

ASTIM TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Hava yolları ağız ve burundan başlar, nefes borusu ile devam eder. Nefes borusu akciğerde sağ ve sol olmak üzere 2 ana bronşa ayrıldıktan sonra dallanır. Bu dalcıkların sonunda havadan gelen oksijenin kana, kirli kandaki karbondioksitinde havaya geçtiği hava kesecikleri vardır.

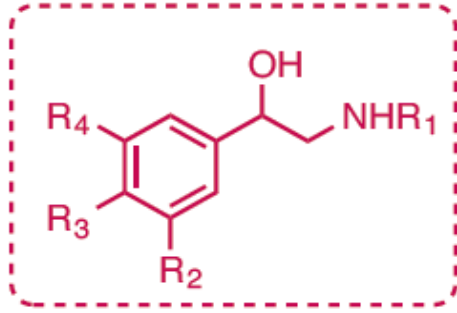
Astım, hava yollarının daralması ile kendini gösteren ve krizler halinde gelen bir hastalıktır. Astımda hava yollarında mikrobik olmayan iltihapta mevcuttur, bu nedenle hava yolu duvarı şiş ve ödemlidir. Bu durum akciğerleri koku, toz, duman gibi duyarılara karşı karşı aşırı duyarlı hale getirir, hemen öksürük ve nefes darlığı ortaya çıkar.

Krizde hava yollarını saran kaslar kasılır, ödem ve şişlik artar, ilerleyen iltihapla beraber havayolu duvarı kalınlaşır, daralır ve havanın akciğerlere girip çıkması engellenir, bu da kendini nefes darlığı, hırıltı ve artan öksürük ile gösterir.

KOAH ise tamamen geriye dönüşü olmayan, inatçı solunum güçlüğü olarak tanımlanır.

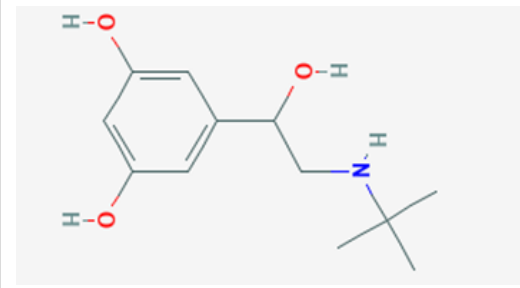
1. BRONKODİLATÖRLER

- a. **β_2 Adrenoreseptör Agonistleri:** Astım ve KOAH tedavisinde kullanılırlar. Akciğerlerde bulunan β reseptörlerine bağlanarak bronşiyal düz kasların rölaksasyonuna neden olur. β_2 reseptörleri simülatör G proteinleri aracılığı ile adenilsiklazlarla etkileşmektedir. Bu yolla stimüle olduklarında cAMP salınmakta, proteinkinaz A aktive olmakta ve akciğerlerdeki bronşiyal düz kasların dilatasyonu gerçekleşmektedir.

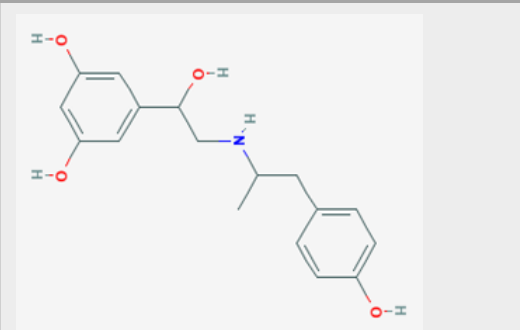


β_2 Adrenerjik Agonist etkiden sorumlu farmakofor grup (süstitüefeniletanolamin)

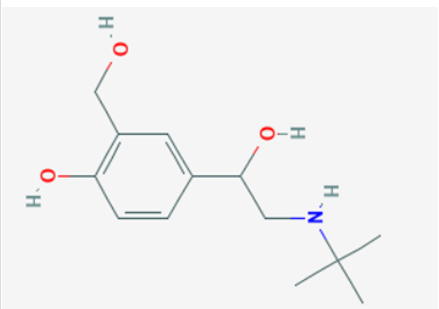
Kısa etkililer:



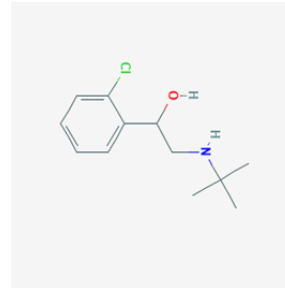
Terbutalin-
5-[2-(*tert*-butylamino)-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol



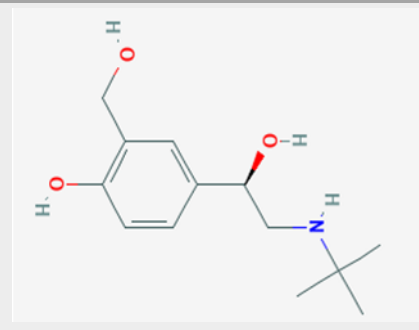
Fenoterol-
5-[1-hydroxy-2-[1-(4-hydroxyphenyl)propan-2-ylamino]ethyl]benzene-1,3-diol



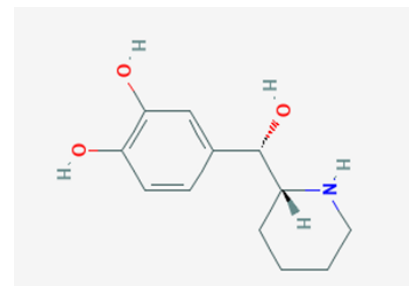
Salbutamol-
4-[2-(*tert*-butylamino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol



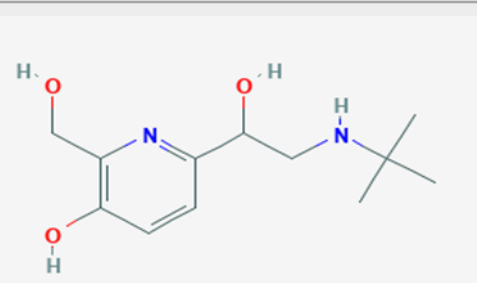
Tolbuterol-
1-(*o*-chlorophenyl)-2-*tert*-butylaminoethanol



Levalbuterol-
4-[(1*R*)-2-(*tert*-butylamino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol

