

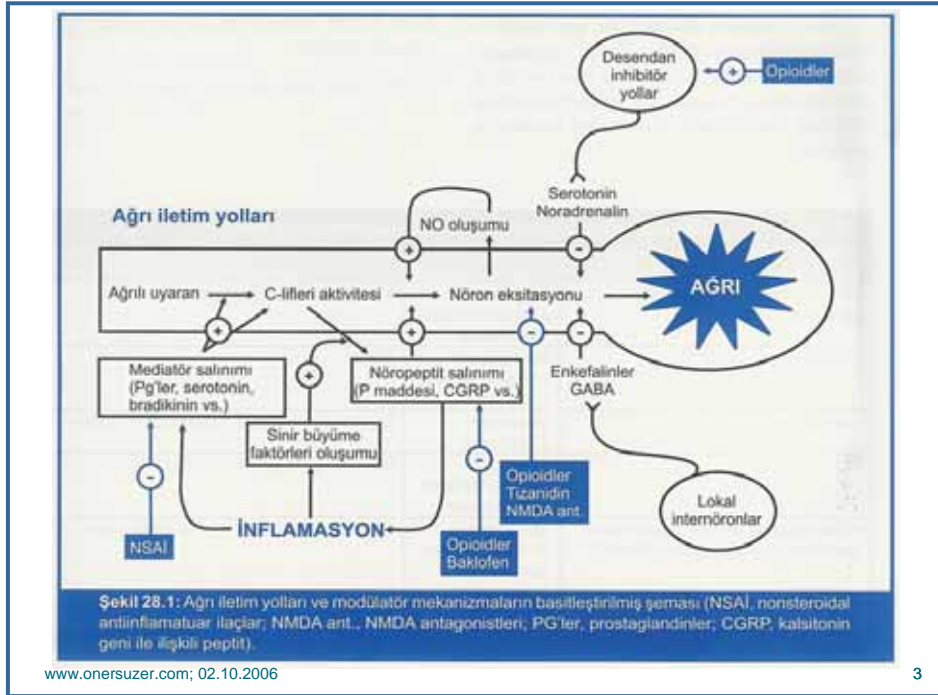
Ağrı iletimi ve opioidler

Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpařa Tıp Fakóltesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Son güncelleme: 02.10.2006

Konuřma planı

- Ağrı iletim yolları ve mediatörleri
- İnflamasyon mediatörleri
- Opioid reseptörler
- Opioid agonistler, antagonistler



3

Analjezik ilaçlar

- Morfin benzeri ilaçlar.
- Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar.
- Lokal anestetikler.
- Çeşitli santral etkili non-opioid ilaçlar (örn. amitriptilin, imipramin).
- NMDA reseptör antagonistleri (ketamin, memantin, amantadin; metadon, dekstrometorfan, dekstropoksifen ve ketobemidon gibi bazı opioidler).
- Özel ağrılı durumlarda kullanılan ilaçlar (trigeminal nevraljide karbamazepin, migrende ergotamin gibi).

4

İnflamasyon

- İnflamasyon, zedelenme, fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanların yol açtıkları anormal uyarı nedeniyle, etkilenmiş kan damarlarında ve çevre dokularda oluşan sitolojik ve histolojik reaksiyonlardan oluşan dinamik kompleksi içeren bir temel patolojik süreçtir.
- Başlıca bulguları: *rubor*, kızarıklık; *calor*, ısı; *tumor*, şişme ve *dolor*, ağrıdır; bazen de beşinci bulgu olarak *functio laesa*, fonksiyon azalması veya kaybı eklenir.
- Bazı durumlarda hepsi birden gözlenir, ancak hiçbirinin varlığı mecburi değildir.

