

## BÖLÜM 7

# KRONİK AĞRIDA İNTRAVENÖZ LİDOKAİN UYGULAMALARI

Samet Sancar KAYA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Amino amid tipi lokal anesteziye olan lidokain, ilk olarak 1943 yılında İsveçli kimyager Nils Löfgren tarafından 'ksilokain' adı altında sentezlenip, 1948 yılında tıbbi kullanım amaçlı pazarlanmıştır (1).

İntravenöz (İV) lidokainin lokal anesteziye ve anti-aritmik etkisine ek olarak, çeşitli ağrı durumlarında analjezik özellikler de sergilediği bildirilmiştir. Lidokainin İV kullanılmasına dair ilk yayınlar 1950'lerde ve 1960'larda yayınlanmıştır (2,3). Parenteral lidokainin antinosiseptif ve antihiperalezi etkileri daha sonra çeşitli akut ve kronik ağrı durumlarında prelinik ve klinik çalışmalarla doğrulanmıştır (4).

1961'de Bartlett ve Hutaserani (5) tarafından lidokainin İV kullanımının ağrı üzerindeki etkinliği ilk olarak postoperatif ağrı tedavisinde gösterilmiştir. 1976'da Iwane ve ark. (6) İV lidokaini persistan ağrı ile başarıyla kullandı. 1986'da Petersen ve ark. (7) kronik ağrısı olan hastaların ağrısında %78'e varan oranda azalma kaydetti ve bu etkinin 2 saatle 25 gün arasında sürdüğünü gözlemledi.

Sonrasında nöropatik ağrı, hiperalezi ve kompleks bölgesel ağrı sendromu gibi birçok ağrılı durumda kullanılmaya başlanmıştır.

### LİDOKAİNİN FARMAKOLOJİSİ

Lidokain amid tipi bir lokal anesteziyektir. İV olarak verildiğinde % 60-80 oranında çoğunlukla  $\alpha$ -1-asidik glikoproteine bağlanır. Kan-beyin bariyerini pasif difüzyon yoluyla geçer. İyonize veya non-iyonize formlarda var olabilir. PKA değeri 7.9'dur. 7.4'lük bir fizyolojik pH'da lidokainin % 25'i non-iyonize formda bulunur (8).

Lidokainin yaklaşık %95'i karaciğerde CYP3A4 ile N-dealkilasyon yoluyla metabolize olur. %5-10 oranında değişmeden idrarla atılır. Lidokainin eliminasyon

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Algoloji Kliniği, sametsancarkaya@hotmail.com

yon yarı ömrü çoğu hastada 90 ila 120 dakika arasında olmakla birlikte, karaciğer yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği olanlarda bu süre uzayabilir (9,10).

## **LİDOKAİNİN ETKİ MEKANİZMALARI**

Lidokainin temel lokal anestezi mekanizması, voltaj kapılı sodyum kanallarını (VKSK) bloke etmesine dayanır. Lokal anestezi sodyum kanalına bağlandığında, sodyum akışı kesilir ve aksiyon potansiyeli oluşumu ve yayılması engellenir. Lokal anestezipler tercihen VKSK'larına açık veya inaktive edilmiş durumlarında bağlanır; bu nedenle lokal anestezi etkinin başlangıcı, hızlı ateşlenen nöronlarda daha hızlıdır (11).

VKSK'larının dokuz farklı  $\alpha$  alt ünite izoformu (Nav 1.1 - Nav 1.9) vardır. Bu alt üniteler ortak bir genel yapıya sahip olmakla birlikte, farklı kinetik ve voltaj bağımlı özellikler gösterir (12). Merkezi sinir sisteminde Nav 1.8 lidokaine daha duyarlıdır (13,14). Nav 1.8 diğerlerine göre hasarlı nöronlarda, ağrılı nöromalarda fazlaca vardır ve patolojik ektojik deşarjlardan sorumludur (13,15). Bu yüzden İV lidokain diğer kanallarda değişiklik oluşturmadan yani normal nosisepsiyonu etkilemeden Nav 1.8'e etki ederek ektojik aktiviteyi baskılar.

