

TRANKİLİZAN (ANKSİYOLİTİK) İLAÇLAR

Prof. Dr. Gülgün Ayhan-Kılıçgil

Trankilizan ilaçlar, stresin insan üzerindeki etkilerini, sıkıntı, gerginlik, anksiyete (endişe, korku), disfori (rahatsızlık duygusu) gibi duyguları azaltan veya ortadan kaldıran ilaçlardır.

- Psikolojik belirtiler; ruhsal gerginlik, sinirlilik, uykusuzluk, yetersizlik duygusu ve çaresizliktir.
- Somatik belirtilerin önemli bir kısmı sempatik hiperaktiviteye (taşikardi, çarpıntı, terleme ve tremor) bağlıdır.
- Ayrıca iştahsızlık, bulantı, nefes darlığı, hiperventilasyon, yorgunluk ve çizgili kas spazmı da gelişebilir.
- Bazı anksiyete türlerinde panik reaksiyonlar ve obsesif (sabit fikir) davranışlar görülebilir.

Trankilizan ilaçlar;

- Anksiyete ve gerginliđi azaltan,
- Sedasyon,
- Kendini iyi hissetmeyi sađlayan,
- Performansı ve düşünme işlemini etkilemeyen bileşikler olarak tanımlamak mümkündür.

Çođu trankilizan ilaç **antikonvülzan** ve **kas gevşetici** etkiye de sahiptir.

Bağımlılık gelişebilir → dikkatli kullanılmalıdırlar.

- İdeal trankilizanlar anksiyolitik etkilerini; geniş doz aralığında, hipnoz, ataraksi (zihinsel rahatlık) veya konuşma zorluğu yapmadan göstermelidir.
- Ancak bu özelliklere sahip ideal ilaç henüz yoktur. Pek çok trankilizan ilaç sedatif etki de göstermektedir.

Kullanılışları

- Uykusuzluk,
- Anksiyete ve gerginlik,
- Antidepresanlarla kombine halde anksiyöz ajite depresyon,
- Kas spazmları, kas gerginlikleri omurilik incinmeleri ve spastik parezi (hafif felç) tedavisinde,
- Epilepside kullanımları mevcuttur.

Uyarılar

- En önemli yan etkileri ilacın kesilmesi ile oluşan psikişik bağımlılık (Düşük doz bağımlılığı) - kademeli kesilmeli, nadiren de olsa yüksek doza bağı fiziksel bağımlılık da gelişebilir.
- Sedatif-hipnotik, nöroleptikler ve alkolün santral depresan etkisini artırır.
- Kas gevşeticilerin etkisini şiddetlendirir.
- Barbitürat ve alkol alanlardakine benzer biçimde dikkat ve bellekte zayıflama, refleks azalması, kendine aşırı güvenme hali meydana gelebilir.

Sınıflandırılma

1. Benzodiazepin türevleri
2. Propandioldikarbamat türevleri
3. Difenilmetan türevleri
4. Siklopirolon türevleri
5. Değişik yapıdaki türevler

1- Benzodiazepin Türevleri ve Analogları

- Trankilizan ilaçların en önemli grubunu oluştururlar.
- Terapötik indeksleri geniştir.
- Alkol ve diğer depresanlarla beraber alındığında intihar riski bulunmaktadır.

Anksiyolitik etkilerini;

•**Sedasyon yapmadan göstermeleri,**

•**Psşik bağımlılık yapmamaları ile en çok tercih edilen**
trankilizanolardır.

Etki mekanizmaları

- Benzodiazepinlerin etki mekanizmasını açıklamak üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır.
- Bu çalışmalarda; beyindeki en yaygın mediyatör olan γ -amino bütirik asid (GABA) ile etkileşerek etki gösterdikleri gözlenmiştir.

Benzodiazepinler beyinde benzodiazepin reseptörüne bağlanır;

→ **GABA'nın beyindeki fonksiyonunu kuvvetlendirir**

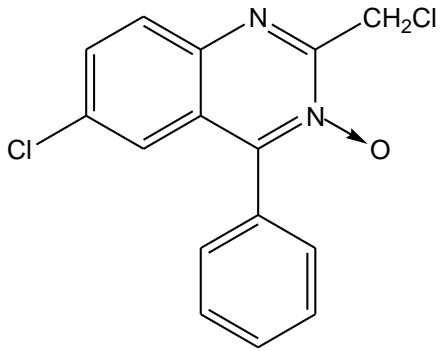
→ **klorür kanalları açılır**

→ **hücreye klorür akışı olur**

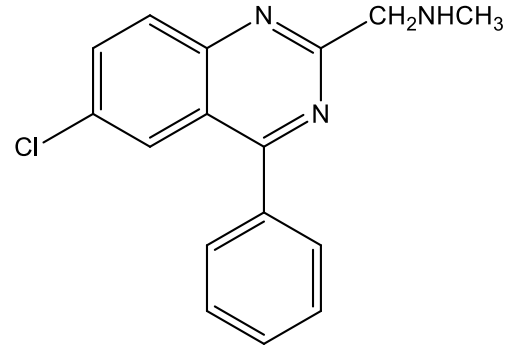
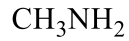
→ **hiperpolarization → eksitabilitede azalma**

Ortamda GABA yoksa benzodiazepinler klorür kanallarını etkileyemez ve nöronlar inhibe olamaz.

