

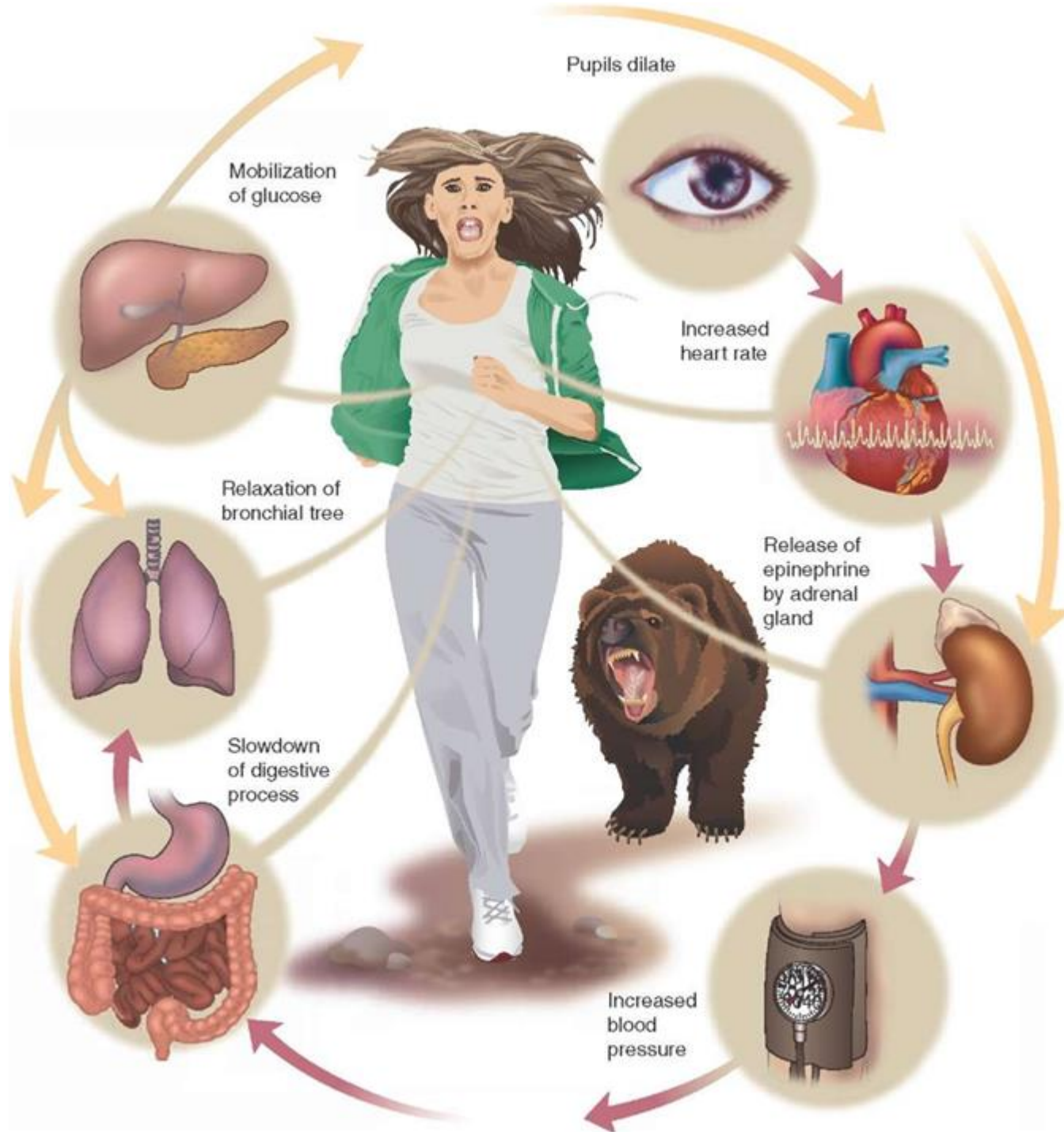


T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI



SEMPATOMİMETİK İLAÇLAR





Genel Bilgiler

- Adrenerjik nöroefektör yapıları doğrudan yada dolaylı yollardan etkileyerek
- Sempatik Sinir Sistemi (SSS)'nin uyarılmasına benzeyen veya
- Adrenalin veya NA etkilerini andıran etkiler oluşturan maddelere semptomimetik (adrenerjik) ilaçlar adı verilir.

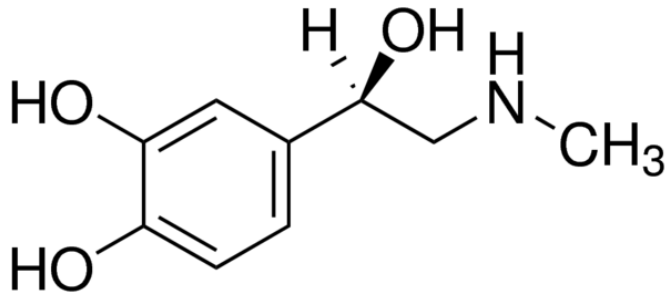
Genel Bilgiler

- Bu ilaçların çoğu nöro-efektör yapıda **ayrım gözetmeksizin**
 - Hem α -adrenerjik
 - Hem de β -adrenerjik reseptörleri uyarır.
- Bazıları seçici olarak reseptör tipine, hatta alt tipine etkilidir ve **oluşturduğu etki seçicidir**.
- Reseptör düzeyinde
 - Bazıları **doğrudan** : **Adrenalin, NA**
 - Bazıları **dolaylı** : **Efedrin, amfetamin**

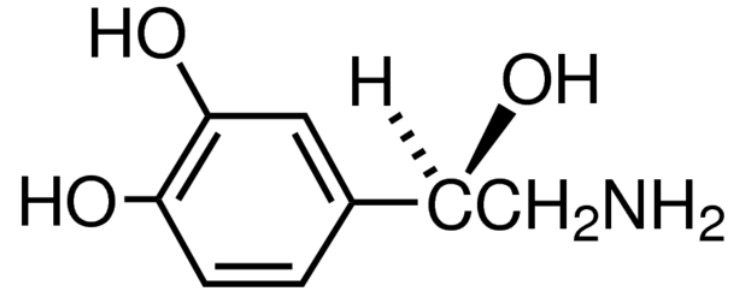
Sempatomimetiklerin sınıflandırılması

- Katekolaminler
- Katekolamin olmayanlar (sempatomimetik aminler)
 - α -mimetikler
 - β -mimetikler
 - MSS'yi uyarıcılar (analeptikler)

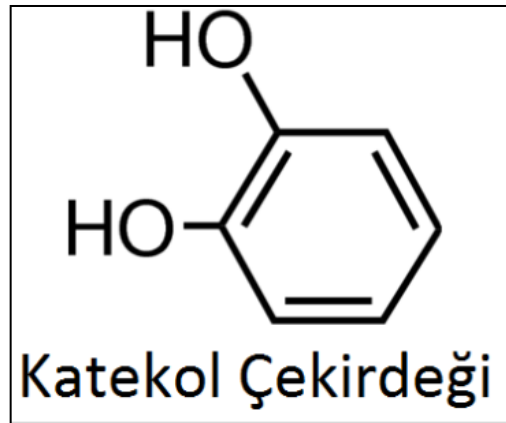
Katekolaminler



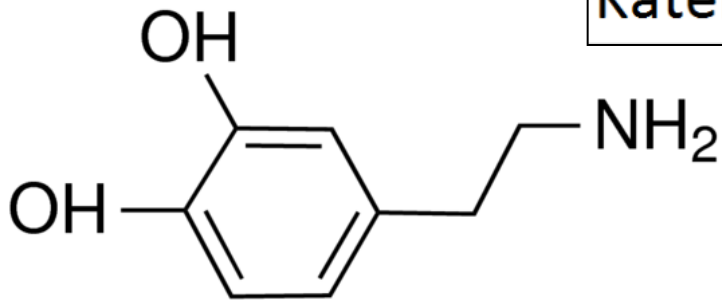
Adrenalin



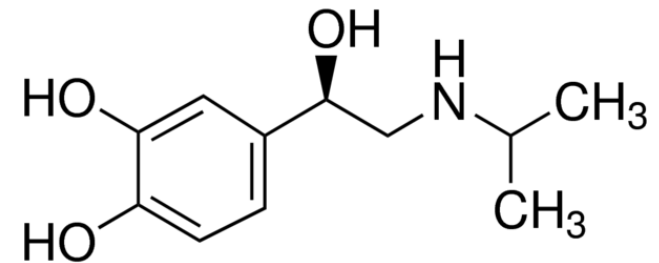
Noradrenalin (NA)



Katekol Çekirdeği



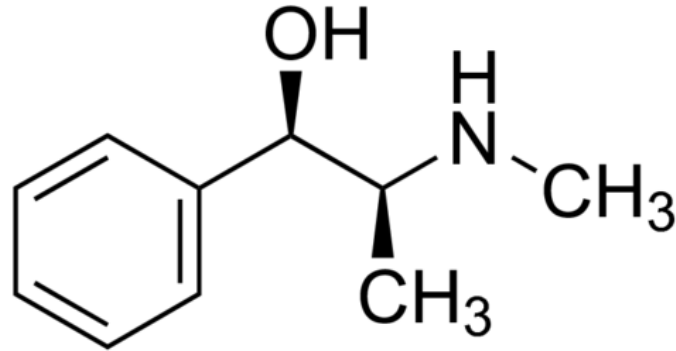
Dopamin



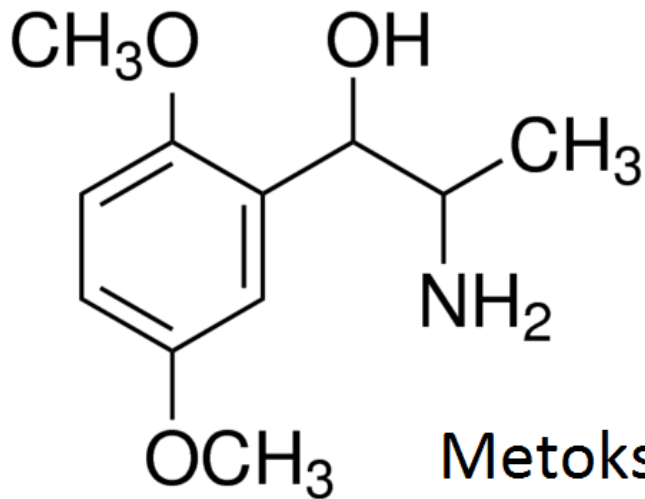
İzoproteranol

Katekolamin olmayanlar

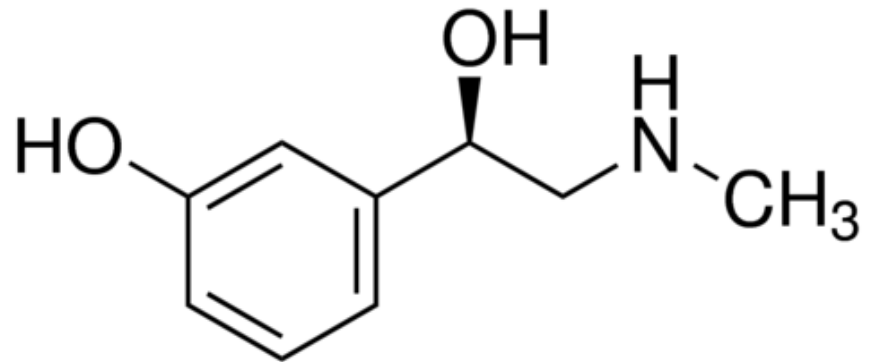
- α -mimetikler:



Efedrin



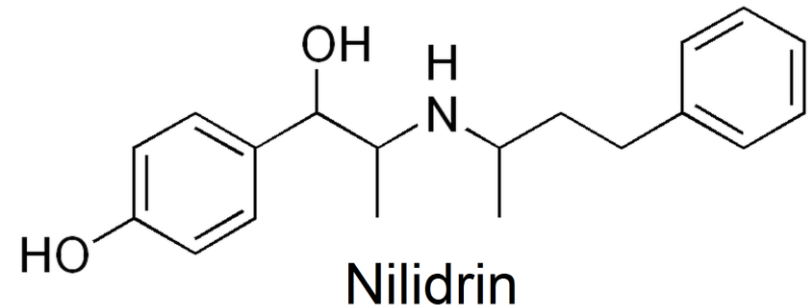
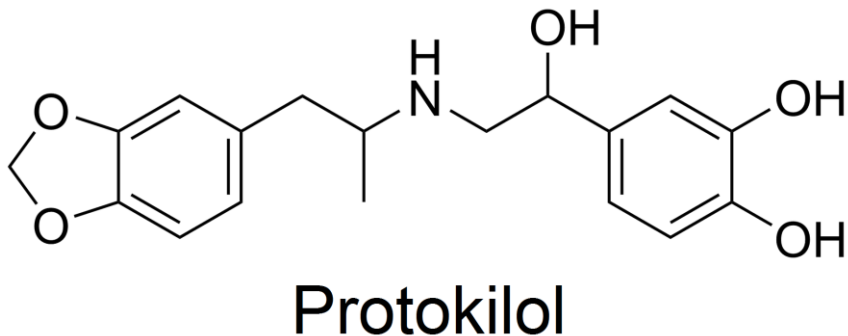
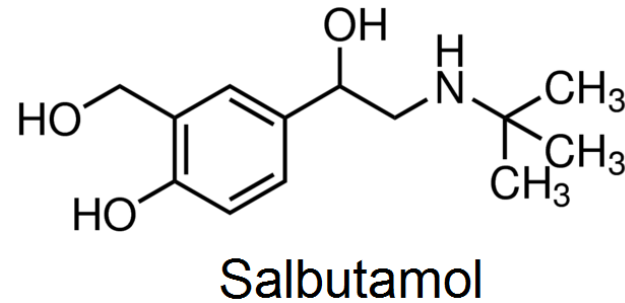
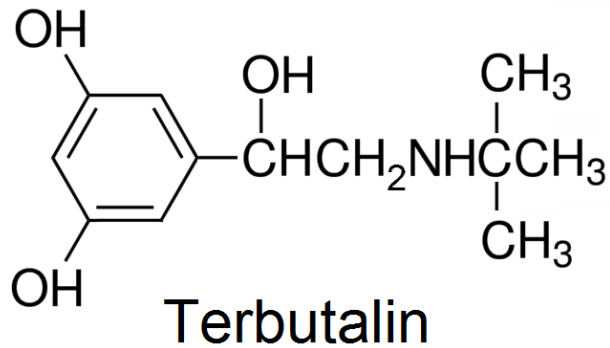
Metoksamin



Fenilefrin

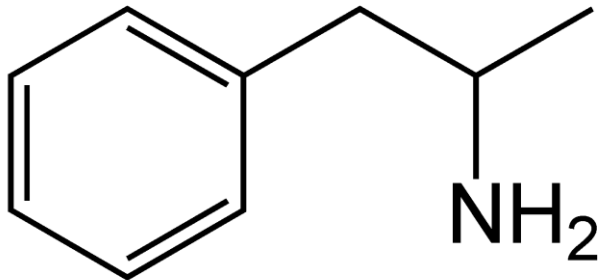
Katekolamin olmayanlar

- β-mimetikler:

