

REVIEW

DERLEME

Nöropatik ağrı tedavisinde non-opioid ve opioid ajan kullanımı

Prof. Dr. Meltem Uyar, Uzm. Dr. Can Eyigör

ÖZET

Nöropatik ağrı tedavisi yeni tedavilere rağmen hala zordur ve tüm sorunlar ve alta yatan mekanizmaları için işe yarayan tek bir tedavi bulunmamaktadır. Etkin nöropatik ağrı tedavileri için giderek artan kanıtlar göz önüne alınacak olursa, klinisyenin ağrıyı rahatlatmada hangi ilaçların en etkili olduğunu ve ilaçlarla ilişkili en az sayıda advers etkileri bilmesi önem kazanmaktadır ve nöropatik ağrı durumlarının tedavi edilmesi için kanıt dayalı bir algoritmaya ihtiyaç duyulmaktadır. İdealde, böyle bir aloritmada non-opioid ve opioid ilaç seçimleri için gereken kanıtlar bir ilacın hem etkinlik hem de yan etkiler açısından diğerleriyle doğrudan bir şekilde karşılaştırılmasına dayalı olmalıdır. Bugün için mevcut olan bu tür doğrudan karşılaştırmalar az sayıdadır.

Anahtar kelimeler: nöropatik ağrı, Non-steroid antiinflatuar ilaçlar, parasetamol, opioidler

SUMMARY

Treatment of neuropathic pain is difficult despite new treatments and there is no single treatment that works for all conditions and their underlying mechanisms. Given the increasing evidence for effective treatments of neuropathic pain, it is important for the clinician to know which drugs are most effective neuropathic pain relieving pain and associated with the fewest adverse effects and there is a need for an evidence-based algorithm to treat neuropathic pain conditions. Ideally, the evidence for the non-opioids and opioids choices in such an algorithm would be based on direct comparisons of one drug with another, for both efficacy and side effects. There are very few such direct comparisons available.

Key words: Neuropathic pain, nonsteroid antiinflammatory agents, paracetamol, opioids

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı

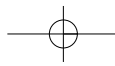
Başvuru Adresi:

Prof. Dr. Meltem Uyar
e-posta: meltem.uyar@ege.edu.tr
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, 35100, Bornova, İzmir
Tel.: 0.232 39021 57

Department of Algology, Medical Faculty of Ege University

Correspondence to:

Meltem Uyar, Professor
Department of Algology, Medical Faculty of Ege University 35100, Bornova, İzmir
Tel.: + 90.232 39021 57
e-mail: meltem.uyar@ege.edu.tr



IASP' nin tanımına göre nöropatik ağrı, sinir sisteminde primer lezyon veya disfonksiyonun neden olduğu ya da başlattığı ağrıdır (Merskey 1994). ABD'de nöropatik ağrıdan etkilenmiş olan kişilerin sayısı bilinmemektedir, ancak bu sayının 2 ile 6 milyon arasında olduğu hesaplanmaktadır (Berger ve ark. 2004, Foley 2003). Kronik ağrı (nöropatik ağrının bir alt grubunu oluşturduğu) hesaplamaları hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki nüfusun yaklaşık olarak %20'sinin etkilenmiş olduğunu düşündürmektedir (Breivik 2005). Bu sorun periferik veya santral somatosensoryel sinir sisteminde meydana gelen travma, enflamasyon, iskemi ve metabolik ve neoplastik bozukluklar gibi çok çeşitli hasarlar sonucunda gelişebilmektedir. Periferik nöropatik ağrının yaygın (sık rastlanan) örnekleri diyabetik nöropati, postherpetik nevralji (PHN) ve trigeminal nevraljidir. Santral nöropatik ağrı ise santral post-stroke ağrısını, multipl sklerozda görülen ağrıyı ve spinal kord injurisi sonrasında görülen ağrıyı içermektedir (Attal 2000). Günümüzde nöropatik ağrı tedavisinde başlıca limitasyon kullanılan ilaçların off-label (Bir ilacın onaylanmış kullanılabilirlik alanı dışında kullanımı) olmasıdır. Özellikle anti-depresanlar ve anti-konvülzanlar. Ancak diğer ajanların da yararlı etkileri gösterilmiştir; opioid, tramadol, topikal medikasyon (lidokain, kapsaisin). Bazı tedavilerde ise meksiletin, baklofen, ketamin ve non-steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ajanlar kullanılmıştır. Tüm bu ajanların kullanılmasına rağmen nöropatik ağrılı hastalarda anlamlı ağrı azalması yarıdan daha azdır (Eisenberg ve ark. 2005). Nöropatik ağrı sinir sisteminde afferent sensoryel yollar boyunca hasar ya da disfonksiyon sonucuyla oluşur. Bu lezyon santral sinir sistemi ya da periferik sinir yada dorsal root ganglionu düzeyinde olabilir. Nöropatik ağrı mekanizmaları NMDA reseptörlerini içerebilir (Namaka ve ark. 2004). Nöropatik ağrı mekanizmasında rol oynayan NMDA reseptörlerini aktive eden prostoglandin ve nitrik oksit her ikisinde ketorolak ile inhibe edilir (Katafuchi ve ark. 2005). NSAİ ilaçlar prostoglandin inhibisyonu ile NMDA reseptör cevabını körleştirir ve hayvanlarda nöropatik hasara bağlı oluşan hiperalejiyi hafifletir (Ma ve Eisenach 2002). NSAİ ilaçlar inflamasyon, ağrı ve ateşin tedavisinde çok yaygın kullanılmaktadır. Etkileri siklooksijenazda prekürsör enzim inhibisyonuyla prostoglandin sentezinin bloklanmasıyla. NSAİ ajanların inflamasyon ve hiperalejiyi, spinal kord dorsal boynuz nöronlarında

c-Fos ekspresyonunu inhibe ederek azalttığı gösterilmiştir (Buritova ve ark. 1998, Ferreira ve ark. 1973). Birçok çalışma NSAİ etkinin santral komponentini aydınlatmıştır. Spinal kordda, PGE₂ presinaptik etkiyle primer afferent C liflerinde glutamat salınımını artırır (Ferreira ve Lorenzetti 1996) ve postsinaptik dorsal boynuz nöronlarını direkt uyararak mevcut nonselektif katyonları aktive eder (Baba ve ark. 2001). Her iki etki santral sensitizasyona ve ağrı bölgesinin genişlemesine yol açar. Sonuçta NSAİ ajanlar santral ve periferik etkiyle PGE₂ sentezini inhibe ederek antihiperaleji ve enflamasyonda azalmaya yol açarlar.

