

# OPIOID ANALJEZİKLER

M.Sci.Ecz.Feyza ARICIOĞLU\*

Antibiotiklerin, hormonların, antipsikotik drogların henüz pratik kullanımında yerlerini almadığı yaklaşık yüz yıl öncesine kadar şüphesiz başta morfin sülfat olmak üzere opioid analjezikler en önemli droglar idi. Bugün de opioidlerden sadece farklı kaynaklı ağrıların giderilmesinde değil diyare, öksürük, anksiyete ve uykusuzluğun kontrol altına alınmasında da yararlanıyoruz.

Morfin benzeri bileşiklerin ağrıyı önlerken santral sinir sistemi üzerinde yaygın depresif etki yapması bu grubun uzun yıllar "narkotik analjezikler" diye adlandırılmasına neden oldu. Oysa opioidler bilinç kaybına neden olmaksızın güçlü analjezik etki oluştururlar. Bu nedenle "narkotik" terimi yerine morfin ve türevlerinden oluşan bu drog grubuna "opioidler veya opioid analjezikler" adı verildi.

Opioid analjeziklerin non-opioid olanlardan farklı antipretik ve antiinflamatuvar etkilerinin olmaması ve uzun süreli kullanım ile droga karşı tolerans, psikik ve fiziksel bağımlılık gelişmesidir.

1970'lerin başında SSS'de opioidlerin etkilediği reseptörlerin varlığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin mü ( $\mu$ ), kappa (K), delta ( $\delta$ ), epsilon ( $\epsilon$ ) ve sigma ( $\sigma$ ) diye adlandırılan beş türünün olduğu gösterilmiştir.

---

\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji A.B.D., Çapa-İst.

**M reseptörler;** supraspinal analjezide rol oynayan yapılardaki nöronlarda bulunur. İki alt tipi vardır.  $M_1$  Analjezik etki oluşmasında rol oynarken,  $M_2$  daha çok solunum depresyonu, kontipan etki ve öforiden sorumludur.

**K reseptörler;** solunum depresyonu, sedasyon, miyozis ve analjezik etkiden sorumludurlar.

**$\delta$  reseptörler;** analjezik etki, heyecan ve duygulanım ile ilgili ruhsal olayların oluşmasından sorumludurlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu disfori, halusinasyon ve solunum merkezinin uyarılmasına neden olur.

**$\sigma$  reseptörler;** psikotomimetik etkilere aracılık ederler.

**$\epsilon$  reseptörler;**  $\beta$  - endorfine selektif reseptörlerdir. Fonksiyonel önemleri aydınlatılmamıştır.

Bunların dışında öksürük kesici reseptörlerin olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörlerin iki önemli özelliği vardır. Nalokson ile bloke edilemezler ve hem dekstro hem de levo izomeri droglar ile aktive edilebilirler.

Daha sonraki yıllarda opioid reseptörler aracılığı ile SSS ve bazı organlarda bu reseptörlere bağlanarak morfinin etkilerini oluşturan endojen maddelerin varlığı gösterildi ve bunlara "endojen opioid peptidler veya endorfinler" adı verildi. Morfine benzeyen fakat daha güçlü analjezik etki oluşturan bu maddelerle ilgili geniş bilgi bir önceki bölümde verildiği için tekrarlamayacağım.

Opioid analjezikler SSS'deki nöronlarda nöromedyatör görevi yapan endojen opioid peptidlerin etkilediği opioid reseptörlerini aktive ederler. Başka bir deyişle, opioid analjezikler etkilerini endojen opioid peptidleri taklit ederek oluştururlar.

Opioid drogların ve taklit ettikleri opioid peptidlerin opiyat reseptörlerini aktive etme mekanizmasının nöron düzeyinde iki şekilde olduğu düşünülüyor.

