

# Bölüm 9

## SEKONDER ANALJEZİKLER

**S**ekonder analjezikler (SA), esas kullanım alanı ağrı tedavisi dışında olan, ancak günümüzde, bazı ağrı sendromlarında da faydalı oldukları bilinen, birbirlerinden çok farklı farmakolojik gruplara ait ilaçların tümünü kapsayan bir kavramdır. Sekonder analjezikler “adjuvan analjezikler” adı ile de anılırlar. Çok farklı farmakolojik gruplardan gelen, birbirlerinden çok farklı etki mekanizmaları olan bu ilaçların ortak yanları analjeziye faydalı olmalarıdır. Bu fayda bazılarında direkt analjezi sağlayarak, bazılarında indirekt olarak analjezik tedaviyi destekleyerek olmaktadır.

SA'lar başta nöropatik kökenli ağrı olmak üzere diğer kanser dışı kronik ağrı sendromlarında çoğu zaman birincil seçenek olarak kullanılırlar. SA'ler tek başlarına yeterli olabildikleri gibi, kendi aralarında birbirleri ile veya primer analjezikler (nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, zayıf ve kuvvetli opioidler) ile kombine edilerek de kullanılabilirler.

Ağrı tedavisindeki genelindeki konumları, bu iki ana amacın hangisine yönelik seçildiklerine bağlıdır. Tek başlarına yeterli olabildikleri gibi kendi aralarında ya da analjeziklerle birlikte kombine edilerek de kullanılabilir. Kronik ağrı tedavisinde hangi sekonder analjeziğin seçileceği hastaya, ağrının tipine, eşlik eden semptomlara göre saptanabilir. Seçimi kolaylaştırmak amacıyla sekonder analjezikler aşağıdaki biçimde gruplandırılabilir:

1. Genel amaç ile kullanılan sekonder analjezikler: Antidepresanlar, nöroleptikler, kortikosteroidler, benzodiazepinler, kafein.

2. Özel ağrı sendromlarında kullanılan analjezikler:
  - a) Nöropatik ağrıda, antikonvulsanlar, baklofen, oral lokal anestezipler, alfa 2 agonistler,
  - b) Kemik ağrısında, kalsitonin, bifosfonatlar, radioizotoplar.
3. Yeni sekonder analjezikler: NMDA reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri, somatostatin.

Ancak belirtmek gerekir ki; bu sınıflama çok kesin olmayıp, sadece genel bir bilgi verme amacına yöneliktir.

Literatürde SA'lerin kombine kullanıldığı tedavi modeli, rastgeleliği çağrıştıran *çok ilaçla tedavi (polypharmacy)* terimi yerine, hedef mekanizmalara yönelik ilaçları bir arada kullanma kavramını daha iyi veren *çeşitli ilaçlarla tedavi (multidrug therapy-MDT)* terimi ile adlandırılmaktadır. MDT'nin amacı ağrı kontrolünün daha iyi sağlanmasıdır.

### Sekonder analjezikleri kullanma ilkeleri;

1. İlk değerlendirme, uygun tanı, temelde yatan olası mekanizmalar, tüm medikal ve psikiyatrik eşlik eden hastalıklar kesin ve açık olarak belirlenmelidir.