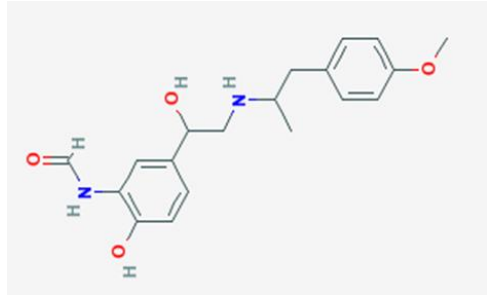


Rimiterol-
4-[(*S*)-hydroxy-[(2*R*)-piperidin-2-yl]methyl]benzene-1,2-diol



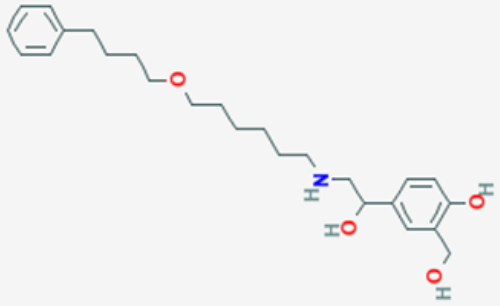
Pirbuterol-
6-[2-(*tert*-butylamino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)pyridin-3-ol

Uzun etkililer: (Profilaksi amacıyla kullanılan)



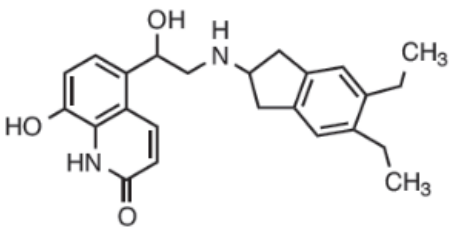
Folmeterol-

3-formylamino-4-hydroxy-alpha-(N-1-methyl-2-p-methoxyphenethyl aminomethyl)benzylalcohol hemifumarate

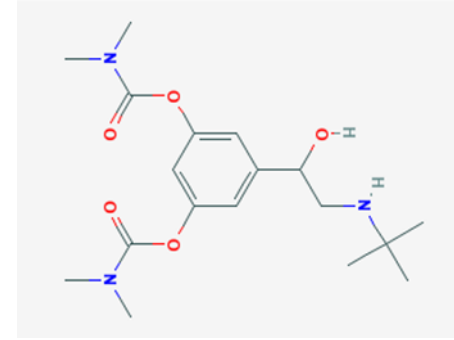


Salmeterol-

2-(hydroxymethyl)-4-[1-hydroxy-2-[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino]ethyl]phenol

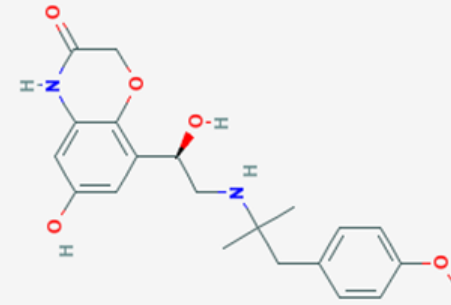


İndakaterol-



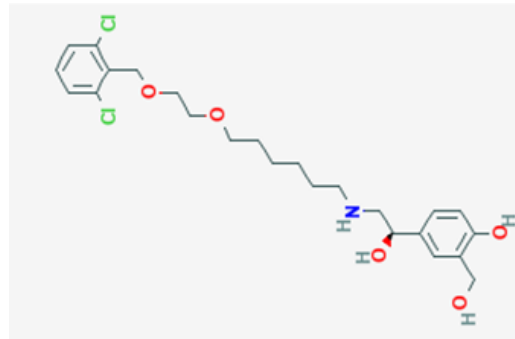
Bambuterol-

[3-[2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl]-5-(dimethylcarbamoyloxy)phenyl] N,N-dimethylcarbamate



Oladaterol-

6-hydroxy-8-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropan-2-yl]amino]ethyl]-4H-1,4-benzoxazin-3-one



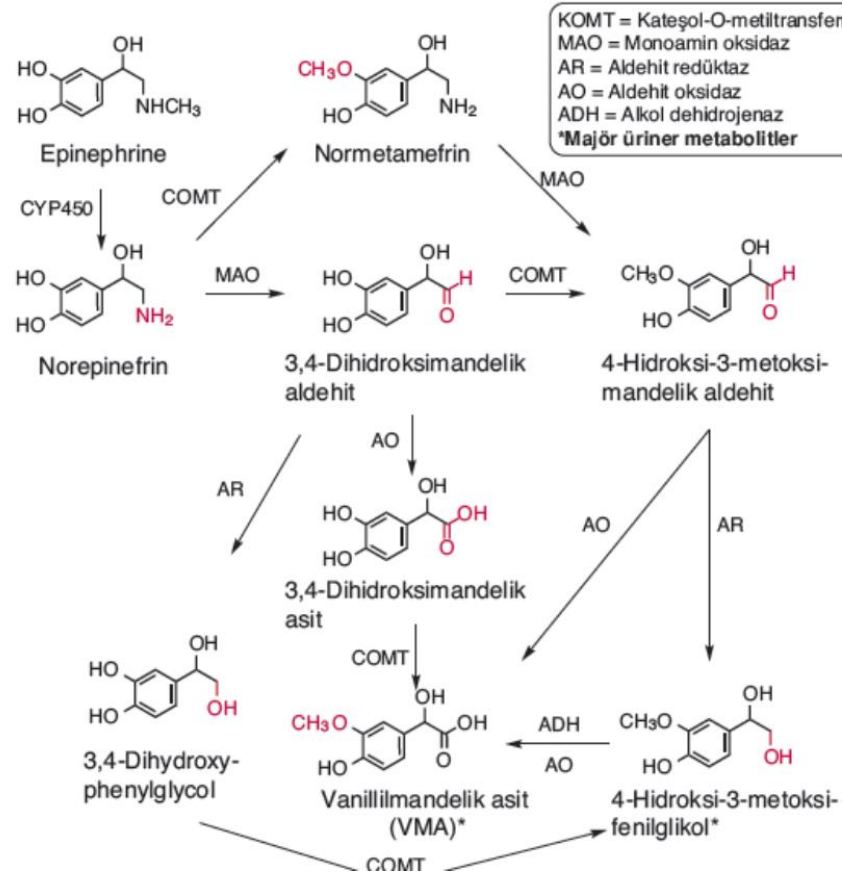
Vilanterol-

4-[(1R)-2-[6-[2-[(2,6-dichlorophenyl)methoxy]ethoxy]hexylamino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol

Yapı-Etki ilişkileri

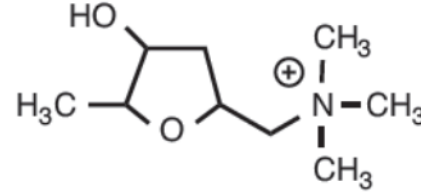
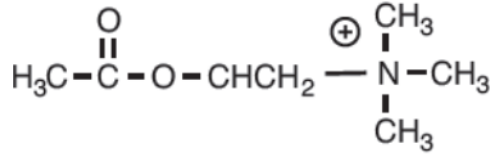
- β_2 Adrenerjik Agonist etkiden sorumlu farmakofor grup sübstitü efeniletanol amindir.
- Direkt etkili agonistler için B-OH ile birlikte m-OH sübstitüsyonu gereklidir.
- N-sübstitüsyonundaki grubun hacmi arttıkça β_2 reseptör aktivitesi ve seçiciliği de artar.
- β_2 adrenerjik agonistler asidik ve bazik fonksiyonel gruplara sahip olmakla birlikte fizyolojik pH da protonlanarak bazik özellik gösterirler.
- İnhalasyon ilacın yüksek konsantrasyonda akciğerlere ulaşımını sağlar böylece yan etkiler de azaltılır.

