



NARKOTİK ANALJEZİKLER

Prof. Dr. Gülgün Ayhan-Kılıçgil

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı


2021-2022

Ağrı

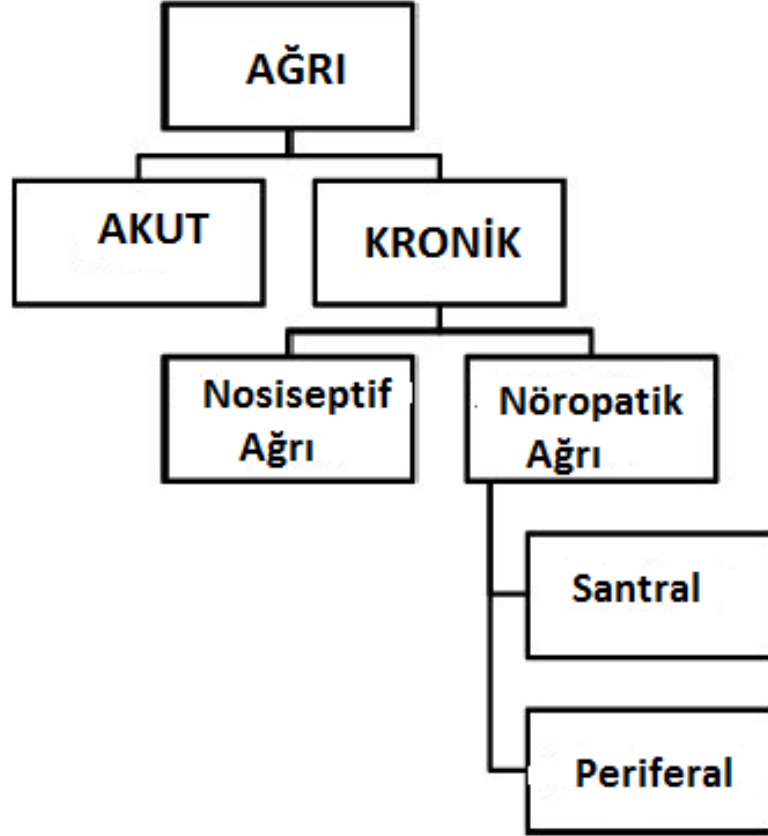


Hastalanmanın ve yaralanmanın en genel semptomlarından biridir



- 
- ▶ Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP-*International Association for the Study of Pain*) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı;

Vücutun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, duygusal, hoş olmayan bir duygudur.



- **Akut** travma veya yaralanma
- Tedavisi kesin olarak bilinmeyen **kronik** durumlar
- **Malign** süreçler

Nosiseptif Ağrı

Periferik sinir uçlarının ağrılı kimyasal (enflamatuvar), mekanik/iskemik (oksijen eksikliğine bağlı) **uyaranlara** cevabı sonucu oluşur.

Eklem kireçlenmesi ağrısı, enfeksiyona bağlı ağrı, dolaşım bozukluğuna bağlı ağrı bu gruptadır.

Nöropatik Ağrı

Sinir fonksiyonlarındaki çeşitli patofizyolojik değişimlerle ilişkilidir.

Sinirin aşırı uyarılabilir hale gelmesi, dokunma, ısı, kimyasal uyarılara anormal cevabı söz konusudur.

Sinir sıkışması, sinir ucu iltihabı gibi nedenlere bağlı ağrılar bu gruptadır.



Ağrının önemli bir özelliği **duysal**, yani sinir lifleri ile taşınan objektif bir semptom olması, diğer bir özelliği ise **emosyonel**, birçok başka faktörlerden de etkilenmesidir. Bu nedenle ağrı **öznel yani kişiye özgü**dür.

Ağrı, bütün deri, mukozanın büyük kısmı ve pek çok doku ve organda hissedilir. Beyin ve diğer bazı organlarda ağrı reseptörleri yoktur.



Mekanik
Termal
Kimyasal veya elektriksel uyarı



**etkilenen dokudan ağrı
mediyatörlerinin serbestleşmesini
başlatacak değerere ulaşması ile
ortaya çıkar**



ANALJEZİKLER

Analjezi

Ağrıya olan değiştirilmiş davranış cevabı ve **bilinç kaybı** olmaksızın *ağrı impulslarının algılanmasının engellenmesi* veya *azaltılmasıyla* karakterize durum, olarak tanımlanabilir.

Bu şekilde etkileri ile ağrının algılanmasını engelleyen veya azaltan ilaçlar da *analjezik ilaçlar* olarak bilinmektedir.

Analjezik ilaçlar

Narkotik analjezikler (opiyatlar, opioidler)

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAii)



NARKOTİK ANALJEZİKLER

Papaver somniferum (Papaveraceae) familyası meyvelerinden elde edilen opium (afyon) alkaloidi olan **morfin, kodein**, ayrıca morfine benzer etki gösteren **yarı-sentetik** ve **sentetik** ilaçları içeren bu ilaç grubuna **opioit analjezikler** adı verilir.



Narkotik analjeziklerin;

- 1- **Güçlü analjezik** etkileri vardır. Analjezik etkileri, *merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin bir sonucu* olup; periferik bir etkiye bağımlı değildir.
- 2-**Merkezi sinir sistemi** üzerinde **depresif etkileri** de bulunmaktadır.
- 3- **Antipiretik** veya **antienflamatuvar** etkileri **yoktur**.


Farmakolojik Etkileri

Merkezi etki

- ▶ Opiat reseptörlerini uyararak ağrı algılanmasını azaltır (**analjezik etki**),
- ▶ Mental aktiviteyi azaltır (**sedatif etki**),
- ▶ Anksiyeteyi ortadan kaldırır (**trankilizan etki**),
- ▶ Ruh halini iyileştirir (**öforik etki**),
- ▶ Solunumu ve öksürük merkezini inhibe eder (**solunum depresanı ve antitüssif etki**),
- ▶ Başlangıçta bulantı ve kusmaya neden olur (**emetik etki**); fakat daha sonra emetik merkezi inhibe eder (**antiemetik etki**),
- ▶ Miyozise neden olur (**miyotik etki**),
- ▶ Antidiüretik hormon açığa çıkışını harekete geçirir (**antidiüretik etki**),
- ▶ Tolerans ve bağımlılık gelişmesine neden olur.

Periferik etki

- ▶ Gastrointestinal motiliteyi azaltıp, tonusu artırır (spastik konstipasyon),
- ▶ Safra kanalı kasları kontraksiyonuna neden olur,
- ▶ Mesane kas tonusunu artırır,
- ▶ Histamin açığa çıkması nedeniyle kaşıntı, ürtiker ve deri reaksiyonları insidansının artmasına ve astımda bronkospazmın ilerlemesine neden olur.



Bütün narkotik analjeziklerin benzer etki mekanizmasına sahip olmaları ve opiat reseptörlerini uyarmaları nedeniyle **etki profilleri çok benzerdir.**

Gruplar arasındaki **farklılıklar, etki güçleri, reseptör afiniteleri ve farmakodinamik parametrelere** bağlıdır.

Narkotik analjezik reseptörleri (Opiat reseptörleri)

Narkotik analjezikler, merkezi sinir sisteminde nöromediyatör olarak görev yapan endojen opiatların etkilediği **opiat reseptörlerini** aktive ederek analjezik etkilerini oluştururlar.

Opiat reseptörlerinin başlıca tipleri **μ** -(mü), **κ** -(kappa), **σ** -(sigma), **ϵ** -(epsilon), **δ** -(delta) ve **öksürük kesici** reseptörlerdir.


SINIFLANDIRMA

Kimyasal yapılarına göre

- ▶ Morfin ve türevleri
- ▶ Morfinan türevleri
- ▶ Benzomorfan türevleri
- ▶ Meperidin türevleri
- ▶ Metadon ve türevleri

1- Morfin ve türevleri

- ▶ Morfin; *Papaver somniferum* (afyon) meyvelerinden elde edilen bir alkaloid
- ▶ Kodein ve Tebain
- ▶ Morfin doğal **prototip** tir
- ▶ Etkilerini **SSS** üzerinden gösterirler
- ▶ SSS de ikinci yararlı etkileri **öksürüğü baskılamalarıdır**

- 
- ▶ Ayrıca barsak hareketlerini yavaşlattıkları için **diyareyi** de keserler, ancak **konstipasyon** yapmaları istenmeyen yan etkileri arasındadır.
 - ▶ İstenmeyen etkileri; **tolerans geliştirilmesi** (aynı etkiyi almak için sürekli doz artırımını gereksinimi olması), **bağımlılık yapmaları** ve **solunum sistemi depresyonu** ile ölüm meydana getirmeleridir.

Tarihçe

- ▶ 1650' de Boyle, İstanbul'dan getirdiği ham afyonu alkollü potasyum hidroksit (KOH) ile muamele ederek kristal yapılı bir karışım elde etmiş fakat yapısını aydınlatamamıştır.





Pharmaceutical History



Pharmwar © Created by Silvi Hoxha - Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

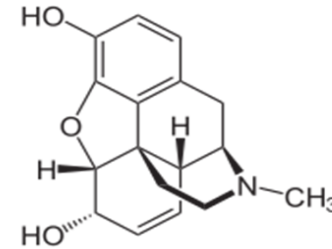
June

19

Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (19 June 1783 – 20 February 1841) was a German pharmacist and a pioneer of alkaloid chemistry. He is best known for his discovery of morphine in 1804



Sertürner was the first to isolate morphine from opium. He called the isolated alkaloid "**morphium**" after the Greek god of dreams, **Morpheus**.



Morphine

Afyonun tıp alanında kullanılrlığını artırmak amacıyla yapılan çalışmalar sırasında 1804 yılında Friedrich Wilhelm Adam Sertürner isimli Alman bir eczacı tarafından bulunan morfine **yunan rüya tanrısı Morpheus**'dan esinlenerek Morphium adı verilmiştir.

