

KRONİK AĞRI TEDAVİSİNDE ADJUVAN İLAÇLAR

Şaziye ŞAHİN*

Adjuvan ilaçlar, asıl olarak ağrı tedavisi için değil, başka hastalıkların tedavisi amacı ile üretilmiş ve kullanılmakta iken, bazı ağrı sendromlarının tedavisinde analjezik etki gösteren ilaçlardır (1). Bunlara adjuvan analjezikler, sekonder analjezikler, yardımcı analjezikler, endikasyon dışı ilaçlar veya ko-analjezikler de denilmektedir. Farklı farmakolojik gruplara ait ve birbirlerinden farklı etki mekanizmaları olan bu ilaçların bazıları doğrudan analjezik etki sağlarken, bazıları ise birlikte kullanıldıkları diğer analjezik ilaçların etkinliğini arttırmaktadır.

Kanser ve kanser dışı kronik ağrıların tedavisinde önemli yere sahip olan adjuvan analjezikler; ilk basamaktan itibaren Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği analjezik merdivenin her basamağında yer alırlar (2). Ancak bu basamaklarda hangi adjuvan ilacın olması gerektiği ve etkinliği ile ilgili kesin kabul görmüş bir algoritma henüz yoktur.

Kronik ağrı tedavisinde adjuvan analjezik kullanımı ve seçimi; ağrının tipine, nedenine, eşlik eden semptomlara ve hastanın özelliklerine göre yapılır. Hem kanser hem de kanser dışı ağrıda, çoğu zaman diğer analjezik ilaçlarla birlikte kullanılırlar. Böylece analjezik etkinliği artırmanın yanında, kullanılan diğer analjezik ilaçların dozlarını da azaltarak yan etkilerini azaltmış olurlar. Bazı kanser dışı ağrı sendromlarının tedavisinde ise ilk basamakta ve tek başlarına kullanıldıklarında yeterli analjezi sağlayan ilaçlardır (3,4).

Adjuvan ilaçlar; antikonvülzanlar, antidepresanlar, lokal anestetikler, nöroleptikler, kortikosteroidler, 2 adrenerjik agonistler, kalsitonin, bifosfonatlar, kas gevşeticiler, N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinden bazıları, radyofarmasötiklerden bazıları ve serotonin geri alım önleyicileri gibi birçok farmakolojik ilaç grubunu ve gruplarını içerirler.

Adjuvan analjezikleri ağrı tedavisinde kullanımlarına göre sınıflandırmak zordur ve kabul gören bir sınıflandırma sözü konusu değildir. Bu nedenle bu derlemede adjuvan ilaçlar asıl kullanım alanlarına göre sınıflandırıldıkları başlıklar altında değerlendirildi. Kullanım özellikleri endikasyon ve yan etkilerinden ise ilaç başlıkları altında bahsedildi.

ANTİDEPRESANLAR

Kronik ağrı tedavisinde opioidler, asetaminofen ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar dışında en çok reçete edilen ilaç grubu antidepresanlardır. Lance ve Curan, gerilim tipi baş ağrısında amitriptilin etkinliğini yayınlarken, ilk olarak antidepresanların kronik ağrı tedavisinde kullanımından bahsetmişlerdir (5). Daha sonra bunu diğer araştırmalar ve yayınlar takip etmiştir. Trisiklik antidepresanlar (TAD) günümüzde de kanser ve kanser dışı nedenlere bağlı kronik ağrı tedavisinde en sık tercih edilen adjuvan ilaçlar olma özelliğini korumaktadır (6). Kanser hastalarının opioidlere yanıt vermeyen nöropatik ağrılarında adjuvan analjezik olarak ilk seçenek antidepresanlar olmaktadır. Ağrıya eşlik eden depresyon varsa antidepresanların tedaviye erken dönemde eklenmesi gereklidir. Uykusuzluk yakınması olan hastalarda TAD'lar, anksiyetesi yüksek olan hastalarda selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRİ)'ler, uykuya eğilimli ve bitkin hastalarda bupropion'un tercih edilmesi uygun olur.

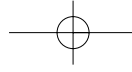
Antidepresanların analjezik etki mekanizması kanıtlarla tam olarak ortaya konulmamıştır. Antidepresanların santal sinir sisteminde (SSS) norepinefrin, serotonin veya ikisinin presinaptik geri alınımını engellediği bilinmektedir. Ayrıca medulla spinalis dorsal boynuz aşamasında inen ağrı yollarında inhibisyonu artırarak etkili olurlar (7). Yan etkileri; ağız kuruluğu (xerostomia), akomodasyon bozukluğu, idrar retansiyon ve konstipasyon gibi antimuskarinik etkilerdir. Sedasyon ve mide asiditesinin artması gibi antihistaminik etkiler (H₁ ve H₂) ve alfa-adrenerjik blokaj ile ortostatik hipotansiyon da diğer önemli yan etkileridir.

Trisiklik Antidepresanlar

Amitriptilin, imipramin, doksepin, lofepramin ve klomipramin gibi tersiyer aminler analjezik etkinliği en fazla olanlardır. Sekonder aminlerden nortriptilin ve desipraminin de analjezik etkinliği olup; antikolinergik etkilerinin daha az olması nedeni ile amitriptilin ve imipramine yanıt veren, yan etkilerin fazla görüldüğü hastalarda tercih edilir. Ancak analjezik etkileri de tersiyer aminlere göre daha zayıftır (8,9).

TAD'ların analjezik etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Ancak en fazla kabul gören olası mekanizma; MS arka boynuzda inhibe edici nöronlar ile transmisyonu

* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı



160 | KRONİK AĞRI TEDAVİSİNDE ADJUVAN İLAÇLAR

sağlayan nosiseptif nöronlar arasındaki sinapslarda serotonin ve noradrenalin (NA) gibi inhibitör nörotransmitterlerin geri alınımını engelleyerek olmaktadır. Böylece sinapslarda daha yüksek konsantrasyonda ve uzun süreli kalan serotonin ve NA ile ağrı inhibisyonunu artırmaktadır. Günümüzde trisiklik antidepresanlar migren ve gerilim tipi baş ağrısının profilaksisinde kullanılmaktadır. Atipik fasial ağrı ve fibromiyaljide düşük doz amitriptilinin etkili olduğu bilinmektedir (6,10,11). Bunların dışında diyabetik nöropati ve postherpetik nevralji tedavisinde de başarı ile kullanılmaktadır (12). Ancak diyabet dışında nedenlere bağlı periferik nöropatilerde ve inme sonrası ağrı tedavisinde TAD' lar etkin değildirler (13). Diğer ağrı sendromlarında ise uygulanmakta olan opioid analjeziğin etkinliğini artırarak, uyku düzeni sağlarlar (14).

TAD'ların en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir. İletim blokları, kalp yetersizliği, diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda kardiyotoksik etkileri artacağından kullanılmamalıdır. Ayrıca otonom nöropatisi olanlarda ve yaşlılarda daha fazla olmak üzere ortostatik hipotansiyona neden olabilirler (15). Antikolinergik etkileri nedeni ile dar açılı glukomda, prostat hipertrofinde kullanılmamalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda bu yan etkilerin daha belirgin olması kullanımını sınırlamaktadır. İntihar girişiminde bulunmuş veya eğilimi olan hastalarda trisikliklerden kaçınmak gerekir. Nöbet öyküsü olan olgularda dikkatli olmalıdır. Kognitif bozukluğu olanlarda ilaç bağımlı konfüzyon riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (4,16). Ayrıca, Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI), antikolinergik ilaçlar, klonidin, lityum, tramadol ve antiaritmiklerle metabolik etkileşimleri ve bu ilaçlarla kullanımında doz ayarlaması ve dikkatli kullanım gerektirir.

TAD dışındaki antidepresan ilaçların da analjezik etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (6). Ancak analjezik etkileri TAD' lar kadar tatmin edici değildir. Bu nedenle TAD' ların kontrendike olduğu ve yan etkilerin fazla olduğu hasta gruplarında tercih edilmektedir.

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Fluoksetin, sertralin, sitalopram ve paroksetin adjuvan ilaç olarak kullanılan SSRI'lardır. Düşük yan etkileri nedeni ile kronik ağrı tedavisinde ön plana çıkarılmaktalar, ancak etkinlikleri halen tartışmalıdır (17,18). Bu grupta paroksetin ve sitalopram'ın analjezik etkinliği gösterilmiştir (18,19). Nöbet öyküsü olanlarda dikkat etmek gerekir. MAOI, TAD, bupropion, tramadol ve varfarin ile etkileşime girebilir. Yan etkileri: Bulantı, baş ağrısı, diyare, uykusuzluk, sersemlik, tremor, cinsel disfonksiyon olup, TAD'lara göre oldukça hafif düzeydedir (20). Bu grupta en az bulantı yapan ilaç fluoksetin iken en sıkta sitolapram ve paroksetin ile görülmektedir. Kanser ağrısında kullanımlarının tek avantajı tercih edilebilir yan etkileridir (21).