Metabolizma



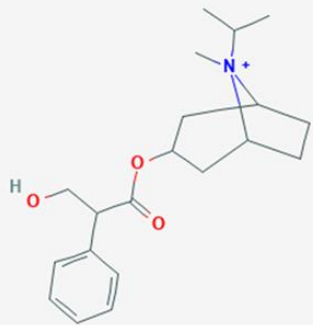
b. Antimuskarinikler

Parasempatik postgangliyonik sinir uçlarında bulunan muskarinik reseptörlerin yarışmalı antagonistleridir. Agonist molekül muskarindir.



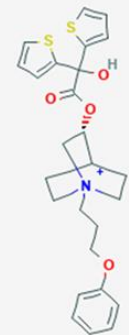
Asetilkolin ve muskarin

Muskarinik reseptörler düz kaslar ve salgı hücrelerinde yer alan farklı alt tipleri farklı G-proteinleri ile eşleşmiş yapılardır. Antimuskarinikler AchE benzer şekilde M₃ reseptörüne bağlanırlar, taşıdıkları ilave hidrofobik gruplar sayesinde reseptörde hidrofobik cebe bağlanarak agonist sinyallerin eşleşmiş G-proteinine iletimi için gerekli olan konformasyonel değişimin oluşmamasına neden olurlar.



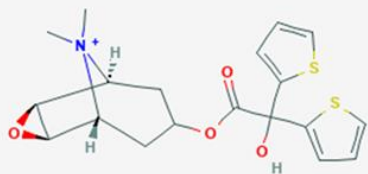
İpratoryum

(8-methyl-8-propan-2-yl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-3-yl) 3-hydroxy-2-phenylpropanoate



Aklindiyum-

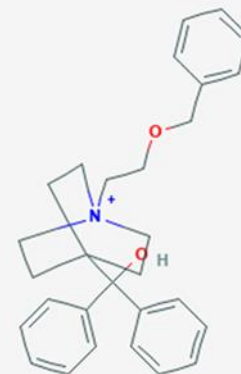
[(3R)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-3-yl] 2-hydroxy-2,2-dithiophen-2-ylacetate



Tiyotropium-

[(1S,2S,4R,5R)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7-yl] 2-hydroxy-2,2-dithiophen-2-ylacetate

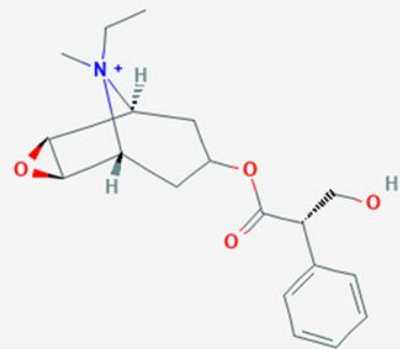
(En uzun etkili)



Umeklidindiyum-

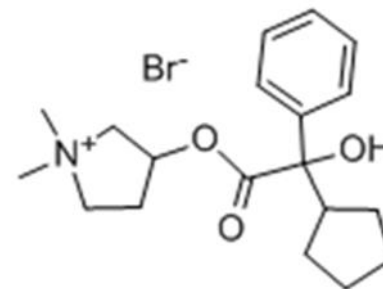
diphenyl-[1-(2-phenylmethoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-4-yl]methanol

uzun etkili



Oksitropiyum-

[(1S,2S,4R,5R)-9-ethyl-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7-yl] (2S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoate



Glikopirolat-

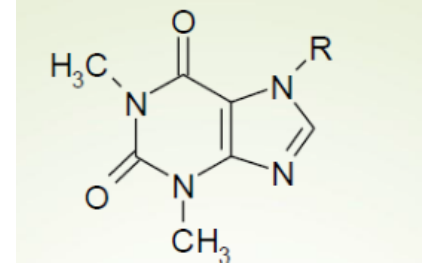
(1,1-dimethylpyrrolidin-1-ium-3-yl) 2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetate;bromide

Uzun etkili

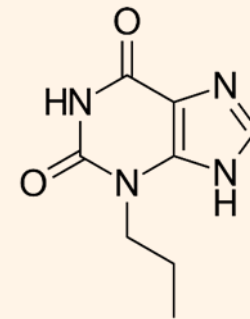
- Tüm antimuskarinik ilaçlarda yer alan farmakofor grup, asetilmetil grubunun en az bir fenil halkası ile süstitüe olduğu asetilkolin türevleridir. Bu farmakofor amino alkol esteri bazı türevlerde aminoalkol eter ve amino alkoller ile yer değiştirmiştir. Amino alkol ester türevlerinin doğal prototipi atropindir.
- Esteryapısında molekülün asit kısmı, R enantiyomer olduğunda S enantiyomerden 100 kat daha aktif bulunmuştur.
- Çoğunlukla ester yapısından hidroliz edilerek metabolize edilirler.
- İnhaler kullanılan bu ilaçlarda ki en önemli yan etkiler, ağız kuruluğu, bulanık görme, taşikardi, glokom da artıştır.

c. Metilksantinler

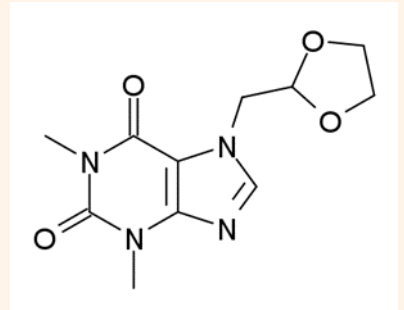
Purin baz yapısına sahiptirler. Fosfodiesteraz enzimlerinin nonselektif inhibitörleridir. FDE 3,4,5 inhibisyonu düz kas gevşeme etkilerinden sorumludur. Ayrıca nonselektif adenozin reseptör antagonisti olarak A1,2 ve 3 reseptörlerini eşit düzeyde antagonize ederler. Bunun dışında desasetilaz aktivasyonu, antiinflamatuvar etkisi olan IL-10 sekresyon artışı ve apoptosiz üzerinede etkileri vardır. Bu grupta, doğadan kafein, teobromin, teofilin ve enprofilin, doksofilin dir.