Nöropatik ağrının yönetiminde primer amaç tek ajanla ağrının hafifletilmesidir, ancak rutin pratikte ise kronik nöropatik ağrıya yeterli rahatlama monoterapi ile çok seyrek sağlanabilmektedir. Nöropatik ağrı birçok ağrı sendromuyla birlikte olabilir ve konvansiyonel analjezik tedavilere zor yanıt verirler (Rice ve Hill 2006, Dworkin ve ark. 2003). Bu kompleks ve dirençli durumda, iki yada daha fazla sinerjistik mekanizmalı ajanın kombine kullanımına sıklıkla ihtiyaç vardır (örn: gabapentin+lamotrigine). Klinik monoterapi uygulamalarında, doza bağımlı yan etkiler nedeniyle tedavi kısıtlanmaktadır. Monoterapi ile nöropatik ağrılı hastaların yalnızca % 70'inde yanıt alınır (Ilse 2002). Bu hastalarda farklı etkili iki ya da daha fazla ajanla suboptimal dozların kullanılması additif etki sağlar ve her ajanla ortaya çıkabilecek yan etkiler olmaksızın yeterli ağrı rahatlama sağlanır. Literatür taramasında nöropatik ağrı tedavisinin algoritmasını gösterecek çalışma yoktur. Nöropatik ağrı tedavisi 4 basamağa ayrılmış ve NSAİ analjezikler 4 basamağa da adjuvan ajanlar olarak adlandırılmıştır (Namaka ve ark. 2004). NSAİ ajanlar özellikle polifarmasi uygulanan hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. NSAİ ajanlar geleneksel olarak nöropatik ağrıya kullanılmazlar çünkü nöropatik ağrı genellikle asetaminofen ve NSAİ ilaçlara dirençlidir (Namaka ve ark. 2004, Backonja ve Serra 2004). Nöropatik ağrıya en iyi yönetim multidisipliner yaklaşımdır. Tedavide ilk olarak yan etkileri en düşük ajanlar kullanılmalıdır. Basit analjezikler (asetaminofen ve NSAİ) pür nöropatik ağrıya genellikle etkisizdir fakat yandaş nosiseptif durumlarda (siyataljide muskuloskeletal bel ağrısında) yararlı olabilir (Gilron ve ark. 2006). Yayımlanan büyük hasta sayılı tarama çalışmalarında nöropatik ağrıya başlıca yönetim

hala çok etkili nöropatik ağrı tedavisi ilaçlarının yerine parasetamol ve NSAİ gibi konvansiyonel analjeziklerle yapılmaktadır (Hans ve ark. 2007, Gore ve ark. 2007). Yine nöropatik ağrıda konvansiyonel analjeziklerin yaygın kullanımı rapor edilmiştir (Backonja ve Serra 2004, Berger ve ark. 2004, Gilron ve ark. 2002). Nöropatik komponent içeren bel ve boyun ağrıları gibi mikst ağrılı nöropatik hastalıklarda, diabetik nöropati veya postherpetik nevralji gibi pür ağrılı nöropatik hastalıklarla karşılaştırıldığında NSAİ ve opioid kullanım oranı daha yüksek saptanmıştır (Gore ve ark. 2007). Özellikle mikst ağrılı nöropatik hastalıklarda nöropatik ağrının tanısı zordur. Hastaların 1/3 ten fazlasında kronik nosiseptif ağrı durumları mevcuttur ve nosiseptif ağrı komponenti, nöropatik ağrı komponentinin baskılanmasına neden olur. Bu nedenle nosiseptif komponentin ilk tedavi seçeneği olan NSAİ ilaçlar bu hastalarda daha fazla kullanılmaktadır. Mikst ağrılı nöropatik hastalıklarda NSAİ ile birlikte spesifik ajanlar da kombine edilmelidir. Ancak sadece %15.5 hasta nöropatik ağrıda etkili ajanlarla, NSAİ ilaçların kombine kullanımı saptanmış ve bu nedenle nöropatik ağrı komponentinin muhtemel yeterince tedavi edilemediği gösterilmiştir (Gore ve ark. 2007). Gilron ve ark, nöropatik ağrılı hastaların %25'inde yaşamları boyunca nöropatik ağrıda etkili ilaçların denemediğini ve bu hastaların %73'ünde keza parasetamol veya NSAİ kullanan hastaların yarısında yeterli ağrı kontrolü sağlanamadığını saptamışlardır (Gilron ve ark. 2002). Yeterli ağrı palasyonu sağlayamamasına rağmen konvansiyonel ilaçların nöropatik ağrıda yaygın kullanımı bir çok hastanın kombinasyon tedavisi almasına bağlıdır. %73 hasta ikili kombine, %33 hasta ise üçlü kombine tedavi alıyordu. Antiepileptik ilaçlar özellikle monoterapide tercih edilmektedir (Hans ve ark. 2007).

Ancak Namaka ve ark, breakthrough nöropatik ağrıda diğer ilk basamak ajanlarla kombine olarak NSAİ ilaç kullanımını göstermişlerdir (Namaka ve ark. 2004). Opioidlerle NSAİ ilaçların kombine kullanımı "opioide dozunu azaltıcı" etkiye sahiptir (Mercadante ve ark. 2002). Literatürde nöropatik ağrıda etkinliği ve uzun süreli analjezik etkilerine dair bilgilerde tutarsızlık vardır (Jensen ve Larson 2001, Woolf ve Max 2001, MacPherson 2000). NSAİ ajanların önerilen dozları nöropatik ağrı yönetiminde kullanılabilir ancak bazı bireysel cevaplar beklenen-

den çok daha iyi olabilir. NSAİ ajanlar özellikle kronik nöropatik ağrı tedavisi verilen hastalarda kombine kullanımda, epizodik ara ağrıların tedavisinde yararlı olabilir (Raffa 2001). NSAİ ilaçlar CRPS tip hastalarda enflamatuvar semptomların tedavisinde ve ağrının azaltılmasında çok sık kullanılmaktadır, fakat uzun süreli etkileri ve güvenliği hakkında bilgi eksikliği mevcuttur (Stacey 2005). Kausar ve ark. vaka sunumunda, epidural fentanil+gabapentin medikasyonuna yanıt vermeyen meme Ca'lı hasta da oral ketorolak uygulaması ile dramatik ağrı azalma sağlandığı rapor edilmiştir (Kausar ve Davis 2006). Ketorolak orta antienflamatuvar etkili ve çok belirgin analjezik etkilidir. Hayvan modellerinde 800 kat daha analjezik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Gillis ve Brogden 1997). Ripamonti ve ark, inatçı nöropatik ağrıda subkutan infüzyon ketorolak uygulamasının yanıtını rapor etmişlerdir (Ripamonti ve ark. 1996). Myers ve ark, ketorolak'ın subkutan infüzyonunun kansere bağlı ağrılı hastalarda ki bunların bazılarında nöropatik ağrı vardı, %80 semptomatik iyileşme olduğunu göstermişlerdir (Myers ve Trotman 1994). Bu vaka gösterir ki ketorolak nöropatik kanser ağrısını düzeltebilir. Sonuçta ketorolak geleneksel ajanlara zayıf yanıt veren hastalarda denenebilir. Nalamachu ve ark, karpal tünel sendromuna bağlı nöropatide, 2x500 mg/gün naproksen kullanımının %5 lidokain patch kadar etkili olduğunu göstermişlerdir (Nalamachu ve ark. 2006). Hurley ve ark, ratlardaki çalışmada gabapentin ve pregabaline eklenen naproksenin sinerjistik yada additif etkiyle periferik enflamasyona bağlı termal hiperajeziyi geri çevirebildiği saptanmış ve gabapentin yada pregabaline eklenecek düşük doz naproksen kombinasyonunun persistan enflamatuvar ağrının klinik tedavisinde avantajlı olabileceği belirtilmiştir (Hurley ve ark. 2002).

