



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Κλινική Φαρμακολογία και
Θεραπευτική»

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ ΤΡΙΔΥΜΟΥ – ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΑΡΓΥΡΙΟΣ Α. ΚΑΠΑΘΑΝΑΣΗΣ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ 2014

Ορισμός



Η νευραλγία του τριδύμου έχει οριστεί ως μια ετερόπλευρη διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από επεισόδια άλγους που μοιάζουν με ηλεκτρικές εκκενώσεις, με αιφνίδια έναρξη και παύση ενώ περιορίζεται αυστηρά στο χώρο κατανομής του τριδύμου νεύρου.

International Headache Society, 2004

Κατάταξη

Ανάλογα με το αίτιο



- κλασική
- συμπτωματική

Ανάλογα με τα
χαρακτηριστικά
των επεισοδίων



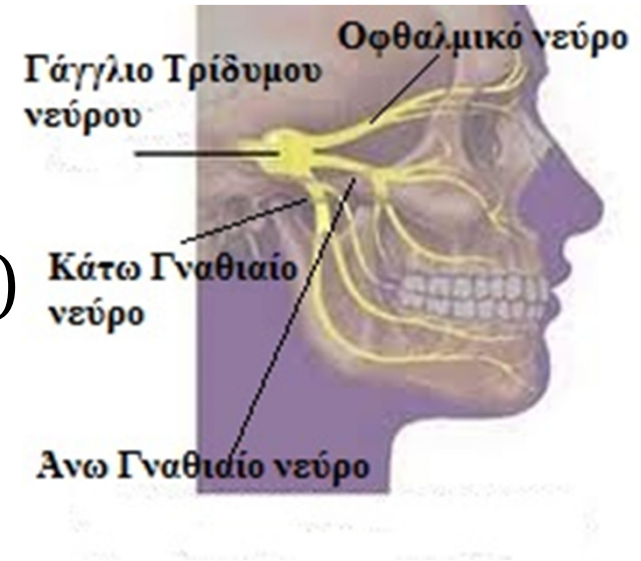
- τύπου I
- τύπου II

Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με την εμφάνιση αυτού του άλγους δεν έχουν διασαφηνιστεί

Ανατομικά στοιχεία του τριδύμου

Το τρίδυμο νεύρο είναι μικτό.
Αποτελείται από:

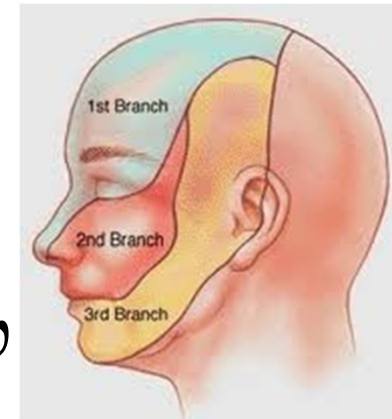
- Δύο ρίζες (αισθητική, κινητική)
- Ένα γάγγλιο (μηνοειδές)
- Τρεις περιφερικούς κλάδους (οφθαλμικό νεύρο, άνω γναθικό και κάτω γναθικό)



Ανατομικά στοιχεία του τριδύμου

Περιοχές που νευρώνονται:

- Δέρμα προσώπου
- Μεγάλο μέρος του θόλου του κρανίου
- Οδόντες
- Βλεννογόνος στοματικής κοιλότητας
- Μήνιγγες
- Όλοι οι μύες που κατάγονται από το πρώτο βραγχιακό τόξο



Επιδημιολογία I

- Προσβάλλει συχνότερα την τρίτη μοίρα
- Ο οφθαλμικός κλάδος συμμετέχει μόνο στο 5%
- Η δεξιά πλευρά επηρεάζεται συχνότερα
- Ο κλινικός ιατρός μπορεί να συναντήσει 2-4 περιστατικά
- Παρουσιάζεται συνήθως σε ασθενείς 60-70 ετών
- Εμφανίζεται σπανιότερα σε ηλικίες κάτω των 40
- Συνοσηρότητα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση 1-2%

Katusic S et al., 1990, Neto et al., 2005

Επιδημιολογία II

- Δεν αναφέρεται φυλετική προτίμηση
- Ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση εμφάνισης
- Γονιδιακοί παράγοντες δεν έχουν ενοχοποιηθεί
- Πιθανή η περίπτωση αυτόματης υποχώρησης

Cruccu et al., 2006

Αιτιολογία...παθογένεια....