Bileşik	R
Teofilin⁺ *1,3-Dimetilksantin *3,7-Dihidro-1,3-dimetil-1H-ptürin-2,6-dion	-H
Etofilin⁺ *7-(2-Hidroksietil) teofilin *3,7-Dihidro-7-(2-hidroksietil)-1,3-dimetil-1H-ptürin-2,6-dion	-CH ₂ CH ₂ OH
Proksifilin⁺ *7-(2-Hidroksipropil) teofilin *3,7-Dihidro-7-(2-hidroksipropil)-1,3-dimetil-1H-ptürin-2,6-dion	-CH ₂ CHOHCH ₃

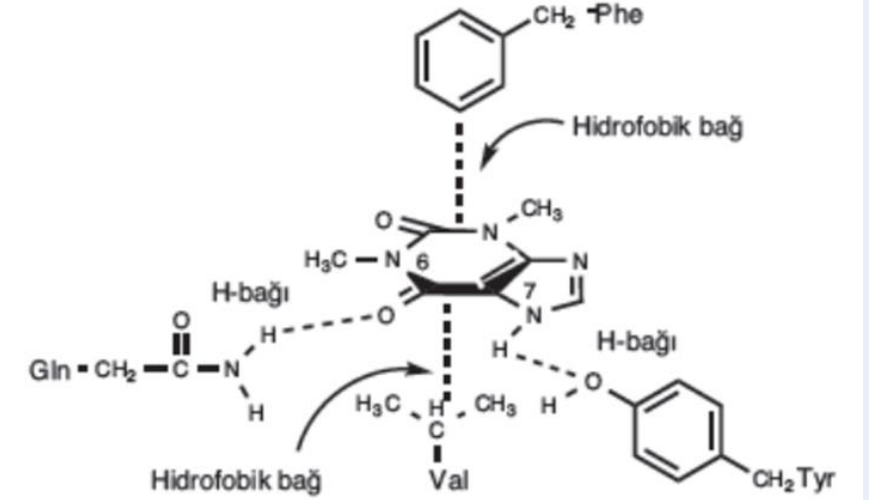


enprofilin

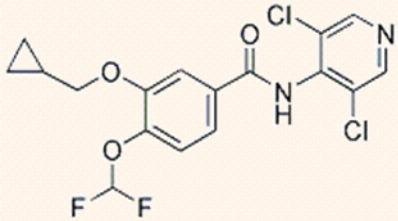


doksofilin

FDE ile teofilin etkileşimi yandaki gibidir. Metabolizmasında başlıca ksantin oksidazla C-8 oksidasyon ve N-demetilasyon şeklinde biyotransformasyon yer alır.

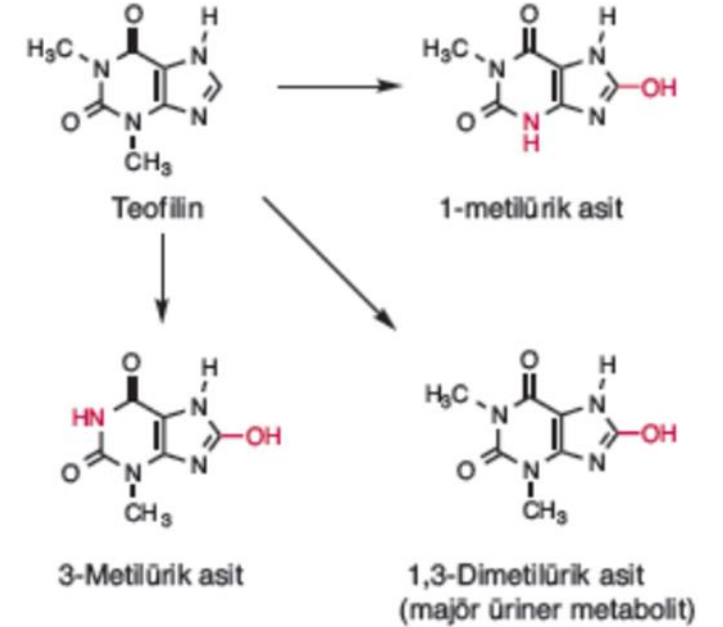


Bir FDE 4 inhibitörü olan roflumilast da bu yapıda olmayan ve KOAH ta kullanılan bir ilaçtır. Düz kastaki c AMP düzeyini artırarak bronkodilatör etkiyi uzatmaktadır.