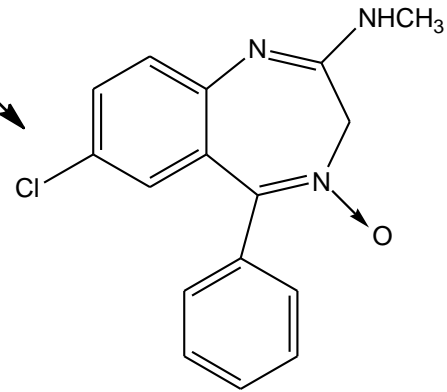
Benzodiazepinlerin Keşfi



6-Kloro-2-klorometil-4-fenil-kinazolin-3-oksit



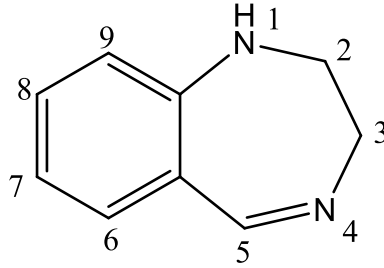
6-Kloro-2-(N-metilaminometil)-4-fenil-kinazolin-3-oksit



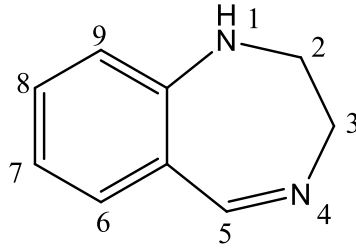
Klordiazepoksid

7-Kloro-2-(N-metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-oksit

Yapı Aktivite İlişkileri



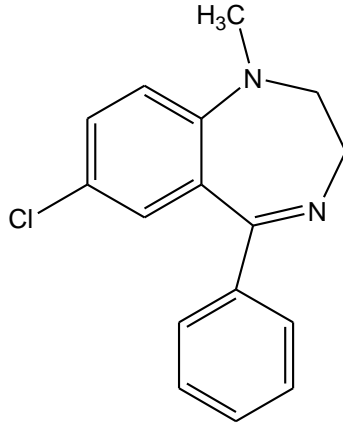
- 1,4 – Benzodiazepin halkası etki için şarttır.
- 1,2,3 ve 7 nolu konum süstitüsüyonu aktiviteyi artırabilir.
- 1 No'lu konumda metil var ise aktivite yüksek (2 No'lu konumdaki laktam karbonili ile tautomeri önlenir) . Daha büyük alkil grupları ile metabolizma zorlaşacağından aktivite kısmen azalır.
- 2 No'lu konumdaki laktam karbonili aktivite için gereklidir. Tiyona çevrilirse aktivite düşer



- 3 No'lu konum süstitüe ise aktivite ↓ ancak hidroksilli türevler ile bunların esterlerinde etkide azalma olmaz.
- 5 No'lu konumda fenil halkasına orta konumda klor veya flor bağlanması ile aktivite ↑. Bu süstitüentler meta veya para konuma kaydırılır ise aktivite ↓
- 7 No'lu konuma elektronegatif süstitüent getirilir ise aktivite ↑
 $\text{NO}_2 > \text{Br} > \text{Cl} > \text{H}=\text{F} > \text{CH}_3$
- 4-5 arası çifte bağın doyurulması veya 3-4 arasına kaydırılması aktivite ↓

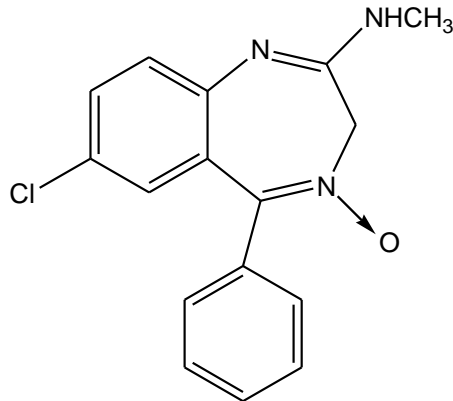
a- Benzodiazepin ve Benzodiazepin-N-oksid türevleri

Medazepam

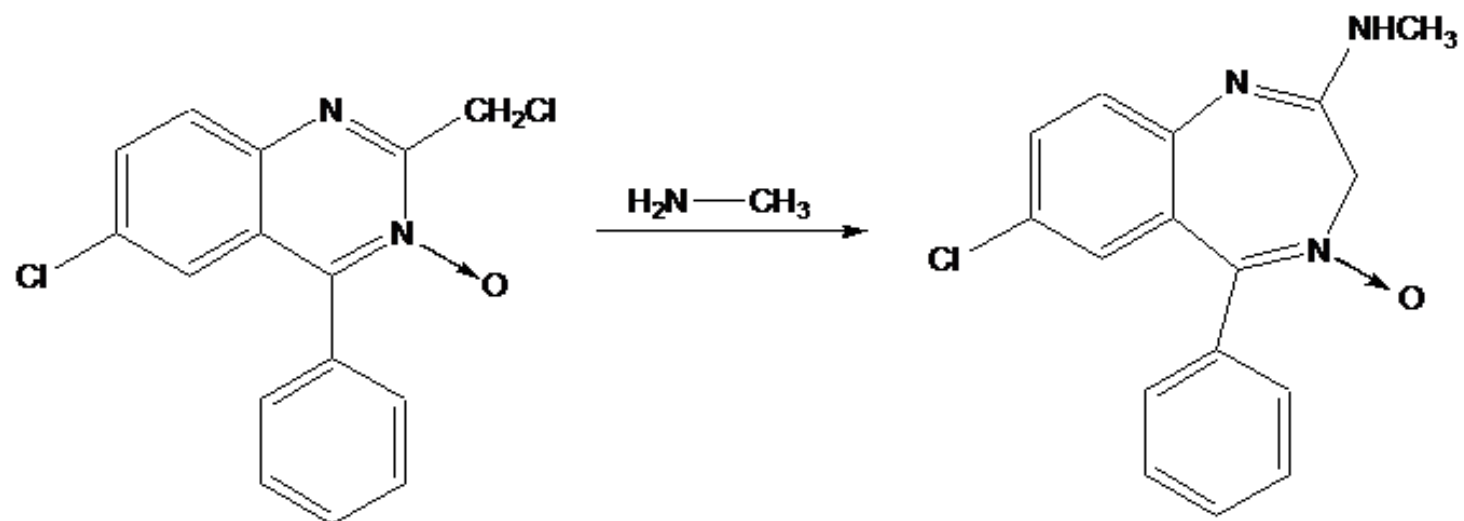
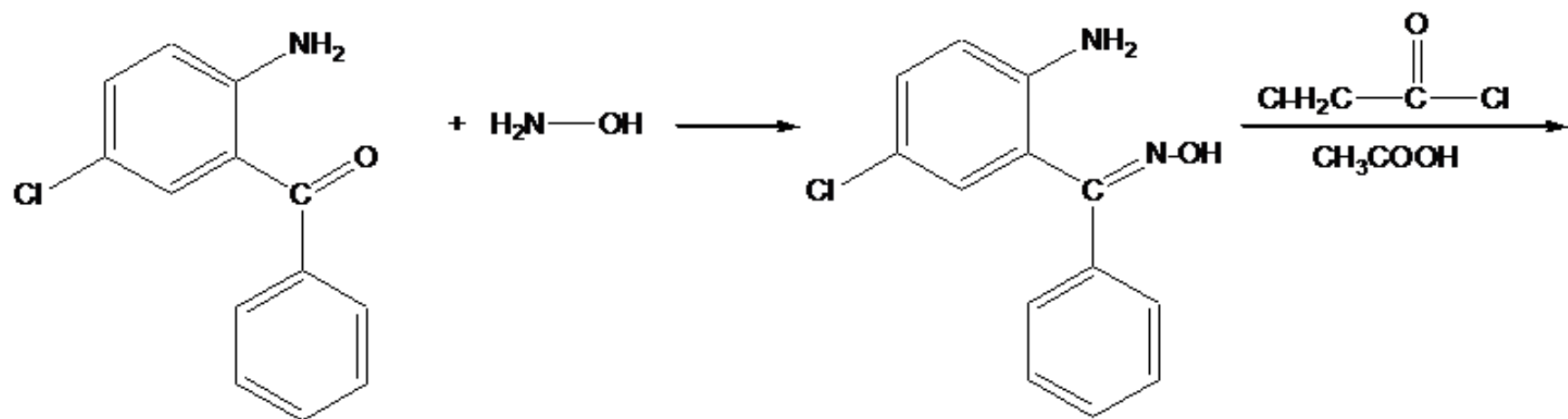