- Απομυελίνωση του νεύρου
- Εναπόθεση αμυλοειδούς
- Αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες
- Οστική συμπίεση
- Μικροεμφραγματική νόσος στην περιοχή της γέφυρας και του προμήκη

NT και ποιότητα ζωής

- Το άγχος μπορεί να είναι τόσο έντονο, ώστε ο ασθενής να μην είναι ικανός να μιλήσει ή να σιτιστεί.
- Φόβος σε πιθανό επικείμενο επεισόδιο.
- Η ένταση του άγχους έχει αρνητική επίπτωση στον ύπνο και τη διάθεση.
- Η NT επηρεάζει αρνητικά, σε ποσοστό 34%, την απόδοση στον εργασιακό χώρο.
- Συχνά αναφέρονται καταθλιπτικά επεισόδια.

Διαγνωστική προσέγγιση

- Λήψη ιστορικού
- Είδος άλγους
- Εντόπιση
- Διάρκεια
- Μεσοδιαστήματα ελεύθερα άλγους
- Ύπαρξη εκλυτικών σημείων άλγους

Νευρολογική εξέταση: συνήθως φυσιολογική
Ο ασθενής γνωρίζει τα εκλυτικά σημεία και
αποφεύγει τον ερεθισμό τους

Φυσική εξέταση

- ✓ Απουσία κλινικών ευρημάτων
- ✓ Προσεκτική εκτίμηση:
 - Κεφαλής
 - Τραχήλου
 - Ώτων
 - Στοματικής κοιλότητας
 - Οδόντων
 - Κροταφογναθικής άρθρωσης
- ✓ Νευρολογική εξέταση

Διαφορική διάγνωση

- Αθροιστική κεφαλαγία
- Οδοντικός πόνος
- Μεγαλοκυτταρική αρτηρίτιδα
- Νευραλγία γλωσσοφαρυγγικού
- Ενδοκρανιακές νεοπλασίες
- Ημικρανίες
- Σκλήρυνση κατά πλάκας

Διαφορική διάγνωση

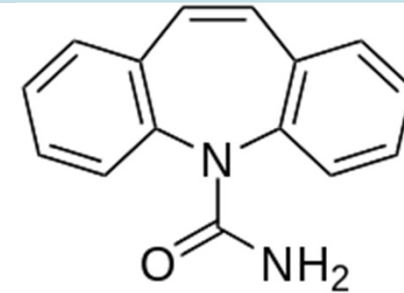
- Μέση ωτίτιδα
- Παροξυσμική ημικρανία
- Μεθερπητική νευραλγία
- Ιγμορίτιδα
- Σύνδρομο κροταφογναθικής άρθρωσης
- Νευροπάθεια τριδύμου

Θεραπευτική προσέγγιση

- Φαρμακευτική
- Χειρουργική

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Καρβαμαζεπίνη $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$



Συγγραφέας: Wiffen et al., 2004

Τύπος μελέτης: συστηματική ανασκόπηση,
συμπεριέλαβε 3 ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες
μελέτες (RCTs) με σύγκριση με εικονικό φάρμακο

Αριθμός δείγματος: 161 ασθενείς

Ανεπιθύμητες ενέργειες: νωθρότητα, ναυτία,
δυσκοιλιότητα και αταξία

Αποτελέσματα:

