

## NÖROPATİK AĞRIDA OPIOİDLERİN KULLANIMINA GENEL BAKIŞ

Can EYİĞÖR, Alihan PİRİM, Meltem UYAR\*

Kansere bağlı ağrıdan çok daha fazla bir popülasyon, yaklaşık dünya nüfusunun % 35-40 kronik kanser dışı ağrı (KKDA) nedeniyle acı çekmektedir. Ancak insanlığın kronik ağrı ile ilgili acıları kanser yada maligniteler ile sınırlı değildir.

Kronik ağrı sıklıkla fonksiyon kaybı ile beraberdir ve yaşam kalitesini etkileyen majör bir faktör olarak kabul edilir. Batılı ülkelerde kronik ağrılara bağlı olarak yılda 700 milyon iş günü kaybı ve 60 milyar dolar zarar meydana gelmektedir (1,2).

Kronik kanser dışı ağrı (KKDA) hastalarda hem fiziksel hem de zihinsel yoğun yakınmalara yol açarlar. ABD ortalaması %9 erişkinin orta ve şiddetli KKDA'dan yakındığı bilinmektedir. WHO raporunda %21,5 ilk başvuru nedeni hastanın 6 aydan uzun süreli güçlü ağrıdan yakınmasıdır. Kronik ağrı önemli bir halk sağlığı sorunu olup, gerek birey gerekse topluma büyük yük getirir. ABD'de yılda bir milyon iş gücü kaybına ve toplam 150 milyar dolarlık sağlıkla ilgili harcamalara neden olmaktadır. Kronik ağrının sosyo-ekonomik sonuçları, önemli ölçüde doğrudan sağlık hizmetleri kullanımı ve dolaylı olarak da işyerinde verimin azalması veya kaybı, ücret kaybıyla ilişkilidir. Temel bilimlerdeki gelişmeler ve klinik uygulamalara rağmen, kronik ağrı için az sayıda spesifik tedavi vardır (3,4).

ABD'de nöropatik ağrıdan etkilenmiş olan kişilerin sayısı bilinmemektedir ancak bu sayının 2 ile 6 milyon arasında olduğu hesaplanmaktadır. Kronik ağrı (nöropatik ağrının bir alt grubunu oluşturduğu) hesaplamaları hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki nüfusun yaklaşık olarak %20'sinin etkilenmiş olduğunu düşündürmektedir. Nöropatik ağrı santral ve periferik sinir sisteminde meydana gelen travma, enflamasyon, iskemi ve metabolik ve neoplastik hastalıklar gibi çok çeşitli hasarlar sonucunda meydana gelebilir. Periferik nöropatik ağrının yaygın örnekleri arasında diyabetik nöropati ve post-cerrahi nevralsi yer almaktadır. Santral nöropatik ağrı ise santral postiskemik ağrıyı, multipl sklerozda görülen ağrıyı ve spinal kord injurisi sonrasında görülen ağrıyı kapsamaktadır. Nöropatik ağrının başlıca klinik karakteristikleri tipik olarak yanma, sızlama veya zonklama tarzında tanımlanan sürekli veya intermittan spontan ağrı ve ağrılı yerlerin normalde ağrı oluşturmayan hafif dokunma, su teması ve hatta hafif bir rüzgarla karşılaşma gibi stimuluslara karşı anormal bir şekilde duyarlı olmasıdır (allodini). Diğer pek çok kronik

ağrı formu gibi nöropatik ağrı da yaşam kalitesi üzerinde genellikle olumsuz bir etki oluşturmaktadır. Nöropatik ağrının farmakolojisi genellikle antidepressanların veya anti-kramp ilaçlarının kullanımını içermektedir ancak bu ilaçların yeni jenerasyonlarıyla bile efektif bir analjezi olguların ancak yarısından daha azında sağlanabilmektedir (5,6,7,8).

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 popülasyonlarının olması sonuçların geçerliliği ile ilgili sorular doğurmuştur. Opioidlerin genelde nöropatik ağrıyı ve özellikle santral nöropatik ağrıyı azaltmada etkinliklerinin olmadığı ile ilgili kesin kanıtların bulunmaması ve ayrıca istenmeyen (yan) etki profilleri ve suistimal (abuse), bağımlılık, hormonal anormallikler, immun sistem disfonksiyonu ve bazı olgularda paradoks hiperaljezi potansiyelleri ile ilgili yaygın endişeler nöropatik ağrı tedavisinde opioidlerin kullanılması konusunda umut kırıcı olmaktadır (6,7).