7-kloro-1-metil-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-[1,4]-benzodiazepin

Klordiazepoksit

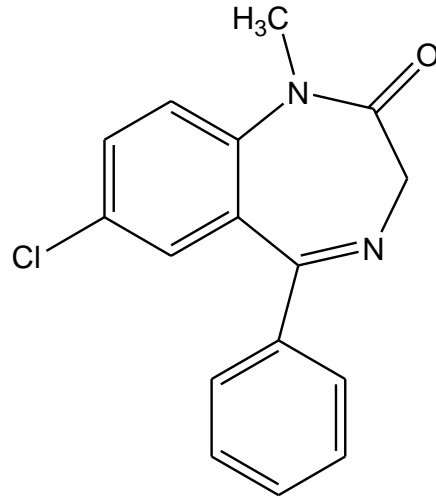


Uzun etki sürelidir. Sulu asid çözeltide benzofenon türevine hidroliz olur. Metilamino grubu, bu bileşiği diğer analoglardan daha kararlı kılar.



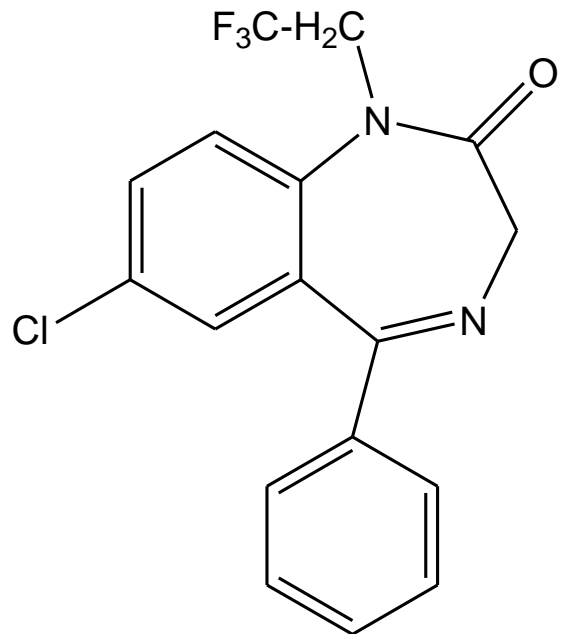
b- Benzodiazepin-2-on türevleri

Diazepam



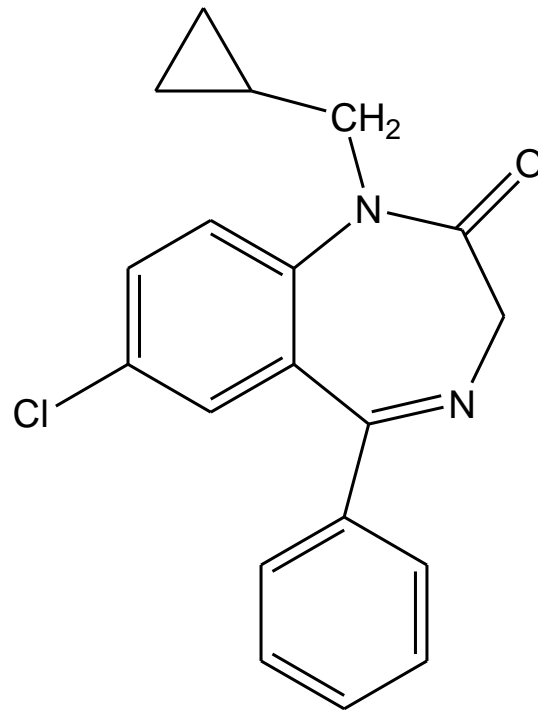
1-Metil-7-kloro-5-fenil- 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Halazepam