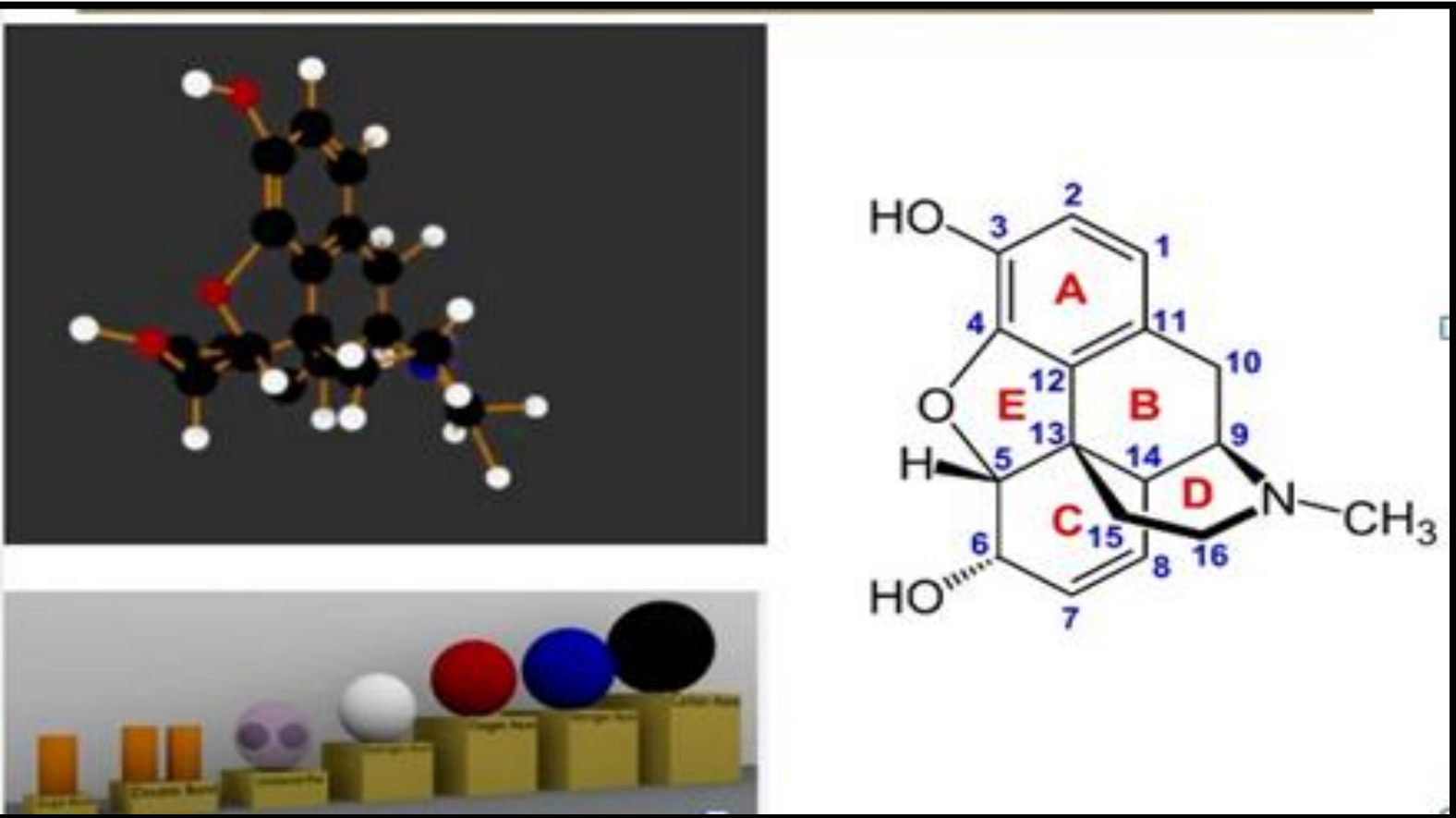
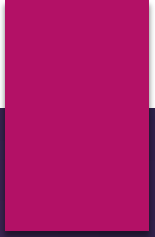
- ▶ 1831'de Liebig ilk elementel analizini yapmıştır ($C_{17}H_{19}O_3N$).
- ▶ 1925'te Robinson ve Gullend tarafından yapısı tam olarak aydınlatılmış **sentezi** ise ancak **1952** yılında Gates ve Tschudi tarafından yapılmıştır. Yirmi yedi basamaklı bir reaksiyondan oluşan sentez yapının doğruluğunu kanıtlamıştır. Ancak sentez yönteminin çok basamaklı olması nedeniyle ticari bir öneme sahip olmamıştır.

Doğal olarak oluşan **(-)-morfin** analjezik etkili olduğu, ayna görüntüsü olan **(+)-morfinin** ise analjezik etkiye sahip olmadığı saptanmıştır.

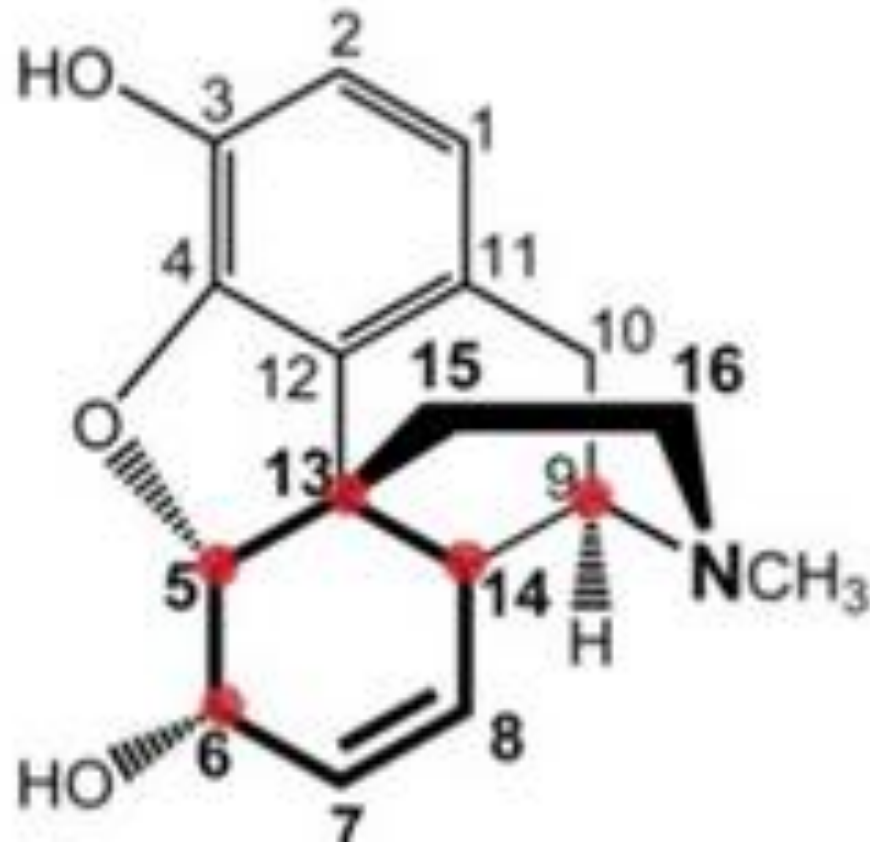
Kodein morfine göre daha **düşük analjezik** etkiye (1/7 oranında), daha düşük bağımlılık yapma özelliğine ve **iyi öksürük kesici** etkiye sahiptir.

Morfinin diasetil türevidir olan **eroine**; bağımlılık yapan, kullanımı yasaklanmış bir morfin türevidir.

Yapı-Aktivite Çalışmaları Morfin Modifikasyonu

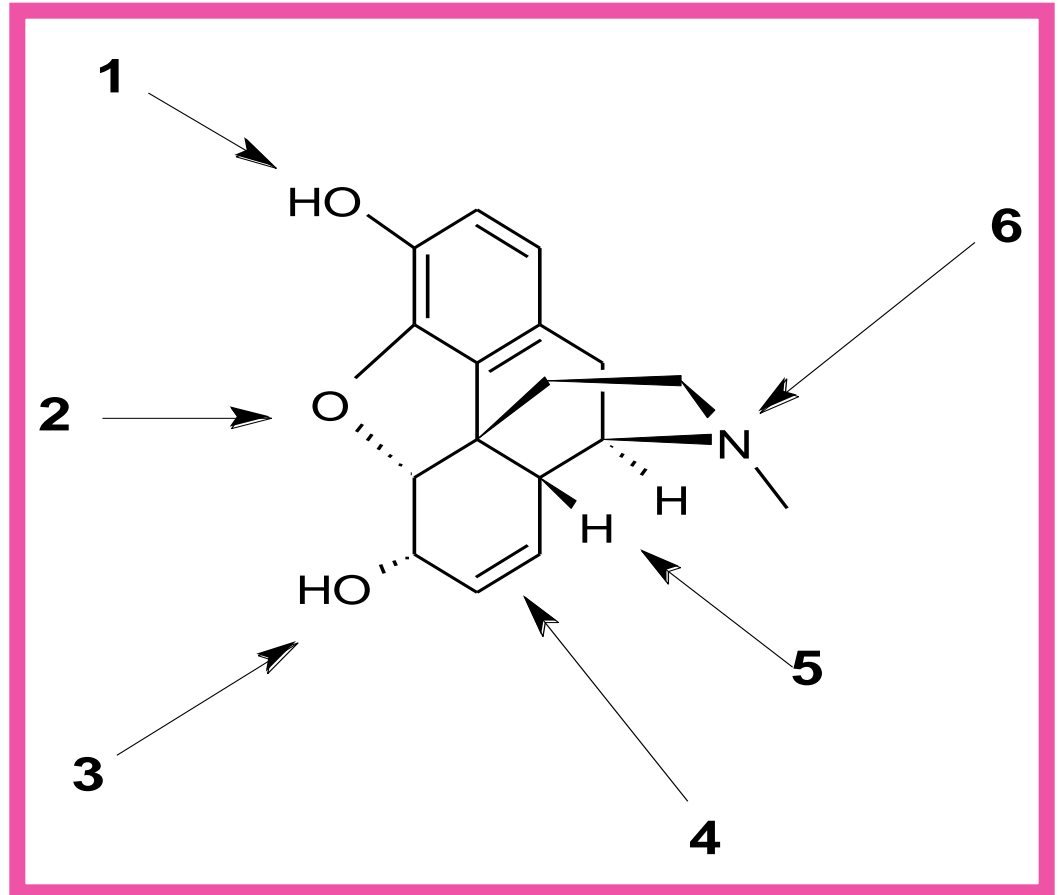


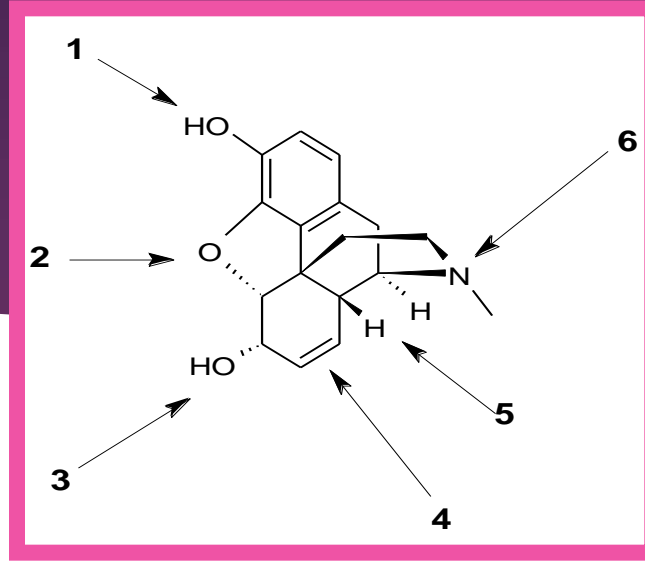
5 Kiral merkez içerir



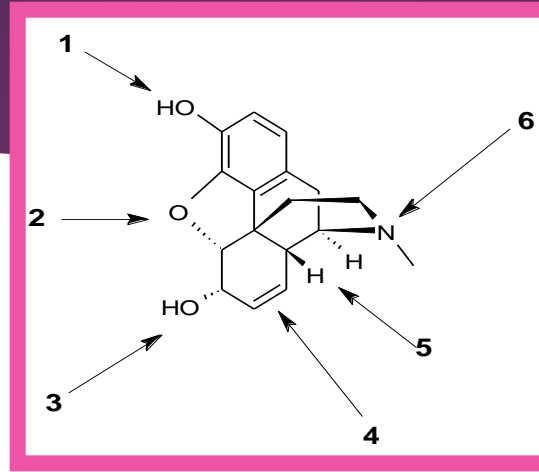
Opioidlerin biyolojik etkilerinin değişimi?

