

# Bölüm 6

## AGRI KESİCİLER

### Genel tedavi ilkeleri

**A**ğrının tedavisinde hastanın ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, ağrının başlangıcı, gelişimi ve şimdiki durumunun değerlendirilmesi; yer, dağılım, nitelik ve şiddetinin bilinmesi, ağrı mekanizmasının doğru değerlendirilmesi ve hastanın genel durumunun değerlendirilmesi önem taşır. Bu genel tedavi ilkeleri doğrultusunda ağrı kontrolünde kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Ağrı kesici ilaçlar
- 2- Fizik tedavi yöntemleri
- 3- Sinir blokları
- 4- Radyofrekans termokoagülasyon
- 5- Radyoterapi
- 6- İntraspinal sistemler (Morfin pompası)
- 7- Cerrahi yöntemler
- 8- Psikolojik yöntemler
- 9- Alternatif tıp yöntemleri

### Ağrı Kesiciler [Analjezikler]

Ağrı kontrol yöntemlerinin başında analjeziklerin, kullanımı gelir. Analjezikler toplumda antibiyotiklerle birlikte en sık kullanılan ilaçların başında gelmektedir. Bu nedenle analjezik kullanım ilkelerinin

doğru olarak değerlendirilmesi ve hastalara analjezik kullanım ilkelerinin öğretilmesi gerekir.

Analjezik kullanım ilkelerinin hastalara öğretilmesi sürecinde hekimlerin yanı sıra eczacıların da çok önemli katkılarının olacağı önemli bir gerçektir. Analjezikler akut ve kronik ağrı sendromlarında ağrının kontrolünü sağlama amacıyla kullanılan ilaçlardır. Analjeziklerin kullanımı belki de insanlığın tarihi kadar eskidir.



Morfin - Opium ve benzeri türevleri 5000 yıldan beri, nonsteroid antiinflamatuarların babası sayılan salisilik asit (apirin) ise 100 yıldan beri kullanılmaktadır. Son 50 yıl içerisinde her iki gruptan da çok sayıda yeni ilaç geliştirilmiş ve kullanım alanı bulunmuştur.

Ne yazık ki yanlış kullanılan ilaçların başında analjezikler gelmektedir. Yanlış kullanımın kökeni hekimlerin ve hastaların bu ilaç grubuna karşı bilgi ve anlayışlarındaki eksikliğe dayanmaktadır. Son 20-30

yıldır ağrı biliminin ortaya çıkması ile analjezikler daha doğru kullanılır hale gelmiştir.

Analjeziklerin doğru kullanımını amaçlayan çalışmalar Dünya Sağlık Teşkilatı (DST) bünyesinde 1980'li yıllarda başlamıştır. 1986 yılında kanser ağrılarında analjezik kullanım ilkeleri broşürü yayınlamıştır.

DST'nin yayınladığı bu ilkelerle hem kanserli, hem de kanser dışı ağrılarda %80-85 oranında ağrı kontrolü mümkün olabilmektedir. Analjeziklerin doğru kullanımındaki ön koşul hekimin analjeziklerin, etki mekanizmasını etkinliğini, yan etkilerini ve ilaç etkileşiminin ve dozlarının ayrıntılı olarak bilinmesidir. Dikkatli ve özenli bir değerlendirme ile ağrının kökeninin, niteliğinin, yerinin belirlenmesi, hastanın yaşı, genel durumu, diğer hastalıkları ve kullanılacak ilaca karşı yanıtının belirlenmesi şarttır.

### Analjezik kullanım ilkeleri

Bu temel çerçeve içinde analjezik kullanım ilkeleri şu şekilde sıralanabilir:

#### 1. Analjeziklerin kullanımında öncelikle ağızdan yol tercih edilmelidir.

Uzun süre analjezik kullanacak kronik ağrılı hastalarda en basit yol ağızdan kullanımdır. Tedavide hiç bir ilave gerektirmeyen bu yol mutlaka öncelikli olarak denenmelidir. Ağızdan kullanımın yanı sıra en ucuz, en etkili ilaç kullanımına gidilmesinde yarar vardır. Hastada yutma zorluğu, kusma, bulantı gibi sorunlar yoksa mutlaka ağızdan yol tercih edilmelidir. Ağızdan kullanılamıyorsa, seçilen analjeziğin uygun biçimi mevcut ise fitil olarak, cilt altı, burun gibi diğer yollara başvurulması gerekir.