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar; opioidlerin osteoartrit, romatoid artrit, kronik bel ağrısı ve nöropatik sendromlardaki kronik ağrıya uygun algoritmalar ile güvenle kullanılabileceği yönündedir. Diğer tüm önlemler ki bunlar içinde fizik tedavi ve rehabilitasyon programları, psikolojik teknikler, nöral stimülasyon teknikleri, nöral blokaj ve nöroşirürjikal girişimler başarısız olduğunda hastalarda opioidleri sakınmanın haklı bir gerekçesi yoktur (5).

Nöropatik ağrıya opioid reçetelendirilmeden önce sorulması gereken sorular;

- 1-Hasta bu durumu için daha önce opioid kullandı mı?
- 2-Tanı kesin mi? Değilse ileri araştırmalara gerek var mı?
- 3-Hastanın nöropatik ağrısı mı var? Eğer öyleyse öncelikle nonopioidler, antikonvülzanlar, antidepressanlar, membran stabilizatörleri, denendi mi?
- 4-Hastada ağrı davranışına eşlik eden psikososyal faktörlerin değerlendirilmesi ve tedaviyi de içerecek şekilde tüm nonfarmakolojik tedavi yöntemleri uygulandı mı?
- 5-Hasta daha önce ilaç, alkol, madde suistimali hikayesi veriyor mu?
- 6-Hasta hekim tarafından iyi tanınıyor mu? Psikolojik olarak stabil mi?

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı

7-Hasta uzun süreli opioid tedavisinin etkilerini anlıyor mu? Yazılı izin gerekli mi?

8-Hekim gereğinde multidisipliner destek alabiliyor mu?(4,5).

Tablo 1: Opioid agonist ilaçlar

İlaç	10 mg İM morfine eşanaljezik doz (mg)		Yarılanma Süresi (saat)	Etki Süresi (saat)
	İM	PO		
<b>A. Zayıf Opioidler</b>				
Kodein	130	200	2-3	2-4
Oksikodon	7-10	15-20	2-3	2-4
Propoksifen	100	50	2-3	2-4
<b>B. Güçlü Opioidler</b>				
Morfin	10	30	2-3	3-4
Hidromorfon	2-3	7.5	2-3	2-4
Metadon	1-3	2-6	15-190	4-8
Petidin	75	300	2-3	2-4
Oksimorfon	1	10	2-3	3-4
Fentanil TTS	100µmg/s fentanil TTS=2-4 mg/s İV morfin		48-72	

Opioidler kronik kanser dışı ağrı tedavisinde, hastada ağrıyı azaltırken günlük fonksiyonlarını arttırıyorsa ve bu iki etkiyi hasta tarafından tolere edilebilir yan etkiler ile sağlıyorsa uygulanmalıdır. Tablo-1’de opioid agonist ajanlar yer almaktadır. Çalışmalar sabit dozda uzun süreli opioid tedavisinin kognitif fonksiyonlar ve motor koordinasyon üzerine anlamlı etkisi olmadığını göstermektedir. Hastalarda araba ve bilgisayar kullanımı gibi aktiviteler üzerine benzodiazepin kullanımının yaptığı etkilere göre daha az olumsuz etki saptanmıştır (3,5).

Nöropatik ağrıda bir opioidin diğerinden daha iyi olduğuna dair kanıt yoktur. Buna tramadol ve metadonda dahildir, fakat kesin karar için başa-baş veriler yetersizdir. Nöropatik ağrıda en az bir hafta opioidler ile tedavi edilmiş hastalarda yapılan randomize, plasebo-kontrollü klinik çalışmaların hepsinde (1998-2003 yılları arasında) opioidlerin etkin olduğunu destekleyen veriler elde edilmiştir. Bu çalışmalarda oksikodon, tramadol, morfin, levorfenol, ve metadon dahil olmak üzere bir çok opioidin etkili olduğu gösterilmiştir. Postherpetik nevralji, ağrılı diyabetik periferik nöropati, miks periferik polinöropati, fantom ağrısı, periferik ve santral nöropatik ağrıların değişik tipleri gibi bir çok ağrı sendromu çalışılmıştır. Orta uzunluktaki çalışmalar, sonuçları incelendiğinde spontan nöropatik ağrıyı azaltmada istatistiksel açıdan anlamlı tutarlı bir opioid analjezik etkinliğini demonstre etmektedir. Bu büyük klinik çalışmalar, opioid tedavisi ile ilgili faydaları ve riskle-

ri haftalar-aylar boyunca değerlendirdikleri için kısa süreli çalışmalara göre klinik açıdan daha anlamlı ve önemli olmaktadır (6,7).

