

# KLİNİKTE ANALJEZİKLER VE ANALJEZİK KULLANIM İLKELERİ

## Prof. Dr. Gül Köknel TALU

### AMAÇ

Kronik ağrılı hastada doğru analjezik tedavi uygulamaları hakkında bilgi vermek.

### ÖĞRENİM HEDEFLERİ

Öğrenci bu dersin sonunda

1. Kronik ağrılı hastada analjezik kullanım ilkelerini doğru uygulayabilmeli.
2. Kronik ağrılı hastada uygun adjuvan ilaçları uygulayabilmeli.
3. Kronik ağrılı hastada basamak tedavisini doğru uygulayabilmeli.

### KLİNİKDE ANALJEZİK KULLANIMI VE KULLANIM İLKELERİ

#### 1- Analjezik seçimi ağrının şiddetine göre basamak prensibi doğrultusunda yapılmalıdır.

**DİKKAT:** Basamak prensibine göre, analjezikler güçlerine göre gruplar halinde en düşük etkiliden en yüksek etkililiye göre sıralanmışlardır.

Nonopioidler, zayıf opioidler, kuvvetli opioidler olarak sıralanan analjeziklerin her bir grubu belirli çerçeveler içerisinde kullanılmaktadır.

Aşamalı olarak artan ağrılarda analjezik tedavisine *nonopioid* (Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, parasetamol) ilaçlarla başlanmalıdır. Nonopioid analjezikle yeterli analjezi sağlanamadığı veya bir süre sonra ağrı artışı nedeni ile nonopioid analjezikler yeterli gelmediği durumlarda kodein, tramadol gibi *zayıf opioidler* eklenmelidir.

Zayıf opioidlerle ağrı kontrol altına alınamıyor veya şiddetleniyorsa ağrının nedenine bakılmaksızın *güçlü opioidlere* (morfin, fentanil) geçilmelidir. Güçlü opioidler, dikkatli titrasyonla uygun dozda kullanıldığında, yan etkileri ve etkinliği özenli bir gözlemlerle takip edildiğinde güvenle kullanılmaktadır. Bu basamaklarda opioidler nonopioid analjezikle kombine edilerek etkinlik artırılır. Her üç basamakta da gerektiğinde *adjuvan analjezikler* (örn: antidepresan, antikonvülzan) kullanılmalıdır. Adjuvan ilavesi tedavide başarıyı artırmaktadır.

#### 2-Analjezik seçiminde ağrının nedeni ve niteliği dikkate alınmalıdır.

**DİKKAT:** Ağrının nedeni ve mekanizması kullanılacak ilaçların belirlenmesinde önemli rol oynar.

İnflamasyonun neden olduğu ağrı tipinde nonsteroid antiinflamatuarların, inflamatuar etki belirtisinin ön planda olmadığı veya ateşi olan bir hastada nonopioid ajan olarak parasetamol veya metamizolün seçilmesi uygun olur. Kolik tarzındaki visseral ağrıda metamizol ilk sırada yer almalıdır. NSAİİ' ler özellikle kemik metastazlarına bağlı oluşan ağrıda çok etkindirler. Sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı veya disfonksiyonundan kaynaklanan nöropatik ağrılarda antidepresanlar, antikonvülzanlar tercih edilmelidir. Nonopioidler, teorik olarak opioidlerden daha düşük güce sahip olmalarına karşın özellikle somatik-visseral nosiseptif ağrı gibi ağrılarda uygulandıklarında ağrının oluş mekanizmasını engelleyerek oldukça etkin analjezi sağlayabilirler veya opioidlerin etkinliklerini güçlendirebilirler.

#### 3- Analjezik kullanımında önce oral yol tercih edilmelidir.

**DİKKAT:** Uzun süre analjezik kullanacak hastalarda tedavi için en basit yol seçilmelidir. En basit ve en az invaziv yol oral yoldur. Yutma zorluğu, kusma, gastrointestinal sistem

obstruksiyonu gibi problemleri varsa diğer yollar tercih edilmelidir. Ayrıca ilacın bu yolla istenildiği gibi etkin olmaması veya yan etkilerinin bu yolla verildiğinde çok belirgin olması durumunda diğer yollar kullanılmalıdır. Oral yol uygulanmadığında, seçilen analjeziğin uygun preparatı var ise transdermal, transmukozal, sublingual, intranazal ve rektal gibi diğer noninvaziv yollar kullanılmalıdır. Eğer noninvaziv uygulama yolu mümkün değil ise parenteral yol, kuvvetli opioidler ile spinal yol (intratekal- epidural) kullanılabilir. Kronik ağrıda parenteral uygulamada öncelikle subkutan yol tercih edilmelidir.

