



# Kronik bel-boyun ağrılı hastada adjuvan analjezikler

## Adjuvant analgesics in patients with chronic neck and low back pain

Can Eyigör<sup>1</sup>, İdris Köken<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir  
<sup>2</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Adjuvan analjezikler, ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların analjezik etkinliğini arttırmadan yanı sıra, dozlarının azalmasını sağlayarak ilaç yan etkilerini de azaltan yardımcı analjezik ilaçlardır. Adjuvan analjezikler, ilk basamaktan itibaren Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği analjezik tedavi merdiveninin her basamağında yer almaktadır. Ağrının tipine, nedenine, eşlik eden semptomlara ve hastanın klinik özelliklerine göre, tedavide hangi adjuvan analjezik ilacın seçileceğine karar verilmelidir. Kronik boyun ve bel ağrılarında genellikle nöropatik bir bileşen bulunmaktadır. Bu makalede kronik boyun ve bel ağrılı hastalarda en sık tercih edilen adjuvan analjezik ilaç grupları olan; antidepresanlar, antiepileptikler, lokal anesteziyotikler, kortikosteroidler ve santral etkili kas gevşeticiler ele alınacaktır.

**Anahtar sözcükler:** kronik bel ağrısı; kronik boyun ağrısı; adjuvan analjezikler

Adjuvant analgesics are assistant drugs in pain medicine that increase the efficacy of the analgesics and decrease possible side effects of them via dose sparing effect. Adjuvant analgesics exist on each step of the World Health Organisation Analgesic Ladder. The decision of which adjuvant analgesic should be administered is made depending on the type and origin of pain, concomitant symptoms and clinical features of the patient. In general, there is neuropathic component associated with chronic neck and back pain. In this article, antidepressants, antiepileptics, local anaesthetics, corticosteroids and central acting muscle relaxants those are most preferred for chronic neck and back pain are reviewed.

**Key words:** chronic back pain; chronic neck pain; adjuvant analgesics

**A**djuvan analjezikler, temelde ağrı için değil başka hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmakta-ken, bazı ağrı sendromlarının tedavisinde analjezik etki gösteren ilaçlardır.<sup>[1]</sup>

Bu gruptaki ilaçlara ayrıca, sekonder analjezikler, ko-analjezikler veya yardımcı analjezikler de denilmektedir. Değişik farmakolojik grupları ve farklı etki mekanizmaları olan bu ilaçların bir kısmı analjezik etkiliyken, çoğunluğu birlikte kullanıldıkları diğer analjezik ilaçların etkinliğini arttırmaktadır.

Kronik ağrı tedavisinde önemli bir yere sahip olan adjuvan analjezikler, ilk basamaktan itibaren Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği analjezik tedavi merdiveninin her basamağında yer alır.<sup>[2]</sup> Fakat, bu basamaklarda hangi adjuvan ilacın kullanılması gerektiği konusunda henüz kesin kabul görmüş bir algoritma yoktur.

Ağrının tipine, nedenine, eşlik eden semptomlara ve hastanın klinik özelliklerine göre, tedavide hangi adjuvan ilacın seçileceğine karar verilmelidir. Bunlar genellikle, birçok ağrı tipinde analjezik ilaçların yanında kullanılır. Böylece, analjezik etkinliği arttırmadan yanı sıra, diğer analjezik ilaçların dozlarının azalmasını sağlayarak ilaç yan etkilerini de azaltır. Kanser ve kanser dışı ağrılarda kullanılan başlıca adjuvan ilaçlar; antiepileptikler, antidepresanlar, lokal anesteziyotikler, kortikosteroidler, alfa-2 adrenajik agonistler, kas gevşeticiler ve NMDA (N-Methyl-D-aspartate) reseptör antagonistleridir.<sup>[3,4]</sup>

Kronik boyun ve bel ağrılarında genellikle nöropatik bir bileşen bulunur. Altta yatan mekanizmaların temeli, yapısı ve fonksiyonları değişmiş duysal nöronlarda gelişen duyarlılaşma ve bununla ilişkili olarak ağrı sinyallerinin iletiminin artması oluşturur. Kronik boyun ve bel ağrılarında en sık tercih edilen adjuvan analjezik

ilaç grupları; antidepresanlar, antiepileptikler, lokal anestezipler, kortikosteroidler ve santral etkili kas gevşeticileridir. Bu makalede, kronik bel ve boyun ağrılarının tedavisinde kullanılan adjuvan analjeziklere yer verilecektir.