1- Opioid agonistlerinin adenilat siklazı inhibe etmesi

2-  $Ca^{++}$ 'un hücre içindeki depolara sekresyonunun artması. Sinir ucunda serbest  $Ca^{++}$  düzeyinin azalması tolerans ve fiziksel bağımlılıktan da sorumlu bulunuyor. Nörotransmitterlerin salınımı nörona  $Ca^{++}$  girişi ile bağlantılıdır. Opioidler  $Ca^{++}$  girişini önleyerek beyinde  $Ca^{++}$  düzeyini düşürürler ve asetilkolin, noradrenalin, dopamin, 5-hidroksitriptamin ve substans P'nin salınımını inhibe ederler.

## A- OPIOID ANALJEZİKLERİN TEMEL FARMAKOLOJİSİ

Opioid analjezikler etki şekillerine göre:

- Saf agonistler:

a- Doğal i- iç kaynaklılar (endorfinler)

ii-Dış kaynaklılar (Opium alkaloidleri)

b- Sentetik ve yarı sentetik türevleri:

(Pantopan, Hidromorfon, oksimorfon, heroin, oksokodon, hidrokodon, meperidin, metadon)

-Parsiyel agonistler: (Karma etkili opioidler)

(Pentazosin, Butorfanol, Nalbupin, Buprenorfin, Mephazinol, Nalorfin)

- Saf antagonistler

(Nalokson, Naltrekson)

şeklinde sınıflandırılabilir.

### OPIUM ALKOLOİDLERİ

Haşhaş bitkisinin (Papaver Somniferum) olgunlaşmamış kapsülleri çizilir, akan özsu kurutularak opium elde edilir. Opium içinde 20 kadar alkaloid vardır. Bunlar kimyasal yapılarına göre iki çeşittir.

1- Fenantren türevi alkaloidler: Morfin, kodein, tebain

2- Benzilzokinolin türevi alkaloidler: Papaverin, noskapin ve drog olarak kullanılmayan narsein.

Morfin prototip drog olduğu için bundan sonra anlatacağım özellikler grup için genel olmakla birlikte morfin örneği ile anlatılacaktır.

Morfin bilinen en eski, güçlü ve ucuz opioid analjeziktir. Oldukça karmaşık bir etki mekanizması vardır. Analjezik etkisinin serebral kortekste meydana geldiği kabul edilir, nörofizyolojik mekanizması henüz aydınlatılmamıştır. Morfin ağrı eşiğini yükseltir (antinosiseptif etki). Bu etkisini reseptörleri aracılığı ile yapar. Endojen opioidlerin de etkilerini aynı reseptörler aracılığı ile yaptığı kabul ediliyor. Ancak klinikte kullanılan opioidlerin endorfinleri açığa çıkararak mı, morfin reseptörlerine etki ederek mi analjezi

oluşturdukları henüz bilinmiyor.

### **Farmakokinetik özellikleri:**

Morfin genellikle cilt altına enjeksiyon şeklinde uygulanır. Çabuk ve tam absorbe edilir. Uygulamadan 20'sonra analjezi oluşur, 45-90'da max'a erişir ve 4-6 h devam eder. I.V uygulanırsa etki 1-2'da başlar 20'da max'a ulaşır ve kısa sürer. Verilen dozun %90'ı 24 h içinde elimine edilir. Oral alınırsa GI kanalında tam absorbe edilir, inhalasyonla alındığında ve rektum mukozasından da absorbe edilir.

Büyük kısmı KC'de inaktif metaboliti olan morfin-3-glukronata, az bir kısmı ise aktif metaboliti morfin-6-glukronata dönüşür. Metabolitlerin büyük kısmı idrarla, %10'u feçeşle atılır.

### **Morfinin santral etkileri:**

**a- Analjezi:** Morfinin SSS üzerindeki en önemli etkisidir. Ağrının algılanmasını her zaman engellemediği halde ağrıya bağlı reaksiyonu azaltır. Morfinin etkisi omurilik ve daha yüksek merkezlerde lokalizedir. Limbik sisteme giden nosiseptif afferentleri belirgin derecede inhibe eder.

