

Nöropatik ağrı

Nerses Bebek*, Mustafa Ertaş*

ÖZET

Nöropatik ağrı periferel nosioseptörlerin uyarımı olmaksızın santral veya çevresel sinir sisteminin yapısal lezyonları ve fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişir. Nöropatik ağrının hayat kalitesi üzerine büyük bir etkisi vardır. Hastaların çoğu ılımlı ve ciddi kronik ağrı nedeniyle bağımsız hayatlarını sürdüremezler ve sıklıkla depresyon hastalığı ağırlaştırır. İnme, multipl sklerozis ve sirengomyeli gibi sık rastlanan sebepler nöropatik ağrıya yol açabilmektedir. Nöropatik ağrı farklı moleküler yolları içeren kompleks bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan birçok deneysel ve klinik çalışma bu tanı ve tedavisi zor olan hastalık grubuna yaklaşımımızı kolaylaştırmasına rağmen, nöropatik ağrı tedavisi halen zorluklar göstermektedir. Biz bu derlememizde nöropatik ağrı temelinde yatan mekanizma, tanı ve farklı mekanizmalar üzerine kurulu tedavi yaklaşımlarını özetledik.

Anahtar kelimeler: Nöropatik ağrı

SUMMARY

Neuropathic pain

Neuropathic pain is caused by functional abnormalities of structural lesions or dysfunction in the peripheral or central nervous system, and occurs without peripheral nociceptor stimulation. Neuropathic pain has a great impact on the quality of life. Majority of the patients are unable to maintain an independent lifestyle due to their moderate to severe chronic pain and often depression contributes to the illness. Many common diseases, such as stroke, multiple sclerosis and syringomyelia may produce neuropathic pain. Neuropathic pain is a complex disease, involving several molecular pathways. Neuropathic pain treatment is still extremely difficult despite our knowledge about this difficult to diagnose and treat pain condition has improved a lot with the aid of recent experimental and clinical studies. This review summarizes the underlying mechanisms, diagnosis and treatment approaches based on different mechanisms of effect.

Key words: Neuropathic pain

(*) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Başvuru adresi:

Prof. Dr. Mustafa Ertaş, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çapa, 34390, İstanbul
e-posta: mustafaertas@superonline.com

(*) Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Istanbul

Correspondence to:

Mustafa Ertaş, Prof., MD, Istanbul Faculty of Medicine, Çapa, 34390 Istanbul, TURKEY
e-mail: mustafaertas@superonline.com

“Nöropatik” ağrı, nosiseptörlerin (sinir terminallerindeki ağrı reseptörleri) uyarımı olmaksızın, doğrudan doğruya çevresel veya santral sinir sisteminin fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak oluşan ağrıdır (Ziegler 2003). Sorun, algının anormal olarak işlenmesine bağlıdır ve genellikle nörolojik defisiti olan hastalarda görülür. Nöropatik ağrıdan farklı bir ağrı durumu olan “nosiseptif” ağrı ise ağrı uyandıracak bir doku hasarına fizyolojik yanıt olarak ağrı duyulmasıdır ve travma veya ilhitabi durumlar buna örnektir. Nörojenik ağrı, çevresel veya santral sinir sisteminin “geçici” bozukluklarından veya lezyonlarından kaynaklanan ağrıları içerirken, nöropatik ağrı “geçici bozuklukları” içermez ve bu nedenle dönüşümsüz, uzun süreli durumları işaret eder (Hansson 2002). Nöropatik ağrı travmatik sinir hasarlarından kaynaklanabileceği gibi, sinir sistemini tutan zona, polinöropati, inme, multipl skleroz veya sirengomiyeli gibi pek çok hastalığa da eşlik edebilir (Hansson 2002).

Nöropatik ağrıda duyulan ağrı spontan veya uyarılan ağrı şeklinde olabilir. Spontan ağrı, herhangi bir uyarı olmaksızın hissedilen ağrı iken uyarılan ağrı, normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrı duyusu oluşturmasıdır ve “allodini” olarak ifade edilir. Bunların yanısıra, karıncalanma, iğnelenme (parestezi) gibi ağrılı olmayan spontan veya uyarılmış duysal fenomenler de nöropatik ağrı durumu içinde yer alabilirler.

