

## 32.c Opioid Analjezikler

Canan AVCI<sup>1</sup>

### Giriş

Ağrı birçok klinik patolojinin bileşenidir ve yönetimi birincil klinik zorunluluktur. Opioidler akut tedavinin temel dayanağıdır fakat son yıllarda kronik ağrıda uzun süreli kullanımları, bağımlılık ve kötüye kullanımlarından kaynaklanan ölüm vakaları arttıkça etkinlikleri ve güvenilirlikleri sorgulanmıştır. Kronik ağrıda opioidler birinci basamak tedavi olarak tercih edilmemeli, daha konservatif yöntemler kullanılmalıdır (1).

Opioid analjeziklerin prototipi olan morfin tarih boyunca şiddetli akut ağrıda etkili bir şekilde kullanılmıştır. Morfinin kaynağı olan afyon (opium); haşhaş, *Papaver somniferum*'dan elde edilir. Henüz olgunlaşmış kapsül tipi tohumların enine çizilmesiyle akan lateksin kurutulması ile elde edilen ilaçtır. Afyon, başlıca %10'luk bir konsantrasyonda bulunan morfin olmak üzere birçok alkaloid (kodein, tebain, narsein, papaverin) içerir. Bu içerik 1803 yılında Sertuerner tarafından açıklanmıştır (2). Opiat terimi morfinden kaynaklanan doğal ve yarı yapay ilaçları, opioid terimi ise tam yapay morfin benzeri ilaçları tanımlar (3). Buna karşılık, narkotik başlangıçta uykuya neden olan ilaçları tanımlamak için kullanıldı, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımı yasal bir terime dönüşmüştür (2).

Opioidlerin analjezik etkisi opioid reseptörleri üzerinden endojen opioid sistemini aktive ederek oluşur. Endojen opioid peptidlerin başlıcaları; enkefalinler, endorfinler ve dinorfinlerdir (4).

### Endojen Opioid Peptidler

Opioid alkaloidler, merkezi sinir sistemi reseptörlerinde, opioid benzeri farmakolojik özelliklere sahip belirli endojen peptidlere de yanıt veren eylemler yoluyla analjezi üretir. Bu endojen maddeler için kullanılan genel terim, endojen opioid peptitlerdir (2).

Opioid peptit öncülleri, türetildikleri prohormon tarafından tanımlanan bir protein ailesidir. Endojen opioid peptitlerin üç ailesi tarif edilmiştir: endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler. Bu üç endojen opioid peptit ailesi, opioid reseptörleri için çeşitli afinitelere sahiptir (Tablo 1).

### Opioid Reseptörleri

Santral sinir sistemi ile birlikte periferel dokular da da opioid reseptörleri vardır. Bu reseptörler normalde zararlı uyarıya yanıt olarak üretilen endojen peptitler tarafından uyarılır. Tablo 1'de gösterildiği gibi Yunan harfleri, prototip agonistlerine dayanarak opioid reseptörlerini adlandırır (5).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, cnndr@hotmail.com

