



DERLEME/REVIEW

Nöropatik Ağrıda Farmakolojik Yaklaşımlar

Pharmacological Approaches to Neuropathic Pain

Hacer Sinem Büyüknacar¹, Figen Çiçek², Hatice Çatalbaş Kozan³

¹Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Turkey

³Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Adana, Turkey

ABSTRACT

The International Association for the Study of Pain (IASP) defines pain as an unpleasant emotional experience related to actual or potential tissue damage. It is divided into three groups: nociceptive, neuropathic and psychogenic pain. One of these, neuropathic pain, is different from other frequently reported pain conditions such as headache, back pain and other musculoskeletal pain, which are nociceptive pain types, and reflects both peripheral and central sensitization mechanisms. The management of treatment on patients with neuropathic pain is complex. Stepwise treatment approach is generally recommended in the treatment of neuropathic pain. The first-line treatment includes tricyclic antidepressants, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, alpha-2 delta ligand of calcium channels (gabapentin and pregabalin) and topical lidocaine. Opioid analgesics and tramadol are generally recommended for second-line treatment, but may also be recommended for first-line use in certain clinical situations. Third-line treatment includes antiepileptics, antidepressants, mexiletine, N-methyl-D-aspartate receptor antagonists and topical capsaicin. Drug selection should be individualized, considering potential side effects, beneficial or harmful effects, and the need for immediate pain relief.

Keywords: Neuropathic pain, pharmacotherapy, antidepressants, anticonvulsants, opioids

ÖZET

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği, ağrıyı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilgili olarak ortaya çıkan hoş olmayan emosyonel bir deneyim olarak tanımlanmaktadır. Nosiseptif, nöropatik ve psikojenik ağrı olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Bunlardan biri olan nöropatik ağrı, nosiseptif ağrı türleri olan baş ağrısı, sırt ağrısı ve diğer kas-iskelet sistemi ağrıları gibi sıklıkla bildirilen diğer ağrı durumlarından farklıdır ve hem periferik hem de merkezi duyarlılık mekanizmalarını yansıtır. Nöropatik ağrısı olan hastaların tedavi yönetimi karmaşıktır. Nöropatik ağrı tedavisinde genellikle basamaklı bir tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Birinci basamak tedavide; trisiklik antidepressanlar, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri, kalsiyum kanallarının alfa-2 delta ligandı (gabapentin ve pregabalin), topikal lidokain yer almaktadır. Opioid analjezikler ve tramadol, genellikle ikinci basamak tedavisinde önerilmektedir fakat bazı belirlenmiş klinik durumlarda birinci basamak kullanım için de önerilebilir. Üçüncü basamak tedavisinde ise antiepileptikler, antidepressanlar, meksiletin, N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri ve topikal kapsaisin yer almaktadır. İlaç seçimi; muhtemel yan etkiler, potansiyel yararlı veya zararlı etkiler ve analjezik etkisinin hemen başlamasının gerekli olup olmadığı göz önünde bulundurularak kişiye özgü olarak yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Nöropatik ağrı, farmakoterapi, antidepressanlar, antikonvülsanlar, opioidler

Giriş

Hastaların tıbbi desteğe ihtiyaç duymasına sebep olan problemlerin başında ağrı gelmektedir. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (The International Association for the Study of Pain-IASP), ağrıyı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilgili olarak ortaya çıkan hoş olmayan duyuşsal (emosyonel) deneyim olarak tanımlanmaktadır. Ağrı, nörofizyolojik özelliklerine göre nosiseptif, nöropatik ve psikojenik ağrı olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır^{1,2}. Bunlardan biri olan nöropatik ağrının epidemiyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada, kronik ağrı şikayeti olan yaklaşık beş erişkinden birinin ağrı tipinin nöropatik ağrı olduğu bildirilmiştir. Bu oranın nöropatik ağrının önemli ve artan yaygınlığı göz önüne alındığında, nüfusun %3'ünü etkilediği tahmin edilmektedir³. Nöropatik ağrısı olan hastaların tedavi yönetimi karmaşıktır. Farmakolojik tedavi için geçerliliği kanıtlanmış klinik görüşlere ihtiyaç vardır. Birçok yaygın hastalık, yaralanma, periferik veya merkezi



