

ANALJEZİKLER (AĞRI KESİCİLER)



PROF.DR. EMİNE BAYDAN

- ⊙ Analjezikler bilinç kaybına neden olmaksızın ağrının algılanmasını azaltan veya tamamen ortadan kaldıran maddelerdir. Analjezikler, inflamasyon prosesinin modülasyonu, nosiseptör (omurilik düzeyindeki) aktivasyonun blokajı ve nosiseptörün ağrıyı algılama eşiğinin yükseltilmesi gibi değişik metodlarla çalışırlar. Analjezinin kalitesi etkinin ortaya çıkışına aracılık eden mekanizmanın çeşidi, farklı sınıf analjeziklerin kombinasyonu süper sonuçların ortaya çıkışına neden olabilir
- ⊙ Analjezikler narkotik olan ve olmayanlar olmak üzere iki grup altında incelenir.
- ⊙ 1. Narkotik (Opioid) Analjezikler.
- ⊙ 2. Narkotik olmayanlar (Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, NSAİİ)

NARKOTİK (OPİOİD) ANALJEZİKLER

- ◉ **Opioi**d**ler** morfin benzeri etki gösteren sentetik ve doğal (opium) maddeleri kapsayan genel bir terimdir.
- ◉ **Eroin** (diasetilmorfin, diamorfin), **Morfinon/ Dihidromorfon**, **Etorfin** (Tebain türevi) **yarı sentetik**,
- ◉ **pentazosin**, **petidin=meperidin=Dolantin**, **l-metadon**, **tramadol** ve **fentanil sentetik** türevleridir ve hepsi de opioidler olarak bilinirler.
- ◉ **Endojen opioidler** (Endorfinler) ise; **enkefalinler (Met- ve Lö-enkefalin)**, **β-endorfin** ve **dinorfinlerdir**. Endojen opioidler peptid yapısındadırlar ve prekürsörleri olan proenkefalin, pro-opiomelanokortin ve prodinorfinin parçalanması ile oluşurlar.
- ◉ **Opium** (Afyon) haşhaş bitkisinin (*Papaver somniferum*) olgunlaşmamış meyve kapsüllerinin çizilmesi ile açığa çıkan sıvının katılaşması ile elde edilen bir maddedir. Bu maddeye «afyon somunu» adı verilir. Afyonun içinde 20'den fazla alkaloid bulunmaktadır. Bunlara ve yarı sentetik türevlerine **opiyat** adı verilir.

- ◉ Kimyasal yapı bakımından iki grup altında incelenirler;
- ◉ 1.Fenantren grubu (Morfin, kodein, tebain bulunur)
- ◉ 2.Benzilizokinolin grubu (papaverin, noskapin ve narsein bulunur). **İkinci grup maddelerin analjezik ve bağımlılık yapıcı etkisi bulunmaz ve düz kasları güçlü şekilde gevşetirler**
- ◉ Opioid analjezikler SSS ve diğer dokulardaki opioid reseptörler üzerinden etkilerini gösterirler. Bu reseptörler mü (μ), kappa (κ), delta (δ), sigma (σ) ve epsilon(ϵ)'dur.
- ◉ **Mü** reseptörlerinin uyarılması **analjezi** (başlıca suprasipinal yerlerde), **solunum depresyonu, miyozis, gastrointestinal motilitenin yavaşlaması ve öforiye (iyi hissetme hali)** neden olur.
- ◉ **Kappa** reseptörlerin uyarılması (spinal cord'da) **analjezi, miyozis ve solunum depresyonuna** neden olur. Bu reseptörler G proteinleri aracılığı ile kalsiyum kanalları ile kenetlenir. Reseptörlerin uyarılması ile kalsiyum kanalları inhibe olur.
- ◉ **Delta**, opioidlerin **öforik** etkilerinden sorumludurlar.
- ◉ **Sigma** reseptörleri **disfori ve halusinasyonlardan** sorumludur ve analjezik özellikleri bulunmamaktadır. Opioid analjezikler bu reseptörlerin bir veya birkaçında birden agonist, antagonist veya her ikisini birden gösterir. Morfin, etorfin ve fentanil güçlü agonisttir.

- ⊙ Pentazosin, buprenorfin, butorfanol, diprenorfin, nalorfin, nalbufin, levolorfan, dezosin, ketosilozin **agonist-antagonisttir (parsiyal agonist)**. Nalokson önerilen dozlarda sedatif ve analjezik etkisi olmayan saf antagonisttir. Nalmefon, naltrekson da antagonisttir.
- ⊙
- ⊙ Opioid analjeziklere cevapta tür farkı önemlidir. **Kedi, at, sığır, koyun, keçi ve domuzda yüksek dozlar aşırı uyarıya neden olur.**
- ⊙ Ağrısız hayvanlara kıyasla ağrılılarda uyarı daha azdır.
- ⊙ Kuşlarda çeşitli opioid reseptör varlığından söz edilmektedir. Ancak, bu sınıf ilaçların kuşlardaki etkisine ilişkin bilgiler oldukça karmaşıktır. Memelilere göre güvercinlerde ön beyinde daha çok kappa reseptörleri bulunmaktadır. Güvercinler mü ve kappa agonistleri ayıramamaktadır.

