

DIYALİZ HASTASINDA KRONİK AĞRI NASIL TEDAVİ EDİLMELİDİR?

Dr. Gülizar Şahin
Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi
Nefroloji

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİNDE AĞRI

- Diyalizde sık görülen semptomlardandır.
- Hastaların hayat kalitesini bozar
- SDBY hastalarının %75'i yetersiz ağrı tedavisi almaktadırlar.

*Davison SN. Pain in hemodialysis patients: Prevalence, cause, severity, and management. Am J Kidney Dis, 42:1239-1247, 2003

Ağrı Semptomunun Önemi

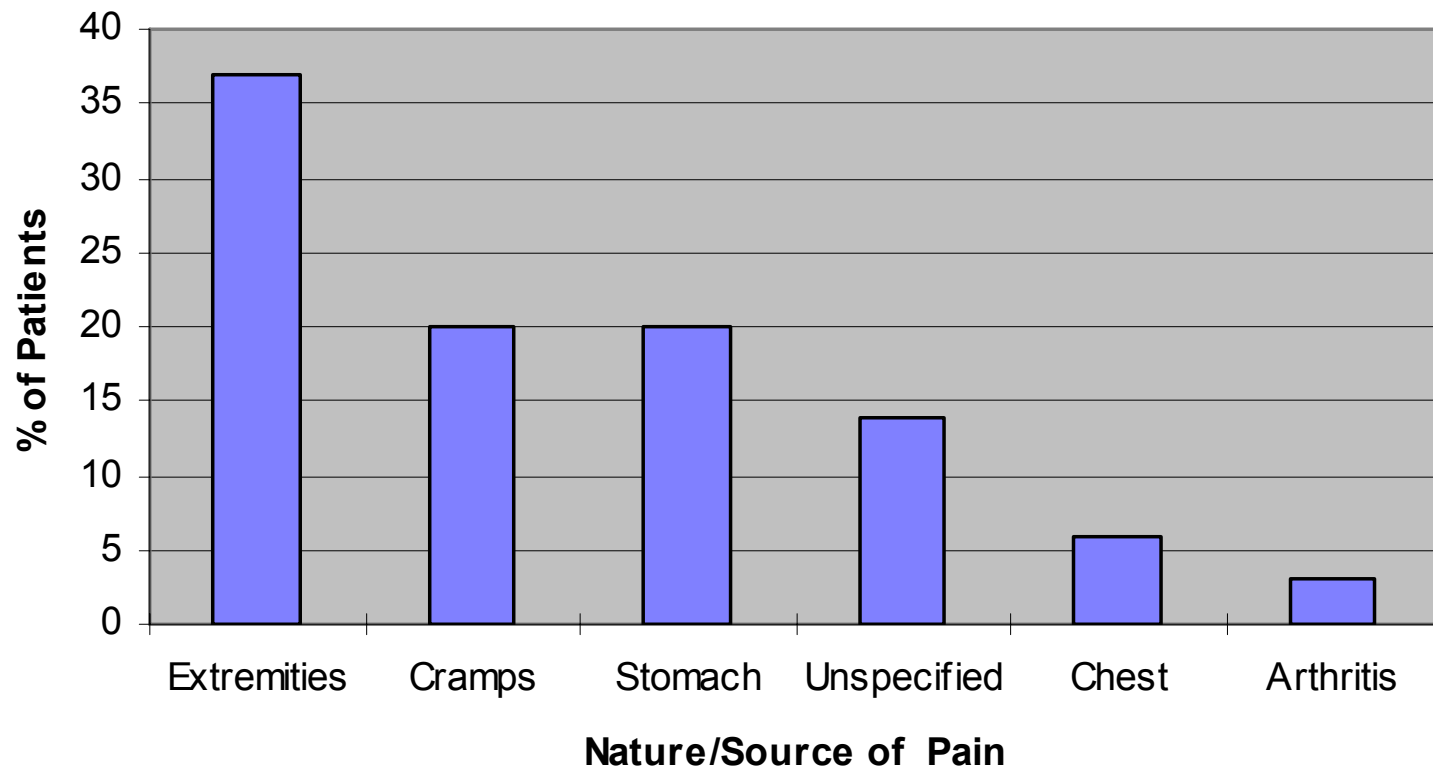
Figure 2. Most Common Symptoms Reported by Symptomatic Patients



Davison SN. Am J Kidney Dis, 42:1239-1247, 2003

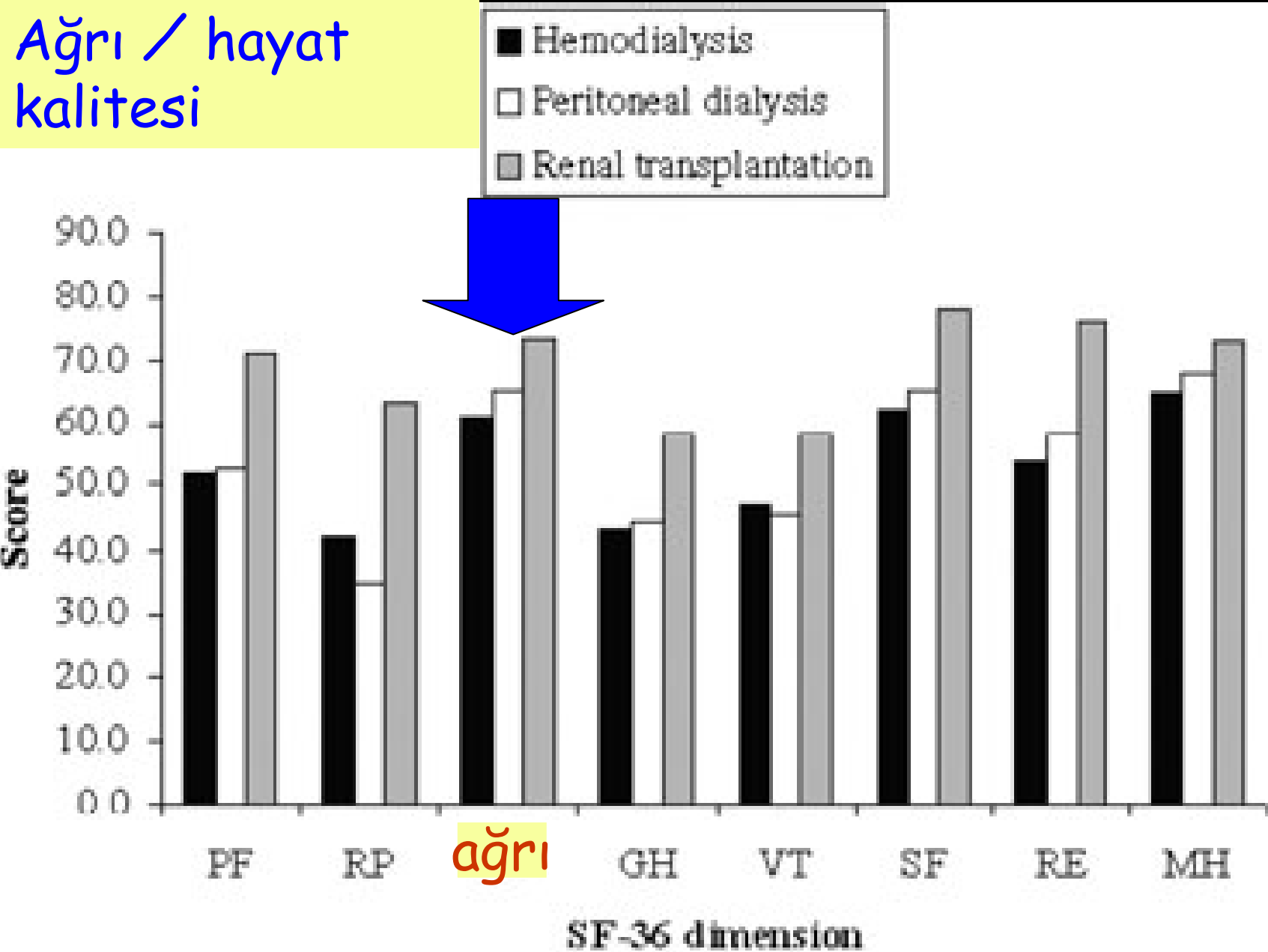
Bildirilen Ağrı Kaynakları

Figure 3. Source of Pain in Patients Reporting Pain



Davison SN. Am J Kidney Dis, 42:1239-1247, 2003

Ağrı / hayat kalitesi



Quality of Life Assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ylian S. Liem, 2007

Nosiseptiv ≠ Nöropatik

- **Nosiseptiv Ağrı**

- Ağrı reseptörleri aktivasyonu
- Akut veya süregelen doku hasarı var
- Keskin ağrı, kramp sızlama

- **Nöropatik Ağrı**

- Sinir hasarı
- SSS veya PSS hastalığı
- Yanma, batma, elektrik çarpması uyuşma, kesilme

Hastalarca her iki tipte benzer şiddette ağrı tanımlanmıştır
Farklı tedavi gerekir

Ağrı tanı ve tedavisi için önerilen ABCDE kılavuzu

- **Ask about pain.** Ağrının sistemik sorgulanması
- **Believe the patient and family.** Hasta ve ailenin ağrı ve iyileşme ile ilgili raporlarının alınması
- **Choose pain control options.** Hasta ve aileye uygun tedavi seçeneklerinin seçilmesi
- **Deliver interventions** Zamanında, programlı uygun müdahale yapılması
- **Empower patients and families.** Aile ve hastayı takip ve kontrolde mümkün olabildiğince yetkilendirmek.