sinir sistemindeki somatosensöriyel yolaklardaki lezyonlar nöropatik ağrıya yol açabilmektedir. Kronik nöropatili hastaların mevcut tedavilere cevabı genelde zayıf olmaktadır. Klinikte yaygın olarak kullanılan nöropatik ağrı ilaçlarıyla bile etkinlik tam anlamıyla oluşturulamamaktadır. Bu tedavide dozlam karmaşıktır ve analjezinin başlangıcında gecikmeler görülebilmektedir. Nöropatik ağrıda tedavi algoritmasını araştıran Dworkin ve arkadaşlarının nöropatik ağrı yönetimi konusunda yaptıkları makalede; nöropatik ağrı tedavisinde basamaklı bir tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Birinci basamak tedavide; trisiklik antidepressanlar, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri, kalsiyum kanallarının alfa-2 delta ligandı (gabapentin ve pregabalın), topikal lidokain yer almaktadır. Opioid analjezikler ve tramadol, genellikle ikinci basamak tedavisinde önerilmektedir fakat bazı belirlenmiş klinik durumlarda birinci basamak kullanım için de önerilebilir. Üçüncü basamak tedavisinde ise antiepileptikler, antidepressanlar, meksiletin, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ve topikal kapsaisin yer almaktadır. Ancak bazı durumlarda bu basamakta kullanılan ilaçlar ikinci basamak tedaviler olarak da kullanılabilir. Ayrıca ilaç seçimi, yan etkiler, komorbiditeler üzerindeki potansiyel yararlı veya zararlı etkiler ve analjezik etkisinin hemen başlamasının gerekli olup olmadığı göz önünde bulundurularak kişiye özgü olmalıdır⁴. Ağrı kronikleştikçe daha karmaşık bir hale gelmekte ve tedaviye direnç gelişmektedir. Tedavi tüm boyutlarıyla bir bütündür. Nöropatik ağrı tedavisi kompleks bir problem olduğu için değerlendirme ve tedavide multidisipliner olarak yaklaşılmalıdır. Tedavi planı öncelikle hastanın hayat kalitesini artırmaya yönelik olmalıdır⁵.

Nöropatik Ağrı (Nörojenik Ağrı)

Nöropatik ağrı; nosiseptif ağrı türleri olan baş ağrısı, sırt ağrısı ve diğer kas-iskelet sistemi ağrıları gibi sıklıkla bildirilen diğer ağrı durumlarından farklıdır³. Nöropatik ağrı hem periferik hem de merkezi duyarlılık mekanizmalarını yansıtır. Odak noktası somatosensöriyel sistemde harabiyet varlığıdır ve diyabet, postheretik nevralji, zona, inme ve kanser gibi birçok hastalığa bağlı olarak gelişebilmektedir⁶. IASP, nöropatik ağrıyı 2006 yılında “somatosensöriyel sistemi (periferik lifler (A β , A δ ve C lifleri) ve merkezi nöronlar) etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı” şeklinde tanımlamıştır⁷. Nöropatik ağrı genel anlamıyla toplumun yaklaşık %1.5’ini etkilediği düşünülen ve nörolojik bozuklukların çoğunda olan bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır⁸.