57% <καλή> και <εξαιρετική> ανταπόκριση

18% βελτιώθηκαν με εικονικό φάρμακο



Καρβαμαζεπίνη

Συγγραφέας: Taylor et al., 1981

Τύπος μελέτης: αναδρομική μελέτη κοόρτης

Αριθμός δείγματος: 143 ασθενείς

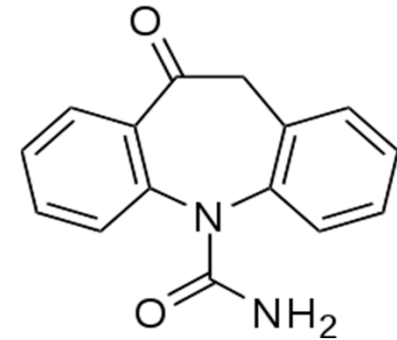
Αποτελέσματα: σε βάθος χρόνου οι 99 τη θεωρούν
αποτελεσματική

Μετά τα 5 έτη σε 31 συνεχίζει να χορηγείται

Σε 63 χορηγήθηκε συμπληρωματική φαρμακευτική
αγωγή ή αντικαταστάθηκε

Η τεκμηρίωση που προσφέρει η μελέτη είναι χαμηλή
λόγω διασποράς των δεδομένων

Οξυκαρβαζεπίνη $C_{15}H_{12}N_2O_2$



Συγγραφέας: Oliviero et al., 2007

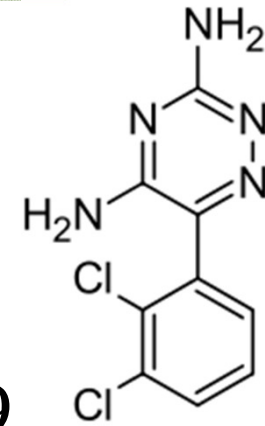
Τύπος μελέτης: προοπτική μελέτη παρατήρησης

Αριθμός δείγματος: 35 ασθενείς

Ανεπιθύμητες ενέργειες: έμετοι, ναυτία και υπνηλία

Αποτελέσματα: υποχώρηση του άλγους 37%

Λαμοτριγίνη $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$



Συγγραφέας: Zakrzewska, Linskey., 2009

Τύπος μελέτης: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη

Αριθμός δείγματος: 14 ασθενείς υπό θεραπεία με καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη

Ανεπιθύμητες ενέργειες: ναυτία, δυσκοιλιότητα και νωθρότητα

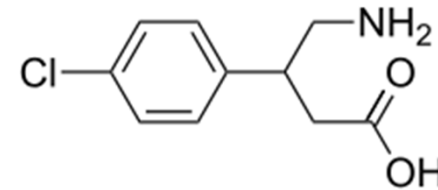
Αποτελέσματα: όταν προστέθηκε λαμοτριγίνη παρατηρήθηκε βελτίωση σε 10 ασθενείς, ενώ με προσθήκη εικονικού φαρμάκου, βελτιώθηκαν οι 8



Η τεκμηρίωση στη χρήση λαμοτριγίνης είναι ανεπαρκής.

Χορηγείται σε περίπτωση ύπαρξης αλλεργικής αντίδρασης στην καρβαμαζεπίνη

Βακλοφαΐνη $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$



Συγγραφέας: He et al., 2006


Τύπος μελέτης: διπλά τυφλή μελέτη διασταύρωσης

Αριθμός δείγματος: 10 ασθενείς

Ανεπιθύμητες ενέργειες: παροδική καταστολή και μείωση μυϊκού τόνου

Αποτελέσματα: 7 επιβεβαίωσαν μείωση επεισοδίων

Η ίδια ομάδα χορήγησε βακλοφαΐνη σε 50 ασθενείς στους οποίους η καρβαμαζεπίνη δεν ήταν αποτελεσματική

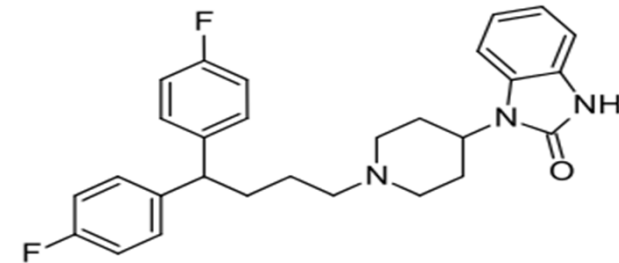


37 ανακουφίστηκαν είτε με βακλοφαΐνη, ως
μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό
με καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη

Σε βάθος χρόνου 1-5 έτη από τους 60:

- 18 παρέμειναν σε θεραπεία με βακλοφαΐνη χωρίς
συμπτωματολογία
- 10 υποτροπίασαν σε 3-6 μήνες
- 13 παρουσίασαν ανεκτικότητα σε 1-18 μήνες
- 2 επέλεξαν χειρουργική αποκατάσταση

Πιμοζίδη C₂₈H₂₉F₂N₃O



Συγγραφέας: Lechin et al., 1989

Τύπος μελέτης: διπλά τυφλή μελέτη διασταύρωσης
συγκρίθηκε με την καρβαμαζεπίνη

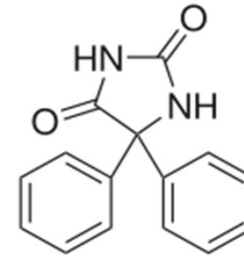
Αριθμός δείγματος: 48 ασθενείς

Αποτελέσματα: βελτίωση συμπτωματολογίας στο
σύνολο των ασθενών που λάμβαναν πιμοζίδη και
σε 56% που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη

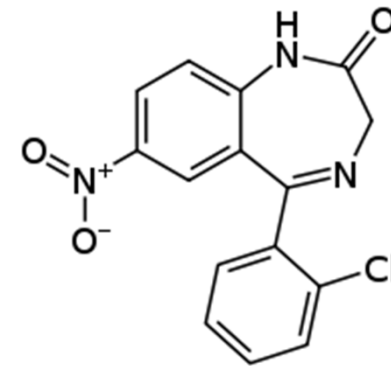
Φαινυτοΐνη $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

Δεν έχει απόλυτη ένδειξη για
την φαρμακευτική θεραπεία
της ΝΤ

Χρησιμοποιείται όμως
στην κλινική πράξη



Κλοναζεπάμη $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$



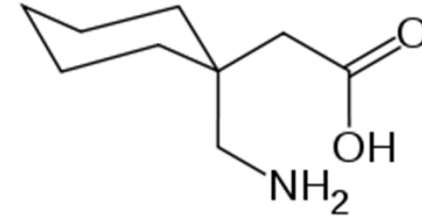
Συγγραφέας: Jaime, Carlos 1976

Αριθμός δείγματος: 25 ασθενείς, τουλάχιστον 30 επεισόδια παροξυσμικού άλγους

Ανεπιθύμητες ενέργειες: υπνηλία και αστάθεια στη βάρδιση

Αποτελέσματα: 40% εξάλειψη του άλγους
23,3% σημαντική βελτίωση

Γκαμπαπεντίνη $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$



Συγγραφέας: Cheshire., 2002

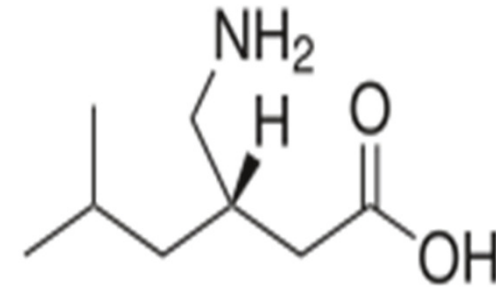
Τύπος μελέτης: αναδρομική ανασκόπηση

Αριθμός δείγματος: 194 ασθενείς

Αποτελέσματα: 43 ασθενείς ανέφεραν μείωση του άλγους.

