

Analjezik adjuvanlar

Selami Ateş Önal*

SUMMARY

Adjuvant analgesics in pain management

The term adjuvant analgesics describes any drug with a primary indication other than pain, but with analgesic properties in some painful conditions. Adjuvant analgesics often are administered as first-line drugs in the treatment of chronic non-malignant pain. The group includes numerous drugs in diverse classes. Some adjuvant analgesics possess analgesic properties in several types of pain, whereas others are specific for neuropathic pain, or nociceptive pain. Antidepressants, anticonvulsants, neuroleptics, antiarrhythmics, antihistaminics, NMDA receptor-antagonists, steroids, muscle relaxants, bisphosphonates, and radiopharmaceuticals are adjuvant agents. This article reviews the evidence supporting the use of adjuvant analgesics for the treatment of pain and emphasizes medical dosages, side effects, and drug interactions.

Key words: Adjuvant, analgesic, pain management

ÖZET

Analjezik adjuvanlar, kullanımları ağrı tedavisi dışında olmasına rağmen, bazı ağrılı durumlarda analjezik etki gösteren ilaçlar olarak tanımlanabilir. Çok değişik gruplardan ilaçları bu sınıflamaya alabiliriz. Kronik kanser-dışı ağrı sendromlarında birinci tercih ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Bazı adjuvanlar çeşitli ağrı tiplerinde etkin bazıları da nöropatik ya da nosiseptif ağrı için spesifiktir. Antidepresanlar, antikonvülzanlar, nöroleptikler, antiaritmikler, antihistaminikler, NMDA reseptör antagonistleri, steroidler, kas gevşeticiler, bifosfonatlar ve radyofarmasötikler adjuvan ilaçlardır. Bu derleme, ilaçların medikal dozajları, yan etkileri ile ilaç etkileşimlerini vurgulamakta ve ağrı tedavisi için analjezik adjuvan kullanımını destekleyici kanıtları gözden geçirmektedir.

Anahtar kelimeler: Adjuvan, analjezik, ağrı tedavisi

(*) Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Algoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

Başvuru adresi:

Prof. Dr. Selami Ateş Önal, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Algoloji Bilim Dalı, 23119 Elazığ
Tel: (0 424) 233 35 55 e-posta: firat91tip@yahoo.com

(*) Fırat University Fırat Medical Center, Department of Algology, Prof. MD.

Correspondence to:

Selami Ateş Önal, Prof. MD., Fırat University Fırat Medical Center, Department of Algology, 23119 Elazığ, TURKEY
Tel: (+90 424) 233 35 55 e-mail: firat91tip@yahoo.com

Giriş

Analjezik adjuvanlar, kullanımları ağrı tedavisi dışında olmasına rağmen, bazı ağrılı durumlarda analjezik etki gösteren ilaçlar olarak tanımlanabilir. Çok değişik gruplardan ilaçları bu sınıflamaya alabiliriz. Kronik kanser-dışı ağrı sendromlarında birinci tercih ilaçlar olarak kullanılmaları olasıdır; bu bağlamda adjuvan sıfatı pek doğru bir tanım olmamaktadır. Farklı etki mekanizmalarına sahip olan bu ilaçlar sekonder analjezikler, ko-analjezikler, yardımcı analjezikler ve endikasyon-dışı ilaçlar şeklinde adlandırılmaktadır (Lussier ve Portenoy 2003).

İdeal özelliklere sahip analjezik ilaç olmadığından, analjezik dozunu azaltmak ve daha az yan etki ile özgün ağrı kontrolü sağlamak düşüncesiyle klinisyenler ve araştırmacılar ağrı kontrolünde adjuvan ilaç kullanımını önemsemektedirler. Özellikle bazı ağrı sendromlarında, primer analjezik olarak adjuvanların kullanımı artmaktadır. Kimyasal, radyoaktif veya mekanik travmalar sonucu ortaya çıkan nöropatik ağrılarda, primer kullanım amaçları için gereken dozlarından çok daha düşük miktarlarda verildiğinde, kısa sürede hedeflenen analjezi sağlanmaktadır.

Kanser ağrısında analjezik etkinliği artırmak veya destek tedavisi amacıyla basamak tedavisi içerisinde kullanılmaktadır. Olguların çoğunda analjezi ve yan etkiler arasındaki denge, strateji değiştirilerek sağlanmaktadır. Bu stratejiler arasında analjezik adjuvanların kullanımı da bulunmaktadır.

Analjezik adjuvanlar, her olguda belli dozlarda reçete edilmek yerine hastanın genel ve psikolojik durumu dikkate alınarak, ağrının tipi ve yerine göre, kullanıcının deneyimi çerçevesinde kullanılmalı ve izlenmelidir. Analjezik yanıtın daha iyi ve ek toksisite riskinin az olması için tedaviye tek ilaçla başlanması kabul görmektedir.

1. Sınıflama

Analjezik adjuvanlar farklı endikasyonlarda farklı tedavi gruplarını içermektedir. Geleneksel kullanımda, nöropatik ağrı veya kemik ağrısı gibi özel endikasyonlar için kullanılabilenlerin dışında, çok amaçlı özgün olmayan adjuvanlar uygulanmaktadır. Karşılaştırmalı çalışmalar çok az olduğundan çeşitli durumlarda, kanıta dayalı, uygun analjezik adjuvan kullanımı maalesef belirsizdir.

1.1. Antidepresanlar

Bu ilaçlar, antidepresan dozlarından daha düşük dozlarda analjezik etki gösterirler. Her iki etki se-

rotonin, noradrenalin veya ikisinin birden presinaptik geri-alımlarının inhibisyonu ile ortaya çıkmaktadır. Eski trisiklik antidepresanların analjezik etkileri, seçici serotonin geri-alım inhibitörlerinin yaptığı analjezik etkiden daha güçlüdür. Buna karşı, seçici serotonin geri-alım inhibitörleri daha etkin antidepresandır. Antidepresanlar postherpetik nevralji ve diyabetik nöropatide yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer ağrı sendromlarında uygulanmakta olan opioid etkinliğini artırır ve uyku düzeni sağlarlar. Yan etkileri çeşitlidir: Ağız kuruluğu (xerostomia), akomodasyon bozukluğu, üriner retansiyon ve konstipasyon gibi antimuskarinik etkiler olabilir. Sedasyon ve mide asiditesinin artması gibi antihistaminik etkiler (H1 ve H2); ortostatik hipotansiyon ile sonuçlanabilen alfa-adrenerjik blokaj; özellikle amitriptilinde görüldüğü gibi kinidin benzeri etkiler ortaya çıkabilir.

Tüm bu droglar, karaciğer ilk-geçiş metabolizmasına önemli ölçüde uğrar ve proteine yüksek oranda bağlanırlar. Çoğu yüksek lipofilik değere sahiptir ve bunların distribüsyon volümü fazladır. Eliminasyon yarı-ömürleri 1-4 gün arasında değişmektedir, çoğunun aktif metabolitleri vardır (Lussier ve ark. 2004).

Antidepresanlar klinikte antidepresan etkilerinden daha kısa sürede ağrı kontrolü sağlamaktadırlar; daha düşük plazma konsantrasyonları analjezi için yeterlidir; normal ya da psikişik sorunu olan olgularda kullanılmaktadır. Deneysel akut ağrı modellerinde etkinliklerinin kanıtlandığını söyleyebiliriz.

1.1.1. Trisiklik antidepresanlar (TSA)

Sadece tersiyer aminler (amitriptilin, imipramin, doksepin ve klomipramin) değil aynı zamanda sekonder aminler de (nortriptilin ve desipramin) analjeziktir. Amitriptilin kullanımında başlangıç dozu 10-25 mg olmalıdır; tolere edilebildiği ölçüde 150 mg.gün-1 doza çıkılabilir. Alternatif olarak doksepin ve lofepramin verilebilir. TSA'nın medikal hastalıklarda veya yaşlı hastalarda kullanımı yan etkilerinin sıklığı nedeniyle sınırlıdır. Aşırı dozda verildiğinde ölümcül kardiyotoksisite ile karşılaşılır, intihar girişiminde bulunmuş veya eğilimi olan hastalarda trisikliklerden kaçınmak gerekir. Nöbet öyküsü olan olgularda dikkatli olmalıdır. Trisiklikler, geçirilmiş glokom atağı ya da gözün ön kamerasında daralma olan hastalarda kontrendikedir. Kognitif bozukluk ya da yüksek riskli olanlarda, ilaç bağımlı konfüzyon riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (Collins ve ark. 2000). Sekonder aminler daha az antikolinerjiktir; böylelikle tersi-

yer aminlere göre daha iyi tolere edilir. Trisikliklerin yan etkilerine yatkın olan veya tersiyer aminler ile tedavi sırasında sıkıntı duyan hastalarda desipramin veya nortriptilin için de dikkat edilmelidir.

Momoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI), antikolinergik ilaçlar, antiaritmikler, klonidin, lityum, tramadol, QT aralığını uzatan ilaçlar TSA ile kullanıldıklarında başlıca etkileşime girebilen farmasötiklerdir.

1.1.2. Seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI)

SSRI'nin analjezik etkilerini destekleyen bilgiler sınırlıdır. Kontrollü çalışmalarda yararı gösterilenler sadece paroksetin ve sitalopram'dır (Lussier ve ark. 2004). Kanser ağrısı için yapılmış çalışma yoktur. SSRI'nin asıl avantajı tercih edilebilir yan etkileridir. Yan etkiler içerisinde bulantı, baş ağrısı, diyare, uykusuzluk, sersemlik, tremor, cinsel disfonksiyon sayılabilir. Nöbet öyküsü olanlarda dikkat etmek gerekir. MAOI, TSA, bupropion, buspiron, tramadol, varfarin ile etkileşime girebilir.

1.1.3. Seçici noradrenalin/serotonin geri-alım inhibitörleri (SNRI)

Venlafaksin mikst geri-alım inhibitörüdür, birkaç çalışmada analjezik olduğu gösterilmiştir. Ağrılı polinöropatilerde ve göğüs kanseri tedavisinden sonraki ağrılı olgularda yapılan randomize, kontrollü çalışmalarda etkili bir analjezik olduğu gösterilmiştir (Sindrup ve ark. 2003, Tasmuth ve ark. 2002). Duloksetin gibi yeni mikst geri-alım inhibitörlerinin nöropatik ağrıda analjezik etkisi gösterilmiştir (Lussier ve ark. 2004). Venlafaksinın yan etkileri olarak bulantı, somnolans, hipertansiyon, ağız kuruluğu, cinsel disfonksiyon görülebilir. Hipertansiyon ya da nöbet öyküsü varsa dikkatli olmak gerekir. Etkileşime girdikleri ilaçlar içerisinde MAOI, TSA, SSRI ve tramadol sayılabilir.

SSRI ve SNRI'nin tramadol ve/veya meperidin ile eşzamanlı verildiğinde çok önemli istenmeyen etkileri olarak dezoriyantasyon ve konfüzyon gibi mental değişiklikler; ateş, üşüme, diyaferez, bulantı, kusma, diyare gibi otonomik instabilite; hiperrefleksi, miyoklonus, kas rijiditesi, tremor, ataksi gibi anormal nörolojik bulgular ile karakterize serotonin sendromu sayılabilir (Lange-Asschenfield ve ark. 2002, Ripple ve ark. 2000, Egberts ve ark. 1997).

1.1.4. Bupropion

Noradrenergik bileşimdir, nöropatik ağrıda analjezik etkilidir (Semenchuk ve ark. 2001). Ayrıca, aktive edici etkisiyle hipoaktif depresyonda, sedasyonda, kanserli olgularda görülen yorgunlukta faydalıdır. Kronik ağrıda etkinliği kontrollü çalışmalar ile bildirilmemiştir. Baş ağrısı ile ilgili bazı olgu sunumları ve açık araştırmalarda etkinliği gösterilmiştir. Taşikardi, uykusuzluk, ajitasyon, titreme, baş ağrısı, ağız kuruluğu başlıca yan etkileridir. Nöbet öyküsü ya da MAOI kullanımı varsa kontrendikedir. TSA, SSRI ve levodopa ile etkileşime girebilir.

1.2. Antikonvülzanlar

Antikonvülzanlar nöropatik ağrıda, özellikle trigeminal nevralki ve diyabetik nöropatide sıklıkla kullanılmaktadır (Backonja 2002). Yeni ilaçların sayısı hızla artmaktadır. Bu droglar muhtemelen nöral deşarjı baskılar. En çok kullanılanlar fenitoin, karbamazepin, valproik asit, klonazepam ve gabapentindir. Lamotrigin ve topiramamat da etkili olabilir. Hepsi proteine yüksek oranda bağlanmaktadır ve yarılanma ömürleri uzundur (Önal 2004). Karbamazepinin yavaş ve kestirilemeyen bir emilimi söz konusu olduğundan optimal etki elde edebilmek için kan seviyesini izlemek gerekir. Antikonvülzanların somnolans, sersemlik, baş ağrısı, sinirlilik, titreme, yorgunluk, duygulanım bozukluğu, konfüzyon gibi yan etkileri olabilir. Tolerans gelişimi için doz derece derece artırılır; yoksunluktan kaçınmak için derece derece azaltılır. Diğer antikonvülzanlar sitokrom P450 (CYP450) metabolizmasını değiştirebileceği için ilaç etkileşiminde dikkat etmek gerekmektedir.

1.2.1. Gabapentin

Gabapentin önderliğinde antikonvülzanların rolü genişlemektedir. Analjezik etkisi kanser-dışı nöropatik ağrının birkaç çeşidinde gösterilmiştir; günümüzde kanser ilişkili nöropatik ağrı tedavisinde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Zaten malign nöropatik ağrıda lisanslıdır. Nöropatik ağrı tiplerinde analjezik etkisi tam olarak ispatlanmıştır. İyi tolere edilir, ilaç etkileşimleri nadirdir. Etiyolojisi farklı olan nöropatik ağrıların tedavisinde birinci sıra ilaç olarak tavsiye edilmektedir. Günlük 100-300 mg dozda başlanılmalı, her üç günde bir artırılmalıdır; idamede 2400-3600 mg.gün-1 yeterli olmaktadır. Genellikle günlük maksimum doz 3600 mg'dır, zaman zaman yüksek dozlardan fayda gören hastalar bildirilmektedir (Tablo 1). Tolere edi-

Tablo 1. Ağrı tedavisinde kullanılan antikonvülzanların dozajı.

Antikonvülzan	Başlangıç dozu (mg)	Etkin doz (mg)
Fenitoin	300 HS	100-150 tid
Karbamazepin	100-200 qd-bid	300-800 bid
Lamotrigin	25 qd	100-200 bid
Gabapentin	100-300 HS	300-1200 tid
Valproik asit	250 tid	500-1000 tid
Okskarbazepin	75-150 bid	150-800 bid
Topiramamat	25 qd	100-200 bid
Pregabalin	150 qd	300-600 bid
Levetirasetam	250-500 bid	500-1500 bid
Tiagabin	4 HS	4-12 bid
Zonisamid	100 qd	100-200 bid

HS: her gece, qd: günde bir kez, bid: günde iki kez, tid: günde üç kez

len maksimum dozda 1-2 haftalık tedavi yeterlidir. Sık görülen yan etkiler somnolans, sersemlik ve kararsızlıktır. Dikkatli titre edilirse genellikle iyi tolere edilir; fakat, somnolans sınırlayıcı bir faktördür (Oneschuk ve al-Shahri 2003). Böbrek yetmezliğinde dikkat etmek gerekir. Kilo artışı ve ödem görülebilir.

1.2.2. Lamotrigin

Lamotriginin birkaç çalışmada kanser-dışı nöropatik ağrıyı rahatlatığı bildirilmiştir. Somnolans, sersemlik, ataksi gibi yan etkileri vardır. Bununla beraber yavaş titre edilmelidir; sık olmamakla beraber döküntü ve Stevens-Johnson Sendromu yapma potansiyeli vardır (Simpson ve ark.2000). Döküntü görülünce ilaç kesilmelidir.

1.2.3. Diğerleri

Okskarbazepin karbamazepinin metabolitidir. Etki spektrumu benzerdir, daha iyi tolere edilir. Şimdiki bilgiler yetersiz olsa da çalışmalarda umut vermektedir. Hiponatremi, karaciğer enzimlerinde yükselme yan etkileri içerisinde.