Fizik muayene ve tanı

- Etiyolojik nedenleri araştır
- Ağrı karakterinin tanımlanması
- Ağrı bölgesi
- İyileşme
- Arttıran nedenler
- Ağrı derecesi
- **Skor sistemi** : genellikle 0-10 , 0 = ağrı yok ve 10 = düşünülebilecek en şiddetli ağrı
- **Tanımlayıcı çizelge**: Yüz şekilleri ile hafif-orta-şiddetli

Pocket Pain Reference Card

Wong-Baker FACES Pain Rating Scale⁷



Mc Gill Ağrı Sorgulama (MPQ)

Ağrı nedenleri

1. Kas iskelet sistemi ilişkili

- Osteoartrit

- Osteoporoz

- Renal osteodistrofi

- Diskit/osteomyelit

2. Diyaliz prosedürü ile ilişkili

3. Periferik nöropatiye bağlı nöropatik ağrı

4. Periferik vasküler hastalığa bağlı iskemik ağrı

5. Karpal tünel sendromu

6. Angina

7. Diğer:

- Polikistik böbrek

- Malignite

- Kalsiflaksi

- Travma

HD hastalarında ağrı nedenleri

N=103/205*

Neden	# Hasta sayısı	%
Kas-iskelet	65	63
Osteoartrit	20	19
Tanımlanmamış kas-iskelet hastalıkları	19	19
Osteoporoz	12	12
İnfl.Artrit, ROD, OM	14	14
Diyaliz ilişkili	14	14
Periferik nöropati	13	13
Periferik damar h.	10	10
Karpal tünel	2	2
Diğer (PKB,kalsiflaksi,Ca,travma)	19	19

* 19 > birden fazla neden

Davison, AJKD 2003;42:1239-1247

American Pain Society World Health Organization (WHO)

Kanser hastalarında önerdiği ağrı kılavuzlarının SDBY hastalarında da uygulanmasını önermektedir.

- Kurella M: Analgesia in patients with ESRD: A review of available evidence. *Am J Kidney Dis* 42 : 217 -228, 2003
- Davison SN: Chronic pain in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 12 : 326 -334, 2005

WHO 3-basamaklı Ağrı Kılavuzu

1 (hafif)

ASA

Acetaminophen

NSAID

± Adjuvanlar



2 (orta)

Codein

Hydrocodone

Oxycodone

Dihydrocodein

Tramadol

± Adjuvanlar



3 (ağır)

Morphine

Hydromorphone

Methadone

Levorphanol

Fentanyl

Oxycodone

± Adjuvanlar

WHO 3-basamaklı Ağrı Kılavuzu-2006

1 (hafif, 1-4)

Asetaminofen

± Adjuvanlar
(gabapentin,
valproik asit, ks)

2 (orta, 5-6)

Hidrocodon

Oxicodon

Tramadol

± Nonopioidler

± Adjuvanlar

3 (ağır, 7-10)

Hydromorphone

Methadone

Fentanyl

Oxycodone

± Nonopioidler

± Adjuvanlar

SDBY - Ağrı Tedavisi

- Düşük doz başlanmalı, ağrı derecesine göre arttırılmalı
 - Hafif-orta şiddetli ağrı persiste ederse ilaç dozu %25-50 arttırılmalı
 - Ciddi- kontrol edilemeyen ağrıda doz %50-100 arttırılmalı.
- **Hızlı etkili oral formlar:**
- Kodein, hidrocodon, morfin, hidromorfone
- **Yavaş salınımlı oral formlar:**
- Kronik ağrı tedavisinin kontrolü, uyumu arttırır
 - Yeterli ağrı tedavisi sağlandıktan sonra 48-96 saat arayla titre edilmeli

SDBY - Ağrı Tedavisi

Güvenli ve Etkili

Fentanyl
Methadone

Dikkatli kullanım

Hydromorphone
Oxycodone

Kullanılmaz

Codeine
Meperidine
Morphine
Propoxyphene

Dean M: Opioids in Renal Failure and Dialysis Patients.
J Pain Symptom Manage 28:497-504. 2004.

SDBY - Ağrı Tedavisi

Güvenli kullanılabilen ilaçlar

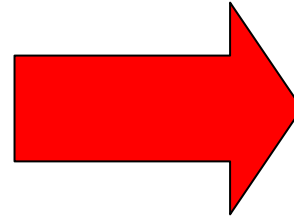
- Alfentanil
- Buprenorfin
- Fentanil
- Ketamin
- **Parasetamol**
- Ramifentanil
- Sufentanil

Doz azaltılması gereken ilaçlar

- **Amitriptilin**
- Bupivacain
- **Gabapentin**
- Hidromorfon
- Metadon
- Morfin
- Oxycodon
- **Tramadol**

SDBY - Ağrı Tedavisi

Asetil salisilik asit
dekstropropoksifen
NSAİİ
pethidin



toksisite
gelişir
kullanılmamalı

SDBY - Ağrı Tedavisi

Asetaminofen

- Periferik etkili, analjezik, antipiretik
- Zayıf antiinflamatuvar (zayıf COX inhibitörü)
- KC' de metabolize olur (> 4gr/gün hepatotoksik)
- KBY doz ayarı Ø
- NKF önerisi (1996): hafif-orta ağrı

Foreed CM, N Engl J Med 345:1801-1808, 2001

Henrich WL, Am J Kidney Dis 27:162-165, 1996

NSAİİ

◇ COX inhibisyonu, PG ↓

- PLT inhibisyonu
- Gastrik mukoza etkiler



kanama

◇ K ↑ (renin ↓)

◇ GFR ↓ , RRF ↓

◇ KKY, interdiyalitik kilo ↑, solut klirensi ↓

- İndometazin GFR' yi en çok azaltan ilaç
- Naproksen, diklofenak, piroksikam, ibuprofen orta derecede GFR azaltır
- ASA en az GFR azaltıcı etki

