

Ders: Farmakoloji-I

Konu 9. YATIŞTIRICI ve UYKU İLAÇLARI
Konu 10. ÇIRPINMA ÖNLEYİCİ İLAÇLAR
Konu 11. NÖROLEPTİK-TRANKİLİZANLAR
Konu 17. ANALEPTİKLER (MSS Uyaran İlaçlar)

Süresi: 1 Saat

Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Sezai KAYA

Konu 9. YATIŞTIRICI/SAKİNLEŞTİRİCİ ve UYKU İLAÇLARI

Süresi: ~25 dk.

Tanım/Etkileri

- MSS'ni ılımlı-hafif-orta derecede baskı altına alırlar.
 - Baskı yaygın şekildedir.
- Ruhi gerginlik, endişe, korku, huzursuzluğu giderirler.
- Etkileri doza bağlıdır; hafif yatışmadan-derin anesteziye kadar beyini baskı altına alırlar.
 - Uyku dozunun 1/3-1/6'sı miktarlarda yatışma yaparlar.
 - Uyku dozunun 5-10 katı miktarlarda ölümle sonuçlanan uzun süreli anestezi oluşur.

Uygunun fizyolojisi

- Uyku; fizyolojik ve geçici bilinç kaybı durumudur.
- Hızlı göz hareketlerinin olduğu (HGM, REM) ve göz hareketlerinin olmadığı/kaybolduğu (HGHO, non-REM) 2 döneme ayrılır.
 - Uyku, non-REM dönemi ile başlar; 60-90 dk sonra REM dönemine girilir.
 - REM dönemi yaklaşık 10-20 dk sürer.
 - Normal bir gece uykusu boyunca bu iki evre periyodik olarak birbirini izler.
 - non-REM uyku; dinlendirici-uyku, derin-uyku veya yavaş-dalga uykusu diye de bilinir.
 - Yaşla birlikte non-REM süresi de kısalır.
- EEG'de uyku dönem ve/veya basamaklarında çeşitli sıklık ve genlikte dalgalar kaydedir.

EEG'de kaydedilen uyku dalgaları

- Alfa: 8-14 dalga/sn (Hertz), 50-100 µV
- Beta: 15-35 dalga/sn, 15-30 µV
- Delta: 0.5-3 dalga/sn, >75 µV
- Teta: 4-7 dalga/sn
- İğcikler: 12-15 dalga/sn
- k-kompleksi: Pozitif bir dagayla takip edilen yüksek genlikli negatif dalgalar
- **Hızlı göz hareketleri** (HGH, REM): Uyku esnasında gözlerin hareketli olduğu, EEG'de uyanıklık durumundaki bulgulara benzer görünüm bulunduğu evreye REM uykusu adı verilir.
 - Alfa ve beta-dalgaları
- **Hızlı göz hareketleri olmayan dönem** (HGHO, non-REM): EEG'de deşarjların yavaşladığı, göz hareketlerinin kaybolduğu uyku dönemi N-REM uyku dönemi diye bilinir; 4 basamağa ayrılır.
 - İlk basamak: Alfa-, beta-, teta-dalgaları, iğcikler, k-kompleksi
 - İkinci basamak: İğcikler, k-kompleksi
 - Üçüncü basamak: teta-, delta-dalgaları, iğcikler, k-kompleksi
 - Dördüncü basamak: delta-dalgaları
 - Yavaş dalgalı uyku (delta dalgalı uyku): Son 2 basamak
 - Derin uyku: Son basamak
 - Normal uyku esnasında 80-100 dk arayla HGH ve HGHO dönem 5-6 kez tekrarlar
 - Uyku içinde toplam sürenin;
 - %1-2'si uyanık.
 - %3-6'sı 1.
 - %40-52'si 2.
 - %5-8'i 3.
 - %10-19'u 4. dönemde harcanır.
 - Toplam uyku içinde HGH dönemi %23-24.

Bağımlılık-tolerans

- Psişik ve fiziki bağımlılık yaparlar.
- Tolerans gelişir; 2 haftada uyku süresi %50 kısalır.

