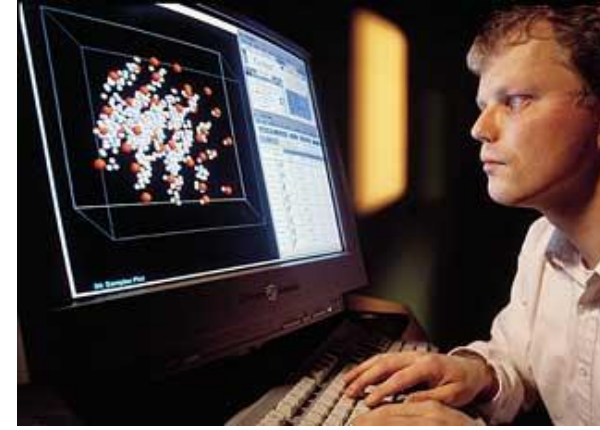


# ANALJEZİK İLAÇLAR

**Prof. Dr. Esin AKI-YALÇIN**

*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı*

**2016**



**Ağrı**



**Hastalanmanın ve yaralanmanın en genel semptomlarından birisidir.**

Deri, mukoza, ve pek çok doku ve organda hissedilir.

**3 Hastalıkların teşhisinde kullanılır.**

Mekanik  
Termal  
Kimyasal ve elektriksel uyarı



etkili dokudan  
ağrı mediyatörlerini  
serbestleştirir

# NOSİSEPTİF AĞRI

Doku zedelenmesine bağlı olarak oluşan ağrı

*Akut ağrılar çoğunlukla nosiseptif olmakla birlikte, herhangi bir hasar olmaksızın da vücut dokusunun şiddetli uyarılması sonucunda da oluşabilir.*

Sadece doku hasarı sonucu oluşan nosiseptif ağrı ile santral ve periferik sinir sistemi hasarı sonucu ortaya çıkan nöropatik ağrının mekanizmaları, dolayısıyla tedavileri birbirinden çok farklıdır. Bu nedenle ayırt edilmeleri tedavinin yönlendirilmesi açısından önem taşır.

Ayrıca nosiseptif ağrı ve nöropatik ağrının birlikte olduğu kronik bel ağrısı, kanser ağrısı gibi mikst ağrı tablolarıda oldukça sık görüldür.

# Ağrı pH ve Mediyatörleri

- Ağrı reseptörlerinin uyarılması ile **endojen bileşikler** ve **ağrı faktörleri** açığa çıkar.
- Düşük güçteki ağrı faktörleri hidrojen iyonları içerirler.
- Ağrı **pH < 6** iken meydana gelir.
- Doku hasarında rol oynayan ve ağrı reseptörlerini duyarlı hale getiren ağrı mediyatörleri:

**Histamin, Asetilkolin, Kinin, Serotonin, Bradikinin ve Prostaglandinler.**

# AĞRI

## 1. Akut Ağrı

Nosiseptif nitelikte

(Nosiseptör : Zararlı yada zararsız uyarıyı ayırt edebilen reseptör.)

## 2. Kronik Ağrı:

a. **Nosiseptif nitelikte** (kanser ağrısı, romatizmal ağrılar)

### b. Deaferantasyon ağrısı

Nörojenik, Somatosensoryel uyarıların santral sinir sistemine ulaşmasının kesilmesi sonucu ortaya çıkar. (Tümör vs.. gibi nedenlerle periferik ve SSS üzerindeki ağrı yolları üzerindeki bozukluğa bağlı)

### c. Psikojenik ağrı:

Ağrı subjektif bir duygu olup, bireysel farklılıklar, yaşanılan çevre ve koşullara göre farklılık gösterebilir.

Analjezikler ağrıyı tolere etmek için kullanılan ilaçlardır.

Ağrıyı bütünüyle ortadan kaldırmanın ana yolu ağrıyı meydana getiren ana etkeni ortadan kaldırmaktır.

Ör: Boğaz ağrısını kesmenin en iyi yolu ağrıyı meydana getiren bakteriyi bir antibiyotik kullanarak ortadan kaldırmaktır. Bu durumda doğrudan ağrı da ortadan kaldırılır.

**Lokal anestezikler** ağrının iletilmesini keserler.

**Genel anestezikler** ise genel olarak hareketsiz kalma hali ile birlikte ağrıyı keserler.

**Santral kas gevşeticiler, trankilizanlar, antihistaminikler** gibi santral sinir sistemi depresanları da ağrıyı henüz bilinmeyen bir mekanizma ile kesmektedirler.

**Plasebo uygulamaları**nın dahi ağrıyı kestikleri görülmüştür. Bu ise psikolojik etkiyi açıklamaktadır.

Genel olarak analjezikler 2 grupta incelenir:

1.Narkotik Analjezikler

2.Narkotik olmayan Analjezikler

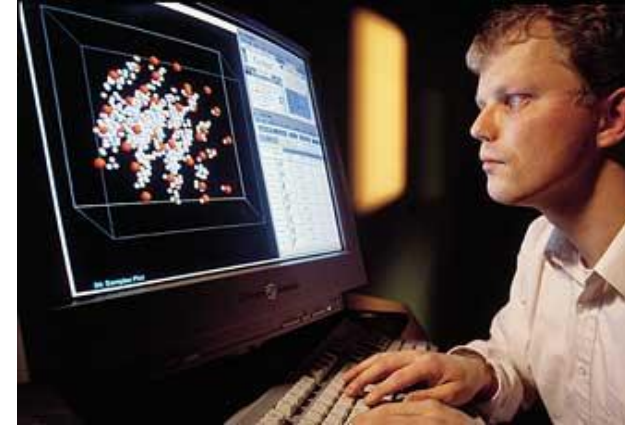
# Ağrının Değişik İlaç Grupları ile Tedavisi

- **Narkotik Olmayan Analjezikler** → Prostaglandin Sentez İnhibisyonu (Ağrı reseptörlerinin sensitizasyonunu önlemek)
- **Lokal Anestezikler** → Ağrı reseptörlerinde sinyal oluşumunu önleyerek
- **Narkotik analjezikler** → Merkezi sinir sistemi üzerinden
- **Genel Anestezikler** → Merkezi sinir sistemi üzerinden
- **Psikoaktif ilaçlar** (Trankilizanlar, Nöroleptikler, Antidepresanlar) → Ağrı algılanmasını değiştirmek

# NARKOTİK ANALJEZİK İLAÇLAR

**Prof. Dr. Esin AKI**

*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı*



# Narkotik Analjezikler (Opioitler)

- Bu gruptaki ilaçlar, güçlü analjezik etki ile birlikte santral sinir sistemi üzerinde oldukça yaygın depresif etki yaparlar.
- Mutad olarak hepsinde az veya çok, ilaç bağımlılığı yapma potansiyeli mevcuttur.

# Narkotik Analjezikler

- Küçük dozda Sedatif, Yüksek dozda Narkotik Etkileri vardır.
- Narkotik analjeziklerin ANTİPİRETİK veya ANTİİNFLAMATUVAR etkileri yoktur.
- Analjezik tesirleri tamamıyla santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin bir sonucudur ve periferik bir etkiye bağlı değildir.

- Narkotik analjeziklerin önemli bir sakıncası; devamlı olarak kullanıldıklarında hastada ilaç bağımlılığı oluşturmalarıdır.
- İlaç uygulanırken süreye bağlı olarak tolerans gelişimi oluşur.
- Ancak, Analjezik Etkileri NSAIDs lardan daha fazladır.

# Kullanılış Yerleri

- Genellikle inflamatuvar niteliği bulunmayan ve narkotik olmayan analjeziklere yeterli cevap vermeyen orta veya fazla şiddette ağrılı durumların tedavisinde kullanılırlar.
- Akut kullanılışı halinde hastada tolerans ve bağımlılık geliştirme potansiyelleri esas olarak bir sorun oluşturmaz.

# Morfin

Papaver Somniferum (afyon) meyvalarından elde edilen bir alkaloid. Diğerleri ise Kodein ve Tebain.



# Morfin

- Morfin doğal **prototiptir**.
- Etkilerini **SSS** üzerinden gösterirler.
- SSS de ikinci yararlı etkileri **öksürüğü baskılamaları**.
- Ayrıca barsak hareketlerini yavaşlattıkları için **diareyi** de keserler, ancak **konstipasyon** yapmaları istenmeyen yan etkileri arasındadır.
- *İstenmeyen etkileri tolerans geliştirilmesi (aynı etkiyi almak için sürekli doz arttırımı gerksinimi olmaktadır), bağımlılık yapmaları ve solunum sistemi depresyonu ile ölüm meydana getirmeleri.*

# Opioid Reseptörleri

- Beyinde endojen morfin benzeri bileşikler saptanmıştır. Bunlara endorfinler adı verilmektedir. En önemlisi Enkefalinlerdir.
- Peptid yapısındaki endorfinlerin en basit yapılısı enkefalindir. Bunlar nörotransmitter olarak hareket ederler.
- Narkotik analjeziklerin endorfinlerin bağlandığı, serbest sinir uçları olan, opioid reseptörlerine (ağrı reseptörleri) bağlanarak etki gösterdikleri saptanmıştır.

# Ağrının Organizma tarafından Engellenmesi

- Herhangi bir travma ya da hayati bir tehlike olduğu anlarda organizmanın savunma sistemi olarak beyinde belli bir bölgede bulunan enkefalinergic nöronlardan enkefalin ağrıyı önlemek amacıyla ortama salıverilir.
- Enkefalin Presinaptik nöronun sonlarındaki reseptörlere bağlanarak presinaptik nöronun kısmen depolarizasyonunu engelleyerek presinaptik nörondan nörotransmitterlerin salıverilmesine engel olarak ağrı duyusunun önüne geçer.

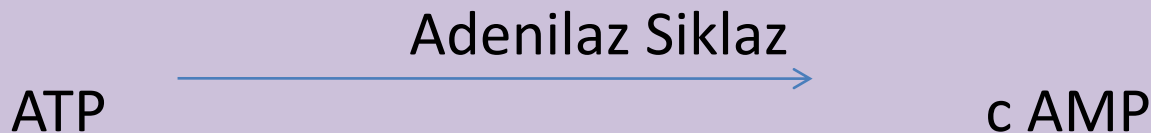
# Reseptörler

## Endojen opiyatların etkilediği opiyat reseptörleri:

- **$\mu$  (mü) reseptörleri :** Morfinin yüksek affinite ile bağlandığı reseptörler. Beyinde dopominerjik sinir uçlarında bulunurlar. (analjezik + antidiyareik + bağımlılık etkilerinden sorumlu)
- **K (koppa) reseptörleri:** Beyin korteksindeki nöronlarda bulunurlar. Spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan sorumludurlar.
- **$\sigma$  (sigma) reseptörleri :** Benzomorfan türevi opioitlerin psikomimetik etkilerine aracılık ederler.
- **$\epsilon$  (epsilon) reseptörleri:**  $\beta$ -endorfine selektif reseptörlerdir.
- **$\delta$  (delta) reseptörleri :** Enkefalinlere selektif reseptörlerdir. K reseptörleri ile birlikte spinal analjezi oluştururlar.

# Enkefalin ve Opioidlerin Biyokimyası:

- Sinir ağrı mesajını aldığı zaman, bu mesajı cAMP üzerinden iletir.
- CAMP nin analjezi esnasında azaldığı bilinmektedir.
- cAMP azaldığı zaman analjezi yaratan cGMP artmaktadır.
- Enkefalin ve opioidler adenilsiklaz inhibitörüdür.
- Adenilsiklaz, ATP (5'-adenozintrifosfat)'i cAMP'ye (3',5'-adenozinmonofosfat) dönüştürür.



- Dopamin ve prostaglandin  $E_1$  cAMP yi stimule ederler.

- Opioidler ve enkefalin cAMP sentezini inhibe ederler.