#### **4- Analjezik dozu her hasta için ayrı değerlendirilmelidir.**

Analjeziklerin etkin dozu hastadan hastaya farklılık gösterir. Benzer ağrı problemi olan hastalar arasında dahi, analjezik gereksinimi büyük farklılıklar göstermektedir. Ağrının şiddeti ve niteliği de verilen analjeziğin etkinliğini önemli ölçüde etkiler. Kişiye özel olan doz, en az yan etki ile ilacın farmakolojik parametrelerine sadık kalınarak, en iyi etkiyi sağlayan en düşük doz demektir. Hastanın yaşı ve renal-hepatik fonksiyonlardaki patolojilerde dikkate alınmalıdır.

**DİKKAT:** Analjezik dozu her hasta için ayrı belirlenmeli, gerektiğinden az veya fazla ilaç verilmemelidir.

Doz ayarlaması yapılırken nonopioid ve zayıf opioidlerin tavan değeri olduğu unutulmamalıdır. Yaşlı hastalarda doz titrasyonu daha özenle yapılmalıdır.

#### **5-Analjezikler belli zaman aralıkları ile ağrı başlamadan verilmelidir.**

**DİKKAT:** Analjezikler diğer ilaçlar gibi kanda belirli yarılanma süresine sahiptirler. Bu nedenle belirli zaman aralıkları ile verilerek, kesintisiz analjezi sağlanmalıdır. “Lüzum halinde” uygulama şekli tedavide yapılan en büyük yanlışlıktır.

Önemli olan gün boyunca kesintisiz analjezi sağlanmasıdır. Belirlenen düzenli zaman aralığı, ilacın belirli farmakolojik süresine uymalıdır. Geleneksel olarak düzenlenen 3x1 alınması veya öğün ritmi anlayışı da terk edilmiştir. Saat planına göre “n saat ara ile” alınması gerekliliği hastaya anlatılmalıdır. Analjezikler ağrı oldukça değil, ağrı başlamadan kullanılmalıdır. Ağrı başlamadan verilen doz, analjezinin sürekliliğini sağlayacaktır.

#### **6- Yan etki profilaksisi ve tedavisi yapılmalıdır.**

Kullanılan tüm analjeziklerin istenmeyen yan etkileri vardır. Hastalar bu konuda aydınlatılmalıdır. Olabilecek yan etkilere karşı profilaksi veya tedavi yapılmalıdır. Özellikle opioidler ile oluşan konstipasyon-bulantı-kusma gibi yan etkiler için tedavi kesilmemelidir. Yan etkiler açısından NSAİİ kullanımında çok dikkatli olunmalıdır, gerektiğinde ilaç kesilerek başka bir analjeziğe geçilmelidir.

#### **7- Hasta ve yakınlarının gereksiz korkuları giderilmelidir.**

Hasta analjezik kullanımının “ilerde kendisine zarar vereceğini, ilacın ilerde ağrısına etkili olmayacağını, bağımlı olacağını” düşünebilir. Hastaya ve yakınlarına bu düşüncelerin doğru olmadığı tedaviye başlamadan önce anlatılmalıdır. Özellikle opioidlerin kullanımında yan etkiler tolerans ve opioid bağımlılığı konularının ağırlı hastada korkulan etkiler olmadığı hasta ve yakınlarına anlatılmalıdır.

#### **8- Adjuvan ilaçlar kullanılmalıdır.**

**TANIM:** Sekonder analjezikler veya ko-analjezikler olarak da adlandırılan adjuvan analjezikler, esas kullanım alanı ağrı dışında olan, ancak günümüzde, bazı ağrı sendromlarında da faydalı oldukları bilinen, birbirinden çok farklı farmakolojik gruplara ait ilaçların tümünü kapsayan bir kavramdır.

Farklı etki mekanizmaları olan bu ilaçların bazıları direk analjezi sağlayarak, bazıları da analjezik tedaviyi destekleyerek fayda sağlamaktadır. Genellikle antidepresanlar, atikonvülsanlar, nöroleptikler, kas gevşeticiler, antihistaminikler, psikostimülanlar, kortikosteroidler ve biofosfanatlar, adjuvan tedavide kullanılmaktadır.

## KRONİK AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Kronik ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar;

- 1- Nonopioid analjezikler
- 2- Opioid analjezikler
- 3- Adjuvan analjezikler

Bu üç grup ilaç tek başına ya da kombine edilerek DSÖ'nün önerdiği şekilde kullanılmaktadır.