Nöropatik ağrı sık görülen bir durumdur. Gerçek prevalansı epidemiyolojik çalışma yetersizliği nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Sıklığı yaklaşık % 0.6-1.5 arasında tahmin edilmektedir ve yaş-

lı popülasyonda sıklığı artış göstermektedir (Davis 2007). Nöropatik ağrıya neden olduğu bilinen klasik hastalıkların dışında kalan diğer nadir durumlar da dahil edildiğinde sıklığı daha da artmaktadır. Nöropatik ağrı, travmatik sinir yaralanmalarının % 5 kadarında (Sunderland 1993), inmeli hastaların % 8’inde (Andersen et al. 1995), multipl sklerozluların % 28’inde ve sirengomiyelili hastaların % 75’inde bildirilmiştir (Boivie 1999).

İyi tedavi edilmeyen nöropatik ağrı duygudurum ve uyku bozukluklarına yol açmakta, hastaların iş ve sosyal hayatlarında engellere neden olmakta ve hayat kalitesini düşürmektedir. Bu nedenle toplum sağlığı açısından önemi giderek artmaktadır (Galer et al. 2000).

Nöropatik Ağrının Semptom ve Bulguları, Ağrının Özellikleri

Nöropatik ağrının semptomları periferik nöropatinin "pozitif" semptomları olarak ele alınır. “Negatif” semptomlar ise uyuşma, muayenede duyu kaybı ile ilişkilidir. Nöropatik ağrı, değişik şekillerde kendini gösterebilir. Keskin ağrı, vurucu ağrı, elektrik çarpması şeklinde ağrı, sürekli ağrı, yanıcı ağrı, künt ağrı veya zonklayıcı ağrı şeklinde olabileceği gibi, karıncalanma ve uyuşma (parestezi) gibi rahatsız edici duyum olarak da ortaya çıkabilir. Ağrının şiddeti hafiften dayanılmaz şiddetliye dek değişken olabileceği gibi aynı kişide gün içinde de büyük değişkenlik gösterebilir. Ağrının zamansal seyri sabit ve sürekli olabileceği gibi sapanıcı şekilde de olabilir veya her ikisi birlikte bulunabilir.

Tablo 1: Periferik nöropatik ağrı nedenleri (Dworkin et al. 2003).

<i>Akut inflamatuvar demiyelinizan PNP</i>	<i>Beslenme yetersizliğine bağlı nöropatiler</i>
<i>Kronik inflamatuvar demiyelinizan PNP</i>	<i>Ağrılı diyabetik nöropati</i>
<i>Alkolik PNP</i>	<i>Fantom ekstremité ağrısı</i>
<i>Kemoterapiye bağlı PNP</i>	<i>Postherpetik nöralji</i>
<i>Kompleks bölgesel ağrı sendromu</i>	<i>Postradyasyon pleksopatisi</i>
<i>Tuzak nöropatileri</i>	<i>Radikülopati</i>
<i>HIV duysal nöropati</i>	<i>Toksik nedenli nöropatiler</i>
<i>İyatrojenik nöraljiler</i>	<i>Trigeminal nöralji</i>
<i>İdyopatik duysal nöropati</i>	<i>Posttraumatik nöraljiler</i>
<i>Tümörün sinire bası veya infiltrasyonu</i>	

Tablo 2: Santral nöropatik ağrı nedenleri (Dworkin et al. 2003).

<i>Spinal stenoza bağlı kompresif miyelopati</i>	<i>Postradyasyon miyelopatisi</i>
<i>HIV miyelopatisi</i>	<i>Poststrok ağrı</i>
<i>Multiple skleroz ile ilintili ağrı</i>	<i>Posttraumatik omurilik hasarı ağrısı</i>
<i>Parkinson hastalığı ile ilintili ağrı</i>	<i>Sirengomiyeli</i>
<i>Postiskemik miyelopati</i>	

Hastalık seyri sırasında farklı nöropatik ağrı semptomları- yanıcı ağrı, elektrik çarpar gibi ağrı, parestezi, allodini gibi- birlikte bulunabilir. Hatta, hastalık seyriinde değişme olmaksızın, veya sekel durumlarda bile zaman içinde farklı semptomlar farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. Diğer yandan, aynı nöropatik ağrı semptomları farklı nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir, örneğin diyabetik veya üremik nöropati benzer yakınmalarla kendini gösterebilir. Bu nedenle nöropatik ağrı semptomu spesifik bir hastalığa işaret etmeyeceği gibi, hastalıkların da spesifik ağrı semptomları yoktur. Bununla birlikte, nöropatik ağrı nedenleri içinde Diyabet'in ve onu izleyerek Herpes Zoster'in başta geldiğini akılda tutmak gerekir (Woolf et al. 1999).