Lidokain klinik dozlarda içeri düzeltici potasyum kanallarını (Kir) bloke eder (16). Yapılan çalışmalar sinir hasarlarında voltaj kapılı kalsiyum kanallarının dis-regülasyonunun ağrıya artmış hassasiyetle ilişkili olabileceğini göstermiştir (17). Bu voltaj kapılı kalsiyum kanallarının nörotransmitter salınımı üzerinde önemli etkilerinden dolayı kronik ağrı tedavisinde hedef nokta olabileceği düşünülmüştür, ancak lidokain tedavisinde bu kanalları bloke etmek için gerekli doz sodyum kanallarını bloke etmek için gerekli dozun neredeyse 100 katıdır. Bu yüzden lidokainle ağrı tedavisinde voltaj kapılı kalsiyum kanallarının etkisi sınırlıdır (18). Lidokainin Transient Reseptor Potential (TRP) kanallarından TRPA-1'i desensitize etmesi, nöroinflamatuvar ve nörotoksik süreçteki ağrı tedavisine katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür, fakat bu etki için gerekli lidokain dozu rutin İV lidokainden sonra gözlenen plazma konsantrasyonlarından 100 kat daha yüksektir (19). Lidokain hiperpolarizasyon ile aktive olan siklik nükleotid kapılı kanalları bloke ederek allodiniyi azaltabilir (20). Muskarinik kolinerjik reseptörler (M1 , M3) ve NMDA reseptörleri bloke ederek anormal spontan deşarjları azaltıp santral sinir sistemi sensitizasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (21). Asit salgılayan iyon kanalları, G protein bağlı reseptörler, pürin reseptörleri, Toll Like Reseptörler (özellikle TLR4), GABA'erjik reseptörler (GABAA) ve gilislin reseptörleri üzerinden antagonistik etkileriyle analjezik özellikler gösterir (8).

Bir anti-enflamatuar ajan olarak lidokain, hem in vitro hem de in vivo modellerde lökositlerin aktivasyonunu ve yaralanma bölgesine adezyonunu inhibe eder (22). Ayrıca nötrofillerin hazırlanmasını bloke eder, dolayısıyla süperoksit anyonlarının ve interlökin-1B'nin salınmasını engelleyerek antienflamatuar etki gösterir (23).

Özetle lidokain, sodyum kanallarını ve N-metil-D-aspartat reseptörlerini bloke ederek anormal nöronal deşarjı baskılar. Ayrıca kalsiyum, potasyum, muskarijik ve glisinerjik reseptörler dahil diğer birçok kanalı modüle veya inhibe ederek, potansiyel olarak spinal sensitizasyonda azalmaya ve spontan ağrı, hiperaljezi ve allodinide azalmaya yol açabilir (24).

## **LİDOKAİNİN KLİNİK KULLANIM ALANLARI**

Lidokain infüzyonunun hiperaljeziyi tersine çevirdiği ve kronik nöropatik ağrıda etkili olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Çoğu çalışmada, 1-2 mg/kg'lık bir ilk bolus uygulanmış, ardından 2-4 mg/kg/saatlik sürekli infüzyon uygulanmış ve 1-3 mcg/ml'lik plazma konsantrasyonlarıyla sonuçlanmıştır (25-27). Birçok nöropatik ağrı durumunda, İV lidokain, 1-3 mcg/ml'lik plazma lidokain konsantrasyonlarında spontan ağrıyı, allodiniyi veya hiperaljeziyi azaltmıştır (28-30). Ancak bu durumlar hep kısa süreli olmuştur.