Parasetamol çok zayıf antienflamatuvar etkili analjezik ajandır, COX-3'ün varlığı ve bu yeni izoenzimin asetaminofen ile ilişkisini tanımlanmıştır. Antiinflamatuvar etkinin olmaması parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu primer santral mekanizmayla yaptığını düşündürmektedir (Chandrasekharan ve ark. 2002). Nöropatik ağrılı hastalarda benzer düzeylerde parasetamol bazlı bileşik ilaç kullanımı saptanmıştır. Hall ve ark, yüksek hasta sayılı çalışmada düşük oranda parasetamol ve kodein+parasetamol kullanımını saptamışlar ve

parasetamol kullanımının ta-mamına yakınının gereğinde kullanım şeklinde olduğunu kaydetmişlerdir (Hall ve ark. 2006). Nöropatik ağrı başlangıç tedavisinde minör konvansiyonel analjezik kullanımı desteklenmiştir. NSAİ ajanlar ile aspirin veya parasetamol keza parasetamol / kodein kombinasyonları nöropatik ağrı tedavisinde yararlı olabilir. Örneğin aspirin 4x 650 mg eritromelaljiya da uzun özellikle yanıcı ağrıda süreli rahatlama sağlamıştır (Michelis 2003, Beers ve Berkow 1999). Kombinasyon tedavileri karşılaştırıldığında 7.5 mg hidrokodon+200 mg ibuprofen kombinasyonu 30 mg kodein + 300 mg asetaminofen kombinasyonundan daha etkili bulunmuştur (Palangio 2000). Tromboanjitis obliterans nedeniyle birçok kez amputasyon uygulanan ve gabapentin ve opioid kullanımına rağmen şiddetli ağrısı olan hastada İV parasetamol kullanımının etkinliği saptanmıştır (Gulcu ve ark. 2007). Dani ve ark, deneysel çalışmasında parasetamolün siyatik sinir ligasyonu yoluyla nöropatik ağrı oluşturulan deneklerde periferik etkiyle mekanik allodiniyi ve termal hiperaljeziyi önlediği gösterilmiştir (Dani ve ark 2007).

Sonuçta, NSAİ ilaçlar ve asetaminofen ile nöropatik ağrılı hastalarda kısa süreli ve parsiyel analjezi sağlanır. Bu ilaçların kullanımları diğer ajanlarla kombine olmalıdır. Kullanımları diğer ajanlarla tedavileri düzenlenen ancak ağrıları direçli olan hastalarda, ara ağrıların tedavisiyle sınırlı kalmalıdır.

Diğer pek çok kronik ağrı formu gibi nöropatik ağrı da yaşam kalitesi üzerinde genellikle olumsuz bir etki oluşturmaktadır. Nöropatik ağrının farmakolojisi genellikle antidepresanların veya antikonvulsanların kullanımını içermektedir ancak bu ilaçların yeni kuşaklarıyla bile efektif bir analjezi olguların ancak yarısından daha azında sağlanabilmektedir (Eisenberg ve ark. 2006a, b).

Opioidlerin nöropatik ağrıyı azaltmadaki etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalar 15 yılı aşkın bir süreden beri bildirilmektedir. Ancak çalışma tasarımları arasında tedavi edilen nöropatik ağrı sendromunun tipi, uygulanan opioid tipi ve tedavi süresi açısından mevcut bulunan büyük varyasyonla birbirine zıt sonuçlar vermiştir. Etkinlik olduğunu düşündüren çalışmalarda küçük çalışma populasyonlarının olması sonuçların geçerliliği ile ilgili sorular doğurmuştur. Opioidlerin genelde nöropatik ağrıyı ve özeldir

santral nöropatik ağrıyı azaltmada etkinliklerinin olmadığı ile ilgili kesin kanıtların bulunmaması ve ayrıca istenmeyen (yan) etki profilleri ve sismal, bağımlılık, hormonal anormallikler, immün sistem disfonksiyonu ve bazı olgularda paradoks hiperaljezi potansiyelleri ile ilgili yaygın endişeler nöropatik ağrı tedavisinde opioidlerin kullanılması konusunda umut kırıcı olmaktadır (Keskinbora 2007, Breivik 2005, Kalso ve ark 2004, Ballantyne ve Mao 2003, McQuay 1997).

Bu grup ilaçlar, beyinde opioid peptid nöromediyatörlerin aktive ettiği opioid reseptörleri aktive ederek güçlü analjezik etki yaparlar. Endojen opioid sistem (EOS), merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak yerleşim gösteren opioid reseptörlerinden ve endojen opioid peptidlerden (EOP) oluşur. EOS başta sinir sistemi olmak üzere birçok sistemde bulunur. Biribirinden genetik olarak bağımsız üç EOP saptanmıştır, bunlar enkefalin (met-ve leu), β -endorfin ve dinorfindir. Son zamanlarda yeni iki EOP daha saptanmıştır, bunlar nosiseptin (orfantin FQ) ve endomorfindir. Endojen opioid peptidleri ve eksojen opioidler, kendilerine özgü reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. 3 tanesi iyi tanımlanmış klasik opioid reseptörü (mü, delta ve kappa) olmak üzere 5 tip opioid reseptörü bilinmektedir (Schofferman ve Mostoufi 2008, Keskinbora 2007, Attal ve ark. 2006, Can 2005).

Etkilerine nöronların mü, delta ve kappa reseptörleri ve onların alt-tipleri aracılık eder. Ağrı duyumsama yanında ağrıya karşı oluşan reaksiyonu (afektif komponenti) inhibe ederler. Etkilerine karşı nisbeten çabuk, kısmi bir tolerans oluşur. (Schofferman ve Mostoufi 2008, Keskinbora 2007, Attal ve ark. 2006, Can 2005).

Morfin hidroklorür, opioidlerin prototip ilacıdır ve güçlü doğal bir β agonistidir. EFSN'nin (European Federation of Society for Neuropathic Pain) klavuzunda fantom ekstremitte ağrısına bağlı küçük çaplı bir randomize kontrollü çalışmada (RKÇ)'de morfin sülfat (günde 70-300 mg) etkili bulunmuştur.(Attal ve ark. 2006).

Metadon bir yapay opioid agonistidir. Mü ve delta agonist aktivitesine ek olarak güçlü bir N-methyl-D-aspartat (NMDA) resptör agonisti ve SSRI'dır. Bu özellikleri nedeniyle nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Uzun süreli etkilidir

(24 saat), ve genellikle diğer opioidlerle yeterli analjezi sağlanamamış veya yan etki gelişmiş hastalarda ikinci sıra opioid olarak kullanılır. Metadonun opioide bağlı allodini ve hiperalezide etkin olması NMDA antagonist özelliğine bağlanmaktadır. Postherpetik nevralsi (PHN)'de yavaş salınımlı morfin (günde 91 mg) ve metadon (günde 15 mg) ile trisiklik antidepresanların (TSA) ve plesobonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, ağrının giderilmesi açısından morfin, nortriptiline üstün bulunmuş, buna karşılık metadonun analjezik etkinliği TSA'lara benzer düzeyde olduğu belirlenmiştir. Opioid tedavisinden ayrılan hasta sayısı TSA tedavisine göre anlamlı ölçüde fazla olduğu, ancak yalnızca TSA uygulanan hastalarda bilişsel bozukluk fazla bildirilmiştir (Dobecki ve ark. 2006, Morley ve ark. 2003, Raja ve ark. 2002).