Nöropatik Ağrı Mekanizmaları Ve Farmakolojik Yaklaşımlar

Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Ağrı alanındaki araştırmalar; sinir hasarından sonra sinir sistemindeki değişiklikleri anlamaya, yeni terapötik hedefleri belirlemeye ve hayvan modellerinden klinik uygulamaya bilgi aktarımını kolaylaştırmaya odaklanmıştır⁸. Nöropatik ağrının patofizyolojik mekanizmaları periferik ve santral olarak ikiye ayrılır. Bu mekanizmaların nosiseptif ağrıdan en temel farkı ise santral ve periferik proseslerin ağrıdaki rolüdür. Ayrıca nöropatik ağrının nosiseptif ağrıdan diğer bir farkı sürekli nosiseptif uyarının olmamasıdır. Nöropatik ağrı uyarandan bağımsız ve doğal olarak meydana gelebilir. Sinir sisteminde meydana gelen bir hasar periferik ve santral süreçleri beraberinde getirir. Sinir hasarı sonucu oluşan kimyasal maddeler periferde nosisepsiyona karşı ağrı eşiğini düşürür ve spontan deşarjların meydana gelmesine neden olmaktadır. Zedelenmiş nöron ile innerve olan bölgede çeşitli değişiklikler olabilir. Benzer değişiklikler afferent liflerde, arka kök gangliyonlarında da oluşur ve ektopik uyarı bölgeleri meydana getirebilirler. Bu ektopik uyarı bölgeleri yakın bölgeleri etkileyerek ağrı duyusunu artırır, uyarının geniş alanlara yayılabilmesini sağlamaktadır⁹. Santral sinir sisteminin; toksinler, enfeksiyon, virüsler, metabolik hastalıklar, inme, iskemi, travma, beslenme yetersizlikleri gibi çok çeşitli nedenlerden dolayı hasara uğraması nöropatik ağrıya yol açmaktadır¹⁰. Santral nöropatik ağrı, omurilik ve santral sinir sistemi yapılarındaki lezyonlara bağlı meydana gelen nöropatik tipte ağrıdır. Ağrı, süregelen veya uyarıyla ortaya çıkan özellikte olabilmektedir. Omurilik yaralanması, multipl sklerozis ve kansere bağlı santral ağrı görülebilir¹¹. Periferik sinir hasarı sonrasında spinal korddaki santral nöronların da uyarılabilirliklerinin artmasına santral sensitizasyon denilmektedir. Arka boynuzdan; aspartat, nörokininler, P maddesi ve glutamat gibi eksitör nörotransmitterler salgılanmaktadır. Bu nörotransmitterler NMDA reseptörlerini etkileyerek hücre içine kalsiyum akışına sebep olurlar. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile ikincil haberci olarak nitrik oksit sentaz (NOS) aktive edilir ve nitrik oksit (NO) oluşmaktadır⁹. NO, medulla spinaliste uyarıcı aminlerin serbestleşmesini sağlamaktadır. Akut nosisepsiyonda

NO'nun, önemli bir rolünün olmadığı düşünülmeyle birlikte kronik ağrıda nitrik oksit indüksiyonun apoptozise neden olabileceği gösterilmektedir¹².

Nöropatik Ağrıda Farmakolojik Tedavi

Nöropatik ağrı tedavisi; farmakolojik, farmakolojik olmayan ve girişimsel tedavileri kapsamaktadır¹³. Bunlardan farmakolojik tedavide, birinci sırada yer alan ilaçlar, trisiklik antidepresanlar (TSA), alfa2-gama ligandları, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), karbamazepin ve topikal lidokaindir. Tramadol ve opioidler ise orta ila şiddetli ağrı için ikinci sırada yer alan ilaçlardır. Birinci ve ikinci sırada yer alan ilaçların etkili olmadığı veya yan tesirinin tolere edilemediği durumlarda; SSRI, bupropion, sitalopram gibi depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ve karbamazepin, lamotrijin, topiramamat gibi epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar, yüksek konsantrasyonda kapsaisin içeren yamalar, kannabinoidler (özellikle multiple sklerozda), meksiletin, memantin, dekstrometorfan, klonazepam, intravenöz immunoglobulin, botulinum toksin enjeksiyonları da kullanılmaktadır¹⁴.

Nöropatik ağrı tedavisinin etkinliğini net olarak belirlemek mümkün olmamaktadır bunun nedeni ise hastaların tedavide kullanılan ilaçlara verdiği cevapların bireysel farklılıklar gösterebilmesidir. Tedavide genel prensip, her hasta için ağrıyı en fazla azaltan ve en az yan tesir oluşturan ilaç ya da ilaç kombinasyonunun saptandığı aşamalı bir tedavi protokolüdür. Kombine tedaviler ile analjezik etkinin artması ve doza bağlı yan etkilerin azalması sağlanabilir. Etkisi yavaş ve hızlı başlayan iki ilacın birlikte kullanılması ile daha hızlı analjezik etki sağlanabilir. Fakat kombine tedaviyle ilaçların sebep olduğu benzer yan tesirlerin artması, ilaç etkileşimlerinin görülmesi, tedavinin zorlaşması ve ayrıca hastaların tedaviye uyum sağlamalarının azalması dikkate alınmalıdır⁴. Mekanizmaya dayalı bir sınıflandırmanın hastaların tedavisine yardımcı olabileceğini test etmek için, belirli ilaçlara cevap verme olasılığı olan olası hasta gruplarını tanımlamayı hedefleyen daha büyük ölçekli ilaç denemelerine ihtiyaç vardır. Bununla birlikte günümüzde TSA, SNRI, antikonvülsanlar, gabapentin, pregabalin ve opioidler klinik açıdan anlamlı bir etki için en iyi kanıtın bulunduğu ilaç sınıflarıdır¹⁵.

