

## ANALJEZİK KULLANIM İLKELERİ

Sema TUNCER\*

Ağrı tedavisinin temelini oluşturan analjezikler, akut ve kronik ağrı sendromlarında ağrının kontrolünü sağlamak amacı ile kullanılan ilaçlardır. Kullanım tarihi çok eskilere dayanan analjezikler, toplumda en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. Ağrı algılanmasına ait anatomik ve fizyolojik yolların anlaşılmasındaki ilerlemeler, ilaç farmakolojisindeki gelişmeler ve ağrı biliminin ortaya çıkması ile analjezikler konusunda birçok geleneksel bilgi geride bırakılmıştır. Yeni bilgi ve deneyimler ile analjezikler daha doğru kullanılır hale gelmelerine rağmen, yine de en yanlış kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadırlar.

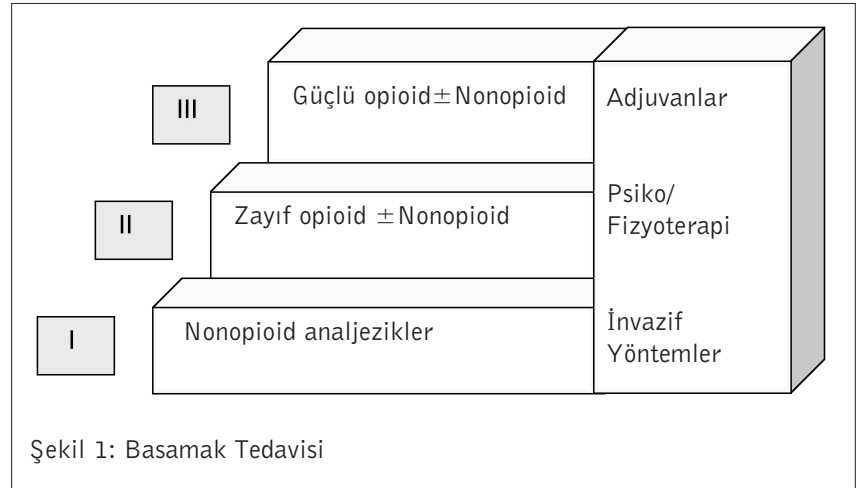
Analjeziklerin doğru kullanımını amaçlayan çalışmalar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 80 li yıllarda başlatılmış, kanser ağrılarında analjezik kullanım ilkeleri broşürü ilk kez 1986 yılında yayınlanmış, daha sonra 1996 yılında yeni ilaveler yapılmıştır (1-2). Önceleri kronik ağrılı kanser hastaları için geliştirilen ve uygulanan analjezik kullanım ilkeleri, klinikte deneyimlerin artması ile diğer kronik ağrılı hastaların tedavisinde de uygulanmaya başlanmıştır. DSÖ'nün yayınladığı bu ilkelerle % 70-90 oranında ağrı kontrolü mümkün olmaktadır (3,4).

DSÖ'nün analjezik kullanım ilkelerinin doğruluğu çalışmalar ile desteklenmesine rağmen daha iyi analjezi kalitesine ulaşmak için, bu kurallarının gözden geçirilmesi ve yeni düzenlemeler gerektiği öne sürülmüş, bazı konular eleştirilmiştir (5-7). DSÖ'nün yayınladığı bu rehberle ilgili en fazla eleştiri, bu rehberin sadece ilaç seçimine ve mevcut tedavi yetersiz olduğunda bir sonraki basamakta hangi ilacın gerekli olduğuna yardımcı olduğu, başarısız olunan % 10-30 hastada ise analjezinin nasıl sağlanacağı konusunda cevapsız kaldığıdır. Bu hastalarda invazif yöntemlerin ne zaman uygulanacağı tartışılmıştır (5,8). Kullanım ilkelerinin eleştirildiği başka bir konu ise basamak tedavisinin aşamalı olarak artan ağrıda etkin olduğu, şiddetli başlayan ağrıda ise, ağrının şiddetine göre gerektiğinde güçlü opioidin kullanılması gerektiğidir. Zayıf opioidler yerine düşük doz güçlü opioidler kullanılarak daha etkin analjezi sağlandığı, bu nedenle 2. basamak tedavinin gerekli olmadığı da eleştiriler arasında- dır (9).