Oksikodon, nöropatik ağrıda yapılan çalışmalarda trisiklik antidepresanlarla yapılan karşılaştırmada oksikodonun NNT değeri 2.5 olarak bulunmuştur. Renal yolla atılmaktadır. Oral biyoyararlanımı yüksektir. Plazma yarı ömrü 2-4 saattir. Fenazosin şiddetli ağrıda etkilidir ve safra basıncını artırıcı etkisi diğer opioid analjeziklerden daha fazladır. Bulantı ve kusma sorun oluyorsa dil altından alınabilir. EFSN'nin klavuzunda ağrılı polinöropatide tek saf opioid olan oksikodon (ortalama doz 37-60 mg/gün, yayılım aralığı günde 10-99 mg NNT=2.6) değeri ile etkili sonuç vermiştir. Bu çalışmalara daha önce opioid alan hastaların katılmasına izin verilmesi, opioid alan hastaların katılmasının izin verilmesi opioide yanıt veren hasta oranını artırmış ve yan etki insidansını düşürmüş olabilir. Aynı klavuzda oksikodon PHN'de de etkin olduğu gösterilmiştir (Moulin ve ark. 2007, Attal ve ark. 2006, Finnerup ve ark. 2005, Watson ve ark. 2003, Gimbel ve ark. 2003, Watson ve Babul 1998).

Levorfanol, Yapay opioid alkoloidlerden olup, opioid ilaçlardan N- metil grubunun çıkarılması ile oluşur. Bu şekilde morfinden nalorfin, levorfanolden levallorfan oluşur. Bunlar mikst agonist/antagonist etkiye sahiptir. EFSN'nin klavuzunda yüksek ve düşük dozu PHN'de uygulanmış, yüksek dozu daha etkin bulunmuştur. Çoğul etyolojili periferik ya da santral ağrıda yüksek doz levorfanol (günde 8.9 mg) düşük dozdan (2.7 mg) etkili bulunmuştur. Ancak santral ağrıda yan etkiler nedeniyle opioidi bırakma oranının yüksek olduğu gözlenmiştir (Schofferman ve

Mostoufi 2008, Attal ve ark. 2006).

Tramadölün iki mekanizmayla ağrıyı giderdiği ileri sürülmektedir: opioid etki ve serotonerjik ve adrenerjik yolların etkinliklerinin güçlendirilmesi, 5 HT'nin salınımını stimüle etmektedir (Gilron ve ark. 2005, Duhmke ve ark. 2004). Bu nedenle zayıf opioid dışında atipik santral etkili analjezik olarak kabul edilmektedir. Nöropatik ağrıda da kullanımını avantajlı hale getirmektedir. Dworkin ve ark.'ları tramadolü, ciddi nöropatik ağrının atakları, kansere bağlı nöropatide, akut nöropatik ağrıda ve ilk seçenek ajanın doz titrasyonunu sağlamada acil analjezik olarak düşünülmesi gereken opioid şeklinde tavsiye etmektedirler (Dworkin ve ark. 2007). Diğer opioidlere göre daha az konstipasyon, sedasyon, ve immün supresyon yapması, solunum depresyonu ve bağımlılık riskinin çok düşük olması, tramadolün kanser dışı kronik ağrının opioidlerle kontrolünde sıklıkla kullanılmasına neden olmuştur. (Dworkin ve ark. 2007, Gilron ve ark. 2005, Finnerup ve ark. 2005, Duhmke ve ark. 2004).

EFSN'nin klavuzunda opioiderjik ve monoamin-erjik etkileri olan, günde 200-400 mg tramadol de NNT=3.4 ile ağrılı polinöropatide etkili bulunmuştur. Gene aynı klavuzda PHN'de tramadol tedavisi (ortalama doz günde 275 mg; günde 400 mg'a kadar çıkmıştır), NNT=4.8 ile yalnızca spontan ağrı yoğunluğuyla ilgili bazı ölçütler açısından orta derece etkili bulunmuştur. Bu çalışmada, yalnızca 1 yıldan kısa süredir ağrısı olan hastalar dahil edilmiş, dolayısıyla çalışma sırasında bir kaç hastada kendiliğinden iyileşme olmuştur, bu da plasebo etkisinin yüksek çıkmasını açıklamaktadır. Tramadolün diğer opioid ajanlar gibi ağız kuruluğu, bulantı, kabızlık ve somnolansa yol açtığı bilinmektedir. Tramadol epilepsi öyküsü olanlarda ya da nöbet eşğini düşüren ilaç alanlarda nöbet riskini arttırır. Tramadolün diğer serotonerjik ilaçlarla (özellikle SSRI) birlikte kullanılması durumunda serotonerjik sendrom (miyoklonus, rijidite, hiperrefleksi, titreme, konfüzyon, ajitasyon, huzursuzluk, koma, otonom dengesizlik, ateş, bulantı, ishal, kızartı, çok seyrekte olsa rabdomyolizis ve ölüm) gelişebileceğine dikkat edilmelidir. Yaşlı hastalarda düşük dozlarla başlanmalı (50 mg), tolere edilebilecek düzeye göre doz yükseltilmelidir (Dworkin ve ark. 2007, Moulin ve ark. 2007, Finnerup ve ark. 2005, Gilron ve ark. 2005,

Duhmke ve ark. 2004, Gimbel ve ark. 2003, Watson ve Babul 1998).

Hidromorfon, ülkemizde yakın zamanda kullanıma girecek morfinin yarı-yapay türevi olup morfinden 2 kat güçlüdür. Farmakokinetik ve dinamik olarak morfine benzemekle birlikte yan etki profili morfinden daha azdır. Atılımı renal yollardır. 8, 16, 32 mg oral dozlarını kanser ve kanser dışı kronik ağrıda ülkemizde kullanılabileceğiz (Moulin ve ark. 2007, Finnerup ve ark. 2005, Watson ve ark. 2003, Gimbel ve ark. 2003, Watson ve Babul 1998).

Fentanil, Son yıllarda nöropatik ağrının çeşitli tiplerinde başarı ile kullanılmaktadır. Ayrıca, Dworkin ve ark. ları opioidi ilk defa kanser dışı ağrıda kullanan hastalarda, oral hızlı etkili morfin 10-15 mg her 4 saatte bir uygulanması gerektiği, etkili en düşük doz ve yan etkiler arasındaki denge sağlandıktan sonra yavaş salınımlı oral morfin veya oksikodon ya da transdermal fentanille tedavinin sürdürülebileceği önermektedir (Dworkin ve ark. 2007, Otis ve Rothman 2006, Kosinski ve ark. 2005).