- **Akut ağrı:** *Postoperatif ağrı, kırık ve yaralanma* ve diğer tür **travmalarda** oluşan ağrı ve koliklerde kullanılır. Kolik ve benzeri, iç organ hastalıklarına bağlı ağrılara karşı, mümkün olan durumlarda **ağrının nedeni teşhis edildikten sonra** ilaç uygulanmalıdır.
- **Kronik ağrı:** Kronik ağrıya karşı uzun süren narkotik analjezik ilaç kullanılması ilaca karşı tolerans ve bağımlılık oluşması sorununu ön plana geçirir. **Terminal kanser olgularında narkotik analjeziklerin** yeterli dozda ve belirgin aralıklarla devamlı kullanılması esastır.
- **Obstetrik analjezi:** Doğum esnasında gebenin *doğum ağrılarını* hafifletmek için **Meperidin** tercih edilebilir, ancak bebeğin solunum depresyonu içinde doğmasına ve uterus kontraksiyonlarının zayıflamasına neden olabilir.
- **Akut myokard infarktüsü:** Hastada mevcut şiddetli ağrı, korku anksiyete ve panik halinin geçirilmesi için kullanılırlar. (**Morfin yada Meperidin**)
- **Akut sol kalp yetmezliği:** Bu durumda gelişen akciğer ödeminin yaptığı dispneyi (nefes darlığı) hafifletmek için **morfin** kullanılır.
- **Diyare:** Narkotik analjezikler anti-peristaltik etkileri nedeniyle çeşitli diyare şekillerinde etkindirler. Bunlardan suistimal edilme potansiyeli düşük olan **Kodein** tercih edilir.
- **Şiddetli öksürük:** Kodein veya narkotik olmayan antitüssif ilaçlara cevap vermeyen şiddetli öksürük halinde **narkotik analjezikler** kullanılabilir.

# Farmakolojik Etkileri

## Merkezi Etkileri:

- Opiat reseptörlerini uyararak ağrı algılanması (analjezik etki) ↓
- Mental aktiviteyi (sedatif etki) ↓
- Anksiyeti ortadan kaldırırlar (trankilizan etki)
- 
- Öksürük merkezini inh. ederler (antitüssif etki)
- Miyozise neden olurlar (miyotik etki; pupiller konstriksiyon)
- Antidiüretik hormon açığa çıkışını harekete geçirirler (antidiüretik etki)

# Farmakolojik Etkileri

## Periferik Etkileri:

- Gastrointestinal motiliteyi, barsak hareketlerini yavaşlatır. (antidiyarik etki)
- Mesane kas tonüsünü artırır.
- Safra kanalı kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar.

**Bu grup bileşikler 2 ana bölümde incelenebilirler.**

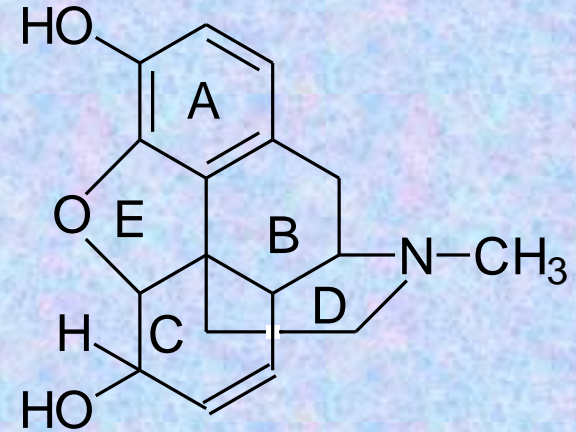
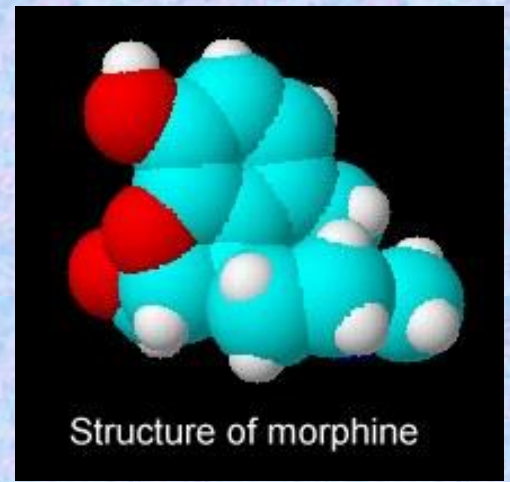
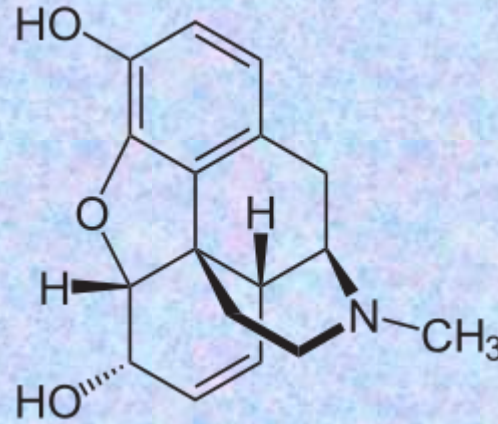
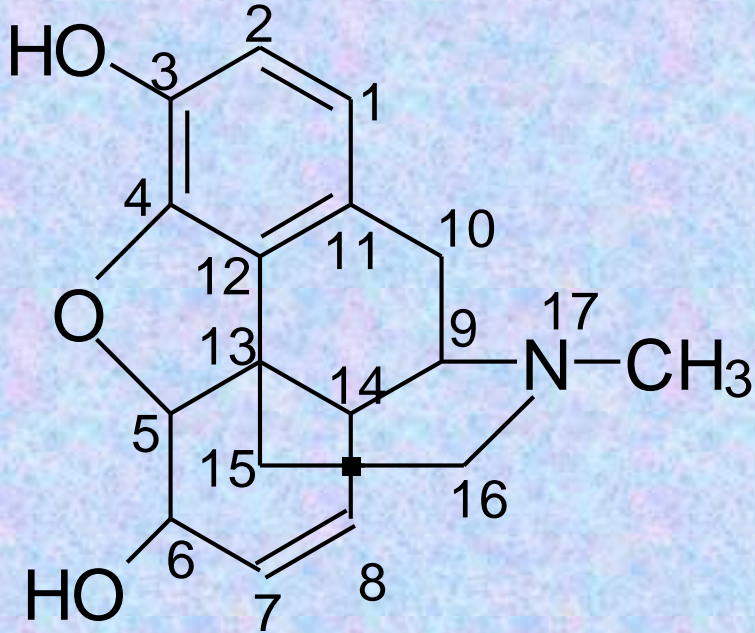
- Opium alkoloitleri (Opioidler)
- Morfin'in ana yapısını korunmak suretiyle elde edilen Yarı-Sentetik ve Sentetik Türevler

# Narkotik Analjezik İlaçlar

**Kimyasal yapılarına göre;**

- Morfin türevleri
- Oripavin türevleri
- Morfinan türevleri
- Benzomorfan türevleri
- Metadon türevleri
- Değişik türevleri

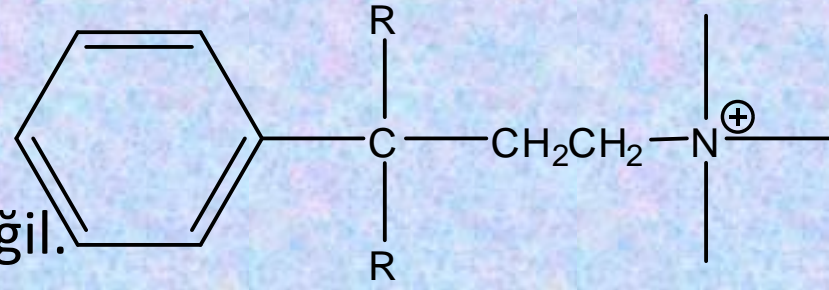
# MORFIN



7,8-Didehidro-4,5-epoksi-17-metil-morfinan-3,6-diol

- Pentasiklik yapıda
- 5, 6, 9, 13, 14. C'lar asimetric
- Doğal kökenli morfin- levojr

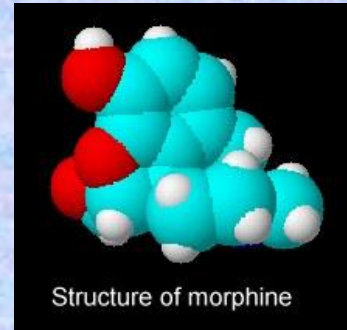
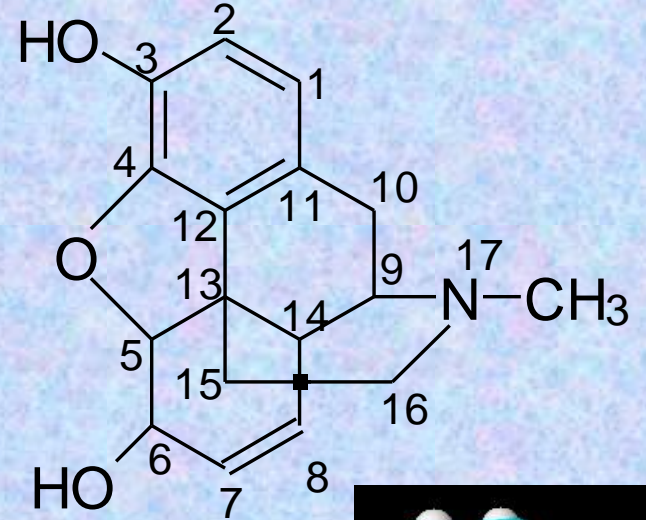
# YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ



- N-CH<sub>3</sub> - optimum etki için gerekli değil.

Örn; feniletil ile yer değişirse etki ↑  
alkil, propil → antagonist etki.

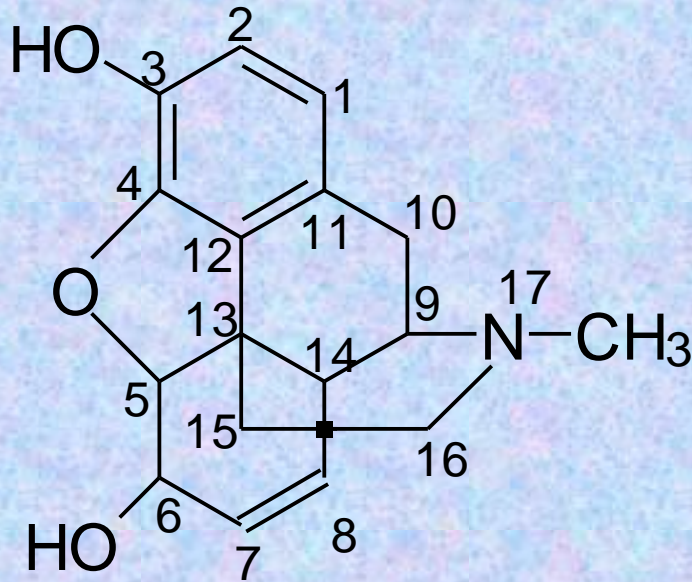
- 6. C'deki OH kalkar C=O gelirse etki ↑
- 5. C' a → CH<sub>3</sub> Etki ↑
- 14. C' a → OH Etki ↑
- 3 C' a → O CH<sub>3</sub> Etki ↑
- Arom. halka sübst'ları etkiyi ↓
- 9 ve 10. konum sübstitüsyonu etkiyi ↓
- 4. Levojisr izomer daha etkili



Structure of morphine

- **7. ve 8. C'ler arasındaki C=C ve 6'daki OH etki için gerekli değil.**

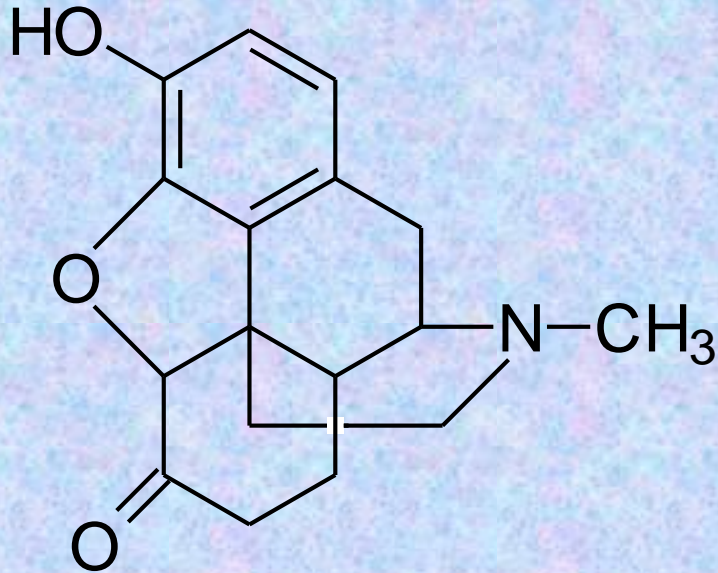
# BİYOTRANSFORMASYON



- Hepatik biyotransformasyon ile faz-I'de N-demetilasyon,
- Faz-II'de –OH gr'leri üzerinden glukuronitleri oluşturularak metabolize edilir.

