

Nöropatik Ağrı Tedavisi

Treatment of Neuropathic Pain

Jale İRDESEL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Özet

Nöropatik ağrı periferik veya santral sinir sisteminin bir lezyonu sonucu gelişir. Nöropatik ağrılı hastalarda tedavinin hedefi özgül belirti ve bulgulara ve altta yatan mekanizmalara karşı olmalıdır. Öncelikle ağrı hafifletilmeli ve yaşam kalitesi yükseltilmelidir. Tedavide hedef belirti ve bulgular hiperaljezi, allodini, vurucu ağrı, yanma ve parestezi/dizestezidir. Nöropatik ağrıda tedavi stratejileri fiziksel tıp ve rehabilitasyon tedavisi, bilişsel-davranışsal tedavi, girişimsel tedavi ve farmakolojik tedavi şeklinde sınıflandırılabilir. Nöropatik ağrıda tek başına bir tedavi stratejisinin etkili olabilmesi pek olası değildir. Bu nedenle interdisipliner tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır. Reçeteleme kolaylığı nedeniyle ilaç tedavisi tedavide daha baskındır. Bu derlemede nöropatik tedavi stratejileri geniş ölçüde ele alınacak ve literatür verileri aktarılacaktır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51 (Özel Ek A): A6-A15*

Anahtar Kelimeler: Nöropatik ağrı, tedavi

Summary

Neuropathic pain occurs as a result of peripheral or central nervous system lesions. The treatment in patients with neuropathic pain should aim specific symptoms and signs and underlying mechanisms. First of all, the pain should be relieved and quality of life should be improved. Symptoms and signs such as hyperalgesia, allodynia, shooting and burning pain, paresthesia and dysesthesia are the aims of treatment. Treatment strategies in neuropathic pain can be classified as physical therapy and rehabilitation, cognitive-behavioral therapy, interventional therapy and pharmacological therapy. No treatment strategy can be effective alone in neuropathic pain. Therefore interdisciplinary treatment should be considered. Due to easiness of prescription, pharmacological therapy is more frequently utilized. Neuropathic pain treatment strategies will be discussed extensively and data from literature will be presented in this review. *Turk J Phys Med Rehab 2005; 51 (Suppl A): A6-A15*

Key Words: Neuropathic pain, treatment

Uluslararası Ağrı Cemiyeti nöropatik ağrıyı "periferik veya santral sinir sisteminde primer bir lezyon ya da disfonksiyon veya geçici rahatsızlığın neden olduğu veya başlattığı ağrı" olarak tanımlar. Nöropatik ağrı tipik olarak şiddetlidir, iyileşmesi yavaştır ve son derece sıkıntı yaratır. Diğer kronik ağrı formlarındaki gibi hastanın psikolojik sağlığı, sosyal işlevleri ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine son derece olumsuz bir etkiye sahiptir.

Nöropatik ağrı periferik veya santral sinir sisteminin bir lezyonu sonucu gelişir. Nöropatik ağrının en çok kaynaklandığı yerler, periferik sinirler, pleksuslar, dorsal kök ganglionları, omurilik ve beyindir. Nöropatik ağrı oluşturan nedenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Nöropatik ağrılı hastalarda tedavinin hedefi özgül belirti ve bulgulara ve altta yatan mekanizmalara karşı olmalıdır. Öncelik-

le ağrı hafifletilmeli ve yaşam kalitesi yükseltilmelidir. Tedavide hedef belirti ve bulgular hiperaljezi, allodini, vurucu ağrı, yanma ve parestezi/dizestezidir.

Nöropatik ağrı tedavi stratejileri geniş anlamda şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Fiziksel tıp ve rehabilitasyon
- Bilişsel-davranışsal tedavi
- Girişimsel tedavi
- Farmakolojik tedavi.

1- Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Rehabilitasyon kronik ağrı için önemli bir tedavi modalitesidir. Rehabilitasyon hastaların ağrı başlamadan önce sahip ol-

dukları fiziksel, psikolojik ve sosyal becerilerin kaybına optimal biçimde adapte olmalarına yardımcı olur.

Hastanın fiziksel kapasitesini artırmak için yaşam stili değişiklikleri ve çevre modifikasyonu gerekir. Mobilite ve bağımsızlığı artırmak için egzersiz programları uygulanabilir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ile birlikte masaj, sıcak ve soğuk dahil olmak üzere fizik tedavi seçenekleri kullanılabilir (1).

2- Bilişsel-Davranışsal Tedavi

Özellikle yaşlı hastalarda nöropatik ağrı için kullanılan davranışsal tedaviler:

- / Gevşeme,
- / Aktivite-istirahat siklusu,
- / Dikkati başka yöne çekme teknikleri,
- / Bilişsel restrüksiyon
- / Meditasyon olarak sayılabilir.

Ciddi oranda bilişsel fonksiyon bozukluğu ya da ciddi depresyonu olan hastalar bu tedavi modaliteleri için kötü adaydırlar (2).

3- Girişimsel Tedavi

Bu tedavi sistemik tedavi gereksinimini azaltabilir ya da or-

tadan kaldırabilir. Sınırlı bir role sahiptir. Tedavi seçenekleri Tablo 2'de verilmiştir.

Periferik Sinir Blokları

Periferik nöralji tedavisinde tanısal, prognostik veya terapötik amaçlı sinir blokları planlanabilir. Kimyasal ya da fiziksel nöroliz oluştururlar. Lokal anestezi ajanlarla yapılan geçici sinir bloğu ile tedaviye yanıt konusunda bilgi edinilebilir. Ancak plasebo yanıt oranı %30-40'lara varır ki bu da tedavi başarısını karıştırabilir. Tanısal ve terapötik sinir blokları mikst somatik sinir veya pleksuslara, meralji parestetikada olduğu gibi saf duyuusal sinirlere, sempatik sinir ya da visseral sinir ve gangliyonlara yapılabilir (1). Son zamanlarda sempatik sinirleri bloke etmek için iki terapötik teknik kullanılmaktadır; etkilenen vücut kısmına yayılan sempatik paravertebral gangliyon çevresine lokal enjeksiyon (sempatik gangliyon blokları) ve bölgesel intravenöz guanetidin, bretilium veya reserpin enjeksiyonu (3).

Kimyasal ve Fiziksel Nörolizis

Trigeminal nevralkide en çok uygulanan tedaviler Gasserian gangliyonuna radyofrekans, balon dekompresyon ya da gliserol enjeksiyonudur. Trigeminal sinirin posterior fossada mikrovasküler dekompresyonu seçilmiş olgularda önerilebilir. Periferik sinir nöromalarında alkol ya da fenol enjeksiyonları ile uzun süreli iyilik sağlanabilir. Dekstroz içinde %5'lik lidokain solüsyonu analjezi sağlar.

Radyofrekans veya kriyozotomi teknikleri ile büyük ölçü-

Tablo 1: Nöropatik ağrı oluşturan durumlar.

Periferik nedenler	Santral nedenler
Travmatik sinir yaralanması (iyatrojenik dahil) İskemik nöropati Sinir basısı/tuzaklanma Trigeminal ve glossofarengeal nevralki Pleksus yaralanmaları Kök basısı Amputasyon sonrası güdük ya da fantom ağrısı Herpes zoster /postherpetik nevralki Polinöropatiler (herediter, metabolik, toksik, enflamatuvar, enfeksiyöz (HIV, enfeksiyöz mononükleozis, tersiyer sifiliz), paraneoplastik, beslenme yetersizlikleri (niasin, tiamin, piridoksin), amiloidoz ve vaskülitlere bağlı) Kansere bağlı nöropatiler (tümörün nöral invazyonu, cerrahi olarak sinir hasarı, radyasyona bağlı sinir hasarı, kemoterapiye bağlı nöropati)	İnme (infarkt ya da hemoraji) Omurilik yaralanması Multiple skleroz Siringomyeli Epilepsi Yer kaplayan lezyonlar

Tablo 2: Girişimsel tedavi modaliteleri.