Pregabalin yeni bir antikonvülzandır; etki mekanizması gabapentin ile benzerdir ve analjezik etki için güçlü kanıtlar vardır. Bu ilaç yakında yaygın olarak kullanılacaktır; özellikle nöropatik ağrının çeşitli tiplerinde endike olacak gibi gözükmektedir (Dworkin ve ark. 2003).

Topiramamat, tiagabin ve zonisamid'in etkinliklerine dair bazı kanıtı dayalı araştırmalar ve levetirasetam

ile bazı olumlu çalışmalar vardır. Levetirasetamın önemli ilaç etkileşimi yoktur (Lussier ve ark. 2004).

Eski ilaçlardan karbamazepin ve fenitoinin etkinliği iyidir. Karbamazepinin klasik endikasyonu trigeminal nevralkjidir ve fenitoinin kanser ağrısında kullanıldığı bildirilmiştir (Yajnik ve ark. 1992). Yan etkilerinin sıklığı (sedasyon, sersemlik, bulanıklık, kararsızlık), potansiyel ilaç etkileşimleri ve yeni antikonvülzanların kullanıma girmesiyle bu ilaçların kullanımı azalmıştır.

Valproat ve klonazepam geniş ölçüde kullanılmaktadır. Klonazepam gibi benzodiyazepinlerin analjezik etkileri ile ilgili sınırlı ve birbiri ile çelişen kanıtlar vardır. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan analjezikler arasında olabileceği düşünülmektedir (Reddy ve Pan 1994).

Klonazepamın antikonvülzan etkileri vardır; kanser ve kanser-dışı her iki nöropatik ağrıda etkilidir; inatçı nöropatik ağrılarda ağrı ve anksiyete birlikteliğinde kullanılabilir. Geceleri verilen 0,25-2,00 mg.lık dozlar yeterli olmaktadır. Parenteral preparatı lisanssızdır.

Seçilmiş antikonvülzan ilaçlar nöropatik ağrının çeşitli tiplerinde etkindir. Erken çalışmalar paroksizmal komponentlerle karakterize olan nöropatik ağrı tedavisinde bu ilaçların ayrıcalıklı rolleri olabileceğini göstermesine rağmen, çalışmalarda onaylanmamıştır ve antikonvülzanlar nöropatik ağrının hiçbir çeşidi için rutin tedavide yoktur. Antikonvülzanlardan gabapentin verilebilir; çeşitli

Tablo 2. Oral/parenteral/topikal antiaritmikler.

Antiaritmikler	Başlangıç dozu	Etkin doz
Flekainid		50-100 mg/gün
Meksiletin	150 mg qd	100-300 mg bid
İV lidokain	2 mg.kg-1 30 dak.	2-5 mg.kg-1
Topikal lidokain	Günlük 1-3 transdermal flaster (12 saatlik)	

nöropatik ağrı sendromlarında etkinliği ispatlanmış birinci ilaçtır ve iyi tolere edilir. Diğer yeni antikonvülzanlar gabapentinin ve diğer birinci sıra ilaçların yan etkilerinin görüldüğü ya da kontredike olduğu, tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalarda verilebilir.

Antikonvülzanların yan etkileri genelde uyuşukluk, konfüzyon, baş dönmesi, tremor, ataksi, hepatik disfonksiyondur.

1.3. Nöroleptikler

Bazı klinisyenler inatçı nöropatik ağrıda kullanmaktadır. Ajitasyon ve psikotik semptomları olan kişilerde nöroleptikler yararlı olmaktadır. En çok kullanılanlar flufenazin, haloperidol, klorpromazin ve perfenazindir. Terapötik etkileri, mezolimbik bölgelerdeki dopaminerjik reseptörleri bloke etmeleriyle ortaya çıkar. Aynı etki nigrostriatal yollarda da olduğu için maske surat, at yürüyüşü, dişli çark sertliği, bradikinezi gibi ekstrapiramidal yan etkiler oluşur. Bazı hastalarda okülojirik kriz ve tortikollis gibi akut distonik reaksiyonlar gelişebilir. Uzun süre nöroleptik alanlarda akatizi (aşırı huzursuzluk) ve tardif diskinezi (dilin istemsiz koreatetoid hareketleri, dudak bükme, gövde dengesizliği) görülebilir. Nöroleptikler bazı kanserli hastalarda iştahı artırabilirler. Bu drogların çoğunda, antidepressanlarda olduğu gibi antihistaminik, antimuskarinik ve alfa-adrenerjik blokaj etkileri vardır. Sedasyon, ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon, QT uzaması olabilir. Kardiyovasküler hastalığı ve nöbet öyküsü olanlarda dikkat etmek gerekir. Antihipertansifler, levodopa, QT aralığını uzatan ilaçlar ile etkileşim olmaktadır.

1.3.1. Olanzapin

İkinci jenerasyon ajan olanzapinin kanser hastalarında, yakın zamanda yapılan çalışmalarda opioid tüketimini ve ağrı şiddetini azalttığı, kognitif fonksiyonları ve anksiyeteyi iyileştirdiği bildirilmiştir (Khojainova ve ark. 2002). Potansiyel yan etkiler

ve risklerinden (tardif diskinezi, nöroleptik malign sendrom) dolayı ajitasyon ya da deliryum gibi primer endikasyon olmadıkça klinikte analjezik adjuvan olarak kullanılmaz. Bu tip endikasyon varsa o zaman opioid kullanımını azaltabilmek için verilebilir. Önerilen başlangıç dozu günde tek doz olarak 2.5 mg'dır.

1.3.2. Pimozid

Pimozid için başlangıç dozu olarak bir seferde 1 mg.gün-1 önerilmektedir (Lussier ve ark. 2004).

1.4. Antiaritmikler

Antiaritmikler nöropatik ağrıda etkilidir. Yandaş kalp hastalığında monitorizasyon gereksinimi doğmaktadır. Kullanım yeri antidepressan ve antikonvülzanlardan sonra gelmektedir. Periferik sinir hasarında ve kanser-dışı nöropatik ağrıda kullanımlarıyla ilgili kanıt dayalı araştırmalar vardır (Lussier ve Portenoy 2003). Buna rağmen, kanser ağrısında kanıt pek yoktur. Bu grup içerisinde flekainid, meksiletin ve lidokain sayılabilir (Tablo 2). Lokal anestezipler olası ciddi yan etkilerinden dolayı şiddeti artarak devam eden veya giderilemeyen nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılabilir.

Antiaritmiklerin istenmeyen etkileri olarak aritmi, letarji, konvülsiyon, hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps belirtilebilir.

1.4.1. Lidokain

Lidokainin intravenöz infüzyonunun kanser-dışı nöropatik ağrılarda etkin olduğu gösterilmiştir (Attal ve ark. 2000). Nöropatik kanser ağrısında randomize, kontrollü çalışmalarda negatif sonuçlar elde edilmesine rağmen, klinik deneyimlere göre kullanılabilir; 1-5 mg.kg-1 arasında 20-30 dk'da infüzyon şeklinde değişik dozlarda verilebilir. Düşük hastalarda en düşük dozda başlanması uygundur, doz artırılarak sürekli infüzyona devam edilir. Önemli bir kalp hastalığı öyküsü olması bu

uygulama için relatif bir kontrendikasyondur; tedaviden önce değerlendirilmesi gerekir. İnfüzyona başlamadan önce doz artırılırken EKG çekilmesi, vital bulguların dikkatli monitorizasyonu yapılmalıdır (Lussier ve ark. 2004). Atriyal fibrilasyon, kardiyak blok ve yetmezlikte dikkatli kullanmak gerekmekte ve amiodaron, amprenavir, ritonavir, beta-blokerler, fenitoin, QT aralığını uzatan ilaçlar ve diğer antiaritmikler ile ilaç etkileşimi görülmektedir. Ağrı, uzun süreli kontrol altına alınsa da devamında lokal anestezi infüzyonu gerekebilir; rahatlama genellikle geçicidir. Sadece intravenöz lidokain infüzyonuna yanıt veren nadir inatçı nöropatik kanser ağrılı hastalarda, uzun süreli subkutan verilmesinin uzun süreli analjezi sağlayacağı bildirilmiştir (Brose ve Cousins 1991). Postherpetik nevraljide transdermal lidokain etkili olmaktadır. Lidokainin % 5'lik transdermal flasterleri geliştirilmiştir. Bu formül ABD'de postherpetik nevraljide kabul edilmiş ve diğer nöropatik ağrı durumlarında da denenmektedir (Galer ve ark. 1999). Minimal sistemik emilimi vardır. Ciltte kızarıklık, döküntü, irritasyon gelişebilir.

