

Bölüm 7

PERİFERİK ETKİLİ ANALJEZİK

Periferik analjezikler

1853'de F. Hoffman'ın aspirini geliştirmesi ve 1893'de Bayer firması tarafından tedaviye verilmesi periferik analjeziklerin başlangıcı olarak kabul edilebilir. Hala dünya da en yaygın kullanılan ilaçlar arasında yer alan aspirin, periferik analjeziklerin doğmasına ve çoğalmasına neden olmuştur.

Morfin ve benzeri analjezikler opioidler olarak adlandırıldıklarından bu grup ilaçlar "nonopioid analjezikler" sınıfına da konulmaktadır. Değişik düzeylerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri olan bu grup ilaçların temsilcisi aspirin olduğu için "aspirine benzer ilaçlar" biçiminde isimlendirildikleri gibi kortikosteroidlerden ayırtmak amacıyla "steroid olmayan (nonsteroid) antiinflamatuvar ilaçlar" (NSAİD) da denilmektedir.

Non-steroid antiinflamatuvar ajanlar

Farmakoloji

Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, hafif-orta şiddette ağrıların, ateşin; romatizmal ateş, romatoid artrit, osteoartrit gibi inflamatuvar durumların; kronik ağrının ve kanser ağrısının (özellikle kemik metastazları olan) semptomatik tedavisinde kullanılır.

Nonsteroidlerin periferik ve merkezi etkileri vardır. Başlangıçta nonsteroid antiinflamatuvarların etkisinin yalnızca periferik olduğu düşünülürken, son zamanlarda merkezi mekanizmalar üzerinde de durulmaktadır.

Yaklaşık çeyrek asır önce Sir John Vane aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerini prostanooidlerin sentezinde rol alan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek oluşturduklarını göstermiştir. Bu hipotez pek çok klinik ve hayvan modellerinde test edilmiş olmakla beraber hala kuşkuya neden olabilecek bazı bulgular bulunmaktadır. Örneğin; COX'ı inhibe eden parasetamol ve dipirona antiinflamatuvar özelliğin hiç olmaması, güçlü antiinflamatuvar fenilbutazona analjezik etkinin zayıf olması gibi.

Ancak son yıllarda proinflamatuvar sitokinler ve bünyeye faktörleri ile indüklenen bir siklooksijenaz formunun (COX-2) bulunması prostanooidlerin fizyolojik ve patofizyolojik rollerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.

Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar etkilerini, araşidonik asit metabolizmasında kilit enzimlerden biri olan siklooksijenazı inhibe etmek yoluyla prostoglandin sentez ve salınımını azaltarak gösterirler; Prostaglandinler nöroseptörlerin mekanik uyarılara karşı duyarlaştırmak ve ağrı iletimini baskılayan inen yollarla etkileşime girmek suretiyle ağrı oluşmasında rol oynayan önemli mediyatörlerdir. Antipiretik etkilerini MSS'de (hipotalamus da dahil) pirojene bağlı prostaglandin salınımını inhibe ederek ve muhtemelen santral yoldan yaptıkları periferik vazodilatasyon sonucu gösterir. Antiinflamatuvar etkilerinin başlıca sebebi lökositlerin, özellikle polimorf nüveli lökositlerin, inflamasyon sahasındaki göçünü önlemeleri ve lizozomal enzim salınımını, süperoksit oluşumunu inhibe etmeleridir.

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, tromboksan A2 sentezini de azalttuklarından platelet agregasyonunu inhibe ederler ve kanama zamanını uzatırlar. Aspirin siklooksijenazı geri dönüşü olmamak üzere inhibe eder; dolayısıyla kanama ve platelet fonksiyonları üzerine etkisi plateletlerin yaşam süresi kadardır (7-10 gün). Diğer nonsteroid ilaçların bu etkileri ise genellikle kısa zamanda (24 saat) geri döner.

Prostaglandin sentezinde ilk basamak COX enziminin etkinliğidir. Bu enzimin iki işlevi vardır ve iki biçimde salgılandığı son zamanlarda ortaya çıkmıştır. Bunlar COX1 ve COX2 enzimleridir. COX1 enzimi trombosit, mide mukozası ve böbrekler üzerinde etki göstererek nonsteroid antiinflatuarların yan etkilerini açıklarlar. COX2'nin ise makrofaj ve diğer hücrelerden salgılandığı ve inflamasyon üzerinde daha belirgin etki gösterdiği ileri sürülmektedir. COX2'nin beyinde, böbrekte, uterusu ve daha az olmak üzere gastrointestinal sistemde saptanması bu enzimin bazı fizyolojik görevleri olabileceğini düşündürmektedir.

COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesinin altında yatan ana fikir klasik NSAID'ların gastrointestinal toksitesinin, gastrik epitel ve trombositlerde PGE₂ ve TXA₂ oluşumunun sadece COX-1'e bağımlı inhibisyonuyla ilişkili olduğu; öte yandan, COX-2'nin ağrı oluşumu, inflamasyon ve ateş üzerinde ayrıcalıklı rolleri olduğu şeklindedir.

İlk selektif COX-2 inhibitörü NSAID'lar (koksibler) olan selekoksib, rofekoksib ve valdekoksisib 1990'ların sonunda tedaviye girmişlerdir. Ancak, COX-1 izoformu tarafından üretilen PG'leri koruyarak gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskini azaltmaları ve daha güçlü antiinflatuar etki göstermeleri beklenen koksibler, kardiyovasküler ve serebrovasküler olay risklerini attırdıkları gerekçesiyle sorgulanmaya başlanmış ve 2004 yılında rofekoksib, 2005'te de valdekoksisib'in pazardan çekilmeleriyle hayal kırıklığına neden olmuşlardır.

Kullanılan nonsteroid inflamatuvar ajanlar değişik düzeylerde olmak üzere her iki enzim formunu (COX1 ve COX2'yi) inhibe etmektedir. Son çalışmalar nonsteroidlerin COX seçiciliğinin saptanması üzerine yoğunlaşmaktadır. Var olan nonsteroidler için bu seçicilik tam olmayıp, görecelidir. Non steroidler seçiciliği yüksek ya da daha az olmak üzere sınıflandırılabilir. Spesifik COX2 inhibitörlerinin spesifik ya da selektif olduğunu söylemek kolay değildir.

Nonsteroid antiinflatuarların

MSS mekanizmaları

NSAID'lerin analjezik etkisinde santral katkı gidecek ağırlık kazanmakta ve bir dizi mekanizma öne sürülmektedir.

- Merkez sinir sistemi inhibisyonu: Pekçok NSAID, MSS üzerinde etkili olabilmektedir.
- Opioiderjik: Hayvan modellerinde diklofenakın merkezi analjezik etkileri morfin antagonistleriyle geri dönebilmektedir.
- Serotonerjik
- NMDA reseptörlerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.
- Nitrik oksit

NSAID'ler arasında benzerlik ve farklılıklar

Hepsi farklı mekanizmalarda da olsa COX1 ve COX2'yi değişik biçimlerde ve şiddetlerde baskılayarak antipiretik, antiinflatuar etkilerini gösterirler. NSAID'lerin çoğu iki optik şekle sahiptir. S (+), R (-). Nonsteroid antiinflatuarlarında daha çok S izomeri, COX2.....

Prostaglandin sentezini azalttuklarından dolayı uterus tonus ve kasılması azalır, dolayısıyla doğum döneminde gestasyonun uzamasına neden olur. Ayrı-

ca prostaglandin düzeyi azaldığı için fetusta *ductus arteriosus* erken kapanır.

Tüm nonsteroid antiinflatuar ilaçların "tavan etkileri" vardır. Önerilen dozlar aşıldığında analjezik etki artmadan yan etkileri ve toksisiteleri artar. Hepsinin atılımı karaciğer ve böbrek yoluyla olur.

İlaç etkileşimleri

Gastrointestinal yan etkilerinin insidansı ve kanama riski beraber kullanılan diğer nonsteroid antiinflatuar ajanlarla, antikoagulan tedavi ve heparin kullanımıyla, alkol alınmasıyla artar. Lityum, metoteksat, valproik asit ve siklosporinin serum düzeyleri ve toksisiteleri artar. Beta-adrenerjik blokerlerin anti-hipertansif etkileri azalır. Loop-diüretiklerinin prostaglandinler aracılığıyla gerçekleşen natriüretik etkileri azalır. Nonsteroid antiinflatuar ajanların emilimi yiyecekler, süt, antiasitler ve aktif kömür kullanımıyla gecikir.