Στους 16 παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση συμπτωματολογίας, στους 9 σχεδόν πλήρης, στους 12 ικανοποιητική και στους 6 μερική

Πρεγκαμπαλίνη $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$



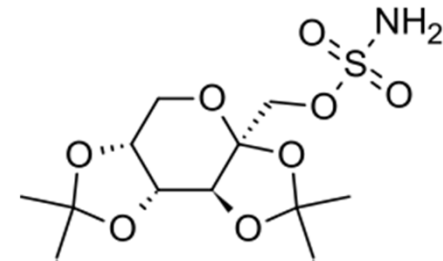
Συγγραφέας: Obermann, 2008

Τύπος μελέτης: προοπτική μελέτη ανοιχτής ετικέτας

Αριθμός δείγματος: 53 ασθενείς

Αποτελέσματα: 39 ασθενείς βελτιώθηκαν σε 8 εβδομάδες, από τους οποίους 13 απαλλάχθηκαν πλήρως και 26 ανέφεραν ελάττωση του άλγους πάνω από 50 %

Τοπιραμάτη



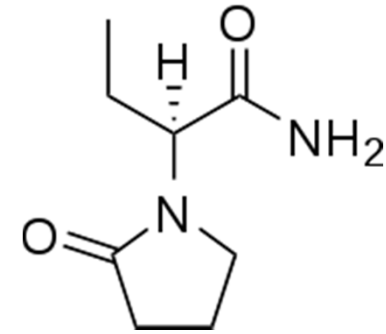
Συγγραφέας: Renan Barros et al., 2007

Αριθμός δείγματος: 8 ασθενείς

Ανεπιθύμητες ενέργειες: ναυτία και νωθρότητα

Αποτελέσματα: 6 ασθενείς είχαν πλήρη ή μερική υποχώρηση των συμπτωμάτων

Λεβετιρακετάμη $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$




Συγγραφέας: Jorns et al., 2009

Τύπος μελέτης: προοπτική μελέτη παρατήρησης

Αριθμός δείγματος: 10 ασθενείς

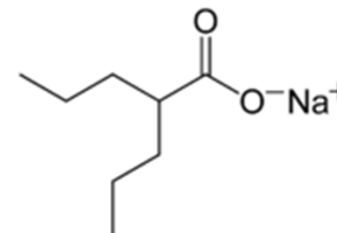
Ανεπιθύμητες ενέργειες: καταβολή, κεφαλαλγία,
υπνηλία, ναυτία και κατάθλιψη

Αποτελέσματα: 9 ασθενείς παρουσίασαν τάση
βελτίωσης



Συγγραφέας: Mitsikostas et al., 2010
Τύπος μελέτης: μελέτη παρατήρησης
Αριθμός δείγματος: 25 ασθενείς
Αποτελέσματα: προσθήκη λεβιτακετάμης σε
προηγούμενες αναποτελεσματικές παρεμβάσεις
μείωνε κατά 62,4 % τον μέσο αριθμό ημερήσιων
επεισοδίων NT

Βαλπροϊκό Νάτριο $\underline{\text{C}}_8\underline{\text{H}}_{15}\underline{\text{NaO}}_2$



Συγγραφέας: Peiris et al., 1980

Αριθμός δείγματος: 20 ασθενείς

Αποτελέσματα: 6 ασθενείς παρουσίασαν
εξάλειψη συμπτωμάτων για 6-18 μήνες

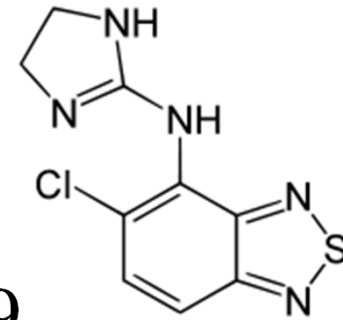
3 ανάφεραν μείωση συχνότητας και έντασης σε
ποσοστό 50%

4 παρουσίασαν βελτίωση συμπτωμάτων με
προσθήκη και άλλων φαρμακευτικών ουσιών

6 είχαν μικρή ή καμία ανταπόκριση

1 παρουσίασε μικρή ανοχή

Υδροχλωρική Τιζανιδίνη C₉H₈ClN₅S



Συγγραφέας: Zakrzewska, Linskey., 2009

Τύπος μελέτης: διπλά τυφλή μελέτη
διασταύρωσης

Αριθμός δείγματος: 10 ασθενείς

Αποτελέσματα: 3 ασθενείς εμφάνισαν πλήρη
υποχώρηση συμπτωμάτων και 7 παρουσίασαν
σημαντική μείωση συμπτωμάτων