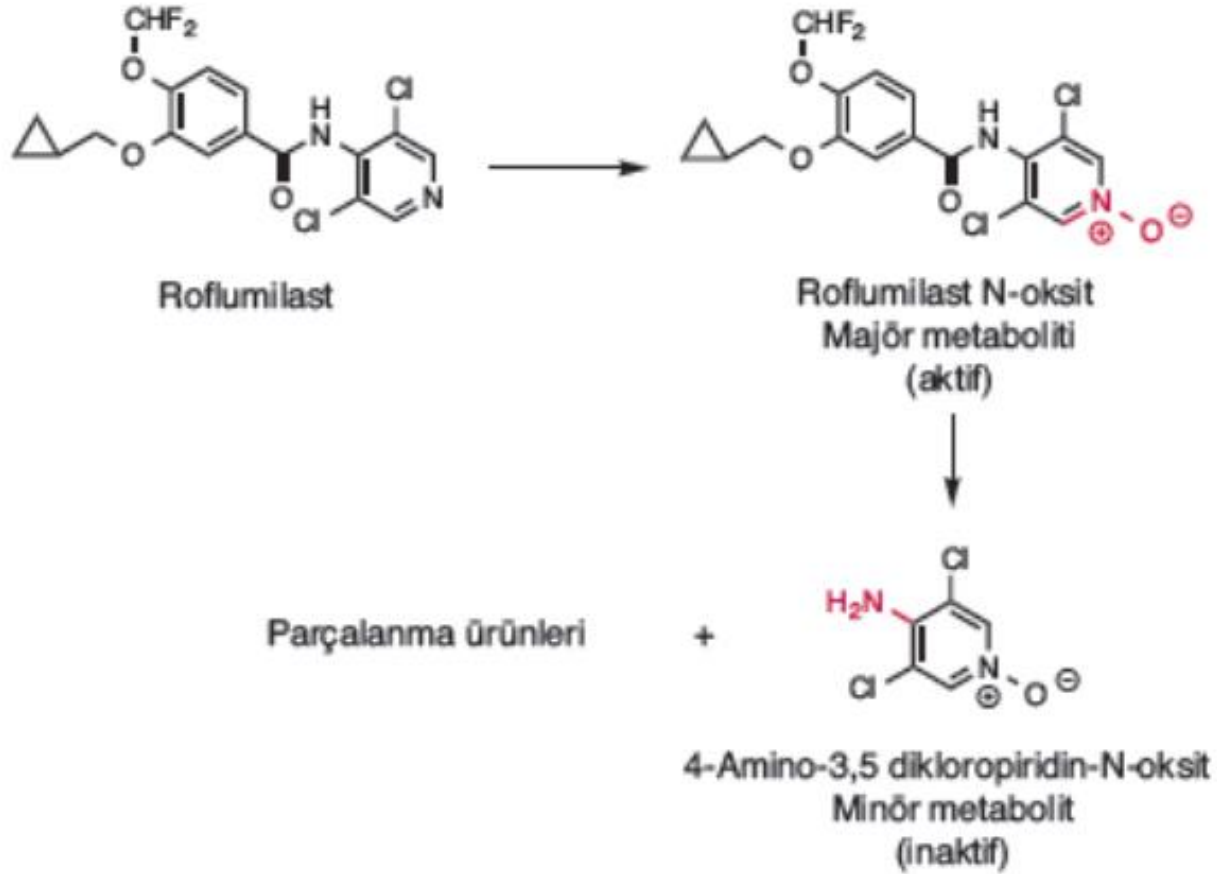


3-(Cyclopropylmethoxy)-N-(3,5-dichloro-4-pyridinyl)-4-(difluoromethoxy)benzamide- roflumilast

Astımlı hastalarda bronkodilatör ve KOAH lı hastalarda uzatılmış salımlı teofilin preparatları şeklinde kullanılır.



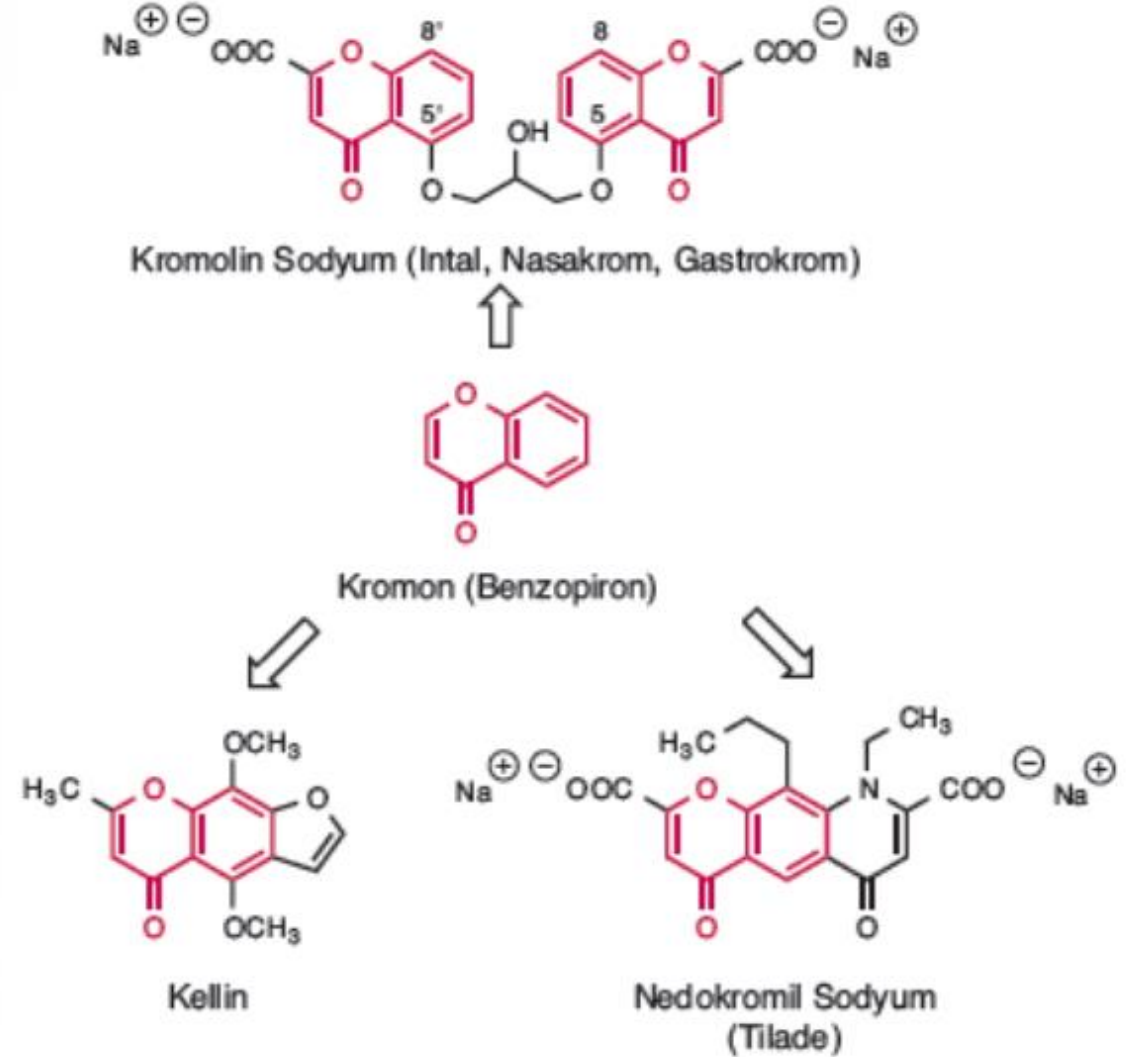
Biyotransformasyonu:



d. Mast Hücre Stabilizatörleri

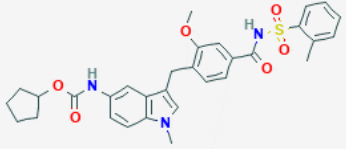
Kromalin Na, Nedokromil, Ketotifen

- Hücrede klor kanalı fonksiyonlarını değiştirerek hü aktivasyonunu azaltırlar.
- Sensitize olmuş mast hücrelerinden antijen ile oluşturdu hücre içi Ca^{+2} birikimini azaltırlar.
- Kromoglikat mast hücre stabilizatörü olupn hücrelerinden histaminsaliverilmesini önler.
- GIS ten absorbsiyonu az, inhalasyon yolu ile alınırlar.



