

Bölüm 10

ANALJEZİKLER

A- NONSTERÖİD ANTİFLAMATUAR AJANLAR

1- ASPİRİN

Farmakoloji:

Aspirin asetik asidin salisilat esteridir. Aspirin siklooksijenazı (prostoglandin sentetaz) geri dönüşsüz bir şekilde asetiller ve inaktive eder Aspirin. nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların genel özelliklerine ek olarak, ürik asidin üriner sekresyonunu arttırır ve proksimal renal tübülden reabsorbsiyonunu inhibe ederek serum ürik asit düzeyini düşürür. Düşük doz aspirin (po 300-325 mg, günde 1-4 kez) arteriyel ve kısmen venöz trombozu önleyerek önceden miyokart infarktüsü (MI) geçirmiş veya unstable angina pectorisi olan hastalarda MI riskini azaltır. Geçici iskemik atakları (transient ischemic attacks, TIA) olan hastalarda tekrarlayan TIA geçirme riskini, CVA veya ölüm riskini azaltır. Aspirinin üriner ekskresyonu antiasitlerle veya idrarın alkali yapan ilaçlarla artar.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, 5-30 dakikadır.

Maksimum etki: Po, 0.5-2 saat, rektal, 3-4 saattir

Etki süresi: Po, 3-7 saattir.

Doz:

Analjezik:

Po, 325-650 mg (6-12 mg/kg), doz aralığı 4 saat, günlük maksimum doz 6 gr'dır.

Po yavaş salımlı, 650 mg (12 mg/kg), doz aralığı 8 saat, günlük maksimum doz 6 gr'dır. Yavaş salımlı preparatlar parçalanmamalı ve çiğnenmemelidir.

Antipiretik:

Rektal 325-650 mg (6-12 mg/kg), doz aralığı 6 saat, günlük maksimum doz 6 gr'dır. Bu amaçla sadece rektal supozituarlar kullanılmalıdır. Aspirin tabletleri rektal yoldan kullanıldığında rektal mukozada iritasyon ve erozyona yol açabilir.

İnflamatuvar Hastalıklarda:

Po 2.4-5.4 gr (65 mg/kg/gün veya 1.5/m²/gün)dir. Günlük doz bölünerek alınır.

Toksosite:

Toksik sınır:

> 250 mg/ml (hafif), > 400-500 mg/ml (ciddi)

Belirtiler:

Kronik: Kulak çınlaması, işitme kaybı, görme bozukluğu, baş ağrısı, hiperventilasyon, gastrointestinal ülserasyon, dispepsi, baş dönmesi, mental konfüzyon, terleme, susuzluk, bulantı-kusma, diyare ve taşikardidir.

Akut: Yukarıdaki semptomlara ek olarak asit-baz ve elektrolit bozuklukları, dehidratasyon, aşırı sinirlilik, oligüri, akut renal yetmezlik, hipertermi, huzursuzluk, iritabilite, vertigo, asteriksiz, tremor, şaşılık, deliryum, mani, hallüsinasyon, EEG bozuklukları, laterji ve komadır.

Antidotu:

Yoktur.

Tedavi:

İlacın azaltılması veya kesilmesi; sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanması; solunum ve dolaşım desteği (airway, oksijen, intravenöz (iv) yol ile sıvı verilmesi, vazopressörler); solunum emniyete alındıktan sonra (aspirasyona karşı) ipeka şurubu ile kusturmak veya aktif kömür uyguladıktan sonra gastrik lavaj uygulamak; dehidratasyonu düzelttikten sonra iv sodyum bikarbonat ile zorlu alkalın diürez; hemodiyaliz veya hemoperfüzyon ve semptomatik tedavi şeklindedir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların genel kullanım ilkelerine ek olarak şu konularda dikkatli olunmalıdır:

1. İnfluanza veya suçiçeği olan çocuklarda ve gençlerde kullanımdan kaçınılmalıdır. Akut, hayati tehlikesi olan, kusma, laterji, deliryum ve koma ile karakterize reye sendromu gelişme riski böyle durumlarda artmıştır.
2. Baş dönmesi, kulak çınlaması veya işitme kaybı ortaya çıkarsa ilaç kesilmelidir. Kulak çınlaması, salisilat düzeyinin terapötik düzeyin üst sınırına ulaştığının göstergesi olabilir. Geçici işitme kaybı aspirin kesildikten sonra aşamalı olarak kaybolur.

3. Normal hemostaz şartlarını sağlayabilmek amacıyla, mümkünse ameliyatlardan bir hafta önce kesilmelidir.
4. Yüksek sodyum içeriklerinden ötürü, aşırı tamponlanmış aspirin formları (ör. Alka-Seltzer), kardiyak dekompanseasyon, hipertansiyon gibi aşırı sodyum alımının kısıtlanması gereken durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

2- ACETOMİNOPHEN (PARASETAMOL)

Sınıfı:

Paraaminofenol dervesi analjezik ajandır.

Kullanımı:

Şiddetli baş ağrıları; kas, sinir ve diş ağrıları; nezle; grip ve sinüzite bağlı ağrı ve ateş durumunda; romatizma ve eklem ağrıları ve ateşte kullanılır.

Farmakoloji:

Asetaminofen, analjezik ve antipiretik etkisi olan bir ajandır; fakat antiinflamatuvar etkisi yoktur. Analjezik ve antiinflamatuvar etkisi beyinde prostaglandin sentez inhibisyonu ile açıklanabilmektedir. Fakat periferde prostaglandin sentezini inhibe etmez.

Asetaminofenin kardiyovasküler, respiratuvar veya gastrointestinal sistem, asid-baz dengesi, trombo-sit fonksiyonu üzerine farmakolojik etkisi yoktur. Gastrik mukozadan emilimi iyi değildir; fakat ince bağırsaktan hızla emilir. 30-60 dakikada plazma maksimum düzeyine ulaşır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. %3'ü değişmeden, %80-90'I karaciğerde konjuge edildikten sonra ilk gün içinde idrarda atılır. Asetaminofenin akut yüksek doz ve kronik kullanımlarında, glutatyon depolarının tükenmesi ve toksik metabolitlerinin glutatyon yolu ile karaciğerde inactive olması nedeniyle karaciğer

toksitesi ile sonuçlanabilir. Plasentayı geçer; fakat hamileliğin tüm evreleri esnasında kısa süreli kullanımları güvenlidir. İlaç düşük konsantrasyonlarda süte geçebilir, yenidoğanda yan etki gösterilmemiştir.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: po, 5-30 dakika

Maksimum etki: po, 0.5-2 saat

rektal, 3-4 saat

Etki süresi: po, 3-7 saat

Etkileşimleri:

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanımı veya tek toksik dozu ile alkoliklerde, düzenli olarak hepatotoksik ilaçlar veya hepatik enzim indüleyicileri alan kişilerde hepatotoksite riski artabilir. *Parasetamol ve salisilatların uzun süre birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.* Çünkü kombine analjeziklerin uzun süre ve yüksek dozlarda kullanımı (3 yıl veya daha uzun süre ile günde 1.35g) analjezik nefropatisi, renal papiller nekroz, son aşama renal yetmezlik ve böbrek kanseri riskini artırmaktadır. Alkali barbitüratlar ve trisiklik antidepresanlar parasetamolün hepatotoksitesini artırabilir. Oral antikoagülan (örn. varfarin) tedavisi gören hastalara analjezik ve antipiretik olarak parasetamol önerilirse de nadiren hemoraji riskinin artabileceği dikkate alınmalıdır. Kısa süreli kullanım için parasetamol ve salisilatların birlikte toplam dozunun, parasetamol veya salisilatın tek başına verilen dozunu aşmaması önerilir. Aspirinden farklı olarak, ürikozürük ajanların etkilerini antagonize etmez ve ürikozürük ajan alan gut hastalarında kullanılabilir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda alınan parasetamol; kumarin, indandion deriveleri ve fenotiazinlerle etkileşebilir; üriner 5- hidrokşi indol asetik asit testinde yanlış pozitif sonuç ortaya çıkmasına neden olabilir. Kafein eklenmesi ile analjezik etki artar.

Doz:

Analjezik etki:

Po / rectal, 325-650 mg (6-12 mg/kg), dört saatte bir, maksimum doz günlük 6 gr, maksimum doz uzun süren tedaviler için günlük 2.6 gr.

Toksisite:

Toksik sınır:

Maksimal doz 6 gr'dır. 20 gr'dan yüksek dozlar fataldir.

Belirtiler:

Kronik; anemi, renal hasar, gastrointestinal rahatsızlık, siyanoz, methemoglobinemidir.

Akut; yukarıdakilere ilave olarak, hepatic nekroz, akut renal yetersizlik, metabolic asidoz, hipoglisemi, bulantı, kusma, karn ağrısı, heyecan ve deliryumlu merkezi sinir sistemi stimülasyonu ve sonra depresyonu, stupor, hipotermi, hipotansiyon, koma ve dolaşım yetersizliği.

Antidotu:

N-asetilsistein aşırı dozda ilaç alınmasından itibaren 16 saat içinde mutlaka uygulanmalıdır. Başlangıçta po 140 mg/kg ve sonra 70 mg/kg her 4 saatte bir, 17 ilave doz için verilir. Eğer hasta ilaç verildikten 1 saat içinde kusarsa doz tekrarlanır. Aktif kömür ve toz katartikler, oral verilen asetil sisteinin emilimini azaltabileceğinden bu maddelerin uygulanmasından kaçınılmalıdır. N-asetilsisteinin iv verilmesi anafaksi yapabilir ve kontraendikedir.

Tedavi:

İlaç verme azaltılmalı veya kesilmeli. sıvı elektrolit ve asit-baz dengesinin düzeltilmesi; gukoz, SGOT, SGPT, PT, PTT, bilirubin, kreatinin, BUN ve serum elektrolit ölçümleri; hipogliseminin tedavisi; protrombin zamanı > 1.5 ise fitanodion ilavesi, > 3 taze donmuş plazma ilavesi; hepatic ya da renal yeter-

sizlik gmeçdana gelmişse parametrelerin ölçümü; solunum ve dolaşım desteği; hava yolu emniyete alındıktan sonra ipeka şurubu ile kusturmak; hemodiyaliz veya hemoperfüzyon; semptomatik tedavi.

Dikkat edilecek noktalar:

1. Karaciğer ve böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalara ve diyabetli hastalara parasetamol verirken dikkatli olunmalıdır.
2. İlaç tertipleri sulfite içerebilir. Hassas kişilerde anflaksi içeren allerjik reaksiyonlara sebep olabilir.
3. Fenilketonürlü bireylerde aspartame içeren formülasyonlar verilmemeli.
4. Böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı ve anemisi olan kişilere parasetamol ancak kısa süre için verilebilir, sürekli kullanımı kontrendikedir.

Başlıca Yan Etkiler:

Kardiyovasküler: Hipotansiyon.

Pulmoner: Dispne, astım.

Merkezi sinir sistemi: Stupor, koma ve öfori.

Gastrointestinal: Hepatik disfonksiyon, sarılık, bulantı, kusma.

Genitoüriner: Dizüri, interstisyel nefrit, renal papiller nekroz.

Allerjik: Kaşıntı, ürtiker.

Hematolojik: Lökopeni, trombositopeni, pansitopeni, methemoglobinemi.

3- DİKLOFENAK SODYUM

Farmakoloji:

Bir fenil asetik asit türevi nonsteroid antiinflatuar ilaç olan diklofenak, yapısal ve farmakolojik olarak

mefenamik asit ve meklofenamat sodyuma benzer. Diklofenagin analjezik potansi indometazin, sulindak veya kodein kadarken, aspirin ve naprok-senden 5-15 kat fazladır. Diklofenagin ürikozürük aktivitesi yoktur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, analjezik etki 15-30 dakika-dır.

Maksimum etki: Po, analjezik etki 1-3 saattir.

Etki süresi: Po, analjezik etki 4-6 saattir.

Doz:

Analjezik-Antiinflamuar:

Po 100-200 mg (2-4 mg/kg)dir. Bu doz günlük olarak 2-4 eşit parçada verilir.

Toksosite:

Toksik sınır:

Rutin izlemi yoktur.

Belirtiler:

Akut: Koma, hipertansiyon, metabolik asidoz, solunum depresyonu, akut böbrek yetmezliği, hipotoni ve taşikardidir.

Antidotu:

Yoktur.

Tedavi:

İlacın azaltılması veya kesilmesi, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin düzeltilmesi, solunum ve dolaşım desteği; hava yolu emniyete alındıktan sonra ipeka şurubu ile kusturmak veya aktif kömür sonrası gastrik lavaj, dehidratasyon düzeltildikten sonra iv sodyum bikarbonat ile zorlu alkalın diürez; sıvı-elektrolit takibi ve semptomatik tedavidir.

4- DİFLUNİSAL

Farmakoloji:

Diflunisal, salisilik asidin diflorofenil türevi olan bir nonsteroid antiinflatuar ajandır. Yapısal ve farmakolojik olarak salisilatlarla benzemesine rağmen, in-vivo olarak salisilik aside hidroliz olmaz; bu nedenle de gerçek bir salisilat olarak kabul edilmez. Ağırılık bazında, diflunisalin antiinflatuar, analjezik ve antipiretik etkinliği aspirinden 3.5-13 kez fazladır.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, analjezik etki <60 dakikadır.

Maksimum etki: Po, analjezik etki 2-3 saattir.

Etki süresi: Po, analjezik etki 3-7 saattir.

Doz:

Analjezik –Antiinflatuar:

PO 1 gr (20 mg/kg), sonrasında 500 mg (10 mg/kg), günde 2 veya 3 kezdir. Doz hastanın yanıtına ve toleransına göre ayarlanır.

Toksosite:

Toksik sınır:

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Gastrointestinal ülserasyon, dispepsi, bulantı, kusma, hiperventilasyon, terleme, taşikardi ve kulak çınlamasıdır.

Antidotu:

Yoktur.

Tedavi:

İlacın azaltılması veya kesilmesi, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin düzeltilmesi; solunum ve dolaşım desteğinin sağlanması; hava yolu emniyete alındıktan sonra ipeka şurubu ile kusturmak veya aktif kömür sonrası gastrik lavaj ve semptomatik tedavidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Baş dönmesi, kulak çınlaması veya işitme kaybı gelişmesi durumunda ilaç kesilmelidir. Kulak çınlaması, salisilat düzeyinin terapötik düzeyin üst sınırına ulaştığının göstergesi olabilir. Diflunisal kesildikten sonra geçici işitme kaybı aşamalı olarak iyileşir.
2. Salisilatlar, antipiretik olarak çocuklarda veya erişkinlerde 3 günden uzun süreli; analjezik olarak çocuklarda 5, erişkinlerde 10 günden uzun süreli olarak bir hekime danışılmadan kullanılmamalıdır.
3. Renal fonksiyonları azalmış, kalp yetmezliği olan veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hıbrek yetmezliği gelişebilir.

Ayrıca nonsteroid antiinflatuar ilaçların kullanımında genel kullanım ötekelerine uyulmalıdır.

5- ETODOLAK

Farmakoloji:

Etodolak indolasetik asit türevi bir nonsteroid antiinflatuar ilaçtır. Etodolagin analjezik ve antiinflatuar aktivitesi aspirinden üç kat fazladır. Diğer nonsteroid antiinflatuar ajanlar gibi etodolak da gastrik mukoza hasarına, ülserasyona ve kanamaya sebep olabilir. Ancak etodolak indometazin, naproksen ve ibuprofenden daha iyi tolere edilir ve

eşdeğer dozları daha az gastrik mukoza harabiyeti yapar. Etodolağın ürikozürik aktivitesi yoktur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, analjezik etki 15-30 dakikadır.

Maksimum etki: Po, analjezik etki 1-2 saattir.

Etki süresi: Po, analjezik etki 4-6 saattir.

Doz:

Analjezik-Antiinflamatuvar:

Po, 200-400 mg (4-8 mg/kg), doz aralığı 6-12 saat, günlük maksimum doz 1200 mg'dır.

Toksisite:

Toksik sınır:

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Akut: Sersemlik hissi, bulantı, kusma, laterji, pares-tezi, oryantasyon bozukluğu, abdominal ağrı, gastrointestinal kanama.

Antidotu:

Yoktur.

Tedavi:

İlacın azaltılması veya kesilmesi; sıvı elektrolit ve asit-baz dengesinin düzeltilmesi; solunum ve dolaşım desteği; hava yolu emniyete alındıktan sonra ipeka şurubu ile kusturmak veya aktif kömür sonrası gastrik lavaj ve semptomatik tedavidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Glomerüler filtrasyon hızını düşürebilir ve periferik ödeme neden olabilir. Kalp yetmezliği,

hipertansiyon ve sıvı retansiyonu ile ilgili hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

2. Renal prostoglandinler prerenal bozulukları olan hastalarda renal perfüzyonun devamlılığının sağlanmasında destekleyici rol oynar. Böyle hastalarda, doza bağımlı prostoglandin düşüşü olacağından ve renal dekompansemana yol açabileceğinden etodolaktan kaçınılmalıdır.
3. Hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. 3. trimesterde fetus üzerine istenmeyen etkileri -Ductus arteriosus konstrüksiyonu, neonatal primer pulmoner hipertansiyon ve fetal ölüm-olabilir

Ayrıca nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların genel kullanım ilkelerine uyulmalıdır.

6- IBUPROFEN

Farmakoloji:

Propiyonik türevi bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaçtır. Analjezik ve antiinflamatuvar etki gücü salisilatlarla benzer, indometazin ve fenilbutazondan ise daha zayıf etkilidir. Gastrointestinal yan etkiler bakımından aspirin ve naproksenden daha iyi tolere edilir. İbuprofenin ürikozürik aktivitesi yoktur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, analjezik etki <30 dakika, antipiretik etki <1 saat, antiinflamatuvar etki ise <7 gün dür.

Maksimum etki: Po., antipiretik etki 2-4 saat, antiinflamatuvar etki 1-2 haftadır.

Etki süresi: Po, antipiretik etki 6-8 saat, analjezik etki 4-6 saattir.

Doz:**Analjezik-antiinflamatuvar:**

Po, 200-800 mg (8-16 mg/kg), doz aralığı 6 saat, günlük maksimum doz 4.2 gr'dır.

Toksosite:**Toksik sınır:**

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Akut: Apne, siyanoz, sersemlik hissi, baş dönmesi, nistagmus.

Antidotu:

Yoktur.

Tedavi:

Diğer nonsteroid antiinflamatuvar ajanların toksisite-lerinde olduğu gibidir.

7- INDOMETAZİN**Farmakoloji:**

İndolasetik asit türevi bir nonsteroid antiinflamatuvar ajan olan indometazin, yapısal ve farmakolojik olarak sulindağa benzer. İndometazin siklooksijenaz enziminin en potent inhibitörlerinden biridir. İndometazin (ve diğer bazı nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) inflamatuvar süreçte rol oynayan, prostoglandin etkisiyle oluşan antikorlarla etkileşir. Prema-türe ve yenidoğanlarda patent duktus arteriozusun kapanmasında etkilidir. kolsişin gibi gut artritinin tedavisinde antiinflamatuvar ajan olarak kullanılır. Ancak ilacın ürikozürük aktivitesi yoktur ve kronik gut tedavisinde yararlı değildir. Primer dismenore ağrısını gidermede aspirinden daha etkilidir. Aspi-rinden 20 kat daha güçlü bir ajandır.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, analjezik etki 15-30 dakika, antiinflamatuvar etki <7 gündür.

Maksimum etki: Po, analjezik etki 1-2 saat, antiinf-lamatuvar etki 1-2 haftadır.

Etki süresi: Po, analjezik etki 4-6 saattir.

Doz:**Analjezik-Antiinflamatuvar:**

Po, 25-50 mg (0.5-1 mg), günde 2-4 kez, günlük maksimum doz 200 mg'dır.

Po yavaş salımlı, 75 mg (1.5 mg/kg), günde 1-2 kez alınır. Parenteral olarak A.B.D.'de sadece patent duktus arteriozus tedavisi için kullanılabilmektedir.

Toksosite:**Toksik sınır:**

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Akut: Sersemlik hissi, bulantı, kusma, laterji, pares-tezi, oryantasyon bozukluğu, nöbet geçirme, abdo-minal ağrı, gastrointestinal kanama.

Tedavi:

Diğer nonsteroid antiinflamatuvar ajanların toksisi-telerinde olduğu gibidir. Ancak geç gastrointestinal ülserasyon riski nedeniyle birkaç gün takip edilme-lidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Ciddi yan etkileri olabilir. Basit analjezik veya antipiretik olarak ilk tercih edilecek ajan değildir. Yavaş salımlı tabletleri akut gut artritinin tedavisi için önerilmez.

2. Periferik ödeme neden olabilir. Kalp yetmezliği, hipertansiyon ve sıvı retansiyonu ile ilgili diğer durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.
3. Renal prostoglandinler prerenal bozukluğu olan hastalarda renal perfüzyonun devamlılığının sağlanmasında destekleyici rol oynar. Böyle hastalarda, doza bağımlı prostoglandin düşüşü olacağından ve renal dekompanseasyona yol açabileceğinden indometazinden kaçınılmalıdır.

Ayrıca nonsteroidantiinflamatuvar ilaçların genel kullanım ilklerine uyulmalıdır.

8- KETOPROFEN

Farmakoloji:

Propiyonik türevi bir nonsteroid antiinflamatuvar ajan olan ketoprofen, yapısal ve farmakolojik olarak ibuprofen ve naproksene benzer. Analjezik etkinliği indometazininkine yakındır ve ibuprofen ve aspirinden 20 kat güçlüdür. Gastrointestinal olarak aspirinden daha iyi tolere edilir ve eşdeğer dozlarda daha az gastrik mukozal zarara yol açar. Ürikozürik aktivitesi yoktur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, analjezik etki 15-30 dakikadır.

Maksimum etki: Po, analjezik etki 1-2 saattir.

Etki süresi: Po, analjezik etki 3-4 saattir.

Doz:

Analjezik:
Po, 25-50 mg (0.5-1 mg/kg), doz aralığı 6-8 saat, günlük maksimum doz 300 mg'dır.

Po, yavaş salımlı, 200 mg, günde 1 kez yatarken alınır.

Antiinflamatuvar:

Po, 50-75 mg (1-1.5 mg/kg), doz aralığı 6-8 saat, günlük maksimum doz 300 mg'dır.

Po, yavaş salımlı, 200 mg, günde 1 kez yatarken alınır.

Romatoid artrit veya akut gut artritinde, osteoartritden daha yüksek dozlara ihtiyaç olabilir.

Toksisite:

Toksik sınır:
Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Akut: Sersemlik hissi, bulantı, kusma, abdominal ağrı, metabolik asidoz.

Antidotu:

Yoktur.

Tedavi:

Diğer nonsteroid antiinflamatuvar ajanların toksisite-lerinde olduğu gibidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Periferik ödeme neden olabilir. Kalp yetmezliği, hipertansiyon, sıvı retansiyonu ile ilgili diğer durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.
2. Renal prostoglandinler prerenal bozukluğu olan hastalarda renal perfüzyonun devamlılığının sağlanmasında destekleyici rol oynar. Böyle hastalarda doza bağımlı prostoglandin düşüşüne ve renal dekompanseasyona yol açabileceğinden ketoprofenden kaçınılmalıdır.

9- KETOROLAK TROMETAMİN**Farmakoloji:**

Ketorolak nonsteroid antiinflatuar ajanların temel özelliklerine sahiptir. 30mg im ketorolak 9 mg morfine analjezik etkinlik bakımından eşdeğerdir ve sersemlik hissi, bulantı, kusma daha az görülür. Solunuma önemli bir etkisi yoktur. 10-20 mg po ketorolagin analjezik etkinliği 650 mg aspirin, 600 mg asetaminofenin ve 60 mg kodein kombinasyonuna eşdeğerdir.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Analjezik etki: iv, <1 dakika, im, <10 dakika, po, <1 saattir.

Maksimum etki: Analjezik etki: iv. / im / po, 1-3 saattir.

Etki süresi: Analjezik etki: iv / im / po, 3-7 saattir.

Doz:**Yükleme:**

İm / yavaş iv, 30-60 mg (0.5-1 mg/kg)dir.

İdame:

İm/yavaş iv, 15-30 mg (0.25-0.5 mg/kg), doz aralığı 6 saat ve/veya Po, 10 mg, doz aralığı 4-6 saattir.

Maksimum toplam doz:

Kombine oral ve parenteral olarak ilk gün için 150 mg (2-3 mg/kg/gün); sonraki günler için ise 120 mg/gün (1.5-2.5 mg/kg/gün) dür.

Oral olarak maksimum günlük doz 40 mg'dır.

Toksosite:**Toksik smür:**

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Sersemlik hissi, baş ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, gastrointestinal ülserasyon, hematoma, ödem ve çarpıntıdır.

Antidotu:

Yoktur.

Tedavi:

Diğer nonsteroid antiinflatuar ajanların toksisite-lerinde olduğu gibidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Flebit riskini azaltmak için iv dozlar yavaş verilmelidir (en az 5 dakikada). Gastrointestinal kanama gibi ciddi yan etkileri en aza indirmek için parenteral ketorolak kullanımı 5 gün, oral ketorolak kullanımı ise 14 gün ile sınırlanmalıdır.
2. Kardiyak dekompanseasyonu veya hipertansiyonu olan hastalarda sıvı retansiyonu ve ödeme neden olabilir. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları bozuk, kalp yetmezliği olan, diüretik tedavisi alan hastalarda veya yaşlılarda böbrek yetmezliğine yol açabilir.
3. Ketorolak solüsyonları içinde diğer ajanlarla karıştırılmaya uygun değildir. Özellikle morfin sülfat, meperidin, prometazin veya hidrokortizon ile karıştırılmamalıdır.