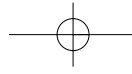
DSÖ, Analjezik kullanım ilkelerinin yayınlanmasının 20. yıldönümünde, bu eleştirilere cevap vermiştir (10). DSÖ'nün analjezik kullanım ilkeleri, farmakolojik tedaviye odaklıdır. İnvazif uygulamalar ise bu tedavilerin uygulandığı her basamakta uygulanabilir. Kesinlikle farmakolojik tedavilerin başarısız olduğu hastalarda son çare gibi görülmemeli, 4. basamak olarak kullanılmalıdır. " Kişiyeye özel tedavi" ve "Detaylara özen gösterilmesi" DSÖ için temel prensiplerdir. Aşamalı olarak artan ağrıda basamak tedavisi etkindir. Orta şiddetteki ağrıda zayıf opioidler ile nonopioidlerin birlikte kullanımı oldukça efektiftir. Çok şiddetli ağrıda ise, önemli olan hastanın çok iyi değerlendirilmesidir, basamakları çıkarken merdiven yerine asansör kullanılabilir (3,10). Ağrının şiddeti yanında yaşı, hastalığının özelliği gibi birçok faktör dikkate alınarak farmakolojik tedavilere fizik ve psikolojik tedavi yaklaşımları da eklenmelidir.

Yapılan çalışmalarda invazif prosedürlerin (sinir blokları, sempatik bloklar, spinal kord stimülasyonu gibi) erken uygulanması düşük yan etki ile beraber daha etkin analjezi sağlamaktadır (3,11,12). Bu nedenle bu uygulamalar tüm basamaklarda alternatif tedavi veya ek tedavi seçeneği olmalıdır (Şekil 1).

Ağrı kontrolü için kullanılan analjezikler kurallar doğrultusunda kullanılmalıdır. Önemli olan hedefe ulaşmak için hangi analjeziğin veya analjeziklerin seçileceği ve bunların nasıl uygulanması gerektiğidir. Oral yoldan kullanıldığında etkili olabilen, yeterli analjezik etkiye sahip olan, tolerans



\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı.



## 142 | ANALJEZİK KULLANIM İLKELERİ

ve addiksiyon yapmayan, yüksek merkezlerde spesifik etki gösteren, antidotu bulunan analjezik idealdir. Ancak günümüzde kullanılan analjeziklerin hiçbiri bu ideal özelliklere sahip değildir. Analjeziklerin doğru uygulanabilmesi için ön koşul, hekimin kullanılacak ilacın ait olduğu ana grubun genel özelliklerini, ilacın emilimi, dağılımı ve metabolizasyonunu, etki mekanizmasını, etkinliğini, yan etkilerini, ilaç etkileşimini ve dozlarını ayrıntılı olarak bilmesidir (13).

### ANALJEZİK KULLANIM İLKELERİ (2, 10, 13-21).

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

Analjezik seçiminde belirleyici olan ağrının şiddetidir. Hangi şiddette ağrı için hangi analjeziğin kullanılacağı sorusuna basamak sistemi ile yanıt verilebilir. Basamak prensibine göre, analjezikler güçlerine göre gruplar halinde en düşük etkiliden en yüksek etkilie göre sıralanmışlardır (Şekil 1). Nonopioidler, zayıf opioidler, kuvvetli opioidler olarak sıralanan analjeziklerin her bir grubu belirli çerçeveler içerisinde kullanılmaktadır.

