

VIII. ANALJEZİKLERİN SINIFLAMASI

Analjezikler periferik ve santral etkili olarak sınıflandırılabilir. Periferik etkili analjezikler nonopioidler, nonsteroidler, santral etkili ilaçlar ise opioidlerdir.

PERİFERİK ETKİLİ ANALJEZİKLER:

1. Nonopioid analjezikler

1853'de Hoffman'ın asetilsalisilik asiti bulması ile birlikte periferik analjezikler konusunda önemli bir çıkış açılmıştır. Daha sonraki yıllarda benzer birçok türev geliştirilmiştir.

Non-steroid antiinflatuar ajanlar

Farmakoloji

Nonsteroid antiinflatuar 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 antiinflatuarların etkisinin yalnızca periferik olduğu düşünülürken, son zamanlarda merkezi mekanizmalar üzerinde de durulmaktadır.

Bundan yaklaşık 25 yıl önce yapılan çalışmalar, aspirin ve antiinflatuar ilaçların analjezik, antipiretik ve antiinflatuar etkilerinin prostoglandin sentezinde yeralan siklooksijenaz COX enzimlerini inhibe ederek oluştuklarını

göstermiştir. Non-steroid antiinflamatuvar ajanlar etkilerini, arasıdonik asit metabolizmasında kilit enzimlerden biri olan siklooksijenazı inhibe etmek yoluyla prostoglandin sentez ve salınımını azaltarak gösterirler. Prostaglandinler nosiseptörlerin mekanik uyaranlara 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 vazodilasyon sonucu gösterir. Antiinflamatuvar etkilerinin başlıca sebebi lökositlerin, özellikle polimorf nüveli lökositlerin, inflamasyon sahasındaki gücünü önlemeleri ve lizozomal enzim salınımını, süperoksit oluşumunu inhibe etmeleridir.

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

Prostoglandin 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 enzimleri trombosit, mide mukozası ve böbrekler üzerinde etki göstererek nonsteroid antiinflamatuvarların 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.

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. Varolan nonsteroidler için bu seçicilik tam olmayıp, görecelidir. Non steroidlerin seçiciliği yüksek ya da daha az olmak üzere sınıflandırılabilir. Spesifik COX2 inhibitörlerinin spesifik ya da selektif olduğunu söylemek kolay değildir.

Nonsteroid antiinflamatuvarların MSS mekanizmaları:

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

a. Merkez sinir sistemi inhibisyonu: Pekçok NSAID MSS üzerinde etkili olabilmektedir.

b. Opioderjik: Hayvan modellerinde diklofenakın merkezi analjezik etkileri morfin antagonistleriyle geri dönebilmektedir.

c. Serotonerjik

d. NMDA reseptörlerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

e. Nitrik oksit

NSAID'ler arasında benzerlik ve farklılıklar

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

Prostoglandin sentezini azalttıklarından dolayı uterus tonus ve kasılma azalır, dolayısıyla doğum döneminde gestasyonun uzamasına neden olur. Ayrıca prostoglandin düzeyi azaldığı için fetusta *ductus arteriosus* erken kapanır.

Tüm nonsteroid antiinflamatuvar 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 antiinflamatuvar ajanlarla, ankikoagulan tedavi ve heparin kullanımıyla, alkol alınmasıyla artar. Lityum, metotreksat, valproik asit ve siklosporinin serum düzeyleri ve toksisiteleri artar. Beta-adrenerjik blokerlerin antihipertansif etkileri azalır. Loop-diüretiklerinin prostaglandin aracılığıyla gerçekleşen natriüretik etkileri azalır. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanların emilimi yiyecekler, süt, antiasidler ve aktif kömür kullanımıyla gecikir.

Kullanım ilkeleri

1. Aktif ya da geçirilmiş gastrointestinal lezyonları (erozif gastrit, peptik ülser) olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

2. Koagulasyon bozuklukları olanlarda ve hemostazi etkileyen ilaç kullananlarda dikkatli kullanılmalıdır.

3. Gebelikte zorunlu 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, anjiödem, 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 ölçülmeli, idrar tetkiki yapılmalıdır.

Kullanım şekli

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar semptomatik olarak gerek duyulduğunda değil, düzenli kullanılmalıdırlar. Analjezik etki opioid analjeziklerin, antidepresan ilaçların ve ilaç dışı tedavi yöntemlerinin (ör: 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-yarım oranında azaltılmalıdır.

Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlara bağlı gastropati riski beraberinde antiasit veya sükralfat (P.O., 1g qid) kullanılarak azaltılabilir. Yüksek riskli hastalarda misoprostol (p.o., 100-200 mg) kullanılabilir.

Başlıca yan etkiler

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

Nonsteroidlerin yan etkileri:

1. Gastrointestinal
2. Renal
3. Kardiyovasküler
4. 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 dengesi-zlikleri, 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, anjinanın artması ve sıvı retansiyonu görülebilir.

4. Karaciğer üzerine etkileri: Hepatotoksisite, hepatit, pulmoner hepatit yetersizlik görülebilir. Kronik tedavide özellikle ilk 8 hafta karaciğer enzimleri izlenmelidir.

5. Hematoloji: Trombosit sayısının düşmesi ve anemi, görülebilir. Nonsteroidlerin antitrombosik 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 salgılara kadar 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, ankelozan spondilit, tendinit, epikondrit ve osteoartrit, gibi durumlarda kullanılabilir.

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

Tavan etkisi bir dozun üzerinde analjezik etki görülmemeye başlaması, sadece yan etkinin artmasıdır. Örneğin, aspirinin analjezik etkisinin tabanı 650 ml/mg arası bir yeredir 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.

SANTRAL ETKİLİ İLAÇLAR

Opioid Analjezikler: İsimlendirme

Morfin ve benzeri droglar sıklıkla “*narkotik analjezikler*” olarak isimlendirilir. Bu geçmişten kalan, kolayca silinemeyeceğe benzeyen yanlış bir isimlendirmedir. “Narcotic” sözcüğü Grekçe’de uyuklama, uyuşukluk (stupor) anlamına gelmektedir. Bir dönemde uyuşukluk yapan hemen tüm droglar için kullanılmıştır.

Bu anlamda kokain de bu gruba dahil edilmektedir. Halbuki kokain (SSS) uyarıcı özelliktedir. Ayrıca narkotik sözcüğü bağımlılık yapıcı ilaçlar için de kullanılmaktadır.

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

Güntümüzde opiod 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 opiat ve opiod 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 deyişle afyon, papaver somniferum bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu kararması ve sakız kıvamına gelmesi ile elde edilir. Afyon sakızı içinde 20'den çok 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.

Etki mekanizmaları

Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterir (Tablo- 4). Dağılımı türler arasında farklı olmakla birlikte belli başlı beş tip opioid 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 etkinliklerden sorumlu tutulmaktadır.

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

Tablo-4: Opioid Drogların Opioid Reseptörlerine Bilgileri

DROG	RESEPTÖR LİFLERİ		
	Mü	Kappa	Delta
Morfin	++	+	+
Fentanil	+++	+	+
Pentazosin	-	YBY*	++
Butorfanol	-	YBY	++
Nalbufi	n	YBY	++
Buprenorfin	PA*	YBY	-
Nalokson	-	-	-
Nalorfin	-	YBY	+

*Yeterli bilgi yok

**Parsiyel agonist

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, dekstromoramid, fentanil, dekstropropoksifen, sufentanil, alfentanil, tilidin, anileridin, piminodin, 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 davranır. Pentazosin ise mü reseptörleri için zayıf antagonist, kappa reseptörleri için güçlü agonist özelliktedir. 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.

Opioid analjeziklerin ortak özellikleri

Farmakokinetik Özellikleri

Opioidler gastrointestinal yoldan kolayca emildikleri gibi, nazal mukoza ve akciğerlerden de emilirler. İntramusküler (i.m.) ve derialtı emilimleri de iyidir. Ancak morfin dahil opioidlerin 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 opioidlerin 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 opioidlerin 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 lipidde çözünürlükleri fazla olan opioidlere göre kan beyin engelini daha zor aşar ve çok az miktarı MSS'ne ulaşabilir.

Plazmada bulunan morfinin yaklaşık üçte biri proteinlere 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 drogun 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 dört saatte bir uygulanırsa birikir ve solunum depresyonuna neden olabilir.

Farmakodinamik özellikleri

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

SSS: Opioid analjezikler bu sistemdeki etkilerini daha çok mü reseptörlerine bağlanarak oluşturur. Tekrarlanan dozlarda verildiklerinde bu sisteme olan etkilerinin bazılarına 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 varolduğunu ama artık onu hoş olmayan bir duygu olarak algılamadıklarını ifade etmektedir.