#### 2. Analjeziklerin verilme sıklığı her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Ağrının kişiye özgü bir deneyim olduğu daha önce birkaç kez vurgulanmıştır. Benzer ağrı sorunu olan hastalarda bile analjezik gereksinimleri arasında büyük farklılıklar vardır. Örneğin, bir aspirinin kanser ağrısındaki etkinliği ile basit bir darbedeki etkinliği birbirinden farklı olacaktır. En az yan etki ile en uygun dozun verilmesi gerekir. İdeal dozun bulunabilmesi için hastaya bir kez verilmesi, hastanın gereksiniminin ilacının etki süresi ile karşılaştırılması gerekir. Bunu sağlayabilmek için hastanın yardımı şarttır.

Hastadan analjeziğin etki süresini birkaç kez ağrı başlayana kadar ölçmesi istenir. Yaşlı hastalarda daha dikkatli bir doz ayarlamasına gidilmesi şarttır.

#### 3. Analjezikler ağrı başlamadan önce ve düzenli aralıklarla verilmelidir.

Analjeziklerle ağrı tedavisinde yapılan en büyük yanlışlardan bir tanesi analjeziklerin her seferinde ağrı başladıktan sonra verilmesidir. Bu bir anlamda ağrı tedavisine her seferinde sıfırdan başlamak sayılır. İdeal bir analjezik tedavisi 24 saat sürekli olarak ağrının kontrolüdür. Bu şekilde hastada bir kısır döngü meydana gelmez, analjezi sürekliliği sağlanmış olur ve çok daha düşük dozda ilaç ile analjezi sağlamak mümkün olur.

Başka bir deyişle analjezikler aynı tansiyon ilaçları, şeker ilaçları nasıl veriliyorsa, yani tansiyon yüksel-

meden, şeker düzeyi yükselmeden veriliyorsa, ağrı düzeyi yükselmeden verilmelidir.

Geleneksel olarak yapılan bir yanlış, yemeklere göre 3x1 düzeninin uygulanmasıdır. Sabah kahvaltısı ile öğlen yemeği arası 4 saat, öğlen yemeği ile akşam yemeği arası 8 saat, sabaha kadar da 12 saatlik bir süre geçer. Bu, analjeziklerin son derece düzensiz, 4-8-12 saat aralıklarla uygulanması anlamına gelir. Halbuki analjezikler belirli yarılanma zamanları olan ilaçlardır. Bu nedenle kişiye özgü doz ve etki süresi belirlendikten sonra bu aralıklarla analjeziğin etkisinin başlayacağı süre de dikkate alınarak analjeziklerin düzenli aralıklarla verilmesi gerekir.

4. Analjezikler basamak ilkelerine göre uygulanmalıdır.

Analjeziklerin seçiminde önemli olan öğelerden birisi ağrının şiddetidir. Hangi analjeziğe hangi şiddette ağrı başlanacağı sorusuna, DST'nin kanserli hastalar için gerçekleştirdiği ama diğer ağrılarda da kullanılabilir olan basamak sistemi ile yanıt verilebilir. DST üç basamaklı bir merdiven sistemi geliştirmiştir. Bu sistemde hastanın ve hekimin yararlanılan en aza indirilmiş ve analjeziklerin seçimi kolaylaşmıştır.

Basamak prensibine göre analjezikler güçlerine göre gruplar halinde, en düşük etkiliden en yüksek etkilie göre sıralanmıştır..