NSAİİ

◇ HT ağırlaştırırlar (SKB: 5mmHg↑) COX2 inh = diğer NSAİİ

Pope JE. Arch Intern Med 153:477-484, 1993

Johnson AG. Ann Intern Med 121:289-300, 1994

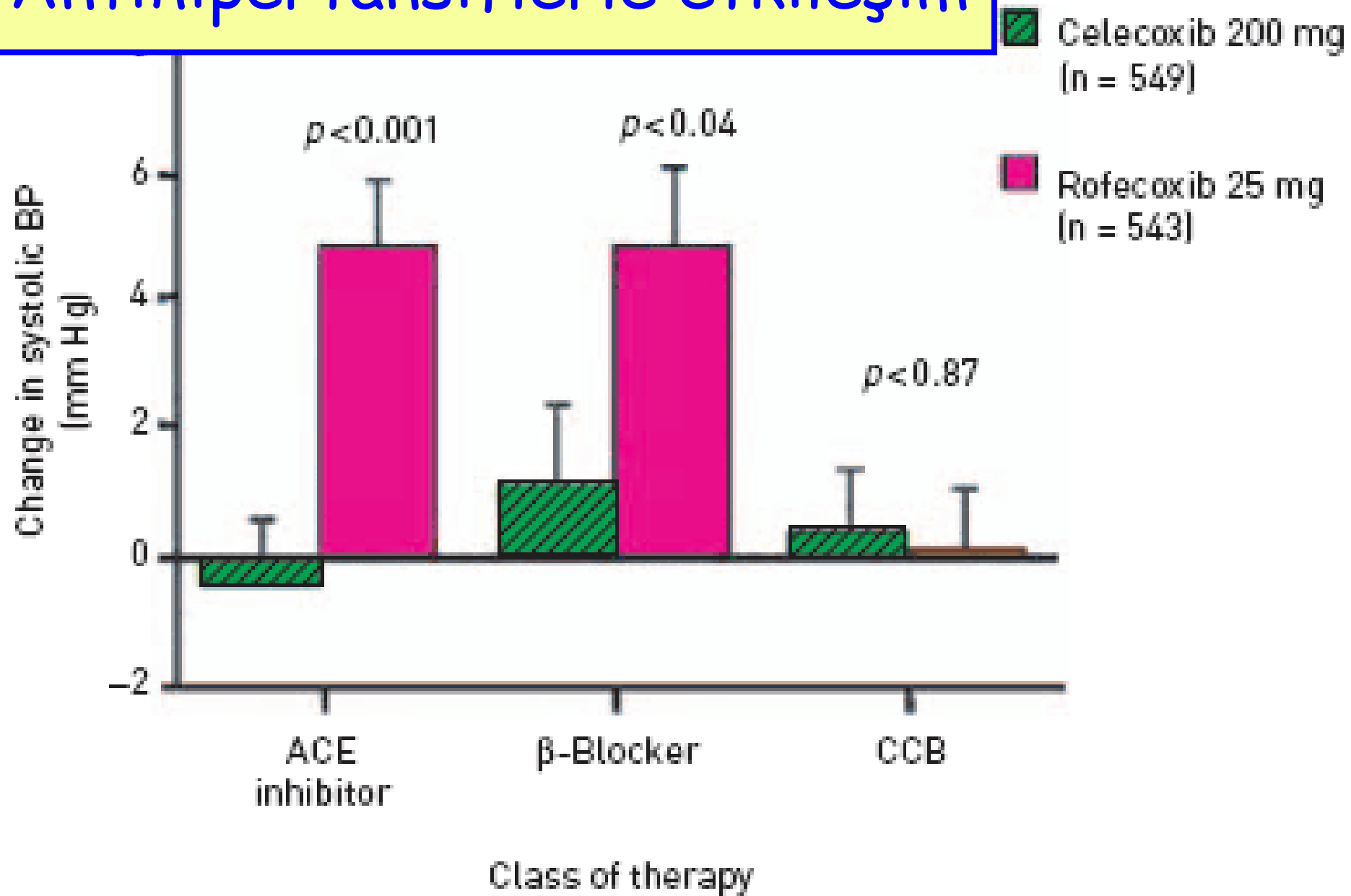
- Naproksen > İndometazin > Piroksikam en fazla KB↑
- Sülindak, ASA = plasebo
- ASA hipertansif hastalarda antihipertansiflerin etkilerini azaltmaz

Zanchetti A, J Hypertens 20:1015-1022, 2002

◇ Ödem (%3-5), hiponatremi

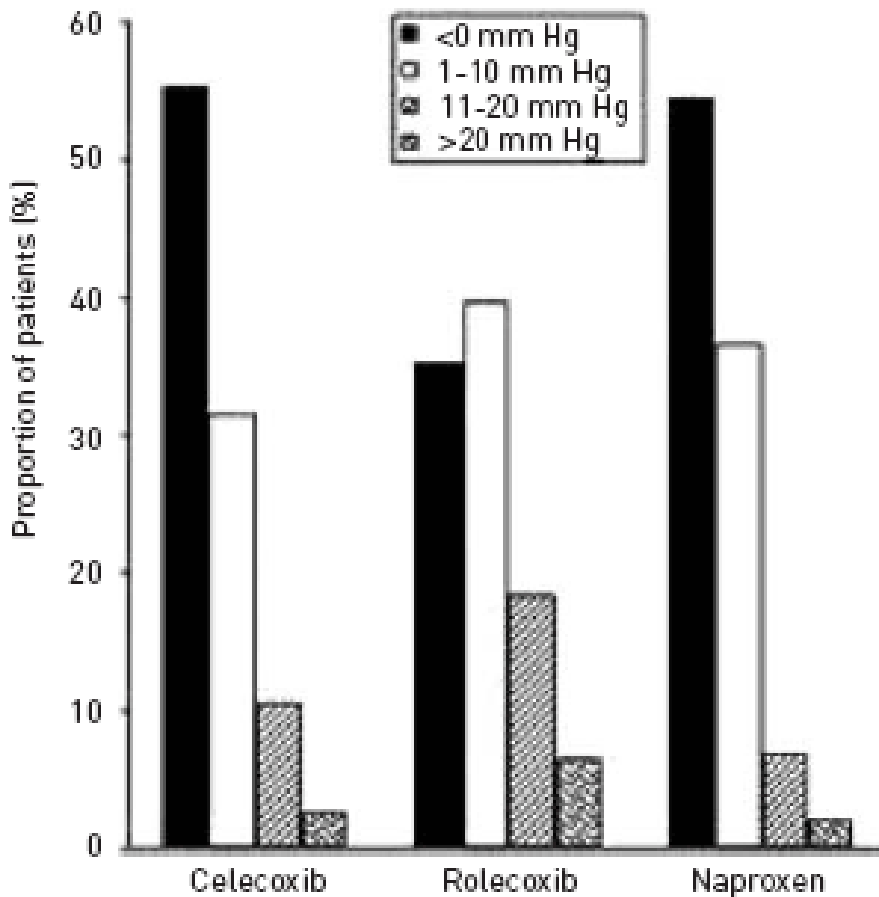
Whelton A, Am J Med 106:S13-S24, 1999

Antihipertansiflerle etkileşim

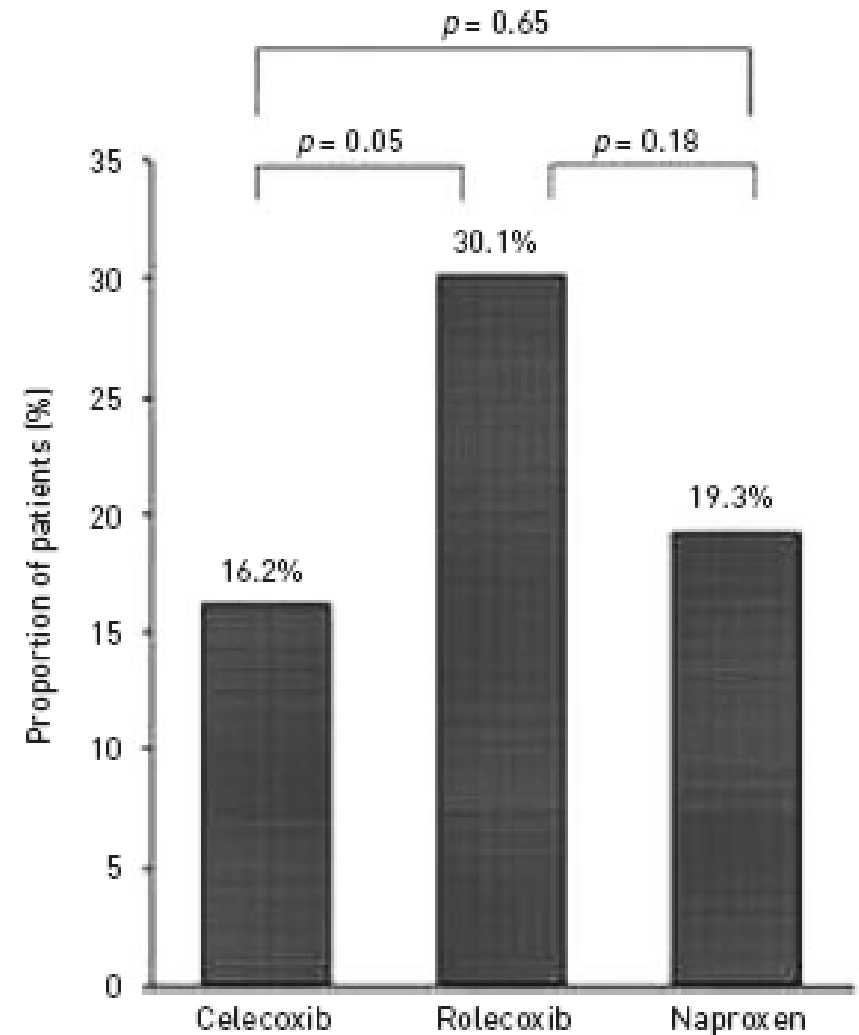


NSAİİ / COX2 inh kan basıncı etkileri

Distribution of changes in ABPM systolic blood pressure at week 6



Proportion of normotensive patients who became hypertensive at week 6



Normotensive: Ambulatory systolic blood pressure <135 mm Hg
Hypertensive: Ambulatory systolic blood pressure $\geq$ 135 mm Hg