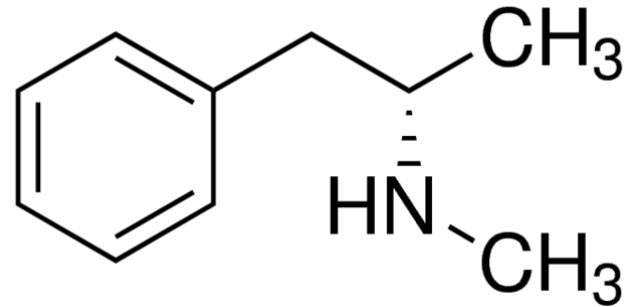


Katekolamin olmayanlar

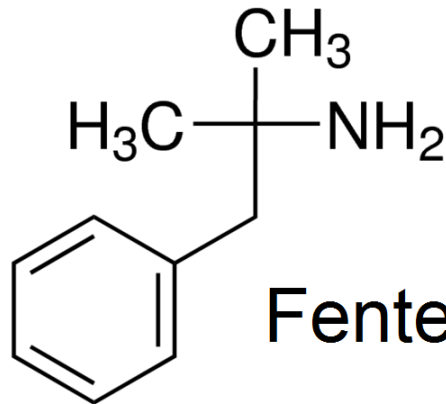
- MSS'yi uyarıcılar (analeptikler)



Amfetamin



Metilamfetamin
(Metamfetamin)



Fentermin

Katekolaminler

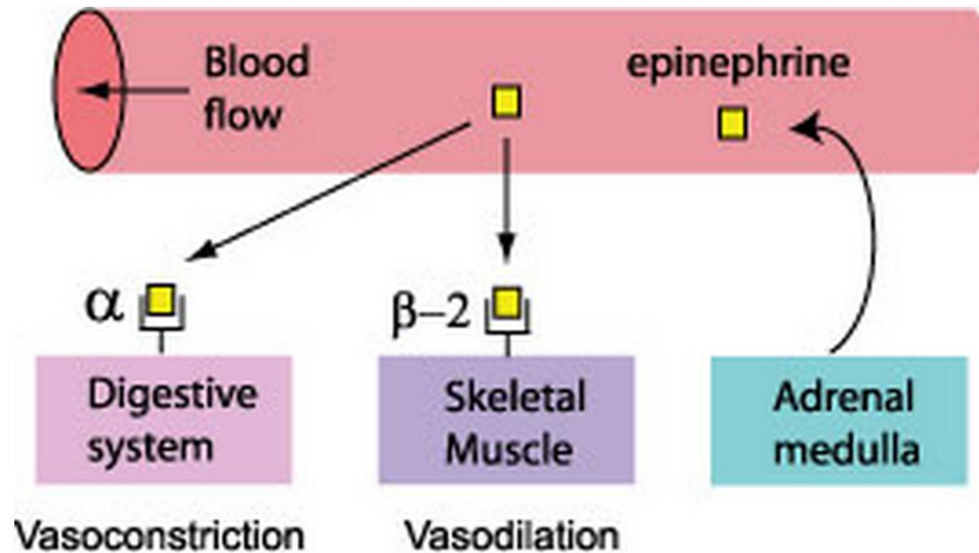
- Adrenalin → α - ve β -agonisti
- Noradrenalin (NA) → α -agonisti
- İzoproterenol (İPT) → β -agonisti temsilcisi
- Dobutamin
- Dopamin
- Epinin
- Norefedrin
- Etil NA

Adrenalin, NA, İPT

- Adrenalin, NA vücutta doğal olarak bulunur.
- İPT ise sentetik olarak hazırlanır.
- Adrenalin ve NA ağızdan verildikten sonra sindirimden emilip karaciğerde MAO ve KOMT tarafından hızla BT'a uğradıklarından bu yolla etkisizdir.
- Aerosol, püskürtme veya paranteral yollarla hızla emilirlerken, DA yolla emilim yavaştır.

Adrenalin, NA, İPT

- Damar düz kasları:
 - Diğer düz kaslarda olduğu gibi
 - α -reseptörler kasılmaya
 - β -reseptörler gevşemeye sebep olur.



Adrenalin, NA, İPT

- Damar düz kasları:
- Adrenalin her iki reseptörü uyardığından damar yapılarında
 - α -reseptörler yoğunsa kasılma,
 - β -reseptörler yoğunsa gevşeme yapar.
- Sadece α -reseptör içeren deri ve mukoza damarlarında kasılmaya sebep olur.
- β -reseptör bulunmadığından İPT deri ve mukoza damarlarında etkisizdir.

Adrenalin, NA, İPT

- Damar düz kasları:
- Böbrek damarlarında α -reseptör fazladır ve adrenalin ve NA böbrek damarlarını kasarak glomeruler süzülmenin azalmasına yol açarlar.
- Adrenalin ve NA α -reseptörler ile mesenterik damarları daraltır.

Adrenalin, NA, İPT

- Damar düz kasları:
- İskelet kaslarında hem α -, hem de β -reseptörler bulunur.
- NA α -reseptörler ile bu damarları daraltır.
- Buradaki β -reseptörler adrenaline daha duyarlı olduklarından düşük dozlarda adrenalin iskelet kası damarlarında gevşeme yapar.

Adrenalin, NA, İPT

- Damar düz kasları:
 - Koroner (kalp) damarlarını
 - İPT
 - Adrenalin ve
 - NA sırasını izleyerek katekolaminler genişletirler.
 - α -reseptör oranı az olduğu için katekolaminler beyin damarlarında da genellikle genişleme yaparlar.

Adrenalin, NA, İPT

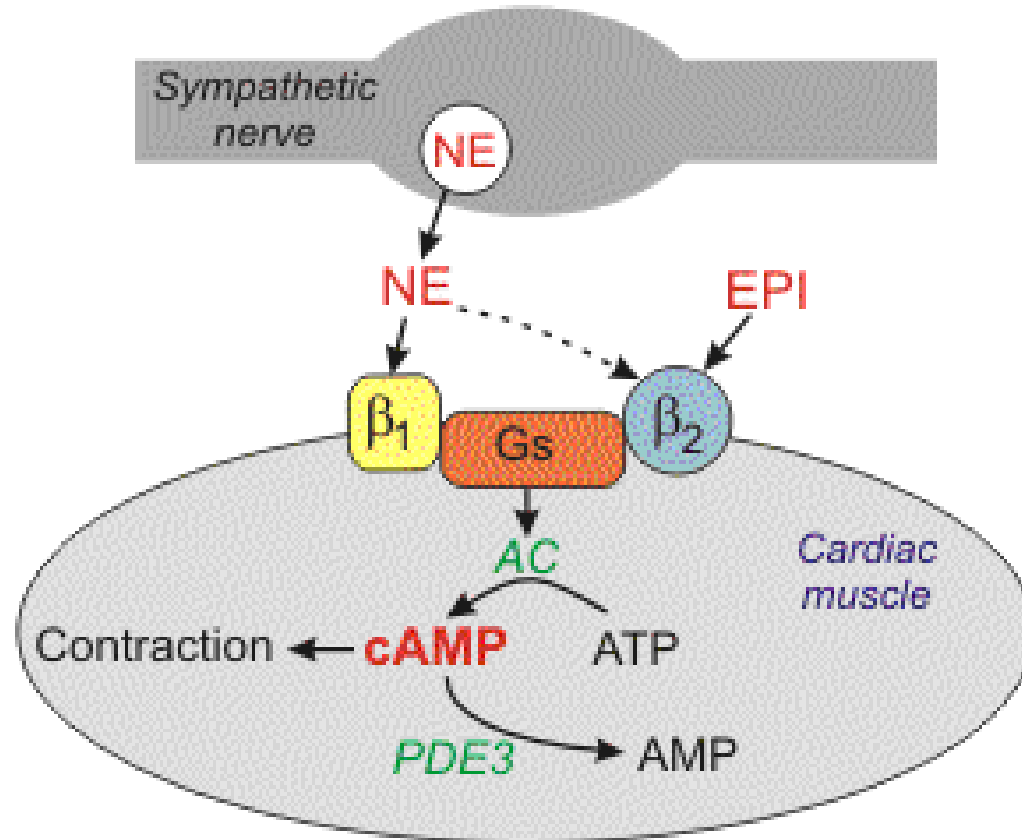
- Kan basıncı
 - NA Dİ yolla **sistolik** ve **diyastolik** basıncı yükseltir.
 - **Adrenalin** de Dİ kan basıncını **yükseltir**.
 - **İPT** tüm damarları genişlettiği için kan basıncını **düşürür**.

Adrenalin, NA, İPT

- Kalp
 - Hepsi de kalp uyarıcılarıdır.
 - Kalp kasının kasılma gücünü, atım sayısını ve oksijen tüketimini artırırlar.
 - Kalbin atış hacmini de artırırlar.
 - Adrenalin ve İPT etkin olmayan odakları uyarıp atım düzensizliklerine sebep olurlar.
 - Adrenalin ve İPT vagal uyarı ve kalp bloğunu (AV blok) önleyebilirler.

Adrenalin, NA, IPT

- Kalp



Abbreviations: NE, norepinephrine; EPI, epinephrine; Gs, Gs-protein; AC, adenylyl cyclase; PDE3, cGMP-dependent phosphodiesterase (type 3)

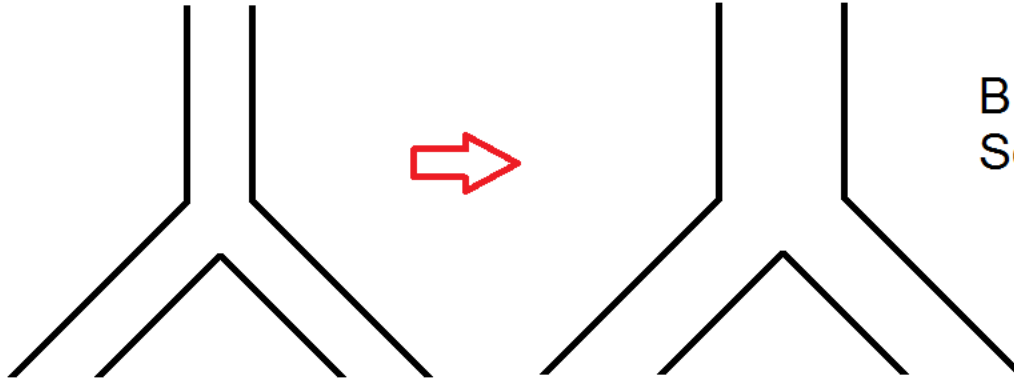
Adrenalin, NA, İPT

- Solunum
 - İPT ve adrenalin β -reseptörlerle solunum yolu düz kaslarını gevşetirler.
 - Saf β_2 -reseptör agonisti salbutamol ve terbutalin gibi ilaçların etkinliği yukarıdakilere göre daha iyidir.

Adrenalin, NA, İPT

- Solunum

B₂-reseptörlerin uyarılması



Bronşlar genişler ve
Solunum yolu basıncı azalır.

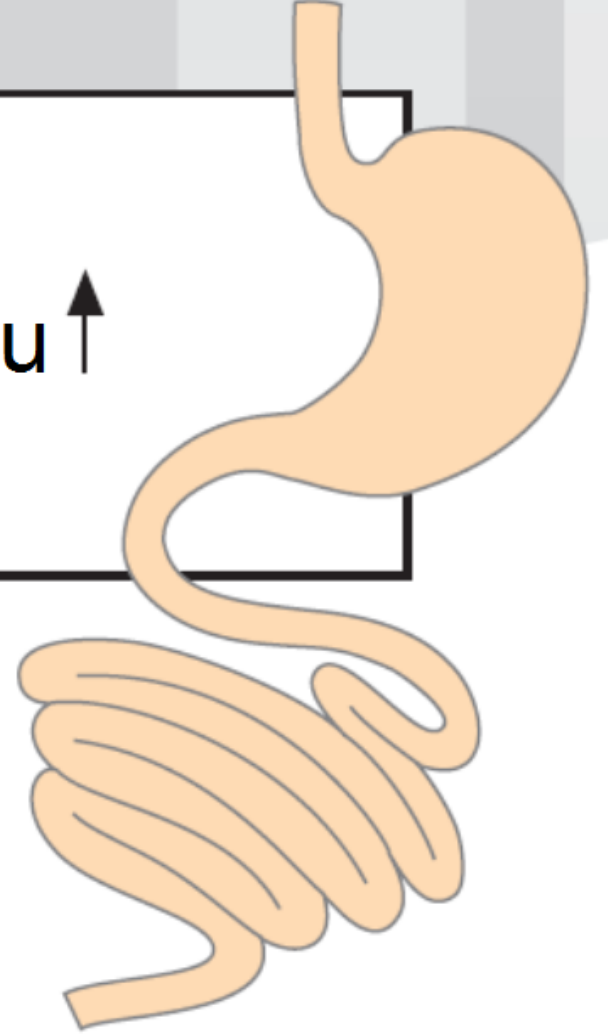
Adrenalin, NA, İPT

- **Mide bağırsak:**
 - Katekolaminler sindirim kanalındaki **düz kasları gevşetir.**
 - Sindirim **hareketlerini azaltırlar.**
 - **α -reseptörler** aracılığı ile **büzgeçleri kasar.**
 - **Koyu** kıvamlı **tükürük** salgısı oluşur.
 - Pankreastan **insülin** salgısını **α -reseptörler** aracılığı ile **azaltırlar.**

Adrenalin, NA, İPT

- Mide
bağırsak

peristaltik ↓
büzgeç tonusu ↑
kan akımı ↓

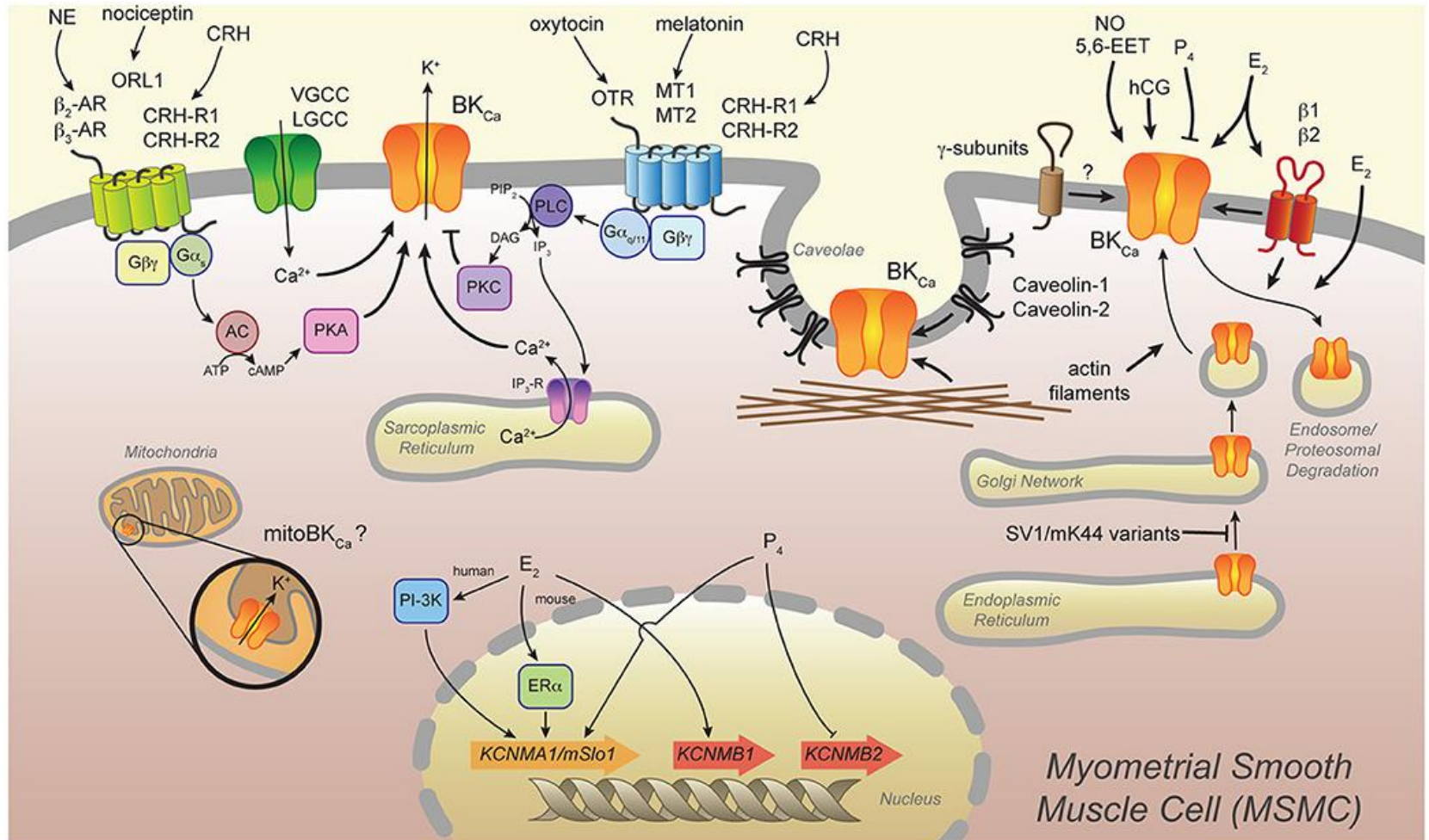


Adrenalin, NA, İPT

- Uterus
 - Katekolaminlerin etkileri
 - Hayvanın türü
 - Kızgınlık ve
 - Gebelik durumuna göre değişir.
 - Saf β_2 -reseptör agonistleri (ritodrin, bametan, salbutamol) uterusu gevşetmek ve erken doğum veya yavru atmayı engellemek için kullanılırlar.

