

REVIEW ARTICLE

Pharmacotherapy of Trigeminal Neuralgia

Theerut Luangmonkong

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Abstract

Trigeminal Neuralgia (TN) is a type of disease which main symptom is the facial pain. Although, the disease pathogenesis remains unclear, the abnormality of trigeminal nerve which functions as the sensory and motor neuron of the face is supposed to be the cause. At the abnormal site, the voltage-gated sodium channels are in the hyperactive state, and this hyperactivation causes the rapid and frequent pain. From the proposed mechanism of abnormality, carbamazepine, a voltage-gated sodium channels inactivators, is the first-line agent for the management of trigeminal neuralgia because it has the mechanism of action that directly relates with the disease pathogenesis. The studies of carbamazepine use in the treatment of trigeminal neuralgia also proved the benefit. However, before starting carbamazepine use, patients should be advised to determine the HLA-B*1502 gene in order to decrease the risk of severe skin adverse reactions. Other drugs used in the studies of trigeminal neuralgia management are oxcarbazepine, anticonvulsants, and muscle relaxants.

Key Words: Trigeminal Neuralgia, Pharmacotherapy, Carbamazepine

การรักษา Trigeminal Neuralgia ด้วยยา

ธีรรัตน์ เหลืองมั่นคง

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล.

บทคัดย่อ

Trigeminal Neuralgia (TN) หรือ “โรคปวดเส้นประสาทบนใบหน้า” เป็นโรคที่มีอาการปวดบริเวณใบหน้าเป็นอาการหลัก ซึ่งแม้ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปสาเหตุที่ทำให้เกิดอย่างแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติในการทำงานของเส้นประสาทที่รับความรู้สึกและควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อบนใบหน้าหรือ trigeminal nerve ซึ่ง ณ บริเวณที่มีความผิดปกตินั้น จะมีการทำงานของ voltage-gated sodium channels ที่ไวต่อการกระตุ้นมากกว่าปกติ ทำให้ความรู้สึกเจ็บ ปวด แสบ ร้อน เกิดขึ้นได้ง่ายและเร็ว จากกลไกความผิดปกตินี้ ทำให้ carbamazepine ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ voltage-gated sodium channels ไม่ให้ไวต่อการส่งสัญญาณความปวดมากกว่าปกติ เป็นยาหลักในการรักษาควบคุมโรคนี้ เนื่องจากออกฤทธิ์สัมพันธ์กับพยาธิสภาพของการเกิดโรคโดยตรง รวมทั้งมีการศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิผลจากการใช้ยาจนได้รับข้อบ่งชี้ โดยควรตรวจหา HLA-B*1502 ก่อนเริ่มใช้ยา เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอาการผื่นแพ้ที่ผิวหนังชนิดรุนแรง ส่วนยาชนิดอื่นๆ ที่มีการศึกษาได้แก่ oxcarbazepine กลุ่มยากันชักและกลุ่มยาคลายกล้ามเนื้อ

คำสำคัญ: โรคปวดเส้นประสาทบนใบหน้า, การรักษาด้วยยา, คาร์บามาซีปีน

บทนำ

Trigeminal Neuralgia (TN) หรือ “โรคปวดเส้นประสาทบนใบหน้า” เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาทที่ใบหน้าซึ่งมีชื่อเรียกว่า trigeminal nerve โดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นจะมีลักษณะคล้ายคลึงกับอาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาทบริเวณอื่นๆ เพียงแต่บริเวณที่ปวดจะจำกัดอยู่เฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเส้นประสาท trigeminal nerve เท่านั้น เช่น ผู้ป่วยอาจรู้สึกเหมือนโดนเข็มแทง ไฟช็อต ปวดแสบและร้อน (lancinating and stabbing pain) บนใบหน้า บางรายอาจรู้สึกคล้ายปวดฟันด้วย อาการปวดมักรุนแรงเป็นพักๆ ไม่ปวดต่อเนื่องนาน แต่สามารถเกิดขึ้นซ้ำๆ ได้ตลอดวัน (brief and recurrent pain) และอาจปวดเฉพาะบางส่วนของใบหน้าเท่านั้น พบผู้ที่เป็โรคนี้ไม่มากนัก (ประมาณ 1 ใน 20,000–25,000 คน) แต่ผู้ที่เป็จะเกิดความเจ็บมาก

จนส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิต เป็นสาเหตุให้ต้องทำการรักษา¹⁻³