Kombinasyon tedavisi, iki randomize kontrollü çalışmada (RKC), özellikle PHN'de Gabapentin (GBP)-morfin kombinasyonunun sinerjik etkiye olduğu saptanmış, her bir ilacın tek başına uygulanmasıyla karşılaştırıldığında daha düşük dozlarda analjezi sağladığı belirlenmiştir, ancak kombinasyonla sağlanan ek etki düşüktür. Bir başka paralel grup çalışmasında ağrı, duyu-durum ve yaşam kaliteleri açısından GBP-venlafaksin kombinasyonunun GBP ile birlikte plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir; ancak çalışma topluluğu çok küçüktür. EFSN'nin klavuzunda kansere bağlı nöropatik ağrıda topikal opioidlerle uygulanan GBP ile ağrı ve dizestezi biraz azalma saptanmıştır, genellikle iyi tolere edilmiş ve çalışmadan ayrılanlar açısından plasebodan farklı bulunmamıştır. Kanser infiltrasyonuna bağlı nöropatik ağrıda 10 gün boyunca opioidlerle birlikte düşük doz amitriptilin (günde 30-50 mg) uygulanan bir RKC'de, maksimum ağrı üzerinde biraz etki sağlanmıştır. Gene aynı klavuzda Guillan-Barre sendromunda opioidlerle GBP ya da Karbamazepin-(KBZ) kullanılmış, GBP ile birlikte opioid daha etkin bulunmuş, bu uygulama akut evre yoğun bakım hastalarında da önerilmiş, ancak otonom denervasyona dikkat çekilmiş, yan etkilerin bu nedenle dikkatle izlenmesi gerektiği

vurgulanmıştır (Furlan ve ark. 2006, Gilron ve ark. 2005, Rowbothorn ve ark. 2003, Huse ve ark. 2001).

Eisenberg ve ark, nöropatik ağrısı bulunan hastalara opioid reçetelemeye duyulan ilginin ve bu konuyla ilgili endişelerin arttığını göz önünde bulundurarak, 2 soruya yanıt verebilmek amacıyla, yayınlanmış olan RCT'lerin, sistematik bir incelemesini yaptı: (1) nöropatik ağrıyı azaltmada opioidlerin etkinliği nedir ve (2) nöropatik ağrılı hastalarda opioidlerin neden olduğu istenmeyen etkilerin doğası ve meydana gelmesi nasıldır? (Eisenberg ve ark. 2006a, b).

Bu çalışmanın sonuçları, incelemeye dahil edilen çalışmaların süresine göre 2 kategoriye ayrılabilir. **Kısa süreli çalışmalar**, opioidlerin analjezik etkinliği ile ilgili karışık sonuçlar vermiştir. Orta uzunluktaki çalışmalar, sonuçları tek bir havuzda toplandığında spontan nöropatik ağrıyı azaltmada istatistiksel açıdan anlamlı tutarlı bir opioid analjezik etkinliğini göstermekteydi. Bu büyük klinik çalışmalar, opioid tedavisi ile ilgili faydaları ve riskleri haftalar-aylar boyunca değerlendirdikleri için kısa süreli çalışmalara göre klinik açıdan daha anlamlı ve önemli olmaktadır.

Kısa süreli çalışmaların aksine **orta uzunluktaki çalışmaların metaanalizi**, eldeki mevcut çalışmaların büyük bir çoğunluğuna dayanmaktaydı ve tedavi edilen hastaların büyük bir çoğunluğunu içermekteydi. Orta süreli opioid tedavisinin 8 haftaya varan tedavi süresi boyunca spontan nöropatik ağrı için plaseboya göre faydalı bir etkisinin bulunduğu ve bu opioid etkisi büyüklüğünün çalışma sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında ağrı şiddetinde 14 puanlık bir farka eşit olduğu sonucuna varmışlardır. 100 puan üzerinden 14 puanlık bir fark, nöropatik ağrının tedavi edilmesi için yaygın bir şekilde kullanılan diğer tedavilerle sağlanan farka benzerdir. Örneğin, gabapentin tedavisiyle çalışma sonunda eşdeğer ağrı şiddeti, ağrılı diyabetik nöropatisi bulunan hastalarda plasebodan 12 puan daha düşük olmaktadır (51 puana karşı 39 puan). Bu etkinin sağlanabilmesi için, gabapentin çalışmasında yer alan hastaların %67'sinde maksimum günlük doz (3600 mg) gerekirken opioid çalışmalarında düşük /orta opioid dozlarında daha büyük bir etki sağlanabilmiştir. Bu çalışmalarda hastalar nisbeten dar bir sabit doz aralığında opioid almışlardır. Metaanalizde, bu

alanda gelecekte yapılacak olan çalışmalarda hedeflerden birinin, sabit doz çalışmalarından çok daha geniş doz aralıklarının olduğu çalışmalar yoluyla opioidlerin nöropatik ağrı için etkinliklerinin değerlendirilmesi olmalıdır fikri desteklenmektedir.

Bu sistematik incelemenin diğer 2 kısıtlılığı, incelemeye dahil edilen çalışmaların tasarımından kaynaklanmaktadır. İlk olarak, çalışmaların süresi en fazla 8 hafta idi. Bu nedenle, nöropatik ağrı tedavisinde opioidlerin aylar ve yıllar içinde ortaya çıkacak etkinlikleri veya istenmeyen etkileri konusunda elimizde veri bulunmamaktadır. İkinci olarak, eldeki mevcut RKC'lar bağımlılık veya suistimal meselelerini kesin bir şekilde ele almamaktadır. Orta uzunluktaki çalışmaların çoğunda hiç bir bağımlılık davranışının veya suistimalin bildirilmemiş olmasının çeşitli açıklamaları olabilir. Bu davranışların prevalansının gerçekten de çok düşük olabilmesi mümkündür. Ya da alternatif olarak, bu çalışmalarda tedavi süresi bu tür davranışların gelişmesine yetmeyecek kadar kısa olmuş olabilir. İlâveten, özel olarak bir dışlama kriteri olarak belirtilmiş olmamakla beraber görünürde suistimal veya bağımlılık potansiyeli bulunan hastaların bu tür çalışmalara kaydedilmelerinden genellikle kaçınılmış olabilmesi de son derece mantıklı bir açıklamadır. Suistimal ve bağımlılık potansiyelinin daha ileri düzeyde değerlendirilmesi gerekliliği önemini korumaktadır (Eisenberg ve ark. 2006a, b).

Furlan ve arkadaşları, nöropatik ağrı, osteoartrit, romatoid artrit, fibromiyalji ve sırt ve kas-iskelet sistemi ağrısı da dahil olmak üzere 6 aydan daha uzun süren ağrı şeklinde tanımlanan kronik non-malign ağrısı bulunan hastalar araştırıldı. İncelemelerinde opioidleri zayıf (propoksifen, kodein, tramadol) veya güçlü (oksikodon, morfin) şeklinde sınıflandırıldı (Furlan ve ark. 2006). Elde edilen sonuçlar ağrının ölçülmesi (şiddeti veya rahatlama), fonksiyon ve yan etkiler şeklindeydi. Bu sistematik inceleme analiz edilen eldeki mevcut çalışmalara dayanarak şunları göstermiştir;

■ Opioidler genelde nöropatik ağrıya dahil olduğu kanser dışı kronik ağrı tedavisinde etkiliydiler; ağrıyı azaltmışlar ve fonksiyonel sonuçları plasebodan daha iyi bir şekilde iyileştirmişlerdir.