- ▶ 1- Fenolik hidroksil
- ▶ 2- Eter bağı
- ▶ 3- Alkolik hidroksil
- ▶ 4-Etilenik bağ
- ▶ 5- 14. Konum
- ▶ 6- Tersiyer N





- 1- Fenolik hidroksil grubu μ ve κ reseptörlerine bağlanmada önemli; **fenolik hidroksil olmaması** ya da OCH_3 'e çevrilmesi **analjezik aktiviteyi düşürür,**
- 2- Eter bağının **olmaması aktiviteyi \uparrow**
- 3- 6. C **OH yerine C=O** gelirse **etki \uparrow**



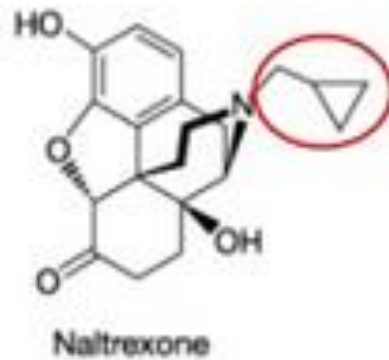
4- 7. ve 8. C'lar arasındaki **çift bağ redüksiyonu aktiviteyi ↑**

5- 14. konuma OH gelmesi **aktiviteyi ↑**

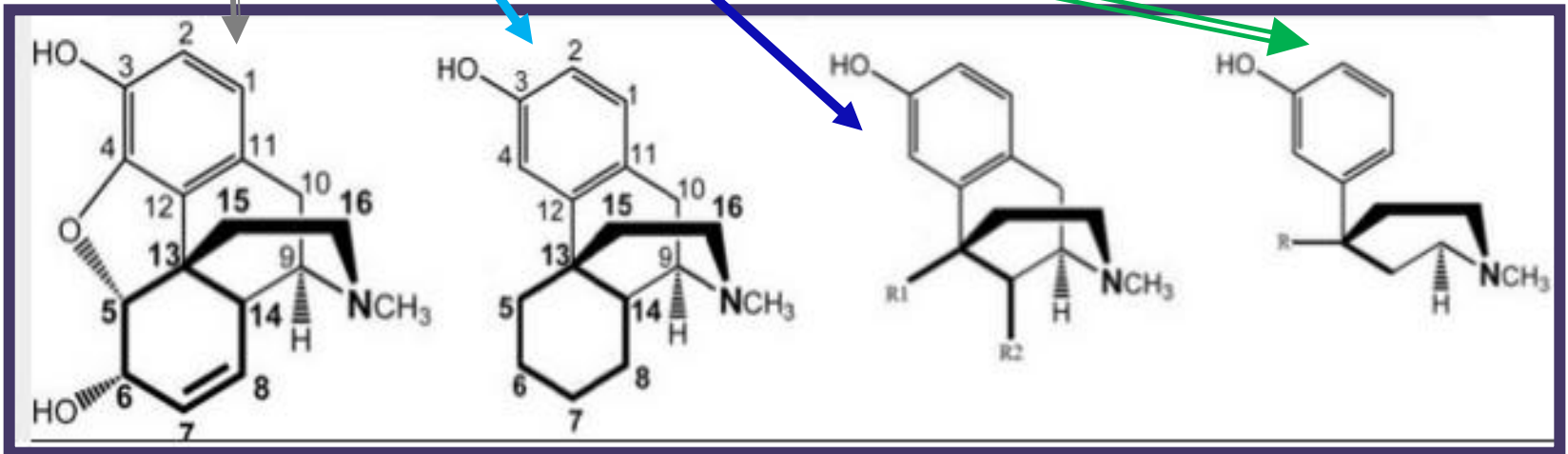
6- N-CH₃ optimum etki için gerekli değil

Feniletıl ile yer değişirse etki ↑

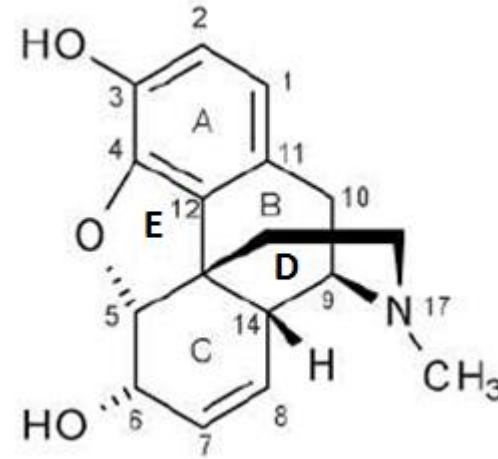
17. Metil yerine allil, siklopropilmetil → antagonist etki



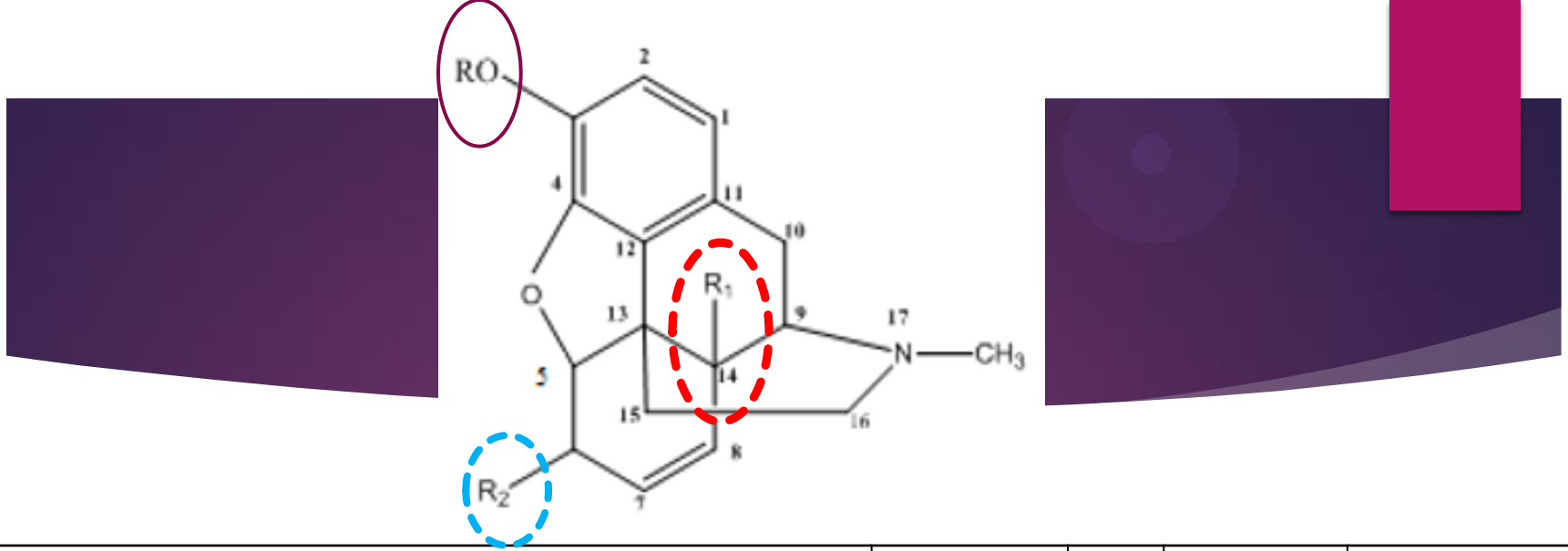
Halka sayısı	Adı	Bileşikler
Pentasiklik	Morfin	Kodein, Oksikodon, Diasetilmorfin (Heroin)
Tetrasiklik	Morfinan	Levorfanol
Trisiklik	Benzazosin	Pentazosin
Bisiklik	Fenilpiperidin	Meperidin



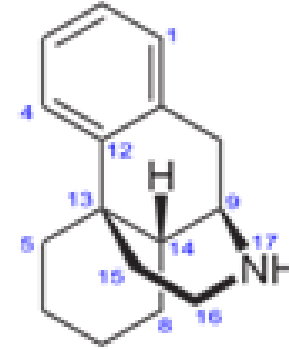
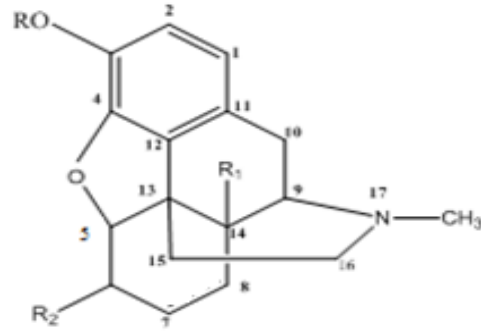
1- Morfin türevleri