Periferik sinir blokları	Pleksus, mikst somatik sinirler, saf duyuusal sinirler sempatik sinirler (pleksus ya da gangliyon), visseral sinirler (pleksus ya da gangliyon)
Kimyasal nöroliz	Alkol, fenol, %5 lidokain
Fiziksel nöroliz	Kriyoanaljezi, radyofrekans lezyon
Santral nöral blokaj	Epidural, intratekal
Nöroaksiyal ilaç uygulaması	Opioidler (morfin, hidromorfon, fentanil, sufentanil) Lokal anestezi ajanları (Bupivakain, ropivakain, tetrakain) Adrenerjik antagonistler (Klonidin, tizanidin) Baklofen
Nöroaugmentasyon	Spinal kord stimülasyonu, periferik sinir stimülasyonu
Nörocerrahi teknikler	Dekompressif laminektomi, mikrovasküler dekompresyon, foraminotomi

de, uzun süreli analjezi elde edilebilir (1). Radyofrekans akım uygulaması termal lezyon oluşturmak için kullanılan bir yöntemdir. Değişik bölgelerde nosiseptif yolları kesmek için kullanılır ancak komplikasyonu olan palyatif bir tedavidir. Bu nedenle kullanımı konservatif cerrahi dışındaki tedavilerin etkisiz olduğu ya da tolere edilemediği kanser ve kanser dışı kronik ağrılı hastalarla sınırlandırılmalıdır. Bununla beraber radyofrekans nörotomi trigeminal nevralji, sinir kökü avulsiyonu ve spinal ağrı tedavisinde önemli role sahiptir (4).

Santral Nöroaksiyal Farmakolojik Tedavi

Bu tedavi santral sinir sisteminde önceden bilinen reseptör yerlerine ilaç vermektir. Uygulama ilacın çok küçük dozlarda alınmasını sağlar. İlacın oral olarak verildiğinde gereken miktardan 100 kat daha azı yeterli olur. İntratekal morfin en yaygın kullanılan opioiddir; oral morfenden yaklaşık 100 kat daha güçlüdür. Uygulamaların çoğu kanser ağrısı üzerinedir. Hidromorfon, sufentanil, fentanil, metadon ve petidin (meperidin) intratekal olarak uygulanmaktadır. İntratekal bupivakain nöroaksiyal opioidlerle sinerjistik aktiviteye sahiptir. Bu kombinasyon nöropatik ağrıya etkili olmaktadır. İntratekal klonidin hem hayvan modellerinde hem de insanlarda nöropatik ağrı kontrolünde daha etkilidir (1).

İntratekal baklofen multiple skleroz, omurilik yaralanması ya da serebral palsiye bağlı kas spastisitesinin iyileşmesine katkıda bulunur (5). Ancak implante cihazlar pahalı ve invazivdir ve yalnızca daha konservatif ve diğer tedaviler başarısız olduklarında uygulanmalıdır.

Spinal Cerrahi Teknikleri

Fonksiyonel nörocerrahi yöntemler bazı hastalarda ağrının ciddi biçimde azalmasını sağlarlar. Spinal kord stimülasyonu "siyatik" nöropatisi için alternatif bir tedavidir. Yöntem doğru bireylerde uygun endikasyonda kullanıldığında %60-80 olguda uzun süreli ağrı iyileşmesi sağlar. Bu tedaviler postherpetik nevralji (PHN), periferik vasküler hastalığa bağlı iskemik ağrı, refrakter anjinada uygulanabilir.

İnme sonrası santral ağrının konvansiyonel tedavi modaliteleri ile yeterli biçimde tedavi edilmesi çoğu kez zordur. Motor korteks stimülasyonu ümit verici bir yöntemdir. Bir diğer tedavi yöntemi ise kronik derin gri madde stimülasyonu'dur. Her iki modalite inme sonrası hastalarda önemli role sahiptir (6).

4- Farmakolojik Tedavi

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu adjuvan analjezikler olarak tanımlanırlar. Bu ilaçlar primer endikasyonları analjezi olmayan ilaçlardır. Bunların kullanımları FDA tarafından onaylanmamakla birlikte ilginç olarak amitriptilin ve gabapentin dahil birçok adjuvan ilaç son yıllarda primer olarak ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Buradan hareketle trisiklik antidepressanlar (TSA) ve antiepileptik ilaçlar (AEİ) nöropatik ağrı tedavisinin ana ürünleri olmuştur. Son on yıl içinde kontrollü çalışmalar diğer birçok ilacın nöropatik ağrıyı iyileştirdiğini göstermiştir. Nöropatik ağrının primer olarak oluşumunda hızlı sodyum kanalları ve ektopik deşarjlar katkıda bulunurlar. Farmakolojik tedavideki ilerlemelerin çoğunluğu bu bozuklukları düzeltme girişimlerine odaklanmıştır. Bu bozukluklar ya sodyum kanal antagonistleri (lidokain, meksiletin ve fenitoin gibi membran stabilize edici ilaçlar dahil) ile ya da spi-

nal nörotransmisyonu inhibe eden ilaçlarla düzeltilir. TSA'nın da beyin serotonin düzeyini artırma rolüne ek olarak hızlı sodyum kanallarını inhibe etme yolu ile etkili oldukları konusunda artan kanıtlar vardır.

WHO'nun analjezik kullanım basamaklarında tanımlanan NSAİİ ve opioidler gibi standart tedaviler nöropatik ağrıya az oranda yanıt verirler. Antidepressanlar diyabetik nöropati (DN)'de yararlı etki göstermişlerdir. En iyi etki TSA'yla alınmıştır. Ancak TSA'nın tedaviyi kesecek şiddette yan etkileri vardır.

AEİ bazı nöropatik ağrı tiplerinde etkili bulunmuşlardır. Sistemik derlemeler karbamazepinin trigeminal nevralji, DN ve santral nöropatik ağrıya yararlı etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Mart 2000'de antiepileptik olan gabapentin iki tip nöropatik ağrıya: DN ve PHN'de büyük rastgele çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak tüm nöropatik ağrı tiplerinin tedavisinde lisans alan ilk ajan olmuştur.

Trigeminal nevralji, kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), multiple skleroz (MS)'le ilişkili nöropatik ağrı, nöropatik kanser ağrısı ve diğer nöropatik ağrı tipleri dahil olmak üzere çeşitli nöropatik ağrı sendromları ile ilgili olgu raporları, pilot çalışmalar ve retrospektif derlemelerde gabapentinin etkin olduğu belirlenmiştir (7).

a- Trisiklik Antidepressanlar

TSA bugün için en iyi bilinen nöropatik ağrı tedavisi seçeneklerindedir (8,9). Analjezik etkileri çeşitli farmakolojik mekanizmalarla açıklanabilir. Başlangıçta araştırmalar presinaptik noradrenalin (NE) ve serotonin geri alımını inhibe etme yetenekleri üzerine odaklanmıştır. Ancak bu ilaçlar aynı zamanda N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olarak hareket ederler ve iyon kanallarını da bloke ederler (10). Değişik oranlarda kolinerjik, histaminerjik, α -1 adrenerjik ve serotonerjik reseptörlerde antagonist etki gösterirler. Bu geniş boyutlu reseptör aktivitesi özellikle yaşlılarda doz arttığında problem olabilen klinik olarak ciddi yan etki sıklığına neden olur (1).

Uzun yıllar depresyon tedavisinde kullanılan bu ilaçların analjezik etkileri üzerine ilk kontrollü çalışmalar 1980'li yıllarda yapılmıştır. 1990'lardan itibaren sistematik derlemeler yayınlanmıştır (11). TSA'nın ağrılı DN ve PHN üzerine etkilerini Collins ve ark. (12) kantitatif ve sistematik biçimde analiz etmişlerdir. Antidepressanlar ve antiepileptikler üzerine yayınlanmış 38 makaleden 19'u değerlendirmeye alınmıştır. 11 crossover çalışmada DN'de selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI)'lar ve TSA'nın etkinliğinin araştırılması; beş imipramin, iki desipramin, birer amitriptilin, klomipramin, maprotilin, sitalopram, fluoksetin, paroksetin, mianserin, amitriptilin/fluofenazin kombinasyonu, noriptilin/fluofenazin kombinasyonu çalışmaları ile yapılmıştır. TSA alan hasta grubu plaseboyla karşılaştırıldıklarında 1.9 kat (1.5-2.3) göreceli iyileşme sağlanmıştır. SSRI kullanılan (sitalopram, fluoksetin ve paroksetin) üç çalışmada 1.3'lük (1.0-1.8) göreceli bir iyileşme elde edilmiş, SSRI ve plasebo arasında fark saptanmamıştır.

