

# Farmakoterapija neuralgije trigemini

---

**Tomašić, Laura**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:283204>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-02**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Laura Tomašić

# **FARMAKOTERAPIJA NEURALGIJE TRIGEMINI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Rad je ostvaren u: Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zavod za farmakologiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivana Šutej, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Sanda Jelenski, prof. hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Vanja Šrajer, prof. engleskog jezika i književnosti

Rad sadrži : 34 stranice

1 tablicu

1 sliku

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskoga rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštena preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc Ivani Šutej na nesebičnoj pomoći i stručnim savjetima prilikom izrade diplomskoga rada.

Hvala mami, tati i bratu na velikoj podršci i razumijevanju tijekom cijeloga studiranja.

Hvala mojem Juri na pruženoj ljubavi, strpljenju i potpori.

## FARMAKOTERAPIJA NEURALGIJE TRIGEMINI

### Sažetak

Nervus trigeminus peti je kranijalni živac koji ima tri glavne grane: nervus ophtalmicus, nervus maxilaris i nervus mandibularis. Inervacijsko područje nervusa maxillarisa i mandibularisa najčešće je zahvaćeno bolovima pri neuralgiji trigeminusa. Ostali dijagnostički kriteriji su rekurentnost bolova, unilateralni paroksizmi, jaka bol koja traje do dvije minute te izazivanje napadaja bezazlenim podražajima. U etiologiji je najčešće prisutna kompresija u proksimalnom dijelu trigeminalnoga živca od strane krvne žile, najčešće arterije. Trigeminalnu neuralgiju prema etiologiji dijelimo na klasičnu, sekundarnu i idiopatsku. Diferencijalna dijagnoza uključuje rijedak oblik cefalgije, odontogenu bol i druge vrste neuralgija i neuropatija. Inicijalna terapija je farmakoterapija. Koriste se antiepileptici karbamazepin i okskarbazepin. Kao alternativa ili nadopuna koriste se lamotrigin, baklofen i gabapentin. Najveći problem kod farmakoterapije predstavljaju nuspojave, od kojih su najčešće somnolencija, vrtoglavica, povraćanje. Akutne egzacerbacije mogu se liječiti blokadama lidokainom. Kirurška terapija indicirana je kod neučinkovitosti farmakoterapije. Nosi veći rizik od komplikacija. Metoda koja se najčešće koristi je mikrovaskularna dekompresija, a alternativne perkutane metode su kompresija balonom, rizotomija i radiofrekventna termokoagulacija.

**Ključne riječi:** neuralgija trigeminusa; karbamazepin; okskarbazepin; farmakoterapija

## **Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia**

### **Summary**

The trigeminal nerve, also known as the fifth cranial nerve, has three main branches: the ophthalmic nerve, the maxillary nerve, and the mandibular nerve. Pain in trigeminal neuralgia commonly affects the innervation area of the maxillary and mandibular nerves. Other diagnostic criteria include recurrent pain, unilateral paroxysms, severe pain lasting up to two minutes, and triggering of attacks by harmless stimuli. The most common etiology involves compression of the proximal part of the trigeminal nerve by a blood vessel, typically an artery. Trigeminal neuralgia is classified into classic, secondary, and idiopathic types based on etiology. The differential diagnosis includes rare forms of headache, odontogenic pain, and other types of neuralgia and neuropathy. The initial treatment is pharmacotherapy, with the use of antiepileptic drugs such as carbamazepine and oxcarbazepine. Lamotrigine, baclofen, and gabapentin can be used as alternatives or adjuncts. The main challenge in pharmacotherapy is managing the side effects, which commonly include drowsiness, dizziness, and vomiting. Acute exacerbations can be treated with lidocaine blocks. Surgical therapy is indicated when pharmacotherapy is ineffective but carries a higher risk of complications. The most frequently used method is microvascular decompression, and alternative percutaneous methods include balloon compression, rhizotomy, and radiofrequency thermocoagulation.

Keywords: trigeminal neuralgia; carbamazepine; oxcarbazepine; pharmacotherapy

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Anatomija nervusa trigeminusa.....	3
1.2. Definicija .....	6
1.3. Epidemiologija.....	6
1.4. Klinička slika .....	6
1.5. Etiologija i patofiziologija .....	9
1.6. Diferencijalna dijagnoza.....	10
1.7. Klasifikacija.....	11
<b>2.TERAPIJA</b> .....	13
2.1 Farmakoterapija .....	14
2.1.1 Profilaktičko liječenje – lijekovi prve linije.....	14
2.1.2. Ostali lijekovi – lijekovi druge linije .....	16
2.1.3. Novija eksperimentalna terapija .....	18
2.1.4. Liječenje akutnih egzacerbacija .....	19
2.2. Kirurška terapija.....	20
<b>3. RASPRAVA</b> .....	23
<b>4. ZAKLJUČAK</b> .....	27
<b>5. LITERATURA</b> .....	29
<b>6. ŽIVOTOPIS</b> .....	33

## **Popis skraćenica**

TN – trigeminalna neuralgija

n. – nervus

ICHD-3 Beta - beta verzija trećega izdanja Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolje

ICHD-3 - Međunarodna klasifikacija poremećaja glavobolje trećega izdanja

MS – multipla skleroza

GABA - gama-aminomaslačna kiselina

BTX – A -botulinum toksin tip A





Svrha je ovoga rada opisati etiološke i kliničke značajke neuralgije trigeminusa te iznijeti recentne spoznaje o farmakoterapiji bolesti. Pacijenti u ordinaciji doktora dentalne medicine svakodnevno se žale na razne orofacijalne bolove te je stoga važno provesti kvalitetnu dijagnostičku obradu kako bi se provelo adekvatno liječenje. Trigeminalna neuralgija (TN) može biti jedna od diferencijalnih dijagnoza orofacijalne boli. Definiira se kao manifestacija orofacijalne neuropatske boli koja je ponavljajuća i unilateralna te se pojavljuje u obliku kratkih električnih udara koji su nagli u nastanku i prestanku (1,2). Stanje ekvivalentno neuralgiji trigeminusa prvi se put spominje u knjizi *Zakonik medicine* arapskoga filozofa i liječnika Avicena koji je živio u 10. stoljeću. U svojoj knjizi opisuje stanje kod kojega su prisutni bol u licu, utrnulost te nekontrolirani tikovi u području lica (1).

1756. godine francuski kirurg Nicolas Andre spominje neuralgiju trigeminusa te bolest naziva „tic douloureux“ ( u prijevodu „bolan tik“) zbog simptoma tikova koji se pojavljuju tijekom napadaja boli. Svoje je pacijente tretirao kirurškim pristupom, neurektomijom (1).

Prvi ju detaljnije opisuje i definiira engleski liječnik John Fothergill 1773. godine. Opisuje ju kao „kancerogenu gorčinu“ zbog nemogućnosti liječenja i postojanosti. Također opisuje kako okidač napadaja može biti lagan dodir. 20-ih godina 19. stoljeća škotski kirurg Charles Bell povezuje prethodno opisanu Fothergillovu bolest s trigeminalnim živcem te stanje dobiva novi naziv – trigeminalna neuralgija. Ipak, prethodno opisani nazivi koristili su se sve do početka 20. stoljeća. Početkom korištenja antiepileptika i uvođenja mikrovaskularne dekompresije terapija TN-a stupila je u novu eru. 1942. godine prvi se puta koristi antiepileptik difenilhidantoin , no kasnije se zamjenjuje karbamazepinom koji postaje lijek izbora (1). U današnje doba nuspojave antiepileptika potiču provođenje brojnih studija te razvoj alternativnih izbora liječenja koji se opisuju u ovom radu.