■ Opioidler hem nosiseptif hem de

nöropatik ağrı sendromları için plasebodan daha etkiliydi.

■ Fibromiyalji hastalarda tramadol ağrıyı azaltmış ve fonksiyonel sonuçları iyileştirmiştir.

■ Güçlü opioidler (oksikodon ve morfin) fonksiyonel sonuçlar açısından değil ama ağrı rahatlama açısından (sırasıyla) naproksenden ve nortriptilinden anlamlı bir şekilde daha üstündü.

■ Zayıf opioidler (propoksifen, tramadol ve kodein) ne ağrı rahatlama için ne de fonksiyonel sonuçlar için NSAI ilaçlardan veya TCA'lardan üstün gelmemiştir.

■ Klinik olarak (> %10) ve istatistiksel açıdan sadece konstipasyon ve bulantı opioidlerle anlamlı bir şekilde daha sık görülmüştür. Halbuki EFSN'nin klavuzunda kabızlık, sedasyon, bulantı ve sersemlik hali ve kusma en çok görülen yan etkilerdendir (Attal ve ark. 2006). Bilişsel bozukluk riski ihmal edilir düzeyde olup, ancak günde 300 mg'a morfin dozunda dikkat bozukluğuna neden olmaktadır.

■ En son çalışmalar kronik sorunlar için opioid ilaç kullanan hastaların endokrin anormallikleri ve erektil disfonksiyonu yaşayabileceklerini göstermiş olmakla beraber, araştırmacıların çoğu katılımcılara cinsel disfonksiyon ile ilgili sorular sormamıştır. Furlan ve ark.'larının incelemesi, bu tür verilerin toplandığı az sayıdaki çalışma herhangi bir endokrin anormalliğin gözlenmesi için nispeten kısa süreliydi (Furlan ve ark. 2006). Cinsel disfonksiyon ile ilgili verilerin bildirildiği sadece 2 çalışma, opioidleri kullanan hastaların aslında kendilerini, kontrol gruplarındaki hastalarla karşılaştırıldığında cinsel davranış açısından daha iyi işlev görüyor olarak algıladıklarını bildirmiştir. Daha iyi ağrı kontrolüne bağlı olarak iyilik durumunun (iyi olma halinin) iyileşmesi/düzelmeye bu sonucu açıklayabilir: Kullanılan değerlendirme skalası, hasta tarafından derecelendirilen global bir fonksiyon derecesidir ve libido, cinsel disfonksiyon veya gonadal fonksiyon gibi değişkenleri ölçmemektedir ve hipogonadizm riskini öngörmek için kullanılamamaktadır.

■ Kronik ağrısı olan hastalarda opioid bağımlılığının veya suistimalinin olmadığı var sayılamaz. Çünkü mevcut bulunan randomize çalışmalar bunu değerlendirmek üzere tasarlanmamışlardır. Çalışmaların süresi, bağımlılık için uygun tarama araçları kullanılmış olsa bile amaç dışı ilaç kullanımının gelişmesine veya tespit edilmesine izin vermeyecek kadar kısaydı. "Bağımlılık tanısının" uygun bir ölçümü de her

çalışmada bulunmamaktadır (Furlan ve ark. 2006).

**NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİNDE:
OPIOİD KULLANIRKEN ŞU SORULAR
AKLA GELEBİLİR;**

Kansere bağlı olmayan (kansere dışı) kronik nöropatik ağrının uzun dönemli tedavisi ancak

1-Yan etki oluşma riskinin daha az olması diğer ilaç ve yöntemlerin başarısız olması

2- Opioid analjezinin anlamlı şekilde ağrıyı geçirmesi ve etkisini koruması

3- Yaşam kalitesinin, opioid tedavisinin yan etkilerini ve uzun vadeli olumsuz etkilerini tolere etmeye yetecek kadar iyileşmesi durumlarında anlamlıdır.

Kimi hastalar uyum sorunları geliştirmeye açıktır.

Bu sorunlar potansiyel olarak her hastada mevcuttur, ancak bunlar opioidlere olumlu tepki veren ağrılı hastalarda ve stabil bir psiko-sosyal geçmişe sahip olanlarda daha iyi kontrol edilebilir. Önceden geçirilmiş alkol bağımlılığı ya da madde bağımlılığı, uzun süreli opioid tedavisinde zorluklar yaşanmasına yönelik temel risk faktörleridir.

Kimi opioidler ve kullanım şekilleri diğerlerinden daha güvenlidir.

Zayıf opioidlerde ve yavaş başlangıçlı ve yine uzun ve stabil süreli etkisinin yavaş bir şekilde giderek azalarak sonuçlanan opioid tedavi şekillerinde uyum sorunları daha yavaş gelişir. Bu farmakokinetik özellikler oral yavaş salımlı formülasyonlarda bulunmaktadır. Lipofilik opioidlerin transdermal yolla verilmesi de bu tip özellikler gösterir ancak dozun bireylere özel olarak ayarlanması daha zordur. Kansere dışı kronik ağrı kontrolünde mevcut eğilim olan transdermal fentanyl ve buprenorfinin giderek artan kullanımının haklı olup olmadığını zaman içinde çalışmalar gösterecektir.

Başlangıçlı hızlı ve kısa süreli ilaçların kontrolü daha zordur: Uygulanması en zor olan opioid verilim şekli enjeksiyonudur. Bu durum doz artırımına ve uyumda zorluklar yaşanmasına neden olabilir (Breivik 2005, Kalso ve ark. 2004, Ballantyne ve Mao 2003, Foley 2003, McQuay 1997).

Kansere dışı kronik ağrının opioid tedavisinin kanıta dayalı temeli nedir?

Kansere dışı kronik ağrının opioid tedavisinin analjezik faydalarının ve tolere edilebilir yan etkilerinin gösterildiği kısa süreli çift kör, randomize, kontrollü klinik çalışmalar vardır. Ancak gerçekten uzun süreli, çift kör, ve randomize yeterli sayıda klinik çalışmalar yoktur. Cevapların bulunması için ihtiyaç duyulan uzun süreli ve büyük ölçekli çalışmalara farmasötik sanayi ilgi göstermemekte ve sağlık makamları herhangi bir sorumluluk üstlenmeye niyetli görünmemektedir (Breivik 2005, Kalso ve ark. 2004, Ballantyne ve Mao 2003, Foley 2003, McQuay 1997).

Kansere dışı kronik ağrı için sorunsuz uzun vadeli opioid tedavisi?

A.B.D.'de son yıllarda görülen opioid kullanımındaki liberal politikaların ve aktif pazarlamaya bağlı olarak günlük dozların yaklaşık 200 mg oral morfinin üzerine çıktığında sorunlar oluşturduğunu vurgulamışlardır. Danimarka'da ağrı merkezine sevk edilen hastaların 3/4'ü hali hazırda opioid kullanmakta olup, günlük tüketimleri ortalama 70 mg morfin (eşdeğeri)dir. Bu hastaların %40'ı "sorunlu opioid kullanıcıları"dır. Mevcut tahminlere göre Danimarkadaki kronik ağrı hastalarının %3-19'u bağımlılık hastalıklarının pençesindedir (Moulin ve ark. 2007, Breivik 2005, Kalso ve ark. 2004, Ballantyne ve Mao 2003, Foley 2003, McQuay 1997).

