

32.d Myorelaksanlar

Halime KİBAR¹
Cansın MEDİN CEYLAN²

Giriş

İskelet kası miyorelaksanları, yapısal olarak farklı olan çeşitli kimyasal sınıflarda çeşitli farmakoterapötik ilaç grubunu temsil eder. Bu ajanlar hem spastisite, hem de iskelet kası spazmları için etkilidir. Bu bölümde bahsedilen ajanların çoğu, akut kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları ile ilişkili kas spazmlarını ve ağrıyı tedavi etmek için ek kullanım için FDA (Food Drug Association) onaylıdır (1). Kas-iskelet ağrısı tedavisinde kısa süreli kullanım için miyorelaksan ilaçlar önerilmesine rağmen, kullanıcıların yaklaşık %44.5'i bir yıldan fazla bir süredir bunları kullanmaktadır (2). Merkezi sinir sistemi depresyonu nedeniyle, siklobenzaprin, metaksalon, orfenadrin, metokarbamol, karisoprodol ve klorzoksazon Amerikan Geriatri Derneği'nin yaşlı hastalar için uygun olmayan ilaçlar listesindedir. Buna rağmen, miyorelaksan ilaçlar için yıllık yaklaşık 300.000 reçete sayısı ile 65 yaş üstü hastalara reçete edilmektedir (2,3). Farmakolojik mekanizmaların genişliği ve değişken farmakokinetikler etkileri nedeniyle, ilaçlar çok çeşitli etkilere ve potansiyel ilaç etkileşimlerine sahiptir. Bu ajanların en sık yaşlılarda kullanıldı-

ğı ve aynı zamanda çoklu komorbiditesi olan ve muhtemelen polifarmasötik rejim alan kronik ağrı hastalarının tedavisinde adjuvanlar olarak kullanıldığı göz önüne alındığında, her hasta için ilaç seçiminde yan etkilerine çok dikkat etmek gerektirir (1).

Miyorelaksan ilaçlar hem antispastisite hem de antispazmodik ajanlar olarak iki ana grupta incelenmektedir. Antispastisite ilaçları inme, multipl skleroz, spinal kord yaralanması, serebral palsi gibi nörolojik hastalıklara bağlı gelişen spastisiteyi azaltmayı hedefleyen ilaçlardır. Bunlar baklofen, tizanidin, dantrolen ve diazepamdır ve refleksleri artırmaya çalışarak spastisiteyi hafifletir. Benzodiazepinler (özellikle diazepam) ve tizanidin her iki kategoriye de uygundur. Antispazmodik ajanlar ise öncelikle mekanik bel veya boyun ağrısı, spinal stenoz, fibromyalji ve miyofasyal ağrı gibi kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarını tedavi etmek için kullanılır. Bu ajanlar arasında benzodiazepinler, siklobenzaprin, karisoprodol, metaksalon, klorzoksazon, metokarbamol ve tizanidindir (4). Bu ajanlarla ilgili sınıflandırma Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir (Tablo 1-2).

¹ Uzm. Dr., İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, halimekibar22@gmail.com

² Uzm. Dr., İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, cansinmedin@hotmail.com

nucu toksine karşı antikor gelişebilir (44). Bu da etkisinin azalmasına sebep olur, bu sebeple enjeksiyonların üç aydan sık yapılması önerilmez. Olumsuz etkiler arasında enjeksiyon yerinde kızarıklık, kas zayıflığı, idrar kaçırma, düşme, ateş ve ağrı, grip benzeri semptomlar bulunur. Ayrıca, toksinin yayılmasından kaynaklanan sistemik ve potansiyel olarak ölümcül etkiler olabilir, Bu risk spastisite tedavisi gören çocuklar için risk en fazladır, ancak toksisite yetişkinlerde de ortaya çıkabilir (26).

Piyasada antijenik olarak farklı 2 BTX serotipi vardır: BTX-A ve BTX-B. BTX-A'nın BTX-B'den daha uzun bir etki süresine sahip olduğu gösterilmiştir (45).