Kullanım ilkeleri

1. Aktif ya da geçirilmiş gastro intestinal lezyonlar (erozif gastrit, peptik ülser) olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.
2. Koagülasyon bozuklukları olanlarda ve he-mostazı etkileyen ilaç kullananlarda dikkatli kullanılmalıdır.
3. Gebelikte mecbur olmadıkça kullanılmamalıdır. Kullanmak zorunda kalındığında riskler göz önünde bulundurulmalıdır. Doğum analjezisi için kullanılmamalıdır.
4. Daha önce ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu göstermiş olanlarda ve nazal polibi, anjioödem, nonsteroid antiinflatuar ajanlara karşı bronkospastik reaksiyonu olanlarda kontrendikedir.

5. Hastaların nonsteroid antiinflatuar ajanlara cevabı değişkendir. Bir ajandan fayda görmeyen ya da onu tolere edemeyen, diğer bir ajanla başarılı şekilde tedavi edilebilir.
6. Antipiretik ve antiinflatuar etkileri nedeniyle bir infeksiyonun veya başka bir hastalığın belirti ve bulguları maskelenebilir.
7. Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflatuar ajanlar birlikte kullanılmamalıdır. Çünkü hem çok fazla terapötik avantaj yoktur, hem de, özellikle gastrointestinal yan etkiler artar.
8. Yüksek doz ve kronik kullanımında, her 14 günde bir dışkıda kan araştırılmalı ve her 1-2 ayda bir BUN, serum kreatinin düzeyi ölçülmeli, idrar tetkiki yapılmalıdır.

Kullanım şekli

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar semptomatik olarak gerek duyulduğunda değil, düzenli kullanılmalıdır. Analjezik etki opioid analjeziklerin, antidepresan ilaçların ve ilaç dışı tedavi yöntemlerinin (Ö: TENS) eklenmesiyle güçlendirilebilir. Romatoid artrit ve juvenil romatoid artrit tedavisinde yandaş olarak antimalaryaller, altın bileşikleri veya penisilamin kullanılabilir. Yaşlı hastalarda, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları olan hastalarda doz üçte bir veya yarı yarıya oranında azaltılmalıdır.

Nonsteroid antiinflatuar ajanlara bağlı gastropati riski beraberinde antiasit veya sükralfat (p.o., 1g 4x1/gün) kullanılarak azaltılabilir. Yüksek riskli hastalarda misoprostol (p.o., 100-200 mg) kullanılabilir.

Başlıca yan etkiler

İstenmeyen etkilerin büyük bir bölümü prostaglandin sentezinin inhibisyonundan kaynaklandığı için kaçınmak zordur.

Nonsteroidlerin yan etkileri:

1. Gastrointestinal
 2. Renal
 3. Kardiyovasküler
 4. Merkezi sinir sistemi (MSS)
 5. Hepatik
 6. Hematolojik
 7. Aşırı duyarlılık reaksiyonları
 8. Deri reaksiyonları
 9. Pulmoner
 10. Asit -baz dengesi üzerindeki etkisi vardır.
1. Gastrointestinal: Değişik şiddette olmak üzere gastrointestinal sistem üzerine etki yapar. Bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, gastrik mukozada yüzeysel erozyonlar peptik ülserin alevlenmesinden perforasyon ve kanamalara kadar uzanır. Aspirin gibi zayıf asidik ilaçlar hemen iyonize olduklarından daha fazla hasar meydana getirebilirler.
- Yaş, sigara, kafein, alkol kullanımı, cinsiyet, steroid kullanımı ile nonsteroidlerin ülser oluşumu arasında ilişkiler olabilir. Bu durumda önleyici olarak H2 blokerleri kullanılması düşünülebilir.
2. Böbrekler üzerine etkileri: Akut böbrek yetmezliği, hiperkalemi interstisyel fibrozis, sıvı elektrolit dengesizlikleri, periferik ödem, kronik böbrek yetmezliği yetersizlik ve nefrotik sendrom sayılabilir. Çoğu COX inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Yaşlı hastalarda nonsteroidlerin dikkatli kullanılması gerekir.
 3. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Hipertansiyon, kalp yetmezliği, anjinaların artması ve sıvı retansiyonu görülebilir.
 4. Karaciğer üzerine etkileri: Hepatotoksisite, hepatit, pulmoner-hepatik yetersizlik görülebilir.

Kronik tedavide özellikle ilk 8 hafta karaciğer enzimleri izlenmelidir.

5. Hematoloji: Trombosit sayısının düşmesi ve anemi, görülebilir. Nonsteroidlerin antitrombosit etkisi klinik olarak fazla önem taşımaz, antitrombotik tedavide kullanılır.
6. Aşırı duyarlılık reaksiyonları: Aspirin ve benzeri ilaçlar, vazomotor rinit, ödem, ürtiker, bronşiyal astım ve şoka benzer reaksiyonlara yol açabilir.
7. Deri reaksiyonu: Uzun etkililerde daha sıktır. Kaşıntı görülebilir.
8. Solunum sistemi üzerine etkisi: Ender olarak solunum depresyonu gelişebilir. Fark edilmediği takdirde solunum yetersizliği gelişebilir.
9. Asit baz dengesi üzerine etkisi: Yüksek dozlarda asidoz ve solunum yetersizliğinin gelişmesine yolaçabilir.

Klinikte kullanımı

Periferik analjezikler, baş, diş, kanser, metastaz, postoperatif ağrı, travma, bel ağrıları, migren ve dismenore gibi ağrıların dışında romatoid artrit, gut, ankilozan spondilit, tendinit, epikondilit ve osteoartrit gibi durumlarda kullanılabilir.

Santral etkili analjeziklerden farklı olarak bağımlılık oluşturmama, tolerans geliştirmeme, solunum depresyonu ve sedasyona yol açmama gibi avantajları olmakla birlikte nonsteroid analjeziklerde bir tavan etkisi vardır.

Tavan etkisi bir dozun üzerinde analjezik etki görülmemesi buna karşın yan etkilerinin artmasıdır. Örneğin, aspirinin analjezik etkisinin tavanı 650 mg/mg arası bir yerdedir ve doz arttıkça analjezik etki artmadığı gibi istenmeyen etkilerin şiddeti artar. Bu yüzden nonsteroidleri kullanırken bu taban etkisine dikkat edilmesi sağlanmalıdır. Hepsinin farklı yarılanma dönemleri olduğu için bir ilaçtan başka bir ilaca geçmek mümkün olabilir.

Bölüm 8

SANTRAL ETKİLİ İLAÇLAR

Opiooid analjezikler

İsmlendirme

A orfin ve benzeri droglar sıklıkla “*narkotik analjezikler*” olarak isimlendirilir. Bu geçmişten kalan, kolayca silinmeyeceği benzeyen yanlış bir isimlendirmedir. “Narcotic” sözcüğü Yunanca’da uyuklama, uyuşukluk (stupor) anlamına gelmektedir. Bir dönem uyuşukluk yapan hemen tüm droglar için kullanılmıştır.

Bu anlamda kokain de bu gruba dahil edilmektedir. Halbuki kokain santral sinir sistemini uyarıcı özelliktedir. Ayrıca narkotik sözcüğü bağımlılık yapıcı ilaçlar için de kullanılmaktadır.

“Opiait” sözcüğü, morfinden kaynaklanan doğal ve yarı yapay droglar için kullanılmakta iken, tam yapay morfin benzeri drogların sentezlenmesi ile “*opiooid*” sözcüğü kullanılmaya başlanmıştır.

Günümüzde opiooid sözcüğü morfine benzer doğal, yarı yapay ve yapay tüm drogları, antagonistlerini ve bu ajanlar için bağlanma yerlerini (reseptörleri) de kapsamaktadır. Bununla birlikte pek çok yerde opiait ve opiooid sözcükleri birbirlerinin yerine kullanılmaktadır.