Αλλαντοτοξίνη Τύπου Α

Συγγραφέας: Wu et al., 2012

Τύπος μελέτης: διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη

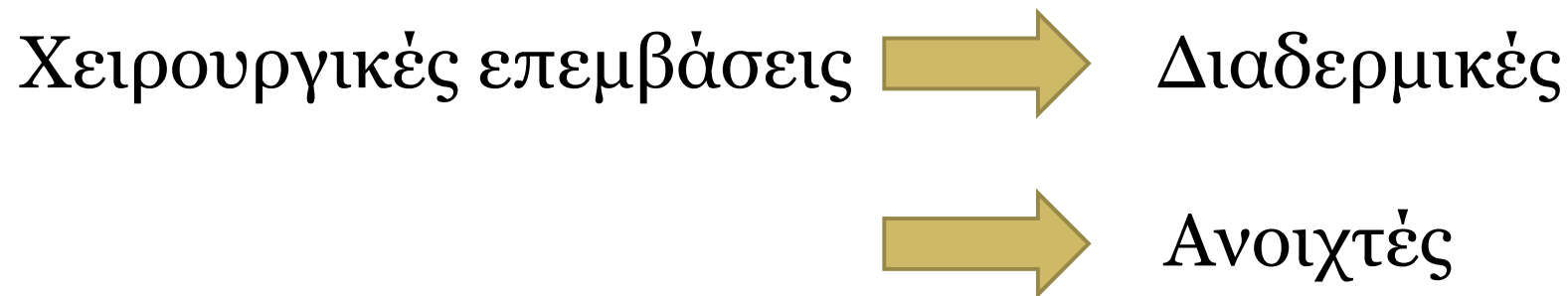
Αριθμός δείγματος: 42 ασθενείς


Αποτελέσματα: 68,8% της ομάδας ΒΤΧ-Α

καταγράφηκε ύφεση των συμπτωμάτων
15% της ομάδας εικονικού φαρμάκου

Χειρουργική προσέγγιση

Μετά από αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής και αφού δοκιμαστούν τρία φαρμακευτικά σχήματα συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης.



- 
- Επέμβαση στο μηνοειδές γάγγλιο του Gasser
 - Γάμμα ακτινοχειρουργικό μαχαίρι
 - Μικροαγγειακή αποσυμπίεση

Η τελική απόφαση λαμβάνεται σύμφωνα με την προτίμηση του ασθενή, την εμπειρία του νευροχειρουργού, τα πιθανά οφέλη και κινδύνους.

Συμπεράσματα

Καταγράφεται πληθώρα διαγνωστικών και θεραπευτικών επιλογών στην αντιμετώπιση της ΝΤ, πολλές στερούνται πλήρωσης κριτηρίων ιατρικής βασισμένης στην τεκμηρίωση (ΙΒΤ).

Θεραπεία για την κλασική ΝΤ:

- πρωταρχική επιλογή


καρβαμαζεπίνη, επίπεδο τεκμηρίωσης A (Level A)

οξυκαρβαζεπίνη, επίπεδο τεκμηρίωσης B (Level B)

- εναλλακτική επιλογή

βακλοφαίνη, λαμοτριγίνη επίπεδο τεκμηρίωσης

C (Level C)



Σειρά κλινικών μελετών θα μπορούσε να παρέχει πληροφορίες σχετικά με το φαρμακολογικό έλεγχο της νόσου

Σύγκριση νεότερων φαρμάκων με την καρβαμαζεπίνη σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στοχεύοντας :

- ανεκτικότητα
- ασφάλεια
- ποιότητα ζωής

Μελλοντικό αντικείμενο έρευνας παραμένει:

- ορισμός φαρμακευτικής ανοχής
- καταλληλότητα περατομής σε χειρουργική αποκατάσταση

Μελέτες με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση θα μπορούσαν να παρέχουν άμεσα συγκριτικά δεδομένα μεταξύ

→ χειρουργικής

→ φαρμακευτικής

καθορίζοντας τον κατάλληλο χρόνο για χειρουργική παρέμβαση

Ευχαριστώ