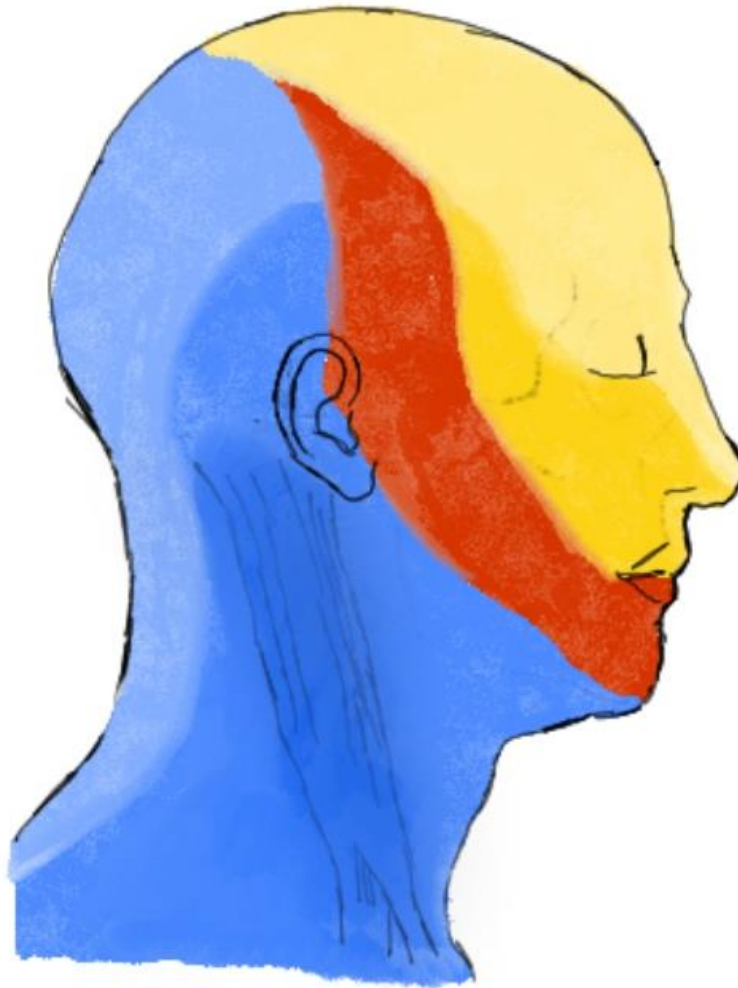
### 1.1. Anatomija nervusa trigeminusa

Trodijelni živac, nervus (n.) trigeminus, peti je kranijalni živac i ujedno je i najveći kranijalni živac. Kao što mu i sam naziv govori, trodijelni živac ima tri velika dijela ili grane. Prva grana je nervus ophtalmicus, druga je nervus maxillaris, a treća grana je nervus mandibularis. Prve dvije grane trodijelnoga živca isključivo su osjetne, dok je treća mješovita. Živac se sastoji od dva dijela - većega osjetnog (portio major) i manjega motoričkog (portio minor) - koji izlaze na bazi lateralnoga dijela ponsa. Živac je usmjeren prema naprijed i u razini gornjega ruba piramide sljepoočne kosti probija tvrdu moždanu ovojnici. Na medijalnom dijelu prednje strane piramide sljepoočne kosti u udubini impressio trigemini nalazi se osjetni ganglij trodijelnoga živca, ganglion semilunare (Gasseri). Taj ganglij odgovara svojom građom spinalnim ganglijima i tu se nalaze primarni neuroni. Motorički dio (portio minor) prolazi ispod i medijalno od ganglija te se tek netom ispod ovalnoga otvora priključuje mandibularnom živcu. Od prednje strane semilunarnoga ganglija odvajaju se tri grane trodijelnoga živca, n. ophtalmicus, n. maxillaris i n. mandibularis (3).

**Nervus ophtalmicus** prva je grana trodijelnoga živca i sadrži isključivo osjetna vlakna. Osjetno oživčuje orbitu, očnu jabučicu, gornju vjeđu, suznu vreću i suzni vod, kožu čela i tjemena, tentorium cerebelli, falx cerebri, sluznicu sfenoidnoga, etmoidnoga i frontalnoga sinusa, prednji gornji dio nosne pregrade i lateralnoga zida nosne šupljine te hrbat i vršak nosa (3).

**Nervus maxillaris** druga je grana trodijelnoga živca i sadrži samo opća osjetna vlakna. Maksilarni živac oživčuje duru mater prednje i srednje lubanjske jame, kožu prednjega dijela sljepoočne i jagodične regije, kožu donje vjeđe i lateralnoga dijela vanjskoga nosa, sluznicu spojnice donje vjeđe, nosne šupljine, nosne pregrade, maksilarnoga sinusa, mekoga i tvrdoga nepca, gornje usne i gornjega prednjega dijela obraza te zube i gingivu gornje čeljusti (3).

**Nervus mandibularis** treća je grana trodijelnoga živca, a u svome sastavu ima osjetna i motorička vlakna. Motorički oživčuje žvačne mišiće te m. tensor veli palatini, m. tensor tympani, m. mylohyoideus i venter anterior m. digastrici. Osjetno oživčuje tvrdu moždanu ovojnicu prednje i srednje lubanjske jame, kožu i sluznicu obraza, zube i gingivu donje čeljusti, dno usne šupljine, prednje dvije trećine jezika, prednji dio uške, temporomandibularni zglob, najveći dio vanjskoga slušnog hodnika osim stražnjega donjeg zida, vanjsku stranu bubnjića, antrum mastoideum, stražnji dio kože sljepoočne regije te sudjeluje u osjetnom oživčenju podušne žlijezde (3).



Slika 1. Područja osjetnoga oživčenja glave i vrata. Žuto – n. ophtalmicus, narančasto – n. maxillaris, crveno – n. mandibularis, tamnoplavo – plexus cervicalis, svijetloplavo – stražnje grane vratnih živaca

## 1.2. Definicija

Prema beta verziji trećega izdanja Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolje (ICHD-3 Beta), trigeminalna neuralgija definirana je kao ponavljajuća unilateralna bol koja se opisuje poput kratkoga (do 2 minute) električnog udara koji je nagao u nastanku i prestanku. Lokalizacija je ograničena na dermatome trigeminalnoga živca. Trigeminalna neuralgija negativno utječe na kvalitetu života te neke pacijente sprječava u obavljanju osnovnih dnevnih funkcija kao što su razgovor, jelo, pranje zubi ili sudjelovanje u društvenim aktivnostima (4)

## 1.3. Epidemiologija

TN je često neprepoznata ili pogrešno dijagnosticirana bolest. Prema različitim istraživanjima, incidencija varira od 4.3 do 27 novih slučajeva na 100 000 ljudi godišnje. Incidencija je veća kod žena (u omjeru 3:2) te se povećava s godinama. Procijenjena prevalencija tijekom života iznosi 0,16-0,3% u populacijskim studijama. Prosječna dob pojave je s 53 godine kod klasičnoga oblika TN-a i s 43 godine kod sekundarnoga oblika TN-a ali dob pojave može varirati od rane do kasne životne dobi (2,4).