Antidepresan İlaçlar İle Tedavi

Antidepresanların analjezik etkisi, antidepresan etkisinden ayrı olarak meydana gelmektedir. Analjezik etkinin ortaya çıkmasında ağırlıklı olarak; serotonin ve noradrenalin geri alınımının inhibisyonu sonucu, inen modülatör inhibitör yolağın aktivitesindeki artışın etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sodyum kanallarının ve glutamat reseptörlerinin blokajı gibi diğer mekanizmalarda söz konusudur. Nöropatik ağrıda faydalı bulunan temelde iki grup antidepresan vardır. Bunlar; trisiklik antidepresanlar (özellikle amitriptilin) ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleridir (özellikle duloksetin ve venlafaksin)¹⁶. Trisiklik antidepresanların çeşitli nöropatik ağrı koşullarında ağrıyı hafiflettiği gösterilmiştir¹⁷. Antidepresanların nöropatik ağrının tedavisinde neden etkili olduğu ve etkilerinin altında yatan mekanizmalar net değildir. Nöropatik ağrı ile ilgili hayvan modellerinde yapılan son araştırmalarda, noradrenalinin nöropatik ağrının engellenmesi için son derece önemli olduğu ortaya konulmuştur. Noradrenalin, α 2-adrenerjik reseptörler aracılığıyla akut ağrıyı presinaptik (nörotransmitter salınımını inhibe eder) ve postsinaptik (hiperpolarize hücre zarları) mekanizmalarla inhibe etmektedir. Bununla birlikte nöropatik ağrı durumlarında, kolinerjik internöronlardaki α 2-adrenerjik reseptörler, sinir hasarından sonra artan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) etkisiyle G-protein geçişi yoluyla (Gi'den Gs'ye) inhibitörden uyarıcıya değişir. Salgılanan asetilkolin muskarinik reseptörlere bağlanır ve bu sayede Gama aminobütirik asit (GABA) salımı ile tam analjezi sağlanır. Omurilik dorsal boynuzunda bulunan α 2-adrenerjik reseptörlerinin aktivasyonu zararlı uyaranlara karşı zayıf antinösetif etkilere sahipken kapsamlı araştırmalar nöropatik ağrı ile ilişkili allodini ve hiperaljeziye karşı son derece etkili olduğunu göstermektedir¹⁸.

Antikonvulsan İlaçlar İle Tedavi

Bu ilaçların etki mekanizması, tıpkı epilepside olduğu gibi nöropatik ağrıda ortaya çıkan nöronal hipereksitabilitenin inhibisyonu ile meydana gelmektedir. Bu etki, nöronlardaki sodyum ve/veya kalsiyum iyonlarının konsantrasyonunun azaltılması ile oluşmaktadır. İlaçlar, merkezi sinir sistemi yapılarındaki pre-ve postsinaptik inhibisyon süreçlerini güçlendirmektedir. Nöropatik ağrının tedavisinde, yüksek etkinlikleri ve güvenlik profilleri nedeniyle, pregabalin ve gabapentin gibi kalsiyum kanalı α -2- δ alt birimine etki eden