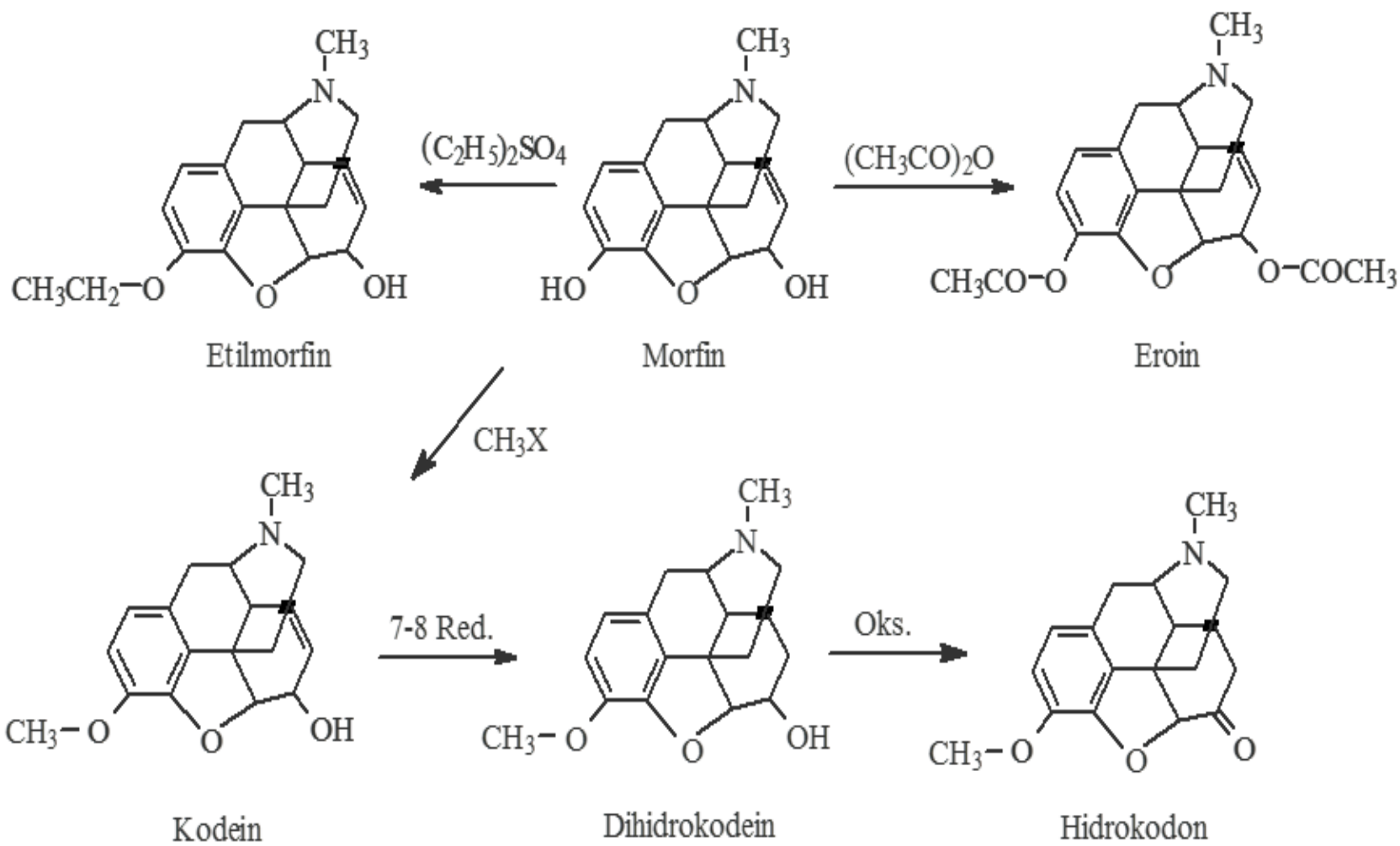
	R	R ¹	R ²
Morfin 7,8-Didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-3,6-diol 3,6-Dihidroksi-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-7-en	-H	-H	-OH



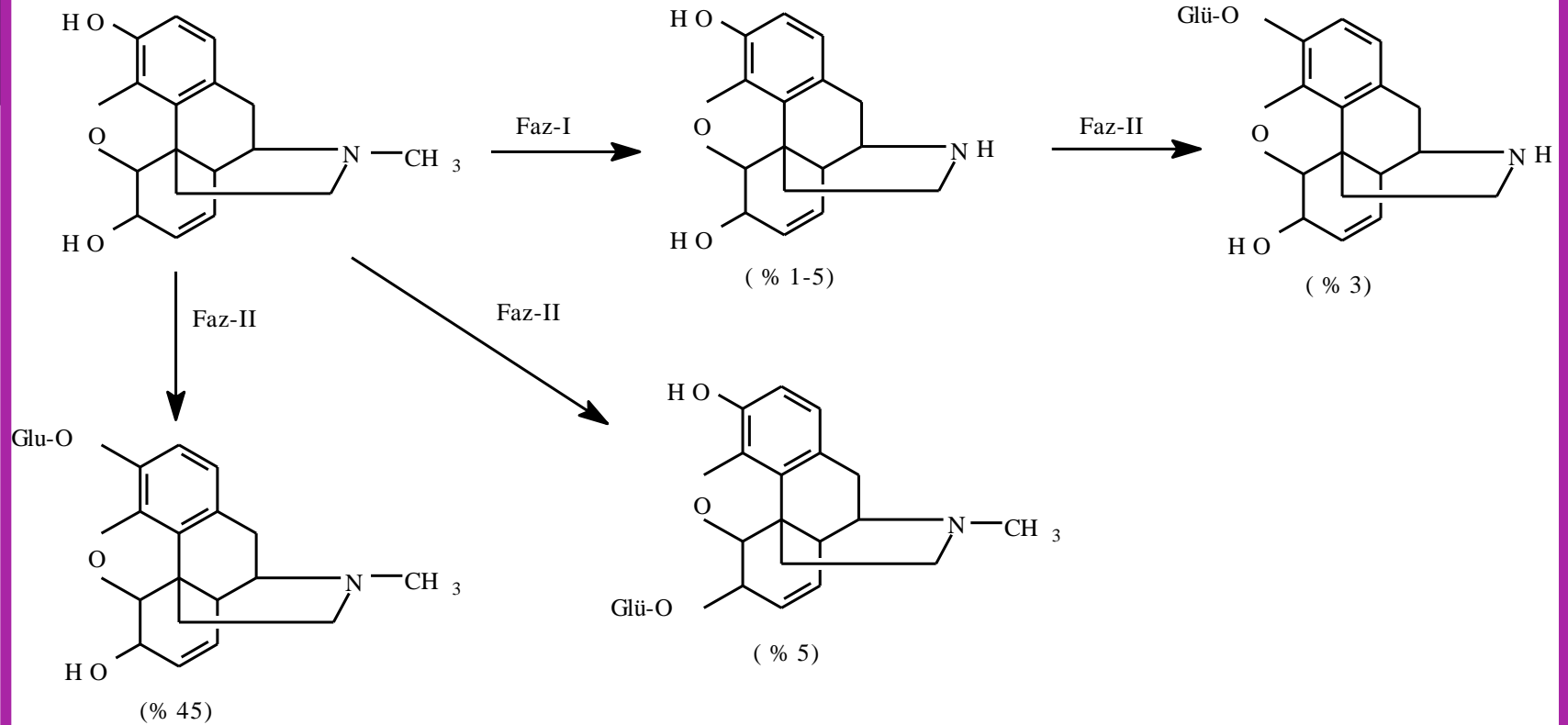
	R	R ¹	R ²	Kullanım
Morfin 7,8-Didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-3,6-diol	-H	-H	-OH	Analjezik
Kodein 7,8-Didehidro-4,5-epoksi-3-metoksi-17-metilmorfinan-6-ol	-CH ₃	-H	-OH	Analjezik ve antitüsif
Etilmorfin 7,8-Didehidro-4,5-epoksi-3-etoksi-17-metilmorfinan-6-ol	-C ₂ H ₅	-H	-OH	Oftalmolojide
Diasetilmorfin 7,8-Didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-3,6-diol diasetat	-COCH ₃	-H	-OCOCH ₃	Analjezik (yasaklanmış)




	R	R ¹	R ²	Kullanım
Hidromorfon 4,5-Epoksi-3-hidroksi-17-metilmorfinan-6-on	-H	-H	=O	Analjezik
Hidrokodeon 4,5-Epoksi-3-metoksi-17-metilmorfinan-6-on	-CH ₃	-H	=O	Analjezik ve antitüssif
Oksimorfon 4,5-Epoksi-3,14-dihidroksi-17-metilmorfinan-6-on	-H	-OH	=O	Analjezik
Oksikodon 4,5-Epoksi-14-hidroksi-3-metoksi-17-metil-morfinan-6-on	-CH ₃	-OH	=O	Analjezik ve antitüssif



Metabolizma




Morfin 3-glukuronit; başlıca metabolit iken (dozun yaklaşık % 45'i), **morfin-6-glukuronit;** miktar olarak küçük (dozun % 5'i) fakat aktif metabolitidir. Diğer az oluşan metabolitler, normorfin (% 1-5), normorfin-3-glükuronit (%3), morfin-3,6-diglükuronittir.



Morfin sindirim kanalından absorbe olur, ancak **karaciğerden ilk geçişi sırasında önemli ölçüde metabolize** edilir. Bu yüzden **i.m. veya i.v. yolla** kullanılır.

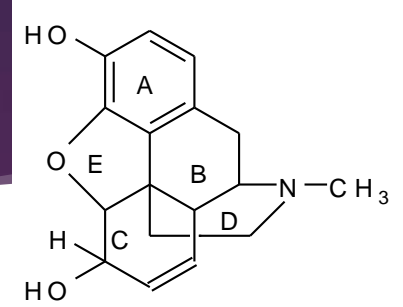
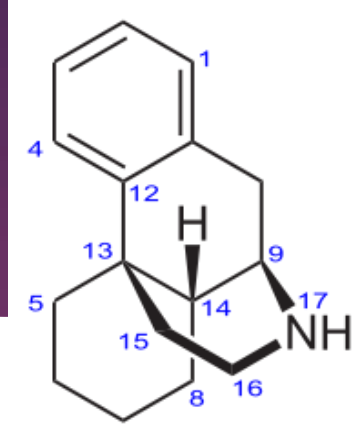
Morfin tüm dozaj formlarında **hidroklorür veya sülfat tuzu** şeklinde bulunur.



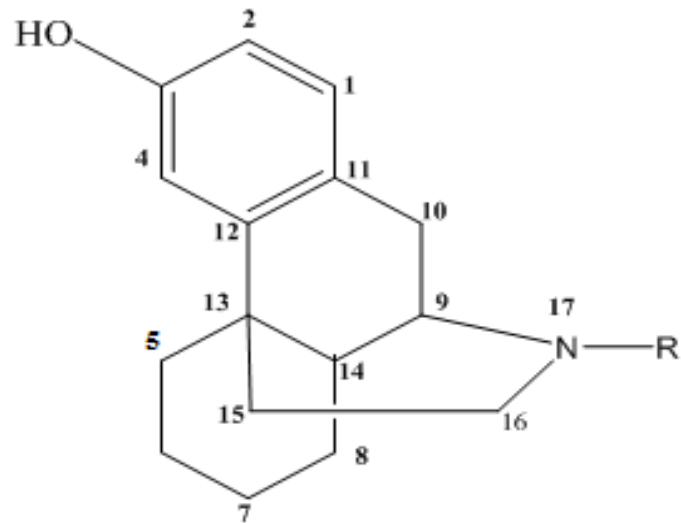
Klinik olarak morfinin etkin özelliği depresyon yapıcı etkisidir. Morfin **ağrıya toleransı arttırır**, uykulu hal, belli bir iyi hissetme (öfori) hali yaratır.

Bağımlılık yapıcı etkisinin yanısıra merkezi kökenli **solunum depresyonu yaratması** kullanımını kısıtlar.

2. Morfinan türevleri

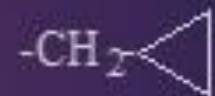


- Morfinin E halkasının çıkarılmasıyla oluşur.
- **Analjezik etki yüksek;** eter köprüsü aktivite için şart değil.
- Morfinanlar, morfin türevlerinden **daha güçlü ve daha uzun etkili,** fakat ***daha toksik ve bağımlılık*** yapıcıdırlar.