**b- Öfori:** Morfin hastanın endişe, anksiyete ve ruhi gerginliğini azaltarak veya ortadan kaldırarak öfori yapar. Bu sağlıklı kişilerde bazen anksiyete, endişe ve korku ile birlikte bir disfori hali meydana getirebilir.

**c- Sedasyon:** Morfin uygulanan kişilerde sedasyon meydana gelir. Mental bulanıklık, konsantrasyon yeteneğinde azalma, hareketlerde yavaşlama görülür, çevreye karşı ilgisizlik gelişir.

**d- Solunum depresyonu:** Solunum merkezi morfin tarafından inhibe edilir. Morfin solunumun hem hızını hem de derinliğini azaltır. solunum merkezinin inhibisyonu doza bağlıdır. Solunum depresyonu nedeniyle vücutta biriken CO<sub>2</sub>'e bağlı olarak asidoz, beyin damarlarında vazodilatasyon ve serebrospinal sıvı basıncında artmaya neden olur. Akut zehirlenmelerde solunum sayısı çok düşer, düzensiz veya periyodik bir solunum tipi ortaya çıkar. (Cheyne-Stokes tipi solunum). Morfin zehirlenmesinde ölüm santral solunum felcinin sonucudur.

**e- Antitusif etki:** Morfin bulbustaki öksürük merkezini deprese ederek güçlü antitusif etkiyapar.

**f- Miyozis:** Miyozis mezensefalonda bulunan ve gözle ilgili parasempatik merkez (Edinger-Westphall) üzerindeki supranükleer inhibisyonun morfin tarafından kaldırılmasına bağlıdır. Yani miyozis disinhibisyon ile oluşur.

**h- Bulantı-kusma:** Morfin area postrema'daki chemoreseptör trigger zone'u stimüle ederek bulantı ve kusma yapar.

**i- Diğer santral etkiler:** Morfin hipotalamusa etki ederek hipotermi yapar. Antidiüretik hormon, prolaktin ve somatotrop hormon salgılanmasını stimüle eder. ACTH ve gonadotropin salıverici hormonun salgılanmasını inhibe eder. Adrenal medulladan katekolamin salıverilmesini artırır ve hiperглиsemi yapabilir.

#### **Morfinin periferik etkileri:**

**a- Gastrointestinal sistemi:** Morfin midenin motilitesini ve hidroklorik asid salgısını azaltarak boşalmasını geciktirir. Midenin tonusunu artırır. İnce ve kalın bağırsaklarda tonusu artırır (spazmojenik etki). İtici peristaltik hareketleri inhibe eder. Anal sfinkterin tonusunu artırır ve defekasyon refleksi ile ilgili rektumdan gelen uyarılara karşı ilgisizlik oluşur, konstipasyon gelişir.

**b- Kardiyovasküler sistem:** Morfin terapötik dozlarda bile ortostatik hipotansiyon ve bayılma yapabilir. Bu etki hem bulbustaki vazomotor merkezin inhibisyonuna hem de morfinin histamin açığa çıkarmasına bağlı olabilir. Yüksek dozlarda bradikardi yapar.

**c- Safra kanalı:** Morfin sfinkter Oddi'de ve safra kanallarında spazm yapar, safra basıncının 10 kat kadar artmasına neden olur. Safra koliği yapabilir.

**d- Boşaltım sistemi:** Mesanenin sfinkter ve detrusor kaslarını kasarak idrar retansiyonuna neden olur.

**e- Uterus:** Morfinin uterus kasılmalarının sayısı ve şiddetini azalttığı düşünülmüyor.

**f- Diğer periferik etkileri:** Morfin histamin salınımına neden olur. Solunum düz kaslarının konstrüksiyonuna ve solunum yolları mukozasındaki bezlerin salgısını azaltır. Tükrük salgısını inhibe ederek ağız kuruluğu yapar. Morfin alanlarda histamin açığa çıkması nedeniyle yüz ve boyunda kızarma, ciltte kaşıntı ve ürtiker oluşur (Lewis'in 3'lü cevabı).