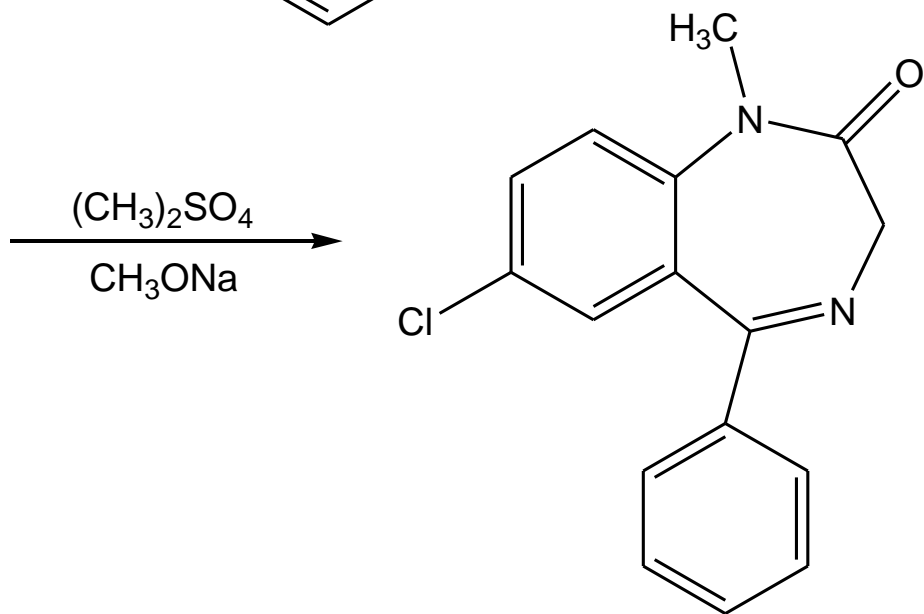
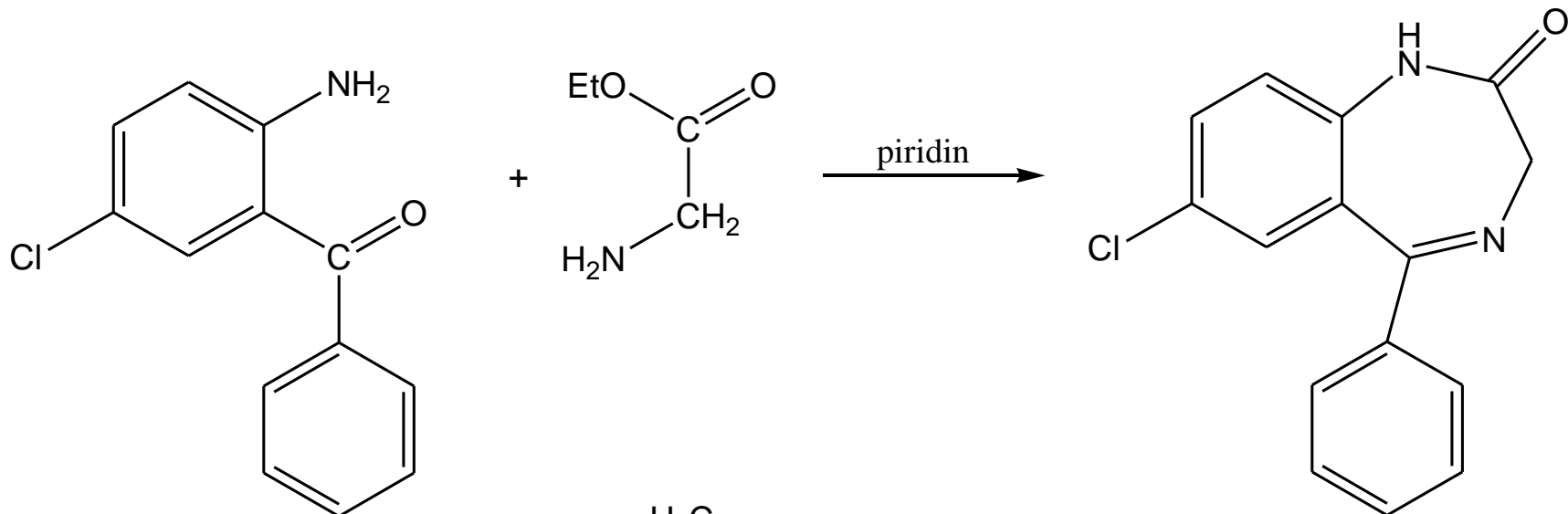


7-kloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)--5-fenil-1,3-dihidro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on

Prazepam



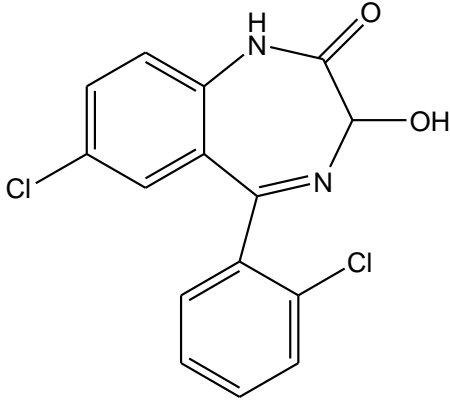
7-kloro-1-siklopropilmetil-5-fenil-1,3-dihidro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on