EMLA - Eutectic Mixture of Local Anesthetics (prilokain ve lidokain karışımı) nöropatik ağrı tedavisinde geniş alanlara uygulanabilir; değişik dozları denenebilir.

1.4.2. Meksiletin

Lidokainin etkin olduğu fakat, ağrının tekrarlama durumu, uzun süreli sistemik lokal anestezi tedavisi oral lokal anestezi kullanımı ile (meksiletin) tamamlanabilir. Antikonvülzan ya da antidepresan analjeziklere cevap vermeyen nöropatik ağrı için meksiletin ve diğer lokal anestezi kullanımı destekleyen çalışmalar sınırlıdır. Meksiletin ile yapılan kontrollü çalışmalar yan etki oranının yüksek olduğunu (bulantı, kusma, tremor, sersemlik, kararsızlık ve parestezi) ve hastaların hemen hemen yarısında toksisiteden dolayı kesilmesi gerektiğini göstermiştir (Campbell 1987).

1.5. NMDA antagonistleri

Antitussif olarak dekstrometorfan, disosiyatif anestezi olarak ketamin, antiviral ilaç olarak amantadin ve Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan memantin olmak üzere dört adet NMDA reseptör antagonisti mevcuttur. Bu ilaçların çoğu kanser dışı nöropatik ağrı analjezik etki göstermektedir (Parsons 2001). Kanserli hastalarda ise nöropatik

ağrı tedavisinde alışılmamış bir yaklaşım sağlamaktadır.

Yeni NMDA reseptör antagonistleri geliştirilmektedir ve sonuçta çeşitli tıbbi endikasyonlarda kullanılacaktır. Bu alandaki gelişmeler hızlı olmaktadır ve bu ajanların ağrı tedavisinde oynadığı rol birkaç yıl içinde daha iyi tanımlanacaktır.

1.5.1. Dekstrometorfan

Cerrahi girişim geçiren hastalarda dekstrometorfanın analjeziyi artırdığı ve analjezik ilaç gereksinimi azalttığı gösterilmiştir (Weinbroum ve ark. 2003). Kanserli hastalarda postoperatif günde 45-60 mg başlangıç dozu önerilebilir, dozaj etkiler ve yan etkilere göre yavaşça artırılarak maksimum 1 g'a çıkılabilir.

1.5.2. Ketamin

Ketamin oral ya da intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır; kanser ağrısını rahatlatır ve opioid ihtiyacını azaltır. Parenteral yol inatçı ağrılarda göz önünde bulundurulmalıdır. Tipik olarak ketamin tedavisi intravenöz ya da subkutan yolla düşük dozlarda başlanır; örneğin, aralıklı olarak 0.1-0.15 mg.kg-1 ya da 0.1-0.15 mg.kg-1.saat-1 sürekli infüzyon ile verilir. Doz ağrının durumu ve yan etkilere göre azar azar artırılır. İnatçı ağrılı ve beklentilerin sınırlı olduğu hastalar için uzun süreli subkutan infüzyon ya da aralıklı subkutan enjeksiyon yapılabilir. Oral yol da kullanılabilir, daha sınırlıdır. Ketamin başlandığında opioid dozunun azaltılması önerilmektedir (Fitzgibbon ve ark. 2002). Ekstremitte iskemi ağrısında da etkilidir (Persson ve ark. 1998). Psikometrik yan etkilerinin olması istenmeyen etkilerin başında gelmektedir. Ayrıca, hipertansiyon, taşikardi, titreme, nistagmus, diplopi, miyokardiyal depresyon diğer yan etkilerdir. Dolayısıyla hipertansiyon, kalp yetmezliği, anjina, anevrizma, kafa travması, yeni geçirilmiş miyokard infarktında kontrendikedir; psikotik bozukluklarda, tirotoksikozda ve sersemlikte dikkatli olmak gerekir. Tiroid replasman tedavisinde ilaç etkileşimleri görülür.

1.5.3. Amantadin

Amantadin nonkompetitif NMDA reseptör antagonistidir. Postoperatif ağrı opioid kullanımını azalttığını belirten araştırmalar mevcuttur (Pud ve ark. 1998). Presinaptik glutamat salınımını azalttığı belirtilmektedir. Parkinson tedavisinde ve kanser cerrahisi sonrası gelişen nöropatik ağrı etkilidir (Simonin ve ark. 2004, Pud ve ark. 1998). Or-

Tablo 3. Seçilmiş kortikosteroidler.

Drog	Veriliş yolu	Glukokortikoid aktivite	Mineralokortikoid aktivite	Eşdeğer doz (mg)	Yarılanma ömrü (saat)
Hidrokortizon	O, İ, T	1	1	20	8-12
Prednizon	O	4	0,8	5	12-36
Prednizolon	O, İ	4	0,8	5	12-36
Metilprednizolon	O, İ, T	5	0,5	4	12-36
Triamsinolon	O, İ, T	5	0	4	12-36
Betametazon	O, İ, T	25	0	0,75	36-72
Deksametazon	O, İ, T	25	0	0,75	36-72

O: oral; İ: injeksiyon; T: topikal

tostatik hipotansiyon, uykusuzluk, ajitasyon, konfüzyon yan etkiler olarak karşımıza çıkar. Kontrolsüz psikoz ve nöbet öyküsü varsa dikkat etmek gerekmekte ve antikolinerjik ilaçların alımında etkileşim olmaktadır.

1.5.4. Memantin

Memantin, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan bir NMDA antagonistidir. Eklem ağrısında ketamin ile birlikte kullanıldığında analjezik etkisinden söz edilmektedir (Zhang ve ark. 2004).

1.6. Kortikosteroidler

Ağrı oluşumunda önemli payı bulunan dokudaki inflamasyonu ve ödemi önlemektedirler. Özellikle glukokortikoidler sıklıkla kullanılmaktadır. Dokuda inflamasyona yol açan sitokinlerin (İL-6, İL-1, TNF), lenfokinlerin (interferon-g), lökotrienlerin ve prostaglandinlerin oluşumunu inhibe etmektedirler. Böylece hem inflamasyonun oluşmasını, hem de nosiseptif nöronun bu mediyatörler ile kimyasal aktivasyonunu önlerler. Ayrıca kortikosteroidlerin hasarlanmış nöronda, patolojik elektriksel aktiviteyi azaltarak analjezi sağladıkları öne sürülmektedir. Topikal, oral veya parenteral (intravenöz, subkütanöz, intrabursal, intraartiküler, epidural) olarak uygulanabilir (Tablo 3) Yüksek dozda veya uzun süre kullanımı ciddi yan etkiler ortaya çıkarabilir. Fazla glukokortikoid aktivite ile hipertansiyon, hiperglisemi, infeksiyonlara duyarlılık artışı, peptik ülser, osteoporoz, femur başı nekrozu, proksimal miyopati, katarakt ve seyrek olarak psikoz görülebilir. Hastalarda Cushing Sendromu belirtileri ortaya çıkabilir. Fazla mineralokortikoid aktivite ile sodyum retansiyonu,

hipokalemi ve konjestif kalp yetmezliği tablosu oluşabilir.

Çeşitli kortikosteroidlerin fayda ve riskleri bilinmemektedir. Deksametazon sıklıkla tercih edilir. Prednizolon ve metilprednizolon da kullanılır (Watanabe ve Bruera 1994).

Klinik çalışmalara göre kortikosteroidler yüksek ya da düşük dozda kullanılmaktadır. Yüksek doz, spinal kord basısı olan hastalarda ya da opioidlerle azaltılamayan şiddetli ağrının akut alevlenmelerinde kullanılır. Dozaj, diğer analjeziklerin başlamasından sonra günler ya da haftalar içinde azaltılabilir. Düşük doz kortikosteroidler, ilerlemiş kanserli hastalarda optimum opioid dozuna rağmen devam eden ağrılarda kullanılabilir. Çoğu hastada uzun süreli tedavi planlanıyorsa doz, tedricen en düşük etkin doza azaltılmalıdır (Ettinger ve Portenoy 1988).

Kortikosteroidler, kemik metastazına bağlı ağrılar, primer veya sekonder metastatik tümörlerin neden olduğu serebral ödeme bağlı baş ağrıları ve sinir basısının eşlik ettiği inflamatuvar ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. Karaciğer kapsül gerilmesinin oluşturduğu ağrıyı gidermektedir (Lussier ve ark. 2004, Davis ve Srivastava 2003).