Aşamalı olarak artan ağrılarda analjezik tedavisine nonopioid ilaçlarla başlanmalıdır. Nonopioid ilaçların büyük bölümünü içeren nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ); antipiretik, antienflamatuar ve analjezik etkilere sahiptir. Antienflamatuar etkileri olmayan nonopioid analjezikler ise parasetamol ve metamizoldur. Hafif ve orta şiddetteki ağrılarda kullanılan bu ilaçlar siklooksijenaz enzimi üzerinden prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Nonopioid analjeziklerin santral sinir sisteminde, ağrı ile ilgili yollarda ve merkezlerdeki inhibitör mekanizmaya etkileri de saptanmıştır. Tolerans, fizik veya psikolojik bağımlılık görülmez. Ancak bu ilaçları kullanırken, yan etkileri unutulmamalıdır. NSAİİ'lerin en sık yan etkileri gastrointestinal sistemde ortaya çıkmakla birlikte hematolojik ve renal yan etkiler de sık görülmektedir. Parasetamolün gastrointestinal sisteme ve trombositlere etkileri yoktur. Metamizol spazmolitik etkinliği olan tek nonopioid antipiretik analjeziktir. Nonopioid kullanımında minimal etkin ve minimal toksik dozlar bilinmelidir.

Nonopioid analjezikle yeterli analjezi sağlanamadığı veya bir süre sonra ağrı artışı nedeni ile nonopioid analjezikler yeterli gelmiyorsa kodein, tramadol gibi zayıf opioidler eklenmelidir. Tramadol ve kodein zayıf opioidlerdir. Tramadol, hem opioid hemde nonopioid özelliğe sahip, sentetik yapıda santral etkili bir analjeziktir. En sık izlenen yan etki bulantı-kusmadır. Kodein, minimal sedasyon, bulantı, kusma ve konstipasyon yapar.

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. Akut ve kronik ağrı kontrolünde en sık

kullanılan ajanların başında morfin gelir. Transdermal fentanilde, özellikle oral alımı sorunlu hastalarda avantaj sağlamaktadır. Aktif metaboliti olan normeperidinin birikimi sonucu hastada konvülsiyon nöbetlerine neden olan meperidinin uzun süreli kullanımına bağlı olarak sedasyon artışı ve psikomimetik aktivite gelişir. Meperidin bu etkilerinden dolayı kronik ağrıda kullanılmamalıdır.

Bu basamaklarda opioidler nonopioid analjezikle kombine edilerek etkinlik artırılır. Her üç basamakta da gerektiğinde adjuvan analjezikler kullanılmalıdır. Adjuvan ilavesi tedavide başarıyı artırmaktadır.

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

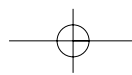
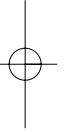
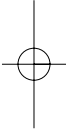
Ağrının nedeni ve mekanizması kullanılacak ilaçların belirlenmesinde önemli rol oynar. Enflamasyonun neden olduğu ağrı tipinde nonsteroid antienflamatuarların, enflamatuar etki belirtisinin ön planda olmadığı veya ateşi olan bir hastada nonopioid ajan olarak parasetamol veya metamizol'ün seçilmesi uygun olur. Kolik tarzındaki visseral ağrıda metamizol ilk sırada yer almalıdır. NSAİİ'ler özellikle kemik metastazlarına bağlı oluşan ağrıda çok etkilidirler. Sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı veya disfonksiyonundan kaynaklanan nöropatik ağrılarda antidepresanlar, antikonvülsanlar 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;

Uzun süre analjezik kullanacak hastalarda hasta için en basit yol seçilmelidir. En basit ve en az invazif yol oral yoldur. Yutma zorluğu, kusma, gastrointestinal sistem obstrüksiyonu gibi problemleri varsa diğer yollar tercih edilmelidir. Ayrıca ilacın bu yolla istenildiği gibi etkin olması veya yan etkilerinin bu yolla verildiğinde çok belirgin olması durumunda diğer yollar kullanılmalıdır. Özellikle opioid kullanımında, analjeziyi sağlayan oral opioid dozu, hastada günlük aktiviteleri engelleyecek yan etkilere neden olursa, oral yol ile tedaviye devam edilmemelidir. Oral yol uygulanmadığında, seçilen analjeziğin uygun preparatı var ise transdermal, transmukozal, sublingual, intranazal ve rektal gibi diğer noninvazif yollar kullanılmalıdır. Eğer noninvazif 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. 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:

