



EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES

AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management  
European Journal of Neurology 2008; 15: 1013–28.

---

## AAN-EFNS nuorodos apie trišakio nervo neuralgijos gydymą

---

G. Cruccu  
G. Gronseth  
J. Alksne  
C. Argoff  
M. Brainin  
K. Burchiel  
T. Nurmikko  
J. M. Zakrzewska

**Santrauka.** Kai kurie klausimai, susiję su trišakio nervo neuralgijos (TN) diagnostika, medikamentiniu ir chirurginiu gydymu, išlieka neatsakyti. Amerikos neurologijos akademija (AAN) ir Europos neurologų draugijų federacija (EFNS) sudarė darbo grupę, kurios tikslas buvo parengti bendras šios būklės gydymo rekomendacijas. Po sisteminės literatūros apžvalgos darbo grupė pateikė rimtais įrodymais pagrįstas rekomendacijas. Pacientams, sergantiems TN, MRT gali padėti aptikti struktūrinius pakitimus. Trišakio nervo zonos jutimo sutrikimai, abipusis pažeidimas ir pakitęs trišakio nervo refleksas gali būti vertingi požymiai įtariant simptominę TN. Jaunesnis amžius ligos pradžioje, pirmosios nervo šakos pažeidimas, neefektyvus medikamentinis gydymas ir pakitęs trišakio nervo sukeltieji potencialai nėra vertingi požymiai diferencijuojant simptominę ir klasikinę TN. Karbamazepinas (daugiau įrodymų) arba okskarbazepinas (geresnis toleravimas) turėtų būti skiriami kaip pirmo pasirinkimo gydymas skausmo kontrolei. Pacientams, sergantiems rezistentiška gydyti TN, gali būti siūlomas ankstyvas operacinis gydymas. Gali būti taikoma trišakio mazgo perkutaninė chirurginė intervencija, gydymas gama peiliu ir mikrovaskulinė dekompresija. Mikrovaskulinė dekompresija gali būti pranašesnė už kitus chirurginius gydymo metodus dėl ilgalaikio skausmą mažinančio poveikio. Chirurginio gydymo pranašumas prieš medikamentinį pacientams, sergantiems TN ir išsėtine skleroze, išlieka neaiškus.

**Raktažodžiai:** trišakio nervo neuralgija, diagnozė, neurovaskulinis kontaktas, MRT, trišakio nervo refleksas, gydymas, vaistai nuo epilepsijos, trišakio mazgo operacija, mikrovaskulinė dekompresija, gama peilis.

Neurologijos seminarai 2009; 13(40): 107–113

---

### ĮVADAS

Amerikos neurologijos akademija (AAN) ir Europos neurologų draugijų federacija (EFNS) nusprendė pateikti mokslškai pagrįstas, kliniškai reikšmingas rekomendacijas, padėsiančias specialistams, ir ne tik jiems, gydyti trišakio nervo neuralgiją (TN). Rekomendacijose pateikiama

informacija apie diagnozę, medikamentinę ir chirurginę gydymą.

Tarptautinė skausmo tyrimo asociacija (IASP) apibrėžia TN kaip staigų, dažniausiai vienpusį, sunkų trumpą, duriantį, pasikartojantį skausmo epizodą, pasireiškiantį vienos ar kelių trišakio nervo šakų zonoje [54]. Sergamumas TN siekia 4–5/100 000 [34]. TN yra dažniausia neuralgija. Paskutinėje Tarptautinės galvos skausmų draugijos klasifikacijoje [29] išskiriama klasikinė TN (KTN) ir simptominė TN (STN). KTN – tai visi atvejai, kai nenustatoma ligos priežastis, t. y. idiopatinė TN. KTN taip pat priskiriama ir galimai kraujagyslinė V galvinio nervo kom-

---

*Iš anglų kalbos vertė Ieva Sereikė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)*

presija. STN diagnozė nustatoma tuomet, kai ligos priežastys yra antrinės – dėl auglio, išsėtinės sklerozės, kaukolės pamato struktūrinių pakitimų ir panašių priežasčių. Reikia pastebėti, kad TN skirstymas į tipinę ir atipinę formas remiasi simptomų įvairove, o ne etiologija, ir šioje apžvalgoje nebus minimas.

Gydytojui, gydančiam pacientą, sergantį TN, pirmiausia iškyla problema tiksliai atskirti simptominę ir klasikinę TN formas. Diagnozuojant gali iškilti šių klausimų:

1. Kaip dažnai įprastiniuose vizualiniuose tyrimuose (KT, MRT) nustatoma TN priežastis (išskyrus kraujagyslinį kontaktą)?

2. Kuris – klinikinis ar laboratorinis – tyrimas gali padėti atskirti pacientus su STN?

3. Ar pacientams, kuriems nustatoma klasikinė TN, didelės skiriamosios gebos MRT tiksliai nurodo, ar yra neurovaskulinė kompresija?