Tarihçe

Günümüzde morfine benzer biçimde etkileri olan pek çok drog bulunmaktadır. Bunlar doğal, yarı

yapay veya yapay özelliktedir. Bütün bu droglara karşın morfin analjezik olarak önemini korumaktadır. Morfin 1803’de Setürner tarafından opiumdan izole edilmiştir. Opium, diğer adıyla afyon, papaver somniferum bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu karaması ve sakız kıvamına gelmesi ile elde edilir. Afyon sakızı içinde 20’den fazla alkaloid bulunmaktadır. Bunların içinde analjezik özelliği olan kodein 1832’de Robiquet tarafından izole edilmiştir.

Diğer alkaloidlerden thebain ve papaverinin analjezik etkileri olmadığı gibi papaverin kimyasal olarak da morfinden tamamen farklıdır. Thebain ise yarı yapay analjeziklerin pek çoğunun sentezi için ön madde olarak kullanılmaktadır.

Opiooid Analjezikler

Klinikte kullanılan 20’yi aşkın opiooid vardır. Bunlardan sadece birkaçı ülkemizde bulunmaktadır: morfin, kodein, meperidin, fentanil, alfentanil, remifentanil, sufentanil, naloksan.

Etki mekanizmaları

Opiooidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterir (Tablo- 4). Dağılımı türler arasında farklı olmakla birlikte belli başlı beş tip opiooid reseptörü vardır:

1. **Mü reseptörü:** İki alt gruba ayrılan mü reseptörleri supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur.
2. **Kappa reseptörü:** Spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan sorumludur.
3. **Sigma reseptörü:** Disfori, halüsinasyon, solunum ve vazomotor stimülasyonun oluşmasını sağlar.
4. **Delta reseptörü:** Bu reseptörün işlevi kesin olarak bilinmemekle birlikte, motor ve idrar fonksiyonlarında rolü olduğu sanılmaktadır.
5. **Epsilon reseptörü:** Hormonal etkilerden sorumlu tutulmaktadır.

Opioidlere benzer özellikleri olan ve opioid reseptörlerine bağlanan endojen opioidlere "opi-peptid" ismi verilmektedir. Bunlar enkefalinler, endorfinler ve dinorfinler olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. Bu peptidlerin fizyolojik olaylardaki rolleri henüz tam olarak anlaşılmış değildir.

Sınıflandırma

1. **Morfin, kodein ve yarı yapay türevleri:** (Hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, eroin, levorfanol, rasemorfan): Morfin ve kodeinin afyon sakızında doğal olarak bulunmasına karşın, diğerleri morfin, kodein ya da thebainden türetilmiştir. Agonist özelliktedir.
2. **Yapay opioidler:** (Meperidin, metadon, deks-tromoramid, fentanil, dekstropoksifen, sufentanil, alfentanil, tilidin, anileridin, pimi-nodin, femoperidin, alfaprodin, levo-alfa-asetil metadol): Tamamen yapay olan bu grup opioidler de agonist özelliktedir.
3. **Agonist-antagonist (karma etkili) opioidler:** (Pentazosin, nalbufin, butorfanol, siklazosin, buprenorfin, meptazinol, dezosin, propriam, nalorfin): Bu grup droglarda hem agonist hem de antagonist aktivite bulunmaktadır. Nalorfin, siklazosin ve nalbufin mü reseptörleri için morfin ve benzeri opioidler ile yarışır ve onların etkilerini ortadan kaldırır. Diğer yandan, diğer opioid reseptörleri için agonist olarak

Tablo-4: Opioid drogların opioid reseptörlerine affiniteleri

	Mü	Kappa	Delta
Morfin	++	+	+
Fentanil	+++	+	+
Pentazosin	-	YBY*	++
Butorfanol	-	YBY	++
Nalbufin	-	YBY	++
Buprenorfin	PA*	YBY	-
Nalokson	-	-	-
Nalorfin	-	YBY	+

*Yeterli bilgi yok

**Parsiyel agonist

davranır. Pentazosin ise mü reseptörleri için zayıf antagonist, kappa reseptörleri için güçlü agonist özelliğindedir. Buprenorfin ve propriam mü reseptörleri için kısmi agonisttir.

Solunum depresyonu yapıcı etkinin tam agonistlere göre daha az şiddette olduğu öne sürülmektedir. Halüsinasyon, kabus ve kaygı gibi psikomimetik etkiler bildirilmiştir. Bu grup droglar yarı yapay ve yapay özelliktedir.

4. **Antagonistler (Nalokson, naltrekson):** Analjezik etkileri olmayan bu droglar, bilhassa opioidlerin aşırı dozlarının neden olduğu klinik durumlarda kullanılır.

Opiooid analjeziklerin ortak özellikleri

Farmakokinetik özellikleri

Opiooidler gastrointestinal yoldan kolayca emildikleri gibi, nazal mukozaya ve akciğerlerden de emilirler. intramusküler ve derialtı emilimleri de iyidir. Ancak morfin dahil opiooidlerin çoğu ağız yolu ile alındıklarında parenteral uygulamaya göre daha az etki gösterirler. Bu, drogların karaciğeri ilk geçişte önemli derecede biyotransformasyona (first pass metabolism) uğramalarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle opiooidlerin ağız yolu ile alındıklarında terapötik etki oluşturan dozları parenteral uygulamaya göre çok yüksek olup, biyoyararlanımları düşüktür. Örneğin, oral morfinin kanserli hastalardaki biyoyararlanımı %15-49 arasında değişmektedir.

Morfin ve opiooidlerin çoğu i.v uygulandıklarında doruk yoğunlukları daha yüksek olur. Ancak birinci derece kinetiği söz konusu olduğundan, metabolizma ve dağılım daha çabuk olur. Sonuçta da plazma düzeyi daha hızlı düşer.

Morfin, kodein, eroin, metadon gibi lipide çözümlülükleri fazla olan opiooidlere göre kan beyin

engelini daha zor aşar ve çok az miktarı MSS'ne ulaşabilir.

Plazmada bulunan morfinin yaklaşık üçte biri proteine bağlıdır. Serbest morfin; böbrek, akciğer, karaciğer, dalak gibi parankimatöz dokulara dağılır. Çok azı değişmeden, büyük bölümü morfin glukuronat halinde böbreklerden atılır.

Kodein, oksikodon ve levorfanolün karaciğeri ilk geçişte eliminasyon oranları düşüktür. Meperidin i.m. uygulandığında emilimi düzensizdir. Karaciğerde metabolize olan drogların başlıca metaboliti olan normeperidin SSS uyarıcısıdır ve konvülsiyonlara neden olabilir.

Metadonun plazma yarılanma ömrü uzun olmakla birlikte, etki süresi morfininkinden pek farklı değildir. Ancak eğer 4 saatte bir uygulanırsa birikir ve solunum depresyonuna neden olabilir.

Opiooid Agonistler

Zayıf opiooidler

Kodein (kodein fosfat, kodein sülfat)

Zayıf opiooid olması nedeniyle hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde genellikle non-opiooid analjeziklerle (Ör. aspirin, asetaminofen) kombine edilerek kullanılır. Önerilen doz miktarı 30-120 mg olup doz aralığı 4-6 saattir. Ülkemizde bu dozları içeren hazır preparat yoktur. Kaşe ve şurup formları hazırlanabilir.

Kodeinin etkisi morfinin etkisinin yaklaşık onda biri kadardır. Kodein oral biyoyararlanımı yüksek olan (%60) birkaç opiooidden biridir.

Kodein etkili bir antitussiftir ve öksürük baskılayıcı olarak yaygın bir kullanımı vardır. Kodein belirgin olarak konstipasyona neden olurken, sedasyon, bulantı ve kusma gibi yan etkileri azdır.