## ANTİDEPRESANLAR

Kronik ağrı tedavisinde en sık reçete edilen adjuvan ilaçlardır.<sup>[5]</sup> Ağrıya eşlik eden depresyon gibi komorbid durumlarda veya spinal kökenli kronik ağrı durumlarında, adjuvan analjezik tedavi olarak ilk seçenektir. Kronik spinal kökenli ağrılarda antidepresanların etkinliğini değerlendiren bir meta-analizde, antidepresanların plaseboya kıyasla ağrının yoğunluğunu azalttığı bildirilmiştir.<sup>[6]</sup>

Antidepresan ilaçların başlıca etki mekanizmaları arasında; sodyum kanal blokajı yaparak periferik sensitizasyonun önlenmesi, inhibitör kontrollerin kaybının önlenmesi ve medulla spinalis arka boynuzunda inhibitör nöronlar ile transmisyonu sağlayan nosisepatif nöronlar arasındaki serotonin ve noradrenalin gibi inhibitör nörotransmitterlerin geri alımını önlenmesi bulunmaktadır.<sup>[7-10]</sup>

Antidepresan ilaçlar başlıca TCA (trisiklik antidepresanlar), SSRI (selektif serotonin *re-uptake* inhibitörleri) ve SNRI (selektif noradrenalin *re-uptake* inhibitörleri) grupları şeklinde sınıflandırılabilir.

Amitriptilin, trisiklik antidepresanlar içerisinde nöropatik ağrı tedavisinde en iyi sonuçların alındığı ve en yaygın olarak kullanılanıdır.<sup>[5]</sup> Antikolinergik ve kardiyak yan etkileri nedeniyle, günümüzde klinik kullanımı sınırlanmıştır. Desipramin ve nortriptilinde kardiyak ve kolinerjik yan etkiler, amitriptiline kıyasla daha azdır ve daha iyi tolere edilebilir. Tüm trisiklik antidepresanların, yaygın ilaç etkileşimleri ve nöbet eşiğini düşürebilme riski mevcuttur.

SSRI'lar, serotonin geri alımını önleyerek serotonin iletimini artırır, ayrıca postsinaptik reseptörlerin sayı ve duyarlılığında azalmaya yol açar. SSRI'lar, TCA'lara oranla nöropatik ağrıda daha zayıf etkilidir. Bu grupta yer alan paroksetin ve sitalopram ile, diyabetik nöropatide yapılan çalışmada minimal etkinlik izlenmiş olup fluoksetin ile yapılan başka bir çalışmada, nöropatik ağrı üzerine etki bulunmamıştır. TCA'larda görülen kolinerjik ve kardiyak yan etkiler, SSRI grubunda adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörlerle iletişime girmemeleri nedeniyle oldukça azdır.<sup>[11]</sup>

SNRI grubu içerisinde nöropatik ağrı tedavisinde başlıca, venlafaksin, duloksetin ve milnasipram kullanılır. Bu grup ilaçlar, noradrenalin ve ayrıca serotoninin dengeli olarak geri alımını inhibe ederek etki gösterir.

TCA'lar gibi, adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörlerle etkileşime girmedikleri için, yan etkileri daha az fakat noradrenalin geri alımını da inhibe etmelerinden dolayı SSRI grubuna kıyasla nöropatik ağrı tedavisinde etkinlikleri daha yüksektir.<sup>[12]</sup>

Venlafaksin ve duloksetinin kronik kullanımı esnasında, doza bağımlı olarak kan basıncında yükselme gelişebilir. Hipertansiyonu olan hastalarda sürekli kullanımda, kan basıncı yakından takip edilmelidir. SSRI grubu ilaçlar, tramadol ile birlikte kullanıldığında serotonerjik sendroma yol açabilir.