PHN tedavisinde antidepressanların kullanıldığı üç çalışma ise (ikisi amitriptilin (13,14), biri desipramin (15)) etkinlik açısından hepsinin plasebodan üstün olduğunu göstermiştir.

McQuay ve ark. (16) da nöropatik ağrı tedavisinde antidepressanlarla ilgili tüm rastgele, kontrollü çalışmaları sistematik biçimde derlemişlerdir. 17'si rastgele, kontrollü olmak üzere 21 plasebo kontrollü çalışma 10 antidepressan kullanılarak yapılmıştır.

miştir. 13 DN çalışmasının 6'sında, 3 PHN çalışmasının 2'sinde plaseboya oranla anlamlı yararlılık gözlenmiştir. TSA kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Üç çalışmada antidepresanlar benzodiazepinden anlamlı biçimde daha etkili bulunmuştur. Bu meta-analiz sonucunda araştırmacılar antidepresan verilen nöropatik ağrılı 100 hastadan 30'unda plaseboyla karşılaştırıldığında %50'den fazla ağrı iyileşmesi, 30'unda minör yan etki reaksiyonları, 4'ünde tedaviyi yarım bırakacak şiddetle majör yan etki olduğu sonucuna varmışlardır.

Amitriptilin en yaygın kullanılan antidepresandır. Presinaptik sonlanmalardan hem seretonin hem NE geri alımını inhibe ederler. Serotonin yolları üzerindeki santral etkisine ek olarak periferik antinosiseptif etkiye sahiptir. DN ve PHN'de ağrıyı azaltır. Alodiniyi iyileştirebilir. İnmeli hastaların yaklaşık %2'sinde görülen santral ağrı genç hastalarda daha sık olup en fazla önerilen tedavi amitriptilindir (17). Ağrıyı azaltmak için önerilen ortalama doz antidepresan etkiye ulaşmak için gerekli dozlardan daha küçüktür. Genellikle 10mg dozlarla yanıt alınmaktadır (1). Güçlü sedatif oluşu zor uyuyan hastalarda arzu edilen bir etkidir. Kardiyak ileti bozuklukları büyük oranda ilacın muskorinik antikolinergik etkisine bağlıdır. Özellikle yaşlı hastalara başlanacaksa çok düşük dozlarla başlanmalı (ör: 10 mg/gün) ve giderek artırılmalıdır (9).

Desipramin ve noriptilin PHN ve ağrılı DN'de amitriptilin kadar etkilidirler (9). Hastalar bu ilaçlara amitriptilin kadar yanıt verirler fakat daha az antikolinergik yan etki gösterirler ve anlamlı ölçüde daha az sedasyon yaparlar. Son yıllarda yapısal olarak 5-HT ve NA geri alımını inhibe eden bir antidepresan olan venlafaksinin nöropatik ağrıda oldukça etkili olduğu ve eski antidepresanlardan farklı olarak çok nadir antikolinergik etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (18,19).

Amitriptilin ve **noriptilin** karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki ilaç eşit etkinlikte bulunmuş, ancak noriptilinle daha az yan etki saptanmıştır (20). TSA'ların yan etkileri iyi bilinmekle birlikte ilaca ve hasta grubuna göre prevalansı değişir. Genelde yaşlı hastalarda daha yüksek sıklıkta olup düşük dozlar önerilir. En sık görülen yan etkiler antikolinergik etkilere bağlı gelişen konstipasyon, ağız kuruluğu, bulanık görme, bilişsel değişiklikler, taşikardi, idrar retansiyonudur. Diğer yan etkiler ortostatik hipotansiyon, düşmeler, kilo alma ve sedasyondur. Sekonder aminler (desipramin, noriptilin) tersiyer aminlerden (amitriptilin, imipramin, doksepin) daha az antikolinergik ve sedatif etkiye sahiptirler (21).

TSA sitokrom P450 (CYP) 2D6 enzim sistemi tarafından metabolize edilir ve olguların %7'sinde duyarlılık ve/veya toksite gösterebilir. Kalp bloğu, dar açılı glokom ve prostatizmi olan hastalarda kontrendikedir. TSA'nın nöropatik ağrıya yanıtı (3-10 gün) depresyona yanıtından (2-4 hafta) daha hızlıdır ve depresyon için alınan dozun 1/3 ile 1/2'si yeterlidir (21). Yan etkileri en aza indirmek için düşük dozda başlanabilir (22).

Desipramin, noriptilin, amitriptilin ve imipramin başlangıç dozu 10 mg/gün olup akşam yatarken verilir. Her 5-7 günde bir 10-25 mg. artırılır. İlacın alınma zamanı TSA'nın analjezik aktivitesine etkili olmamakla beraber sedatif aktivite avantajı nedeniyle akşam saatlerinde alınması önerilir. Genellikle bu ajanların 50-100 mg/gün dozları etkilidir. Bir çok hasta ilk 10 gün içinde veya düşük dozlarda TSA'ya yanıt vermez. Bazı hastalar

için yüksek doz ve daha uzun süre gerekebilir. İlacın etkisiz olup olmadığını değerlendirmek için yeterli süre verilmelidir. Bir TSA'nın başarısız olması farklı bir ajanın başarısızlığını göstermez. Dolayısıyla farklı 2 hatta 3 TSA denenebilir (21).

b- Antiepileptik İlaçlar

AEİ ağrılı nöropati tedavisinde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Na ve Ca kanallarını nonspesifik olarak bloke ederler, membran stabilizan etkileri ile uyarılma eşliğini yükseltirler ve hipereksitabiliteyi azaltırlar. Kemik iliği depresyonu, hepatik disfonksiyon, konfüzyon, ataksi, nistagmus, çift görme gibi yan etkileri vardır. Fenitoin, karbamazepin, valproik asit birinci kuşak antiepileptiklerdir. Karbamazepin trigeminal nevralfide, gabapentin DN ve PHN'de, lamotrijin ise santral ağrıda daha yararlıdır (23).

Yeni AEİ'nin klinik uygulamada doğru kullanılması için kinetik özelliklerini anlamak gerekir. Oral alımdan sonra emilimleri hızlıdır. Atımları farklıdır. Fenitoin ve karbamazepinin atılım yarı ömrü 20 saat iken gabapentinin 5-7 saattir. Metabolize olan tüm ilaçlar için yarı ömür kısadır ve hastalar barbitürat, fenitoin ve karbamazepin gibi enzim üreten ilaçlar aldığıda klirens artar.

Karbamazepin nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan en eski antiepileptik ilaçtır. Yapısal olarak imipramine benzer. Hızlı analjezik etkilidir. DN tedavisinde ilk seçenek ilaçtır (21). Trigeminal nevralfi tedavisinde çok etkili olup klinik çalışmalar ağrıyı plaseboya oranla anlamlı oranda azalttığını göstermiştir (3,24). Hastada keskin batıcı ya da elektrik şok benzeri komponenti olan bir ağrı varsa AEİ yararlıdır ve denenmelidirler (3). Ağrılı DN'de 30 hastalık çift-kör, crossover bir çalışmada 600mg/gün'lük dozun plasebodan daha etkili olduğu saptanmıştır. PHN'de 6 hastalık çift-kör bir çalışmada etkili bulunmuştur (25). Kontrendikasyonları kemik iliği depresyonu öyküsü ve karbamazepin veya TSA'ya aşırı duyarlılıktır. Yan etkileri alım yöntemi ve dozaja bağlıdır. En sık yan etkiler doza bağlı ya da geçicidir ki bunlar nistagmus, sersemlik hissi, çift görme ve letarjidir. Bilişsel kayıp, duyu durumu ve uyku değişiklikleri (ajitasyon, huzursuzluk, rahatsızlık hissi, uykusuzluk), yetersiz ADH sekresyonu ve GİS etkileri de olabilir. Yüksek konsantrasyonlarda başağrısı, diplopi, dizartri, ataksi gelişebilir (21). Yaşlılarda hiponatremi ve kardiyak ileti defektleri bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir. %10'dan az hastada lökopeni ve trombositopeni oluşur fakat bu yaşlı nüfusta önemlidir. Karbamazepin ve diğer AEİ doza bağımlıdır. 6-10mg/l'lik serum düzeyleri terapötik bulunmuştur. Günde iki kez 50-100mg'lık dozlarla başlanır ve giderek artırılır. Genellikle etkin doz 400-1000 mg/gün'dür. Maksimum 1200 mg/gün'e kadar artırılabilir. Her 4-6 saatte bir 100-200 mg'lık doz genellikle yeterlidir. Nadiren 1600 mg/gün gibi aşırı dozlar gerekebilir (21). Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır (1).