Kortikosteroidlerin diğer endikasyonları içerisinde yaşam kalitesini bozan bulantı, keyifsizlik, iştahsızlık gibi sıkıntuların iyileştirilmesi de vardır (Lussier ve ark. 2004). Düşük doz, uzun süreli tedavide daha iyi tolere edilir. Faydasını garantiye almak için tekrarlanan dozlar gereklidir. Steroidler yaşam süresi nisbeten uzun, iyi prognozlu hastalarda faydalı olabilmesine rağmen, terminal dönemdeki hastalarda yan etkiler için monitörizasyona gereksinim vardır. Tedavi etkin olmaz ise

ilacı azaltmak veya kesmek gerekebilir; tedavi faydalıysa düşük doz ile istenen sonuç aranır.

Uzun süreli kortikosteroid tedavisi peptik ülser riskini artırmaktadır; bazı klinisyenler riski azaltmak için gastroprotektif ilaçlarla beraber vermektedir. Bu görüşü destekleyen kanıtlar azdır. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kortikosteroidlerin birlikte verilmesi peptik ülser riskini artırmaktadır; bu nedenle bu kombinasyondan kaçınılmalıdır. Eğer verilecekse gastroprotektif ilaç kullanımı gerekli olacaktır.

Yan etkiler olarak iştah ve kilo artışı, hazımsızlık, gastrointestinal perforasyon, ajitasyon, deliryum, uykusuzluk, proksimal miyopati, sıvı retansiyonu, hipertansiyon, hiperglisemi, yağ redistribüsyonu, osteoporoz, cilt bozukluğu sayılabilir. Hipertansiyon, kalp yetmezliği, peptik ülser, diyabet, enfeksiyon, tromboembolik bozuklukta dikkat etmek gerekir. NSAİİ, aspirin, aldeslökün, proteaz inhibitörleri ile ilaç etkileşimi görülmektedir.

1.6.1. Deksametazon

Günlük tek doz veya toplam doz olarak 8-16 mg verilebilir. Bir hafta içerisinde etki

elde edilmezse bırakılır. İstenen etkiden sonra 3-5 günde bir 2-4 mg doz azaltımına gidilir. Bazı olgularda ilaç kesilmek istenmez, optimal dozda devam edilir. Pedyatrik onkolojide yan etkilerden uzaklaşmak amacıyla 3-5 günlük kürler yapılmaktadır.

1.7. Antispazmodikler

Antispazmodikler çizgili-kas ve düz-kas gevşeticiler alt başlıklarıyla incelenebilir.

1.7.1. Çizgili-kas gevşeticiler

Kas spazmı gelişirse ve bunun ağrı yaptığı düşünülürse bunların yerine iskelet kası üzerine etkili kas gevşetici ilaçların kullanılması gerekir. Analjezik adjuvanlar arasında diazepam, klonazepam veya diğer benzodiyazepinler, alfa-2 adrenerjik agonist tizanidin veya GABA-B agonist baklofen yer alır. Tizanidin, onaylı antispastik ajandır. Tizanidinin analjezik etkisinin kanıtları olduğu halde miyofasyal ağrı sendromu ve kronik günlük baş ağrısının profilaksisi ile sınırlıdır. Alfa-2 adrenerjik reseptörlere klonidinden daha spesifiktir, hipotansiyon daha az görülür. Dantrolen tercih edilebilecek diğer bir ilaçtır. Radyoterapi sonrası oluşanlar da dahil olmak üzere kas-iskelet ağrılarında botulinum toksini enjeksiyonları düşünülebilir (Lussier ve ark. 2004). Çizgili-kas gevşeticiler

omurilik basısı sonucu gelişen spazmlar, multipl skleroz (MS) ve motor nöron hastalıklarında uygulanabilir.

Ayrıca, kanserli hastalarda kas-iskelet sistemi ağrılarıyla sık karşılaşılmaktadır. Tedavide kullanılan kas gevşeticiler ve diğer ilaçların etkinliği kanser hastalarında henüz değerlendirilememiştir. Kas gevşetici ilaçlar başlığı içerisinde antihistaminikler (orfenadrin), yapısal olarak trisiklik antidepressanlara benzeyen trisiklik bileşikler (siklobenzaprin) ve diğerleri (korisoprodol, metaksalon, metokarbamol) yer almaktadır. Bu ilaçlar kas-iskelet ağrısını rahatlatılabilir ancak, bu etkiler spesifik olmayabilir. Klinik uygulamada iskelet kasını gevşettiklerine dair kanıt mevcut değildir. Kas-iskelet ağrısını azalttıkları gösterilmesine rağmen NSAİİ veya opioidlere göre risk-fayda oranı bilinmemektedir. En yaygın olumsuz etki sedasyon olup opioid gibi santral etki gösteren ilaçlarla aditif etki gösterebilir. Tedavi başlangıçta düşük dozlarda olmalıdır. Bu ilaçlar ile tedavi sonlandırıldığında yoksunluk sendromu veya ilaç suistimali olabilir.

1.7.2. Düz-kas gevşeticiler

İntestinal kolik, rektal ağrı, özofagus spazmı gibi durumlarda endikedir. Malign bağırsak obstrüksiyonuna bağlı ağrıda da kullanılır. Antikolinerjikler (hyosin butilbromid, hidrobromid), kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin), beta-adrenerjik agonistler (salbutamol), gliseril trinitrat kullanılagelen düz-kas gevşeticilerdir.

Öte yandan, malign bağırsak obstrüksiyonu ile ilişkili semptomların tedavisi oldukça zordur. Cerrahi dekompresyon mümkün değilse ağrı kontrolü ve distansiyon, bulantı-kusma gibi diğer obstürktif semptomlar çok daha önemli hale gelir. Doza bağlı toksisite nedeniyle (gastrointestinal toksisite) veya ağrının çok şiddetli oluşu opioid kullanımını kısıtlayabilir. Oktreotid, antikolinerjik ajanlar ve kortikosteroidlerin kullanımı ağrı haricindeki semptomları da giderebilir (Mystakidou ve ark. 2002, Faduful ve ark. 1988).

1.8. Antibistaminikler

Tüm antihistaminikler olmasa da bazıları analjezik ya da adjuvan analjezik olarak araştırmalarda yer almaktadır. Bunlar içerisinde difenhidramin, hidrosizin, orfenadrin, pirilamin, feniltoloksamin, prometazin, metdilazin ve tripelennamin sayılabilir (Rumore ve Schlichting 1985). Etki mekanizmaları oldukça karmaşık olmasına rağmen,

histaminergic ve serotoninergic santral yolların nosisepsiyonu etkilemeleri ve antihistaminik ajanların bu etkileşmeyi tetikledikleri varsayılabilir. Santral sinir sistemine uygulanan histamin enjeksiyonları oldukça etkin bir antinosisepsiyon sağlamaktadır (Thoburn ve ark. 1994). Histaminergic nöronlarla innerve olmuş periakvaduktal gri cevher (PAG) birçok inen opioid ve non-opioid ağrı kontrol sistemlerini içermektedir ki, bu sistemler emosyonel durumlardan ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (Fields 2000). Histamin PAG'de H1 ve H2 reseptörlerinin her ikisini birden aktive ederek ağrı transmisyonunu zayıflatmaktadır. Bu bölgedeki H2 reseptörlerinin hem morfin hem de non-opioid antinosisepsiyon için gerekli olduğu bilinmektedir. H1 reseptör antagonistlerinin çeşitli santral inhibitör etkileri gösterilmiştir (Simons ve Simons 1994). Bunların yaptığı antinosisepsiyonun, Gi-proteinlerinin yönlendirdiği sinyal transdüksiyon mekanizmasının aktivasyonu ile ortaya çıktığı bildirilmiştir (Galeotti ve ark. 1996).

1.8.1. Difenhidramin

Difenhidramin etanolamin sınıfından olup kompetitif H1 histamin reseptör antagonistidir. Dismenore, trigeminal nevralji ve talamik ağrı sendromunda analjezik olarak kullanılmaktadır (Rumore ve Schlichting 1986). İnatçı kanser ağrısında adjuvan analjezik olarak uygulanmıştır (Santiago-Palma ve ark. 2001).