Depresyon gibi komorbid durumlardan bağımsız olarak, amitriptilin ve nortriptilin gibi trisiklik antidepresanların, kronik bel ağrılı hastalarda orta düzeyde semptomları azalttığı bulunmuştur.<sup>[13-15]</sup> Başka bir çalışmada, kronik bel ağrılı hastalarda SNRI ile SSRI grubundan iki ilaç karşılaştırılmış ve maprotilinin, paroksetine kıyasla analjezik etkinliğinin daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>[16]</sup> Benzer bir çalışmada ise, essitalopram (SSRI) ve duloksetin (SNRI) kullanılan iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.<sup>[17]</sup> Kronik spinal kökenli ağrılarda duloksetin ve venlafaksin etkinliğini gösterilmiştir.<sup>[18-20]</sup> Kronik bel ağrısı nedeniyle trisiklik antidepresan ilaç kullanımı sonrası ağrı palyasyonu sağlanan bir hastada, ilaç yan etkileri nedeniyle venlafaksine geçiş yapılmış ve benzer analjezik etkinliğin devam ettiği gözlenmiştir.<sup>[20]</sup>

## ANTİEPİLEPTİKLER

Nöropatik ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaç grubudur. Antiepileptiklerden bazıları ağrı tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (Tablo 1). Antiepileptiklerin nöropatik ağrıdaki en önemli etki mekanizmaları; Na kanallarının blokajı, kalsiyum iletiminin etkilenmesi, GABA sisteminin aktive edilmesi, glutamatın etkinliğinin azaltılmasıdır. Bu sayede,

**Tablo 1.** Ağrı tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı alan antiepileptik ilaçlar

Antiepileptik İlaç	Klinik Durum
Karbamazepin	Trigeminal nevralsi
Gabapentin	Postherpetik nevralsi
Pregabalin	Postherpetik nevralsi Diyabetik nöropatik ağrı Fibromiyalji
Valproik Asit	Migren profilaksisi
Topiramet	Migren profilaksisi

sinaptik iletim baskılanır, nosiseptif nöronların repetitif ateşlenme eşiği yükselir, aynı zamanda dorsal kök gangliyonlarında ortaya çıkan deşarjlar azalır.<sup>[21]</sup> Sonuçta, nöropatik ağrıda ortaya sürülen mekanizmaların büyük kısmında (periferik sensitizasyon, santral sensitizasyon, hiperekstabilite, nöronal disinhibisyon ve ektoptik impuls oluşumu) antiepileptik ilaçlar etki gösterir.

Antiepileptik ilaçlar, etki mekanizmalarına göre; birincil etki mekanizması olarak sodyum kanal blokajı yapanlar (karbamazepin, fenitoin, okskarbazepin, lamotrijin, topiramet) ve yapmayanlar (pregabalin, gabapentin, valproik asit) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Klinik pratikte, kronik boyun ve bel ağrısı tedavisinde kullanılan başlıca antikonvülzan ilaçlar, gabapentin ve pregabalindir.

Gabapentin bir GABA reseptör agonistidir. Analjezik ve antiepileptik etkisi, L tipi kalsiyum kanallarının blokajı ile oluşur; nöropatik ağrı sürecindeki santral sensitizasyonu önler.<sup>[22]</sup>

Ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nevralkji, Guillain-Barré sendromundaki ağrı, kompleks bölgesel ağrı sendromu (CRPS), fantom ekstremitte ağrısı, kansere bağlı nöropatik ağrı, HIV hastalarındaki nöropatik ağrı ve spinal kord yaralanmasına bağlı gelişen nöropatik ağrıda etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>[23-31]</sup>

Gabapentin, yüksek oranda metabolize olmadan idrarla ve az miktarda da dışkı ile atılır. Böbrek hastalarında renal klirensi düştüğü için, doz ayarlaması yapılmalıdır. Nöropatik ağrıda etkin olduğu doz aralığı 900–3600 mg/gün'dür. Günlük alınması gereken doz en az üçe bölünmelidir. Biyoyararlanım doza bağlı olup, doz arttıkça yararlanım düşmektedir. Aluminyum ve magnezium içeren antasitler, barsakta gabapentin emilimini azaltarak biyoyararlanımını düşürür. Gabapentinin anlamlı ilaç etkileşimi yoktur. En sık yan etkileri; sersemlik, sedasyon, ataksi ve bacaklarda ödemdir.<sup>[32]</sup>

Pregabalin, gabapentine benzer şekilde GABA analogu olup, ağrı üzerine başlıca etki mekanizması; primer afferent nöronlar üzerinde bulunan kalsiyum kanalının alfa-2 delta sub-üniteye bağlanarak, sinir terminalinden pronosiseptif nörotransmitter salınımını önler.<sup>[21]</sup>