Siklorfan 3-Hidroksi-N-siklopropilmetilmorfinan

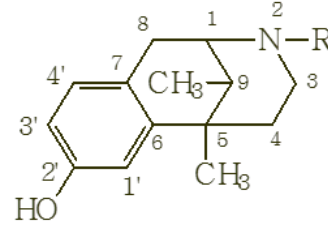
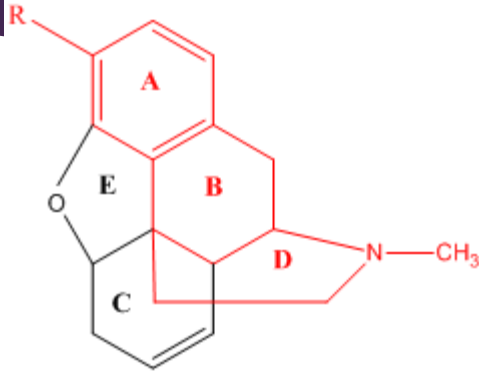
R



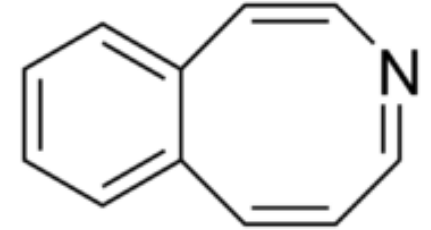
Levorfanol 3-Hidroksi-N-metilmorfinan

-CH₃

3. Benzomorfan türevleri (2,6-Metano-3-benzazosin)

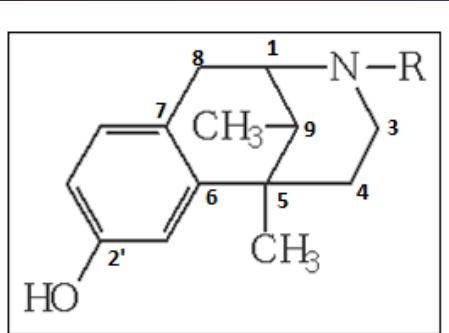


2'-Hidroksi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan

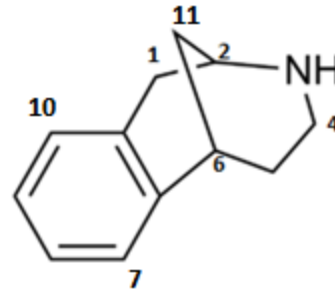


Benzomorfan türevleri morfindeki C ve E halkalarının çıkarılmasıyla oluşturulmuş bileşiklerdir.

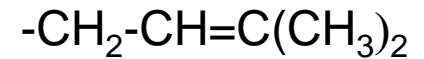
N-Fenetil türevinin (fenazosin) analjezik etkisi *N*-metil bileşiğinden yirmi kat daha fazladır.



1,2,3,4,5,6-heksahidro-2,6-metano-3-benzazosin



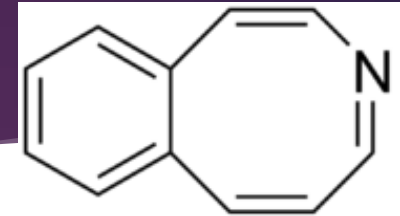
R



Pentazosin

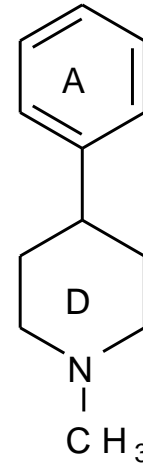
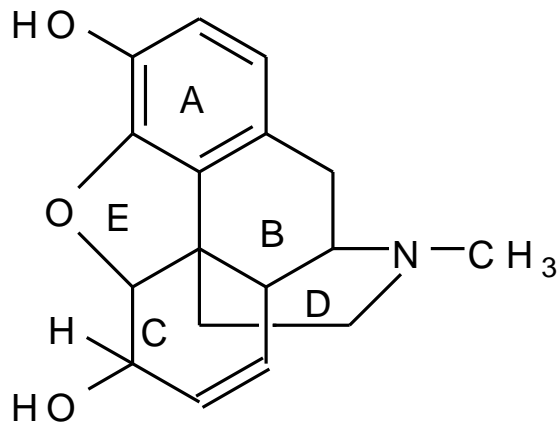
2'-Hidroksi-2-(3-metil-2-butenil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan
6,11-dimetil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-2,6-
metano-3-benzazosin-8-ol

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

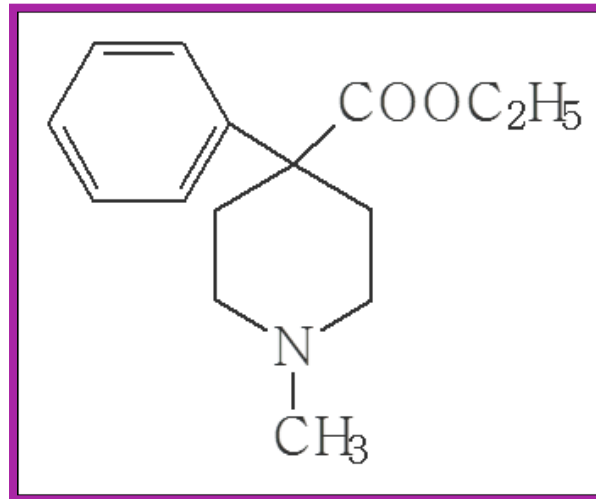


4. Meperidin türevi bileşikler


Morfindeki **B**, **C** ve **E** halkalarının çıkması **4-fenilpiperidinleri** verir.



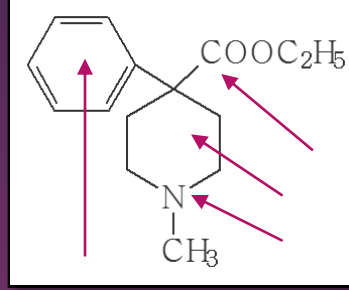
Meperidin



Etil 1-metil-4-fenilpiperidin-4-karboksilat



Meperidin üzerinde; analjezik etkiyi kuvvetlendirmek,
alışkanlık yapıcı ve toksik yan etkilerini ortadan kaldırmak
için yapılan değişiklikler;



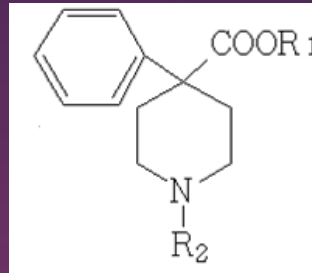
Tersiyer azot atomundaki **metil** sübstitüenti değiştirilmiş,

Benzen halkasına sübstitüsyon yapılmış,

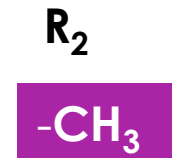
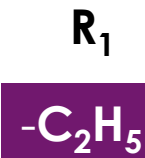
Karboksil fonksiyonu yerine merkez atoma **alkol fonksiyonu** veya **karbonil** (keton) fonksiyonu getirilmiş,

Piperidin halkası büyütülmüş, küçültülmüş veya tersiyer amin serbest bırakılarak çeşitli türevler hazırlanmıştır.

Ancak hiçbirinde **alışkanlık yapıcı yan etkiler giderilememiş**, fakat meperidine oranla **analjezik etki kuvvetlendirilmiştir**.



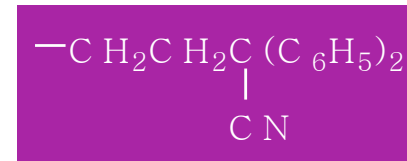
Meperidin Etil 1-metil-4-fenilpiperidin-4-karboksilat



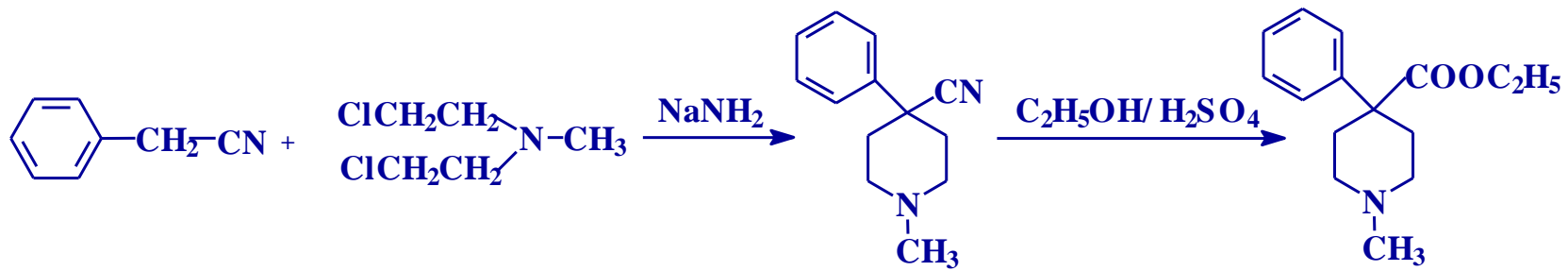
Feneridin Etil 1-(2-feniletil)-4-fenilpiperidin-4-karboksilat