Pirmo pasirinkimo trišakio nervo neuralgijos gydymo metodas yra medikamentinis, dažnai lengvai prieinamas ir veiksmingas. Pradėjus skirti fenitoiną 1940 m. ir karbamazepiną 1960 m. reikšmingai pasikeitė TN gydymas, nes iki tol buvo taikomas išimtinai operacinis gydymas. Sprendžiant apie medikamentinį gydymą, reikia atsakyti į šiuos klausimus:

4. Kurie vaistai veiksmingi gydant klasikinę TN?

5. Kurie vaistai veiksmingi gydant simptominę TN?

6. Ar yra įrodymų apie intraveninių vaistų skyrimą esant TN paūmėjimams?

Kai gydymas vaistais tampa nesėkmingas – arba dėl nepakankamos skausmo kontrolės, arba dėl netoleruojamų nepageidaujamų reiškinių, galima svarstyti chirurginio gydymo galimybę. Tuomet gali iškilti klausimų apie operacijos laiką ar pobūdį. Operacinio gydymo metodai skiriasi. Jie gali būti skirstomi pagal pagrindinį tikslą: periferiniai metodai – trišakio nervo operacijos distaliau trišakio mazgo; perkutaninė metodika – trišakio mazgo operacijos; gama peilio radiooperacijos – trišakio nervo šaknelės operacijos; ir užpakalinės duobės kraujagyslių dekompresijos metodika.

7. Kada siūlyti operacinį gydymą?

8. Kuri chirurginė technika lemia ilgiausią beskausmį periodą, sukelia mažiausiai komplikacijų ir užtikrina gerą gyvenimo kokybę?

9. Kokia chirurginė technika turėtų būti taikoma asmenims, sergantiems išsėtine skleroze?

## PAIEŠKOS METODAI

AAN ir EFNS nurodė TN ekspertus ir neurologus, turinčius metodologinės patirties. Interesų konfliktai buvo deklaruoti. Dalyviams nebuvo kompensuojama.

Mes atlikome MEDLINE, EMBASE ir Cochrane bibliotekos duomenų bazių paiešką. Paieška apėmė laikotarpį nuo duomenų bazės įdiegimo iki 2006 m. Visose paieškose naudoti šie TN sinonimai: trigeminalinė neuralgija, *tic douloureux*, veido skausmas arba trigeminalinė neuropati-

ja. Paieškoje buvo ieškoma teksto žodžių arba MESH (angl. *MEDical Subject Headings*) pavadinimų. Pirminė paieška buvo papildyta antrine paieška – surastų straipsnių bibliografijos sąrašu arba ekspertų patirtimi. Vertinti tik visos sudėties originalūs straipsniai. Darbo grupės nariai peržiūrėjo straipsnių pavadinimus ir santraukas. Po to bent du komisijos nariai peržiūrėjo straipsnius dėl atitikimo įtraukimo kriterijams. Kitas komisijos narys sprendė nesutarimus.

Įrodymų klasifikavimo metodai, kuriais naudojasi AAN ir EFNS, yra labai panašūs. Rekomendacijų skirstymo metodai, nors ir panašūs, šiek tiek skiriasi. Klasifikacijos metodų palyginimas yra 1 priede (papildoma medžiaga). Atrinktų tyrimų klasifikacijai pritarė tiek Europos, tiek Amerikos tyrėjai. Bet nebuvo įmanoma nustatyti vienodo rekomendacijų lygio. Šiame straipsnyje, skirtame Europos neurologijos žurnalui, pateikiama EFNS rekomendacijų lygio sistema [10].

## REZULTATAI

### 1. Diagnozė

#### 1 klausimas

Kaip dažnai pacientams su trišakio nervo neuralgija, nesant kitų neurologinių simptomų ar požymių, vizualiniai tyrimai (KT, MRT) nurodo ligos priežastį (išskyrus kraujagyslinį kontaktą)?

*Įrodymai.* Penkiuose straipsniuose (vienas iš jų IV klasės) pateikiami pacientų, kuriems diagnozuota TN, galvos vizualinių tyrimų rezultatai. Keturiuose studijose dalyvavo pacientai, atrinkti universiteto ar tretinio lygio centruose, besidominčiuose TN. Šiuose centruose buvo gydomi pacientai su išreikštomis ligos komplikacijomis ar sunkesne ligos eiga, todėl tokie tyrimai buvo vertinami, kaip galimai turintys klaidų, ir jiems priskirtas III lygis [16, 27, 50, 69]. Galvos smegenų vaizdinių tyrimų nauda siekė nuo 10 iki 18%. Kartu su III klasės tyrimais bendras rezultatas parodė, kad vizualinių tyrimų vertė siekia 15% (95% PI, nuo 11 iki 20).

*Išvados.* Pacientams su trišakio nervo neuralgija, nesant kitų neurologinių simptomų, vizualiniais galvos smegenų tyrimais ligos priežastis gali būti nustatoma iki 15% atvejų (keturi III klasės tyrimai).

#### 2 klausimas

Kuris – klinikinis ar laboratorinis – tyrimas, atliktas pacientams, sergantiems TN, gali padėti nustatyti simptominę TN priežastį?

*Įrodymai.* Mes radome 7 straipsnius (vienas iš jų IV klasės), kuriuose vertinamas klinikinių požymių tikslumas diferencijuojant STN nuo KTN. Galimų klinikinių požymių tyrimuose buvo vertinama: jutimo sutrikimas, amžius ligos pradžioje, pažeista pirmoji trišakio nervo šaka, abipusis trišakio nervo pažeidimas ir neefektyvus gydymas.