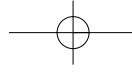
Opioidlerin, majör yan etkileri iyi bilinmektedir ve bunlar bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon kognitif disfonksiyon, kaşınma, terleme, kabızlık ve solunum depresyonudur. Klinik deneyim, zamanla bu yan etkilere tolerans geliştiği yönündedir. Buna rağmen hastaların opioid ilaç tedavisine devam etmesi için yan etkilerin mutlaka tedavi edilmesi gereklidir ve opioid dozunun yavaşça arttırılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda kabızlık ve bulantı/kusma için profilaksi düşünülmalıdır. Yan etkiler ve tedavisi Tablo-2’de yer almaktadır (1,2,3,4).

Opioidler ile ilgili tolerans ve psişik veya fiziksel bağımlılık gelişimi konusuna açıklık kazandırmak gerekir. Morfin ve diğer opioidlere karşı sürekli kullanımda tolerans geliştiği bilinir. Bu endişe, gerek hastanın kendisi ve çevresinde, gerekse hekimde bazen yetersiz pozoloji ile ağrıyı önleyememe sonucunu doğurmaktadır (3,5,6,7).

Tolerans, yinelenen uygulamalarda aynı etkiyi süre ve şiddet olarak elde etmek için doz artışına gereksinim duyulmasıdır. Hangi yol kullanılırsa kullanılsın kronik opioid kullanımında belli bir toleransın geliştiği kabul edilir. Bu durum kendisini, ilacın etki süresinde kısalma ve etki gücünde azalma ile gösterir. Buradaki güçlük, tolerans gelişiminin niceliksel olarak belirlenmesinin zorluğudur. Tolerans gelişiminde sorun, ilaca gereksinimin algojen nedenin şiddetinin artmasına mı, yoksa gerçek bir toleransa mı bağlı olduğunun ortaya konmasıdır. Tolerans, opioidlerin sedasyon, solunum depresyonu, bulantı/kusma gibi istenmeyen etkilerine (konstipasyon ve miyozis dışında) analjezik etkilerinden daha kolay gelişir. Tolerans gelişiminin ‘basamak yöntemi’ uygulandığı taktirde çok yavaşladığı kabul edilmektedir. Opioid kullanımına karar verildiğinde hastanın gereksinimine göre dikkatli doz ayarlanması ve hastanın takibi, tolerans oluşumunu belirgin şekilde yavaşlatacaktır (1,2,3,4).

Psişik bağımlılık genelde tolerans ile birlikte gelişir ancak farklı olaylardır. Psişik bağımlılık, bir davranış biçimidir ve ilacı bulmak ve kullanmak için karşı konulmaz bir istek duyulmasıdır. Ancak doğrudan pozitif pekiştiriye bağlı olan psişik bağımlılığın, kronik ağrılı kişide çok ender olarak geliştiği belirlenmiştir. Gerçekten de geniş klinik gözlem ve deneyimler, bunun nadiren oluştuğu yönündedir (1,2,3,4).

Fiziksel bağımlılık ise, tedavinin aniden kesildiğinde hastanın yoksunluk belirtileri göstermesi olayıdır. Bu etki kortikosteroid ilaçlar ya da betablokerler uygulandığında gelişir. Fiziksel bağımlılık da toleransa paralel olarak gelişir. Yoksunluk belirtilerinin şiddeti; uygulama yolu, günlük doz, dozlar arası aralık, tedavi süresi gibi birçok faktörden etkilenir. Hastanın kişiliği ve ilacın sık kullanımına bağlı koşullanma olayları, arama davranışını ve fiziksel bağımlı-



lılığı pekiştirir. Genelde 3-4 haftalık opioid kullanımından sonra böyle bir fiziksel bağımlılığın oluşması beklenir. Diğer hastalar için ise ağrı nedeni tedavi edilmiş ise opioidlerin yavaş yavaş azaltılması ile bu sorun çözümlenebilir (1,2,3,4).

