

palyatif bakım DERNEĞİ



Palyatif Bakım Derneği Bülteni / 2016



YAŞAMI BİRLİKTE KUÇAKLAYALIM

MORFİA

Morfin Sülfat Tablet

50 yılı aşkın bir birikim ve tecrübenin bugünkü temsilcisi İLKO ilaç olarak ülkemize ve tıbbı karşı hizmet etme ilkesiyle Türkiye'nin ilk yerli morfini Morfia'nın üretimini gerçekleştirmenin gururunu yaşıyoruz.

Morfia sayesinde özellikle ileri evre kanser hastalığında karşılaşılan ağrıların giderilmesinde büyük görev üstlenen morfin tablete hastalarımız daha hızlı ve düşük maliyetle ulaşabilecek. Aynı zamanda hastaların ilaç temini konusunda yurtdışına bağımlılığı da azalacak.

Ağrı sorun olduğunda



“Sağlıklı bireyler, mutlu aileler.”

www.ilko.com.tr



Palyatif Bakım Derneği Bülteni /2. Sayı Nisan 2016

Prof. Dr. Meltem Uyar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı

Başkandan;

Palyatif Bakım Derneğinin bülteninin bu sayısını kanser ağrı tedavisinin temel taşı olan opioid ajanlara ayırdık.

Opioidler elimizdeki en güçlü ağrı kesici ilaçlardandır. Kolay titre edilirler, kabul edilebilir bir risk/fayda oranı sunarlar. Akut ağrı, cerrahi sonrası ağrı ve kansere bağlı ağrıda kullanımları yaygındır. Kanser dışı kronik ağrıda kullanımları ise hala tartışmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kansere bağlı ağrıların kontrol edilmesindeki yetersizliğin dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu saptamıştır. Dünya çapında her yıl 10 milyon yeni kanser vakası oluşmakta ve yılda 6 milyon kişi ölmektedir. Bundan yirmi yıl sonra, global kanser yükü iki katına çıkacaktır. Şu anda en çok gelişmiş ülkelerde görülen kanser vakaları, gelişmiş dünyanın daha iyi korunma stratejilerinin bir yansıması olarak, gelecekte gelişmekte olan ülkelere kayacaktır. WHO Kanser Kontrolü Programı, 2020 yılı itibariyle yıllık 20 milyon yeni kanser vakasından yaklaşık %70'inin gelişmekte olan ülkelerde görüleceğini tahmin etmektedir. Bu ülkelerde hastaların çoğunda kanser teşhisi, ancak hastalık ileri evrelere ulaştığında konabilmektedir. Kanser, özellikle ileri evrelerde, yaşamın sonu yaklaştıkça ağrı vermektedir.

Çok trajik bir biçimde, kanser ağrısı genelde tedavi edilmez; tedavi edilebildiğinde ise genelde yetersizdir. Ancak WHO, tümü olmasa bile çoğu kanser ağrısının mevcut tıbbi bilgiler ve tedaviler uygulandığında azaltılabileceğini göstermiştir. Bir tedavi boşluğu bulunmaktadır: bu, kanser ağrısıyla ilgili yapılabilecekler ile yapılmakta olanlar arasındaki farktır. Bu tedavi boşluğu, sağlık hizmetleri çalışanları eğitilerek ve ağrı giderme ve palyatif bakım hizmetlerine erişim miktarı artırılarak daraltılabilir. Ancak özellikle gelişmekte olan ülkelerde, bu tedavi boşluğu, özellikle opioid analjezikler olmak üzere ağrı kesici ilaçların yeterli miktarda bulunmamasıyla kendini göstermektedir.

Birçok ilaçlı ve ilaçsız ağrı giderme tedavisi bulunmasına karşın, kansere bağlı ağrıların kontrolünde kodein ve morfin gibi opioid analjeziklerin kullanımı kesinlikle gereklidir. Kanser ağrısı orta seviye ile ileri seviye arasında olduğunda, morfin tedavi grubundaki opioidlerin yerini alabilecek başka hiçbir ilaç yoktur. Narkotik ilaçların dünya çapında kullanımını izleyen uluslararası bir kuruluş olan Uluslararası Narkotik Kontrol Kurulu (INCB), bu ilaçların ağrı tedavisinde kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır. Günümüzde, asıl sorun ve çözümü; kanser ağrısının tedavisinde, palyatif bakımda ağrı tedavisinde önemli yeri olan opioidleri etkin kullanmak, güvenliği arttırmak, yan etkileri ve yanlış kullanımları azaltmak için neler yapmalıyız olmalıdır. Bu nedenle ülkemizde de ulusal opioid kullanım kılavuzlarının oluşturulması gerektiği kanaatindeyim.

Saygılarımla



PALYATIF BAKIM DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

- Başkan:** **Prof. Dr. Meltem UYAR**
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı,
Ege Üniversitesi Palyatif Bakım Merkezi Yönetim Kurulu Üyesi
- Sekreter:** **Doç. Dr. Gülçin ŞENEL**
Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Palyatif Bakım Merkezi
- Prof. Dr. Gül Köknel TALU**
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı
- Prof. Dr. Rüçhan USLU**
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı,
Ege Üniversitesi Palyatif Bakım Merkezi Yönetim Kurulu Üyesi
- Doç. Dr. Nurten İNAN**
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı
- Doç. Dr. Ayla KABALAK**
Ulus Devlet Hastanesi, Palyatif Bakım Merkezi
- Uzm. Dr. Ayşegül BİLEN**
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniđi

“ İnsanoğlunun ızdırabını dindirmek için mevcut çareler arasında hiçbirisi **opium** kadar evrensel ve etkili değildir.”

Sydenham, 1682

OLGU

- 55 yaşında erkek hasta
- 3 yıl önce akciğer adeno kanseri tanısı ile opere olmuş. Sol pnömenektomi yapılmış. Post dönemde kemoterapi ve radyoterapi uygulanmış.
- 1 yıl önceki izlemde mediastende multiple lenf nodları, aksillada ve sağ 6.ve 7.kostalara invaze metastatik kitlesi var.