Kronik ağrı hastalarının açıkça bağımlı davranışlar sergileyen "sorunlu opioid kullanıcıları" haline gelmesinin önlenmesi opioid tedavisi için hastaların dikkatle seçilmesine, (ağrı ve yaşam kalitesi üzerindeki) faydalı etkilerinin ve opioid tedavisinin olumsuz etkilerinin yakından takip edilmesine, muhtemel sorunlu opioid kullanımının erken belirtilerinin (sarı bayraklar) ya da bağımlılık davranışının kesin belirti ve semptomları olan "kırmızı bayrakların" aranmasına dayanmaktadır. Sarı ya da kırmızı bayrakların gözükmesi halinde, net bir stratejiye gereksinim vardır ve opioid tedavisinin olumsuz etkilerinin ele alınması için kaynaklara erişim mümkün olmalıdır (Breivik 2005, Kalso ve ark. 2004, Ballantyne ve Mao 2003, Foley 2003, McQuay 1997).

Sarı Bayraklar

Tatminkar olmayan ağrı tedavisine ya da başlangıç aşamasındaki sorunlu opioid kullanımına

işaret edebilecek davranışlar (Breivik 2005, Kalso ve ark. 2004, Foley 2003).

■ Daha fazla ilaca ihtiyaç duyduğunu bildiren agresif şikayetler

■ Azalmış yakınma sürelerinde ilaç stoğu yapmak

■ Belli birtakım ilaçların istenmesi Bu durum hasta tarafından yapılmış gerçekten anlamlı bir gözlem olabilir. Çünkü, hastanın genleri/reseptör popülasyonu belli bir opioidi diğer opioid ilaçlardan daha etkin bir şekilde kullanıyor olabilir.

■ Benzer ilaçların diğer tıbbi kaynaklardan açıkça alınabilmesi (hasta gerçekten doz artışına mı yoksa daha güçlü (ya da farklı) bir opioide mi ihtiyaç duymaktadır?)

■ Yaptırımı olmayan doz artırımı ya da bir iki defa tedaviye uygun davranmama (uzun dönemli başarılı opioid tedavisi için doktor hasta arasında gerçekten güvene dayalı bir ilişki gerekmektedir).

■ Klinisyen tarafından arzu edilmeyen psişik etkilerin rapor edilmesi (moral ve mental fonksiyonlar üzerinde opioidlerin çok çeşitli etkileri vardır)

■ Şiddetli semptomların geri gelmesine ilişkin olarak belirtilen anksiyete ifadeleri ile birlikte "tolere edilebilir" olumsuz etkilere bağlı olarak tedavide değişikliğe direnç gösterilmesi (yoksunluk olgusunun bir parçası olarak artan bir ağrı hissettiğinde hastanın gösterdiği makul bir tepki?) (Breivik 2005, Kalso ve ark. 2004, Ballantyne ve Mao 2003, Foley 2003, McQuay 1997).

Kırmızı bayraklar

İlaçların gerçekten kötüye kullanımını ve bağımlılık davranışını gösteren davranışlar (Breivik 2005, Kalso ve ark. 2004, Ballantyne ve Mao 2003, Foley 2003, McQuay 1997).

■ Reçete sahtekarlığı

■ Başkalarından ilaç çalma ya da "ödünç alma"

■ Reçeteli ilaç satma

■ Reçeteli ilaçları tıbbi olmayan kaynaklardan elde etme

■ Oral formülasyon enjeksiyonu

■ Alkol ya da yasa dışı ilaçların tedaviyle eş zamanlı olarak kötüye kullanımı

■ Uyarılara rağmen multiple doz artışı ya da tedaviye uymayan davranışlar

■ Reçetenin "kaybedildiğine" dair birden fazla durumun meydana gelmesi

■ Hastanın medikal tedavisinden sorumlu

olan doktora bilgi verilmeksizin diğer hekimlerden ya da acil servislerden tekrar tekrar reçete almaya çalışılması

■ İlaç kullanımına bağlı gibi görünen ve işte, ailede, ya da sosyal ortamda fonksiyonların yerine getirilme yeteneğinde kötüleşme olduğuna dair kanıt bulunması

■ İlacın olumsuz fiziksel ya da psikososyal etkilerinin olduğunu gösteren net kanıtlara rağmen tedavideki değişikliklere tekrar tekrar direnç gösterilmesi.

Nöropatik ağrı tedavisi yeni tedavilere rağmen hala zordur ve tüm sorunlar ve altta yatan mekanizmaları için işe yarayan tek bir tedavi bulunmamaktadır. Etkin nöropatik ağrı tedavileri için giderek artan kanıtlar göz önüne alınacak olursa, klinisyenin ağrıyı rahatlatmada hangi ilaçların etkili olduğunu ve ilaçlarla ilişkili en az sayıdaki advers etkileri bilmesi önem kazanmaktadır ve nöropatik ağrı durumlarının tedavi edilmesi için kanıta dayalı bir algoritmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İdealde, böyle bir algoritmada ilaç seçimleri için gereken kanıtlar bir ilacın hem etkinlik hem de yan etkiler açısından diğerleriyle doğrudan bir şekilde karşılaştırılmasına dayalı olmalıdır. Bugün için, mevcut olan bu tür doğrudan karşılaştırmalar az sayıdadır. Alternatif bir yaklaşım ise, tedavi edilmesi için gereken sayıyı (Number needed to treat, NNT) ve zarar vermek için gereken sayıyı (Number needed to harm, NNH) kullanarak göreceli etkinliği ve güvenliği hesaplamaktır. En son sistematik incelemelerde, nöropatik ağrı için mevcut bulunan tedaviler NNT değerleri kullanılarak özetlenmektedir. Tüm bunlar göz önünde bulundurularak, nöropatik ağrı tedavisinde etkin ve güvenilir opioid ya da non-opioid ajan seçiminde, geniş hasta popülasyonu içeren, uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır

Kaynaklar:

- Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFSN guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain Eur J Neurol 2006; 13: 153-69.
- Attal N: Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. The Clinical journal of pain 2000; 16: 118-130.
- Baba H, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ: Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E2. J Neurosci 2001; 21: 1750-1756.
- Backonja MM, Serra J: Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases. Pain Med