Tolerans ve fiziksel bağımlılık, bu hastalarda geriye dönebilen olaylardır. İlaçların uygulama aralıklarını değiştirmeden yavaş yavaş azaltılması (her hafta % 20 azaltma) belli bir süre sonra reseptörlerde aşırı duyarlılığı düzeltmekte ve bağımlılığı ortadan kaldırmaktadır. Ağrı nedeni, herhangi bir tedavi yöntemi ile ortadan kaldırıldığında bu durumdan yararlanılmalıdır (4,5,6).

Nöropatik ağrıda opioidlerin uzun süre kullanımı ile ilgili verilerde en önemli kısıtlılık çalışmaların tasarımından kaynaklanmaktadır. İlk olarak, çalışmaların süresi en fazla 10 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 randomize kontrollü çalışmalar bağımlılık veya suistimali 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. Alternatif olarak, bu çalışmalardaki tedavi süresi bu tür davranışların gelişmesine yetmeyecek kadar kısa olmuş olabilir. Dahası, 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 (6,7,8).

Tablo-2 Opioid yan etkilerinin tedavisi

Yan etkiler	Tedavi
Bulantı-kusma	Opioid rotasyonu,antiemetik
Sedasyon	Dozu azalt,koanaljezik, stimülan ilave et
Kabızlık	Dışkı yumuşatıcılar,barsak stimülanları,non-farmakolojik tedbirler
Kaşıntı	Opioid rotasyonu,antihistaminikler
Endokrin disfonksiyon/ Azalmış libido	Opioid rotasyonu, endokrin monitörizasyonu, testosteron replasmanı
Ödem ve terleme	Opioid rotasyonu
Baş dönmesi	Antivertigo rotasyonu,skopolamin
Konfüzyon	Doz titrasyonu, opioid rotasyonu

## NÖROPATİK AĞRIDA SPİNAL OPIOİD KULLANIMI

Opioidler, uzun dönemli intratekal analjezik infüzyonları için en yaygın bir şekilde kullanılan ajanlardır. En sık kullanılan opioidler arasında morfin ve hidromorfon bulunmakta ve bunları fentanil gibi diğer ajanlar takip etmektedir. Bu ajanlar etkilerini mü reseptörleri üzerinden gösterirler ve etkileri, ilaçların kinetik özelliklerinde lipid solubilitelerindeki farklılıklara bağlı olarak ortaya çıkan farklılıklar dışında benzerlik göstermektedir. Pratikte, tümünün etkisi naloksan ile tersine çevrilebilmektedir (9).

Lokal anestetikler haricinde sadece 4 ilaç bugün için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır: İntratekal morfin sulfat (Duramorph), epidural liposomal morfin sulfat (DepoDur), epidural klonidin hidroklorür (Duraclon) ve intratekal ziconotide (Prialt) (9).

### Opioidler Morfin

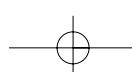
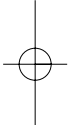
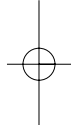
Bu ajanın uzun bir kullanım geçmişi vardır. Bildirilen, yaklaşık 50 -60 mg/ml'lik solubiliteye varan ya da bu değeri aşan konsantrasyonlarda verilmektedir. ABD'de FDA tarafından onaylanan morfin sulfat formülasyonlar, 10 ve 25 mg/ml'lik solusyonlar halinde mevcut bulunmaktadır. Günlük morfin dozları, adjuvanın katılmasının gerekmesinden önce 15 mg/günü bulabilmektedir. Bu tür bir dozlaşma tipik olarak, düşük infüzyon hızlarının kullanımına sağlayacak yüksek konsantrasyonları ilgilendirmektedir. Yüksek konsantrasyonlar, intratekal granülom formasyonuna neden olmaktadır (9).

### Hidromorfon

Hidromorfonla granülom oluşumu riskinin morfine göre daha düşük olduğunu gösteren hayvan çalışmalarının olmasına rağmen, bir uzman panelinde, infüze edilen konsantrasyonun 30 mg/ml'yi geçmemesi ve 10 mg/ml'lik günlük dozun üzerine çıkılmaması gerektiği belirtilmiştir (9).