2. Geçmiş tedavilerin dozları, etkileri ve yan etkileri gözden geçirilmelidir. Tedavi ile ilgili geçmiş deneyimler, yeni uygulanacak tedavi seçeneklerine kılavuz olmalıdır.
3. Öncelikle, spesifik hastalıkta spesifik etki mekanizması ile etkili olabilecek olan ilaç seçilmelidir. Bununla beraber hastada ilk seçimi sınırlandırabilecek bir çok faktörün de olduğu göz önünde tutulmalıdır: İlacın kullanım kolaylığı, yan etkisinin az olması, diğer organlara etkisinin en az ya da hiç olmaması, ilaç-ilaç etkileşmesinin en az olması ve fiyatı gibi.
4. Başlama dozu tavsiye edilen dozun en alt sınırında olmalıdır ve doz artırılması yavaş yapılmalıdır; yeni başlanan tedavilerde özellikle yaşlı popülasyonda bu en iyi yöntemdir. Dozun yavaş artırılması yan etkilere tolerans sağlayacaktır.
5. Sürekli tekrar değerlendirmeler çok önemlidir; tedaviye sadece ağrıda klinik olarak anlamlı azalma ile birlikte (örneğin %30'dan fazla iyileşme veya 0-10 ağrı skalasında 2 veya daha fazla puanda iyileşme), fonksiyonlar da düzeliyorsa devam edilmelidir. Eğer ilaç, tarif edilenden daha az düzelmeye sağlıyorsa kesilmelidir ve diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.
6. Yan etkiler gözlenmeli. Doz yavaş artırıldığı halde hastada önemli yan etkiler minimal bir etkinlik ile gözleniyorsa ilaç kesilmelidir.
7. Eğer tedavi ile iyi etkinlik sağlanmışsa, fakat hastada yan etkiler gözleniyorsa ilacı benzer etki mekanizmasına sahip başka bir ilaç ile değiştirme gündeme gelmelidir (aynı ilaç sınıfi içinde "dönüşümlü" kullanım). Eğer benzer ilaç yoksa, yan etkileri kontrol altına alacak bir ilacı tedaviye ekleme seçeneği değerlendirilmelidir. Fakat bu basamak diğer tüm ilaçlarla deneyimli olmayı gerektirmektedir.
8. Genel olarak tek ilaç kullanılmalı ve ilacın dozu aşağıdaki şu modele göre ayarlanmalıdır: düşük dozla başla, yavaş ilerle, maksimum fayda sağlanıncaya kadar veya tedavi edici seviyeye ulaşıncaya kadar etkileri ve yan etkileri monitörize et. Etki düşük dozlarda ortaya çıkabilir ve doz artırılması ilave bir fayda sağlanamayabilir. Bu durumda düşük doz ile devam edilmelidir. Eğer ağrı sağaltımı hala yetersiz ise değişik mekanizmaya sahip diğer bir ilaca geçilmesi düşünülmelidir.
9. Değişik etki mekanizmasına sahip ilaçların kombinasyonu akılcı bir yaklaşımdır. Fakat iki opioid veya iki trisiklik antidepresan gibi aynı grup iki ilacın kullanılmasının gerekçesi yoktur.
10. Yeni bir ilaç tedaviye eklendiğinde ilacın hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşimi dikkate alınmalıdır.

#### Antidepresanlar

Kronik ağrıda antidepresanların (AD) faydalı olduğu ilk defa 1960 yılında trisiklik antidepresanlardan (TSAD) imipramin ile yapılan bir çalışma ile gündeme gelmiştir. AD'lar günümüze kadar giderek artan bir ilgi ile klinikte yaygın olarak kullanılmışlardır. Halen genel amaç ile en sık kullanılan sekonder analjeziklerdir ve bir çok ağrı sendromunun tedavisinde yadsınmaz yere sahiptirler. Dünya Sağlık Örgütü'nün "merdiven prensibinin" her basamağında yerleri vardır (WHO 1996, Macres ve ark. 2004).

#### Trisiklik antidepresanlar

TSAD'ların, antidepresan etkilerinden bağımsız olarak sahip oldukları analjezik etkileri tam olarak açıklanamamakla beraber, nörofizyolojinin gelişimine paralel olarak bir ölçüde aydınlatılmıştır. Ağrı tedavisi

sinde üzerinde en çok çalışılan ve en iyi sonuçların alındığı ilaçlar TSAD'lar olmuştur. TSAD'lar nöropatik ve non-nöropatik kanser dışı kronik ağrı sendromlarının (baş ağrısı, fibromiyalji gibi) tedavisinde, analjezik etkileri bakımından yapılan çalışmalardan alınan olumlu deneyimler nedeni ile en başarılı AD olarak nitelenirler (Watson ve ark. 2006). TSAD'lar içinde de en iyi sonuçların alındığı ve en yaygın kullanılanı amitriptilindir.