1.8.2. Levokabastin

Levokabastin nörotensin reseptörüne (NTS2) düşük afinite gösteren bir antihistaminiktir. NTS2 reseptörüne parsiyel agonist etki göstererek viseral nosisepsiyonda etkili olduğu belirtilmektedir (Dubuc ve ark. 1999).

1.9. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe eden inorganik pirofosfat analogudurlar. Dolayısıyla çeşitli hastalıklarda kemik rezorpsiyonunu azaltırlar. Kemik metastazlı malignitede, kemikte Paget Hastalığında, kemik ağrısı tedavisinde önemlidir. Özellikle pamidronat başta olmak üzere bu bileşiklerin analjezik etkinliği gösterilmiştir. Yan etkileri genelde hipomagnezemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipofosfatemi, bulantı, diyare, kabızlıktır. Verilir verilmez görülebilir. İlk günlerde ateş, artıralji ve ağrıdan ani artış sık görülür. Şiddetli böbrek

bozukluğunda kontrendikedir. Kullanım süreleri muhtelifdir. Metastatik kemik hastalığı devam ettiği sürece verilebilir.

1.9.1. Pamidronat

Pamidronat yaygın olarak kemik metastazlı popülasyonlarda çalışılmıştır (Fulfaro ve ark. 1998). Meme kanseri ve multipl myelomlarda analjezik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Önerilen doz her 3-4 haftada bir olmak üzere genellikle i.v. 60-90 mg'dır (infüzyonu 2-4 saatte yapılır). Doza bağlı etkileri vardır ve 40 mg dozda zayıf yanıt alındığında 90 veya 120 mg'a çıkılabilir. Pamidronatın multipl myelom ve meme kanserinde iskelet patolojilerinin morbiditesini (patolojik fraktürler, kemik ağrısı, radyasyon veya cerrahi işlemleri, spinal kord kompresyonu, hiperkalsemi) azaltması, onun adjuvan ilaç olarak başka bir kullanım nedenini ortaya koymaktadır. Hipokalsemi ve grip benzeri olumsuz etkiler doza bağlı olup geçicidir. Bu ilaç bozuk renal fonksiyonu olanlarda kullanılabilir.

1.9.2. Zoledronat

Zoledronik asit pamidronattan 2-3 kez daha potent olan yeni bir bifosfonattır. Akciğer kanseri de dahil olmak üzere çeşitli solid tümörlere ilaveten meme kanseri, prostat kanseri ve multipl myelomda iskeletle ilişkili hadiseleri ve ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Hem osteoblastik hem de osteolitik lezyonlarda etkilidir. Kullanımı her 3 haftada bir 15 dk. 4 mg dozunda güvenle infüze edilebildiğinden daha kolaydır. Yan etkileri pamidronatın yan etkilerine benzerlik göstermektedir ve hafif renal yetmezlikte doz ayarlamasına gerek yoktur (Rosen ve ark. 2001).

1.9.3. Klodronat

Klodronatın analjezik etkileri ile ilgili veriler karışıktır. Prostat kanseri ve multipl myelomda etkin olduğu gösterilmiştir. Klodronatın pamidronat üzerine olan en önemli avantajı oral biyoyararlanımının daha iyi olmasıdır. Ancak, genelde bakıldığında klodronat için düşük biyoyararlanım söz konusudur. 1600 mg oral doz optimal görünmektedir (Lussier ve ark. 2004). İntravenöz uygulama tercih edilebilir.

1.9.4. Diğer

Alendronat ve ibandronatın etkinliği konusunda dağınık veriler mevcuttur. Çok potent olan bu ilaçlar büyük olasılıkla analjeziktir.

1.10. Radyofarmasötikler

Yüksek kemik turnoverinin olduğu alanlardan absorbe edilen radyonüklidler metastatik kemik hastalığında güçlü terapötik olarak değerlendirilmektedir. Strontium-89 ve samarium-153 monoterapi olarak veya geleneksel radyasyon terapisiyle birlikte kullanıldığında etkindir. Rhenyum-186 diğer bir ajandır; prostat Ca'da etkilidir. Potansiyel miyelosupressif etkilerinden dolayı diğer tedavi modellerine dirençli ağrılarda kullanılırlar (Silberstein ve ark. 2001).

1.11. Diğer

1.11.1. Kalsitonin

Kalsitonin kemik metastazından kaynaklanan ağrının da dahil olduğu palyatif bakım ünitelerinde ve ağrıyla ilgili pek çok endikasyonda kullanılmaktadır. En çok kullanılan uygulama yolu subkütanöz ve intranasal yollardır. Eğer subkütanöz boluslar kullanılacaksa ilk önce 1 UI ile cilt testi yapılarak sensitivite reaksiyonunun olup olmadığına bakılmalıdır. Bu test özellikle de deniz ürünlerine allerjisi olanlarda önemlidir. Optimal doz bilinmemektedir. Düşük dozlarda başlanıp tolere ediliyorsa tedricen artırılabilir. İntranasal formülasyon sayesinde bu ilacın evde kullanımı rahatlıkla mümkün olmaktadır. Başlangıç dozu olarak 200 UI kalsitonin günde bir defa uygulanır. Doz-cevap ilişkisi bilinmemektedir. Tedavi süresince periyodik kalsiyum ve fosfor bakılması uygun olur (Lussier ve ark. 2004). Yan etkileri olarak yüzde kızarma, bulantı, diyare, iştahsızlık, sersemlik, poliüri, burunda irritasyon (nazal formda) görülebilir. Salmon protein hipersensitivitesinde kontrendikedir; allerjik reaksiyonda kesilmelidir.

1.11.2. Klonidin

Klonidin alfa-2 adrenerjik agonist olduğu halde çok amaçlı adjuvan analjezik olarak değerlendirilir. Destekleyen bilgiler sınırlıdır, özellikle somnolans ve hipotansiyon gibi yan etkiler görülebilir. Dolayısıyla, diğer adjuvanlar etkisiz olduğunda dikkate alınmalıdır. Klondin, kanser-dışı sempatik ögeli nöropatik ağrıda oral, transdermal ya da intraspinal verilebilir. Hastaların dörtte biri klondinin sistemik verilmesine yanıt verir, yan etkiler sorun oluşturabilir. İntraspinal klondinin opioidlere zayıf yanıt veren inatçı kanser ağrılarında ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (Eisenach ve ark. 1995). Çocuklarda klondin ile yapılmış çalışmalar tatmin edici olmasa da 8 yaş üzeri çocuklara erişkin çalışmalarının adapte edilebileceği vurgulanmakta-

dır (Güldoğuş ve Barış 2002). Ağrı uzmanlarına bu konuda başvurulmalıdır. Ayrıca, intra-artiküler lokal anestezikle verildiğinde artroskopik diz cerrahisinden sonra postoperatif ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (Tamosiunas ve ark. 2005). Yan etkileri olarak somnolans, sersemlik, hipotansiyon (genelde ortostatik), ağız kuruluğu gelişebilir. Kardiyovasküler hastalıklarda dikkat edilmeli; ribaund hipertansiyondan kaçınmak için klondin yavaşı kesilmelidir. Antihipertansifler ile etkileşmektedir.

1.11.3. Baklofen

GABA tip B reseptör agonistidir. Trigeminal nevraljide etkinliği kanıtlanmıştır ve diğer bazı nöropatik ağrı tiplerinde de göz önüne alınmaktadır (Fromm 1994). Etkili doz aralığı oral 20-200 mg.gün-1.; başlangıç dozu titre edilerek düşük dozda olmalıdır. İlacın ani kesilmesi ile ciddi geri çekilme sendromu gelişebilir. Yan etkilerinden sersemlik, somnolans, baş ağrısı, konfüzyon sayılabilir. Nöbet öyküsü varsa dikkat etmek gerekir. TSA, MAOI ile etkileşime girebilir.

1.11.4. Kannabinoidler

Hayvan modellerinde antinosiseptif etkilere sahiptir ve oral delta-9-tetrahidrokannabinol'ün kanser ağrısında etkili olduğu gösterilmiştir (Noyes ve ark. 1975). Elde çok fazla veri yoktur ve bu gruba ilgili daha çok çalışmalara gereksinim vardır.

