiosurgery for primary trigeminal neuralgia: state of the evidence and recommendations for future reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1019–24.
43. Petit JH, Herman JM, Nagda S, DiBiase SJ, Chin LS. Radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia: evaluating quality of life and treatment outcomes. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;56:1147–53.
44. Park KJ, Kondziolka D, Berkowitz O, et al. Repeat gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2012;70:295–305; discussion 305.
45. Rasskazoff SY, Slavin KV. Neuromodulation for cephalgias. *Surg Neurol Int* 2013;4. DOI:10.4103/2152-7806.110662.
46. Shaparin N, Gritsenko K, Garcia-Roves DF, Shah U, Schultz T, DeLeon-Casasola O. Peripheral neuromodulation for the treatment of refractory trigeminal neuralgia. *Pain Res Manag* 2015;20:63–6.
47. Klein J, Sandi-Gahun S, Schackert G, Juratli TA. Peripheral nerve field stimulation for trigeminal neuralgia, trigeminal neuropathic pain, and persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia* 2016;36:445–53.