Spontan veya uyarı ile tetiklenen ağrı, öykü ve muayene sırasında anlaşılabilir, genellikle hastalarda bir arada bulunur ve farklı patofizyolojik mekanizmaları yansıtır. Parestezi spontan veya uyarıdan bağımsız gelişen anormal duyumsamalarıdır ve genellikle dikenlenme, uyuşma şeklinde tanımlanır. Tanımlamalar kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir. Yanma, bıçak batır gibi, sızlama, sıkıştırma, ağrı, kramp, vurucu, donma, diken iğne batması, kırık cam batma hissi şeklinde tanımlanır.

Uyarı ile oluşan ağrı siktir ve değişik şekillerde algılanır. Dizestezi spontan veya uyaran ile oluşan hoş olmayan anormal bir histir. Allodini, hiperaljezi şeklinde olabilir. Hiperpati, kompleks duysal deneyimdir ve bir uyarana anormal ağrılı yanıt şeklindedir ve özelliği tekrarlanan uyaran ile eşğin yükselmesidir. Farklı pozitif semptomlar aynı hastada bir arada görülebilir.

Ağrının sıklığı, yoğunluğu ve şekli kişiler arasında farklılıklar gösterebilir ve etiyolojilere göre değişebilir. Postherpetik nöraljide ağrı deneyimi hemen her zaman vardır, Fabry hastalığında % 90 oranında klasik olarak batıcı, şimşek tarzında genellikle soğuk ve egzersiz ile artan ağrı tanımlanır.

Birçok periferik nöropatilerde, nöropatik ağrı sendromu ekstremitelerin distal kısımlarında daha baskındır, özellikle ayaklar ellerden daha fazla etkilenir. Duysal nöropatiler ağrılı veya yanıcı ağrının en sık nedenidir (Periquet et al. 2000).

Nöropatik Ağrının Nedenleri

Periferik sinir hastalıkları nöropatik ağrının en sık nedenidir. Nöropatik ağrı birçok jeneralize, simetrik polinöropatinin belirgin özelliklerinden biridir. Birçok hastada tüm araştırmalara rağmen, özellikle küçük liflerin başlıca tutulduğu durumlarda,

polinöropatinin nedeni anlaşılabilir ve idyopatik veya kriptojenik duysal polinöropati tanısı konur. Ancak saptanabilen ağrılı polinöropatiler içindeki en sık nedendir (Holland 2001). Nöropatik ağrı idyopatik polinöropatilerin %65-80'inde, diyabet ve AIDS hastalarının üçte birine yakın oranda görülür, fakat paraprotein ilişkili nöropatilerde nadirdir. Diğer sık görülen nedenler Tablo 1'de, ayrıca santral nöropatik ağrı nedenleri Tablo 2'de yer almaktadır.

Nöropatik Ağrının Ölçme

Nöropatik ağrının tanımlanmasında ve izleminde çeşitli ağrı ölçekleri kullanılmaktadır. En basit ve yaygın kullanılanı VAS (visual analog scale) olup, ağrı yok (0) ile dayanılmaz ağrı (100) arasında bir puana karşılık gelecek şekilde 100 mm'lik bir çizgide hastanın ağrısını işaretlemesine veya 0-10 arası bir sayı olarak bunu söylemesine (nümerik değerlendirme) dayanır (Scott ve Huskisson 1976). Burada belirtilmeyen karmaşık diğer ağrı ölçekleri yanında, çok basit kullanımı olan fakat çok boyutlu bir anket olan LANSS ağrı ölçeği (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), diğerlerinden farklı olarak, sadece nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmaya yarayan bir ölçek olup kolay uygulanır ve Türkiye geçerliliği de yapılmış bir testtir (Yücel ve ark. 2004). Ağrı ile ilgili 5 değerlendirme sorusu, 23 numara injektör iğnesiyle uygulanan bir duyu ölçümü ve pamuk ile yapılan allodini araştırması şeklinde iki klinik test içeren dakikalar içinde tamamlanabilecek bir değerlendirme testi olup toplam 24 puanlık bu testte 12 ve üzeri puanlar, nöropatik ağrı mekanizmalarının ağırlıklı rol oynadığına işaret eder.