Adrenalin, NA, IPT

• Uterus

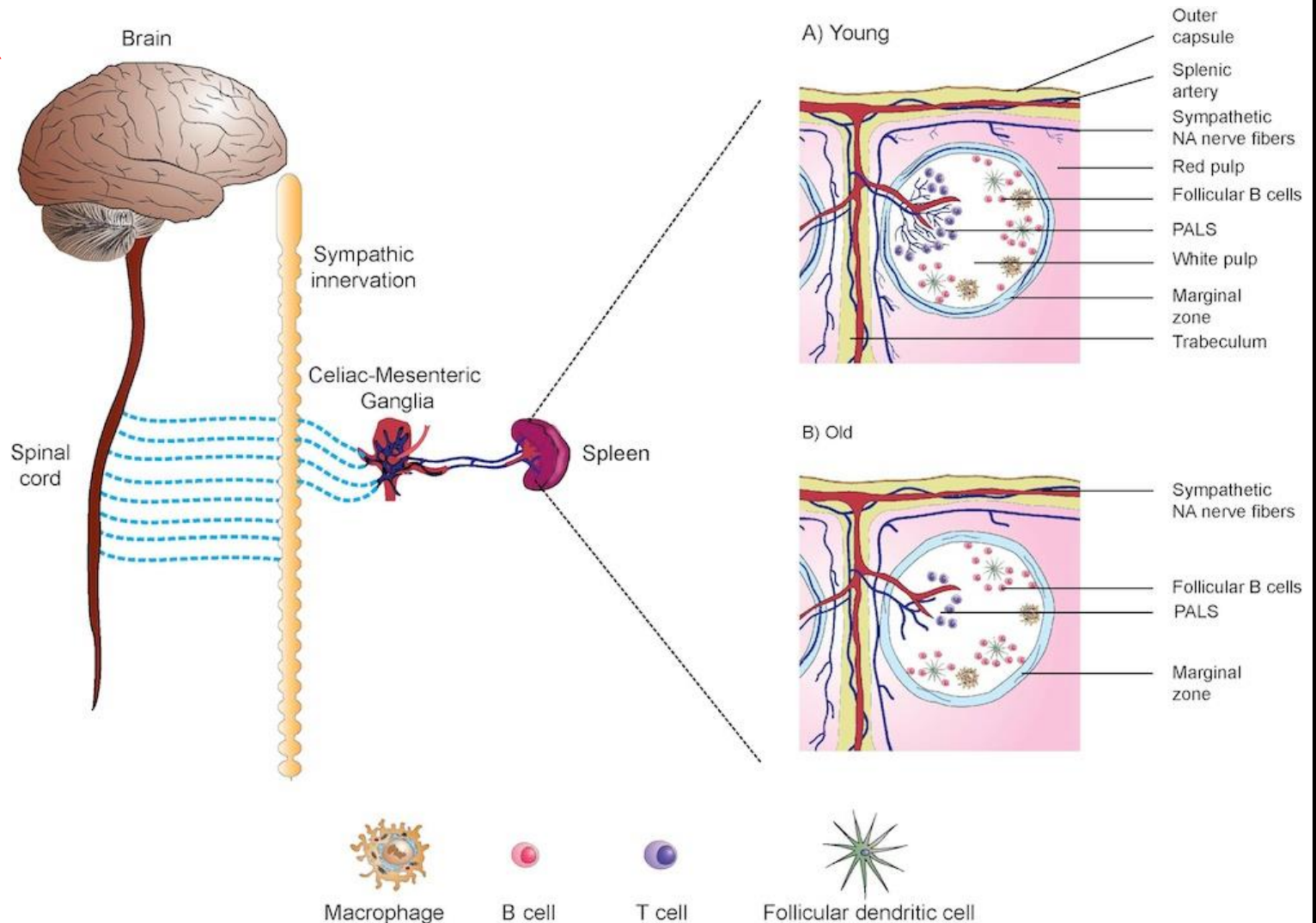


Adrenalin, NA, İPT

- Dalak
 - Adrenalin ve NA α -reseptörler ile dalak kapsülünün kasılması ve içindeki kanın dolaşıma boşalmasına neden olur.

Adrenalin, NA, IPT

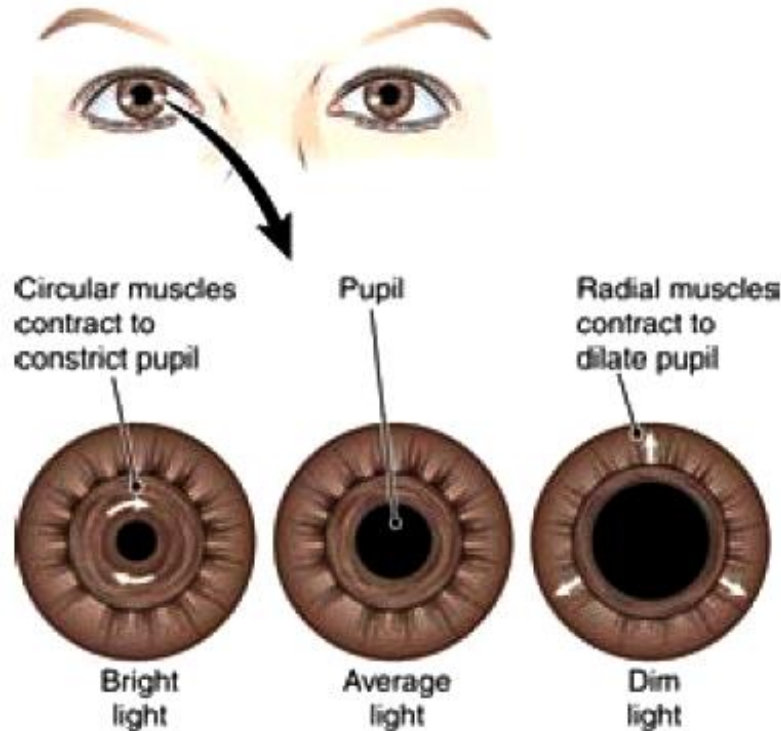
• Dalak



Adrenalin, NA, İPT

- Göz

- α -reseptörler aracılığı ile iristeki radial düz kasları kasar ve pupillayı genişletirler.



Adrenalin, NA, İPT

- MSS
- İnsanlarda
 - Uyanıklık
 - Korku
 - Huzursuzluk ve
 - Endişeye sebep olurlar.



Adrenalin, NA, İPT

- Pilomotor düz kaslar:
- Adrenalin ve NA α -reseptörler aracılığı ile pilomotor kasları kasıp kılları dikleştirir.

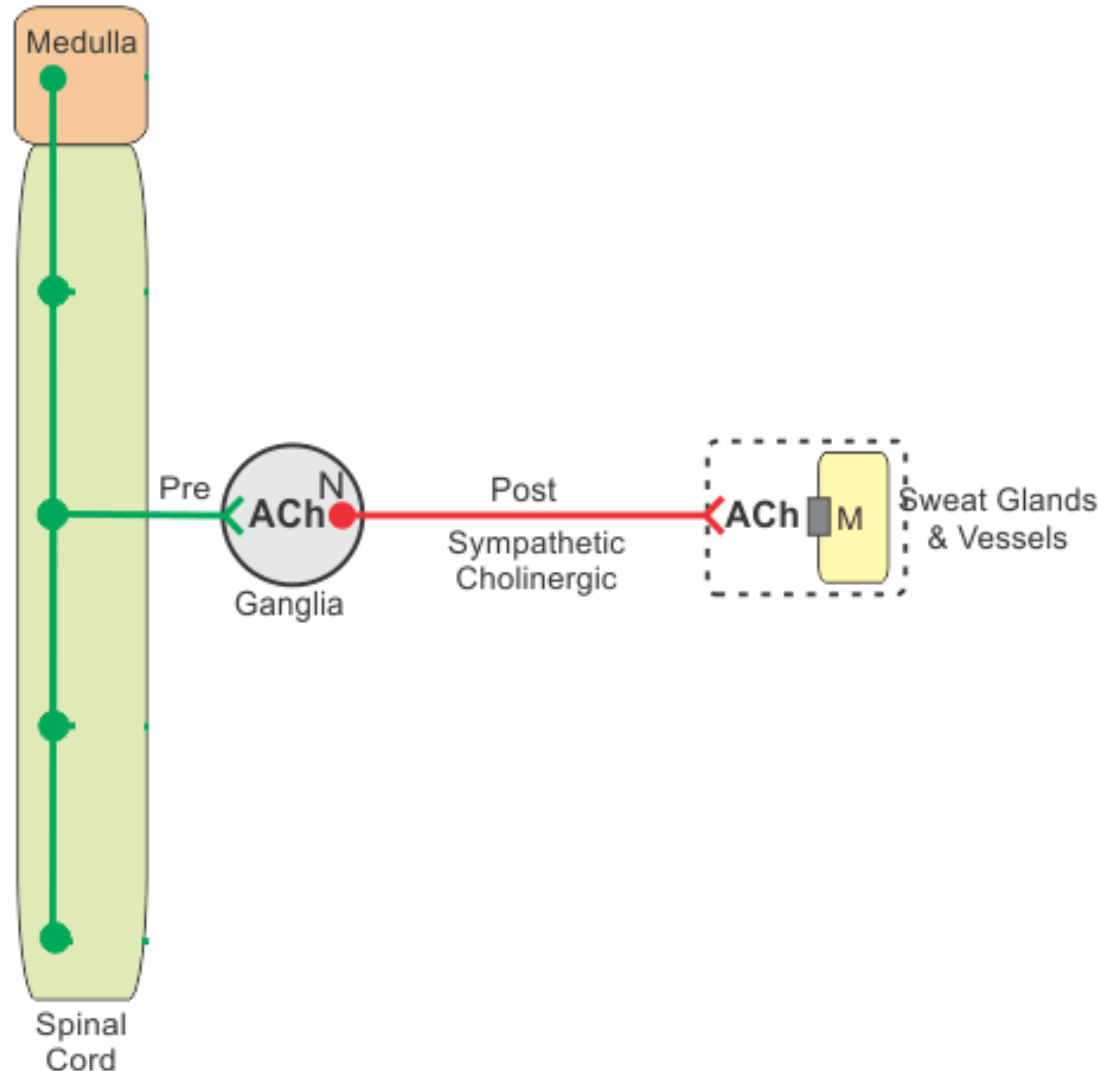


Adrenalin, NA, İPT


- Ter bezleri
 - DA yolla uygulandıklarında α -reseptörler vasıtası ile ekrin bezlerde yerel olarak terleme yaparlar.
 - Kıllı bölgelerde pilomotor kaslar kasıldığında apokrin bezler salgılarını kıl folliküllerine boşaltır.

Adrenalin, NA, İPT

- Ter bezleri

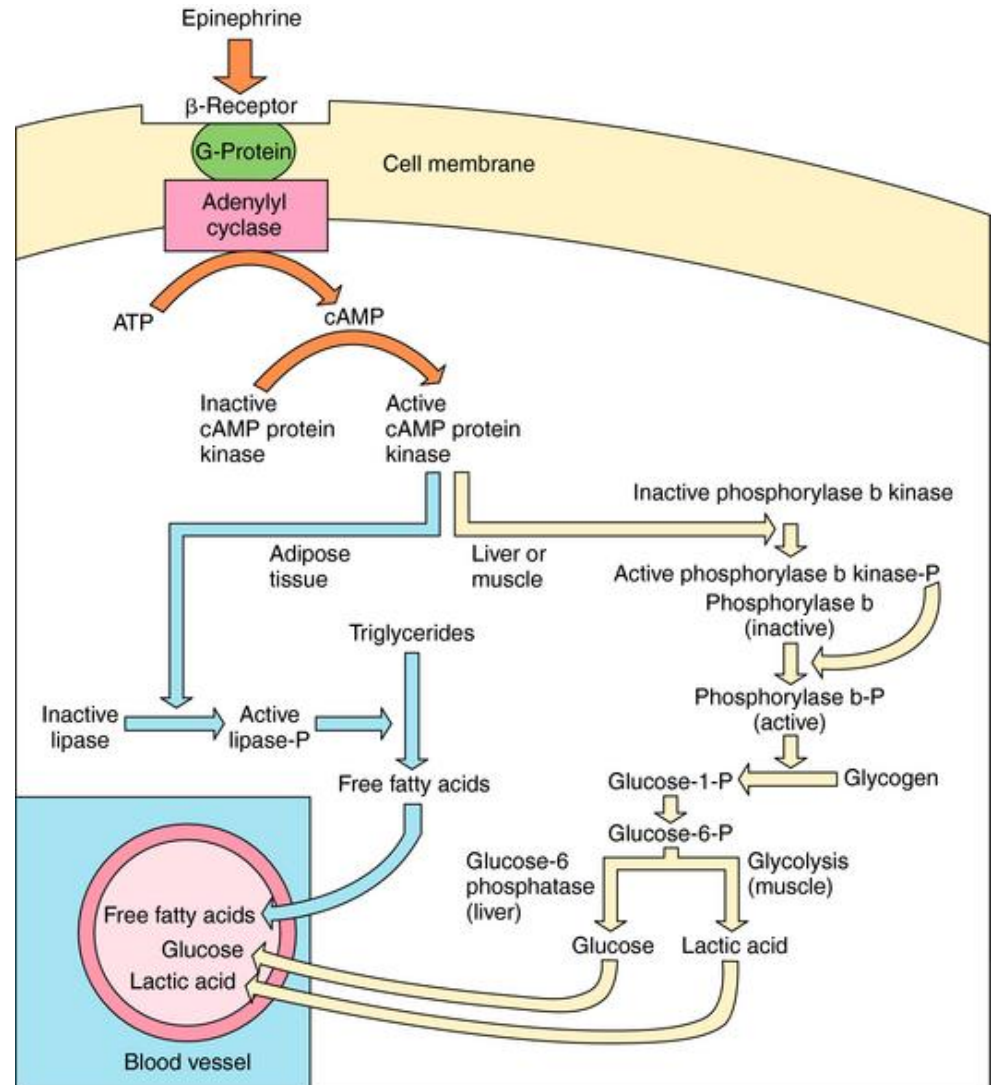


Adrenalin, NA, İPT

- **Metabolik etkileri**
 - Memelilerde **oksijen tüketimini** % 20-30 oranında **artırıp**, metabolizmayı **hızlandırırlar**.
 - **Karaciğer, kalp ve kaslarda** glikojenin  glikoza çevrilmesi hızlanır.