Pregabalinin ağrılı diyabetik nöropati ve postherpetik nevralkjide etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>[33-38]</sup>

Pregabalinin, gabapentine kıyasla biyoyararlanımı daha yüksek olup, nöropatik ağrı tedavisinde etkinliği daha kısa sürede (ortalama 1–3 gün) ortaya çıkmaktadır. Nöropatik ağrı tedavisinde etkin pregabalin

dozu 300–600 mg/gün'dür. Eliminasyonu gabapentine benzer; renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. En sık gözlenen yan etkileri; *dizziness*, somnolans, ağız kuruluğu ve periferik ödem olup, bunlar genellikle doza bağımlıdır.<sup>[21]</sup>

Gabapentin ve pregabalinin, nöropatik ağrı tedavisinde; depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğuna olumlu etkisinin yanı sıra, yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, kronik spinal kökenli ağrılarda gabapentin ve pregabalin kullanımını desteklemek için sağlam veriler eksiktir.<sup>[39,40]</sup>

Radikülopatinin eşlik ettiği ve etmediği kronik bel ağrılı hastalarda gabapentinin etkinliğini araştıran bir çalışmada, gabapentin etkisiz bulunmuştur.<sup>[41]</sup> Kronik lumbosakral radikülopatili hastalarda pregabalinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, pregabalin alan hasta grubu ile plasebo alan hasta grubu arasında sonuçta anlamlı bir fark bulunmasa da, depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu gibi ek komorbid durumlarda düzelleme gözlenmiştir.<sup>[42]</sup> Spinal kanal darlığı ile ilişkili nörojenik klaudikasyoda pregabalinin etkinliği değerlendirilmiş ve etkili bulunmamıştır.<sup>[43]</sup> Pregabalin ile yapılan farklı bir ileriye dönük çalışmada ise, pregabalinin NSAİİ ile birlikte kullanıldığında daha etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>[44]</sup>

Okskarbazepin, sodyum kanal blokajı yaparak analjezik etki gösterir; trigeminal nevralkji, diyabetik polinöropati, radikülopati ve postherpetik nevralkjide etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>[45-47]</sup> Nöropatik ağrı tedavisinde, 150 mg/gün dozuyla başlanarak, üç gün aralarla 150 mg'lık doz artışları yapılarak, maksimum 1800 mg/gün dozuna kadar çıkılır. Okskarbazepin, karaciğerde metabolize olur; başlıca yan etkileri arasında, *dizziness*, bulantı, baş dönmesi, bulanık görme ve ataksi bulunur. Daha nadir olarak, lökopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hiponatremi görülebilir. İdiyosenkratik yan etki olarak, hipersensitiviteye bağlı ciltte döküntüler ortaya çıkabilmektedir.

Topiramet, voltaj kapılı sodyum kanal blokajı ve AMPA(alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4 propionik asit)/kainat reseptörlerini etkileyip glutamat salınımını inhibe ederek, analjezik etki gösteren antikonvülzan bir ilaçtır. Kronik bel ağrısı ve radikülopatide etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Başlıca yan etkileri arasında; kilo kaybı, konsantrasyon ve kelime bulma güçlüğü, ekstremitte uçlarında parestezi, *dizziness* ve bulantı sayılabilir. Nöropatik ağrıda tedaviye günlük 25 mg dozla başlanıp, 5–7 günde bir 25 mg artış şeklinde yavaş titre edilerek, etkin olan 100–400 mg/gün dozlarına çıkılır. Doz arttıkça etkinlik artsa da, yan etki sıklığı nedeniyle hastaların tedaviyi yarıda bırakma oranları da artmaktadır.<sup>[48-50]</sup>

## LOKAL ANESTEZİKLER

Bu gruptaki ilaçlar, sistemik uygulama sonrası ciddi yan etkileri olması nedeniyle, kronik ağrıda ilk tercih edilmesi gereken ilaçlar olmayıp, ancak diğer tedavilere dirençli nöropatik ağrı durumlarında kullanılabılır.<sup>[51]</sup>

