



Özgün Araştırma / Original Article

Nöropatik ağrılı onkoloji hastalarında pregabalinin etkinliğinin değerlendirilmesi

Evaluation of the efficacy of pregabalin in oncology patients with neuropathic pain

Hakan Levent Gül,¹ Sebahattin Erten,² Şule Karabulut Gül,³ Davut Dama,¹ Nurten İnan Aksoy⁴

¹Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi / Received: Ocak 2015 Kabul tarihi / Accepted: Nisan 2015

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, son yıllarda nöropatik ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olan pregabalinin onkoloji hastalarındaki etkinliği değerlendirildi.

Hastalar ve yöntemler: Ocak 2014 - Eylül 2014 tarihleri arasında nöropatik ağrı tanısı konulan 30 onkoloji hastası (17 kadın, 13 erkek; ort. yaş 39.9 yıl; dağılım 28-52 yıl) çalışmaya dahil edildi. Başlangıç görsel analog ölçeği (GAÖ) ve Leeds Nöropatik Bulgu ve Belirtiler Değerlendirme Ölçeği (LANSS) skorları kaydedildi. Pregabalin tedavisi (300 mg/gün) başlanan hastaların birinci ve üçüncü aylarda GAÖ ve LANSS skorları kaydedildi.

Bulgular: Görsel analog ölçeği ve LANSS skorları başlangıçta sırasıyla 76.83 ve 16.70, birinci ayda 66.16 ve 12.83 ve üçüncü ayda 46.16 ve 8.93 idi.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız, son yıllarda farklı kliniklerin pratiğinde nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı giderek artan pregabalinin onkoloji hastalarında hem kısa vadede hem de orta vadede oldukça etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Nöropatik ağrı; pregabalin; tedavi.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to evaluate the efficacy of pregabalin in oncology patients, which has been frequently used in recent years in the treatment of neuropathic pain.

Patients and methods: Between January 2014 and September 2014, 30 oncology patients (17 females, 13 males; mean age 39.9 years; range 28 to 52 years) who were diagnosed with neuropathic pain were included. Baseline visual analog scale (VAS) and the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) scores were recorded. The VAS and LANSS scores were recorded at one and three months among patients receiving pregabalin therapy (300 mg/day).

Results: Visual analog scale and LANSS values before the treatment were found 76.83 and 16.70 respectively, 66.16 and 12.83 at the first month, 46.16 and 8.93 at the third month.

Conclusion: Our results show that, pregabalin that has been frequently used in recent years for neuropathic pain in the practice of different clinics, was found to be highly effective both in short-term and mid-term in oncology patients.

Keywords: Neuropathic pain; pregabalin; treatment.

Ağrı; Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği'nin (International Association for the Study of Pain; IASP) tanımına göre var olan veya gelişmesi muhtemel bir doku hasarı ile ilişkili hoşça gitmeyen duyuşal

ve duygusal deneyimdir.^[1] Nöropatik ağrı ise; sinir sisteminin birincil lezyonu, disfonksiyonu veya işle-yişinin süresiz bozulmasından kaynaklanan ağrıdır. Nöropatik ağrı, ağrı ile ilişkili hastalıklar, santral veya

İletişim adresi / Corresponding author: Dr. Hakan Levent Gül, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 34844 Dragos, Maltepe, İstanbul, Türkiye
e-posta / e-mail: leventgul2003@yahoo.com

Cite this article as:

Gül HL, Erten S, Karabulut Gül Ş, Dama D, İnan Aksoy N. Evaluation of the efficacy of pregabalin in oncology patients with neuropathic pain. [Article in Turkish] Turk J Phys Med Rehab 2016;62:103-6.

periferik sinir sistemi hasarları; diyabetik nöropati, trigeminal nevralji, postherpetik nevralji (PHN) ve spinal kord hasarının da dahil olduğu bir grup heterojen hastalığın sık rastlanan semptomudur.^[1]

Klinik bakış açısıyla incelendiğinde, nöropatik ağrının, kanserden diyabete kadar değişik hastalıkların semptomu olarak karşımıza çıktığı görülmektedir. Lokalizasyon olarak da neden olan hastalıklara bağlı olarak periferik reseptör ile beyin arasındaki bir yerden kaynaklanabilir.^[1]

Prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde nöropatik ağrı insidansı ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, batı toplumlarında yapılan çalışmalarda insidans %2-3 olarak bildirilmiştir.^[2] Kronik ağrılı olgularda insidansın %25'lere kadar çıkabildiği bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde sıklığı %0.6-1.5 olarak bildirilmiştir.^[3] Ancak yaşlanmanın artması ile ağrı sorununun da artacağı ön görülmektedir. Toplumda sık görülmesine rağmen nöropatik ağrı tanısı sıklıkla atlanabilmektedir. Nöropatik ağrılı hastalarda eşlik eden semptomlar da yaşam kalitesini ciddi düzeyde düşürmektedir.