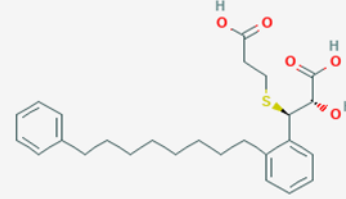
e. Lökotrien Reseptör Antagonistleri:

Bronkokonstrüktör etkisi en fazla olan endojen madde lökotrien D4 tür. "lukast" lar bu grupta yer alır. Oral yoldan kullanılabilmeleri ve güçlü bronkodilatasyon yapmaları en önemli avantajları olup KOAH ta etkili değildirler.



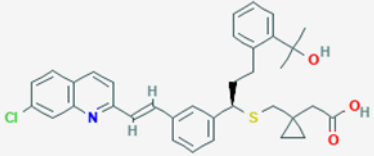
Zafirlukast-

cyclopentyl *N*-[3-[[2-methoxy-4-[(2-methylphenyl)sulfonyl]carbonyl]phenyl]methyl]-1-methylindol-5-yl]carbamate



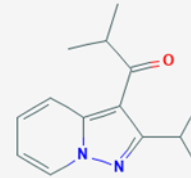
Pobilukast-

(2*S*,3*R*)-3-(2-carboxyethylsulfanyl)-2-hydroxy-3-[2-(8-phenyloctyl)phenyl]propanoic acid



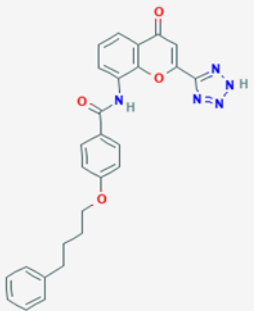
Montelukast-Singuleir

2-[1-[[[(1*R*)-1-[3-[(*E*)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid



İbudilast-

2-methyl-1-(2-propan-2-ylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propan-1-one

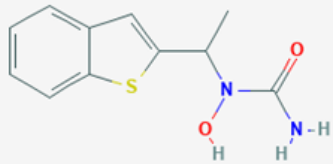


Pranlukast-

N-[4-oxo-2-(2*H*-tetrazol-5-yl)chromen-8-yl]-4-(4-phenylbutoxy)benzamide

f. 5-Lipooksijenaz İnhibitörü:

Lökotrien sentezini sağlayan 5-lipooksijenaz enzimini inhibe eder.



Zilueton-

1-[1-(1-benzothiophen-2-yl)ethyl]-1-hydroxyurea

Hepatotoksiktir.

Majör metaboliti O-glukuronit.

II. Antiinflamatuvar İlaçlar

a. Glukokortikoidler:

Bronkodilatör değildir, ancak bronş mukozasındaki inflamasyonu baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterirler. Ayrıca beta-adrenerjik reseptörlerin adrenerjik uyarılara duyarlılığını artırır ve onlara karşı tolerans gelişimini önlerler.

Steroidlerana iskelette siklopentanoperhidrofenantren halkası taşırlar.

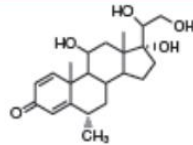
1. Seks hormonları,
2. Safra asitleri,
3. D vitamini,
4. Adrenokortikoidler olmak üzere dört sınıftan oluşur.

Adrenokortikoidler, adrenal kortekste sentezlenip, 1. Mineralokortikoidler (su ve sodyum tutulumu), 2. Glukokortikoidler (glukoz homeostazı) olmak üzere iki alt birime ayrılır. Glukokortikoidlerin başlıca görevi, vücuttaki glukoz düzeyini düzenleyerek yaşama uyumu sağlamaktır. Ayrıca farmakolojik kullanımda antiinflamatuvar ve antialerjik etkili ilaçlardır. Glukokortikoidler araşidonik asiti serbest hale getiren fosfolipaz A2 enzimini inhibe eden lipokortin sentezini stimule ederler. Ayrıca histamin ve diğer otokoidlerin mast hücrelerinden salınımını inhibe ederler. Bunun içinde özellikle alerjik astım tedavisinde önemli bir yere sahiptirler.

Klinik uygulamada astım ve KOAH ın tedavisinde kullanılırlar.

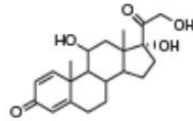
Sistemik kortikosteroidler

6-Metilprednizolon



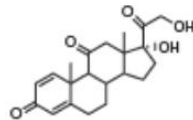
Oral yoldan UEBA ve yüksek-doza inhaler kortikosteroid ile birlikte ciddi inatçı astımın tedavisinde

Prednizolon



Oral yoldan UEBA ve yüksek-doza inhaler kortikosteroid ile birlikte ciddi inatçı astımın tedavisinde

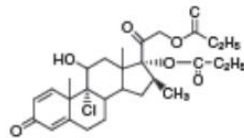
Prednizon



Oral yoldan UEBA ve yüksek-doza inhaler kortikosteroid ile birlikte ciddi inatçı astımın tedavisinde

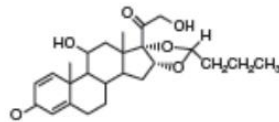
İnhaler kortikosteroid

Beklometazon



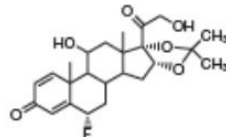
Astımın uzun dönem kontrolünde ve IV. Basamak KOAH'nın tedavisinde

Budesonit



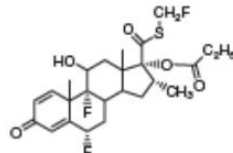
Astımın uzun dönem kontrolünde ve IV. Basamak KOAH'ın tedavisinde

Flunisolit



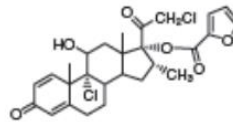
Astımın uzun dönem kontrolünde ve IV. Basamak KOAH'ın tedavisinde

Flutikason



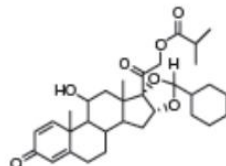
Astımın uzun dönem kontrolünde ve IV. Basamak KOAH'ın tedavisinde

Mometason



Astımın uzun dönem kontrolünde ve IV. Basamak KOAH'ın tedavisinde

Sikdesonit



Astımın uzun dönem kontrolünde ve IV. Basamak KOAH'ın tedavisinde

b. Anti-IgE Monoklonal Antikorlar:

IgE, mast hücrelerine bağlanarak hücrelerin degranülasyonuna yol açmakta ve astım mediyatörlerinin salınımı ile kronik hava yolu enflamasyonunda rol oynamaktadır. Anti IgE tedavi de tedavinin temelini IgE molekülünün IgE reseptörleri ile etkileşen kısmına karşı geliştirilmiş IgG grubunda monoklonal antikorlar meydana getirmek oluşturur. Bu antikorlar IgE reseptörlerine değil, serumdaki serbest IgE molekülüne bağlanarak dolaşımda küçük kompleksler oluşturur ve retükuloendotelial sistemde tutularak yok edilir. Bu şekilde serum IgE düzeyi düşer.