5

Akut inflamasyonun bazı mediyatörleri ve etkileri

Mediyatör	Vazodilatasyon	Vasküler permeabilite	Kemotaksis	Ağrı
Bradikinin	+++	↑	-	+++
Histamin	++	↑↑↑	-	?
Lökotrienler	-	↑↑↑	+++	-
NO	++	++	-	+
Prostaglandinler	+++	↑	+++	+
Serotonin	+/-	↑	-	+

6

Kronik inflamasyonun bazı mediyatörleri ve etkileri		
Mediyatör	Kaynaklar	Başlıca etkileri
GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni stimulating faktör)	T lenfositler Endotel hücreleri Fibroblastlar	Makrofaj ve granülosit aktivasyonu
Interferonlar	Makrofajlar Endotel hücreleri T lenfositler	Birçok
İnterökinler	Makrofajlar T lenfositler	Lenfosit aktivasyonu, prostaglandin üretimi
NO	Makrofajlar Endotel hücreleri Sinir hücreleri	Vasküler permeabilite artışı ve ödem
PDGF (<i>platelet derived growth factor</i> , trombosit kaynaklı büyüme faktörü)	Makrofajlar Endotel hücreleri Fibroblastlar Trombositler	Fibroblast kemotaksisi ve proliferasyonu
TNF _α	Makrofajlar	Prostaglandin yapımı

7

Opioid analjezik preparatları I

Güçlü agonistler

1. Alfentanil (Rapifen)
2. Dezosin (*Dalzan*)
3. Eroin (preparatı yok)
4. Fentanil (Fontanyl, Duragesic)
5. Ketobemidon (*Jenerik*)
6. Levometadil asetat (*Orlaam*)
7. Levorfanol (*Levo-Dromoran*)
8. Meperidin (Aldolan)
9. Metadon (*Delophine*)
10. Morfin (*Jenerik*)
11. Remifentanil (*Ultiva*)
12. Sufentanil (*Sufenta*)

8

Opioid analjezik preparatları II

Zayıf agonistler

1. Dekstrometorfan (*Benical*)
2. Hidrokodon (*Nozco*)
3. Hidromorfon (*Dilaudid*)
4. Kodein (*jenetik*)
5. Oksikodon (*jenetik*)
6. Oksimorfon (*Nuorphan*)
7. Propoksifen (*Darvon Pulvules*)
8. Tramadol (*Contramal*)

Parsiyel agonistler / karışık agonist-antagonistler

1. Buprenorfin (*Buprenex*)
2. Butorfanol (*Stadol*)
3. Levallorfan (preparatı yok)
4. Nalbufin (*Nubain*)
5. Nalorfin (preparatı yok)
6. Pentazosin (*Talwin*)

www.onersuzer.com; 02.10.2006

9

Opioid analjezik antagonistleri

Antagonistler

1. Nalokson (*Nalaxone*)
2. Nalmefen (*Revex*)
3. Naltrekson (*ReVia*)

Opioidlerle kombine analjezik preparat örnekleri

1. Kodein + aspirin + kafein (*Dolviran*)
2. Kodein + parasetamol + kafein (*Theraflu CC*)

10

Opioid reseptörler

- **μ (mü, OP₃):** Opioidlerin analjezik etkilerinin büyük kısmından ve solunum depresyonu, öfori, sedasyon, bağımlılık gibi bazı belli başlı istenmeyen etkilerinden sorumludur. Analjezik opioidlerin çoğu μ -reseptör agonistidir. Reseptörün μ_1 ve μ_2 alttipleri saptanmıştır ancak alttipleri kodlayan farklı genler bulunamamıştır.
- **δ (delta, OP₁):** Bu reseptörler muhtemelen periferde daha fazla önemlidir, fakat analjezi oluşturmada katkısı vardır. Bağımlılık oluşturmada katkısı yoktur. Enkefalinlerin periferde bu reseptörler üzerinde belirgin etkisi vardır. Reseptörün δ_1 ve δ_2 alttipleri saptanmıştır ancak alttipleri kodlayan farklı genler bulunamamıştır.
- **κ (kappa, OP₂):** Spinal ve periferik düzeyde analjeziye katkıda bulunur, sedasyon ve disfori etkilerine aracılık edebilir. Ancak, nispeten az yan etkiler oluşturur. Bağımlılık oluşturmada katkısı azdır. Reseptörün κ_1 , κ_2 ve κ_3 alttipleri saptanmıştır ancak alttipleri kodlayan farklı genler bulunamamıştır.
- **σ (sigma):** Fensiklidin gibi psikotomimetik ilaçların etki yeridir. Glutamat ile aktive olan iyon kanallarına bağlıdır. Opioidlerin halüsinasyon ve disforik etkisinden sorumludur.