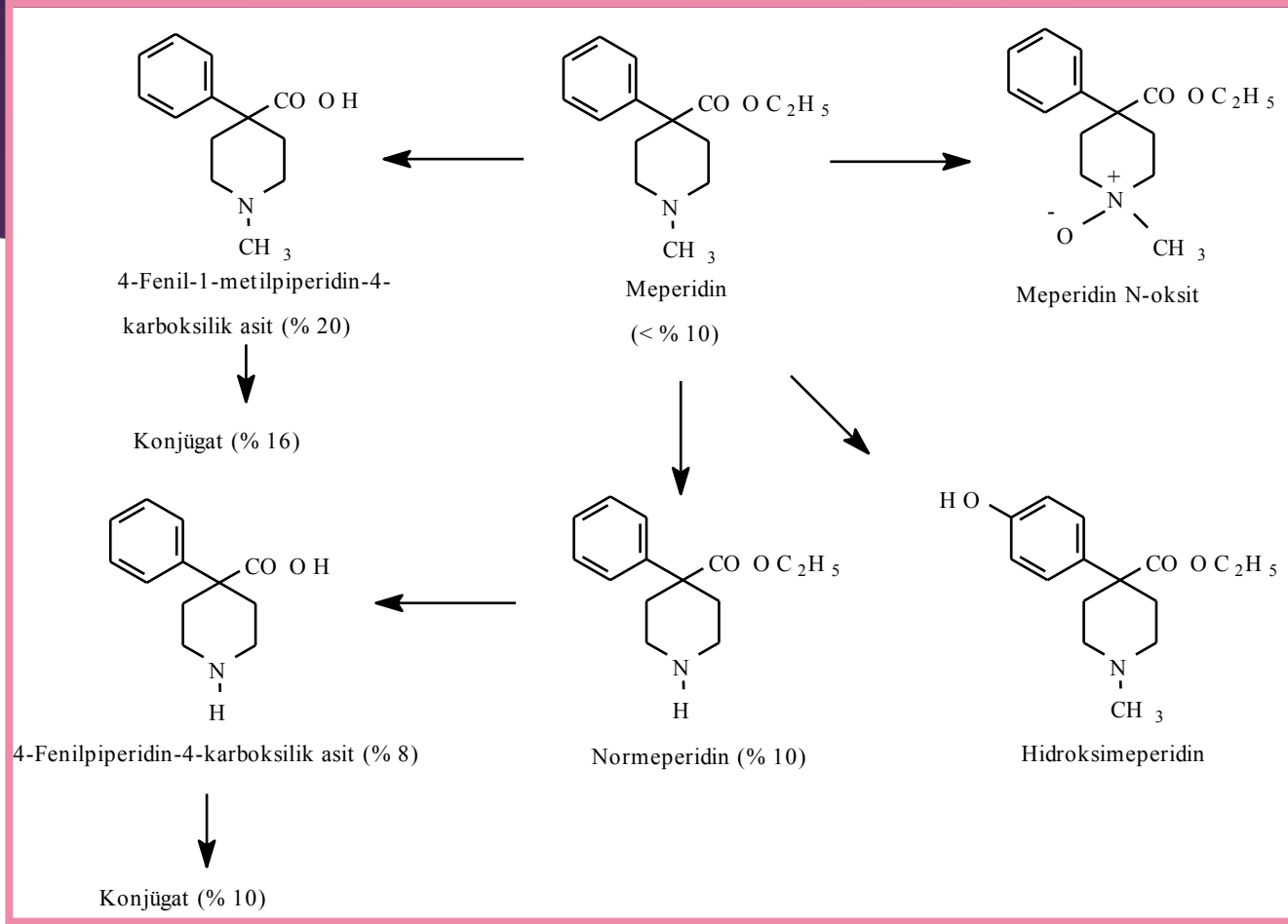


Difenoksilat Etil 1-(3-siyano-3,3-difenil-propil)-4-fenil-4-piperidin karboksilat



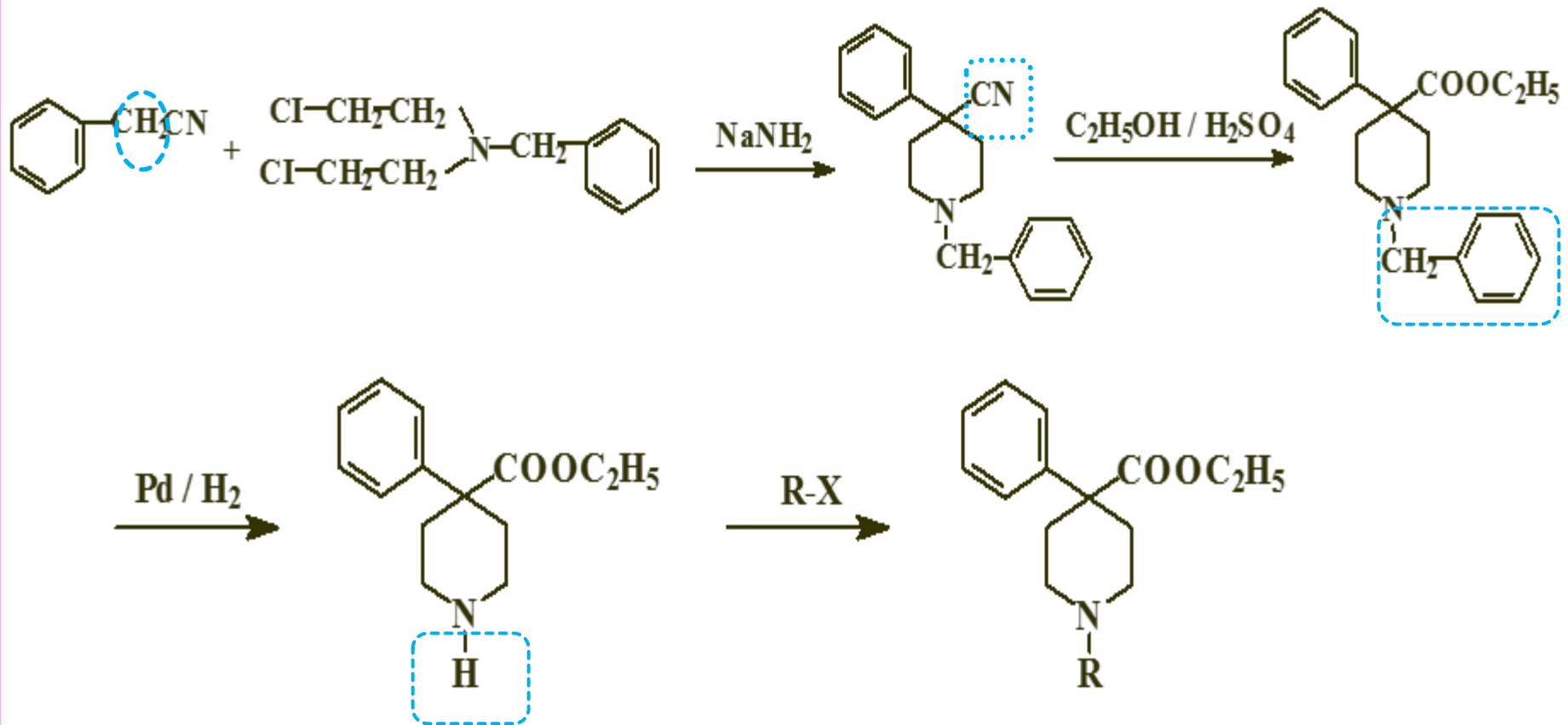
Meperidin sentezi





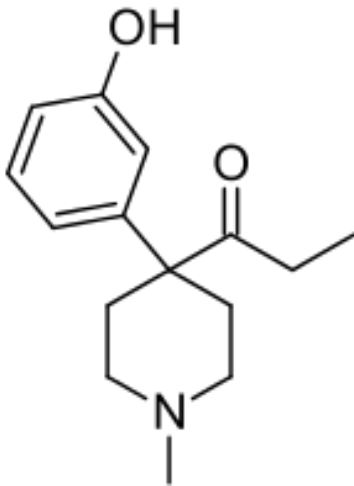
Meperidin **hidroliz** ve **N-demetilasyon** ile büyük oranda metabolize olur ve idrarla atılır.

N-Substitü meperidin türevlerinin genel sentezi



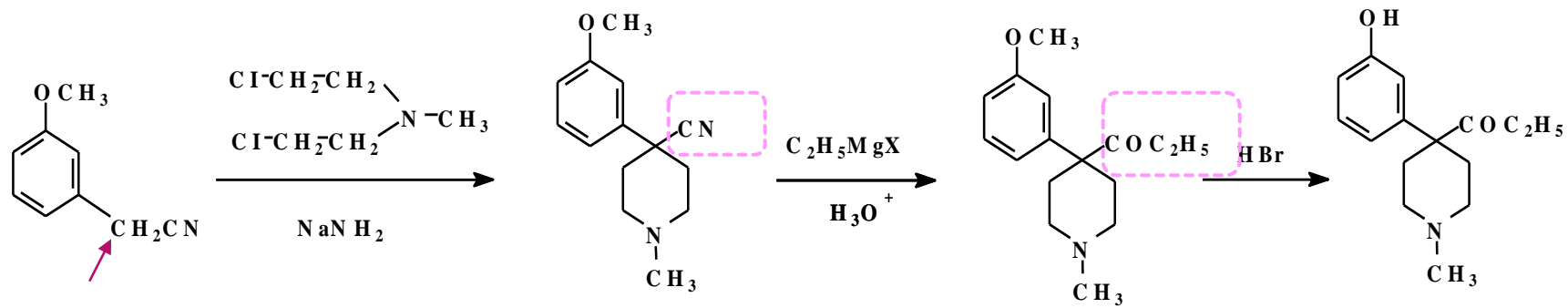
Meperidin türevi diğer bileşikler

Ketobemidon



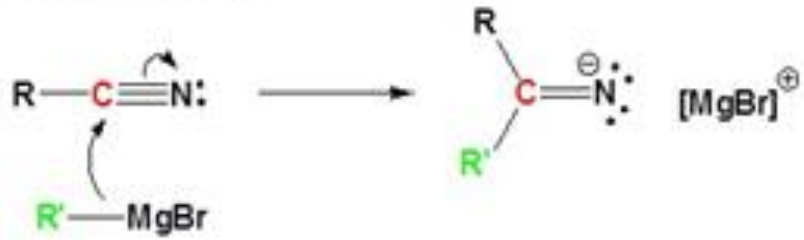
1-[4-(3-Hidroksifenil)-1-metil-4-piperidinil]-1-propanon

Sentez



Nitrilden Grignard reaktifi ile ketona geiş

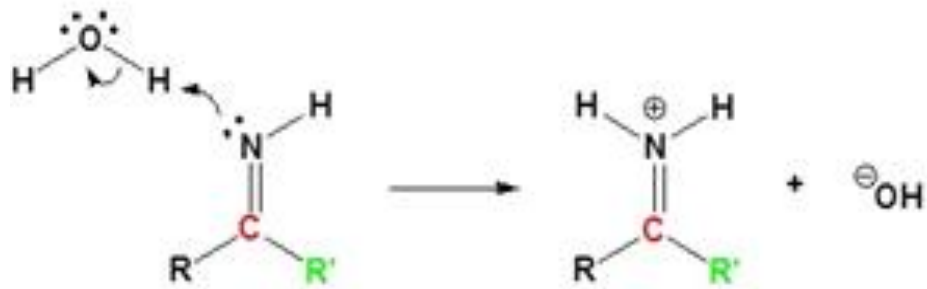
1- Nkleofilik atak



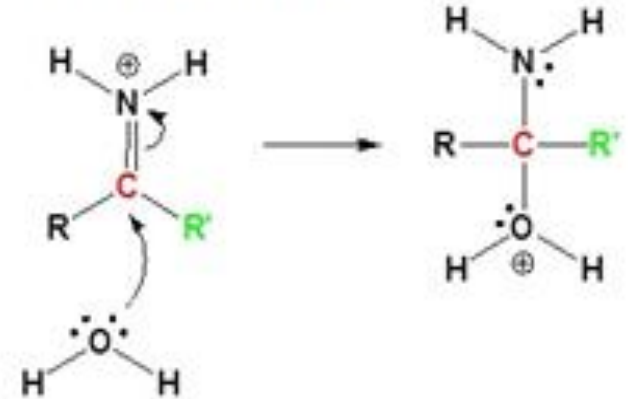
2- Protonasyon



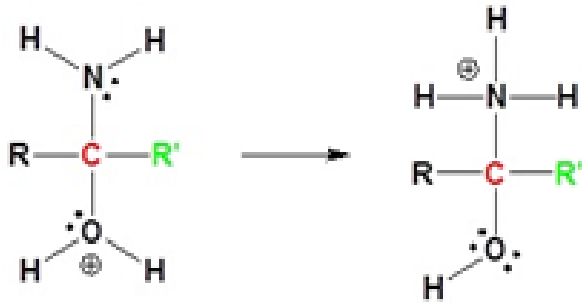
3- Protonasyon



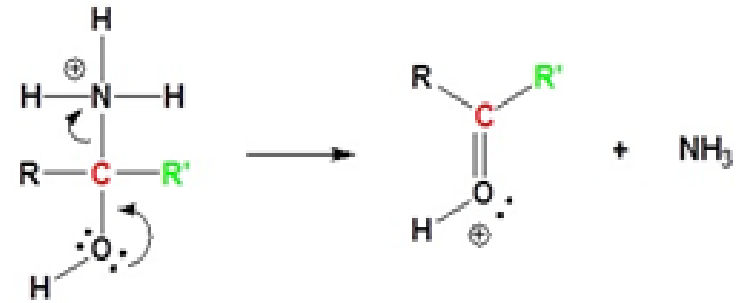
4- Nkleofilik atak (su)