Sonuç

Kas gevşetici ilaçlar polikliniklerde ağrı ve spazm tedavisinde sık reçete edilen ilaçlar olmasına rağmen yanlış kullanımları da oldukça yaygındır. Amerika'da bir çalışmada tahminen iki milyon Amerikalı yetişkinin kas gevşetici kullandığı bildirilmiştir (2). Bunların %85'ini bel ağrısı veya diğer kas problemleri oluşturmaktadır. Reçete edilen hastaların yaş gruplarına göre dikkat edilmeli, uygun molekül ve dozoloji uygulanmalıdır. Kas gevşeticilerin alkol, anksiyolitikler, opioid veya diğer sedatiflerle birlikte kullanımında görülen aşırı sedasyon ve santral sinir sistemi depresyonuna dikkat edilmelidir (46). Sedasyon riski özellikle araç ve makine kullanan hastalara anlatılmalı, tedavi buna göre düzenlenmelidir. Tizanidin ve dantrolen gibi ilaçların endike olduğu durumlarda karaciğer fonksiyon testleri istenmeli, spastisite gibi kronik kullanımda takipleri mutlaka yapılmalıdır. Tedavi sonlandırılırken diazepam, baklofen gibi ilaçlarda doz düzenlemesi yapılmalı, ani sonlandırmaya bağlı yoksunluk sendromunun önüne geçilmelidir. Diğer dikkat edilmesi gereken nokta ilaç kullanım süresi olup özellikle akut ağrılarda kısa süreli kullanıma dikkat etmeli, hem hasta yararı hem maliyet etkinliği için hastalara gerekli eğitim verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fudin J, Raouf M. A review of skeletal muscle relaxants for pain management. *Pract Pain Manag.* 2016;16(5): 1–15.
2. Dillon C, Paulose-Ram R, Hirsch R, et al. Skeletal muscle relaxant use in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Spine.* LWW; 2004;29(8): 892–896.
3. Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *Pharmacy and therapeutics.* MediMedia, USA; 2014;39(6): 427.
4. See S, Ginzburg R. Skeletal muscle relaxants. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* Wiley Online Library; 2008;28(2): 207–213.
5. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine.* LWW; 2003;28(17): 1978–1992.
6. Beebe FA, Barkin RL, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *American Journal of Therapeutics.* LWW; 2005;12(2): 151–171.
7. D. Dıraçoğlu, Kas gevşetici ilaçlar, Beyazova M, Kutsal YG. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon.* Güneş Tıp Kitabevleri; 2016 sf: 893-900.
8. Honda M, Nishida T, Ono H. Tricyclic analogs cyclobenzaprine, amitriptyline and cyproheptadine inhibit the spinal reflex transmission through 5-HT2 receptors. *European journal of pharmacology.* Elsevier; 2003;458(1–2): 91–99.
9. Chang WJ. Muscle relaxants for acute and chronic pain. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics.* Elsevier; 2020;31(2): 245–254.
10. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Care & Research.* Wiley Online Library; 2004;51(1): 9–13.
11. Borenstein DG, Korn S. Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: results of two placebo-controlled trials. *Clinical therapeutics.* Elsevier; 2003;25(4): 1056–1073.
12. Browning R, Jackson JL, O'Malley PG. Cyclobenzaprine and back pain: a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine.* American Medical Association; 2001;161(13): 1613–1620.
13. Leite FM, Atallah AN, El Dib R, et al. Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults.

