

## 32.e Nöropatik Ağrı Farmakoterapi

Gülşah SOYTÜRK<sup>1</sup>  
Ayşegül KILIÇ<sup>2</sup>

### Giriş

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği, nöropatik ağrıyı; somatosensoryel sinir sisteminin bir lezyonu veya hastalığının neden olduğu ağrı olarak tanımlar (1). Nöropatik ağrı (NA) çok çeşitli etyolojilerden kaynaklanır ve karmaşık mekanizmalar sonucunda ortaya çıkar bu yüzden tanı ve tedavisi sırasında dikkatli olunmalı detaylı bir anamnez alınmalı ve fizik muayene bulgularının önemi akılda tutulmalıdır. Nöropatik ağrının tedavisi ve değerlendirilmesine yönelik çok çeşitli ulusal ve uluslararası kılavuz/tavsiye vardır, ancak tedavinin yönetimi açısından fikir birliği halen yoktur (2–8).

### Nöropatik Ağrı Tanımı

NA,100'den fazla durumu kapsar ve tüm ağrı nöro-eksenini kapsayan yaralanmaları içerir. Bu yaralanmalar çoğunlukla başlangıçta ağrılıdır. Ağrı hasarlı bölgeyi iyileşene kadar korumaya hizmet eder. Ancak kronik nöropatik ağrıda, sinir sistemi ve modülatörleri birden fazla yolla, hasar ile orantısız şekilde tepkiye sebep olur. Dengesi bozulmuş bu anormal duyu sisteminin sonucu olarak duyuşal girdiler yanlış yorumlanır ve spontan ağrı üretilir (9).

Klinik olarak, nöropatik ağrı sendromları, pozitif ve negatif semptomların birleşimi ile karakterize edilir. Pozitif semptomlar, tanım gereği anormal ağrısız duyumların neden olduğu çeşitli ağrılı semptomları, parestezi ve/veya disesteziyi içerir (karıncalanma, uyuşma, iğnelenme). Ne-

gatif semptomlar genellikle lezyonun konumuna bağlı olarak motor, bilişsel eksiklikler ile birlikte ağrılı bölgedeki nörolojik duyuşal eksiklikleri içerir (10).

### Nöropatik Ağrı Fizyopatolojisi

Nöropatik ağrı oluşumu kompleks bir süreçtir. Çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır ve etyolojiye bağlı olarak farklı mekanizmaların katkı oranları değişmektedir. Temel olarak tanımlanmış santral ve periferik mekanizmalar mevcuttur. Periferik mekanizmalar: periferik sensitizasyon, ektoşik spontan deşarj, sempatik duyuşal-afferent eşleşmesi, katekolamin duyarlılığı olarak sayılabilirken santral mekanizmalar: santral sensitizasyon, disinhibisyon ve nöroplastisite olarak sayılabilir.

Periferik duyarlılaşmaya birçok faktör katkıda bulunabilir. Nositseptif terminallerden salınan P maddesi ve kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) gibi inflamatuvar araçlar vasküler geçirgenliği artırır, lokal ödeme sebep olur. Bu maddeler, nitseptörleri uyarmanın yanı sıra sensitize eder, bu da düşük ateşleme eşiklerine ve ektoşik deşarjlara neden olur (11). Ektoşik deşarjlar spontan ağrıya neden olabilir ve yaralı bir sinir boyunca çeşitli noktalardan, dorsal kök ganglionundan ve hatta yaralanmamış komşu liflerden kaynaklanabilir (12).

Sempatik-duyuşal afferent eşleşmesi ise muhtemelen primer afferent duyuşal lifleri üzerindeki  $\alpha$  adrenoseptörlerinin ekspresyonunu, dorsal kök

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Hatay Reyhanlı Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, gulsah.soyturk@saglik.gov.tr

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Eyüpsultan Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, a\_gulkilic@hotmail.com

### 3-Girişimsel Tedaviler

İlaça dirençli NA'da girişimsel tedaviler; periferik sinir blokajı, epidural steroid enjeksiyonu, sempatik sinir/ganglion tedavisi, intratekal ilaç verilmesi ve periferik ve merkezi nörostimülasyondur (54).