- 2004; 5: 28-47.
- Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *New Engl J Med* 2003; 349: 1943-53.
- Berger A, Dukes EM, Oster G: Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004; 5: 143-149.
- Breivik H. Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. *European Journal of Pain* 2005; 9: 127-130.
- Buritova J, Besson JM: Peripheral and/or central effects of racemic-, S(+)- and R(-)-flurbiprofen on inflammatory nociceptive processes: A c-Fos protein study in the rat spinal cord. *Br J Pharmacol* 1998; 125 :87-101.
- Can C. Opioid analjezikler Türkiye Klinkleri Dahili Tıp Bilimleri Farmakoloji 2005; 1: 15-23.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 13926-31.
- Dani M, Guindon J, Lambert C, Beaulieu P. The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors. *Eur J Pharmacol* 2007; 573: 214-215.
- Dobecki DA, Schocket SM, Wallace MS. Update on pharmacotherapy guidelines for the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 185-90.
- Duhmke RM, ComBlath DD, Hollingshead JR. Tramadol for neuropathic pain *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD 003726
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-1534.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacological management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations *Pain* 2007; 1323: 237-251.
- Eisenberg E, Mc Nicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain. Systematic review of randomized controlled trials *European Journal of Pain* 2006b; 10: 667-676.
- Eisenberg E, Mc Nicol ED, Carr DB. Opioids neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006a; 3: CD 006146
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 3043-3052.
- Ferreira SH, Lorenzetti BB: Intrathecal administration of prostaglandin E2 causes sensitization of the primary afferent neuron via the spinal release of glutamate. *Inflamm Res* 1996; 45: 499-502.
- Ferreira SH, Moncada S, Vane JR: Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. *Br J Pharmacol* 1973; 49: 86-97.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment. An evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305
- Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain *N Engl J Med* 2003; 348: 1279-81.
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic non-cancer pain. A meta-analysis of effectiveness and side effects *CMAJ* 2006; 174: 1589-1594.
- Gillis JC, Brogden RN. Ketorolac: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacologic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs* 1997; 53: 139-188.
- Gilron I, Bailey J, Weaver DF, Houlden RL: Patients' attitudes and prior treatments in neuropathic pain: a pilot study. *Pain Res Manag* 2002; 7: 199-203.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, Gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-1334.
- Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician *CMAJ* 2006; 175: 265-75.
- Gimbel JS, Richard P, Portenoy RK. Controlled release oxycodone for pain relief in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927-934.
- Gore M, Dukes E, Rowbotham DJ. Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. *Eur J Pain* 2007; 11: 652-664.
- Gulcu N, Karaaslan K, Ozturan KE, Kocaoglu H. Intravenous paracetamol for pain relief in a patient with neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 956-7.
- Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain* 2006; 122: 156-162.
- Hans G, Masquelier E and Cock PD. The diagnosis and management of neuropathic pain in daily practice in Belgium: an observational study. *BMC Public Health* 2007; 7: 170.
- Hurley RW, Chatterjea D, Rose Feng M, Taylor CP, Hammond DL. Gabapentin and Pregabalin Can Interact Synergistically with Naproxen to Produce Antihyperalgesia. *Anesthesiology* 2002; 97: 1263-73.
- Huse E, Lorbog W, Birbaumer N. The effect opioids on phantom limb pain and cortical reorganization pain 2001; 90: 47-55.
- Ilse WK. Neuropathic pain: Mechanisms, diagnosis and treatment. *Can J Continuing Med Education* 2002; 14: 99-108.
- Jensen PG, Larson JR. Management of painful diabetic neuropathy *Drugs Aging* 2001; 18: 737-749.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-80.
- Katafuchi T, Duan S, Take S, Yoshimura M. Modulation of glutamate-induced outward current by prostaglandin E (2) in rat dissociated preoptic neurons. *Brain Res* 2005; 1037: 180-186.
- Kausar F, Davis MP. Ketorolac in Neuropathic Pain. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 202-204.
- Keskinbora K Opioid analjezikler In: Ağrı Erdine Serdar (Ed) Nobel Tıp Kitapları, İstanbul, 2007; 581-604.
- Kosinski MR, Schein JR, Vallow SM. An observational study of health-related quality of life and pain outcomes in chronic low back pain patients treated with fentanyl transdermal system *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 849-862.
- Ma W, Eisenach JC. Morphological and pharmacological evidence for the role of peripheral prostaglandins in the pathogenesis of neuropathic pain. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 1037-1047.
- MacPherson RD. The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacol Ther* 2000; 88: 163-185.
- McQuay HJ. Opioid use in chronic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 175-93.
- Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomized controlled study on the use of antiinflammatory drugs in patients

- with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1358-1363.
- Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. *Qual Life Res* 1994; 3: 69-76.
- Michelis JJ. Platelet-mediated microvascular inflammation and thrombosis in thrombocythemia vera: A distinct aspirin-responsive arterial thrombophilia, which transforms into a bleeding diathesis at increasing platelet counts. *Pathol Bid* 2003; 51: 167-175.
- Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK. Low-dose methadone has analgesic effect in neuropathic pain. a double-blind randomized controlled cross-over trial. *Palliat Med* 2003; 17: 576-587.
- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, Coderre T, Morley-Forster PK, Stinson J, Boulanger A, Peng P, Finley GA, Taenzer P, Squire P, Dion D, Cholkani A, Gilani A, Gordon A, Henry J, Jovey R, Lynch M, Mailis-Gagnon A, Panju A, Rollman GB, Velly A; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12: 13-21.
- Myers KG, Trotman IF. Use of ketorolac by continuous subcutaneous infusion for the control of cancer-related pain. *Postgrad Med J* 1994; 70: 359-362.
- Nalamachu S, Gammaitoni AR, Gould EM. A Comparison of the Lidocaine Patch 5% vs Naproxen 500 mg Twice Daily for the Relief of Pain Associated With Carpal Tunnel Syndrome: A 6-Week, Randomized, Parallel-Group Study. *Med Gen Med* 2006; 8: 33.
- Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, et al. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther* 2004; 26: 951-979.
- Otis J, Rothman M. A phase III study to assess the clinical utility of low-dose fentanyl transdermal system in patients with chronic non-malignant pain. *Curr Medical Research and Opinion* 2006; 22: 1493-1501.
- Palangio M, Damask MJ, Morris E, Doyle RT Jr, Jiang JG, Landau CJ, de Padova A. Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination codeine and acetamophen for the treatment of chronic pain. *Clin Ther* 2000; 22: 879-892.
- Peripheral vascular disorders. In: Beers MH, Berkow R, eds. *Merck Manual*. 17th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories; 1999: 1786-1791.
- Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: Rational therapy for pain *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 257-264.
- Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized placebo controlled trial *Neurology* 2002; 59: 1015-1021.
- Rice ASC, Hill RG. New treatment for neuropathic pain. *Annu Rev Med* 2006; 7: 535-551.
- Ripamonti C, Ticozzi C, Zecca E, Rodriguez CH, De Conno F. Continuous subcutaneous infusion of ketorolac in cancer neuropathic pain unresponsive to opioid and adjuvant drugs. A case report. *Tumori* 1996; 82: 413-415.
- Rowbothorn MC, Twillig L, Davies PS, Reisner L, Taylor, K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223-1232.
- Schofferman J, Mostoufi SA. Opioid Analgesics In: *Interventional Spine analgorithmic approach*. Slipman C, Derby R, Simeone FA, Mayer TG (Eds) 2008; 161-172.
- Stacey BR. Management of peripheral neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 4-16.
- Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain randomized trial in postherpetic neuralgia *Neurology* 1998; 50: 1937-1944.
- Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain. a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78.
- Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology* 2001; 95: 241-249.