- ⊙ Morfin opioidlerin prototipidir. Morfin ağız yoluyla alındığında parçalanmaya uğradığı için etkili değildir. Morfin sülfat suda çözünen formudur. Morfin pupillada daralmaya, bulantı ve kusmaya, yüksek dozlarda hipotansiyona, kabızlığa sebep olur. İnsanda yüz, ense ve boyunda histamine bağlı kızarma yapar. Doğumu geciktirir. Morfin köpeklerden sc veya im 200 µg/kg, kedilerde sc 100 µg/kg dozda kullanılır. Kedilerde uyarıya sebep olabilir. Atlarda sedasyon ve analjezi için ksilazinle birlikte kullanılır.
- ⊙
- ⊙ Kodein opiumdan türetilmiştir. Ağızdan verildiğinde analjezik etki gösterir. 65 mg'ı 600 mg aspirine denk analjezi yapar. Öksürük ve ishal tedavisinde de kullanılır. Bağımlılık yapıcı etkisi zayıftır. Noskapin de antitussif etkiye sahiptir.
- ⊙
- ⊙ Pentazosin, çok az sedatif etkiye sahiptir. Mide-bağırsak üzerindeki etkisi de zayıftır. Uyarıya neden olmaz. atlarda kolik sancısının kontrolünde, köpeklerde iskelet kası ve visseral ağrıların kontrolünde yararlıdır. Ancak, kedilerde kullanımı önerilmez.



- Petidin (Meperidin) sentetik bir opioiddir. Tam, fakat kısa etkili bir analjezi yapar. Etkisi morfinden kısadır. Hızlı detoksifikasyonundan dolayı beklenmedik etkilere neden olur. Önerilen dozlar 2 saatten fazla analjezi oluşturur. Daha az düz kas etkisine sahiptir. Antispazmodik etkisinden dolayı atların koliğinde kullanılır. Plasentayı zor geçtiğinden ve solunum üzerindeki etkisi zayıf olduğundan gebe hayvanlarda yeni doğanlarda risk daha azdır ve gebelerde kullanımı uygundur. Öksürük ve ishalde faydası yoktur. ABD’de eroin kesilmesinin tedavisinde ve kanserli hastalarda kullanılır.
- **Metadon**, ağız yolundan oldukça iyi analjezik etki gösterir.
- **Buprenorfin** parsiyal agonisttir. Daha az solunum depresyonu, ılımlı sedasyona neden olur.
- **Butorfanol** sentetik opioid analjeziktir. Köpeklerde antitussiv olarak kullanılır. Köpek ve kedilerde medetomidinle kombine edilerek kullanılabilir.
-

- ◎ **Opiooidlerin kullanım alanları**
- ◎ Güçlü analjezik etkilerinden dolayı insanlarda non-opiooid analjeziklerle kontrol altına alınamayan *kolik tipi visseral ağrılarda, myokard infarktüsünün ağrısında, terminal kanser ağrılarında, kemik kırılması, kas kopması gibi ağır travmatik ağrılarda, öksürükte öksürük kesici olarak kullanılır.*

Sakıncaları

- ⊙ Morfin köpeklerde yaygın olarak kullanılır. Kedilerde düşük dozlarda uyarı yapmadan analjezi oluşturur. Ancak, yüksek dozları etkili uyarıya neden olur. Atlarda morfin uyarıya neden olduğundan önerilmez. Opioidler solunum ve kardiovasküler depresyona neden olur. Tolerans gelişir. Opioid analjezikler kafa içi basıncı artırdıkları için kafa yaralanmalarında kullanılmaları önerilmez. Hipotansif etkileri fenotiyazinlerle aynı anda kullanılmaları sırasında belirginleşir.

Nöroleptanaljezi

- Fentanil (kısa etkili opioid analjezik)+droperidol (nöroleptik) kombinasyonudur. Sedatif ve opioid analjeziklerin kombinasyonu tek sedatife göre daha derin ve güvenilir bir sedasyon sağlar. Köpek ve kedilerde derin sedasyon elde etmek için asepromazin çeşitli opioid analjeziklerle (petidin ve buprenorfin gibi) kombine edilir. Yine köpek ve kedilerde aynı amaç için butorfanol medetomidin ile, kedilerde butorfanol, medetomidin ve ketamin genel anestezi oluşturmak için kullanılır. Asepromazin, detomidin ve ksilazin atlarda derin sedasyon elde etmek için sık sık opioid analjeziklerle (özellikle butorfanol) kombine edilir

- Etorfin tebainin türevidir. Morfinden 1000 kere daha güçlüdür. Asepromazin gibi fenotiyazinlerle nöroleptanaljezi için birleştirilir. Küçük cerrahi işlemler için uygundur. Hayvanat bahçeleri ve geyik çiftliklerinde dart için uygundur (2.45 mg etorfin hidroklorid+10 mg asepromazin maleat /ml, at (iv) ve geyik için (im) 0.01 ml/kg).
- Fentanil petidine benzeyen sentetik bir opioid analjeziktir. Analjezik gücü morfinden 80-100 kez daha fazladır. Nöroleptik olan fluanison ile kombinasyonu uygundur. Tavşan ve kobay, rat ve fare gibi rodentler için uygundur (fentanil 315 µg+ fluanison 10 mg/ml, sc 0.55 ml/kg).