Temel Mekanizmalar ve Patofizyoloji

Nöropatik ağrının patofizyolojisi karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılabilir değildir. Periferik ve santral duyarlılaşma (sensitizasyon), nöropatik ağrıda temel mekanizmalardır. Sinir hasarı olduğunda sinirin hasarlı bölgesinde sodyum iyon kanalları değişime uğrar ve yenileri yapılır, bunun yanı sıra rejenerasyon süreci içinde adrenerjik reseptörler, N tipi ve L tipi yeni kalsiyum kanalları üretilir (Hargus ve ark. 2007). İyon kanallarındaki bu artış nosiseptör depolarizasyon eşğini düşürerek ektojik deşarj oluşumuna yol açar (Beydoun ve Backonja 2003). Bu durum, periferik duyarlılaşma olarak bilinir. Periferik sinir hasarını takiben oluşan bu duyarlılaşma, kronik nöropatik ağrının gelişiminde temel rol oynar. Periferik sinir hasarını takiben gelişen santral duyarlılaşma ise P madde-

si ve nörokinin A'nın periferik nosiseptörlerden salınması ile oluşur. Bu maddeler nörokinin reseptörleriyle bağlanarak hücre içi kalsiyumun serbest kalmasını tetikler. Bu da, sonuçta ön boynuz nöronlarının uyarılma eşliğini düşürür, uyarana yanıtın süresini ve büyüklüğünü artırır ve sonuçta algısal alanın boyutunda genişlemeye yol açar. Bunların dışında, duyarlılaşmış arka boynuz nöronlarıyla iletişim içinde olan düşük eşikli A-beta mekanoreseptörlerinin aktivasyonu mekanik alodiniden sorumludur. Nöropatik ağrı tedavisinde etkili ilaçlar bu iyon kanalları ve bu mekanizmalar üzerinden olasılıkla etkilerini gösterirler. Trisiklik antidepressanlar, bazı antiepileptikler ve meksiletin voltaj kapılı sodyum kanalları üzerinden etki göstermektedir.

Hasarlanan periferik sinir lifleri α -adrenoreseptörleri eksprese eder ve sempatetik stimülasyona daha hassas hale gelir (Bennett 1991). Artmış periferik sinir aktivitesi ikinci ve üçüncül nöronlarda santral duyarlaşmaya yol açar. Santral duyarlaşmanın artmış ve uzamış glutamat ve nöropeptidler gibi eksitatör aminoasitlerin salınımına bağlı geliştiği düşünülmektedir.

Farklı patofizyolojik olaylar aynı hastada bir arada olabilir veya aynı mekanizma belirli bir nöropatik ağrı durumu olan hastaların tümünde görülmeyebilir. Farklı hastalıklar farklı nöropatik ağrı mekanizmalarına yol açmaktadır ve semptomlar hastalık seyri sırasında değişkenlik gösterebilir (Kennedy 2007). Çoğu sinir hasarı klinik olarak anlamlı nöropatik ağrıya neden olmazken, bazı durumlarda küçük sinir hasarlanmaları dahi ciddi ağrıya neden olabilir. Bu patofizyolojik farklılıkların hastaların tedavi yaklaşımlarına farklı yanıt vermelerine neden olduğu düşünülebilir.

Tedavi Yaklaşımları

Altta yatan nedene bakılmaksızın tüm ağrılı nöropatilerde ağrı tedavisi benzer özellikler taşımaktadır. Semptomatik tedavi çok nadir olarak tam düzelme sağlar. En iyi halde mevcut tedaviler ağrıda % 30-50 arasında bir azalma sağlayabilmektedir. Hasta takiplerinde daha önce sözü edilen takip ölçütlerinin, ağrı skalalarının kullanılması önem taşır. Birçok randomize kontrollü çalışma yol gösterici olmaktadır (Eisenberg ve ark. 2007). Plasebonun etkinliği asımsanmayacak ölçüde yüksek bulunmuştur. Basit analjeziklerin etkisi genellikle çok kısıtlıdır ve ek tedaviler gerekmektedir. Aşağıda tartışılacak olan gruplardan farklı ilaçlar kullanılabilir. Hangisi kullanılırsa kullanılsın, temel hedef en düşük dozla başlamak, aralıklarla dozun

yavaşça yükseltilmesi ve tolere edilebilecek en yüksek doza çıkılmasıdır. İlaçların hızlı titre edilmesi yan etkilerin ortaya çıkmasına ve etkin doza ulaşılmadan tedavinin kesilmesine neden olmaktadır. Genellikle yeterli ve uygun dozda ilaçlar verilemez ve ağrının tedavisi etkin bir şekilde yapılamaz (Harden ve Cohen 2003). Tedavi başarısızlığının nedenleri:

- 1- Tanıdaki yetersizlik.
- 2- Nöropatik ağrı mekanizmasının tam anlaşılması.
- 3- Ağrıyı arttıran nedenlerin gözardı edilmesi (depresyon, anksiyete).
- 4- Uygun olmayan tedavi seçeneklerinin kullanılması.
- 5- Yetersiz takip ölçütleridir.

Nöropatik ağrı tedavisi, neden olan hastalık sürdükçe devam edilmesi gereken bir tedavi değildir. Örneğin diyabetik nöropatik ağrıda olduğu gibi, diyabet sürdüğü halde, medikal tedaviyle ağrıları ortadan kaldırılıp belli bir tedavi süresi sonunda tedavi sonlandırılabilir. Bununla birlikte tedavinin 3 aydan kısa sürede sonlandırılmaması, bazen de yıllarca devam etmenin gerekebileceği bilinmelidir.

KARBAMAZEPİN (Tegretol)

Yapı olarak trisiklik antidepressanlara benzeyen karbamazepin, voltaj kapılı sodyum kanallarının aktivitesini engelleyerek aksiyon potansiyellerinin yüksek frekanslı sürekli ateşlenmelerini azaltır. Periferik duyarlılaşma üzerine etkinliği yüksek olmakla birlikte santral duyarlılaşma üzerine etkin değildir. Bu nedenle, trigeminal nevralji gibi periferik mekanizmaların ön planda olduğu nöropatik ağrıda ve erken evre tedavisinde etkinliği yüksek olabilmekle birlikte kronik ağrıda yüksek etkinliğe sahip değildir. Görece dar bir tedavi penceresine sahip olması ve kan düzeyi tayini ile takibinin gerekliliği, kullanımında kısıtlayıcı etkenlerdir. Ayrıca somnolans, dengesizlik, kusma, cilt reaksiyonları, hiponatremi, lökopeni ve karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi yan etkiler diğer sınırlayıcı özellikleridir. Bununla birlikte, etkili olduğu taktirde düşük dozlarda kullanıldığında kullanımı daha güvenlidir.

OKSKARBAZEPİN (Trileptal)

Okskarbazepin, karbamazepinin bir keto analogudur. Daha iyi tolerabilite, güvenlik ve farmakokinetik profile sahiptir. Voltaj kapılı sodyum kanallarının aktivasyonunu engelleyici etkisi yanı sıra

okskarbazepin N ve P tipi kalsiyum kanallarını da inhibe eder ve glutamaterjik transmisyonu azaltır. Böylelikle, sodyum kanalları ve kalsiyum kanalları üzerindeki inhibitör etkisiyle periferik ve santral duyarlılaşmayı engeller. Bu nedenle, nöropatik ağrıda karbamazepine göre daha yaygın kullanım alanı vardır. Karbamazepine göre yan etkileri daha azdır. Kan düzeyi yönünden çok geniş tedavi penceresi olması ve kan düzey tayiniyle takibinin gerekmemesi, kullanımını için kolaylık oluşturmaktadır. Nöropatik ağrı tedavisinde yaygın kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle henüz yeterli bilgi oluşmamış olmakla birlikte nöropatik ağrı tedavi dozları 1200-2400 mg/gün'dür.

ANTİDEPRESANLAR

Antidepresanlar trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) alt gruplarına sahiptir. Trisiklik antidepresanlar ve SNRI grubu antidepresanlar (Venlafaksin ve ülkemizde henüz bulunmayan Cymbalta) nöropatik ağrı tedavisinde daha potent etkili antidepresanlardır. SSRI grubu antidepresanların nöropatik ağrıdaki etkinliği ise daha zayıftır. Amitriptilin (Laroxyl), Venlafaksin (Efexor), Duloksetin (Cymbalta), nöropatik ağrı üzerine etkinliği en iyi bilinen antidepresanlardır. Amitriptilin etkili dozları 25-150 mg/gün arasındadır. Venlafaksin özellikle santral ağrıda etkin bir antinevraljik antidepresandır. Venlafaksinın nöropatik ağrıda 75-300 mg/gün dozlarında kullanılır. Özellikle santral ağrıda kullanıldığında 300 mg/gün veya üzeri dozlarında etkilidir. Henüz ülkemizde bulunmayan duloksetin (Cymbalta) SNRI grubundan bir antidepresan olup venlafaksine benzer. Duloksetin için ise önerilen günlük doz 60 mg'dır.