- Cochrane database of systematic reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009;(3).
14. Keegan MT, Brown DR, Rabinstein AA. Serotonin syndrome from the interaction of cyclobenzaprine with other serotonergic drugs. *Anesthesia & Analgesia*. LWW; 2006;103(6): 1466–1468.
 15. Panel AGS 2015 BCUE, Fick DM, Semla TP, et al. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. Wiley Online Library; 2015;63(11): 2227–2246.
 16. Reeves RR, Carter OS, Pinkofsky HB, et al. Carisoprodol (Soma) abuse potential and physician unawareness. *Journal of addictive diseases*. Taylor & Francis; 1999;18(2): 51–56.
 17. Reeves RR, Carter OS, Pinkofsky HB. Use of carisoprodol by substance abusers to modify the effects of illicit drugs. *Southern medical journal*. 1999;92(4): 441.
 18. Ketenci A, Basat H, Esmailzadeh S. The efficacy of topical thicolchicoside (Muscoril) in the treatment of acute cervical myofascial pain syndrome: a single-blind, randomized, prospective, phase IV clinical study. *Agri*. 2009;21(3): 95–103.
 19. Ketenci A, Sindel D, Koca TT, et al. A multi-center, double-blind, randomized parallel-group Phase IV study comparing the efficacy and safety of thicolchicoside ointment versus placebo in patients with chronic mechanical low back pain and an acute muscle spasm. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*; 2022;68(x):i-viii
 20. Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thicolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *International journal of clinical practice*. Wiley Online Library; 2005;59(7): 764–770.
 21. Aksoy C, Karan A, Diraçoğlu D. Low back pain: results of an open clinical trial comparing the standard treatment alone to the combination of standard treatment and thicolchicoside. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. SpringerOpen; 2002;3(2): 103–108.
 22. Tüzün F, Ünalın H, Öner N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thicolchicoside in acute low back pain. *Joint Bone Spine*. Elsevier; 2003;70(5): 356–361.
 23. Ergün H, Polat O, Demirkan NA, The efficacy, safety, and pharmacokinetics of intramuscular and oral Phenyramidol in patients with low back pain in an emergency department. *Turk J Med Sci*. 2010;40(1):71–76. doi:10.3906/sag-0811-15.
 24. Shah H, Shakeel A, Karne N, Phenyramidol in acute conditions of lumbago, integumental pain and musculo-skeletal pain: an open label, noncomparative, multi-center study, *Dove Medical Press*, 2011;(3)27–33
 25. Valium (diazepam) [package insert]. Nutley, NJ: Roche Laboratories, Inc.; January 2008.
 26. Bertram G. Katzung, Todd W. Vanderah , Basic & Clinical Pharmacology,(15th edit)
 27. Hennies OL. A new skeletal muscle relaxant (DS 103-282) compared to diazepam in the treatment of muscle spasm of local origin. *J Int Med Res*. 1981;9:62-8.
 28. Fuchigami T, Kakinohana O, Hefferan MP, et al. Potent suppression of stretch reflex activity after systemic or spinal delivery of tizanidine in rats with spinal ischemia-induced chronic spastic paraplegia. *Neuroscience*. 2011 Oct 27;194:160-9.
 29. Malanga G, Reiter RD, Garay E. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Aug;9(12):2209-15
 30. Granfors MT, Backman JT, Laitila J, et al. Tizanidine is mainly metabolized by cytochrome p450 1A2 in vitro. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Mar;57(3):349-53.
 31. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda (MD): Jan 30, 2017.
 32. Amino M, Yoshioka K, Ikari Y, et al. Long-term myocardial toxicity in a patient with tizanidine and etizolam overdose. *J Cardiol Cases*. 2016 Mar;13(3):78-81.
 33. Cuccurullo SJ. Physical medicine and rehabilitation board review. 2nd edition. StLouis: Springer Publishing Company; 2009. p. 813–5
 34. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Aug;28(2):140-75.
 35. Hasnat MJ RJH, Rice JE. Intrathecal baclofen for treating spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane database of systematic reviews* 11(11):CD004552, 2015.
 36. Frydrych V, Oderda G, University of Utah College of Pharmacy, Skeletal Muscle Relaxants Drug Class Review, 2016
 37. Baclofen [package insert]. Philadelphia, PA: Lannett Company, Inc.; December 2007.
 38. Terrence CF, Fromm GH. Complications of baclofen withdrawal. *Arch Neurol*. 1981;38(9):588-589.
 39. Ross JC, Cook AM, Stewart GL, et al. Acute intrathecal baclofen withdrawal: a brief review of treatment options. *Neurocrit Care*. 2011;14(1):103-108.

40. Cornette M, Gillard C, Borlee-Hermans G. Fatal toxic hepatitis associated with administration of dantrolene. *Acta Neurol Belg* 1980;80:336-347.
41. Orphenadrine citrate extended-release (orphenadrine citrate) tablet [package insert]. Princeton, NJ: Sandoz, Inc.; 2006.
42. Munchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ*. 2000;320:161-165. 49
43. Lebeda FJ, Cer RZ, Stephens RM, et al. Temporal characteristics of botulinum neurotoxin therapy. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(1) 93-103.
44. de Paiva A, Meunier FA, Molg3 J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(6):3200-3205.
45. Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, et al. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005;65(9):1423-1429
46. Chaghtai A, Argoff CE. Skeletal muscle relaxants and analgesic balms. *Bonica's Management of Pain* 2019;5:1352-8.