Preparata ve hastaya göre farklılıklar göstermekle beraber, TSAD'ların tümü istenmeyen yan etkilere sahiptirler. Yan etkiler doza bağlı artış gösterebildiği gibi, düşük dozlarda da meydana gelebilir. Nortriptilinde daha az olmak üzere en sık ağız kuruluğu, konstipasyon, idrar retansiyonu, akomodasyon bozukluğu, ödem, kognitif fonksiyon bozukluğu gibi antikolinerjik etkiye bağlı yan etkiler görülür. Bir diğer sık rastlanılan yan etki olan sedasyon veya uykuya meyil antihistaminik etki (H 1 reseptör bloğu) nedeniyledir. Bu etki ilacın akşam tek doz halinde uygulanması halinde daha az rahatsız edici olmaktadır. Ayrıca uyku bozukluğu olan kronik ağrılı hastalarda faydalanılacak bir yan etkidir. Genelde bu yan etki, ilk kullanımda ve dozun artırıldığı dönemlerin ilk günlerinde belirgin olmakta, daha sonra belirli ölçüde tolerans gelişmektedir. İştah arttırarak (özellikle amitriptilin) kilo almaya sebep olmalarından da antihistaminik etki sorumludur. Bu nedenle düşük kilo sorunu olan hastalarda değil ama obez hastalarda TSAD tedavisi sorun olabilmektedir. Alfa adrenerjik reseptör bloğu nedeni ile ortostatik hipotansiyona neden olurlar. Kalp ritim bozukluğu (taşikardi, ekstrasistol), QT mesafesinin uzaması ve akut glokom seyrek görülen ama ciddi sonuçlar doğurabilecek komplikasyonlardır. Önceden mevcut herhangi bir kardiyak problemi olmayan hastalarda da ritim bozuklukları meydana gelebilmektedir. TSAD tedavisi öncesi EKG kontrolü isteyen klinisyenler vardır. Çok ender olarak da terleme ve tremora neden

olabilirler. Bipolar hastalığı olanlarda manik dönemi tetikleyebilirler. Opioid, nöroleptik, antikonvulzan, lityum, antiparkinson ilaçları ile birlikte kullanımı yan etki riskini artırır. Yukarıda belirtilen yan etkiler nedeni ile TSAD'lar genel olarak 60 yaş üzerindeki hastalarda birinci tercih olmamalıdır. Sedasyon ve hipotansiyon nedeni ile yaşlı TSAD tedavisi kesildikten sonra hastada kolinerjik geri dönüşüme bağlı bulantı, kusma, baş ağrısı, uyku bozukluğu gibi geri çekilme bulgularına sebep olabilir. Bu belirtiler yaklaşık 1 ay içinde kaybolur. Bu nedenle tedavi 5-10 gün içinde tedricen kesilmelidir.

#### Selektif serotonin geri alımın inhibitörleri

Ülkemizde 90'lı yıllarda kullanıma giren fluoksetin, paroksetin ve sertraline, sitalopram ve en son olarak S – sitalopram, serotonin (5HT) geri alımını seçici olarak inhibe ederek etki ederler.

Nöropatik ağrıda TSAD'lardan daha az etkili oldukları kabul edilir.

Sedatif ve antikolinerjik etkileri yoktur. Tedavinin ilk döneminde korku, uykusuzluk, bulantı ve baş dönmesi sık görülen yan etkilerdir. Genç hastada kullanımlarını sınırlayan yan etki seksüel fonksiyon bozukluğudur (%15) (libido kaybı, ejakülasyon gecikmesi, impotens, kadında anorgazm). Diare, kilo kaybı, baş ağrısı, tremor, hiponatremi gibi yan etkiler seyrek de olsa görülebilir. Kardiyak yan etkilerinin olmadığı kabul edilse de sinus düğümünde yavaşlama saptandığı bildirilmiştir. Psikozu tetikledikleri bilinmektedir. Lityum, monoaminooksidaz inhibitörleri, yüksek doz TSAD'lar, zayıflama ilaçları ve dekstrometorfan ile birlikte kullanımları ölümcül olabilecek serotenerjik sendroma yol açabilir. Serotenerjik sendrom kas tonusu artışı, hiperrefleksi, tremor, myoklonus, ateş, terleme, taşikardi, diyare, delirium, koma ile kendini gösterir.

SSRI'lar uykusuzluğa yol açabilecekleri için sabah saatlerinde kullanılmaları uygundur. Paroksetin hariç diğerleri çok nadiren sedasyona neden olurlar. Bu takdirde hasta dozunu gece almalıdır. Olası yan etkiler nedeni ile ilk 2-4 gün yarım tablet SSRI ile başlanır ve sonrasında günde bir tablet ile tedaviye devam edilir. Genelde 3-4 hafta sonra etkisini gösterir. Ağrı hastasında nadiren çift doza çıkmak zorunda kalınır. Aşağı yukarı benzer etki ve yan etki profiline sahip olan SSRI'lardan hangisinin seçilip hastaya verileceği klinisyenin kendi deneyimine göre değişir.

#### Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri

TSAD'lar gibi hem serotonin, hem de noradrenalinin geri alımını inhibe eden serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (SNR Venlafaksin hem nöropatik ağrıda hem de baş ağrısında etkin olduğu gösterilmiştir) iki ana üyesi venlafaksin ve duloksetindir. Antikolinergik ve antihistaminik etkileri yoktur. Bu nedenle TSAD'lardan daha iyi tolere edilirler. SNRI'ların NNT değeri SSRI'lardan düşüktür.

Venlafaksin hem nöropatik ağrıda hem de baş ağrısında etkin olduğu gösterilmiştir.

SNRI'lar, hipertansiyona (noradrenalin geri alım inhibisyonuna bağlı), bulantıya, terlemeye, sedasyona ve seksüel fonksiyon bozukluğuna neden olabilirler. Venlafaksin, analjezik dozlarında sistemik arter basıncını 10mm Hg veya daha fazla artırabilirdiği için, hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli olmakta fayda vardır.

#### Antidepresan seçimi

Ağrı tedavisinde AD'ların kullanımı ile ilgili literatürde deneyimlerden oluşmuş kuralları vardır (Rowbotham ve ark. 2000):

- 1) Bir TSAD analjezi sağlamamışsa, bir diğer TSAD'a veya SSRI'a geçilebilir.
- 2) Bir TSAD analjezi sağlamış ama yan etkiler fazla ise, non-TSAD'a geçilmelidir.
- 3) Başlangıçta non-TSAD uygulanmışsa, TSAD'a geçiş sadece ağrı sağaltımının yeterli olmadığı durumda söz konusu olmalıdır.
- 4) TSAD'a kontraendikasyonu olan hastada veya TSAD'nın subterapötik dozlarında tolere edilmeyen yan etkiler oluyorsa non-TSAD'a geçilmelidir.

AD'lar ile tedaviye başlarken, olası yan etkiler, analjezik etkinlik için 2-6 hafta beklenmesi gerektiği ve tedavi programında ilaç değiştirilebilme ihtimalinin olduğu hastaya açıklandığı takdirde, hastaların tedaviyi kabullenmeleri ve sabır göstermeleri daha kolay olmaktadır.

#### Antikonvülanlar

Epilepsi tedavisinde kullanılan antikonvülanların (AK) ağrı tedavisinde kullanımı yeni değildir. Ancak son yıllarda ağrı fizyopatolojisindeki ilerlemeler antikonvülanların analjezik olarak etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Sodyum kanalı bloğu, GABA<sub>A</sub> reseptör agonist etki, glutamat reseptör antagonist etki, kalsiyum kanal modülasyonu AK'ların bilinen etkileridir. Ancak tüm antikonvülanların analjezi oluşturma mekanizmaları aynı değildir.

Genel kabul edilen farklı etki mekanizmalarına sahip olan AK'ların 2 ana grupta incelenmesidir: birincil etki mekanizması olarak voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eden AK'lar (karbamazepin, fenitoin, lomotrigen, okskarbazepin, topiramet) ve bloke etmeyenler AK'lar (gabapentinoidler, valproik asit).

### Birincil olarak voltaja bağlı sodyum kanalına etki eden antikonvülsanlar

#### Fenitoin

Ağrı tedavisinde ilk kullanılan AK olan fenitoin günümüzde sık kullanılmamaktadır. Trigeminal nevralljide olasılıklar tükendiğinde gündeme gelmektedir. Gingiva hiperplazisi, keratoz, ataksi, diplopi gibi yan etkilere yol açan fenitoin, enzim induksiyonuna da sebep olduğu için, kendi metabolizmasını hızlandırığı gibi, vitamin D ve kortizol metabolizmasını da hızlandırarak osteoporoz ve hirsutismusa neden olabilir. Bu nedenle fenitoin plazma konsantrasyonu kontrol edilerek uygulanmalıdır. AV blok ve lökopeni kesin kontraendikasyonlardır