Bölgesel ve sistemik uygulamada, sodyum kanal inaktivasyonu ve akson membranında aksiyon potansiyelini inhibe etme yoluyla analjezi sağladığı düşünülmektedir. Nöropatik ağrıda intravenöz lidokain ve oral meksiletin ile yapılan çalışmaların bir meta-analizinde, etkinliklerinin diğer ilaçlara (morfin, gabapentin, amitriptilin ve amantadin) benzer olduğu ve doza bağımlı olarak plaseboya üstün oldukları gösterilmiştir.<sup>[52,53]</sup> Postherpetik nevraljide, allodinik bölgeye uygulanan %5 lidokain flaster, sistemik yan etki yapmadan ağrıyı azaltmaktadır.<sup>[54]</sup> Servikal, torakal veya lomber radikülopati nedeniyle lokalize nöropatik ağrısı olan 23 hastada %5 lidokain flaster uygulanmış ve sonuçta, etkili, güvenilir ve kolay tolere edilebilen bir seçenek olduğu bulunmuştur.<sup>[55]</sup>

## KORTİKOSTEROİDLER

Anti-inflamatuvar ve antiödem etkilidir; anti-inflamatuvar etki ile inflamasyona yol açan sitokinlerin (IL1, IL6, TNF), lenfokinlerin ve fosfolipaz A2'nin oluşumunu inhibe ederek, lökotrienlerin ve prostoglandinlerin oluşumunu önlemektedir. Bu sayede, inflamasyonu önleyerek, nosiseptif nöronun kimyasal mediyatörler vasıtasıyla aktive olmasını ve ayrıca anti-ödem etkisiyle de nosiseptif nöronun mekanik olarak uyarılmasını engellemektedir.<sup>[56]</sup>

Kortikosteroidler kanserde, yumuşak doku ve sinir invazyonunda, kemik metastazında, tümöre bağlı intraserebral ödem varlığında ve spinal kord basısında ilk tercih olabilecek adjuvan ilaçlardır. Kanser dışı kronik ağrıların tedavisinde başlıca; romatoid artrit, radikülopati, sinovit ve tuzak nöropatilerde adjuvan analjezik olarak kullanılmaktadır.

Kortikosteroidlerin akut radikülopatide sistemik tedavide kısa süreli ağrıyı azalttığını gösteren çalışmalar mevcut olsa da, kronik bel-boyun ağrılarında etkinliği saptanmamıştır.<sup>[57-59]</sup> Kronik bel-boyun ağrılarında, epidural kortikosteroid enjeksiyonunun etkinliği gösterilmiştir.<sup>[60-62]</sup>

## KAS GEVŞETİCİ İLAÇLAR

Santral etkili kas gevşetici analjezik adjuvan ilaçlar arasında, benzodiyazepinler, alfa-2 adrenerjik agonist tizanidin veya GABA-B agonist baklofen yer almaktadır.

Tizanidin, santral etkili alfa-2 adrenerjik agonist olup, spinal kord düzeyinde presinaptik alfa motor nörondan eksitator nörotransmitterlerin salınımını engelleyerek kas tonusunu azaltır. Başlangıç dozu 2-4 mg/gün olup, maksimum dozu 36 mg/gündür. Sersemlik, hipotansiyon ve ağız kuruluğu gibi yan etkileri mevcut olup, antihipertansiflerle etkileşebileceği ve uzun süreli kullanımda karaciğer enzimlerinde yükselmeye neden olduğu belirtilmektedir.

Baklofen ,GABA'nın santral etkili yapısal analogudur. Tizanidine benzer şekilde, sersemlik, hipotansiyon ve sedasyon gibi yan etkileri mevcuttur. Günlük başlangıç dozu 10-15 mg/gün'dür; doz yavaş titre edilerek, kabul edilen etkin doz olan 30-80 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir.