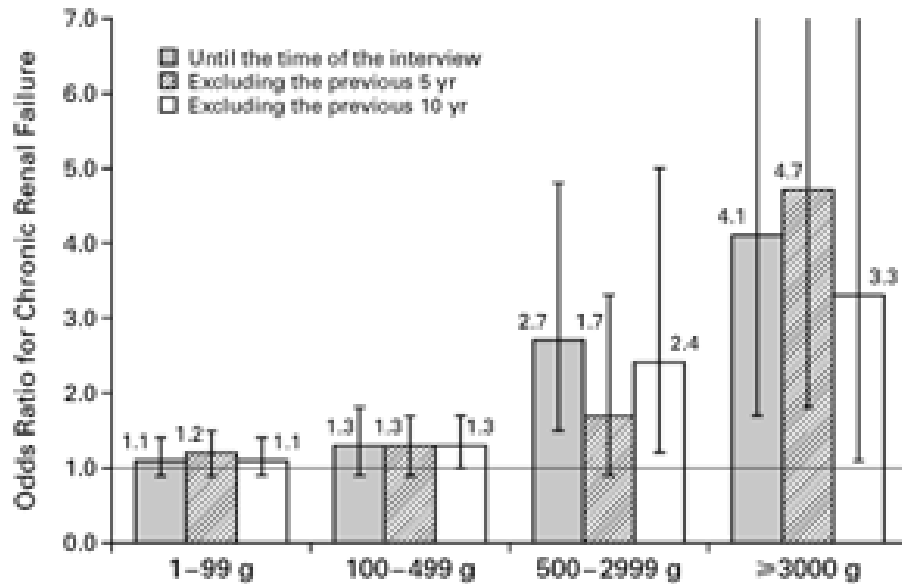
Acetaminophen, Aspirin, and Chronic Renal Failure

C. Michael Fored,
NEJM 345:1801-1808, 2001

Ortalama kreatinin: K:3.2, E:3.8
2x1/ hafta - 2 ay analjezik alımı
olan KBY' li hastalar

> 1.4g/gün (500g/yıl) parasetamol
kullanımında KBY ilerleme
görölmüş

Acetaminophen Use



Aspirin Use

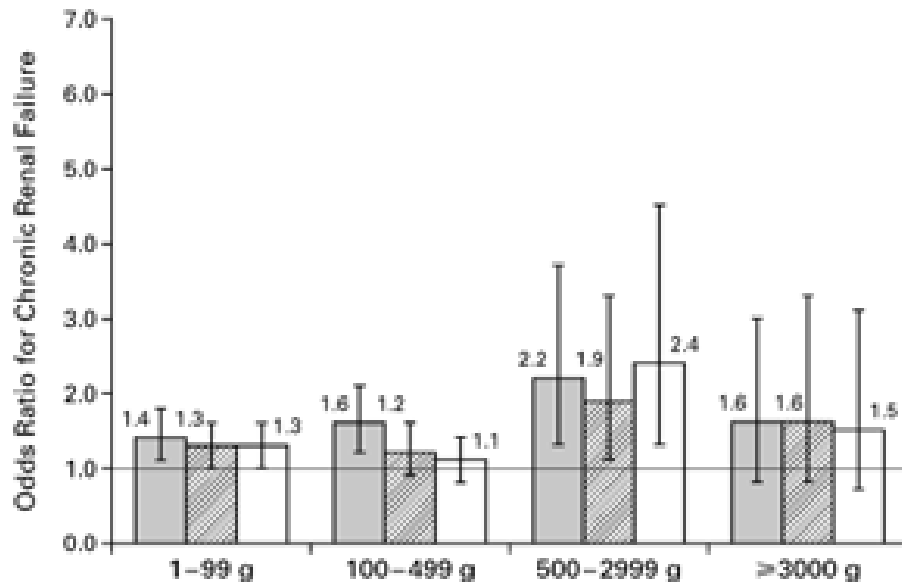


TABLE 3. ODDS RATIOS FOR CHRONIC RENAL FAILURE ASSOCIATED WITH THE LIFETIME USE OF EITHER ACETAMINOPHEN OR ASPIRIN AMONG SUBJECTS WHO DID NOT USE THE OTHER ANALGESIC REGULARLY. *

VARIABLE	ACETAMINOPHEN USE	ASPIRIN USE
	odds ratio (95% confidence interval)	
Never used	1.0	1.0
Ever used	1.3 (1.0–1.6)	1.5 (1.2–1.8)
Use or used regularly	2.5 (1.7–3.6)	2.5 (1.9–3.3)
Cumulative dose		
1–99 g	1.2 (0.9–1.5)	1.4 (1.1–1.7)
100–499 g	1.3 (0.9–1.8)	1.6 (1.2–2.1)
≥500 g	3.3 (2.0–5.5)	1.9 (1.3–2.9)

*The odds ratios have been adjusted for age, sex, level of education, smoking status, use or nonuse of other analgesics, and the interaction between aspirin use and acetaminophen use. $P < 0.001$ for the trend toward greater risk with increasing cumulative doses of acetaminophen; $P = 0.01$

Acetaminophen, Aspirin, and Chronic Renal Failure
C. Michael Ford, NEJM 345:1801-1808 ,2001

Santral Etkili Ajanlar

Tramadol

- Periferik ve santral etkili nonnarkotik analjezik
- Sinir hücrelerinde serotonin ve NE reuptakini önler
- Yan etkiler opioid benzeri, bulantı, konstipasyon, SSS depresyonu
- KC de metabolize olur, aktif metaboliti böbrekten atılır
- Üremide epilepsi eşiği düşüşü nedeniyle epileptojenik olabilir
- Solunum depresyonu yapabilir
- Günlük doz 2x 50 mg geçmemeli

Dayer P. Drugs 47:S3-S7,
Lee CR Drugs 46:313-340, 1993

Santral Etkili Ajanlar

Narkotikler

- ◇ Ciddi ağrıda nonnarkotiklere ilave olarak kullanılır, SSS de opioid reseptörlere etki
- ◇ Hepatik biyotransformasyon, aktif metabolitler böbrekten atılır, doz ayarlanmalı
- **Kodein:** %10 u morfine dönüşür. ASA, parasetamol ile beraber kullanılır
- **Hidrokodein:** Sentetik opioid, daha potent. KBY de güvenli ?
- **Dihidrokodein:** Morfin- kodein arası etkinlik, Renal klirensi yok
- **Oksikodon:** Yavaş salınımlı formu kronik ağrıda önerilmekte
- **Morfin:** Solunum ve SSS depresyonu fazla
- **Hidromorfon:** Morfinin 10 katı güçlü, kısa etki süresi, KBY de güvenli
- **Metadon:** Sentetik opioid, KBY de kullanımı güvenli

Opioidlerin yan etkileri

Sık

Konstipasyon
Ağız kuruluğu
Bulantı, kusma
Sedasyon
Terleme

Sık olmayan

Hallusinasyon
Deliryum/disfori
Konvulziyon, myokloni
Kaşıntı, ürtiker
Respiratuar depresyon
İdrar retansiyonu