Seçici Noradrenalin / Serotonin geri-alım inhibitörleri (SNRI)

Bu gruptan venlafaksin ve duloksetin analjezik etkinliği iyi bilinen adjuvan ilaçlardır. TAD'lar gibi hem NA hem de serotonin geri alınımı inhibe ederler. Hipertansiyon, bulantı, terleme, sedasyon ve seksüel fonksiyon bozukluğuna neden olabilirler. Ancak antikolinergik ve antihistaminik etkileri yoktur. Bu nedenle yan etkileri daha az ve daha hafiftir (22-24).

Venlafaksin'in kronik kanser ağrısında, baş ağrısında ve ağrılı polinöropatilerde analjezik etkinliği gösterilmiştir (22,23). Analjezik etkinliği doza bağımlıdır. Düşük dozlarda etkisiz iken, günlük 150-225 mg dozlarda analjezik etki göstermektedir (25). Duloksetin ise yeni bir SNRI olup henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Venlafaksin gibi nöropatik ağrıda analjezik etkisi gösterilmiştir. Yan etkileri bulantı, somnolans, hipertansiyon, ağız kuruluğu, cinsel disfonksiyon ve huzursuzluktur (24).

SSRI ve SNRI kullanan hastalarda hipertansiyon ya da nöbet öyküsü varsa dikkatli olmak gerekir. Etkileşime girdikleri ilaçlar içerisinde MAOI, TAD'lar SSRI ve tramadol sayılabilir. SSRI ve SNRI ilaçlar tramadol ve/veya meperidin ile eş zamanlı olarak kullanıldığında; dezoriyantasyon ve konfüzyon gibi mental değişiklikler, ateş, üşütme, diyaforez, bulantı, kusma, diyare gibi otonomik instabilite; hiperrefleksi, miyoklonus, kas rijiditesi, tremor, ataksi gibi anormal nörolojik bulgular ile karakterize serotonin sendromuna neden olabilir (26-28).

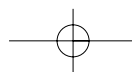
Bupropion

Noradrenergik özellikte olup, nöropatik ağrıda analjezik etkilidir. Bazı olgu sunumlarında baş ağrısında etkinliği gösterilmiştir. Kronik ağrıdaki rolü kesin değilken, hipoaktif depresyondaki sedasyonda, kanserli olgularda görülen yorgunlukta etkindir (29). Taşikardi, uykusuzluk, ajitasyon, titreme, baş ağrısı ağız kuruluğu başlıca yan etkileridir. TAD, SSRI ve levodopa ile etkileşime girebilir. Nöbet öyküsü olan ve MAOI kullananlarda kontrendikedir (30). Mirtazapin; Postsinaptik 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerini ve presinaptik alfa-2 otoreseptörleri bloke etmektedir. Noradrenergik ve serotonerjik mekanizmaları etkileyen bir antidepresandır. Gerilim tipi baş ağrısında etkili olduğu bildirilmiştir (31).

Klomipramin; Seçici serotonin geri-alım inhibitörü olup, hayvan deneylerinde kronik ağrıda etkili olduğu bildirilmiştir (32). Serotonin toksisitesine ve nöroleptik malign sendroma neden olabilmektedir (33).

ANTI KONVÜLZANLAR

Antikonvülzanlar kronik nöropatik ağrı tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Nöropatik ağrı oluşumunda en önemli faktörün hasarlı, fonksiyonu bozulmuş primer sensoryal nöronlar ve aksonlarda ektoptik impuls oluşumu olduğu bilinmektedir. Antikonvülzanlar bu anormal ektoptik impulsuları baskılayarak etkili olurlar (34). Antikonvülzan-



ların kronik ağrı tedavisindeki analjezik etkileri temelde iki farklı mekanizmayla olmaktadır. Birincisi voltaja bağlı sodyum kanallarının blokajı olup karbamazepin, fenitoin, lamotrijen, okskarbazepin ve topiramet bu grupta yer alır. İkinci grupta ise sodyum kanal blokajı dışındaki etki mekanizmaları geçerli olup; GABA-A reseptörlerine agonistik etki, glutamat reseptör antagonisti etki ve kalsiyum kanallarının modülasyonu olarak sıralanabilir (35,36).

Antikonvülzanların ağrı tedavisinde kullanımı trigeminal nevralsi tedavisinde karbamazepinin güçlü etkisinin gösterilmesi ile başlamıştır (37,38). Daha sonra diğer kronik ağrılarda da kullanılmışlardır. Klinik çalışmalarda, nöropatik ağrıda, lansinating komponent üzerine daha etkili olduğu bildirilmektedir. Bu gruptaki yeni ilaçların sayısında büyük bir hızla artmaktadır. Adjuvan olarak en sık kullanılan antikonvülzan ilaçlar karbamazepin ve gabapentindir. Karbamazepin trigeminal nevralside ilk seçilecek ilaçtır. Diyabetik nöropati, postherpetik nevralsi ve migren profilaksisi gibi diğer kronik ağrılarda ise, gabapentin ilk tercih edilecek, antikonvülzan adjuvan ilaç olarak bildirilmektedir (39). Periferik nöropatik ağrılarda, atipik fasiyal ağrı, kompleks rejyonal ağrı sendromları, fibromiyalji ve santral ağrıda da gabapentin etkin bir şekilde kullanılmaktadır (40).

Antikonvülzanların somnolans, sersemlik, baş ağrısı, sinirlilik, titreme, yorgunluk, duygulanım bozukluğu ve konfüzyon gibi yan etkileri olabilir. Tolerans ve yoksunluk gelişimi söz konusu olduğundan tedavi başlangıcı ve sonunda doz ayarlaması kademeli olarak yapılmalıdır.

Karbamazepin

Karbamazepin, trigeminal nevralsi tedavisinde en etkin olan ilk basamaktaki analjezik olma özelliğini yıllardır korumaktadır. Temel etki mekanizması sodyum kanal blokajı ile polisinyaptik yanıtlar ve posttetanik potansiyasyonda yaptığı azalmadır. Trigeminal nevralsi dışında diyabetik nöropatide de etkilidir, ancak santral ağrıda ve postherpetik nevralside etkinliği yoktur (41,42).

Karbamazepinin en önemli yan etkisi sedasyondur. Bu nedenle tedaviye düşük dozlarla başlayıp, 7 günde bir 100 mg'lık doz artışları ile tedavi dozlarına çıkılmalıdır. Ancak günlük total doz 1200 mg'ı aşmamalıdır. Karbamazepinin doza bağlı diğer yan etkileri ise, yorgunluk, ataksi, baş dönmesi, görme bozukluğu, bulantı, kusma, cilt döküntüleri ve lökopenidir. Hastaların yaklaşık %10'unda orta derecede bir lökopeni ile karşılaşmaktadır. Ender olgularda irreversibl aplastik anemi gelişebilir (1/15.000). Bu nedenle karbamazepin kullanan olgularda düzenli bir şekilde hematolojik fonksiyonların takip edilmesi çok önemlidir. Yine diğer antikonvülzanlar, antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri ve oral kontraseptiflerle birlikte kullanıldığında onların kan düzeylerini etkilemektedir. Karbamazepin ile birlikte bu ilaçların kullanılacağı hastalarda doz ayarlaması ve hasta takibinde dikkatli olunmalıdır (43,44).

Okskarbazepin, karbamazepin metabolitidir. Benzer etki mekanizması olan bu antikonvülzan ilacın endikasyonlarda aynıdır. Ancak yan etkileri daha az ve hafif olduğu için daha iyi tolere edilir (45).

Lamotrijin, Karbamazepin gibi voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke ederek ve ektopik impuls aktivitesini baskılayarak etkili olur (46). Trigeminal nevralsi ve diyabetik nöropatide etkili olduğu gibi akut postoperatif ağrı tedavisinde de etkin olduğunu bildiren yayınlar vardır (47,48). Yan etkileri karbamazepine benzerdir. Cilt döküntüleri yaygındır. Karaciğerde metabolize olur ve birlikte kullandığı karaciğerde metabolize olan bütün ilaçlarla etkileşir. Gabapentin ve karbamazepine üstünlüğü yoktur.