Nanna ve ark. (31) nöropatik ağrısı olan 24 spinal kord yaralanmalı hastanın 12'sine 30 dakika 5 mg/kg lidokain ve 12'sine plasebo infüzyonu uygulamışlar. Lidokain infüzyonunun nöropatik ağrıyı ve fırça ile uyarılan dizesteziyi azalttığını, ancak soğuk allodinisi, pinprick hiperaljezisi veya tekrarlayan iğne batmasıyla ortaya çıkan ağrıyı azaltmadığını bildirmişlerdir. Nöropatik ağrıda farklı doz infüzyon hızlarının etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, periferik nöropatik ağrısı olan hastalara 6 saat süreyle üç doz (1, 3 ve 5 mg/kg) lidokain veya plasebo infüzyonu verilmiş. Lidokain 5 mg/kg/saat ile tedavi edilen grup ile plasebo grubu arasında ağrı kesici özellik açısından anlamlı bir fark bulunmuş. Daha düşük infüzyon hızlarında lidokainin, ağrıyı gidermede plasebodan daha iyi olmadığını ve hiç bir hastada ciddi yan etki gelişmediğini bildirmişlerdir (32). Viola ve ark. (33) diyabetik periferik nöropatisi olan 15 hastaya, İV lidokain (5 ve 7.5 mg/kg) dört haftalık aralıklarla 4 saat boyunca uygulamışlar. Her iki lidokain dozunun da, plaseboya kıyasla ağrının şiddetini önemli ölçüde azalttığını ve bu etkinin, infüzyondan 28 gün sonra devam ettiğini bildirmişlerdir. Moulin ve ark. (34) ağrılı diyabetik nöropatisi veya post-herpetik nevraljisi olan 34 hastaya 5 mg/kg lidokain ve plasebo infüzyonu uygulamışlar. İV lidokain ve plasebo infüzyonları arasında 4. haftadaki ortalama ağrı yoğunluklarını benzer bulmuşlardır. Kronik periferik

nöropatik ağrı için İV lidokainin plasebo infüzyonuna göre anlamlı uzun vadeli analjezik veya yaşam kalitesi faydası olmadığını bildirmişlerdir. Nguyen ve ark. (35) orak hücre anemili hastalarda İV lidokainin ağrı üzerine etkisini araştırmışlardır. İV lidokainden 24 saat sonra hastaların %53,3'ünde ağrı skorlarında  $\geq$ 20 azalma ve morfin dozu eşdeğerlerinde ortalama %32,2 azalma sağlamışlardır. Başarılı infüzyonların başlangıç dozunu 1 mg/kg/sa (0,5–2,7 mg/kg/sa) ve maksimum dozunu 1,3 mg/kg/sa (0,5–1,9 mg/kg/sa) olarak bildirmişlerdir. Mooney ve ark. (36) 40-60 mcg/kg/dakika İV lidokain uyguladıkları hastaların %76'sında rahatlama saptamışlar ve maksimum rahatlamanın başlangıç ağrı skoru  $\geq$ 6/10 olan hastalarda olduğunu bildirmişlerdir. Ciddi bir yan etki ile karşılaşmamışlar, sadece herhangi bir müdahale gerektirmeyen hafif veya orta dereceli yan etkiler bildirmişlerdir. Karıncalanma, uyuşma, mide bulantısı veya kusma insidansının, kilogram vücut ağırlığı başına toplam lidokain dozu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. 2020 yılında yapılmış bir Cochrane derlemede nöropatik ağrı sebebiyle İV lidokain (1-5 mg/kg) uygulanmış 16 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Lidokainin, ağrıyı azaltmada plasebodan daha etkili olduğu, İV lidokain alan hastalarda plaseboya kıyasla özellikle uyku hali ve baş dönmesi olmak üzere yan etki riskinde önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (37). Kocatürk ve ark. (38) SUNCT sendromlu bir hastada 1,5 mg/kg/saat İV lidokain infüzyonuyla başarılı yanıt aldıklarını bildirmişlerdir. Carroll ve ark. (39) çalışmalarında lidokainin plazmatik seviyesindeki her 1 mcg/mL artış için görsel analog skaladaki ağrı düzeyinin 0,24 azaldığını bildirmiştir. 2018 yılına ait bir Cochrane derlemede 50 çalışmanın 23'ünde önemli bir yan etki bildirilmezken, geri kalan 27'sinde sadece uyuşukluk, sersemlik, ağız çevresinde uyuşma, kulak çınlaması ve bradikardi gibi hafif yan etkiler bildirilmiştir (40). İV lidokain kullanımına ilişkin göreceli kontrendikasyonlar (kalp hastalığı, elektrolit bozukluğu olan hastalar, epilepsi, böbrek veya karaciğer yetmezliği, gebelik/emzirme ve nörolojik bozukluklar) dikkatle değerlendirilmelidir (41).