ADJUVAN TEDAVİLER

◇ Antikonvülzan ilaçlar

Gabapentin: Nöropatik ağrıda en çok kullanılan ilaçtır

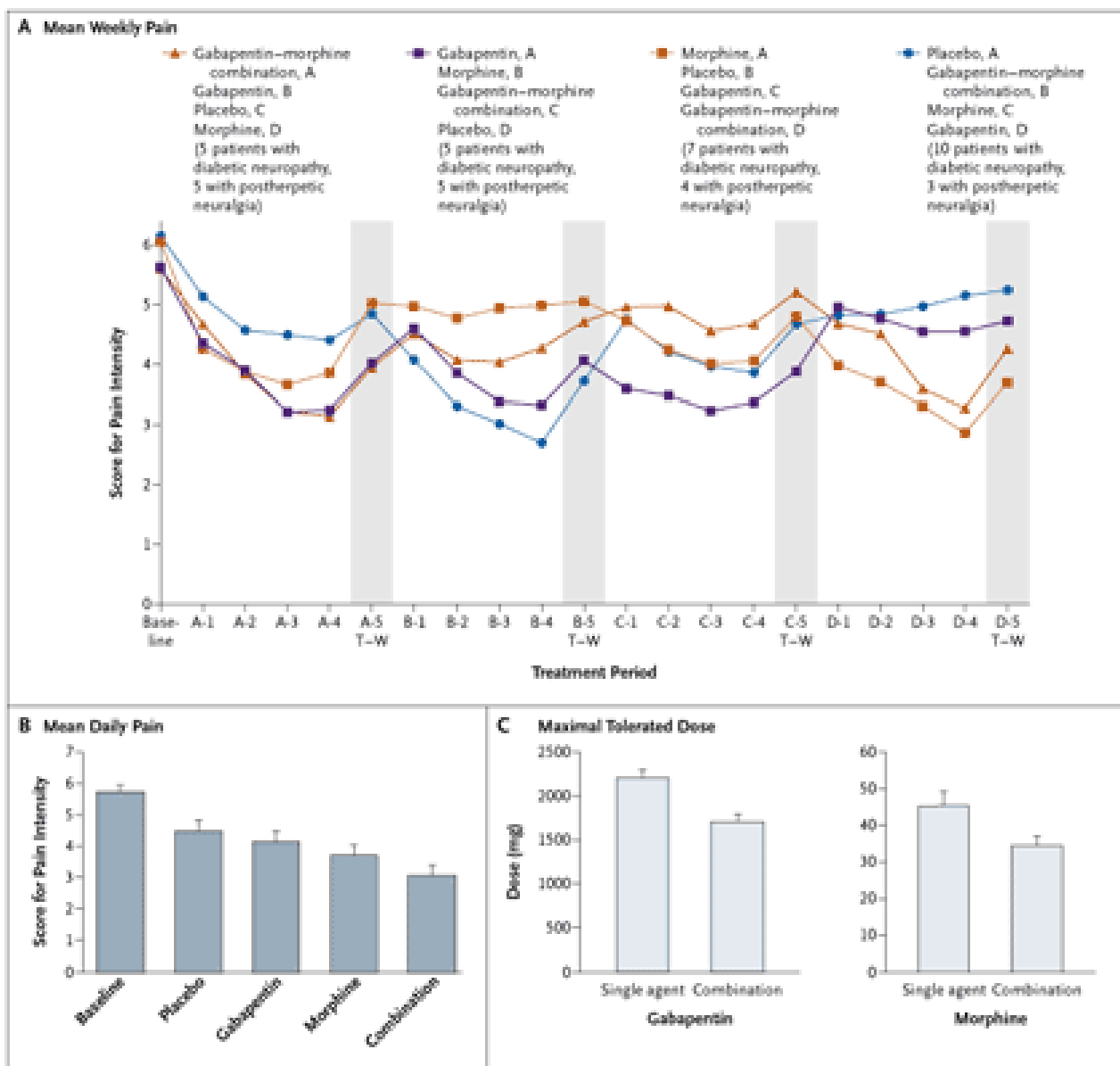
- GABA analog yapısı, etki mekanizması? İdrarla değişmeksizin atılır, KBY de atılım azalır
- SSS ait yan etkiler görülür: somnolans, letarji, baş dönmesi, ataksi vb.
- Diyalizabl, HD sırasında %35'i uzaklaştırılır
- Önerilen doz 300mg yükleme, 200-300mg/gün DS
- Periferik nöropati, postherpetik nevralji, huzursuz bacak sendromunda etkili

Basilious N: Nephrol Dial Transplant 16:2112-2113, 2001

Thorp ML: Am J Kidney Dis:38:104-108, 2001

Backonja M. JAMA . 280: 1831-1836, 1998

Gunal AI. Nephrol Dial Transplant 19(12):3137-3139, 2004



Morphine, Gabapentin or Their Combination for Neuropathic Pain
 Ian Gilron, NEJM; 352:1324-1334, 2005

ADJUVAN TEDAVİLER

◇ Antikonvülzan ilaçlar

- **Karbamazepin:** KC metabolize olur, SDBY'de doz ayarı Ø
- Diabetik nöropati, trigeminal nevraljide etkili.
- En sık görülen yan etkiler: Somnolans, baş dönmesi, ataksi
- Nadiren agranülositoz yapar.
- Günlük doz 2 x 200mg.

◇ Diğer ajanlar:

- **Kortikosteroidler:** İnflamatuvar ağrılarda.
Yan etkiler: Kilo artışı, KB, KŞ artışı, OP
- **Bifosfonatlar ? , kalsitonin:** Kemik ağrısı tedavisinde
- **Antihistaminikler:** Diğer analjeziklerin etkinliğini arttırır, aynı zamanda kaşıntı kontrolü sağlanır

World Health Organization (WHO) Kılavuzu

- Nefroloji literatüründe iki derlemede WHO'nun analjezik kılavuzu kullanılmıştır
- WHO analjezik kılavuzu uygulanan bir prospektif çalışma mevcut

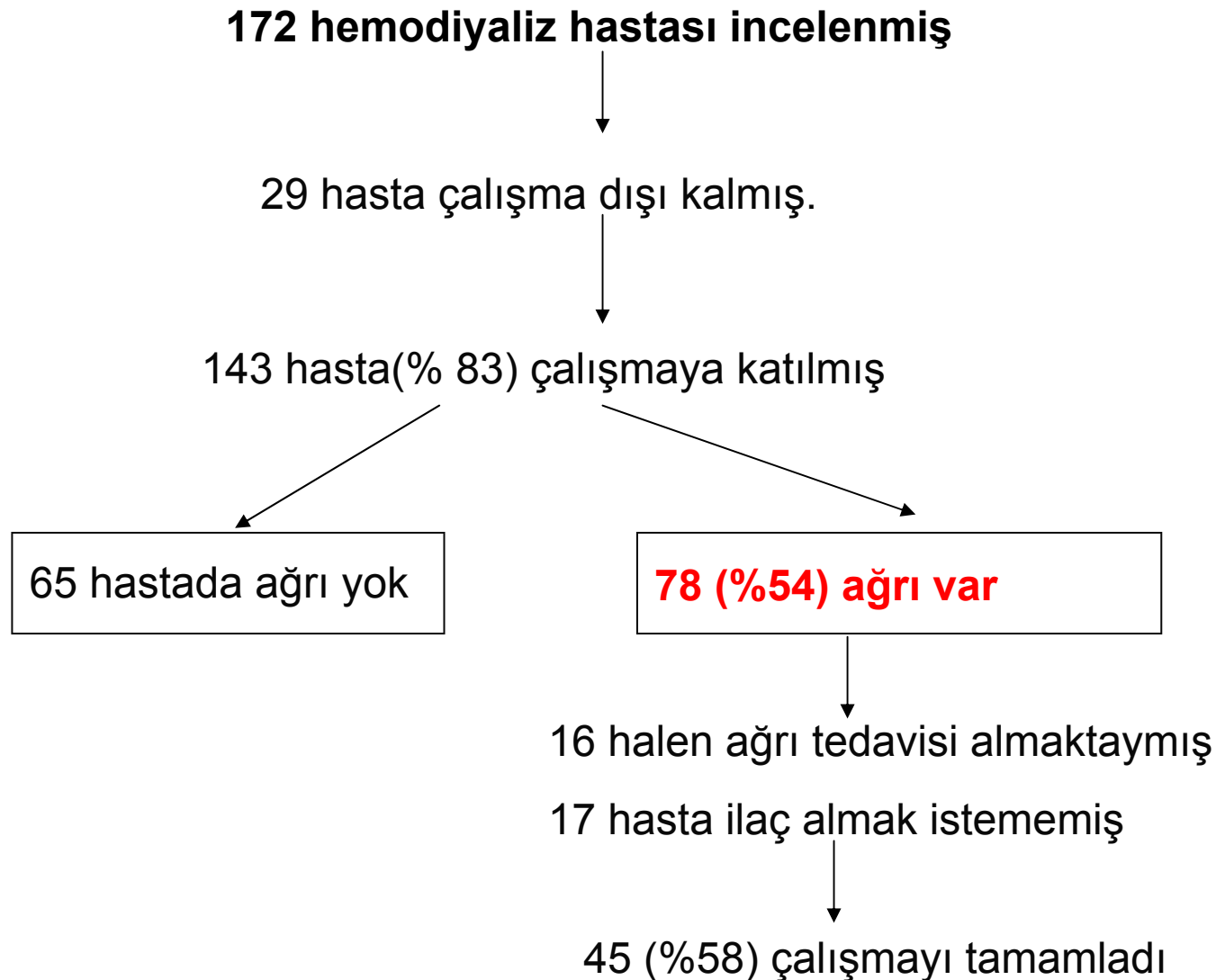
Kurella M, Bennett WM, Chertow GM: Analgesia in patients with ESRD: A review of available evidence. Am J Kidney Dis 42 : 217 -228, 2003