## 1.4. Klinička slika

Međunarodna klasifikacija poremećaja glavobolje trećega izdanja (ICHD-3) daje dijagnostičke kriterije koji opisuju glavne značajke TN fenotipa. Međutim, detaljnije poznavanje fenotipa od strane liječnika pomaže u dijagnostičkom procesu, posebno u prepoznavanju atipičnih značajki koje zahtijevaju razmatranje drugih dijagnoza ili daljnjih pretraga (2).

U 60% slučajeva zahvaćena je desna strana lica. Bilateralna simultana bol kod TN-a izrazito je rijetka i pojavljuje se u 1.7-5% slučajeva. Kod bilateralne istovremene ili izmjenične paroksizmalne boli potrebno je isključiti sekundarnu patologiju. Bol se najčešće pojavljuje u inervacijskim područjima nervusa maxillarisa i nervusa mandibularisa. U četvrtini slučajeva pojavljuje se u području nervusa ophtalmicusa (2).

Učestalost i trajanje paroksizmalnih napadaja mogu varirati. Najčešće trajanje (74%) je od 1 sekunde do 2 minute, no može trajati i do 10 minuta. Broj napadaja tijekom dana može znatno varirati pa se kod nekih pacijenata javlja i do nekoliko stotina napadaja dnevno. Jedna od glavnih kliničkih karakteristika je mogućnost izazivanja napadaja mehaničkom stimulacijom lica i oralne sluznice na ipsilateralnoj strani koju prijavljuje 91% - 99% pacijenata te se smatra patognomoničnim simptomom (4,5).

Najčešći okidači su lagani dodir, govor, žvakanje hrane, četkanje zubi te pranje lica. Najčešće okidačke zone su nazolabijalna brazda, gornja usna, lateralni dio donje usne, brada, obraz te gingiva. Nakon napadaja uzrokovanoga okidačem nastupa refraktorni period od nekoliko sekundi ili minuta tijekom kojega daljnji napadaji ne mogu biti izazvani. U 30% slučajeva kod pacijenata s TN-om pojavljuju se senzorne promjene, uključujući blage hipoestezije. Za vrijeme napadaja može se pojaviti „tic doloureux“ (bolni tik), kontrakcija mišića lica ili suzenje očiju na ipsilateralnoj strani. Ostali simptomi uključuju edem i lokalno crvenilo u zahvaćenom području. S obzirom na simptome, kvaliteta života je narušena te se kod bolesnika često javljaju depresija i anksioznost. U Tablici 1 prikazani su dijagnostički kriteriji za trigeminalnu neuralgiju (2,4,6).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za TN (6)

A. Rekurentni unilateralni paroksizmi u distribuciji jednoga ili više ogranaka trigeminalnoga živca, bez daljnega širenja, uz ispunjavanje kriterija B i C
B. Bol ima svaku od sljedećih karakteristika :  1. trajanje od djelića sekunde do dvije minute  2. jak intenzitet  3. bol poput udara struje, pogotka metka, probadanja ili oštre kvalitete
C. Napadaji su izazvani bezazlenim podražajima unutar zahvaćene distribucije n. trigeminusa
D. Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom
Napomene :  1. Kod nekih pacijenata bol se može širiti u inervacijsko područje drugih ogranaka, ali ostaje unutar trigeminalnih dermatoma.  2. Trajanje se može mijenjati s vremenom te paroksizmi mogu postati produljeni. Manjina pacijenta će prijaviti napadaje koji pretežno traju >2 minute.  3. Bol se može pojačati s vremenom.  4. Neki napadaji mogu biti spontani, ali mora postojati anamneza ili nalaz bolova provociranih bezazlenim podražajima da bi se zadovoljio ovaj kriterij.



### 1.5. Etiologija i patofiziologija

Pretpostavlja se da su najčešći uzroci klasičnog TN-a je kompresija ili druge morfološke promjene u proksimalnom dijelu trigeminalnoga živca od strane krvne žile, obično arterije. U proksimalnom dijelu nalazi se posebno osjetljivo područje za pritisak krvne žile zbog „prijelazne zone“ koju na jednom kraju čini mijelin Schwannovih stanica, a na drugom kraju centralni mijelin oligodendrocita. Morfološke promjene poput distorzije, dislokacije, distenzije, udubljenja, izravnjanja ili atrofije pronađene su kod 50% pacijenata (4).

Vaskularne kompresije i mikrovaskularna oštećenja mogu pokrenuti proces fokalne demijelinizacije i remijelinizacije. Nadalje, ove promjene dovode do efaptičkoga širenja impulsa prema susjednim vlaknima. Taktilni impuls provodi se A-beta vlaknima koja mogu direktno podražiti nociceptivna C vlakna te uzrokovati paroksizme. Nakon nekoliko sekundi, dolazi do razdoblja inaktivnosti koje se naziva „refraktorni period“, u kojem taktilni podražaji ne mogu uzrokovati paroksizme (2).

Opisane morfološke promjene pronađene su i kod zdravih pacijenata koji nisu patili od TN-a te se zbog toga istražuju i drugi etiološki faktori poput poremećaja natrijskih kanala.

U sekundarnom TN-u patofiziološki mehanizam jednak je klasičnom, ali etiologija se razlikuje te ovisi o specifičnom strukturnom oštećenju. Primarni demijelinizirajući poremećaji poput multiple skleroze (MS) također mogu dovesti do razvoja TN-a. Dokumentirano je da su pacijenti s MS-om dvadeset puta više izloženi riziku nastanka TN-a nego ostala populacija. Kod pacijenata s MS-om dolazi do značajne upalne demijelinizacije na korijenu trigeminalnoga živca. Ako je prisutna istovremena neurovaskularna kompresija na trigeminalni živac, demijelinizacija je još ubrzanija, što dovodi do simptoma TN-a. Formiranje demijelinizirajućih plakova na korijenu trigeminalnoga živca glavni je uzrok simptoma TN-a. Ostali etiološki faktori sekundarnoga TN-a mogu biti epidermoidni tumori, meningeomi, neurinomi te arteriovenske malformacije poput aneurizma (5).

## 1.6. Diferencijalna dijagnoza

Dijagnostika TN može biti složena te njezina diferencijalna dijagnoza može biti otežana zbog značajnih preklapanja simptoma s drugim neuropatskim i neuralgičnim glavoboljama te ostalim orofacijalnim bolovima.

**SUNCT (*Short lasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*)** je rijedak oblik cefalgije koja pokazuje značajno preklapanje s TN-om. Nedavna studija pokazuje morfološke promjene na simptomatskim trigeminalnim živcima. Također su utvrđena preklapanja u terapiji. Kod SUNCT bol se najčešće pojavljuje u području inervacije nervusa ophtalmicusa, dok se kod TN-a pojavljuje u području inervacije nervusa maxillarisa i mandibularisa. Trajanje boli može biti dulje kod SUNCT, a jačina je podjednaka. Kod SUNCT u 40% slučajeva dolazi do spontanih napadaja te nema refraktornoga perioda (2,4).

**Glosofaringealna neuralgija** uzrokuje bol u stražnjem predijelu jezika, farinksu ili uhu. Okidači su kašljanje, gutanje i kihanje (2).

**Posttraumatska trigeminalna neuropatija** uzrokuje napadaje potaknute taktilnim dodiranjem, no napadaji započinju nakon traume te je vidljiva neurološka abnormalnost (2).