Omalizumab:

- Birbirini takip eden aminoasit dizilimlerinin ilavesini içeren somatik hücre hibridizasyon tekniği kullanılarak farelerde geliştirilmiştir.
- İnsan monoklonal anti- IgE antikorudur.
- Genelde ayda bir yada iki subkutan enjeksiyon şeklinde, antijenle uyarılmış alerjik astım vakalarında 10 haftalık bir tedavi sürecinde kullanılır.

Bunun dışında,

Anti-IL-5 antikor: Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab

Prednizon bağımlı astımlılarda nöbet sıklığını azalttığı gösterilmiştir.

Anti-IL-13 antikor: Lebrikuzumab

Astım tedavisinde kullanılır.

SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR



Prof. Dr. ÖZLEM ARPACI

1. ENDİREKT ETKİLİ EKSPETORANLAR

**Refleksif yol ile solunum yolları
mukoza bezlerinden salgılamayı
arttırırlar**

Mide mukozasını tahriş ederler



EKSPEKTORANLAR

MUKOKİNETİK İLAÇLAR

Oral yoldan kullanılırlar

Sistemik etkili

- * **Solunum yollarında biriken balgamın viskozitesini azaltarak, yapışkanlığını gidererek, öksürük refleksi yardımı ile dışarı atılmasını kolaylaştıran ilaçlardır.**
- * **Bol su veya sulu içecekler alınmalıdır.**
- * **“SU” en iyi ekspektorandır.**

Etki Mekanizmaları

- 1. Endirekt Etkili**
- 2. Direkt Etkili**
- 3. Karma Etkili**

2. DİREKT ETKİLİ EKSPERKTORANLAR

Akciğerlerde mukoza bezleri tarafından lümene salgılanırlar, bu esnada su salgılanması da artarak, balgamın sulu, akıcı olmasını sağlarlar.

3. KARMA ETKİLİ EKSPERTORANLAR

**Endirekt ve direkt etki birarada
görülür.**

1-SEDATİF EKSPERKTORANLAR

Tuz Ekspektoranlar:

Mide mukozasını tahriş etmek suretiyle refleks olarak ve/veya direkt etkileriyle bronş mukozal bezlerinin salgısını arttıırırlar.

NH₄Cl

KI

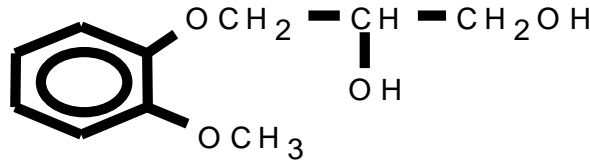
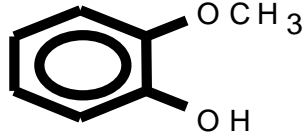
(NH₄)₂CO₃

Amonyum asetat

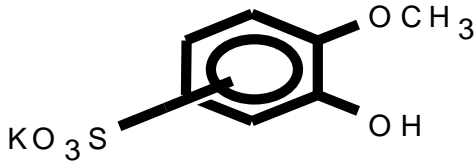
Sodyum benzoat

Sodyum sitrat

2-SİTUMULAN EKSPETORANLAR



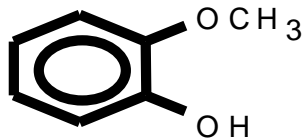
Gliseril g.=GUAIFENESİN



Gayakol Potasyum Sülfonat=TİOKOL



- 1) 70-80 C de Sülfonasyon
- 2) K⁺ tuzu hazırlama



Mide salgısını arttır

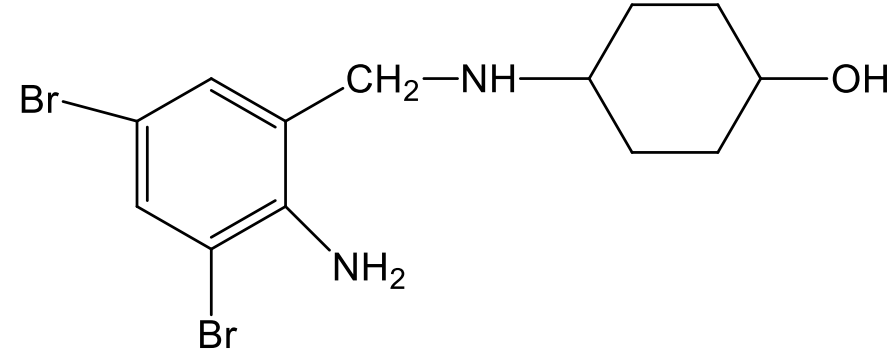
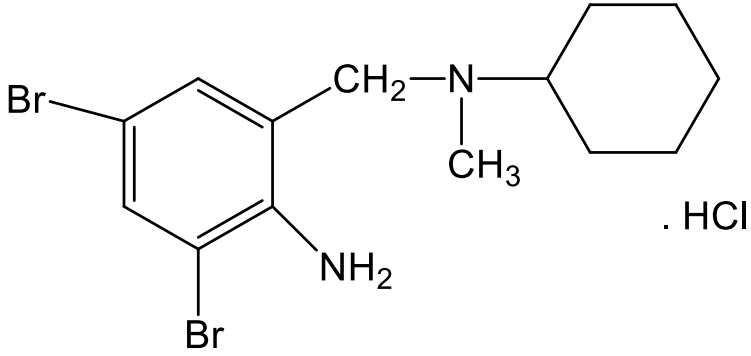
Kısmen absorbe olup pulmoner yol ile elimine olurlar.

Direkt stimulan etki ile solunum yolunda salgı artışı oluştururlar.