### Zikonotid

Bu peptid, N-tipi kalsiyum kanallarının selektif bir blokajıdır. Yaygın prelinik çalışmalar ve çok sayıda açık-etiketli çalışma ve olgu serileri ve ayrıca çok sayıda prospektif büyük klinik deneme, çok çeşitli akut nosiseptif ve nöropatik ağrı durumlarında intratekal zikonotid infüzyonunun güvenli ve etkin olduğunu vurgulamaktadır. Yakın zamanlarda bu ajan, intratekal infüzyonun uygun olduğu ve daha konservatif önlemlerin ve intratekal morfin uygulamalarının yetersiz kaldığı olgularda inatçı ağrı için onaylanmış bulunmaktadır. Bir uzman panelinde, FDA onayının bu ilacı algoritmada daha üst bir basamağa yerleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir Klinik denemelerde, bu ajanın doz yanıtının nisbeten dik olduğu vurgulanmıştır. Minimal etkilerle optimum bir terapötik dozu sağlayabilmek için dozun dikkatli bir şekilde artırılması gerekir. Doza-bağımlı yaygın yan etkiler arasında sersemleme, baş dönmesi, bulantı, nistagmus, yürüme dengesizliği, konfüzyon, konstipasyon ve üriner retansiyon bulunmaktadır. Dozun



azaltılmasıyla veya ilacın kesilmesiyle bu olumsuz etkiler düzelmektedir. Bugün için bu ajanın diğer infüzyon ajanlarıyla karıştırıldığında stabilitesi ile ilgili veri mevcut bulunmamaktadır (9,10).

### KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Preklinik çalışmalarda genellikle, mekanik açıdan farklı ilaç grupları arasında örneğin alfa-2 agonistlerle, opioidler arasında sinerjik etkileşimlerin olduğu bildirilmektedir (9). Dahası, mekanik bir açıdan bakıldığında pek çok ağrı durumunda farklı modülatör farmakolojilere yanıt verebilecek pek çok mekanizma mevcut gibi görünmektedir. Dolayısıyla, bu tür kanser ya da radikülopati gibi böyle kompleks ağrı durumlarında böyle bir intratekal polifarmasiyi uygulamak teorik bir avantaj gibi görünmektedir. Kronik intratekal ilaç sunumlarında böyle bir kombinasyon tedavisi yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Kombinasyon analjezik kemoterapisi terimi, çok sayıda fizyopatolojik mekanizmayı hedef almak için spinal ilaç kombinasyonlarını kullanma eğilimini tanımlamak amacıyla ortaya sürülmüş bir terimdir (9). En yaygın kombinasyonlar; (1) bir opioid ile klonidin, (2) bir opioid ve bupivakain ve (3) bir opioid, klonidin ve bupivakain'in kombine edilmesidir. Ancak şunu önemle belirtmek gerekir ki karıştırma işlemi, bu tür solüsyonları hazırlama prensiplerini iyi bilen uzman bir eczacı tarafından yapılmalıdır. İşin önemli tarafı, bu kombinasyonların hiç biri resmi bir onaya yada ilaç ruhsatına sahip değildir. Bu konudaki özel endişeler kombinasyonların geçimi ya da infüzyon sistemleriyle uyumluluğu konularında odaklanmaktadır (9,11).

Kombinasyonların bileşimine gelince şunu vurgulamak gerekir ki bu tür preparatlar additif (katkı) içermemelidir, 6-7'ye yakın bir pH derecesine sahip olmalıdır ve BOS ile izotonik olmalıdır. ABD Farmakopesi (2004) ve Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Topluluğu, pratik ve legal öneme sahip bulunan birleşik steril ürünlerle ilgili standartlar yayınlamışlardır (9).

2003'deki Polianaljezik Konferansının önerileri, 2000 konferansındaki önerileri güncellemiştir. Mevcut ilaçları kanıta dayalı bir hiyerarşiye yerleştiren güncellenmiş algoritma açıklanmıştır. Daha az klinik ve preklinik güvenlik kanıtları bulunan bir ilacı kullanmayı düşünmenin; hastada, diğer uygun önlemlere rezistan olan ilerlemiş kanser ağrısı bulunması durumunda daha uygun olacağı yaygın bir şekilde kabul edilmektedir (9,11).