Vienas tyrimas buvo vertintas kaip III klasės dėl to, kad tyrimo modelis buvo atvejis-kontrolė su siauru pacientų spektru (De Simone ir kt., 2005 m.) [19]. Keturi tyrimai vertinti kaip turintys nedidelę klaidų tikimybę, juose dalyvavo platus pacientų spektras, bet šiuose tyrimuose duomenys rinkti retrospektyviai ir dėl to jie vertinti kaip II klasės [27, 59, 62, 69]. Mes aptikome vieną prospektyvinį I klasės tyrimą [16]. Šiuose tyrimuose pirmos trišakio nervo šakos pažeidimas ir neefektyvus gydymas nebuvo susiję su didesne STN rizika. Jaunesnis amžius buvo reikšmingai susijęs su didesne STN rizika. Visgi šiuose tyrimuose stebėtas panašus pacientų su KTN ir STN amžius. Taigi, nors jaunesnis amžius didina riziką diagnozuoti STN, diagnostinė amžiaus vertė kaip STN nuspėjancio veiksnio nėra kliniškai vertinga. Jutimo sutrikimai trišakio nervo zonoje ir abipusis nervo pažeidimas buvo reikšmingai dažniau nustatomi pacientams su STN. Daugeliui pacientų su nesutrikusiu jutimu ir vienpusiu trišakio nervo pažeidimu taip pat buvo galima nustatyti TN priežastį.

Devyniuose tyrimuose vertintas elektrofiziologinio tyrimo tikslumas diferencijuojant STN nuo KTN. Penkiuose tyrimuose vertintas trišakio nervo reflekso testo tikslumas; vienas tyrimas buvo prospektyvinis, jis buvo priskirtas I klasei [16]; likę tyrimai, kuriuose buvo naudojamas arba atvejo-kontrolės modelis su siauru pacientų spektru, arba duomenys, rinkti retrospektyviai, buvo priskirti II ar III klasei [17, 37, 38, 63]. Diagnostinis trišakio nervo reflekso tikslumas, atrenkant pacientus su STN, daugelyje tyrimų buvo sąlyginai didelis (jautrumas – nuo 59 iki 100%, specifiskumas – nuo 93 iki 100%). Bendras jautrumas – 94% (95% PI, nuo 91 iki 97); bendras specifiskumas – 87% (95% PI, nuo 77 iki 93). Keturiuose tyrimuose vertintas sukeltųjų potencialų tikslumas, du tyrimai buvo II klasės ir du III klasės [17, 18, 41, 58]. Diagnostinis sukeltųjų potencialų tikslumas, esant STN, buvo vidutinis (jautrumas – nuo 60 iki 100%, specifiskumas – nuo 49 iki 76%). Bendras jautrumas – 84% (95% PI, nuo 73 iki 92); bendras specifiskumas – 64% (95% PI, nuo 56 iki 71).

*Išvados.* Pacientams su TN pirmos trišakio nervo šakos pažeidimas ir neefektyvus gydymas tikriausiai nėra susiję su didesne STN rizika (vienas I klasės, vienas II klasės tyrimai). Jaunesnis amžius (vienas I klasės, trys II klasės tyrimai) ir pakitę trišakio nervo sukeltieji potencialai (du II klasės ir du III klasės tyrimai) tikriausiai yra susiję su didesne STN rizika. Visgi išlieka daug abejonių dėl šių veiksmų klinikinės naudos. Jutimų sutrikimas ar abipusis trišakio nervo pažeidimas galimai didina STN riziką. Bet šių požymių nebuvimas neatmeta STN (vienas I klasės, du II klasės tyrimai). Dėl didelio specifiskumo (94%) ir jautrumo (87%) pakitę trišakio nervo refleksai yra galimai naudingi diferencijuojant STN nuo KTN (vienas I klasės ir du II klasės tyrimai).

### 3 klausimas

Ar pacientams, kuriems nustatoma klasikinė TN, didelės skiriamosios gebos MRT tiksliai nurodo, ar yra neurovaskulinė kompresija?

*Įrodymai.* 16 tyrimų vertinti TN pacientai, kuriems atlikta didelės skiriamosios gebos MRT, dažniausiai iki mikrovaskulinės dekompresijos. Devyni tyrimai buvo priskirti IV klasei, nes jie buvo paremti nemaskuotais operuojančio chirurgo radiniais nustatant kraujagyslinio kontakto buvimą; šiuose tyrimuose chirurgas visuomet nustatė kraujagyslės kontaktą su trišakiu nervu. Vieno tyrimo modelis buvo atvejis-kontrolė su siauru pacientų spektru, kitas tyrimas buvo retrospektyvinis (III klasė) [23, 50]. Penki tyrimai buvo maskuotos kohortos tyrimai su prospektyviniu duomenų rinkimu (I klasė) [1, 6, 40, 52, 79]. Dažniausias lyginamasis standartas šiuose I klasės tyrimuose buvo maskuotas MRT simptominės ir besimptomės pusės palyginimas.

Bendri duomenys parodė didelį reikšmingą ryšį tarp MRT nustatyto kraujagyslinio kontakto ir TN buvimo ( $p < 0,0001$ ). Bet jautrumas ir specifiskumas I-III klasių tyrimuose labai skyrėsi (jautrumas nuo – 52 iki 100%; specifiskumas – nuo 29 iki 93%). I klasės tyrimuose ryšys nebuvo reikšmingas. Rezultatų įvairumas gali priklausyti nuo taikomos skirtingos MRT metodikos. Šiuo metu neįmanoma nustatyti, kuri MRT metodika labiausiai patikima.