Analjezik tedavisinde ilk basamakta aspirin ve benzeri ilaçlar yani nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla başlanır. Bu ilaçlara ek olarak ikincil ağrı kesici adı verilen antidepresanlar, kas gevşeticileri ve benzeri ilaçlar eklenebilir. Bu basamak yetersiz hale geldiğinde morfin türevlerine kuvvetli opioidlere, uzun salımlı ağızdan opioid türevlerine geçilir. Zayıf etkili opioidler bu aşamada bırakılır. DST'nin geliştirdiği bu üçlü basamak sistemi hastaların %80-

85'inde etkili olabilmektedir. Bu etkili olmadığı takdirde ise girişimsel yöntemlere geçilmesi gerekir.

Hiç analjezik kullanmamış hastalarda mutlaka birinci basamaktan başlanması gerekir. Bir basamağın doğru değerlendirilebilmesi için en aşağı 24 saatlik bir sürenin geçmesi gerekir. Basamak sisteminin atlayarak uygulanması hastada birtakım yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu nedenle hasta ve yakınlarının da son derece dikkatli bir değerlendirme yapması ve hekimlerin bu değerlendirme konusunda hasta ve yakınlarını uyarması ve eğitmesi gereklidir.

Hastaların çoğu prospektüsleri okuyarak bunları değerlendirmeye çalışır. Analjezikler hakkında hekim, hasta ve hasta yakınlarının gereksiz birtakım korkuları bulunmaktadır. Bu korkular özellikle morfin ve benzeri ilaçlara karşı gelişmektedir.

Ağrı kesicilerin - analjeziklerin sınıflaması

Ağrı kesiciler merkezi etkili ve bölgesel etkili olmak üzere iki grupta sınıflanır.

Bölgesel etkili ağrı kesiciler

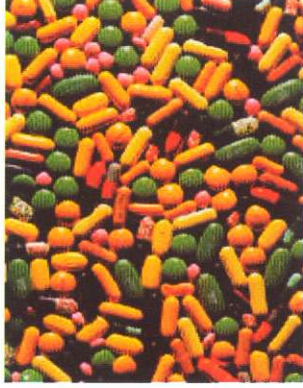
1853'de Hoffman'ın söğüt yaprağından aspirini bulması ile bulması ile birlikte bölgesel etkili ağrı kesiciler konusunda önemli bir çığır açılmıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar olarak ta isimlendirilen bu grubun ilk örneği aspirindir. Ancak daha sonra yüzlerce benzer ilaç geliştirilmiştir.

Farmakoloji

Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, hafif-orta şiddette ağrıların, ateşin; romatizmal ateş, romatoid artrit, osteoartrit gibi enflamatuvar durumların; kronik ağrının ve kanser ağrısının (özellikle kemik metastazları olan) tedavisinde kullanılır.

### Kullanım ilkeleri

1. Gastrit, ülser gibi durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.
2. Pıhtılaşma bozuklukları olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.
3. Gebelikte mecbur olmadıkça kullanılmalıdır. Kullanmak zorunda kalındığında riskler göz önünde bulundurulmalıdır. Doğum ağrısı için kullanılmamalıdır.
4. Daha önce ilaca karşı alerji gelişmiş ya da nefes darlığı gelişmiş hastalarda kullanılmamalıdır.



5. Hastaların nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara cevabı değişkendir. Bir ajandan fayda görmeyen ya da onu tolere edemeyen, diğer bir ajanla başarılı şekilde tedavi edilebilir.
6. Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ajanlar birlikte kullanılmamalıdır. Çünkü hem çok fazla terapötik avantaj yoktur hem de özellikle mide-bğırsak sistemi ile ilgili yan etkiler artar.
7. Bu ilaçlar belirtilen dozun üzerinde kullanılmamalıdır. Çünkü tavan etkisi adını verdiğimiz bir etki ile daha fazla kullanıldığında daha fazla ağrı kesici özellik gösterirler.

termezler. Başka bir deyimle günde iki kez alınması gereken bir ilaç altı kez alınıyorsa sadece mide kanatıcı etkisi artar, ağrı kesici etkisi artmaz.