**Perzistentna idiopatska bol lica** uzrokuje napadaje potaknute taktilnim dodiranjem ili spontanu tupu konstantnu bol (2).

**Postherpetična i herpetična neuropatija** uzrokuje probadajuću bol kojoj prethode makulopapularne eflorescencije koje prelaze u vezikule (2).

**Odontogena bol** koju uzrokuju bolesti pulpe često je pogrešno dijagnosticirana kao trigeminalna neuralgija. Opisan je slučaj pacijenta kod kojeg su bili prisutni učestali neuropatski paroksizmalni napadaji u prednjem dijelu desne strane maksile. Simptomi su ispunjavali ICHD-3 kriterije za trigeminalnu neuralgiju. Testovi senzibiliteta bili su dvosimleni zbog izražene alodinije. Nakon tjedan dana terapije karbamazepinom, simptomi su se smanjili, no desni maksilarni lateralni sjekutić pokazivao je znakove mehaničke alodinije. Testovi senzibiliteta i vitaliteta upućivali su na nekrozu pulpe te je otkrivena razvojna anomalija dens evaginatus. Napravljen je endodontski tretman zuba te je nastupila remisija simptoma (7)

## 1.7. Klasifikacija

Trigeminalna neuralgija se prema Rasmussenu klasificira u tipični i atipični oblik. Kod tipičnoga oblika prisutna je oštra, paroksizmalna bol lokalizirana u inervacijsko područje nervusa ophtalmicusa i nervusa maxilarisa. Netipičan oblik karakterizira tupu, konstantna bol koja se podjednako pojavljuje u cijelom inervacijskom području nervusa trigeminusa. U svrhu preciznijega dijagnosticiranja te terapije bolesti TN je prema Burchielovoj klasifikaciji podijeljena u sedam tipova :

**Tip I** – oštra, epizodična bol uzrokovana neurovaskularnom kompresijom TN-a

**Tip II** – pulsirajuća, pekuća, konstantna bol >50 % vremena

**Tip III** – TN uzrokovana traumom

**Tip IV** – deaferentacijska TN

**Tip V** – sekundarna TN uzrokovana multiplom sklerozom

**Tip VI** – TN uzrokovana infekcijom

**Tip VII** – atipična somatoformna facijalna bol (5).

Prema ICHD-3 subtipove TN-a dijelimo na klasičan oblik, sekundaran i idiopatski. Kod klasičnoga tipa glavna etiologija je neurovaskularna kompresija te ovaj tip ispunjava ICHD-3 kriterije za TN. Sekundarni oblik podrazumijeva primarnu dijagnozu poput multiple skleroze, tumora te arteriovenozne malformacije. Kod idiopatskoga tipa dijagnostički testovi ne pokazuju morfološke abnormalnosti (8).

## **2.TERAPIJA**

Terapija TN-a može biti kirurška ili farmakološka. Farmakoterapija uvijek je prvi izbor kod liječenja TN-a te se u literaturi navodi uspješnost do 75 % (1). Inicijalna terapija TN-a podrazumijeva farmakološku terapiju kod klasičnoga i idiopatskoga tipa. Kod sekundarnoga oblika također se može primijenjivati ista inicijalna terapija, no terapija bi trebala biti usmjerena na primarnu bolest. Farmakoterapiju možemo podijeliti na preventivnu terapiju te terapiju akutnog stanja (abortivna terapija). Abortivna terapija pokazala je lošije rezultate i rjeđe se koristi zbog kratkoće trajanja napadaja. Učinkovitija se pokazala primjena preventivne (profilaktičke terapije). Kirurška terapija indicirana je kod pacijenata kod kojih se farmakološka terapija pokazala neučinkovitom (2,5,8).

## 2.1 Farmakoterapija

### 2.1.1 Profilaktičko liječenje – lijekovi prve linije

Preporučena inicijalna terapija klasičnoga i idiopatskoga oblika provodi se karbamazepinom ili okskarbazepinom, koji pripadaju antiepilepticima, lijekovima iz skupine antikonvulziva.

**Karbamazepin** je antiepileptik koji se smatra zlatnim standardom za liječenje trigeminalne neuralgije. Mehanizam djelovanja je vezanje za alfa podjedinicu natrijskih kanala te ih na taj način blokira. Inhibira akcijski potencijal te reducira sinaptičku transmisiju (1). Dobro se absorbira iz probavnoga sustava te nakon 6-8 sati doseže vršnu koncentraciju. 70% se veže za bjelančevine plazme (9). Metabolizira se s pomoću citokroma P-450 (1).

U recentnoj studiji navodi se da su kod 354 pacijenta primijenjeni okskarbazepin i karbamazepin. Stopa uspješnosti karbamazepina bila je 88.3% te 90.9% okskarbazepina. Nuspojave poput somnolencije i ataksije bile su glavni razlog prekida terapije ili promjene doze kod ispitanika. (10) Početna doza iznosi 100-200 mg dva puta dnevno. Može se povećavati postepeno za 200 mg tijekom više tjedana sve dok se ne dostigne zadovoljavajući analgezijski učinak (8,11).

Uobičajena doza kojom se postiže kontrola boli iznosi 600 do 800 mg dnevno, podijeljeno u dvije doze u obliku tableta s produljenim otpuštanjem ili podijeljeno u četiri doze u obliku oralne suspenzije. Maksimalna preporučena doza iznosi 1200 mg dnevno.

Budući da postoje mnoge metaboličke interakcije s drugim lijekovima, karbamazepin može izazvati probleme u liječenju kod starijih osoba s komorbiditetima (2). Karbamazepin uzrokuje indukciju mikrosomskih enzima jetre te posljedično ubrzava metabolizam drugih lijekova, ali i vlastiti metabolizam (9).

Nuspojave karbamazepina pojavljuju se kod 40-60% pacijenata. Uključuju somnolenciju, vrtoglavicu, povraćanje, proljev, hiponatrijemiju, osip, pruritus, diplopiju, ataksiju glavobolju, povišenje jetrenih enzima, trombocitopeniju. Teže i rjeđe nuspojave su leukopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, Steven – Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza, zatajenje jetre, dermatitis, serumska bolest, pankreatitis, lupus sindrom i hipogamaglobulinemija. Teže nuspojave češće se pojavljuju kod starijih osoba te je kod tih pacijenata potrebno provoditi rutinske krvne pretrage (1,2,8).

Osobe s HLA-B\*15:02 alelom su u genetički rizičnoj skupini te imaju veću vjerojatnost od razvoja ozbiljnijih nuspojava. Preporuča se testiranje na navedeni alel kako bi se izbjegle rizične nuspojave poput Steven – Johnson sindroma te toksične epidermalne nekrolize (8).

**Okskarbazepin** strukturalni je analog karbamazepinu, blokira natrijske kanale te stabilizira hiperekscitirane neuronske membrane. U nedavnim studijama pokazao se učinkovitijim od okskarbazepina te izaziva manje nuspojave (10,12).

Početna doza okskarbazepina iznosi 600 mg dnevno, podijeljeno u dvije doze. Doza se može povećati svaki treći dan, do maksimalne doze od 1200 do 1800 mg dnevno. Također je preporučeno genetičko testiranje prije propisivanja lijeka (8).