*Išvados.* Dėl nevienodų rezultatų nėra pakankamai duomenų, patvirtinančių ar paneigiančių MRT naudą identifikuojant kraujagyslinį kontaktą sergant KTN. Taip pat negalima nurodyti patikimiausio diagnostinio metodo. Įvertinę bendrų rezultatų reikšmingumą, mes siūlome pacientams, kuriems gali būti atlikta mikrovaskulinė dekompresija, atlikti didelės skiriamosios gebos MRT.

### Rekomendacijos dėl diagnozės

Pacientams su TN, nesant kitų neurologinių požymių, vizualiniai tyrimai gali padėti nustatyti STN (C lygis). Jaunesnis amžius ligos pradžioje, pirmos trišakio nervo šakos pažeidimas, neefektyvus gydymas ir pakitę trišakio nervo sukeltieji potencialai neturėtų būti vertinami kaip naudingi diagnozuojant STN (B lygis). Trišakio nervo zonos jutimo sutrikimas ir abipusis nervo pažeidimas turėtų būti naudingi diferencijuojant STN nuo KTN (B lygis). Trišakio nervo reflekso vertinimas kvalifikuotoje elektrofiziologijos laboratorijoje turėtų būti vertingas diferencijuojant STN nuo KTN (B lygis). Nėra pakankamai įrodymų dėl MRT vertės atrenkant KTN sergančius pacientus, kuriems mikrovaskulinė dekompresija galėtų būti efektyvi.

## 2. Medikamentinis gydymas

### 4 klausimas

Kurie vaistai yra veiksmingi gydant klasikinę TN?

*Įrodymai.* Mūsų paieškos metu buvo rasta 15 randomizuotų kontroliuojamų tyrimų, kuriuose vertintas įvairių vaistų efektyvumas gydant TN. Trijuose šių tyrimų pacientų skaičius buvo per mažas (nuo 3 iki 6). Iš likusių dvylikos, aštuoni buvo kontroliuojami placebo, keturiuose kaip palyginamasis preparatas buvo skiriamas karbamazepinas. Fenitoinas buvo pirmasis teigiamai veikiantis vaistas, skirtas KTN gydyti, bet nėra publikuota jokių rando-

mizuotų klinikinių tyrimų (keturi III klasės atviri tyrimai, Sindrup ir Jensen [71]). Keturiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose (I ar II klasės), kuriuose iš viso dalyvavo 147 pacientai, įrodytas karbamazepino (CBZ) efektyvumas [14, 36, 58, 68]. Atsakas į gydymą šiuose tyrimuose buvo stiprus, pacientų skaičius, kuriuos reikia gydyti, kad būtų pasiektas reikšmingas skausmo sumažėjimas (angl. *number needed to treat*, NNT), siekė 1,7–1,8 [71, 77, 78]. CBZ sumažino tiek skausmo priepuolių dažnį, tiek jų intensyvumą. Jis buvo efektyvus esant spontaniniams ar išprovokuotiems skausmo priepuoliams [14]. CBZ efektyvumą blogina prastas vaisto toleravimas – pacientų skaičius, kurie patiria nepageidaujamą poveikį (angl. *number needed to harm*, NNH), siekia 3,4 – jei nepageidaujami reiškiniai lengvi, ir 24 – jei nepageidaujami reiškiniai sunkūs [53, 77, 78]. Senesnių vaistų nuo epilepsijos, tokių kaip CBZ, vartojimą dažnai komplikuoja farmakokinetiniai veiksniai ir dažni nepageidaujami reiškiniai [77, 78]. Ši pusiausvyros tarp efektyvumo ir nepageidaujamų reiškinų problema yra ypač aktuali vyresniems asmenims, sergantiems TN.

Okskarbazepinas (OXC) dažnai skiriamas kaip pirmas gydymas esant TN [32]. Jo pranašumas prieš CBZ susijęs su įrodytu efektyvumu gydant epilepsiją ir geresniu vaisto toleravimu bei mažesne vaistų sąveikos rizika (I klasė) [41]. Trijuose randomizuotuose dvigubai koduoto dizaino kontroliuojamuose tyrimuose (RKT) iš viso dalyvavo 130 pacientų. Juose palyginti okskarbazepinas (OXC) 600–1800 mg/dienai bei CBZ KTN sergantiems pacientams (II klasė ir metaanalizė) [7, 8, 45]. Skausmo priepuolių retėjimas ir bendras skausmo vertinimo pagerėjimas buvo pakankamai geras tiek skiriant CBZ, tiek OXC (88% pacientų skausmo priepuolių sumažėjo > 50%). Šiuose tyrimuose palyginamasis preparatas buvo CBZ, o ne placebo, dėl to negalima suskaičiuoti okskarbazepino NNT.