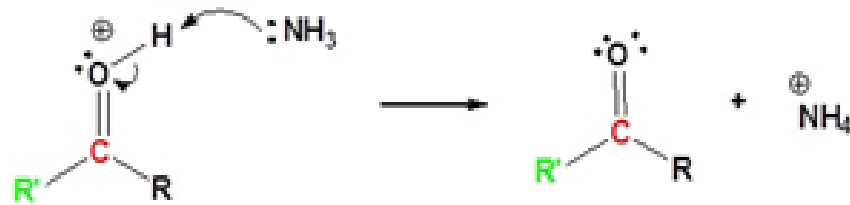
5- Proton transferi



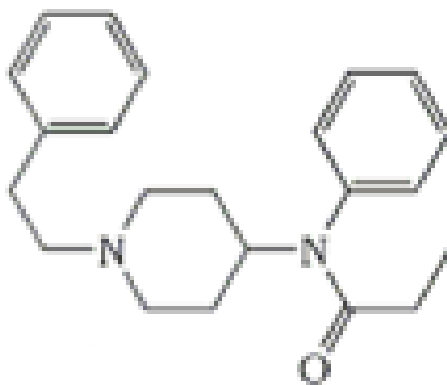
6- Ayrılan grubun uzaklaşması



7- Proton ayrılması



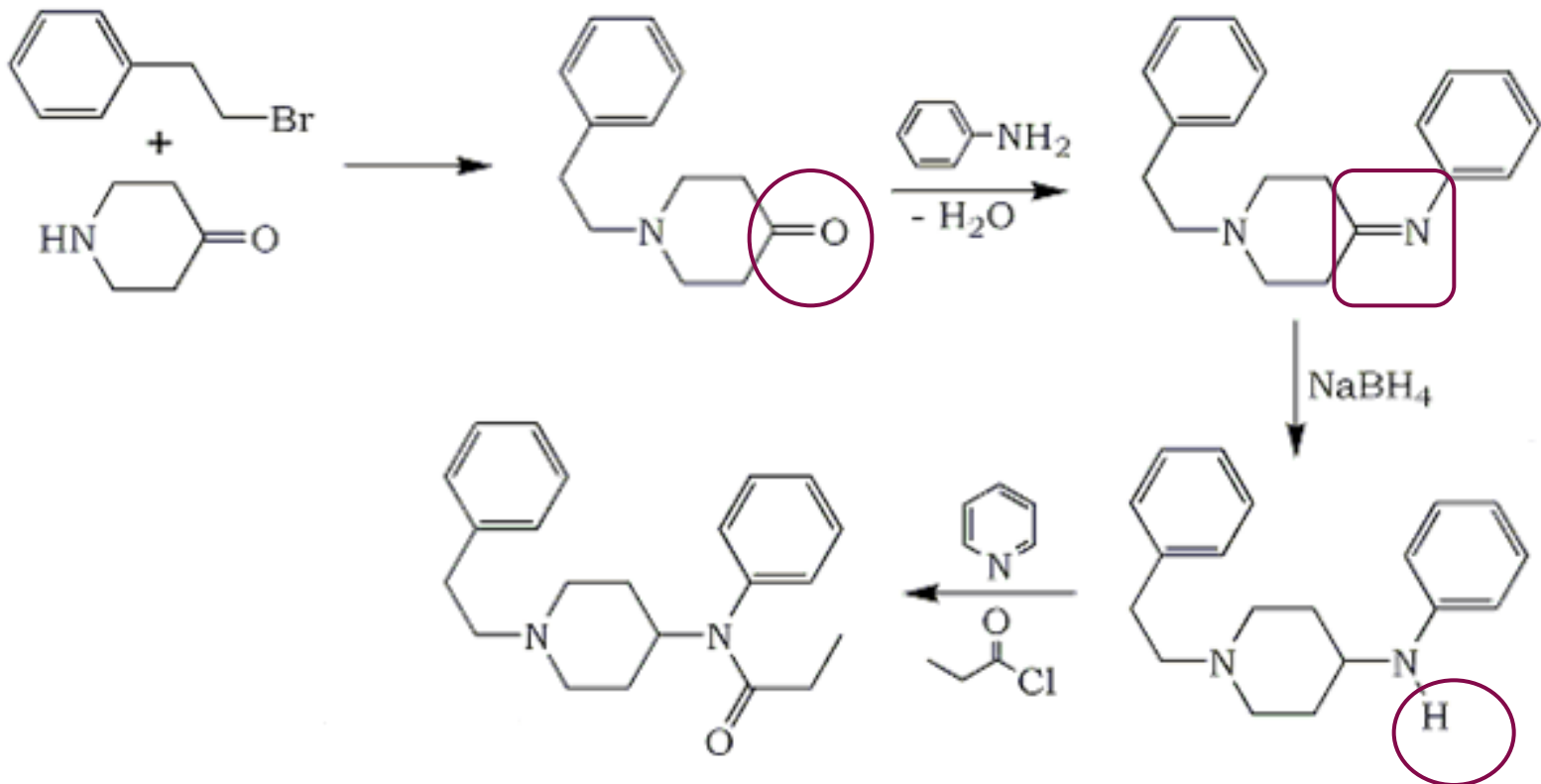
4-Anilinopiperidin-Fentanil



Fentanil

N-Fenil-*N*-[1-(2-feniletil)-4-piperidinil]propionamit

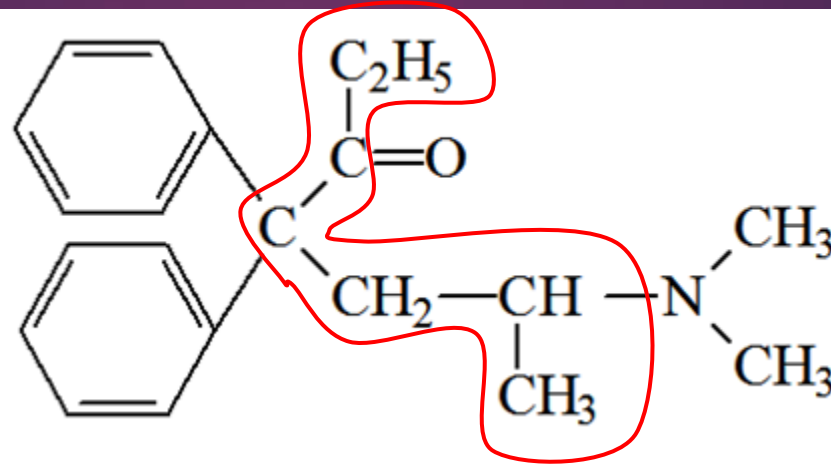
Fentanil Sentezi



Meperidin türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri

- ▶ Morfin yapısından çıkarılan **B, C** ve **E** halkaları analjezik **etki için gerekli değildir.**
- ▶ Bağımlılık ve solunum depresyonu gibi yan etkiler meperidin serisinde de mevcuttur.
- ▶ Piperidin türevi analjeziklerin etkileri daha **hızlı ve kısa sürelidir.**
- ▶ **Aromatik halka** ve **bazik yapı** aktivite için gerekli, fenolik grup gerekli ise değildir.

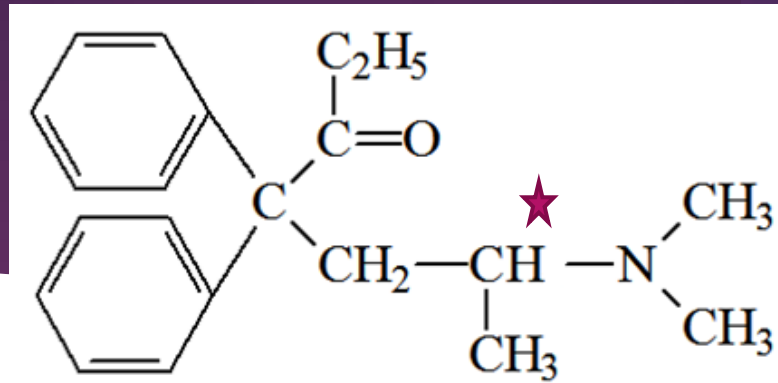
5. Metadon ve türevleri (Difenilpropilamin ve izosterleri)



6-(Dimetilamino)-4,4-difenilheptan-3-on

Fenilpropilaminler, analjezik prototiplerinin konformasyonel olarak en esnek olanıdır. Bu seride antagonist etkili bileşik bulunmaz.

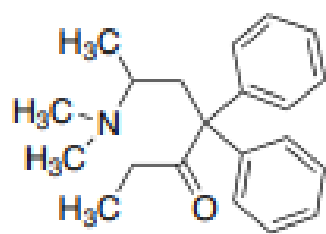
- ▶ Metadon, **morfinden daha kuvvetli analjeziktir.**
- ▶ Metadon, ağız yoluyla alınan **etkili** bir analjeziktir ve morfinden **daha uzun süreli** etkiye sahiptir.
- ▶ Solunum depresyonu yapar.
- ▶ Öksürüğü baskılayıcı etkiye sahiptir.
- ▶ **Yoksunluk sendromu**, hastalığın başlangıcında daha yavaş ve eroin ile görülenden daha az ciddidir. Bu nedenle **bağımlıların detoksifikasyonunda** kullanılır.



- ▶ Metadonun **(-)-izomeri** morfinin **iki katı**, **(+)-izomeri** ise **1/15'i** kadar etkilidir.