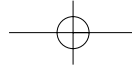
Fenitoin, ağrı tedavisini amacı ile ilk olarak kullanılan antikonvülzan ilaçtır (49). Paranteral formu da vardır. Günümüzde şiddeti ve sıklığı fazla olan trigeminal nevralsilerde intravenöz olarak akut atak tedavisinde kullanılmaktadır (50).

Valproik asit, beyinde eksitatör amino asitleri azaltarak ve GABA-erjik sistemi ve GABA'yı artırarak etkili olur. Sadece migren profilaksisinde yararlı olduğu bilinmektedir (51). Baş ağrısı dışında etkinliğinin bildirildiği kronik ağrılı hastalık yoktur. Ayrıca kullanımı sınırlayan çok ciddi yan etkilere sahiptir. Sedasyon yapar, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve gastrointestinal yan etkilere neden olur. Karaciğer toksisitesi fatal boyutta olabilir. Saç dökülmesine neden olur.

Gabapentin

Amerika Birleşik Devletlerinde epilepsi tedavisini amacı ile 1995 yılından beri kullanılmaktadır (52). Daha az yan etkiye sahip olması nedeni ile diğer antikonvülzanlara tercih edilmektedir. Ayrıca ilaç etkileşim sıklığının da düşük olması nedeni ile kronik ağrı tedavisinde, ilk basamak adjuvan ilaç olarak kullanımı yaygınlaşmaktadır. Hem kansere bağlı hem de kanser dışı nedenlerle olan nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır (53,54). Diyabetik nöropati ve postherpetik nevralsi başta olmak üzere bütün nöropatik ağrılar ile migren profilaksisinde etkilidir. Günümüzde ise miyofasiyal ağrı sendromları ve fibromiyaljiye analjezik etkinliği konusundaki çalışmalar devam etmektedir (55-57).

Erişkinlerde önerilen günlük başlangıç dozu 300 mg olup, her gün 300 mg'lık doz artışları ile tedavi dozu olan 2400-3600 mg'a çıkılması önerilir. Kısa yarılanma ömrü nedeniyle 12 saatten fazla aralarla kullanılmamalıdır. Günlük doz ayarlamasını 6 saat ara ile 4 defa verildiği durumlarda günde 3 defa ile yapılan dozlamadan daha etkin olduğu bildirilmektedir (58). Gabapentin vücutta metabolize edilmeden atılır. Bu nedenle karaciğer hastalıklarında doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak böbrek böbrek fonksiyon bozukluklarında doz ayarlaması mutlaka gereklidir. Diğer antikonvülzan ve antidepresanlarla etkileşimi yoktur. Güvenlik sınırı yüksektir. Kullanımını sınırlayıcı, bili-



162 | KRONİK AĞRI TEDAVİSİNDE ADJUVAN İLAÇLAR

nen en önemli yan etkisi somnolanstır. Diğer yan etkileri ise sersemlik, kararsızlık, ödem ve kilo artışı olup nadir görülür.

Pregabalin

Yeni bir antiepileptik ilaç olan pregabalin periferik nöropatik ağrı tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. 2002 yılında antiepileptik olarak kullanıma giren pregabalinin kronik ağrı sendromlarındaki endikasyonları ve tercih basamakları gabapentine benzer olarak bildirilmektedir (59). Etkisini voltaja duyarlı Ca²⁺ kanallarının alfa 2-delta alt ünitlerine bağlanarak nöronlara Ca⁺⁺ girişini azaltarak yapar. Benzodiazepin, GABA-A ve GABA-B reseptörleriyle etkileşmez. Bu reseptör bölgelerine bağlanmaması nedeni ile diğer antiepileptik antidepresan ve analjeziklerle etkileşmez ve ilaç kombinasyonlarında güvenle kullanılabilir. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanmadığı ve karaciğerde metabolize olmadığı için, birlikte kullanıldığı diğer ilaçların metabolizmasını da etkilemez. Değişmeden idrarla atılır ve sadece böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda doz ayarlaması önemlidir. Önerilen başlangıç dozu günlük 150 mg olup, hasta yanıtına göre 600 mg'a çıkarılabilir. Gabapentine göre en önemli avantajı düşük dozlarda etkin olması ve günde 2 kez uygulama ile sabit analjezi düzeyi sağlanmasıdır. Diyabetik periferik nöropati, postherpetik nevraljide analjezik etkinliği gabapentin kadar iyidir (60,61). En önemli yan etkisi somnolan (uyku hali) ve baş dönmesi olup; ilacın başlandığı ilk 1-2 hafta ve yaşlılarda belirgindir.

Topiramet, 1996'dan beri epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Karbonik anhidraz enzim inhibitörüdür. Voltaja bağlı sodyum kanalları ve GABA reseptörlerine agonist etki göstermesi nedeni ile analjezik etkisi olabileceği düşünülmektedir (62). Kronik ağrı tedavisindeki etkinliğine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Tiagabin, zonisamid, lacosamid ve levetiracetam ise kronik ağrı tedavisindeki yeri ve etkinliği araştırma aşamasında olan diğer antikonvülzan ajanlardır (63-65).

LOKAL ANESTETİKLER

Lokal anestetiklerin (LA) sistemik uygulamasının analjezi sağladığı 1930 yılından beri bilinmektedir. Bu amaçla ilk önce prokain kullanılmıştır. Kesin olmamakla beraber, periferik ve santral nöronlarda patolojik olarak artmış olan elektriksel aktiviteyi, sodyum kanallarını bloke ederek inhibe ettiği kabul edilmektedir (35,66). Klinik uygulamada intravenöz lidokain ile klinikte antiaritmik olarak kullanılan bir lokal anestetik ilaç olan meksiletin kullanılmıştır. Diğer bir oral LA olan tokainidin, pulmoner fibrozis yapması nedeni ile uygulama alanı bulamamıştır.

Lokal anestetikler, ciddi yan etkileri olması nedeni ile hiçbir kronik ağrıda ilk tercih değildir. Ancak dirençli, şiddetli ve şiddeti artma eğiliminde olan nöropatik ağrı tedavisinde önemli yeri vardır (67). Antikonvülzan ve antidepresanlara yanıt vermeyen olgularda, yani ikinci basamakta kullanılırlar. Yan etkiler meksiletin ile daha fazladır ve

hastaların % 50 sinde tedavinin sonlandırılmasına neden olur. Bulantı, kusma, tremor, sersemlik, huzursuzluk, öfori ve uyuşukluk dışında karaciğer toksisitesi diğer önemli yan etkileridir (68).

Lidokain, iv olarak kullanıldığında diyabetik nöropati ve postherpetik nevraljide analjezi sağlar(69). Ayrıca kranial nevraljiler, multipl skleroz, kanser ağrısı ve talamik ağrı da etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (70-71). Tedavide, 50-100 mg IV bolus infüzyon ile başlanıp, toplam doz 1-5 mg/kg olacak şekilde 30 dakika ya da 6 saatlik infüzyon yapılan klinik uygulamalar vardır. Uygulama sırasında her hastada mutlaka elektrokardiyogram ile kalp atım hızı ve kan basıncının monitörizasyonu zorunludur. Kalpte ritim bozukluğu veya PR intervalinde uzama görüldüğünde infüzyon sonlandırılmalıdır. Ağrı 1.5 - 2 saat sonra tekrar başlayabileceğinden tedaviye oral meksiletin ile devam edilmelidir. Sinus bradikardisi, karaciğer yetmezliği ve inkomplet kalp bloklarında zorunlu durumlarda dikkatle kullanılabilir. Ciddi kalp blokları, Adams Stokes Sendromu ve amid tipi LA' lere allerjisi olanlarda kullanımı kesin kontrendikedir (67-69).

Lidokainin % 5'lik transdermal flasterleri vardır ve bu formül ABD'de postherpetik nevralji tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Sistemik emilimi oldukça azdır. Ciltte kızarıklık, döküntü, irritasyon gelişebilir. Diğer nöropatik ağrıların tedavisindeki yeri araştırılmaktadır (72).

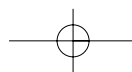
EMLA - Eutectic Mixture of Local Anesthetics (% 2,5 prilokain, % 2.5 lidokain): EMLA kremde postherpetik nevralji başta olmak üzere nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır (72,73).