Tizanidin ve baklofen kullanımının akut bel ağrısında yararlı olabileceği belirtilse de, kronik bel-boyun ağrılarında yararı gösterilememiştir.<sup>[63-65]</sup>

## KAYNAKLAR

1. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K. editors. Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press; 2004. p.349-77.
2. Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R, Loick G, Lehmann KA. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. Pain 1999;79(1):15-20.
3. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, Coderre T, Morley-Forster PK, Stinson J, Boulanger A, Peng P, Finley GA, Taenzer P, Squire P, Dion D, Cholkhan A, Gilani A, Gordon A, Henry J, Jovey R, Lynch M, Mailis-Gagnon A, Panju A, Rollman GB, Velly A; Canadian Pain Society. 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, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. J Pain Symptom Manage 2000;20(6):449-58.
5. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. Drugs 1991;42(5):730-48.
6. Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. Arch Intern Med 2002;162(1):19-24.
7. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 1999;353(9168):1959-64.
8. Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. Anaesthesist 2000;49(5):373-86.
9. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 2003;25(5 Suppl):S4-S11.
10. Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, Kaczorowski CJ, Martin WJ, Priest BT. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. J Pain 2007;8(4):315-24.
11. Tan E, editör. Nöropatik Ağrı. Ankara: Nobel Yayıncılık; 2009. p.297-8.

12. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005;10(9):732-47.
13. Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28(22):2540-5.
14. Pheasant H, Bursk A, Goldfarb J, Azen SP, Weiss JN, Borelli L. Amitriptyline and chronic low-back pain. A randomized double-blind crossover study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1983;8(5):552-7.
15. Atkinson JH, Slater MA, Williams RA, Zisook S, Patterson TL, Grant I, Wahlgren DR, Abramson I, Garfin SR. A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain* 1998;76(3):287-96.
16. Atkinson JH, Slater MA, Wahlgren DR, Williams RA, Zisook S, Pruitt SD, Epping-Jordan JE, Patterson TL, Grant I, Abramson I, Garfin SR. Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain* 1999;83(2):137-45.
17. Mazza M, Mazza O, Pazzaglia C, Padua L, Mazza S. Escitalopram 20 mg versus duloxetine 60 mg for the treatment of chronic low back pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(7):1049-52. **Crossref**
18. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell A, Iyengar S, Detke M, Backonja M. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *Eur J Neurol* 2009;16(9):1041-8. **Crossref**
19. Konno S, Oda N, Ochiai T, Alev L. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients With Chronic Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;41(22):1709-17.
20. Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001;35(5):557-9.
21. Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs* 2007;67(9):1265-89.
22. Gottrup H, Juhl G, Kristensen AD, Lai R, Chizh BA, Brown J, Bach FW, Jensen TS. Chronic oral gabapentin reduces elements of central sensitization in human experimental hyperalgesia. *Anesthesiology* 2004;101(6):1400-8.
23. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(21):1831-6.
24. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(21):1837-42.
25. Pandey CK, Bose N, Garg G, Singh N, Baronia A, Agarwal A, Singh PK, Singh U. Gabapentin for the treatment of pain in guillain-barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 2002;95(6):1719-23.
26. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol* 2004;4:13.
27. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27(5):481-6.
28. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, Visentin M, Gorni G, Martini C, Tirelli W, Barbieri M, De Conno F. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2909-17.
29. Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, Straube ME, Schielke E; German Neuro-AIDS Working Group. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004;251(10):1260-6.
30. Levendoglu F, Ogün CO, Ozerbil O, Ogün TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(7):743-51.
31. Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med* 2002;25(2):100-5.
32. Yan PZ, Butler PM, Kurowski D, Perloff MD. Beyond neuropathic pain: gabapentin use in cancer pain and perioperative pain. *Clin J Pain* 2014;30(7):613-29. **Crossref**
33. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maissonobe P, Versavel M; 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109(1-2):26-35.
34. Van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22(2):375-84.
35. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60(8):1274-83.
36. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6(4):253-60.
37. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63(11):2104-10.
38. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110(3):628-38.
39. Mehta S, McIntyre A, Dijkers M, Loh E, Teasell RW. Gabapentinoids are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(11):2180-6. **Crossref**
40. Chung JW, Zeng Y, Wong TK. Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2013;16(6):E685-704.
41. Atkinson JH, Slater MA, Capparelli EV, Patel SM, Wolfson T, Gamst A, Abramson IS, Wallace MS, Funk SD, Rutledge TR, Wetherell JL, Matthews SC, Zisook S, Garfin SR. A randomized controlled trial of gabapentin for chronic low back pain with and without a radiating component. *Pain* 2016;157(7):1499-507. **Crossref**
42. Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, Phillips K; A0081007 Investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2010;150(3):420-7. **Crossref**