# MORFİN'İN ANA YAPISI KORUNARAK ELDE EDİLEN YARI SENTETİK TÜREVLER

DİHİDROMORFİNON (HİDROMORFON)  
DILAUDİD®

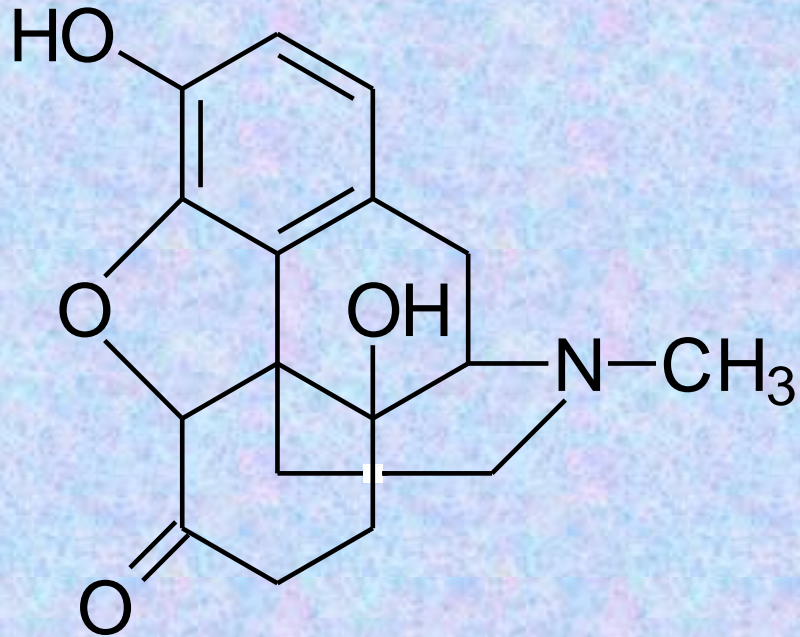


Morfinden 5 kez daha kuvvetli

4,5-Epoksi-3-hidroksi-17-metil-morfinan-6-on

OKSİMORFON  
NUMORPHAN®

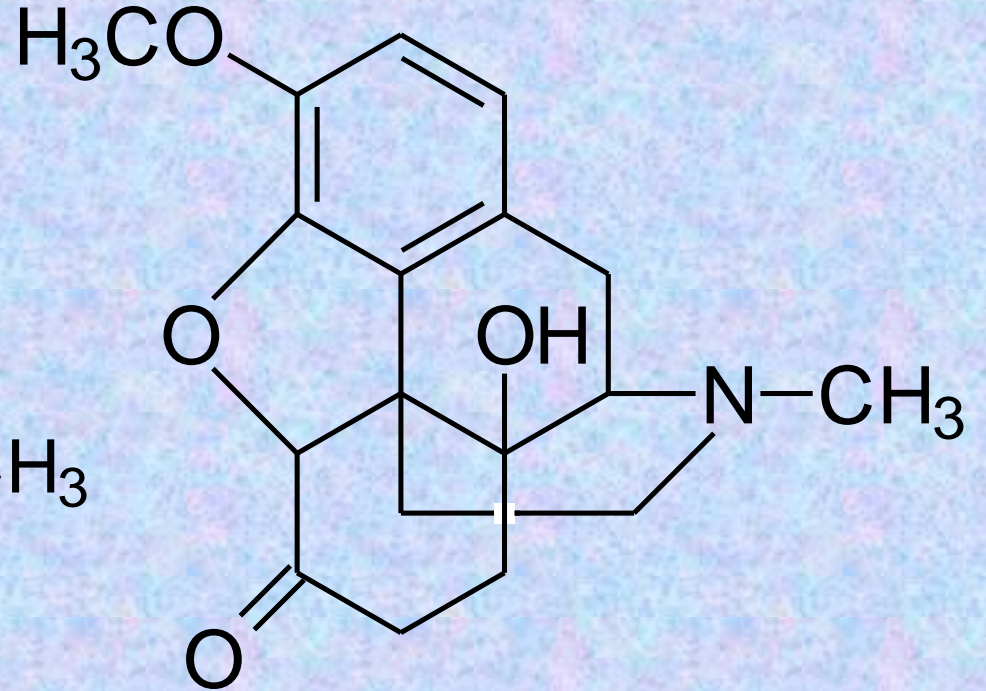
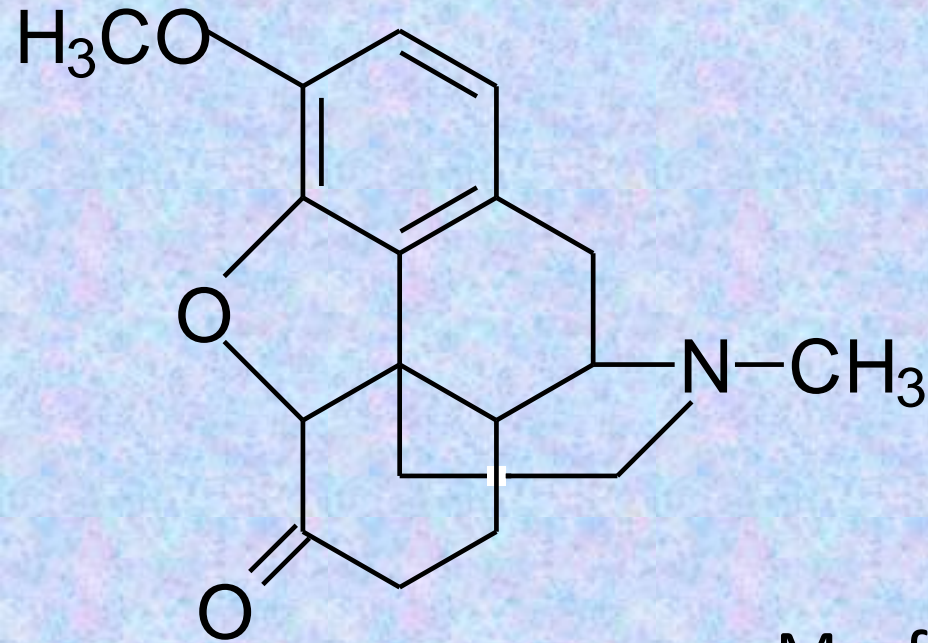
5-METİLDİHİDROMORFİNON  
METOPAN®



Sadece Oral olarak etkili

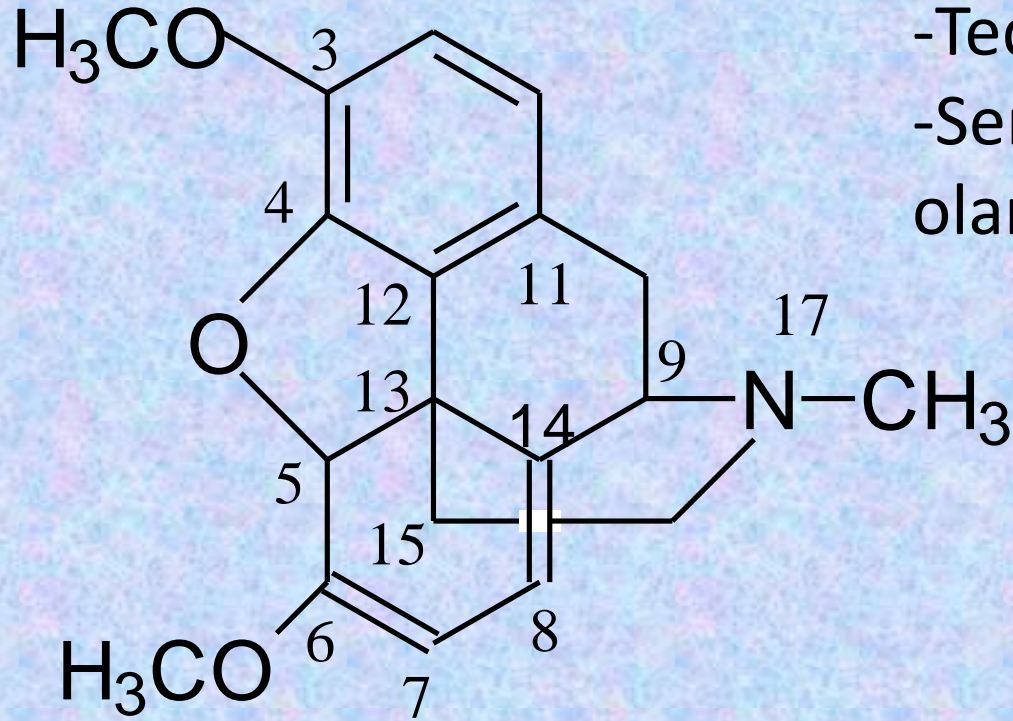
DİHİDROKODEİNON  
(HİDROKODON)  
DICODID®

DİHİDROHİDROKSİKODEİNON  
(OKSİKODON) EUCODAL®



-Morfinden daha az toksik bir analjezik  
-Antitüssif olarak da kullanılır

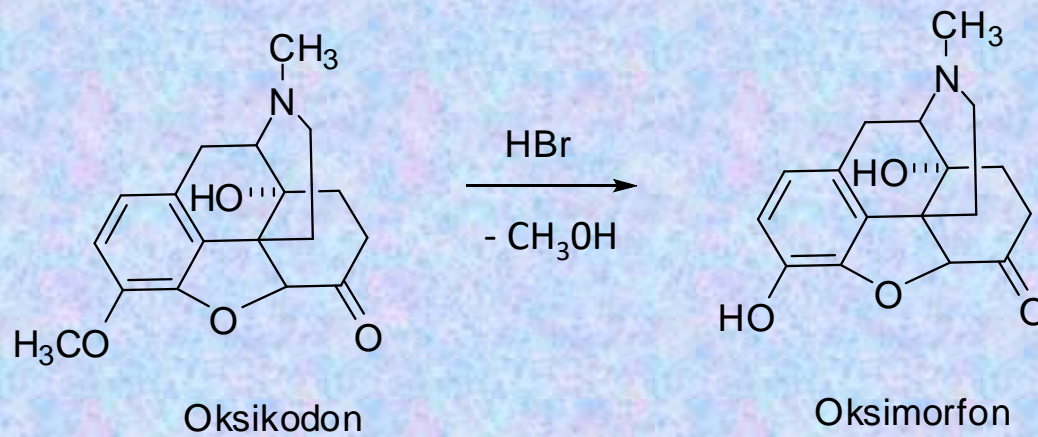
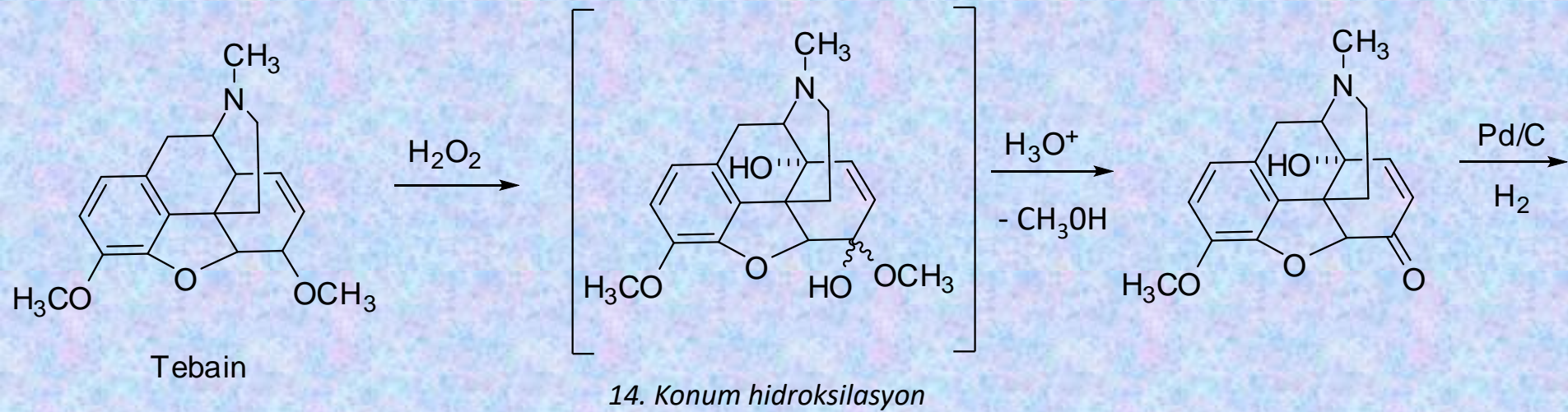
# TEBAİN



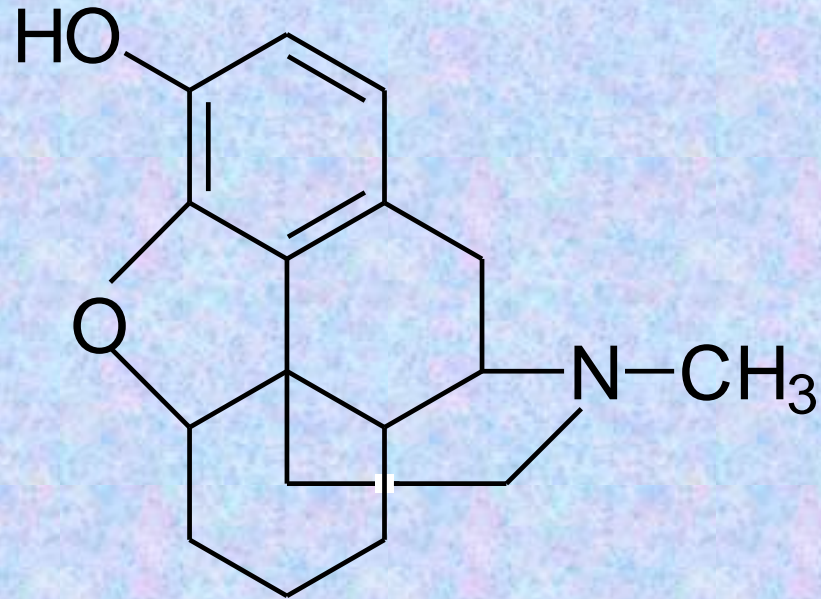
- Tedavi değeri yok
- Sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılır.