Meksiletin de lidokain gibi Antiaritmik olarak kullanılan bir lokal anestetiktir. Özellikle diyabetik nöropatik ağrıda, şiddetli, vurucu ve yanıcı ağrılarda 2. basamakta tercih edilir (74,75). Fantom ağrı, inme sonrası ağrı ve multipl skleroz gibi santral ağrılarda da etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (76). Meksiletinin başlangıç dozu 100-200 mg/gün olup, en fazla 3 günde bir 300 mg doz artışı ile en fazla günlük toplam 1200 mg uygulanır. Bu dozlar gün içinde 6-8 saat ara ile verilmelidir.

Arilasetamit kappa-opioid reseptör agonisti (kappa-ORA) Sodyum kanal blokleri olup, hem tetrodotoksin-duyarlı hem de tetrodotoksin-dirençli kanallar üzerine benzer etki ile antinosiseptif özelliği vardır. Lokal anestetik değildir. Nöropatik ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir (77).

KORTİKOSTEROİDLER

Dokulardaki enflamasyon ve ödemin ağrı oluşturduğu durumlarda tercih edilen ve etkili olan adjuvan ilaçlardan biridir. Dokuda enflamasyona yol açan sitokinler, lenfokinler, lökotrienler ve prostaglandinlerin oluşumunu inhibe ederler. Böylece hem enflamasyon oluşumunu hem de sensöryal liflerin kimyasal mediatörler ile aktivasyonunu önlerler. Ayrıca nöronlarda nörokinin konsantrasyonu ve pa-



tolojik elektriksel aktiviteyi azaltarak analjezi sağlarlar (78,79).

Kanser ağrısında; özellikle tümör dokusunun sinir ve yumşak dokuya infiltrasyonuna, kemik metastazına bağlı ağrılar, primer veya sekonder metastatik tümörlerin neden olduğu serebral ödeme bağlı ağrılar ile spinal kord basısı ve lenfödem varlığında ilk tercih edilecek adjuvan analjeziklerdir (80,81). Kortikosteroidler spinal kord basısı olan, ya da opioidlerle azaltılamayan şiddetli ağrısı olan hastalar ve akut ağrı alevlenmelerinde yüksek dozlarda kullanılmaktadır (82). Ayrıca hasta yaşam kalitesini bozan bulantı, keyifsizlik ve iştahsızlığın tedavisi için de kullanılmaktadır (24).

Kanser dışı kronik ağrı sendromlarında artrit, sinovit, tuzak nöropatileri, postherpetik neuralji, akut radikülopati ve küme baş ağrılarında adjuvan olarak sistemik kullanımları söz konusudur. Spinal sinir kök basısının eşlik ettiği enflamatuar ağrılarının tedavisinde epidural ve transforaminal yoldan steroid uygulamaları ise etkin bir analjezi sağlamaktadır (24,83).

Adjuvan analjezik olarak glukokortikoidler kullanılmaktadır. Dekametazon prednizolon ve metilprednizolon adjuvan ilaç olarak tercih edilen kortikosteroidlerdir. Topikal, oral, intramüsküler, intravenöz, subkutan, intrabursal, intraartiküler, epidural olarak uygulanabilirler. Yüksek dozda veya uzun süre kullanımı ciddi yan etkilere neden olabilir. Fazla glukokortikoid aktivite ile hipertansiyon, hiperglisemi, enfeksiyonlara duyarlılık artışı, peptik ülser, osteoporoz, femur başı nekrozu, proksimal miyopati, katarakt ve seyrek olarak psikoz görülebilir. Hastalarda Cushing Sendromu belirtileri ortaya çıkabilir. Fazla mineralokortikoid aktivite ile sodyum retansiyonu, hipokalemi ve konjestif kalp yetmezliği tablosu oluşabilir. Steroidler yaşam süresi nispeten uzun, iyi prognozlu hastalarda güvenle kullanılırken, terminal dönemdeki hastalarda yan etkiler için monitörizasyon gereklidir (78).

NMDA RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Bu grupta antitussif olan dekstrometorfan, disosiyatif anestetik olan ketamin, antiviral ilaç olarak amantadin, alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan memantin ile magnezyum bulunur.

Dekstrometorfan, diyabetik nöropatide TAD'lar kadar etkin olduğu bildirilmektedir Ancak bu etki yüksek dozlarda ortaya çıktığından; düşük dozlarının etkili olduğu kinidinli kombinasyonlar önerilmektedir. Postherpetik neuraljide ise, analjezik etkinliği gösterilememiştir. Kemik kanserlerine bağlı kronik ağrılarda etkin olup, ilk basamak tedavide tercih edilmektedir (84). Yan etkileri ise sersemlik, yorgunluk ve konfüzyondur.

Ketamin

Anestetik bir ajan olarak bilinen ketamin, subanestezik dozlarda analjezik olarak da kullanılmaktadır. Postherpe-

tik neuralji, kronik travma, amputasyon, spinal kord hasarına bağlı ağrılar ve fibromiyalji gibi ağrı sendromlarında hiperanaljeziyi ortadan kaldırmakta ve analjezi sağlamaktadır. Oral veya parenteral olarak kullanılabilir. Postherpetik neuraljili hastalarda ise subkutan infüzyonu etkin analjezi sağlar. Parenteral kullanımı ise diğer tedavilere dirençli kanser ağrısında önemlidir (85,86).

Yan etkileri sedasyon, disosiyatif ve psikomimetik reaksiyonlardır. Önlem olarak lorazepam dışındaki benzodiazepinlerle birlikte kullanılması önerilir (lorazepam ketamine bağlı psikomimetik reaksiyonları artırabildiğinden). Hipertansiyon, taşikardi, titreme, nistagmus, diplopi, miyokardiyal depresyon diğer yan etkileridir. Bu nedenle hipertansiyon, kalp yetmezliği, anjina, anevrizma, kafa travması, yeni geçirilmiş miyokard infarktında kontrendikedir. Psikotik bozukluklar ve tirotoksikozda dikkatli olmak gerekir. Tiroid replasman tedavisinde ilaç etkileşimleri görülür (84,87).

Amantadin

Amantadin nonkompetitif NMDA reseptör antagonistidir. Ağrılı diyabetik periferik nöropati ve cerrahi sonrası gelişen kronik postsinsiyonel nöropatik ağrı tedavisinde etkilidir. Ortostatik hipotansiyon, uykusuzluk, ajitasyon, konfüzyon yan etkileridir (88-90).

Memantin

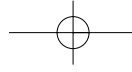
Memantin, Parkinson ve Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan bir NMDA reseptör antagonistidir. Fantom ağrı tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir (91). Kazanımlı immun yetmezlik sendromuna bağlı nöropatik ağrı, diyabetik nöropati ve postherpetik neuraljide kullanımına yönelik çalışmalar mevcuttur.

Magnezyum

Nosiseptif transmisyonda önemli yere sahip olup, spinal nöronda NMDA reseptörü voltaja duyarlı Mg +2 ile blokedir ve spinal nöronun hiperekstansiyonundan sorumludur. Dışardan verilen Mg +2 ile NMDA reseptörü üzerindeki blokaj kaldırılabilir. Magnezyumun ağrı tedavisindeki etkinliği bu şekilde açıklanabilir. Çoğunlukla akut postoperatif ağrıda kullanılmaktadır. Kronik ağrıdaki etkinliği ve emniyetiyle ilgili çok az veri bulunmaktadır. Postherpetik neuraljide IV infüzyonunun plaseboya göre etkili olduğu, kanser hastalarının nöropatik ağrılarında da etkin olduğu bildirilmektedir. Hemodiyalize bağlı baş ağrısı ve migren tedavisinde de kullanılmaktadır (92).

ALFA-2 ADRENERJİK AGONİSTLER

Alfa -2 adrenerjik reseptörler santral sinir sisteminde spinal kord arka boynuz ve periferik sinir sisteminde bulunmaktadır. Bu reseptörlerin aktivasyonu ile hemodinamik depresyon, sedasyon ve analjezi meydana gelir. Analjezik etkileri; spinal düzeyde, arka boynuz nöronlarında postsinaptik inhibisyon ve hiperpolarizasyonla spinal nöron uyandırılabilirliğini azaltarak olurken, primer afferentlerde P maddesi ve glutamat gibi presinaptik eksitator nörotrans-



164 | KRONİK AĞRI TEDAVİSİNDE ADJUVAN İLAÇLAR

mitterler ve periferik sempatik liflerden noradrenalin salınımını azaltarak meydana gelir.