## **SONUÇ**

İntravenöz lidokain uygulamaları kronik nöropatik ağrı yönetiminde gittikçe artan sıklıkta kullanılmaktadır. Uygun dozlarda ve tecrübeli hekimler tarafından uygulandığında ciddi yan etki oranı azdır. İV lidokain tedavisinin özellikle hangi hasta gruplarında daha etkili olduğu, yan etki ve toksisite profillerinin değerlendirildiği ve ağrı kesici etkisinin uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Gordh T. Xylocain—a new local analgesic. *Anaesthesia*. 1949;4:4-9.
2. Gilbert CRA, Hanson IR, Brown AB, et al. Intravenous use of xylocaine. *Anesthesia & Analgesia*. 1951;30:301-313.
3. De Clive-Lowe S, Desmond J, North J. Intravenous lignocaine anaesthesia. *Anaesthesia*. 1958;13:138-146.
4. Edwards TW, Habib F, Burney RG, et al. Intravenous lidocaine in the management of various chronic pain states: a review of 211 cases. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1985;10:1-6.
5. Bartlett EE, Hutaserani O. Xylocaine for the relief of postoperative pain. *Anesthesia & Analgesia*. 1961;40:296-304.
6. Iwane T, Maruyama M, Matsuki M, et al. Management of intractable pain in adipositis dolorosa with intravenous administration of lidocaine. *Anesthesia & Analgesia*. 1976;55:257-259.
7. Petersen P, Kastруп J, Zeeberg I, et al. Chronic pain treatment with intravenous lidocaine. *Neurological Research*. 1986;8:189-190.
8. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, et al. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *British journal of anaesthesia*. 2019;123:335-349.
9. Rowland M, Thomson PD, Guichard A, et al. Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1971;179:383-398.
10. Bennett PN, Aarons LJ, Bending MR, et al. Pharmacokinetics of lidocaine and its deethylated metabolite: dose and time dependency studies in man. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1982;10:265-281.
11. Lirk P, Hollmann MW, Strichartz G. The science of local anesthesia: basic research, clinical application, and future directions. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;126:1381-1392.
12. Tibbs GR, Posson DJ, Goldstein PA. Voltage-gated ion channels in the PNS: novel therapies for neuropathic pain? *Trends in pharmacological sciences*. 2016;37:522-542.
13. Leffler A, Reiprich A, Mohapatra DP, et al. Use-dependent block by lidocaine but not amitriptyline is more pronounced in tetrodotoxin (TTX)-Resistant Nav1. 8 than in TTX-sensitive Na<sup>+</sup> channels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007;320:354-364.
14. Chevrier P, Vijayaragavan K, Chahine M. Differential modulation of Nav1. 7 and Nav1. 8 peripheral nerve sodium channels by the local anesthetic lidocaine. *British journal of pharmacology*. 2004;142:576-584.
15. Roza C, Laird JM, Souslova V, et al. The tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> channel Nav1. 8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *The Journal of physiology*. 2003;550:921-926.
16. Nakahira K, Oshita K, Itoh M, et al. Clinical Concentrations of local anesthetics bupivacaine and lidocaine differentially inhibit human Kir2. x inward rectifier k<sup>+</sup> channels. *Anesthesia & Analgesia*. 2016;122:1038-1047.
17. Boroujerdi A, Kim HK, Lyu YS, et al. Injury discharges regulate calcium channel alpha-2-delta-1 subunit upregulation in the dorsal horn that contributes to initiation of neuropathic pain. *Pain*. 2008;139:358-366.
18. Lingamaneni R, Hemmings Jr H. Differential interaction of anaesthetics and antiepileptic drugs with neuronal Na<sup>+</sup> channels, Ca<sup>2+</sup> channels, and GABAA receptors. *British journal of anaesthesia*. 2003;90:199-211.
19. Docherty RJ, Ginsberg L, Jadoon S, et al. TRPA1 insensitivity of human sural nerve axons after exposure to lidocaine. *Pain*®. 2013;154:1569-1577.
20. Putrenko I, Schwarz SK. Lidocaine blocks the hyperpolarization-activated mixed cation current, I<sub>h</sub>, in rat thalamocortical neurons. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2011;115:822-835.