Morfin uzun süre kullanıldığında hücrel ve humoral immün mekanizmaları deprese edebilir.

## PARSİYEL AGONİSTLER

**Pentazosin, Butorfanol, Nalbufin, Buprenorfin,**

**Meptazinel, Propiram fumarat, Nalorfin.**

Karma etkili opioidler de denilen bu gruptaki droglar opioid reseptörlerin bazılarında parsiyel agonist veya agonist, diğerlerinde antagonist etki gösterirler. Bu grup hem tolerans ve bağımlılık potansiyelini hem de istenmeyen etkileri azaltmak amacıyla geliştirilmiştir.

### **Bu drogların agonist droglardan farkları:**

- 1- Agonistlerden daha zayıf analjezi oluştururlar.
- 2- Agonistlerden daha zayıf solunum depresyonu yaparlar.
- 3- Analjezik etkileri spinal düzeydedir.
- 4- Öfori yapmazlar.
- 5- Psişik ve fiziksel bağımlılık yapma potansiyelleri daha azdır.
- 6- Agonistlerle kullanıldıklarında fiziksel bağımlılarda yoksunluğa neden olurlar.
- 7- Yüksek dozda psikotomimetik yan etki oluştururlar.
- 8- Tek başına uygulandıklarında morfine benzer etki oluşturmalarına rağmen morfin uygulanmış kişilerde bu etkileri ortadan kaldırır.

## SAF ANTAGONİSTELER

Saf opioid antagonistleri morfin türevi olan nalokson ve naltrekson'dur. Bu drogların özellikle  $\mu$  reseptör tipine afinitesi fazladır.

Nalokson; i.v yoldan verildiğinde etkisi 2 dakika içinde başlar. S.C/I.M verildiğinde etki daha geç başlar. Karaciğerde hızlı metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir. Bu yüksek presistemik eliminasyon nedeniyle oral kullanılmaz.

Nalokson morfin v.b analjeziklerin yaptığı solunum depresyonunu antogonize eder. Ancak etki süresi kısa olduğundan yinelenerek verilmelidir. Bunun dışında analjezi, koma, myosiz, konyülsiyon, GI etkiler, hipotansiyon, hiperlisemi gibi hemen hemen bütün etkileri antagonize eder. Akut opioid zehirlenmelerinde 2mg.İ.V. verilir. Etki süresinin kısalığı ve dozun 20-60'da bir

tekrarlanması unutulmamalıdır.

Bunların dışında naloksondan opioid analjeziklere bağımlıların teşhisinde yararlanır.

Naltrekson; Oral uygulandığında iyi absorbe edilen etki süresi çok daha uzun (24-48 h) saf bir opioid antagonistidir. Daha çok detoksifikasyon yapılmış opioid bağımlılarında idame programı için kullanılır.

## **B- OPIOID ANALJEZİKLERİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ**

### **Kullanıldığı yerler:**

Analjezi oluşturmak üzere akut ve kronik ağrılarda

Akut miyokard infarktusunda

Akut pulmoner ödemde

Obstetrik analjezide

Şiddetli öksürükte

Diyarede

Dengeli anestezinin sağlanmasında ve

Preanestezik medikasyonda kullanılır.

### **Kontrindikasyonları:**

Solunum rezervi düşük hastalıklarda

Bronşiyal astmada

Kafa travmalarında

Bilyer kanal ameliyatları ve safra kolitlerinde

Deliryum tremenste

Hipovolemide

Prostat hipertrofinde

Konvulsif hastalıklarda kullanılması kontraindikedir.

### **Droglarla etkileşimleri:**

**Sedatif hipnotikler:** Santral SS üzerine depresif etki ve özellikle solunum depresyonu artar.

**Antipsikotik trankilizanlar:** Sedasyon artar.

**MAO inhibitörler:** Morfinin yıkımını azaltarak etkisini potansiyalize ederler.

Saf agonistler karma etkili opioidlerle kullanılırsa yoksunluk sendromuna neden olurlar.