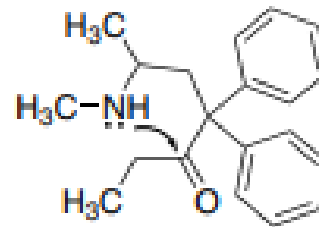
İzomerlerin aktivite farklılıklarının reseptörle etkileşmeleriyle ilgilidir.

Metabolizma-Metadon

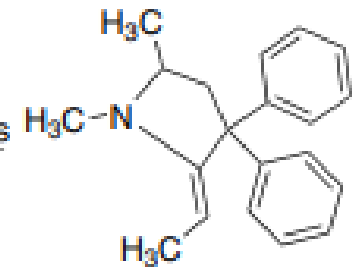


Methadone

Major pathway
CYP2B6, CYP3A4,
CYP2C19, CYP2D6,
CYP2C9
N-Demethylation

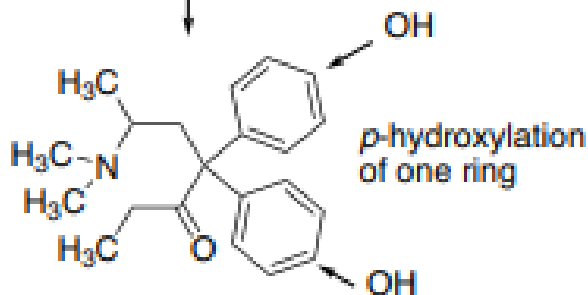


spontaneous
cyclization,
dehydration

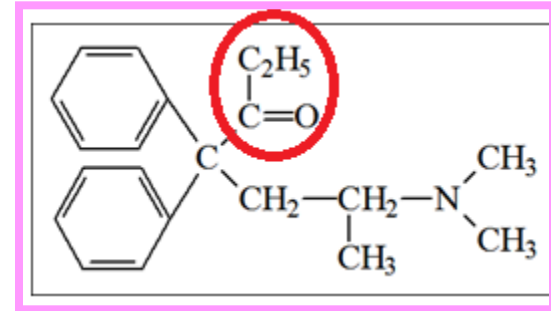
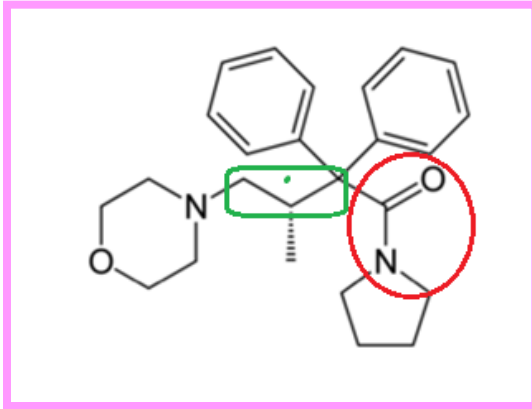


2-ethylidene-1,5-dimethyl-
3,3-diphenylpyrrolidine
(EDDP)
Inactive

(minor pathway)
[O]



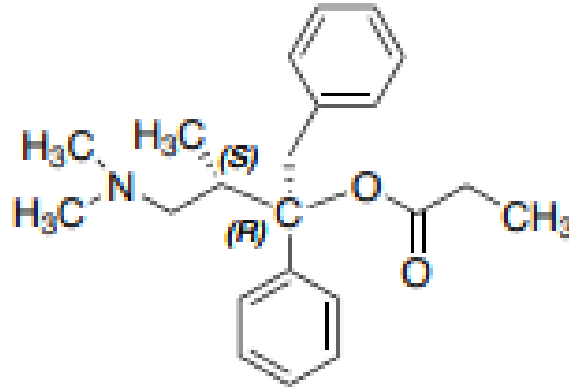
Metadondaki **propiyonil grubunun hidrojen, hidroksil veya asetiloksi** grubu ile yer değiştirmesi etkide azalmaya yol açarken **amit turevlerinin** (orneğin, rasemoramid) daha etkili olduğu görülmüştür.



Rasemoramid

(-)-1-(3-Metil-4-morfolino-2,2-difenilbutanoil)pirolidin

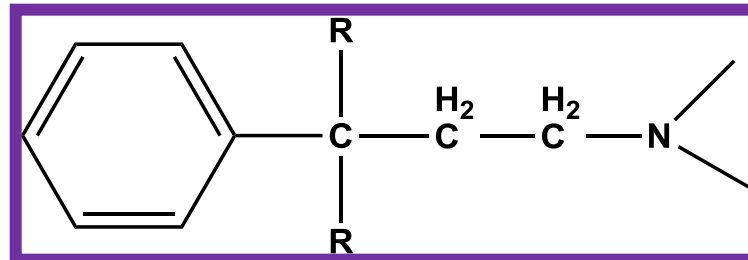
Propoksifen



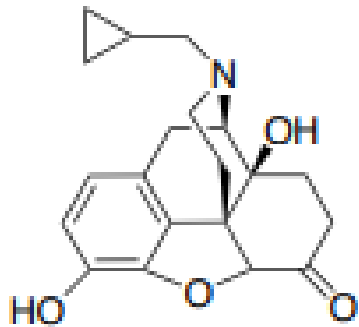
- ▶ (1S,2R)-1-benzil-3-(dimetilamino)-2-metil-1-fenilpropil propiyonat
- ▶ Propoksifen sentetik bir opiyat agonistidir. Kimyasal yapısı bakımından metadondan çok morfine benzer. Analjezik etkisi d-izomeri olan **dekstropoksifen**'den kaynaklanır. Analjezik etki gücü kodeinin yarısı veya üçte ikisi kadardır.

Yapı-aktivite ilişkileri

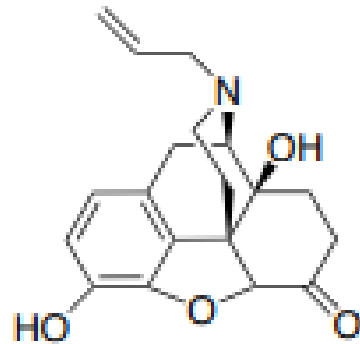
- ▶ Molekül üzerinde **tersiyer bir azot atomu** ve azota bağlı küçük bir grup,
- ▶ Hiçbir valansı hidrojen atomu ile bağlı olmayan **merkezi bir karbon atomu**,
- ▶ Merkezi karbon atomuna bağlı bir **fenil** veya bu gruba **izosterik** bir başka grup,
- ▶ Merkezi karbon atomu ile azot atomunu ayıran **iki karbon uzunluğunda bir ara zincir** gereklidir.



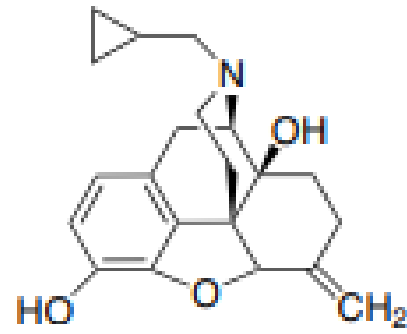
Opioid Antagonistleri



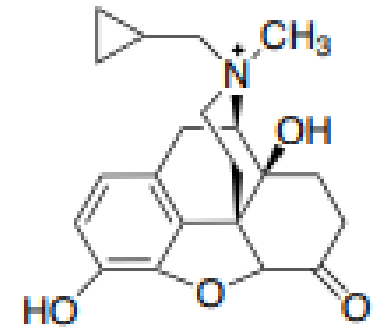
Naltrexone



Naloxone



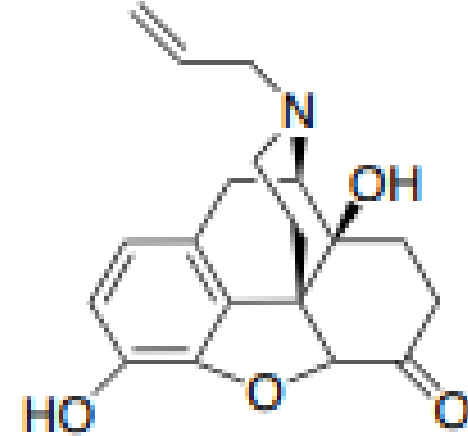
Nalmefene



Methylnaltrexone

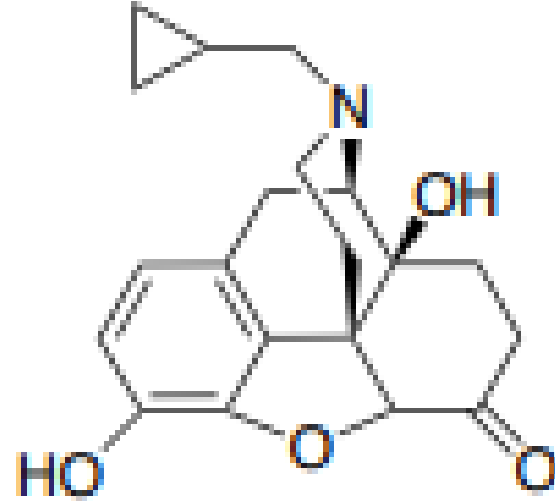
Nalokson

- Nalokson yarı sentetik bir opiyat reseptör antagonistidir. Oksimorfon'un N-allil türevidir.



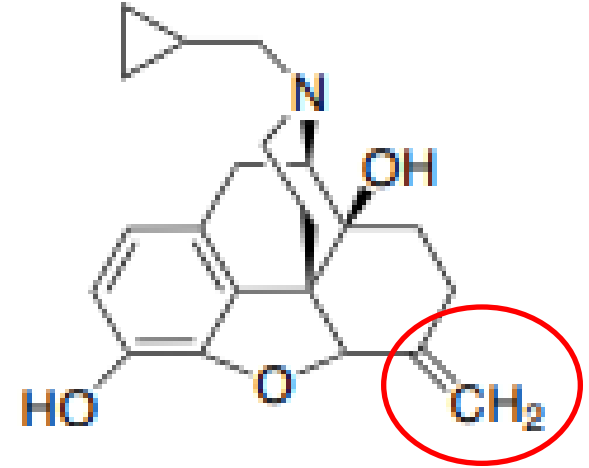
Naltrekson

- ▶ Naltrekson oral yoldan kullanılan bir opiyat reseptör antagonistidir.
- ▶ Naltrekson, nalokson'a benzer şekilde mü, kapp ve delta reseptörleri üzerinde kompetitif antagonist etki gösterir
- ▶ Naltrekson klinikte opiyat bağımlısı olduğu bilinen hastaların **opiyat kullanımından uzak kalmayı sürdürmelerine yardımcı** olmak üzere kullanılır.



Nalmefen

- ▶ Nalmefen, yapısal olarak hem naloksona hem de naltreksona benzerlik gösteren parenteral bir opiyat reseptör antagonistidir.
- ▶ Naltreksonun 6-metilen analogudur.



Metilnaltrekson

- ▶ Metilnaltrekson periferik etkili bir mü-opioid reseptör antagonistidir.
- ▶ Metilnaltrekson, naltreksonun kuaterner türevidir, ondan nispeten daha polardır.