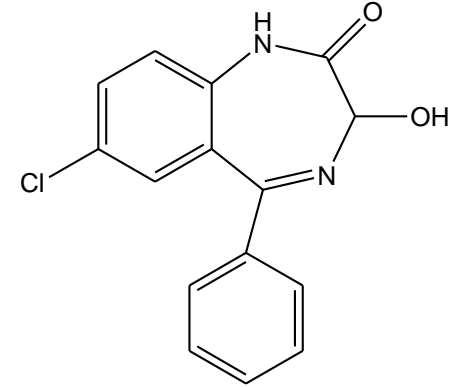
Diazepam

c- 3-Süstitüe Benzodiazepin-2-on türevleri

Lorazepam



Oksazepam

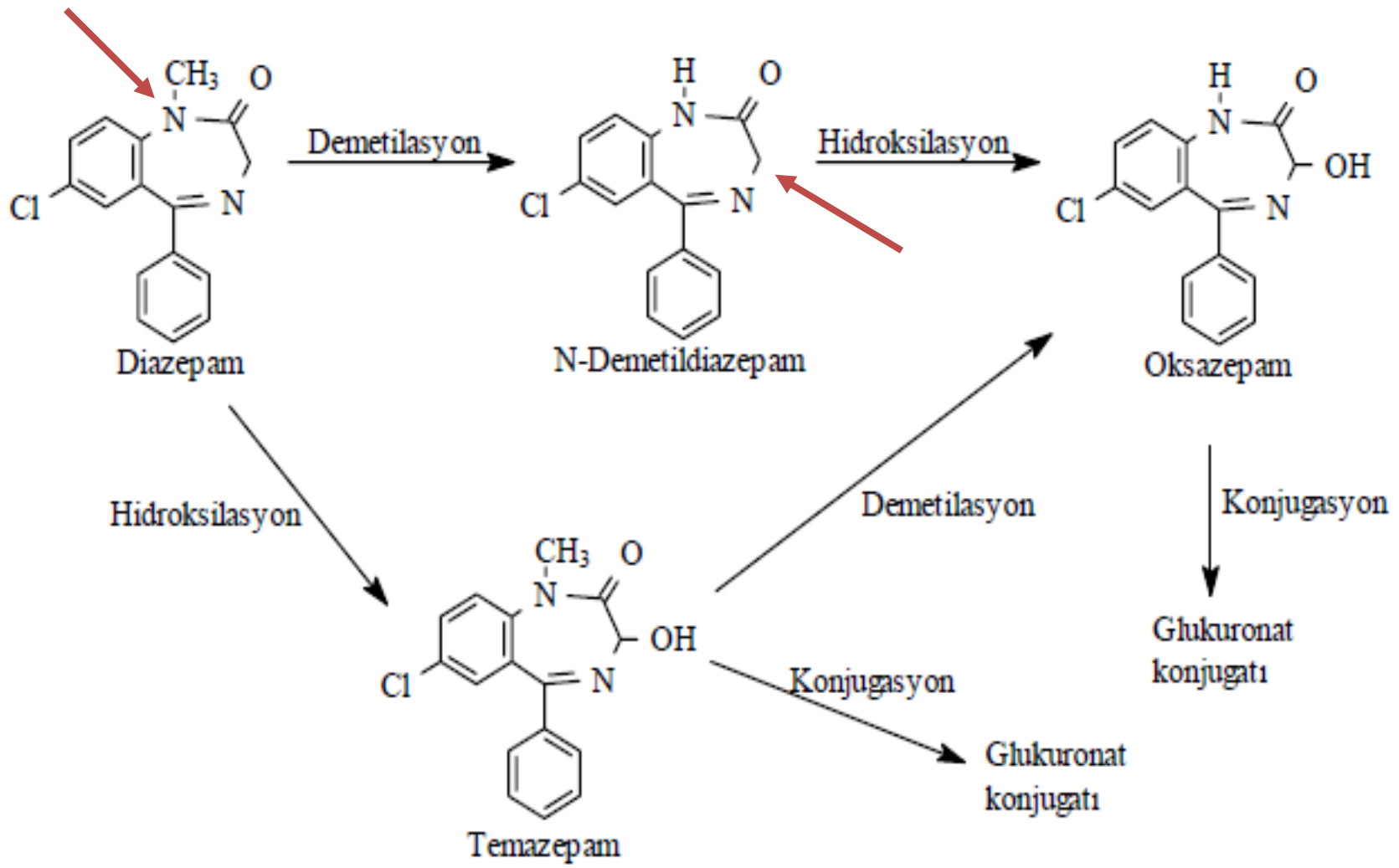


7-kloro-5-(2-klorofenil)-3-hidroksi-1*H*-[1,4]benzodiazepin-2(3*H*)-on

Klorazepat

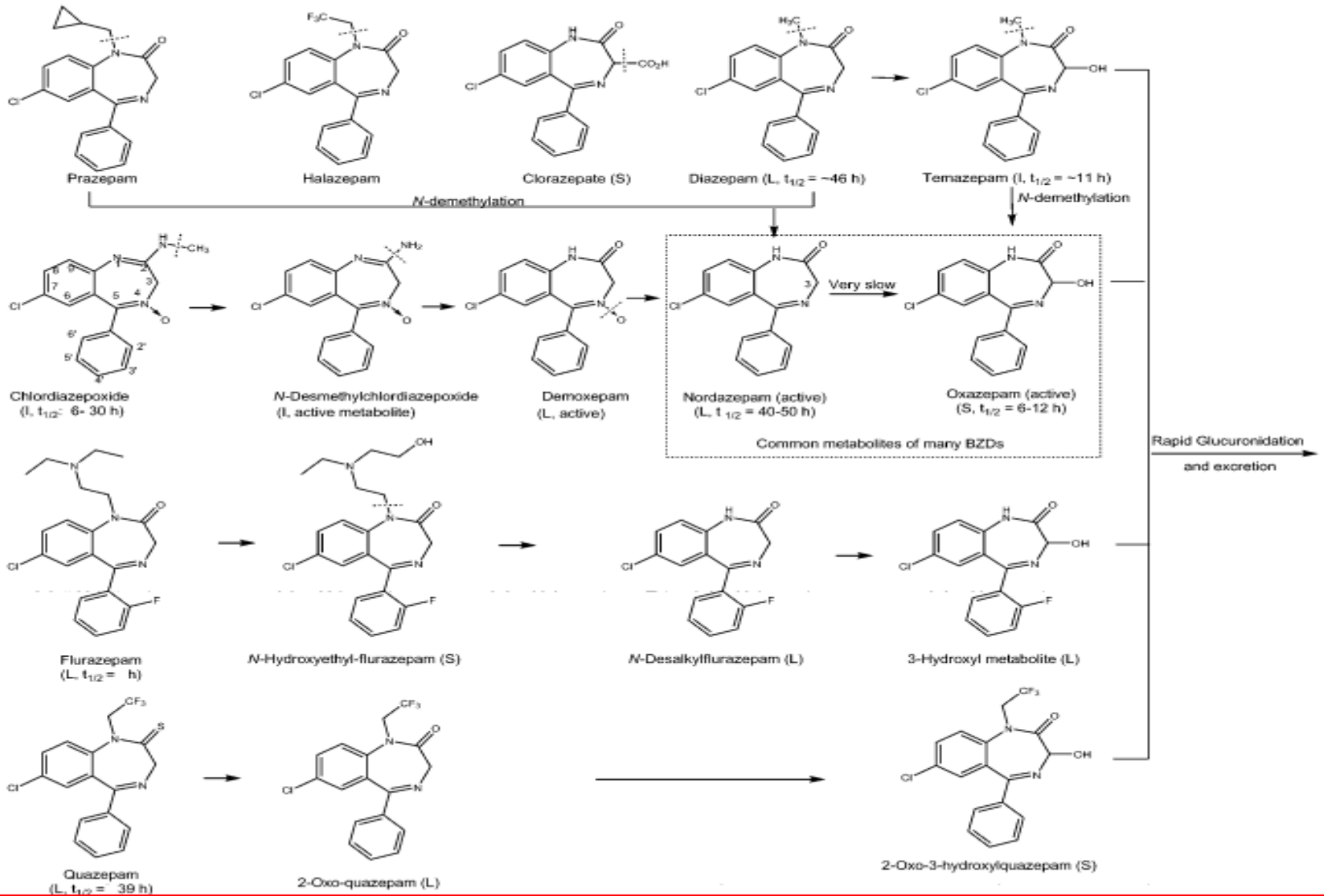
3. konumda $-\text{COO}^- \text{K}^+$

Anksiyete ve alkol yoksunluğunun tedavisinde kullanılır.



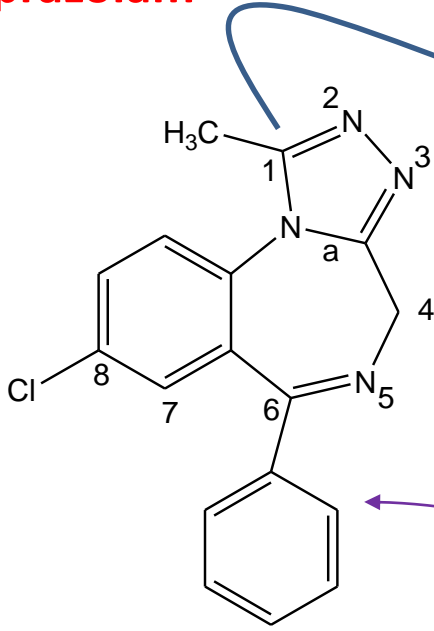
Benzodiazepin türevleri oral alınımını takiben tamamen ve hızla absorbe olurlar.

Oksazepam, diazepam'ın aktif metabolitidir.



d- Triazolobenzodiazepin türevleri

Alprazolam



Estazolam

Alprazolam'dan farklı olarak