Kiti vaistai buvo tiriami pavieniuose tyrimuose: baklofenas buvo geresnis nei placebo retinant skausmo priepuolius (II klasė) [26]; lamotriginas (400 mg/dienai) buvo veiksmingas kaip papildomas vaistas pagal bendrą efektyvumo rodiklį (II klasė) [81]; pimozidas buvo efektyvesnis nei CBZ (II klasė) [44]; tokainidas buvo toks pats efektyvus kaip CBZ (III klasė) [46]. Tizanidinas nedidelei pacientų grupei (daugumai iš jų jau buvo atlikta trišakio mazgo operacija arba jiems buvo taikytas medikamentinis gydymas) buvo efektyvesnis nei placebo, bet poveikis pasireiškė po 1–3 mėnesių (III klasė) [25]. Nedidelis atviras (IV klasės) tyrimas rodo, kad kiti vaistai nuo epilepsijos (klonazepamas, gabapentinas, valproinė rūgštis) yra naudingi, bet pacientų dalis, kuriai pagerėjo, buvo mažesnė nei skiriant CBZ.

Vietinė akių anestezija buvo neveiksminga viename I klasės placebo kontroliuojamame RKT [39].

*Išvados.* Nustatyta, kad karbamazepinas yra veiksmingas gydant skausmą pacientams, sergantiems TN (daug I ir II klasės tyrimų). Okskarbazepinas (viena metaanalizė ir vienas II klasės tyrimas) yra tikriausiai efektyvus. Baklofenas, lamotriginas ir pimozidas yra galimai efektyvūs gy-

dant skausmą pacientams su TN (vienintelis II klasės tyrimas). Vietinė akių anestezija yra tikriausiai neveiksminga gydant skausmą pacientams su TN (vienintelis I klasės tyrimas). Nėra pakankamai duomenų, įrodančių ar paneigiančių klonazepamo, gabapentino, fenitoino, tizanidino, vietinio kapsaicino ir valproinės rūgšties efektyvumą gydant skausmą pacientams su TN.

Įvertinus pakankamai siaurą tyrimų vaistų veikimo mechanizmą, gydymas keliais preparatais gali būti naudingas. Nėra publikuota tyrimų, tiesiogiai lyginančių politerapiją ir monoterapiją [61].

## 5 klausimas

Kurie vaistai yra veiksmingi gydant simptominę TN?

*Įrodymai.* Nėra placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose būtų dalyvavę pacientai, sergantys STN. Visuose tyrimuose vertinama TN, susijusi su išsėtine skleroze. Yra tik nedideli atviri tyrimai (IV klasė). Lamotriginas buvo veiksmingesnis nei CBZ 18 pacientų [43]. Trijuose tyrimuose, kuriuose iš viso dalyvavo 19 pacientų, stebėtas gabapentino poveikis, skiriant atskirai ar kartu su CBZ [35, 72, 73]. Viename tyrime 6 pacientams stebėtas topiramato efektas [86]. Galiausiai dviejuose IV klasės tyrimuose stebėtas misoprostolio (prostaglandino E1 analogo) poveikis iš viso 25 pacientams [21, 66].

*Išvada.* Nėra pakankamai duomenų, įrodančių ar paneigiančių gabapentino, lamotrigino, misoprostolio ir topiramato efektyvumą gydant skausmą pacientams su simptomine TN (IV klasės tyrimai).

## 6 klausimas

Ar yra įrodymų apie intraveninių vaistų skyrimą esant TN paūmėjimams?

*Įrodymai.* Mes neradome publikuotų RKT dėl opioidų, triciklių antidepresantų, benzodiazepinų, vaistų nuo epilepsijos ar neopioidinių analgetikų skyrimo į veną. Vadovėliuose rašoma apie intraveninių vaistų nuo epilepsijos skyrimą gydant TN priepuolius. Cheshire [15] aprašo tris pacientus, kuriems buvo efektyvus gydymas fosfenitoinu į veną (IV klasė).

*Išvados.* Nėra pakankamai duomenų, įrodančių ar paneigiančių intraveninio fosfenitoino ar kitų intraveninių vaistų skyrimo esant ūminiam skausmui sergant TN (IV klasė).

## Medikamentinio gydymo rekomendacijos

Karbamazepinas yra efektyvus (A lygis), okskarbazepinas yra tikriausiai efektyvus (B lygis) klasikinės TN sukeltam skausmui gydyti. Baklofenas, lamotriginas ir pimozidas gali būti skiriami gydyti skausmą pacientams, sergantiems KTN (C lygis). Vietinė akies anestezija yra tikriausiai neveiksminga gydant skausmą pacientams, sergantiems KTN (B lygis). Nėra pakankamai duomenų, įrodančių ar paneigiančių kitų vaistų efektyvumą KTN gydyti, jokių vaistų STN gydyti, bet kokių intraveninių vaistų ūminio TN sukeltam skausmui gydyti.