Artık etki

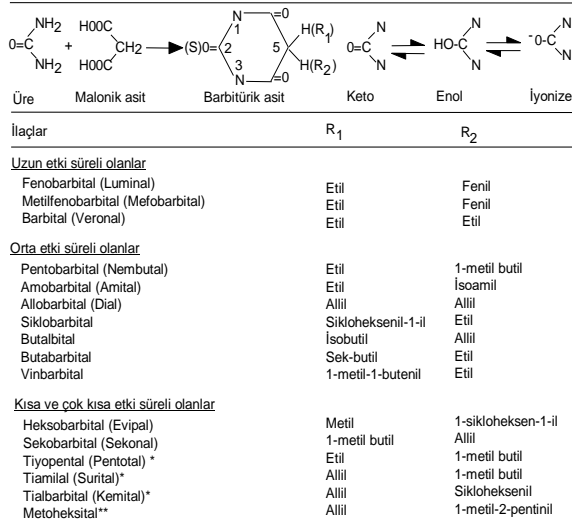
- Etki; ertesi gün veya iş gününde de devam eder.

Sınıflandırma

- **Barbitüratlar:** Pentobarbital, amobarbital, allobarbital, siklobarbital, butabarbital, vinbarbital
- **Aldehidler:** Paraldehyd, kloralhidrat
- **Alkoller:** Etilalkol, klorobutanol, amilenhidrat, etklorvinol gibi
- **Benzodiazepinler:** Diazepam gibi
- **Kinazolinler:** Metakualon, meklonalon gibi
- **Piperidindionlar:** Glutetimid, metiprilon gibi
- **Monoüreidler:** Karbromal, kapurid gibi
- **Diğerleri:** Zolpidem, antihistaminikler, atropin vb maddeler, klometiazol, etinamat, etomidat, meprobamat, benzoktamin, ksilazin gibi

Barbitüratlar

- Barbitüratlar; üre + malonik asit = Barbitürük asitten (malonilüre) türelerler.
- Barbitürük asitin etkisi yoktur.
- C2, C5, N1 ve N3'e bağlanan gruplar ile etki süresi ve kullanım amacı değişik çok sayıda ilaç hazırlanmıştır.



Şekil 9.1. Bazı barbitürük asit türevleri ve etki sürelerine göre sınıflandırılmaları. Not: * -C-2'de oksijen yerine kükürt geçmiştir; ** -C-2'de kükürde ilaveten N-1'de hidrojen yerine metil grubu var.

Sınıflandırma

Etki sürelerine ve yapılarına göre sınıflandırılırlar.

Etki sürelerine göre

Uyku yapıcı etki sürelerine göre genellikle 4 gruba ayrılırlar

- **Uzun etki süreli olanlar:** ≥6 saat: Çırpınma önleyici-yatıştırıcı ilaç
- **Orta etki süreli olanlar:** 3-6 saat: Uyku ilacı
- **Kısa etki süreli olanlar:** <3 saat: Anesteziye giriş için
- **Çok kısa etki süreli olanlar:** 20 dk: Anesteziye giriş için

Yapılarına göre

C2'de O veya S bulunmasına göre iki gruba ayrılırlar.

- **Tiyo-barbitüratlar:** Tiyopental, tiamilal gibi
- **Okso-barbitüratlar:** Pentobarbital gibi

Etki şekilleri

- MSS'ni etkilerler.
- Beyin sapındaki retiküler etkinleştirici sistemle ilgili ara-nöronları etkilerler.
- Beyin sapındaki GABAerjik etkiyi güçlendirirler.
 - CL-kanallarının açılmasına,

- CL iyonlarının sinir hücresine serbestçe girmesine,
- Hücrenin-içi ile -dışı arasındaki gerilim farkının artmasına,
- Hücrenin uyarılabilirliğinin zorlaşmasına yol açarlar.