Şikayeti

- Hastanın sırt, sağ göğüs ön duvarı ağrısı var. Astenik görünümlü.
- 1 yıl önce aldığı kemoterapi sonrası başlayan el ve ayaklarda eldiven-çorap tarzında yanma, iğnelenme şeklinde ağrısı da devam ediyor.
- Kolda ve elde yanma, ateş dökmüş gibi his ve allodini var.
- Parasetamol ve NSAİ ilaçlarla ağrıda 1-2 saat süren, minimal bir azalma var.
- Ortalama VAS puanı kostalar üzerinde yoğun olmak üzere 6-7, ağrı öksürmekle nefes almakla artıyor.

Bulgular

Hastanın rutin karaciğer, böbrek, kan değerlerinde anormallik saptanmadı. CRP ve sedimantasyonda ılımlı bir yükselme var

Ağrı Tanısı

Visseral Ağrı; Karaciğer metastazına bağlı
Somatik Ağrı; Kemik metastazına bağlı
Nöropatik Ağrı; Kemoterapi sonrası periferik nöropati
Nöropatik Ağrı: Aksilla metastazı ve basıya bağlı

Tedavi Planı

Contramal caps 4X1
NSAİ
Deksametazon 4 mg
Nöropatik ağrıları için pregabalin 75mg, 3 günde bir 75 mg arttırarak 300 mg/gün şeklinde tedavi planlandı.

Takip ve İdame Tedavisi

- * Karın ve kol ağrısı azaldı.
- * Ancak kostalar üzerindeki ağrı da minimal azalma oluyor. Bu nedenle hastaya 5 mg 4X1 Oksikodon (Oxopane) ekleniyor,yetersiz ağrı kontrolü nedeni ile iki gün sonra doz 10 mg 4X1 şeklinde düzenlendi.
- * Kot metastazlarına bağlı ağrılar için palyatif radyoterapi ve interkostal nörolitik blok (%6 fenol ile) uygulandı
- * Radyoterapi sonrası 20 mg Oxopane 5-6 X1 kullanmasına rağmen hasta ağrı tedavisinden memnun değil.
- * Ağrı palyasyonu hala yetersiz, kol ağrısında artış var.
- * Geceleri yatmakla şiddetlenen öksürük nedeniyle uykuları sıkıntılı, morali bozuk.

Opioid Rotasyonu

- Yeniden değerlendirme sonrasında Morfin sülfat (Morfia) 15 mg 4X1 po başlandı. Morfia dozu ağrı şiddetinin takibine göre 30 mg 4X1 po olarak devam edildi.
- Adjuvan olarak pregabalin 300 mg/gün devam edildi.
- Baş dönmesi nedeniyle doz artımı uygun görülmedi.

Tedavi Yetersizliğinde Alternatif Öneriler

- Nöropatik ağrının tedavisi ve depresif ruh hali için pregabalin tedavisine duloksetin 30 mg eklenebilir
- Eğer hastada morfin sülfata bağlı bir yan etki çıkarsa alternatif olarak opioid eşdeğer dozda transdermal fentanil (Durogesic) ile değiştirilebilir

Palyatif Bakımda Ağrı Tedavisinde Kronik Opioid Kullanımı

Doç. Dr. Nurten İnan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Algoloji Bilim Dalı

Opioidler, afyon bitkisinden (papaver somniferum) elde edilen, akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan güçlü analjeziklerdir. En önemli doğal opioid morfindir. Santral sinir sisteminde (SSS) başlıca 3 tip opioid reseptörü bulunur. Bu reseptörler μ (mü), κ (kappa) ve δ (delta) reseptörleridir. Klinikte kullanılan opioidler başlıcaları morfin, tramadol, fentanil, hidromorfon, oksikodon ve kodeindir. Nalokson ise opioid antagonistidir. Opioidlerin çoğu karaciğerde metabolize olur ve böbrek yolu ile atılır.

Opioidlerin sınıflandırılması

1. Zayıf: Kodein, tramadol
2. Güçlü: Morfin, fentanil, hidromorfon, oksikodon

Akut ve Kronik Ağrılar

Akut ağrı, belli zaman diliminde ortaya çıkan ve iyileşme ile azalarak geçmesi beklenen ağrıdır, bu nedenle opioidleri bu ağrılarda kısa süreli olarak kullanmaktayız. Bu ağrılara örnek olarak cerrahi sonrası olan postoperatif ağrıları verebiliriz.

Kronik opioid kullanımını kronik ağrı hastalıklarında görmekteyiz. Kronik ağrı hastalıklarını iki ana başlıkta inceleyebiliriz,

1. Kansere bağlı ağrılar,
2. Kanser dışı hastalıklara bağlı kronik ağrılar.

Bu iki başlıkta opioid kullanımında dikkat edilecek noktalar farklılık gösterebilmektedir.

Kansere bağlı ağrılarda kronik opioid kullanımı

Kanser tanısı almış hastalarda ağrı, hastaların %30'unda tanı aldıklarında vardır, %50-70'inde aktif tedavi sırasında, %60-80 de terminal dönemde görülmektedir (1). Solid tümörlerde ağrı oluşturma insidansı %15-75 arası değişim göstermektedir (2,3).

Kanser hastalarında ağrı nedenleri tümörün kendisine veya sinirlere, kemiklere ve yumuşak dokuya invazyonuna bağlı olabilmektedir. Bir diğer neden kanser tedavisine bağlı gelişen ağrılardır. Kemoterapi ajanları ve radyoterapi, nöropatik ağrı, mukozit, kas ağrısı, ve kemik ağrısına sebep olabilir (1).

Aktif kansere bağlı orta ve şiddetli ağrılarda opioidler ilk seçenek olarak kullanılmalıdır. Ancak bu konuda yayınlanan kanıta dayalı kılavuzlara rağmen hala kanser hastalarında opioid kullanımında ve ilaca ulaşmada sorunlar mevcuttur (2).

Sağlık çalışanları arasında bağımlılık yaratma, tolerans gelişmesi, kötüye kullanım ve yan etkiler nedeni ile opioid kullanımı yaygın değildir. Bir çalışmaya göre doktorların %98'i opioidleri, diğer tedaviler etkisiz kaldığında kullanmakta, 200 mg/gün morfin eşdeğerinden daha yüksek dozda bir opioidi reçete etmemekte, %50'sinden azı ancak hastanın ağrı şiddetini değerlendirmektedir (3,4).