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 almaların düzeni eksiktir. Öğün ritmi anlayışı da terk edilmiştir. Saat planına göre "n saat ara ile " tanımlamalarıdır. Analjezikler ağrı oldukça değil, antibiyotik, antidiabetikler gibi en iyi faydalanılacak şekilde, 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 "ileride kendisine zarar vereceğini, ilacın ileride 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.

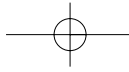
#### 8- Adjuvan ilaçlar kullanılmalıdır:

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, antikonvülsanlar, lokal anestetikler, nöroleptikler, kas gevşeticiler, antihistaminikler, psikostimülanlar, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokerleri, bifosfanatlar, NMDA reseptör antagonistleri, kapsaisin ve lokal anestetik ajanlarda yapılan topikal ilaçlar adjuvan tedavide kullanılmaktadır. Postherpetik nevralsi, diyabetik nöropati, kanser ağrısı, baş ağrısı ve fibromyalji gibi kronik ağrı

sendromlarında antidepresanların etkinliği gösterilmiştir. Trisiklik antidepresanlar ve bu grup içerisinde de amitriptilin en yaygın kullanılan antidepresandır. Antikonvülsan ilaçlar' dan karbamazepin, fenitoin, gabapentin nöropatik ağrı tedavisinde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Bifosfanatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik yıkımını önlerler. Kemik metastazlarına bağlı ağrılarda kullanılmaktadırlar.

#### KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: WHO,1986
2. World Health Organization. Cancer Pain Relief. 2nd ed.Geneva: WHO,1996
3. IASP letter. The analgesic ladder. 2005; (December) XIII, 5.
4. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 1995; 63:65-76.
5. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: The fourth step in the World Health Organization analgesic ladder. Cancer Control 2000; 7:149-156
6. Reid C, Davies A. The World Health Organization three- step analgesic ladder comes of age. Palliative Medicine 2004; 18: 175-176.
7. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. JAMA 1995; 274: 1870-1873.
8. Ahmedzai SH. Window of opportunity for pain control in the terminally ill. Lancet 2001; 357: 1304-1305.
9. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. J Clin Oncol 1994; 12: 2756-2765.
10. Foley KM. Appraising the who analgesic ladder on its 20th anniversary (www. whocancerpain) 2006; 19:1
11. Smith TJ, Staats PS, Deer T et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. J Clin Oncol 2002; 20: 4040-4049.
12. Wong GY,Schroeder DR, Cams PE et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1092-1099.
13. Aydın I. Analjezik kullanım ilkeleri. In: Erdine S. editör, Ağrı - İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002, 479-484.
14. Royal Collage of Anaesthetists: Guidelines for the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the perioperative period. London: Royal College of Anaesthetists 1998.

**144 | ANALJEZİK KULLANIM İLKELERİ**

---

15. Portenoy RK, Sibirceva U, Smout R, et al. Opioid use and survival at the end of life: A survey of a Hospice Population. *J Pain Symptom Manage* 2006;32: 532-540.
16. Otis J, Rothman M. A Phase III study to assess the clinical utility of low-dose fentanyl transdermal system in patients with chronic nonmalignant pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1493-1501.
17. Yücel A. Opioid Analjezikler. In: Özyalçın NS. Editör, Yaşlılık Çağında Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2003; 113-135.
18. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Drugs* 1991; 42: 730-748.
19. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain. *Eur J Pain* 2002; 6 Suppl. A:61-8.
20. Baron R. Neuropathic pain- The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *Intern J Pain Palliative Care* 2001: 1:2-14.
21. Mao J, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2000; 91: 680-687.