Etkileri

- Etkileri tedricen ortaya çıkar.
 - Küçük dozlarda yatışmaya,
 - Orta dozlarda (yatıştırıcı dozun 3-6 katı) uykuya,
 - Büyük dozlarda anesteziye yol açarlar.
- Çırpınma önleyici etkileri vardır.
 - Etki, bazıları (fenobarbital gibi) için son derece özeldir.
- Solunum merkezini ileri derecede baskı altına alırlar.
- Artık etkileri vardır.
- Ağrı kesici etkileri yoktur; hatta, küçük dozlarda ağrının algılanmasını kolaylaştırırlar.
- Çizgili kasları hafif gevşetirler.
- ME etkinliğini artırır
 - Bu yönden en güçlü etkili olan fenobarbitaldir.
- Sağaltım indeksleri dardır.
 - Anestezi oluşturan miktarlarının 1.5-.1.7 katı miktarlarda ölüme yol açarlar.

Uyku ilaçlarının genel kullanım yerleri

- Yatıştırıcı
- Uyku doğurucu
- Kas gevşetici
- Endişe giderici
- Çırpınma önleyici
- Genel anestezik

Pentobarbital sodyum (Nembutal)

Özellikleri

- Beyaz renkte, hafif acı lezzetli, kristalize bir tozdur; su ve alkolde serbestçe çözünür.
- Enjeksiyonluk çözeltileri oda ısısında saklanmalıdır.

Farmakokinetik

- Ağızdan veya düz bağırsak yoluyla verildiğinde hızla ve yüksek (>%90) oranda emilir.
- 30-60 dk içinde doruk plazma yoğunluğuna ulaşır.
- Tüm vücuda dağılır; özellikle karaciğer ve beyinde yüksek yoğunlukta bulunur.
- Çok kısa etki süreli barbitüratlar kadar olmasa da, yağda iyi çözünmesi sebebiyle, şişman-besili hastalarda vücut yağı ilacın dağılımını etkiler.
- İnsanlarda Vd 0.1-1 L/kg'dır.
- Plazma proteinlerine %35-45 bağlanır.
- Tüm barbitüratlarda olduğu gibi, plasentayı kolay geçer.
- Karaciğerde başlıca yükseltgenme tepkimesine maruz kalır.
- Plazma yarı ömrü keçide 0.9 saat, köpekte 8 saat, insanda 15-50 saat arasındadır.
- Vücudu başlıca idrarla terk eder; 5 günde %80 kadarı vücuttan atılır.

Etkisi

- Kısa-orta etki süreli bir maddedir.
- Veteriner cerrahide, özellikle küçük hayvanlarda olmak üzere, bir zamanlar en fazla kullanılan genel anesteziklerden birisiydi.
- Sakinleştirici, çırpınma önleyici ve dengeli anestezi için de kullanılır.

Zehirliliği

- Köpeklerde ÖD₅₀ ağızdan 85 mg/kg, Dİ yolla 40-60 mg/kg arasındadır.
- Vahşi etçillerde (kedigiller) kullanılmamalıdır; bu hayvanlar ilacı metabolize edemediklerinden, oluşan anestezi 6-7 gün sürer.

Kullanılması

- Yetişkin atlar hariç, başta köpek olmak üzere, diğer hayvan türlerinde çırpınma önleyici, sakınleştirici-yatıştırıcı ve anestezik olarak kullanılır.

- Dİ ve Pİ de dahil, tüm parenteral yollarla ve ağızdan verilir.
- Yatıştırıcı olarak;
 - Ağızdan tüm hayvanlarda 2-4 mg/kg,
 - Dİ 1-1.5 mg/kg dozlarında kullanılır.
- Striknin ve diğer çarpınma yapıcı maddelerden ileri gelen nöbetlerin önlenmesi veya yatıştırılmasında da kullanılır.
 - Köpekleri strikninin ÖD₅₀ miktarınının 35 katına kadar koruyabilecek ölçüde güçlü bir antidottur.

Fenobarbital

- Yatıştırıcı olarak ağızdan, köpek-kedi, 1-2 mg/kg; 6-12 saat arayla tekrarlanır.
- Uyku için köpeklerde 30-300 mg, kedilerde 15-60 mg.
 - Etkisi 24 saat sürer; etkinin tümüyle kaybolması 60 saat alır.