10- NAPROKSEN, NAPROKSEN SODYUM**Farmakoloji:**

Propionik türevi bir nonsteroid antiinflatuar ajan olan naproksen, yapısal ve farmakolojik olarak ibuprofen ve ketoprofene benzer. Yarı ömrü

uzun olup, günde iki kez kullanımı efektif olan tek nonsteroid antiinflatuar ajandır. Ticari olarak asit formu (naproksen) veya sodyum tuzu formu (naproksen sodyum) bulunur. Sodyum tuzu oral alımı takiben daha hızlı emilir ve daha yüksek plazma düzeylerine ulaşır (275 mg naproksen sodyum 250 mg naproksene eşdeğerdir). Analjezik etki açısından ketoprofen veya piroksikama benzer. İbuprofen veya aspirinden üç kat daha güçlüdür. Gastrointestinal olarak aspirinden daha iyi tolere edilir. Eşdeğer dozları daha az gastrik mukoza zararına yol açar. Naproksenin ürikozürük aktivitesi yoktur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, analjezik etki 30-60 dakika, antiinflatuar etki < 14 gündür.

Maksimum etki: Po, analjezik etki 1-2 saat, antiinflatuar etki ise 2-4 haftadır.

Etki süresi: Po, analjezik etki 3-7 saattir.

Doz:

Analjezik:

Naproksen, po, 500 mg (10 mg/kg), sonrasında 250 mg (5 mg/kg) günde 3-4 kez, günlük maksimum doz 1.25 gr'dır.

Naproksen sodyum, po, 550 mg (11 mg/kg), sonrasında 275 mg (5 mg/kg) günde 3-4 kez, günlük maksimum doz 1.375 gr'dır.

Antiinflatuar / Baş ağrısı amaçlı analjezi:

Naproksen, po., 250-500 mg (5-10 mg/kg) bid'tir. Daha sık kullanmaya gerek yoktur, sabah ve akşam dozları eşit olarak bölünmek zorunda değildir.

Naproksen sodyum, po, 275-550 mg (5-11 mg/kg) bid'tir.

Akut gut artriti:

Naproksen, po., 750 mg (12 mg/kg), sonrasında 250 mg (5 mg/kg) tid.

Naproksen sodyum, po, 875 mg (16 mg/kg), sonrasında 275 mg (5 mg/kg) tid.

Toksosite:

Toksik sınır:

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Akut: Sersemlik hissi, kusma ve abdominal ağrıdır.

Antidotu:

Yoktur.

Tedavi:

Diğer nonsteroid antiinflatuar ajanların toksisite-lerinde olduğu gibidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Naproksen periferik ödeme neden olabilir. Kalp yetmezliği, hipertansiyon ve sıvı retansiyonu ile ilgili diğer durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.
2. Renal prostoglandinler prerenal bozuklukları olan hastalarda renal perfüzyonun devamlılığının sağlanmasında destekleyici rol oynar. Böyle hastalarda doza bağımlı prostoglandin düşüşü yapacağından ve renal dekompanse-yona yol açabileceğinden naproksenden kaçınılmalıdır.

11- PİROXİCAM

Farmakoloji:

Oxicam türevi bir nonsteroid antiinflatuar ajan olan piroxicam, yapısal ve farmakolojik olarak di-

ğer NSAİ'ya benzemez. Analjezik ve antiinflamatuvar etkileri kısmen prostaglandin ve lökotrien sentez inhibisyonuydur. Analjezik ve antiinflamatuvar etkileri naproksen ile benzer, ibuprofen ya da aspirinin 3 katıdır. Piroxicam analjezi için bir tavan etki gösterir. Olağanüstü verilen dozlar analjezide ilerleme olmaksızın toksisitede artmaya sebep olur. Gastrik mukozaya zararına yol açar. Ürikozürük aktivitesi yoktur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, analjezik etki 30-60 dakika, antiinflamatuvar etki 7-12 gündür.

Maksimum etki: Po, analjezik etki 1-2 saat, antiinflamatuvar etki ise 2-3 haftadır.

Etki süresi: Po, analjezik etki 48-72 saattir.

Doz:

Analjezik-antiinflamatuvar:

Po, 20-40 mg (0.4-0.8 mg/kg), günlük bir ya da ikkiye bölünmüş dozlarda, günlük maksimum doz 4.2 gr'dır. 20 mg ve üzeri dozların uzun süreli verilmesi gastrointestinal yan etki riskini artırır.

Toksosite:

Toksik sınır:

Toksik sınır:

Rutin izlemi yoktur.

Belirtiler:

Akut: kusma, diyare, asidoz, dehidratasyon, pansitopeni, GIS kanama, hiponatremi, nöbettir.

Antidotu:

Yoktur.

Tedavi:

Diğer nonsteroid antiinflamatuvar ajanların toksisite-lerinde olduğu gibidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Gastrointestinal lezyonlu, hepatik / renal disfonksiyonlu, hipoproteinemi ve vitamin K yetesizliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
2. Kardiyak dekompanasyonu veya hipertansiyonu olan hastalarda sıvı retansiyonu ve ödeme neden olabilir.
3. Renal prostoglandinler prerenal bozukluğu olan hastalarda renal perfüzyonun devamlılığının sağlanmasında destekleyici rol oynar. Böyle hastalarda doza bağımlı prostoglandin düşüşüne ve renal dekompanasyona yol açabileceğinden piroxicamdan kaçınılmalıdır.
4. Trombosit agregasyonunu azaltır ve kanama zamanını uzatır.
5. Hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. 3.trimesterde, duktus arteriosusun kapanması gibi istenmeyen fetal etkileri olabileceğinden piroxicam kullanımından kaçınılmalıdır.
6. Aktif peptik ülser, daha önce bu ilaca karşı aşırı duyarlılık göstermiş kişilerde kullanılmamalıdır. Aspirin veya diğer NSAİ ilaçlarla astım semptomları, nasal polipler, anjiödem veya ürtiker görülen hastalarda kotrendikedir.

Başlıca Yan Etkiler:

Kardiyovasküler: periferik ödem, sıvı retansiyonu, hipertansiyon, palpasyon.

Solumun: dispne, bronkospazm.

Merkezi sinir sistemi:

Uyku hali, sersemlik, baş ağrısı, anksiyete, konfüzyon..

Gastrointestinal sistem:

Peptik ülser, kanama, perforasyon, diyare, dispepsi bulantı, kusma ve kolestatik sarılık.

Genitoüriner sistem:

Renal papiller nekroz, interstisyel nefrit, akut renal yetersizlik, azotemi, sistit, hematüri.

Dermatolojik:

Kaşıntı, ürtikerdir.

Hematolojik:

Granülositopeni, lökositopeni, trombositopeni, aplastik anemi, kanama zamanında uzama.

Diğer:

Tinnitus, görme bozukluğu.

12- SULİNDAK**Farmakoloji:**

Pirol asetik asit türevi bir nonsteroid antiinflamatuvar ajan olan sulindak, yapısal ve farmakolojik olarak indometazine benzer. Ancak gastrointestinal olarak indometazinden daha iyi tolere edilir ve eşdeğer dozlarda zarar verici etkisi daha düşüktür. Bunun olası sebebi sulindakın bir inaktif prodrug olması ve hepatik mikrozomal enzimlere aktif metaboliti olan sulindak disülfite çevrilmesidir. Ürikozürik aktivitesi yoktur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, analjezik etki 15-30 dakika, antiinflamatuvar etki <7 gündür.

Maksimum etki: Po, analjezik etki 1-2 saat, antiinflamatuvar etki 2-3 haftadır.

Etki süresi: Po, analjezik etki 3-4 saattir.

Doz:**Analjezik-antiinflamatuvar:**

Po, 150-200 mg (3-4 mg/kg) bid, günlük maksimum doz 400 mg'dır. Başlangıç tedavisinden sonra hastanın cevabına göre doz azaltılabilir.

Toksosite:**Toksik sınır:**

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Akut: Sersemlik hissi, bulantı, kusma, laterji, paresizi, oryantasyon bozukluğu, nöbet geçirme, abdominal ağrı ve gastrointestinal kanamadır.

Antidotu:

Yoktur.

Tedavi:

Diğer nonsteroid antiinflamatuvar ajanların toksisitelerinde olduğu gibidir. Ancak gecikmiş gastrointestinal ülserasyon riskinden dolayı birkaç gün izlenmelidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Kalp hastalığı, hipertansiyon ve sıvı retansiyonu ile ilgili diğer durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.
2. Prerenal bozukluğu olan hastalarda renal prostoglandin seviyelerini düşürüp, renal dekompanseasyona neden olabileceğinden böyle hastalarda sulindaktan kullanımından kaçınılmalıdır.
3. Hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. 3.tri-

mesterde, duktus arteriosusun kapanması gibi istenmeyen fetal etkileri olabileceğinden ve neonatal primer pulmoner hipertansiyona ve fetal ölüme yol açabileceğinden sulindaktan kullanımından kaçınılmalıdır.

B- KORTİKOSTEROİDLER

Farmakoloji:

Başlıca inflamatuvar hastalıkların, ağrı sendromlarının, alerjik reaksiyonların ve organ transplantasyonlarında reddin tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Antiinflamatuvar özellikleri fosfolipaz A2 enzimini inhibe etmesi şeklindedir. Fosfolipaz A2 membran fosfolipitlerinden araşidonik asit oluşumunu katalizleyen bir enzimdir. Kortikosteroidler araşidonik asit metabolizmasının bu ilk basamağını inhibe ederek hem siklooksijenaz (prostoglandinler ve tromboxanlar oluşamaz), hem de lipooksijenaz yolunu bloke ederler (lökotrienler oluşamaz).

Ayrıca inflamatuvar hücrelerin sayısını ve aktivitelerini azaltır. Kapiller membran permeabilitesini düşürerek ödem oluşumunu azaltır. B-adrenerjik ajanların siklik-AMP oluşumu üzerine olan etkilerini güçlendirir ve bronkostrüktör mekanizmaları inhibe eder.

Kortikosteroidlerin protein katabolizmasını, glükoneojenezi, kalsiyumun renal atılımını artırıcı ve yağların vücudun periferik bölgelerinden santral bölgelerine tekrar dağılımına yol açıcı etkileri vardır. Hipotalamik-hipofizyel-surrenal aksı baskılayabilirler.

Kortikosteroidler akut ve kronik kanser ağrısı tedavisinde etkilidirler. Metastatik kanser ağrısında, tümörün salgıladığı fosfolipaz-A2'nin inhibisyonunu sağlayarak prostoglandin E oluşumunu baskılar.

Prostoglandin E serisinin hiperaljeziye yol açtığı gösterilmiştir. Sinir veya spinal kord kompresyonlarında, tümör dokusu ve sinirdeki ödemi azaltarak ağrıyı azaltabilirler. Kortikosteroidlerin atılımı karaciğer yoluyla olur.

Etkileşimleri:

Klirensleri fenitoin, fenobarbital, rifampin ve efedrinle artar; kumarin grubu antikoagulanların etkilerinde değişiklikler meydana getirirler; insülin gereksinimini artırırlar; antikolinesteraz ajanlarla (örn: Neostigmin) etkileşerek miyastenia gravis hastalarında ciddi güçsüzlüklere yol açarlar. Potasyum kaybettirici etkileri potasyum artırıcı, diüretiklerle (örn: Tiazidler, furosemid) daha da artar; toksoidlere, canlı veya inaktive aşılarla cevabı azaltırlar; özellikle NSA2 ile birlikte kullanıldıklarında gastrointestinal kanama riski yüksektir.

Toksisite:

Toksik sınır:

Kesin olarak belli değildir. Akut toksisite sık karşılaşılan bir durum değildir.

Belirtiler:

Uzun süreli kullanımdan sonra yoksunluk bulguları: akut adrenal yetmezlik, ateş, hipotansiyon, dispne, sersemlik hissi, yorgunluk, hipoglisemi-kuşingoid değişiklikler - aydede yüzü, santral obesite, hipertansiyon, osteoporoz, diyabet, peptik ülser, infeksiyonlara yatkınlık ve sıvı-elektrolit dengesizlikleridir.

Antidotu:

Spesifik antidot yoktur.

Tedavi:

Aşamalı olarak ilaç kesilir (alternatif gün tedavisi). Stres durumlarında doz artırılır. Solunum ve dolaşım

desteği sağlanır (hava yolu korunur, oksijen verilir, iv sıvı ve vazodilatör ilaç desteği sağlanır); semptomatik tedavi uygulanır.

Kullanım İlkeleri ve Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Uzun süreli kullanımda, adrenokortikal yetmezliğe yol açmamak için, ilaç birden kesilmemelidir. Birden kesilme durumlarında kanserin sistemik bir ilerlemesi olma ihtimali haalde ağrıda artış olabilir (psödo-romatoid sendrom).
2. Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, tromboemboli eğilimi, hipertroidizm, siroz, miyastenia gravis, peptik ülser, divertikülit, nonspesifik ülseratif kolit, psikoz, epileptik nöbetler, sistemik fungal ve viral enfeksiyonu olan hastalarda ve intestinal anastomoz yapılmışlarda çok dikkatli kullanılmalıdır.
3. İmmünoşüpresif dozlarda kortikosteroid kullanan hastalara canlı virüs aşısının (örn: Su çiçeği aşısı) yapılması kontrendikedir.
4. Kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar herhangi bir stres durumu ile karşılaştıklarında yüksek doz kısa etkili steroidlerin strese yol açan durum öncesinde, o sırada ve sonrasında kullanılmaları gereklidir. Son bir yıl içerisinde en az bir hafta steroid tedavisi uygulanmış hastalar ameliyat olacakları zaman ampirik olarak destek steroid tedavisi uygulanmalıdır.
5. Enfeksiyon bulguları maskelenebilir. Çünkü konakçının hastalıklara karşı direnci azalmış, hastalığın yayılımını önleyici savunma mekanizmaları bozulmuştur.

Başlıca Yan Etkiler:

Kardiyovasküler:

Aritmi, hipertansiyon ve kardiyak fonksiyonları bozuk olan hastalarda konjestif kalp yetmezliğidir.

Merkezi sinir sistemi:

Epileptik nöbetler, psikoz ve kafa içi basıncının artmasıdır.

Gastrointestinal sistem:

Peptik ülser, kanama, perforasyon ve pankreatittir.

Dermatolojik:

Yara iyileşmesinde gecikme, peteşi ve eritemdir.

Göz:

İntraoküler basınç artması, subkapsüler katarakttır.

Metabolik:

Sıvı ve sodyum retansiyonu, potasyum kaybı ve hipokalsemidir.

Endokrin:

Stres durumlarında sekonder adrenokortikal ve hipofizyel cevapsızlık; büyümenin durması, insülin gereksiniminin artması, negatif azot dengesi ve amenoredir.

Kas-iskelet sistemi:

Myopati, güçsüzlük, osteoporoz ve aseptik nekrozdur.

Intraspinal: Menenjit, araknoidittir.

1- PREDNİZON

Kullanım:

Kortikosteroidlerin genel kullanım alanlarına ek olarak refrakter kemik ağrısının tedavisi, acıyı, ya-

kıcı, kesici nitelikteki nöropatik ağrı tedavisi brakial ve lumbosakral pleksusun malign lezyonlarına bağlı ağrının tedavisinde, post-herpetik nevralsi profilaksisi, aspirasyon pnömonisi, bronşial astım, kluster tipi baş ağrılarında korunmada kullanılır.

Farmakoloji:

Potent antiinflamatuvar etkili sentetik bir glukokortikoiddir. 5 mg prednizon, 0.75 mg deksametazon, 4 mg metilprednizolona ve 20 mg kortizole eşdeğerdir. 1-2 haftalık kısa süreli tedavi brakial ve lumbosakral pleksusun malign lezyonlarına bağlı ağrının tedavisinde etkili olabilir. Kluster tipi baş ağrısı olan hastalarda prednizon, metiserjidin vazokonstriktör ve profilaktik etkilerini güçlendirir. Terminal dönemdeki hastalarda bir iyilik hissi yaratabilir, iştahı artırır ve tümöre bağlı ağrıyı azaltır.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, antiinflamatuvar etki birkaç dakikadır.

Maksimum etki: Po, antiinflamatuvar etki 12-24 saatir.

Etki süresi: Po, antiinflamatuvar etkiler/hipotalamik-hipofizyel-surrenal aks supresyonu 30-36 saattir.

Doz:

Kemik ağrısı/nöropatik/pleksus ağrısı:
Po, günlük 30-100 mg, 2-4 doza bölünerek,

Kluster tipi baş ağrısı profilaksisi:
Po, günlük 40 mg, 2-4 doza bölünerek,

Postherpetik nevralsi profilaksisi:
P.O. günlük 60-80 mg, 2-4 doza bölünerek,

İnflamatuvar hastalıklar:

Po., günlük 5-60 mg, 2-4 doza bölünerek alınır.

Prednizon birkaç günden daha uzun süre kullanılırsa kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir. Beraberinde NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.

2- METİLPREDNİZOLON SÜKSİNAT,

METİLPREDNİZOLON ASETAT,

METİLPREDNİZOLON

Kullanım:

Kortikosteroidlerin genel kullanım alanlarına ek olarak sinir kökü irritasyonunun (ör: Disk hernisine bağlı) tedavisinde, triger nokta oluşumuna bağlı miyofasiyal ağrı tedavisinde, bronkodilatatör cevapsız astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının kısa süreli tedavisinde, steroid replasmanında ve semptomatik ağrı tedavisinde kullanılır.

Farmakoloji:

Prednizolonun metil derivativesi olan metilprednizolon 4 mg'nun antiinflamatuvar gücü 0.75 mg deksametazonuna, 5 mg prednizolonuna ve 20 mg kortizole eşdeğerdir. Metilprednizolon bir disk herninin yol açtığı ödemi azaltabilir. Bazı tümörlerde (ör: Lenfoma) onkolitik etki gösterebilir. Terminal dönem hastalarda öfori oluşturabilir, iştahı arttırabilir ve tümöre bağlı ağrıyı azaltabilir. Metilprednizolon, prednizolon, hidrokortizon ve kortizona göre daha az tuz ve su tutulumuna neden olur. Etkisi daha çabuk başlar ve daha kısa sürelidir.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: İv, antiinflamatuvar etki hemen başlar.

Maksimum etki: İv, antiinflamatuvar etki <1 saattir.

Etki süresi: İv, antiinflamatuvar etki/hipotalamik-hipofizyel-surrenal aks supresyonu 12-36 saattir

Doz:

İnflamatuvar hastalıklar/astım/steroid replasmanı:
Metilprednizolon; Po, günlük 2-60 mg (0.117-1.66 mg/kg), 4 doza bölünerek verilir. Yan etkileri minimuma indirmek için alterne dozlar olarak verilebilir.

Metilprednizolon sodyum süksinat; iv/im günlük 10 mg-1.5 g (0.03-30 mg/kg); genellikle 6 kadar 10-250 mg dozlar halinde verilir.

Akut spinal kord yaralanması / şok:
Metilprednizolon sodyum süksinat; iv 30 mg/kg 10-20 dakika içinde infüzyon olarak, gerekirse 4-6 saatte bir verilir.

İnflamatuvar hastalıklar/miyofasiyal ağrı:
Metilprednizolon asetat; intraartiküler/doku içi, 4-80 mg, 1-5 hafta sonra tekrarlanabilir.

Sempatik ağrı:
Metilprednizolon sodyum süksinat; iv rejyonel blok, 80 mg, 50 ml serum fizyolojik veya %0.5 lidokainle sulandırılır, guanitidin (20-40 mg) veya bretilium (1-2 mg/kg) ile kombine edilebilir.

Disk hernisine bağlı bel ağrısı:
Metilprednizolon asetat epidural, 40-80 mg, 5-10 ml serum fizyolojik ve koruyucu madde içermeyen lokal anestezi için (kaudal uygulama için 20-25 ml ile sulandırılır); eğer parsiyel bir yanıt almırsa 2-3 hafta sonra tekrarlanabilir. 3'den fazla enjeksiyonda ek bir iyileşme meydana gelmez. İntratekal uygulanmamalıdır.

3- DEKSAMETAZON**Kullanım:**

Kotikosteroidlerin genel kullanım alanlarına ek olarak, refrakter kemik ağrılarının; acıyıcı, yakıcı, kesici nitelikteki nöropatik ağrının tedavisinde, malign spinal kord kompresyonlarında, brakial ve lumbosakral pleksusun malign lezyonlarının tedavisinde; aspirasyon pnömonisinde, bronşial astımda, trigger nokta oluşumuna bağlı miyofasiyal ağrıda; adrenokortikal yetmezlikte replasman tedavisinde ve beyin ödeminde kullanılır.

Farmakoloji:

Dexametazon güçlü antiinflamatuvar özellikleri olan, florinlenmiş bir prednizolon türevidir. 0.75 mg'ı 4 mg metilprednizolona, 5 mg prednizona ve 20 mg kortizole eşdeğerdir. Eşdeğer dozlarda, hidrokortizonun sodyum tutucu etkisi deksametazonda gözlenmez.

Dexametazon lenfoma gibi bazı tümörlerde onkolitik etkiye sahip olabilir. Kısa süreli tedavi (1-2 hafta) brakial ve lumbosakral pleksusun malign lezyonlarına bağlı ağrı tedavisinde yararlı olabilir.

Çok şiddetli baş ağrısı olan ve intrakraniyal basıncı artmış hastalarda ağrıyı azaltabilir ve diğer nörolojik semptomları düzeltebilir. Terminal dönem hastalarda bir iyilik hissi, iştah artması oluşturabilir ve tümöre bağlı ağrıyı azaltabilir.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: İv/im antiinflamatuvar etki birkaç dakikada başlar.

Maksimum etki: İv/im antiinflamatuvar etki 12-24 saattir.

Etki süresi: İv/im antiinflamatuar etki/hipotalamik/hipofizyel-surrenal aks süpresyonu 36-54 saat sürer.

Doz:

Kemik/pleksus ağrısı/nöropatik ağrı:

Başlangıçta, iv 16 mg deksametazon fosfat veya PO 20-100 mg deksametazon,

idamede, po/iv 4-8 mg deksametazon, doz aralığı 6 saat, 1-2 süreyle kullanılır.

Akut epidural spinal kord kompresyonu:

İv deksametazon fosfat, 16-100 mg/gün, radyoterapi sırasında doz giderek azaltılır ve 16 mg/gün olarak devam edilir.

İnflamatuar hastalıklar:

Intraartiküler /doku içi, 1-16 mg deksametazon fosfat, 1-3 hafta. Sonra tekrarlanabilir.

İm./intraartiküler /doku içi, 1-16 mg deksametazon asetat, 1-3 hafta sonra tekrarlanabilir.

iv/im, 0.5-25 mg/gün deksametazon fosfat.

Serebral ödem:

İv, 10 mg deksametazon fosfat, sonrasında im, 4mg 6 saatte bir veya po., 1-3 mg tid, 5-7 gün sonunda azaltılarak kesilir.

Tekrarlayan /ameliyat edilemeyen beyin tümörleri (artmış intrakranial basıncı düşürmek için):

İv./im 2 mg deksametazon fosfat, günde 2-3 kez.

Miyofasial ağrı (trige nokta ile birlikte olan):

Doku içi, 1-4 mg deksametazon fosfat (10 ml lokal anestezi içinde sulandırılır); 1-3 hafta sonra tekrarlanabilir.

Bronkospazm:

İnhalasyon, 300 deksametazon fosfat (3 inhalas-

yon), günde 3-4 kez. Eğer deksametazon kullanımı birkaç günden uzun sürmüş ise doz azaltılarak kesilmelidir. Birlikte non-steroid antiinflamatuar ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

C- İSKELET KASI GEVŞETİCİLERİ

1- BAKLOFEN

Kullanım:

Kas spastisitesi ve rijiditesinin giderilmesinde, ör: Multiple sklerozda, parkinson hastalığında, trigeminal nevralsi, organik (nontraksiyon) başağrısı, nöropatik ağrı ve postherpetik nevralsiye tedaviye ek olarak kullanılır.

Farmakoloji:

Gama-aminobitirik asidin (GABA) bir p-klorofenil türevi olan baklofen, spinal düzeyde monosinaptik ve polisaptik refleksi, olasılıkla inhibitör nörotansmitter etkisi gösterecek ve/veya afferent terminallerde hiperpolarizasyon yaparak, inhibe eder. Baklofen multiple skleroz veya başka spinal kord lezyonları olan hastalarda, kas spazmlarının özellikle fleksör spazmlar sayısını ve şiddetini azalttığı, buna bağlı ağrıyı hafiflettiği, klonus, kas rijiditesini giderdiği ve hareketliliği artırdığı için, tercih edilen bir ajandır. Ciddi kronik spastisitesi olan, oral dozlara yeterli yanıt vermeyen veya yüksek oral dozları tolere edemeyen hastalarda intratekal baklofen uygulaması etkili bir yöntemdir. Hem baklofen, hem de diazepam (ikinci seçenek olan ajan), sklerozan ajanların intratekal uygulanmasından rizotomiden veya kordotomiden daha uygundur.

Trigeminal nevralsi ve vasküler olmayan başağrısı tedavisinden baklofen, karbamazepin ve fenitoin ile sinirjistik etki gösterebilir. Baklofenin "levo" formu

şu anda kullanımda olan rasemik "d-l" formundan daha fazla etkili olabilir.

Yüksek dozlarda sedasyon, ataksi gibi merkezi sinir sistemi depresyonu, solunum ve kardiyasküler depresyon yapabilir. Atılımı böbrekler yoluylaadır.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, antispastik etki, saatler veya haftalar sürer.