Fenitoin membran stabilizasyonu yoluyla etki eder. Sodyum kanalı üzerine etkili bir ilaç olup nöronal eksitabiliteyi azaltır. Ağrılı DN'de kullanılmıştır. İnsülin serbestleşmesini inhibe ederek hiperglisemiye artırma eğilimindedir. Bu nedenle DN'li hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diğer sık karşılaşılan yan etkiler uyku hali ve sersemlik hissidir. Özellikle yaşlılarda önemli olabilir. Terapötik doz aralığı 200-350 mg/gündür (1).

Gabapentin 1994'te bir AEİ olarak piyasaya verilmiş olup özellikle parsiyel nöbetlerde kullanılır. Gabapentinin nöropatik ağrı tedavisindeki rolü son zamanlarda ortaya çıkmıştır. g-aminobutirik asit (GABA) analogu olarak geliştirilmişse de GABA-erjik reseptörlerde etkisi ya da GABA alımı üzerine etkinliği olmadığı belirlenmiştir (25). GABA molekülü ile yapısal benzerlik gösterir. Metabolik olarak GABA ya da bir GABA antagonistine dönüştürülür. Sistemik yolla verilen GABA'nın aksine gabapentin kolaylıkla kan beyin bariyerini geçer. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. TSA'dan farklı bir mekanizmaya sahiptir. Beyinde GABA sentezinin ve serbestleşmesinin değişikliğe uğratılması, kalsiyum kanallarına yüksek bağlanma afinitesi, sodyum kanallarının inhibisyonu, nörotransmitter düzeylerinin değişikliğe uğratılması gibi etkileri vardır.

Yapılan çalışmalar PHN, postpoliomyelit nöropatisi, KBAS'a bağlı nöropatik ağrıda olumlu sonuçlar vermiş, plasebo kontrollü klinik çalışmalar DN ve PHN'de gelişen ağrının tedavisinde gabapentinin etkinliğini göstermiştir (26). Gabapentinin tedaviye yanıtız nöropatik ağrı ve KBAS olan hastalarda ağrıları giderdiği, böylelikle diğer analjezik ilaçların azaltılması ya da kesilmesine olanak sağladığı belirlenmiştir (27, 28).

Hem klinik hem hayvan çalışmalarında diğer ilaçlarla karşılaştırılmış olan gabapentinin kronik nöropatik ağrı modelleri de dahil olmak üzere bazı sıçan modellerinde analjezik etkisi olduğu kanıtlanmıştır (29,30). Abdi ve ark. (31) gabapentinin akut etkilerini nöropatik ağrılı bir rat modeli kullanarak amitriptilin ve lidokain ile karşılaştırmışlardır. Üç test edilen ilaç tedaviden sonra 30 dakika süre ile mekanik allodini eşliğini artırarak etkili olmuş ve bu etki en az 1 saat sürmüştür. Gabapentinin santral mekanizma ile etki ettiği ortaya çıkmıştır. Amitriptilinin hem periferik hem santral etkilere, lidokain ise büyük oranda periferik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

Çeşitli hayvan çalışmalarında hiperaljezi ve allodini gibi nöropatik ağrı bulguları üzerine etkileri klinik gözlemlerle uyumludur. Son zamanlarda akut ağrı için yapılan hayvan modeli üzerine çalışmalar insizyonel yaralanma veya artrite bağlı gelişen ağrıda da gabapentinin rolünü göstermiştir (26).

Son zamanlarda iki büyük klinik çalışmada ağrılı DN ve PHN'nin semptomatik tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar 8 haftalık plasebo kontrollü, rastgele, çift kör ve çok merkezli çalışmalardır (32,33).

Backonja'nın (32) rastgele, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmasında orta-şiddetli DN ağrılı 165 hastaya günlük 3600 mg.'a çıkan dozlarda gabapentin verilmiş, ilk 4 haftada dozlar maksimum 3600 mg/gün'e kadar artırılmıştır. Takibeden 4 haftada doz sabitlenerek devam edilmiş, gabapentin plaseboya göre yüksek oranda ve anlamlı ağrı iyileşmesi sağlamıştır. Gabapentin alan hastaların uyku skorlarında, duygudurum ve yaşam kalitesi sorgulamasında düzelleme olmuş, ilaç minimal yan etki ile iyi tolere edilmiştir.

PHN çalışmasında ise çoğu yaşlı (ort. 75 yaş) ve yaşlar iyileştikten sonra 3 ay süreli en az orta şiddette ağrısı olan 229 hasta rastgele seçilmiştir. Günlük ağrı skorunda gabapentin grubunda %33, plasebo grubunda %8'lik azalma olmuştur (p<0.001). Gabapentin grubunda spontan ağrı ve dokunma ile ortaya çıkan allodini ve uyku üzerindeki olumsuz etkiler azalmış ve duygudurum ve yaşam kalitesi düzelmiştir (34).

Her iki çalışmanın sonuçları da benzerdir ve istatistiksel ve

klinik olarak anlamlıdır. Gabapentin alan grubun %16'sı çalışma sonunda ağrısızdır. Yan etki gabapentin grubunda %19, plasebo grubunda %12 'dir. En sık yan etki sersemlik hissi ve somnolenstir.

Ağrılı DN'li hastalarda yapılmış plasebo kontrollü çalışmada 900mg/gün dozlara kadar gabapentin ile görsel ağrı skorunda farklılık saptanmamıştır (35). DN'de amitriptilin ile gabapentinin etkisinin karşılaştırıldığı prospektif, rastgele, çift-kör, crossover bir çalışmada ise hastalar 6 hafta süreli 900-1800 mg/gün gabapentin ya da 25-75 mg/gün amitriptilin almışlardır. Ağrı iyileşmesi gabapentin grubunda %52, amitriptilin grubunda %67 olup aralarında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (36).

Bone ve ark. (23) gabapentinin fantom ekstremitte ağrısındaki etkinliğini araştırmıştır. Günlük gabapentin dozu 300 mg.'lık artışlarla 2400 mg.'a kadar çıkarılmış ve VAS ağrı yoğunluğu 6 hafta sonunda plasebodan daha etkin bulunmuş, uyku değişikliği, GYA'da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bir başka çalışmada ise 2400mg/gün'e kadar dozlarda gabapentinin ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (7).

Gabapentinin yan etkileri halsizlik, uyku hali, somnolens, sersemlik hissi, ataksi ve yorgunluktur. Daha az sıklıkla nistagmus, tremor ve diplopi görülmüştür. Bu etkiler genellikle kısa süreli olup 2-3 hafta sonra geçer. Konvansiyonel AEİ'ye (karbamazepin, fenitoin ve valproat) benzemeyen gabapentin kabul edilebilir yan etki profili, organ toksisitesinin olmaması ve ilaç-ilaç etkileşiminin olmaması gibi önemli avantajlara sahiptir (1). Başlangıç dozu günde 3 kez olmak üzere 100-300 mg/gün'dür. Tedavi yaşlı hastalarda 100 mg test dozu ile başlatılmalıdır. Ağrıda yeterli iyileşme olana ve ciddi yan etki çıkana kadar her 3-5 günde bir 100-300 mg artırılmalıdır. Ortalama günlük doz 900-1200mg/gün'dür. 1800mg/gün dozlarla güvenle çıkarılabilir. Yanıt 100mg/gün doz ile çıkabildiği gibi 3600 mg/gün de gerekebilir. Gabapentinin biyoyararlılığı lineer değildir. Doz arttıkça absorpsiyonda rölafif azalma olur. Yarı ömrü kısa olması nedeniyle günde üç kez alım önerilir. Daha yüksek dozlarda günde 4 kez alınması gerekebilir (1). Böbreklerden değişmeden atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ve sıklık azaltılmalıdır (21). Bu değişmeden atılım özelliği, diğer ilaçlarla minimal etkileşim anlamına gelmekte olup ek ilaçlar kullanan yaşlı hastalarda avantaj sağlar (37,38).