### 4-Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon

NA'lı hastalarda fizyoterapinin amacı ağrıyı hafifletmek ya da dindirmek, ilaç kullanımını azaltmak ve yaşam kalitesini artırarak, hastaların rehabilitasyona başlamadan önce sahip oldukları fiziksel, psikolojik ve sosyal becerilerin kaybına optimal biçimde uyum sağlamalarına yardımcı olmaktır. NA'de uygulanabilecek çok sayıda fizik tedavi modalitesi vardır: sıcak ve soğuk uygulamalar, sıvı tedavisi, girdap, masaj, ultrason, kısa dalga diatermi, düşük frekanslı akımlar (TENS, di-yadinamik akımlar ve enterferans akımları gibi), yüksek voltajlı galvanik stimülasyon ve lazer bunlardan bazılarıdır. Bu teknikler; spinal kord yaralanması, kronik cerrahi sonrası ağrı, radikülopatiler ağrı ve farklı NA tiplerinde araştırılmıştır; ancak sonuçlar hala kesin değildir (55). NA hastalarının rehabilitasyon teknikleri ile ilgili olarak, gevşeme teknikleri, akupunktur, ayna tedavisi, dereceli motor imgeleme ve görsel illüzyon farklı NA biçimlerinin yönetiminde kullanılabilir (55,56).Girişimsel yöntemler için kanıtlar çok zayıftır. Çok şiddetli veya tedaviye dirençli ağrı olan hastalarda cerrahi seçenekler düşünülmelidir (57).

### Sonuç

Nöropatik ağrı, yalnızca ağrının kendisiyle ilgili değil, aynı zamanda bunun gerektirdiği işlev bozukluğuyla da ilgili farklı şiddetli etkiler sunar. Bu nedenle fonksiyonel bozulma yönetimi ve iyileşme odaklı bir uzmanın müdahalesi gereklidir. Bu ihtiyaç, hastanın sakatlığından sorumlu fonksiyonel sorunlarla ilgilenen Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanı tarafından ele alınabilir.

### KAYNAKLAR

1. S. Iyengar, M. H. Ossipov, and K. W. Johnson, "The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine," *Pain*, vol. 158, no. 4, pp. 543–559, Apr. 2017, doi: 10.1097/j.pain.0000000000000831.
2. N. B. Finnerup, N. Attal, and S. Haroutounian, "Pharmacotherapy for Neuropathic Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Journal of Vascular Surgery*, vol. 62, no. 4, p. 1091, 2015, doi: 10.1016/j.jvs.2015.08.010.
3. G. Cruccu *et al.*, "EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain," *European Journal of Neurology*, vol. 14, no. 9, pp. 952–970, 2007, doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01916.x.
4. G. Cruccu *et al.*, "EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009," *European Journal of Neurology*, vol. 17, no. 8, pp. 1010–1018, 2010, doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
5. R. H. Dworkin *et al.*, "Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update," *Mayo Clin Proc*, vol. 85, no. 3 Suppl, pp. S3–S14, Mar. 2010, doi: 10.4065/mcp.2009.0649.
6. R. H. Dworkin *et al.*, "Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations," *Pain*, vol. 154, no. 11, pp. 2249–2261, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.pain.2013.06.004.
7. M. Haanpää *et al.*, "NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment," *Pain*, vol. 152, no. 1, pp. 14–27, 2011, doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031.
8. A. Mu, E. Weinberg, D. E. Moulin, and H. Clarke, "Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement.," *Canadian family physician / Medecin de famille canadien*, vol. 63, no. 11, pp. 844–852, Nov. 2017.
9. K. Meacham, A. Shepherd, D. P. Mohapatra, and S. Haroutounian, "Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms," *Current Pain and Headache Reports*, vol. 21, no. 6, p. 28, Jun. 2017, doi: 10.1007/s11916-017-0629-5.
10. D. Bouhassira, "Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology," *Revue Neurologique*, vol. 175, no. 1–2, pp. 16–25, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.neurol.2018.09.016.
11. S. P. Cohen and J. Mao, "Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications," *BMJ (Online)*, vol. 348, Feb. 05, 2014. doi: 10.1136/bmj.f7656.
12. M. Devor, Clifford. H. Keller, T. J. Deerinck, S. R. Levinson, and M. H. Ellisman, "Na+ channel accumulation on axolemma of afferent endings in