Orta veya çok şiddetli kanser ağrısında, opioidlerin ilk basamak tedavi olduğu yönünde ortak görüş mevcuttur (5,6). Kanıta dayalı kılavuzlara ve bu ortak görüşe rağmen hastalar halen yeterli tedaviyi alamamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 1986 yılında kanser ağrısı tedavisinde, güçlü opioidlerin reçete edilmesini yasallaştırmak için "basamak tedavisini" önermiştir (5,7). Ağrının değerlendirilmesi tedavinin hastaya özgü olmasını sağlamakla birlikte çeşitli tedavilerin hastaya yükünü ve yararını dengelemektedir (6,8).

Mevcut ağrı tedavisine rağmen orta ve çok şiddetli ağrı devam ediyorsa opioid eklenmeli veya opioid dozu tekrar ayarlanmalıdır. Analjezik dozunun etkinliğini gözlemek için tedaviye önce kısa etkili opioidlerle başlanmalı, etkin doza erişilince uzun etkili opioidlere geçilmelidir.

DSÖ'ye göre kanser ağrısı tedavisi tercihen oral yoldan, sabit doz aralıkları ile, basamaklı tedavi ile, kişiye özel ve yakın takip ile yapılmalıdır.

DSÖ analjezik merdiveni

1. basamak: Hafif Ağrı

- Parasetamol (asetaminofen), NSAİİ (gerekirse adjuvanlar)

2. basamak: Orta ve şiddetli ağrı

- Orta etkili opioidler (kodein, tramadol) + 1. basamaktaki ilaçlar (gerekirse adjuvanlar)

3. basamak: Şiddetli ağrı

- Güçlü opioidler + 1. basamaktaki ilaçlar (gerekirse adjuvanlar)

✚ Her basamakta, ihtiyaç olduğunda girişimsel tedavilerden faydalanmak ağrı kontrolünü kolaylaştıracaktır. Kanser hastalarında en çok kullanılan sinir ve ganglion blokları aşağıdadır:

- Sempatik gangliyon blokları
- Splanknik sinir bloğu
- Çölyak ganglion bloğu
- Superior hipogastrik ganglion bloğu
- İmpar ganglion bloğu
- Somatik bloklar
- Kranyal sinir blokları

Bu bloklar nörolitik ajanlar (alkol, fenol) kullanılarak yada radyofrekans yöntemi ile uygulanabilmektedir. Tüm bloklar bu konuda deneyimli olan algoloji uzmanları tarafından floroskopi veya tomografi eşliğinde uygulanmalıdır.

Güçlü opioidler:

Morfin (oral, subkütan, intramusküler, intravenöz, epidural, intratekal port veya pompa aracılığı ile uygulanabilir), fentanil (transdermal, epidural veya intratekal, iv olarak uygulanabilir), morfin tablet (oral), hidromorfon (oral), Oksikodon (oral) kullanılmaktadır.

Basamak tedavisini uygularken hastanın ağrı değerlendirmesine göre tedavi düzenlenir. Mutlaka 1. basamaktan başlanmalı şeklinde bir kural yoktur. Çok şiddetli ağrılarda 3. basamak ilaçları da ilk seçenek olarak kullanılabilir (9,10).

Daha önce opioid tedavisi almamış ve opioide duyarlı hastalarda, öncelikle kısa etkili, hızlı salımlı preparatlar tercih edilmelidir. Örnek olarak; hızlı etkili oral morfin, oksikodon verilebilir (2). Uzun etkili opioid kullanan hastalarda doz aşımı görülme oranı kısa etkili ilaç kullananlara göre 2 kat fazla görülmüştür. Bu nedenle özellikle ilaca başlanan ilk 2 hafta kısa etkili opioid ile başlayıp sonra uzun etkili ye geçmek önerilmektedir (9).

Kodein ile opioid tedavisine başlanma geleneği, metabolizmasındaki genomik varyasyon ile ilişkili riskler hakkında yeni bilgiler elde edilmesi ile bırakılmaya başlanmıştır. Kodein bir ön ilaçtır ve P450 sisteminde CYP2D6 izoenzimi ile morfine konversiyonu gerekmektedir. CYP2D6 yüksek derecede polimorfizm

gösterir, 90'dan fazla bilinen varyantı bulunmaktadır. Hastaların 5-10%'u yavaş metabolizerdir ve kodeinden sınırlı fayda görür ya da hiç fayda görmez. Çok hızlı metabolizer hastalarda ise beklenenden daha fazla morfin düzeyleri oluşabilir ve aşırı dozla sonuçlanabilir (9).

Morfin şiddetli kanser ağrılarında kullanılan opioid ilaçtır, mü ve delta agonistidir ve ağrı yollarını hem spinal ve hem de supraspinal düzeyde etkilemektedir. Morfinin diğer saf mu agonistlerine göre daha güvenli veya etkin olduğuna dair kanıt yoktur. Morfin veya diğer bir opioid ile analjezi ve yan etkiler arasındaki dengenin hangisinin hasta için daha uygun olduğu öngörülemez. Morfin karaciğer tarafından iki aktif metaboliti olan morfin-6-glukuronid (M6G) ve morfin-3-glukuronide (M3G) metabolize edilir. M6G mu reseptörlerine bağlanır ve opioid etkiye katkıda bulunur, geç solunum depresyonuna neden olabilir, M3G opioid değildir ve miyoklonus ve ajitasyon gibi toksisiteye neden olabilir. Bu metabolitler böbrekten atılır ve renal hastalıklarda metabolit konsantrasyonları yükselebilir. Eğer renal fonksiyonlar kötüleşmekte veya dalgalanma göstermekteyse fentanil gibi aktif metaboliti olmayan veya hidromorfon gibi renal atılımı düşük olan metabolitlere sahip bir opioid tercih edilebilir (2).

Morfinin ülkemizde iv formlarının yanı sıra oral formları da mevcuttur.

Hidromorfon ve oksikodonun da ülkemizde modifiye salınımlı oral formları bulunmaktadır.