Tramadol

Tramadol hidroklorid santral etkili, yapay bir analjeziktir. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de non-opioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır. Bu çift etki mekanizması nedeniyle klasik opioid olarak adlandırılmaktan ziyade **atipik santral etkili analjezik** olarak kabul edilmektedir. Oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir (%95-100). Önerilen maksimum günlük doz 400-600 mg'dır. Bu tavan değer şiddetli ağrıda tramadol kullanımını sınırlamaktadır. Hepatik ve renal fonksiyonun yaşa bağlı azalması nedeni ile tramadolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü yaşlı hastada artış gösterir. Bu nedenle yaşlı hastada **düşük dozla başlayıp, yavaş doz artırma** prensibi benimsenmelidir. **Opioid komponentine** bağlı yan etkiler bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali; **mo** Diğer opioidlere göre daha az konstipasyon, sedasyon ve immün supresyon yapması (Simpson 2002), solunum depresyonu ve bağımlılık riskinin çok düşük olması tramadolü, kanser dışı kronik ağrının opioidlerle kontrolünde birinci sıra ilaç yapan nedenler olmuştur. Osteoartrit, romatoid artrit, fibromiyalji gibi kanser dışı pek çok ağrı sendromunda tek başına veya NSAİİ'ler ile birlikte etkin olduğu bilinmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır **noaminerjik komponentine** bağlı yan etkiler baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu, terlemedir. **Bulantı ve kusma** sıklıkla görülen yan etkilerdir. Tramadolün **konstipasyon** etkisi morfine göre daha azdır.

Kısa etkili oral formuna (50mg) ek olarak, yavaş salınımlı tablet (100mg), damla (2.5mg/damla) ve ampul (5 ml/2ml) formu vardır. Yavaş salınımlı tabletlere kısa etkili kapsüllerle veya damla formu ile doz titrasyonu yapılarak geçilmelidir.

Güçlü Opioidler

Morfin

Ağrı tedavisinde altın standarttır. Ucuzdur ve bir çok formda çeşitli yollardan (oral, sublingual, rektal, aerosol, parenteral, nöroaksiyel, perinöral, intraartiküler) hem akut hem de kronik ağrıda uygulanması mümkündür.

Morfinin tavan-değeri yoktur. Doz, analjezik etki ve yan etkiye göre belirlenir. Morfinin başlangıç dozu uygulama yoluna göre değişir. Oral kullanımda kısa etkili preparatları 4-6 saat ve kontrollü salınımlı preparatları 8-24 saat analjezi sağlar. Tablet kullanım aralarının uzun olması hasta yaşam kalitesini arttırmakla beraber, tedavinin başlangıcında doz titrasyonunda ve idamesinde de ani alevlenen ağrının kontrolünde zorluk meydana getirilebilir. Parenteral kullanıldığında analjezi süresi ortalama 4 saattir. Parenteral doz oral dozun üçte biridir. İV ile SK yol eşit dozda ve etkinlikte kabul edilir. Epidural doz parenteral dozun 1:10'ı olarak oranlanırsa da klinikte 1:3 veya 1:2 oranlarının daha gerçekçi olduğu bilinmektedir (Lawson ve Siemaszko 2003). İntratekal doz, epidural dozun 1:10'dur.

Oksikodon

Oksikodon tebainden elde edilen yarıyapay bir opioid agonistidir (kodein analog). Ülkemizde bulunmamaktadır. Oral kullanıma en uygun opioid olarak nitelenmektedir.

Erken salınımlı preparatı özellikle kanser hastasında ani alevlenen ağrının (breakthrough pain) tedavisinde sıklıkla önerilmektedir. Oksikodonun, titre edilebilmesi, etkiye hızlı başlaması, aktif metabolitinin olmaması, yarılanma ömrünün kısa olması, etki süresinin uzun olması, tavan değerinin olmaması ve yan etkisinin az olması gibi avantajları vardır. Özel-

likle oral morfin sulfat tedavisi ile sedasyon v.b. yan etkilerin görüldüğü hastalarda alternatif bir tedavidir. Renal atıldığı için renal yetersizlikte doz azaltılması önerilmektedir.

Hidromorfon

Morfinin yarı-yapay türevi olup morfinden yaklaşık olarak 5-10 kat daha güçlüdür. Ülkemizde henüz hiçbir formu bulunmamaktadır. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri morfine benzer olup kaşıntı, sedasyon, bulantı-kusma gibi yan etkiler morfenden daha azdır. Oral, parenteral ve spinal yollardan uygulanabilir.

Fentanil

Fentanil yarıyapay fenilpiperidin türevidir. Önceleri güçlü olması, hızlı etkili olması ve etki süresinin kısa olması nedeniyle perioperatif dengeli anestezide intravenöz analjezik ajan olarak kullanılmıştır. Daha sonraları perioperatif ve postoperatif dönemde parenteral, epidural ve intratekal olarak kullanılmaya devam edilmiştir. Transdermal ve transmukozal formlarının bulunmasından sonra da kanser ve kanser dışı kronik ağrı tedavisinde yeni kullanım alanı kazanmıştır. Transdermal formunun akut ağrıda, opioid naif hastalarda ve şiddetli giderek artan ağrıda kullanılması önerilmemektedir. Akut postoperatif ağrı tedavisinde kullanıldığında %20 oranında hipoventilasyon bildirilmiştir

Fentanil morfenden 80-100 kez daha güçlüdür. Tekrarlanan dozlarda birikerek geç solunum depresyonu yapabilir ve bu yan etki analjeziden daha uzun sürebilir

Etkisi çok güçlü, lipid çözünürlüğü yüksek ve moleküler ağırlığı düşük olduğundan transdermal ve transmukozal uygulama için ideal bir ilaçtır. Transdermal yoldan verilen fentanilin %92'si değişmeden sistemik dolaşıma katılmaktadır. Fakat *transdermal fentanil* kullanıldığında dikkat edilmesi ge-

reken konu, en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşmak için 1-30 saat (ortalama 13 saat) gibi uzun bir sürenin gerekmesidir.

Ayrıca transdermal emilim hızı, flasterin yapıştırıldığı derinin terlemesi ve ısı, derinin altındaki kasın kitlesi ve yağ deposu gibi kişisel farklılıklar da doz titrasyonunda zorluklar meydana getirmektedir. Diğer dikkat edilmesi gereken konu ise flaster çıkarıldıktan sonra fentanil serum konsantrasyonunun ilk 17 saatte aşamalı olarak yaklaşık 50%azalması ve yaklaşık 24 saat süre boyunca fentanilin subkütan dokuda hala bulunabileceğidir. Dolayısı ile yan etki nedeniyle tedavi sonlandırıldığında istenmeyen etkilerin flaster çıkarıldıktan sonrada (yaklaşık 24 saat) devam edebileceği akılda tutulmalıdır.

Fentanil flasterler 72 saatlik analjezik etki sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Bazı kişilerde bu sürenin 48 saate indirilmesi gerekebilir. Transdermal fentanil tedavisi alan hastada ani ağrı alevlenmelerinde ülkemizde transmukozal fentanil bulunmaması nedeniyle SK morfin HCl verilebilir. İhtiyaç duyulan kısa etkili opioid miktarı ile bir sonraki flaster dozunun yeterliliği saptanabilir. Ateşi yüksek hastalarda transdermal fentanilin emilim oranı artar ve bu toksisiteye neden olabilir. Flasterler tahriş olmayan, radyasyon almanuş deriye ve tüysüz bir bölgeye uygulanmalıdır. Gövde ve kolların üst bölgeleri tercih edilmeli ve uygulama yerleri rotasyona tabi tutulmalıdır.

Transdermal formunun aksine *oral transmukozal fentanilin* analjezisi hızlı başlar (5-10 dakika) ve kısa sürer. Emiliminin hızlı ve etkisinin kısa sürmesi transmukozal fentanili ani alevlenen ağrı (breakthrough) tedavisinde ideal kılmıştır. Bukkal mukozadan emilimi sayesinde hepatik ilk-geçiş metabolizmasına uğramaz ve 15 dakikalık uygulamanın 22'inci dakikasında en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır.

Meperidin [Petidin]

Meperidin yapay bir μ opioid reseptör agonistidir. Vagolitik etkisi ile taşikardiye neden olabilen, lokal anestezi ve spazmolitik etkiye sahip olan tek opioiddir.

Parenteral kullanımdan sonra etkiye başlaması hızlı (10 dakika) ve etki süresi kısadır (2-3 saat). Analjezik gücü morfinden 8-10 kat daha azdır. Sedasyon ve kaşıntı yan etkisi morfinden daha azdır. Meperidin karaciğerde uzun yarılanma ömrü (15-20 saat) olan normeperidine metabolize olur. Normeperidin nörotoksik merkezi sinir sistem uyarıcısıdır. Yüksek dozda kullanıldığında, uzun süre kullanıldığında, yaşlı hastada veya renal yetmezlikte birikerek ajitasyon, tremor, istemsiz kas hareketleri (myoklonus) ve konvülsiyona neden olabilir.