Opioid Antagonistler

- ⦿ Nalorfin (parsiyal antagonist)
- ⦿ Naltrekson, Nalmefen, Nalokson, diprenorfin pür antagonisttir.
- ⦿ Nalorfin ilk kullanılanıdır. Bugün yerini nalokson hidroklorür almıştır. Diprenorfin yapısal olarak etorfine benzer. Etki mekanizması yönünden ise naloksona benzer. Etorfin ile nörolept aneljeziden sonra hayvanları tekrar hareketlendirmek için kullanılır.

Nalokson HCL

- ⦿ Bir opiyat antagonisti olan Nalokson yapısal olarak oksimorfonla ilişkilidir. N-allilnoroksimorfon HCL olarak da bilinir. Naloksonun analjezik etkisi yoktur.

- ◉ Tam etki mekanizması açıklanamamış olmakla birlikte, mü, kappa ve sigma opioid reseptörlerine bağlanarak yarışmalı antagonist olarak etki eder.
- ◉ İlacın mü reseptörlerine ilgisi daha fazladır.
- ◉ Nalokson yüksek doz opiyatların neden olduğu solunum ve SSS depresyonu etkisini tersine çevirir. Fakat köpeklerde apomorfinin emetik etkisini tersine çeviremez.
- ◉ Yüksek dozlarda dopaminerjik mekanizmalar üzerinde ve GABA antagonizması etkileri de vardır.
- ◉ Veteriner hekimlikte sadece opiyatların etkisini tersine çevirmek için kullanılır. Fakat, septik, hipovolemik, kardiyojenik şokta da kullanımları değerlendirilmektedir.



- ⦿ Nalokson ağızdan verildiğinde çok az emilir. Sindirim sisteminde hızla yıkımlanır.
- ⦿ Damar içi kullanıldığında zaman etki 1-2 dk gibi kısa bir sürede başlar. Kas içi verilirse eki 5 dk da başlar. Etki süresi genellikle 45-90 dk kalır. Fakat bazen 3 saati bulabilir. Nalokson vücuda hızla dağılır ve beyin, böbrek, dalak, iskelet kası, akciğer ve kalpte yüksek düzeyde bulunur. Plasentaya geçer. Karaciğerde metabolize edilir. Glukuronid konjugasyonla metabolitlerine dönüşür ve bunlar da idrarla atılır. İnsanlarda serum yarı ömrü 60-100 dk dır.
- ⦿ Naloksonun aşırı duyarlı hayvanlarda kullanımı sakıncalıdır. Nalokson yüksek dozlar bakımından oldukça güvenli ve emniyet marjı geniş olarak kabul edilmektedir. Fakat çok yüksek dozlarda bir kaç hastada nöbet görülmesi (sekonder GABA antagonizmasına bağlı) söz konusu olmuştur.
- ⦿
- ⦿ Doz: Opioid etkiyi tersine çevirmek için;
- ⦿ Köpeklerle.....0.04 mg/kg iv, ım veya sc
- ⦿ Kedilere.....0.05-0.1 mg/kg iv
- ⦿ Atlara.....0.01-0.02 mg/kg iv

Naltrekson

- ◉ Sentetik opiyat antagonisttir. Ağızdan kullanılır. Yarışmalı nolarak SSSdeki opiyat reseptörleri bağlar. Böylece hem endojen opiyatlar (endorfinler gibi) ve hem de eksojen olarak alınan opiyat agonist veya agonit/antagonistler işgal edilen yerlerde önlenir. Naltrekson opiyatların öforik etkilerini önlemede daha etkilidir. Solunum ve miyotik etkileri bloke etmede daha az erkilidir. Naltrekson ayrıca LH, kortizol ve ACTH hormonlarının plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Köpeklerde deneysel olarak geliştirilen hipovolemik şokta naltrekson (nalokson gibi) iv yüksek dozlarda verildiğinde arteriyel basıncı, kardiyak verimi, sol ventrikül kasılmasını, vurum hacmini artırır.
- ◉
- ◉ Doz:
- ◉ Köpeklere.....davranış bozukluklarının tedavisi için a) önce .0.01 mg/kg sc nalokson (narkotik antagonistlerin etkili olup olmadığını anlamak için) verilir, sonra ağızdan naltrekson 1-2 mg/kg günlük olarak verilir. Uzun süreli tedavi gerekebilir. b) 2-5 mg/kg po günde 1 kez c) 1-2.2 mg/kg po 8-12 saatte bir
- ◉ Kedilere....25-50 mg/kedi po 24 saatte bir