Diazepam

- Yatıştırıcı ve trankilizan olarak kullanılır.
- Ağız, Dİ, kedi-köpek, 1-2 mg/kg.

Klorobutanol (Kloreton)

- Mide irkiltisi ve bulantıya karşı (seyahat hastalığının önlenmesi ve sağaltımı) kullanılır.
- Ağızdan, kedi 120-250 mg, köpek 300-600 mg.

Kloralhidrat

- Yatıştırıcı olarak ağızdan, at, 50-70 mg/kg.

Konu 10. ÇIRPINMA ÖNLEYİCİ İLAÇLAR (Epilepside Kullanılan İlaçlar)

Süresi: 20 dk.

Tanım

- Epilepsi, MSS'ndeki belli bir odaktan (birincil odak) çıkan yüksek sıklıklı uyarı dalgalarının (deşarjlar), bazı teşvik edici sebeplerin katkısıyla, beyinde kontrolsüz bir şekilde yayılmasıyla beliren ve nöbetlerle seyreden bir rahatsızlıktır.
- Nöbetler; kendiliklerinden ve aniden başlarlar, kısa sürer.
 - Yerel veya yaygın tonik ya da klonik kas kasılmaları vardır.
 - Bazen, bilinç kaybı, psişik ve otonomik bozukluklar da görülür.

Epilepsi-Çarpınma

- **Birincil odak**
 - MSS'ndeki yerel dolaşım bozuklukları
 - İskemi
 - Biyokimyasal değişiklikler
 - Kafada çarpma ve yaralanmalar
 - Beyinde oksijen azalması
 - İltihap
 - Kafa-içi basıncının yükselmesi
 - Küçük damar tıkanmaları
 - Tümör gibi oluşumlar
- **Teşvik edici faktörler**
 - Aşırı fiziki ve ruhi yorgunluk
 - Gerilim
 - Kanın pH'sı ve bileşiminde değişiklikler
 - Yerel beslenme bozuklukları
 - Birincil odaktaki hücre dışı sıvının bileşimi, pH ve elektrolitlerde değişiklikler gibi

Etki şekilleri

- İlaçların çarpınma nöbetlerini önlemesi veya zayıflatmasında kabul gören iki yol vardır.
 - **İlki;** birincil odağı etkileyerek yüksek sıklıklı uyarı dalgalarının doğmasını önlemeleri veya zayıflatmaları.

- **İkincisi**; uyarı dalgalarının bu odaktan diğer beyin bölgelerine ya da nöronlara yayılmasını engellemeleri veya sınırlandırmaları.
- İlaçların ilk olay üzerinde etkileri yok gibidir.
- Etkili oldukları esasta ikinci durumdur.
- Bu ilaçların çoğu beyinin nöbeti davet eden uyarılara cevap vermesini değiştirirler.
- Epilepsi nöbetlerine yol açabilecek uyarıların yayılmasını önlenmelerinde nöron düzeyinde rol oynayan etkilerinin başlıcaları şu şekildedir.
 - Uyarı eşiğini yükseltmeleri.
 - Sinaps öncesi veya sonrası baskıyı güçlendirmeleri.
 - Post tetanik gerilimi azaltmaları.
 - Tek veya çoğul sinaptik kavşaklarda kışkırtılmış cevapları zayıflatmaları.
 - Sodyum, kalsiyum gibi iyonların akımını azaltmaları.
 - Refraktör dönemi uzatmaları.
- Söz konusu olaylara götürecek nöronal düzeyde etki yerlerinin başlıca;
 - GABA,
 - GABA-CL iyonoforu,
 - BZ-GABA-CL iyonoforu seviyesinde olduğu sanılmaktadır.