Morfin, ABD'de FDA tarafından uzun süreli intratekal kullanım için onaylanmış olan tek analjeziktir. Panelde, tedaviye bir ajanla başlanabileceği ve yan etkiler gelişirse daha sonra diğer ajana geçilebileceği belirtilmiştir. Hekimlerin morfin yada hidromorfon dozunu titre ederlerken, belirgin doza- ve konsantrasyona-bağımlı kateter ucu enflamatuar kitle riski nedeniyle bir üst limite saygı göstermeleri önerilmiştir. Yeterli bir analjezi olmadan maksimum doza ulaşırsa, adjuvan bir ilaç ekleyin (klonidin veya bupivakain) (11).

Pür yada baskın şekilde nöropatik ağrısı olan olgularda, opioid + adjuvan ilaç kombinasyonu ile başlamayı düşünün (1.0 mg/güne kadar klonidin yada 30 mg/güne kadar bupivakain). Bazı panel üyeleri, klonidinle indüklenen hipotansiyon nedeniyle önce bupivakain kullanılmasını savunmuşlardır.

Morfin ya da hidromorfonla yan etkiler oluyorsa yada analjezi ortaya çıkmıyorsa, fentanile geçilebilir (11).

### Nöropatik Ağrıda Spinal Opioidleri Uygulama Kriterleri

- (1) Hastalarda, ağrı şikayeti ile uyumlu semptom ve bulgularla kesin bir tıbbi tanı bulunmalıdır.
- (2) Bu teknikte tedavi edilmeye uygun olan nöropati ve/veya nosisepsiyon ile ilgili dökümanite edilmiş kanıtlar bulunmalıdır.
- (3) Hasta, bu alanda deneyimli olan bir psikiyatrist veya klinik psikolog tarafından görülmelidir.
- (4) Daha az invazif tedavilerden uygun olanlarıyla yapılan yeterli denemeler tamamlanmalıdır.
- (5) İntratekal bir denemenin pozitif sonuçları olmalıdır.

### Nöropatik Ağrıda Spinal Opioidlerin Uygulanmadığı Durumlar

- (1) Kanama diatezi veya enfeksiyon gibi medikal veya cerrahi komorbiditeler
- (2) Majör depresyon
- (3) Ciddi alkol ve ilaç sorunları
- (4) Bilinen patolojiyle uyumlu olmayan aşırı ağrı davranışı.
- (5) Uzun dönemli yönetim için uygun kaynakların bulunmaması.

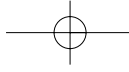
Başarısız bel cerrahisi sendromu için (hem nosiseptif hem de nöropatik ağrı karakteri içerir) uzun süreli intratekal morfin uygulamasının maliyet etkinliğini (cost-effectiveness) inceleyen Lissovoy ve arkadaşları (1997), implante edilen bir pompa aracılığıyla verilen intratekal ağrı tedavisinin direkt maliyetlerini, 5 yıllık bir dönem boyunca tek başına uygulanan medikal yönetim ile karşılaştırmışlardır. İmlante edilen intratekal ilaç tedavisinin baz maliyetleri 22.ayda, tıbbi yönetimin maliyetlerinden daha düşük bulunmuşlardır (9,11).

### Nöropatik Ağrıda Spinal Opioidleri Uygulama Yolları

Persistan yada tekrarlanan analjezik temasları oluşturabilmek için 3 sunum tekniği mevcut bulunmaktadır: (1) Eksternalize sistemler (2) Port-erişimli sistemler ve (3) İmlante edilmiş infüzyon sistemleri.

**Eksternalize sistemler:** Intratekal/epidural kateterin subkutan olarak yerleştirilmesi nisbeten kısa süreli ilaç sunumları için uygun olabilir (günler/haftalar boyunca sürecek olan). Bu tür bir sistemin avantajı minimal şekilde invazif olmasıdır. Eksiklikleri ise enfeksiyon ve yerinden çıkma olasılığıdır.

**Port-erişimli sistemler :** Subkutan bir porta bağlı olan intratekal yada epidural kateterler, ciltten geçirilen bir iğne yoluyla ilaç sunumuna imkan verirler. Subkutan erişimin



eksternalize bir kateterle karşılaştırıldığında, enfeksiyon insidansını azalttığı düşünülmektedir (9).