Davison SN: Chronic pain in end-stage renal disease. Adv Chronic Kidney Dis 12 : 326 -334, 2005

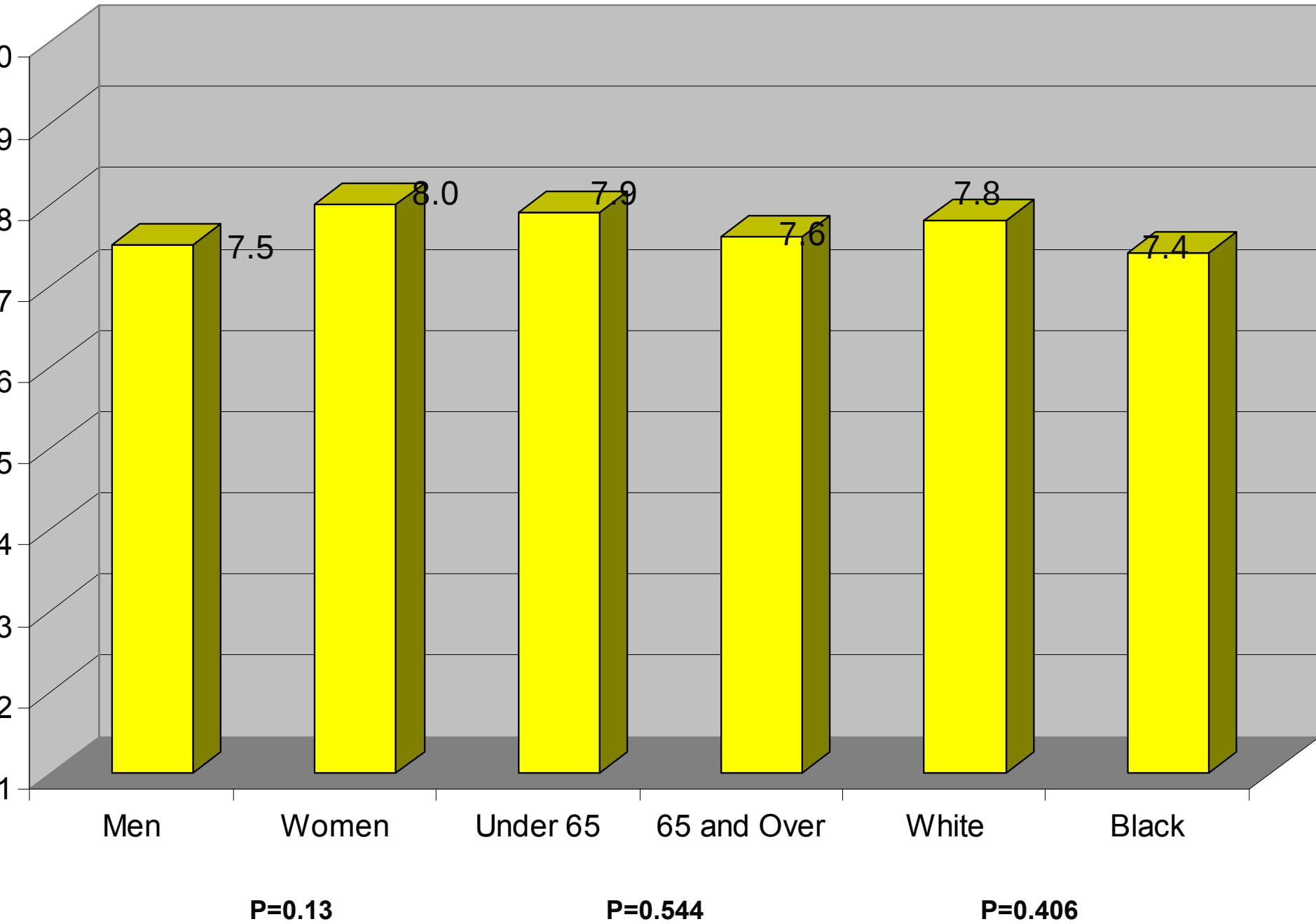
Ahmad S. Barakzoy et al, Efficacy of the World Health Organization Analgesic Ladder to Treat Pain in End-Stage Renal Disease J Am Soc Nephrol 2006

Efficacy of the World Health Organization Analgesic Ladder to Treat Pain in End-Stage Renal Disease

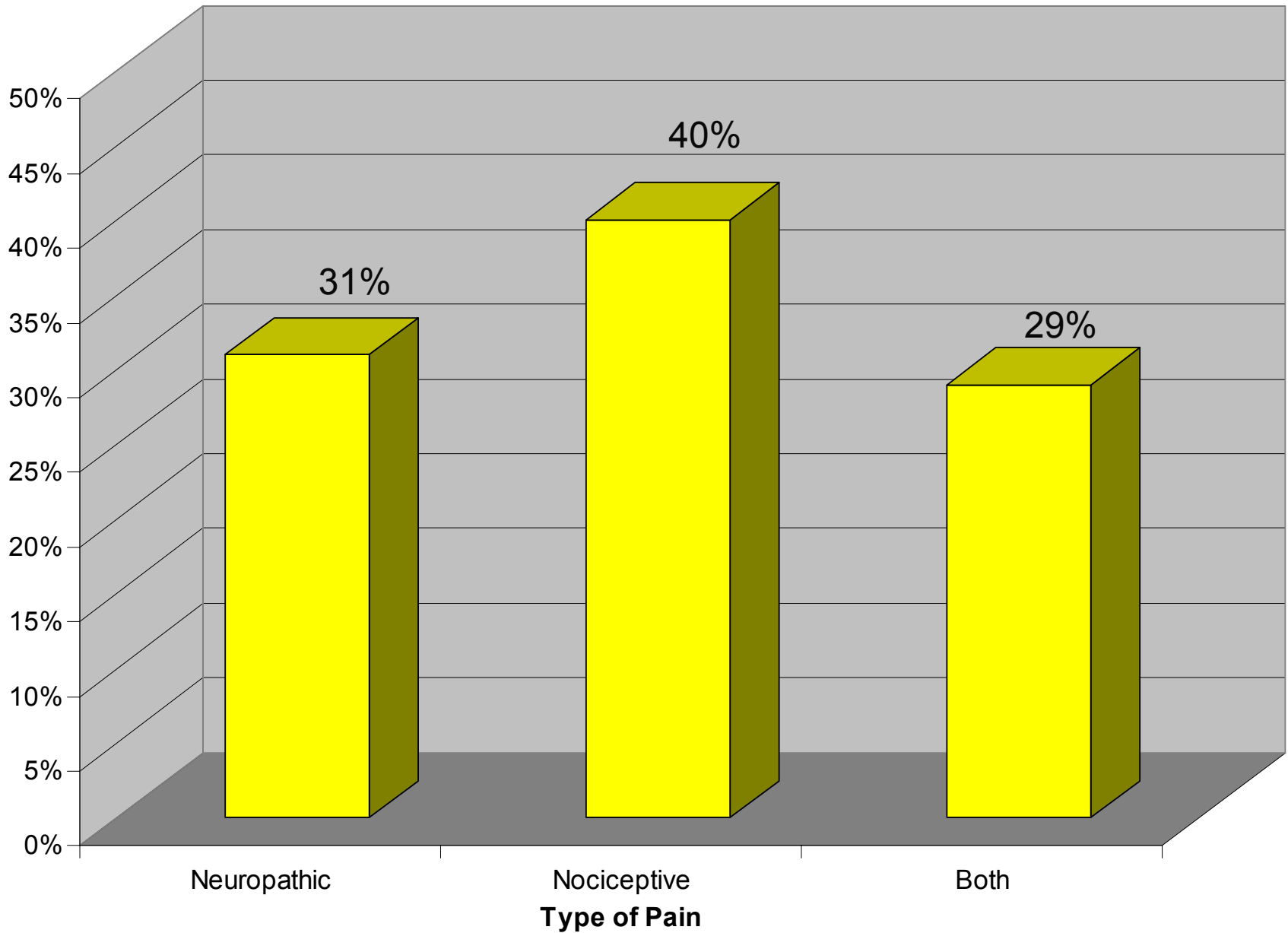
Ahmad S. Barakzoy et al, J Am Soc Nephrol 2006