Adrenalin, NA, İPT

- Metabolik etkileri

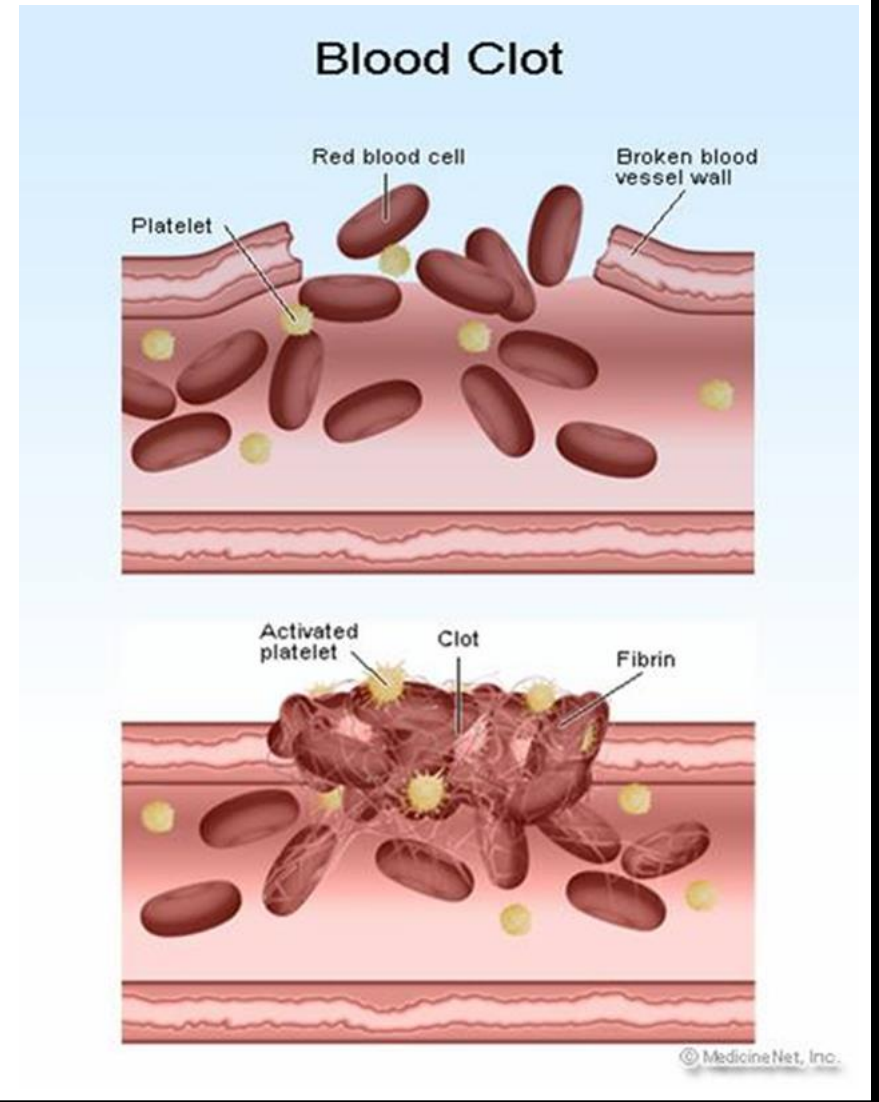


Adrenalin, NA, İPT

- Kan üzerine etkileri
 - Adrenalin pıhtılaşmada görevli faktör V'i etkinleştirerek pıhtılaşmayı kolaylaştırır.
 - Kalsiyumun trombositlere girişini artırarak, kümeleşmelerini kolaylaştırır.
 - Adrenalin ve NA kapillar damarlardan kan sıvısının hücreler arasına sızmasına yol açarak kan hacmini azaltırlar.

Adrenalin, NA, İPT

- Kan üzerine etkileri



Adrenalin, NA, İPT

- İstenmeyen etkileri
- Adrenalin insanlarda
 - Endişe
 - Korku
 - Halsizlik
 - Terleme
 - Çarpıntı
 - Taşikardi
 - Baş ağrısı
 - Baş dönmesi
 - Beyin kanaması
 - Kalpte atım düzensizliği
- NA şiddeti az da olsa adrenaline benzer.

Adrenalin, NA, İPT

- İstenmeyen etkileri

- İPT

- Taşikardi

- Ektopik atışlar

- Baş dönmesi

- Baş ağrısı

- Kroner damar yetmezliği olanlarda ön göğüs ağrısı nöbetlerine (**anjina pektoris**) sebep olabilir.

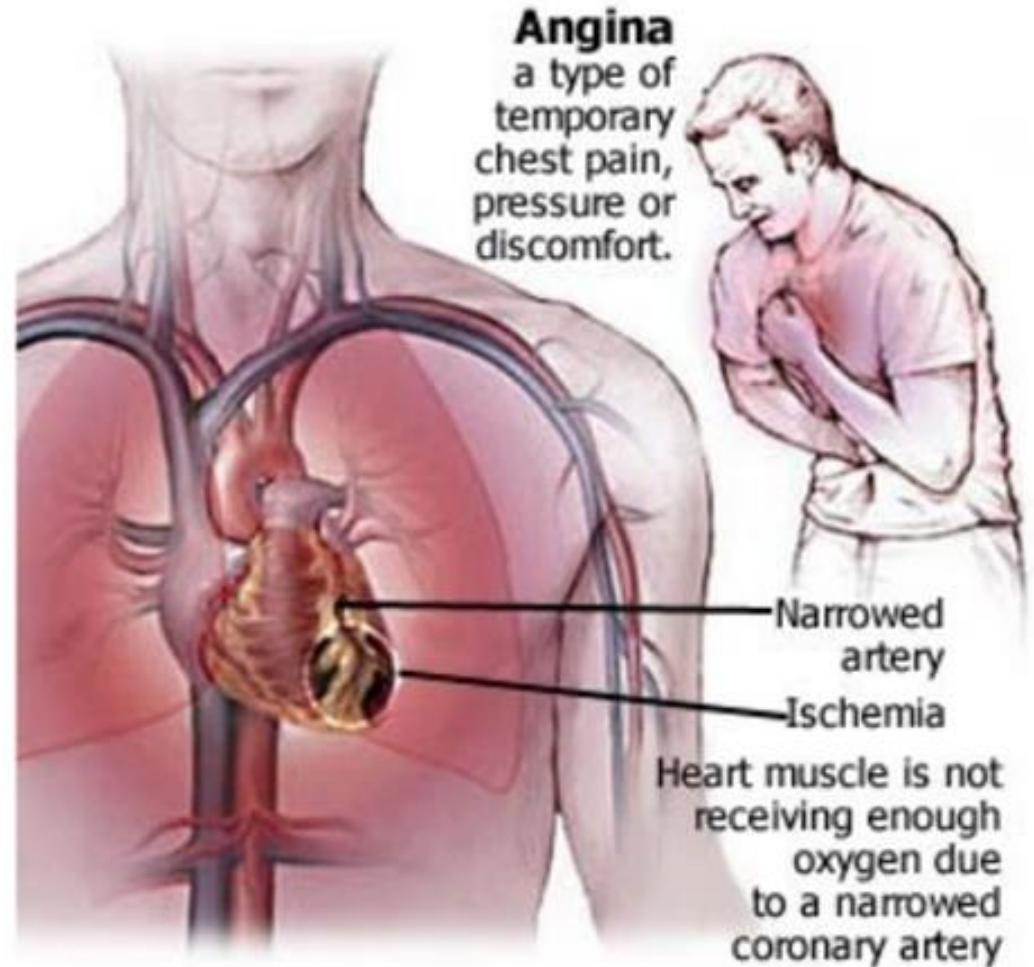
- Terleme

- Tremor

- Deride kızarma

Adrenalin, NA, İPT

- İstenmeyen etkileri



Adrenalin, NA, İPT

- Kullanılmamaları gereken durumlar
 - Kalp enfarktüsü de dahil koroner damar yetmezliği,
 - Konjestif kalp yetmezliği
 - Kan basıncının yüksekliği (hipertansiyon)
 - Tiroid görevinin arttığı durumlar
 - Kalpte atım düzensizlikleri
 - Halojenli hidrokarbon genel anesteziinde adrenalin ve NA kullanılmamalıdır.

Adrenalin, NA, İPT

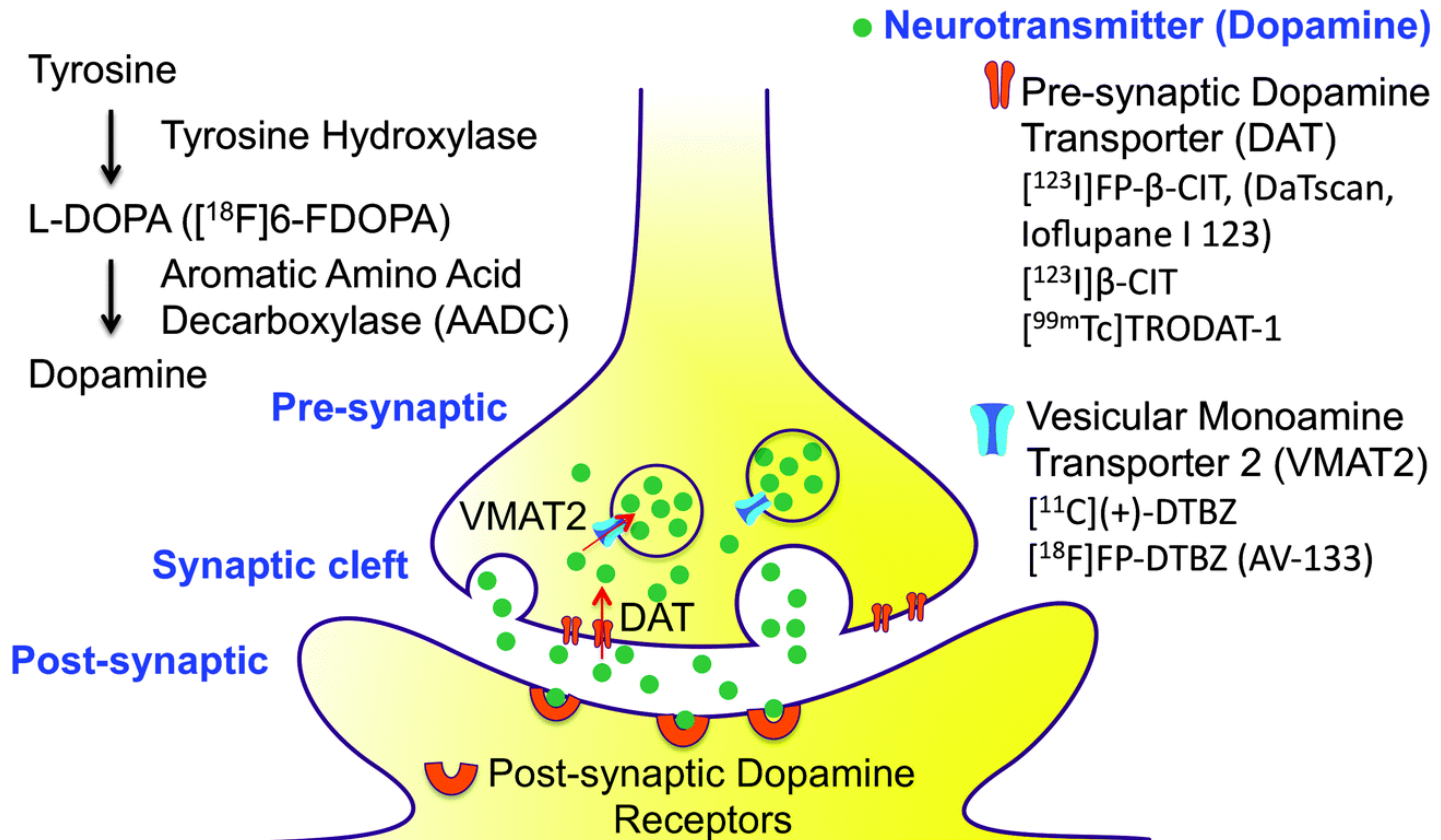
- İlaç etkileşimleri
 - Trisiklik antidepresanlar (imipiramin, desipiramin)
 - Kokain
 - MAO inhibitörleri (klorjilin, deprenil, pargilin)
 - Adrenerjik nöron blokörleri (rezerpin, guanetidin)
 - Glukokortikoidler nöro-efektör yapılarda katekolaminlere duyarlılığı artırırılar.

Adrenalin, NA, İPT

- İlaç etkileşimleri
 - Asidoz ve adrenal bez kabuk yetmezliği (adrenal korteks) durumunda adrenerjik reseptörlerin duyarlılığı azalır.

Dopamin

- Adrenalin ve NA'nın ön maddesi,
- Levodopanin ise metabolitidir.