Maksimum etki: Po, antispastik etki; değişkendir.

Etki süresi: Po, antispastik bolus; 4 saattir.

Etkileşimleri:

Alkol, barbitüratlar, narkotikler ve uçucu anesteziklerin merkezi sinir sistemi depresan etkilerini güçlendirir.

Doz:

Spastisite/trigeminal nevralsi/organik başağrısı/nöropatik ağrı:

Başlangıç: Po, 5-10 mg tid

İdame: Po, 5-25 mg tid. Doz optimum etki görülünceye kadar, 3 günlük aralarla, 15 mg'lık (yaşlılarda daha düşük) artışlarla yükseltilmelidir.

Ciddi spastisite

Intratekal; Bolus, 25-75 mg

İnfüzyon, 3-8 mg/saattir.

Trigeminal nevralsi ve organik başağrılarının tedavisinde, antikonvülanlarla (ör: Karbamazepin), antidepresanlarla veya fenitoinle kombine kullanılmalıdır. Nöropatik ağrının tedavisinde antidepresanlarla, opioidlerle ve/veya nonsteroid antiinflatuar ajanlarla kombine kullanılmalıdır.

Toksosite:

Toksik sınır:

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Kusma, kas hipotonisi, salivasyon, sersemlik hali, görme bozukluğu, solunum depresyonu, koma, havale, serum laktat dehidrojenaz ve AST (SGOT) düzeylerinin yükselmesidir.

Antidotu:

Spesifik antidotu yoktur.

Tedavi:

İlaç azaltılır veya kesilir, (solunum ve dolaşım desteği, vazopressör ajanlar); solunum yolu güvenceye alınarak ipeka şurubu ile kusturulur. (30 ml veya 0.5 ml/kg ipeka şurubu, arkasında 200 ml veya 4 ml/kg su) veya gastrik lavaj uygulanır ardından aktif kömür (PO 50-100 g veya 0.5-1 g/kg) uygulanır ve semptomatik tedavi yapılır.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Baklofen kullanan epileptik hastalarda nöbet kontrolü bozulabilir. Rutin EEG izlemi yapılmalıdır.
2. Spastiseyi dik postürde kalabilmek, denge sağlayabilmek için kullanan hastalarda, spastisitenin fonksiyonelliği artırdığı durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.
3. Birden kesilmesi hallüsinasyonlara, havalere ve spastisitenin akut ezzerbasyonuna yol açabilir. Eğer ilaç kesilecek ise doz kademeli olarak azaltılmalıdır.
4. Hastalar, baklofenin dikkat gerektiren, zihinsel aktiviteye bağlı işlerde azaltma yaratabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Başlıca Yan Etkiler:**Kardiyovasküler:**

Taşikardi, hipotansiyon, çarpıntı, anjina ve senkop-tur.

Pulmoner: Dispnedir.

Merkezi sinir sistemi:

Sersemlik, bitkinlik, vertigo, hipotoni, depresyon, eksitasyon, başağrısı, hallüsinasyon, öfori, anksiyete, disartri ve şaşılıktır.

Gastrintestinal sistem:

Bulantı, kusma, konstipasyon, diyare, tat alma bozuklukları ve karın ağrısıdır.

Kas-iskelet sistemi:

Kas ağrısıdır.

Diğer: Döküntü ve kaşıntıdır.

D- NARKOTİK AGONİSTLER**1- BUPRENORFİN HCL****Kullanım:**

Akut, kronik ağrı ve kanser ağrısının tedavisinde kullanılır.

Farmakoloji:

Buprenorfin thebaine türevi bir parsiyel narkotik agonisttir. Yapı olarak morfine benzer ancak farmakolojik olarak diğer parsiyel opioid agonistlerine benzer. Morfinden 30 kat güçlüdür, M ve K reseptörlerine yüksek afinitesi vardır. M reseptörlerinden yavaş ayrılması, uzun analjezi süresinden, opiat antagonistleriyle geriye döndürülebilirliğinin tahmin edilemez olmasından ve sınırlı fiziksel bağımlılık potansiyelinden sorumludur.

Buprenorfin, pentazosin ve butorfanolden farklı olarak, göreceli olarak az psikomimetik etkiye sahiptir. Narkotik antagonist aktivitesi yaklaşık olarak nalokson kadardır ve ve M reseptörleri üzerindedir. Solunum depresyonu ve analjezi yönünden yüksek dozlarda (1,2 mg) tavan etkisine sahiptir. Buprenorfin merkezi sinir sistemindeki SS opioid reseptörlerine bağlandıktan sonra agonist etkilerini antagonize etmek mümkün olmayabilir ve buprenorfine bağlı solunum depresyonu naloksona cevap vermeyebilir. Böyle bir durumda solunum stimulanı olan doksapram daha uygundur.

Uzun süredir buprenorfin kullanan hastalara nalokson verilmesi yoksunluk sendromuna yol açmaz. Tersine opiat bağımlısı kişilere buprenorfin verilmesi yoksunluk sendromunu başlatabilir.

Parenteral buprenorfinin kardiyovasküler etkileri kalp hızında, kan basıncında, strok volümde ve kardiyak outputta hafif değişikliklerdir. Buprenorfin minimal düzeyde bulantı, kusma ve konstipasyon yapar. Plasental bariyeri geçer ve yenidoğanda depresyon yapabilir. Anne sütüne de geçebilir, emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır.

Epidural buprenorfinin sedasyon ve santral solunum depresyonu yapıcı etkileri, doza bağımlı olarak artar ve bu durumlar çok yüksek dozlarda nalokson ile bile geri döndürülemeyebilir.

Karaciğer ve renal yollarla elimine olur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması:

İv., <1 dakika, im, 15 dakikadır.

Maksimum etki:

İv, 5-20 dakika, im., 1saattir.

Etki süresi: İv/im./s.a, 6 saattir.

Etkileşimleri:

Benzodiazepinlerin, diğer narkotik analjeziklerin, uçucu anesteziğin, fenotiazinlerin, alkolün ve trisiklik antidepresyonların merkezi sinir sistemi ve dolaşım depresyonu yapıcı etkilerini artırır. Analjezik etkinliği narkotik ve nonnarkotik analjeziklerle (ör: Aspirin asetaminofen.), alfa agonistlerle (ör: Klonidin) artar. Fentonille birlikte kullanımı etki süresini artırır ve minimal düzeyde solunum depresyonu yaparak, beklenen analjeziyi sağlar.

Doz:**Analjezi:**

İm / iv / s.1 o, 3 – 06 mg (6-12 mg /kg), 6-8 saatte bir, infüzyon, 25-250 mg/saat, epidural bolus, 50-60 mg (1 mg/kg)dir.

Hasta kontrollü analjezi:

İv bolus, 0.1 mg (0.002 mg/kg), kilitli kalma süresi, 10-20 dakikadır.

İnfüzyon için dilüsyon:

Epidural bolus, 60 mg 10 ml lokal anestezi veya koruyucu içermeyen serum fizyolojik içine infüzyon, 500 mg 100 ml lokal anestezi veya koruyucu içermeyen serum fizyolojik içine (5mg/ml)şeklindedir.

Semptomatik olarak gerek duyulduğunda değil, düzenli kullanılmalıdır. Karaciğer veya böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda eliminasyon azalmış olduğundan akümülyasyon ve aşırı sedasyon meydana gelebilir. Analjezik etki nonsteroid antiinflamatuar ajanların, antidepresanların ve ilaç dışı tedavi yöntemlerinin eklenmesiyle (ör: TENS) güçlendirilebilir.

Toksisite:**Toksik sınır:**

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Somnolans, koma, solunum arresti, apne, kardiyak aritmiler, kombine respiratuar ve metabolik asidoz, opioidlerin yoksunluk sendromlarının başgöstermesi (abdominal kramplar, kusma, ciltte bir şeyler dolaşıyor hissi, piloereksiyon, burun tıkanıklığı, ağlama, esneme, terleme, tremor, miyalji), dolaşım kollaps, kardiyak arrest ve ölümdür.

Antidotu:

Nalokson, 0.4-2 mg iv maksimum 10-20 mg'a kadar her 2-3 dakikada bir doz tekrarlanır. Doşampram, 0.5 -1.5 mg/kg yavaş iv 5 dakikada bir tekrarlanır, maksimum doz 2 mg/kg'dır. Eğer buprenorfin ile yoksunluk semptomları baş gösterir ise opioid agonistler, benzodiazepinler kullanılır, semptomatik tedavi uygulanır.

Tedavi:

İlaç azaltılır veya kesilir, solunum ve dolaşım desteği sağlanır, antidot verilir, kan gazları, ph ve elektrolitler takip edilir. Asidoz ve elektrolit düzensizlikleri tedavi edilir (laktik asidozu düzeltmek için 1-2 mEq/kg sodyum bikarbonat uygulamak gerekebilir), semptomatik tedavi yapılır, havayolu güvenceye alınarak ipeka şurubu ile kusturulur veya gastrik lavaj yapılır ve aktif kömür verilir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Yaşlılarda, hipovolemik hastalarda ve beraberinde narkotikler ve sedatif hipnotikler kullananlarda doz azaltılır.
2. Bulantı ve/veya kusma durumunda kullanılmak üzere bir antiemetik de (ör: Metoklopramid) reçete edilmelidir.

3. Konstipasyonun kontrolü ağrıdan daha zor olabilir. Korunma veya tedavi amaçlı laksatifler her gün kullanılmalıdır. (ör: Colace-dioctyl sodyum sulfosüksinat-100-300 mg/gün). Metilselüloz, psyllium veya polikarbofil içeren yoğunluk oluşturuca ajanlar kullanılmamalıdır. Gastrointestinal fraktüs pasajının geçici durmaları barsak obstrüksiyonuna neden olabilir.
4. Birkaç haftadan uzun süre narkotik analjezik kullanan her hastada tolerans gelişebilir. Bu doz, sıklık veya uygulama yoluyla (iv ve spinal infüzyonlar hızlı tolerans gelişimine neden olurlar) ilgili olabilir. İlk bulgu efektif analjezi süresinde kısalmasıdır. Tolerans gelişimini geciktirmek için adjuvan tedaviler, örneğin: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, antidepressan ajanlar kullanılabilir, alternatif opioidlere geçilebilir (eşdeğer analjezik dozun yansıya başlanır) veya ilaç dışı tedavi yöntemleri (örneğin: TENS) kullanılabilir.
5. Fiziksel bağımlılık çok sık oluşmaz. Yoksunluk sendromu belirtileri anksiyete, sinirlilik, iritabilite, üşüme ve sıcak basması atakları, diaforez, insomnia, abdominal kramplar, bulantı, kusma ve myoklonus olabilir. Yoksunluk sendromunun ortaya çıkmasını önlemek için ilaç yavaş kesilmelidir (ör: 2 günde bir doz %75 düşülür). Yoksunluk sendromu semptomatik tedavi edilir.
6. Buprenorfinde kötüye kullanıma yatkınlık morfin ve kodeinden daha azdır. Buprenorfin ile morfin gibi diğer opioid agonistleri arasında kros-tolerans gelişebilir.
7. Kronik olarak opioid agonistleri kullanan hastalarda buprenorfin dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü bu hastalarda yoksunluk sendromunu baskılamadığından yüksek dozlarda yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur.
8. Akut yoksunluk sendromu tedavisinde benzo-diazepin veya morfin titrasyonu yapılabilir.
8. Adjuvan tedavilerle analjezik etki güçlenir. Adjuvan tedavi rejyonel blokları, triger nokta enjeksiyonlarını (lokal anesteziik veya steroidlerle) ve iv rejyonel anesteziyi de içerir.
9. Adjuvan, ilaç dışı tedavi metodları: TENS, buz veya ısı uygulamaları, ultrason ve yumuşak doku mobilizasyonlardır.
10. Hastalar dikkatlerinin ve mental yeteneklerinin azalabileceği konusunda uyarılmalıdır.
11. Septisemi, enjeksiyon bölgesinde infeksiyon veya koagülopati durumlarında epidural/intratekal enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır.

Başlıca Yan Etkiler:

Kardiovasküler:

Hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi ve bradikardidir.

Pulmoner:

Solunum depresyonudur.

Merkezi sinir sistemi:

Sedasyon, baş dönmesi, başağrısı, öfori, konfüzyon ve halüsinasyondur.

Gastrointestinal:

Bulantı, kusmadır.

Göz: Myozis

Dermatolojik: Kaşıntı, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon ve kızarıklılıktır.

Otonom: Sıcak basması, ağız kuruluğu ve soğuğa dayanıksızlıktır.

2- KODEİN FOSFAT, KODEİN SÜLFAT**Kullanım:**

Akut, kronik ağrı ve kanser ağrısının tedavisi; solunum sisteminin kimyasal veya mekanik irritasyonu-na bağlı öksürüğün tedavisinde kullanılır.

Farmakoloji:

Sentetik bir fenantren türevi opiat agonisti ve antitüssif olan kodeinin morfinden farkı için karbondaki hidroksil grubunun bir metil grubuyla yer değiştirmiş olmasıdır. Alınan kodeinin %10'u karaciğerde morfine demetile olur ve bu durum kodeinin analjezik etkisinden sorumlu olabilir. Kodein, hafif orta şiddetteki ağrıların tedavisinde, genellikle nonnarkotik analjeziklerle, (örneğin: Aspirin, asetaminofen) kombine edilerek kullanılır. 30 mg oral kodeinin veya 120 mg im kodeinin analjezik etkinliği 10 mg oral veya im morfine eşdeğerdir. Kodein etkili bir antitüssiftir ve öksürük baskılayıcı olarak yaygın bir kullanımı vardır. Kötüye kullanım yatkınlığı morfinden daha azdır ve oral kullanımdan sonra nadiren görülür.

Kodein minimal sedasyon, bulantı, kusma ve konstipasyon yapar. Plasentadan geçer ve yenidoğanda depresyon yapabilir. Anne sütüne geçebilir ancak normal dozlarda kullanıldığında yenidoğanda klinik olarak önemli bir etki gözlenmez. Histamine bağlı hipotansiyon benzeri etkilerinden dolayı iv kullanımı önerilmez. Eliminasyonu karaciğer ve böbrekler yoluyla olur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, 15-30 dakikadır.

Maksimum etki: Po, 30-60 dakikadır.

Etki süresi: Po, 3-6 saattir.

Etkileşimleri:

Diğer narkotik analjeziklerin uçucu anesteziğin, fenotiazinlerin, sedatif hipnotiklerin, alkolün, trisiklik antidepressanların USS ve dolaşımı deprese edici etkilerini güçlendirir. Analjezik etkinliği narkotik ve nonnarkotik analjeziklerle (ör: Aspirin, asetaminofen), ∞ 2 agonistlerle (ör:Klonidin) güçlenir ve etki süresi uzar.

Doz:**Analjezi:**

Po/im/iv/sc, 15-60 mg (0.5 mg/kg), 4 saatte bir, maksimum günlük doz 120 mg'dır.

Antitüssif:

Po/im/iv/sc, 10-20 mg (0.3 mg/kg), 4-6 saatte bir, maksimum günlük doz 120 mg'dır.

Analjezik etki için, semptomatik olarak gerek duyulduğunda değil, düzenli kullanılmalıdır. Böbrek veya karaciğer fonksiyonu bozulmuş hastalarda eliminasyon azaldığından dolayı akümüilasyon ve aşırı sedasyon meydana gelebilir. Analjezik etki nonsteroid antiinflamatuar ajanların, antidepressanların ve ilaç dışı tedavi yöntemlerinin (ör: TENS) eklenmesiyle güçlendirilebilir.

Toksosite:**Toksik sınır:**

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Somnolans, koma, solunum arresti, kardiyak aritmiler, kombine respiratuar ve metabolik asidoz, dolaşım kollapse, kardiyak arrest ve ölümdür.

Antidotu:

Nalokson 0.4-2 mg iv, maksimum 10-20 mg'a kadar her 2-3 dakikada bir tekrarlanır.

Tedavi:

Buprenorfin HCL' nin toksisite tedavisi gibidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Yaşlılarda, hipovolemik hastalarda ve beraberinde narkotikler ve sedatif hipnotikler kullananlarda doz azaltılmalıdır.
2. Bulantı ve/veya kusma durumlarında kullanılmak üzere bir antiemetik de (ör: Metoklopramid) reçete edilmelidir.
3. Konstipasyonun kontrolü açısından daha zor olabilir. Korunma veya tedavi amaçlı, laksatifler hergün kullanılmalıdır (ör: Colace-dioctyl sodyum sülfosükrinat 100-300 mg/gün). Metilselüloz, psyllium veya polikarbofil içeren yoğun maddeler kullanılmamalıdır. Gastrointestinal traktüs yolunun geçici durmaları barsak obstrüksiyonuna neden olabilir.
4. Birkaç haftadan uzun süre narkotik analjezik kullanan her hastada tolerans gelişebilir. Bu doz ile, sıklıkla veya uygulama yoluyla (iv ve spinal infüzyonlar hızlı tolerans gelişimine neden olur.) ilgili olabilir. İlk bulgu efektif analjezi süresinde kısalmadır. Tolerans gelişimini geciktirmek için adjuvan tedaviler, örneğin; Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, antidepressan ajanlar kullanılabilir, alternatif opioidlere geçilebilir. (eşdeğer analjezik dozun yarısıyla başlanır) veya ilaç dışı tedavi yöntemleri (örneğin: TENS) kullanılabilir.
5. Fiziksel bağımlılık kronik olarak kullanılan opioidlerin (>2 hafta) ani kesilmesiyle ortaya çıkabilir. Yoksunluk semptomları: anksiyete, sinirlilik, irritabilite, üşüme ve sıcak basması atakları, diaforez, insomniya, abdominal kramplar, bulantı, kusma ve myoklonustur.

Yoksunluk sendromundan korunmak için doz yavaş olarak azaltılarak (ör: Her 2 günde %75 azaltmak) kesilmelidir. Yoksunluk belirtileri semptomatik tedavi edilir.

6. Addiksiyon (psikiyatrik bağımlılık): Sürekli narkotik arayışı içinde olmak ve narkotikleri ağrı kesici etkileri dışındaki sebeplerden dolayı istemektir. Psikiyatrik bağımlılığı olan hastaların çoğunda fiziksel bağımlılık da vardır, ancak tersi narkotikleri kullanan hastalarda nadir görülür.
7. Adjuvan ajanlarla ve tedavi yöntemleriyle kombinasyonlar analjeziyi güçlendirir.
8. Hastalar kodeinin dikkatlerini ve mental yeteneklerini azaltabileceği konusunda uyarılmalıdır.
9. İlaç formülünde sülfidler içerebilir, bu da eğilimli kişilerde alerjik reaksiyonlara veya anafilaksiye yol açabilir.

Başlıca Yan Etkiler:**Kardiovasküler:**

Hipotansiyon, dolaşım depresyonu, bradikardi ve senkopdur.

Pulmoner:

Solunum depresyonudur.

Merkezi sinir sistemi:

Sedasyon, somnolans, öfori, disfori ve oryantasyon bozukluğudur.

Gentioüriner:

Üriner retansiyondur.

Gastrointestinal:

Bulantı, kusma, abdominal ağrı, biliyer traktüs spazmı, konstipasyon, anoreksiya ve karaciğer fonksiyonları bozulabilir.

yon bozukluklarıdır.

Göz:

Miyozistir.

Alerjik:

Kızamıklık, kaşıntı ve ürtikerdir

3- ALFENTANİL HCL

Kullanımı:

Akut ağrının tedavisinde.

Farmakoloji:

Fenilpiperidin grubundan ve fentanilin 1/5-1/3'ü kadar potent olup, etki süresi 1/3'ü kadardır. Yağdaki çözünürlüğü düşük olmasına karşın plazmadaki iyonize olmamış formunun yeterince yüksek olması nedeniyle membranları geçer ve etkisi çabuk başlar. Beyin gibi perfüzyonu yüksek organlara dağılımı sonucu plazma konsantrasyonu hızla azaldığından etkisi kısa sürer. İntravenöz enjeksiyonla verilen ilacın %90 kadarını 30 dakika içerisinde plazmayı terk eder.

Plazma proteinlerine %90 bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü 60-120 dakikadır.

Karaciğerde oksidatif N-O dealkilasyon ile inaktif metabolitlere dönüşür. Esas metaboliti noralfentanildir. Çok azı değişmeden böbrekten atılır. Karaciğer hastalığı olanlarda klirensi azalır, eliminasyon ömrü normalin iki katı kadar artabilir.

Plasentayı geçer ve yenidoğanda depresyon yapabilir. Anne sütüne de geçebilir.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: iv, 1-2 dakika

im, <5 dakika
epidural, 5-15 dakika

Maksimum etki: iv, 1-2 dakika

im, <15 dakika
epidural, <30 dakika

Etki süresi i: iv., 10-15 dakika

im, 10-60dakika
epidural, 4-8 saat

Etkileşimleri:

Sedatif hipnotik ilaçlar, narkotikler, volatil anestezipler ve benzodiazepinlerle beraber kullanıldığında merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler etkileri şiddetlenir. Amfetaminler, MAO inhibitörleri, fenotiazinler ve trisiklik antidepressanlar solunum depresan etkilerini artırır. Analjezi, ∞ 2 agonistlerle (ör: Klo-nidin) ve epinefrin ile artar. Alfentanil çoğunlukla sitokrom P450 3A4 enzimi yoluyla metabolize edilir. Mevcut insan farmokinetik verileri alfentanil metabolizmasının flukonazol, eritromisin, diltiazem ve simetidin (sitokrom P450 3A4 enzimi inhibitörleri olarak bilinir) ile inhibe edilebileceğini göstermektedir. İn vitro veriler diğer güçlü sitokrom P450 3A4 enzim inhibitörlerinin de (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) alfentanil metabolizmasını inhibe edebileceğini düşündürmektedir. Bu, uzamış ya da gecikmiş solunum depresyonu riskini arttırabilir. Kalbi deprese edebilecek ya da vagal tonusu arttırabilecek beta-blokerler veya anestezi ajanlar gibi ilaçlarla tedavi, bradikardi veya hipotansiyona zemin hazırlayabilir. Non-vagolitik kas gevşeticilerle birlikte verildiğinde bradikardi ve olasılıkla asistol oluşabilir.

Doz:

Analjezik etki:
İv/im 250-500 μ g (5-10 μ g/kg),

Epidural, bolus 500-1000 μg (10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$), infüzyon 100-250 μg (2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$)

İnfüzyonlar için dilüsyon:

İv, 10 mg 250 ml serum fizyolojik ya da dekstroz içine (40 $\mu\text{g}/\text{ml}$); epidural, 1.5 mg 150 ml lokal anestezi veya koruyucu içermeyen serum fizyolojik içine (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) uygulanır.

Toksosite:

Toksik sınır:

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Somnolons, koma, solunum arresti, apne, kardiyak aritmiler, kombine respiratuvar ve metabolik asidoz, dolaşım kollapsı, kardiyak arrest ve ölümdür.

Antidotu:

Naloksan 0.4-2 mg, iv, maksimum: 10-20 mg'a kadar, 2-3 dakikada bir tekrarlanabilir.

Tedavi:

Diğer narkotik ajanların toksite durumlarının tedavisi gibidir.

Dikkat edilecek noktalar:

1. Alfentanil uygulandıktan sonra kan basıncında geçici düşüş olabilir. Bu etkinin büyüklüğü hipovolemik hastada veya sedatif ilaç ile birlikte artabilir.
2. Narkotik etkileri naloksanla geri döndürülür.
3. Bradikardi oluşturabilir; bu etki önemli olabilir ve hızlı başlayabilir ancak atropin ile antagonize edilebilir.
4. Doğum ağrılarında kullanıldığında yenidoğan resüstasyonuna ihtiyaç olabilir. Naloksan kul-

lanılabilir.

5. Hipotiroidizm, pulmoner hastalık, solunum rezervinde azalma, alkolizm ve karaciğer veya böbrek yetmezliğinde doz dikkatle titre edilmelidir ve uzun süreli izleme gerekebilir.
6. Epidural, alfentanilin istenmeyen etkileri olarak geç solunum depresyonu (tek dozdan 8 saat sonra) kaşıntı, bulantı, kusma ve üriner retansiyon ortaya çıkabilir. Bu yan etkilerin profilaksi ve/veya tedavisinde naloksan (0.2-0.4 mg iv veya 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{st}$ infüzyon) etkilidir. Solunum depresyonu yapabileceğinden dolayı solunum desteği hazır bulundurulmalıdır. Kaşıntıyı tedavi etmek amacıyla antihistaminikler (ör: Difenhidromin, 12,5-25 mg iv/im., 6 saatte bir ihtiyaç durumunda), bulantı ve kusma için metoklopramid (10 mg iv 6 saatte bir) kullanılabilir. Naloksona cevap vermeyen üriner retansiyon mesane kateterizasyonu gerektirebilir. Naloksona alternatif olarak betanekol (po 15-30 mg tid ve sc 2,5-5 mg, günde 3-4 kez) gereksinim duyulduğunda kullanılabilir. (Betanekol detüssör kasının tonusunu artırır. Kolinerjik aşırı uyarılmaya yol açabileceğinden iv veya im verilmelidir. Atropin (i.v./5-4 0.5 mg) hazır bulundurulmalıdır.
7. Septisemi, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon veya koagülopati durumlarında epidural, kaudal veya intratekal enjeksiyonlarından kaçınılmalıdır.
8. Hastaların, uygulamayı izleyen 24 saat içinde araba veya makine kullanmamaları önerilmektedir.

Başlıca Yan Etkiler:

Kardiyovasküler: Hipotansiyon, bradikardi ve aritmilerdir.