Lamotrijin, yeni bir AEİ olup sodyum kanallarını stabilize ederek etkili olmaktadır. Yaşlılarda oluşan bazı nöropatik ağrı sendromlarında etkinliği olgu çalışmaları ile belirlenmiştir (39,40). DN ve santral poststrok ağrılı hastalarda son yapılan çalışmalarda yararlı olmaktadır (41,42). Lamotrijin ile ilgili rastgele kontrollü çalışma azdır (43). İnkomplet omurilik yaralanmasında etkinliği nöronal hiperekstibilitete olan etkisine bağlanmıştır (44).

Lamotrijin, karbamazepin ya da fenitoin ile tedavi edilen inatçı trigeminal nevraljili 14 hastalık çift kör, plasebo kontrollü crossover bir çalışmada ek tedavi olarak verilmiş, plaseboya oranla anlamlı ölçüde üstün bulunmuştur (45).

Hunter ve ark. (46) ratlarda deneysel akut ve kronik ağrı modellerinde lamotrijin, gabapentin, fenitoin ve karbamazepini karşılaştırmışlar, taktit allodinide yalnızca gabapentin etkili olurken soğuk allodinisinde lamotrijin, fenitoin ve gabapentini etkili bulmuşlardır. Fantom ekstremitte ağrısı, HIV polinöropati-

si, trigeminal nevralji, santral poststrok ağrı ve DN ile ilgili olgu serileri ve kontrollü çalışmalarında 50-400mg/gün dozda etkilidir (21). Sık görülen yan etkileri ataksi, inkoordinasyon, bulanık görme ve çift görme, sersemlik hissi, uyku hali ve raştr (41,43). Nadir fakat ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir. Başlangıç dozu ilk 2 hafta için 50mg/gün'dür. Sonraki 2 hafta 50mgx2'ye çıkarılır. Takibeden haftalarda yanıtı göre 100mg/gün haftalık artışlar yapılabilir. Maksimum doz 600mg/gün'dür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olmak gerekir (21). Yaşlılarda 25mg/gün gibi düşük dozlarda başlanıp haftalık 25-50mg artırılabilir. Etkin doz genellikle günde iki defaya bölünmüş dozlarda 200-400 mg'dır.

Valproik asit, nöropatik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen kullanımını destekleyen yayın azdır. Omurilik yaralanmalı hastalarda çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (47).

Topiramet, yeni bir AEİ olup sodyum kanallarını modüle eder, GABA-erjik inhibisyonu artırır, AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionat) reseptörleri ile etkileşir ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarını bloke eder. Ağrılı DN'li hastalarda küçük, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma 400 mg/gün'e kadar dozlarda ağrıda anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir (25).

c- Lokal Anestezikler ve Antiaritmikler

Lidokain ve diğer lokal anestezikler (markain, bupivakain ve diğerleri) akut nöropatik ağrıda oldukça etkilidirler (48). Ancak bu ilaçların oral formları olmaması nedeniyle kronik nöropatik ağrı tedavisinde kullanımları sınırlıdır.

Lidokain (Lignokain) ve onun oral analogu meksiletin sodyum kanallarını bloke eder. Bu mekanizma yoluyla spontan ek-topik aktiviteyi azaltabilirler. PHN'de 1 ve 5mg/kg lidokain kullanılmış, ağrı her üç grupta da azalmıştır. Ancak dinamik basınçla provoke edilmiş ağrıda yalnızca lidokain gruplarında azalma görülmüştür (49). Lidokain nöropatik kanser ağrısında subkutan (50), allodinili hastalarda iv olarak kullanılmıştır (51). Lidokainin iv infüzyonları oral meksiletine yanıtı belirlemek için tanı amaçlı uygulanır. Ağrı nöropatik ise birkaç saat süren geçici ağrı iyileşmesi olur. Galer ve ark. iv lidokain'in değerli bir gösterge olduğunu belirlemişlerdir (52,53).

Sistemik lidokain uzun vadede toksiktir. Bu nedenle kullanımı sınırlıdır. Tedavinin kontrendikasyonları amid tipi lokal anesteziklere aşırı duyarlılık, Adams-Strokes sendromu ve yüksek dereceli kalp bloğudur. Yan etkiler dozla ilgili ve geçicidir. Bunlar parmaklarda parestezi, anormal tad, tinnitus, bulanık görme, sersemlik hissi ve dizartridir. Yüksek doz lidokain kardiyak aritmi ve nöbetlere neden olur (21). Lidokain iv uygulama 5mg/kg 30-45 dakikada verilerek yapılır. Sürekli subkutan lidokain infüzyonu nöropatik ağrılı durumlarda yararlı olabilir (21).

Primer olarak kardiyak antiaritmik bir ajan olan meksiletin aktif bir oral lokal anestezik ajandır ve nöropatik ağrıda kullanılmıştır (1,43). Ağrılı DN'li hastalarda rastgele, plasebo kontrollü çalışmalar yapılmıştır (54). İlaç ağrı skorlarını tüm çalışmalarda azaltmıştır. 1998'de kalitatif sistematik bir derlemede nöropatik ağrı üzerine dokuz rastgele, kontrollü çalışma derlenmiş ve hem iv lidokain hem de oral meksiletinin nöropatik ağrıyı azalttığı sonucuna varılmıştır (55). Meksiletin 2. ya da 3. derece kalp bloklu hastalarda kontrendikedir. Kalp patolojisi

öyküsü, patolojik EKG'si ya da kardiyak semptomları olan hastalarda reçete edilmeden önce kardiyoloğa danışılmalıdır. Sık görülen yan etkiler gastrointestinal rahatsızlık, sersemlik hissi, tremor, huzursuzluk, palpasyon, göğüs ağrısı, sinirlilik ve baş ağrısıdır. Gastrointestinal etkiler ilacın besinle alımı ile ya da ilacın haftalar içinde yavaş artırılmasıyla en aza indirilebilir. Çok yüksek dozlarda nöbet gelişebilir. Başlangıç dozu günde bir ya da iki kez 150-200 mg'dır. Maksimum doz 1200mg. olup yavaş yavaş artırılır. Her 8 saatte bir 150-300 mg.'lık doz genellikle etkilidir (21). Tedavi başlangıcında EKG alınmalıdır. Ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle daha güvenli tedavilere yanıt alınmayanlarda uygulanmalı, yaşlılarda kullanımından kaçınılmalıdır (1).

d- NMDA Reseptör Antagonistleri

Bu ilaçlar santral sensitizasyondan sorumlu olduğu düşünülen eksitatör reseptörleri bloke ederler. NMDA-reseptörleri bloke etme özellikleri olan maddeler ketamin, dekstrometorfan, memantin ve amantidindir. Birçok ülkede analjezik tedavi için lisanslı değildir ve bu nedenle çok dikkatle reçete edilmelidirler.

Ketamin iv infüzyon yoluyla verilir. PHN'de ketaminin analjezik etkisi kanıtlanmıştır (56). NMDA reseptörlerine düşük afiniteli dekstrometorfan DN'de ağrıyı azaltmış, fakat PHN'de çok etkili bulunmamıştır (57).