*Įrodymai klinikinėje praktikoje.* Kartu su EFNS rekomendacijomis [3] du vaistai gali būti skiriami kaip pirmo

pasirinkimo esant KTN: CBZ (200–1200 mg/dienai) ir OXC (600–1800 mg/dienai). Nors įrodymai dėl CBZ yra stipresni nei dėl OXC, pastarasis preparatas gali būti saugesnis. Jei bet kuris natrio kanalų blokatorius yra neveiksmingas, tikslinga nukreipti pacientą chirurgo konsultacijai. Jei chirurginė intervencija nėra taikoma, pvz., dėl paciento neapsisprendimo, nėra pakankamai duomenų dėl tolimesnių rekomendacijų. Turimi duomenys patvirtina papildomo gydymo lamotriginu ar pakeitimo į baklofeną vertę (pimozidas nevertinamas). Kitų vaistų, dažnai skiriamų gydyti neuropatinį skausmą, pvz., gabapentino, pregabalino, serotoninino-noradrenalinino, atgalinio sugrąžinimo inhibitorių arba triciklių antidepresantų poveikis nėra žinomas. Spontaniškas pasveikimas, sergant tipine TN, yra retas, ligos eiga ciklinė su dalinės ar visiškos remisijos periodais, todėl tikslinga skatinti pacientus prisitaikyti vaistų dozes pagal priepuolių dažnį.

### 3. Chirurginis gydymas

Mūsų literatūros apie chirurgines intervencijas paieškos metu aptikti trys I klasės perspektyviniai RKT, vienas II klasės perspektyvinis kohortos tyrimas ir keli III klasės tyrimai, kuriuose išeitis buvo vertinama nepriklausomai. Dauguma įrodymų buvo IV klasės.

#### 7 klausimas

Kada turėtų būti siūlomas chirurginis gydymas?

*Įrodymai.* Nėra tyrimų, kuriuose būtų specialiai nagrinėjamas šis klausimas. Kai kurios rekomendacijos minimos dviejuose tyrimuose (III klasės), kuriuose pacientų po operacijos buvo klausiama, ar jie būtų rinkęsi operacinį gydymą [82, 83]. Zakrzewska ir Patsalos [83] 15 metų stebėjo 15 pacientų grupę. Šie pacientai iš pradžių buvo gydomi konservatyviai, vėliau, kai vaistai tapo neveiksmingi, jiems buvo pasiūlytas operacinis gydymas. 12 pacientų buvo atliktos įvairios chirurginės procedūros, 8 iš jų teigė, kad operacija turėjo būti atlikta anksčiau. Dideliame tyrime, kuriame dalyvavo pacientai po užpakalinės kaukolės duobės operacijos, per 70% iš 245 pacientų, gydytų mikrovaskuline dekompresija, būtų pageidavę ankstesnio gydymo [82].

*Išvada.* Pacientai su TN, jei medikamentinis gydymas nėra veiksmingas, galimai pageidauja operacinio gydymo anksčiau (du III klasės tyrimai).

#### 8 klausimas

Kuri chirurginė technika lemia ilgiausią beskausmį periodą, sukelia mažiausiai komplikacijų ir užtikrina gerą gyvenimo kokybę?

*Įrodymai.* Skirtingų chirurginių metodų palyginimo duomenys nėra pakankami [2, 13, 30].

*Periferinės metodikos.* Tai trišakio nervo dalies blokas ar destrukcija distaliau trišakio mazgo. Du nedideli RKT (I klasė), kuriuose lygintas streptomocino ir lidokaino poveikis su vieno lidokaino poveikiu, neparodė teigiamo poveikio skausmui [9, 74]. Kiti periferiniai pažeidimo metodai (įskaitant krioterapiją, neurektomiją, alkoholio in-

jekciją, fenolio injekciją, periferinę akupunktūrą, radiodažnuminę termoabliaciją) pateikti kaip kelių atvejų aprašymai be nepriklausomo išeičių vertinimo (IV klasė). Šie tyrimai parodė, kad 50% pacientų skausmas pasikartoja po vienerių metų. Sergamumas, susijęs su periferinėmis procedūromis, buvo nedidelis. Nėra duomenų apie įtaką gyvenimo kokybei.

*Perkutaninės trišakio mazgo procedūros.* Šios procedūros [48] (taip pat vadinamos perkutanine rizotomija) metu kaniule perduriama ovalioji anga ir įvairiais metodais suardomas trišakis mazgas ar trišakio nervo šaknelė: termiškai (radiodažnuminė termokoaguliacija) [75], chemiškai (glicerolio injekcija) [28] ar mechaniškai (suspaudžiama balionu, įvestu į trišakio mazgo ertmę) [56]. Nors tūkstantams pacientų buvo atliktos ar atliekamos šios perkutaninės intervencijos, mes aptikome tik kelis nekontroliuojamus atvejų aprašymus. Tik dviejuose pranešimuose apie radiodažnuminę termokoaguliaciją, viename apie glicerolio injekciją ir viename apie balioninę kompresiją buvo atliktas nepriklausomas išeičių vertinimas (III klasė) [20, 55, 60, 84]. 90% pacientų po procedūros skausmas sumažėja. Procedūra gali nepavykti dėl techninių sunkumų. Po vienerių metų 68–85% pacientų nejaučia skausmo, bet po trejų metų šis skaičius sumažėja iki 54–64%. Po penkerių metų apie 50% pacientų vis dar nejaučia skausmo. Jutimo sutrikimas po perkutaninių intervencijų pasireiškia maždaug pusei pacientų (2 pav). Mažiau nei 6% pasireiškia varginančios dizestezijos. Skausmingos anestezijos (*anaesthesia dolorosa*) dažnis siekia maždaug 4%. Po operacijos 12% pacientų skundžiasi deginančiu, sunkiu, geliančiu, varginančiu pojūčiu. Ragenos jautrumo sutrikimas, didinantis keratito riziką, pasireiškia 4% pacientų. Kitų galvinių nervų pažeidimai yra reti, dažniausia perioperacinė komplikacija yra meningitas, dažniausiai aseptinis (0,2%). Iki 50% pacientų po balioninės kompresijos patiria laikiną ir retai ilgalaikį kramtymo sutrikimą [20]. Mirstamumas yra labai mažas [80].