- nerve end neuromas in *Apterionotus*,” *Neuroscience Letters*, vol. 102, no. 2–3, pp. 149–154, Jul. 1989, doi: 10.1016/0304-3940(89)90070-0.
13. F. T. Nickel, F. Seifert, S. Lanz, and C. Maihöfner, “Mechanisms of neuropathic pain,” *European Neuropsychopharmacology*, vol. 22, no. 2, pp. 81–91, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.euro-neuro.2011.05.005.
  14. K. Bannister, J. Sachau, R. Baron, and A. H. Dickenson, “Neuropathic Pain: Mechanism-Based Therapeutics,” *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 60, no. 1, pp. 257–274, Jan. 2020, doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021524.
  15. J. D. Kocsis and S. G. Waxman, “Chapter 8 Ionic channel organization of normal and regenerating mammalian axons,” 1987, pp. 89–101. doi: 10.1016/S0079-6123(08)61816-6.
  16. M. Devor, “Sodium Channels and Mechanisms of Neuropathic Pain,” *The Journal of Pain*, vol. 7, no. 1, pp. S3–S12, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.jpain.2005.09.006.
  17. C. Tsantoulas and S. B. McMahon, “Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain,” *Trends in Neurosciences*, vol. 37, no. 3, pp. 146–158, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.tins.2013.12.002.
  18. R. Suzuki, E. A. Matthews, and A. H. Dickenson, “Comparison of the effects of MK-801, ketamine and memantine on responses of spinal dorsal horn neurones in a rat model of mononeuropathy,” *Pain*, vol. 91, no. 1, pp. 101–109, Mar. 2001, doi: 10.1016/S0304-3959(00)00423-1.
  19. N. Doyon, F. Ferrini, M. Gagnon, and Y. de Koninck, “Treating pathological pain: is KCC2 the key to the gate?,” *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 13, no. 5, pp. 469–471, May 2013, doi: 10.1586/ern.13.40.
  20. C. J. Woolf and M. W. Salter, “Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain,” *Science (1979)*, vol. 288, no. 5472, pp. 1765–1768, Jun. 2000, doi: 10.1126/science.288.5472.1765.
  21. L. S. Mirauccourt, R. Dallel, and D. L. Voisin, “Glycine Inhibitory Dysfunction Turns Touch into Pain through PKC $\gamma$  Interneurons,” *PLoS ONE*, vol. 2, no. 11, p. e1116, Nov. 2007, doi: 10.1371/journal.pone.0001116.
  22. I. Gilron, R. Baron, and T. Jensen, “Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment,” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 90, no. 4, pp. 532–545, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.018.