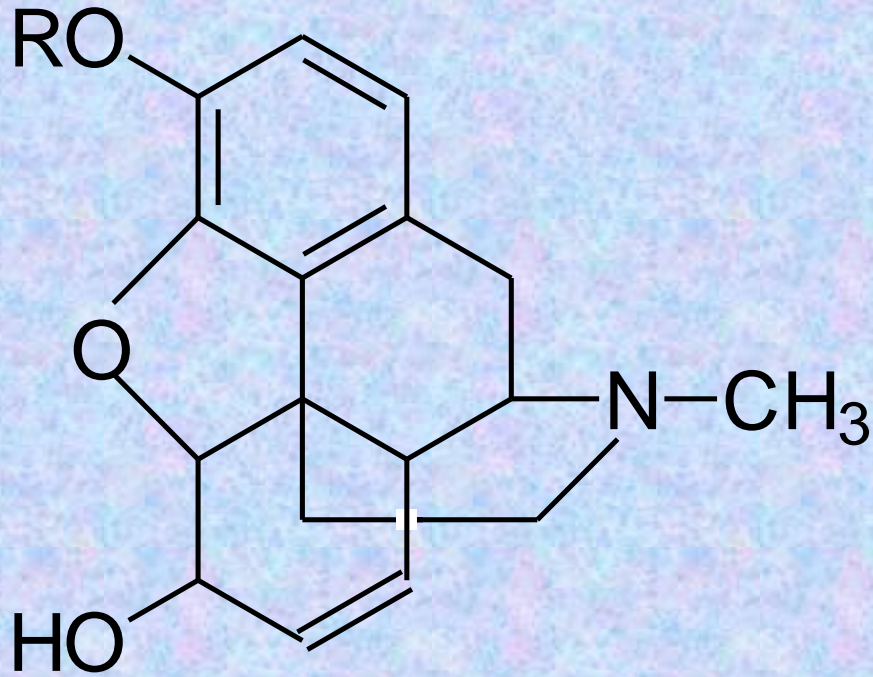
6,7,8,14-Tetradehidro-4,5-epoksi-3,6-dimetoksi-17-metil-morfinan

# Oksikodon ve Oksimorfon Sentezi



DİHİDRODEOKSİMORFİN  
DESOMORFIN®





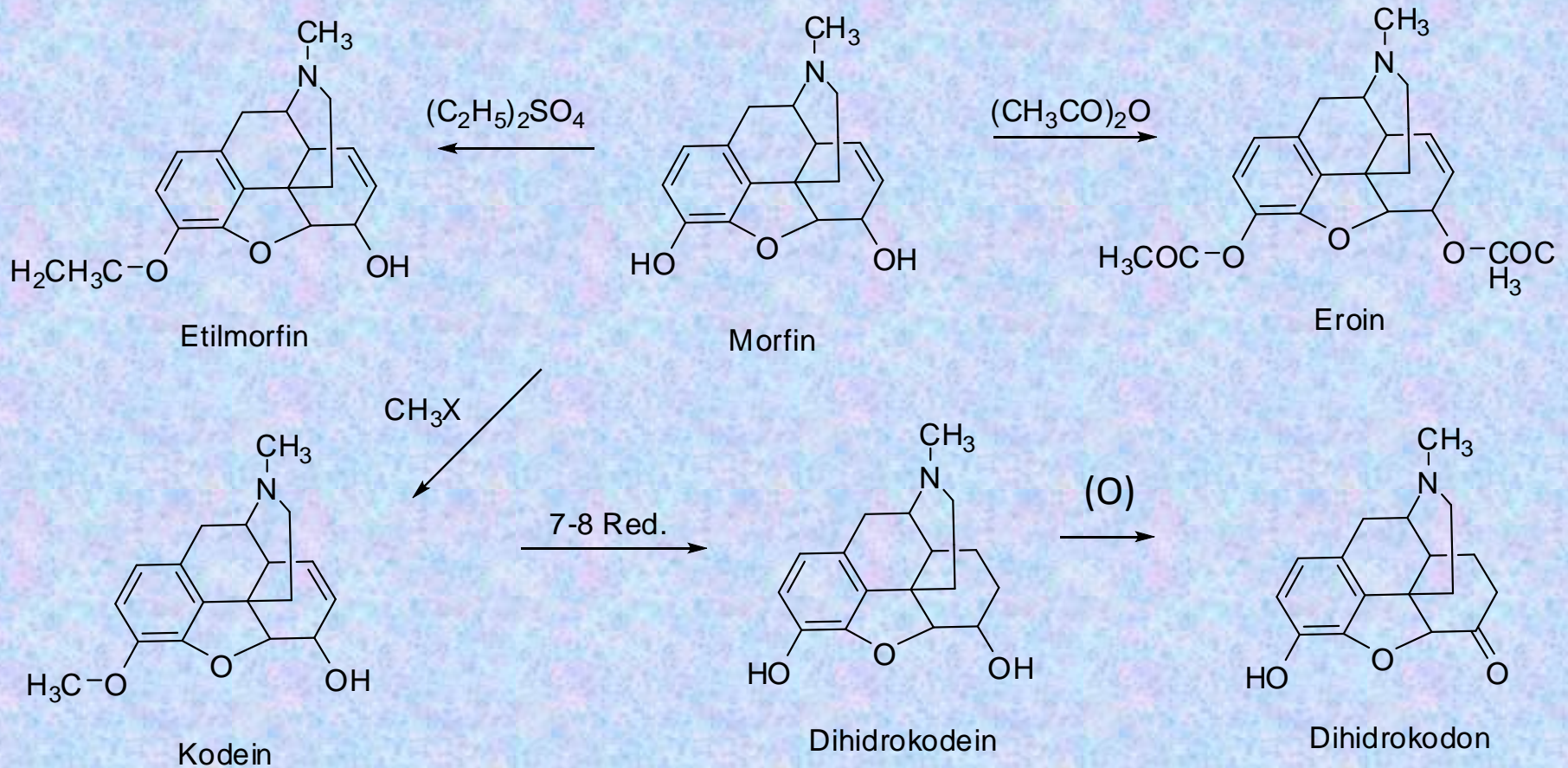
Antitussif olarak kullanılırlar, antagonist etki gösterirler

KODEİN      R=CH<sub>3</sub>

DİONİN      R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>      Oftalmolojide kull

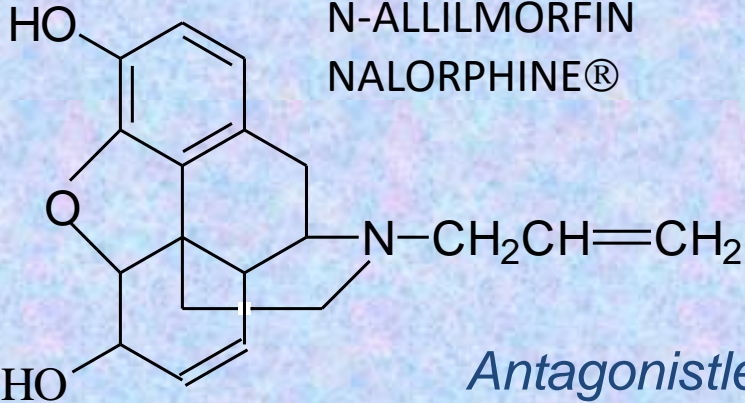
FOLKODİN      R=      —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—N  NH

# Morfin Türevleri Sentezi

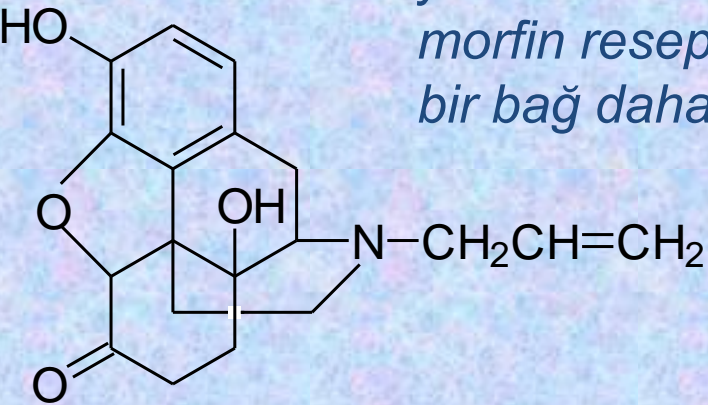


# NARKOTİK ANALJEZİK ANTAGONİSTLERİ

N-ALLİLMORFİN  
NALORPHINE®



*Antagonistler iyonize formda olduğu zaman, uçtaki C üzerindeki (-) yükün bir sonucu olarak morfin reseptörleri ile ilave bir bağ daha yapılabilir.*

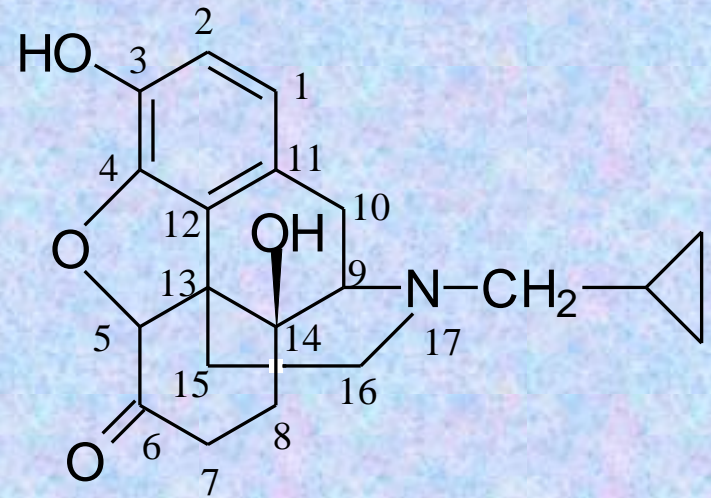


NALOKSON (N-ALLİL  
NOROKSİMORFON)

Prof. Dr. Esin AKI

NALTREKSON

17-(Siklopropilmetil)4,5-epoksi-3,14-dihidroksimorfinan-6-on



Etki Süresi Kısa  
Akut Narkotik Analjezik  
zehirlenmelerinde  
Kullanılır

## ORİPAVİN TÜREVLERİ

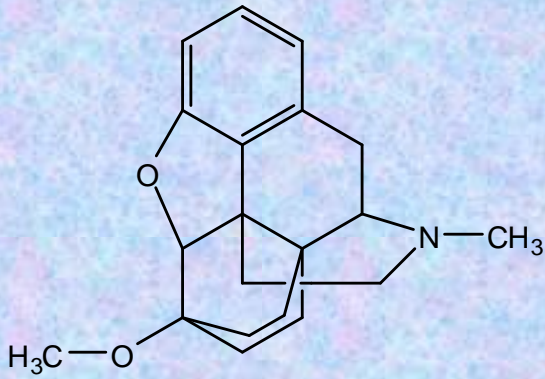
Konformasyon daha az değişiklik gösteren şekilde tutulursa, istenmeyen reseptörlerle olan etkileşmeleri uzaklaştırılır. Molekül istenen reseptöre uyacak spesifik konformasyonu kazanmış olur.

Dolayısı ile bağımlılık ve solunum depresyonu gibi yan etkileri de azalır, etkisi artar.

