



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

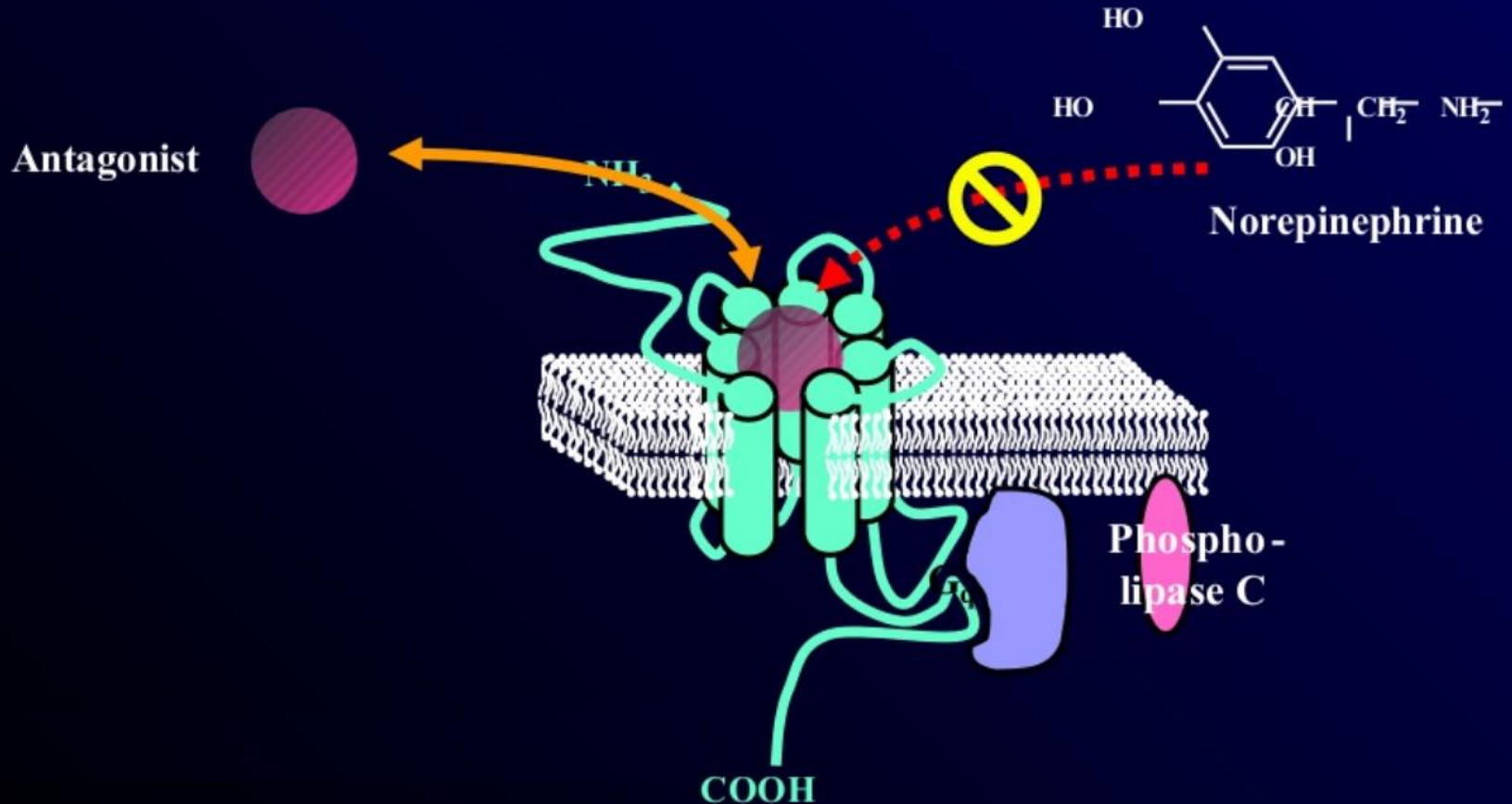
- Adrenerjik **reseptör** blokörleri
- Adrenerjik **nöron** blokörleri