43. Markman JD, Frazer ME, Rast SA, McDermott MP, Gewandter JS, Chowdhry AK, Czerniecka K, Pilcher WH, Simon LS, Dworkin RH. Double-blind, randomized, controlled, crossover trial of pregabalin for neurogenic claudication. *Neurology* 2015;84(3):265-72. **Crossref**
44. Romanò CL, Romanò D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol* 2009;10(4):185-91. **Crossref**
45. Beydoun A, Schmidt D, D'Souza J. Oxcarbazepine versus carbamazepine in patient with new onset trigeminal neuralgia: result of double blind comparative trial. *Neurology* 2002;58((Suppl 3)):02.083.
46. Grosskopf J, Mazzola JWan Y, Hopwood M. A randomized placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114(3):177-80.
47. Magenti P, Argetti S, Di Palma F, Jann S, Sterlicchio M, Bianconi C, Galimberti V, Osio M, Siciliano G, Cavallotti G, Sterzi R. Oxcarbazepin is effective and safe in the treatment of neuropathic pain: pooled analysis of seven clinical studies. *Neurol Sci* 2005;26(4):218-26.
48. Tan E, editör. Nöropatik Ağrı. Ankara: Nobel Yayıncılık; 2009. p.318-9.
49. Khoromi S, Patsalides A, Parada S, Salehi V, Meegan JM, Max MB. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 2005;6(12):829-36.
50. Muehlbacher M, Nickel MK, Kettler C, Tritt K, Lahmann C, Leiberich PK, Nickel C, Krawczyk J, Mitterlehner FO, Rother WK, Loew TH, Kaplan P. Topiramate in treatment of patients with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain* 2006;22(6):526-31.
51. Glazer S, Portenoy RK. Systemic local anesthetics in pain control. *J Pain Syptom Manage* 1991;6(1):30-9.
52. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;101(6):1738-49.
53. Kalso E. Pharmacological Management of Pain: Anticonvulsants, Antidepressant and Adjuvant Analgesics. In: Justins DM, editor. *Pain 2005: An Updated Review: Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press; 2005. p.205-19.
54. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, Jones MR, Argoff CE, Kaye RJ, Kaye AD. Post-herpetic Neuralgia: a Review. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20(3):17. **Crossref**
55. Likar R, Kager I, Obmann M, Pipam W, Sittl R. Treatment of localized neuropathic pain after disk herniation with 5% lidocaine medicated plaster. *Int J Gen Med* 2012;5:689-92. **Crossref**
56. Schwiebert LM, Beck LA, Stellato C, Bickel CA, Bochner BS, Schleimer RP. Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: relevance to antiallergic actions. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(1 Pt 2):143-52.
57. Finckh A, Zufferey P, Schurch MA, Balagué F, Waldburger M, So AK. Short-term efficacy of intravenous pulse glucocorticoids in acute discogenic sciatica. A randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31(4):377-81.
58. Rodrigues LC, Natour J. A double-blind, randomized controlled, prospective trial assessing the effectiveness of oral corticoids in the treatment of symptomatic lumbar canal stenosis. *J Negat Results Biomed* 2014;13:13. **Crossref**
59. Hedeboe J, Buhl M, Ramsing P. Effects of using dexamethasone and placebo in the treatment of prolapsed lumbar disc. *Acta Neurol Scand* 1982;65(1):6-10.
60. Benyamin RM, Singh V, Parr AT, Conn A, Diwan S, Abdi S. Systematic review of the effectiveness of cervical epidurals in the management of chronic neck pain. *Pain Physician* 2009;12(1):137-57.
61. Ackerman WE 3rd, Ahmad M. The efficacy of lumbar epidural steroid injections in patients with lumbar disc herniations. *Anesth Analg* 2007;104(5):1217-22.
62. Bhatti AB, Kim S. Role of Epidural Injections to Prevent Surgical Intervention in Patients with Chronic Sciatica: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2016;8(8):e723. **Crossref**
63. Berry H, Hutchinson DR. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res* 1988;16(2):75-82.
64. Dapas F, Hartman SF, Martinez L, Northrup BE, Nussdorf RT, Silberman HM, Gross H. Baclofen for the treatment of acute low-back syndrome. A double-blind comparison with placebo. *Spine (Phila Pa 1976)* 1985;10(4):345-9.
65. Chou R, Huffman LH; American Pain Society; American College of Physicians. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147(7):505-14.