- ⊙ **NON-NARKOTİK ANALJEZİK (NON-STEROİDAL ANTI-İNFLAMATUAR-NSAID, NSAİİ) İLAÇLAR**
- ⊙ **NSAİİ SINIFLANDIRMASI (Kimyasal Yapılarına Göre)**
- ⊙ **SALISILATLAR:**
- ⊙ **-Asetil salisilat:** Aspirin
- ⊙ **-Nonasetil salisilatlar:** Diflunisal, Mg trisalisilat, sodyum salisilat, salsalat, benarilat.
- ⊙
- ⊙ **ASETİK ASİTLER**
- ⊙ **-İNDOL ASETİK ASİTLER:** Indometazin, tolmetin, asemetazin, sulindak
- ⊙ **-FENİLASETİK ASİTLER (Aril asetik asitler):** Diklofenak, fenklofenak, alklofenak.
- ⊙ **-PRANOKARBOKSİLİK ASİTLER:** Etodolak.

- ◉ **PROPIOYONİK ASİTLER:** Ibuprofen, ketoprofen, naproksen, flurbiprofen, tiaprofenik asit, oxaprozin, karprofen
- ◉ **FENOMATLAR (Antranilik Asitler):** Mefenamik asit, flufenamik asit, meklofenamik asit, niflumik asit.
- ◉ **HETEROARİL ASETİK TÜREVLERİ:** Ketorolak.
- ◉ **ENOLİK ASİTLER**
- ◉ **-OKSIKAM TÜREVLERİ (Enolik asitler):** Proksikam, sudoksikam, oksikam, tenoksikam.
- ◉ **-PİRAZOLON TÜREVLERİ:** Fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon.
- ◉ **NONASIDIK TÜREVLER:** Nabumeton, prokuazon, tinoridin, fluprokuazon.

- ◎ **NSAI SINIFLANDIRMA (Yarilanma Ömrüne Göre)**
- ◎ **1-KISA YARI ÖMÜRLÜLER** ($t_{1/2}$: 6 saatin altında)
- ◎ Aspirin, diklofenak, etodolak, ibuprofen, indometazin, ketoprofen, tolmetin, mefenamik asit, flufenamik asit.
- ◎ **2-UZUN YARI ÖMÜRLÜLER** ($t_{1/2}$: -10 saatin üstünde)
- ◎ Diflinusal, nabumeton, naproksen, proksikam, tenoksikam, tenidap, fenilbutazon, azapropazon, sulindak.

- NSAİI'lar yangıya sebep olan histamin, bradikinin, prostaglandinler, leukotrienler, platelet aktive edici faktörler, komplement komponentler, lizozomal olan ve olmayan enzimler, nitrik oksit ve serbest radikaller aracılığında gelişen eklemlerde yangı ve kıkırdak dokusunda haraplanmaya ve ağrıya sebep olan iskelet kası ve eklem bozukluklarında anti inflamatuvar ve anajezik olarak etkili olurlar. Dolayısıyla bütün bu grup ilaçların analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Fluniksin, ketoprofen ve tolfenamik asit pulmoner ödemi bastırarak buzağı puneumonisine bağlı morbitide ve mortaliteyi düşürür. Aspirin diğerlerinden farklıdır. Siklooksijenaz enzimini bağlayarak antiagregan etkiye neden olur. Bu etkisiyle trombo-embolik bozuklukların sağaltımında kullanılır.

◉ SALİSİLATLAR

- ◉ Aspirin, benzoik asit, salisilik asit, metil salisilat, salsalat (salisil salisilat) bu grubun üyeleridir. En çok kullanılanı aspirindir. Yüksek dozları salisilizm'e neden olur (Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, işitme güçlüğü, bulanık görme vb).
- ◉ **Aspirin (Asetil Salisilik Asit-ASA):** Plantea aleminden Salicaceae familyasından Salix cinsinde bulunan bir maddeden elde edilmiştir. Söğüt ağacı kabuğundaki aktif madde Salisin'dir. Kristal formu ilk olarak 1828'de izole edilmiştir. Saf formu suda çözündüğü zaman asit özelliği gösterdiğinden (pH 2.4, PK_a 3.5) salisilik asit olarak adlandırılmıştır. 1897'de sentetik olarak salisin'in değiştirilmiş formu (asetik asitin salisilik asit esteri) elde edildi. Buna Asetil Salisilik Asit (Aspirin) adı verildi. Üretim tarihi geçmiş ve güçlü sirke benzeri kokusu olan tabletlerin kullanılmaması gerekir. Kuru ortamda dayanıklı olan aspirin, su ve neme maruz kalırsa hızla asetat ve salisilata hidrolize olur. Isıtma hidrolizin hızını artırır.

