

Alfa-2 Adrenerjik Agonistlerin Ağrı Kontrolündeki Yeri

ALPHA-2 ADRENERGIC AGONISTS IN PAIN MANAGEMENT

Ayşe (İncesu) GÜREL*, Özenç TİMLİOĞLU**

* Dr.Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ABD,
** Prof.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Güçlü analjezik etkili opioidlerin bu etkisine tolerans gelişimi ve solunum depresyonu gibi yan etkileri araştırmacıları yeni ilaçlara yöneltmiştir. Alfa-2 (α_2) adrenerjik agonistlerin analjezik özellikleri uzun yıllardan bu yana bilinmekteydi. Bu bileşiklerin opioid analjezisini potansiyalize ettikleri gösterilmiştir. Uzun süredir klinik kullanımda bulunan klonidin bu konuda üzerinde en fazla çalışılan ilaçtır, imidazolin sınıfından bir α_2 adrenerjik agonist olmakla beraber bir miktar α_1 agonistik özelliği de vardır. Medetomidin ve D-enantiomeri deksmedetomidin klinik kullanıma sunulan çok selektif α_2 antagonistlerdir. Diğer selektif agonist ilaçlar ise hayvan deneylerinde kullanılan ST91 ve azepeksoldür. α_2 antagonistler anestezi ve cerrahi girişimler sırasında kan basıncını düşürür, kalp hızının azalmasını sağlar ve hemodinamik stabiliteye yol açarlar. Anestezi sonrası titremeyi ortadan kaldırır ve lokal anestezide blokaj süresini uzatırlar.

Anahtar Kelimeler: Analjezi, α_2 adrenoreseptör agonistler, Medetomidin, Klonidin, Deksmetomidin

T Klin Tıp Bilimleri 1996, 16:360-363

SUMMARY

Researchers have decided to find out new drugs in controlling pain because opioids develop tolerance and respiratory depression in spite of their strong analgesic activities. The analgesic effects of alpha-2 (α_2) adrenergic agonists have been known for many years. These compounds' potentiating effect of opioid induced analgesia have been shown. Clonidine, which has been available for clinical use for many years, is the most extensively studied drug in this field. It is an α_2 adrenergic receptor agonist of the imidazol class with some α_1 agonistic properties. Medetomidine and its D-enantiomer dexmedetomidine are more selective α_2 agonists. They are introduced for clinical use. Other selective agonists ST91 and azepevole are now being used in animal studies. α_2 agonists lower blood pressure, decrease heart rate and improve haemodynamic stability during anaesthesia and surgery. They prevent and stop post-anaesthetic tremor and lengthen the duration of local anaesthetic blockade.

Key Words: Analgesia, α_2 adrenoreceptor agonist, Clonidine, Medetomidine, Dexmedetomidine

T Klin J Med Sci 1996, 16:360-363

Akut ve kronik ağrının tedavisinde son yirmi yılda büyük gelişmeler kaydedilmiş olup, bunlardan en önemlisi opioid analjeziklerin intraspinal yolla kullanılmalarıdır. Opiatların güçlü analjezik etkilerine rağmen tolerans gelişimi, solunum depresyonu gibi önemli yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlı kalmaktadır.

Santral sinir sisteminde, medulla spinaliste analjezi yapan opioid mekanizmalardan başka çeşitli reseptörlerin bulunduğu gösterilmesi sonucu, araştırmacılar alternatif ilaçlara yönelmişlerdir.

α_2 adrenerjik agonist olan klonidin yüksek konsantrasyonlarda α_2 adrenerjik reseptörleri stimüle ederek vazokonstriksiyon oluşturması nedeniyle başlangıçta

Geliş Tarihi: 20.03.1996

Yazışma Adresi: Dr.Ayşe (İncesu) GÜREL
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji ABD, ANKARA

dekonjestan etkisi için burun mukozasında lokal olarak kullanılmıştır. Bu ilacın sistemik etki ile hipotansiyona neden olduğu da gözlenerek antihipertansif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Klonidin sistemik uygulamasıyla analjezik etki oluşturmasının ilk defa Paalzow tarafından 1974'de tesbit edilmesi (1) bu konuda yeni bir çok araştırmalara yol açmıştır (2,3,4).