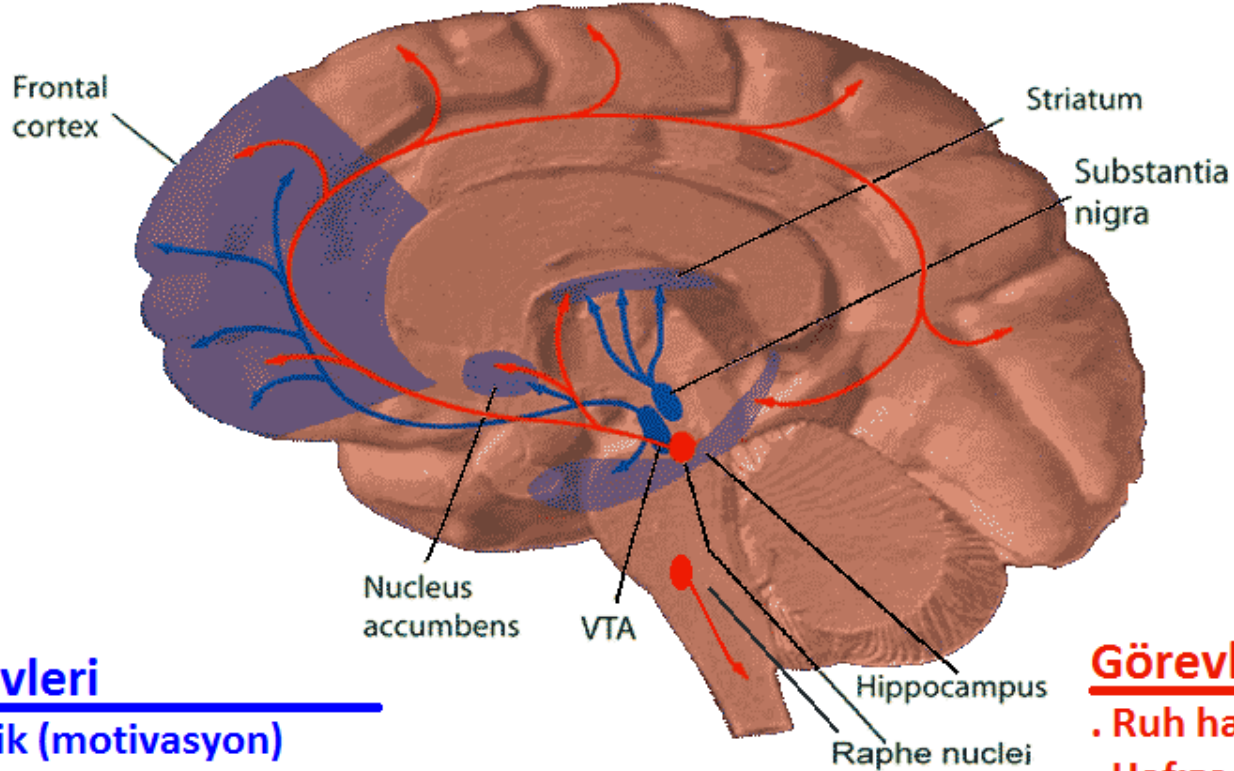
Dopamin

- **Ağız yoluyla** verildiğinde **karaciğerde** büyük oranda BT'a uğrar (**ilk geçiş etkisi**)
- MSS'de **bazal ganglionlarda** **uyarı geçişini** sağlamakla görevli bir NM'dür.
- Bazı **damar yataklarında** (**böbrek, mesenterik, koroner, beyin içi**) dopaminerjik reseptörleri uyararak **genişlemeye** sebep olur.

Dopamin

Dopamin Yolağı

Serotonin Yolağı



Görevleri

- . Teşvik (motivasyon)
- . Zevk, Öfori
- . Motor görevler (ince ayar)
- . Dürtü
- . Azim

Görevleri

- . Ruh hali
- . Hafıza işlemleri
- . Uyku
- . Düşünce

Dopamin

- Kan beyin engellini aşamadığından beyin düzeyinde etki etmesi istendiğinde (parkinson hastalığı) ön madde olan levodopa kullanılır.
- Kalp kasının kasılma gücünü artırır.
- Adrenerjik sinir ucundan NA salıverir.
- Düşük dozlarda böbreklerden kan akımı, glomeruler süzülme ve sodyum atılımını artırır (dolaşım şokunun sağaltımı).
- Büyük dozlarda yukarıdaki damarlar hariç diğerlerini daraltır.

Dopamin

- Kalpte **atım düzensizliklerine** yol açması istenmeyen etkileri arasında sayılır.
- Buna ek olarak dopamin **infüzyonu** sırasında **bulantı, baş ağrısı, kusma, kan basıncında yükselme** meydana gelebilir.
- **Çeşitli şok tiplerinin sağaltımında** (**kalp, septik, kan kaybı**) ve kronik refraktör konjestif kalp yetmezliğinde **Di infüzyon şeklinde** kullanılır.

Dobutamin

- Özel β_1 -reseptör uyarıcısıdır.
- Sadece parenteral (tercihen Dİ infüzyon) kullanılır.
- Kalp kasının kasılabilirliğini artırır.
- Konjestif kalp yetmezliğinde α_1 -reseptörlerle kalp kasının kasılma gücünü artırır.

Dobutamin

- Venüleri büzer, kalbe **venöz kan dönüşünü artırır.**
- Adrenalin gibi kalpte ciddi **atım düzensizlikleri** yapabilir.
- **Bulanti**
- **Kusma**
- **Baş ağrısı**
- **Kalp çarpıntısı ve**
- **Solunumun durmasına** neden olabilir.

Sempatomimetik Aminler

- Yapılarında katekol çekirdeği içermeyen bu maddeler **adrenerjik reseptörlere**
 - Doğrudan
 - Dolaylı veya
 - Her iki şekilde etkirlenir.

Sempatomimetik Aminler

- Doğrudan:
 - α -reseptör: Fenilefrin, metoksamin
 - β -reseptör: Terbutalin, protokilol, salbutamol
 - α - ve β -reseptör: Efedrin, amfetamin
- Dolaylı:
 - Tiramin

Sempatomimetik Aminler

- Farmakokinetikleri
 - Ağız yoluyla da etkilidirler.
 - Etki süreleri uzundur.
 - Fenil izo-propilaminler vb kan beyin engelini kolayca geçerek MSS'ye güçlü etkiler.

Sempatomimetik Aminler

- **Farmakokinetikleri**
 - Bu ilaçların kullanımını dikkat edilecek durumlar:
 - **MAO** enzim etkinliğini **engelleyen** ilaçlar
 - **Tiramin** içeren besinlerin
 - **Peynir**
 - **Bira mayası**
 - **Kırmızı şarap** alınması durumunda **ciddi etkileşmeler** meydana gelebilir.

Sempatomimetik Aminler

- Sınıflandırılmaları
 - α -mimetikler
 - β -mimetikler
 - MSS'yi uyarıcılar
 - Kan basıncını düşürenler
 - Yerel ve sistemik kan kesiciler

α -mimetikler

- **Saf α -mimetikler**
 - Mefentermin
 - Metoksamin
 - Metaraminol
 - Klonidin
 - α -Metildopa

α -mimetikler

- Hem α -, hem β -reseptörleri uyaranlar
 - Efedrin
 - Hidroksi-amfetamin
 - Etilefrin
 - α -metil-NA
 - Pseudo efedrin

α -mimetikler

- Saf α -mimetik olanlar doğrudan etkilidirler.
- Diğerleri
 - Hem doğrudan α -reseptörleri uyarır.
 - Hem de sinir ucundan NA saliverilmesine yol açarak etkiler.
- Klonidin, guanfasin, guanabenz ve α -metildopa sadece α_2 -reseptörleri etkileyerek sempatotik benzeri etkiler.

Efedrin

- Efedra (**Deniz Üzümü**) ailesinden bitkilerde bulunan bir **alkaloiddir**.
- Vücutta N-metilasyon'la **fenilpropilamin (norefedrin)**'e çevrilir.
- **α - ve β -reseptörler** üzerine hem **doğrudan**, hem de **dolaylı** etkinlik gösterir.



Efedrin

- Etkileri **adrenaline benzer**, ancak **MSS'yi** daha fazla **uyarır**.
- **Diğer** etkileri **zayıf** olmasına karşın, etki süresi daha **uzundur**.
- Kan basıncını **artırır**.
- Kalbi **hızlandırır**. Kalp debisini **artırır**.
- Böbrek, deri ve mezenter kan damarlarını **daraltır**.
- Koroner, beyin ve çizgili kaslardaki damarlarını **genişletir**.

Efedrin

- Solunum yollarını genişletir.
- Adrenalinin aksine uterus düz kaslarını gevşetir.
- MSS'de medulla ve beyin kabuğunu uyarır.
- Büyük dozda endişe ve tremor oluşturur.
- Sürekli kullanılması uykusuzluğa yol açabilir.
- Barbitüratlarda doz aşımı ve solunumun baskılanması durumlarında kullanılabilir.

Efedrin

- Yerel damar daraltıcı ve kanamayı önleyici olarak kullanılır.
- Öksürük kesici ilaçlara
 - Yerel kanamayı önleyici,
 - Ödemi giderici ve
 - Solunum yollarını genişletmek için katılır.
- MSS uyarıcısı (**analeptiği**), pupil genişletici ve çocuklarda gece işemesinin önlenmesi amacı ile de kullanılır.

Metoksamin

- Doğrudan etkili α_1 -reseptör agonistidir.
- Etkileri NA'e benzer.
- Çevre damarları daraltıp, kan basıncını yükseltir.
- Beyin, mezenterik, böbrek ve çizgili kaslardan geçen kan miktarını azaltır.
- Adrenalinin tersine AV iletimi yavaşlatır (Negatif dromotrop etki). Bu nedenle sinüs ve kulakçık kaynaklı taşikardi sağaltımında kullanılabilir.

Metaraminol

- Etkileri **NA'ya** benzer.
- Etkisi **zayıf** fakat **uzun** sürelidir.
- **Doğrudan** ve **dolaylı** etkili güçlü bir **α -reseptör agonistidir.**
- Damarları daraltıp, **kan basıncını** yükseltir.
- **Böbrek** ve **beyinde** kan akımını **azaltır.**
- **Kalp** (koroner) damarlarında kan akımını **artırır.**

Mefentermin

- Kan basıncının düştüğü durumlarda kullanılan **en güçlü damar daraltıcı** ilaçlardan birisidir.
- Adrenerjik reseptörleri **doğrudan** ve **dolaylı** olarak etkiler.
- Etki süresi **uzundur**.
- Kalp kasını **güçlendirir**.
- **Koroner kan akımını artırırken**
- **Çizgili kaslardakini azaltır**.

Fenilefrin

- Ağız yoluyla biyoyaralanımı ilk geçiş etkisi nedeni ile düşüktür.
- Etkisi NA'e benzer.
- Güçlü bir α -reseptör agonistidir.
- Doğrudan ve dolaylı etkir.
- Kan basıncını yükseltir.
- Refleks yolu ile kalbi yavaşlattığı için sinüs ve kulakçık kaynaklı taşikardilerin sağaltımında kullanılır.

α -Metildopa

- Ağız yolu ile biyoyaralanımı düşüktür.
- Saf bir α_2 -reseptör agonistidir.
- Vücuda girdikten sonra katekolamin sentezine katılıp α -metil-NA'e çevrilir.
- Bu madde yalancı NM gibi davranır.
- Klonidine benzer etki ile medulladaki kalp-damar merkezini baskılar.

α -Metildopa

- MSS'den dışarı **sempatik uyarı akışını azaltır**.
- **Vagus** motor çekirdeğini de **uyararak** yukarıda sayılan diğer etkileri ile birlikte **kan basıncını düşürür**.
- İstenmeyen etkileri arasında
 - **Uyuşukluk**
 - **Yorgunluk**
 - **Kan basıncının düşmesi** sayılabilir.

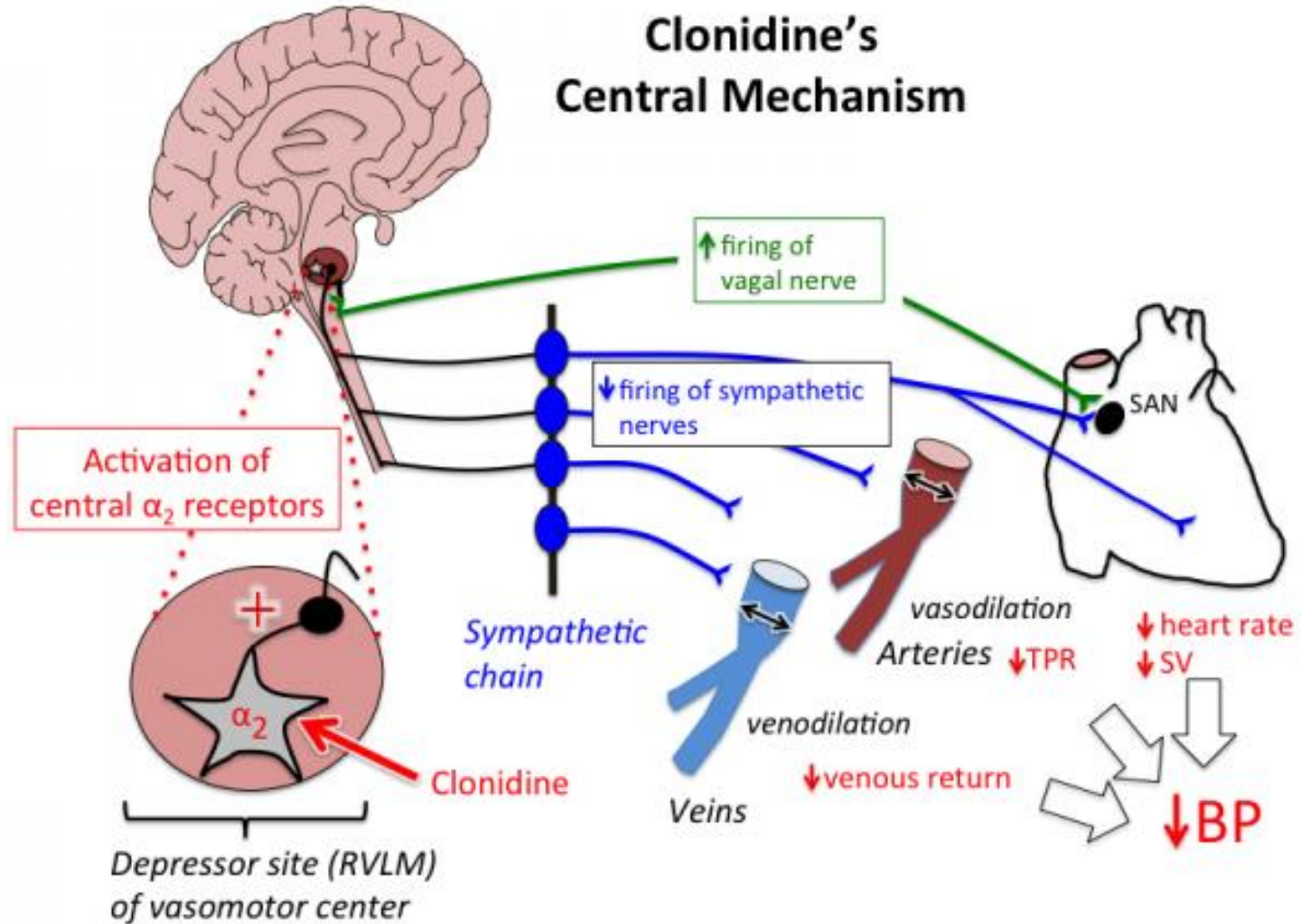
Klonidin

- Ağızdan verildikten sonra tam emilir.
- Adrenerjik sinaps ve sinir ucunda bulunan α_2 -reseptörleri özel olarak uyarır ve bu yerlerde NA salıverilmesini engeller.
- Bu etki ile
 - Kan basıncında uzun süreli düşme
 - Damarlarda genişleme
 - Kalp hızında yavaşlama
 - Kalp debisinde azalma yapar.

Klonidin

- İlacın kalp damar merkezine etkileri kısmen merkezidir. Burada ve N.tractus soliteri'deki nöron sinaps sonrası zarında α_2 -reseptörleri (çevre sinirlerin tersi durum) uyararak kalp damar merkezini baskı altına alıp MSS'den çevreye sempatik uyarı akışını azaltır.
- Bu etkiye **klonidin benzeri** etki adı verilir.
- İlaç ayrıca vagus çekirdeğini de uyararak kalp hızını yavaşlatır.
- İlaç kan basıncının düşürülmesinde kullanılır.