*Gydymas gama peiliu.* Tai yra vienintelis neinvazinis metodas, kurio metu koncentruotas radiacijos spindulys nukreipiamas į trišakio nervo šaknelę užpakalinėje kaukolės duobėje. Yra vienas I klasės RKT, kuriame lyginami du skirtingi režimai [24]. Šis tyrimas neparodė didelių skirtumų tarp taikomų gydymo gama peiliu metodų. Papildomai radome tris atvejų aprašymus (III klasė), kuriuose išeitis buvo vertinamos nepriklausomai, pateikti ilgalaikio stebėjimo rezultatai [49, 64, 67]. Po vienerių metų po gydymo gama peiliu visiškai skausmo nejuto ir vaistų nevertėjo iki 69% pacientų. Šis skaičius mažėjo iki 52% po trejų metų. Skausmas sumažėja vidutiniškai po mėnesio [47]. III klasės tyrimuose sensorinės komplikacijos vidutiniškai pasireiškė tik 6% pacientų. Dideliame IV klasės tyrime veido tirpimą nurodė 9–37% pacientų (nors šis tirpimas, laikui bėgant, mažėja), varginantį jutimo sutrikimą ir (ar) paresizijas nurodė 6–13% pacientų (tuo tarpu skausminga anestezija praktiškai nebevargino) [30, 47, 70, 76]. Nėra pranešimų apie komplikacijas, nesusijusias su trišakiu nervu. Pagerėja gyvenimo kokybė. 88% pacientų patenkinti išeitimi [67].

**Mikrovaskulinė dekompresija.** Tai yra didelė neurochirurginė procedūra, kurios metu atliekama kraniotomija siekiant pasiekti trišakį nervą užpakalinėje kaukolės dubeje. Surandamos kraujagyslės, spaudžiančios nervą, ir jos atitraukiamos. Procedūros metu siekiama išsaugoti trišakio nervo funkciją. Atrinkti penki pranešimai, kuriuose išeitys buvo vertinamos nepriklausomai (III klasė) [4, 11, 65, 82, 85]. 90% pacientų skausmas sumažėja. Per 80% pacientų neįvyko skausmo po vienerių metų, 75% – po trejų metų ir 73% – po penkerių metų. Mirštamumo, susijusio su operacija, vidurkis yra 0,2%, nors kai kuriuose pranešimuose jis padidėja iki 0,5% [33, 80]. Pooperacinis ligotumas yra mažiausias [33]. Iki 4% pacientų patiria sveikatos sutrikimų, pvz., smegenų skysčio nutekėjimą, infarktą, kraujosruvą. Aseptinis meningitas yra dažniausia komplikacija (11%). Dvejinimasis dėl IV ar VI nervo pažeidimo dažnai yra praeinantis, VII nervo paralyžius retas. Jutimo sutrikimai pasireiškia 7% pacientų [5]. Reikšminga komplikacija yra tos pačios pusės klausos sutrikimas, jį gali siekti 10%. Tai priklauso nuo to, kaip tai vertinama (audiometrija ar subjektyviu tyrimu).

**Skausmo pasikartojimas po operacijos.** Skausmo pasikartojimas po chirurginės intervencijos, ypač po abliacinių procedūrų, po 5 metų dažnai pasireiškia iki 50% pacientų. Rasti keli tyrimai apie skausmo recidyvus, bet jų kokybė nėra patenkinama, nebuvo tyrimų, kuriuose dalyvautų nepriklausomi stebėtojai [80].

**Išvados.** Perkutaninės trišakio mazgo procedūros, gydymas gama peiliu ir mikrovaskulinė dekompresija yra galimai veiksmingos intervencijos gydant TN (daug III klasės tyrimų). Mikrovaskulinė dekompresija galimai lemia ilgiausią beskausmį periodą, lyginant su kitomis chirurginėmis intervencijomis (daug III klasės tyrimų). Periferinių metodikų įrodymai yra arba neigiami (du I klasės tyrimai su streptomycinu / lidokainu), arba nepakankami (IV klasės tyrimai visiems kitiems periferiniams metodams).

## 9 klausimas

Koks chirurginis metodas turėtų būti taikomas išsėtinei skleroze sergantiems pacientams?

**Įrodymai.** Yra aprašyti tik keli atvejai, kuriuose pateikiama informacija apie pacientų, sergančių išsėtine skleroze (IS), gydymo efektą. Šioje populiacijoje stebima bendra mažesnio efektyvumo tendencija. Dauguma autorių rekomenduoja trišakio mazgo procedūras, nebent MRT nustatoma neabejotina trišakio nervo kompresija kraujagysle. Mikrovaskulinės dekompresijos atvejų aprašymai rodo mažesnę poveikį sergantiems IS, lyginant su nesergančiais IS [12, 22].