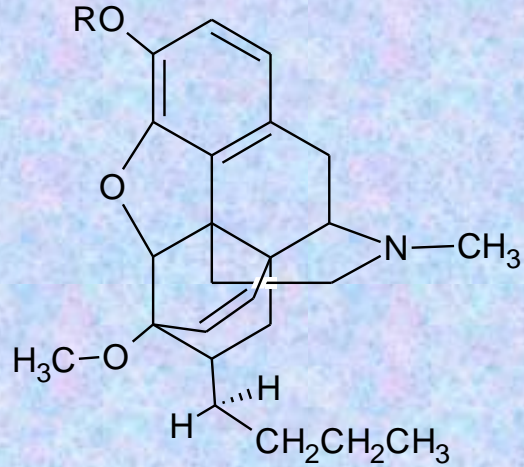
Oripavinlerde 7'nolu C'de büyük hacimli gruplar getirilerek, reseptör ile ilave bir bağ daha oluşturabilir.

Böylelikle güçlü, yan etkileri az, uzun süreli bileşikler oluşur.

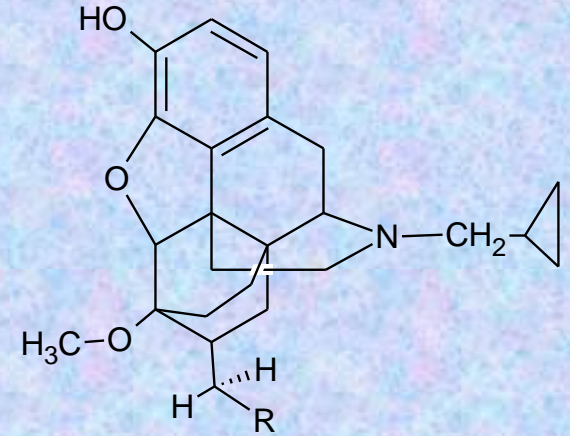
# Oripavin Türevleri



Oripavin Yapısı



COCH<sub>3</sub> → Asetorfin  
H → Etorfin



CH<sub>3</sub> → Diprenorfin  
n- Bu → Buprenorfin

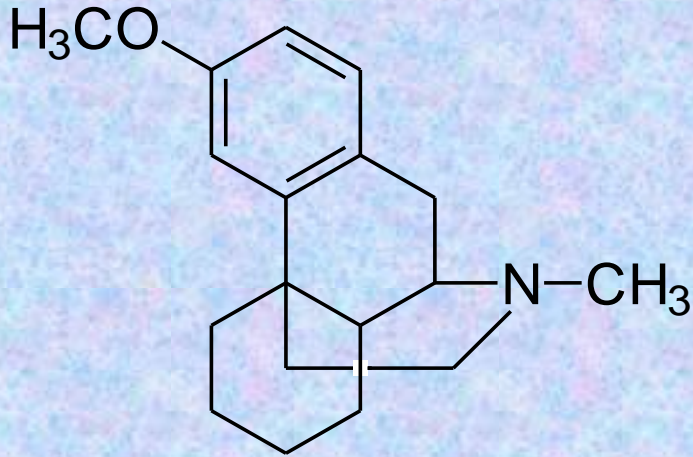
## Asetorfin

[5 , 7 (S)]4,5-Epoksi-3-O-asetiloksi-6-metoksi-17-metil-6,14-eteno-7-butil-morfinan

# MORFINAN TÜREVLERİ

- -Morfinanlar, morfin türevlerinden daha güçlü ve daha uzun etkilidirler.
- Aynı zamanda toksik ve bağımlılık yapıcıdırlar.
- -Morfin üzerinde yapılan değişiklikler morfinanda yapıldığı zaman yine aynı biyolojik cevabı verirler. (Molekülün aynı reseptörlerle etkileşmesi sonucu )
- -Morfinanlar daha basit moleküller oldukları için elde edilişleri daha kolaydır.

# MORFINAN TÜREVLERİ



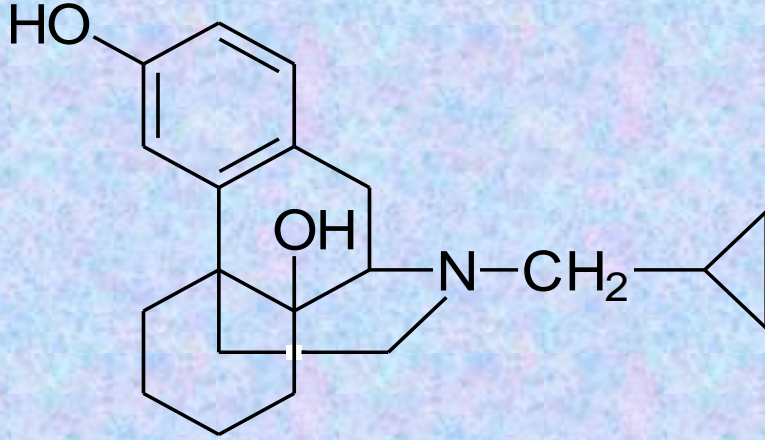
## DEKSTROMETORFAN

d ,l-N-Metil-3-metoksi-morfinan  
(N-Allil-3-hidroksi-morfinan)



## LEVALLORFAN

# MORFINAN TÜREVLERİ

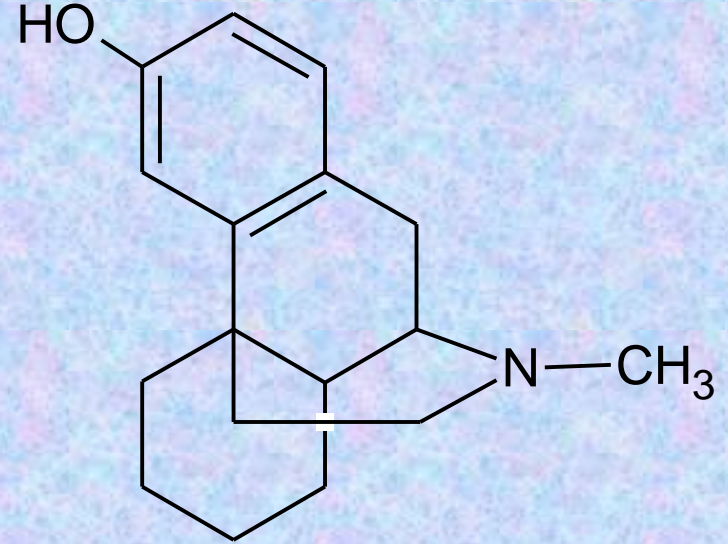


BUTARFANOL

17-(Siklobutilmetil)mofinan-3,14-diol

Analjezik, antitussif, oral kullanılmaz

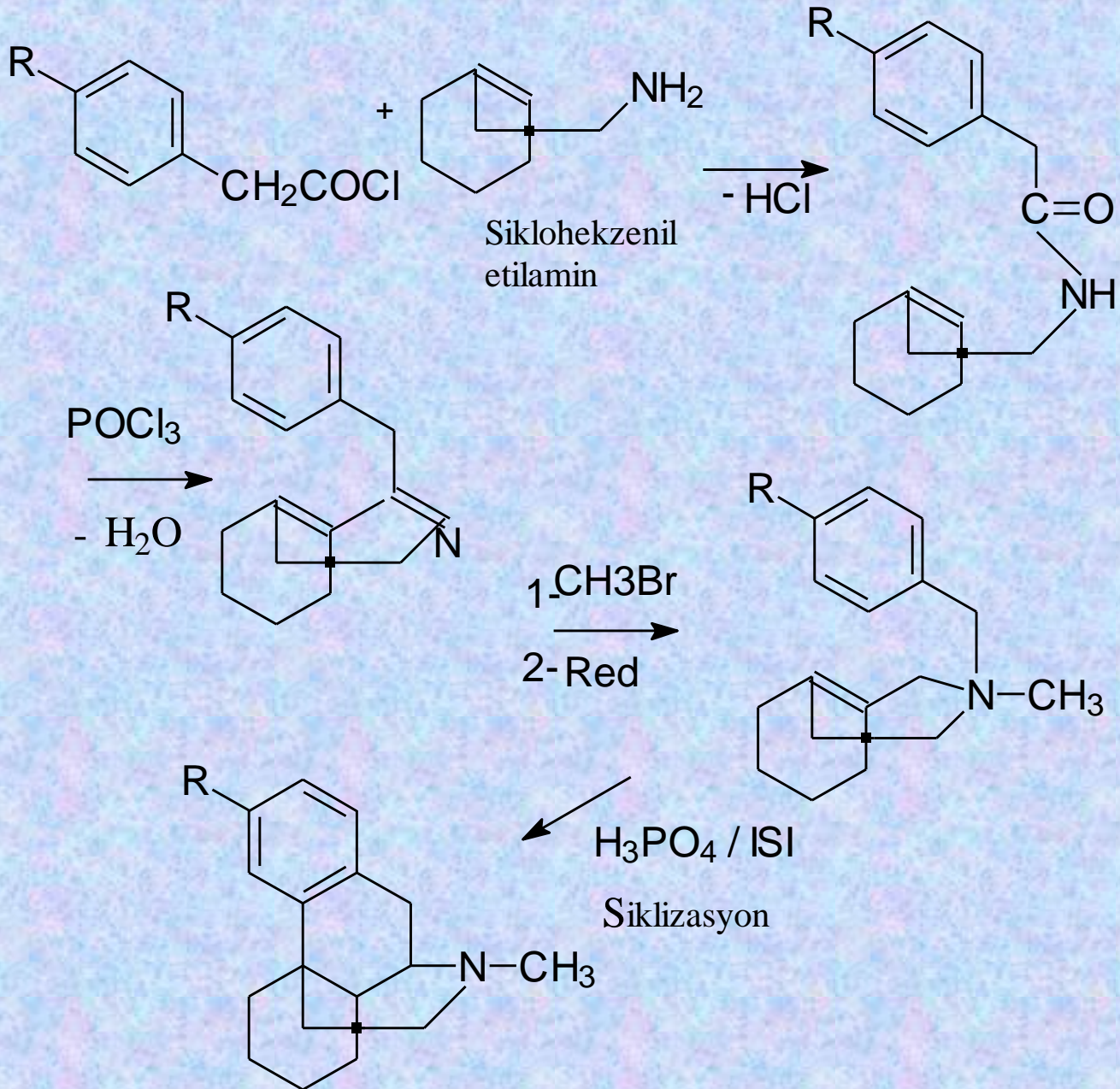
Pentazosinden 20 kez etkin



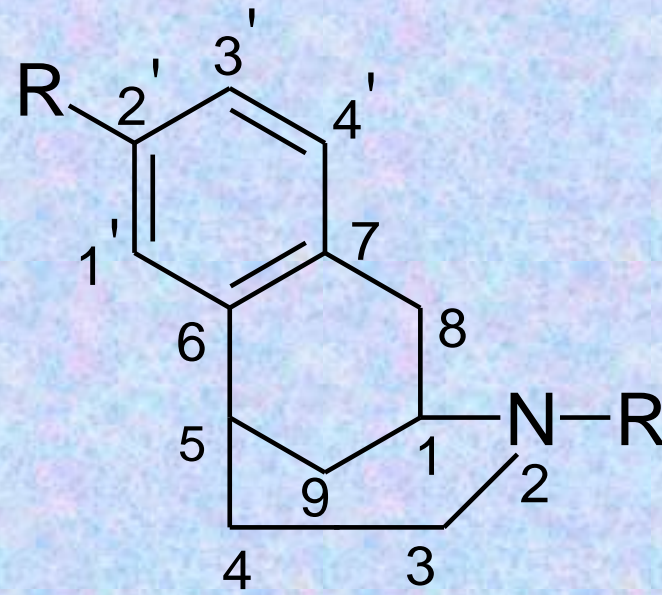
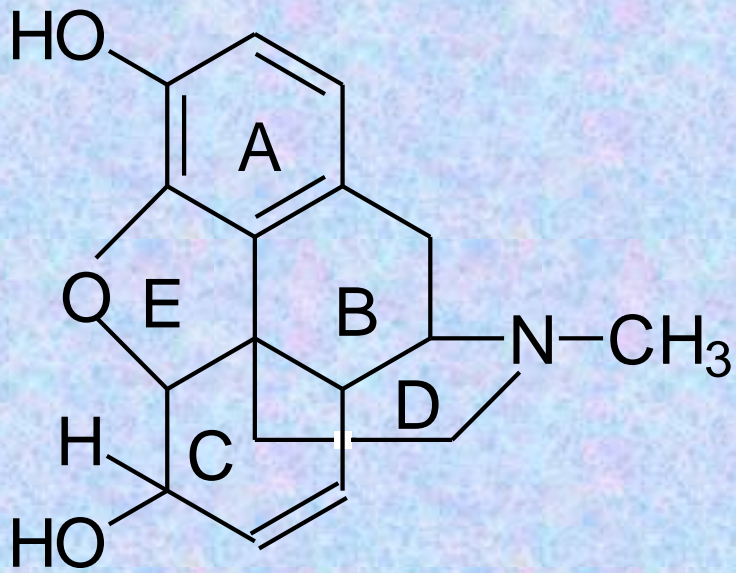
LEVARFANOL