TRAMADOL (Contramal)

Tramadol santral etkili sentetik non-narkotik analjeziktir. Mu opioid reseptörlerine bağlanma eğilimi düşük olup noradrenalin ve serotonin geri alımını zayıf olarak inhibe eder. Nöropatik ağrıda günlük yaygın kullanım dozları 100-200 mg'dır.

FENTANİL (Durogesic)

Fentanil güçlü bir opioid olup transdermal flaster olarak günlük 25 – 100 µg/saat salınımlı seçenek aralığına sahiptir. Tek flasterin 3 gün etkinliği söz konusu olup bulantı, kusma ve kabızlık en sık karşılaşılan yan etkileridir.

GABAPENTİN (Neurontin)

Gabapentinin esas etkinliği N-tipi kalsiyum kanalları üzerine inhibe edici etkisindedir. Yüksek tolerabilitesi ve etkinliği nedeniyle nöropatik ağrı kronik tedavisinde yaygın kullanım bulmuştur. Nöropatik ağrıda günlük etkin dozları günde en az üçe bölünmüş dozlarda 900-3600 mg'dır. 300 - 400 mg şeklinde başlangıç dozları, haftalık doz arttırmaları ile tolere edilebilen tedavi dozlarına çıkarılmalıdır. Uykuyu artırıcı etkisi, gece ağrıların daha yoğun olduğu nöropatik ağrı durumunda tedaviye olumlu katkı sağlayan bir etkidir.

PREGABALİN (Lyrica)

Bir GABA analogu olan Pregabalin yeni bir seçenek olarak ülkemizde mevcut olup nöropatik ağrıdaki etkinliği çok sayıda kontrollü çalışmada kanıtlanmış, Gabapentine benzer fakat tolerabilitesi ve etkinliği daha yüksek bir moleküldür. Gabapentin ile karşılaştırıldığında önemli farkları lineer farmakokinetiği (verildiği dozla doğrusal orantıda kana geçiş), yüksek biyoyararlanımı (verilen dozun %90'dan fazlası kana geçiyor) ve daha uzun yarı ömrüdür. Nöropatik ağrıdaki etkin dozu, günde ikiye bölünmüş dozlarda günlük 300-600 mg'dır (Blommel ve ark. 2007).

LAMOTRİJİN (Lamictal)

Lamotrijin yeni bir antiepileptiktir ve voltaja duyarlı sodyum kanallarına etki ederek nöronal membranları stabilize eder ve glutamat başta olmak üzere nörotransmitter salınımını baskılar. Değişik nöropatik ağrı durumlarında çift kör çalışmalar yapılmıştır ve analjezik etki açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çoğu çalışma nöropatik ağrı tedavisinde etkinliğini desteklemektedir. Genellikle iyi tolere edilir, ancak başlıca yan etkisi döküntü, uyuklama, dengesizlik ve çift görmedir. Yavaş doz titrasyonu ile (haftada 25 mg arttırmak şeklinde) yan etki olasılığı belirgin azalmaktadır. İkiye bölünmüş şekilde günlük doz 200-400 mg'dır. Valproat ile birlikte kullanımda doz titrasyonu daha yavaş yapılmalı ve 200 mg'ı geçmemelidir.

TOPİRAMAT (Topamax)

Geniş etki spektrumu olan yeni bir antiepileptiktir. Voltaj kapılı sodyum kanalları, kalsiyum kanalları ve glutamat aracılı nörotransmisyonu baskılar. Yapılan çalışmalar başlıca diyabetik nöropatilerde etkinliğini göstermiştir. En sık görülen yan etkiler

diare, iştah azalması, bulantı, dizines ve somnolanstır. Düşük dozlarda başlanıp yavaş titre edilmesi ve ağrı kontrolü sağlandığında doz artırılması durdurulmalıdır.