ilaçlar en sık kullanılan ilaçlardır¹⁹. Gabapentin ve pregabalin nöronal L tipi kalsiyum kanallarıyla etkileşime girerek nörotransmitter salınımını azaltmaktadır. Her iki ajanın da post-herpetik nevralji (PHN) ve diyabetik periferik nöropatinin (DPN) tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir²⁰. Gabapentin tedavisine düşük dozlarla başlanmalıdır. Analjezik etki elde edilene kadar veya doz sınırlayıcı herhangi yan etki görülene kadar doz artışları kademeli olarak yapılmalıdır. Hızlı doz titrasyonu yapıldığında tedavinin ikinci haftasında etki görülebilir fakat maksimum etki genellikle terapötik doza ulaşıldıktan iki hafta sonra görülmektedir. Günlük kullanılacak doz üçe bölünerek uygulanmalıdır. İlacın etkili olup olmadığının anlaşılabilmesi için iki ay veya daha uzun süre kullanılması gerekebilmektedir^{4,20}. Pregabalin ise omurilik yaralanmasıyla ilişkili ağrı için de etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu ilaç fibromiyaljinin tedavisi için onay alan ilk ilaçtır²⁰. Pregabalin'in güvenliği, nöropatik ağrının yönetimi için düşünülen ilk farmakoterapilerden biri olmasını sağlamıştır. Sedasyon, baş dönmesi, periferik ödem ve ağız kuruluğu gibi istenmeyen tesirleri en sık görülenler arasındadır²¹. Pregabalin, günde iki kez alınabilir ve günde üç defa alınan gabapentine göre daha lineer farmakokinetiğe sahiptir²². Pregabalinin kesilmesi düşünüldüğünde kademeli bir azaltma planı oluşturulmalıdır. Aniden kesilmesi durumunda nadiren de olsa alkol veya benzodiazepin kesilmesine benzer bir sendrom gelişebilmektedir²¹.

Diğer bir antikonvulsan ilaç olan karbamazepin, trigeminal nevraljinin tedavisinde uzun yıllar birinci basamak ilaç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yavaş tip IIA sodyum kanallarının bir inhibitörü olan diğer bir ilaç olan lamotrijin, hem periferik nöropatik ağrıda hem de santral ağrıda etkinlik göstermektedir. Lamotrijin, karbamazepinin etkisini potansiyelize eder ancak her iki ilacın beraber verildiği durumlarda Stevens-Johnson sendrom riskinin de artacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ilaçlara ek olarak GABA-erjik sistem üzerinden ve nöronal kalsiyum ve sodyum kanallarının inhibisyonu yoluyla etki gösteren valproik asit, periferik nöropatiler, migren ve küme baş ağrısı ile santral ağrılarda etkinlik göstermektedir¹⁹.

Opioid Analjezik İlaçlar ile Tedavi

Opioidler genel kapsamda mevcut olan en etkili ve geniş spektrumlu analjeziklerdir. Opioidler, mü ve kappa sınıfı opioid reseptörlerine bağlanmaktadır. P maddesi gibi nörotransmitterlerin salınmasını bloke etme mekanizmasıyla analjeziyi sağlarlar. Nöropatik ağrıyı tedavi etmek için opioidlerin kullanımı, bağımlılık konusundaki korkular ve bu tipte ağrıların opioid analjeziklere her daim iyi cevap vermediğine yönelik görüşler sebebiyle tartışmalı bir konudur. Opioidlerin nöropatik ağrıyı azaltmadaki etkinliğini araştıran klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar çıkmıştır. Etkili olduğunu gösteren ve kullanılmasını öneren çalışmalar, analizleri için küçük popülasyonlar kullanmış ve sonuçların geçerliliği hakkında soruları gündeme taşımıştır²³. Opioidlerin kullanımı sonucunda suistimal, bağımlılık, hormonal bozukluk, immün sistemde bozukluk gibi etkiler görülebileceği gibi uzun süreli kullanımda paradoksal hiperaljezi ortaya çıkabilmektedir. Bu hiperaljezi potansiyelinin tolere edilebilirliğiyle alakalı endişelerin bulunması, nöropatik ağrı gibi kanser dışı ağrılarda uzun süreli kullanımını tartışmalı hale getirmektedir²³. Opioidler en az gabapentin ve trisiklik antidepressanlar kadar analjezik etkinlik göstermektedir fakat onlara oranla daha sık yan etki görülmesine neden olmaktadır⁴. Opioidlere bağlı gelişen ve yaygın olarak görülen yan etkiler; bulantı, sedasyon ve kabızlıktır. Düşük doz ile tedaviye başlanarak ve basamaklı doz artışı sayesinde sedasyon ve bulantı gibi yan etkileri kontrol altına alınabilmektedir. Özellikle kabızlık, opioid kullanan hastalar için devamlı bir sorun haline gelebilir ve hastaların yakından izlenmesini gerektirebilmektedir⁴.