Bu grup ilaçların yan etkileri sedasyon, bulantı, tolere edilemeyecek ölçüde psikolojik bozukluklar ve halüsinasyonlardır (3). Ketamin subanestezik dozları sedasyon yapmaksızın analjezi oluşturabilir. Dekstrometorfan, memantin ve amantidin daha az yan etkisi vardır.

e- Tramadol

Tramadol akut ve kronik ağrı tedavisine uygun merkezi etkili bir analjeziktir. μ -reseptör aktivitesi zayıftır, aynı zamanda NE ve seretonin geri alım inhibitörü olarak hareket eder. Bu nedenle nöropatik ağrı tedavisinde ümit vericidir. Ağrılı DN'li 131 hastalık çok merkezli çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada tramadolün etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Ortalama 210 mg./gün tramadol, plasebodan anlamlı derecede etkili bulunmuş ($p<0.001$), tramadol alanlar fiziksel ve sosyal işlev bakımından plasebo grubuna göre anlamlı oranda daha iyi iken uyku üzerine anlamlı etkisi bulunmamış, yan etkiler nedeniyle hastaların %13.8'i çalışmayı bırakmıştır. En sık gözlenen yan etkiler mide bulantısı, kabızlık, baş ağrısı ve somnolenstir (58).

Sindrup ve ark.(59) nın ağrılı polinöropati ve allodinili hastalarda planladıkları rastgele, çift-kör kontrollü bir çalışmada 200-400mg/gün yavaş salımlı tramadol alan grupta anlamlı düzelme sağlanmıştır. Tramadolün μ -reseptör aktivitesi CYP2D6 enzim sistemi ile metabolize olur. Ampul (100 mg/2ml), kapsül (50mg), yavaş salımlı tablet (100mg) ve damla (100mg/ml) formları vardır. Sık bilinen yan etkileri sersemlik hissi, baş dönmesi, bulantı, konstipasyon, baş ağrısı ve somnolenstir. Seretonin geri alımını inhibe ettiği için seretonin reseptör bölgelerinde aktif olan diğer ilaçlarla (selektif MAOI ve seretonin geri alım inhibitörleri) etkileşimleri olabilir. Tedavi 50mg/gün dozda başlatılmalı, günlük 50 mg.'lık dozlarla artırılmalıdır. Günde 4 kez verildiğinde etkili doz 100-400 mg arasındadır. Yaşlılarda genellikle iyi tolere edilir.

f- Opioidler

Opioidlerin postoperatif, kanser ve enflamatuvar ağrıdaki

yararları tartışılmazdır. Akut ağrının tedavisinde de oldukça etkindir. Ancak nöropatik ağrı dahil kronik ağrılı durumlarda narkotik analjezik kullanımı ağrı tedavisi alanındaki uzmanlar arasında bile tartışmalıdır. Bu durum nöropatik ağrı mekanizmalarının iyi anlaşılmasından kaynaklanabilir.

Watson ve ark. (60) PHN'li hastalarda planladıkları rastgele, çift-kör bir çalışmada oksikodonun plaseboya oranla kalıcı ağrı, allodini ve paroksizmal ağrıya üstünlüğünü saptamışlardır. Çift-kör, plasebo kontrollü bir diğer çalışma, akut morfin ya da fentanil infüzyonunun PHN'li hastalarda anlamlı ölçüde yarar sağladığını göstermiştir (61). Yaşlı nüfusta oksikodon kullanımı sırasında konstipasyon, bulantı ve sedasyon gibi yan etkiler gözlenir.

Santral ve periferik sinir yaralanmasına bağlı kronik ağrılı birçok hasta stabil dozlarda narkotik analjeziklerle başarıyla ve güvenle tedavi edilebilir. Ancak kimyasal bağımlılık veya solunum sistemi hastalığı olan hastalarda dikkatli olmak gerekir. Alternatif yaklaşımlarla tedavide başarısız olduğunda uzun etkili opioid analjeziklerin kullanımı düşünülmelidir. Çoğu olguda invaziv tedaviler başlanmadan önce bir opioid denenmelidir. İntravenöz opioid infüzyon denemesi uzun süreli tedavi için bir gösterge olabilir. Mide bulantısı ve konstipasyon gibi bilinen yan etkilerin profilaktik tedavisi gereklidir ve bu şekilde hasta uyumu artabilir (3).

g- Topikal Ajanlar

Topikal ajanlar tek başına etkili olmamalarına rağmen oral medikasyon yükünü azaltmak için, özellikle oral tedavi ile yan etki ortaya çıkanlarda ek tedavi olarak önerilebilirler. Bu ajanlar absorpsiyon derecesi ve ulaştığı sistemik kan düzeyine bağlı olarak farklı etkilere sahiptir (1). Nöropatik ağrıda kullanılan topikal ajanlar lokal anestezipler, kapsaisin ve NSAİİ'dir.

Kapsaisin ağrı tedavisinde yüzyıllardır kullanılmaktadır. Acı Şili biberinden ekstrakte edilen bir alkaloid derivativesidir. Nöropatik ağrıda gelişen allodinide deriye hafif bir mekanik uyarı ağrı oluşturur. Bu durumda tedavi yaklaşımlarından biri kapsaisin kullanımıdır. Uygulama başlangıcında kapsaisin ile myelinsiz C lifleri aktive olup eksitator etki ile yanıcı ağrı ve hiperaljezi oluşur, fakat tekrarlanan ve uzamış uygulamalarda nosiseptörlerin reseptif terminalleri inaktive olur, C liflerinin fonksiyonu bloke olur, P maddesi giderek azalır ve hipoaljezi gelişir (1,3). Kapsaisin ekstresinin ticari olarak %0,025 ve %0,075'lik bileşimleri vardır. Bunlar PHN'de ağrıyı azaltır (62). DN ağrısı için %0,075'lik kapsaisin uygundur. Ancak tolere edilemeyen yanmalar oluşturabilir ve bir çok hasta tedaviyi bırakır (63).

%0,075'lik kapsaisin çok merkezli, rastgele, çift-kör, kontrollü bir çalışmada ağrılı DN'li 277 hastada araştırılmıştır. 205 hasta 8 haftalık çalışmayı tamamlamıştır. Ağrıda düzelleme kapsaisin grubunda %71 iken plasebo grubunda %51 olmuştur (p=0.007) (64). Kronik distal polinöropatili 39 hasta çift kör, kontrollü, rastgele bir başka çalışmaya alınmış, %0,075 kapsaisin ve plasebo alan hastalar arasında ağrı indeksleri arasında farklılık gözlenmemiştir (65).

1994'te yapılan bir meta-analizde 6 çalışma derlenmiş ve kapsaisinin ağrılı DN'de yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak araştırmacılar oral AEİ'nin daha etkili olduğu yorumunda bulunmuşlardır (66). Yan etkileri uygulama yerinde birkaç hafta sürebilen ve bazı hastalarda tolere edilemeyen geçici yanma ve eritemdir. Kapsaisin krem (%0,025-0,075) ağrılı alana

günde 3-5 kez uygulanmalıdır. İlaç etkileşiminin olmaması ve uygulama kolaylığı ilacı yaşlılarda yararlı bir seçenek yapmıştır.

Lidokain gibi topikal lokal anestezipler voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke ederler. Ağrı iyileşmesi için membran stabilize edici ilaçların etki yeri in vivo kanıtlanmamış olmakla birlikte invitro çalışmalar lokal anesteziplerin hasarlanmış primer afferent nosiseptörler tarafından oluşturulan ektojik impulsların normal aksonal iletimini bloke etmek için gerekenden daha düşük konsantrasyonlarda yok ettiğini göstermiştir (67). Topikal lidokainin dermise penetre olabilen preparatlarını formüle etmek zordur. PHN'de %5'lik lidokain patch'leri etkili bulunmuştur (68) ve FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Bir çalışmada en az 1 ay süreli düzenli olarak topikal lidokain ile olumlu sonuçlar alınmış, çalışma sonucunda hastaların %78,1'i lidokain patch tedavisini tercih ederken plasebo grubu %9,4 oranında tercih etmiştir (p<0.001) (69). Topikal lidokain patch PHN'de etkilidir, sistemik yan etkisi yoktur ve kullanımı kolaydır.