Nuspojave su slične kao kod karbamazepina, no manje su izražene. Ipak, kod okskarbazepina češće se pojavljuju značajna depresija centralnoga živčanog sustava i hiponatrijemija (2). Ostale nuspojave uključuju vrtoglavicu, povraćanje, proljev, hiponatrijemiju, osip, pruritus, pospanost, diplopiju, letargiju i glavobolju. Ozbiljnije nuspojave su Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza te multiorganska preosjetljivost. Takve se nuspojave pojavljuju tijekom prvih tjedana korištenja lijeka. Također je potrebno provođenje rutinskih krvnih pretraga tijekom korištenja lijeka.

Unatoč učinkovitosti oba antikonvulziva, upotreba im je ponekad ograničena zbog raznih nuspojava koje izazivaju. Najčešće nuspojave od prethodno nabrojanih su pospanost, umor, vrtoglavica, osip, ataksija, povišeni jetreni enzimi, hematološke diskrazije i hiponatrijemija (5). Iako prethodno navedene nedavne studije pokazuju nešto manju učestalost nuspojava kod pacijenata tretiranih okskarbazepinom, nuspojave oba lijeka predstavljaju velik problem te je potreban razvoj lijekova s manje nuspojava (10).

### 2.1.2. Ostali lijekovi – lijekovi druge linije

Ako se inicijalni lijekovi pokažu neuspješni, u terapiju se mogu uvesti dodatni antikonvulzivi ili se ordinirati kao monoterapija.

**Lamotrigin** se pokazao kao učinkovita terapija u studiji gdje se koristio kao adjuvantna terapija zajedno s karbamazepinom ili fenitoinom. Kod pacijenata koji već troše antikonvulzive inicijalna je doza 50 mg, no može se povećati na 100 mg tijekom trećega tjedna, na 200 mg tijekom petoga tjedna te na 300 mg tijekom šestoga tjedna. Ako se koristi kao monoterapija, lamotriginin se pripisuje u dozi od 25 mg dnevno prva dva tjedna te se doza u narednim tjednima povećava na 50 mg. Doza se nadalje titrira do kontrole boli. Maksimalna dnevna doza iznosi 400 mg (8).

**Gabapentin** je aminokiselina morfološki slična GABA-i (gama-aminomaslačna kiselina), no mehanizam djelovanja se razlikuje. Inhibira utok kalcija u stanicu vežući se za alfa2 – delta



podjedinicu kalcijevih kanala ovisnih o naponu. Povećava stope sinteze GABA-e i inhibira njezinu razgradnju. Neurotransmitter GABA smatra se inhibitorom centralne boli. Ne metabolizira se i ne inducira enzime jetre. Apsorpcija iz probavnoga sustava je spora (9). Izlučuju ga bubrezi. Uobičajeno se koristi kod fibromialgije, diabetičkih neuropatija i postherpetičnih neuralgija (1). Pokazao se učinkovit, posebno kod pacijenata s MS-om. Terapija započinje dozom od 300 mg dnevno te se može povećavati svaki treći dan do maksimalne doze od 1800 mg dnevno. Prednosti su mu brza titracija, nema interakcija s drugim lijekovima te su nuspojave rijetke (13).

**Pregabalin** ima sličan mehanizam kao i gabapentin, no razlikuje se svojom poboljšanom farmakokinetikom. Potpuno se absorbira i eliminiraju ga bubrezi. Uspješno se koristi kod diabetičke neuropatije i postherpetičnih neuralgija. U studiji s 53 pacijenta, kod 13 pacijenata dolazi do potpune remisije, kod 26 pacijenata simptomi su manje izraženi, a kod preostalih pacijenata nije bilo značajnih promjena. Česte nuspojave pregabalina su vrtoglavica i umor, no nuspojave se smanjuju nakon dva tjedna. Ostale nuspojave uključuju glavobolju, suha usta i periferni edem.

**Baklofen** je agonist Gaba—b receptora te je njegov mehanizam djelovanja depresija ekscitatorne transmisije. U dvostruko slijepom ispitivanju pokazao se učinkovit kod 70% pacijenata. Nakon 5 godina, kod 70% pacijenata došlo je do refraktornosti lijeka (14). Također može biti dobar odabir kod pacijenata koji boluju od MS-a. Terapijska doza iznosi između 40 – 80 mg dnevno. Prva tri dana doza je 5 mg tri puta na dan, zatim se povećava na 10 mg tri puta na dan. Nakon toga doza se svaki treći dan može povećati do postizanja maksimalne dnevne doze od 80 mg (15). Najčešće nuspojave su vrtoglavica, umor, dispepsija. Nagli prestanak korištenja lijeka može izazvati insomniju, zbunjenost, psihozu, halucinacije, deluzije, diskinezije, visoku temperaturu i konvulzije (1).

**Pimozid** je antipsihotik koji se uglavnom koristi u terapiji sindroma Tourett. Mehanizam djelovanja mu je antagonističko djelovanje na receptore dopamina. Pokazao se učinkovitijim od karbamazepina u randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju. Unatoč tim rezultatima, rijetko se koristi u svakidašnjoj praksi zbog nuspojava koje su potencijalno životno ugrožavajuće (aritmija, sedacija,

antikolinergični učinak, akutni ekstrapiramidalni simptomi te parkinsonizam) (16).

Prema dosadašnjim spoznajama iz raznih studija, postoji potreba za razvojem terapije TN-a koja bi izazivala manje nuspojave. Stoga se uz mnoge druge lijekove također istražuje učinkovitost botulin toksina tipa A u terapiji TN-a.

**Botulin toksin tip A (BTX-A)** je neurotoksin proizveden u stanicama bakterije *Clostridium botulinum*. Inhibira sekreciju medijatora boli (supstanca P, glutamat, peptid srodan kalcitoninu) iz živčanih okončina, reducira lokalnu upalu, deaktivira natrijeve kanale (17).

Učinak BTX-A nakon primjene može trajati najmanje 3 mjeseca, no potrebno je više studija o potrebi učestalosti primjene botulin toksina. Doze koje su se koristile u studijama iznosile su od 25 do 100 U (units), no učinak se nije značajno razlikovao. Potrebna su nova dvostruko slijepa randomizirana klinička ispitivanja kako bi se dobila optimalna doza BTX-A, optimalno trajanje terapije te optimalan način primjene lijeka. Osim toga, potrebno je detaljnije istražiti točan mehanizam djelovanja BTX-a u liječenju TN-a (18).

U studiji iz 2021. godine provedena je terapija BTX-A kod pacijenata koji boluju od trigeminalne neuralgije nervusa mandibularisa i nervusa maxillarisa. Injektirano je 50 jedinica pripremljeno s 1 mL fiziološke otopine kod 12 pacijenata s pomoću specijalizirane igle vođene CAD/CAM sustavom u područje sfenopalatinalnog ganglija. Nije bilo prijavljenih komplikacija, a nuspojave su bile neznačajne i reverzibilne. U istoj studiji provedena je terapija temporomandibularnoga poremećaja i oromandibularne distonije. Zaključak studije jest da BTX-A može biti visoko učinkovit i siguran način terapije navedenih stanja (19).