Opioidler ve nosiseptif mesajın santral sinir sisteminde iletilmesini bloke eder. Medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptör-

lerden duysal, dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan duysal iletiyi duraklatır. MSS'deki ağır 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 duraklatır. Böylece nosiseptif uyarının yukarı merkezlere gidişini engeller. Hem delta hem de kappa agonistler aynı biçimde davranırken, kappa agonistler ağırlı termal uyarınları ancak hafif derecede inhibe eder. Ayrıca kappa agonistlerin visseral ağrılara karşı analjezik etkileri düşük düzeydedir.

Morfinin üçüncü ventriküle veya orta beyine ya da medulla gibi bölgelere uygulanması da analjezi oluşturmaktadır. Bu bölgelerin gerek elektriksel, gerekse kimyasal stimülasyonunun nalokson ile geriye döndürülebilen analjeziye neden olduğu bilinmektedir. Bu bulgu analjezik etkide endojen opioidlerin katkısını göstermektedir. Tüm bu uygulamalar inisi aminerjik bulbospinal yolun etkinliğini arttırmakta ve medulla spinaliste nosiseptif iletiyi duraklatmaktadır. 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 oluşturmamaktadır.

Opiooidlerin 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 oluştururken, normal bireylerde aksine huzursuzluk ve yorgunluğun hakim olduğu disforiye neden olur.

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

Solunum depresyonu: Opiooidler beyin sapındaki solunum merkezlerini doza bağımlı olarak inhibe eder. Depresyonun başlıca özelliği solunum merkezinin karbon-dioksit karşı duyarlılığının azalmasıdır. Solunum merkezi aynı zamanda oluşan diğer duyuşal uyarılardan da etkilenir. Örneğin: Çok güçlü bir ağrı, morfin ile baskılandığında solunum depresyonu birden çok belirgin bir duruma gelebilir. Opiooidler ile olan akut zehirlenmelerde ölüm, neredeyse daima solunum depresyonu nedeniyledir.

Öksürük refleksinin baskılanması: Opiooid analjezikler içinde öksürük refleksini en güçlü biçimde baskılayan kodeindir. Ancak sekresyonların birikimi sonucu solunum yolu obstrüksiyonu ve atelettazi gelişebilir.

Miyozis: Hemen hemen bütün opiooidler pupillalarda kasılmaya neden olur. Opiooidlerin bu etkilerine karşı tolerans hemen hemen hiç gelişmez ve opiooid zehirlenmesinin anlamlı bir bulgusudur.

Kas rijiditesi: Yüksek dozlarda büyük gövde kaslarında 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, prolaktin ve somatotropin salınımını artırırken, "luteinizing" 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, hastanın ayağa kalkması ortostatik hipotansiyona, hatta bayılmaya yol açabilir. Periferik arteriyoler ve venöz dilatasyondan kısmen mast hücrelerinden histamin salınımından sorumludur. Morfinin yanı sıra, meperidin ve kodein de histamin salınımına neden olurken, fentanil ve metadonda olasılıkla bu etki bulunmamaktadır.

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 azalırsa da 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 olması-na karşın, morfinin immün sisteme bilinen etkileri sınırlıdır. Morfin insan lenfositlerinin rozet oluşumunu inhibe eder. Hayvanlarda "natural killer" hücrelerin sitotoksik etkilerini baskılarken, 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 salıverilmesine bağlı olabilir.

Tolerans: Opioidlerin bazı etkilerine karşı hızla tolerans gelişir. Analjezi, solunum depresyonu, sedasyon gibi depresan etkilerine karşı, miyozis gibi uyarıcı etkilerine göre daha hızla tolerans gelişmektedir. (Tablo 5). İnsanda 6-8 dozdan sonra gelişen tolerans hücresel, farmakodinamik tolerans olup, hedef hücrelerin yanıt verirlğinde azalma olmuştur. Aynı analjezik yanıtı alabilmek için doz arttırıldığında 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		
Bulantı, kusma		
Öksürük supresyonu		
Zihinsel bulanıklık		