**İmplant edilmiş infüzyon sistemleri:** İmplant edilmiş infüzyon sistemleri enfeksiyon şansını azaltma ve sürekli sunuma izin verme avantajına sahiptir. Ancak bu sistemler kaçınılmaz olarak daha pahalıdır ve cerrahi olarak daha invazif bir teknik gerektirmektedir. Pompaların rezervuarları vardır ve ayrıca sabit bir sunum hızına yada hızı kontrol eden eksternal bir kontrol sistemi de olabilmektedir. Pompaların periyodik olarak yeniden doldurulmasına perkutan erişim eşlik etmektedir. Bazı pompa sistemlerinde, akut örnekleme ya da bolus sunumuna imkan verebilen erişim portları bulunmaktadır. İnfüzyon sistemleri tipik olarak alt abdomende subkutan yağ dokusuna implante edilir ve subkutan bir şekilde tünellendirilmiş olan intraspinal bir katetere bağlanır. Bu sistemlerin uzun dönemde uygulamaya, kullanılan ajan ve sistemlere ait yan etkileri olabileceğini hatırlatmak gerekir (9).

Nöropatik ağrıda opioidlerin etkili olup olmadığı, yıllar boyunca tartışmalı bir konu olmuştur. Opioidler, sınırlı olarak da olsa nöropatik ağrıda genelde etkilidirler. Opioidlerin nöropatik ağrıda nöropati dışı ağrıya göre daha az etkili olduklarına dair herhangi bir kanıt yoktur. Opioidlerin, nöropatik ağrıda diğer ilaçlardan daha az etkin olduklarına dair de bir kanıt yoktur. Ayrıca bir opioidin nöropatik ağrıda diğer bir opioide göre daha etkili olduğuna dair de herhangi bir kanıt yoktur. Opioidlerin santal ağrıda etkili olup olmadıkları henüz belirsizdir. Bazı hastalar opioidlerin uzun dönem etkilerinden faydalanmalarına rağmen, çalışmaların çoğu kısa dönemde yapılmıştır. Opioidlerin nöropatik ağrının giderilmesinde önemli rolleri vardır (6,7,8).

Opioidler nöropatik ağrıda; organ toksisitesi yaratmadan ağrıyı azaltmak, fonksiyonları arttırmak için kullanılmalı, ağrının tamamen yok edilmesi, yaşam stresi, depresyon, anksiyete, ızdırap, yaşam tatminsizliği gibi psikolojik yakınmaların azaltılması ya da tedavisi için asla kullanılmamalıdır. Opioid kullanımında amaç, tedavinin faydaları ile yan etkilerin tedavisini dengeleme ve kötüye kullanım ve bağımlılığı önleme ve tedavi etmektir.

#### KAYNAKLAR:

1. Marcus DA Treatment of non-malignant chronic pain, American Family Physician March 1, Vol 61, Number 5, 2000, 1331-1338
2. Fanciullo GJ, Cobb JL. The use of opioids for chronic pain non-cancer pain, The International Journal of Pain Medicine and Palliative Care, 2001, Vol 1, Number 2, 49-56
3. Brevik H. Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy-indications and controversies Acta Anaesthesiol Scand, 2001, 45:1059-106
4. Goucke RC, Graziotti PJ. Oral opioids and chronic non cancer pain Eds Jensen TS, Wilson PR, Rice A in Clinical Pain Management Chronic Pain, Arnold A member of the Hodder Headline Group, London, 2003 ,203-213
5. Evidence-Based Recommendations for Medical Management of Chronic Non-Malignant Pain, Facilitated by the College of Physicians and Surgeons of Ontario, November, 2000
6. Eisenberg E, Ewan D, Mc Nicol E, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonist in the treatment of neuropathic pain of non-malignant origin systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA, 2005 293:3043-3052
7. Eisenberg E, Ewan D, Mc Nicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic Pain (Review) The Cochrane Collaboration, 2006
8. Katz N, Benoit C Opioids for neuropathic pain. Curr Pain Headache Rep. 2005 9:153-60,
9. Yaksh T Spinal Analgesic mechanisms Pain 2005, An Update Review, Refresher Course Syllabus, 369-380
10. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS : a randomized controlled trial .JAMA 2004;291:63-70
11. Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery -report of an expert panel. J Pain Symptom Manage 2004; 27:540-563