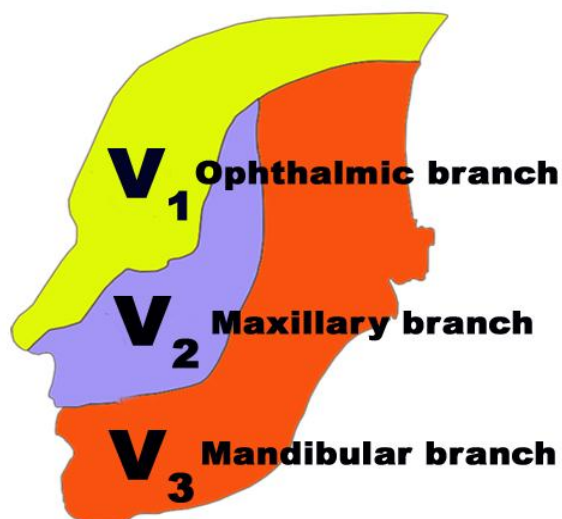
กลไกการเกิด Trigeminal Neuralgia¹⁻⁴

แม้ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปสาเหตุที่ทำให้เกิด trigeminal neuralgia อย่างแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติในการทำงานของเส้นประสาทที่รับรู้ความรู้สึกและควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อบนใบหน้า (trigeminal nerve) ซึ่งเป็นเส้นประสาทใหญ่ที่มีการแตกสาขาออกเป็นสามส่วนด้วยกัน (รูปที่ 1) ได้แก่

V1 (Ophthalmic branch) ซึ่งทำหน้าที่รับรู้ความรู้สึกบริเวณหน้าผากและเหนือดวงตา

V2 (Maxillary branch) ซึ่งทำหน้าที่รับรู้ความรู้สึกบริเวณแก้ม ใต้ดวงตาและข้างจมูก

V3 (Mandibular branch) ซึ่งทำหน้าที่รับรู้ความรู้สึกและควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อบริเวณรอบปาก แก้ม ข้างหูและคาง



รูปที่ 1 การแตกสาขาของเส้นประสาท trigeminal nerve ทั้งสามส่วน (V₁, V₂ และ V₃) และบริเวณของใบหน้าที่รับรู้ความรู้สึกโดยสาขาของเส้นประสาทนั้น³

พยาธิสภาพของอาการปวด เกิดจากภาวะผิดปกติที่ทำให้มีการบีบรัดเส้นประสาท trigeminal nerve บริเวณใดบริเวณหนึ่งด้วยสาเหตุต่างๆ เช่น เส้นเลือดที่ขยายตัว อุบัติเหตุ โครงสร้างของกะโหลกศีรษะเอง หรืออาจเกิดจากเนื้อเยื่อที่เจริญเติบโตผิดปกติ ด้วยการบีบรัดเส้นประสาทที่เกิดขึ้นนี้ ทำให้การทำงานของ trigeminal nerve มีความผิดปกติไป เกิดภาวะไวต่อการกระตุ้นความรู้สึเจ็บปวดได้ง่ายกว่าปกติ (erratic and hyperactive function) กลไกการเกิดความผิดปกตินี้คล้ายคลึงกับโรคปลอกประสาทอักเสบ (Multiple Sclerosis, MS) แต่พบว่าเกิดขึ้นเฉพาะที่ trigeminal nerve เท่านั้น และไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ

ในระดับโมเลกุล ณ บริเวณที่ trigeminal nerve มีความผิดปกตินั้น จะมีการทำงานของ voltage-gated sodium channels ที่ไวมากขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการที่เส้นประสาทบริเวณนั้นไวต่อการกระตุ้นมากกว่าปกติ ทำให้ความรู้สึเจ็บปวด แสบร้อนเกิดขึ้นได้ง่ายและเร็ว

การรักษา Trigeminal Neuralgia^{1,2}

ด้วยกลไกการเกิดโรคที่ได้กล่าวไป ทำให้ International Headache Society แบ่งผู้ป่วยด้วยโรคนี้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1) กลุ่มซึ่งพบสาเหตุของอาการผิดปกติที่แน่ชัด เช่น เกิดจากภาวะปลอกประสาทอักเสบ มะเร็ง รวมทั้งความผิดปกติของโครงสร้างกะโหลกศีรษะ เรียกคนไข้กลุ่มนี้ว่า Symptomatic Trigeminal Neuralgia (STN) ซึ่งนอกจากการรักษาตามสาเหตุที่ทราบแล้ว ไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงอื่นๆ

2) กลุ่มซึ่งไม่พบสาเหตุของอาการผิดปกติที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการบีบรัดของเส้นเลือดที่อยู่ใกล้เคียงกับ trigeminal nerve เรียกคนไข้กลุ่มนี้ว่า Classic Trigeminal Neuralgia (CTN) ซึ่งมีการศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาในคนไข้กลุ่มนี้หลายการศึกษาด้วยกัน