Meperidin nörotoksik metaboliti ve diğer yan etkileri nedeniyle kanser ağrı tedavisi dahil olmak üzere akut ve kronik ağrının sağaltımında kullanılmamaktadır (Joranson ve ark. 2000). Dünya Sağlık Örgütü alternatif olduğu sürece meperidin kullanılmamasını önerir (WHO 1996). Günümüzde meperidin sadece anestezi sonrası titreme tedavisinde uygulanmaktadır. Kolik tarzındaki ağrının tedavisinde kullanımı avantaj gibi görünse de tedavinin kolik süresince devam ettirilmesi gereği göz önünde bulundurulduğunda dezavantajı ön plana geçer.

Ne yazık ki meperidine, hala ülkemizde kronik ağrı tedavisinde kullanılmaya çalışılmaktadır. Bu son derece yanlış ve hekim ve eczacılarımızın bu konuda halkımızı uyarması gerekmektedir.

Kısmi opioid agonistler

Buprenorfin

Buprenorfin yarı-yapay tebain türevi bir kısmi agonist opioiddir. İlk geçiş etkisi yüksek olduğundan

sublingual veya transdermal formu kullanılmaktadır. Analjezi süresi uzundur (8 saat). Analjezi merdiveninde ikinci basamakta yer alır. Tramadolden daha zayıf etkili olup, daha ciddi yan etkilere yol açmaktadır. Fiziksel bağımlılık riski düşüktür. Özellikle bağımlıların tedavisinde öncelikle seçilir.

Opioid analjeziklerin etki ve yan etkileri

Morfin ve benzeri mü reseptörü agonistlerinin pek çok organ ve sisteme etkileri vardır. Bu etkiler:

Santral sinir sistemi: Opioid analjezikler bu sistemdeki etkilerini daha çok mü reseptörlerine bağlanarak oluşturur. Tekrarlanan dozlarda verildiklerinde bu sisteme olan etkilerinin bazılarının karşı hızla tolerans gelişir.

Analjezi: Ağrısı olmayan bir kişiye tedavi dozlarında morfin verildiğinde bulantı, kusma, disfori, apati ve fiziksel aktivitede azalma görülür. Ağrılı kişilerin yanıtı ise farklıdır. Opioid analjezikler ağrıyı algılamayı ve ona karşı reaksiyonu değiştirirler. Hastalar sıklıkla ağrının var olduğunu ama artık onu hoş olmayan bir duygu olarak algılanmadıklarını ifade etmektedir.

Opioidler, nosiseptif mesajın santral sinir sisteminde iletilmesini bloke eder. Medulla spinalisteki ağrı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duyuşal, dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan duyuşal iletiyi duraklatır. MSS'deki ağrı devresini spesifik olarak etkiledikleri için opioid analjezikler MSS'nin diğer işlevlerini fazla aksatmaksızın ağrıyı dindirir; dolayısıyla analjezi yaparken bilinç azalmasına neden olmaz.

Analjezik etkilerinde en az üç mekanizma söz konusudur. Afferent sinir uçlarında yer alan mü reseptörleri aracılığıyla nörotransmitterlerin ve P maddesinin salınımını inhibe ederler. Ayrıca dışardan verilen P maddesinin ara nöronlarda ve spinotalamik yoldaki nöronlarda olan etkilerini postsinaptik düzeyde du-

raklıtır. Böylece nosiseptif uyarının yukarı merkez- lere gidişini engeller. Hem delta hem de kappa ago- nistler aynı biçimde davranırken, kappa agonistler ağırlı termal uyarınlara daha hafif derecede inhi- be eder. Ayrıca kappa agonistlerin visseral ağrı- ları karşı analjezik etkileri düşük düzeydedir.

Morfinin üçüncü ventriküle veya orta beyine ya da medulla spinalise uygulanması da analjezi oluştu- rmaktadır. Bu bölgelerin gerek elektriksel, gerekse kimyasal stimülasyonunun nalokson ile geriye dön- dürülebilir analjeziye neden olduğu bilinmekte- dir. Bu bulgu analjezik etkide endojen opioidlerin katkısını göstermektedir. Tüm bu uygulamalar inisi aminergic bulbospinal yolun etkinliğini arttırmakta ve medulla spinaliste nosiseptif iletiyi duraklatmak- tadır. Delta agonistleri, mü reseptörleri kapalı iken dahi bu bölgelere uygulandıklarında analjezik etki göstermektedir. Periaquaduktal gri madde kappa reseptörlerinden zengin olmasına rağmen, kappa agonistleri bu yolla verildiklerinde analjezi oluştu- ramamaktadır.

Opioidlerin analjezik etkilerinin hemen tamamen merkezi mekanizmalarla olduğu düşünülürken, son çalışmalar analjezik etkide periferik komponentin de bulunduğu izlenimini vermektedir.

Öfori/disfori: Ağrılı bireylerde ya da bağımlılarda kaygıyı, sıkıntıyı kaldırarak, hoş duygular oluşturur- ken, normal bireylerde aksine huzursuzluk ve yor- gunluğun hakim olduğu disforiye neden olur.

Sedasyon: Uyuklama ve mental bulanıklığın sık görülmesine karşın, amnezi yok denecek kadar az sıklıktadır. Opioidler yaşlılarda daha sıklıkla uyku hali oluştursa da, uykudan uyanma kolaydır. Yapay opioidler daha az sıklıkta ve hafif sedasyona neden olur.

Solumun depresyonu: Opioidler beyin sapındaki solumun merkezlerini doza bağımlı olarak inhi- be eder. Depresyonun başlıca özelliği solumun mer-

kezinin karbondioksit karşı duyarlılığının azalma- sıdır. Solumun merkezi aynı zamanda oluşan diğer duyuşal uyarılardan da etkilenir. Örneğin, çok güçlü bir ağrı, morfin ile baskılandığında solumun depres- yonu birden çok belirgin bir duruma gelebilir. Opi- oidler ile olan akut zehirlenmelerde ölüm, neredeyse daima solumun depresyonu nedeniyle dir.

Öksürük refleksinin baskılanması: Opioid anal- jezikler içinde öksürük refleksini en güçlü biçimde baskılayan kodeindir. Ancak sekresyonların birikimi sonucu solumun yolu obstrüksiyonu ve atelektazi gelişebilir.

Miyozis: Hemen hemen bütün opioidler pupillalar- da kasılmaya neden olur. Opioidlerin bu etkilerine karşı tolerans hemen hemen hiç gelişmez ve opioid zehirlenmesinin anlamlı bir bulgusudur.

Kas rijiditesi: Yüksek dozlarda büyük gövde kasla- rında tonusun artmasına neden olur.

Bulantı-kusma: Beyin sapındaki "kemoreceptor trigger zone"u uyarak bulantı ve kusmaya neden olan opioidlerin bu etkisinde, vestibüler sistemi uyarmaları da rol oynayabilir.

Nöroendokrin sistem: Antidiüretik hormon, pro- laktin ve somatotropin salınımını artırırken, "lutei- nizing" hormonun salınımını azaltır.

Kardiyovasküler sistem: Terapötik dozlarda, yatan hastalarda opioidlerin kan basıncına, kalp hızı ve ritmine önemli bir etkileri yoktur. Ancak periferik vazodilatasyona, periferik direncin ve baroreseptör reflekslerin azalmasına neden olduklarından hasta- nın ayağa kalkması ortostatik hipotansiyona, hatta bayılmaya yol açabilir. Periferik arteriyoller ve venöz dilatasyondan kısmen mast hücrelerinden histamin salınması sorumludur. Morfinin yanı sıra, meperidin ve kodein de histamin salınımına neden olurken, fentanil ve metadonda olasılıkla bu etki bulunma- maktadır.

Normal bireylerde morfinin kalp kasına önemli bir etkisi olmamakla birlikte, koroner arter hastalığında ve miyokard infarktüsünde oksijen tüketimini, sol ventriküler diastol sonu basıncını ve kalbin yükünü azaltır.