### Başlıca yan etkiler

Bu ilaçların birçok yan etkisi vardır. Bu nedenle gelişigüzel kullanılmamaları gerekir.

#### Nonsteroidlerin yan etkileri:

1. Mide bağırsak sistemi
  2. Böbrek
  3. Kalp damar sistemi
  4. Karaciğer
  5. Kan
  6. Alerji ve deri döküntüleri
  7. Akciğer
1. Mide-bağırsak sistemi: Değişik şiddette olmak üzere mide bağırsak sistemi üzerine etki yapar. Bulantı, kusma, midede yanma, ishal, kabızlık, karın ağrısı, ülser, midenin delinmesi ve kanamaya kadar giden yan etkilere yol açabilir.
  2. Böbrekler üzerine etkileri: Akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gelişebilir. Özellikle bu ilaçları kullanan yaşlı hastalar çok dikkatli olmalıdırlar.
  3. Kalp damar sistemi: Yüksek tansiyon, kalp yetmezliği görülebilir.
  4. Karaciğer üzerine etkileri: Karaciğer yetmezliği gelişebilir. Kronik tedavide özellikle ilk 8 hafta karaciğer testleri yapılmalıdır.

Yaş, sigara, kahve, alkol kullanımı, cinsiyet, kortizon kullanımı bu ilaçların mide bağırsak sistemi üzerindeki yan etkilerini artırabilir. Bunu önlemek için mide koruyucu ilaçlara başvurulabilir.

5. Kan: Kanın pıhtılaşmasını sağlayan trombosit sayısının düşmesi ve anemi, görülebilir. Nonsteroidlerin antitrombosit etkisi klinik olarak fazla önem taşımaz, antitrombotik tedavide kullanılır.
6. Aşırı duyarlılık reaksiyonları: Aspirin ve benzeri ilaçlar, alerji, solunum sıkıntısı ve şoka benzer reaksiyonlara yaratabilir. Alerjik deri döküntüleri oluşabilir. Kaşıntı görülebilir.
7. Solunum sistemi üzerine etkisi: Ender olarak solunum sıkıntısı gelişebilir. Fark edilmediği takdirde solunum yetersizliği gelişebilir.

### Klinikte kullanımı

Bölgesel analjezikler, baş, diş, kanser, metastaz, ameliyat sonrası ağrılar, travma, bel ağrıları, migren ve dismenore gibi ağrıların dışında romatoid artrit, gut, ankilozan spondilit, tendinit, epikondilit ve osteoartrit gibi durumlarda kullanılabilir.

Merkezi etkili analjeziklerden farklı olarak bağımlılık oluşturmama, tolerans geliştirmeme, solunum depresyonu ve uyku haline yol açmama gibi avantajları olmakla birlikte nonsteroid analjeziklerde bir tavan etkisi vardır.

Tavan etkisi bir dozun üzerinde analjezik etki görülmemesi buna karşın yan etkilerinin artmasıdır. Örneğin, aspirinin analjezik etkisinin tavanı 650 mg/ml arası bir yerdedir ve doz arttıkça analjezik etki artmadığı gibi istenmeyen etkilerin şiddeti artar. Bu yüzden nonsteroidleri kullanırken bu tavan etkisine dikkat edilmesi sağlanmalıdır. Hepsinin farklı yanlanma dönemleri olduğu için bir ilaçtan başka bir ilaca geçmek mümkün olabilir.

### Merkezi etkili ağrı kesiciler

#### Opioid analjezikler

##### İsimlendirme

Morfin ve benzeri ilaçlar sıklıkla "narkotik analjezikler" olarak isimlendirilir. Bu geçmişten kalan, kolayca silinmeyeceğe benzeyen yanlış bir isimlendirmedir. "Narcotic" sözcüğü Yunanca'da uyuklama, uyuşukluk anlamına gelmektedir. Bir dönem uyuşukluk yapan hemen tüm ilaçlar için kullanılmıştır.