Klonidin alfa-adrenerjik agonist bir ilaçtır. İnatçı nöropatik kanser ağrısı ve akut postoperatif ağrı tedavisinde epidural ve intratekal kullanılabilir. Bir çalışmada günde 4 kez ağrılı bölgeye topikal uygulama sonucunda yanma şiddetinde %36 azalma bildirilmiştir (70). Topikal klonidin PHN ve KBAS-1 ile ilgili nöropatik ağrıda etkili bulunmuştur (71).

Ketamin hidroklorid (KET) genel anesteziye kullanılan bir ajandır. Lokal anestezi etkiye ve NMDA reseptör antagonist aktivitesine sahiptir. Ushida ve ark. (72) KBAS Tip I ve II'li hastaların etkilenen bölgelerine KET (%0,25-%1,5) içeren merhem uygulanmışlar ve akut erken distrofik KBAS I'li hastalarda yararlı olduğu, KBAS I kronik atrofik evreli ve KBAS II'li hastalarda ise etkili olmadığını belirlemişlerdir.

h- Baklofen

Baklofen esas olarak MS'e bağlı spastisiteyi azaltmak için uygulanır ancak trigeminal nevraljide de etkilidir. Analjezik etkisini presinaptik eksitator aminoasitlerin serbestleşmesini inhibe ederek gösterir. Karbamazepinden daha az etkili olmasına rağmen karbamazepinle karşılaştırıldığında daha benign yan etkileri nedeniyle bazı araştırmacılar tarafından ilk seçenek adjuvan tedavi olarak düşünülmektedir. Kontrendikasyonları epilepsi varlığı ve ilaca aşırı duyarlılıktır. Sık görülen yan etkileri uyku hali, sersemlik hissi, ataksi, mental konfüzyon, bulantı ve kusmadır. Yan etkiler nedeniyle %10 hastada tolere edilemez. Doz yavaş yavaş artırılarak yan etkiler azaltılabilir. Genellikle günde 2-3 kez 5-10mg ile başlanır. Her 2-3 günde bir 5-10mg artırılır. Maksimum doz 80 mg/gündür. Monoterapiye yanıt vermeyen hastalarda karbamazepinle kombine verilebilir. Her iki ilaç farklı sinaptik bölgelere etki ederler, böylece sinerjistik analjezik etki oluşur. Ancak kombinasyonda yan etki riski artar. Kronik tedaviden sonra yavaş yavaş azaltılmalıdır. Aksi takdirde hallusinasyon, nöbet, anksiyete veya taşiaritmileri artırır. Bu semptomlar gelişirse baklofen önceki dozundan tekrar verilmeli ve haftada 5-10mg/gün azaltılmalıdır (1).

i- Sempatolitik Ajanlar

İntravenöz fentolamin sempatolitik ajanların etkili olup olmadığını değerlendirmek için uygulanır. Ağrı iyileşmesi için gereken süre 48 saattir ve tedavinin ilk haftası içinde ağrısı azalan hastalar teorik olarak sempatolitik ajanlardan yararlanırlar. Yan etkiler taşikardi ve hipotansiyondur. EKG ve kan basıncı iz-

lemi fentolamin infüzyonu süresince gereklidir ve resüsitasyon ekipmanı hazır bulundurulmalıdır. Uygulama 500mg sıvı yükledikten sonra 30 dakika içinde 35mg biçimindedir (21).

Klonidin, oral olarak günde iki kez 0.1mg başlanır, haftada bir 0.1 mg artırılır. Günde iki kez 0.3 mg önerilir. Maksimum doz 2.4mg/gün'dür (21). Sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, sersemlik hissi, sedasyon ve konstipasyondur. Daha az olarak postüral hipotansiyon ve seksüel disfonksiyon gelişir. Transdermal preparatlar yan etkileri en aza indirebilir. Ancak lokalize eritem, kaşıntı veya alerjik kontakt dermatit yapabilir. İlacın kesilmesinden sonra rebound hipertansiyon olabilir.

j- Interlökin-2 gen Tedavisi

IL-2'nin hem santral hem periferik sinir sisteminde antinoseptif etkisi (analjezik) olduğu, bunu spinal arka boynuz nöronlarının nosiseptif yanıtını inhibe ederek yaptığı ve bu antinoseptif etkinin opioid reseptörlere IL-2'yi bağlayarak aracılık edebileceği bildirilmiştir. Ancak IL-2'nin in vivo yaşam süresi çok kısadır. Bu durum klinikte analjezi için pratik değildir. Küratif etkiye ulaşmak için IL-2 sürekli alınmalıdır. Bu da yüksek maliyet gerektirir. Pratikte IL-2'nin antinoseptif etkisini ortaya çıkarmak için yeni verilme yolları araştırılmaktadır. Gen tedavisi IL-2'nin lokal salınımını sağlayabilen bir stratejidir. Kronik ağrı tedavisinde gen tedavisi ile ilgili iki yaklaşım hayvan modellerinde araştırılmaktadır: Serebrospinal sıvıya antinoseptif moleküllerin rekombinan adenovirus aracılığı ile verilmesi ve antinoseptif peptidleri aşırı sunarak ya da sinir sisteminde endojen nosiseptif moleküllerin sunumunu azaltarak herpes virüslerinin kullanılması. Her iki yaklaşımda kalıcı nosiseptif durumları tersine çevirir ya da zayıflatabilir.

Yao ve ark. (73) ratlarda siyatik sinirin kronik konstrüksiyon yaralanması ile oluşturulan kronik nöropatik ağrı modelinde insan IL-2 geninin basit intratekal enjeksiyonunun nöropatik ağrı tedavisinde gen tedavisinin bir parçası olarak pratik bir kullanımı olabileceğini bildirmişlerdir.

k- Tizanidin

α 2-adrenerjik agonistlerin santral sinir sisteminde norepinefrinik aktivite yoluyla analjezi oluşturduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda en sıklıkla kullanılan α 2-adrenerjik agonist klonidindir ancak birçok istenmeyen hemodinamik ve sedatif yan etkiye sahiptir. Tizanidin santral bir α 2-adrenerjik agonist olup yapı olarak klonidine benzer ve hemodinamik değişiklikler oluşturmaksızın analjezi oluşturur. Tizanidin çeşitli nöropatik ağrı tiplerinde etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada artan dozlarda oral tizanidin kullanılmıştır. Önce 1 hafta süre ile günde bir kez 1-4 mg verilmiş, doz hastanın tolere edebildiği maksimum doza kadar ya da 8 haftalık sürede 36 mg'a kadar haftada 2-8mg. artırılmış, 8. haftada tüm parametrelerde anlamlı biçimde yarar sağlanmıştır (74).

Sonuç

• Tedavi edilemeyen kronik ağrı bundan yakınan bireye ve topluma pahalıya mal olmaktadır. Kronik ağrı çok boyutlu bir hastalık olup sürecin yalnızca nörobiyolojik mekanizmaları üzerine değil hastalığın psikososyal yönleri üzerine odaklanmalıdır.

• Nöropatik ağrıda herhangi bir tedavi stratejisinin etkili olabilmesi pek olası değildir. Bu nedenle interdisipliner tedavi

yaklaşımı uygulanmalıdır. Reçeteleme kolaylığı nedeniyle ilaç tedavisi tedavide daha baskındır. Özellikle yaşlılarda ilaçlara duyarlılığın arttığı akıldan çıkarılmamalıdır. Uygun durumlarda ilaçsız tedavi stratejileri uygulanmalı ve hasta sürekli değerlendirilmelidir.

• Yaşlı hastalarda düşük dozlarda başlamalı ve yanıt görülene kadar yavaş yavaş artırılmalıdır. Yüksek dozda başlamak ve hızlı biçimde yükseltmek ilaca uyumu bozar ve yan etki nedeniyle başarısız bir deneme olur.

• Nöropatik ağrıda tedavi seçiminde iyi planlanmış, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar esas alınmalıdır.

• TSA, gabapentin, diğer antiepileptikler (DN'de) ve topikal lidokain (PHN'de) ile ilgili sistematik derlemeler bu ilaçların etkinliğini kanıtlamıştır.