Klonidin antipertansif olarak sentez edilmiş bir ilaçtır. Günümüzde analjezik olarak topikal, transdermal, intraartiküler, intratekal, epidural ve perinöral olarak uygulanmaktadır. İntramusküler ve IV uygulandığında analjezik etkisi zayıftır. Kronik nöropatik ağrı sendromlarında opioidin etkisiz kaldığı durumlarda ve yüksek doz opioid gereksiniminde doz azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. Ayrıca opioid toleransı gelişmiş hastalarda reseptörlerin tekrar opioide hassasiyet kazanmalarını sağlayabilmektedir. Spinal klonidin; spinal kord hasarı, kompleks bölgesel ağrı sendromu ve fantom ağrıda adjuvan olarak kullanılır. Kanser ağrısında, tek başına ve opioid veya lokal anesteziye ilave olarak kullanılmaktadır (93-95).

Solunum depresyonu yapmaması avantajı iken sedasyon, bradikardi ve hipotansiyon ise dikkatli kullanımını gerektirir. Hasta sinüs sendromu ve periferik dolaşım bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir. Karbamazepin ile sinerjik etkilidir. Benzodiazepinler ve antihistaminikler sedatif etkisini potansiyalize ederlerken, TAD'lar analjezik etkisini ortadan kaldırırlar.

Tizanidin Santral etkili alfa-2 adrenerjik agonistidir. MS arka boynuzunda glutamat, aspartat gibi aktivatör aminlerin presinaptik salınımını engelleyerek polisaptik refleksi baskılamaktadır. Kısa etki süreli bir kas gevşetici- dir. Hayvan çalışmalarında antinospesitif etkisi olduğu gösterilmiştir. Miyofasiyal ağrı sendromlarında ve kronik günlük süregen baş ağrısı profilaksisinde etkin olduğu bildirilmektedir (96,97). Hipotansiyon ve bradikardi gibi hemodinamik yan etkilerinin klonidinden az olması avantajıdır.

Deksmedetomidinin alfa-2 reseptör afinitesi klonidinden sekiz kat daha fazla, etkisi klonidinden daha kısadır. Yoğun bakım ve anestezide sedasyon amacıyla kullanılmaktadır. İntraoperatif ve postoperatif analjezik gereksinimini azalttığı bildirilmektedir. Antinospesitif etkisinin olması kronik ağrı tedavisinde de yararlı olabileceğini düşündürmektedir (98,99). Ancak, etkinliğiyle ilgili yeterli veri yoktur. Fadolmidin antinospesitif etkisi deksmedetomidine eşdeğer; hem akut inflamatuvar hem de nöropatik ağrıda etkili en yeni alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir (99).

KAS GEVŞETİCİLER

Kas dokusundan kaynaklanan nosisepsiyonlar, gerilim tipi baş ağrısı, miyofasiyal hastalıklar, bel ağrıları, akut kas-iskelet hasarı ve kas spazmı ile birlikte olan Santral Sinir Sistemi (SSS) hastalıkları gibi ciddi ağrı sendromlarında rol oynarlar. Bu nedenle bazı akut ve kronik ağrı sendromlarının tedavisinde önemli bir adjuvan ilaç grubudur.

SANTRAL ETKİLİ KAS GEVŞETİCİLER

Baklofen

GABA reseptör agonisti olup, GABA ile olan inhibisyonu güçlendirerek monosaptik ve polisaptik refleksi aktivite-

yi azaltmaktadır. Baklofen esas olarak multipl skleroz, spinal kord hasarı ve serebral hasara bağlı kas spazmlarına bağlı ağrıların tedavisinde kullanılır (100). Bu hasta grubunda intratekal baklofen infüzyonu ile etkin analjezi sağlanır. Spinal baklofen antinospesitif etkilidir ve santral ağrıda da kullanılabilir. Ayrıca trigeminal nevralsi, glossofaringeal nevralsi ve postherpetik nevralsi gibi nöropatik ağrı ataklarında etkili olmaktadır. Ancak bu ağrılarda ilk seçenek karbamazepin olup, yanıt alınamayan hastalarda tek başına ya da karbamazepine ilaveten kullanılır. TAD'lar ile birlikte kullanıldığında kas gevşetici etkisi artar. Yan etkileri ise bulantı, kusma, sedasyon, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, dalgınlık ve halüsinasyonlardır. Epileptik hastada nöbeti tetikleyebilir (101,102).

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler GABA-A reseptörlerine bağlanıp, GABA-erjik etki ile motor nöron aktivitesini azaltarak etkili olurlar. Diazepam, klonazepam, alprozolam ve midazolam bazı kronik ağrı sendromlarında, adjuvan analjezik olarak kullanılmaktadır. Diazepam spastisite tedavisinde kullanılır. Özgeçmişinde madde bağımlılığı olmayan, anksiyolitik ihtiyacı olan hastalarda tedaviye eklenebilir. Benzodiazepinler miyoklonusta, huzursuz bacak sendromunda, fantom ağrıda ve kraniyal nevralsilerin tedavisinde 3. basamak adjuvan olarak etkili olmaktadır (103,104). Midazolam bu grubun üzerinde en çok çalışılan ilacı olup, intratekal uygulamada antinospesitif ve analjezik etkisi vardır. Ancak nörotoksitesi konusunda çelişkili yayınlar nedeni ile nöroaksiyel olarak uygulanması önerilmemektedir. Konfüzyon, uyuşukluk ve dalgınlık sık görülen yan etkileridir. Tedavi doz azaltılarak sonlandırılmalıdır.

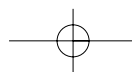
Tizanidin de santral etkili kas gevşetici bir ajandır. Kinik etkinliği baklofenden az, diazepamdan fazladır. Yan etkileri ise her ikisinden de azdır. Alfa-2 adrenerjik agonistler başlığı altında daha ayrıntılı anlatılmıştır.

PERİFERİK ETKİLİ KAS GEVŞETİCİLER

Botulinum Toksini

Botulinum toksini lokal olarak injekte edildiğinde; sinir kas kavşağında kolinerjik sinir uçlarından asetil kolin salınımını inhibe ederek uygulandığı bölgede lokalize kas gevşemesi sağlar. A tipi botulinum toksini (BoNT/A) kullanılır. Doz, injekte edilecek kasın büyüklüğü ve lokalizasyonuna göre 15-400 Ü arasında değişir. Etkisi 1 haftada ortaya çıkar ve 3 ay kalıcı olur. Ancak hastaların %10'unda hiç yanıt alınmadığı, %15'inde ise tekrarlayan enjeksiyonlarla antikor gelişimi ve direnç kazanılması sonucu daha sonra yanıt alınmadığı bildirilmektedir (105).

Ağrılı kas spazmlarında, kas distonilerinde ve spastisite tedavisinde kas gevşetici etkisi nedeni ile kullanılır. Ancak analjezik etkisinden kas gevşemesi yapması dışında, nosiseptörlerden P maddesi gibi algenik mediatörlerin salınımını inhibe etmesinde rolü vardır. Nevraljilerde (postherpetik, trigeminal), priformis sendromu, vulvodini, mi-



yofasial ağrı sendromları, gerilim tipi baş ağrısı ve migrende de kullanılmıştır. Ancak, miyofasial ağrı sendromlarında bupivakain kadar etkili olduğu, gerilim tipi baş ağrısında ise plasebodan farksız olduğu bildirilmiştir (106,107). Motor nöron hastalıkları, Miyastenia Gravis, Lambert-Eton sendromu, gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir.

Kas gevşetici ilaçlar başlığı içerisinde antihistaminikler (orfenadrin), yapısal olarak trisiklik antidepressanlara benzeyen siklobenzaprin ve diğerleri (korisoprodol, metaksalon, metokarbamol) yer almaktadır. Bu ilaçlar kas-iskelet sistemi ağrısını rahatlatırlar, ancak bu etkileri özgün değildir (108-110). Klinik uygulamada iskelet kasını gevşettiklerine dair kanıt mevcut değilken, kas-iskelet ağrısını azaltmaktadır. Ancak NSAİİ ve opioidlere göre risk yarar oranları bilinmemektedir. En yaygın olumsuz etki sedasyon olup opioid gibi santral etki gösteren ilaçlarla da ha da artabilir.

ANTİHİSTAMİNİKLER

Difenhidramin, hidroksizin, orfenadrin, pirilamin, fenilto-loksamin, prometazin, metdilazin ve tripelenamin gibi bazı antihistaminikler adjuvan analjezik olarak kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları; histaminerjik ve serotonerjik santral yolların nosisepsiyonu etkilemesi ve antihistaminiklerinde bu yollardaki etkisi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (111,112). Histaminerjik nöronlarla innerve olan periakuaduktal gri cevherde H1 ve H2 reseptörlerinin aktivasyonu ile ağrı transmisyonunu zayıflattığı düşünülmektedir. Ayrıca H1 reseptör antagonistlerinin transdüksiyon aşamasında santral inhibitör etkileri gösterilmiştir.