Fentanil yüksek oranda lipofiliktir ve transdermal ve transmukozal anında salınımlı formları kanser ağrısında kullanılmaktadır. Transdermal formu kronik ağrıda, akut ağrı alevlenmelerinde ise transmukozal formu endikedir. En düşük fentanil dozu 12 mcg/saat'tir, doz titrasyonu yapılır. İlaç aşırı ısıya maruz kalırsa ilaç absorpsiyonu artabilir, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sırasında hastaya takılıysa lokal yanıklara sebep olabilir, MRG öncesi çıkarılmalı ve sonrasında tekrar takılmalıdır.

Meperidinin kronik ağrı tedavisinde yeri yoktur.

Tramadol ve tapentadol santral etkilidir ve mu agonizmi ve monoamin geri alım inhibisyonu yaparlar. Ülkemizde tramadol mevcuttur ve kullanılmaktadır. Daha önce opioid kullanmayan veya sınırlı kullanımı olanlarda kullanılabilir. Bu iki ilacın, monoamin geri alım inhibisyonu yapmaları nedeniyle tavan dozu bulunmaktadır.

İlaç seçimi ve Uygulama Yolu

Uzun süreli opioid tedavisinin amacı, en az yan etki, en uygun doz, en kolay uygulama yolu ile uzun süreli bir analjezi sağlamaktır. İlaç seçimi, klinisyenin tecrübesi, ilacın bulunabilirliği, fiyatı ve hastanın daha önceki deneyimine bağlıdır. Opioid başlangıç dozu genellikle 3-4 saatte bir 5-15 mg oral morfine eşdeğerdir. Tedavinin ilk iki haftasında, aşırı doz önlemek için kısa etkili opioidlerin kullanılması önerilmektedir (9). Bir opioidden alternatif bir opioide geçmek, optimal analjezi elde etmek, yan etkileri azaltmak, ilaç tolerabilitesini arttırmak için yapılabilir. Opioid değişimi tavan doza ulaşan zayıf opioidlerin etkili olmaması, ciddi yan etkiler, kontrol edilemeyen ağrı, oral opioid tedavisine uyumsuzluk olduğunda yapılmalıdır. Opioid rotasyonunda sıklıkla kullanılan opioidler hidromorfon, oksikodon ve metadondur. Ağrı devam ediyorsa ve günde çok sayıda ilaç dozu alması gerekiyorsa uzun etkili opioid formülasyonlarına geçilebilir. Güçlü opioid ile tedaviye başlanacaksa, analjezik etki, yan etki ve tolerabilite açısından ilk başlangıç dozu çok önemlidir. Güçlü opioidlerden birinin diğerine üstün olduğunu gösterir kesin bir kanıt bulunmamaktadır (11,12). Tedavi kişiye özel olmalıdır, hastalar farklı opioidlere farklı yanıt vermektedir (13). Opioid duyarlı bir ağrıda doz arttırımı ile daha fazla analjezik etki elde edilebilir. Ağrının şiddetine göre uygun basamağa yerleştirilmeli ve tedaviye o basamaktan başlanmalıdır.

Atak ağrısını tedavi etmek için kısa etki süresine sahip çabuk salınan opioid preparatları tercih edilir. Uzun süreli opioid kullanımında reseptörlerde desensitizasyon oluşabilir, opioide bağlı hiperanaljezi, analjezik etkinliğin giderek azalması görülebilir.

Opioidlerin diğer uygulama yolları

Gerek postoperatif dönemde kısa süreli (2-3 gün), gerekse kanser hastalarında daha düşük dozda opioid vermek veya opioid lokal anestezi kombinasyonunu kullanarak ağrı tedavisi sağlayabilmek için epidural

veya intratekal yollar kullanılabilir. Kanser hastalarında epidural veya intratekal port yerleştirilerek düşük dozda morfin kullanarak etkin ağrı kontrolü sağlanmaktadır.

Hasta kontrollü analjezi (PCA) (IV):

Hasta tarafından aktive edilen bir infüzyon cihazıyla hastanın kendisine opioid analjezisi vermesini kolaylaştırır. Bu analjezik verme metodu kontrollü programlanabilir infüzyon pompalarının geliştirilmesiyle mümkün olmuştur. PCA'nın felsefesi, belli aralıklarla küçük dozlarda analjezik verilerek optimal plazma ilaç konsantrasyonunun sağlanmasıyla yan etkileri ve intermittan, IV veya IM verilisin neden olduğu kötü analjezi periyotlarını ve ilacın kan düzeyinin ani yükselmesi ile olan yan etkileri azaltmaktır.

Hasta kontrollü epidural analjezi (PCEA).

Opioidlerin veya opioid-lokal anestezi kombinasyonlarının sürekli epidural infüzyonları analjezik ilaçların konsantrasyonlarında daha az dalgalanmalara neden olur ve IV PCA'da kullanılan programlanabilir infüzyon pompaları ile uygulanır.

İntratekal opioid uygulaması:

İntratekal opioidler tek enjeksiyondan sonra uzamış analjezi sağlayabilir. Spinal analjezi için iki genel opioid sınıfı bulunmaktadır: hidrofilik olanlar (örn. morfin) ve lipofilik olanlar (örn. fentanil ve sufentanil). Hidrofilik opioidlerin etki başlangıcı yavaştır (tepe analjezik etki 20-60 dakika arasında) fakat daha uzun bir müddet beyin omurilik sıvısında (BOS) önemli seviyelerde kalır. Prototipik hidrofilik ajan morfindir. Uzamış bir analjezi sağlarken verilışinden 18-20 saat sonra küçük bir solunum depresyonu riski olabilir. Bu durumun BOS'taki yüksek seviyelerin 24 saat boyunca devam etmesine ve BOS içinde rostral olarak dağılmasına bağlanmaktadır. Morfin 0,1-0,3 mg dozda 8-24 saat analjezi sağlar, yine de hastalar hastanede kalmalı ve gecikmiş solunum depresyonunun erken fark edilmesi açısından gözlenmelidir. Lipofilik opioidler hızlı etki başlangıcına sahip olup (pik analjezik etki 5-10 dakika içinde) analjezik etkileri kısadır (2-4 saat). Gecikmiş solunum depresyonu lipofilik opioidlerde yoktur. Fentanil 10-25 µg veya sufentanil 2,5-10 µg dozlarında lokal anesteziyle kombine edilerek ayaktan cerrahide cerrahi anestezi ve postoperatif analjezi sağlamak amacıyla kullanılabilir.