Bu araştırmalarda temini daha kolay olduğu için en fazla klonidin kullanılmıştır. Klonidin, imidazolin sınıfına ait bir α_2 reseptör agonisti olup, α_2 adrenerjik reseptörlere α_1 adrenerjik reseptörlere 200 kat fazla selektivite gösterir. Metildopa periferde ve beyinde noradrenerjik sinir uçlarında noradrenalin sentez yolağına katılarak selektif bir α_2 agonisti olan α -metilnoradrenaline dönüşür, yalnız nörotransmitterdir ve α_2 selektivitesi α_1 'den 10 kat fazladır. Son zamanlarda tespit edilen medetomidin ise α_2 adrenerjik reseptörler üzerinde 1600 kat daha selektiftir (Tablo 1) (5,6). Bu ilaç Avrupa'da klinik kullanıma takdim edilmiştir. Medetomidinin D-izomeri olan deksmedetomidin ise daha yüksek selektivite ve etkinliğe

Tablo 1. Bazı α_2 adrenerjik agonistlerin selektive oranları

İlaç	α_1/α_2 Selektivite Oranı
Metildopa	1/10
Klonidin	1/200
Medetomidin	1/1600
Deksmedetomidin	1/1620

sahiptir (7,8). ST 91 ve Azepeksol ise diğer α_2 adrenerjik agonistlerdir ve şimdilik hayvan deneylerinde kullanılmaktadır (9).

α_2 ADRENERJİK AGONİSTLERİN ANALJEZİK ETKİLERİNİN MEKANİZMASI

Beyinden orijin alarak inen noradrenerjik sistemler medulla spinalis seviyesinde ağrı kontrolüne katkıda bulunurlar. Locus coeruleus ve subcoeruleus nukleuslarından kaynaklanan noradrenerjik nöronlar medulla spinalisin arka boynuzunda projekte olurlar. Bu yolağın stimülasyonu noradrenalin salıverilmesine bağlı olduğu görülen bir antinosisepsiyon sağlar. Locus coeruleus'un stimülasyonunun bu etkisi nonselektif adrenerjik antagonist fentolamin ve selektif α_2 bloker yohimbin ile azaltılmasına rağmen selektif bir α_1 antagonist olan prazosin ile değişmemiştir (10).

İlave olarak noradrenalin ağrı medyatörlerinden olan substans-P ve CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) salıverilmesini inhibe eder (11). İntratekal noradrenalin injeksiyonu doz bağımlı antinosisepsiyon sağlar (12). Medulla spinalisin arka boynuzunda bulunan substansiya gelatinoza'da α_2 adrenoreseptörler tespit edilmiş olması da noradrenalin aracılıklı analjeziye büyük destek sağlar (13).

Medetomidin ile yapılan elektrofizyolojik bir çalışmada bu ilacın analjezik etkisinin santral sinir sistemindeki inen inhibitör sistemle ilgili olmadığı, ilacın direkt olarak medulla spinalisi etkileyerek analjezi oluşturduğu ileri sürülmüştür (14).

Bu etkinin moleküler mekanizması şu şekilde açıklanmaktadır; Agonistin α_2 adrenerjik reseptöre bağlanması bu reseptörün pertusis toksinine duyarlı olan G proteini ile birleşmesine neden olur. Bu birleşme G proteini konformasyonunda değişikliğe neden olur. G proteininin α -subuniti, proteinden GDP'nin ayrılıp GTP'nin bağlanmasıyla ayrılır ve aktive olur. Aktive α -subunit hücre membranındaki iyon kanallarını açar ve iyonların konsantrasyon ve elektriksel gradient yönünde hareketine yol açar. Bu iyonik kondüktans membranda hiperpolarizasyona neden olur ve sinir hücresinin uyarılabilirliği baskılanır (15).

Bir hipoteze göre ise medulla spinalis düzeyinde α_2 adrenerjik agonist uygulanması depolarizan impulslarla oluşan hücre içine Ca^{+2} akımını inhibe eder. Bu etki noradrenalin ve ilgili olduğu bir G proteinin aktivasyonu ile gösterilmiştir (16,17). Bir çok çalışmada bu hipotez

kalsiyum kanal blokerlerinin α_2 adrenerjik agonistlerin analjezik etkisini potansiyalize ettikleri şeklinde desteklenmiştir (18).

α_2 adrenerjik agonistlerinin bu etkisinde diğer reseptör ve sistemlerin de katkısı olabilir. Bir kolinesteraz enzim inhibitörü olan fizostigmin ile klonidinin analjezik etkisinin potansiyalize olduğunu gösteren çalışma, medulla spinalis düzeyinde adrenerjik ve kolinerjik nöronlar arasında bir etkileşme olduğunu öne sürmektedir (19).