ในกรณีที่มีการรักษาด้วยยาได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ ยังมีการรักษาด้วยวิธีการอื่นๆ เช่น การผ่าตัดเพื่อบีบรัดเส้นเลือด (microvascular decompression, MVD) และการผ่าตัดด้วยรังสี (gamma knife) เป็นต้น แต่การรักษาเหล่านี้จะทำหลังจากไม่เห็นผลที่พึงพอใจจากการใช้ยาเท่านั้น

ยาที่ใช้รักษา Trigeminal Neuralgia

Carbamazepine⁵⁻⁸

ยาที่มีการศึกษายืนยันถึงประสิทธิผลในการรักษา Trigeminal Neuralgia และเป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก (first line drug) ในการรักษาโรคนี้คือ carbamazepine ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ voltage-gated sodium channels ไม่ให้ไวต่อการส่งสัญญาณความปวดมากกว่าปกติ ซึ่งสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของการเกิดโรค Trigeminal Neuralgia โดยตรง ขนาดยาที่แนะนำคือ 300-800 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเริ่มต้นในขนาดต่ำๆ ก่อนแล้วจึงเพิ่มขนาดยาขึ้นเรื่อยๆ แต่ยังเป็นขนาดยาที่น้อยกว่าการสำหรับใช้ในรักษาและควบคุมอาการชัก (epilepsy) ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน จากข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้ยา พบว่าประสิทธิผลของการรักษา

ค่อนข้างดี โดยการให้ยาสามารถช่วยลดทั้งความถี่และความรุนแรงของอาการปวดในผู้ป่วยได้

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ carbamazepine คือ ง่วงซึม เห็นภาพซ้อน การเคลื่อนไหวร่างกายผิดปกติ เป็นต้น ยานี้ยังอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้หลายชนิด เช่น ทำให้ตับอักเสบ กตการทำงานของไขกระดูก เกิดผื่นแพ้ชนิดรุนแรง (Steven-Johnson syndrome, SJS และ toxic epidermal necrolysis, TEN) ซึ่งหากเกิดอาการเหล่านี้จำเป็นต้องหยุดยา ให้การรักษาอาการไม่พึงประสงค์นั้นและเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นแทน สำหรับอาการผื่นแพ้ชนิดรุนแรงซึ่งมักเกิดขึ้นในผู้สูงอายุซึ่งมีสายเลือดเป็นชาวเอเชียชน ในปัจจุบันแนะนำให้ตรวจหาฮีน human leukocyte antigen (HLA) ชนิด HLA-B*1502 ของผู้ป่วยก่อนเริ่มใช้ยา เพื่อดูความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ชนิดรุนแรง เนื่องจากมีการศึกษาที่พบว่าหากผู้ป่วยไม่มีฮีนนี้ จะไม่ทำให้เกิดผื่นแพ้ชนิดรุนแรงจากการใช้ carbamazepine⁹⁻¹⁰

ประเด็นที่ควรระมัดระวังอีกประการหนึ่งสำหรับการใช้ carbamazepine คือ การเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา เนื่องจาก carbamazepine มีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 substrate การใช้ยาอื่นที่มีผลยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ carbamazepine ได้มากขึ้น นอกจากนี้ ยานี้ยังเป็น CYP450 inducer ซึ่งเหนี่ยวนำให้เพิ่มการทำงานของ CYP450 หลาย isozymes อีกด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง 3A4, 2C9, 2C19 และ 1A2 จนอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาที่รุนแรงได้ เมื่อใช้ร่วมกับยาที่เมตาบอลิซึมด้วยเอนไซม์เหล่านี้

Oxcarbazepine¹¹

เป็นอนุพันธ์ของ carbamazepine ซึ่งพบว่าให้ประสิทธิผลในการรักษา Trigeminal Neuralgia ใกล้เคียงกัน แต่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลต่อการกตการทำงานของไขกระดูก ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ และการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาสามารถเกิดขึ้นได้คล้ายคลึงกับ carbamazepine แม้ว่าจะมีรายงานการเกิดน้อยกว่า oxcarbazepine เหมาะสำหรับผู้ที่ไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ carbamazepine ได้ แต่ผู้ที่ตรวจพบฮีน HLA-B*1502 ไม่ควรใช้ยานี้ เนื่องจากอาจเกิดผื่นแพ้ที่รุนแรงจากการใช้ oxcarbazepine ได้ เช่นเดียวกับ carbamazepine