Epidural opioid uygulaması:

Opioid analjezikler aynı zamanda epidural boşluğa verildiğinde de etkin analjezi sağlarlar. Kateter yerleştirilerek lokal anestezi opioid kombinasyonu ile dermatomal analjezi sağlanabilir. Özellikle lokalize ağrılarda tercih edilebilir. Olası yan etkiler açısından hastalar takip edilmelidir.

Kalıcı ilaç uygulama sistemleri: Epidural ve İntratekal Port/Pompa sistemleri

Yüksek doz opioidlerin sistemik yan etkilerinden kaçınmak ve kaliteli analjezi sağlamak için opioidlerin intratekal veya epidural yolla hastanın kendisi tarafından uygulamasına olanak sağlayan sistemler geliştirilmiştir (14).

Temelde altı farklı tip kalıcı ilaç uygulama sistemi vardır. Bunlar;

1. Perkütan epidural veya intratekal kateter,
2. Subkütan tünel tekniği ile yerleştirilen perkütan epidural veya intratekal kateter,
3. Tamamen subkütan implante edilen enjeksiyon portu ile birlikte kullanılan epidural veya intratekal kateter,
4. Tamamen subkütan implante edilen, manuel olarak aktive edilen pompa ile birlikte kullanılan epidural veya intratekal kateter,
5. Tamamen subkütan implante edilen, infüzyon pompası ile birlikte kullanılan epidural veya intratekal kateter,
6. Tamamen subkütan implante edilen, programlanabilen infüzyon pompası ile birlikte kullanılan epidural veya intratekal kateter.

İmplant edilen opioid uygulama sistemlerinin seçiminde en önemli kriter ön görülen kullanım süresidir. Çok kısa süreli kullanımlar için basit perkütan kateter, haftalarla sınırlı sürvi için tünelli kateter, bir aydan fazla süreli kullanımlar için port sistemleri, yıllarla ifade edilen yaşam süresi beklentisi için ise pompalar tercih edilmektedir.

1. Perkütan epidural veya intratekal kateterlerin kanser ağrısında üç farklı kullanım alanı vardır. Bunlardan biricisi, postoperatif ağrı palyasyonu veya radyoterapi, kemoterapi veya cerrahi gibi diğer tedaviler yeterli analjeziyi sağlayıncaya kadar geçici bir süre için kullanılırlar. İkinci kullanım alanı, daha invazif teknikler için genel durumu müsait olmayan, çok düşük terminal dönemdeki hastalarda, üçüncü ise daha kalıcı implante edilebilen sistemlerin yerleştirilmesinde önce test doz epidural veya intratekal opioid uygulaması için kullanılırlar. Bu sistemin avantajları, özel bir donanıma ihtiyaç duyulmadan yataktaki hastalarda dahi kolayca uygulanabilir ve ucuz olmasıdır. Dezavantajları ise uzun süreli kullanımda enfeksiyon riskinin yüksek olması, kink, sızıntı, kateterin yerinden çıkma ihtimalinin çok yüksek olmasıdır.

2. Subkütan tünel tekniği ile yerleştirilen perkütan epidural veya intratekal kateter yaşam beklentisi haftalarla sınırlı olan ve test dozlarında nöroaksiyel opioid uygulamasından yarar gören hastalarda tercih edilir. Bu sistemin de avantaj ve dezavantajları bir önceki sistemle benzerlik göstermesine karşılık, göreceli olarak daha az enfeksiyon ve kateterin yerinden çıkması riski taşır. Ayrıca bütün uzun süre kullanılan epidural kateterlerde olduğu gibi bunda da kateter çevresinde fibrozis gelişmesi nedeni ile zaman içinde enjeksiyon zor ve ağrılı olabilir.

3. Tamamen implante edilebilen rezervuar/portlar yaşam beklentisi aylarla sınırlı olan ve test dozlarında nöroaksiyel opioid uygulamasından yarar gören hastalarda tercih edilir. Bu sistem önceki iki sisteme oranla çok daha az enfeksiyon ve kateterin yerinden çıkması riski taşır.

Subaraknoid kullanım için diğer iki sisteme göre daha uygundur. Dezavantajları ise, ilaç enjeksiyonu için rezervuarın üzerine perkütan yerleştirilen özel enjeksiyon iğnesine ihtiyaç duyması ve bunun 2-3 haftada bir değiştirilmesinin gerekliliğidir. Maliyeti önceki kateter sistemlerine göre yüksektir. Yerleştirilmesi ve çıkartılması için ameliyathane ortamı ve cerrahi yaklaşım gerekir. Pompa sistemlerinin üçü de yaşam beklentisi çok daha uzun olan hatta yılları bulan hastalarda tercih edilir. Manuel olarak aktive edilen pompa sisteminin avantajları; önceki üç sisteme göre enfeksiyon riski en az olandır. Tüm sistem subkütan olarak yerleştirildiğinden sadece rezervuarının doldurulması için belli aralıklarla cilt ponksiyonu gerekir. Bunun dışında enjeksiyon gerekmez. Diğer özellikleri portlarla benzerlik taşır. Dezavantajları ise ilaç uygulaması ilk iki sisteme göre biraz daha zordur, fiyatı ise önceki üç sistemden daha yüksektir. Bütün port ve pompa sistemlerinde olduğu gibi ameliyathane şartlarında cerrahi müdahale ile yerleştirilir. İnfüzyon pompaları da yine benzer özelliklere sahip olup fiyatları artan teknolojik özellikleri ile doğru orantılı olarak yükselmektedir.