- ◉ Aspirin salisilatların prototipidir.
- ◉ Salisilatlar siklooksijenaz enzim inhibisyonuna neden olur. Bu şekilde prostaglandinlerin ve tromboksanların oluşumunu engeller. Ayrıca, kininlerin bırakılması ve şekillenmesinin engellenmesi, lizozomların stabilize edilmesi ve yangı için gereken enerjinin oksidatif fosforilasyon kenetinin kırılması ile engellenmesine yol açar.
- ◉ Belirtilen nedenlerle analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri vardır.
- ◉ Çoğu hücreler yeniden siklooksijenaz sentezleyebilir, fakat plateletler sentezleyemez.
- ◉ Aspirinin değişik preparatları bulunur. Örg enterik kaplanmış tablet, film kaplı tablet, bufferlı şekil, kapsül, supposituar, insanlar için ayrıca efervesan toz, lisinat halinde injeksiyonluk preparat gibi.

- Aspirinin ağızdan alındığında biyoyararlanımı türe, mide pH'sına, formülasyona vb değişir. Bufferlı aspirin daha kolay çözündüğü için daha iyi emilir. Aspirin emildikten sonra önce bağırsakta, sonra kanda kısa sürede ester hidrolizine uğrar ve hızla aktif metabolit olan salisilik asite parçalanır. Ancak, bunun analjezik ve antipiretik etkisi asetil grubunu kaybettiği için ilk hali kadar iyi değildir.
- ASA'nın plazmadaki kalış süresi kısadır. Etki süresi plazmadaki kalış süresinden daha uzundur. Çünkü siklooksijenazlar asetil gruplarınca kovalent bağlanır ve bu bağlanma irreversibldir. Bu nedenle ilacın etki süresi yeni enzim sentezine kadar devam eder.

- ◉ Serum proteinlerine %50-70 oranında bağlanır. Biyotransformasyon bakımından türler arasında farklar vardır. **Kedilerde UDP-glukuronil transferaz enzimi bulunmadığı için aspirini metabolize edemez ve oldukça duyarlıdır (yarılanma ömrü 37.6 saat).**
- ◉ Yarılanma ömrü doza bağımlıdır. 5-12 mg/kg dozun yarılanma ömrü 22-27 saat, 25 mg/kg'ın ise 45 saattir. Belirtilen nedenle kedilerde 48 saatte bir kullanılır.
- ◉ Sığırlarda yarılanma ömrü 3 saattir.
- ◉ Alkali idrarda atılmaları daha hızlıdır.
- ◉ Sığırlarda aspirin akut mastitis tedavi için kullanılmıştır.
- ◉ Atlarda antitrombotik etkisi daha belirgindir. **Bu nedenle ekzersiz yapan atlarda epistaksisi güçlendirebilir.**

- Uzun süre kullanılması mide-bağırsak problemlerine neden olur. Midedeki irkiltici etkisi doğrudan etki ve PG sentezinin inhibisyonu ile ilgilidir. Ayrıca PGE_2 sentezinin inhibisyonu ve lökotrienlerin aşırı üretimi ile ilgili olarak **bronkokontriksiyona neden olur** (aspirin astması, psödoalerji). ASA platelet agregasyonunu önler ve kanama süresini uzatır. **Hayvanlarda aspirin teratojenik etkili olarak bulunmuştur.** Gebeliğin sonunda kullanılması doğumun gecikmesine, kanama eğiliminin artmasına neden olabilir. İnsanlarda “**Reye Sendromu**” neden olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca yüksek dozlarda kullanıldığında kulak çınlaması, vertigo ve uyuşukluğa neden olabilir.

◉ PİRAZOLON TÜREVLERİ

- ◉ Fenilbutazon, oksifenbutazon, aminopirin, metamizol (dipiron, novaljin), apazon
- ◉ **Fenilbutazon (PBZ):** Aspirinden sonra en eski NSAID ilaçtır ve ikinci sırada yer alır. Fenilbutazon genellikle artrit ve laminitisin yol açtığı köpek, at ve sığırlardaki iskelet-kas sistemi ve inflamasyonla ilgili ağrının tedavisinde, orta dereceli somatik ve viseral ağrıda endikedir.
- ◉ Fenilbutazon at, köpek ve kedilerde ağızdan ve enjeksiyonla kullanılabilir. Atlarda yavaş iv enjeksiyonla kullanılır.
- ◉ FDA gıda değeri olanlarda kullanımını uygun görmemektedir.
- ◉ Sığırlarda ilacın oral biyoyararlanımı %54-69, atlarda %70 düzeyindedir. Atlarda yemle, özellikle de samanla pike ulaşma zamanında gecikme ve plazma konsantrasyonunda azalma bildirilmektedir. Sığırlarda yaklaşık 9-10 saatte ulaşır.
- ◉ İneklerde yapılan farmakokinetik bir çalışmada iv, im ve oral 6 mg/kg dozda verildiğinde yarılanma süresi 32,4-60.8 saat arasında değişmiştir. Plazma proteinlerine %93 oranında bağlanmıştır. Sığırlarda yarı ömrü uzun olarak bulunmuştur.
- ◉ Süte fenilbutazon geçer. Bu da kalıntı sorununu gündeme getirir.