## Sonuç

Opioidler, şiddetli akut ve kanser ağrısının tedavisi için en eski ve en güçlü ilaçlardır. Bununla birlikte, kronik malign olmayan ağrıda uzun süreli kullanımlarının etkili olduğu kanıtlanmamıştır ve bağımlılık, aşırı doz ve kötüye kullanım riskleri taşımaktadır (46). Bu nedenle, uygun hastaları seçmek ve kronik ağrı gibi çok yönlü sendromlarda alternatif (örneğin farmakolojik olmayan) terapötik yolları düşünmek çok önemlidir. Mevcut riskleri azaltan yeni tedavi yaklaşımları bulmak için çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Yaksh T, Wallace M. (2018). Opioids. Analgesia, and Pain Management. In: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann (eds.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. (13th ed., pp.355-386). Newyork: McGraw Hill education.
2. Schumacher MA, Basbaum AL, Naidu RK. (2021) Opioid Agonists & Antagonists. In:Katzung BG, Vanderah TW(eds.). Basic & Clinical Pharmacology.(15th ed., pp. 827-861). Newyork: McGraw Hill.
3. Erdine S. (2000) Opioid Analjezikler. Serdar Erdine (ed). Ağrı içinde (s.494-509). Nobel Tıp Kitabevleri.
4. Stanos S, Tyburski MD,Harden RN. (2007) In:Bradford RL(Ed). Physical Medicine & Rehabilitation. Saunders, China, ; pp.951-88
5. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: Its demonstration in nervous tissue. Science. 1973;9;179(4077):1011-4 doi:10.1126/science.179.4077.1011
6. Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. Eur J Pharmacol; 2015; 763(Pt B):206-13 doi:10.1016/ejphar.2015.05.012
7. Shaocheng W.Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors.Cell Transplant. 2019;28(3):233. doi:10.1177/0963689718811060
8. Dreborg S, Sundström G, Larsson TA et al. Evolution of vertebrate opioid receptors. Proc Natl Acad Sci USA; 2008; 7;105(40):15487-92 doi:10.1073/pnas.0805590105.
9. Martin WR, Eades CG, Thompson JA et al. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. J Pharmacol Exp Ther. 1976; 197(3):517-532.
10. Waldhoer M, Barlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. Annu Rev Biochem 2004; 73:953-990 doi:10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940
11. Kane BE, Svensson B, Ferguson DM. I. Molecular recognition of opioid receptor ligands. AAPS J.2006; 10;8(1):E126-37 doi:10.1208/aapsj080115
12. McCleane G, Smith H. Opioids for persistent non-cancer pain. Med Clin North Am; 2007; 91(2):177-197. doi:10.1016/j.mcna.2006.10.013
13. Trescot AM, Datta S, Lee M, Opioid Pharmacology. Pain Physician 2008:Opioid Special Issue:11:S133-S153
14. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA et al: Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. Science 2001;13;293(5528):311-5 doi: 10.1126/science.1060952
15. Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain: Misconceptions and mitigation strategies. N Engl J Med 2016;374(13):1253-1263. doi:10.1056/NEJMra1507771
16. Jones DJ, Hernandez A. (2017). Analjezik Ajanların Farmakolojisi. In:Delisa JA(ed.) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Tansu ARASIL (Çev. Ed.) . 5nd ed. 2017; p.1808-1813
17. Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. J Pain Symptom Manage, 2007, 33(4):473-481. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.09.015
18. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. Lancet, 2008, 19;371(9621):1364-1374 doi:10.1016/S0140-6736(08)60595-4
19. Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. Clin Neurophysiol, 2008, 119(6):1358-1364. doi: 10.1016/j.clinp.2008.106
20. Van Meerveld BG. Emerging drugs for postoperative ileus. Expert Opin Emerg Drugs, 2007, 12(4):619-626. doi:10.1517/14728214.12.4.619
21. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. Arch Toxicol.2021; 95(8):2627-2642. doi:10.1007/s00204-021-03068-2
22. Benyamin R, Trescot AM, Datta S. et al. Opioid complications and side effects. Pain Physician, 2008; 11:S105-S120.
23. Barke KE, Hough LB. Opiates, mast cells and histamine release. Life Sci, 1993, 53(18):1391-1399. doi:10.1016/0024-3205(93)90581-m.
24. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: an update. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2013; 29(3):303-307.

25. Lee M, et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*, 2011; 14(2):145–161.
26. Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, et al. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol*, 2014; 14(4):217–231. doi:10.1038/nri3621.
27. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006;104(3):570-587. doi: 10.1097/00000542-200603000-00025.
28. Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br J Pharmacol*. 2008; 154(2):384–396. doi: 10.1038/bjp.2008.100.
29. Smith HS, Peppin JF. Toward a systematic approach to opioid rotation. *J Pain Res*. 2014;7:589–608. doi: 10.2147/JPR.S55782.
30. Praveen KT, Law F, O’Shea J, et al. Opioid dependence. *BMJ Clin Evid*. 2011:1015.
31. Wittwer E, Kern SE. Role of morphine’s metabolites in analgesia: concepts and controversies. *AAPSJ*. 2006;8(2):E348-352. doi:10.1007/BF002854905.
32. Latta KS, Ginsberg , Barkin RL. Meperidine: a critical review. *Am J Ther*, 2002;9(1):53–68. doi: 10.1097/00045391-200201000-00010.
33. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, et al. Transdermal fentanyl for improvement of pain functioning on osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1829-37. doi: 10.1002/art.21884.
34. Feierman DE, Lasker JM. Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4. *Drug Metab Dispos* 1996; 24(9):932-939.
35. Breivik H. Opioids in chronic non cancer pain, indications and controversies. *Eur J Pain*. 2005;9(2):127-130. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.05.013.
36. Stroumpos C, et al. Remifentanyl, a different opioid: potential clinical applications and safety aspects. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9(2):355–364. doi:10.1517/14740331003672579.
37. Fredheim OM, Moksnes K, Borchgrevink PC, et al. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008; 52(7):879–889. doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01597.x
38. Keskinbora K, Aydın I. Atipik opioid analjezik: Tramadol. *Ağrı*. 2006;18(1):5-19.
39. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol*. 2007;34(3):543-555. doi: 10.1007/s12274-007-0001-1.
40. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(7):661–680. doi:10.2165/00003088-200544070-00001.
41. Schmidt WK, Tam SW, Sholtzberger GS, et al. Nalbuphine. *Drug Alcohol Depend*, 1985, 14(3-4):339–362. doi:10.1016/0376-8716(85)90066-3.
42. Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: Clinical and experimental findings. *Eur J Pain* 2004;8(5):413-425. doi:10.1016/ejpain.2004.01.007
43. Bell J, Strang J. Medication treatment of opioid use disorder. *Biol Psychiatry*. 2020;87(1):82-88. doi:10.1016/j.biopsych.2019.06.020.
44. Anton RF: Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2008. 14;359(7):715-721. doi:10.1056/NEJMct0801733
45. Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM, et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(1):60-78. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04317.x.
46. Reinecke H, Weber C, Lange K, et al. Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: recent meta-analyses. *Br. J. Pharmacol*. 2015; 172(2):324–333. doi:10.1111/bph.12634