#### Karbamazepin

Karbamazepin, ilk uygulandığı 60'lı yılları başından beri trigeminal nevralljide en etkili ilaç olarak halen yerini korumaktadır. Literatür taramalarında diyabetik nöropatide de etkin olarak değerlendirilen karbamazepin postherpetik nevralljide ve santral ağrıda aynı derecede başarılı bulunmamıştır

. Bu ilaç ile tedavide en büyük sorun tedavinin ilk haftalarında gelişebilen lökopeni ve/veya trombositopenidir. Bu bakımdan kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda dikkatli olunması gerekir. Olasılık %2'dir. Aplastik anemi çok seyrek görülür. Tedavinin ilk 2 ayında, iki haftada bir, daha sonra 3 ayda bir kan sayımı yapılmalıdır. Lökosit sayısının 3000/mm<sup>3</sup>'ün altına inmesi halinde tedavi kesilmelidir. Karaciğer hasarı çok ender bildirilmesine rağmen, karaciğer enzimlerinin kontrolünde de fayda vardır.

#### Lamotrijin

Son yıllarda en sık çalışılan AK'lerden biridir. Esas kullanım alanı trigeminal nevralljidir. Santral ağrıda birinci seçenek ilaçtır. Genelde diğer AK'lara göre

çok daha iyi tolere edilen lamotrijin ile tedavi çok yavaş başlatılmalıdır. Günde 25mg ile başlatılan tedavi, haftada 25-50mg arttırılarak 500mg/gün'e kadar yükseltilebilir

#### Okskarbazepin

Yapısal olarak karbamazepinin keto-analoğudur. Karbamazepine göre somnolens, baş dönmesi gibi yan etkilerinin daha az olması, klinik kullanımının hızla artmasına yol açmıştır. Okskarbazepin, tedavinin ilk 3 ayında daha belirgin olmak üzere hiponatremiye neden olmaktadır. Bu nedenle düzenli Na<sup>+</sup> kontrolü yapılmalıdır. Hiponatremi, okskarbazepin kesilince birkaç günde düzelmektedir

#### Topiramet

Topiramet en sıklıkla migrende kullanılmaktadır. Bunlardan başka postherpetik nevralljide, interkostal nevralljide ve komplek bölgesel ağrı sendromunda kullanılmıştır. Tedaviye 25 mg ile başlanmalıdır. Doz haftada 25 mg artırmak üzere günde 200 mg kadar titre edilerek yükseltilebilir.

Birincil yan etkisi sedasyondur. Böbrek taşı, glokom, karbon anhidraz enzim inhibisyonu, iştah ve kilo kaybı (hastaların %20'inde), diare, ödem ve ekstremitelerin distalinde parestetik şikayetler diğer istenmeyen etkileridir

Birincil olarak voltaja bağlı sodyum kanalına etki etmeyen antikonvülsanlar

#### Gabapentinoidler

Gabapentin ve pregabalin yapısal olarak gama-aminobütirik asitin (GABA) analogudurlar

Gabapentin, postherpetik nevralljide ve diyabetik nöropatide yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalarda klinik etkinliğinin gösterilmesinin ardından kısa bir zaman içinde nöropatik ağrının tedavisinde çok yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Bu iki çalışmada da gabapentin titre edilerek en yüksek 3600mg/gün doza kadar yükseltilecek kullanılmıştır. Buna karşın 900 mg/gün tavan dozu ile diyabetik nöropatili hastalarda yapılan bir çalışmada gabapentin etkin bulunamamıştır. Daha sonraki yıllarda fantom ağrısında, spinal kord hasarında ve nöropatik kökenli kanser ağrısında gabapentin ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (Bone ve ark. 2002, Levendoğlu ve ark. 2004,

Gabapentinoidler ve opioidler arasındaki sinerjizm, kronik nöropatik ağrı da klinikte işe yaramaktadır

Kişisel farklılıklar olmakla birlikte genelde hızlı doz yükseltilmesine bağlı olarak en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, sersemlik hissi, sedasyon, konfüzyondur. Periferik ödem, kilo alma (diyabet kontrolünü engellemez) ve saç dökülmesi de görülebilir. Genelde iyi tolere edilen ilaçlardır.