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

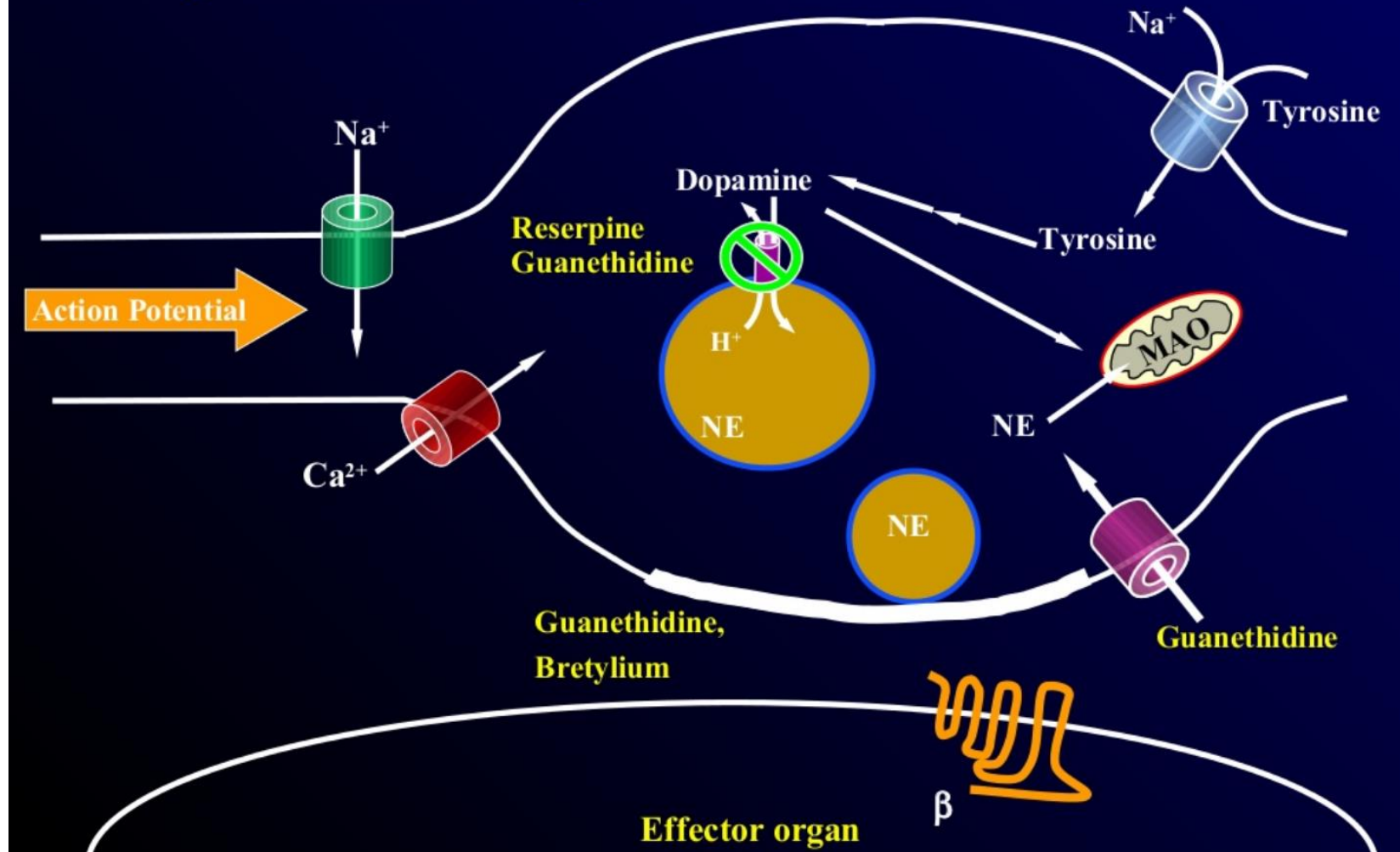


Adrenerjik nöron blokörleri

- 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 semptomimetik ilaçların etkisini önlerlerken;
- Nöron blokörleri sadece dolaylı etkili semptomimetik 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 Di 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** rettięi üründür.



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 genişletirlerken,
- 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 saliverilmesini artırarak işemeyi engeller.
- Kalp-damar merkezini uyarır.

Yohimbin

- Somatomotor merkezi uyararak motor faaliyetleri artırır.
- Uyarılabilirliği kolaylaştırır.
- Tremorlara yol açar.
- Kan basıncını yükseltir.
- İlaç sempatotolik 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 (IPT)**'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 anestezik** 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 etkilemedikleri için, **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.
 - Ayrıca **serotonin depolanmasını da engeller.**

Adrenerjik Nöron Blokörleri Etki Şekilleri

- **Guanetidin**
 - Sinir ucuna alınarak **NA ile birlikte** ve onun yerini alacak şekilde **depolanır**.
- **Guanetidin ve Bretilyum**
 - Sinir ucunda aksiyon potansiyeli (**AP**) ile **NA salınımı** arasındaki **keneti kırar**.

Adrenerjik Nöron Blokörleri Etki Şekilleri

- **Bretilyum**
 - Adrenerjik sinir ucunda birikip, yerel anestezi etki de gösterir.
 - Ayrıca adrenerjik sinir uçlarına NM maddenin geri alımını da engeller.
- **α -metilparatirozin**
 - Sinir ucunda *tirozin hidroksilaz* enzim etkinliğini engelleyerek kimyasal sempatoktemi oluşturur.

Guanetidin

- Fazla 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 verildiğinde
 - 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 istenmeyen Etkileri

- Kan basıncı düşmesi, üşüme ve titreme
- Boyun ve yüzde kızarma
- Mide-bağırsak hareketlerinde artma ve ishal
- 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.