Klonidin



Diğer α -mimetikler

- İmidazolin türevleri
 - Nafazolin
 - Tetrahidrozolin
 - Ksilometazin
 - Oksimetazolin
- Alifatik aminler
 - Metilheksamin
 - Siklopentamin
 - Propilhekseridin
 - Tiaminoheptan

Diğer α -mimetikler

- İmidazolin türevlerinin güçlü α -adrenerjik etkileri vardır. Özellikle α_2 -reseptöre etkilidirler.
- Alifatik aminler ise dolaylı etkili ilaçlardır.
- Nezle ve üst solunum yolları hastalıklarında burun mukozası şişmesi durumunda
 - Akıntının azaltılması
 - Tıkanıklığın giderilmesi ve
 - Sinüslerin açılarak boşaltılmasını sağlarlar.

β -mimetikler

- Klenbuterol
- Salbutamol
- Terbutalin
- Orsiprenalin
- Ritodrin
- Nilidrin
- Bametan

β -mimetikler

- Çoğu β_2 -reseptör alt tipine etkir. β_2 -reseptöre kısmen seçici etkilileri ile **solunum yolları** ve **uterus düz** kaslarını gevşetirler.
 - **Nilidrin** ve **Bametan** **damar** düz kaslarını
 - **Ritodrin** **uterus** düz kaslarını
 - **Diğerleri** ise **solunum yolu** düz kaslarını genişletmek için kullanılırlar.
- Uterus kaslarını gevşettiği için **yavru atmaların önlenmesi** için kullanılırlar.

β -mimetikler

- Dİ infüzyon veya püskürtme tarzında uygulanırlar.
- Bazıları (klenbuterol, salbutamol, simaterol) illegal olarak besi hayvanlarında gelişmeyi hızlandırıcı olarak kullanılırlar. Bu etkileri:
 - Yağ dokuda yağların erimelerine yol açma
 - Protein yıkımını azaltıp, yapımını artırmaları
 - Damarları genişleterek kas dokunun daha iyi beslenmesini sağlamaları ile olur.

Metaproterenol (Orsiprenalin)

- Oldukça seçici bir β_2 -agonisti'dir.
- Püskürtme tarzında kullanıldığında birkaç saat süre ile solunum yollarını genişletir.
- Kullanılması sırasında kalp hızında artış, çarpıntı, tremor, sinirlilik, bulantı, kusma gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir.
- Akut solunum yolu spazmı ve astım gibi uzun süreli sağaltımda solunum yolu genişleticisi olarak kullanılır.

Terbutalin

- Ağızdan verildikten sonra **ilk geçiş etkisi** nedeni ile biyoyaralanımı iyi değildir.
- Son derece özel bir **β_2 -agonisti**'dir.
- Akut **solunum** yolu **spazmı** ve **astım** gibi uzun süreli sağaltımda kullanılır.

Ritodrin

- Ağızdan verildikten sonra **ilk geçiş etkisi** nedeni ile biyoyaralanımı iyi değildir.
- Uterusta **β_2 -reseptörleri** seçici olarak uyarır.
- **Erken doğum** ve **yavru atma** olaylarını engellemek amacı ile kullanılır.

Nilidrin

- Damar düz kaslarındaki β_2 -reseptörleri seçici olarak uyarır.
- Ayrıca damarlara doğrudan etkiyerek genişlemelerini sağlar.
- Özellikle iskelet kaslarındaki damarlarda genişlemeye yol açar.

MSS'ni Uyaran İlaçlar

- Amfetaminler
 - Amfetamin
 - Metamfetamin
 - Dekstroamfetamin
 - Hidroksiamfetamin
- Amfetamin benzerleri
 - Fenfluramin
 - Fentermin
 - Klorfentermin
 - Metilfenidat

Amfetamin vb maddeler

- Amfetaminin **L-izomeri damarlar** üzerine
- **D-izomeri MSS** üzerine daha etkilidir.
- Tüm uygulama yollarından iyi emilir.
- Yağda iyi çözüldüğü için **MSS'ne kolay girer.**
- Amfetamin ve benzeri maddeler **adrenerjik** ve **dopaminerjik** sinir uçlarına girerek buradaki **katekolaminlerin salıverilmesini** sağlarlar.
- Bu etkilerine ek olarak **NA** ve **dopaminin** sinir ucuna **geri alınmasını da engeller.**

Amfetamin vb maddeler

- MSS'yi doğrudan uyarırlar.
- α_1 ve β_1 -reseptör agonisti olarak etkiler.
- Etkileri NA'e benzer.
- Ağızdan verildikten sonra kan basıncını yükseltirler.
- İdrar kesesi büzgecini kuvvetli şekilde daraltır ve çocuklarda gece işemelerinin tedavisinde kullanılırlar.
- Bağırsak hareketleri fazla ise gevşemeye, yavaş ise tersi etkiye sebep olurlar.

Amfetamin vb maddeler

- Uterusun tonusunu genellikle artırır.
- Amfetaminler özellikle beyin kökü, kabuğu ve omurilik olmak üzere tüm beyin kısımlarını uyarırlar (Analeptik).
- Motor faaliyetlerde artış, tremor, huzursuzluk ve uykusuzluğa sebep olurlar.
- Retiküler etkinleştirici sistemin uyarılması ile genel uyarı hali, uyku ve yorgunluğun hissedilmemesi ve kendini iyi hissetme (öfori)'ye sebep olurlar.

Amfetamin vb maddeler

- Zihinden **hesap yapma**, bir konuya yoğunlaşma (**konsantre olma**), konular arasında **bağlantı kurma yeteneğini artırır**.
- Kişinin **kendine güvenini artırır**.
- Bu maddeleri **peş peşe alanlarda** aşırı uyarı sonucu aşırı **yorgunluk** ve beklenmedik yerde **uykuya dalma** gözlenir.
- Anesteziye oluşan **solunum baskısını azaltır**.

Amfetamin vb maddeler

- Solunumun **hızını** ve **derinliğini** artırıp canlanmaya sebep olurlar (**reanimasyon**).
- **Omurilikte** tüm sinapslarda **sinir iletimini** kolaylaştırırlar.
- Hipotalamustaki **tokluk merkezini** etkileyerek **iştahın kesilmesine** neden olurlar.
- **Fiziki faaliyetlerin artmasına** ve **zayıflamaya** sebep olurlar.

Amfetamin vb maddeler

- **Doz aşımı** hallerinde
 - Çırpınmalara
 - Akciğer ödemi
 - Kalp hızında artma ve atım düzensizlikleri
 - Kan basıncında yükselme ve
 - Kalp-damar şokuna neden olurlar.

Metamfetamin

- Küçük dozlarda MSS'de
- Doz arttıkça çevresel sempatik etkiye sebep olur.
- Doz arttıkça kan basıncını yükseltir.
- Refleks etki ile kalp hızını yavaşlatsa da kalp debisini artırır.
- Böbrek ve çizgili kaslarda kan akımını artırır.
- Başlıca MSS uyarıcısı olarak kullanılır.

Fenfluramin

- İlacın bağımlılık yapma gücü azdır.
- MSS'ni genel baskı altına alır.
- İştahı azaltır.
- Amfetaminin tersine, glikozun hücrelere girişini artırarak kan şekerini düşürür.
- Yüksek dozlarda öforiye sebep olur.

Sempatomimetiklerin Kullanımları

- Damar daraltılması
- Düz kasların gevşetilmesi
- Alerjik hastalıkların sağaltılması
- Tam kalp bloğunun önlenmesi
- Pupillerin genişletilmesi
- MSS'nin uyarılması
- İştahın azaltılması
- Kalbin uyarılması
- Gece işemelerinin sağaltımı

Damar daraltılması

- Kan kesici
- Kanlanma giderici
- Kan basıncının yükseltilmesi
- Şokun sağaltımı
- Yerel anesteziğin etki sürelerinin uzatılması

Düz kasların gevşetilmesi

- Erken doğumun önlenmesi
- Şokun sağaltılması
- Çevre damar rahatsızlıkları
- Solunum yollarının genişletilmesi

Alerjik hastalıkların sağaltılması

- Astım
- Şok
- Saman nezlesi

Kan basıncının düşmesi (hipotansiyon)

- Genel anestezi, spinal anestezi ile çeşitli ilaçların kullanılması (ganglion blokörleri, kan basıncını düşürenler) ile oluşan kan basıncının düşmesi hallerinde $\alpha 1$ -reseptör agonistleri kullanılır.
 - Efedrin
 - Fenilefrin
 - NA
 - Adrenalin
 - Metoksamin
 - Metaraminol

Kan basıncının düşmesi (hipotansiyon)

- Bu ilaçlar özellikle **anafilaktik şokla** seyreden **kan basıncının düşmesinde** oldukça etkilidirler.
- Ancak **hipovolemik şokta** temel sebebin giderilmesinden sonra, **destek tedavide** kullanılmaları daha faydalı olur.

Kan kesici ve kanlanma giderici

- α -reseptör agonistleri sistemik yada yerel olarak bu amaçla kullanılabilirler.
- Adrenalin hasarlı bölgeye püskürtülerek, yada tampon şeklinde uygulanabilir.
- Burun kanaması ve diş çekimlerindeki yerel kanamada da kullanılabilirler.
- Ameliyat sırasında bölgenin daha iyi görülebilmesi için yerel kanama önleyici olarak kullanılırlar.

Kan kesici ve kanlanma giderici

- Neze ve üst solunum yolu hastalıklarında burun mukozasının şişmesi ve akıntıların azaltılması için semptomatik tedavide yerel
 - İmidazol türevleri (nafazolin, tetrahidrozolin, ksilometazin)
 - Alifatik aminler (metilheksamin, siklopentamin, propilheksedrin)
 - Aynı amaçla fenilpropanolamin insanlarda ağızdan kullanılır.

Astım

- β_2 -reseptör agonistleri
 - İPT
 - Adrenalin
 - Salbutamol
 - Terbutalin
 - Oksiprenalin
 - Klenbuterol bu amaçla kullanılırlar.

Çevre damar hastalıkları

- Çevre damarlardaki dolaşım bozukluklarını düzeltmek için
- β_2 -reseptör agonistleri
 - Nilidrin ve
 - Bаметan kullanılabilir.

Refleks vagal tonun artırılması

- Sinüs ve kulakçık kaynaklı taşikardilerin sağaltımında kalbi uyarmadan kan basıncını yükselterek refleksle vagal tonusu artıran
 - Fenilefrin ve
 - Metoksamin kullanılabilir.

Erken doğumun önlenmesi

- Uterusta
- β_2 -reseptörlerin özel agonisti olan
 - **Ritodrin** bu amaçla parenteral (Dİ infüzyon) olarak kullanılır.

Gözde kullanma

- Yerel olarak **pupilleri genişletmek** ve göz muayenesini kolaylaştırmak için kullanılırlar.
- Bu amaçla:
 - **Efedrin**
 - **Fenilefrin**
 - **Amfetamin**
 - **Adrenalin** kullanılabilir.

Gözde kullanma

- Bu ilaçlar ayrıca
 - Katarakt
 - Retina ameliyatlarında pupilleri genişletmek
 - İrisin lense yapışmasının önlenmesi
 - Konjunktivada kanlanma ve kızarıklığın giderilmesi
 - Geniş açılı glaukomun sağaltımında kullanılırlar.

MSS ile ilgili bozukluklar

- MSS uyarıcısı (analeptik) olarak
 - Efedrin
 - Amfetamin
 - Dekstroamfetamin
 - Metamfetamin

MSS ile ilgili bozukluklar

- Parkinson hastalığı
 - D-amfetamin
 - Levodopa
- İştahın azaltılması ve şişmanlığın sağaltımı
 - Fenfluarmin

Kan basıncının yükselmesi (Hipertansiyon)

- Bu amaçla
 - α -Metildopa
 - Klonidin kullanılır.

Narkolepsi

- Yersiz ve zamansız uykuya dalma ve uyuklama durumunu sağaltımında
 - Amfetamin
 - D-amfetamin
 - Metamfetamin
 - Metilfenidat gibi MSS'ni uyaran ilaçlar kullanılır.

Gece işemelerinin sağaltımı

- Bu amaçla
 - Efedrin
 - Amfetamin kullanılır.

Kardiyojenik şokta

- Kalp kasının **kani pompalama gücünün azaldığı** durumlarda
 - Kalbi **fazla uyarmadan** kalp (koroner) damarlarında kan akımını artıran **noradrenalin** (NA) Dİ infüzyonla verilir.

Hipovolemik şokta

- Kan veya plazma hacminin azalması
 - Eksilen maddenin yerine konmasına yönelik sağaltım uygulanır.
 - Uygulama sonucu kan basıncı yeterince yükselmezse kısa bir süre için
 - Adrenalin veya
 - Dobutamin kullanılabilir.

Vaskulojenik yada septik Şokta

- Bakteriyel endotoksinlerin damar direncini deęiŐtirmesi ile ortaya çıkan Şok
- Kemoterapiye destek olarak dopamin Di infüzyonla verilir.

Anafilaktik Şokta

- Penisilin gibi ilaç alerjisi sonucu
- Ani olarak baŐlayan solunum yollarında daralma, damarlarda geniŐleme ve kan basıncında dűŐme ile seyreden durumu dűzeltmek için
- Adrenalin hayat kurtarıcıdır.
- DA veya DI yolla 1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozda verildiğinde Şokun belirtilerini ortadan kaldırır.

Kalple ilgili durumlarda

- Kalp durması
- Kısmi veya tam AV blok ve
- Stokes – Adams sendromu gibi kalple ilgili bozuklukların sağaltımında kullanılır.
- Kalp durması durumunda masaj ve elektroşokla kalp atımı sağlanmaya çalışılır.
- Kalp çalıştıktan sonra Dİ adrenalin veya İPT verilerek kalp atımları teşvik edilip, debisi artırılır.

Kalple ilgili durumlarda

- Kalp atımı başlatılmamışsa **adrenalin**, **NA** veya **İPT** doğrudan **kalp içine** verilir.
- **Kalp bloğunda Dİ** yolla **İPT** kullanılır.
- Bu uygulama kalp hızını **% 50** artırabilir.
- Tam kalp bloğu belirtilerini engellemek için **İPT ağızdan** verilebilir.

Kalple ilgili durumlarda

- Akut kalp kası enfarktüsü (kalp krizi) sırasında oluşan konjestif kalp yetmezliği ve kalp glikozidlerine dirençli kronik kalp yetmezliğinde
 - Dopamin ve
 - Dobutamin kullanılır.
- Kalp kasının oksijen tüketimini artırdıkları için diğer katekolaminler kullanılmaz.



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI



SEMPATOLİTİK İLAÇLAR



Genel Bilgiler

- Sempatik sinir sistemi (SSS)'nde sinir uçları ve efektör yapılar arasında sinirler veya ilaçlarla oluşturulacak etkileri önleyen yada şiddetini azaltan ilaçlardır.
- Sempatolitik ilaçlar bu etkilerini oluştururken
 - Adrenerjik sinir uçları
 - Adrenerjik reseptörler yada
 - Bunların her ikisini bloke ederler.