• Opioidler, sistemik lokal anestezikler ve türevleri, kapsaisin ve ketamin gibi diğer tedavi seçenekleri de etkilidirler ancak bu ilaçlar diğer tedavilerden yanıt alınmadığında kullanılan alternatif tedavilerdir. Çünkü;

-Daha sınırlı etkinliğe sahiptirler (meksiletin, kapsaisin ve opioidler),

-Daha az kabul edilebilir yan etkileri vardır (ketamin ve opioidler),

-Klinik uygulamada sorun oluştururlar (kapsaisin, intravenöz lidokain ve ketamin).

• Tramadolün durumu güçlü opioidlerden farklı görünmektedir. Çift-kör çalışmalardan elde edilen verilerle nöropatik ağrı tedavisinde uygulanabilirliği artabilir.

• Gelecekte nöropatik ağrı tedavisi; altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması esasına dayanmalıdır. Bu durum ilaçların daha doğru biçimde reçete edilmesine yarayabilir ve hastalık başlangıcında etkilenen nörotransmitterler ve reseptörlere spesifik moleküllerin gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle farklı patofizyolojik mekanizmalara etki eden yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging* 2002; 19: 929-45.
2. Ferrell BR. Patient education and nondrug interventions. In: Ferrell BR, Ferrell BA. (Eds). *Pain In The Elderly*. IASP Press, Seattle, 1996: 35-44.
3. Baron R. Neuropathic pain-The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *Intern J Pain Med Palliative Care* 2001; 1: 2-14.
4. Lord SM, Bogduk N. Radiofrequency procedures in chronic pain. *Best Practice&Research Clin Anaesth* 2002; 16(4): 597-617.
5. Krames E. Implantable devices for pain control:spinal cord stimulation and intrathecal therapies. *Best Practice&Research Clin Anaesth* 2002; 16: 619-49.
6. Nandi D, Smith H, Owen S et al. Peri-ventricular grey stimulation versus motor cortex stimulation for post stroke neuropathic pain. *J Clin Neuroscience* 2002; 9(5): 557-61.
7. Serpell MG Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99(3): 557-66.
8. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Drugs* 1991; 42: 730-48.
9. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: An update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389-400.

10. Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amytriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 1995; 83: 1046-54.
11. Sindrup SH, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. In: Hanson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini P (Eds). *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment*. IASP Pres, Seattle, 2001: 169-84.
12. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ et al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia; a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 449-58.
13. Watson CP, Evans RJ, Reed K et al. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32: 671-3.
14. Max MB, Culnane M, Schafer SC et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-96.
15. Kishore-Kumar R, Max RB, Schafer SC et al. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 305-12.
16. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA et al. A systemic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-27.
17. Bowsher D. The management of central post stroke pain. *Postgrad Med J* 1995; 71: 598-604.
18. Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin: Advances in pharmacological treatment. *Neurology* 1995; 45: 17-25.
19. Taylor K, Rowbotham MC. Venlafaxine hydrochloride and chronic pain. *West J Med*. 1996; 165: 147-8.
20. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat. *Pain* 1999; 82: 149-58.
21. Watson CB, Vernich L, Chipman M et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: A randomized trial. *Neurology* 1998; 51: 1166-71.
22. Guay DRP. Adjunctive agents in the management of chronic pain. *Pharmacotherapy* 2001; 21(9): 1070-81.
23. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic uses in chronic pain states. *Drugs Aging* 1996; 8: 459-76.
24. Bone M, Crithley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27(5): 481-6.
25. McQuay H, Carroll D, Jadad AR et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047-52.
26. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain. *Eur J Pain* 2002; 6 Suppl. A: 61-8.
27. Mao J, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2000; 91: 680-7.
28. Mellick GA, Mellicy LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 265-6.
29. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996; 12: 56-8.
30. Gillin S, Sorkin LS. Gabapentin reverses the allodynia produced by the administration of anti-GD2 ganglioside, an immunotherapeutic drug. *Anesth Analg* 1998; 86: 111-6.
31. Hwang JH, Yaksh TL. Effect of subarachnoid gabapentin on tactile-evoked allodynia in a surgically induced neuropathic pain model in the rat. *Reg Anesth* 1997; 22: 249-56.
32. Abdi S, Lee DH, Chung JM. The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin, and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1998; 87: 1360-1366.
33. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR. Et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-6.
34. Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-42.
35. Gorsen K, Schott C, Hermen R. et al. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 251-2.
36. Morello CM, Leckband SG, Stoner CB. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 59: 1931-7.
37. Perucca E. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl.(9): 7-13.
38. Gatti G, Bonomi I, Jannuzzi G et al. The new antiepileptic drugs: pharmacological and clinical aspects. *Current Pharmaceutical Design* 2000; 6: 839-60.
39. Canavero S, Bonicalz V. Lamotrigine control of central pain. *Pain* 1996; 68: 179-81.
40. Harbison J, Dennehy F, Keating D. Lamotrigine for pain with hyperalgesia. *Irish Med J* 1997; 90: 56.
41. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 56: 184-90.
42. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H et al. Lamotrigine for central post stroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-90.
43. Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neuropathic pain. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2001; 12: 447-59.
44. Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW et al. Lamotrigine in spinal cord injury pain. A randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96: 375-83.
45. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ et al. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223-30.
46. Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR, et al. The effect of novel antiepileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 1997; 324: 153-60.
47. Drewes AM, Andreasen A, Poulson LH. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury: a double-blind, crossover study. *Paraplegia* 1994; 32: 565-9.
48. Chabal C, Russell LC, Burchiel KJ. The effect of intravenous lidocaine, tocainide, and mexiletine on spontaneously active fibers originating in rat sciatic neuroma. *Pain* 1989; 38: 333-8.
49. Baranowski P, De Courney J, Bonello E. A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. *J Pain and Symptom Manage* 1999; 17: 429-33.
50. Brose WG, Cousins MJ. Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. *Pain* 1991; 45: 145-8.
51. Mao J, Chan LL. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain* 2000; 87: 7-17.
52. Galer BS, Harle J, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexiletine: A prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 161-7.
53. Galer BS, Miller KV, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine differs based on clinical diagnosis and site of nervous system injury. *Neurology* 1993; 43: 1233-5.
54. Dejgard A, Petersen P, Kastrup J. Mexiletine for treatment of chronic diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 2: 9-11.
55. Kalso E, Tramer MR, McQuay HJ et al. Systemic local anaesthetic-type drugs in chronic pain: a systematic review. *Eur J Pain* 1998; 2: 3-14.
56. Eide K, Stubhaug A, Oye I et al. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995; 61: 221-8.
57. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E et al. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997; 48: 1212-8.
58. Harati Y, Gooch C, Swenson M et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-6.

59. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90.
60. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-41.
61. Rowbotham M, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-41.
62. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR et al. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993; 15: 510-26.
63. Capsaicin Study Group. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 159-65.
64. The Capsaicin Study Group. Treatment of painful diabetic neuropathic neuropathy with topical capsaicin: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2225-9.
65. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ et al. Double-blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 1995; 62: 163-8.
66. Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 517-22.
67. Chabal C. Membrane stabilizing agents and experimental neuro-
mas. In: Fields HL, Liebeskind JC (Eds). *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: New concepts and critical issues*. Seattle, IASS press, 1994: 205-10.
68. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C et al. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996; 65: 39-44.
69. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgie more effectively than a vehicle patch: Results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999; 80: 533-8.
70. Epstein JB, Grushka M, Le N. Topical clonidine for orofacial pain: A pilot study. *J Orofac Pain* 1997; 11: 346-352.
71. Devers A, Galer BS. Open-label trials of topical clonidine gel for the treatment of postherpetic neuralgia and complex regional pain syndrome. *Am Pain Society Abst* 1998.
72. Ushida T, Tani T, Kanbara T, Zinchuk VS et al. Analgesic effects of ketamine ointment in patients with complex regional pain syndrome type I. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27(5): 524-8.
73. Yao MZ, Gu JF, Wang JH et al. Interleukin-2 gene therapy of chronic neuropathic pain *Neuroscience* 2002; 112(2): 409-16.
74. Semenchuk MR, Sherman S. J Effectiveness of tizanidine in neuropathic pain: An open-label study. *Pain* 2000; 1: 285-92.