Tramadol, nöropatik ağrı tedavisinde ikinci basamak bir ilaçtır ve diyabetik nöropatide yararlı olduğu gösterilmiştir¹⁵. Tramadol, zayıf bir mü-opioid reseptör agonisti ve zayıf SNRI'dir²⁴. 50-100 mg 4-6 saatte bir, yavaş-salan tableti ise 8 saatte bir verilebilir. En sık görülen yan tesiri sedasyondur ve bu, naloksonla antagonize edilmez. Bulantı ve otonomik bozukluklar da (ağız kuruluğu ve terleme gibi) yapabilir. Solunumu pek deprese etmemesi, konstipasyon yapıcı etkisinin fazla olmaması ve bağımlılık ve kötüye kullanım potansiyelinin düşük olması sebebi ile kullanımını diğer ilaçlara kıyas ile avantaj sağlar. Ayrıca hipotansiyon ve nadiren hipertansiyon yapabilir²⁵.

Metadon, NMDA ve SNRI özelliklerine sahip sentetik bir opioiddir. Metadon farmakolojisinin karmaşıklığının sebebi, bireyler arası fazla değişkenlik göstermesi diğer ilaçlarla etkileşim potansiyeline ve uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip olması ile ilgilidir²⁶.

Tapentadol, mü-reseptörler ve monoamin geri alım inhibisyon mekanizması yolu ile analjezik etki göstermektedir. Ancak bu yeni opioid, serotonin geri alımında minimum etkiye sahiptir. Bu ikili analjezik etki mekanizması sebebiyle ağrılı diyabetik nöropatinin tedavisine etkin bir şekilde katkıda bulunabileceği düşünülmektedir²⁷. Tapentadol, 24 saat içindeki maksimum dozu 500 mg'dır. Bulantı, kabızlık, uyku hali, baş dönmesi, kusma, yorgunluk gibi yan tesirler görülebilmektedir²⁴.

Topikal Ajanlar İle Tedavi

Topikal analjezikler, ağrının olduğu bölgeye yönelik direkt hedeflendiği için periferik nöropatik ağrı tipinde tercih edilen bir tedavi biçimidir. Hastalar tarafından güvenli bulunan ilaçlardır²⁰.

Lidokain, periferik nöropatik ağrının yönetiminde yararlı bir lokal anesteziktir. Özellikle postherpetik nevralji için ikinci basamak bir ajan olarak kullanılan lidokain yama kullanımı Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır^{4,15}.

Acı biberde bulunan kapsaisin, deride bulunan nosiseptörlere ve özellikle sodyum ve kalsiyum iyonlarının hücre zarı boyunca hareketini kontrol eden geçici reseptör potansiyel katyon kanalı alt ailesi Vanilloid (TRPV1) reseptör 1'e bağlanmaktadır. Başlangıçta, bağlanma iyon kanalını açarak depolarizasyona ve genellikle kaşıntı, yanma hissi olarak algılanan aksiyon potansiyellerinin üretilmesine sebep olur. Kapsaisin, tek bir uygulamadan sonra 12 haftaya kadar postherpetik nevraljide ve ağrılı HIV nöropatisinde yüksek konsantrasyonlarda (%8) etkinlik kanıtı olan topikal bir ajandır²⁸.

Diğer İlaçlar

Botulinum toksin enjeksiyonları, diyabetik nöropati ve fokal ağrılı nöropatide olumlu yanıtlar veren yeni bir tedavi yöntemidir. Botulinum toksini tip A'nın (BTX-A) kas tonusu üzerindeki etkisinden ayrı olarak, muhtemelen nörojenik inflamasyona etki etme yoluyla analjezik etki oluşturduğu düşünülmektedir^{29,30}.

Kannabinoidler ise, 2014 Kanada Ağrı Derneği kılavuzlarında kronik nöropatik ağrı tedavisi için dördüncü basamaktan üçüncü basamak tedavi seçeneğine taşınmıştır³¹. Bu maddelerin aktif bileşeni olan Delta 9-tetrahidrokannabinol, psikoaktif olarak anksiyeteyi düzeltmede ve ağrı giderici özellikleri ile temel aktif bileşendir³². Ancak esrar bazlı bu etken maddelerin önemli yan etkilerinden (sedasyon, konfüzyon ve psikoz) dolayı klinik kullanımları düşündürücüdür³².