Pulmoner: Solunum depresyonu ve apneadır.

Merkezi sinir sistemi: Öfori, disfori ve konvülsiyondur.

Gastrointestinal: Bulantı, kusma, mide boşalmasında gecikme ve biliyer traktüste spazmdır.

Göz: Myozisdir.

Kas-iskelet sistemi: Kas rijiditesidir.

Diğer: Kaşıntı

4- FENTANİL SİTRAT

Kullanım:

Akut, kronik ağrı ve kanser ağrısının tedavisinde kullanılır.

Farmakoloji:

Bir fenilpiperidin türevi olan fentanil güçlü bir opioid agonisttir. Analjezik açıdan morfinden 75-125 kez daha güçlüdür. Etkisinin hızlı başlaması ve kısa süreli olması fentanilin morfine göre daha fazla lipid çözünlülüğe sahip olmasındandır. Solunum depresyonu yapıcı etkisi doza bağlıdır ve analjeziden daha uzun süreli olabilir. Fentanil (ve diğer opioidler) periferik sinir bloğunda lokal anesteziğin etkilerini güçlendirir. Bu kısmen zayıf lokal anesteziğin özelliklerine (yüksek dozlarda sinir iletimini baskılar) ve kısmen de periferik sinir terminallerindeki opiat reseptörleri üzerine olan etkilerine bağlıdır.

Lokal anesteziyelerle (ör: Bupivakain) intratekal/epidural fentanilin (ve diğer opioidlerin) kombinasyonu, abdominal malignitelere bağlı rahatsızlık hissi ve alt ekstremitelerde turnike iskemisi de dahil olmak üzere, ağrıyı azaltmada etkili bir yöntemdir.

Fentanil (ve sufentanil) morfinden daha lipofiliktir ve epidural analjezinin segmentasyonu, hızlı vaskü-

ler uptake ve spinal boşluğun lipid yapısı (epidural yağı ve beyaz madde) içine dağılma özelliklerini yansıtır. Analjezinin segmental sınırlandırılabilmesi epidural kateterin kapsamı istenen dermatomlara uygun bölgeye yerleştirilmesine bağlıdır. Dilüe edilmiş solüsyonun büyük volümlerde verilmesi daha fazla dermatomun kapsanmasını sağlayabilir. Ağrıdan korunmak amacıyla kullanılacağı zaman (ilk nosiseptif uyarıyı bloke ederek ve spinal kordda işlenmesini sağlayarak) ağrı ortaya çıktıktan sonraki tedavi edici dozlardan daha düşük dozlarda (ve diğer opioidler veya lokal anesteziyeler) kullanılır.

Nörolept analjezi için iv fentanil droperidol ile kombine edilir.

Plasentayı geçer ve yenidoğanda depresyon yapabilir. Anne sütüne de geçtiğinden emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer yoluyla elimine olur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: iv, 30 saniye içinde

im <8 dakika

epidural/spinal, 4-10 dakika

transdermal, 12-18 saat

oral transmukozal, 5-15 dakika

Maksimum etki: iv, 5-15 dakika

im, <15 dakika

epidural/spinal, <30 dakika

oral transmukozal, 20-30 dakika

Etki süresi: iv., 30-60 dakika

im, 1-2 saat

epidural/spinal, 1-2 saat

transdermal, 3 gün

oral transmukozal, 1-2 saat

Etkileşimleri:

Narkotikler, sedatifler, *uçucu* anestezikler, nitroz oksit ile birlikte kullanıldığında dolaşım ve solunum depresyonu yapıcı etkileri artar. Solunum depresyonu yapıcı etkileri amfetaminle, MAO inhibitörleriyle, fenotiazinlerle ve trisiklik antidepresanlarla artar. Analjezik etkisi $\alpha 2$

agonistleri (ör: Epinefrin, klonidin) ile güçlenir. Yüksek dozlarda kullanıldığında solunumu etkileyecek düzeyde kas rijiditesi yapar. İntratekal/epidural fentanile epinefrinin eklenmesi yan etkilerini (örneğin: Bulantı) arttırır.

Doz:**Analjezik etki:**

Oral transmukozal 200-400 μg (5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$), doz aralığı 4-6 saat (oral formu çiğnenmemeli, emilmelidir.) tir.

Transdermal, başlangıç 25-50 $\mu\text{g}/\text{saattir}$.

İdame:

25-100 $\mu\text{g}/\text{saat}$ (doz önceki 24 saatlik analjezik ihtiyacına göre ayarlanır. 60 mg immorfin = 360 mg PO. morfin = 100-200 $\mu\text{g}/\text{saat}$ transdermal fentanil)

50 $\mu\text{g}/\text{saatten}$ yüksek dozlar sadece önceden opioid kullanan ve tolerans geliştirmiş hastalarda kullanılmalıdır. Her transdermal uygulama 72 saat güvenilir analjezik sunumu sağlar. İlk uygulamadan 12-24 saat geçmeden terapötik konsantrasyonlara erişilmez. Başlangıç dozu gerekirse 3 gün sonunda artırılabilir. Daha fazla titre edilmeden önce yeni doz 2 uygulama (6 gün) denenmelidir. "Breakthrough" ağrıda yeterli kontrol elde edebilmek için kısa etkili opioidler gerek duyuldukları eklenebilir.

iv, im, 25-100 μg (0.7-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

epidural, bolus 50-100 μg (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

infüzyon 25-60 μg (0.5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$)

spinal, bolus 5-20 μg (0.1-0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

İnfüzyonlar için dilüsyon:

İv, 500 μg 100 ml serum fizyolojik içine (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) epidural, bolus 50-100 μg 15-20 ml lokal anesteziik veya koruyucu içermeyen serum fizyolojik içine infüzyon 100-500 μg 100 ml lokal anesteziik veya koruyucu içermeyen serum fizyolojik içine (1-5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) uygulanır.

İv rejonel blok, lokal anesteziğe 50 μg (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) fentanil eklenir.

Brakial pleksus bloğu, 40 ml (0.5-0.75 ml/kg) lokal anesteziğe 50-100 μg (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) fentanil eklenir.

Hasta kontrollü analjezi:

İv; bolus 15-75 μg (0.3-1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)dır.

İnfüzyon 15-100 $\mu\text{g}/\text{saat}$ (0.3-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$)tir.

Kilitli kalma süresi 3-10 dakikadır.

Hasta kontrollü analjezi:

Epidural, bolus 4-8 μg (0.08-0.16 $\mu\text{g}/\text{kg}$)dır.

İnfüzyon 5-10 $\mu\text{g}/\text{saat}$ (0.1-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$)tir.

Kilitli kalma süresi 10 dakikadır.

Analjezik etkiye ihtiyaç olduğunda değil, düzenli kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyonu bozulan hastalarla eliminasyon bozulacağı için akümülayon ve aşırı sedasyon meydana gelebilir. Adjuvan ajanların (ör: Nonsteroid antiinflatuar ajanlar, antidepresanlar) veya ilaç dışı tedavi metodlarının eklenmesi analjeziyi güçlendirilebilir.

Toksisite:**Toksik sınır:**

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Somnolons, koma, solunum arresti, apne, kardiyak aritmiler, kombine respiratuar ve metabolik asidoz, dolaşım kollapsı, kardiyak arrest, ve ölümdür.

Antidotu:

Naloksan 0.4-2 mg, iv, maksimum: 10-20 mg'a kadar, 2-3 dakikada bir tekrarlanabilir.

Tedavi:

Diğer narkotik ajanların toksisite durumlarının tedavisi gibidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Yaşlı, hipovolemik ve yüksek riskli hastalarda ve beraberinde sedatifler, başka narkotik ajanlar kullananlarda doz azaltılmalıdır. Doz artışları önceki dozlara alınan cevaba göre yapılır.
2. Narkotik etkileri naloksonla (0.2-0.4 mg iv veya daha fazla) antagonize edilebilir. Antagonizma süresi narkotik etki süresinden daha kısa olabilir.
3. Yüksek dozlarda, nalokson ile reversible, kas tonüsü artışı ortaya çıkabilir.
4. Epidural, kaudal veya intratekal fentanilin istenmeyen etkileri olarak geç solunum depresyonu (tek dozdan 8 saat sonra) kaşıntı, bulantı, kusma ve üriner retansiyon ortaya çıkabilir. Bu yan etkilerin profilaksi ve/veya tedavisinde nalokson (0.2-0.4 mg iv veya 5-10 µg/kg/st infüzyon) etkilidir. Solunum depresyonu yapabileceğinden dolayı solunum desteği hazır bulundurulmalıdır. Kaşıntıyı tedavi etmek

amacıyla antihistaminikler (ör: Difenhidromin, 12,5-25 mg iv/im., 6 saatte bir ihtiyaç durumunda), bulantı ve kusma için metoklopromid (10 mg iv 6 saatte bir) kullanılabilir. Naloksona cevap vermeyen üriner retansiyon mesane kateterizasyonu gerektirebilir. Naloksona alternatif olarak betanekol (p015:30 mg tid ve sc 2,5-5 mg, günde 3-4 kez) gereksinim duyulduğunda kullanılabilir. (Betanekol detüösör kasının tonusunu artırır. Kolinerjik aşırı uyarılmaya yol açabileceğinden iv veya im verilmelidir. Atropin (i.v./s-4 0.5 mg) hazır bulundurulmalıdır.

5. Septisemi, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon veya koagülopati durumlarında epidural, kaudal veya intratekal enjeksiyonlarından kaçınılmalıdır.
6. Oral transmukozal formun kaza sonucu deriye temas etmesi durumunda etkilenen bölge suyla yıkanmalıdır.
7. Transdermal fentanil, akut veya postoperatif ağrının tedavisinde, ayaktan hastalarda kontraendikedir. Yanlış kullanımı sonucu ölümler bildirilmiştir.
8. Hastalar, fentanilin dikkatlerini ve mental yeteneklerini azaltabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Başlıca Yan Etkiler:

Kardiyovasküler: Hipotansiyon ve bradikardidir.

Pulmoner: Solunum depresyonu ve apnedir.

Merkezi sinir sistemi: Baş dönmesi, görme bozukluğu ve havaledir.

Gastro intestinal: Bulantı, kusma, mide boşalmasında gecikme ve biliyer traktüste spazmdır.

Göz: Myozisdir.

Kas-iskelet sistemi: Kas rijiditesidir.

5- MEPERİDİNE HCL

Kullanım:

Akut, kronik ağrı ve kanser ağrısının tedavisinde kullanılır.

Farmakoloji:

Sentetik bir opioid agonisti olan meperidin morfinin onda biri gücündedir. Etkisi biraz daha hızlı başlar ve kısa sürer. Meperidin hafif vagolitik ve antispazmodik etkileri vardır. Morfinle eşdeğer dozlarda daha az sedasyon ve kaşıntı yapar. Tuboplasti, üretra veya visseral düz kas spazmı ile ilgili diğer operasyonlardan sonra daha iyi analjezi sağlar.

Meperidin ortostatik terapötik dozlarda hipotansiyon yapabilir ve yüksek dozlarda direk myokardiyal depresan etkisi olan tek opioiddir. Aktif metaboliti olan meperidin bir serebral stimulandır ve esas olarak drarla atılır. Meperidin tekrarlayan dozlarında ve/veya uzun süreli kullanımda (büyük 3 gün) birikebilir.

Meperidin spinal veya epidural uygulandığında substansia gelatinozada spesifik opioid reseptörlerine bağlanarak ve onları aktive ederek analjezi sağlar. Aktive olan opioid reseptörleri nosiseptif afferent C liflerinden substans P salınımını inhibe eder.

Diğer opiatlardan farklı olarak meperidin güçlü lokal anestezi etkisi vardır ve epidural/spinal analjeziye, duyuşal, motor ve sempatik blok eşlik eder. Lokal irritasyon yaptığından bölgesel olarak kullanılmaz.

Meperidin plasentadan geçer ve yenidoğanda depresyona yol açabilir. Maksimum plasental transfer

ve yenidoğan depresyonu parenteral uygulamadan 2-3 saat sonra olur. Anne sütüne de geçtiğinden emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Eliminasyonu karaciğer yoluyla olur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Po, 10-45 dakikadır.

İv < 1 dakikadır.

İm 1-5 dakikadır.

Epidural/spinal, 2-12 dakikadır.

Maksimum etki Po, < 1 saattir.

İv 5-20 dakikadır.

İm 30-50 dakikadır.

Epidural/spinal 30 dakikadır.

Etki süresi: po/iv/im 2-4 saattir.

Epidural/spinal 1-8 saattir.

Etkileşimleri:

Tekrarlayan yüksek dozlarda ve böbrek/karaciğer yetersizliği olan hastalarda havale, myoklonus deliryum ortaya çıkabilir. Narkotiklerin, sedatif hipnotiklerin, uçucu anesteziğin, trisiklik antidepressanların merkezi sinir sistemi ve dolaşım depresyonu yapıcı etkilerini potansiyelize eder. MAO inhibitörleriyle ciddi, bazen de ölümcül reaksiyonlar (hipertermi, hipertansiyon, havale) oluşabilir. İzoniazidin yan etkilerini ağırlaştırır. Barbitüratlarla kimyasal olarak uyumsuzdur. Analjezik etkisi alfa 2 agonistlerinin (ör: Klonidin) eklenmesiyle güçlenir ve uzun sürer. İntratekal/epidural meperidine epinefrin eklenmesi yan etkilerin (ör: Bulantı) artmasına neden olur.

Doz:

Po/im/sc: 50-150 mg (1-3 mg/kg), doz aralığı 3-4 saattir.

Yavaş im: 25-100 mg (0.5-2 mg/kg), doz aralığı 3-4 saattir.

Epidural:

Bolus, 50-100 mg (1-2 mg/kg) (10 ml koruyucu içermeyen serum fizyolojik veya lokal anesteziik ile sulandırılır)dir.

İnfüzyon, 10-20 mg/saat (0.2-0.4 mg/kg/saat)tir.

Spinal:

Bolus, (10-50 mg (0.2-1 mg/kg) (koruyucu içermeyen %5' lik solüsyon kullanılmaktadır,

50 mg/ml)

İnfüzyon, 5-10 mg/saat (0.1-0.2 mg/kg/saat)tir.

Hasta kontrollü analjezi, i.v. bolus 5-30 mg (0.1-0.6 mg/kg)

infüzyon 5-40 mg/saat (0.1-0.8 mg/kg/saat)tir.

Kilitli kalma süresi 5-15 dakikadır.

Hasta kontrollü analjezi, epidural, bolus 5-30 mg (0.1-0.6 mg/kg)

İnfüzyon 5-10 mg/saat (0.1-0.2 mg/kg/saat)tir.

Kilitli kalma süresi 5-15 dakikadır.

İnfüzyonlar için dilüsyon:

i.v.100 mg 50 ml DSW veya serum fizyolojik içine (2 mg/ml) uygulanır.

Epidural, bolus 50-100 mg 10 ml lokal anesteziik veya koruyucu içermeyen serum fizyolojik içine uygulanır.

100-500 mg 50 ml lokal anesteziik veya koruyucu içermeyen serum fizyolojik içine (2-10 mg/ml) uygulanır.

Önerilen maksimum doz, 1 g/gün'dür. (20 mg/kg/gün) daha yüksek dozlarda meperidin ve normeperidin serum düzeyle takip edilmelidir.

Analjezik etki için ihtiyaç olduğunda değil düzenli kullanılmalıdır. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon azalacağından dolayı dikkatli kullanılmalıdır.

6- MORFİN SÜLFATE**Sınıf:**

Narkotik agonisttir.

Kullanım:

Akut, kronik ağrı ve kanser ağrısının tedavisinde kullanılır.

Farmakoloji:

Morfin güçlü doğal bir μ agonistidir. Morfin analjezik bir ajandır ve psikomotor davranış üzerinde etki gösterir. Birçok formda çeşitli yollardan (oral, sublingual, rektal, aerosol, parenteral, nöroaksiyel, perinöral, intraartiküler) hem akut hem de kronik ağrıda uygulanması mümkündür.

Biyoyararlanımı %35 ile %75 arasında değişir. Plazma yarılanma ömrü ortalama 2-3 saattir. Karaciğerde önemli miktarda ilk-geçiş metabolizmasına uğrar. Morfin başta karaciğer olmak üzere diğer organlarda da metabolize olmaktadır. Morfin glukuronidasyon yolu ile, 2:1 oranında morfin-3-glukuronid (M3G) ve morfin-6-glukuronid (M6G)'e metabolize olur. Morfin glukuronidasyonu hepatik bozukluğu olan hastalarda genellikle etkilenmediğinden bu hastalar morfini hepatik prekoma eşiğine kadar tolere ederler. Ancak şiddetli hepatik bozukluklarda doz

azaltılabilir veya dozlar arasındaki süre arttırılabilir. Morfin 1/3 oranında albümine bağlanır; bağlanan bölümü normal insanda %35, ciddi renal ve hepatic bozukluğu olanlarda ise %20-30'dur. Bağlanmayan bölümü fizyolojik pH ortamında iyonize olur ve bu nedenle morfin hidrofilik olarak nitelenir, dolayısı ile morfinin distribüsyonu yaygın, doku penetrasyonu sınırlıdır. Morfinin bu hidrofilik özelliği nöroaksiyel uygulandığında özellikle önem taşır. Hidrofilik morfin rostral yayılarak geç solunum depresyonuna yol açabilir.

Metabolitlerinden M6G güçlü bir opioid agonistidir. Tüm analjezik etkiden ve bulantı, solunum depresyonu gibi yan etkilerden sorumlu tutulur. Böbrek yoluyla atıldığından renal bozukluğu olan hastalarda birikime bağlı olarak yan etki riski artar. Diğer metaboliti olan M3G'nin analjezik etkisi yoktur. Bu metabolit morfine bağlı miyoklonus, MSS irritabilitesi ve hiperaljezi/allodini gibi bulgularla seyreden opioide bağlı nörotoksitenin (opioid induced neurotoxicity-OIN) ortaya çıkmasından sorumlu tutulur.

Morfinin tavan-değeri yoktur. Doz, analjezik etki ve yan etkiye göre belirlenir. Oral kullanımda kısa etkili preparatları 4-6 saat ve kontrollü salımlı preparatları 8-24 saat analjezi sağlar. Parenteral kullanıldığında analjezi süresi ortalama 4 saattir. Parenteral doz oral dozun üçte biridir. Epidural doz parenteral dozun 1:10'u olarak oranlanırsa da klinikte 1:3 veya 1:2 oranlarında kullanılmaktadır. İntratekal doz, epidural dozun 1:10'dur.

Uygulanan doza bağlı olarak sedasyon (>10 mg) ya da eksitasyon (<10 mg) cevabına neden olur. Analjezik doz seviyelerinin üzerinde somnolans ve uykuya neden olur. Tedavi dozlarında ve daha yüksek dozlarda solunum merkezi üzerinde deprese edici etki gösterir. Öksürük ve kusma merkezlerinde deprese olur. İlk defa morfin alan kişilerde düşük düşük dozlarda ametik aktivite gösterirken yüksek

dozlarda ve yinelenen uygulamalarda antiemetik özelliği ortaya çıkar. Morfin terapötik dozlarda ve daha yüksek dozlarda respiratuar merkezlerde deprese etkiye neden olur. Öksürük ve kusma merkezleri deprese olur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: iv <1 dakika

im, 1-5 dakika

sc, 15-30 dakika

po, 15-60 dakika

po (yavaş salımlı), 60-90 dakika

epidural/spinal, 15-60 dakika

Maksimum etki: iv, 5-20 dakika

im, 30-60 dakika

po, 30-60 dakika

po (yavaş salımlı), 1-4 saat

rectal 20-60 dakika

epidural/spinal, 90 dakika

Etki süresi: iv / im / sc / po 2-7 saat

po (yavaş salımlı), 6-12 saat

epidural/spinal, 6-24 saat

Etkileşimleri:

Diğer narkotik analjeziklerin, alkolün, antihistaminiklerin, fenotiazinlerin, butirofenonların, MAO inhibitörlerinin ve trisiklik antidepresyonların merkezi sinir sistemi ve dolaşım depresyonu yapıcı etkilerini artırır. Analjezik etkinliği narkotik ve non-narkotik analjeziklerle (ör: Aspirin, asetaminofen.), ∞ 2 agonistlerle (ör: Klonidin) artar. Konjestif Kalp Yetersizlikli hastalarda kullanılan diüretiklerin etkilerini azaltabilir. İntratekal / epidural morfine efedin ilavesi bulantı gibi yan etkilerde artma yapar.

Doz:**Analjezi:**

Po 10-60 mg, 4 saatte bir, yetersiz analjezi gelişinceye kadar 8-24 saatte bir yavaş yavaş %25-50 artırılarak titre edilir. Günlük doz 500 mg'a kadar çıkılan hastalar vardır.

Rektal, 10-20 mg, 4 saatte bir.

İv, yavaş olarak 2,5-15 mg (çocuklarda 0,05-0,02 mg/kg).

İm, sc dozlar iv dozla aynıdır.

Epidural, bolus günlük 2- 5 mg. İnfüzyon 0,1-1 mg/saat

Spinal, 0,1-1 mg

Toksisite:**Toksik sınır:**

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Somnolans, koma, solunum arresti, kardiyak aritmiler, kombine respiratuar ve metabolik asidoz, dolaşım kollapsı, kardiyak arrest ve ölümdür.

Antidotu:

Nalokson 0,4-2 mg iv, maksimum 10-20 mg'a kadar her 2-3 dakikada bir tekrarlanır.

Tedavi:

İlaç azaltılır veya kesilir, solunum ve dolaşım desteği sağlanır, antidot verilir, kan gazları, ph ve elektrolitler takip edilir. Asidoz ve elektrolit düzensizlikleri tedavi edilir (laktik asidozu düzeltmek için 1-2 mEq/kg sodyum bikarbonat uygulamak gerekebilir), semptomatik tedavi yapılır, havayolu güvenceye alınarak ipeka şurubu ile kusturulur veya gastrik lavaj yapılır ve aktif kömür verilir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Yaşlılarda, hipovolemik hastalarda, yüksek riskli cerrahi hastalarda ve beraberinde narkotikler ve sedatif hipnotikler kullananlarda doz azaltılmalıdır.
2. Naloksan spesifik antidottur (İV, 0,2-0,4 mg veya daha fazla).
3. Opioid kullanımı ile gelişen safra yolları spazmı, naloksan ya da glukagonla tersine çevrilebilir. Analjezinin tersine çevrilmesi glukagonla değil, naloksanla oluşur.
4. Morfin plasental bariyeri geçer. Doğum esnasında kullanımı yenidoğanda solunum depresyonu meydana getirebilir. Resusitasyon gerekebilir. Naloksan kullanılabilir.
5. Herpes Simpleks reaktivasyon insidensi epidural ya da spinal tekrarlayan ilavelerle gelişir.
6. Epidural, kaudal veya intratekal fentanilin istenmeyen etkileri olarak geç solunum depresyonu (tek dozdan 8 saat sonra) kaşıntı, bulantı, kusma ve üriner retansiyon ortaya çıkabilir. Bu yan etkilerin profilaksi ve/veya tedavisinde nalokson (0,2-0,4 mg iv veya 5-10 µg/kg/st infüzyon) etkilidir. Solunum depresyonu yapabileceğinden dolayı solunum desteği hazır bulundurulmalıdır. Kaşıntıyı tedavi etmek amacıyla antihistaminikler (ör: Difenhidramin, 12,5-25 mg iv/im., 6 saatte bir ihtiyaç durumunda), bulantı ve kusma için metoklopromid (10 mg iv 6 saatte bir) kullanılabilir. Naloksona cevap vermeyen üriner retansiyon mesane kateterizasyonu gerektirebilir. Naloksona alternatif olarak betanekol (po15-30 mg tid ve sc 2,5-5 mg, günde 3-4 kez) gereksinim duyulduğunda kullanılabilir. (Betanekol detüsyör kasının tonusunu artırır. Kolinergik aşırı uyarılmaya yol açabileceğinden iv veya

- im verilmelidir. Atropin (i.v./5-4 0.5 mg) hazır bulundurulmalıdır.
7. Septisemi, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon veya koagülopati durumlarında epidural, kaudal veya intratekal enjeksiyonlarından kaçınılmalıdır.
 8. Bulantı ve/veya kusma durumlarında kullanılmak üzere bir antiemetik de (ör: Metoklopramid) reçete edilmelidir.
 9. Konstipasyonun kontrolü ağrıdan daha zor olabilir. Korunma veya tedavi amaçlı, laksatifler her gün kullanılmalıdır (ör: Colace-dioctyl sodyum sülfosükrinat 100-300 mg/gün). Metilselüloz, psyllium veya polikarbofil içeren yoğun maddeler kullanılmamalıdır. Gastrointestinal traktüs yolunun geçici durmaları barsak obstrüksiyonuna neden olabilir.
 10. Uzun süreli ilaç kullanımıyla tolerans, ilacın hem istenilen hem de istenilmeyen yan etkilerine karşı gelişebilir. Yüksek dozlar asıl analjezi için gerek duyulabilir. Kansere hastalarında, gerekli doz artırımını hastalığın progresyonu sebebiyle sıklıkla sıkır.
 11. Birkaç haftadan uzun süre narkotik analjezik kullanan her hastada tolerans gelişebilir. Bu doz ile, sıklıkla veya uygulama yoluyla (iv ve spinal infüzyonlar hızlı tolerans gelişimine neden olur.) ilgili olabilir. İlk bulgu efektif analjezi süresinde kusalımadır. Tolerans gelişimini geciktirmek için adjuvan tedaviler, örneğin; Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, antidepressan ajanlar kullanılabilir, alternatif opioidlere geçilebilir. (eşdeğer analjezik dozun yarısıyla başlanır) veya ilaç dışı tedavi yöntemleri (örneğin: TENS) kullanılabilir.
 12. Fiziksel bağımlılık kronik olarak kullanılan opioidlerin (>2 hafta) ani kesilmesiyle ortaya çıkabilir. Yoksunluk semptomları: anksiyete, sinizlilik, irritabilite, üşüme ve sıcak basması atakları, diaforez, insomnia, abdominal kramplar, bulantı, kusma ve myoklonustur. Yoksunluk sendromundan korunmak için doz yavaş olarak azaltılarak (ör: Her 2 günde %75 azaltmak) kesilmelidir. Total günlük doz iv/im/sc 10-15 mg ya da po 60 mg'a geldiği zaman 2 gün beklenmeli ve sonra devanı edilmelidir. Yoksunluk belirtileri semptomatik tedavi edilir.
 13. Fiziksel bağımlılık kronik olarak kullanılan opioidlerin (>2 hafta) ani kesilmesiyle ortaya çıkabilir. Yoksunluk sendromundan korunmak için doz yavaş olarak azaltılarak (ör: Her 2 günde %75 azaltmak) kesilmelidir. Yoksunluk belirtileri semptomatik tedavi edilir.
 14. Adjuvan tedavilerle analjezik etki güçlenir. Adjuvan tedavi rejyonel blokları, trigger nokta enjeksiyonlarını (lokal anesteziik veya steroidlerle) ve iv rejyonel anesteziyi de içerir.
 15. Adjuvan, ilaç dışı tedavi metodları: TENS, buz veya ısı uygulamaları, ultrason ve yumuşak doku mobilizasyonlarıdır.
 16. Morfin, aminofilin, heparin, sodium bikarbonat, magnesium sülfat, metisilin, fenobarbital, fenitoin ve ranitidine ile aynı intravenöz sıvıda combine edilmez.
 17. Hastalar, araba ve ağır operasyon makinası kullanma gibi durumlarda fiziksel koordinasyon ve mental yeteneklerinin azalabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Başlıca Yan Etkiler:

Kardiovasküler:

Hipertansiyon, hipotansiyon, bradikardi, aritmiler ve göğüs duvarı rijiditesi.