Epidural veya intratekal kateterizasyon tercihini yaparken her iki uygulama yolunun da avantaj ve dezavantajlarının olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Epidural kateterizasyonun avantajları; her dermatomal seviyeden yerleştirilebilir olması ve segmanter analjeziye olanak tanınması, beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı ve buna bağlı baş ağrısı şikayeti riskinin olmaması, bolus enjeksiyonlardan sonra solunum depresyonu riskinin düşük olmasıdır. Dezavantajları ise kateter çevresinde fibrozis gelişmesi nedeni ile bir süre sonra enjeksiyonun yapılamaz hale gelmesi ve/veya enjeksiyonun ağrılı olmasıdır. İntratekal kateterizasyonun avantajları; kateter çevresinde dura reaksiyonu ve fibrozis gelişmemesi, daha düşük dozda ilaca gereksinim duyulması ve sistemik yan etkilerin daha az görülmesidir. Dezavantajları ise menenjit, baş ağrısı ve BOS fistülü gelişme riskinin bulunmasıdır. Bu sistemlerin tümünün ortak avantajları, hasta yakınları tarafından sağlık personeline gerek kalmadan kullanım kolaylığı olması, etkisinin çabuk başlaması ve uzun sürmesi, düşük doz ile güçlü bir analjezik etki sağlanması, yan etki insidansının sistemik uygulamalara göre daha düşük olmasıdır. Ayrıca ağrısının kontrolünün kendi elinde olması nedeni ile bu yöntem hastaya güven sağlamaktadır.

Sonuç olarak opioidlerin implante edilebilen ilaç uygulama sistemleri aracılığı ile nöroaksiyel olarak verilmesi, hastaların ve sistemlerin doğru seçilmesi sonucunda oldukça etkili yöntemlerdir. Ancak intratekal ve epidural opioid kullanımında da, sistemik uygulamalarda olduğu gibi bulantı, kusma, kaşıntı ve idrar retansiyonu görülebilir. Ayrıca intratekal ve epidural opioid uygulaması sonrasında da daha geç olmakla birlikte tolerans gelişebilmektedir.

Dahası, intratekal veya epidural opioid kullanımı ile kanser ağrılarının tümünde analjezi sağlayabilmek mümkün değildir. Kemik metastazlarına bağlı ağrılarda, sinir basısına bağlı ağrılarda, epidural ve spinal kord kompresyonlarında ve deafferantasyon tipinde ağrılarda yeterince analjezi sağlanamamaktadır (14).

Opiooid kullanımına bağlı yan etkiler

Opiooidlerin kronik ağrı tedavisinde uzun süreli kullanımları söz konusudur ve yan etkilerle daha sık karşılaşmaktadır. Opiooidlerin tüm sistemleri etkileyebilen yan etkileri bulunmaktadır. Kısa süreli ve ortalama dozda opiooid tedavisi uygulanıyorsa, MSS ve gastrointestinal yan etkiler ön plandadır. Kronik opiooid kullanımında en sık yan etki konstipasyondur. Sedasyon, kognitif bozukluklar, halusinasyon, miyoklonus, baş dönmesi, miyozis, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi bulgular doza bağımlıdır. Sedasyon genellikle ilk 24 saatte görülmektedir. Oddi sfinkterinin spazmına bağlı biliyer kolik olabilir, morfin uygulamalarında daha sık karşılaşılır. Bulantı, kusma, sedasyon, solunum depresyonu, analjeziye karşı tolerans hızla gelişirken, konstipasyon ve miyozise çok az tolerans gelişir. Bu uzun süre opiooid kullanacak hastalarda konstipasyon tedavisinin de yapılması uygun olur. Opiooidlere bağlı endokrin bozukluklar, hipogonadotropik hipogonadizm, kemik mineral dansitesinde azalma görülebilmektedir (15,16). Opiooid uygulamasının en çok korkulan yan etkileri solunum depresyonu ve bağımlılık riskidir. Opiooidlerin kısa süreli, akut ağrı tedavisinde kullanımlarında bağımlılık riski çok düşüktür. Uzun süreli opiooid tedavisi gören hastalarda fiziksel bağımlılık gelişebilir. Opiooid alımı kesilirse veya dozu azaltılırsa, yoksunluk bulguları ortaya çıkabilir. Bu nedenle dozun azaltılarak kesilmesi önerilebilir. Tolerans, opiooidlere olan duyarlılığın azalması ile aynı etkiyi elde edebilmek için gittikçe artan dozlarda opiooid alınması gerekliliğidir. Ağrı tedavisinde kullanılan opiooidlerle bağımlılık gelişme olasılığı ise düşüktür. Tolerans gelişimi olabilir, bu durumda opiooid rotasyonu (opiooidin değiştirilmesi), adjuvan ilaçların eklenmesi önerilebilir.

Yan etkiler hangi opiooidin kullanıldığına, uygulama yoluna, doza ve hastanın kişisel ve genetik özelliklerine göre farklılıklar gösterir. Genç erkeklerde kötüye kullanım ve bağımlılık daha fazlayken, kemik kırıkları ise yaşlı kadınlarda daha sıktır (17). Tramadolun istenmeyen etkileri güçlü opiooidlere göre daha az iken, kodein ve hidrokodona göre baş dönmesi, iştahsızlık, kusma ve halsizlik, tramadol ile daha sık görülür (18). Kronik kullanımda oral yolla yan etki olasılığı en yüksektir. Subkutan ve rektal uygulama ile oral morfine göre bulantı ve kusma daha az görülür. Transdermal uygulamalarda da oral yola göre yan etkiler daha azdır. Transdermal fentanil ile konstipasyon daha azdır, oral alamayan hastalarda kullanılabilir fakat doz ayarlanması zaman alır ve daha pahalıdır (19). Yaşlı hastalarda doz azaltılmalı ve doz aralıkları arttırılmalıdır çünkü yaşla birlikte renal fonksiyonlar bozulmakta ve opiooidler ve metabolitleri birikmektedir (20,21). Solunum depresyonu doza bağlı, en ciddi ve ölümcül yan etkidir. Solunum sayısının <8-10 dk olması solunum depresyonu açısından anlamlıdır. Genellikle opiooid naif hastalarda yüksek doz opiooid kullanımı sonrası görülmektedir, yaşlılarda, çocuklarda, obezlerde, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hepatik ve renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, obstrüktif uyku apne sendromu olanlarda risk yüksektir (22,23). Güçlü ve lipofilik opiooidlerle solunum depresyonu riski daha fazladır.