**Išvados.** Nėra pakankamai duomenų dėl chirurginio TN gydymo, sergant išsėtine skleroze, efektyvumo ar neefektyvumo. Dėl neaiškaus operacinio gydymo efekto mes manome, kad šiems pacientams reikėtų skirti medikamentinį gydymą, ir tik pacientams, kuriems medikamentinis gydymas neveiksmingas, reikėtų svarstyti operacinio gydymo galimybę.

## Rekomendacijos dėl chirurginio gydymo

Pacientams, sergantiems atsparia vaistams TN, galima siūlyti ankstyvą operacinį gydymą (C lygis). Galima taikyti perkutanines trišakio mazgo procedūras, gydymą gama peiliu ir mikrovaskulinę dekompresiją (C lygis). Mikrovaskulinė dekompresija gali būti pranašesnė už kitas operacines metodikas dėl ilgiausio beskausmio periodo (C lygis). Nors įrodymai dėl chirurginio TN gydymo pacientams, sergantiems IS, nėra pakankami, mes siūlome iki chirurginės intervencijos taikyti farmakologinį gydymą (klinikinė geros praktikos nuoroda).

## IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS BŪSIMIEMS TYRIMAMS

Kalbėdami apie diagnozę, mes darome išvadas, kad esant trišakio nervo zonos jutimo sutrikimams, abipusiam nervo pažeidimui ar pakitusiems trišakio nervo refleksams, galima įtarti simptominę TN. Jaunesnis amžius ligos pradžioje, pirmos šakos pažeidimas, neefektyvus gydymas ir pakitę trišakio nervo sukeltieji potencialai nepriklauso šiems simptomams. Siūlome skirti karbamazepino ar okskarbazepino kaip pirmo pasirinkimo vaistus esant klasikinei TN. Baklofenas ar lamotriginas yra antro pasirinkimo vaistai. Nors įrodymai dėl chirurginių intervencijų nėra aukšto lygio, stebimų tūkstančių pacientų rezultatai rodo, kad chirurginis trišakio nervo neuralgijos gydymas yra efektyvus ir pakankamai saugus. Nėra įmanoma pateikti įrodymais pagrįsto tiesioginio dviejų chirurginių procedūrų palyginimo rezultatų. Mes galime apibendrinti, kad perkutaninis trišakio mazgo pažeidimas gali būti saugiai atliktas vyresnio amžiaus asmenims, bet dažnai sukeliamas veido aptirpimas. Atlikus mikrovaskulinę dekompresiją, sukeliamas ilgiausias beskausmis periodas, bet yra didelių neurologinių komplikacijų rizika. Gydymas gama peiliu yra mažiausiai invazyvus, tai saugiausia procedūra, bet skausmas gali sumažėti tik po mėnesio.

Siekiant pagerinti TN gydymą, būtų naudinga atlikti šiuos tyrimus: populiacijos TN tyrimus siekiant nustatyti tikrą STN paplitimą tarp TN pacientų, neturinčių kitų neurologinių simptomų; daugiau prospektyvinių kohortų TN pacientų tyrimų siekiant nustatyti klinikinius ir elektrofiziologinius požymius, nurodančius STN; KTN pacientų, kuriems planuojama atlikti MVD ir jau atlikta didelės skiriamosios gebos MRT su nustatytais vaskulinio kontakto požymiais, tyrimus; naujesnių vaistų RKT, lyginančius šiuos vaistus su karbamazepinu, su pakankamu jautrumo įvertinimu, atkreipiant dėmesį į visus rodiklius, įskaitant toleravimą, saugumą, gyvenimo kokybę; tyrimus, kuriuose vertinamas rezistentiškumas vaistams ir tinkamumas operaciniam gydymui; RKT simptominiams TN pacientams; RKT, kuriuose lyginami skirtingi operaciniai metodai; ilgalaikius kohortų tyrimus, nustatant, kada gydymas tampa neefektyvus.

Galiausiai mes manome, kad šis pirmas mėginimas sukurti AAN-EFNS nuorodas yra labai sėkmingas. Amerikos ir Europos autoriai sutarė dėl visų specifinių trišakio nervo neuralgijos problemų ir paieškos rezultatų. Sunku mai iškilo tik laipsniuojant rekomendacijas, ir dėl to pateikiami du šiek tiek skirtingi dokumentai. Mes manome, kad AAN ir EFNS turėtų pasistengti išspręsti šias problemas.

#### **INTERESŲ KONFLIKTŲ DEKLARACIJA**

Šie autoriai (inicialai) skaitė paskaitas ar patarė šioms farmacinėms kompanijoms:

GC: Lundbeck, Novartis, Pfizer;

GG: Böhringer, GlaxoSmithKline, Pfizer;

TN: Allergan, Astra-Zeneca, GlaxoSmithKline, GWPharma, Napp, Novartis, Pfizer, Renovis, Schwarz-Pharma, Wyeth;

JMZ: UCB Pharma.

Autoriai neturi kitų deklaruojamų interesų konfliktų.

#### **PAPILDOMA MEDŽIAGA**

Ši papildoma informacija yra tik internete:

S1 priedas. AAN ir EFNS įrodymų klasifikacijos ir laipsniavimo rekomendacijų palyginimas.

S2 priedas. Išsamus literatūros sąrašas.

#### **Literatūra ir lentelės**

Žr. European Journal of Neurology 2008; 15: 1013–28.