Pulmoner:

Bronkospazm, laringospazm.

Merkezi sinir sistemi:

Öfori, disfori, senkop ve bulanık görme.

Genitoüriner:

Üriner retansiyonu, antidiüretik etki, üreteral spazm.

Gastrointestinal:

Bulantı, kusma, biliyer traktüs spazmı, konstipasyon, anoreksiya ve mide boşalmasında gecikme.

Göz: Myozis.

Kas-iskelet sistemi: Kas rijiditesidir.

7- TRAMADOL**Sınıfı:**

Zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır. Bu çift etki mekanizması nedeniyle klasik opioid olarak adlandırılmaktan ziyade **atipik santral etkili analjezik** olarak kabul edilmektedir.

Kullanım:

Orta veya şiddetli derecedeki akut veya kronik ağrıların giderilmesinde kullanılır. Cerrahi operasyon sonrası ağrılar, kırık ve yaralanmalara bağlı ağrılar, non-narkotik analjeziklerin yetersiz kaldığı kanser ağrılarında ve diğer değişik kaynaklı ağrılarda kullanılan güçlü bir analjeziktir.

Farmakoloji:

Tramadol zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT)

presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir.

Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksek olup ortalama %70'dir. Oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir (%95-100). İlk geçiş metabolizmasına uğrar. Analjezik etkinliği doza bağlıdır. Oral formun analjezik aktivitesi 1 saat içinde başlamakta, en yüksek plazma konsantrasyonuna kapsül formunda 2 saatte, yavaş salınımlı formunda 5 saatte erişmektedir. Parenteral formda 10-30 dakika arasında etki ortaya çıkar ve 30-60 dakika arasında en yüksek etkiye ulaşır. Etki süresi 4-6 saattir. Önerilen maksimum günlük doz 400-600 mg'dır. Bu tavan değer şiddetli ağrıda tramadol kullanımını sınırlamaktadır.

Tramadol karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından demetilasyon ve konjugasyon ile metabolize edilir. Tramadolün %30'u değişmeden, %60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden atılır. Karaciğer sirozunda veya renal yetersizlikte ana bileşiğin ve M1 metabolitinin eliminasyonu azalacağından tramadolün dozunu yarıya indirmek ve doz aralığını iki katına çıkarmak gerekir. Hepatik ve renal fonksiyonun yaşa bağlı azalması nedeni ile tramadolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü yaşlı hastada artış gösterir. Bu nedenle yaşlı hastada **düşük dozla başlayıp, yavaş doz artırma** prensibi benimsenmelidir.

Diğer opioidlere göre daha az konstipasyon, sedasyon ve immün supresyon yapması, solunum depresyonu ve bağımlılık riskinin çok düşük olması tramadolü, kanser dışı kronik ağrının opioidlerle kontrolünde birinci sıra ilaç yapan nedenler olmuştur. Osteoartrit, romatoid artrit, fibromiyalji gibi kanser dışı pek çok ağrı sendromunda tek başına veya NSAİİ'lar ile birlikte etkin olduğu bilinmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: po, 1saat

parenteral, 10-30 dakika

Maksimum etki: po, kapsül formunda 2 saatte, yavaş salınimli formunda 5 saatte.

parenteral, 30-60 dakika

Etki süresi: po 4-6 saat

Etkileşimleri:

Santral sinir sistemini etkileyen diğer ilaçlarla (trankilizanlar, hipnotikler vb.) bir arada alındığında, sedatif etki artabilir. Ancak bunun yanı sıra, tramadolün bir trankilizanla birlikte kullanımının, ağrı üzerinde olumlu bir etkisinin olması olasıdır. MAO inhibitörleri alan hastalarda kullanılmamalıdır. Ayrıca alkol, hipnotikler, santral etkili analjezikler, opioidler veya psikotropik ilaçlarla kullanılması önerilmez. Karbamazepinle birlikte kullanımı, tramadolün kan yoğunluğunu azaltmaktadır. Bu nedenle analjezik etkisinin azalması beklenir. Epilepsi krizini tetikleyebilen ilaçlarla birlikte kullanımı, kriz eşliğinin düşüşüne neden olabilir.

Doz:

Doz ayarlaması ağrının şiddetine göre yapılmalıdır. IV, İM veya SC yoldan 50-100 mg (IV yoldan yavaşça enjekte edilir veya enfüzyon çözeltisinde dilüe edilerek verilir). Bir kerede uygulanan dozun 2 mg/kg'yi geçmemesi önerilir. Genel olarak günlük doz 400 mg'dir. 75 yaşın üzerindeki hastalarda ise günlük doz 300 mg'yi geçmemelidir. Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda doz ayarlaması yapmak gerekebilir. Kreatinin klirensi 30 ml/dk altında ise günlük maksimum doz 200 mg'a indirilir.

Toksosite:**Belirtiler:**

Solunum depresyonu ve konvülsiyon.

Antidotu:

Nalokson kullanımı bu bulguların tümünü değilse bile bir kısmını geriye döndürebilir.

Tedavi:

İlaç azaltılır veya kesilir, solunum ve dolaşım desteği sağlanır. Havayolu güvenceye alınır. Hemodiyaliz, uygulanan miktarın küçük bir kısmını uzaklaştırdığından etkisiz kalacaktır.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Başka bir analjezik maddeye veya opioide bağımlı kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.
2. Bilinmeyen bir nedene bağlı bilinç kaybı veya şok durumlarında dikkatli kullanılmalıdır.
3. Konvülsiyon riski, epilepsili hastalarda, nöbet geçmişi olan hastalarda veya nöbet ile ilgili bir risk altında travma geçirmiş, metabolik bozukluğu veya ilaç ya da alkol kullanımını bırakan bağımlılarda ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olan hastalarda artabilir.
4. SSRI inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, başka opioidler, MAO inhibitörleri, nöroleptikler veya nöbet eşliğini düşüren diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı sonucu nöbet eşliğinde düşüş izlenebilir.
5. Doz aşımı tedavisinde Naloksan kullanılması nöbet riskini daha da artırabilir.
6. Kodein ve diğer uyuşturucu ilaçlara karşı anafilaktoid reaksiyonların görüldüğü hastalarda

kullanılmaması gerekir. Nadiren ciddi ve fatal olabilen anafilaktoid reaksiyonlar veya kaşıntı, titreme, bronkospazm ve anjiödem gibi bulgular gözlenebilir.

7. Kreatinin klirensi 30 ml altında olan hastalarda doz azaltılması yoluna gidilir.
8. İleri derecede sirotik hastalarda doz azaltılması yoluna gidilir.
9. Yüksek dozlarda solunum depresyonu yapabileceğinden, riskli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
10. Hastanın reaksiyon yeteneğini etkileyerek, araba veya makine kullanmasını zayıflatabilir, bu durum özellikle alkolle bir arada alındığında görülür.
11. Gebede kullanımı C kategorisine dahildir. Hamilelerde yapılmış yeterli ve tam kontrollü klinik çalışmalar yoktur. Bu nedenle hamilelikte sadece olası yarar, beklenen riskten fazla ise kullanılmalıdır. Gebelikteki kronik kullanımı, yenidoğanda fiziksel bağımlılığa veya çekilme bulgularına yol açabilir.
12. Emzirme döneminde kullanılırken, yaklaşık %0,1 oranında süte geçtiği göz önüne alınmalıdır.
13. Tolerans gelişimi ve çekilme bulguları görülebilir.
14. İlacın bağımlılık yapma potansiyali vardır.

Başlıca Yan Etkiler:

Kardiyovasküler:

Çarpıntı, postüral hipotansiyon veya kardiyovasküler kollaps.

Pulmoner:

Bronkospazm, solunum depresyonu ve mevcut astmanın şiddetlenmesi gibi allerjik reaksiyonlar, bildirilmiştir.

Merkezi sinir sistemi:

Halüsinasyon, konvülsiyon, yorgunluk, sersemlik, baş ağrısı ve sedasyon.

Gastrointestinal:

Bulantı, kusma, ishal, konstipasyon, midede dolgunluk hissi ve gaz oluşumu. Karaciğer enzimlerinde geçici yükselme.

Genitoüriner:

İdrar çıkışında azalma.

Göz: Bulanık görme.

Dermatolojik: Kaşıntı, döküntü ve ürtiker.

Kas-iskelet sistemi:

Kas ağrısıdır.

E- MORFİN ANTAGONİSTLERİ

1- NALOKSON HCL

Sınıfı:

Narkotik antagonisttir.

Kullanımı:

Opioidlere bağlı depresyon ve safta yolları spazmının çözülmesi klonidin, kodein, dekstrometorfan gibi ilaçlarla birlikte kullanımı morfine bağlı kaşıntı, bulantı ve diğer yan etkilere karşı kullanılır.

Doz:

Narkotik depresyona ve aşırı ilaç kullanımında iv, im, sc 0.1-2 mg çocuklarda, 10-100 mg/kg hastanın yanıtına göre titrasyon yapılır. 2-3 dakikalık aralıklarla 10 mg dozu geçmeyecek biçimde verilebilir. Refüzyon halinde ise 5-15 mg/kg /saat çocuklarda, 10-150 mg/kg hastanın durumuna göre titrasyon yapılır.

Eliminasyon karaciğerden olur. Bu ilaç tamamen bir morfin antagonistidir. Agonist etkisi yoktur. Re-septörler seviyesinde opioidlerle yarışır ve solunum depresyonu, sedasyon, hipotansiyon, analjezi, safra yolları spazmı gibi opioidlere bağlı yan etkiyi ortadan kaldırır. Aynı şekilde kapdopril, klonidin, kodein gibi ilaçların merkez sinir sistemindeki etkilerini kaldırabilir. Septik şokta da yine hipotansiyona karşı kullanılabilir. Solunum depresyonu meydana getirmez. Fiziksel bağımlılık yapmaz.

Kullanımda Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Daha önce kalp hastaları olanlarda ve kardiyotoksik ilaç alanlarda dikkatle kullanılmalıdır.
2. Titrasyon yavaş yapılmalı ve hasta hipertansiyon ve kardiyak aritmi yönünden izlenmelidir.
3. Nalokson verilen hastalar çok dikkatli ve uzun süre izlenmelidir. Tekrarlanırken yine dikkat edilmelidir.
4. Eğer iv yol sağlanamamışsa ilaç birebir sulandırılarak tüpten verilebilir.

Opioidlere fiziksel bağımlılığı olduğu düşünülen hastalarda yine de dikkatli verilmelidir.

Temel Yan Etkileri:

Kardiyovasküler:
Taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon ve aritmidir.

Solunum sistemi:

Pulmoner ödemdir.

Merkez sinir sistemi:

Titreme, analjezinin kalkması ve nöbet geçirmedir.

Gastrointestinal sistem:

Bulantı-kusma ve terlemedir.

F- LOKAL ANESTEZİKLER**1- BUPİVACAİNE HCL****Sınıfı:**

Lokal anesteziiktir.

Kullanıldığı yer:

Rejyonel anesteziye kullanılır. Bupivakain.epinefrinli veya epinefrinsiz solüsyonlar olarak yapılır.

Farmakoloji:

Lokal ve rejyonel anestezi için kullanılır. Sinir liflerine verilen ilacın konsantrasyonuna göre önce odonom sonra ağrı, ısı, dokunma, basınç iskeletkaybolur. Etkisi hızlıdır. Etkisi süresi diğer lokal anesteziiklerden daha uzundur. Epinefrin eklendiği taktirde anestezi süresi uzayabilir. Sempatik sistem blokajına bağlı olarak epidural ve spinal anesteziiden sonra hipotansiyon gelişebilir. İnfüzyon halinde verildiği zamanoluşabilir. Bu yüzden dikkat edilmesi gerekir.

Etki süresi:

200-400 dakika arasındadır.

Metoblokerler, similitin, benzodiazepin, barbitüratlarla birlikte kullanılmaması doğru olur. Toksik

etki görülmemiştir. Ancak olduğu takdirde aritmi, dolaşım kollapsı, solunum ve kardiyak arrest görülebilir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Bupivakain obstetrik paraservikal blokta tavsiye edilmez. Fetusta bradikardi ve ölüme yol açabilir.
2. İntravenöz reijonal anestezi sırasında dikkatle kullanılması gerekir.
3. Binde beşin üzerindeki solüsyonlar obstetrik anesteziye kullanılmamalıdır. Kardiyak toksitesi artabilir.
4. Mutlaka iv olarak uygulanması gerekir. Ciddi kalp yetmezliği olanlarda şokta ve her türlü kalp hastalıklarında dikkatli uygulanması gerekir. ...lokal anesteziyelere aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Yan Etkiler:

Kardiyovasküler:

Hipotansiyon, aritmi, kardiyak . . . , pulmoner solunum bozukluğu ve durmasıdır.

Merkezi sinir sistemi:

Nöbet, kulak çınlaması, görüntüde bozukluk, alerji, ürtiker ve anjio nörotik ödemdir.

2- LİDOKAİN HCL

Sınıfı:

Lokal anestezi ve antiaritmiktir.

Kullanıldığı yerler:

Reijonal anestezi, ventriküler aritmiler özellikle kalp cerrahisi, akut MI'dan sonra, migren ve nöro-

patik ağrının tedavisinde ve sistemik analjezik olarak kullanılır.

Doz:

Antiaritmik iv yavaş olarak bolus 1 mg/kg %1-2'lik solüsyon, bu %0.5 mg/kg, her 2-5 dakikada bir 3 mg/kg saati geçmemek üzere verilir.

İnfüzyon:

0.1-0.4 %solüsyon 1-4 mg/dakika im 4-5 mg/kg, 60-90 dakika sonra tekrarlanabilir. Yaşlılarda doz azaltılmalıdır. Lokal anestezi amacıyla %1 veya 2'lik solüsyonları kullanılır. Reijonal anesteziye toplam 400 mg'ın üzerine geçilmez. Etkisi hızlı başlar. Migren ve nöropatik ağrılarda çok yavaş iv 100 mg veya 2 mg/kg (%0.1'lik solüsyon) droperidolle birlikte verilebilir. Eliminasyon karaciğer ve solunum sisteminden olur.

Farmakoloji:

Amip türeviden olan bu lokal anestezi hızlı etki yapar. Antiaritmik ajan olarak da kullanılmaktadır. İv olarak verildiği zaman lidokain merkezi bir analjezi yapma etkisine de sahiptir. Lokal anestezi etkisine ve MSS'den çeşitli nörotransmitterlerin salgılanmasını durdurmaya bağlı olabilir. Yüksek miktarda verildiği takdirde uterus vazokonstriksiyona ve uterus kan akımının azalmasına yol açar. Bu yüzden doğum sırasında kullanılması fazla tavsiye edilmez.

Farmakokinetiği:

Etki süresi antiaritmik olarak 45-90 saniyede, anestezi etkisi 20 dakika ile 1 saat arasında başlar.

İlaç Etkileşimleri:

Diğer antiaritmik ajanlarla birlikte kullanıldığında etkisi artabilir. Benzodiazepinlerin, barbitüratların

etkisini artırabilir. Toksik etkileri hipotansiyon, konfüzyon, konuşmanın bozulması, kulak çınlaması, aritmi, dolaşım kollapse, solunum depresyonu ve kardiyak arresttir.

Antidotu:

Yoktur.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Hipovolemi, ciddi kalp yetmezliği ve şok durumlarında dikkatli kullanılmalıdır.
2. Allerjik hastalarda kontrendikedir.
3. Benzodiazepinlerle birlikte kullanılmamalıdır.
4. Mutlaka damar yolu açılmalıdır.

3- PRİLOKAIN

Sınıfı:

Lokal anesteziiktir.

Kullanımı:

Rejyonal anestezi de tercih edilir. Topikal, infiltrasyon ve sinir bloklarında kullanılabilir. Eliminasyonu hepatik ve pulmoner yoldan olur.

Etkisi:

İnfiltrasyon halinde 1-2 dakikada, epidural bölgeden 5-10 dakikada başlar. 600 mg'ın üzerinde toksik görülebilir. Solunum depresyonu kardiyovasküler kollaps ortaya çıkabilir. Benzodiazepin ve barbitüratlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Toksik etki sırasında hipotansiyon, konfüzyon, kulak çınlaması, aritmi, solunum depresyonu, dolaşım kollapse, ve kardiyak arrest görülür.

Antidotu:

Yoktur. Ancak methemoglobinemi durumunda iv

metilen mavisi 1-2 mg/kg 5 dakika içinde verilir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Methemoglobinemi geliştiğinde metilen mavisi verilmelidir.
2. Hipovolemi, şok ve kalp yetmezliği durumlarında dikkatli kullanılmalıdır.
3. 6 aydan küçük bebeklerde methemoglobine mi riski fazla olduğundan kullanılmamalıdır. Anestezi sırasında da dikkatli olarak kullanılması yarar vardır.

Yan etkileri:

Methemoglobinemi dışında diğer lokal anesteziiklerle aynıdır.

G- ALFA BLOKERLER

1- GUANETİDİNE MONOSULFAT

Sınıfı:

Alfa adrenerjik blokerdir.

Kullanıldığı yerler:

Hipertansiyon tedavisi, arteriyel spazmın çözülmesi, sempatik kökenli ağrılar ve raynaud hastalığında kullanılır.

Doz:

Hipertansiyonda 10 mg/gün, 10-50 mg/güne kadar çıkılabilir.

Sempatik kökenli ağrılarda iv rejyonal sempatik blok uygulanması sırasında kullanılır. 20-30 mg,20-30 ml

serum fizyolojik ile karıştırılır buna üst ekstremitelerde %0.5'lik lidokain eklenir ve 2-3 hafta haftada bir kez olmak üzere rejyonel iv blok uygulanır. Raynaud hastalığında yine aynı biçimde kullanılabilir.

Arteriyel spazmın çözülmesinde 5 mg, 5 ml serum fizyolojik ile karıştırılarak intra arteriyel olarak verilir. Eliminasyonu böbreklerden olur. Parenteral formu ticari olarak satılmaz, ancak firmadan istekle verilir.

Farmakoloji:

Guanetidine postganglionik adrenerjik blokerdir ve periferik sempatik yollar üzerinde selektif etki gösterir. Doğrudan doğruya sinir hücrelerine etkili olur. Kardiyovasküler refleksleri azaltır veya ortadan kaldırabilir. Buna bağlı ortostatik hipotansiyon görülebilir. Sempatik kökenli ağrılarda ve kozaljilerde etkili bir yöntemdir.

İlaç etkileşimleri:

Diüretikler, alkol ve hipotansif ajanlarla birlikte verildiğinde hipotansif etkisi artar. MAO inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında hipotansif etki artar.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Elektif cerrahi öncesinde kardiyovasküler yan etkilerinden korunmak için 2-3 hafta önceden kesilmesi doğru olur. Acil durumlarda anestezi ajanları verilirken hasta çok dikkatli gözlenmelidir.
2. Klonitidin verilmeden en az bir hafta önceinhibitörleri kesilmelidir.
3. Böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliklerinde çok dikkatli kullanılmalıdır.
4. İv rejyonel blok uygularken hasta çok dikkatli gözlenmelidir.

H- ALFA 2 AGONİST

L- CLONİDİNE HİDROKLORİDE

Sınıfı:

Alfa 2 agonisttir.

Kullanıldığı yerler:

Migren profilaksisi, akut ve kronik kanser ağrılarında, analjeziklere ek olarak analjeziyi arttırmak, epidural spinal analjezide antihüpertansif olarak kullanılır.

Doz:

Analjezinin arttırılmasında iv bolus 2-4 mg/kg 5 dakika içerisinde verilir. İnfüzyon olarak 1-2 mg/kg/saat verilir.

Dil altı 0.2-0.4 mg/gün, transdermal 0.1-0.3 mg/24 saat verilir.

Epidural analjezide 150-500 mg (2-10 mg/kg) 10 ml serum fizyolojik ile ya da lokal anestezi ile sulandırılarak verilir. Eliminasyonu böbrek ve karaciğer yolu ile olur.

Farmakolojisi:

Klonidin selektif alfa-2 adenoreseptör agonistidir. Merkezi sempatik akışı inhibe eder. Kan akımını, kalp hızını ve kardiyak outputu düşürür. Opioidlerden farklı olarak solunum depresyonu meydana getirmez. Periferik alfa 1 reseptörlerini uyarak geçici bir vazokonstriksiyon yapabilir. Tedavi birden kesildiği takdirde hipertansiyon gelişebilir. Klonidin opioid kesilmesi sırasında görülen semptomları ortadan kaldırır. Lokal etkileri ağrı ile ilgili nörotansmitterler üzerinde etkili olur. Opioidlere bağlı analjeziden daha farklı bir biçimde ağrı kesici etkisi vardır.

Farmakokinetik:

Etkisi oral, 30-60 dakikada başlar. 8 saat sürer. Analjezik etkisi epidural spinal analjezide 30-60 dakika içerisinde başlar 3-4 saat sürer.

İlaç etkileşimi:

Opioidlerin etkisini artırır. Birlikte kullanırken dikkat edilmesi gerekir. Barbütüratlar alkol ile birlikte kullanırken yine dikkat edilmesi gerekir. Trisiklik antidepressanların etkisini artırır.

Belirtileri: sedasyon, solunum depresyonu, bradikardi, hipotansiyon, geçici hipertansiyon, reflekslerin azalması veya kaybolması, ağız kuruması, nöbet, hipertansiyon...reaksiyonları ve vücutta kızarıklıklardır.

Antidotu:

Yoktur.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Klonidin tedavisi kesilirken hipertansiyonun ortaya çıkmaması için ilaç 2-4 gün içerisinde yavaş yavaş kesilir.
2. Ciddi koroner yetersizliği olanlarda, yeni MI geçirenlerde kronik böbrek yetmezliklerinde, raynaud hastalığında ve mental bozukluklarda dikkatli kullanılması gerekir.
3. Epidural veya spinal yoldan verildiğinde gebelerde kullanılmışsa anne ve bebekte bradikardi yaratabilir.
4. Septisemi, infeksiyon durumlarında epidural ve intratekal yoldan verilmemelidir.
5. Transdermal klonidin hipertansif hastalarda kontrendikedir.

I- KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ**I-VERAPAMİL****Sınıfı:**

Kalsiyum kanal blokeridir.

Kullanıldığı yer:

Migren profilaksisi, anjina ağrıları, antihipertansiyon ve aritmi tedavisidir.

Doz:

Migren profilaksisinde 80-120 mg günde 3 defa alınır.

Antihipertansif olarak 40-80 mg günde 3 defaiv 2.5-10 mg (0.05-0.2 mg/kg) hastanın yanıtına göre titrasyon yapılır.

Anjina ağrısında po 40-120 mg günde 3 defa alınır. Eliminasyonu böbreklerden olur.

Farmakoloji:

Verapamil kalsiyum iyonlarının kalp ve düz kasa geçişini engelleyen bir kalsiyum kanal blokeridir. Sistemik vasküler direnci azaltır, kan basıncını düşürür.

İ- BENZODİAZEPİN TÜREVLERİ**I- DİAZEPAM****Sınıfı:**

Benzodiazepindir

Kullanıldığı Yerler:

Sedatif, antikonvulsan, multiplskleroz, gerilim baş ağrıları, trigeminal nevralkide tedaviye ek olarak, sedasyon amacıyla da kullanılır.

Doz:

Po ve rektal 5-10 mg yatarken, antispazmolik po 5-10 mg günde 3 defa, antikonvulsan iv 0.05-0.2 mg/kg'dır. Maksimum doz 30 mg'ı geçmemelidir. Eliminasyon karaciğerden olur.