Difenhidramin

Difenhidramin kompetitif H1 histamin reseptör antagonis-tidir. Dismenore, trigeminal nevralji, inatçı kanser ağrısı ve talamik ağrı sendromunda adjuvan analjezik olarak kullanılmaktadır (113).

Levokabastin

Levokabastin nörotensin reseptörüne parsiyel agonist etki gösteren ve viseral nosisepsiyonda etkili olduğu bildirilen bir antihistaminiktir (114).

NÖROLEPTİKLER

Nöroleptikler inatçı nöropatik ağrıda adjuvan ilaç olarak kullanılmaktadır. Ancak günümüzde deliryum tremens ve ajitasyon olmadıkça tercih edilmezler. En çok kullanılanlar flufenazin, haloperidol, klorpromazin ve perfenazindir. Terapötik etkileri, mezolimbik bölgedeki dopaminerjik reseptörlerin blokajı ile ortaya çıkar. Aynı etki nigrostriatal yolaklarda da olduğu için maske yüz, rigidite, bradikinezi gibi ekstrapiramidal yan etkiler oluşabilir. Nöroleptikler iştahı artırması da bazı kanserli hastalarda tercih nedeni olmaktadır.

Olanzapin, ikinci jenerasyon nöroleptiklerdendir. Kanser hastalarında ağrı şiddeti ve opioid analjezik tüketimini

azaltırken; kognitif fonksiyonları iyileştirir ve anksiyeteyi azaltır. Bu özellikleriyle kanserli hastalarda tercih edilebilir (115).

PSİKOSTİMÜLANLAR

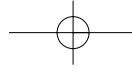
Bu grup içindeki dekstroamfetamin, metilfenidat ve kafein'in analjezik etkileri ile ilgili yayınlar vardır (116). Kanserli hastalarda metilfenidat opioide bağlı somnolansı azaltır ve depresyon tedavisinde kullanılabilir (117). Modafinil, özgün mekanizması olan yeni bir psikostimülandır. Kanserli hastalarda opioide bağlı somnolansı azaltır. Ke-sinleşmiş bilimsel dayanağı olmamakla birlikte opioid bağımlı sedasyonda kullanılabilir (118). Analjezik özelliği ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Atomoksetin selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür ve dikkat bozukluklarının tedavisinde kullanılır. Analjezik özelliği ile ilgili çalışmalar henüz yeterli değildir (119). Yan etkileri; uykusuzluk, iştahsızlık, sinirlilik, hipertansiyon, taşikardi ve ağız kuruluğudur. Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, hipertiroidizm ve nöbet öyküsü olan hastalar ile MAOI ve TAD alanlarda dikkat edilmelidir.

Kafein; Adenozin A1, A2-A ve A2-B reseptör antagonis-tidir. NSAİİ ve opioidlerle birlikte sıklıkla kullanılan ve ilk sırada tercih edilen adjuvan analjeziklerden biridir. Baş ağrısında ve kanser ağrısında kullanılmaktadır. Dismenore tedavisinde de kullanılmıştır. Özellikle Parasetamol ve asetaminofen ile daha fazla olmak üzere birlikte kullanıldığı nonopioid analjeziklerin hem etki süresini uzatır hem de etkinliğini artırır (120-122).

BİFOSFONATLAR

Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe eden inorganik pirofosfat analoglarıdır. Kemik metastazlarının tedavisi ve komplikasyonların profilaksisinde değerlidir. Multipl myelom ve meme kanserindeki osteolitik, prostat kanserindeki osteoblastik lezyonlara bağlı ağrı tedavisinde etkin analjezi sağlarlar (123). Yakın zamanda kanser dışı ağrıda, kompleks rejyonel ağrı sendromlarının akut döneminde İV olarak kullanımı gündemdedir. Bu hastalarda ağrı ve ödem azalttığını bildiren yayınlar mevcuttur (124). Yan etkileri hipomagnezemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipofosfate-mi, bulantı-kusma, diyare ve kabızlıktır. Ayrıca tedavinin ilk üç gününde ateş, artralji ve ağrıda şiddetlenme olabilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda kontrendikedir.

Adjuvan olarak kullanılan bifosfanatlar klodranat, zoledronat, pamidronattır (125). Alendronat ve ibandronat ise etkinliği kesinleşmemiş yeni, güçlü bifosfanatlar olup, analjezik etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ülkemizde klodranat ve zoledronat bulunmaktadır. Zoledronat pamidronattan 2-3 kat daha etkin, yeni bir bifosfanattır. Akciğer, meme ve prostat kanseri de dahil olmak üzere çeşitli solid tümörler ile multipl myelomda analjezik etkisi gösterilmiştir. Hem osteoblastik hem de osteolitik lezyonlarda etkilidir. Kullanımı kolay olup 3 haftada bir 4 mg 15 dk içinde infüze edilmektedir. Hafif renal yetmez-



166 | KRONİK AĞRI TEDAVİSİNDE ADJUVAN İLAÇLAR

likte doz ayarlamasına gerek yoktur (126). Klodronat'ın analjezik etkileri ile ilgili veriler çelişkili olup, sadece prostat kanseri ve multipl myelomda etkin olduğu keskinleşmiştir (125). Tek avantajı oral olarakta kullanılabilmesidir. Bunun dışında yan etkilerde fazla olduğundan zoledronat tercih edilmektedir.

KALSİTONİN

Vücutta endojen olarak bulunan kalsitonin, kemik dokudan kalsiyumun mobilize olmasını azaltır. Bu özelliği ile osteoporoz ve paget's hastalığında kullanılır. Analjezik etkisini ise SSS'de beta-endorfin düzeyini artırarak, PG-E2 yi azaltarak ve serotonerjik inhibe edici sistemi aktive ederek sağlamaktadır. Kemik metastazlarına bağlı ağrılarda kullanılır. İntranazal kullanımı yaygın ve konforludur. Ancak, subkutan ve İV olarak ta uygulanabilir. Tedavi süresince periyodik kan kalsiyum ve fosfor düzeylerinin takip edilmesi önemlidir. Yan etkileri; yüzde kızarma, bulantı, diyare, iştahsızlık, sersemlik, poliüri, ateş basması, terleme ve sedasyondur. Nazal formda burunda irritasyon da görülebilir (126,127).

RADYOFARMASÖTİKLER

Semptomatik kemik metastazlarında eksternal radyoterapi yararlı olabilirken, yaygın, ağrılı kemik metastazlarında radyoizotoplar ile sistemik tedavi yapılmalıdır. Ayrıca tedaviye bisfosfonatlar da eklenmelidir.

Strontium-89; Kemik metastazlarına seçiciliği yüksek olup, sağlıklı kemik dokusuna göre 2-25 kat daha fazla tutulur. Özellikle çok sayıda kemik metastazı olan meme ve prostat kanserinde yararlıdır. İlk enjeksiyondan 1-2 hafta sonra ağrı azalır. Etki süresi ise 3- 6 aydır (128). Samarium 153; metastatik kemikteki fosfora bağlanıp, B ışığı verir ve ağrıyı 4 haftada hafifletir. Tek başına verilebilir, ancak geleneksel radyasyon terapisiyle birlikte daha etkilidir (129). Rhenyum-186 prostat kanserinde etkilidir. İmmüno-supressif etkilerinden dolayı diğer tedavilere dirençli ağrılarda kullanılır (130).

KANNABİNOİDLER

Kannabinoidler, esrar bitkisinin içinde bulunan en etkin psikoaktif madde olan delta-9-tetrahidrokannabinolün türevleridir. Keyif verici ve doping maddesi olarak kötüye kullanımları yaygındır. Son yıllarda, analjezik ve antiemetik etkilerinden dolayı ile kannabinoidlerin klinikte kullanılması yönünde çalışmalar artmıştır. Hem periferik hem de santral sinir sisteminde bulunan kannabinoid reseptörleri, GABA-erjik, glutamaterjik ve kolinerjik nörotransmitter sistemleri ile etkileşim içindedir. Analjezik ve antiemetik etkileri, postsinaptik hücreden salınan endokannabinoidlerin, presinaptik CB1 reseptörlerini uyarması ve nörotransmitter salınımını inhibe etmesi sonucu ortaya çıkar (131,132).