Morfin'den 4 kez etkin

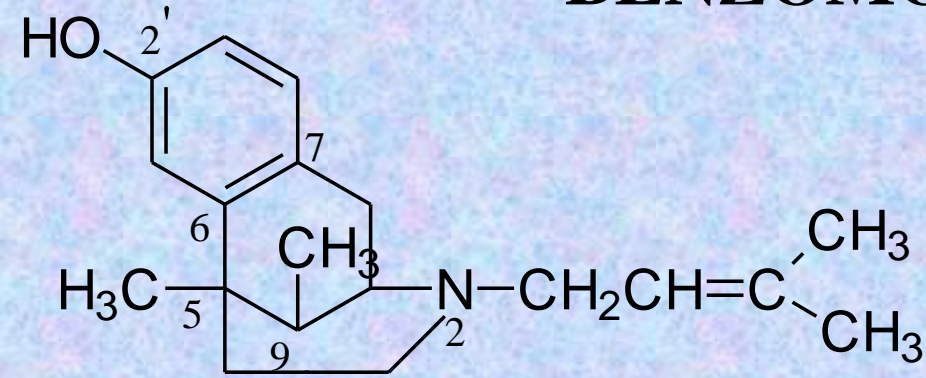
# MORFİNAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ



# BENZOMORFANLAR



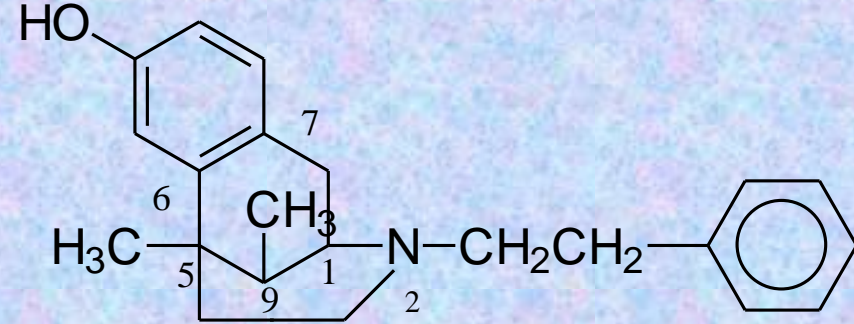
# BENZOMORFANLAR



PENTAZOSİN

SOSEGON®TESTA®

2-Dimetilallil-5,9-dimetil-2'-  
hidroksibenzomorfan

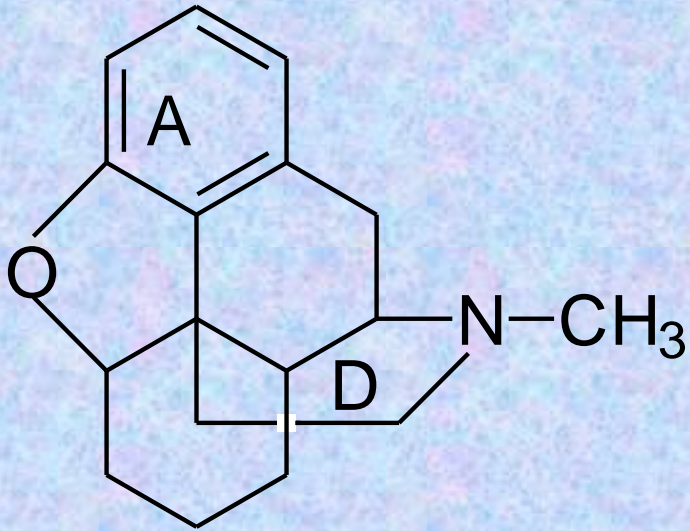


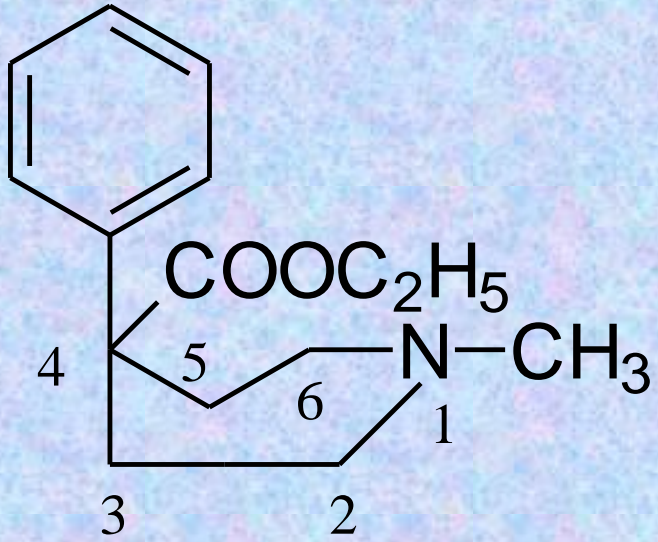
FENAZOSİN

2'-Hidroksi-5,9-dimetil-2-  
feniletıl-6,7-benzomorfan

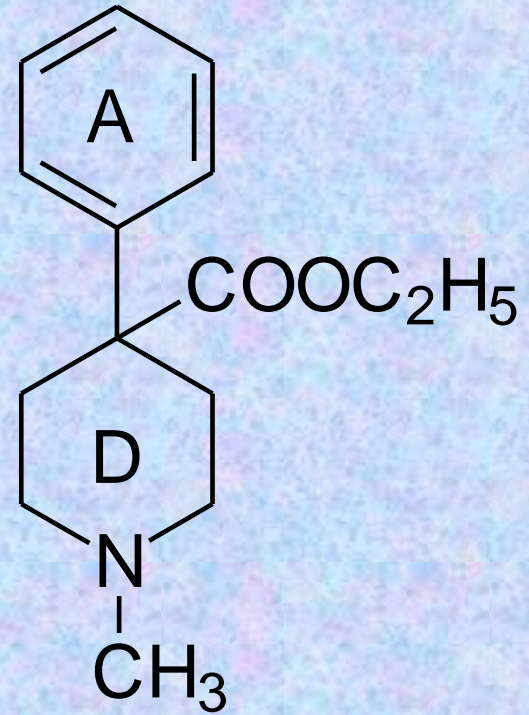
Kappa reseptörler üzerine parsiyel agonist  
ve mü reseptörler üzerinde antagonist  
etki yapar.