Farmakoloji:

Benzodiazepin türevleri MSS, talamus, hipotalamus üzerinde etki ederek sakinleştirici etki gösterir. İskelet kası gevşetici etkisi vardır. Gama amino bütirik asit etkisini artırır. Kronik ağrı sendromlarında ajitasyon ve anksiyete ağrı eşliğini düşürebilir. Bu durumlarda nonsteroidler ve antiinflamatuvar ajanlara ek olarak diazepam verilebilir. Diğer MSS üzerinde ilaçlar kullanılmamışsa solunum sistemi üzerinde fazla etki yapmaz ve akut nöbetlerde iv olarak kullanılabilir.

İlaç Etkileşimleri:

Opioidlerin alkol ve diğer merkez sistemi depresanlarının etkisini artırabilir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Akut dar açılı ya da açık açılı glokomda kullanımı kontrendikedir.
2. Yaşlılarda, riskli hastalarda, hipovolemik hastalarda solunum rezervi az olan hastalarda doz azaltılmalıdır.
3. İv verirken yavaş olarak verilmesi gerekir.
4. 6-8 saat sonra hafif bir baş dönmesi yapabilir.
5. İm verildiğinde ağrı yapabilir.
6. Başka ilaçlarla birlikte karıştırılarak verilmemelidir.
7. Şuur bulanıklığı meydana getirebilir.
8. Reçeteye tabi ilaçlar listesindedir.

2- MIDAZOLAM**Sınıfı:**

Benzodiazepindir.

Kullanımı:

Sedatif ve antikonvulsan olarak tercih edilir.

Doz:

Po 20-40 mg, iv 0.025-0.1 mg/kg, midazolam opioid ve benzeri analjeziklere ek olarak verilir.

Farmakoloji:

Kısa etkili bir benzodiazepindir. Antikonvulsan, sedatif, ve kas gevşetici özellikleri vardır. Suda eriyebilir bir ilaç olduğundan iv olarak irritasyon meydana getirmediğinden dolayı verilebilir. Midazolam solunum depresyonuna periferik vasküler ve direncin azalmasına, kan basıncının düşmesine yolaçabilir. Bu nedenle çok dikkatli kullanılması gerekir. Diazepam ile karşılaştırıldığında midazolam daha hızlı etkisi başlayan, daha az reaksiyonu olan bir ilaçtır. Amnezik etkisi çok fazladır. Sedatif etkisi diazepamın 3-4 mislidir.

Midazolam kronik bel ağrılarının tedavisinde epidural steroid injeksiyonu sırasında birlikte verilebilir. Ancak çok dikkatli kullanımında yarar vardır. İv etkisi 1 dakika, etki süresi ise 2-6 saat içerisinde başlar.

İlaç Etkileşimi:

MSS ve solunum ve dolaşım sistemi üzerinde etki gösteren ilaçlarla alkol, opioidler ve sedatiflerle birlikte kullanılırken dikkat edilmesi gerekir. Flumazenil ile antagonize edilebilir. Kullanımda

flumazenil 0.2-2 mg iv verilerek midazolamın etkisi ortadan kaldırılabılır.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Yaşlılarda, hipovolemilerde, aşırı riskli hastalarda, sedatif ve opioid kullananlarda dikkatli kullanılması dozun azaltılması gerekir.
2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda.....solunumyapıcı etkisi daha fazladır.
3. Akut dar açılı ve geniş açılı glokomda kontrendikedir.
4. Opioidler verilmişse beklenmeyen bir hipotansiyon ve solunum depresyonu gelişebilir.
5. Solunum depresyonu ve durması özellikle sedatif amaçla kullanılırsa daha sık görülmektedir.
6. Midazolam kullanan hastaların araba kullanmaması konusunda uyarılması gerekir.
7. Reçeteye tabi ilaçlar listesindedir.

J- TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

1- AMİTRİPTİLİN

Sınıfı:

Trisiklik antidepresandır.

Kullanımı:

Nörotik ve erdojen depresyonda, diabetik nöropati, post herpetik nevralsi, tik doloreks, kanser ağrısı, anksiyite mas bozuklukları, migren, fobiler, panik bozukluklar, enwesis ve yeme bozuklukları.

Analjezik etkisi depresyonu azaltmadığından inhibitör sistemli aktive etmesinden kaynaklanmakta-

dır. İnhibitör sistemlerin aktive olması nosiseptif tramsmisyonu Lamina I ve V'de azalmaktadır. Ayrıca amitriptilin opioidlerin opioid reseptörlerine bağlanmalarını arttırarak etkilerini arttırmaktadır.

Doz:

Ağrı Sendromları

Oral başlangıç: 10-25 mg/gün (0.2-0.5/kg) akşam uygulanmak üzere gereğinde 3-4 haftada bir 10-25 mg arttırabilir.

Oral idame: 10-150 mg/gün (0.2-3 mg/kg) istenmeyen yan etkiler olduğunda doz azaltılmalıdır. Toksikite halinde serum düzeyi tespit edilmelidir. Ağrılı diabetik nöropatide 150 mg'a kadar kullanılabilir.

Eliminasyon: Hepatik ve renal yol ile olmaktadır.

Farmakoloji:

Benzosiklophepten türevi tersiyeramin yapıda trisiklik antidepresan olan amitriptilin yapısı antipsikotik bir ilaç olan phenotiazine benzemektedir. Antidepresan etkisi amin uptake inhibisyonuna bağlıdır. Amin uptake inhibisyonu hemen başlamasına karşın antidepresan etki klinik olarak haftalar içinde ortaya çıkar. Düşük serotonin düzeyi bulunan hastalarda amitriptiline daha iyi yanıt alınır.

Amitriptilin özellikle yanıcı, sıızlayıcı, disestezi komponenti yüksek nöropatik ağrıda etkili olmaktadır. Amitriptilin adrenerjik, H1 ve H2 reseptörleri bloke ederek sedasyon sağlamaktadır. Epileptik eşik değeri düşürür. Yüksek dozlarda yan etkiler oluşturur. Bağımlılık yapıcı etkisi yoktur. Sedatif ve antikolinerjik etkiler ile tolerans gelişir. Plasentaya geçer, hanilelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır.

Farmakokinetik:

Etki başlama süresi analjezik etki po <5 gün, antidepresan etki po 1-2 hafta, pik etki antidepresan 2-4 haftadır.

Etki süresi:

Değişiktir.

Toksosite:

Kronik Bulgular: Uyku bozuklukları, akotizi, anksiyete, titreme, konza, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, sersemlik ve bulantı-kusmadır.

Akut: SSS stimülasyonu, deliryum, parkinson bulguları kasılmalar, hiperpreki, ardından SSS inhibisyonu, sersemlik, arefleksi, hipertezi, solunum depresyonu, siyanoz, hipotansiyon, koma, antikolinerjik bulgular, taşikardi, WRS uzaması, metabolik/respiratuar asidozdur.

Tedavi:

İlacın kesilmesi ve semptomatik tedavidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Çekilme sendromunu engellemek için ilaç tedricen kesilmelidir.
2. Tiroid problemi ve epileptik zeminini olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.
3. MAO inhibitörü kullananlarda kontrendikedir.
4. Hastalar kullanımdan önce olası yan etkiler için uyarılmalıdır.

Yan Etkiler:

Sempatik sistem: Postural hipotansiyon, aritmi, iletici bozuklukları, hipertansiyon ve ani ölümdür.

Solunum sistemi: Solunum depresyonudur.

MSS: Konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, ekstrapiramidol bulgulardır.

Gastrointestinal sistem: Hepatik disfonksiyon sarılık, bulantı, kusma, kabızlık, esofagus sfinkter tonus azalmasıdır.

Göz: Bulanık görme, midriasis, IOP artışıdır.

Dermatolojik: Kaşıntı, ürtiker, peteşi, fotosensitifle.

Hematolojik: Lokopeni, trombositopeni, eosinofli, agranulositoz ve purpuradır.

Endokrin: Libido artması / azalması, empotans ve jinekomastidir.

Diğer: Hipertermi

2- DESİMİPRAMİN HCL**Sınıfı:**

Trisiklik antidepresandır.

Kullanımı:

Nörolitik ve endojen depresyon olarak kullanılır.

Doz:**Ağrı sendromları:**

Başlangıç po 50-100 mg (1-2 mg/kg) sabah/akşam olarak alınır. Gereğinde 3-4 haftada bir doz 25-50 mg artırılabilir.

İdame: Po 50-200 mg (1-4 mg/kg)'dir.

Yan etkiler:

Variğında doz azaltılmalıdır.

Farmakoloji:

Dibenzazepin türevi ve sekonder amin yapıda trisiklik antidepresan olan desipramin, imipraminin aktif

metabolitidir. Diğer antidepresanlar ile kıyaslandığında daha az yan etkisi bulunmaktadır. Uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle sabah alınması uygundur. Düşük norepinefrin düzeyli hastalarda daha iyi yanıt alınır.

Analjezik Etki:

Amitriptilin gibi sızlayıcı, yanıcı özellik taşıyan nöropatik ağrılarda oldukça etkilidir. Epileptik eşik değeri düşürebilir. KUS'de kinidin benzeri etki göstererek bozukluklarına yol açabilir. Addiksiyon yapması. Yoksunluk bulguları bulantı, baş ağrısı ve halsizliktir. Sedatif ve antikolinerjik etkilere tolerans gelişir.

Farmakokinetik:

Etki başlama süresi:

Analjezik etki po, 5 günde itibaren outdepresan etki 2-5 gün içinde başlar. PİK etki antidepresan etki po, 2-3 hafta etki süresi değişkendir.

Antikolinerjik ilaçlar methylpheridale, phoxetine ile birlikte uygulandığında hipertermi riski mevcuttur.

Phenothiazine, haloperidol ile birlikte uygulananında toksik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Semptomatiklerin etkilerin artırmaktadır. MAO inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında fetal hiperpiretik krizler ve konvülsiyonlar ortaya çıkar.

Toksosite:

Kronik toksisitede uyku bozuklukları, akatizi, anksiyete, türeme, koriza, halsizlik, miyalji, baş ağrısı ve bulantı- kusmadır.

Akut entoksikasyonda SSS uyarımı, delirium, halüsinasyon, hiperrefleksi, miyoklorozis, koreiform hareketler, parkinson bulgular, kasılmalar, hiperpireksi ardından SSS depresyonu, arefleksi, hipotermi, res-

piratuar depresyon, siyanoz, hipolansiyon, koma, periferik antikolülsiyon semptomlar görülür.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Çekilme sendromunu engellemek için ilaç tedricen azaltılarak kesilmelidir.
2. KS hastalığı, tiroid hastalığı olanlarda, epileptik zemini olanlarda antikolinerjik hiperaktivite olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.
3. MAO inhibitörü kullananlarda dikkatli kullanılmalıdır.
4. Psikoz ve siforined semptomları alevlenebilir.
5. Hastalar kullanımdan önce olası yan etkiler açısından uyarılmalıdır.

Yan Etkileri:

Sempatik sistem:

Postural hipotansiyon, aritmi, ileti bozuklukları, hipertansiyon ve ani ölümdür.

Solunum sistemi:

Solunum depresyonudur.

MSS:

Konfüzyon, oryantasyon bozukluğu ve ekstrapiramidal bulgulardır.

Gastrointestinal sistem:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu, sarılık, bulantı, kusma, konstipasyon ve kardiak tonüsün azalmasıdır.

Göz:

Bulanık görme, midriasis, göziçi basıncının artmasıdır.

Dermatolojik:

Kaşınıtı, utiker, fotosensivite.

Hematolojik:

Lokopezi, trombositopeni, eosinofil, agranulositoz ve purpuradır.

Endokrin:

Libido azalması, impotans ve jinekomastidir.

Diğer: Hipertermi.

3- DOKSEPİN HCL**Sınıf:**

Trisiklik antidepresandır

Kullanımı:

Ağrı sendromlarında kullanılır.

Doz:**Başlangıç:**

Po, 25-50 mg (0.5/mg/kg) akşam kullanılmak üzere alınır. Doz gereğinde 25-50 mg lık dozlar halinde 3-4 haftada bir arttırılabilir.

İdame:

Po 25-150 mg (0.5-3 mg)'dir

Eliminasyon karaciğer ve böbrek yoluyla.

Farmakoloji:

Dibenzoksepin türevi, tersiyer amin yapıda trisiklik antidepresandır. Antidepresan etkinliği amitriptiline eşdeğerdir. Analjezik etki mekanizması diğer antidepresanlar ile aynıdır. Doksepin bağımlılık yapmaz. Ani olarak kesildiğinde ciddi yoksunluk belirtileri görülebilir.

Plasentadan geçişi vardır. Süte geçer.

Farmakokinetik:

Etki başlama süresi: Analjezik etki oral olarak 5 günde, antidepresan etki ise 1-2 haftada başlar.

PK etki:

Antidepresan etki oral 2-4....

Etki süresi:

Değişiktir.

Yan etkiler:

Antikolinerjik ilaçlar ile birlikte uygulandığında hiperestezi riski mevcuttur. Semptomatiklerin kardiyak yan etkisini artırır.

4- İMİPRAMİN HCL**Sınıf:**

Trisiklik antidepresandır.

Kullanımı:

Ağrı sendromlarında kullanılır

Doz:

Başlangıç: oral doz 25-100 mg (0.5 -2 mg/kg) akşam uygulanmak üzere alınır. Doz gerekli durumlarda her 3-4 haftada bir 25-50 mg arttırılabilir.

İdame:

Oral doz 25-200 mg (0.5-4 mg/kg) akşam uygulanmak üzere alınır.

Ağrı, diabetik nöropati olduğunda daha yüksek doz gerekmektedir.

Ağrı tedavisi için gerekli doz depresyon tedavisi için gerekli dozdan daha düşüktür. İlaç günün belirli

saatlerinde uygulanmalıdır. Gündüz oluşabilecek sedasyonu engellemek için günlük dozun tamamı akşam uygulanmalıdır. İstenilen analjezik devreye ulaşıldığında doz yavaş yavaş azaltılarak titre edilmelidir.

Geriatric hastalarda ve hepatik /renal yetersizliği olan hastalarda doz yarıya veya 1/3'e düşürülerek uygulanmalıdır.

Farmakoloji:

İmipramin dipenzazepin türevi olup tersiyer amin yapıda trisiklik depresandır. Moleküler yapı olarak fertiazenlere benzemektedir.

Doksepin ve amitriptilin ile kıyaslandığında daha az sedasyon ve hipotansiyon oluşturur. Düşük norepinefrin düzeyli hastalar ilaca daha iyi yanıt verirler. Anormal EEG paternleri oluşturup, epileptik eşik değeri düşürebilir. İlacın ani olarak kesilmesinde çekilme belirtileri gözükülebilir. Sedatif ve antikolinerjik etkilerine tolerans gelişir.

Farmakokinetik:

Etki başlama süresi:

Analjezik etki oral uygulanım ile 5 günde, antidepresan etki ise 1-2 haftada başlar.

En üst etki antidepresan etki 2-4 haftadır.

Etki süresi değişkendir.

Yan Etkiler:

KVS: Bradikardi ve hipertansiyondur.

Solunum sistemi:

Solunum depresyonudur.

MSS: Başağrısı, uykusuzluk, ajitasyon, sinirlilik, ser-

semlik ekstarpiramidol yan etkilere ve halsizliktir.

Gastrointestinal sistem:

Karaciğer fonksiyon bozuklukları, sarılık, bulantı, kusma ve diarettir.

Üriner sistem:

Hiponatremi ve sık idrara çıkmadır.

Göz:

Bulanık görme, midriasis, göziçi basıncı artışıdır.

Dermatolojik:

Kaşınıtı, urtiker, petesi ve fotosensitivite.

Hematolojik:

Anemi, trombositopeni, eosinofili ve agranulositizmdir.

Endokrin:

Libido artması/azalması, impotans, jinekromasti,

Diğer: Hipertermi ve cinsel fonksiyon bozukluğudur.

K- SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM

İNHİBİTÖRLERİ

L- FLUOKSETİNE

Sınıfı:

Selektif Serotonin geri alım inhibitörü bir antidepresandır.

Kullanımı:

Depresyon, depresyona bağlı anksiyete, obsesif-kompulsif ve bulimia nervosa, diyabetik nöropati ve postherpetik nevralkjiyi içeren nöropatik ağrı send-

romlarının tedavisinde, kanser ağrıları, fobiler, alkol bağımlılığı ve enuresis tedavisinde kullanılır.

Doz:

Ağrı Sendromları

Oral başlangıç: 5-20 mg/gün (0.1-0.4 mg/kg) sabah uygulanmak üzere gereğinde 3-4 haftada bir 5-10 mg arttırılabilir.

Oral idame: 5-60 mg/gün (0.1-1 mg/kg), bir ya da ikiye bölünmüş, sabah ve öğlen verilir. 20 mg'ı aşan dozların 2 ye bölünerek sabah ve öğlen 80 mg/gün'ü aşmayacak şekilde uygulanması önerilmektedir.

Yan etkiler varlığında doz azaltılmalıdır. Ağrı dia-betik nöropatide daha yüksek doz aralığında kullanılabilir.

Eliminasyon: Hepatik ve renal yol ile olmaktadır.

Farmakoloji:

Kimyasal olarak bir fenilpropilamin'dir. Fluoksetin antidepresan etkisi santral sinir sisteminde serotoninin nöronal uptake'ini inhibe etmesinden kaynaklanır. Fluoksetin hepatik demetilasyonla uğrar; aktif metaboliti norfluoksetindir. Diğer antidepresanlar gibi beta adrenoreseptör sayı ve duyarlılığında azalma yapmaz. Fakat GABA-B ve beta 1 reseptör sayı ve duyarlılığını artırır. Hem kendisinin hem de aktif metabolitinin güçlü etkinliği ve uzun yarılanma ömrü nedeniyle doz atlanmasında sakıncalı değildir. Yine aynı

sebeplerle yoksunluk sendromu çıkarma riski yok denecek kadar azdır. Fakat bu özelliği diğer serotonin üzerinden etki eden (örneğin; klasik MAOI'ler) antidepresanlarla kombinasyonunu olanaksız kıldığı gibi, ilaç değişimlerinde de uzun süre beklenmesini gerektirir (5 hafta). Aksi taktirde, "Santral Serotonin Sendromu" denilen istenmeyen toksik bir tabloya

neden olabilir. Hipertermi, rijidite, myoklonus, otonomik belirtiler,

vital bulgularda bozukluklar, mental durum değişimleri ve ajitasyon ile giden bir tablodur.

Nispeten uyarıcı bir etkinliğe sahiptir. Aynı zamanda bazı duyarlı kişilerde, akatizi ve diğer ekstrapiramidal sendrom (EPS) semptomlarına benzer reaksiyonlar ortaya çıkarabilir. İştahta azalma ve kilo kaybına neden olur. Fluoksetin, özellikle CYP2D6 enzimini bloke ettiğinden, bu enzim ile metabolize olan ilaçlarla etkileşir. Fluoksetinin analjezik etkisi depresyonun kısmen hafiflemesiyle oluşabilir. Opioidlerin analjezik etkilerini potansiyalize edebilir. Emziren annelerde süte geçme oranının çok düşük olması nedeniyle emniyetli olduğu görüşü hakimdir. İlk trimesterde belirgin bir major teratojenik etki saptanmamış olmasına rağmen minor anomaliye neden olma riski vardır. Son trimesterde ise prematüre doğuma neden olabilir.

Farmakokinetik:

Etki başlama süresi; analjezik etki po <5 gün, antidepresan etki po 1-3 hafta. Pik etki, antidepresan 4 haftadır.

Eliminasyon yarı ömrü 1-3 gündür.

Etki süresi:
Değişiktir.

İlaç Etkileşimleri:

Fluoksetin MAO inhibitörleri ile birlikte uygulanmamalıdır. Triptofan ile birlikte kullanımı ajitasyon, huzursuzluk ve gastrointestinal bozukluğa yol açabilir. Bazı hastalarda birlikte kullanılan dizepamın yarılanma süresi uzayabilir. Fluoksetinin lityum ile birlikte kullanımı lityum düzeylerinde değişikliğe yol açabilir. Diğer antidepresanlarla kullanımı bu ajanların daha önce stabil olan kan düzeylerinin

iki katının üstüne çıkmasına yol açabilir. Yüksek oranda proteine bağlanan ilaçların fluoksetin ile aynı zamanda kullanımlarında dikkatli olunmalıdır. Fluoksetin'in santral sinir sistemini aktive eden diğer ilaçlarla birlikte kullanımı sistematik olarak araştırılmamıştır.

Toksisite:

Toksik sınır:

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Kronik Bulgular: Uyku bozuklukları, ajitasyon, taşikardi, hareketlessiz kalamama, hipomani, titreme, hipertansiyon ve bulantı-kusmadır.

Akut: ek olarak; SSS stimülasyonu, deliryum, halüsinasyon, hiperpreki, myoklonus, ekstrapiramidal semptomlar, nöbetler, hiperefleksi, ardından SSS inhibisyonu, uyuşukluk, sersemlik, arefleksi, hipotermi, solunum depresyonu, siyanoz, hipotansiyon, komadır.

Antidotu:

Yoktur.

Tedavi:

İlacın kesilmesi ve semptomatik tedavidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Kardiyovasküler hastalığı, diyabetes mellitus, anoreksia nevroza, tiroid hastalığı ya da nöbet öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
2. MAO'leri ile birlikte kombinasyonu, hipertermi, rijidite, myoklonus, otonomik belirtiler, vital bulgularla bozukluklar, mental durum değişimleri ve ajitasyon ile giden Santral Sero-tonin Sendromuna yol açabilir.

3. Psikoaktif ilaçlar düşünme, karar verme ve motor becerileri etkileyebileceklerinden hastalar otomobil ve tehlikeli makine kullanma yönünden uyarılmalıdır.
4. Karaciğer yetmezliğinde fluoksetin, norfluoksetin atılım yarılanma süreleri uzayacağından sirozlu hastalarda doz azaltılmalı ya da doz aralığı uzatılmalıdır. Fluoksetinin ciddi böbrek yetmezliği olanlarda kullanımıyla ilgili bilgili kısıtlı olduğundan böyle hastalarda dikkatli olunmalıdır.
5. Fluoksetin trombositleri etkileyerek kanama diyatezleri yapabilir; %4 olguda cilt döküntüleri ve kaşıntıya, beraberinde lökositoz, ateş, artralji, ödem, solunum güçlüğü, lenfadenopati, proteinüri, transaminazlarda yükselme, vaskülit ve karpal tünel sendromunun eşlik ettiği aşırı duyarlılık tablolarına neden olabilir. Aşırı duyarlılık öyküsü olanlarda, bu nedenle fluoksetin kullanılmamalıdır.
6. Diğer psikoaktif ilaçlarda olduğu gibi Prozac'ın alkolle birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Yan Etkiler:

KVS:

Bradikardi ve hipertansiyondur.

Solunum sistemi:

Solunum depresyonudur.

MSS:

Baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, ajitasyon, sinirlilik, sersemlik, ekstrapiramidal yan etkiler ve halsizliktir.

Gastrointestinal sistem:

Hepatik disfonksiyon sarılık, bulantı, kusma, diyaredir.

Üriner sistem:

Hiponatremi, sık idrara çıkma ve üriner enfeksiyondur.

Göz:

Bulanık görme, midriasis, göz içi basıncı artışıdır.

Dermatolojik:

Kaşıntı, ürtiker, peteşi ve fotosensitivite.

Hematolojik:

Anemi, trombositopeni, eosinofili ve agranülositozdur.

Endokrin:

Libido artması/azalması, impotans, jinekomasti.

Diğer: Hipertermi ve cinsel fonksiyon bozukluğudur.

2- PAROKSETİN HCL**Sınıf:**

Selektif Serotonin geri alım inhibitörü bir antidepresandır.

Kullanımı:

Depresyon, depresyona bağlı anksiyete, diyabetik nöropati ve postherpetik nevralkjiyi içeren nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde, kanser ağrıları, migren, fobiler, alkol bağımlılığı, yeme hastalıkları ve enuresis tedavisinde kullanılır.

Doz:**Ağrı Sendromları**

Oral başlangıç: 20 mg/gün, tercihen sabahları.

Oral idame: 20-50 mg/gün, bir haftalık aralarla azar azar artırılır.

Eliminasyon: Hepatik ve renal yol ile olmaktadır.

Farmakoloji:

Bir fenilpiperidin derivasyonu antidepresan olan paroksetin, bugün kullanılan diğer antidepresanlardan yapısal ve farmakolojik olarak farklıdır. Paroksetin; fluoksetin, fluvoxamin ve sertraline göre daha seçici ve daha potent olduğu gösterilmiştir. Klinik etkinliğini beta adrenoreseptör duyarlılığını azaltarak değil, serotonin otoreseptör

duyarlılığını azaltarak gösterdiği düşünülmektedir. Sedasyon yapmadığı gibi akşam yatmadan önce alınması uyku bozukluklarına (dalma güçlüğü, sık uyanma, kabuslar, erken uyanma gibi) neden olabilir. Besinlerden etkilenmemesi ve bulantı riski olması nedenleriyle sabah kahvaltıda yemek arası alınması uygundur.

Paroksetin, oksidasyon ile önce bir ara ürüne metabolize olur ve bu da sonradan konjuge olarak atılır. Paroksetin aritmojenik değildir. Monoamine oksidaz sistemini ihibe etmez. Anksiyete semptomlarının başlaması fluoksetin ve trisiklik antidepresanlardan daha erken gelişir. Analjezik etkisi depresyonun kısmen hafiflemesiyle oluşabilir. Opioidlerin analjezik etkilerini potansiyalize edebilir. İlaç dah düşük nöbet eşiği ve anormal EEG paternleri ortaya çıkarabilir. Paroksetin plasentaya ve anne sütüne geçebilir.