Bu anlamda kokain de bu gruba dahil edilmektedir. Halbuki kokain merkezi sinir sistemini uyarıcı özelliğindedir. Ayrıca narkotik sözcüğü bağımlılık yapıcı ilaçlar için de kullanılmaktadır.

"Opiat" sözcüğü, morfinden kaynaklanan doğal ve yarı yapay ilaçlar için kullanılmakta iken, tam yapay morfin benzeri ilaçların sentezlenmesi ile "opioid" yani morfine benzer sözcüğü kullanılmaya başlanmıştır.

Günümüzde opioid sözcüğü morfine benzer doğal, yarı yapay ve yapay tüm ilaçları kapsamaktadır. Bununla birlikte pek çok yerde opiat ve opioid sözcükleri birbirlerinin yerine kullanılmaktadır.



### Tarihçe

Günümüzde morfine benzer biçimde etkileri olan pek çok ilaç bulunmaktadır. Bunlar doğal, yarı yapay veya yapay özelliktedir. Bütün bu ilaçlara karşın morfin ağrı kesici olarak önemini korumaktadır. Morfin 1803'de Setürner tarafından opiumdan izole edilmiştir. Opium, diğer adıyla afyon, papaver somniferum bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu kararması ve sakız kıvamına gelmesi ile elde edilir. Afyon sakızı içinde 20'den fazla madde bulunmaktadır. Bunların içinde analjezik özelliği olan kodein 1832'de Robiquet tarafından izole edilmiştir.

### Etki mekanizmaları

Opioidler kendilerine özgü reseptörlere- algılayıcılara bağlanarak etkilerini gösterir. Morfin ve benzeri ilaçlar mide barsak sistemi, akciğerler, burun, cilt altı, kas içi gibi her yerden kolaylıkla etki gösterirler. Son yıllarda bulunan yol ise doğrudan omurilik bölgesine vererek çok daha kuvvetli bir etki elde etmektedir.

Ağrısı olmayan bir kişiye tedavi dozlarında morfin verildiğinde bulantı, kusma, disfori, apati ve fiziksel aktivitede azalma görülür. Ağrılı kişilerin yanıtı ise farklıdır. Opioid analjezikler ağrıyı algılamayı ve ona karşı reaksiyonu değiştirirler. Hastalar sıklıkla ağrının var olduğunu ama artık onu hoş olmayan bir duygu olarak algılamadıklarını ifade etmektedir. Opioidler, merkez sinir sistemine ağırlı uyarının taşınmasını engellerler.

Öfori/disfori: Opioid ilaçlar ağırlı bireylerde ya da bağımlılarda kaygıyı, sıkıntıyı kaldırarak, hoş duygular oluştururken, normal bireylerde aksine huzursuzluk ve yorgunluğun hakim olduğu disforiye neden olur.

Uyku hali: Uyuklama ve bilinç bulanıklığının sık görülmesine karşın, hafıza kaybı yok denecek kadar az sıklıktadır. Opioidler yaşlılarda daha sıklıkla uyku hali oluştursa da, uykudan uyanma kolaydır. Yapay opioidler daha az sıklıkta ve hafif uyku haline neden olur.

Solunumun bozulması: Opioidler beyin sapındaki solunum merkezlerini doza bağımlı olarak durdurur.

Öksürük refleksinin baskılanması: Opioid analjezikler içinde öksürük refleksini en güçlü biçimde baskılayan kodeindir.

Bulantı-kusma: Beyin sapındaki bulantı merkezini uyurarak bulantı ve kusmaya neden olurlar.

Mide bağırsak sistemi: Opioid analjezikler sıklıkla kabızlığa neden olur.

İdrar sistemi.: Morfin ve benzeri ilaçlar geçici olarak idrar yapmada zorluğa yol açarlar.

### Morfin korkusu opioidofobi ve bağımlılık:

Morfin bağımlılığını anlayabilmek için bazı kavramların tanımının doğru yapılması gerekir. Genellikle tolerans, bağımlılık gibi kavramlar eş anlamı olarak kullanılır ki bu yanlıştır.