1.11.5. Psikostimülanlar

Bu grup içindeki dekstroamfetamin, metilfenidat ve kafein'in analjezik etkileri ile ilgili kanıtı dayalı araştırmalar vardır. Kanserli hastalarda metilfenidat opioide bağlı somnolansı azaltabilir, depresyon tedavisinde kullanılabilir. Tedaviye sabahları 2.5-5 mg ile başlanır ve öğlen tekrar edilir. Dozaj tedricen artırılır.

Modafinil, özgün mekanizması olan yeni psikostimülandır. Kanserli hastalarda opioide bağlı somnolansı azaltır. Genellikle 100 mg.gün-1 başlanır ve sonra artırılır. Buna rağmen bilimsel dayanağı olmasa da opioid bağımlı sedasyonda kullanılabilir (Webster ve ark. 2003). Analjezik özelliği ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Atomoksetin selektif noradrenalin geri-alım inhibitörüdür ve dikkat bozuklukları tedavisinde kullanılır. Analjezik özelliği ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Yan etkileri olarak uykusuzluk, iştahsızlık, sinirlik, hipertansiyon, taşikardi, ağız kuruluğu olabilir. Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, hipertiroidizm ya da nöbet öyküsü varsa dikkat edilmelidir. MAOİ, TSA, antihipertansifler ve semptomimetikler ile etkileşir.

1.11.6. Kapsaisin

C liflerinden P maddesinin (sP) salınımını tüketerek etki gösterir. Osteoartrit, postherpetik nevralji, diyabetik nöropati, kanserli olguların postoperatif nöropatilerinde etkilidir. Yanma, kızarıklık, öksürük başlıca yan etkileridir. Etki başlama süresinin 2 hafta olması dezavantajdır.

1.11.7. Entonox

Oksijen ve azot protoksit karışımıdır (%50-%50), inhalasyon yoluyla verilir. Pansumanlarda, kısa süreli ağırlı girişimlerde uygulanabilir.

2. Yenilikler

2.1. İmprogan

Simetidin analogu olan improganın hayvan deneylerinde inen kontrol sistemi aktive ettiği, beyin ve beyin sapında etkili olduğu yayınlanmıştır (Nalwalk ve ark. 2004).

2.2. Klomipramin

Seçici serotonin geri-alım inhibitörü olan klomipraminin hayvan deneylerinde kronik ağrıda etkili olduğu bildirilmiştir. Serotonin toksitesine neden olabileceği gibi nöroleptik olmamasına rağmen nöroleptik malign sendrom da görülebilir (Pelissier ve ark. 2001, Isbister ve Buckley 2005).

2.3. Mafosfamit

Preaktif siklofosfamit analogu olan mafosfamit, neoplastik menenjitli olgularda intratekal uygulanmış ve az da olsa umut vermiştir (Blaney ve ark. 2005).

2.4. Loperamit

Antidiyareik ilaç olan loperamit, hayvan deneyinde antihiperalezik olarak kullanılmıştır (DeHaven-Hudkins ve ark. 2002).

2.5. Sizorlirtin

Diyabetik sıçanlardaki nöropatik ağrıda antihiperalezik olduğu tespit edilmiştir (Aubel ve ark. 2004).

2.6. Dekursinol

Çeşitli ağrı modellerinde dekursinolün antinoseptif etki gösterdiği ve bu etkisini

noradrenerjik, serotonerjik, adenosin A2, histamin H1 ve H2 reseptörleri üzerinden yaptığı varsayılmaktadır (Choi ve ark. 2003).

2.7. Hyaluronik asit

Gonartritik ağrıda intra-artiküler hyaluronik asit injeksiyonunun iyi bir ağrı giderici olduğu söylenebilir (Castellacci ve Polieri 2004).

2.8. Magnezyum

Magnezyum replasmanı, kanserli olgularda analjezik gereksinimini azaltmaktadır. Ayrıca, intraoperatif magnezyum infüzyonu ile perioperatif analjezi sağlandığı bildirilmiştir (Bhatia ve ark. 2004).

2.9. Kafein

Adenosin A1, A2A ve A2B reseptör antagonisti olan kafein, NSAİİ veya opioidlerle adjuvan olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Polatin ve Dersh 2004).

2.10. Mirtazapin

Postsinaptik 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörlerini ve presinaptik alfa-2 otoreseptörleri bloke etmektedir. Noradrenerjik ve serotonerjik aktiviteyi değiştiren antidepresandır. Gerilim tipi baş ağrısında etkili olduğu bildirilmekle beraber plasebo kontrollü araştırma bulunmamaktadır (Özyalçın 2005).

2.11. Arilasetamit kappa-opioid reseptör agonisti (kappa-ORA)

Sodyum kanal blokeri olarak tetrodotoksin-duyarlı ve tetrodotoksin-dirençli kanallar üzerine benzer etkilerinden dolayı antinosisepsiyonda, özellikle nöropatik ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir (Joshi ve ark. 2003).

3. Analjezik Adjuvanların Kombinasyonu

Çoğunlukla şiddetli ve inatçı ağrıların tedavisinde iki veya daha fazla analjezik adjuvanın beraber verildiği multipl analjezikli kombinasyon tedavi seçeneği uygulanmaktadır. Çoğu olguda ilaçlar sırayla eklenmelidir, en düşük dozdan başlanmalıdır. Şayet doz titrasyonu boyunca anlamlı analjezi gözlenmemişse doz optimize edilmeli ve ilaca devam edilmelidir. Tedavi etkin değilse ilaç bırakılmalıdır (genellikle giderek azalan dozlarla birlik-

te). İlaç kombinasyonları için veriler yetersizdir ya da çok çeşitli ilaçların sıralaması güvenilir olmayabilir.

4. İlaç Etkileşimleri

Ağrılı hastalar sıklıkla çeşitli ilaç almak zorunda kalırlar ve ilaç etkileşimi riski artar. Bir klinisyenin önceden sezmesi ve riski azaltması için ilaç etkileşim tiplerini bilmesi gerekir. Farmakodinamik etkileşimler ilaç etkileri ile ilişkilidir. Farmakokinetikten bağımsızdır ve analjeziden başka inhibitör veya aditif etkiyi reseptör etkileşimi ile sağlarlar; örneğin, bir opioid ve bir benzodiyazepin her ikisi de santral sinir sistemi depresyonu yapar ve birlikte kullanımı plazma konsantrasyonları değişmeden aditif sedasyon ile sonuçlanır.

Birçok ilaç etkileşimi CYP450 hepatik enzimi ile ilişkilidir. CYP450 sistemi içerisinde ilaçlar substrat, inhibitör veya indükleyicidir. Substratlar, bir partiküler enzim ile metabolize edilirler. İnhibitörler diğer ajanların metabolizmasını azaltırken, indükleyiciler metabolizmayı artırır; örneğin, karbamazepin fenitoin ve metadon 2D6'nın iyi bilinen indükleyicileridir ve bu enzimin substratlarının serum düzeylerini düşürürler (amitriptilin, dekstrometorfan gibi). Aynı şekilde paroksetin CYP2D6 inhibitörüdür ve yüksek veya toksik ilaç düzeyine yol açabilir. Hastalardaki yaş, genetik, ırk gibi değişkenlikler farmakokinetik etkileşim derecesinin önceden bilinmesini zorlaştırır. Genetik polimorfizm CYP2D6 ile çok önemli olmaktadır.

5. Sonuç

Hasta çok yönlü değerlendirilerek, beraber olan semptom veya faktörler ve ağrının tipine göre en uygun analjezik adjuvan seçilmelidir. Endikasyonu olan, endikasyonu yoksa klinik olarak kabul edilen, farmakolojik özellikleri, etkisi, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri bilinen en uygun drog önerilmelidir. Faydası tedavideki ilk tercih ilaçlar kadar olan, en düşük riskli adjuvan kullanılmalıdır. Başlangıçta bazı adjuvanlardan kaçınılmalıdır. Çoğu hastada düşük dozda başlanılmalı, analjezi ve yan etkiler titre edilerek artırılmalıdır. Etkinlik ve tolerabilite düzenli olarak yeniden değerlendirilmeli, ağrı azalma yoksa ilaç kesilmelidir.

Seçilmiş hastalarda multipl analjezik adjuvanlarla kombine tedavi yapılabilir.