#### **Valproik asid**

Valproik asid yapısal olarak hiç bir AK'a benzememektedir. Etki mekanizması da tam olarak bilinmemektedir. GABAerjik ve serotenerjik transmisyonu arttırdığı bilinmektedir. Beyinde GABA düzeyini artırır. Valproik asidin, migren profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir (Modi ve Lowder 2006). Migren profilaksisinde en yüksek 1000 mg/gün dozunda kullanılır.

Valproik asidin, migren profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir (Modi ve Lowder 2006). Migren profilaksisinde en yüksek 1000 mg/gün dozunda kullanılır. Valproik asid; halsizlik, sedasyon, ataksi, nistajmus, diplopi, trombositopeni, gastrointestinal sisteme ait şikayetler, saç dökülmesi, iştah artması, ilaçlarla etkileşim, fatal seyreden akut karaciğer fonksiyon bozukluğu (akut hepatotoksite!) gibi problemlere yol açabilir.

#### **Lokal Anestezikler**

Lokal anesteziklerin (LA) sistemik uygulanmasının özellikle nöropatik ağrı da analjezi sağladığı 50'li yıllardan beri bilinmektedir. Çalışmalarda intravenöz olarak lidokain ve oral olarak da lokal anestezik yapısında bir antiaritmik ilaç olan mexiletin kullanılmıştır.

Nöropatik ağrı da etkinliği kabul edilen sistemik lidokainin akut ve kronik nosiseptif ağrı da etkinliği ise kesin olarak bilinmemektedir.

#### **N - METİL - D - ASPARTAT RESEPTÖR**

#### **ANTAGONİSTLERİ**

N-metil-D-aspartat reseptörleri patolojik ağrının oluşumunda önemli rol oynarlar.

#### **Ketamin**

Olası nörotoksik etkisi bildirilmiş olmasına rağmen hem ketamin hem de enantiomeri S (+)-ketamin yaygın olmanakla beraber intratekal ve epidural olarak akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır

Yakın zamana kadar IV anestezik olarak kullanılan ketamin 90'lı yıllarda ağrı tedavisinde adjuvan olarak yerini almıştır. Ketaminin topikal uygulanmasında etkinliğinin ancak yüksek konsantrasyonda mümkün olduğu bildirilmiştir

#### **Magnezyum**

Eklamsi hastalarında antikonvülzan olarak kullanılan magnezyum artan bir ilgi ile ağrı tedavisinde de sınırlanmaktadır.

#### **ALFA -2- ADRENERJİK AGONİSTLER**

Alfa 2 adrenerjik reseptör agonistlerinin spinal uygulandıklarında analjezi etkilerinin olduğu 80'li yıllarda keşfedilmiştir

### Klonidin

Klonidin ilk defa sentez edildiği 1960'ların ilk yıllarından itibaren antihipertansif bir ilaç olarak oral ve parenteral kullanılmıştır. Günümüzde analjezik olarak intratekal, epidural, perinöral, intraartiküler, transdermal ve topikal olarak uygulanmaktadır. İntramusküler ve intravenöz klonidinin analjezik etkinliği, spinal kloni Ayrıca klonidin, opioid toleransı gelişmiş hastalarda, opioid reseptörlerinin opioide tekrar hassasiyet kazanmalarını sağlayabilmektedir. Kronik ağrı tedavisinde yüksek doz opioid gereksiniminde doz azaltımı için, "ilaç tatili" ka Spinal klonidin özellikle opioidin etkisiz kaldığı kronik nöropatik ağrı sendromlarında bir tedavi seçeneğidir. vramıyla kullanılabileceği öne sürülmektedir dinin yanı güctündedir. Spinal (EP-IT) uygulanan klonidin, motor ve sensoriyal blok yapmadan, solunum depresyonuna sebep olmadan analjezi sağlamaktadır.

### Kas Gevşeticiler

#### Santral etkili kas gevşeticiler

##### Baklofen

Baklofen esas olarak multipl skleroza, spinal kord hasarına ve serebral hasara bağlı kas spazmlarının neden olduğu ağrının tedavisinde kullanılır. Fleksör ve addüktör kasların gevşemesi rehabilitasyon için büyük önem taşır. Ayrıca trigeminal nevralsi, glossofaringeal nevralsi ve postherpatik nevralsi gibi batıcı-çakıcı anlık ağrıya neden olan nöropatik ağrı sendromlarında faydalı olmaktadır. Nöropatik ağrıda kullanımı karbamazepine cevap alınmadıysa söz konusu olur. Genelde karbamazepin ile kombinasyon uygulanır.