Sempatolitik İlaçların Sınıflandırılmaları

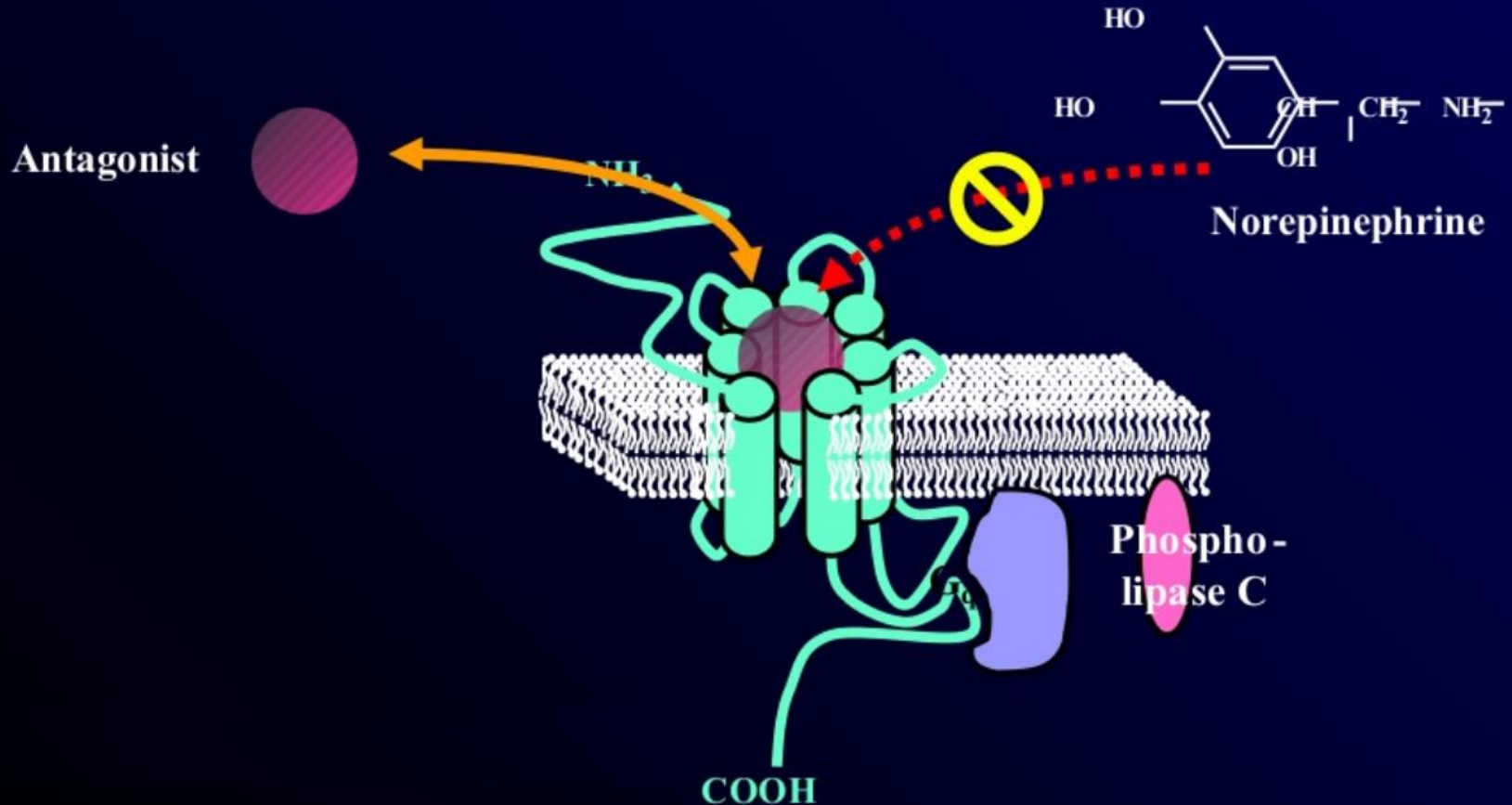
- Adrenerjik **reseptör** blokörleri
- Adrenerjik **nöron** blokörleri

Adrenerjik reseptör blokörleri

- Adrenerjik kavşaklardaki reseptörleri bloke ederek NA ve diğer sempatomimetik ilaçların buraya etki etmesini engeller.
- Reseptörün antagonist madde ile blokajı sonucu reseptör sonrası olaylar gerçekleşmez.

Adrenerjik reseptör blokörleri

Receptor antagonists block agonist binding to the receptor

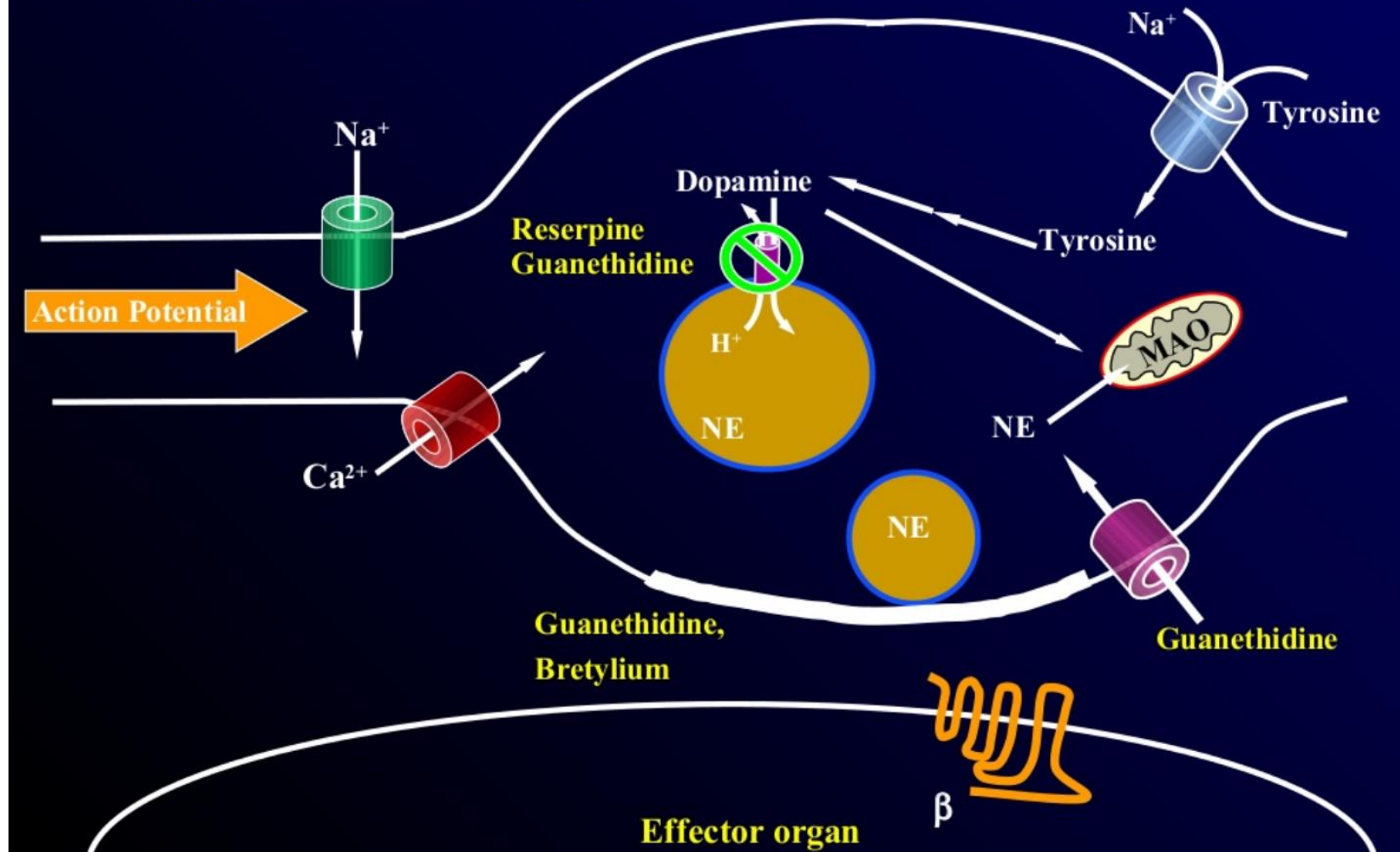


Adrenerjik nöron blokörleri

- Adrenerjik **sinir uçlarına** etki ederek **NA** **salıverilmesini** yada **depolanmasını** **azaltan** ilaçlardır.

Adrenerjik nöron blokörleri

Drugs that reduce storage or release of NE



Reseptör ve Nöron Blokörleri Farkları

- Adrenerjik reseptör blokörleri α ve β -reseptörler için seçidirler ve kullanılmaları ile kısmi yada özel etki sağlanır.
- Nöron blokörleri ise tam sempatolitik etkiye yol açar.
- Reseptör blokörleri adrenal bezden adrenalin ve noradrenalin (NA) salınımını engeller.
- Nöron blokörlerinin böyle bir etkisi yoktur.

Reseptör ve Nöron Blokörleri Farkları

- Reseptör blokörleri tüm sempatomimetik ilaçların etkisini önlerlerken;
- Nöron blokörleri sadece dolaylı etkili sempatomimetik ilaçların etkilerini önlerler.

Sempatolitiklerin istenmeyen etkileri

- Kan basıncında düşme
- Mide bağırsak hareketlerinde artış ve ishal
- Yatışma
- Kan hacminde artma ve sodyum tutulması
- Ejekülasyonun bozulması
- Burun tıkanması
- Ekstrapiramidal etkiler (dopaminerjik nöron iletiminin aksaması sonucu)

α -reseptör blokörleri

- **NA** etkisini engellerken;
- **Adrenalinin** bu (α -) reseptörlere etkisini önleyip β -reseptörlere etkisini güçlendirir.
- Bu durumda **karma agonist** olan adrenalinin
 - **Kasıcı-daraltıcı** etkisi engellenirken,
 - **Gevşetici** ve **genişletici** etkisi ortaya çıkar.
- Bu durum **adrenalinin etkisinin tersine çevrilmesi** olarak bilinir.
- **Damarlar genişler** ve **kan basıncı düşer**.

β -reseptör blokörleri

- Sempatomimetiklerin kalpteki uyarıcı veya baskıcı etkilerini önlerler.
- Bazıları alt reseptör düzeyinde de seçicidir:
 - β_1 -antagonisti: **Praktolol** kalp
 - β_2 -antagonisti: **Butoksamin** damar yatakları
- α -reseptör blokörlerinden **dibenamin** ve **fenoksibenzamin** haricindeki tüm reseptör blokörleri yarışmalı antagonisttir. **Bunlar** ise kovalent bağla **dönüşümsüz** bağlanırlar.

Reseptör seçiciliği

- β_1 -antagonistleri:
 - Praktalol
 - Atenolol
 - Metoprolol
- β_2 -antagonistleri:
 - Butoksamin

Reseptör seçiciliği

- α_1 -antagonisti:
 - Prazosin
 - Doksazosin
- α_2 -antagonisti:
 - Yohimbin
 - Koriantin
- Presinaptik sinir ucunda α_2 -reseptörü bloke ettiklerinde NA salınımı artıp **sempatomimetik etki** meydana gelir.

α -reseptör blokörleri

- α_1 -, α_2 - ve bazen her iki reseptörü de bloke ederek etkiler.
- Antagonistlerle bloke edilen reseptörlere agonistlerin etkileri önlenir veya zayıflar.
- Sinir uyarısı ile oluşan etkileri önleme güçleri daha zayıftır.
- Burada sinir ucundaki α_2 -reseptörleri bloke ettiklerinde NA salınımı artar ve etki sempatomimetik olarak değişir.

α -reseptör blokörleri

- Yapılarına göre
 - Haloalkilaminler
 - İmidazolinler
 - Ergot alkaloidleri
 - Piperazinil kuinazolinler
 - Diğerleri

Haloalkilaminler

- Bu grupta
 - Fenoksibenzamin
 - Dibenamin bulunur.
- Ağızdan veya D_1 yolla verilirler.
- α -reseptörlere kovalent bağla dönüşümsüz olarak bağlanır.
- Etkinin sona ermesi ancak yeni reseptör sentezi ile sağlanır.
- Zayıf da olsa α_2 -antagonistidirler.

Haloalkilaminler

- Sinir ucuna **NA'nın geri alınmasını da engellerler.**
- Böylece sinaptik aralıkta fazla miktarda biriken **NA** molekülleri **reseptör bloğunu yenecek ölçüde etkili** olabilirler.
- Bu maddeler **α_1 -reseptörleri bloke** ederek **damar düz kaslarını genişletirler.**
- Buna bağlı olarak **kan basıncını düşürürler.**

Haloalkilaminler

- NA'nin etkisini engellerlerken,
- Adrenalinin etkisini yukarıda anlatıldığı şekilde tersine çevirirler.
- Genellikle tüm damarlarda kan akışını artırırılar.
- İlaç veya sempatik uyarı ile kalp kasında oluşan kasılma gücü artışını ve hızlanmayı engelleyemezler.

Haloalkilaminler

- İstenmeyen etkileri arasında
 - Bulantı ve kusma
 - Motor uyarı ve çirpınma
 - Solunum hızında artış
 - İrisin radial liflerinin blokajı sonucu pupillerde daralma meydana gelir.
 - Erkeklerde ejakülasyonu önlerler.

İmidazolinler

- Başlıcaları **fentolamin** ve **tolazolindir**.
- α -reseptör blokajı etkilerinin yanı sıra
 - Sempatomimetik
 - Kan basıncını düşürücü (**Antihipertansif**)
 - Histaminik veya antihistaminik
 - Parasempatomimetik ve
 - Diğer bazı etkileri de vardır.

İmidazolinler

- Aslında α -reseptörler için parsiyel agonistlerdir.
- α -reseptörler için blokaj yapıcı etkisi orta derecelidir.
- Kalpte β_1 -reseptörler aracılığı ile uyarıya yol açarlar.
- Atropinle engellenebilen parasempatomimetik (mide-bağırsak hareketlerini artırma) etkileri vardır.

İmidazolinler

- H₂-reseptörleri ile de mide salgısını artırıp, damarları genişletirler.
- Fentolamin kan basıncında düşme yapar.
- Her iki ilaç da çevre damar direncini azaltırlar.
- İnsan hekimliğinde tansiyon düşürücü ve feokromasitoma teşhis ve sağaltımında kullanılır.

İmidazolinler

- İstenmeyen etkileri arasında
 - Kalp hızında artış ve atım düzensizlikleri
 - Ön göğüs ağrısını şiddetlendirme
 - Mide-bağırsak hareketlerinde artış
 - Bulantı, kusma, sürgün, karın ağrısı
 - Peptik ülserin kötüleşmesi sayılabilir.

Ergot alkaloidleri

- **Ergot** avdar vd tahıllarda yaşayan *Claviceps purpurea* adlı bir **mantarın** rettiği r nd r.



Ergot alkaloidleri

- *Claviceps purpurea* da ayrıca
 - Histamin
 - Tiramin
 - Kolin
 - Asetilkolin ve
 - İzoamilamin gibi pek çok madde bulunur.

Ergot alkaloidleri

- Sağaltım yönünden önem taşıyan ergot alkaloidleri **liserjik asitin amid türevleridir.**
 - **Aminoasitli ergot alkaloidleri:**
Ergotamin ve ergotoksin
 - **Aminli ergot alkaloidleri:**
Ergonovin (Ergometrin)
 - **Sentetik olarak hazırlananlar:**
d-Liserjik asit dietilamid (LSD),
metilergonovin ve metiserjid

Ergot alkaloidleri

- Sindirim yolu ile verildiklerinde emilimleri az ve yavaştır.
- Bazılarının bu yolla biyoyararlanımı iyidir (bromokriptin).
- Etkileri karışıktır.
- Birbirinin tersi etki oluşturabilirler.

Ergot alkaloidleri

- Ergotamin
 - Kalp damar sistemine
 - Çevre damarlarda daralma
 - Kalp-damar merkezini baskı altına alma ve
 - Çevre adrenerjik reseptörleri bloke ederek etkir.