Tolerans: Bir ilacın bir süre kullanıldıktan sonra eski etkiyi göstermemesidir. Bu son derece normal bir durumdur.

Fiziksel ve psikik bağımlılık: Tekrarlanan dozlarda kullanıldığında değişik düzeylerde olmak üzere opioidlere fiziksel bağımlılık gelişebilir. İlacın kesilmesi halinde burun akıntısı, esneme, titreme, sık sık nefes alma, ateş yükselmesi, kas ağrıları, kusma, ishal vb. gibi eksiklik belirtileri ortaya çıkar. Belirtilerin ortaya çıkışı fiziksel bağımlılığın şiddetine bağlıdır.

Eksiklik belirtileri morfinde son dozdan 6-10 saat sonra ortaya çıkar, doruğa 36-48 saat içinde erişir ve 5 gün sonra genellikle kaybolur. Eksiklik belirtilerinin ortaya çıkmaması için hastanın kullandığı dozu dörtte birden daha fazla azaltmamalı ve kullanıma birden son verilmemelidir.

Psikişik bağımlılık ise ilaç kullanma isteğinin artmasıdır. Genellikle korkulan olay budur. Bu korku yüzünden hem hekimler hem hastalar yeterince ilaç kullanmamaya çalışırlar. Ağrılı hastada yeterli ilaç vermeme psikişik bağımlılığın gelişmesini kolaylaştırır. Dünya Sağlık Teşkilatı'nın 40.000 hasta üzerinde yaptığı araştırmalarda ağrılı hastalarda psikişik bağımlılığın geliştiği ancak dört hasta saptanmıştır.

#### Klinikte kullanım

##### Ağrı:

Morfin ve benzeri ilaçların her türlü ağrıda etkili olduğu kanısı yanlıştır. Opioidler şiddetli ve sürekli ağrıda yararlı iken, keskin, arada sırada gelen ağrıda o kadar etkili değildir. Ağrının tipi iyi seçilmelidir. Kanser ve diğer ağır hastalıklara bağlı kronik ağrılarda kullanılabilir.

Nefes darlığı: Morfin, kalp yetmezliğine ve akciğer ödemine bağlı nefes darlığında yararlıdır.

Öksürük: Analjezi için gereken dozdan daha azı ile öksürük refleksi baskılanır. Bununla birlikte günü-

müze daha etkin, bağımlılık ve analjezi yapmayan, yapay ilaçlar öksürük giderici olarak kullanılmaktadır.

İshal: Enfeksiyona bağlı ishallerde uygulanmalıdır. Opioidler her çeşit ishali etkin biçimde önlerler.

#### İkincil Analjezikler

İkincil analjezikler, esas kullanım alanları ağrı dışında olan, ancak günümüzde bazı ağrı sendromlarında da faydalı olduğu bilinen, birbirlerinden çok farklı farmakolojik gruplara ait ilaçların tümünü kapsayan bir kavramdır. Bu gruptaki ilaçlar aynı aspirin ağrı kesici olarak bulunduğu halde kan sulandırıcı etkisi olduğu gibi kendi kullanım alanları dışında bu kez ağrı kontrolü için kullanılan ilaçlardır. Ya doğrudan kendileri ağrı kesici etki gösterirler ya da diğer ağrı kesicilerin etkilerini kuvvetlendirirler.

Bu grupta antidepresanlar, sakinleştiriciler, kas gevşeticiler, merkezi sinir sistemine etkili olup genelde sara tedavisinde kullanılan ilaçlar, kortizon ve daha bir çok ilaç bulunmaktadır.

Tıp bu gruptaki ilaçlardan gün geçtikçe daha fazla yararlanmaktadır. Morfin, aspirin gibi bilinen ağrı kesicilerin etkili olmadığı bir çok durumda bu grupta bulunan ikincil analjezikler daha fazla etkili olmaktadır. Bu nedenle bu gruba yeni kuşak ağrı kesiciler adı da verilmektedir.