Farmakokinetik:

Etki başlama süresi; analjezik etki po <5 gün, antidepresan etki po 1-2 hafta. Ptk etki, antidepresan 3-4 haftadır.

Etki süresi:
Değişiktir.

İlaç Etkileşimleri:

MAO inhibitörleri, triptofan ve diğer selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanımı serotonine bağlı etkide yükselmeye yol açar. Bu semptomlar, ajitasyon, konfüzyon, diyaferez, halüsinasyonlar, hiperrefleks, miyoklonus, ürperme, taşikardi ve titremeyi içermektedir. Seroxat'ın metabolizması ve farmakokinetiği, ilaçları metabolize eden karaciğer enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçlardan etkilenebilir. Seroxat, bilinen bir ilaç metabolize edici enzim inhibitörü ile birlikte kullanıldığında, doz aralığının en düşük seviyesinde uygulanmasına dikkat edilmelidir. Seroxat ile varfarin arasında, protrombin zamanında değişimler ve kanamada artışla sonuçlanabilecek bir farmakodinamik etkileşim olabilir. Bu nedenle Seroxat, oral antikoagulan alan hastalarda büyük bir dikkatle uygulanmalıdır. Seroxat'ın haloperidol, amilobarbiton veya oksazepam ile birlikte verilmesi durumunda, bu ilaçlarla ilişkili sedasyon ve uyusukluğu artırmadığını göstermiştir.

Toksisite:

Toksik sınır:
Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:
Uyku bozuklukları, sinüs taşikardi, dilate pupil ve bulantı-kusmadır.

Antidotu:
Yoktur.

Tedavi:
İlacın kesilmesi ve semptomatik tedavidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Geri çekilme semptomlarında kaçınmak için ilaç yavaş yavaş azaltılmalıdır.
2. Kardiyovasküler hastalığı, diyabetes mellitus, anoreksia nervroza, tiroid hastalığı ya da nöbet öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
3. MAO'leri ile birlikte kombinasyonu, hipertermi, rijidite, miyoklonus, otonomik belirtiler, vital bulgularda bozukluklar, mental durum değişimleri ve ajitasyon ile giden Santral Serotonin Sendromuna yol açabilir.
4. Psikoaktif ilaçlar düşünme, karar verme ve motor becerileri etkileyebileceklerinden hastalar otomobil ve tehlikeli makine kullanma yönünden uyarılmalıdır.
5. Tek başına uygulanan tioridazin, torsade de pointes tipi aritmiler gibi ciddi ventriküler aritmiler ve ani ölüm ile ilişkili QTc intervali uzaması oluşturmaktadır. Bu etki dozla ilişkili gibi görünmektedir. Bir in vivo çalışma, paroksetin gibi P450 IID6'yı inhibe eden ilaçların plazmadaki tioridazin düzeylerini yükselttiğini düşündürmüştür. Bu nedenle, paroksetinin tioridazin ile kombine olarak kullanılmaması önerilmektedir.
6. Diğer selektif serotonin geri alım inhibitörlerinde olduğu gibi, paroksetin nadiren midriyazise neden olur ve dar açılı glokomlu hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Yan Etkiler:

KVS:
Taşikardi, bradikardi ve hipertansiyondur.

Solunum sistemi:
Solunum depresyonudur.

MSS:
Amnezi, SSS stimülasyonu, vertigo, ataksi, nöbet, mani/hipomaninin aktivasyonu, halüsinasyonlar, konfüzyon, ekstrapiramidal yan etkiler ve halsizliktir.

Gastrointestinal sistem:
Hepatik disfonksiyon sarılık, bulantı, kusma, diya-redir.

Genitoüriner sistem:
Amenore, dismenore, dizüri, sık idrara çıkma ve üri-ner enfeksiyondur.

Göz:
Bulanık görme, midriasis, göz içi basıncı artışıdır.

Dermatolojik:
Kaşıntı, ürtiker, peteşi ve fotosensitivite.

Endokrin:
Libido artması/azalması, impotans, jinekomasti.

Diğer: Hipotermi, cinsel fonksiyon bozukluğu ve cin-sel canlanmadır.

L- NÖROLEPTİKLER

1- HALOPERİDOL

Sınıfı:
Butirofenondur.

Kullanımı:
Antipsikotik; diabetik nöropati, postherpetik nev-ralji gibi nöropatik ağrıda adjuvan olarak kullanılır.

Doz:
Ağrı po 0.5-10 mg (0.01-0.2 mg/kg) günlük doz ilaç belirli saatlerde uygulanmaktadır. Semptomlar kontrol altına alındığında doz tedricen azaltılmalıdır.

Yıkımı: Karaciğer ile olmaktadır.

Farmakoloji:
Butirofenon türevi olan haloperidolün farmakolojik etkileri.....türevi fenotiazinle ile benzerdir. İlaç SSS'de dopaminerjik nörotransmisyonu engelle-mekte ekstrapiramidal sistemde gamaaminobütirik asidin etkilerle antagonize etmektedir. Haloperidolün zayıf antikolinergik, adrenerjik ve ganglion bloke edici etkisi vardır. Antiemetik etkisi medullar ke-moreseptör triger zonda dopamine reseptör blokaj etkisinden kaynaklanmaktadır. Klorpromazinden daha az sedasyon, ve hipotermi oluşturur.

MSS'de epileptik eşik değeri düşürür ve EEG deği-şikliklerine yolaçar. Terapotik dozlarda solunuma etkisi çok azdır fakat, diğer merkez sinir sistemi depresanlarının inhibitör etkilerini artırabilir.

Psikozdan kaynaklanan anksiyetiyi azaltmaktadır. Kronik ağrı sendromlarında ağrı algılamasını azal-tarak psikoz ve anksiyeteyi azaltarak etkili olur. Postherpetik nevrалji gibi yanıcı disestezik ağrıların bulunduğu nöropatik ağrı sendromlarında etkili ol-maktadır.

Farmakokinetik:
Etki başlama süresi:
Antiemetik etki, im 10-30 dakika, oral 1-2 saattir.

En üst etki: Antiemetik etki, im 30-45 dk., oral 2-4 saat.

Etki süresi: 12-38 saat. (yanömür)

Barbituratların narkotiklerin anestetiklerin depresan etkilerini artırır, antikolinerjik etkilerini artırır.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Ekstrapiramidal etkiler ortaya çıkabilir.
2. Geriatrik hastalarda glökom, prostat hipertrofi, konvülsiyonlar olan hastalarda ve akut hastalar geçirmekte olan çocuklarda dikkat kullanılmalıdır.
3. Çok seyrek olmasına karşın noroleptik malign sendrom görülebilir.
4. Parkinsonda kontrendikedir.

İstenmeyen Etkiler:

KVS: Taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon.

Pulmoner: laringospazm, bronkospazm.

Merkez sinir sistemi: Ekstrapiramidal bulgular, tardif diskinezi.

Gastrointestinal sistem: hipersalivasyon, diyare, bulantı, kusma.

Metabolik: Hiperglisemi, hipoglisemi, hiponatremi.....

Gözler: Retinopati, görme bozuklukları.

M- FENOTIAZİN TÜREVLERİ

1- FLUFENAZİN HCL

Sınıfı: Fenotiazin.

Kullanımı: Antipsikotik.Nöropatik ağrı sendromları.

Doz:

Ağrı tedavisi için.

Başlangıç oral 0.5-1 mg (0.01-0.02 mg/kg) 6-8 saat ara ile.

Doz birkaç kere günde bir 0.5 mg artırılabilir.

İdame: Oral 0.5-2 mg (0.01-0.04 mg/kg)

Tedavi belirli saatlerde uygulanmalıdır. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra en düşük doza tedricen azaltılmalıdır.

Kronik ağrı tedavisi için kullanımdan önce olası yan etkiler nedeni ile hastaların onayı alınmalıdır.

Farmakoloji:

Flufenazin fenotiazin grubu trankilizandır. Etkileri klorpromazine benzer. Zayıf antikolinerjik, antiemetik, ve sedatif etkiler vardır.

Ekstrapiramidal yan etkilerinin gözükmesi dopaminerjik sisteminin etkilenmesinden ortaya çıkmaktadır. Yüksek dozlarda antiaritmik etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Merkez sinir sisteminde epileptik eşik değeri düşürüp, EEG değişikliklerine yol açabilir. MSS depresanlarının oluşturduğu solunum depresyonunu çoğaltabilir.

Postherpetik nevraljide olduğu gibi yanıcı, batıcı dizestezik ağrılarda etkili olmaktadır.

Farmakokinetik:

Etki başlama süresi: Antipsikotik etki po/im 1 saat.

En üst etki değişken.

Etki süresi antipsikotik etki 6-8 saat.

Barbituratların narkotiklerin anestetiklerin depresan etkilerini artırır, antikolinerjik etkilerini artırır.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Ekstrapiramidal etkiler ortaya çıkabilir.
2. Geriatrik hastalarda glokom, prostat hipertrofi, konvülsiyonlar olan hastalarda ve akut hastalar geçirmekte olan çocuklarda dikkat kullanılmalıdır.
3. Çok seyrek olmasına karşın noroleptik malign sendrom görülebilir.
4. Parkinsonda kontrendikedir.

İstenmeyen Etkiler:

KVS: Taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon.

Pulmoner: laringospazm, bronkospazm.

Merkez sinir sistemi: Ekstrapiramidal bulgular, tardif diskinezi.

Gastrointestinal sistem: hipersalivasyon, diyare, bulantı, kusma.

Metabolik: Hiperglisemi, hipoglisemi, hiponatremi.....

Gözler: Retinopati, görme bozuklukları.

M- FENOTIAZİN TÜREVLERİ

1- FLUFENAZİN HCL

Sınıfı: Fenotiazin.

Kullanımı: Antipsikotik.Nöropatik ağrı sendromları.

Doz:

Ağrı tedavisi için.

Başlangıç oral 0.5-1 mg (0.01-0.02 mg/kg) 6-8 saat ara ile.

Doz birkaç kere günde bir 0.5 mg arttırılabilir.

İdame: Oral 0.5-2 mg (0.01-0.04 mg/kg)

Tedavi belirli saatlerde uygulanmalıdır. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra en düşük doza tedricen azaltılmalıdır.

Kronik ağrı tedavisi için kullanımdan önce olası yan etkiler nedeni ile hastaların onayı alınmalıdır.

Farmakoloji:

Flufenazin fenotiazin grubu trankilizandır. Etkileri klorpromazine benzer. Zayıf antikolinerjik, antiemetik, ve sedatif etkiler vardır.

Ekstrapiramidal yan etkilerinin gözükmesi dopaminerjik sisteminin etkilenmesinden ortaya çıkmaktadır. Yüksek dozlarda antiaritmik etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Merkez sinir sisteminde epileptik eşik değeri düşürüp, EEG değişikliklerine yol açabilir. MSS depresanlarının oluşturduğu solunum depresyonunu çoğaltabilir.

Postherpetik nevraljide olduğu gibi yanıcı, batıcı dizestezik ağrılarda etkili olmaktadır.

Farmakokinetik:

Etki başlama süresi: Antipsikotik etki po/im 1 saat.

En üst etki değişken.

Etki süresi antipsikotik etki 6-8 saat.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Laringeal refleksleri azaltabilir. Kusma halinde aspirasyona yolaçabilir.
2. Epileptik eşik değeri düşürebilir.
3. Geriatrik hastalarda glokoma, prostat hipertrofisi, konvülsiyon varlığında, çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır.
4. Nöroleptik malign sendroma yol açabilir. Hiperpireksi, kas kasilması, otonomik instabiliteye yolaçabilir.
5. Ekstrapiramidal I yan etkiler ortaya çıkabilir.
6. Flufenazine bağlı hipotansiyon gerektiği takdirde epinefrin uygulanmamalı, hipotansiyon nöradrenalin ya da fenilefrin ile tedavi edilir.

Yan Etkiler:

KVS: hipotansiyon, taşikardi, bradikardi.

SSS: Ekstrapiramidal bulgular, kasilmalar, senkop, sersemlik, psikoz alevlenmesi.

Alerjik: Ürtiker, fotosensitive.

Hematolojik: Agranulosite, hemolitik anemi.

Diğer: Nöropatik malign sendrom.

2- FENİTOİN SODYUM

Sınıfı: Antikonvulsan, antiaritmik.

Kullanımı: Antikonvulsan, çarpma tarzında ortaya çıkan nöropatik ağrı, kraniyal nevralfiler, postsempatektomi nevralfi, postherpetik nevralfi, diabetik nöropati, fantom ağrısı, talamik sendrom, migren.

Doz:

Ağrı sendromlarında:oral 100-150 mg (2-3 mg/kg) günde 2-4 defa uygulanmak üzere kronik ağrı tedavisinde kullanımdan önce yan etkiler açısından hastalar bilgilendirilmelidir.

Eliminasyon: Karaciğer.

Farmakoloji:

Fenitoin motor kortekside etkisini gösteren antikonvulsan bir ilaçtır. Motor kortekse nöronal membranları stabilize eder ve nöronal aktivitelirin dağılımını engeller. Otomotisiteyi azaltır, aksiyon potansiyelini kısaltır. İleti hızını yavaşlatır, kalp kas liflerinin refraktar dönemini uzatır.

Fenitoin özellikle trigeminal nevralfi gibi keskin, batıcı, elektrik çarpması şeklindeki nöropatik ağrılarda etkili olur. Fenitoin plasentayı geçer, çok gerekli olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır.

Farmakokinetik:

Etki başlama süresi: Analjezik etki 3-5 gün, pik etki antikonvulsan etki iv 1-2 saat, oral 4-12 saat

Etki süresi: Antikonvulsan etki 10-15 saat

Fenitoinin serum düzeyi diazepam, kloramfenikol, disulfiran, tolbutamide, salisilatlar, halotan, simetidin, alkol abımı, sulfonamidler, klordiazepoksid ile artar.

Kronik alkol kullanımı, rezerpin, karbamazepine ile serum düzeyi azalır. Kalsiyumlu antiasitler ile emili azalır. Kortikosteroidlerin, klonidin ve furosemidin etkisi azalır.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Kronik ağrı tedavisinde 4-6 aydan sonra yavaş yavaş kesilmesi denenmektedir.
2. Serum düzeyi sık sık takip edilmelidir.
3. Eksfoliyatif dermatite/Stevens Johnson sendromuna yolaçabilir. Deri döküntüler oluşması halinde ilaç hemen kesilmelidir.
4. Hastalar oral kullanımda dikkat etmeleri gerektiği hatırlatılmalıdır.
5. Sinüs bradikardi oluşturabileceğinden AU-blok durumlarında / Adams – Stroke sendromunda dikkatli kullanılmalıdır.
6. Hipotansiyon varlığında ve ciddi miyokard yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır.
7. İlacın ani olarak kesilmesi status epileptikusa yolaçabilir. Doz yavaş yavaş azaltılmalıdır ya da başka bir antiepileptik ile değiştirilir.
8. Hamilelik sırasında fenitoin uygulanımfetal hidontoni sendromuna yolaçabilir.

Yan Etkiler:

Fetal hidontoni sendromuna yol açabilir. Fetal hidontonu sendromunda göz aralıklarını açık olmaz, geniş mandibula, parmak deformitesi görülür.

WS, hipotansiyona, kardiovasküler kollaps, atrial ve ventriküler ileti depresyonu, ventriküler fibrilasyon.

MSS: bilaksi, konfüzyon, sersemlik, titreme, baş ağrısı, periferik nöropati.

Gastrointestinal sistem: bulantı, kusma, kabızlık.

Dermatolojik: Stevens-Johnson sendrom, lupus eritematosuz, döküntü, eksfoliyatif dermatit.

Hematolojik: trombositopeni, lokopez, megaloblastik anemi.

3- KLORPROMAZİN**Sınıfı:**

Fenotiazin.

Kullanım:

Antipsikotik, antiemetik, hıçkırık, fantom ağrısı, diyabetik nöropati, postherpetik nevralji gibi nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılır.

Farmakoloji:

Klorpromazin, güçlü antiemetik, antiadrenerjik, antikolinergik ve sedatif etkili bir fenotiazin tranklizandır. Antiserotoninerjik, antihistaminik ve ganglion blokajı etkileri zayıftır. Antipsikotik ilaçların dopamin reseptörlerini bloke edip, beyindeki dopaminergik iletiyi bozarak etki gösterdiği sanılmaktadır. Bu ilaçlar ayrıca, nigrostriatal dopaminergik yolağın striatumdaki hedef hücrelerdeki dopamin reseptörlerini de bloke ederler. Buna bağlı olarak ekstrapiramidal etkilere ve ayrıca hiperprolaktinemiye neden olabilir. Güçlü antiemetik etkileri kemoreseptör trigger zondaki dopamin reseptör blokajıyla olur.

Merkezi sinir sisteminde epileptik eşik değeri düşürüp, EEG değişikliklerine yol açabilir. MSS depresyonlarının oluşturduğu solunum depresyonunu çoğaltabilir.

Postherpetik nevralji ve diğer nöropatik ağrılarda olduğu gibi yanıcı, batıcı dizestezi ağrılarda etkili olmaktadır. Tardif diskinezi gibi ciddi yan etkilerinden dolayı nöropati ağrı için ilk seçilen ilaç değildir.

Farmakokinetik:

Etki başlama süresi: Antipsikotik/antiemetik etki iv/im 30 dakika, po 30-60 dakika.

Maksimum etki: Antipsikotik/antiemetik etki po 2-3 saat.

Etki süresi: Antipsikotik/antiemetik etki po 4-6 saat, im 3-4 saat

Etkileşimleri:

Antihipertansif ilaçların ve merkezi sinir sistemi depresyonu yapan ilaçların (hipnotikler, trankilizanlar, anestetikler, analjezikler) etkisi artırabilir. Diğer antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanıldığında, yan etki artışına (ağız kuruluğu, idrar tutulması v.b.) yol açabilir. Alfa - adrenerjik blokaj yapabilir. Oral antikoagülanların etkisini azaltabilir. Birlikte propranolol alan hastalarda her iki ilacın plazma düzeyi artırabilir. Alkollü içecekler, levedopa ve lityum tuzlarıyla birlikte kullanılmamalıdır.

Doz:**Nöropatik/fantom ağrısı:**

Po 25-100 mg, günde 1-5 kez. Parenteral kullanımlarda hipotansiyona dikkat edilmeli.

Eliminasyon: Karaciğer

Toksisite:**Toksik sınır:**

Rutin takibi yoktur.

Belirtiler:

Hipotansiyon, tardif diskinezi (spazmodik torticol-

lis, trismus), ekstrapiramidal semptomlar (akatzia, dişli çark rijiditesi, okülojirik krizler), nöroleptik malign sendrom (hiperpreksi, kas rijiditesi, mental durum değişikliği, otonom instabilite).

Antidotu:

Spesifik bir antidotu yoktur.

Tedavi:

İlacın kesilmesi ve semptomatik tedavidir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Laringeal refleksleri azaltabilir. Kusma halinde aspirasyona yolaçabilir.
2. Epileptik eşik değeri düşürebilir.
3. Geriatrik hastalarda glöcoma, prostat hipertrofisi, konvülsiyon varlığında, çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır.
4. Nöroleptik malign sendroma yol açabilir. Hiperpireksi, kas kasılması, otonomik instabiliteye yolaçabilir.
5. Ekstrapiramidal yan etkiler ortaya çıkabilir.
6. Klorpromazine bağlı hipotansiyon gerektiği taktirde epinefrin uygulanmamalı, hipotansiyon noradrenalin ya da fenilefrin ile tedavi edilir.

Yan Etkiler:

KVS: hipotansiyon, taşikardi, bradikardi.

SSS: Ekstrapiramidal bulgular, kasılmalar, senkop, sersemlik, psikoz alevlenmesi.

Alerjik: Ürtiker, fotosensitive.

Hematolojik: Agranülositoz, hemolitik anemi.

Diğer: Nöropatik malign sendrom.

N- ANTİKONVÜLZANLAR

1- KARBAMAZEPİN

Sınıfı:

Antikonvülzandır.

Kullanım:

-Epilepsi

-Parsiyel nöbetler:

. kompleks semptomatolojili

. basit semptomatolojili

-Primer jeneralize epilepsi veya tonik klonik komponentli sekonder jeneralize epileptik nöbetler. Bu nöbetlerin karışık şekilleri.

Karbamazepin hem monoterapi hem de kombine tedavi için uygundur.

Karbamazepin genellikle absans nöbetlerinde (petit mal) etkin değildir.

- Bipolar bozukluklar (profilaksi ve tedavi): tek başına lityum veya nöroleptikler ile tedaviye cevap vermeyen veya böyle bir tedaviyi tolere edemeyen manik-depresif hastalarda karbamazepin tek başına veya lityum ve/veya antidepresanlar veya antipsikotikler ile kombinasyon şeklinde kullanılır.

- Alkolü bırakma (alkol yoksunluk) sendromu.

- İdiyopatik trigeminal nevrâji ve multipl skleroza bağlı trigeminal nevrâji. İdiyopatik glossofaringeal

nevrâji, postherpetik nevrâji, postsempatektomik nevrâji.

- Diabetes insipidus sentralis.

- Ağrılı diyabetik periferik nöropati.

- Talamik sendrom

Farmakoloji:

Yapısal olarak bir iminostilbene derivativesidir. Sedatif, antikolinergik, antidepresan, kas gevşetici, antiaritmik ve antidiüretik etkileri vardır. Karbamazepin hiperaktif sinir membranlarını stabilize eder, tekrarlanan nöronal boşalmayı inhibe eder ve uyarıcı impulsların sinaptik yayılmasını azaltır. Voltaja duyarlı sodyum kanallarının blokajı karbamazepinin primer etki mekanizması olabilir. Yukarıda bahsedilen etkiler ve ayrıca karbamazepinin katekolamin çevrimi ve glutamat salınması üzerindeki depresif etkisi, bu primer etkisinin bir sonucu olabilir. Halbuki glutamat salınmasının azalması ve nöronal membranların stabilizasyonu, özellikle antiepileptik etkilerine bağlı olabilir. Dopamin ve noradrenalin çevrimi üzerindeki depresan etkisi, karbamazepinin antimanik etkileri sonucu olabilir.

Karbamazepin tabletlerden hemen hemen tamamen, fakat oldukça yavaş emilir. Normal tabletler, tek oral doz halinde alındığında, aktif madde plazmada doruk konsantrasyona 6-12 saat içinde ulaşır.

Karbamazepin serum proteinlerine %70-80 oranında bağlanır. Değişmemiş karbamazepinin tükürükte ve serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu, plazma proteinlerine bağlanmamış ilaç oranını (%20-30) gösterir. Anne sütünde elde edilen konsantrasyonlar plazma düzeylerinin %25-60' ına eşdeğerdir.

Karbamazepin plasentadan geçer. Karbamazepinin tamamen emildiği varsayıldığında sanal dağılım hacmi 0.8-1.9 L/kg arasında değişmektedir.

Karbamazepin, epoksid biyotransformasyonunun çok önemli olduğu karaciğerde metabolize edilir. Diğer önemli biyotransformasyon yolları ile karbamazepin, çeşitli monohidroksil türevleri yanında, karbamazepin N-glukuronide metabolize olur.

Karbamazepinin eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 36 saattir.

Karaciğer enzimlerini indükleyen diğer antiepileptik ilaçlarla (fenitoin, fenobarbiton gibi) birlikte karbamazepin kullanan hastalarda karbamazepinin eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 9-10 saat olarak saptanmıştır.

Oral olarak tek doz halinde 400 mg karbamazepin verildikten sonra, %72'si idrarla ve %28'i feçesle atılır. İdrarda, dozun yaklaşık %2'si değişmiş ilaç şeklinde ve yaklaşık %1'i farmakolojik olarak aktif 10, 11-epoksit metaboliti şeklinde bulunur.

Farmakokinetik:

Etkinin başlaması: Analjezik etkiler, 3-4 gün

Maksimum etki: Antikonvülzan etkiler, po < 2 saat; po, 6-12 saat

Etki süresi: Antikonvülzan etkiler, 25-65 saat.

Etkileşimleri:

Hepatik mono-oksijenaz enzim sisteminin indüksiyonuna bağlı olarak karbamazepin karaciğerde metabolize edilen bazı ilaçların plazma düzeylerini düşürebilir ve etkinliğini azaltabilir; hatta yok edebilir. Klinik gereksinimlere göre dozajları ayarlanması gereken ilaçlar: Klobazam, klonazepam, etosüksimim, primidon, valproik asit, alprazolam; kortikosteroidler (prednisolon, deksametazon gibi); siklosporin, digoksin, doksisisiklin, felodipin, haloperidol, imipramin, metadon, oral kontraseptifler (alternatif

kontraseptif metodlar düşünülmelidir), teofilin, oral antikoagülanlar (varfarin, fenprokumon, dikumarol).

Aşağıdaki ilaçların plazma karbamazepin düzeyini yükselttiği gösterilmiştir: Eritromisin, troleandomisin, muhtemelen josamisin, izoniyazid, verapamil, diltiazem, dekstropropoksifen, viloksazin, fluoksetin, muhtemelen simetidin, asetazolamid, danazol, muhtemelen desipramin ve nikotinamid (yetişkinlerde, sadece yüksek dozda).

Karbamazepin ile lityum veya metoklopramidin ve karbamazepin ile nöroleptiklerin (haloperidol, tioridazin) birlikte kullanımı, son kombinasyonda terapötik plazma düzeylerinde bile, nörolojik yan etkilerde artışa neden olabilir.