Opiooidlerle ilaç etkileşimleri

Barbitüratlar, benzodiazepinler ve diğer santral sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanıldığında özellikle solunum depresyonu riski artmaktadır. Opiooidler, MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılırsa solunum arresti, hipertansiyon veya hipotansiyon, hiperpireksi, koma görülebilir.

Kontrendikasyonlar

Kafa travmaları, karaciğer yetmezliği, pulmoner fonksiyon bozuklukları, adrenal yetmezlik, hipotiroidizm ve gebelikte opiooid kullanımı kontrendikedir.

Sonuç olarak; opiooidler, kanser hastalarında şiddetli ağrı palyasyonunda kullanılması gereken güçlü analjeziklerdir. Oral, intravenöz, epidural, intratekal yolların hepsinden kullanılabilir olması, daha düşük dozda etkin ağrı kontrolü yapabilmeyi sağlamaktadır. Tüm bu özellikler bu ajanların palyatif bakım hastalarında kullanımını kolaylaştırmaktadır.

Tablo 1.Opioid eşdeğer dozları

Opioid veriliş yolu	Günlük eşdeğer doz (mg)
Morfin iv	10
Morfin sc	15
Morfin po	30
Tramadol po	150
Tramadol iv	100
Kodein po	200
Fentanil transdermal	0,288 (=12 mcg/saat)
Oksikodon po	15
Hidromorfon po	4

Kaynaklar

- 1.Tuncer S. Kanser ağrısı nedenleri: Kanser ağrısından sorumlu tutulan yeni mekanizmalar, sitokinler ve kanser ağrısı, kanserde ağrı sendromları, kanserde akut ağrı. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim- Special Topics 2012;5(2):1-14.
2. Portenoy R.K., Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. J Clin Oncology 2014;16(32): 1662-1668
3. Tournebise J, Gibaja V, Muszczak A, et al. Are physicians safely prescribing opioids for chronic noncancer pain? A systematic review of current evidence. Pain Pract. 2015 Apr 10
4. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M. The Epidemiology of cancer pain. Cancer Invest 2005;23:182-190.
5. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):58-68.
6. Dy SM, Asch SM, Naeim A, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. J Clin Oncol 2008;26: 3879-3885.
7. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
8. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. Lancet 2011;377:2236-2247.
9. Miller M, Barber CW, Leatherman S, et al. Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy. JAMA Intern Med. 2015;175(4):608-615.
10. Yentür E.A. Kanser ağrısında medikal tedavi-I: Basamak tedavisi hala geçerli mi?. Türkiye Klinikleri J Anes Reanim- Special Topics 2012;5(2): 30-35
11. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Expeert Working Group of the Research Network of the European Association for Paliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001;84(5):587-593.
12. Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. Eur J Pain 2007;11(8):823-830.

13. Mercadante S, Bruera E. Opioid switch: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006;32(4):304-315.
14. Yentür EA. Kanser Ağrısında Girişimsel Tedavi Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2013;6(3):78-84
15. Valverde-Filho J, Cunha Neto MBC, Fonoff ET, et al. Chronic Spinal and Oral Morphine-Induced Neuroendocrine and Metabolic Changes in Noncancer Pain Patients. *Pain Medicine* 2015;16:715-725.
16. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009;25:170-175.
17. Campbell CI, Weisner C, Leresche L, et al. Age and gender trends in long-term opioid analgesic use for noncancer pain. *Am J Public Health* 2010;100(12):2541-2547.
18. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med* 2007;10(1): 56-60.
19. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008;12(8):1040-1046.
20. Lussier D, Richarz U, Finco G. Use of hydromorphone, with particular reference to the OROS formulation, in the elderly. *Drugs Aging* 2010;27(4):327-335.
21. Forman WB. Opioid analgesic drugs in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1996;12(3):489-500.
22. Smith LH. Opioid safety: is your patient at risk for respiratory depression? *Clin J Oncol Nurs* 2007;11(2):293-296.
23. Ballantyne JC. Opioid analgesia: perspectives on right use and utility. *Pain Physician* 2007;10(3):479-491.
24. Franklin GM, Fulton-Kehoe D, Turner JA, et al. Changes in opioid prescribing for chronic pain in Washington State. *J Am Board Fam Med* 2013;26:394-400.

Dulester®

Duloksetin



Herkes mutlu olmak ister

Endikasyonlar

Diyabetik Periferik Nöropatik Ağrı
Fibromiyalji Tedavisi
Kronik Kas Iskelet Ağrısı
Majör Depresif Bozukluk
Genel Anksiyete Bozukluğu

Pozoloji

60-120 mg/gün
60 mg/gün
60 mg/gün
60-120 mg/gün
30-60 mg/gün

DULESTER 30-60 MG ENTERİK KAPLI KAPSÜL KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