Morfin intravasküler volümün azaldığı durumlarda dikkatle kullanılmalıdır. Normalde serebral vasküler dolaşıma etkileri çok azdır. Ancak solunum depresyonuna bağlı olarak pCO₂'nin yükseldiği durumlarda serebral vasküler dilatasyon ve beraberinde serebral vasküler direncin azalması görülür ve intrakraniyal basınç artar.

Gastrointestinal sistem: Opioid analjezikler sıklıkla konstipasyona neden olur. Barsağın bölgelerine göre etki değişir. Konstipasyon MSS yolu ile ve yerel olarak ortaya çıkar. Midede motilite azalır, tonus artar ve asit salgısı da azalır. İnce barsakta istirahat halinde kasılma ve periyodik spazmlar artarken, propulsif peristaltik dalgalar azalır ve tonus artar, fekal kitlenin geçişi yavaşlar ve su emilimi artar. Sonuçta konstipasyon görülür. Pentazosinin bulunduğu benzomorfan grubunda konstipasyon yapıcı etki daha azdır.

Opioidler safra düz kaslarını kasar, sonuçta safra kolığı oluşur. Oddi sfinkterinin kasılmasıyla safra ve pankreatik sekresyonların reflüsü sonucu kolik olur ve plazma amilaz ve lipaz düzeyleri yükselir.

Genitoüriner sistem: Opioidler ile renal fonksiyon baskılanır. Yol açtıkları üriner retansiyonun nedeni uretra sfinkteri tonusundaki artış değil, parasempatik blokaj nedeniyle 1 cm. Detrusor vesikanın kasılamamasıdır. Opioidler periferik ve merkezi etkileri ile uterus tonusunu azaltır. Bilinmeyen bir mekanizma ile doğumun başlama süresini uzatır.

İmmün sistem: Opioid peptidlerin, makrofaj ve lökositler üzerine naloksona duyarlı pek çok etkileri olmasına karşın, morfinin immün sisteme bilinen

etkileri sınırlıdır. Morfin insan lenfositlerinin rozet oluşumunu inhibe eder. Hayvanlarda "natural killer" hücrelerin sitotoksik etkilerini baskılamak, implante edilen tümörlerin büyümesini hızlandırır. Morfinin immün sisteme etkileri santral kaynaklıdır.

Deri: Terapötik dozlarda deride terleme ve kaşıntı ile birlikte görülen yanma ve kızarma opioidlerin santral etkilerine ve histamin salınımına bağlı olabilir.

Tolerans: Opioidlerin bazı etkilerine karşı hızla tolerans gelişir. Analjezi, solunum depresyonu, sedasyon gibi depresan etkilerine karşı, miyozis gibi uyanıcı etkilerine göre daha hızlı tolerans gelişmektedir. (Tablo 5). İnsanda 6-8 dozdan sonra gelişen tolerans hücresel, farmakodinamik tolerans olup, hedef hücrelerin yanıt vermediğinde azalma olmuştur. Aynı analjezik yanıtı alabilmek için doz artırıldığında solunum depresan etkilerine karşı da tolerans geliştiğinden, solunum depresyonu görülmez. Opioidler arasında çapraz tolerans da vardır.

Tablo 5: Opioidlere karşı tolerans gelişimi

Yüksek derecede	Orta şiddette	Çok az
Analjezi	Bradikardi	Miosis
Öfori, disfori		Konstipasyon
Sedasyon		Konvülsiyon
Solunum depresyonu		Antagonist etkileri
Antidiüresiz		
Bulanık, kusma		
Öksürük supresyonu		
Zihinsel bulanıklık		

Toleransın hızı; doza, kullanım yoluna ve sıklığına, tekrarlanan uygulamaların süresine bağlıdır. Analjezik etkiye karşı gelişen tolerans hızı, yan etkiler

karşı gelişenden daha hızlı olduğundan tedavide sorun yaratmaktadır. Tedavide ikinci sorun, tolerans geliştiğinde i.m. uygulamalarda doz artışına bağlı olarak enjeksiyon dozunun bazen aşırı miktarda artması durumudur. Hidromorfon, morfine göre suda daha fazla çözünür olduğu için daha derişik çözeltilerini kullanmak mümkündür.

Tolerans ile başa çıkmada dozu arttırmanın dışında bazı önlemler de alınabilir. Opioidler ile antipiretik-analjeziklerin kombinasyonu opioid dozunun düşürülmesini sağlamaktadır. Diğer taraftan opioid analjezikler arasındaki çapraz toleransın tam olmaması, bir opioide tolerans gelişince diğerine geçmeyi sağlayabilir. Diğer önemli nokta da opioidler belirli aralıklarla kullanıldığında toleransın daha geç gelişmesidir.

Fiziksel ve psişik bağımlılık

Tekrarlanan dozlarda kullanıldığında değişik düzeylerde olmak üzere opioidlere fiziksel bağımlılık gelişebilir. Droğun kesildiği ya da antagonistinin verildiği durumlarda; burun akıntısı, esneme, titreme, hiperventilasyon, hipertermi, midriazis, kas ağrıları, kusma, diyare vb. gibi eksiklik belirtileri ortaya çıkar. Belirtilerin ortaya çıkışı fiziksel bağımlılığın şiddetine bağlıdır. Eksiklik belirtileri morfinde son dozdan 6-10 saat sonra ortaya çıkar, doruğa 36-48 saat içinde erişir ve 5 gün sonra genellikle kaybolur.

Eksiklik belirtilerinin ortaya çıkmaması için hastanın kullandığı dozu dörtte birden daha fazla azaltmamalı ve kullanıma birden son verilmemelidir. Ayrıca agonist bir analjezik kullanan hastada agonist-antagonist özellikteki bir droga geçilmemelidir.

Genel kural olarak kısa etki süreli opioidlere (meperidin, anileridin vb.) uzun etki süreli opioidlere (metadon vb.) göre daha kısa sürede fiziksel bağımlılık gelişmektedir.

Opioidlere karşı çok şiddetli drog kullanma isteği ile belirgin psişik bağımlılık da gelişmektedir. Hekimler opioidlerin bağımlılık yapıcı özelliklerinden ürktükleri için tedavide bu drogları yeterli doz ve sürede kullanmamaktadır. Oysa tedavi amacıyla kullanıldıklarında bu droglara bağımlılık oluşması enderdir. Bağımlılığa yol açan başlıca neden hastaya yeterli doz verilmediği için ağrısının sürmesi ve hastanın drogu "talep etmemesidir". Bu durumda drog pozitif pekiştirici olmakta, bağımlılık gelişmesi kolaylaşmaktadır. Opioidler terapötik dozda ve farmakokinetik özelliklerine uygun doz aralıklarında kullanılmalıdır. Böyle kullanıldıklarında hem hastanın ağrısı etkin bir biçimde kontrol altına alınır, hem de bağımlılık gelişmesi olasılığı azalır.

Klinik uygulama

Ağrı: Opioidler şiddetli ve sürekli ağrıda yararlı iken, keskin, arada sırada gelen ağrıda o kadar etkili değildir. Ağrının tipi iyi seçilmelidir. Kanser ve diğer ağır hastalıklara bağlı kronik ağrılarda kullanılabilir. Doğum sırasında analjezik olarak opioidler çok sık kullanılır. Fakat bütün opioidler plasentadan fetusa geçip solunum depresyonu yapabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Meperidinde bu etkinin daha az olduğu öne sürülmekteyse de solunum depresyonuna karşı naloksonun elde olması gerekir. Renal ve safra koliklerine bağlı şiddetli akut ağrılarda opioidler kullanılırlarsa da burada düz kas tonusunun artması paradoksal olarak ağrıyı arttırır. Ancak, opioidler genellikle bu ağrıyı keser. Ayrıca atropinin antispazmodik etkisinden yararlanılabilir.

Dispne: Morfin, akut sol ventriküler yetersizliğe ve pulmoner ödeme bağlı dispnelerde özellikle yararlıdır.

Öksürük: Analjezi için gereken dozdan daha azı ile öksürük refleksi baskılanır. Bununla birlikte günü-

müde daha etkin, bağımlılık ve analjezi yapmayan, yapay droglar antitussif olarak kullanılmaktadır.

Diyaire: İnfeksiyona bağlı diyarelerde kemoterapi uygulanmalıdır. Opioidler her çeşit diyareyi etkin biçimde önlerler. Günümüzde bu amaçla difenoksilat gibi opioid türevleri kullanılmaktadır.