### 2.1.3. Novija eksperimentalna terapija

Eslikarbazepin je aktivni metabolit te je oblik okskarbazepina s produljenim djelovanjem. Selektivno djeluje na neaktivne natrijske kanale te inhibira kalcijске kanale s većim afinitetom od karbamazepina. Eslikarbazepin lijek je koji se tek istražuje te je potrebno provesti više studija o

njegovoj učinkovitosti i sigurnosti. Za sada postoje neke studije o liječenju TN-a te se navode slične nuspojave kao kod karbamazepina (1). Viksotrigin još je jedan selektivni blokator natrijskih kanala koji se do sada koristio u liječenju depresije, bipolarnih poremećaja i ovisnosti. U randomiziranom istraživanju s placebo grupom terapija nije pokazala značajne statističke rezultate. Ipak, viksotrigin je pokazao neke pozitivne značajke. Uspoređujući s placebo grupom, broj napadaja i intenzitet boli su se smanjili. Najčešće nuspojave bile su glavobolja i vrtoglavica (20). Antagonist peptida povezan kalcitoninskim genom (Calcitonin gene-related peptide – CGRP) lijek je za migrenu koji je u ranim fazama razvoja. Mehanizam djelovanja temelji bi se na spoznajama iz nekih istraživanja koje opisuju povišene razine CGRP u krvi, cerebrospinalnoj tekućini i plazmi pacijenata s TN-om. Blokiranje CGRP receptora sprječava alodiniju. 2021. godine prikazana je retrospektivna serija slučaja u kojem se koristio antagonist CGRP-a erenumab u kojem se pokazao učinkovit (21).

#### 2.1.4. Liječenje akutnih egzacerbacija

Akutne egzacerbacije trigeminalne neuralgije mogu zahtijevati hospitalizaciju, nadoknadu elektrolita i kontrolu boli. U liječenju najučinkovitiji su se pokazali lidokain i fosfofenitoin.

**8 % lidokain** imao je bolji učinak od placeba u randomiziranoj studiji gdje je primjenjen intraoralno u mukoznu membranu te u kožu lica. Nisu zabilježene značajne nuspojave (22).

U drugoj studiji korišten je lidokain intravenozno u dozi od 5 mg/kg tijekom 60 minuta i imao je bolju učinkovitost od placeba. Najčešća nuspojava ove primjene je somnolencija te je kod pacijenta potrebno pratiti krvni tlak i elektrokardiogram (23).

Osim lidokaina, u drugim studijama se razmatra učinkovitost antikonvulziva **fenitoina, fosfofenitoina i lakozamida** (24–26).

**Fosfofenitoin** je, u studiji s 15 pacijenata, kod 9 pacijenata doveo do poboljšanja simptoma. Zaključak studije je da se fosfofenitoin može koristiti kao pomoćno liječenje u svrhu uspostave

kontrole boli prije određivanja doze i početka profilaktičkoga liječenja ili tijekom planiranja operativnoga zahvata (25). U usporedbi s fenitoinom pokazuje manju kardiovaskularnu toksičnost.

## 2.2. Kirurška terapija

Indikacija za kiruršku terapiju TN-a je neučinkovitost farmakoterapije te neizdrživi bolovi. Zlatni standard kirurške terapije je mikrovaskularna dekompresija. Ako pacijenti ne ispunjavaju uvjete za ovaj invazivni kirurški postupak, mogu se podvrgnuti alternativnim perkutanim metodama kao što su kompresija balonom, rizotomija i radiofrekventna termokoagulacija.

**Mikrovaskularna dekompresija** metoda je izbora kod pacijenata s TN-om uzrokovanim neurovaskularnom kompresijom. Smatra se najinvazivnijim liječenjem, no jedino je uzročno liječenje koje djeluje na hipotetski uzrok TN-a – pritisak krvne žile na živac. Pruža trenutnu i dugoročno izuzetno dobru kontrolu bolova.

Prije operacije potrebno je napraviti neuroradiološku obradu kako bi se potvrdila neurovaskularna kompresija. U tu svrhu radi se CISS sekvencija, posebno snimanje MR-om (27). Operacija se izvodi pod općom anestezijom te je ključan pristup trigeminalnom gangliju koji se postiže subokcipitalnom kraniotomijom. Kako bi se olakšao pristup, bolesnici su operirani u supinacijskom položaju, a glava im je fiksirana te rotirana u kontralateralnom smjeru od bolne strane, s blagom fleksijom. Nakon postizanja pristupa i identifikacije nervusa odvaja se krvna žila koja vrši kompresiju na trigeminus. Najčešće je to gornja cerebelarna arterija iako može biti i prednja donja cerebelarna arterija ili, rjeđe, gornja petrozna vena. Nakon odvajanja postavlja se teflonski umetak između krvne žile i nervusa kako bi se zadržala razdvojenost (28). Tijekom zahvata potrebno je mjeriti evocirane potencijale nervusa facijalisa te nervusa vestibulokohlearisa kako se ne bi dogodilo oštećenje jer dolazi do manipulacije tim nervusima tijekom operacije (29).

Komplikacije su relativno česte. U studiji iz 2022. godine od 115 pacijenata kod njih 86% došlo je do zadovoljavajućega ishoda. Ishodi su se pokazali bolji kod muškaraca - kod samo 4% došlo je do

nezadovoljavajućega ishoda, dok je do nezadovoljavajućega ishoda došlo kod 19% žena. Najčešće su komplikacije bile trajni gubitak sluha u 10% slučajeva, trajna hipoestezija u 7% , trajna ataksija u 7% te moždani udar kod 6% pacijenata. Većina pacijenata (94%) preporučila bi ovu operaciju drugima (30).

**Kompresija balonom** destruktivna je tehnika kod koje se komprimiraju osjetna vlakna nervusa trigeminusa tako da ne mogu provoditi bol. Tehnika se izvodi u općoj anesteziji i pacijent je u supinacijskom položaju. Tijekom operacije koristi se visokokvalitetan intraoperacijski radiološki nadzor za uvođenje igle u foramen ovale preko koje se uvodi kateter i napuhuje balon kontrastnim sredstvom.

Nakon operacije očekivana je ipsilateralna hemifacijalna hipoestezija. Kod mnogo pacijenata percepcija dodira normalizira se unutar godinu dana nakon zahvata. Četvrtina pacijenata se nakon operacije žali na razne senzacije poput svrbeža, škakljanja ili ukočenosti u području inervacije jedne ili više grane trigeminusa. Diplopija je komplikacija koja nastaje oštećenjem nervusa abducensa. Kod većine pacijenata dolazi do regresije diplopije nakon nekoliko tjedana ili nekoliko mjeseci (31).

**Rizotomija glicerolom** operacija je koja je slična operaciji kompresije balonom. Izvodi se u općoj anesteziji, a pacijent je u supinacijskom položaju. Također se intraoperativno fluoroskopski uvodi igla u foramen ovale. Potrebno je odrediti volumen Meckelova prostora prema kojem se mjeri količina glicerola kojim će se taj prostor ispuniti. Injicira se glicerol te pacijent treba ostati u sjedećem položaju kako bi se preveniralo otjecanje glicerola u fossu posterior.

Inicijalno smanjenje boli pojavljuje se kod 90% pacijenata. Kompletan prestanak bolova u periodu od 6 mjeseci kreće se od 78% do 88%, a 53% do 54% u periodu nakon 3 godine od operacije. Komplikacije kod operacije su distezije, utrnulost rožnice, slabost mišića massetera. Također, kao nuspojava prijavljuje se i herpes labialis. U usporedbi s radiofrekvencijskom termoregulacijom rizotomija glicerolom pokazuje slične rezultate u uklanjanju boli sa sličnim stopama komplikacija.

Rizotomija glicerolom navodi više stope komplikacija u usporedbi s kompresijom balonom u jednoj studiji te nižu stopu komplikacija u drugoj studiji, pri čemu je rezultat u smanjenju boli sličan. U 35% slučajeva prijavljen je povratak bolova, većinom 5 godina nakon operacije (32).