Demografik verilere göre ağrı skoru

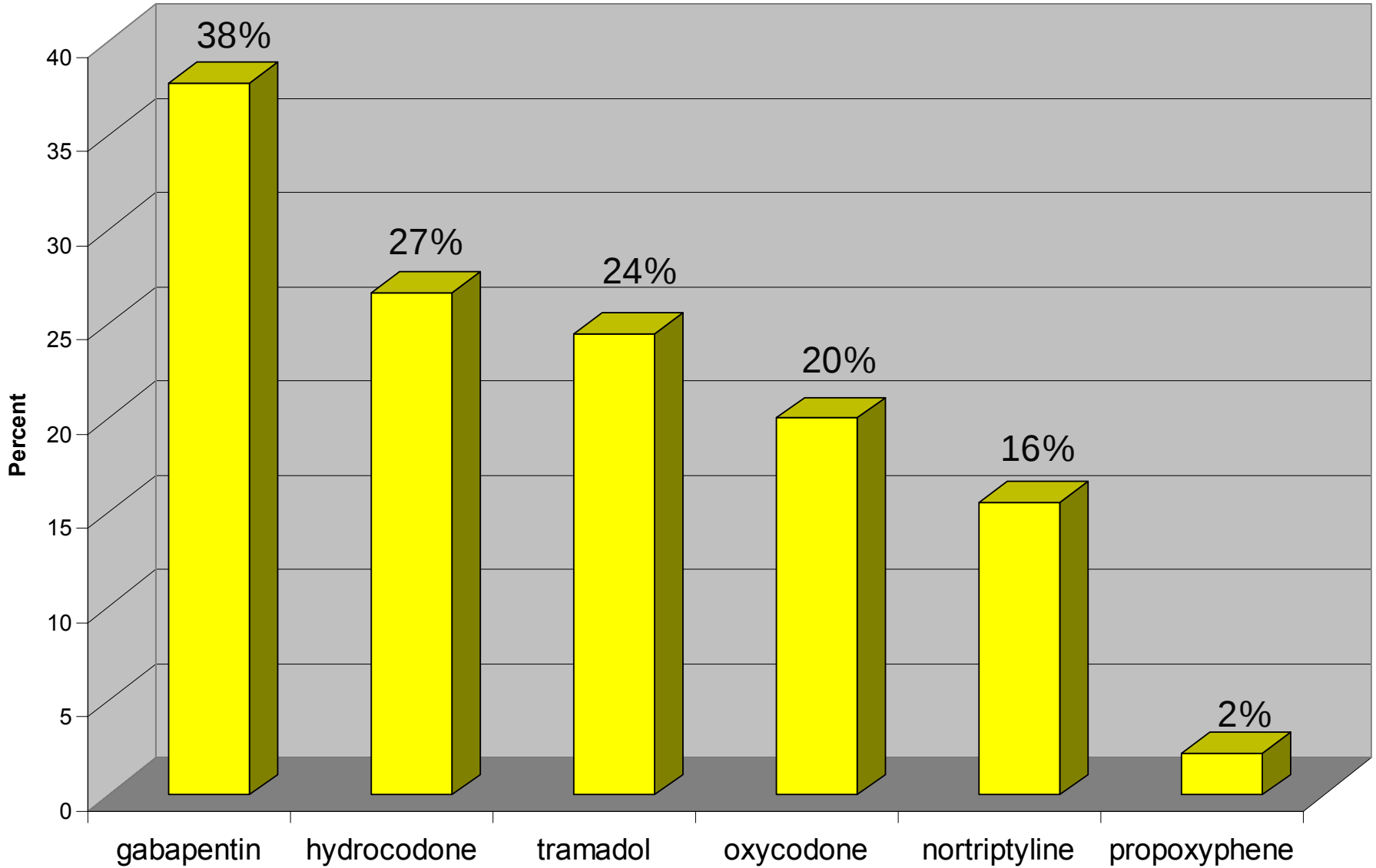


Bildirilen ağrı tipleri

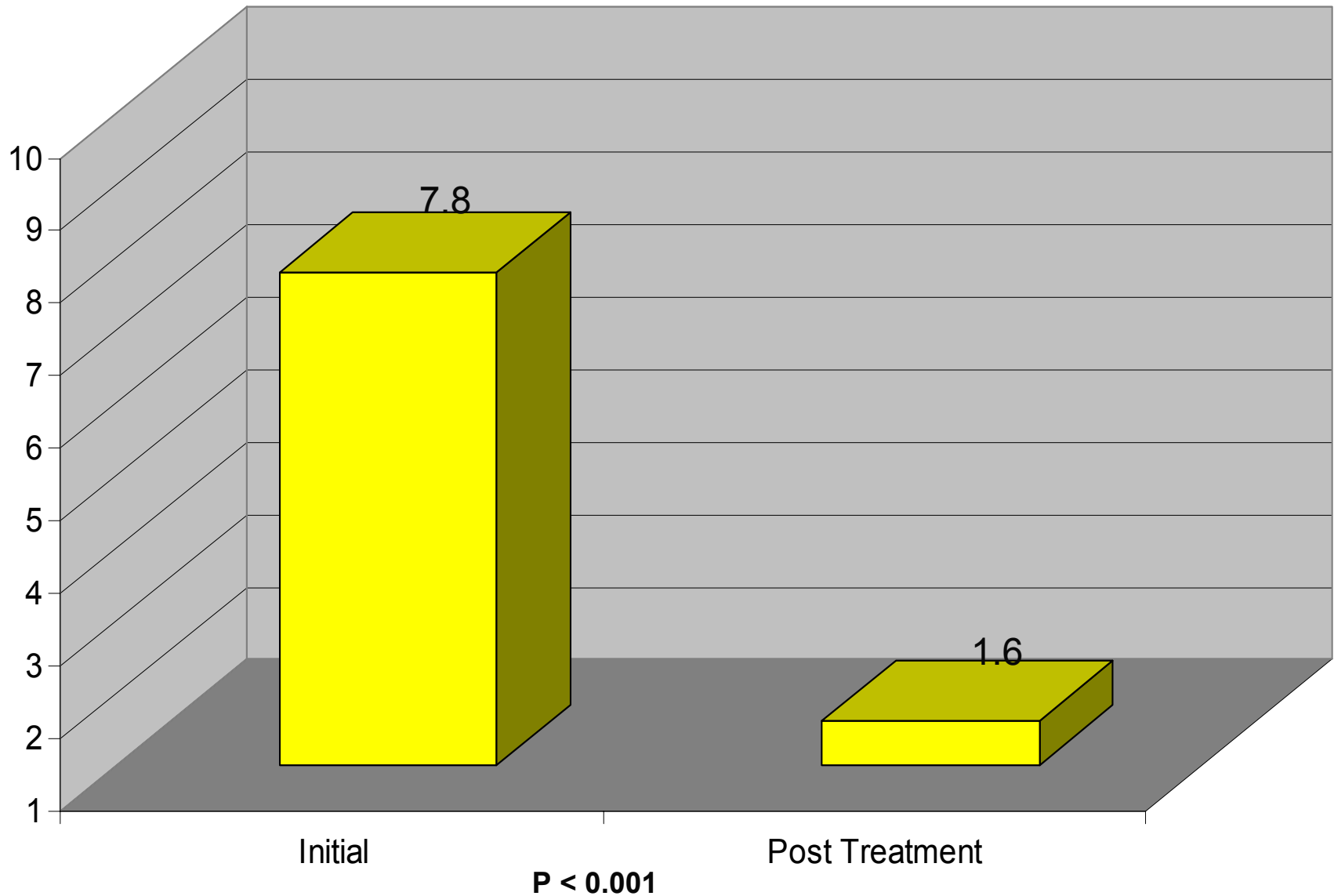


Kullanılan analjezik ilaçlar

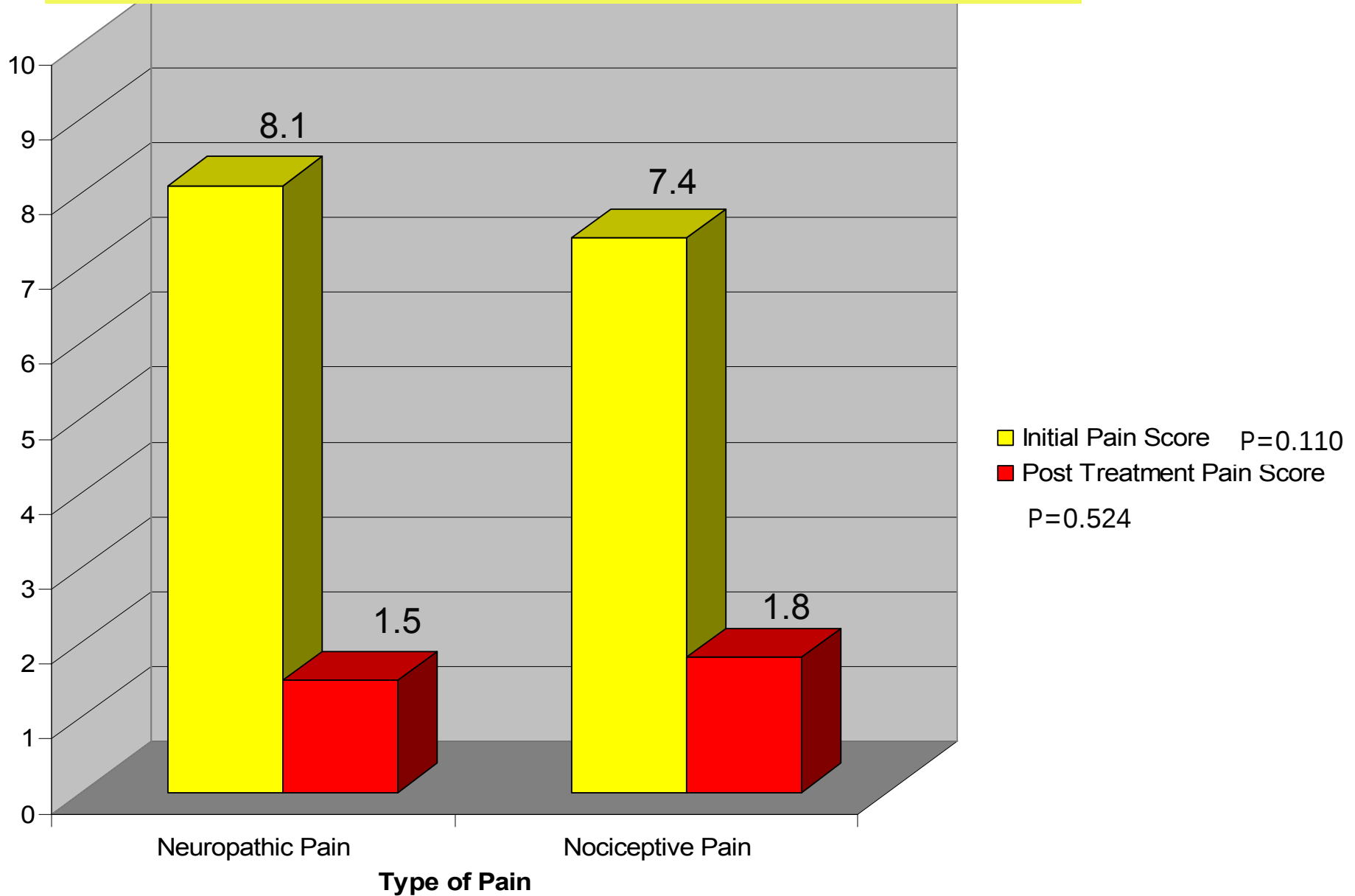
(hastaların%24ü kombinasyon tedavi almıştır)



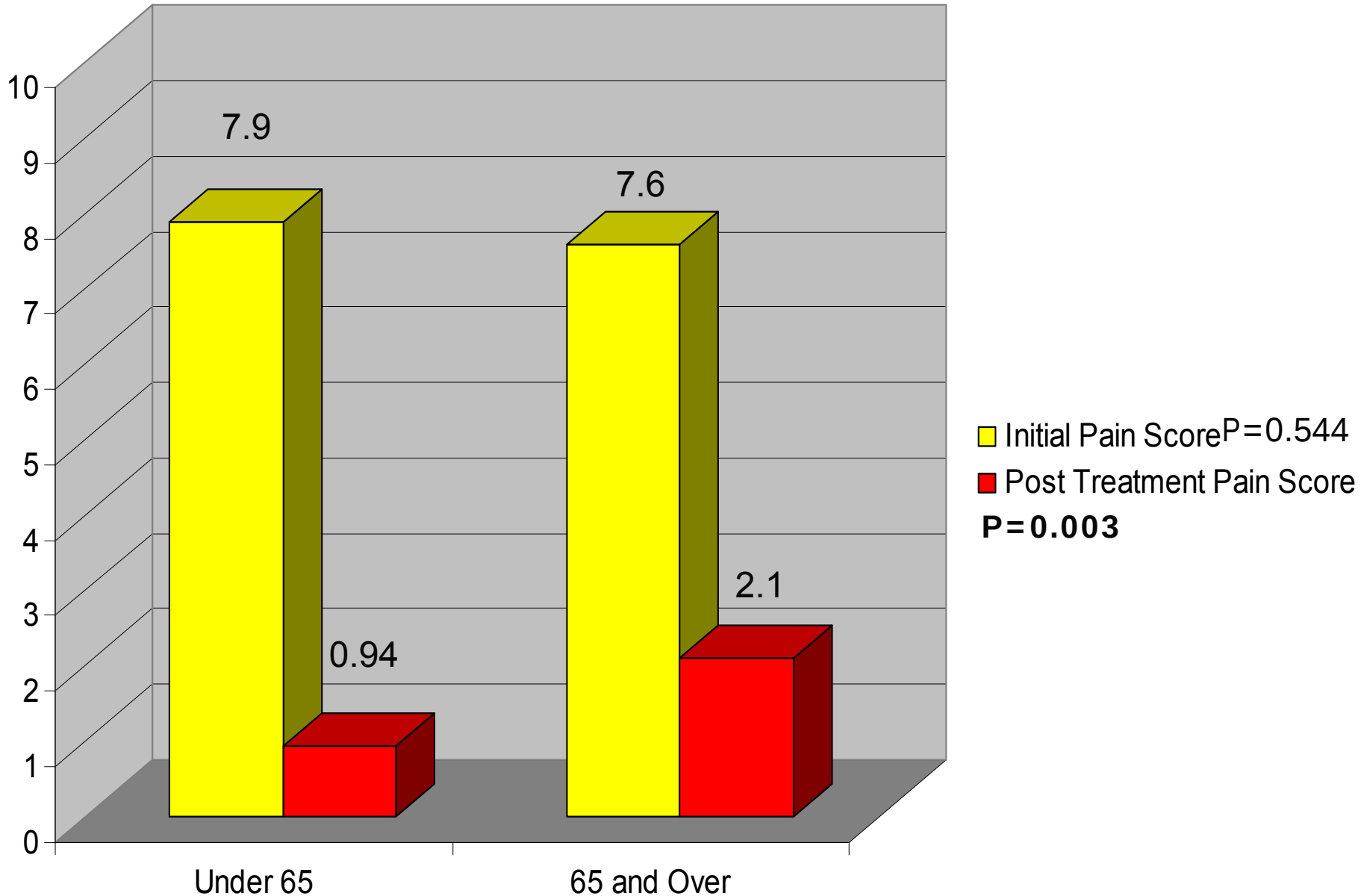
Tedavi öncesi ve sonrası ağrı skoru n=45



Tedavi öncesi ve sonrası ağrı skorunun karşılaştırılması



Tedavi öncesi-sonrası yaşa göre ağrı skoru



SONUÇLAR I

- Ağrı diyalizde sık görülen ve yetersiz tedavi edilen semptomlardandır
- Diyaliz hastalarında ağrı ayırıcı tanısı dikkatlice yapılmalıdır
- Ağrı tedavisinde WHO'nun 3 basamaklı ağrı tedavi kılavuzuna başvurulması önerilmektedir
- Asetaminofen hafif-orta şiddetli ağrıda seçilecek ilaç olmalı
- NSAİİ ilaçlar (COX2 inh. dahil) sadece kısa süreli kullanılmalı !!
- RRF olan hastalarda NSAİİ ilaçlardan kaçınılmalı !!

SONUÇLAR II

- NSAİİ ilaçlar özellikle yaşlı SDBY hastalarda GIS kanama riskini arttırdığı için kullanılmamalı
- Yeni COX2 inhibitörlerinin SDBY hastalarında net olumlu etkileri henüz gösterilememiştir
- Narkotiklerin çoğu için doz ayarlanması gerekli, toksisite yönünden dikkatle izlenmeli
- Adjuvanlar, diğer analjeziklerin etkinliğini artırır, narkotiklerin doz azaltımını sağlar
- Diyaliz hastalarında ağrı sendromlarına özel klinik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır
- Etkin ağrı tedavisi yapılarak, hastaların hayat kalitesi arttırılmalıdır

Sabrınız için teşekkürler...