Anestezi: Premedikasyon ya da anesteziik droglara yardımcı olarak kullanılır.

Akut zehirlenme

Akut opioid zehirlenmesi genellikle bağımlılar tarafından ya da intihar amacıyla yüksek dozda alınması ile oluşur. Pupillaların toplu iğne başı kadar küçülmesi, solunum depresyonu ve koma ile karakterizedir. Destek tedavinin yanısıra opioid antagonistini nalokson uygulanmalıdır.

Opioidlerin kontrendikasyonları

1. **Tam agonist bir opioidin agonist-antagonist özellikteki opioidler ile birlikte uygulanması:** Örneğin, morfin kullanan hastaya pentazosin gibi agonist-antagonist bir opioid verildiğinde morfinin analjezik etkisi kaybolduğu gibi, eksiklik belirtileri de ortaya çıkar.
2. **Kafa travmalarında:** Solunum depresyonu ile biriken karbondioksit serebral vazodilatasyona neden olur.
3. **Gebelikte:** Yeni doğan opioid bağımlısı olarak doğabilir.
4. **Pulmoner fonksiyonların bozulduğu durumlarda:** Solunum hacmısınırda olan hastalarda opioidler akut solunum yetersizliğine neden olabilir.
5. **Karaciğer yetersizliğinde:** Opioidler karaciğerde metabolize olduğundan, prehepatik koma durumunda kullanılması sakıncalıdır.

6. **Endokrin bozukluklarda:** Adrenal yetersizliğinde, hipotiroidizmde opioidlere yanıt abartılı biçimde ortaya çıkabilir.

Opioidler ile etkileşen droglar

Sedatif hipnotikler: MSS'ne, özellikle solunum merkezine olan depressif etki artar.

Antipsikotikler: Sedasyon artar, solunum merkezine olan etki değişkendir. Antikolinerjik ve alfa reseptör blokajı etkileri nedeniyle opioidlerin kardiyovasküler etkilerini arttırlar.

MAO inhibitörleri: Kesin kontrendikasyon vardır. Hiperpiretik koma ve hipertansiyon krizi görüldür.

Opioid Uygulama Yolları

Opioidler bir çok yoldan uygulanabilirler. Oral, parenteral (intravenöz-subkutan), spinal (epidural-intratekal), sublingual, transdermal, transmukozal, intranazal ve rektal, intraartiküler ve inhalasyon yolu ile uygulanması mümkündür. Her bir uygulama yolunun kendine özgü avantajları ve dezavantajları aynı zamanda da indikasyon ve kontraindikasyonları vardır. Bu nedenle opioidlerin uygulama yollarının özelliklerini ayrıntılı bilmek etkin tedavi için gereklidir. Ayrıca kanser hastasından farklı olarak, kanser dışı kronik ağrılı hastanın tedavisinde opioid uygulama yolunu seçerken, günlük yaşam üzerine etkileri göz önünde tutulmalıdır.

Oral yol

Oral yolun basit, kolay uygulanabilir, iyi tolere edilebilir ve ucuz olması en sıklıkla kullanılan yol olmasını sağlamıştır. Hastanın genel durumu elverdiği ölçüde oral yol kullanılmaktadır. Oral yol ile ağrı tedavisinde başarı oranı %85-95'dir. Terminal dönemdeki hastaların yaklaşık %70'inde opioidi alternatif bir yol ile vermek gerekmektedir.

Çoğu opioidin (kodein, tramadol, hiromorfon, oksikodon, morfin, metadon) oral formu vardır. Özellikle yavaş salımlı preparatlar uzun süreli ağrı tedavisinde kolaylık sağlamaktadır. Belirgin ilk geçiş etkileri nedeniyle oral opioidlerin dozu parenteral uygulama dozundan daha yüksektir (sıklıkla 3:1) ve etki başlangıcı oral kullanımla parenteral kullanıma göre daha yavaştır.

Rektal yol

Opioid tedavinin oral olarak yapılamadığı hastada alternatif bir yoldur. Rektal uygulama diyaresi veya rektal ağrısı bulunan hastalarda uygun bir kullanım yolu değildir.

Transdermal yol

Transdermal tedavi sistemi (TDS) oral alamayan, ilaç saatine dikkatini veremeyen hastalarda noninvasif bir uygulama seçeneğidir. Pahalı bir yöntemdir, ancak hasta için rahat bir yoldur. Transdermal yolla absorpsiyon yavaş olduğu için etkili doza erişmek günler alabilir. Transdermal yolla kullanılan opioidler fentanil ve buprenorfindir.

Sublingual

Lipofilitesi yüksek olan opioidler absorpsiyonları iyi olduğundan sublingual yol için uygundur. *Oral Transmukozal* fentanil sitrat (OTFC) ve *sublingual* buprenorfin bu yolla uygulanabilen opioidlerdir. Transmukozal yol hızlı ağrı sağaltımı için kullanılmaktadır.

Parenteral yol [Subkütan yol, İntravenöz yol, İntramüsküler yol]

Subkütan (SK) yol, oral tedavinin mümkün olmadığı hastalarda ve analjezinin hızlı başlamasını gerektiren şiddetli ağrılı hastalarda kullanılmakta-

dır. Metadon hariç çoğu opioid subkütan kullanım için uygundur. Methadon, lokal iritasyona neden olduğundan subkütan kullanım için genellikle uygun görülmez SK yol ile tedavi tek enjeksiyonlar ile uygulanabildiği gibi subkütan yerleştirilen bir kanül üzerinden aralıklı, devamlı ve/veya HKA yöntemi ile de gerçekleştirilebilir. SK Kanül 5-7 gün kullanılabilir.

İntravenöz yol

IV yol genelde akut ağrı (postoperatif ve posttravmatik) tedavisinde yaygın kullanılan bir yoldur. Buna karşın kronik ağrının tedavisinde sadece "hızlı doz titrasyonu" yapılması gerektiğinde veya ileri derecede koagülopatisi olan hastalarda kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanımda hem pratik olmadığı hem de ikincil riskleri beraberinde getirebileceği için tercih edilmez. IV opioid uygulaması için en iyi yöntem HKA sistemidir.

Spinal yol

Spinal yol, opioidin epidural ve intratekal olarak ağrılı dermatoma uyan seviyeden (lomber, torakal, servikal, intraserebroventriküler) verilmesini mümkün kılar. Amaç, daha az dozda, daha az yan etki ile daha uzun analjezi sağlanmasıdır.

İnvazif bir yöntem olması nedeniyle sadece seçilmiş bir hasta grubunda uygulanmalıdır. Opioidin bu yöntemle uygulanmasının avantajları olduğu kadar kendine özgü dezavantajları ve riskleri de vardır. Oral opioid alamayan, ağrısı noninvasif yollar ile kontrol altına alınamayan veya opioid yan etkileri nedeniyle yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenen hastalarda gündeme gelir.

Klinikte Opioid Analjeziklerin Kullanımı

Opioidlerin akut ağrı tedavisinde kullanımı

Postoperatif ağrı, posttravmatik ağrı ve doğum ağrısı gibi akut ağrı durumlarında opioid kullanımı kanser veya kanser dışı kronik ağrılı hastalarda olduğundan farklıdır. Akut ağrılı hastalarda opioidler genellikle parenteral veya invazif yollardan tercihen HKA yöntemi ile verilir. Ağrı nedeni genellikle kısa sürede ortadan kalktığından kullanım süresi günlerle sınırlıdır. Bir başka değişle analjezik merdivenin en üst basamağından başlanır ve ağrının seyrinin göre opioid sonlandırılır.