11

Tablo 29.1: Opioid reseptör alttiplerinin farmakolojik etkileri.

	Reseptör tipi		
	μ	δ	κ
Analjezi			
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Periferik	++	-	++
Solunum depresyonu	+++	++	-
Miyozis	++	-	+
Gastrointestinal motilite azalması	++	++	+
Öfori	+++	-	-
Disfori	-	-	+++
Sedasyon	++	-	++
Fiziksel bağımlılık	+++	-	+
Düz kas spazmı	++	-	-

Kaynak 13 Tablo 37.2 temel alınarak hazırlanmıştır.

12

Opioid analjezikler I

- Morfin opioid ilaçların prototipidir. *Papaver somniferum* (haşhaş) bitkisinde bulunan bir alkaloiddir. *Opium* (afyon) tam olgunlaşmamış haşhaş kapsüllerinin çizilmesi ile elde edilen öz sudur. Afyon morfin, kodein, noskapin, tebain ve papaverin dahil olmak üzere 20 civarında alkaloid içerir.
- Morfin benzeri etki gösteren ilaçlara opioid denir. Güçlü bağımlılık oluşturdıkları için kırmızı reçete ile satılırlar. Bu grup ilaçlar narkotikler olarak da adlandırılır.
- Fenantren türevleri yapısal olarak morfine benzerler.
- Önemli morfin benzeri agonistler, morfin, eroin ve kodeindir.

13

Opioid analjezikler II

- Piperidin türevleri (meperidin ve fentanil), metadon benzeri ilaçlar (metadon ve dekstropropoksifen), benzomorfanlar (pentazosin, siklazosin) ve tebain türevleri (buprenorfin, etorfin) ve opioid peptitler (β -endorfin, Leu-enkefalin, Met-enkefalin, dinorfin) de benzer farmakolojik etkilere sahiptir.
- Opioid analjezikler opioid reseptörlerin (μ , δ , κ , σ) agonistleridir.
- Buprenorfin, pentazosin, nalorfin ve levallorfan parsiyel agonist / karışık etkili agonist-antagonist grubunda incelenir. Nalokson ve naltrekson ise antagonisttir.
- Bazı opioidlerin NMDA reseptör antagonisti etkileri de vardır (örn. propoksifen, metadon, ketobemidon, dekstrometorfan).

14

Tablo 29.2: Farklı reseptörler için selektif opioid ilaçlar ve peptitler.
+ Agonist; - Antagonist; (+) Parsiyel Agonist.

	Reseptör tipi			
	μ	δ	κ	σ
Opioid peptitler				
β -endorfin	+++	+++	+++	
Leu-enkefalin	+	+++		
Met-enkefalin	**	+++		
Dinorfin	**	+	+++	
Opioid ilaçlar				
Agonistler				
Morfin	+++	+	**	
Kodein	+	+	+	
Metadon	+++			
Meperidin	**	+	+	
Etorfin	+++	+++	+++	
Fentanil, sufentanil	+++	+		
Parsiyel/niçikat agonistler				
Pentazosin, ketorolazosin	-	+	**	(+)
Nalbupin	-		(**)	(+)
Nalorfin	-		(**)	(+)
Buprenorfin	(+++)		-	
Meptazinol	(**)			
Opioid antagonistleri				
Nalokson	- - -	-	- - -	
Naltrekson	- - -	-	- - -	
Reseptör spesifik deneysel ajanlar				
DAMGO	+++			
DPPE		**		
US0488			+++	
CTOP	- - -			
Nalmidol		- - -		
Not-Dinastorfinin	-		- - -	

Kaynak: 13. Tıbbi 3F, 3 temel derslik hazırlanmıştır.