Implante edilebilen elektronik pompa ile spinal baklofen infüzyon tedavisi pahalı olmasına rağmen spastisitede (spinal kord hasarında ve multipl sklerozda, serebral spastisitede) sıklıkla uygulanmaktadır. Pompa implantasyonundan önce hastada

baklofen etkinliği doz titrasyonu yapılarak anesteziyolojik koşullarda test edilerek sınırlanmalıdır. İntratekal gereksinilen doz tamamen kişiye özgüdür.

Baklofen bulantı-kusma, sedasyon, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, dalgınlık, halüsinasyon gibi yan etkilere neden olabilir. Santral etki eden ilaçların ve antihipertansiflerin etkilerini kuvvetlendirebilir. TSAD ile birlikte verilirse kas gevşetici etkisi artar. Epileptik hastalarda nöbeti tetikleyebilir. Yüksek dozda ensefalopati, solunum depresyonu, muskuler hipotoni, hallüsinasyon, katatoni, akut mani ile seyreden "baklofen intoksikasyonu" gelişebilir.

#### Benzodiazepinler

Anksiyolitik, sedatif, amnezik, antikondülzan ve spasmolitik özellikleri ile tıpta kullanımları çok amaçla gündeme gelen bir farmakolojik gruptur. Benzodiazepinler (BD) anesteziyoloji / algoloji dışındaki hekimler tarafından ağrı şikayetinde bulunan hastalarda analjezik olarak sıklıkla baş vurulan bir ilaç grubudur. Bir bakıma yanlış amaç ile kullanılan bir ilaç grubudur denilebilir. Genelde yanlış amaçla kullanıldığında yeterli analjezi sağlanmadan hastalar BD ile sedatize edilmiş olmaktadır. Kronik ağrının tedavisine BD katılmasında dikkatli olmak gerekir. BD'ler depresyonu artırarak ağrıyı daha da kötüleştirirler. Bir diğer sorun psikolojik bağımlılığa yol açabilmeleridir. Kronik ağrılı hastada bir BD reçete ederken bir çok faktörü bir arada düşünmek gerekmektedir.

Akut ağrıda sadece anksiyolitik olarak işe yarayan BD'lerin, sadece bir kaçının (diazepam, klonezepam, alprozolam ve midazolam) seçici olarak kullanıldıklarında kronik ağrının tedavisinde adjuvan olarak yerleri vardır.

*Diazepam* kas gevşetici olarak sıklıkla kullanılan BD dir. Uzun etkili (yarılanma ömrü 18-50 saat) bir BD olan *klonazepam*, spastisiteden ziyade mi-

yoklunusda, huzursuz ayak sendromunda ve batıcı nitelikteki nöropatik ağrıda yeri vardır. Nöropatik ağrıda kullanılacak üçüncü sıra antikonvülan olarak nitelenir. Son yıllarda en çok çalışılan BD *midazolam*dır. Midazolamın, intratekal verildiğinde antinosiseptif etkisi olduğu saptanmıştır

Somnolens, ataksi, reaksiyon süresinin uzaması, konfüzyon BD'lerin yan etkileri olarak bilinmektedir. Diğer santral etkili ilaçlar yan etkilerin artmasına neden olabilir. Ender olarak huzursusluk, öfori, uykusuzluk, paranoya gibi paradoks etkilere yol açabilir. BD'ler ile tedavi yavaş sonlandırılmalıdır. Geri çekilme sendromuna sebep olabilirler.

#### Periferik etkili kas gevşeticiler

##### Botulinum toksini

Gram negatif anaerobik bir bakteri olan klostridium botulinumdan elde edilir. En sıklıkla kullanılan botulinum toksininin A tipidir (BoNT/A). Botulinum toksininin lokal enjeksiyonu nöromusküler sinapsda kolinerjik sinir uçlarından asetilkolinin salınımını inhibe ederek periferde yerel olarak kas gevşemesi sağlar.

Lokal denervasyon bir hafta içinde oluşmakta, yaklaşık 3 ay devam etmektedir. Hastaların %10'u BoNT/A'ya hiç cevap vermemektedirler. Bir diğer %10-15'i antikor geliştirerek dirençli hale gelmektedirler. Enjeksiyonun hedeflenen kasa EMG kılavuzluğunda yapılması önerilmektedir. Doz hedeflenen kasın lokalizasyona göre 15-400 ünite arasında değişmektedir.