1. konumda -CH₃ taşımaz.

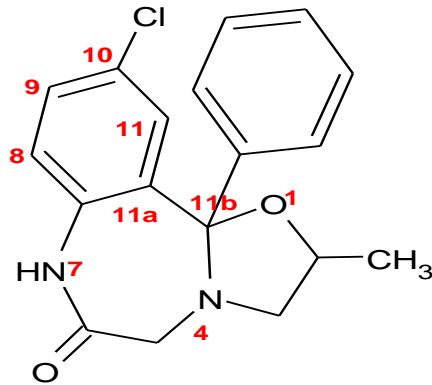
Triazolam

Alprazolam'dan farklı olarak,
6. konumda o-klorofenil taşır.

1-Metil-8-kloro-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazolo [4,3-*a*] 1,4-benzodiazepin

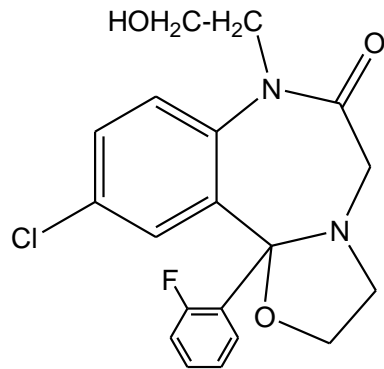
e- Oksazolobenzodiazepin türevleri

Oksazolam



10-Kloro-11b-fenil-2-metil-2,3,7,11b-tetrahidro-oksazolo [3,2-d] 1,4-benzodiazepin-6 (5H)-on

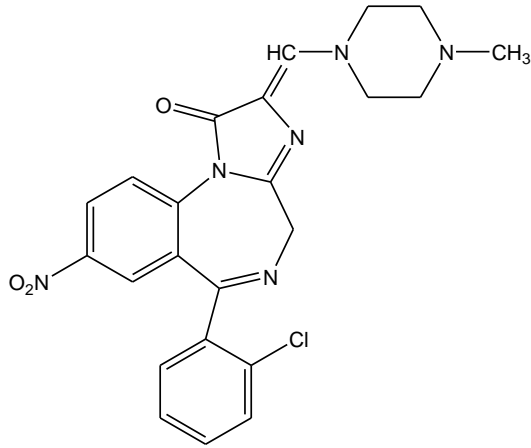
Flutazolam



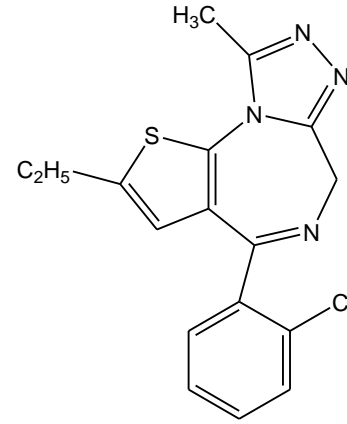
7-(2-hidroksietil)-10-Kloro-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b tetrahidro-oksazolo [3,2-d] 1,4-benzodiazepin-6 (5H)-on