# MEPERİDİN (PETİDİN) VE TÜREVLERİ



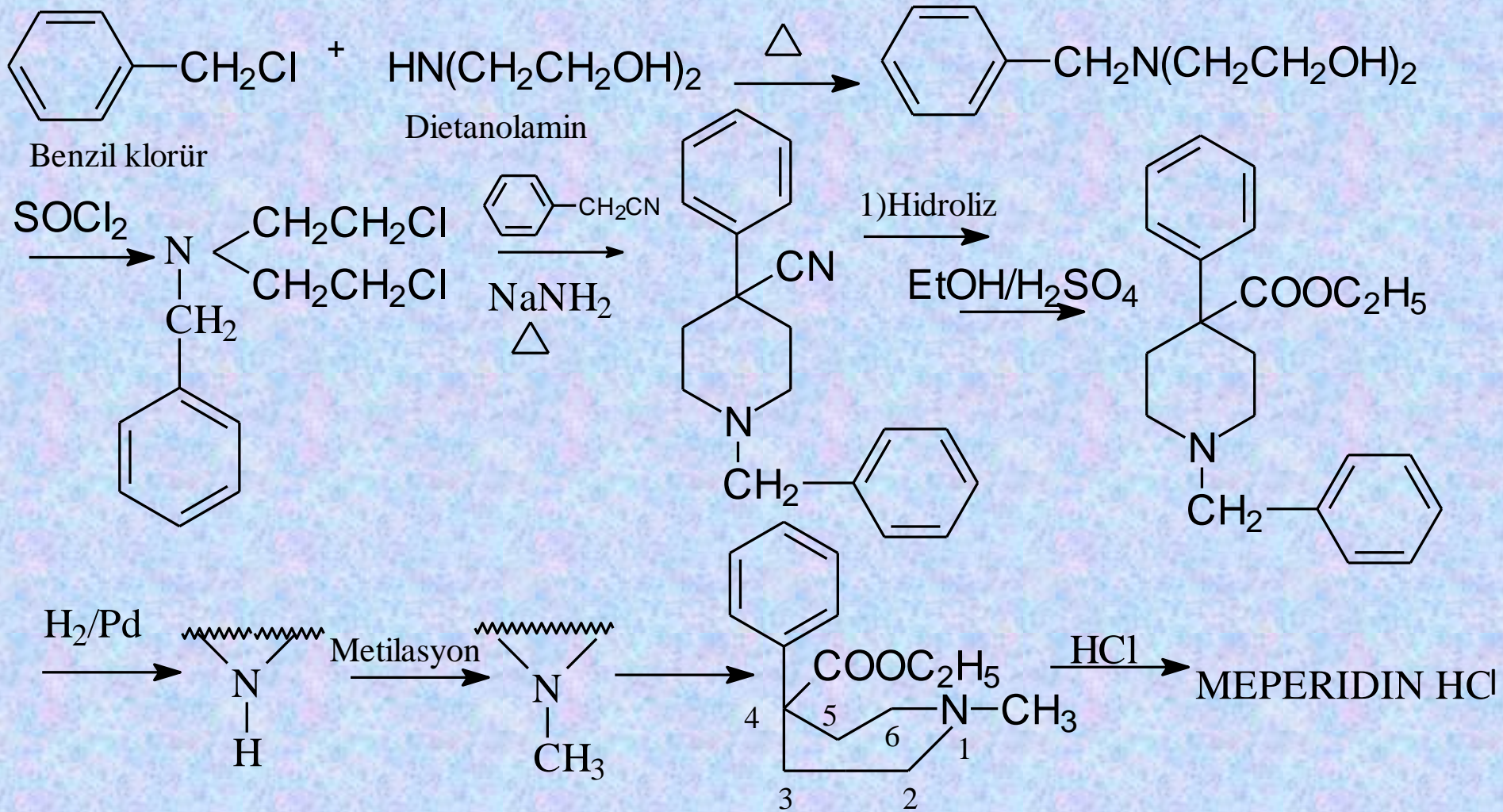


MEPERIDIN SENTEZİ

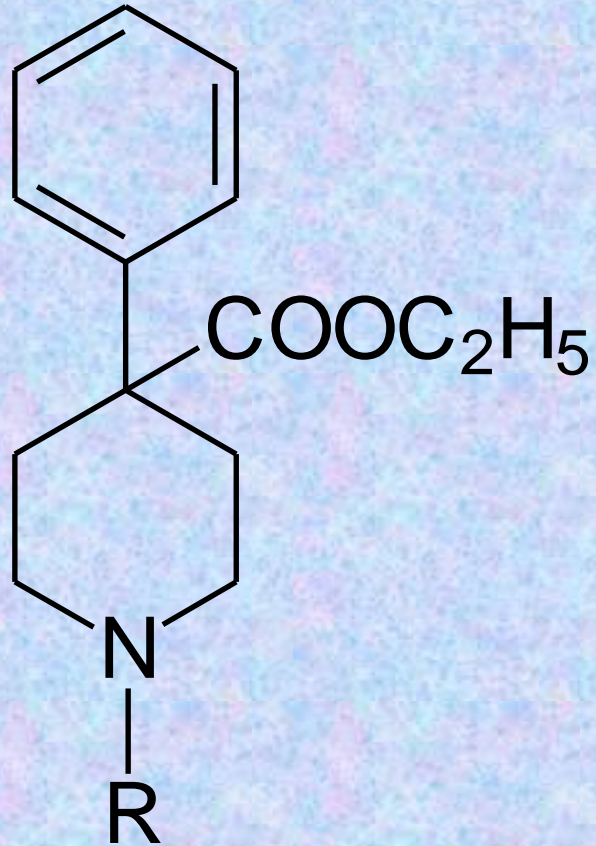


PETİDİN (MEPERİDİN)  
1-Metil-4-fenil-4-piperidin  
karboksilik asit etil ester

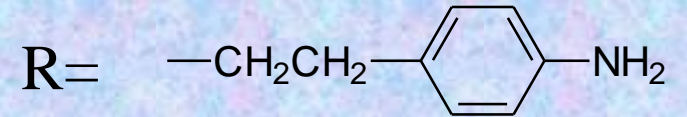
# MEPERİDİN SENTEZİ



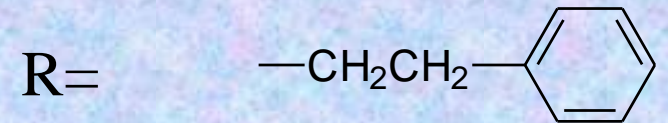
## MEPERİDİN YAPISINDAN TÜREYEN ANALJEZİKLER



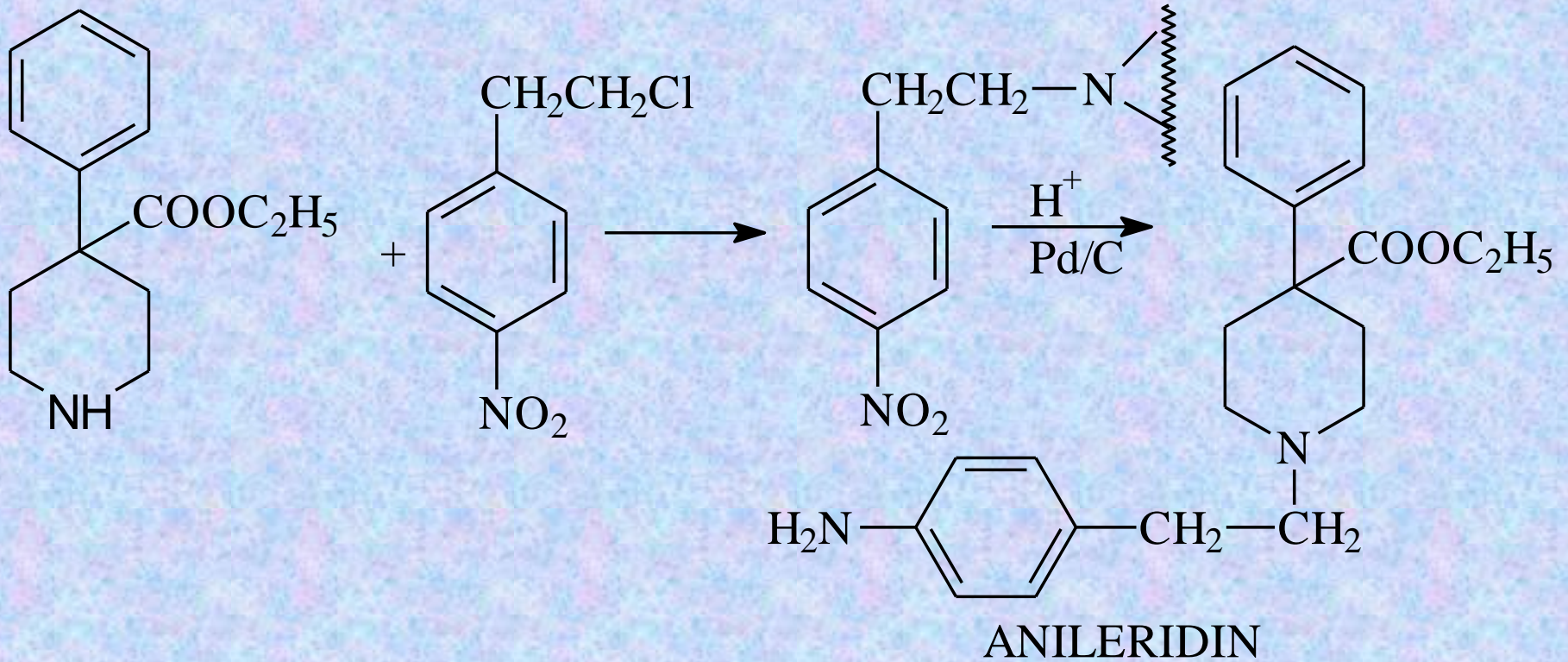
ANİLERİDİN



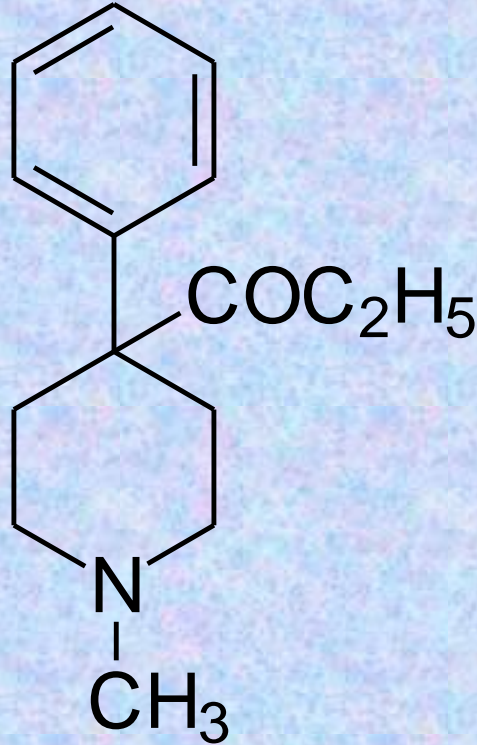
FENERİDİN



# ANILERIDIN SENTEZİ

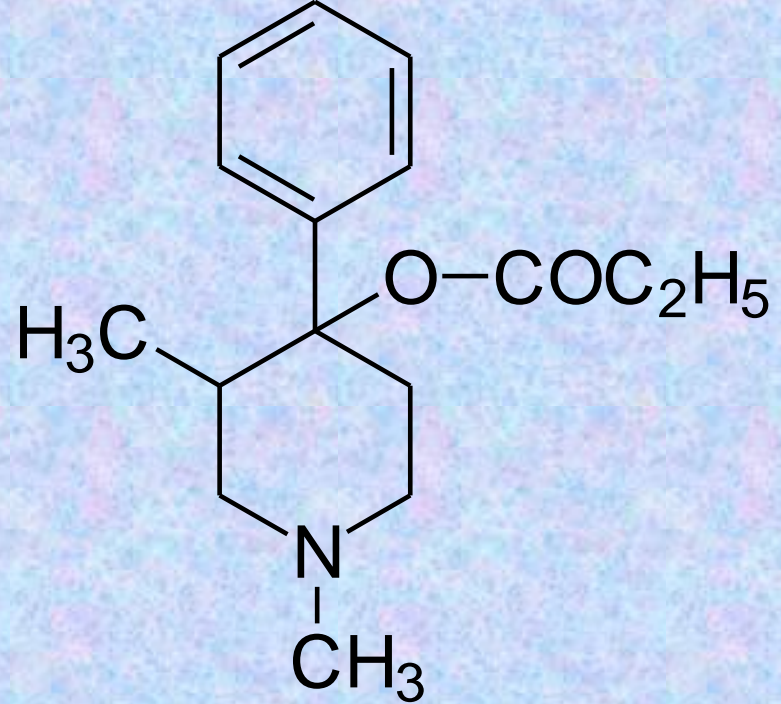


Her ikisinde de etki Meperidin'den daha fazladır.  
Morfin'e yakın etkili.



KETOBEMIDON

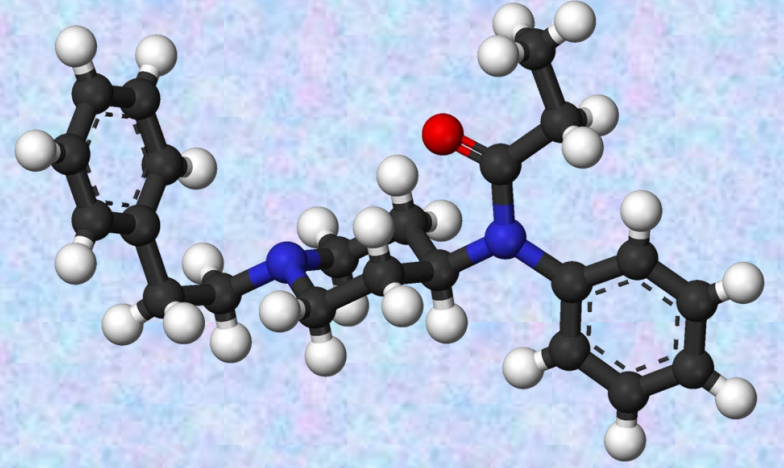
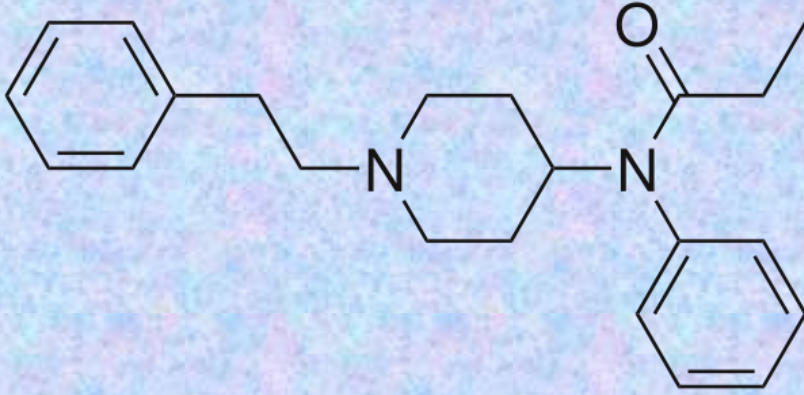
1-Metil-4-(1-oksopropil)-4-fenil  
piperidin



ALFAPRODIN

1,3-Dimetil-4-propanoiloksi-4-fenil  
piperidin

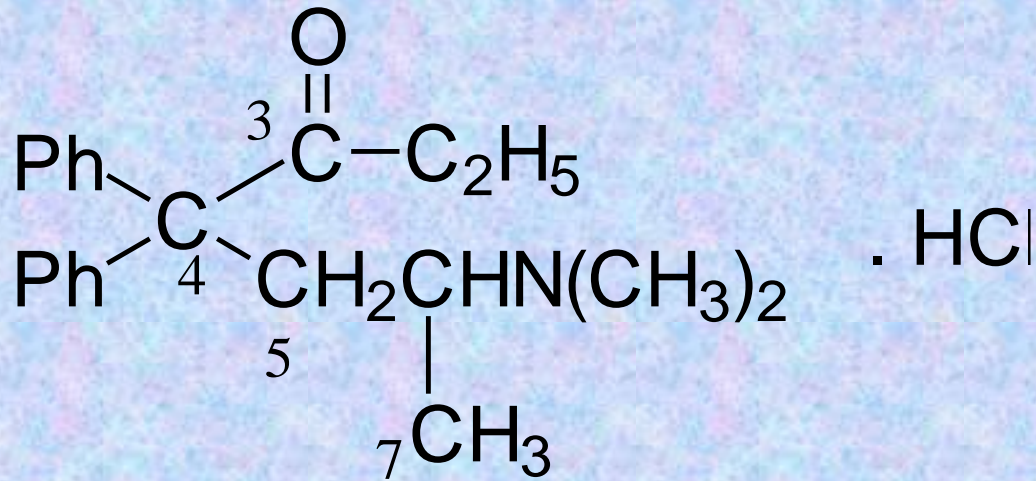
# FENTANIL



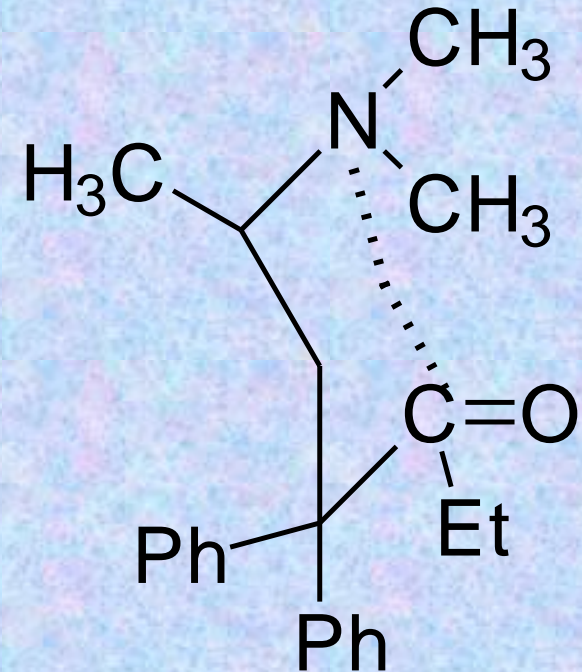
*N*-(1-(2-feniletıl)-4-piperidinil)-*N*-fenil-propanamid

Fentanil morfinden 50 kat, Meperidin'den de 500 kat daha etkili, yan etkisi daha az bir analjezikti. Morfinden hızlı etki başlangıcına ve daha kısa etki süresine sahiptir.