Nöropatik ağrı tedavisi ile ilgili birçok tedavi rehberi bulunmaktadır.^[4] Ancak, tanı güçlükleri nedeni ile nöropatik ağrı tedavisinde zaman zaman başarısızlıklar yaşanmaktadır. Tedavide etkin olan ilaçların sınırlı olması, bazen de nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) ve miyorelaksan ilaçlar gibi gerçekte nöropatik ağrı tedavisinde yeri olmayan ilaçların kullanımı ve tedavi sırasında karşılaşılan sorunlar da tedaviye yanıtı etkilemektedir. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan yaklaşımlar genel olarak: antiepileptikler (karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, topiramet, gabapentin, pregabalin, lamotrijin, valproat), antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, selektif serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri), reseptör ve kanal blokerleri, opioid ve non-opioid ilaçlar, girişimsel tedavi yaklaşımları, fizik tedavi uygulamaları ve cerrahi tedavilerdir. Etkili olan mekanizmalar arasında ağrıya en sık neden olan etken, ağrının algılanması, iletilmesi ya da santral olarak ağrı eşiğinin düşük olması sayılmaktadır.^[5-9] Ağrının değerlendirilmesinde skorlamalar kullanılmakta olup bunların arasında en sık kullanılanları görsel analog ölçeği (GAÖ), Leeds nöropatik semptom ve bulgu değerlendirmesi (LANSS) ağrı anketi ve McGill ağrı anketidir.^[10,11] Nöropatik ağrının tedavisinde esas olarak etkenin ortadan kaldırılması benimsenmiştir ancak bunun mümkün olmadığı durumlarda medikal veya girişimsel tedavi seçenek-

leri vardır.^[12-18] Pregabalin periferik nöropatik ağrı durumlarında ve parsiyel baslangıçlı epilepsisi olan yetişkinlerde ek tedavi olarak santral nöropatik ağrı ve yaygın anksiyete bozukluğunda endikedir.^[12-18]

Kanser günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Ağrı ise kanser hastalarının yaşam kalitesini ve bütünlüğünü önemli ölçüde etkilemekte, ilerlemiş kanser olgularının %70'inden fazlasında hasta ve hasta yakınları için ağrı korkusu ölümden bile daha büyük olmaktadır. Yapılan çalışmalara göre tümör nedeniyle tedavi gören hastaların %30-60'ı kronik ağrı sorunu yaşarken, ilerlemiş kanserli hastaların %70-90'ı bu sorunu yaşamaktadır. Kanser ağrısı hem evrensel, hem de toplumsal bir sorun olarak hekimlerin, hastaların ve yakınlarının karşısına çıkmaktadır.^[19]

Çalışmamızda son yıllarda nöropatik ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olan pregabalin; yine sıklığı hızlı bir şekilde artmakta olan onkoloji hastalarının nöropatik ağrısındaki etkinliğini GAÖ ve LANSS ölçeklerini kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 2014 - Eylül 2014 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran veya diğer polikliniklerce ağrı nedeniyle polikliniğimize yönlendirilen ve nöropatik ağrı tanısı konulan toplam 30 onkoloji hastası (13 erkek 17 kadın; ort. yaş 39.9 yaş; dağılım 28-52 yıl) çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümüne randomize olarak pregabalin tedavisi başlandı (polikliniğimize başvuran nöropatik ağrılı hastalara pregabalin, gabapentin, duloksetin, amitriptilin, karbamazepin tedavileri başlandı ve pregabalin tedavisi almış olan onkolojik hastalar bu çalışmaya dahil edildi, nöropatik ağrısı olan hastalarda amitriptilin ve duloksetinin etkinliği ayrı ayrı çalışmalar olarak sürdürülmektedir). Çalışma protokolü hastanenin etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Hastalar yapılacak işlemler hakkında bilgilendirilmiş ve bilgilendirilmiş hasta onamları alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri uyarınca gerçekleştirilmiştir.