  23. J. Gierthmühlen and R. Baron, “Neuropathic Pain,” *Seminars in Neurology*, vol. 36, no. 05, pp. 462–468, Sep. 2016, doi: 10.1055/s-0036-1584950.
  24. M. Busa, A. Mascaro, E. Sbacchi, M. Dourandish, and S. Rinaldi, “Understanding peripheral neuropathic pain in primary care: diagnosis and management,” *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 25, no. 4, pp. 1990–1996, 2021, doi: 10.26355/eurrev\_202102\_25100.
  25. E. Kerstman, S. Ahn, S. Battu, S. Tariq, and M. Grabis, “Neuropathic pain,” 2013, pp. 175–187. doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00015-0.
  26. L. A. Zilliox, “Neuropathic Pain,” *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, vol. 23, no. 2, pp. 512–532, Apr. 2017, doi: 10.1212/CON.0000000000000462.
  27. S. la Cesa *et al.*, “How to diagnose neuropathic pain? The contribution from clinical examination, pain questionnaires and diagnostic tests,” *Neurological Sciences*, vol. 36, no. 12, pp. 2169–2175, Dec. 2015, doi: 10.1007/s10072-015-2382-z.
  28. Arzu Yağız On, “Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi,” *Türkiye Klinikleri J PM&R - Special Topics*, vol. 4, no. 3, pp. 6–14, 2011.
  29. M. Sumitani *et al.*, “Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians,” *J Anesth*, vol. 32, no. 3, pp. 463–478, Jun. 2018, doi: 10.1007/s00540-018-2501-0.
  30. A. B. O’Connor and R. H. Dworkin, “Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines,” *The American Journal of Medicine*, vol. 122, no. 10, pp. S22–S32, 2009, doi: 10.1016/j.amjmed.2009.04.007.
  31. D. M. Higgins *et al.*, “A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy compared with diabetes education for diabetic peripheral neuropathic pain,” *Journal of Health Psychology*, vol. 27, no. 3, pp. 649–662, 2020, doi: 10.1177/1359105320962262.
  32. N. Nishikawa and M. Nomoto, “Management of neuropathic pain,” *J Gen Fam Med*, vol. 18, no. 2, pp. 56–60, Apr. 2017, doi: 10.1002/jgf2.5.
  33. J. M. Keppel Hesselink and M. E. Schatman, “Phenytoin and carbamazepine in trigeminal neuralgia: marketing-based versus evidence-based treatment,” *J Pain Res*, vol. 10, pp. 1663–1666, Jul. 2017, doi: 10.2147/JPR.S141896.
  34. Y. R. Yadav, Y. Nishtha, P. Sonjjay, P. Vijay, R. Shailendra, and K. Yatin, “Trigeminal Neuralgia,” *Asian J Neurosurg*, vol. 12, no. 4, pp. 585–597, 2017, doi: 10.4103/ajns.AJNS\_67\_14.
  35. N. Agarwal and M. Joshi, “Effectiveness of amitriptyline and lamotrigine in traumatic spinal cord