Ergot alkaloidleri

- Amino asit türevi alkaloidler
 - α -reseptörleri yarışmalı olarak bloke ederler.
 - Serotonerjik reseptörleri de güçlü şekilde bloke ederler.

Ergot alkaloidleri

- Küçük dozlarda α -reseptörleri bloke edip damarları genişletirken,
- Serotonin reseptörleri ile damarları daraltırlar (parsiyel agonist).

Ergot alkaloidlerinin etkileri

- Başka sebeple büzülmüş olan damarlarda α -reseptör blokajı ile genişleme yaparlar.
- Uterus ve damar düz kaslarını güçlü bir şekilde büzerler.
- Doza bağlı uterus hareketlerini artırır.
- Doğumu takiben uterus hareketlerinin teşviki ve kanamasının önlenmesi için kullanılırlar.
- Koroner damarlar yanında böbrek, mezenter, kol ve bacaklara giden damarları da daraltıp buralardaki kan akımını azaltırlar.

Ergot alkaloidlerinin etkileri

- Zehirlenme durumlarında vücudun çıkıntılı yerlerinde kansızlık sonucu yerel doku ölümleri (nekroz) meydana gelir.
- Kalp damar sistemine baskı oluşturup kalp hızını yavaşlatırlar.
- MSS'ni önce hafifçe uyarır, daha sonra baskırlar ve yatışmaya sebep olurlar.
- Solunum merkezini de baskırlar.
- Kemoreseptör triger zonu (KTZ) uyararak kusmaya sebep olurlar.

Ergot alkaloidlerinin etkileri

- Vagus çekirdeğini **uyarırlar**.
- Isı merkezini **baskırlar**.
- Kalp-damar merkezine **baskı** etki mekanizması **klonidin benzeri etki** ile açıklanır (**5 kat daha güçlü**).
- Ön hipofizden **prolaktin** salınımını **azaltırlar** (**bromokriptin**).
- **BH** salıverilmesini **azaltırlar**.

Ergot alkaloidlerinin istenmeyen etkileri

- Sıklıkla **bulantı** ve **kusmaya** sebep olurlar.
- Uzun süreli kullanımlarında vücudun **çıkıntılı yerlerinde nekroza** neden olurlar.
- İnsanlarda başlıca istenmeyen etkiler:
 - **Baş dönmesi**
 - **Karışıklık**
 - **Miyosis**
 - **Parestezi** (yanma, karıncalanma, iğnelenme şeklinde tarif edilen kısmi uyuşma)

Ergot alkaloidlerinin **kullanılmaması**

- Karaciğer yetmezliği
- Koroner damar yetmezliği
- Çevre damar rahatsızlığı ve
- Gebelik durumlarında kullanılmamalıdırlar.

Ergot alkaloidlerinin kullanımı

- **Veteriner hekimlikte**
 - Uterus hareketlerini teşvik
- **Beşeri hekimlikte**
 - Migrenin sağaltımı
 - Sütün kesilmesi
 - Parkinsonun sağaltımı
 - Uterus hareketlerinin uyarılması ve kanamasının önlenmesi için kullanılırlar.

Piperaziniil kuinazolinler

- Prazosin
- Terazosin
- Doksazosin
- Trimazosin

Prazosin

- α_1 -reseptörleri seçkin biçimde bloke eder.
- Bu etki mekanizması ile arteriyol ve venülleri genişletir. Çevre damar direncini azaltarak kan basıncını düşürür.
- Kalbin çevreye kan pompalarken harcayacağı gücü azalttığı için konjestif kalp yetmezliğinde kullanılır.
- Beşeri hekimlikte hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin sağaltımında kullanım alanı bulur.

Diğer maddeler

- Azapetin
- Benzodioksanlar
- Timoksamin
- Yohimbin
- Labetalol
- İndoramin
- Ketanserin
- Urapidil
- Fenotiyazin nöroleptikler

Yohimbin

- Başta α_2 -reseptörler olmak üzere α_1 -reseptörlerde de uyarı geçişini engeller.
- Düşük dozlarda α_2 -reseptör blokajı ile sinir ucundan NA salınımını teşvik eder.
- Serotonin reseptörlerini de kapatır.
- MSS'ne kolay girer.
- ADH salıverilmesini artırarak işemeyi engeller.
- Kalp-damar merkezini uyarır.

Yohimbin

- Somatomotor merkezi uyararak motor faaliyetleri artırır.
- Uyarılabilirliği kolaylaştırır.
- Tremorlara yol açar.
- Kan basıncını yükseltir.
- İlaç sempatolitik etkileri az olan parsiyel agonist bir maddedir.

β -adrenerjik Reseptör Blokörleri

- Hem β_1 -, hem de β_2 -reseptör antagonistleri
 - **Propranolol**
 - **Pindolol**
 - **Alprenolol**
 - **Sotalol**
 - **Nadolol**
 - **Labetalol**
 - **Oksprenolol**
 - **Timolol**
 - **Penbutolol**

β -adrenerjik Reseptör Blokörleri

- β_1 -reseptör antagonistleri
 - Metoprolol
 - Atenolol
 - Esmolol
 - Asebutolol
 - Tolamolol
 - Praktolol

β -adrenerjik Reseptör Blokörleri

- β_2 -reseptör antagonistleri
 - N-izopropil metoksamin
 - Butoksamin
 - Dimetil-izopropil metoksamin

β -adrenerjik Reseptör Blokörleri

- β -reseptör antagonistleri bu reseptörün özel agonisti olan **izoproterenol (İPT)**'ün türevleridir.
- Fiziki faaliyetler arttığında **sempatik etkinlik yüksek** olacağından bu ilaçların **sempatolitik** etkileri daha **belirgin** olarak ortaya çıkar.

β -adrenerjik Reseptör Blokörleri

- **Yerel anestezik** etkileri olanlar
 - Propranolol
- İntirinsik **sempatomimetik** etkileri olanlar
 - Praktolol
 - Pindolol
 - Asebutolol
 - Alprenolol
 - Oksprenolol

Propranolol

- **Ağızdan** verildiğinde sindirimden iyi emilse de karaciğerde **ilk geçiş etkisi** ile büyük ölçüde BT'a uğrar.
- **İntirinsik sempatomimetik** etkinliği **olmayan tam bir β -reseptör antagonistidir.**
- Lidokain kadar **güçlü yerel anestezi** etkilidir.
- Vücutta **sempatik** etkinliğinin **arttığı** durumda **kalp üzerine** olan etkileri daha **belirgindir.**
- **Kalp debisi** ve **karıncıkların** sistolik **basıncını düşürdüğü** için **kalbin** yaptığı **işi** ve **enerji tüketimini azaltır.**

Propranolol

- Koroner damar kan akışını azaltıp yeniden düzenleyerek kansız (iskemik) bölgelere daha fazla kan gitmesini sağlar.
- Kalbin oksijen tüketimini azda olsa artırır, ancak yapılan işe göre daha az oksijen tüketildiği için kalp verimini artırır.
- Bu nedenle koroner kalp yetmezliğinde kullanılır.
- Kalpte otomatisiteyi azaltıp, atım düzensizliklerini engeller.

Propranolol

- Güçlü kan basıncı düşürücü (**antihipertansif**) ilaçtır. Bu etkisini:
 - Sinir ucundan **NA salınımını engelleyerek**,
 - Böbrekten **renin salınımını azaltıp sodyumun atılmasını teşvik ederek meydana getirir.**
- Damar düz kaslarında **β -reseptörleri kapattığı için α -reseptörlerin aracılık ettiği daralmayı şiddetlendirir.**

Propranolol

- Glikojenin parçalanmasını engelleyerek kan şekerini düşürür.
- İnsanlarda MSS'ne etki ederek yorgunluk, isteksizlik, ruhi çöküntü ve korkulu rüyalara sebep olur.
- Kalp yetmezliğine, AV bloğa, kalp yavaşlamasına sebep olabilir.
- Solunum yollarının daralmasına ve
- Kan şekerinin aşırı düşmesi ile komaya sebep olabilir.

Propranololün **kullanılmaması**

- Kalp **hızının** ileri derecede **yavaşladığı** durumlar
- Konjestif kalp **yetmezliği**
- Kalp zarı yangısı (**perikarditis**)
- Kalp kaynaklı (**kardiyojenik**) **şok**
- **Kronik** akciğer hastalıkları (Ağır **astım** gibi)

Propranololün **kullanılmaması**

- Tıkanmalı **çevre damar** hastalıkları
- Kan **şekerini düşürmek** için **ilaç** kullanılması
- **MSS'nin** aşırı **baskı** altında olduğu durumlarda kullanılmamalıdır.
- **Karaciğer, böbrek** hastalarında doz ayarlanmalıdır.
- **Gebelerde** kullanımdan kaçınılmalıdır.

Propranololle ilaç etkileşimleri

- β -agonistler ilacın etkisini tersine çevirir.
- Kalbi baskılayan anesteziiklerle birlikte kullanıldığında baskıcı etkisi şiddetlenebilir.
- Fenotiyazinlerle birlikte kullanıldığında tansiyon düşürücü etkisi şiddetlenebilir.
- Tiroid bezi hormonları ilacın etkisini azaltır.
- Furosemid ve hidrazin ilacın etkisini artırabilir.
- Süksinilkolin ve kürarın etkisi ilacın kullanımı ile artar.

Propranololün kullanımı

- Koroner damar yetmezliği
- Kan basıncının yükselmesi (hipertansiyon)
- Kalpte bazı atım düzensizlikleri
- Akut kalp kasi enfarktüsü (kalp krizi)
- Tiroid hastalığı
- Migren ve
- Endişe durumlarında kullanılır.

Adrenerjik Nöron Blokörleri

- Adrenerjik sinir ucundan **NA salıverilmesini azaltarak** veya **önleyerek**,
- **NM depolarını boşaltarak** veya
- **NM sentezini engelleyerek** etkili olurlar.

Adrenerjik Nöron Blokörleri

- Bu şekilde etkiyen ilaçlar **tam bir sempatolitik etki** oluştururlar.
- Postsinaptik zarda reseptörleri etkilemediklerinden **doğrudan etkili sempatomimetik** ilaçların **etkisini engelleyemezler**.
- **Dolaylı olanların etkisini azaltır veya önlerler**.

Adrenerjik Nöron Blokörleri

- Guanetidin
- Bretilyum
- Debrisokin
- Betanidin
- Guanadrel
- Reserpin
- Rauwolfia alkaloidleri
- α -metilparatirozin

Adrenerjik Nöron Blokörleri Etki Şekilleri

- **Reserpin** ve **guanetidin** sinir ucundaki vezikülde NM depolanmasını engellerler.
- **Rezerpin** veziküle dopamin alınmasını engelleyip, NA sentezini önleyerek de etkili olur.
- **Rezerpin** ayrıca serotonin depolanmasını da engeller.
- **Guanetidin** sinir ucuna alınarak NA ile birlikte ve onun yerini alacak şekilde depolanır.

Adrenerjik Nöron Blokörleri Etki Şekilleri

- **Guanetidin** ve **bretilyum** sinir ucunda aksiyon potansiyeli (**AP**) ile **NA salınımı** arasındaki keneti kırar.
- **Bretilyum** adrenerjik sinir ucunda birikip, **yerel anestezi** etkisi de gösterir.
- **Bretilyum** ayrıca adrenerjik sinir uçlarına **NM** maddenin geri alımını da **engeller**.
- **α -metilparatirozin** sinir ucunda **tirozin hidroksilaz** enzim etkinliğini **engelleyerek kimyasal sempatoktemi** oluşturur.

Guanetidin

- İleri derecede bazik olduğu için **MSS'ne giremez.**
- Adrenerjik sinir uçlarında **NA düzeyini düşürüp** hem **α -reseptör**, hem de **β -reseptör blokajı** gerçekleştirir.
- **Adrenal bezde etkisizdir.**
- Böbreklerden **renin** salıverilmesini **azaltır.**
- Mide-bağırsak **hareketlerini** artırıp **sürgüne** yol açar.

Guanetidin

- **Parenteral** olarak **hızlı** bir şekilde uygulandığında
 - Kalp **debisinde artış**,
 - Çevre **damar direnci** ve **kan basıncında düşme** meydana getirir.
 - Daha sonra birkaç saat boyunca **kan basıncı yükselir**, bunu **birkaç gün süren düşme** takip eder.

Guanetidinin istenmeyen etkileri

- Ayakta dururken kan basıncında düşme (ortostatik hipotansiyon)
- Ejekülasyon bozukluğu
- Baş dönmesi
- Bitkinlik
- Baygınlık
- Şuursuzluk
- Su ve tuz tutulmasının zamanla artması
- İlacın etkilerine direnç gelişmesi

Guanelidinin

- Trisiklik **antidepresanlar** ve **amfetaminler** ilacın **etkisini önlerler**.
- İnsanlarda ağır ve orta **hipertansiyonun** **sağaltımında** kullanılır.

Reserpin vd Rauwolfia Alkaloidleri

- Reserpin beyin ve adrenal bez de dahil nöroefektör kavşaklarda katekolamin ve serotonin depolarını boşaltır.
- NA depolarınının boşalması ile oluşan geçici sempatomimetik etki sonrası, kalp hızı yavaşlar ve debisi azalır.
- Adrenerjik kavşaklarda güvenlik genişliği fazla olduğu için ilacın etkisi birkaç gün sonra başlar.

Reserpin vd Rauwolfia Alkaloidleri

- Sağaltımın bitmesi ile etki birkaç gün daha devam eder.
- Reserpin MSS'nde katekolamin ve serotonin depolarını boşaltıp, **trankilizan etkiye** yol açar.

Reserpin vd RA İstenmeyen Etkileri

- Kan basıncı düşmesi, üşüme ve titreme
- Boyun ve yüzde kızarma
- Mide-bağırsak hareketlerinde artma ve sürgün
- Zihin bulanıklığı, yatışma, ejakülasyon yetmezliği
- Su tutulmasının artması ile ödem
- İştahın artması ile şişmanlık
- Sara nöbetlerine yatkınlığın artması

Reserpin vd Rauwolfia Alkaloidleri

- Reserpin **eskiden** Veteriner Hekimlikte **trankilizan** olarak kullanılmaktaydı.
- İnsanlarda **kan basıncını düşürmek** için idrar söktürücü bir ilaçla birlikte kullanılır.

Bretilyum

- İstenmeyen etkilerinin fazla olması, parotis bezinde yaptığı aşırı kanlanma nedeni ile kan basıncını düşürücü olarak artık kullanılmamaktadır.
- Sinir uçlarında yerel anesteziye yol açarak
- AP dalgası ile NM salınımı arasındaki keneti kırarak
- NM'ün sinir ucuna geri alınması engelleyerek etkili olur.
- Ayrıca MAO enzim etkinliğini de engeller.

α -metilparatirozin

- Vücutta α -metil-NA'e çevrilir.
- α -metil-NA katekolamin sentezinde hız sınırlayıcı basamağı oluşturan *tirozin hidroksilazın* etkinliğini engelleyerek tüm adrenerjik yapılarda katekolaminlerin düzeyini azaltır.
- MSS'ne de girerek benzer etkilere yol açar.

α -metilparatirozin

- Dopaminerjik nöronlarda da etkili olduğu için yatışma hali, ekstrapiramidal bozukluklar ve ruhi baskıya yol açar.
- İdrarda kristalleşme ve metitirozin taşı oluşumuna yol açar.
- İnsanlarda feokromositomanın sağaltımında kullanılır.