ETKİN MADDE: Her bir kapsül, etkin madde olarak 30 mg duloksetin eşdeğeri 33,65 mg duloksetin hidroklorür ve 60 mg duloksetine eşdeğeri 67,30 mg duloksetin hidroklorür içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Duloksetin, serotoninin (5-HT) ve noradrenalin (NA) geri alım inhibitörü kombinasyonudur. Dopamin geri alımını zayıf bir şekilde inhibe eden histaminjik, dopaminjik, kolinerjik ve adrenerjik reseptörlerle anlamlı derecede bir afinité göstermemiştir. Duloksetin oral uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{max}) 6 saat sonra ulaşarak (t_{1/2}) emilir. Duloksetinin ortalık oral biyoyararlanımı %32-%80 (ortalama %50) arasındadır. Duloksetin insanlarda plazma proteinlerine yaklaşık %96 oranında bağlanır. Duloksetin büyük oranda metabolize olur ve metabolitler başka etkilere aittir. Duloksetinin eliminasyon yarılanma ömrü 8-17 saat (yaklaşık 12 saat) arasındadır. **TERAPÖTİK ENDİKASYONLARI:** DULESTER, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde, majör depresif bozukluk, genel anksiyete bozukluğu, diyabetik periferik nöropatik ağrı, fibromiyalji, kronik kas iskelet ağrısı, kronik kas iskelet ağrısı ve osteoartrit tedavisinde etkilidir. **POZOLOJİ (UYGULAMA ŞEKLİ) VE SÜRESİ:** Majör Depresif Bozuklukta başlangıç ve onarım dozları 60 mg/gün olarak alınmalıdır. Genel Anksiyete Bozukluğunda başlangıç dozları 60 mg/gün olarak alınmalıdır. Diyabetik Periferik Nöropatik ağrı tedavisinde başlangıç ve onarım dozları 60 mg/gün olarak alınmalıdır. Kronik Kas Iskelet Ağrısında başlangıç ve onarım dozları 60 mg/gün olarak alınmalıdır. **KONTRENDİKASYONLARI:** DULESTER, duloksetine veya formülasyondaki diğer maddelerden herhangi birine karşı bilinen ağır duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Karaciğer hastalığı sonucu karaciğer yetersizliği olan hastalarda ve selektif olmayan geri dönüşümsüz monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) kullanan hastalarda eşzamanlı duloksetin kullanımı serotonerjik ilaçlarla ciddi, bazen ölümcül ilaç etkileşimleri nedeniyle kontrendikedir. **UYARILAR:** DULESTER seçici geri dönüşümlü MAO'lerle birlikte kullanımı önerilmemektedir. Çocuk ve 18 yaş altındaki ergenlerin tedavisinde kullanılmamalıdır. **DİĞER TIBBİ ÜRÜNLER İLE ETKİLEŞİMLER:** Serotonin sendromu riski nedeniyle, seçici olmayan geri dönüşümsüz monoamin oksidaz inhibitörleriyle (MAOI) veya en az 14 gün içinde tedavisi devam eden hastalarda duloksetin MAOI ile birlikte kullanılmamalıdır. Duloksetinin yan ürünü nedeniyle, DULESTER'i bırakıldıktan sonra ve MAOI'ne başlanmadan önce en az 5 gün ara verilmelidir. DULESTER fluoksetinin gibi CYP2D6'nin potansiyel inhibitörleriyle birlikte kullanılmamalıdır. Alkol ve sedatif tıbbi ürünler (örn. benzodiazepinler, morfinomimetikler, antipsikotikler, fenobarbital, sedatif antihistaminikler) dahil diğer merkezi etkilili tıbbi ürün ve maddelerle birlikte DULESTER kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Farmakodinamik etkileşime dayanan duloksetin oral antikoagülanlar veya antirombotik ajanlarla kombinasyon ediliğinde artan kanama riski potansiyel nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. **GEBELİK VE LAKTASYON:** Gebelikte kullanımı kategorisi C'dir. Gebelikte duloksetin kullanılması aile yeterli veri bulunmadıkça, Duloksetin insan sütüne çok zayıf olarak salgılanmaktadır. Bebeklerde duloksetinin güvenliliği bilinmediğinden emzirme sırasında DULESTER kullanımı önerilmemektedir. **ARAC VE MAKİNA KULLANIMI:** Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler konusunda bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. DULESTER sedasyon ve baş dönmesi ile ilgili olumsuz etkilerle istenmeyen etkilerle duloksetin tedavisi edilen hastalarda rapor edilen en yaygın görülen olumsuz etkilerdir. Baş ağrısı, ağrı kurtulmuş, somnolans ve baş dönmesi. Ancak yaygın olumsuz reaksiyonların çoğunluğu hafif ve orta derecede olup tedavinin başlanıp durdurulmasıyla tedavi olmanın etkisi azalır. **DOZ İZLENİMİ VE TEDBİRLERİ:** Duloksetinle 900 mg/gün kadar tek doz veya 60 mg/gün doz zaman aralıkları rapor edilmiştir. Diyetle ilgili herhangi bir sınırlama rapor edilmiştir. Diyetle ilgili herhangi bir sınırlama rapor edilmiştir. 1000 mg duloksetinle besin tüketimi meydana gelmiştir. Düz zeytin yağı ve balıyolu tek doz duloksetin ya da diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon (şeklinde) somnolans, koma, serotonin sendromu, nöbetler, kusma ve taşikardi. Duloksetinin spesifik bir antidot kullanılmamaktadır. Bilal serotonin sendromu şüphesiyle spesifik tedavi (epinephrinin veya başka kalınlıkla) gibi dikkatli kullanılmalıdır. Hava yolu açık kullanılmalıdır. **SIKILAMA YÖNELİK ÖZEL TEDBİRLER:** 25°C'nin altında oda sıcaklığında orijinal ambalajında saklanmalıdır. Doz bir saklamaya uygun değildir. **ÇOCUKLARIN GÖRMEYECEĞİ ERİŞEMEYECEĞİ YERLERDE VE AMBALAJINDA SAKLAYINIZ, TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE FİYATI:** DULESTER 30 mg enterik kaplı kapsül 28 (04 TL) (22.02.2016) ve DULESTER 60 mg enterik kaplı kapsül 42,19 TL (22.02.2016), RUHSAT SAHİBİ: İlaç İşç. San. ve Tic. A.Ş. Veynel Karanli Mah. Çakıoğlu Sk. No:10, Rings Residents, Kat:7-8-9, 34885 Sancaktepe - İstanbul, RUHSAT TARİHİ VE NUMARASI: Duloster 30 mg 19.02.2014 - Duloster 60 mg 18.02.2014. Reçete ile satılır. Daha geniş ve ayrıntılı bilgi için İlaçları İlacı Ambalajında bulunan kısa ürün bilgisi baktır veya İlacınıza başvurunuz. İlaç İşç. San. ve Tic. A.Ş. Veynel Karanli Mah. Çakıoğlu Sk. No:10, Rings Residents, Kat:7-8-9, 34885 Sancaktepe - İstanbul, Telefon:(0216) 564 80 00;Kurumsal İnternet Sitesi:www.ilko.com.tr



İLKO İlaç; 50 yıllık birikimin bugünkü temsilcisi olarak Avrupa GMP onaylı Üretim Tesisleri, Hacettepe Üniversitesi Teknokent'te yer alan İLKO Argem Ar-Ge Merkezi ve Teknopark İstanbul'da bulunan İLKO Argem Biyoteknoloji Merkezi ile yaşam süresini uzatan ve hayat kurtaran yenilikçi ürünleri tüm dünyada kullanıma sunmaya ve bu endüstriye değer katmaya devam ediyor.



www.ilko.com.tr