Toleransın hızı; doza, kullanım yoluna ve sıklığına, tekrarlanan uygulamaların süresine bağlıdır. Analjezik etkiye karşı gelişen tolerans hızı, yan etkilere 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 düşürölmesini 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 değışik düzeylerde olmak üzere opioidlere fiziksel bağımlılık gelişebilir. Drogen kesildiğı ya da antagonistinin verildiğı durum; burun akıntısı, esneme, titreme, hiperventilasyon, hipertermi, midriazis, kas ağrıları, kusma, diyare vb. gibi eksiklik belirtileri ortaya çıkar. Belirtilerin ortaya çıkışı fiziksel bağımlılığın şiddetine bağılıdır. 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 ürkttükleri 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. Kanseri ve diğer ağır hastalıklara bağıli 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 sürülemekteyse de solunum depresyonuna karşı naloksonun elde olması gerekir. Renal ve safra koliklerine bağıli şiddetli akut ağrılarda opioidler kullanılırlarsa da burada düz kas tonusunun artması paradoksal olarak ağrıyı arttırır. Ancak, opioidler genellikle bu ağrıyı keser. Bununla birlikte 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 günümüzde daha etkin, bağımlılık ve analjezi yapmayan, yapay droglar antitussif olarak kullanılmaktadır.

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

Anestezi: Premedikasyon ya da anestezik 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 antagonisti 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 hacmi sınırda 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: SSS'ne, özellikle solunum merkezine olan baskılayıcı etki artar.

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

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

SEKONDER ANALJEZİKLER

Sekonder analjezikler esas kullanım alanı ağrı dışında olan, ancak günümüzde bazı ağrı sendromlarında da

faydalı olduğu bilinen, birbirlerinden çok farklı farmakolojik gruplara ait ilaçların tümünü kapsayan bir kavramdır. Sekonder analjezikler adjuvan analjezikler veya ko-analjezikler diye de adlandırılabilirler. Bu ilaçların bazıları doğrudan analjezik etki gösterirken bazıları da dolaylı olarak analjeziklerin etkisini destekleyerek etkili olmaktadır.

Ağrı tedavisinin genelindeki konumları bu iki ana amacın hangisine yönelik seçildiklerine bağlıdır. Tek başlarına yeterli olabildikleri gibi kendi aralarında ya da analjeziklerle birlikte kombine edilerek de kullanılabilir. Kronik ağrı tedavisinde hangi sekonder analjeziğin seçileceği hastaya ağrının tipine, eşlik eden semptomlara göre saptanabilir. Seçimi kolaylaştırmak amacıyla sekonder analjezikler aşağıdaki biçimde gruplandırılabilir:

1. Genel amaç ile kullanılan sekonder analjezikler: Antidepresanlar, nöroleptikler, kortikosteroidler, benzodiazepin, kafein.

2. Özel ağrı sendromlarında kullanılan analjezikler:

a) Nöropatik ağrı, antikonvülsanlar, baklofen, oral lokal anestezipler, alfa 2 agonistler,

b) Kemik ağrısı, kalsitonin, bifosfonatlar, radioizotop.

3. Yeni sekonder analjezikler: NMDA reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri, somatostatin.

Ancak belirtmek gerekir ki; bu ayrım çok katı bir sınıflama değil, sadece genel bir bilgi verme amacına yöneliktir.

Antidepresanlar

Kronik ağrıda antidepresanların etkili olduğu 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. Hem antidepresan hem de doğrudan analjezik etkileri vardır. Miyofasiyal ağrılarda, gerilim tipi baş ağrılarında, zona ağrılarında, nöropatik ağrı sendromlarında kullanılabilir.

Trisiklik antidepresanlar doğrudan opioidlere benzer etki gösterebilmektedirler. Bunun dışında NMDA reseptörleri üzerinde etkili olabilmektedir. Trisiklikler içerisinde en sık kullanılan amitriptilindir. Trisikliklerin kullanımında hasta için başlangıçta çeşitli zorluklar vardır. Sıklıkla ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, çarpıntı, sedasyon ve uykuya meyil gibi yan etkiler kullanılabilir. İlaç akşam tek doz halinde verilmekte buna rağmen yine de yan etkiler belirli bir süre etkili olabilmektedir. Bu noktada hastaların uyarılması gerekir. Tremor, hipotansiyon, taşikardi, akut glokom seyrek görülen komplikasyonlardır. Buna rağmen özellikle yaşlı hastalarda dikkatli kullanılması gerekir.

Analjezik etki kişiye özgü olarak saptanmalıdır. 10 mg/gün ile başlanıp 150 mg/güne kadar çıkılabilir. İdame süresi 2-3 ay olmalıdır. Analjezik etkisi yeterli olmadığı takdirde başka bir antidepresana geçilebilir.