**Radiofrekvencijska termoregulacija** procedura je tijekom koje su pacijenti budni jer je njihova suradnja ključna tijekom stimulacijske faze kako bi se osiguralo da je elektroda postavljena pravilno. Preoperativno pacijentima se objašnjava kako lokalizirati i odrediti gdje osjećaju i percipiraju stimulaciju na području lica. Na taj način kirurg određuje je li elektroda na dobrom mjestu. Potrebno je uvježbati pacijenta zbog toga što će se od njega tražiti određivanje stimulacije odmah nakon buđenja iz anestezije. Tijekom operacije igla se fluoroskopijom uvodi u foramen ovale te nakon što je to postignuto, slijedi buđenje pacijenta. Elektrodom se izvodi blaga električna stimulacija, a pacijent javlja u kojem dijelu osjeća dizestezije. Kad je izvor boli pronađen, pacijent se ponovno uspava te se provodi termokoagulacija. Cilj je postići hipoesteziju u određenom području lica.

U jednoj se studiji pokazalo da 97.6% pacijenata odmah nakon operacije osjeća smanjenje boli. Teže komplikacije kod ovog zahvata vrlo su rijetke. Blaže komplikacije su anestezija rožnice, odsutnost konjunktivalnoga i cilijarnoga refleksa te ulkus rožnice (32).

### **3. RASPRAVA**

Neuralgija trigeminusa rijetka je bolest koju karakteriziraju izrazito intenzivni i iznenadni bolovi u predjelu lica. Često se opisuje kao jedna od najjačih boli koje čovjek može osjetiti. Najčešće se javlja kod žena starijih od 50 godina, no može se javiti i kod mlađih osoba. Napadaji boli koji se opisuju kao elektrošokovi mogu biti potaknuti i najmanjim dodirrom ili pokretom lica. Nepredvidljiva su trajanja i učestalosti. Trajanje varira od nekoliko sekundi do 10 minuta te se tijekom dana napadaji mogu javiti više puta, nakon čega sljedeći napadaj može biti tek nakon nekoliko mjeseci. Zbog toga pacijenti počinju razvijati strah od samoga otvaranja usta, a svakodnevne radnje poput nanošenja šminke, brijanja, pranja zubi, žvakanja hrane i pijenja vode predstavljaju veliki problem pa ih sve više izbjegavaju. Posljedično gube na tjelesnoj težini, dolazi do promjena u ponašanju, a može doći i do razvoja depresije. Može se reći da intenzitet boli fizički i mentalno pacijente iscrpljuje i onesposobljuje. Uz sve navedeno dijagnostika može biti vrlo složena pa mogu proći i mjeseci prije nego se pacijentu dijagnosticira TN, što uvelike djeluje na psihičko stanje pacijenta. Određivanje dijagnoze početni je ali ujedno i najteži korak jer ne postoji određeni test za postavljanje dijagnoze neuralgije te se bolest ne može otkriti rutinskim pregledom. Ključ dijagnoze zapravo je vrlo dobro poznavanje prirode boli te isključivanje drugih diferencijalnih dijagnoza. Simptomi mogu upućivati na više različitih dijagnoza. Još se veći problem javlja kod bolesnika s komorbiditetima, koji uzimaju više lijekova jer se simptomi pripisuju već postojećoj bolesti ili nuspojavi lijeka. U većini se slučajeva ne postavlja ispravna dijagnoza odmah upravo zbog toga što je vrlo rijetka. Vrlo se često pacijenti prvo upućuju doktoru dentalne medicine s uputnom dijagnozom bolesti pulpe ili bolesti temporomandibularnoga zgloba. Nadalje, česta je sumnja na neuropatske i neuralgične glavobolje pa čak i na psihičke bolesti. Pogrešne dijagnoze mogu dovesti do provođenja nepotrebnih terapijskih postupaka poput ekstrakcija zubi ili propisivanja analgetika koji nemaju učinka pri terapiji TN-a. Nakon što se konačno dijagnosticira, uvijek se započinje profilaktičnom farmakoterapijom. Problem farmakoterapije je u tome što još uvijek ne postoji lijek koji pacijentu garantira potpunu remisiju. Nakon početka terapije može proći i do nekoliko mjeseci ili godina bez simptoma, nakon čega se simptomi i napadaji ponovno pojave. Tijekom terapije doze lijekova se podešavaju kako bi se postigao zadovoljavajući učinak. Pacijent se cijelo vrijeme mora pratiti jer doza koja je bila dovoljna ranije za nekoliko će se mjeseci morati ponovno prilagoditi, odnosno mora se sve više povećavati



kako bi se postigao učinak. Time se povećavaju i nuspojave lijeka koje također čine jedan od većih problema u terapiji. Zbog brojnih izraženih nuspojava čak i do 40% pacijenata prekida terapiju. Stoga je glavni cilj istraživanja lijekova za TN pronaći terapiju sa što manje nuspojava. Za sada su karbamazepin i okskarbazepin najčešće korištene terapije. Tijekom godina više su puta dokazali svoju učinkovitost i do 90%. Svaki pacijent drugačije reagira na terapiju, ovisno o spolu i dobi. Na primjer, više će nuspojava razviti žene starije dobi. Karbamazepin će od nuspojava najviše izazvati somnolenciju, vrtoglavicu, povraćanje, a kod starijih osoba pojavljuju se i teže nuspojave poput krvnih diskrazija, zatajenja jetre te Steven – Johnson sindrom. Okskarbazepin, analog karbamazepinu pokazao se kao lijek s nešto manje prijavljenih nuspojava, no češće uzrokuje hiponatrijemiju i pretjeranu depresiju središnjega živčanog sustava. U slučaju intolerancije na lijek ili ako je primjena navedenih antikonvulziva kontraindicirana kod određenoga pacijenta, preporuča se zamjena gabapentinom, lamotriginom ili baklofenom. Ako se terapija okskarbazepinom ili karbamazepinom pokaže neuspješna, preporuča se dodavanje gabapentina, lamotrigina ili baklofena u postojeću terapiju okskarbazepinom ili karbamazepinom. Akutne egzacerbacije bolesti mogu se tretirati blokadama lidokainom. Uspješnim se pokazala terapija lidokainom u koncentraciji od 8%. Za intravensku primjenu kod akutnih napadaja u studijama se razmatraju fenitoin i fosfofenitoin, od kojih se izdvaja fosfofenitoin prema svojim netoksičnim značajkama i dobroj učinkovitosti. Osim navedenih lijekova, uspješnim se pokazao i neurotoksin BTX -A, no potrebna su daljnja istraživanja. Noviji lijekovi koji su tek u razvoju su eslikarbazepin, viksotrigin te antagonist peptida povezan kalcitoninskim genom erenumab. Farmakoterapija je dugotrajna i individualna za svakoga pacijenta. Kod nekih pacijenata dolazi do trenutka kada farmakoterapija više nije učinkovita te se preporuča razmotriti invazivniji terapeutski pristup. Kirurška terapija TN-a nosi određenu stopu nastanka komplikacija. Nakon operacije često se javlja hipoestezija u području jezika, zubi i obraza te se u većini slučajeva osjet ne vrati u potpunosti. Ipak, ta posljedica pacijentima ne predstavlja veliki problem, već im je važniji prestanak nesusnih bolova. Međutim, postoje rjeđe i ozbiljnije komplikacije poput moždanoga udara te je zbog toga uvijek važno odvagati prednosti i mane zahvata. Najčešće se provodi mikrovaskularna dekompresija ako je dijagnostikom utvrđena najčešća etiologija – pritisak krvne žile na živac. Alternativne metode su perkutane metode koje uključuju

kompresiju balonom, rizotomiju i radiofrekventnu termokoagulaciju. Važno je još jednom napomenuti kako se navedenim kirurškim postupcima pristupa u slučaju kada su sve druge opcije isključene, dijagnoza potvrđena i pacijent zbog bolova više ne može funkcionirati.