15

Güçlü agonistler

- Alfaprodin
- Alfentanil
- Amileridin
- Dekstromoramid
- Dezosin
- Eroin
- Fentanil
- Ketobemidon
- Meperidin
- Meptazinol
- Metadon
- Morfin
- Pentamorfon
- Sufentanil

16

Morfin

Opioid ilaçların prototipidir. μ -, δ - ve κ -reseptör agonistidir. Aşağıdaki etkileri oluşturur:

- Güçlü analjezik etkilidir.
- Bradikardi yapar.
- Kemoreseptör triger zonu stimülasyonu ile bulantı-kusma yapar.
- Gastrointestinal motilitesinde azalma ve konstipasyon yapar.
- Oddi sfinkterinde spazm yapar.
- Histamin salgılatarak bronkokonstriksiyon ve hipotansiyona yol açar.
- Öfori, sedasyon ve solunum depresyonu yapar.
- Öksürüğü baskılar.
- Serebral vazodilatasyon ve beyin omurilik sıvısı basıncı artışı yapar.
- Miyozis oluşturur.
- Hipertermi yapar.
- GnRH ve CRH salgısını durdurur. LH, FSH, ACTH ve β -endorfin salgısını düşürür. Testosteron ve kortizol seviyelerini düşürür, ADH salgılanmasını artırır.
- Dopaminerjik inhibisyonu düşürür, prolaktin ve büyüme hormonunu artırır.

17

Morfinin farmakokinetik özellikleri

- Sık kullanılan opioidler içinde en az lipofilik olanı morfindir; bu nedenle oral yoldan emilimi düşüktür.
- Karaciğerde 6- ve 3-glukronid türevlerine metabolize olur. 6-glukronid güçlü analjezikken, 3-glukronid etkisizdir.
- Bağımlı olmayanlarda etki süresi 4-6 saattir.

18

Morfinin kullanımları

- Morfin sülfat oral, rektal ve parenteral yolla analjezik ve sedatif amaçla miyokard infarktüsü gibi şiddetli ağrıların giderilmesinde kullanılır.
- Etkilerine hızla tolerans gelişir.
- Tolerans mekanizması tam bilinmese de adenilat siklazın adaptif yukarı-regülasyonuna bağlı olabilir.
- Reseptör aşağı-regülasyonu başlıca faktör değildir.
- Güçlü bağımlılık ve fiziksel yoksunluk sendromu oluşturur.
- Zayıf ve uzun etkili μ -reseptör agonisti metadon yoksunluk sendromunun ortadan kaldırılması için kullanılabilir.

19

Tablo 29.3: Opioidlerin etkilerine karşı gelişen toleransın dereceleri.

İleri derecede tolerans gelişen etkiler	Hafif derecede tolerans gelişen etkiler	Çok az tolerans gelişen veya hiç tolerans gelişmeyen etkiler
Analjezi Ófori, disfori Mental bulanıklık Sedasyon Solunum depresyonu Antidiürez Bulantı ve kusma Óksürük kesme	Bradikardi	Miyosis Kabızlık Konvulsiyonlar Antagonistlerin etkileri ortadan kaldırabilmesi

Kaynak 2 Tablo 31.3 temel alınmıştır.

20

Morfinin tolerans gelişen ve tolerans gelişmeyen etkileri II

- Morfinin miyosis oluşturması, okülomotor sinir Edinger-Westphal çekirdeğini uyararak göze ulaşan parasempatik uyarıları arttırması sayesinde.
- Bu etkiye çok az tolerans gelişir ve tüm bağımlılarda toplu iğne başı pupil görülür. Komaya neden olan diğer durumlarda pupil dilatasyonu olması açısından ayırıcı tanıda yeri vardır.

21

Morfinin kontrendikasyonları ve ilaç etkileşimleri

- **Kontrendikasyonları:** Morfin, prostat hipertrofinde idrar yapma zorluğu oluşturduğu için; akut kolesistitte Oddi spazmı yaptığı için; serebral hasarda beyin omurilik sıvısı basıncını yükselttiği için; astımda, kor pulmonalede ve amfizemde histamin salgılanmasına yol açtığı için kullanılmamalıdır.
- **İlaç etkileşimleri:** MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve fenotiazinler, morfin etkilerini arttırır. Düşük doz amfetamin ve hidroksizin analjeziyi arttırır.