f- Diğer Trisiklik Benzodiazepin Türevleri

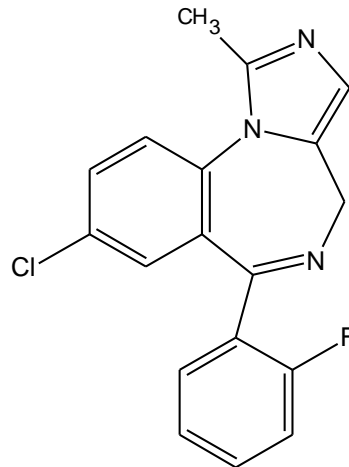
Loprazolam



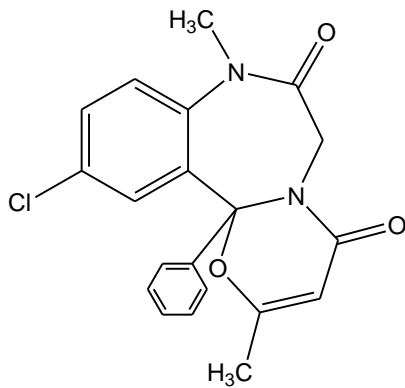
Etizolam



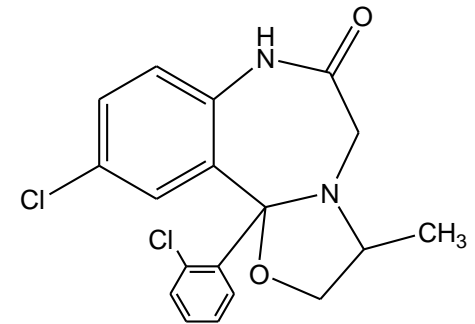
Midazolam



Ketazolam

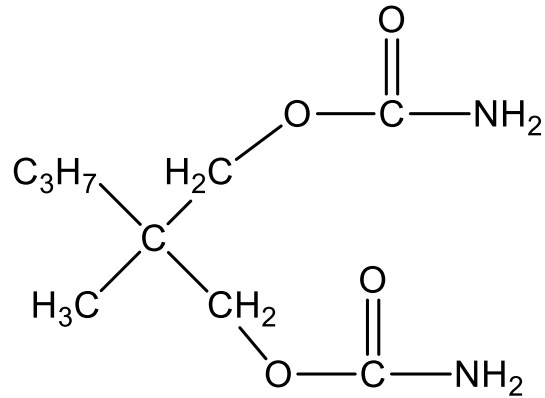


Meksazolam



2- Propandioldikarbamat türevleri

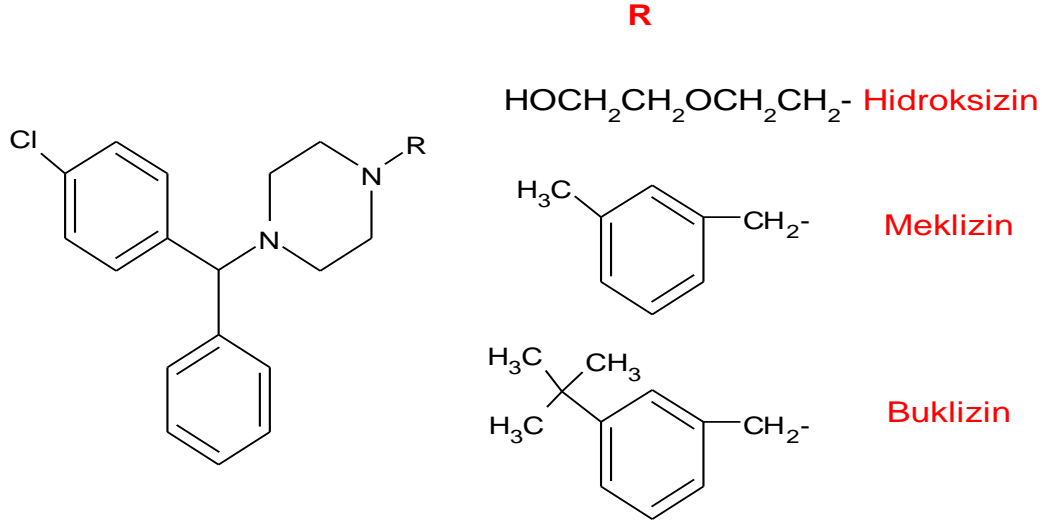
Meproamat



Oral alınımı takiben hızla ve tamamen absorbe olur. Bağımlılık yapma riski ve yüksek dozlarda zehirlenmeye neden olabileceği için uzun süreli kullanımı önerilmez.

2-Metil-2-propil propan-1,3-diol-dikarbamat

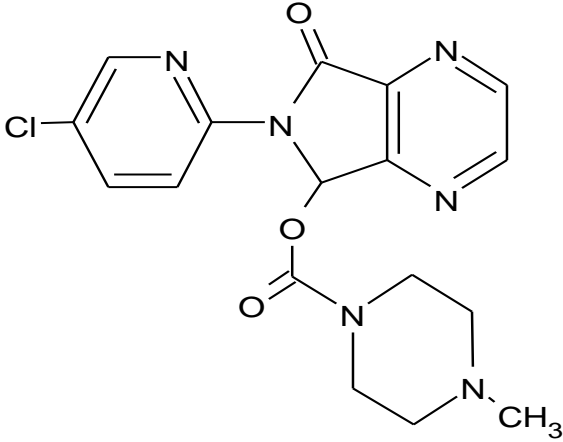
3- Difenilmetan türevleri



- H₁-antihistaminik, analjezik ve antikolinergik (spazmolitik) etkileri olan bu bileşiklerin çoğunda MSS üzerine sedatif etkiler yan etki olarak görülürken bazılarında bu etkiler daha da ön plana çıkmaktadır.
- Etkileri çabuk görülen fakat zayıf etkili trankilizanlar olarak bilinen bu bileşiklerle uzun süreli tedavi yapılmamaktadır.
- Antihistaminik özelliklerinden dolayı alerjik çocuklarda, atipik dermatitte ve astım tedavisinde kullanılır.