Nöroleptikler

Psikiyatride antipsikotik olarak geniş kullanım alanı bulan nöroleptikler 20 yılı aşkın bir süredir ağrı kontrolünde da kullanılmaktadır. Özellikle diyabetik nöropatide, postherpetik nevraljide ve trigeminal nevraljide kullanılabilir. Nöroleptikler opioidlere karşı bulantı-kusma ve konstipasyona karşı da kullanılabilir.

Ağız kuruluğu, gözde uyum bozukluğu, midriasis yapabilir. Hipotansif etkileri vardır. Bu etki özellikle trisiklik antidepresanlar ve karbamazepinle birlikte kullanıldıklarında daha fazla ortaya çıkar.

Kortikosteroidler

En sık kullanılan sekonder analjeziklerden birisidir. Doğrudan analjezik etkisi olmamasına rağmen hastalığın oluşturduğu patolojik reaksiyonu önleyerek veya azaltarak analjezi sağlar. İnflamasyon ve ödem üzerine etkileri vardır. Antiinflatuar bir etkiye sahiptir. Kanser ağrılarında, kemik metastazında, spinal kord basısında, yumuşak dokunun tümör infiltrasyonunda, kafa içi tümörlerinde kullanılır. Tedavi süresi olası yan etkileri nedeniyle kısa tutulması gerekir. Dekametazon, prednizon, metil-prednizolon ve prednizolon en çok tercih edilen kortikosteroidlerdir. Enfeksiyon, dispepsi, gastrointestinal sistemde ülser, kus-hing sendromu, hiperglisemi, hipertansiyon, hipoosteoporoz, miyopati ve depresyon gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler ağrı tedavisinde sıklıkla başvuru-lan, bir o kadar da yanlış amaçla kullanılan bir ilaç grubudur. Benzodiazepinler analjezik etkisi sanıldığı kadar çok değildir. Tam tersi analjeziği azaltabilir. Kas gevşemesi amacıyla kullanılabilir. Trigeminal nevraljide karbamazepin ve baklofen tolere edilemiyorsa kullanılabilir. Midazolamın intratekal antinosiseptif etkisi saptanmıştır. Ancak toksik olduğuna yönelik çalışmalar da mevcuttur.

Kafein

Analjeziklerin kafein ile birlikte kullanılmaları oldukça yaygın bir uygulamadır. Bu etki hem analjezik, hem de uyarıcı etkisine bağlıdır. Kafein asetilsalisilik ve parasetamol gibi nonopioidlerle birlikte kullanıldığında analjezi daha etkin başlamaktadır. Bir fincan kahve günde 65 mg kafeine eşdeğerdir. Kafeinin dinamizm ve cesaret gibi öforik etkileri de vardır. Aynı şekilde spinal fonksiyon sonunda meydana gelen başağrılarında kafeinin etkin bir yeri vardır.

Antikonvülsanlar

Epilepsi tedavisinde kullanılan antikonvülsanlar kronik ağrıda ayrı bir yere sahiptir. Analjezik amaçla karbamazepin, sodyum valproat kullanılır. Gabapentin de son zamanlarda kullanılmaktadır. Esas indikasyonu nevralji-form ağrılarıdır. Karbamazepin ve fenitoin trigeminal nevraljide ilk seçilecek ilaçlardır. Diğer nöropatik ağrılarda gabapentin kullanılabilir. Karbamazepinin en yüksek dozu 1600 mg/günü geçmemesi gerekir. Karbamazepin başdönmesi, bulantı gibi yan etkilere başlangıçta yolaçabilir. Bunun yanı sıra kemik iliği depresyonu gelişebilir. Karaciğer hasarı çok ender olarak görülebilmektedir. Halsizlik, gastrointestinal sisteme ait şikayetler görülebilir. Son zamanlarda kullanılan gabapentin yine nöropatik ağrılarda etkili bir ilaçtır.

Baklofen

Spinal kord hasarına ya da serebral hasara bağlı kas spazmlarının neden olduğu ağrılarda kullanılır. Bunun yanı sıra trigeminal, glossofarengeal ve postherpetik nevraljilerde de yeri vardır. Yan etkileri nedeniyle iki-üç günde bir

10 mg yükseltilecek verilebilir. Tedavinin ani kesilmesi halinde ribaund görülebilir. Bulantı kusma, sedasyon, baş dönmesi, başağrısı ve dalgınlık gibi yan etkileri olabilir. Antihipertansiflerin etkilerini arttırabilir. Yüksek dozda solunum depresyonu, halüsinasyon ve katotoni gelişebilir.