Kaynaklar

- Attal N, Gaudé V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, Bouhassira D: Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology* 2000; 54: 564-574.
- Aubel B, Kayser V, Mauborgne A, Farre A, Hamon M, Bourgoin S: Antihyperalgesic effects of cizorlirtine in diabetic rats: behavioral and biochemical studies. *Pain* 2004; 110: 22-32.
- Backonja MM: Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002; 59(suppl 2): S14-S17.
- Bhatia A, Kashyap L, Pawar DK, Trikha A: Effect of intraoperative magnesium infusion on perioperative analgesia in open cholecystectomy. *J Clin Anesth* 2004; 16: 262-265.
- Blaney SM, Balis FM, Berg S, Arndt CA, Heideman R, Geyer JR, Packer R, Adamson PC, Jaekle K, Klenke R, Aikin A, Murphy R, McCully C, Poplack DG: Intrathecal mafosfamide: a preclinical pharmacology and phase I trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1555-1563.
- Brose WG, Cousins MJ: Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. *Pain* 1991; 45: 145-148.
- Campbell RW: Mexiletine. *New Engl J Med* 1987; 316: 29-34.
- Castellacci E, Polieri T: Antalgic effect and clinical tolerability of hyaluronic acid in patients with degenerative diseases of knee cartilage: an outpatient treatment survey. *Drugs Exp Clin Res* 2004; 30: 67-73.
- Choi SS, Han KJ, Lee JK, Lee HK, Han EJ, Kim DH, Suh HW: Antinociceptive mechanism of orally administered decursinol in the Mouse. *Life Sci* 2003; 73: 471-485.
- Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P: Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 449-458.
- Davis MP, Srivastava M: Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging* 2003; 20: 23-57.
- DeHaven-Hudkins DL, Cowan A, Cortes Burgos L, Daubert JD, Cassel JA, DeHaven RN, Kehner GB, Kumar V: Antipruritic and antihyperalgesic actions of loperamide and analogs. *Life Sci* 2002; 71: 2787-2796.
- Dubuc I, Remande S, Costentin J: The partial agonist properties of levocabastine in neurotensin-induced analgesia. *Eur J Pharmacol* 1999; 381: 9-12.
- Dworkin RH, Corbin AE, Young JPr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283.
- Egberts AC, ter Borgh J, Brodie-Meijer CC: Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 181-182.
- Eisenach JC, Du Pen S, Dubois M, Miguel R, Alin D: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995; 61: 391-399.
- Ettinger AB, Portenoy RK: The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Symptom Manage* 1988; 3: 99-103.
- Faduful CE, Lemann W, Thaler HT, Posner JB: Perforation of the gastrointestinal tract in patients receiving steroids for neurologic disease. *Neurology* 1988; 38: 348-352.
- Fields HL: Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res* 2000; 122: 245-253.

- Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C, Seely J, Viola R: Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 165-170.
- Fromm GH: Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 500-509.
- Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, Ripamonti C: The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 1998; 78: 157-169.
- Galeotti N, Ghelardini C, Bartolini A: Effect of pertussis toxin on morphine, diphenhydramine, baclofen, clomipramine and physostigmine antinociception. *Eur J Pharmacol* 1996; 308: 125-133.
- Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E: Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999; 80: 533-538.
- Güldoğuş F, Barış S: Çocukluk çağında adjuvan analjezikler. In: Yücel A, Özyalçın NS (Eds.) *Çocukluk Çağında Ağrı*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002. s.300-312.
- Isbister GK, Buckley NA: Clomipramine and neuroleptic malignant syndrome: literature on adverse reactions to psychotropic drugs continues to confuse. *MBJ* 2005; 330: 790-791.
- Joshi SK, Lamb K, Bielefeldt K, Gebhart GF: Arylacetamide kappa-opioid receptor agonists produce a tonic-and use-dependent block of tetrodotoxin-sensitive and -resistant sodium currents in colon sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 367-372.
- Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, Breitbart W, Gonzales GR: Olanzapine in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 346-350.
- Lange-Asschenfeld C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K: Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 440-441.
- Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK: Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004; 9: 571-591.
- Lussier D, Portenoy RK: Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks G, Chemy N, et al. (Eds.), *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, Third Edition. Oxford University Press, Oxford, England, 2003. pp.349-377.
- Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Chondros K, Georgaki S, Papadimitriou L: Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2002; 22(2B): 1187-92.
- Nalwalk JW, Svokos K, Taraschenko O, Leurs R, Timmerman H, Hough LB: Activation of brain stem nuclei by impropen, a non-opioid analgesic. *Brain Res* 2004; 24: 248-255.
- Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA, Canter AC: The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 84-89.
- Oeschuk D, al-Shahri MZ: The pattern of gabapentin use in a tertiary palliative care unit. *J Palliat Care* 2003; 19: 185-187.
- Önal A: Adjuvanlar. In: Önal A (Ed.) *Algoloji*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004. s.67-72.
- Özyalçın NS: Antidepresan ilaçlar ve ağrı kontrolünde kullanımı (2). *Doktor* 2005; 25: 56-59.
- Parsons CG: NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 71-78.
- Pelissier T, Hernandez A, Mestre C, Eschaliere A, Laurido C, Paeile C, Alvarez P, Soto-Moyano R: Antinociceptive effect of clomipramine in monoarthritic rats as revealed by the paw pressure test and the c-fiber-evoked reflex. *Eur J Pharmacol* 2001; 23: 51-57.
- Persson J, Hasselstrom J, Wiklund B, Heller A, Svensson JO, Gustafsson LL: The analgesic effect of racemic ketamine in patients with chronic ischemic pain due to lower extremity arteriosclerosis obliterans. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 750-758.
- Polatin PB, Dersh J: Psychotropic medication in chronic spinal disorders. *Spine J* 2004; 4: 436-450.
- Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G, Yamitsky D: The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 1998; 75: 349-354.
- Reddy S, Pan RB: The benzodiazepines as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 510-514.
- Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, Smialek JE: Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am J Forensic Med Pathol* 2000; 21: 370-374.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein M, Coleman RE, Reitsma DJ: Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-387.
- Rumore MM, Schlichting DA: Analgesic effects of antihistaminics. *Life Sci* 1985; 36: 403-416.
- Rumore MM, Schlichting DA: Clinical efficacy of antihistaminics as analgesics. *Pain*, 1986; 25: 7-22.
- Santiago-Palma J, Fischberg D, Kornick C, Khojainova N, Gonzales G: Diphenhydramine as an analgesic adjuvant in refractory cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 699-703.
- Semenchuk MR, Sherman S, Davis B: Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001; 57: 1583-1588.
- Silberstein EB, Eugene L, Saenger SR: Painful osteoblastic metastases: the role of nuclear medicine. *Oncology (Huntingt)* 2001, 15:157-163; discussion 167-170, 174.
- Simonin C, Defebvre L, Destee A: Primary treatment of Parkinson's disease: the application of the March 2000 consensus rules in the Nord Pas-de-Calais area. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 1164-1170.
- Simons FER, Simons KJ: The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drud. *N Engl J Med* 1994; 330: 1663-1670.
- Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K: A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000; 54: 2115-2119.
- Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS: Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomised, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284-1289.
- Tamosiunas R, Brazdzionyte E, Tarnauskaite-Augutiene A, Tarnauskaite-Keraitiene G: Postoperative analgesia with intraarticular local anesthetic bupivacaine and alpha2-agonist clonidine after arthroscopic knee surgery. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41: 547-552.
- Tasmuth T, Hartel B, Kalso E: Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002; 6: 17-24.

- Thoburn KK, Hough LB, Nalwalk JW, Mischler SA: Histamine-induced modulation of nociceptive responses. *Pain* 1994; 58: 29-37.
- Watanabe S, Bruera E: Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 442-445.
- Webster L, Andrews M, Stoddard G: Moaxifinil treatment of opioid-induced sedation. *Pain Med* 2003; 4: 135-140.
- Weinbroum AA, Bender B, Bickels J, Nirkin A, Marouani N, Chazam S, Meller I, Kollender Y: Preoperative and postoperative dextromethorphan provides sustained reduction in postoperative pain and patient-controlled epidural analgesia requirement: a randomized, placebo-controlled, double-blind study in lower-body bone malignancy-operated patients. *Cancer* 2003; 97: 2334-2340.
- Yajnik S, Singh GP, Singh G, Kumar M: Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 209-213.
- Zhang GH, Min SS, Lee KS, Back SK, Yoon SJ, Yoon YW, Kim YI, Na HS, Hong SK, Han HC: Intraarticular pretreatment with ketamine and memantine could prevent arthritic pain: relevance to the decrease of spinal c-fos expression in rats. *Anesth Analg* 2004; 99: 152-158.