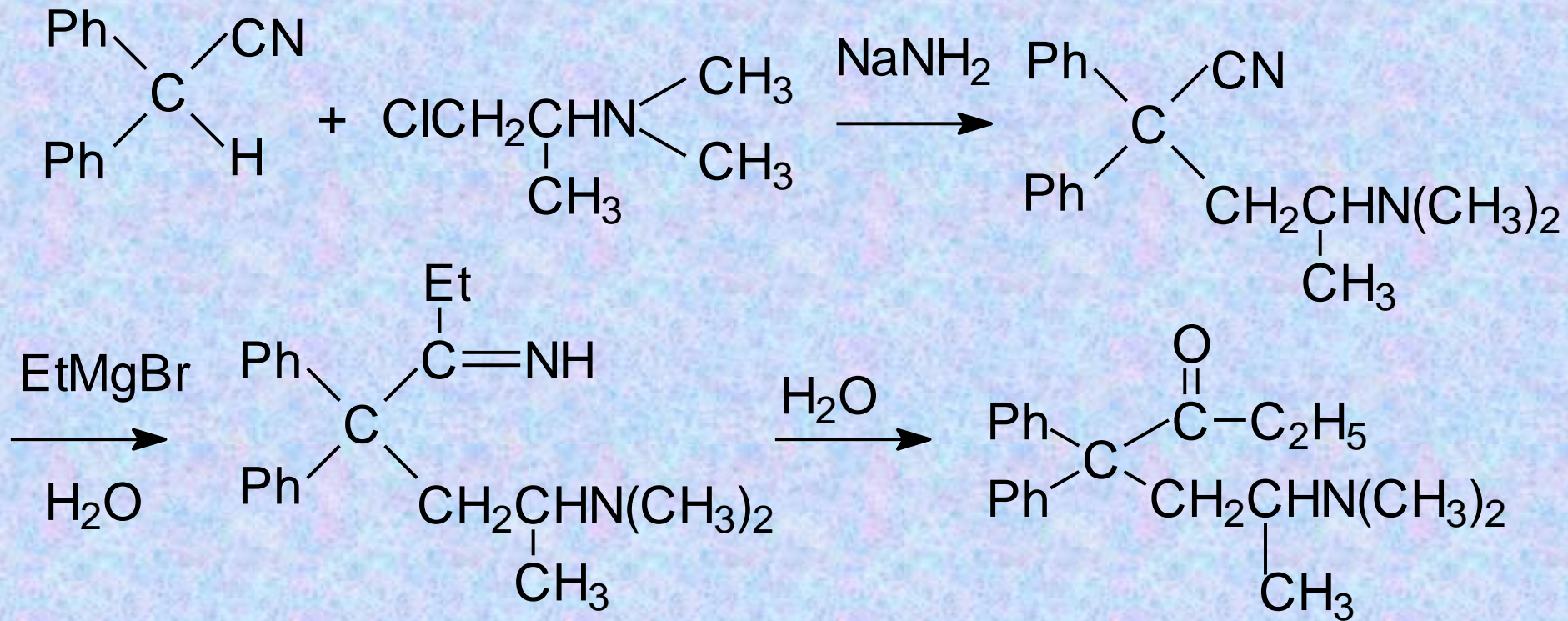
# 1,1-DİFENİL AMİNO ALKANLAR (DİFENİL PROPİLAMİN GR)



6-(Dimetilamino)4,4-difenil-  
3-heptanon  
**METADON**

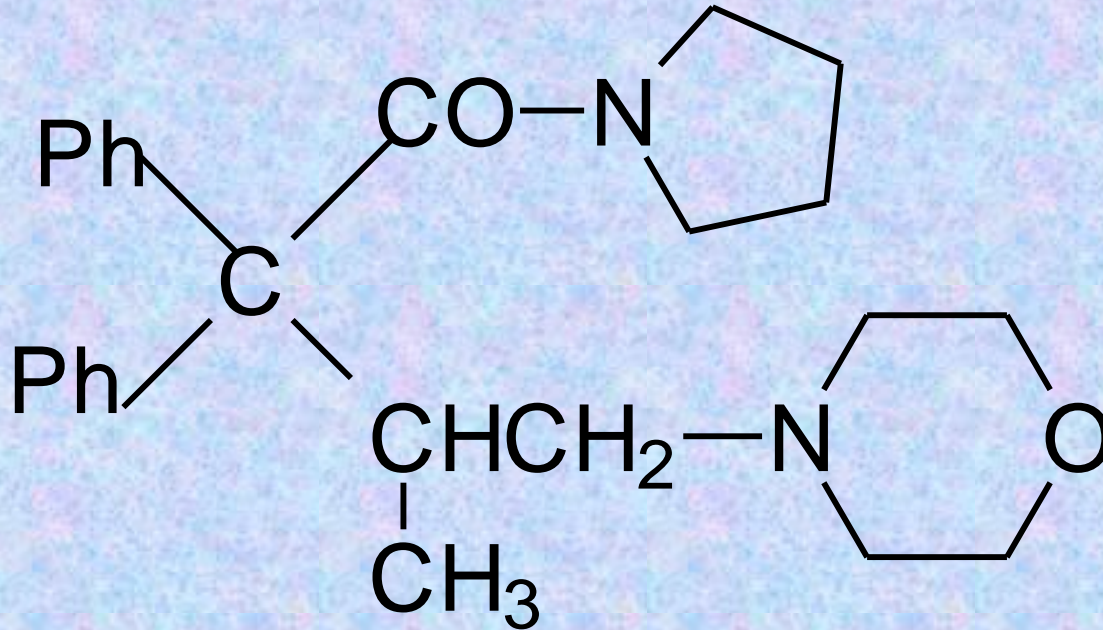


# METADON SENTEZİ



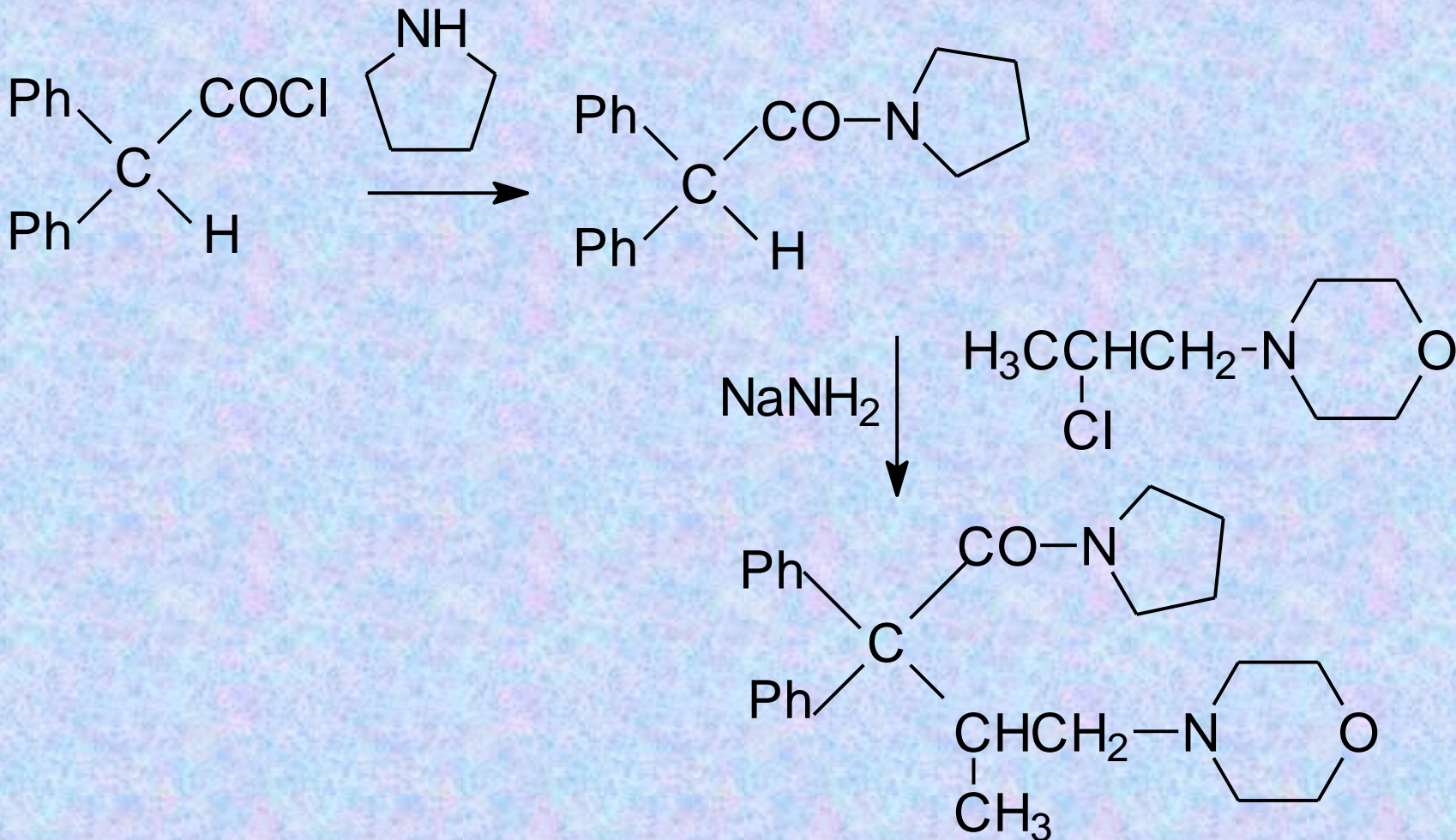
# DEKSTROMORAMID

N-(2,2-Difenil-3-metil-4-morfolinobutiril)pirrolidin



Dekstromoramid'de morfinin 2 katı kadar kuvvetlidir. Ancak yüksek bağımlılık riski vardır ve solunum yavaşlatıcısıdır.

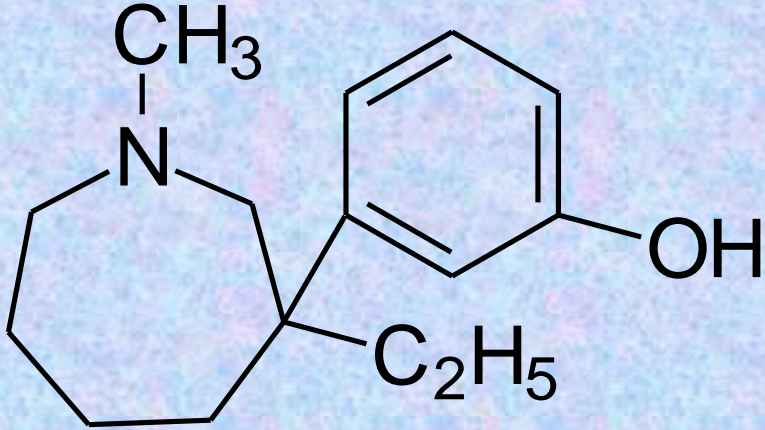
# DEKSTROMORAMID SENTEZİ



# DİĞERLERİ

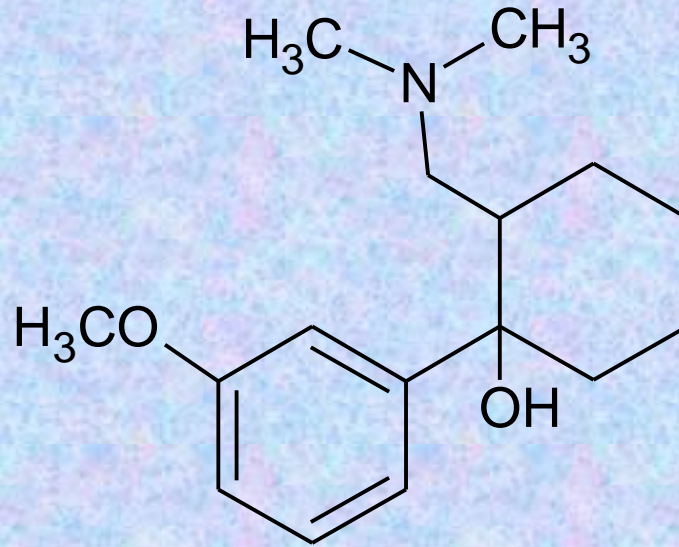
## MEPTAZINOL

3-(3-Etilhekzahidro-1-metil-1H-azepin-3-il)fenol



Solunum merkezini minimum inhibe ederek yeterli analjezi oluşturur.  
Doğum, travma, ameliyatlarda kullanılır.  
Bağımlılık yapma riski düşüktür.

# Tramadol



(trans(+)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksi-fenil)-  
siklo heksanol

Mü, kappa ve delta reseptörlere eşit derecede ve morfine oranla daha düşük afinite gösterdiği saptanmıştır. Morfin bağımlılarına injekte edildiğinde hafif bir yoksunluk sendromuna neden olur. Solunumu deprese etmez.