Antiaritmik ilaçların Sınıf I kategorisinde yer alan meksiletin ise, lidokainin oral analogudur. Bazı nöropatik ağrı tiplerinde yüksek dozlarda kısmi fayda sağladığını gösteren çalışmalar bulunsa da yan etkileri nedeniyle zayıf tolere edildiği görülmüştür⁴. Ayrıca NMDA reseptör antagonisti olan ketamin, memantin ve dekstrometorfanın nöropatik ağrıdaki etkinlikleriyle ilgili kanıtlar sınırlıdır. İçlerinde en güçlü olanın ketamin olduğunu bildiren çalışma sayısı artmaktadır³³.

Sonuç

Nöropatik ağrı tedavisinde başarı oranı günümüzde kullanılan tedavi seçeneklerine rağmen istenilen düzeyde değildir. Tanı ve tedavideki zorluklara rağmen multidisipliner çalışmalar yapıldıkça daha başarılı bir ağrı yönetiminin mümkün olduğu görülmektedir. Her ilaca her hasta aynı yanıtı veremeyeceğinden ilaç seçimi mutlaka kişiselleştirilmelidir. Nöropatik ağrı, üzerinde araştırmaların sıklıkla yapıldığı bir konudur. Daha geniş çapta yapılacak olan araştırmalar bu zorlu tedavi süreci için yeni umut ışığı olacaktır. Her güncel yeni çalışma hastaların tedavide başarı şansını artıracaktır. Bu nedenle nöropatik ağrının etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması için klinik ve deneysel çalışmaların sayısı artırılmalıdır.

Kaynaklar

1. IASP Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain: Description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Pain 1986;3;1-226.
2. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain. In: Loeser JD, editor. Bonica's Management.
3. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An Evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. MedGenMed 2007;9:36.
4. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS. Pharmacological treatment of neuropathic pain: Evidence-described recommendations. Pain: 2007;132:237-51.

5. Çeliker R. Kronik ağrı sendromları. *Türk Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2005;51:14-8.
6. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006;52:77-92.
7. Pamela F Bell. Foreword in Guidelines on the Management of Neuropathic Pain. The Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST). 2008;4-6.
8. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
9. Yücel A, Çimen A. Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi. *Ağrı Dergisi*. 2005;17 5-13.
10. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001;429:23-37.
11. Taşkapılıoğlu Ö, Zarifoğlu M. Santral nöropatik ağrı. *Türkiye Klinikleri Dergisi*. 2006;2:58-63.
12. Yağcı Ü, Saygın M. Ağrı Fizyopatolojisi. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2019;26:209-20.
13. Xu L, Zhang Y, Huang Y. Advances in the treatment of neuropathic pain. *Adv Exp Med Biol*. 2016;904:117-29.
14. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol*. 2013;13:292-307.
15. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Evidence for the pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150:573-81.
16. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain*. 2015;156:104-14.
17. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Ağrı. *The Journal Of The International Association for the Study of Pain*. 2005;118:289-305.
18. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18:2483.
19. Szcudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stepień A, Krajnik M, Leppert W, et al. Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part One. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;(48):262-271.
20. Mendlik MT, Uritsky TJ. Treatment of neuropathic pain. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17:50.
21. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5:38-56.
22. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of the latest guidelines. *Ben J Med*. 2009;122:22-32.
23. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. ;2013(8):1-79.
24. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician*. 2017;63:844-52.
25. Kayaalp OS. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji cilt 2. 13. Baskı. Ankara, Pelikan yayınevi, 2021.
26. Peng PW, Tumber PS, Gourlay D. Perioperative pain management of patients receiving methadone therapy. *Can J Anaesth*. 2005;52:513-23.
27. Schwartz S, Etopolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:151-62.
28. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:1-60.
29. Lakhani SE, Velasco DN, Tepper D. Botulinum Toxin-A for Painful Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis. *Pain Med*. 2015;16:1773-80.
30. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2008;64:274-83.
31. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, Furlan A, Gilron I, Gordon A, Morley-Forster PK, Sessle BJ, Squire P, Stinson J, Taenzer P, Velly A, Ware MA, Weinberg EL, Williamson OD; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19:328-35.
32. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:1-90.
33. Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WW, Perez RS. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med*. 2010;11:1726-42.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Hacer Sinem Büyüknacar
 Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
 Farmakoloji Anabilim Dalı
 Adana, Turkey
 e-mail: hsgokturk@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 07.06.2024

Kabul tarihi/ Accepted: 23.06.2024