### Nonopioid analjezikler

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), parasetamol (asetaminofen) ve metamizol opioid olmayan analjeziklerdir. Nonopioid ilaçların büyük bölümünü içeren nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ); antipiretik, antiinflatuar ve analjezik etkilere sahiptir. Antiinflatuar etkileri olmayan nonopioid analjezikler ise parasetamol ve metamizoldur. DSÖ'nün önerdiği şekilde ilk 3 basamakta da kullanılabilirler. Bu ilaçların "tavan etkisi" vardır. Maksimum teröpatik dozun üzerinde kullanıldığında yararlanım sağlamaz ve toksisite riski artar. Tolerans, fizik veya psikolojik bağımlılık görülmez. Kanser ağrı tedavisinde kullanımları yaygındır. Hafif ağrılarda tek başlarına, eğer tek başlarına etkili analjezi sağlamaz ise, opioidlerle kombine edilerek kullanılırlar. Opioidin daha düşük doz kullanılmasına neden olur ve opioide bağlı gelişen yan etkiler (sedasyon, ağız kuruluğu, bulantı-kusma, konstipasyon gibi) azalır. Özellikle kemik metastazlarında NSAİİ'ler tercih edilirler.

Bu ilaçları kullanırken, yan etkileri unutulmamalı, minimal etkin ve minimal toksik dozlar bilinmelidir. Uygun hastada terapötik dozlarda kullanılsa bile istenmeyen etkileri görülebilir. İleri yaş, yüksek doz ve uzun süre kullanım riski artırır.

NSAİİ'lerin en sık yan etkileri gastrointestinal sistemde ortaya çıkar. Bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, abdominal ağrı, gastrik mukozal irritasyon, yüzeysel erozyonlar, peptik ülserin alevlenmesi, perforasyon, kanama gastrointestinal yan etkilerdir. NSAİİ uygulanacak olgularda GIS yan etki açısından risk iyi belirlenmeli ve gerekiyorsa profilaksi uygulanmalıdır. En düşük doz ve gastrointestinal yan etkisi en az olan NSAİİ tercih edilmelidir. Selektif COX-2 enzim inhibitörlerinin gastrointestinal sistem ve trombositler üzerine etkileri yoktur. Fakat yüksek selektifli COX-2 inhibitörü kullananlarda kardiovasküler ve serebral olaylarda artış gözlenmiştir. Bu nedenle birçok ülkede kullanımı yasaklanmıştır. Şu anda ülkemizde de kullanımda değildir.

### Opioid analjezikler

Opioidler oldukça etkin analjeziklerdir, kolay titre edilirler, kabul edilebilir bir risk/fayda oranı sunarlar. Ağrının mekanizmasına bakılmaksızın şiddetli kanser ağrılarının tedavisinde kullanılır. Opioidler santral ve periferik sinir sisteminde kendilerine özgü reseptörlere [mü ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), kappa ( $\kappa$ ), sigma ( $\sigma$ ), epsilon ( $\epsilon$ ), opioid benzeri reseptör ( $ORL_1$ )] bağlanarak etki gösterirler.

Pratik kullanımda DSÖ'nün analjezik kullanım ilkeleri ile desteklediği, etki güçlerine göre olan sınıflama kullanılmaktadır. **Zayıf etkili opioidler**, DSÖ'nin 2. basamağında kullanılırlar.

Kodein, dekstropropoksifen ve tramadol zayıf opioidlerdir. **Güçlü etkili opioidler**, DSÖ'nin 3. basamağında kullanılırlar. Morfin, fentanil, hidromorfon, oksikodon, meperidin bu gruptandır.

Opioidler önemli farmakolojik farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar klinik öneme sahiptir ve belirli durumlarda ve belirli hastalarda avantaj sağlamaktadır. Aşağıda özellikleri belirtilen Opioid ajanların büyük çoğunluğunun preparatları ülkemizde bulunmamaktadır. Ancak ileride bu ajanlarında kullanıma girebileceği düşünülerek özellikleri konusunda kısa bilgi verilmiştir.

### **Opioid Kullanımına Bağlı Yan Etkiler**

Opioidler birçok farmakolojik farklılıklar gösterirler, fakat en önemli ortak özellikleri yan etkilere neden olmalarıdır. Tedavide hedef; bu ajanların analjezik etkisi ile yan etkileri arasında doğru bir denge kurularak, en az yan etki ile ağrısızlığın sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Yan etkiler kullanılan opioide, uygulama yoluna, doza ve hastanın kişisel ve genetik farklılığına bağlı olarak değişir .

Yan etkilerin tedavisinde 4 genel yaklaşım vardır .

**-Doz azaltılması;** Opioid dozu azaltıldığında ağrı kontrolünün kaybolmaması için, nonopioid/adjüvan analjezikler ilave edilmeli ve/veya girişimsel yöntemler uygulanmalıdır.

**-Yan etkilerin semptomatik tedavisi:** Semptomatik ajanlar yan etkilerin önlenmesinde veya tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

**-Uygulama yolunun değiştirilmesi:** Yan etkilere göre uygulama yolu değiştirilebilir. Örneğin, Transdermal fentanil oral morfine göre daha az konstipasyon yapar .