Pregabalin ilk hafta 150 mg/gün sonrasında 300 mg/gün olacak şekilde tedavi planlandı. Hastalar birinci ay ve üçüncü aylarda kontrollere çağırıldı ve başlangıçta uygulanan anketler tekrar yapıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi Windows için SPSS 16.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında

yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ile gösterildi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişimin meydana gelip gelmediği Wilcoxon işaret testiyle araştırıldı. $P<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların tümü çalışmayı tamamlamıştır.

Hastaların tedavi öncesi LANSS ortalama skorları 16.70, tedavi sonrası birinci ayda 12.8 ve tedavi sonrası üçüncü ayda 8.9 idi. Hastaların tedavi öncesi GAÖ ortalama skorları ise 76.83 idi. Görsel analog ölçeği ortalama skorları tedavi sonrası birinci ayda 66.2 ve tedavi sonrası üçüncü ayda 46.2 idi.

Hastaların GAÖ değerleri tedavi öncesi değerleri ile kıyaslandığında tedavi sonrası birinci ve üçüncü ayda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.01$) (Tablo 1)

Benzer şekilde hastaların LANSS değerleri tedavi öncesi değerleri ile kıyaslandığında tedavi sonrası birinci ve üçüncü ayda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.01$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamızda son yıllarda klinik pratikte nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı giderek artan pregabalin'in onkolojik hastalardaki nöropatik ağrıda kısa ve orta vadede oldukça etkili olduğu görüldü.

Pregabalin, Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu tarafından 2006 yılında yayımlanan nöropatik ağrının farmakolojik tedavi rehberinde 1. sınıf A değeri ilaç olarak değerlendirilmiş ve ağrılı polinöropati ve postherpetik nevraljilerde ilk seçeneklerden biri olarak kabul edilmiştir.^[12-16] Nöropatik ağrı tedavisindeki etkisini primer duyuşal (afferent) sinirler üzerindeki voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının alfa 2 delta subünitesine bağlanarak santral terminallerin transmitter salınımını engelleyerek gösterir.^[12-17]

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	Sayı	Yüzde	Ort.±SS
Yaş (yıl)			39.9±11.7
Cinsiyet			
Kadın	17	56.7	
Erkek	13	43.3	

Ort.±SS: Ortalama \pm standart sapma.

Pregabalin ile yapılmış olan çalışmalara baktığımızda tedavi etkinliği için 300-600 mg/gün dozunun sıklıkla yeterli olacağı bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada hastalar günlük 300 mg kullandı ve üç aylık takiplerde, literatüre benzer etkinlik sağlandı.

Nöropatik ağrılı hastalarda tedavi; hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar, ilaç dozları ve yan etkileri göz önüne alınarak, her hasta için bireyselleştirilmelidir. Kanser hastalarının yaklaşık olarak %60'ının ağrısının olduğu tahmin edilmektedir.^[20]

Kanserli hasta grubunda nöropatik ağrı mekanizması benzer olup; ağrı etyolojisinde kansere bağlı ağrılar (kemik invazyonu, sinir kökleri ve pleksusların kompresyonu, tümörün sinir dokusuyla infiltrasyonu, vasküler infiltrasyon, içi boş veya solid organ kanallarının tıkanması, fasya, periost ve diğer ağrıya hassas yapıların infiltrasyonu, müköz membran ve diğer ağrıya hassas yapıların enfeksiyon ve enflamasyonu), tedaviye bağlı gelişen ağrılar (cerrahi tedaviye, kemoterapiye ve radyoterapiye bağlı), kanser dışı nedenlere bağlı gelişen ağrılar (trigeminal nevralji vb.) yer almaktadır.^[19]

Yeni tedavi yöntemleri ile yaşam süresi uzatılabildiğinden, bu hastaların hastalık ve hastalığın tedavisinden kaynaklanan ağrı ile daha uzun süre yaşayacağı öngörülmekte, dolayısı ile onkoloji hastalarının iyi planlanmış tedavi protokolleri ile takip edilmesi, diğer nöropatik ağrılı hasta gruplarındaki gibi önem arz etmektedir.^[21-23]