22

Meperidin (petidin)

- Yapısı morfine benzemez, sentetiktir.
- Miyosis değil atropin benzeri etkilerle pupil dilatasyonu yapar.
- Karaciğerde metabolize olur. Yıkım ürünü santral sinir sistemi eksitasyonuna (nöbet) neden olabilen normeperidindir.
- Zayıf lokal anestetik etkisi vardır.
- Morfinin aksine diyare ve öksürük tedavisinde kullanılmaz.
- Beyin omurilik sıvısı basıncını artırır. Yüksek dozları konvulsiyon yapar.
- MAO inhibitörleri ile birlikte uygulanırsa konvulsiyon ve hipertermi yapabilir.
- Oral kullanılabilir. İV verilirse periferik vasküler rezistansı düşürür, kalp atım hızını artırır. Etki süresi 2-4 saattir. Analjezik olarak kullanılır.

23

Metadon

- μ -reseptörleri üzerine etki gösteren sentetik opioiddir.
- NMDA antagonisti etkileri de vardır.
- Etki süresi morfinden daha uzundur ve daha az öforiye neden olur.
- Metadonun yoksunluk belirtileri daha hafiftir. Bu nedenle eroin ve morfin bağımlılarının tedavisinde kullanılır. Tedavide eroin veya morfin yerine metadona geçilir ve metadon yavaş yavaş kesilir.
- **Levometaadil asetat**, metadondan daha uzun etkilidir. Metadonla aynı amaçla kullanılır.

24

Fentanil

- Yapıca meperidine benzer.
- Meperidin türevleri içinde karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanımı en güvenli olanıdır.
- Morfinden 80 kat daha güçlü analjezi sağlar.
- İntravenöz anestetik olarak da kullanılır. Etki süresi ortalama 1-1.5 saattir.
- Kontrollü salınım sağlayan transdermal flasterleri analjezik amaçla kullanılır.

25

Alfentanil

- Meperidin türevidir.
- Morfinden yaklaşık 10 kez güçlüdür.
- Etkisi kısa sürelidir.
- Karaciğerde metabolize olur.
- Toraks rijiditesi ve solunum depresyonu yapar.
- İntravenöz anestetik olarak da kullanılır. Etki süresi 20 dakika-1 saattir.

26

Remifentanil

- Etkisi çok kısa sürelidir, infüzyon tarzında kullanımı gerekir.
- Mutlaka toraks rijiditesi ve solunum depresyonu yapar bu nedenle spontan solunumu olması gereken hastalarda kullanılmaz.
- Plazma esterazları tarafından yıkılır.
- İntravenöz anestetik olarak da kullanılır. Etki süresi çok kısadır.

27

Sufentanil

- Fentanilden yaklaşık 10 kez daha güçlü etkilidir.
- Karaciğerde metabolize olur.
- Güçlü solunum depresyonu yapar.
- İntravenöz anestetik olarak da kullanılır. Etki süresi fentanile benzer (1-1.5 saat).

28

Eroin (diamorfin, diasetilmorfin)

- Morfinin asetilasyonu ile elde edilir. İlaç olarak kullanılmaz.
- Morfinden 3 kez daha fazla güçlüdür.
- Daha lipofilik olduğu için santral sinir sistemine daha çok geçer, öforik etkisi daha güçlüdür.
- Vücutta morfine dönüşünce etkisi azalır.

29

Ketobemidon

- Ketobemidon, şiddetli ağrıların tedavisinde oral veya parenteral yolla kullanılabilen bir potent opioid analjeziktir.
- NMDA antagonisti etkileri de vardır.

30

Zayıf agonistler

- Hidrokodon
- Hidromorfon
- Kodein
- Oksikodon
- Oksimorfon
- Paregorik
- Propoksifen
- Tramadol

31

Kodein

- Morfine göre daha zayıf analjezik etkili, daha güçlü antitusif etkilidir.
- Sıklıkla aspirin ve parasetamolle kombine kullanılır.
- Morfinden daha az fiziksel ve psikolojik bağımlılık ve öfori oluşturur.
- Oral biyoyararlanımı nispeten yüksektir.
- Vücutta kısmen morfine metabolize olur.