Od prvoga spominjanja stanja nalik trigeminalnoj neuralgiji u 10. stoljeću, preko Fothergillova zaključka kako je ta bolest neizlječiva, došlo je do očekivanoga značajnog napretka u definiranju, dijagnostici i liječenju trigeminalne neuralgije. Do razvoja antiepileptika terapijski pristup je uglavnom bio kirurški – neurektomijom. Kasnije se stavlja naglasak na farmakoterapijski pristup te karbamazepin postaje zlatni standard u terapiji. Uz karbamazepin, okskarbazepin također se koristi u profilaktičkom liječenju. U slučaju nedjelotvornosti karbamazepina ili okskarbazepina u terapiju se dodaju drugi lijekovi poput gabapentina, baklofena ili lamotrigina. Nuspojave su česte kod svih navedenih lijekova te se zato istražuju novi lijekovi poput eslikarbazepina. U slučaju potpune neučinkovitosti farmakoterapije, razmatra se kirurška terapija.

## **5. LITERATURA**

1. Park K, Rae Cho K. Trigeminal Neuralgia : A Comprehensive Guide. Singapur: Springer; 2023.
2. Lambro G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Pract Neurol*. 2021 Oct;21(5):392–402.
3. Jalšovec D. Anatomija. Zagreb: ZT Zagraf, d.o.o.; 2015.
4. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia Int J Headache*. 2017 Jun;37(7):648–57.
5. Chen Q, Yi DI, Perez JNJ, Liu M, Chang SD, Barad MJ, et al. The Molecular Basis and Pathophysiology of Trigeminal Neuralgia. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 25;23(7):3604.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia Int J Headache*. 2018 Jan;38(1):1–211.
7. Mascarell S, Marchi V, Boucher Y. Pulpitis in a dens invaginatus presenting as a Trigeminal Neuralgia: A case report. *J Clin Exp Dent*. 2022 Feb 1;14(2):e217–20.
8. C Ho C, A Khan S, A Whealy M. UpToDate. [cited 2023 Jun 21]. Trigeminal neuralgia. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/trigeminal-neuralgia>
9. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*. 2014 May 22;23(1 Fenomen boli):31–46.
10. Real-world effectiveness and tolerability of carbamazepine and oxcarbazepine in 354 patients with trigeminal neuralgia - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428801/>
11. Hennemann-Krause L, Sredni S. Systemic drug therapy for neuropathic pain. *Rev Dor*. 2016;17:91–4.
12. Iqbal S, Rashid W, Ain Q ul, Atiq T, Noor R, Irfan F. Efficacy of Carbamazepine and Oxcarbazepine for Treating Trigeminal Neuralgia. *BMC J Med Sci*. 2022;3(2):55–9.
13. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. *Neurosciences*. 2015 Apr;20(2):107–14.
14. Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Mar;3(2):107–15.
15. Chong MS, Bahra A, Zakrzewska JM. Guidelines for the management of trigeminal neuralgia. *Cleve Clin J Med*. 2023 Jun 1;90(6):355–62.

16. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol*. 1989 Sep;46(9):960–3.
17. Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins*. 2017 Aug 24;9(9):260.
18. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AMA, Vu TLH, 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 Dec;17(1):63.
19. Yoshida K. Effects of Botulinum Toxin Type A on Pain among Trigeminal Neuralgia, Myofascial Temporomandibular Disorders, and Oromandibular Dystonia. *Toxins*. 2021 Aug 29;13(9):605.
20. Zakrzewska JM, Palmer J, Morisset V, Giblin GM, Obermann M, Ettlin DA, et al. Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. *Lancet Neurol*. 2017 Apr;16(4):291–300.
21. Parascandolo E, Levinson K, Rizzoli P, Sharon R. Efficacy of Erenumab in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Retrospective Case Series. *Neurol Clin Pract*. 2021 Jun;11(3):227–31.
22. Immediate analgesic effect of 8% lidocaine applied to the oral mucosa in patients with trigeminal neuralgia - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24506194/>
23. Stavropoulou E, Argyra E, Zis P, Vadalouca A, Sifaka I. The Effect of Intravenous Lidocaine on Trigeminal Neuralgia: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial. *ISRN Pain*. 2014;2014:853826.
24. Muñoz-Vendrell A, Teixidor S, Sala-Padró J, Campoy S, Huerta-Villanueva M. Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 144 cases. *Cephalalgia Int J Headache*. 2022 Sep;42(10):1031–8.
25. Andersen ASS, Heinskou TB, Asghar MS, Rossen B, Noory N, Smilkov EA, et al. Intravenous fosphenytoin as treatment for acute exacerbation of trigeminal neuralgia: A prospective systematic study of 15 patients. *Cephalalgia*. 2022 Oct;42(11–12):1138–47.
26. Tate R, Rubin LM, Krajewski KC. Treatment of refractory trigeminal neuralgia with intravenous phenytoin. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2011 Nov 1;68(21):2059–61.
27. Chudy D, Dlaka D, Almahariq F, Romić D, Maraković J, Grahovac G. Mikrovaskularna

dekompresija u supinacijskom položaju za liječenje neuralgije trigeminusa. *Med Flum Med Flum*. 2012 Sep 3;48(3):333–7.

28. Hannan C, Shoakazemi A, Quigley G. Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia: A regional unit's experience. *Ulster Med J*. 2018 Jan;87(1):30–3.
29. Forbes J, Cooper C, Jermakowicz W, Neimat J, Konrad P. Microvascular decompression: salient surgical principles and technical nuances. *J Vis Exp JoVE*. 2011 Jul 5;(53):e2590.
30. Andersen ASS, Heinskou TB, Rochat P, Springborg JB, Noory N, Smilkov EA, et al. Microvascular decompression in trigeminal neuralgia - a prospective study of 115 patients. *J Headache Pain*. 2022 Nov 19;23(1):145.
31. De Córdoba JL, García Bach M, Isach N, Piles S. Percutaneous Balloon Compression for Trigeminal Neuralgia: Imaging and Technical Aspects. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(5):616–22.
32. Cheng JS, Lim DA, Chang EF, Barbaro NM. A review of percutaneous treatments for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2014 Mar;10 Suppl 1:25–33; discussion 33.





Laura Tomašić rođena je 1999. godine u Varaždinu. Nakon osnovnoškolskoga obrazovanja upisuje Prvu gimnaziju Varaždin. 2017. godine upisuje studij dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu u Zagrebu. Tijekom studija asistira u privatnim ordinacijama dentalne medicine te na taj način stječe prva iskustva u stomatološkoj ordinaciji. Prvi semestar pete godine studija u sklopu Erasmus+ studijske mobilnosti provodi na Sveučilištu za medicinske znanosti Poznan. Na šestoj godini pridružuje se uredništvu studentskoga stručnog časopisa „Sonda“. Dobitnica je Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici u akademskoj godini 2022./2023.