Yüksek dozlarda hipnotik etki gösteren bu gruptan, deksmedetomidin ile yapılan bir çalışmada bu etkinin kaynağı araştırılmış ve santral sinir sistemindeki noradrenerjik aşırıyla ilgisinin pek açık olmadığı saptanmıştır. Bunun GABA'erjik bir mekanizmayla ilgili olabileceği ve etki bölgesinin locus coeruleus olabileceği öne sürülmektedir (20).

α_2 ADRENERJİK VE OPIOİDERJİK SİSTEMLER ARASINDA ETKİLEŞİM

Bir çok deneysel bulgu opioid analjeziklerin sağladığı antinosisepsiyonda, ayrı reseptörler üzerinden etki gösterilmelerine rağmen α adrenerjik agonistlerin de rol oynadığını gösterir. Elektrofizyolojik bir çalışmada medulla spinalis düzeyinde klonidinin morfinin inhibitör etkisini potansiye ettiğini göstermiştir (21). Bir grup araştırmacı kedilerde morfin ve klonidinin inefektif dozlarda intratekal (subaraknoid) verilmesinin ağırlı uyarı iletimini baskıladığını göstermişlerdir. Bu durum sistemik uygulanan yohimbin ve naloksan ile geri çevrilmiştir (22).

Bir çalışmada yohimbinin intratekal uygulanan morfinin etkisini azalttığını fakat naloksonun klonidinin etkisini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Buna göre opioid reseptör aktivasyonu sonradan α_2 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına neden olabilir (23). Buna karşılık başka bir çalışmada medulla spinalis nöronlarının klonidinle inhibisyonu naloksanla geri çevrilmiştir ki bu da α_2 adrenerjik agonistlerin enkefalinerjik nöronlarda opioid peptid salıverilmesini sağladığını işaret eder (24).

Son yıllarda opioid bağımlılarında bu ilaçların kesilmesine bağlı olarak oluşan yoksunluk sendromu belirtilerini klonidinin kısmen bastırdığı tespit edilmiştir. Opioid bağımlılığındaki yoksunluk sendromu belirtilerinin büyük bölümü santral noradrenerjik sistemde hiperaktivite oluşmasına bağlıdır. Bu nedenle beyindeki noradrenerjik yolağın merkezi olan locus coeruleusu inhibe eden klonidin, yoksunluk sendromunu ortadan kaldırır. Fakat klonidinin hipotansif etkisi ve diğer yan etkileri bu durumlarda klinik kullanımını kısıtlar (25).

Bir araştırmada glibenklamidin (ATP duyarlı K^+ kanal blokleri) α_2 agonistlerden klonidin ve tizanidin'in analjezik etkisini belirgin olarak azalttığı izlenmiştir (26).

Ayrıca α adrenerjik agonistler ve opioid sistem arasındaki etkileşimde K^+ kanallarının rolü laboratuvarımızda tarafımızdan araştırılmaktadır.

α_2 AGONİSTLERİN KLİNİK KULLANIMI

Bazı birimlere göre α_2 adrenerjik agonistler insanda anksiyolitik, sedatif, analjezik, antisialogog ve antiemetik etkilere sahiptir. Bu bileşikler uygun bir şekilde kullanılırsa klinik anesteziye bir adjuvan ajan olarak ideal bir farmakodinamik profil ortaya koyabilirler (27). Bunun yanısıra kullanılan diğer analjezik maddenin doz gereksinimini de azaltmaktadırlar (28).

Anestezi öncesi uygulama: Sedatif, anksiyolitik etkileri ve diğer anestetik ilaçların etkisini artırıcı, dolayısıyla bu ilaçların kullanılan dozlarının azaltılması avantajı ile premedikasyonda tercih edilir (29,30).

Intraoperatif uygulama: Kuvvetli sedatif ve analjezik etkilerine rağmen cerrahi sırasında uygulanması azdır. Bu konuda çok az çalışma mevcuttur. Oral ve transdermal verilen klonidin ile daha az anesteziye madde kullanıldığı, kan basıncı ve kalp hızında azalmayla birlikte hemodinamik stabilite sağlandığı, genel anesteziden daha kolay çıktığı ve cerrahi girişim sonrası morfin desteğinin daha da azaldığı belirtilmektedir (31). İntratekal veya epidural yolla uygulanan α_2 adrenerjik agonistlerin lokal anesteziye etki süresini uzattığı gösterilmiştir (32-34).