### **Akut Morfin Zehirlenmesi:**

Morfinin bir kezde 30 mg.parenteral veya 120 mg.oral alınması zehirlenmeye neden olur. 3 ana belirtisi vardır.

1- Koma

2- İleri derecede solunum depresyonu

3- İleri derecede büzülmüş pupillalar

Tedavi için opioid antagonistleri kullanılır.

### **Tolerans ve Bağımlılık:**

Opioidlerin en önemli sakıncası sürekli kullanıldığında tolerans gelişmesidir. Yani başlangıçtaki doz giderek etkisiz kalır veya aynı etkinin elde edilmesi için dozun giderek artırılması gerekir. Uygulama süresi uzadıkça tolerans artar yani uygulanan drog miktarı artar. Opioidlerin miyotik ve konstipan etkisine tolerans gelişmez. Toleransla birlikte bağımlılıkta oluşur.

### **Opioid tipi bağımlılığın karakteristik özellikleri:**

- Güçlü psişik bağımlılık yaparlar
- Fiziksel bağımlılık erken başlar, birlikte tolerans gelişmiştir. Fiziksel bağımlılık ve toleransın derecesi kullanılma süresiyle paraleldir.
- Özellikle morfin ve heroin gibi güçlü opioidleri kullananlarda ilacın kesilmesi yoksunluk sendromuna neden olur. Yoksunluk belirtilerinin şiddeti kişiye, droga ve bağımlılık derecesine göre değişir. Belirtiler son dozdan yaklaşık 8 saat sonra başlar. Önce lakrimasyon, rinore, esneme ve terleme olur. 14 h sonra irritabilite, tremor, midriyozis, kan P' ında artma taşikardi, bulantı-

kusma, diyare, karın krampları, kas ağrıları, erkekte ejakülasyon ve kadında orgazm gibi belirtiler ortaya çıkar. Lökositoz ve dehidratasyon gelişir. Belirtiler en fazla 72 h sonra doruğa ulaşır ve giderek kaybolur. Yoksunluk sendromu 7-10 gün içinde geçer.

### **Bağımlıların tıbbi bakımı:**

**a- Detoksifikasyon:** Bu bakım droğu bırakmaya istekli ve yeniden başlamayacağına inanan kişilere uygulanır. İlaç kesilmeden önce onun yerine metadon verilmeye başlanır (Yavaş detoksifikasyon) Diğer bir yöntem ise; ilaç kesilir ve opioid antagonisti verilerek yoksunluk belirtileri giderilmeye çalışılır (Hızlı detoksifikasyon)

**b- Metadonla idame:** Detoksifikasyondan sonra yeniden başlama olasılığı fazla olan bağımlılara uygulanır.

Morfini keyif için alan kişilerle tıbbi bir indikasyon nedeniyle kullananlarda gelişen tolerans ve fiziksel bağımlılığın derecesi pek farklı değildir. İki grup arasındaki tek fark psikişik bağımlılığın derecesidir. Hastanede kaldığı sürece opioid analjezik uygulanmış hasta, etken ortadan kalktığında ilacı aramaz. Çünkü psikişik bağımlılığı yok denecek kadar azdır.

Bağımlı kişiler önemli kişisel ve sosyal sorunlar yaratırlar. bu drogları suistimal edenler daha çok tıbbi bir indikasyon olmaksızın kullanmaya başlamış ve genellikle meşru olmayan yollardan temin eden kişilerdir. Bu kişilerle ve bağımlılıkla mücadelede tüketimin kontrolünün rolü büyüktür.

### **YARARLANILAN KAYNAKLAR:**

1- Kayaalp, S.O.:Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.s.1884, Cilt:2. Feryal Matbaası, Ankara,1988.

2- Way, WL., Way, L.: Opioid analgesics and antogonist. p.368. Basic and clinicol pharmacology.Katzung, B.G.Appleton Lange, San Francisco, 1989.