- PBZ'nin spinal veya sentral düzeyde bilinen etkisi yoktur. Ağrı kesici etkisini merkezi etkinin dışında çevresel etkiyle yapmaktadır.
- Yarış atlarında kullanımı bakımından ülkeler arası fark vardır. Bazı ülkelerde PBZ ve metaboliti oksifenbutazonun (OPBZ) toplamının idrardaki konsantrasyonunun öngörülen konsantrasyonu ($2 \mu\text{g/mL}$) aşmadığı müddetçe doping sayılmayacağı bildirilmektedir.

- Fenilbutazon etkisini araşidonik asit sentezini prostaglandin sentetaz ve prostasiklin sentetaz seviyesinde inhibe ederek, prostaglandin ve tromboksan seviyesini düşürerek gösterir. Trombosit aktivitesini reversibl olarak etkiler. Hepatik mikrozomal enzim aktivitesini indükler. Bu ilacın ayrıca ürikosurik (ürik asit attırıcı) aktivitesi vardır. Fenilbutazon sinoviyositler tarafından urat kristal fagositozunu inhibe eder.
- Trombozis hayvanlarda genel anlamda önemlidir. Aortik ve iliac tromboz çoğunlukla kedilerde, atlarda ve insanlarda kaydedilmiştir. Ancak, sığır, köpek ve kuşlarda da olduğuna dair kayıtlar bulunabilmektedir. Ön ayaklarda ana kan beslemesini sağlayan aksiller arterin distal devamı olan brakiyal arter trombozuna çoğunlukla topallık eşlik eder ve köpekler ve kediler dahil olmak üzere farklı türlerde görüldüğüne dair kayıtlar vardır. Ancak, bu tip olguda yapılan bir çalışmada fenilbutazon uygulaması etkili olamamıştır.

Toksisite

- PBZ'nin atlarda tedavi dozlarında ciddi toksik etkilere neden olmayacağı bildirilmiştir. İnsanlarda kanda diskrazi kaydedilmiş olmakla birlikte atlarda kaydedilmemiştir.
- PBZ, mide-bağırsak ülseri, pıhtılaşma bozuklukları veya herhangi bir kalp, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtileri olduğunda kullanımı önerilmemektedir.
- Atlarda yapılan bir çalışmada 12 gün boyunca her 8 saatte bir, terapötik dozda ketoprofen (2,2 mg / kg), fluniksin meglumin (1,1 mg / kg) veya **PBZ (4,4 mg / kg)** iv terapötik dozlarının çoklu günlük uygulamasının midenin glandüler kısmında değişikliklere neden olduğu ve en fazla etkilenen kısmın burası olduğu bildirilmiştir.

Metamizol (dipiron, novaljin)

- ◉ Yapısal olarak aminopirine benzer.
- ◉ Analjezik, antipiretik, sedatif, antiromatik, spazmolitik etkileri vardır.
- ◉ Oldukça güçlü analjeziktir. Antipiretik analjezikler içinde en güçlü etkiye sahip olanıdır. Visseral ağrılarda etkilidir. Tek veya antispazmodik bir madde olan butilskopolaminle birlikte olan preparatları vardır.
- ◉ Ağızdan ve enjeksiyonla kullanılır.
- ◉ Etki mekanizmasının ASA ve asetaminofenden ayrı olduğu düşünülmektedir. Siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) etkisini ve prostaglandin sentezini önler. Ancak, son çalışmalarda daha da karmaşık mekanizmadan bahsedilmektedir; hem COX-3 blokajı (bu blokaj PG E2 sentezinde azalmaya yol açar) üzerinden, hem de opioidergik sistem ve kannabinoid sistem üzerindeki etkiyle farmakolojik etkisini oluşturduğu düşünülmektedir.

- ◉ Antinosiseptiv etkiyle analjezi, otonomik merkezleri uyararak daha az peristaltikle spazmolitik etki, periferel vazodilatasyonla antipiretik etki, yangı bölgesine kan akışını değiştirerek antiromatik etki oluşturur.
- ◉ At, sığır, domuzlarda iskelet kas ve lokomotor sistemlerle ilgili pek çok inflamasyonda yararlı olur.
- ◉ Atlarda, sığırlarda ve diğer bütün evcil hayvanlarda (**kedilerde önerilmiyor**) sancı belirtileri ile seyreden bütün hastalıklarda iç organlardaki düz kasların spazmını çözerek sancıyı durdurmak, hastayı sakinleştirmek ve bozulmuş olan barsak peristaltik hareketlerini yeniden normalleştirerek barsak içeriğinin yer değiştirmesine imkan sağlamak, atlarda akut ve kronik, romatizmal nitelikte kas ve eklem yangıları, lumbago, tetanoz ve diğer spazmlı ve ağrılı hastalıklar, neuritis, neuralgia, tendovaginitis, özofagus tıkanması olaylarında kas spazmlarını çözüp, tıkayan lokmanın yer değiştirmesini kolaylaştırmak ve ağrıyı azaltmak amacıyla kullanılır.