21. Hahnenkamp K, Durieux M, Hahnenkamp A, et al. Local anaesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;96:77-87.
22. Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, et al. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2001;95:113-122.
23. Caracas HCPM, Maciel JVB, de Souza MMG, et al. The use of lidocaine as an anti-inflammatory substance: a systematic review. *Journal of dentistry*. 2009;37:93-97.
24. Van Der Wal S, Van Den Heuvel S, Radema S, V et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *European journal of pain*. 2016;20:655-674.
25. Wallace MS, Laitin S, Licht D, et al. Concentration-effect relations for intravenous lidocaine infusions in human volunteers: effects on acute sensory thresholds and capsaicin-evoked hyperpathia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1997;86:1262-1272.
26. Koppert W, Zeck S, Sittl R, et al. Low-dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1998;89:1345-1353.
27. Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, et al. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2000;5:238.
28. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, et al. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000;92:75.
29. Attal N, Gaude V, Brasseur L, et al. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology*. 2000;54:564.
30. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005.
31. Finnerup NB, Biering-Sørensen F, Johannesen IL, et al. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;102:1023-1030.
32. Tremont-Lukats IW, Hutson PR, Backonja M-M. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *The Clinical journal of pain*. 2006;22:266-271.
33. Viola V, Newnham HH, Simpson RW. Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2006;20:34-39.
34. Moulin DE, Morley-Forster PK, Pirani Z, et al. Intravenous lidocaine in the management of chronic peripheral neuropathic pain: a randomized-controlled trial. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2019:1-8.
35. Nguyen NL, Kome AM, Lowe DK, et al. Intravenous lidocaine as an adjuvant for pain associated with sickle cell disease. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2015;29:359-364.
36. Mooney JJ, Pagel PS, Kundu A. Safety, tolerability, and short-term efficacy of intravenous lidocaine infusions for the treatment of chronic pain in adolescents and young adults: a preliminary report. *Pain Medicine*. 2014;15:820-825.
37. Iolascon G. Is systemic administration of local anesthetic agents effective for relieving neuropathic pain? A Cochrane Review summary with commentary. *NeuroRehabilitation*. 2020;47:247-249.
38. Kocatürk Ö, Kocatürk M, İnan LE. SUNCT'ta İntravenöz Lidokain Kullanımı. *Turkish Journal of Neurology*. 2018;24:337-339.
39. Carroll IR, Younger JW, Mackey SC. Pain quality predicts lidocaine analgesia among patients with suspected neuropathic pain. *Pain medicine*. 2010;11:617-621.
40. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018.
41. Foo I, Macfarlane A, Srivastava D, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*. 2021;76:238-250.