Toksik ve GİK irritan etki azalır

Bromheksin (BİSOLVON)

Ambroksol (MUKORAL)



Hindistan'da yetişen *Adhatoda vasica*'da elde edilen Vazisin'e benzer

Güçlü ekspektoran

Bronş salgısını arttırır, viskozitesini azaltır

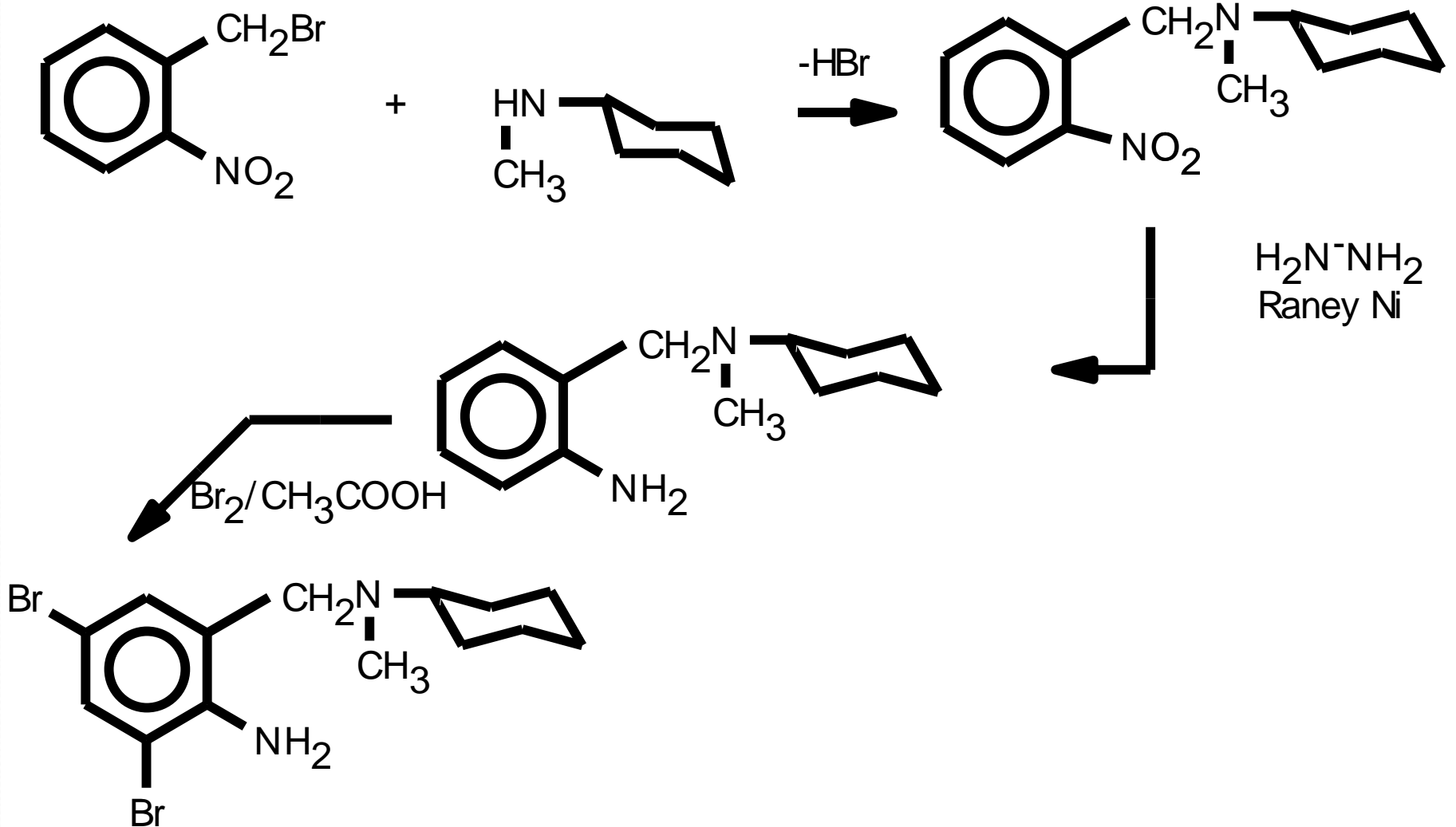
GİK mukusunu bozar → Ülser oluşumu

Bromheksin'nin aktif ana **metabolitidir**

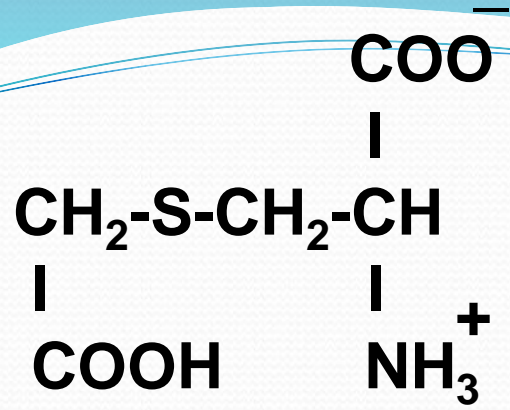
Aşırı mukus sekresyonu ile seyreden solunum yolu hastalıklarının tedavisinde

Solunum yollarında toplanan salgıların yoğunluğunu ve yapışkanlığını azaltıcı etki gösterir

Bromheksin Sentezi



MUKOLİTİKLER



**Karbosistein (Transbronchin)
VANTA, MUKOLİZ**

Tolerans zorluğu

Bulantı, kusma, baş ağrısı, diyare, ürtiker

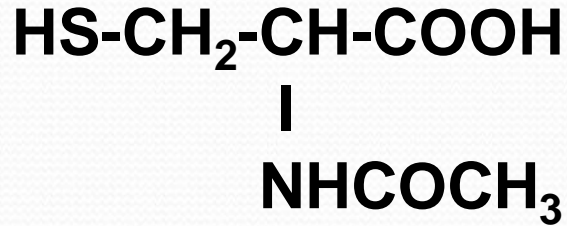
GİK kanama

**Hamile bayanlar ve ülserli hastalarda
kullanılmamalı**

Genellikle inhalasyon yolu ile kullanılırlar

Oral yoldan kullanımları da vardır.

- * Mukus bünyesindeki mukoproteinlerin yapısını kimyasal yol ile bozarak solunum yollarında biriken balgamın viskozitesini büyük ölçüde düşürerek su gibi akışkan hale getirerek, öksürük refleksi yardımı ile dışarı atılmasını kolaylaştıran ilaçlardır**
- * Disülfür (-S-S-) köprülerini parçalar**
- * En iyi mukolizis etki pH 6-9**



N-Asetil Sistein
MUCOLYTICUM, FLUIMUCIL

Tolerans zorluğu

Bulanti, kusma, bronkospazm, rinore
(*burunakması*)

Hemoptizi (*kan tükürme*)

Asetaminofen zehirlenmelerinde antidot