Baş ağrısı (gerilim tipi ve migrende), priformis sendromu, myofasiyal sendrom, bel ağrısı, trigeminal nevralsi, postherpetik nevralsi kronik eklem ağrısı, interstitial sistit, vulvodini gibi kronik problemlerde ve hatta akut ağrıda hemoroidektomi sonrasında

postoperatif dönemde olumlu sonuçların bildirildiği çalışmalar mevcuttur. Hipertansiyon bir diğer uygulama alanıdır.

#### İmmünesupresifler

##### Kortikosteroidler

En sık kullanılan sekonder analjeziklerden biridir. Tıpta bir çok hastalıkta kullanılırlar. Ağrı tedavisinde kullanımları, inflamasyon ve ödemin ağrıya neden olduğu durumlarda gündeme gelir.

Kortikosteroidler, inflamatuvar hücrelerin ömrünü kısaltırlar.

Kanser ağrısında (kemik metastazında, sinirin tümör ile infiltrasyonunda, spinal kord basısında, lenfödemde, yumuşak dokunun tümör ile infiltrasyonunda, kafa içi tümörlerinde) ve kanser dışı kronik ağrı sendromlarında (artrit, endosinovit, tuzak nöropatileri, akut radikulopati, postherpetik nevralsi, küme baş ağrısı) sekonder analjezik olarak yerleri vardır. Tedavi süresi olası yan etkileri nedeni ile mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Bölgesel steroid enjeksiyonu, tendona, perinöral, intraartiküler, epidural (EP) ve transforaminal olarak uygulanmaktadır

Kronik uygulamada ciddi yan etkiler görülebilir: Orofaringeal kandida infeksiyonu, dispepsi, iştah artması, gastrointestinal sistemde ülser, Cushing sendromu, hipertansiyon, osteoporoz, miyopati, depresyon ve psikoz. Özellikle nonsteroidal antiinflamatuvarlarla birlikte kullanılmaları ülser ve kanama riskini arttırmaktadır. Sistemik infeksiyonu olan hastalarda da kullanımı sakıncalıdır.



### Kalsiyum Düzenleyiciler

#### Kalsitonin

Organizmada endojen olarak mevcut olan kalsitonin hormonu, kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde parathormonun antagonisti olarak rol oynar. Serum kalsiyum seviyesini düşürür, kemik dokudan kalsiyumun mobilize olmasını azaltır, kemik dokuda osteoklastları inhibe eder. Genellikle intranasal uygulanmaktadır. En belirgin yan etkileri bulantı ve kusma, baş ağrısı, terleme, ateş basması ve sedasyondur. Nörotoksitesitesi açıklığa kavuşmadığından spinal kullanım için uygun değildir.

Genellikle intranasal uygulanmaktadır. En belirgin yan etkileri bulantı ve kusma, baş ağrısı, terleme, ateş basması ve sedasyondur. Nörotoksitesitesi açıklığa kavuşmadığından spinal kullanım için uygun değildir.

### Bifosfonatlar

Kansere bağlı hiperkalseminin tedavisinde kullanılan bifosfonatların, kemik metastazına bağlı ağrıyı azalttığı saptanmış ve hatta hastalığın sonucunu olumlu etkilediği ileri sürülmüştür.

Bifosfonatlar osteoklastları ve osteoblastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu engellerler. Bu nedenle osteolitik lezyonlarda Ülkemizde mevcut olan bifosfonatlar, klodronat (oral / IV) ve zoledronat (IV). (mutipl myelomda ve meme kanserinde) ve osteoblastik lezyonlarda (prostat kanserinde) ağrı sağaltımında faydalı olmaktadır. Son olarak bifosfonatların kanser dışı ağrıda da faydalı olabileceği bildirilmiştir.

Tedaviye yanıt vermeyen hastalar da olabilmektedir. En sık karşılaşılan yan etkiler bulantı-kusma ve diare gibi gastrointestinal semptomlardır. İnfüzyonun uygulandığı gün analjezik gerektirebilen multifokal kemik / kas ağrıları olabilir. Üç gün içinde kaybolur.