ยาอื่น ๆ ที่มีการศึกษาใน

Trigeminal Neuralgia

มียาอีกหลายชนิดซึ่งออกฤทธิ์ด้วยกลไกที่หลายหลาย แต่มีข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพน้อยกว่า carbamazepine และ oxcarbazepine จึงอาจจัดยาเหล่านี้เป็นยาทางเลือก (second line drug) ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรกได้¹ โดยยาแต่ละตัวจะมีวิธีการใช้ยาและข้อควรระวังที่แตกต่างกันออกไป แต่สามารถแบ่งยาเหล่านี้ได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1) **กลุ่มยาลดกล้ามเนื้อ** ได้แก่ ยา รับประทาน baclofen (GABA_B agonist)¹² และ tizanidine (alpha₂ agonist)¹³ สำหรับยาฉีด botulinum toxin (acetylcholine release inhibitor)¹⁴ เป็นยาล่าสุดที่ได้รับการศึกษาถึงการใช้ใน Trigeminal Neuralgia

2) **ยากันชักอื่นๆ** ได้แก่ lamotrigine¹⁵, levetiracetam¹⁶, topiramate¹⁷, valproate¹⁸, gabapentin¹⁹ และ pregabalin²⁰ ซึ่งยาเหล่านี้มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันออกไป แต่ล้วนทำให้การส่งสัญญาณประสาทความปวดที่ผิดปกติเกิดขึ้นลดลง

บทสรุป

มียาหลายชนิดที่ใช้สำหรับการรักษา Trigeminal Neuralgia แต่ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรกคือ carbamazepine เนื่องจากมีการศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิผลมากที่สุด โดย

เอกสารอ้างอิง

1. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008;71(15):1183-90.
2. Ibrahim S. Trigeminal neuralgia: diagnostic criteria, clinical aspects and treatment outcomes. A retrospective study. *Gerodontology* 2012.
3. Torpy JM, Rogers JL, Golub RM. JAMA patient page: Trigeminal neuralgia. *JAMA* 2013;309(10):1058.
4. Wilcox SL, Gustin SM, Eykman EN, Fowler G, Peck CC, Murray GM, et al. Trigeminal nerve anatomy in neuropathic and nonneuropathic orofacial pain patients. *J Pain* 2013.
5. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (Tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;29:265-7.
6. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. *Arch Neurol* 1968;19:129-36.
7. Nicol CF. A four year double blind study of Tegretol in facial pain. *Headache* 1969;9:54-7.
8. Rockcliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1996;15:129-36.
9. Kulkantrakorn K, Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Prabmechai N, Vannaprasaht S, et al. HLA-B*1502 strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain. *Pain Pract* 2012;12(3):202-8.
10. Locharernkul C, Loplumert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008;49(12):2087-91.
11. Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy* 2000;20:152S-8.

ควรตรวจหาฮีน HLA-B*1502 ก่อนเริ่มใช้ยา เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอาการผื่นแพ้ที่ผิวหนังชนิดรุนแรง นอกจากนั้นควรเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์และปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยานี้ด้วย สำหรับ oxcarbazepine เป็นยาอีกตัวหนึ่งซึ่งมีการศึกษาถึงประสิทธิผลรองจาก carbamazepine ส่วนยาคลายกล้ามเนื้อและยากันชักอื่นๆ มีการศึกษาสำหรับการใช้ในการ Trigeminal Neuralgia น้อยกว่า carbamazepine และ oxcarbazepine ในปัจจุบันจึงจัดเป็นทางเลือกเท่านั้น

12. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 1984;15:240-4.
13. Fromm GH, Aumentado D, Terrence CF. A clinical and experimental investigation of the effects of tizanidine in trigeminal neuralgia. *Pain* 1993;53:265-71.
14. Guardiani E, Sadoughi B, Blitzler A, Sirois D. A new treatment paradigm for trigeminal neuralgia using Botulinum Toxin Type A. *Laryngoscope*. 2013.
15. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73:223-30.
16. Mitsikostas DD, Pantes GV, Avramidis TG. An observational trial to investigate the efficacy and tolerability of levetiracetam in trigeminal neuralgia. *Headache* 2010;50:1371-7.
17. Domingues RB, Kuster GW, Aquino CC. Treatment of trigeminal neuralgia with low doses of topiramate. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:792-4.
18. Peiris JB, Perera GL, Devendra SV. Sodium valproate in trigeminal neuralgia. *Med J Aust* 1980;2:278.
19. Khan OA. Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998;51:611-4.
20. Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, Martínez S, Rejas J. Trigeminal neuralgia treated with pregabalin in family medicine settings: its effect on pain alleviation and cost reduction. *J Clin Pharmacol* 2009 ;49(5):582-90.