- injury-induced neuropathic pain: a randomized longitudinal comparative study," *Spinal Cord*, vol. 55, no. 2, pp. 126–130, 2016, doi: 10.1038/sc.2016.123.
36. P. J. Wiffen, S. Derry, and R. A. Moore, "Lamotrigine for acute and chronic pain," in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, P. J. Wiffen, Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2011. doi: 10.1002/14651858.CD006044.pub3.
  37. Z. D. Luo *et al.*, "Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats," *J Neurosci*, vol. 21, no. 6, pp. 1868–1875, Mar. 2001, doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-06-01868.2001.
  38. J. C. Arezzo, J. Rosenstock, L. Lamoreaux, and L. Pauer, "Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial," *BMC Neurol*, vol. 8, p. 33, Sep. 2008, doi: 10.1186/1471-2377-8-33.
  39. G. Irving *et al.*, "Efficacy and Tolerability of Gastric-retentive Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia," *The Clinical Journal of Pain*, vol. 25, no. 3, pp. 185–192, 2009, doi: 10.1097/ajp.0b013e3181934276.
  40. R. van Seventer, H. A. Feister, J. P. Young, M. Stoker, M. Versavel, and L. Rigaudy, "Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial," *Current Medical Research and Opinion*, vol. 22, no. 2, pp. 375–384, 2006, doi: 10.1185/030079906x80404.
  41. P. J. Siddall, M. J. Cousins, A. Otte, T. Griesing, R. Chambers, and T. K. Murphy, "Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: A placebo-controlled trial," *Neurology*, vol. 67, no. 10, pp. 1792–1800, 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000244422.45278.ff.
  42. J. H. Vranken, M. G. W. Dijkgraaf, M. R. Kruis, M. H. van der Vegt, M. W. Hollmann, and M. Heesen, "Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen," *Pain*, vol. 136, no. 1, pp. 150–157, 2008, doi: 10.1016/j.pain.2007.06.033.
  43. P. J. Wiffen *et al.*, "Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2020, no. 2, Jun. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.
  44. A. Sicras-Mainar, J. Rejas-Gutiérrez, M. Perez-Paramo, and R. Navarro-Artieda, "Cost of treating peripheral neuropathic pain with pregabalin or gabapentin at therapeutic doses in routine practice," *Journal of Comparative Effectiveness Research*, vol. 7, no. 7, pp. 615–625, 2018, doi: 10.2217/cer-2018-0008.
  45. T. S. Jensen, C. S. Madsen, and N. B. Finnerup, "Pharmacology and treatment of neuropathic pains," *Current Opinion in Neurology*, vol. 22, no. 5, pp. 467–474, 2009, doi: 10.1097/wco.0b013e3283311e13.
  46. R. Casale, Z. Symeonidou, and M. Bartolo, "Topical Treatments for Localized Neuropathic Pain," *Curr Pain Headache Rep*, vol. 21, no. 3, p. 15, Mar. 2017, doi: 10.1007/s11916-017-0615-y.
  47. P. Anand and K. Bley, "Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch," *Br J Anaesth*, vol. 107, no. 4, pp. 490–502, Oct. 2011, doi: 10.1093/bja/aer260.
  48. L. L. Jorge, C. C. Feres, and V. E. Teles, "Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence," *J Pain Res*, vol. 4, pp. 11–24, Dec. 2010, doi: 10.2147/JPR.S9492.
  49. K.-Y. Ho, B. K. Huh, W. D. White, C.-C. Yeh, and E. J. Miller, "Topical Amitriptyline Versus Lidocaine in the Treatment of Neuropathic Pain," *The Clinical Journal of Pain*, vol. 24, no. 1, pp. 51–55, 2008, doi: 10.1097/ajp.0b013e318156db26.
  50. D. Arbaiza and O. Vidal, "Tramadol in the Treatment of Neuropathic Cancer Pain," *Clinical Drug Investigation*, vol. 27, no. 1, pp. 75–83, 2007, doi: 10.2165/00044011-200727010-00007.
  51. F. Boureau, P. Legallicier, and M. Kabir-Ahmadi, "Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial," *Pain*, vol. 104, no. 1, pp. 323–331, 2003, doi: 10.1016/s0304-3959(03)00020-4.
  52. S. H. Sindrup, G. Andersen, C. Madsen, T. Smith, K. Brøsen, and T. S. Jensen, "Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial," *Pain*, vol. 83, no. 1, pp. 85–90, 1999, doi: 10.1016/s0304-3959(99)00079-2.
  53. S. Schwartz *et al.*, "Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial," *Current Medical Research and Opinion*, pp. 151–162, 2010, doi: 10.1185/03007995.2011.537589.
  54. D. Szok, J. Tajti, A. Nyári, and L. Vécsei, "Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain," *Behavioural neurology*, vol. 2019, p. 8685954, Nov. 2019, doi: 10.1155/2019/8685954.

55. G. Akyuz and O. Kenis, "Physical Therapy Modalities and Rehabilitation Techniques in the Management of Neuropathic Pain," *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, vol. 93, no. 3, pp. 253–259, 2014, doi: 10.1097/phm.000000000000037.
56. L. Colloca *et al.*, "Neuropathic pain," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 3, p. 17002, Feb. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.2.
57. S. P. Cohen and W. M. Hooten, "Advances in the diagnosis and management of neck pain," *BMJ*, p. j3221, 2017, doi: 10.1136/bmj.j3221.