Kemoterapötik ilaçların metabolizması, ağırlıklı olarak karaciğerdeki sitokrom p-450 sistemi vasıtası ile yürütülmektedir ve pregabalin hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yapmadığından dolayı kemoterapötik ajanlar ile anlamlı bir etkileşim göstermemektedir.^[24]

Çalışmamızdaki kısıtlamalar: kontrol grubunun olmaması, hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması, tüm hastaların onkolojik rahatsızlığının

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası görsel analog ölçeği değerleri

	Ort.±SS	p
Görsel analog ölçeği		
Tedavi öncesi	76.8±9.4	
Tedavi sonrası 1. ay	66.2±13.9	0.001*
Tedavi sonrası 3. ay	46.2±19.8	<0.001*
LANSS ölçeği		
Tedavi öncesi	16.7±3.3	
Tedavi sonrası 1. ay	12.8±3.7	<0.001*
Tedavi sonrası 3. ay	8.9±3.9	<0.001*

Ort.±SS: Ortalama \pm standart sapma; LANSS: Leeds nöropatik semptom ve bulgu değerlendirme ölçeği; * Tedavi öncesi değerler ile mukayese edilmiştir. $P<0.05$ olan değerler koyu işaretlenmiştir; Hastaların tedavi öncesi ve sonrası LANSS değerleri. $P<0.05$ olan değerler koyu işaretlenmiştir.

aynı olmaması ve eşlik eden endokrinolojik, romatolojik hastalıkların nöropatik ağrıdaki katkısının net değerlendirilememesidir.

Sonuç olarak, toplumda sık görülmesine rağmen, nöropatik ağrı tanısı sıklıkla atlanabilmektedir. Nöropatik ağrılı hastalarda; kronik ağrının neden olduğu uyku bozuklukları, depresyon ve duygudurum bozuklukları yaşam kalitesini ciddi düzeyde etkilemekte, hastanın günlük iş ve ev yaşantısındaki performansını düşürmektedir. Doğru tanı ve tedavinin birey ve toplum sağlığı, dolayısı ile bireyin yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olacaktır. Nöropatik ağrı tedavisinde ileri çalışmalarda hasta profili ve nöropatik ağrı etyolojisi açısından homojen gruplarda kontrollü ve objektif kriterler ile değerlendirmelerin yapılmasının daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Çelebi N, Canbay Ö, Şahin A. Nöropatik ağrıda tanı ve tedavide güncel yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:862-9.
2. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007;12:13-21.
3. Davis MP. What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer* 2007;15:363-72.
4. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122:22-32.
5. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Chronic neuropathic pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:129-36.
6. Suzuki R, Dickenson A. Spinal and supraspinal contributions to central sensitization in peripheral neuropathy. *Neurosignals* 2005;14:175-81.
7. Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, Wratten J, Douglas L, Dolphin AC. Functional biology of the alpha(2)delta subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:220-8.
8. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:95-106.
9. Berker E. Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51(Özel Ek A):A1-A5.
10. Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain* 2004;5:427-32.
11. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147-57.
12. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:38-56.
13. Ceyhan M, Tan E. Yeni bir antikonvülsan pregabalin: Preklinik veriler. *Türk Nöroloji Dergisi* 2008;14;3:161-71.
14. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959-64.
15. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153-69.
16. Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs* 2007;67:1265-89.
17. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-88.
18. İrdesel J. Nöropatik ağrı tedavisi. *Turk J Phys Med Rehab* 2005;51(Özel Ek A):A6-A15.
19. Sarihan E, Kadioğlu E, İğde FA. Kanser ağrısı, tedavi prensipleri ve Dünya Sağlık Örgütü ağrı basamak tedavisi. *Nobel Med* 2012;8:5-15.
20. Kuzeyli Yildirim Y, Uyar M. Barriers to effective cancer pain management. [Article in Turkish] *Agri* 2006;18:12-9.
21. Kuzeyli Yildirim Y, Uyar M, Fadilloğlu C. Cancer pain and its influence on quality of life. [Article in Turkish] *Agri* 2005;17:17-22.
22. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhyay SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29:177-82.
23. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013;111:105-11.
24. Stevens GH. Antiepileptic therapy in patients with central nervous system malignancies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:311-8.