Fenobarbiton, fenitoin, primidon, progabid, teofilin ve ayrıca çelişkili bilgilere rağmen muhtemelen klonazepam, valproik asit veya valpromid de karbamazepinin plazma düzeyini azaltabilir.

Tegretol'ün bazı diüretiklerle (hidroklorotiyazid, furosemid) birlikte kullanımı semptomatik hiponatremiye neden olabilir.

Karbamazepin depolarizasyonsuz blok yapan kas gevşeticilerinin (pankuryum gibi) etkilerini antagonize edebilir. Bu kas gevşeticilerin dozunun yükseltilmesi gerekebilir ve hastaların beklenenden daha kısa sürede nöromüsküler blokaj etkisinden uzaklaşabilmeleri için, yakından izlenmeleri gerekir.

Doz:

Analjezi/ depresyon:

Başlangıç dozu: po 100 mg tb (2 mg/kg) günde iki kez

Oral süspansiyon: po, 50 mg (1 mg/kg) günde dört kez.

Tedavi düşük dozla başlatılmalı ve daha sonra optimal etki elde edilene kadar, doz yavaş yavaş günlük 200 mg artırılmalıdır. Maksimum günlük doz 1600 mg.

Trigeminal nevralsi:

Günlük 200-400 mg başlangıç dozu, ağrı kayboluncaya kadar azar azar artırılır (genellikle günde 3-4 kez 200 mg), sonra doz mümkün olan en düşük idame dozuna ulaşmaya kadar, kademeli olarak azaltılır. Yaşlılarda günde iki kez 100 mg'lık bir başlangıç dozu önerilir.

Ağrılı diyabetik nöropati:

Ortalama doz, günde 2-4 kez 200 mg' dır.

Epilepsi:

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri; başlangıç dozu po 200 mg, günde iki kez. Oral süspansiyon; yükleme dozu po 8 mg/kg ya da başlangıç dozu po 100 mg, günde 4 kez. Optimal etki elde edilene kadar haftada bir 100 mg artırılabilir.

Çocuklar: Günde kg başına 10-20 mg olacak şekilde;

6-10 yaş: 400-600 mg/gün

11-15 yaş: 600-1000 mg/gün

Bu miktarlar günde birkaç doza bölünerek verilir. 4 yaşından büyük çocuklarda, tedaviye günde 100 mg ile başlanabilir, haftada bir 100 mg artırılabilir.

Toksisite:

Toksik sınır:

Toksisitenin başlangıç belirtileri (ataksi, baş dönmesi) 10 mcg/ml üzerinde gelişebilir.

Belirtiler:

Santral sinir sistemi: Santral sinir sistemi depresyonu; uyum bozukluğu, uyuklama hali, ajitasyon,

halüsinasyon, koma, bulanık görme, telaffuz bozukluğu, dizartri, nistagmus, ataksi,

diskinezi, başlangıçta hiperrefleksi, daha sonra hiporefleksi; konvülsiyonlar, psikomotor bozukluklar, miyoklonus, hipotermi.

Solumun sistemi:

Solumun depresyonu, akciğer ödemi

Kardiyovasküler sistem:

Taşikardi, hipotansiyon, ara sıra hipertansiyon, QRS kompleksinin genişlemesi ile

birlikte iletim bozukluğu; kalp durması ile birlikte senkop.

Gastrointestinal sistem:

Kusma, midenin boşalmasında gecikme, bağırsak motilitesinde azalma.

Böbrek fonksiyonu:

İdrar tutulması, oligüri veya anüri; sıvı tutulması, karbamazepinin ADH benzeri

etkisine bağlı su entoksikasyonu.

Laboratuvar bulguları:

Hiponatremi, muhtemelen metabolik asidoz, muhtemelen hiperglisemi, kas kreatinin fosfokinazında artış.

Tedavi:

Spesifik bir antidotu yoktur. Tedavi hastanın klinik durumuna göre başlatılmalıdır. Mide boşaltılır, gastrik lavaj yapılır ve aktif kömür verilir. Yoğun bakım ünitesinde destekleyici tıbbi önlemler uygulanmalı, kalp izlenmeli ve elektrolit dengesi dikkatle düzeltilmelidir.

Özel öneriler:

Hipotansiyon: Dopamin veya dobutamin (i.v.) verilir.

Kardiyak ritim bozuklukları: Kişiye göre tedavi edilmelidir.

Konvülsiyonlar: Benzodiazepin (örn. diazepam) veya fenobarbiton gibi diğer bir antiepileptik (solumun depresyonunda artma yapabileceğinden dikkatle verilmeli), veya paraldehit uygulanır.

Hiponatremi (su entoksikasyonu): Sıvı kısıtlaması ve yavaş ve dikkatli bir şekilde %0.9 NaCl infüzyonu i.v. uygulanır. Bu önlemler beyin hasarını önlemek için yararlı olabilir.

Kömür hemoperfüzyonu önerilir. Zorlu diürez, hemodiyaliz ve peritoneal diyalizin etkili olmadığı bildirilmiştir.

Aşırı doza bağlı zehirlenmenin 2. ve 3. gününde ilacın gecikmiş emilimine bağlı olarak semptomların yeniden ortaya çıkabileceği ve şiddetlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Karbamazepin kullanımı ile ilişkili olarak aplastik anemi ve agranülositoz bildirilmiştir, ancak bu hastalıkların görülme sıklığının çok düşük olması nedeniyle, anlamlı risk tahminleri yapmak güçtür.
2. Trombosit veya lökosit sayısında geçici veya kalıcı bir azalma oluşur. Bununla birlikte, akaların çoğunda bu etkilerin geçici oldukları kanıtlanmıştır ve aplastik anemi veya agranülositoz başlangıcının belirtileri oldukları düşünülmemektedir. Bununla beraber, tedaviye başlamadan önce temel alınmak üzere trombositler, muhtemelen retikülositler ve serum demiri dahil, tam kan sayımı yapılmalıdır. Hematolojik izlemenin değeri şüpheli görülmekle birlikte, ilk ayda haftalık olarak, sonra takip eden 5 ayda aylık olarak, bundan sonra

da yılda 2-4 kez şeklinde prensipleri sürülmektedir.

3. Eğer ciddi deri reaksiyonlarını, örneğin; Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu, akla getirecek belirti ve semptomlar görülürse ilaç derhal kesilmelidir.
4. Karbamazepinin neden olduğu sersemlik ve uyuşukluk, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz ayarlamaları ile ilişkili olarak, hastaların reaksiyon yeteneğini azaltabilir; bu yüzden hastalar araba sürerken veya makine kullanırken çok dikkatli olmalıdırlar.
5. Karbamazepin, atipik şuur kaybı nöbetlerini de içeren, karışık nöbetleri olan hastalarda, dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü, yaygın konvülsiyonların sıklığının artışı ile ilişkili bulunmuştur. Nöbetlerin alevlenmesi halinde ilaç kesilmelidir.
6. Eğer tedavinin birdenbire kesilmesi zorunlu ise, yeni antiepileptik bileşiklere geçiş uygun bir ilaç (örneğin i.v. veya rektal diazepam veya i.v. fenitoin) kontrolünde yapılmalıdır.
7. Karbamazepine veya yapısal olarak benzerlik gösteren ilaçlara (trisiklik antidepresanlar) aşırı duyarlılık, atriyoventriküler blok, geçmişte kemik iliği depresyonu veya akut fasialı porfirisi olan hastalarda kontrendikedir. MAO (MonoAmin Oksidaz) inhibitörleri ile kombinasyon kullanımı tavsiye edilmez. MAO inhibitörleri Karbamazepine verilmeden en azından 2 hafta veya klinik durum elverişliyse daha uzun bir süre önce kesilmelidir.
8. Karbamazepin, hayvanlarda organogenez esnasında oral yoldan verildiğinde, embriyonal mortalitede artışa neden olmuştur. Karbamazepin kullanmakta olan bir kadın hamile kal-

dığında veya hamile bir kadında tedavisinin başlatılmasını gerektiren bir durum ortaya çıktığında, özellikle hamileliğin ilk 3 ayı içerisinde yarar/zarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

9. Karbamazepin, plazmadaki konsantrasyonunun %25-60 oranında anne sütüne geçer. Emzirmenin yararları, sütteki karbamazepinle bebekte ortaya çıkabilecek yan etkilere karşı değerlendirilmelidir. Karbamazepin kullanan anneler bebeklerini, olası yan etkiler (aşırı uyku gibi) bakımından bebeğin izlenmesi kaydıyla emzirebilirler.

Başlıca Yan Etkiler:

Kardiovasküler:

Hipertansiyon, hipotansiyon, konjestif kalp yetersizliği, senkopla birlikte oluşan AV-blok

Aritmiler, koroner arter hastalığında şiddetlenme, tromboflebit, tromboemboli.

Pulmoner:

Çok ender olarak ateş, dispne, pnömonit veya pnömoni ile karakterize edilen pulmoner aşırı duyarlılık.

Merkezi sinir sistemi:

Nörolojik: Sık sık sersemlik, ataksi, uyuşukluk, halsizlik; bazen baş ağrısı, çift görme, uyum bozuklukları (bulanık görme gibi); ender olarak anormal istem dışı hareketler (tremor, kas seyirmesi, orofasiyal diskinezi, koreoatetotik bozukluklar, distoni, tikler gibi), nistagmus; çok ender olarak okülomotor bozukluklar, konuşma bozuklukları (dizartri veya telafuz bozukluğu gibi) peripherel nevrit, paresteziler, kas zayıflığı ve paretik semptomlar.

Psikiyatrik: Çok ender olarak halüsinasyonlar (görme veya işitme ile ilgili), depresyon, iştah kaybı, hu-

zursuzluk, agresif davranışlar, ajitasyon, konfüzyon, psikozun aktivasyonu.

Genitoüriner:

Çok ender olarak interstisyel nefrit ve renal yetmezlik, ayrıca renal disfonksiyon belirtileri (albuminüri, hematüri, oligüri ve kan üre azotu/azotemi değerinde artış gibi) idrara sık çıkma, idrar tutulması ve seksüel bozukluklar/impotens.

Gastrointestinal:

Bulantı, kusma, biliyer traktüs spazmı, konstipasyon, anoreksiya ve mide boşalmasında gecikme.

Dermatolojik:

Bazen veya sıklıkla alerjik deri reaksiyonları, şiddetli olabilen ürtiker; ender olarak eksfoliyatif dermatit ve eritoderma, Stevens-Johnson sendromu, sistemik lupus eritematozusa benzer sendrom; çok ender olarak toksik epidermal nekroliz, fotosensitivite, multiform ve nodüler eritem, deri renginde değişiklikler, purpura, kaşıntı, akne, terleme, saç dökülmesi. Nadiren kılınma bildirilmiştir, fakat nedensel ilişkisi kesin değildir.

Hematolojik:

Bazen veya sıklıkla lökopeni; bazen eozinofili, trombositopeni; ender olarak lökositoz, lenfadenopati; çok ender olarak agranüloz, aplastik anemi, alyuvar aplazisi, megaloblastik anemi, akut fasıslı porfiri, retiküloz, folik asit eksikliği ve muhtemelen hemolitik anemi.

Karaciğer:

Sık sık genellikle klinik olarak ilgili olmayan yüksek gama-GT düzeyleri (karaciğer enzim induksiyonuna bağlı); bazen yüksek alkali fosfataz; ender olarak yüksek transaminaz düzeyleri, sarılık, kolestatik, parenkimal (hepatoselüler) veya karışık şekilli hepatit; çok ender olarak granümatöz hepatit.

Endokrin sistem ve metabolizma:

Bazen ödem, sıvı tutulması, kilo artışı, antidiüretik hormona benzer etkisine bağlı olarak gelişen, çok ender olarak letarji, kusma, baş ağrısı, mental konfüzyon, nörolojik anormalliklerle birlikte görülen su entoksikasyonuna yol açan hiponatremi ve düşük plazma osmolalitesi; çok ender olarak jinekomasti veya galaktore. Çok ender olarak anormal tiroid fonksiyon testleri: L-tiroksinde (FT₄, T₄, T₃) azalma ve TSH düzeyinde artış (genellikle klinik belirtiler göstermeksizin). Çok ender olarak osteomalaziye neden olan kemik metabolizması bozuklukları.

Duyu organları:

Çok ender olarak tat bozuklukları, lenste opaklaşmalar, konjunktivit, kulak çınlaması, hiperakuzi.

Kas iskelet sistemi:

Çok ender olarak artralji, kas ağrısı veya kramp.

2- GABAPENTİN**Sınıfı:**

Yeni kuşak bir antiepileptik ilaçtır.

Kullanımı:

Epilepside, epilepsi dışında nöropatik ağrı, psikiyatrik bozukluklar ve hareket bozukluklarında kullanılır. Nöropatik ağrı sendromlarından postherpetik nevralsi, diyabetik nöropati, trigeminal nevralsi, refleks simpatik distrofi, distal simetrik aksonopati ve radyasyona bağlı miyelopatide etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır. Gabapentinin esansiyel tremor, huzursuz bacak sendromu, uykuda periyodik ekstremitte hareketleri ve edinsel nistagmus gibi hareket bozukluklarının tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Gabapentin çocuklarda, demans hastalarında ve kafa travmasını takiben görülen davranış bozukluklarında da kullanılmıştır.

Farmakoloji:

Gabapentin GABA'nın sikloheksan derivativesidir. GABA'nın yapısal analogu olmasına rağmen, GABA reseptörleri ile doğrudan etkileşime girmez ve metabolize olarak GABA'ya dönüşmez. L tipi kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine bağlanır ve monoamin salınımını azaltır. Beyinde GABA'nın sentezini ve sinaptik olmayan salınımını artırır. Sodyum kanallarının blokajı ve plazma serotonin konsantrasyonunda artış, gabapentinin saptanabilmiş diğer etkileri arasındadır. Gabapentinin hemen hemen tamamı ince bağırsaktan absorbe olur. Maksimum plazma konsantrasyonuna sindirimden 2-4 saat sonra ulaşır. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saat arasındadır. İlaç spesifik L aminoasitlerine bağlanarak, kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer. GABA sinapsları ile etki eden valproik asit, fenobarbital, benzodiazepin ve vigabatrin ile etkileşime girmez. Karaciğerde metabolize olmaz, biyotransformasyona uğramaz ve diğer ilaçların metabolizmasını etkilemez. Gabapentin idrarla değişmeden atılır. Böbrek işlevlerindeki bozulmaya paralel olarak yarılanma ömrü uzayabilir ve bu durumda dozun azaltılması gerekebilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Yiyecekler gabapentin emilimini bozmaz, fakat yüksek proteinli diyet maksimum zirve konsantrasyonunu artırır. Antiasitler ilacın biyoyararlılığını %24'e varan oranda azaltır. Simetidin renal atımda hafif azalma yapsa da klinik bir önemi yoktur. Kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların %16'sında muhtemelen klinik açıdan önemli sayılabilecek derecede kan şekeri düzeyi dalgalanmaları (<3.3 mmol/l ya da ≥ 7.8 mmol/l (normal değer: 3.5-5.5 mmol/l)) gözlenmiştir. Bu nedenle, Diabetes Mellituslu hastalarda kan şekeri daha sık kontrol edilmeli ve gerekiyorsa antidiyabetik ilacın dozu ayarlanmalıdır.

Gabapentin tek başına uygulandığında, en çok kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde ve sadece

yüksek dozlarda etkilidir. Çocuklarda, erişkinlerdeki kadar yararlı olduğu gösterilememiştir.

Farmakokinetik:

Maksimum plazma konsantrasyonuna sindiriminden 2-4 saat sonra ulaşır. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saat arasındadır.

Etkileşimleri:

Karbamazepin, fenitoin, valproik asit ve fenobarbital gibi ilaçları kullanan hastalarda tedaviye gabapentin eklendiğinde, bu ilaçların başlangıçtaki plazma düzeylerinde anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Gabapentin, noretindron ve/veya etinil estradiol içeren oral kontraseptiflerin etkisini bozmaz. Ancak, oral kontraseptiflerin etkisini azalttığı bilinen diğer antiepileptiklerle beraber gabapentinin kombine kullanılması durumunda, kontrasepsiyon başarısızlığı düşünülmelidir. Gabapentinin mide asidini nötralize eden magnezyum ya da alüminyum içeren ilaçlarla (antasit) birlikte kullanılması, gabapentinin biyoyararlanımını %24 oranında azaltabilir. Gabapentin, antasit kullanımının ardından en az 2 saat geçmeden önce kullanılmamalıdır. Simetidin ile birlikte kullanıldığında, gabapentinin renal atılımı hafifçe azalır. Alkol ya da merkezi etkili ilaçlar, gabapentinin merkezi sinir sistemiyle ilgili bazı yan etkilerini (somnolans ve ataksi gibi) şiddetlendirebilir. Klinik-kimyasal laboratuvar bulguları ile etkileşime dair not: Basit test stikleriyle yapılan total idrar proteininin semi-kantitatif incelenmesi, yalnızca pozitif bulgu verebilir. Bu nedenle, basit test stikleriyle alınan pozitif sonucun Biuret metodu, turbidimetrik veya boya tutma gibi başka analitik prensiplere dayanan metodlarla tasdik edilmesi veya baştan itibaren bu alternatif metodların kullanılması önerilir.

Doz:

Doz, hastanın ilacı tolere edebilmesine ve etkiye göre hekim tarafından belirlenir. Gabapentinin etkin dozu günde 900-3600mg'dır. Gereken idame dozunun ayarlanması ve gerektiğinde doz yükseltilmesi hızla yapılabilir.

Başlangıç ve idame dozu: Doz ilk üç gün içinde dereceli olarak yükseltilerek, günde 900 mg'lık gabapentin dozuna aşağıda belirtildiği şekilde ulaşılabilir: 1'inci gün günde bir defa 300 mg'lık bir kapsül (300 mg/gün), 2'inci gün günde iki defa 300 mg'lık bir kapsül (600 mg/gün), 3'üncü gün günde üç defa 300 mg'lık bir kapsül (900 mg/gün). Alternatif olarak 1'inci günden itibaren günde üç defa 300 mg'lık bir kapsül (günde 900mg gabapentin) uygulanabilir. Daha sonra, doz günde 1800 mg gabapentine yükseltilebilir. Maksimum doz günde 3600 mg gabapentindir. Uzun süreli açık etiketli klinik çalışmalarda 4800 mg/gün'e kadar olan dozlar iyi tolere edilmiştir. Yetişkinlerde nöropatik ağrı başlangıç dozu 900mg/gün'dür, bu doz üç eşit doza bölünerek verilmelidir (günde üç defa 300 mg'lık bir Neurontin kapsül). Eğer gerekiyorsa, sonraki 1 hafta içerisinde günlük doz 1800 mg gabapentine, daha sonra da günlük doz en fazla 3600 mg'a yükseltilir.

3-12 yaşlarındaki çocuklarda ek tedavi başlangıç ve idame dozu: Tedavinin ilk üç günü içinde doz dereceli olarak yükseltilerek günde 30 mg gabapentin/kg'lık idame dozuna ulaşılır. Doz, birinci gün 10 mg gabapentin/kg, ikinci gün 20 mg gabapentin/kg, üçüncü gün 30 mg gabapentin/kg olarak uygulanır. Gerekli görülürse, doz daha sonra günde maksimum 35 mg gabapentin/kg'a yükseltilebilir. Uzun süreli bir klinik çalışmada 40-50 mg/kg'a kadar olan dozlar iyi tolere edilmiştir.

Böbrek Fonksiyonları Bozuk Hastalarda Doz :
Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda (kreatinin klirensi <80 ml/dakika) ve hemodiyaliz uygula-

nanlarda doz aşağıdaki tabloya göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonu Kreatinin klirensi (ml/dakika), Gabapentin toplam günlük doz sınırları* (mg/gün) şeklinde: > =80, 900-3600 50-79, 600-1800 30-49, 300-900 15-29, 150**-600 <15, 150**-300 Hemodiyaliz hastalarında doz, Daha önce hiç Neurontin kullanmamış hemodiyaliz hastalarında yükleme dozu olarak 300-400 mg gabapentin önerilir. Daha sonra, dört saatlik her hemodiyalizden sonra 200-300 mg gabapentin verilir. Diyaliz uygulanmayan günlerde Neurontin kullanılmamalıdır. * Toplam günlük doz üçe bölünerek üç eşit doz şeklinde uygulanmalıdır. ** Gün aşırı 300 mg gabapentin şeklinde uygulanmalıdır. Kullanım şekli ve tedavi süresi Gabapentin, yeterli miktarda bir içeceklerle birlikte bütün olarak yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte ya da yemekler arasında kullanılabilir.

Toksosite:

Günde 49 g'a varan gabapentin doz aşımalarında, akut, hayatı tehdit eden toksosite gözlenmemiştir.

Belirtiler:

Baş dönmesi, diplopi, disartri, sedasyon ve hafif diyaredir.

Tedavi:

Gabapentin hemodiyalizle uzaklaştırılabilir bile, deneyimler normal olarak diyalizin gerekli olmayacağını göstermektedir. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz endike olabilir.

Dikkat Edilecek Noktalar:

1. Gabapentin diğer antiepileptik ilaçlarla beraber kullanılırken, gabapentinin veya diğer antiepileptik ilaçların kan konsantrasyonlarında

değişme olacağına dair endişe duyulması gerekmez.

2. Hastaların %16'sında muhtemelen klinik açıdan önemli sayılabilecek derecede kan şekeri düzeyi dalgalanmaları (<3.3 mmol/l ya da ≥ 7.8 mmol/l (normal değer: 3.5-5.5 mmol/l)) gözlenmiştir. Bu nedenle, Diabetes Mellituslu hastalarda kan şekeri daha sık kontrol edilmeli ve gerekiyorsa antidiyabetik ilacın dozu ayarlanmalıdır.
3. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda gabapentin dozu azaltılmalıdır.
4. Gabapentin tedavisi sırasında hemorajik pankreatit bildirilmiştir. Bu nedenle, pankreatitin klinik semptomlarının ilk belirtileri (persistan karın ağrısı, bulantı ve tekrarlayan kusmalar) ortaya çıkar çıkmaz gabapentin tedavisine derhal son verilmelidir. Ek olarak, pankreatitin erken tanısı için klinik araştırmalar ve uygun laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır. Kronik pankreatitte gabapentin kullanımı ile ilgili yeterli deneyim yoktur. Bu durumda gabapentin tedavisine devam etme ya da son verme kararını hekim vermelidir.
5. İlaç kullanımının bırakılmasına bağlı konvülsiyon sıklığının artması ihtimaline karşı ilaç birden bırakılmamalıdır.
6. 3-12 yaş arası pediyatrik hastalarda gabapentin kullanımıyla beraber merkezi sinir sistemiyle ilişkili bazı advers olaylar görülmüştür. Bunlardan başlıcaları, duygusal değişiklik (özellikle davranış problemleri), agresif davranışlar, konsantrasyon problemleri ve okul performansında değişiklikler dahil olmak üzere düşünce bozuklukları ve hiperkinezidir (özellikle yorulmama ve hiperaktivite).

7. Gebelik ve emzirme döneminde kullanım Gebelik kategorisi C'dir. Gabapentinin gebelerde güvenli kullanımı ile ilgili deneyim olmadığından, gebelik döneminde ancak yararları ve riskleri çok iyi değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır. Gabapentin insanlarda anne sütüne geçer.
8. Araç ve makine kullanmaya etkisi, merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olduğundan, kişisel olarak sedasyon, baş dönmesi ya da merkezi sinir sistemi depresyonunun diğer belirti ve semptomlarına yol açabilir. Bu sebeple, reçetelendiği şekilde kullanıldığı durumlarda bile, gabapentin, reaksiyonları, araç ve kompleks makineleri kullanma veya bu tarz yerlerde çalışma yeteneğini bozacak kadar azaltabilir. Bu durum, özellikle tedavinin başlangıcında, doz artırılırsa veya tedavi değiştirilirse ve alkol gibi merkezi sinir sistemi depresyonuna sebep olan maddelerle birlikte kullanılması durumunda belirgindir.

Başlıca Yan Etkiler:

Gabapentin tedavisi sırasında en sık bildirilen advers etkiler somnolans (uykuya eğilim), halsizlik,

baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, kilo alma, sinirlilik, uykusuzluk, ataksi, nistagmus, parestezi ve iştahsızlıktır. Asteni, görme bozuklukları (ambliyopi ve diplopi), tremor, seğirmeler, artralji, reflekslerde artış, azalış veya reflekslerin kaybolması, diyare, disartri, düşünce bozuklukları, amnezi, ağız kuruluğu, depresyon, konfüzyon ve duygusal değişkenlikler seyrek olarak görülür. Klinik çalışmalar sırasında, aşağıdaki advers olaylar da seyrek olarak ortaya çıkmıştır: Dispepsi, konstipasyon, karın ağrısı, idrar kaçırma, iştah artışı, rinit, farenjit, öksürük, miyalji, sırt ağrısı, yüz, ekstremiteler ya da tüm vücutta ödem, impotans, dişlerde anormallik, gingivitis, kaşıntı, lökopeni, kırık, vazodilatasyon ve hipertansiyon. Ayrıca, 12 yaşından küçük çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda agresif davranışlar ve aşırı, kısmen kontrolsüz hareketler (hiperkinezi) gözlenmiştir. Gabapentin tedavisi sırasında hemorajik pankreatit bildirilmiştir. Alerjik reaksiyonlar (Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme) çok nadir olarak bildirilmiştir. Laboratuvar Bulguları diğer antiepileptik ilaçlarla kombine kullanıldığında, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme bildirilmiştir.