Postoperatif kullanım: α_2 agonistlerin güçlü analjezik özellikleri postoperatif hastalarda iyi bir ağrı kontrolü sağlar. Epidural uygulama en fazla araştırılmış ve en fazla kullanılan uygulama yoludur (32). Bu uygulamada klonidinin etkinliği ağrının şiddetine ve ilacın dozuna bağlıdır. Genellikle 2 µg/kg dozda kullanılır (35,36).

Lokal anesteziye veya opioid analjeziklerle kombine kullanım çok defa tercih edilmiştir. Bu sayede hem analjezik etkinin uzun sürmesi hem de klonidinin daha az dozda kullanımı sağlanmıştır.

Kronik ağrı kontrolü: Spinal morfin uygulamasına tolerans gelişmiş kanser ağrılı hastalarda intratekal ve epidural klonidin uygulamasına yanıt verildiğini öne süren vaka raporları mevcuttur (37,38). Bu çeşit hastalarda klinik veriler klonidine yanıtın en çok deaferentasyon ağrılarında alındığını öne sürmektedir (39,40). Deneysel nöropatik ağrı modelinde de spinal uygulanan klonidine yanıt alınmaktadır (41). Kronik sinir zedelenmeleri sonucu gelişen α_2 adrenerjik reseptörlerin up regülasyonu, opioid analjeziklerin yetersiz olduğu durumlarda klonidin etkisini açıklayabilir.

Yan etkiler: İntratekal (subaraknoid) uygulamada klonidinin yan etkileri hipotansiyon, bradikardi ve sedasyondur. Epidural ve intravenöz uygulamada bu yan etkilere hiperglisemi ve serum kortizol düzeyinde azalma da eşlik etmektedir.

SONUÇ

α_2 adrenerjik agonistlerin akut veya kronik ağrı sendromlarında analjezik etkisinin mekanizmasını açıklamaya, bu ilacın daha değişik yollardan ve daha etkin kombinasyonlarla uygulanmasına yönelik çok çeşitli çalışmalar devam etmektedir. İleri çalışmalar ise yan etkilerin en aza indirilmesi için α_2 reseptör subtipleri için yeni spesifik agonistlerin tespitine yönelik olabilir.

KAYNAKLAR

1. Paalzow G. Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26:361.
2. Dennis SG, Melzack R, Gutman S, Baucher F. Pain modulation by adrenergic agents and morphine as measured by three pain tests. *Life Sci* 1980; 26:1247.
3. Aceta MD, Harris LS. Antinociceptive mechanisms and acute and chronic behavioral effects of clonidine. In: Lal H, Fielding S, eds. *Psychopharmacology of clonidine*. New York: Alan R Liss Inc, 1981:243.
4. Chan SHH, Lai YY. Effects of aging on pain responses and analgesic efficacy of morphine and clonidine in rats. *Exp Neurol* 1982; 75:112.
5. Pertovaara A, Hamalainen MM, Kauppila T, Mecke E, Carlson S. Dissociation of the alpha-2 adrenergic antinociception from sedation following microinjection of medetomidine into the locus coeruleus in rats. *Pain* 1994; 57:207-15.
6. Pertovaara A. Antinociception induced by alpha-2 adrenergic receptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol* 1993; 40:691-709.
7. Sabbe MB, Penning JP, Ozaki GT, Yaksh TL. Spinal and systemic action of the alpha-2 receptor agonists Dexmedetomidine in dogs. *Anesthesiology* 1994; 80:1067-72.
8. Idanpaan Heikkila JJ, Kalso EA, Seppala T. Antinociceptive actions of Dexmedetomidine and the kappa-opioid agonists U-50, 488H agonist noxious thermal, mechanical and inflammatory stimuli. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:1306-13.
9. Bannet F, Liu N, Delaunay L. α_2 adrenergic agonists in pain management. *Anesthetic Pharmacol* 1993; 2:193.
10. Jones SL, Gebhart GF. Characterization of coeruleus inhibition of the noniceptivetail-flick reflex in rat: mediation by spinal α_2 adrenoreceptor. *Brain Res* 1986; 364:315.
11. Holz GGIV, Kream RM, Spiegel A, Dunlop K. G protein couple alpha adrenergic and GABA B receptors to inhibition of peptide secretion from peripheral sensory neurons. *J Neurosci* 1989; 9:657-66.
12. Yaksh TL. Pharmacology of spinal noradrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22:845.
13. Unnerstall J, Kopajtic R, Kahar MJ. Distribution of α_2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res* 1984; 7:69-101.
14. Hamalainen MM, Pertovaara A. The antinociceptive action of an alpha-2 adrenoreceptor agonist in the spinal descending inhibiton. *Brain Res Bull* 1995; 6:581.
15. Hoehn K, Reid A, Sawynok J. Pertusis toxin inhibits antinociception produced by intrathecal injection of morphine, noradrenaline and baclofen. *Eur J Pharmacol* 1988; 146:65-72.
16. Dunlop K, Fischbach GD. Neurotransmitters decrease calcium conductance activated by depolarization of embryonic sensor neurons. *J Physiol* 1981; 317:519.
17. Holz GGIV, Raine SG, Dunlop K. GTP-binding proteins mediate transmitter inhibition of voltage dependent calcium channel. *Nature* 1989; 319:670.
18. Hovarth G, Benedek G, Szikszay M. Enhancement of fentanyl analgesia by clonidine plus verapamil in rats. *Anesth Analg* 1990; 70:284.
19. Gordh T, Jansson I, Hartvig P, Gilberg PG, Post C. Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Anaesthesiol Scand* 1989; 33:39.