- ⦿ Atlarda iv veya im (20-50 mg/kg), sığırlarda 20-40 mg/kg, domuzlarda 15-50 mg/kg ca dozlarında kullanılır. Tekrar dozlar 8 saatte bir yapılır. Ağızdan kullanılabileceği bildirilmekle birlikte dozaj bilgisi olmadığı bildirilmektedir.
- ⦿ Metamizol köpek ve **kedilere** parentral yoldan günde 3 kez 25 mg/kg, büyük baş hayvanlara parenteral tercihen iv günde 1-2 kez 5-20 g kullanılır.
- ⦿ Ağızdan verildikten sonra sindirim sisteminden hızla emilir ve metabolize olarak, 4-aminofenazon, 4- metilaminofenazon 4-formilaminofenazon ve 4-asetilaminofenazon meydana gelir. 24 saatte metabolitleri halinde atılır.
- ⦿ Gıda değeri olan hayvanlarda (Sığır, domuz, at) MRL değeri 4-metilamino-antipirin marker metabolitinin kalıntısı üzerinden kas, yağ, karaciğer ve böbrek için 200 µg/kg olarak bildirilmiştir. **İnsan sağlığı yönünden süt veren hayvanlarda kullanımı uygun değildir.**

Toksisite

- Akut toksisite çalışmalarında gastrik ülserasyona neden olmadığı gözlenmiştir. Keza köpek ve kedilerde yapılan çalışmalarda da kalp ve solunum sistemi üzerinde olumsuz etkiler kaydedilmemiştir. Ancak, yüksek dozlarda SSS düzeyinde ekiler bildirilmiştir.
- Olumsuz etki olarak ölümcül agronulositoza neden olabilir. Duyarlı hastalarda (insanda) özellikle iv kullanımdan sonra kardiyovasküler kollapsa neden olabilir. Belirtilen nedenle dikkatli kullanılması gerekir.

PARA-AMİNOFENOL TÜREVLERİ

- ◉ Parasetamol, fenasetin, asetanilid

Parasetamol (asetaminofen)

- ◉ Analjezik ve antipiretikdir. Fakat antiinflamatuvar etkisi zayıftır. Aspirine benzer şekilde köpeklerde operasyon sonrası ağrı ve inflamasyonu azaltabilir. Günlük doz 8 saatte bir 0.5 g'dır (yaklaşık 18 kg'lık için).
- ◉ Domuzlarda %10 ilaçlı premik şeklinde ve 15-30 mg/kg ca dozda 3-5 gün kullanılır. Bazı ülkelerde ise oral tozu şeklinde sığırlarda fermentasyon bozuklukları, asetonemi ve kanatlılarda ağrı ve ateş tedavisinde kullanılır.

- Etki mekanizması diğerlerinde olduğu gibi siklooksijenaz yolağı üzerindendir.
- Parasetamol karaciğerde glukuronidasyon, sulfasyon, N-hidroksilasyon ve glutasyonla konjugasyon şeklinde metabolize olur. Karaciğerde P450 enzimi aracılığıyla N-asetil-p- benzokuinonemin'e parçalanır. Glutasyon konjugatı şeklinde detoksifiye edilir. BU son işlem zayıf olanlarda toksik etkiye yol açar.
- Tablet, kapsül, sıvı süspansiyon, supposituar, iv ve im enjeksiyonluk şekillerde bulunur.

Toksisite

- ⦿ Yüksek dozları karaciğerde glutasyon rezervlerinin boşalmasına neden olur. Bu da karaciğer nekrozuna yol açar. UDP glukuronil transferazın bulunmamasından dolayı kediler uygulanmamalıdır. Yüksek dozlarının alınmasını takip eden 6-8 saat içerisinde N-asetilsistein verilirse bu etki önlenebilir. Ayrıca askorbik asit (Vit C) de yararlı olur.

◉ ASETİK ASİT TÜREVLERİ

- ◉ ASA'ya göre daha az yan etkisi olan, ancak onun organik asit yapısına sahip pek çok ilaç sentezlenmiştir. Bunlar **indol asetik asitler** (Indometazin, tolmetin, asemetazin, sulindak),
- ◉ **Fenil asetik asitler (Aril asetik asitler)** (Diklofenak, fenklofenak, alklofenak),
- ◉ **Pranokarboksilik asitler (Etodolak)**'dir.