32

Tramadol

- Yeni bir sentetik analjezik ilaçtır. Analjezik etkileri propoksifene benzer.
- Zayıf μ -reseptör agonistidir. Aynı zamanda noradrenalin ve serotonin reuptake₁ inhibisyonuna neden olur. Oral ve parenteral preparatları vardır.
- Nalokson etkilerinin sadece bir kısmını engelleyebilir.

33

Propoksifen

- Metadon türevidir. Kardiyotoksik etkileri vardır.
- Levo-izomerinin (levopropoksifen) analjezik etkisi yoktur, ancak antitusif etkilidir.
- Dekstro-izomeri (dekstropopoksifen) hafif-orta ağrılarda aspirin veya parasetamol ile birlikte, oral preparatlar içinde, analjezik etkinin artması için kullanılır.
- NMDA antagonisti etkileri de vardır.
- Nalokson ilacın solunum depresyonu ve sedatif etkilerini ortadan kaldırılsa da kardiyotoksik etkilerini değiştirmez.

34

Dekstrometorfan

- Morfinin sentetik bir türevidir.
- Öksürük merkezini baskılar. Analjezik etkisi yoktur, bağımlılık yapmaz ve konstipasyon yapıcı etkisi morfinden daha azdır.
- NMDA reseptör antagonistidir.

35

Parsiyel agonistler / karışık agonist-antagonistler I

- Buprenorfin
- Butorfanol
- Dezosin
- Ketosilozosin
- Levallorfan
- Nalbufin
- Nalorfin
- Pentazosin

36

Parsiyel agonistler / karışık agonist-antagonistler II

- Bir reseptörü uyarırken diğerini bloke ederler.
- Opioid almamışlarda agonist etki ile ağrıyı giderirler.
- Opioid bağımlılarında primer olarak reseptörü bloke ederek yoksunluk belirtilerini oluştururlar. σ -reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olarak öforiden çok disfori yaparlar.

37

Pentazosin

- κ -reseptörleri agonisti, μ ve σ -reseptörlerinin parsiyel agonistidir.
- σ -reseptörlere bağlanması disforik etkisinden sorumludur.
- Tolerans ve bağımlılık gelişebilir, ancak morfinden daha azdır.
- Anjina pektoris şiddetlendirir.
- Ketosilozosin ve dezosin pentazosine benzer.

38

Buprenorfin

- μ -reseptör parsiyel agonistidir.
- Opioid bağımlılığı tedavisinde kullanılır. Metadondan daha az yoksunluk sendromuna neden olduğu iddia edilir.
- Karaciğerde metabolize olur.

39

Nalbufin

- μ -reseptör antagonisti, δ - ve κ -reseptör agonistidir.

Nalorfin

- μ -reseptör antagonisti, κ -reseptör parsiyel agonistidir.

40

Opioid antagonistleri

- Nalokson
- Naltrekson
- Nalmefen
- Diprenorfin

Normal kişilerde belirgin etki oluşturmazlar.
Bağımlılarda opioid etkilerini hızla ortadan kaldırırlar ve yoksunluk oluşturlar.

41

Nalokson

- Opioid aşırı dozunun neden olduğu solunum depresyonu ve koma tedavisinde kullanılır. Solunum depresan ve analjezik etkiyi aynı anda kaldırır.
- İV verildikten 30 saniye sonra etki eder ($t_{1/2}$ 60-100 dakika).
- μ -, κ - ve δ -reseptörlerinin kompetitif antagonistidir.
- μ -reseptörlerine afinitesi κ 'dan 10 kat fazladır.
- Kullanımında pulmoner ödem yapabilir.

42

Naltrekson

- Etki süresi daha uzundur ($t_{1/2}$ 10 saat).
- Opioid bağımlıları ve kronik alkolizm tedavisinde kullanılır.
- **Diprenorfin** ve **nalmefen** naltreksona benzer özelliktedir.

43

Teşekkürler

44