20. Siedel F, Maze M, Dement WC and Edgar DM. Alpha-2 adrenergic modulation of sleep: time-of-day dependent pharmacodynamic profiles of dexmedetomidine and clonidine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275:263.
21. Sullivan AF, Dashwood MR, Dickenson AH. α_2 adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interactions with morphine. *Eur J Pharmacol* 1987; 138:168.
22. Murata Nakagawa I, Kumeta Y, Kihata LM, Collins JG. Intrathecal clonidine suppresses noxiously evoked activity of spinal wide dynamic range neurons in cats. *Anesth Analg* 1989; 69:185-91.
23. Ossipau MH, Suarez LJ, Spaulding TC. A comparison of the antinociceptive and behavioral effects of intrathecally administered opiates, α_2 adrenergic agonist, and local anesthetic in mice and rats. *Anesth Analg* 1988; 67:616.
24. Omote K, Kitahata LM, Collins JG, Nakahatani K, Nakogawa. Interaction between opiate subtype and α_2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology* 1991; 74:737.
25. Milne B, Cervenkof W, Jhamandas K. Intrathecal clonidine: analgesia and effect of opiate withdrawal in the rat. *Anesthesiology* 1985; 62:34.
26. Raffa RB, Martinez RP. The "glibenclamide-shift" of centrally-acting antinociceptive agents in mice. *Brain Res* 1995; 677:277.
27. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 Adrenoceptor Agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:581-605.
28. Rawal N. Spinal antinociception: clinical aspects. *Ann Med* 1995; 27:263.
29. Kumar A, Bose S, Phattacharya A. Oral clonidine premedication for elderly patients undergoing intraocular surgery. *Acta Anesth Scan* 1992; 36:159.
30. Hayashi Y, Maze M. α_2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Brit J Anaesth* 1993; 71:108.
31. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan RS, White PF, Maze M. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anesthesiology* 1991; 74:220.
32. Racle JP, Benkhadda A, Poy JY. Prolongation of isoboric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesthesiology* 1987; 74:236.
33. Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M. Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Anal* 1989; 68:619.
34. Rawal N. Spinal antinociception: Clinical Aspects. *Ann Med* 1995; 27:263-8.
35. Dekock M, Pichon G, Scholtes JL. Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient controlled analgesia. *Anesthesiology* 1991; 75:A654.
36. Bonnet F, Boico O, Rostaing S. Extradural clonidine analgesia in postoperative patients. *Br J Anaesth* 1989; 63:465.
37. Coombs DW, Saunders RL, Lachance D. Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine DADLE and intraventricular morphine. *Anesthesiology* 1985; 62:358-62.
38. Eisenach JC, Dawson DA, Sanders R. A double blind comparison of epidural clonidine and morphine in patients with intractable pain. *Pain* 1988; 34:123-8.
39. Glynn CJ, Jamous MA, Teddy PJ, Moore RA, Lloyd JW. Role of the spinal noradrenergic system in transmission of pain in patient with spinal cord injury. *Lancet* 1986; 2:1249-50.
40. Petros AJ, Bowen WRM. Epidural and oral clonidine in domiciliary control of deafferentation pain. *Lancet* 1987; 1:1034.
41. Xu XJ, Puke MJC, Wiesenfeld H. The depressive effect of intrathecal clonidine on the spinal flexor reflex is enhanced after sciatic nerve section in rats. *Pain* 1992; 51:145.