◉ PROPIYONİK ASİT TÜREVLERİ

- ◉ Bu grupta ibuprofen, ketoprofen, naproksen, flurbiprofen, tiaprofenik asit, oxaprozin, karprofen bulunur.
- ◉ **Ketoprofen:** At, sığır, köpek ve kedilerde kullanılır. Ağızdan, im veya iv enjeksiyonla da kullanılabilir. Çok güçlü Siklooksijenaz inhibitörüdür. Bu nedenle güçlü analjezi, antiinflamatuvar, antipiretik etkileri vardır. Sindirim sis. hızla emilir. Köpeklerde ağızdan pik plazma konsantrasyonu, iv'ye göre daha zayıftır. Ortalama kalış zamanı ağızdan 4.49, iv 3.81 saattir. Karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşür. İdrarla glukuronid konjugatları şeklinde atılır.
- ◉ Sığır ve atlarda kas ve iskelet sisteminin ağrılı ve romatizmal bozukluklarında, yüksek ateşle birlikte seyreden solunum sistemi enfeksiyonlarında, antibakteriyel tedaviye yardımcı olarak, endotoksik şoklarda akut yangının giderilmesi amacıyla, sindirim sistemi bozukluklarından kaynaklanan sancılarda ve aseptik eklem yangılarda kullanılır

Karprofen: Propiyonik asit sınıfından olan, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAID) ilaçtır. Küçük hayvanlarda analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi için kullanılır.

- ⊙ Köpeklerde özellikle osteoartrite bağlı ağrı ve iltihaplarda, operasyon sonrası ağrıları kesmek için kullanılır.
- ⊙ Enjeksiyon ve çiğnenebilir tabletleri vardır.
- ⊙ Ağrı kesici etki mekanizması siklooksijenaz (COX) üzerindendir.
- ⊙ Kedilerde glukuronidasyon yolağının sınırlı olması nedeniyle yarılanma ömrü uzundur (yaklaşık 20 saat). **Kedilerde dikkatli olunmalıdır.**

◉ FENOMAT TÜREVLERİ

- ◉ Bu grupta meklofenamik asit, flufenamik asit, mefenamik asit, tolfenamik asit, etofenamik asit, niflumik asit bulunur.
- ◉ **Meklofenamik asit:** Atlarda ağızdan 2.2 mg/kg dozda günde 1 kez 5-7 gün kullanılır
- ◉ **Tolfenamik asit:** Kedilerde febril sendromda günde bir kez besinle 4 mg/kg dozunda, köpeklerde aynı doz ve uygulama şemasında kronik lokomotor bozukluklarda verilir. Sığırlara da uygulanır. İm enjeksiyon yapılabilir.

◉ NİKOTİNİK ASİT TÜREVLERİ

- ◉ Fluniksin ve niflumik asit
- ◉ **Fluniksin meglumin:** Bir nikotinik asit türevidir. Atlarda kullanım için uygundur (FDA tarafından uygun görülmüştür). Güçlü analjeziktir. Özellikle visseral ağrılarda yararlıdır. Deneysel (şokta) çalışmalarda antiendotoksik etkisinden de bahsedilmektedir. Atlarda yarı ömrü 1.6-2.5 saattir. Ruminantlarda 8.12 saat, köpeklerde ise 3.67 saattir. Fluniksin akut mastitisin tedavisi için kullanılmıştır. Ancak pek etkili bulunmamıştır. İneklerde intramammar verildiği zaman antipiretik etkisi görülür. Ancak bunlarda kullanımı pek uygun değildir. Sığırlarda akut bovine pulmoner amfizem de önerilir. Mutlaka bir kalıntı bekletme süresi verilmelidir.

- ⦿ **OKSİKAM TÜREVLERİ (Enolik asitler)**

- ⦿ Bu grupta proksikam, sudoksikam, oksikam, meloksikam, tenoksikam bulunur.
- ⦿ Meloksikam (köpeklerde), naproksen (at ve köpeklerde), piroksikam bu grup diğer ilaçlardır.
- ⦿ Diğer antiinflamatuvar maddeler kortikosteroidler, polisülfatlı glikozaminoglikan, pentosan polisülfat sodyum, sodyum hyaluronat'tır. Topikal uygulananlar metil salisilat ve DMSO kapsar.NSAID, bakır ve DMSO ile hazırlanan kombinasyonlar, DMSO'de tek hazırlanan NSAID'ye göre daha etkilidir.

- ⦿ **ADRENERJİK α_2 -RESEPTÖR UYARICILARI**

- ⦿ Ksilazin, detomidin (özellikle atlarda), romifidin bu grubun önemli üyeleridir. Sedatif, kas gevşetici ve analjezik etkileri vardır. Sedasyon doza bağımlıdır. Ancak yüksek dozlarda yan etkiler görülür.
- ⦿ **BU KONU ÖNCE DEN ANLATILDI**