Opioidlerin kanser ağrı tedavisinde kullanımı

Opioid analjezikler, kanser ağrısının farmakolojik tedavisinin temelini oluştururlar. Bu hastalarda opioid tedavisi belirli kurallar ile uygulanmak zorundadır. Dünya Sağlık Örgütü-WHO'nun 1986'da yayınladığı basamak tedavisine göre opioidler uygulanır

Kanser ağrı tedavisinde opioid uygulama kuralları

Uygun opioid seçimi

Dünya Sağlık Örgütü analjezik merdiven şemasına göre (Basamak prensibine) ağrı şiddeti dikkate alınarak yapılmalıdır. I. basamakta yer alan nonopioid ve adjuvan analjezik ile yeterli etki sağlanamıyorsa, bu kombinasyona bir zayıf opioid ilave edilmelidir (tramadol veya kodein) (II.basamak). Tavan değeri olan zayıf opioidler ile ağrı tedavisinin kontrolü kalitatif ve kantitatif olarak (farmakolojik etki süresinde en az yan etki ile vizüel analog skala-VAS < 3) yeterli düzeyde yapılamıyorsa, tedavi planına zayıf opioid

yerine kuvvetli opioid (morfin veya fentanil) alınması gündeme gelir (III.basamak) (WHO 1986).

Uygulama yolu seçimi

Noninvasiv yol (oral/transdermal) uygulama yolu olarak daima ilk sırada yer almalıdır. Uygulama yolu değişim dönemleri klinikte eksik veya fazla doz uygulamalarının en sık yaşandığı dönemlerdir.

Uygulama programı ve kişiye özgü dozun belirlenmesi

Opioidler saate göre düzgün zaman aralıkları ile (*saatlik uygulama*) ve gerektiğçe (ani alevlenen ağrı) ilave doz verilerek kullanılmalıdır. Gün içinde 2-3'den fazla ilave opioid uygulanmasının gerektiği durumlarda temel tedavi dozu %30-50 oranında artırılmalıdır. Her doz artırılma gereksiniminde, toleransdan önce hastalıkta ilerleme, farmakokinetikte değişim veya psikolojik problemlerin katılımının olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Opioidler ile tedaviye daima düşük doz ile başlanmalı, etki-yan etki kontrolü yapılarak gerekli doza çıkılmalıdır.

Yan etki tedavisi

Opioidlerle tedavide başan, yan etkilerle baş etmeye bağlıdır. Yan etkiler doza bağlı, opioide bağlı, uygulama yoluna ve hastaya bağlı olabilir. Opioidlerin *yan etkilerine hassasiyet*, kişisel genetik farklılığa bağlı olarak değişim gösterebilir.

Yan etki tedavisi için önerilen 4 ana çözüm vardır:

- *Doz azaltılması* (nonopioid - adjuvan ilavesi, rejyonel analjezi, desktrüktif periferik girişimler.)
- *Opioid rotasyonu* (opioidlerin bağlandıkları reseptör subtipleri genetik farklılık gösterdikleri için, opioidlerin etki-yan etki profili kişilerde farklı olabilir. Opioid değişimi yaparken

aynı basamak içinde kalınmasına özen gösterilmelidir).

- *Uygulama yolunun değiştirilmesi* (oral uygulamadan sistemik uygulamaya veya rejyonel opioid uygulamasına geçiş.)
- *Olan yan etkinin tedavisi* (halüsinasyonda haloperidol, sedasyonda metilfenidat, kaşıntıda difenhidramin, idrar retansiyonunda geçici kateterizasyon, bulantıda antiemetik)

Hasta ve hasta yakınının bilgilendirilmesi

Hasta ve yakınının bağımlılık ve etki kaybı gibi gereksiz korkuları, endişeleri doğrudan hekim tarafından ilk görüşmede giderilmelidir. Hastanın opioid, insulin veya antihipertansif ilaçlar gibi kabullenmesi sağlanmalıdır. Hekimin de psikolojik bağımlılık, fiziksel bağımlılık, yalancı bağımlılık ve tolerans kavramlarını birbirinden ayırd edebilmesi gerekir.

Opioidlerin kanser dışı kronik ağrı

tedavisinde kullanımı

Opioidler, kanser dışı kronik ağrıda uzun yıllar yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Olası yan etkiler, tolerans ve bağımlılık riski bu çekinceye gerekçe gösterilmiş ve kanser dışı kronik ağrıda opioid kullanımını uzun bir süre tartışmaya açık bırakmıştır. Bununla beraber opioidler, kanser ağrısının tedavisinden elde edilen bilgi birikiminin verdiği cesaretle kanser dışı ağrıda da uygulanmaya başlanmış ve olumlu deneyimler kazanılmıştır. Bu deneyimlerin sonucu son 10 yıl içinde opioidlerin kanser dışı ağrıda kullanımları hakkındaki görüşlerde dramatik değişiklikler meydana gelmiştir. Yapılan çalışmalar *iyi seçilmiş ve dikkatli takip edilmiş* hastalarda opioidlerin kanser dışı nedenler ile şiddetli ağrı olan belirli bir hasta grubunda tolere edilemeyen yan etkiler ya da opioidlere bağlı normal olmayan

davranışlar gelişmeksizin uzun süreli analjezi amacı ile kullanılabilceğini göstermiştir.

Kanser ağrı tedavisinde opioid uygulama kuralları

Hasta Seçimi

Hem başlangıçta hem de idame tedavi sürecinde kendine özgü problemleri olan opioid tedavinin uygulanacağı hastanın belirlenmesi en önemli konudur. Tedavinin hastaya getireceği risk/ fayda oranı göz önünde tutulmalıdır. Doğru hastada doğru kullanım ile tedavinin yarar oranını ve dolayısı ile hastanın yaşam kalitesini yükseltmek mümkün iken yanlış bir kararın da hastaya iatrojenik bir çok bedeli olacağını hatırlatmak gerekir. Hasta seçiminde dikkate alınması gereken koşullar aşağıda belirtilmiştir.

- Ağrının tanısı konmalı,
- Ağrı opioidde cevap vermeli,
- Diğer tedavi seçenekleri yeterli düzeyde deneniyor veya denenmiş olmalı,
- Hastanın psikolojik bir problemi olmamalı

Ağrının tanısı konmalı;

Ancak organik kökeni tam olarak ortaya konulmuş ağrılı hastalar opioid tedavisinden fayda görebilirler. Kanser ağrısının aksine, kanser dışı kronik ağrıda ağrı nedenini ortaya koymak kolay olmayabilir. Hastanın bildirdiği subjektif ağrı hissi, organik olabileceği gibi hiç de seyrek olmayarak salt psikolojik problemlerden kaynaklanıyor olabilir.

Opioidin etkinliği:

Opioid tedavide önemli koşullardan biri de ağrının, verilen opioid ile tamamen kontrol altına alınabilmesidir. Kısmen etkili olan opioidin uygulanması

hastayı hem yan etkilerin yaşanması riskine hem de bağımlılık tehlikesine düşürür. İdeal olarak hedef, en az yan etki ile en kaliteli analjezinin elde edilmesidir. Bunun için mümkün olduğu kadar az, gerektiği kadar çok miktarda opioid kullanılmalıdır.

Psikolojik değerlendirme:

Opioid verilmesi düşünülen hastanın psikolojik olarak stabil olması gerekmektedir. Genç, sıkıntılı, strese maruz, daha önce madde bağımlılığı hikayesi olan hastalar opioid tedavisi için riskli hasta grubunu oluştururlar. Bu neden ile opioid tedavi öncesi bu grup hastalarda tam bir psikolojik ve psikiyatrik değerlendirmenin yapılması gereklidir.

Diğer tedavi yöntemlerinin deneniyor veya denenmiş olması:

Kronik kanser dışı ağrıda opioidler ile tedaviye ne zaman başlanacağı tartışmalı konulardan biridir. Opioidler, tüm diğer tedavi seçeneklerinin denendiği hastalarda son çözüm olarak görülmemelidir.

Hasta Takibi:

Opioidin etkin olduğunun saptanmasından sonra uzun süreli tedaviye geçerken, önce haftada iki, daha sonra bir kez ve daha sonra da aylık kontroller yapılmalıdır. Her kontrolde analjezik etkinlik (ağrı ölçütleri ile) ve yan etkilerin olup olmadığı saptanmalıdır. Günlük aktivitesi (mobilizasyonda artış), yaşam kalitesi, ev- iş- sosyal yaşantısı (işe dönme, sosyal yaşama katılım) sorgulanmalıdır. Ayrıca hastanın opioidi plana uygun kullanıp kullanmadığı, herhangi bir davranış bozukluğu (ilaca aşırı istek, amaç dışı kullanım) gösterip göstermediği dikkatle izlenmelidir. Her kontrolde opioid kullanım endikasyonunun devam edip edmediği sınırlanmalıdır.