**-Opioidin değiştirilmesi:** Tolere edilemeyen yan etkilerin ortaya çıktığı durumlarda alternatif bir opioidin kullanılması ile yan etkiler azalır, etkili ve güvenli bir analjezi sağlanabilir .

Opioid kullanımına bağlı en sık izlenen yan etkiler bulantı-kusma ve konstipasyondur. Bulantı-kusma antiemetiklere iyi cevap verir. Histamin H<sub>1</sub> blokerler, 5-HT<sub>3</sub> reseptör ve dopamin antagonistleri, antikolinerjikler, kortikosteroidler tek başlarına veya kombine edilerek kullanılmaktadırlar .

Konstipasyon için, sıvı alımının artırılması, lifli gıdaların tüketilmesi gibi nonfarmakolojik yöntemlerle birlikte farmakolojik profilaksi yapılmalı ve laksatif tedavisi düzenlenmelidir.

Solunum depresyonu en korkulan yan etkidir. Uzun süre opioid kullanılan hastalarda, opioidler ağrıya uygun olarak titre edildiği sürece böyle bir yan etki görülmez. Solunum depresyonu yapan doz, analjezi dozunun çok üzerindedir .

Sedasyon ve kognitif fonksiyonlarda bozukluk opioid tedavisinin başlangıcında veya doz artımında görülür. Sedasyona çabuk tolerans geliştiği için birkaç gün içinde kaybolur

Kaşınıtı sıklıkla intratekal kullanımda görülür. Antihistaminikler, 5HT<sub>3</sub> reseptör antagonistleri, naloksan, nalbufin kullanılabilir.

Nörotoksisite genellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli opioid kullanımında görülen nöropsikiyatrik semptomlar ile seyreden bir sendromdur. Doz azaltılmalıdır. Semptomatik tedavi için haloperidol iyi bir seçenektir.

Tolerans, fiziksel ve psişik bağımlılık opioid tedavisinde oldukça önemlidir. Bu konular sıklıkla birbirine karıştırılmakta, bağımlılık korkusu ile çoğu kanser hastası yeterli tedavi edilememektedir. Tolerans tekrarlanan uygulamalarda aynı analjezik yanıtı elde etmek için doz artışına gereksinim duyulmasıdır. Kronik opioid kullanımında tolerans normal fizyolojik bir etkidir. Tolerans sorun olmaya başladığında alternatif bir opioid kullanılmalıdır. Fiziksel bağımlılık ise opioidin farmakolojik etkisine fizyolojik cevaptır. İlaç dozunun yavaş yavaş azaltılması ile bu sorun çözülür. Psikolojik bağımlılık ilacın psişik ve mental etkileri için kullanılan, ısrarcı ilaç-kullanma davranışı ile karakterize biyopsikososyal bir hastalıktır. Tedavinin doğru planlandığı kanser ve kanser-dışı kronik ağrılı hastalarda, uzun süreli opioid kullanımı psikolojik bağımlılığa neden olmamaktadır .

## **Adjuvan analjezikler**

Geleneksel olarak ağrı kesici olmayan ancak bazı durumlarda analjezik etki gösteren ajanlardır. Bu ilaçlara adjuvan, sekonder analjezikler veya ko-analjezikler adı da verilmektedir. Farklı etki mekanizmalarına sahip olan bu ilaçlar, özellikle nöropatik ağrılarda veya kemik ağrısı gibi özel endikasyonlar da primer analjezik olarak kullanılmaktadır. Hangi adjuvan analjeziğin veya analjeziklerin seçileceği hastaya, ağrının tipine, eşlik eden semptomlara, uygulama yoluna, bilinen yan etkilerine ve kullanılan diğer analjeziklere göre saptanır. Düşük dozda başlanarak, analjezi ve yan etkiler değerlendirilerek doz titre edilerek artırılmalıdır. Kanser ağrı tedavisinde genellikle diğer analjeziklerle birlikte kombine olarak kullanılırlar.

## **KAYNAKLAR**

- 1.Aydınlı I. Analjezik kullanım ilkeleri. In: Erdine S. editör, Ağrı, İstanbul, 3. baskı Nobel Tıp Kitabevleri. 2007a, 565-70.
- 2.Aydınlı I. Sekonder Analjezikler. In: Erdine S. editör, Ağrı, İstanbul, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2007b; 605-26,
- 3.Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Eng J Med. 2003; 349:1943-53.
- 4.Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1138:278-98.
- 5.Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressant and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. J Pain Symptom Manage 2000; 20: 449-458.
- 6.Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P. A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. Pain Med. 2003; 4:340-51.
- 7.Erdine S. Opioid Analjezikler. In: Erdine S. editör, Ağrı. İstanbul, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2002, 496-511.
- 8.Eroğlu L. Periferik analjezikler. In. Erdine S. editör: Ağrı. İstanbul, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2007, 571-80.