Hayvan deneylerinde kannabinoidlerin hem visseral hem de nöropatik ağrıda hiperaljezi ve allodiniyi engellediği bildirilmiştir. Günümüzde özellikle tedaviye dirençli kan-

ser ağrısı, nöropatik ağrılar ile spazm ve ağrı ile seyreden multipl sklerozun tedavisindeki etkinlikleri araştırılmakta olup, daha güçlü verilere ihtiyaç vardır (133).

KAPSAİSİN

Periferik nosiseptörleri uyararak, afferent C liflerinden P maddesi salınımına neden olur. Sürekli uygulamada P maddesini tüketerek etki gösterir (134). Krem formunda olup henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Osteoartrit, postherpetik nevralji, diyabetik nöropati, kanserli olguların postoperatif nöropatilerinde etkilidir. Yanma, kızarıklık, öksürük başlıca yan etkileridir. Etki başlama süresinin 2 hafta olması dezavantajdır. Ancak yüksek konsantrasyonda, düzenli olarak günde 3-4 defa uygulandığında etki başlangıcının daha hızlı olduğu bildirilmektedir (135).

OKSİJEN

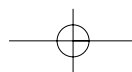
Küme baş ağrısında oksijen tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. Akut ataklar sırasında diğer analjeziklerle birlikte adjuvan olarak kullanılmaktadır. Kronik vasküler tıkanıklığa bağlı alt ekstremitelerde ağrısında ve yine alt ekstremitelerde kronik tekrarlayan ağrılı ülserler, bölgesel atrofi ve telenjektizlerle karakterize livedoid vaskülopatide hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliğinden bahsedilmektedir (136).

KLİNİK DEĞERLENDİRME AŞAMASINDA OLAN ADJUVAN İLAÇLAR

Günümüzde biyotoksinlerin adjuvan tedavide kullanımı ile ilgili çalışmalarda yaygındır. Özellikle de deniz kabuklularının zehirinde bulunan konotoksinler üzerinde durulmaktadır. Nöropatik ağrı ile opioidlere cevapsız diğer ağrı tiplerinde etkili olabilecek yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalar sonucu, klinik öncesi deneme aşamasında bulunan CGX-1160, bir kontulakin-G analogudur (137). Simetidinin analogu olan improgan, preaktif siklofosfamid analogu olan mafosfamid, antidiyareik ilaç olan loperamid ise hayvan çalışmalarında analjezik etkileri gösterilmiş ve klinik deneme aşamasında olan diğer ilaçlardır (138-140). Sizerolirtin'in; diyabetik sıçanlarda nöropatik ağrıya hiperaljeziyi engellediği tespit edilmiştir. Dekursinolün ise çeşitli ağrı modellerinde antinöroseptif etki gösterdiği yayınlanmıştır (141).

KAYNAKLAR

1. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, et al., eds. Textbook of Palliative Medicine, Third Ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2003:349-377.
2. Grond S, Radbruch L, Meuser T et al. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. Pain 1999;79:15-20.
3. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res. Manag. 2007;12(1):13-21.



4. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ et al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-458.
5. Lance JW, Curan DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964;1:1235-38.
6. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence. *Drugs* 1991;42:730-48.
7. Max MB, Gilron IH. Antidepressants, muscle relaxants, and N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists. In Loeser JD ed. *Bonica's Management of Pain*. Third Ed. Lippincott Williams & Wilkins press New York, USA, 2001:1710-25.
8. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992;49:205-219.
9. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-27.
10. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A nonselective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension type headache. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 1996;61:285-90.
11. McQuay HJ, Moore RA. Antidepressants and chronic pain. *BMJ* 1997;314:763-64.
12. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34.
13. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain: a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36:27-36.
14. Watson CP. The treatment of neuropathic pain: antidepressants and opioids. *Clin J Pain* 2000;16(2):49-55.
15. Glassman AH, Bigger JT Jr. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review. *Arch Gen Psychiatr* 1981;38:815-820.
16. Preskorn SH, Irwin HA. Toxicity of tricyclic antidepressants kinetics, mechanism, intervention: a review. *J Clin Psychiatry* 1982;43:151-56.
17. Max MB, Lynch SA, Muir J et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992;326:1250-56.
18. Sindrup SH, Gram LF, Broesen K et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135-144.
19. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A et al. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:547-52.
20. Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry* 1997;58:291-97.
21. Virani A, Mailis A, Shapiro LE., et al. Drug interactions in human neuropathic pain pharmacotherapy. *Pain* 1997;73:3-13.
22. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284-89.
23. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17-24.
24. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK: Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-91.
25. Özyalçın S, Talu GK, Kızıltan E et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005;45: 144-152.
26. Egberts AC, ter Borgh J, Brodie-Meijer CC: Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:181-82.
27. Lange-Asschenfeld C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K: Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:440-41.
28. Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, Smialek JE: Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am J Forensic Med Pathol* 2000;21:370-74.
29. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001;57:1583-88.
30. Settle EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J Clin Psychiatry* 1998;59:32-36.
31. Özyalçın S. Antidepressan ilaçlar ve ağrı kontrolünde kullanımı. *Doktor* 2005;25:56-9.
32. Pelissier T, Hernandez A, Mestre C. Et al. Antinociceptive effect of clomipramine in monoarthritic rats as revealed by the paw pressure test and the c-fiber-evoked reflex. *Eur J Pharmacol* 2001;23:51-7.
33. Isbister GK, Buckley NA: Clomipramine and neuroleptic malignant syndrome: literature on adverse reactions to psychotropic drugs continues to confuse. *MBJ* 2005;330:790-91.
34. Rowbotham MC, Petersen KL. Anticonvulsants and local anesthetic drugs. In Loeser JD ed. *Bonica's Management of Pain*. Third Ed. Lippincott Williams & Wilkins press New York, USA, 2001:1727-35.
35. Glazer S, Portenoy RK. Systemic local anesthetics in pain control. *J Pain Syptom Manage* 1991;6:30-39.
36. Tanelian DL, Macliver MB. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharge produced by acute injury. *Andsthesiology* 1991;74:934-936.
37. Dunsker SB, Mayfield FH. Carbamazepine in the treatment of the flashing pain syndrome. *J Neurosurg* 1976;45:49-51.

38. Swerdlow M. Anticonvulsants in the therapy of neuralgic pain. *Pain Clin* 1986;1:9-19.
39. Backonja MM: Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002;59(12):14-17.
40. Swedlow M, Cundill JG. Anticonvulsant drugs used in the treatment of lanciating pain. A comparison. *Anaesthesia* 1981;36:1129-32.
41. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg psychiatry.* 1966;29:265-67.
42. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain: a controlled trial of amytriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36:27-36.
43. McQuay H, Carroll D, Jadad AR. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995;311:1047-1052.
44. Swerdlow M. Anticonvulsant drugs and chronic pain. *Clin Neuropharmacol* 1984;7:51-82.
45. Carrazana E, Mikoshiba I. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(5):31-35.
46. Teoh H, Fowler LJ, Bower NG. Effect of lamotrigine on the electrically-evoked release of endogenous amino acids from slices of dorsal horn of the rat spinal cord. *Neuropharmacology* 1995;34:1273-1278.
47. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ et al. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73:223-30.
48. Bonicalzi B, Canavero S, Cerutti F, et al. Lamotrigine reduces total postoperative analgesic requirement: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Surgery* 1997;122:567-70.
49. Lockman LA, Hunninghake DB, Krivit W, et al. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology* 1973;23:871-75
50. Yajnik S, Singh GP, Singh G, Kumar M: Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7: 209-13.
51. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997;12:93-100.
52. Mellick GA, Mellicy LB, Mellick LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy (letter). *J Pain Symptom Manage*1995;10:265-266.
53. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996;12:56-58.
54. Rosenberg JM, Harrell C, Ristic H, et al. The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain* 1997;13:251-255.
55. Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-1842.
56. Dalocchio C, Buffa C, Mazzarello P, et al. Gabapentin vs amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manag* 2000;20:280-5.
57. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94:215-24.
58. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003;25:81-104.
59. Backonja M. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002;59(2):14-17.
60. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-83.
61. Gajraj NM. Pregabalin for pain management. *Pain Pract.* 2005;5(2):95-102.
62. Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs* 2007;67(4):569-85.
63. Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther.* 2007; 113(1):165-183.
64. Price MJ. Levetiracetam in the treatment of neuropathic pain: three case studies. *Clin J Pain* 2004;20:33-36.
65. Ward S, Jenson M, Royal M et al. Gabapentin and levetiracetam in combination for the treatment of neuropathic pain. *J Pain* 2002;3(2):38.
66. Tanelian DL, Victory RA. Sodium channel-blocking agents. *Pain Forum* 1995;4:75-80.
67. Glazer S, Portenoy RK. Systemic local anesthetics in pain control. *J Pain Syptom Manage* 1991;6: 30-39.
68. Petersen P, Kastrup J, Zeeberg I, et al. Chronic pain treatment with intravenous lidocaine. *Neurol Res* 1986;8:189-190.
69. Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S, et al. The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1996;82:91-97.
70. Marchettini P, Lacerenza M, Marangoni C, et al. Lidocaine test in neuralgia. *Pain* 1992;48:377-382.
71. Wallace MS, Laitin S, Licht D, et al. Concentration-effect relations for intravenous lidocaine infusions in human volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:1262-1272.
72. Hollmann MW, Durieux ME. Prolonged actions of short-acting drugs: local anesthetics and chronic pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2000;25(4):350-5.
73. Niv D, Maltzman-Tseikhin A. Postherpetic neuralgia: the never-ending challenge. *Pain Pract.* 2005;5(4):327-40.
74. Dejgard A, Petersen P, Kastrup J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988;1:9-11.
75. Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, et al. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:1550-1555.
76. Awerbuch GI, Sandy KR. Mexiletine for thalamic