Oral lokal anestezikler

Lokal anestezikler sistemik olarak uygulandıklarında periferik ve santral nörojenik kökenli ağrılarda etkili olabilir. Öncelikle i.v olarak verilip etkili olup olmadığının bakılması gerekir. 1-5 mg/kg lidokain 30-60 dk içerisinde infüzyonla verilir. Bu kısa süreli infüzyondan cevap alındığı takdirde oral analoğu meksiletin verilir. Bulantı, kusma, başdönmesi, görülebilir.

Kapsaisin

Kapsaisin tropik olarak postherpetik nevraljilerde uygulanabilir. Sistemik etkileri konusunda kırmızı biber tadı veren capsaisinin yanma hissi oluşturduğu bilinmektedir. Krem formunda kullanılır.

Alfa 2 adenoseptör agonistleri

Alfa 2 adenoseptör agonisti klonidin normalde antihipertansif tedavide kullanılır. Analjezik etkisi 1980'lerin başında ortaya çıkmıştır. Endorfin salınımını stimüle ettiği bilinmektedir. Klonidin spinal bölgeye verilerek morfinin yetersiz olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Solunum depresyonu yapmaması klonidini cazip kılmakla beraber, sedasyon ve hipotansif etkisi ile birlikte çok dikkatli kullanılması gerekir.

Kalsitonin

Organizmada endojen olarak mevcut olan kalsitonin kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde parat hormonun antagonisti olarak rol oynar. Kalsitonin analjezik etkiye de sahiptir. Veriliř biçimi tam olarak belli değildir. i.v, s.c ve intranazal olarak uygulanmaktadır. Epidural bölgeye de verilebilir. Osteoporozun yanısıra metastaza bağlı kanser ağrılarında kullanılır. Bulantı, kusma, başağrısı, yüzde kızarma, terleme ve sedasyon yapabilir. Yan etkileri doz ve infüzyon hızına bağlıdır.

Bifosfonatlar

Bifosfonat bileşikleri osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik yıkılımını önler ve hiperkalsemiyi azaltırlar. Bifosfonat bileşikleri meme kanseri, prostat kanseri ve multipl myelomdaki kemik metastazlarına bağlı ağrılarda kullanılmaktadır. Etkisi oldukça geç ortaya çıkabilir. En çok görülen yan etkileri bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal semptomlardır.

Stronsium 89

Sistemik olarak kullanılan bir radyoizotopdur. Malign kökenli kemik ağrılarında uygulanabilir. Tedaviden 3-4 hafta sonra analjezik etki ortaya çıkar. Cevap alınmadığı taktirde tekrarlanabilir. Tek başına ağrı tedavisi için yeterli olmamaktadır. Hastaların tahmini ömrünün 3 aydan fazla olmaması, kemoterapinin artık işe yaramaması gerekir. En önemli yan etkisi kemik iliği depresyonudur.

NMDA Reseptör Antagonistleri

NMDA reseptörleri patolojik ağrının oluşumunda önemli rol oynarlar. NMDA reseptörlerinin ağrıdaki rolünün anlaşılması ile yeni ilaçlar araştırılmaya başlanmıştır. i.v olarak anestezi ketamin NMDA reseptör antagonistidir ancak ağrı kontrolünde rahatlıkla kullanılamaz. Başka yan etkileri nedeniyle henüz tam bir ilaç bulunamamıştır.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kardiyolojide önemli gruplardan biri olan kalsiyum kanal blokerlerinin analjezik etkilerinin de olduğu ortaya konmuştur. Özellikle spinal bölgesindeki ağrı mekanizmasında devreye girmektedir. Verapamil epizodik ve migren tipi baş ağrılarında, mesane ve rektal spazma bağlı ağrılarda kullanılabilir.

Somatostatin

Hipofizden salınan büyüme hormonunu inhibe eden somatostatin organizmanın çeşitli organlarında bulunur. Somatostatin antialjezik etkisi de saptanmıştır. Ameliyat sonrası ağrı ve kanser ağrılarında epidural ve intratekal bölgeye verilmektedir. Solunum depresyonu ve nörolojik defisite yolaçmaz. Bulantı, ağız kuruluğu ve uyku hali yapabilir. Ancak henüz nörotoksik olup olmadığı bilinmediği için, güvende kullanılamamaktadır.

Sonuç olarak; sekonder analjeziklerin sayıları gün geçtikçe artmakta ve ağrı kontrolunda kullanıma girmektedir.