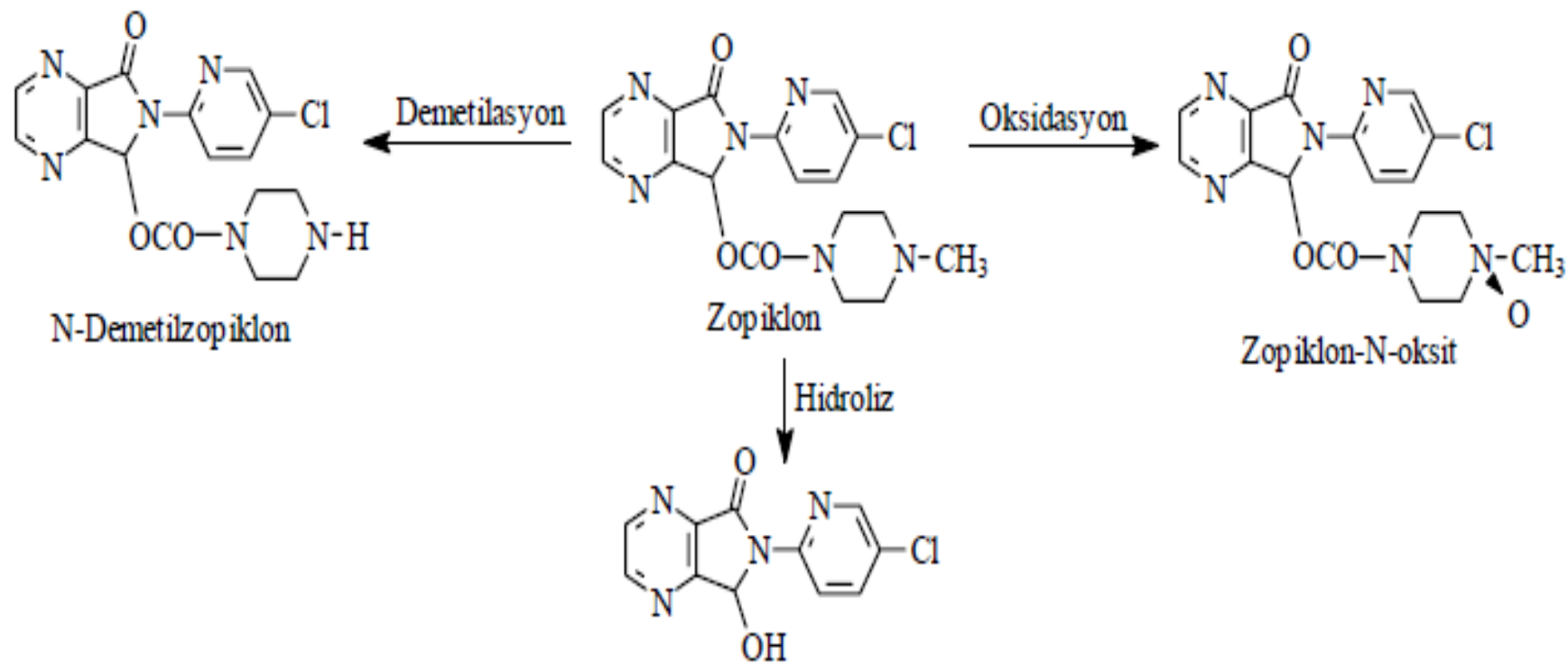
4-Siklopirolon Türevleri

Zopiklon



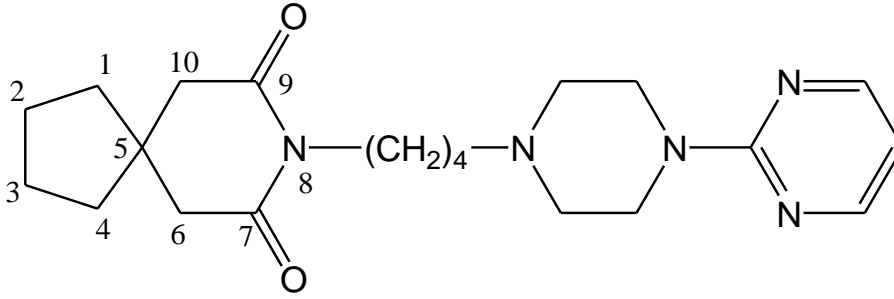
6-(5-kloropiridin-2-il)-7-okso-6,7-dihidro-5H-pirololo[3,4-b]pirazin-5-il 4-metilpiperazin-1-karboksilat

- Hipnotik, sedatif, anksiyolitik, myorölaksan ve antikonvülzan etki gösterir.
- Uyku bozukluklarının kısa süreli tedavisinde kullanılır



5- Değişik Yapıdaki Türevler

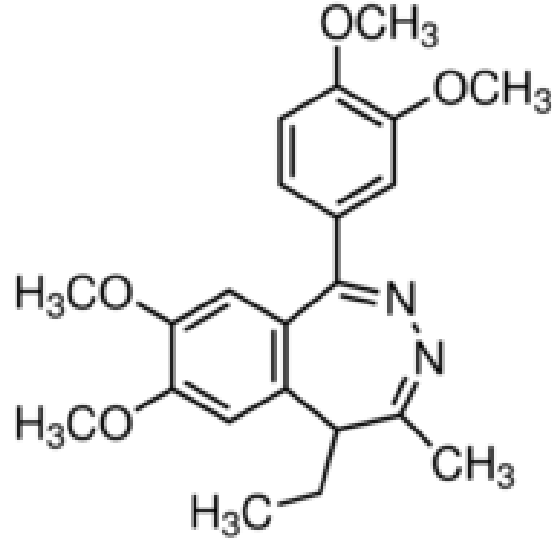
Buspiron



8-[4-(4-(pirimidin-2-il)-1-piperazinil)-butil]-
8-aza spiro-[4,5]-dekan-7,9-dion

- Diazepam kadar etkili anksiyolitik bir bileşiktir. Akut ve kronik anksiyetede, özellikle depresyonla birlikte seyreden anksiyete tedavisinde tercih edilir.
- 5-HT_{1A} Reseptörleri üzerinde agonistik etki gösterir.
- **Otizm** tedavisinde kullanılır.
- Alkol vb. etkisini artırmaz.
- Nöroleptik etkiye de sahiptir.

Tofisopam



1-(3,4-Dimetoksifenil)-4-metil-5-etil-7,8-dimetoksi-5*H*-2,3-benzodiazepin

2,3-Benzodiazepin türevidir. Diğer benzodiazepinlerden farklı olarak antikonvülzan, myorölaksan ve sedatif etkiler göstermez.

- 2,3-Benzodiazepin türevidir. Diğer benzodiazepinlerden farklı olarak antikonvülzan, myorölaksan ve sedatif etkiler göstermez.