- pain syndrome. *Int J Neurosci* 1990;55:129-133.
77. Joshi SK, Lamb K, Bielefeldt K. et al. Arylacetamide kappaopioid receptor agonists produce a tonic-and use-dependent block of tetrodotoxin-sensitive and-resistant sodium currents in colon sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 367-372.
 78. Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:442-445.
 79. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001;9:386-389.
 80. Ettinger AB, Portenoy RK. The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Symptom Manage* 1988;3:99-103.
 81. Farr WC. The use of corticosteroids for symptom management in terminally ill patients. *Am J Hosp Care* 1990;7:41-46.
 82. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL et al. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39:1255-1257.
 83. Greenberg HS, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. *Ann Neurol* 1980;8:361-366.
 84. Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:71-78.
 85. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S et al. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:60-65.
 86. Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C et al. Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:165-170.
 87. Tarumi Y, Watanabe S, Bruera E et al. High-dose ketamine in the management of cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:405-407.
 88. Eisenberg E, Pud D. Can patients with chronic neuropathic pain be cured by acute administration of the NMDA receptor antagonist amantadine? *Pain* 1998;74:337-9.
 89. Amin P, Sturrock ND. A pilot study of the beneficial effects of amantadine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2003;20:114-8.
 90. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A et al. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 1998;75:349-54.
 91. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;103:277-83.
 92. Martin LA, Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:99-117
 93. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J et al. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain* 1995;60:267-74.
 94. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K et al. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993;79:1163-1169.
 95. Eisenach JC, Du Pen S, Dubois M et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995;61:391-399.
 96. Malanga GA, Gwynn MW, Smith R, Miller D. Tizanidine is Effective in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome. *Pain Physician* 2002;5(4):422-32.
 97. Mathew NT. The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache*. 2006;46(10):1552-64.
 98. Ugur F, Gulcu N, Boyaci A. Intrathecal infusion therapy with dexmedetomidine-supplemented morphine in cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(3):388.
 99. Smith H, Elliott J. Alpha2 receptors and agonists in pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2001;14(5):513-18.
 100. Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:500-509.
 101. Penn RD, Savoy SM, Corcos D, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 1989;320:1517-21.
 102. Herman RM, DLuzansky SC, Ippolito R. Intrathecal baclofen supresses central pain in patients with spinal lesions. *Clin J Pain* 1992;8:338-45.
 103. Dellemijn PL, Fields HL. Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? *Pain* 1994;57:137-152.
 104. Reddy S, Patt RB. The benzodiazepines as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:510-514.
 105. Luvisetto S, Marinelli S, Cobianchi S, et al. Anti-allodynic efficacy of botulinum neurotoxin A in a model of neuropathic pain. *Neuroscience*. 2007;145(1):1-5
 106. Yoon SJ, Ho J, Kang HY, et al. Low-dose botulinum toxin type A for the treatment of refractory piriformis syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007;27(5):657-65.
 107. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, et al. Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache*. 2007;47(4):486-99.
 108. Birkeland IW Jr, Clawson DK. Drug combinations with orphenadrine for pain relief associated with muscle spasm. *Clin Pharmacol Ther* 1968;9:639-46.
 109. Borenstein DG, Korn S. Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute

- skeletal muscle spasm: results of two placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2003;25:1056-73.
110. Diamond S. Double-blind study of metaxalone; use as skeletal-muscle relaxant. *JAMA* 1966;195:479-80.
 111. Rumore MM, Schlichting DA: Analgesic effects of antihistaminics. *Life Sci* 1985;36:403-16.
 112. Rumore MM, Schlichting DA: Clinical efficacy of antihistaminics as analgesics. *Pain*, 1986;25:7-22.
 113. Santiago-Palma J, Fischberg D, Kornick C, et al. Diphenhydramine as an analgesic adjuvant in refractory cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;22: 699-703.
 114. Dubuc I, Remande S, Costentin J. The partial agonist properties of levocabastine in neurotensin-induced analgesia. *Eur J Pharmacol.* 1999;17:381(1):9-12.
 115. Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. Olanzapine in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 346-350.
 116. Dalal S, Melzack R. Potentiation of opioid analgesia by psychostimulant drugs: a review. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:245-253.
 117. Rozans M, Dreisbach A, Lertora JJ et al. Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review. *J Clin Oncol* 2002;20:335-339.
 118. Webster L, Andrews M, Stoddard G. Modafinil treatment of opioid-induced sedation. *Pain Med* 2003;4:135-140.
 119. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2002;63(12):50-55.
 120. Renner B, Clarke G, Grattan T, et al. Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(6):715-26.
 121. Ali Z, Burnett I, Eccles R, et al. Efficacy of a paracetamol and caffeine combination in the treatment of the key symptoms of primary dysmenorrhoea. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(4):841-51.
 122. Steiner TJ. Acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine combination in headache. *Cephalalgia.* 2005;25(10):776-87.
 123. Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, et al. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 1998;78:157-69.
 124. Rosen LS. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of bone metastases associated with lung cancer and other solid tumors. *Semin Oncol* 2002;29(1 21):28-32.
 125. Skerjanec A, Berenson J, Hsu C et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003;43:154-62.
 126. Roth A, Kolaric K. Analgesic activity of calcitonin in patient with painful osteolytic metastases of breast cancer: results of a controlled randomized study. *Oncology* 1986;43:283-87.
 127. Szanto J, Ady N, Jozsef S. Pain killing with calcitonin nasal spray in patients with malignant tumors. *Oncology* 1992;49:180-82.
 128. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;31:33-40.
 129. Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzieri A et al. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:189-96.
 130. Silberstein EB, Eugene L, Saenger SR. Painful osteoblastic metastases: the role of nuclear medicine. *Oncology* 2001;15:157-63.
 131. Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:84-89.
 132. Ralevic Y. Cannabinoid modulation of peripheral autonomic and sensory neurotransmission. *Eur J Pharmacol* 2003; 472: 1-21.
 133. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001;323:13-16.
 134. Joshi SK, Hernandez G, Mikusa JP, et al. Comparison of antinociceptive actions of standard analgesics in attenuating capsaicin and nerve-injury-induced mechanical hypersensitivity. *Neuroscience.* 2006 Dec 1;143(2):587-96.
 135. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15:2974-80.
 136. Yang CH, Ho HC, Chan YS, et al. Intractable livedoid vasculopathy successfully treated with hyperbaric oxygen. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):647-52.
 137. Ely T. Conotoxins reveal significant psychopharmacological effectiveness: the future of pain management. *Journal of Psychology and Behavioral Sciences* 2003;17:18-33.
 138. Nalwalk JW, Svokos K, Taraschenko O, et al. Activation of brain stem nuclei by improgan, a nonopioid analgesic. *Brain Res* 2004; 24: 248-55.
 139. Blaney SM, Balis FM, Berg S, et al. Intrathecal mafosfamide: a preclinical pharmacology and phase I trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1555-63.
 140. DeHaven-Hudkins DL, Cowan A, Cortes Burgos L, et al. Antipruritic and antihyperalgesic actions of loperamide and analogs. *Life Sci* 2002; 71: 2787-96.
 141. Choi SS, Han KJ, Lee JK, et al. Antinociceptive mechanism of orally administered decursinol in the Mouse. *Life Sci* 2003;73: 471-85.