LEVODOPA (Madopar)

Antinevraljik etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. L-DOPA'nın dopamine dönüştükten sonra dopamin D2 reseptörleri yoluyla ağrı iletimini engellediği öne sürülmektedir (Shimizu ve ark. 2004). Kontrollü bir çalışmada günde 3 kez 125 mg levodopa kullanımının plaseboya üstünlüğü ortaya konmuştur ve yan etki bildirilmemiştir (Ertaş ve ark. 1998).

MEKSİLETİN (Mexitil)

Sınıf IB antiaritmiklerden olan ve lidokainin oral eşdeğeri olan meksiletinin özellikle diabetik nöropatilerde etkili olduğu gösterilmiştir. HIV ile ilişkili ağrılı nöropatilerde etkinliği gösterilememiştir.

CAPSAİSİN (kırmızı biber alkaloidi, duysal sinirlerden substans P'yi tüketerek) ve DEKSTROMETORFAN (NMDA glutamat reseptör antagonisti) diğer kullanılan ilaçlardır. Ayrıca yeni araştırmalar ve ilaç çalışmaları devam etmektedir.

Sonuç olarak nöropatik ağrıyla mücadele, öncelikle nöropatinin nedeninin aydınlatılması ile başlamalıdır. Altta yatan nedene bakılmaksızın tüm ağrılı nöropatilerde ağrı tedavisi genel olarak %30-50 arasında bir azalma sağlayabilmektedir. Hastanın işbirliğinin sağlanabilmesi amacıyla hasta ve yakınlarına hastalık, tedavi etkinliği, olasılıklar, yan etkiler açısından ayrıntılı bilgi verilmesi gerekir. Hasta takiplerinde takip ölçütlerinin, ağrı skalalarının kullanılması daha objektif veriler ışığında tedavinin yönlendirilmesinde katkıda bulunabilir. Ayrıca ilaç uyumunun sağlanabilmesi amacıyla eşlik eden sistemik sorunların bilinmesi, ilaca en düşük dozla başlanması, aralıklarla dozun yavaşça yükseltilmesi ve tolere edilebilecek en yüksek doza çıkılması ve yan etkilerin yakından takibi önemlidir. Böylece önemli bir toplumsal sağlık sorunu olan nöropatik ağrı sendromunun yarattığı sosyal ve tıbbi zorlukların azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS: Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995; 61: 187-93.
- Bennett G: The role of the sympathetic nervous system in painful peripheral neuropathy. *Pain* 1991;45:221-223.
- Beydoun A, Backonja MM: Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: S18-30.
- Blommel ML, Blommel AL: Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64: 1475-82.
- Boivie J: Central pain. In: Wall PD and Melzack R, editors. *Textbook of Pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 879-914.
- Davis MP: What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer*. 2007;15:363-72.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ ve ark: Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
- Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N: Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs*. 2007; 67: 1265-89.
- Ertaş M, Sağduyu A, Araç N, Uludağ B, Ertekin C: Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. *Pain* 1998; 75: 257-9.
- Galer BS, Ganas A, Jensen MP: Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 123-128.
- Hansson P: Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain* 2002; 6 Suppl A: 47-50.
- Harden N, Cohen M: Unmet needs in the management of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 25: S12-7.
- Hargus NJ, Patel MK: Voltage-gated Na⁺ channels in neuropathic pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007; 16: 635-46.
- Holland NR: Idiopathic painful sensory neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis* 2001; 2: 211-220.
- Kennedy JD: Neuropathic pain: molecular complexity underlies continuing unmet medical need. *J Med Chem*. 2007; 50: 2547-56.
- Periquet MI, Novak V, Collins MP ve ark.: Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 2000; 53: 1641-1647.
- Scott J, Huskisson EC: Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2: 175-84.
- Shimizu T, Iwata S, Morioka H, Masuyama T, Fukuda T, Nomoto M: Antinociceptive mechanism of L-DOPA. *Pain* 2004; 110: 246-9.
- Sunderland S: *Nerves and Nerve Injuries*. London: Churchill Livingstone, 1993.
- Yücel A, Şenocak M, Kocasoy Orhan E, Çimen A, Ertaş M: Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain* 2004; 5: 427-32.
- Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.
- Ziegler D: Treatment of Neuropathic Pain. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA and Ziegler D, editors. *Textbook of diabetic neuropathy*. New York: Georg Thieme Verlag, 2003: 211-224.