Sınıflandırma

- **Barbitüratlar**: Fenobarbital, primidon, mefobarbital, metarbital
- **Hidantoinler**: Fenitoin, etotoin, mefenitoin
- **Benzodiazepinler**: Diazepam, klonazepam
- **Süksinimidler**: Etosüksimid, metsüksimid, fensüksimid
- **Oksazolindionlar**: Trimetadion, parametadion
- **İminostilbenler**: Karbamazepin
- **Diğerleri**: Valproik asit, mefenezin, mefenezin karbamat, bromürler, fenasetamid, asetazolamid, gabapentin, lamotrigin gibi

Fenobarbital sodyum

- Beyaz renkte, acı lezzetli, kokusuz, kristalize, suda kolay çözünen tozudur.
- Sindirim kanalından yavaş ama tama yakın oranda emilir.
 - F; köpeklerde %90, insanlarda %70-90 arasındadır.
- İnsanlarda 8-12 saat, köpeklerde 4-8 saat içinde plazmada doruk yoğunluğuna ulaşır.
- Etkisi 1-2 saat içinde başlar.
- Plazma proteinlerine %40-50 bağlanır.
- Vd insanlarda 0.5 L/kg, atlarda 0.8 L/kg, köpeklerde 0.75 L/kg'dır.
- Atılma yarı ömrü atlarda 18 saat, taylarda 13 saat, köpeklerde ortalama 2 gündür.
- En etkin çarpınma önleyici ilaçlardan birisidir.
- MSS'nde motor merkezleri özel şekilde baskı altına alır.
 - Birincil odaktan çıkan uyarıların beyine yayılmasını önler ve nöronların uyarı eşiğini yükseltir.
- Amfetamin, retiküler etkinleştirici sistemdeki etkilerini (yatışma, uyku) önlerken, çarpınma önleyici etkisine dokunmaz.
- Sürekli kullanılması sonucu yatıştırıcı etkisine direnç gelişir; ama, çarpınma önleyici etkisinde azalma olmaz.
- Hastalarda çok yeme, çok içme, sık idrar yapma, uyuşukluk ve alerji görülebilir.
- Özellikle ucuz ve güvenli olması, kolay bulunması sebebiyle, bugün de çarpınma önleyici olarak en çok kullanılan ilaçlardan birisidir.
- Ağızdan köpeklere 7.5-15 mg/kg, kedilere 3.75-7.5 mg/kg dozlarda verilir; kedilerde 12 saat arayla kullanılması önerilir.
- Epilepside Kİ veya Dİ 6 mg/kg dozda verilir; gerektiğinde 6-12 saat arayla tekrarlanır.
- Epilepsi nöbetlerinin kontrol altında tutulabilmesi için plazma ilaç yoğunluğu 10-25 µg/ml'ye ayarlanır.
- Atlara Dİ yolla 1-10 mg/kg dozlarda verilir.

Fenitoin (Difenilhidantoin)

- Fenitoin sodyum halinde beyaz renkte, nem çekici, suda kolay çözünen bir tozdur.
- MSS'nde genel bir baskı doğurmaksızın çarpınma önleyici etki oluşturur.
- Etkisi nöron zarlarının duyarlılığını azaltmasıyla ilgilidir.
 - Uyarı eşiğini biraz yükseltir.
 - Sinapslarda uyarının geçişini engeller.

- Post-tetanik gerilimi önler ve refraktör dönemi uzatır.
- Fenobarbitalin aksine, **striknin, pikrotoksin, kardiazolün sebep olduğu çirpınmaları engellemez.**
- Ağız ve Dİ yolla verilir.
 - Kan basıncını ileri derecede düşürdüğü için Dİ verilmesi pek tercih edilmez.
- Köpeklerde epilepsi benzeri çirpınmaların kontrolünde kullanılır.
 - Başlangıçta 8.8-17.6 mg/kg dozlarda 3-4'e bölünerek verilir; sonra dozu, klinik belirtilere göre, nöbetleri önleyecek veya kontrol altına alacak şekilde en küçük ilaç miktarına göre ayarlanır.
 - Yukarıdaki dozlarda yeterli bir klinik iyileşmenin ortaya çıkması birkaç gün alır.
 - Köpeklere ağızdan günde 4 kez 4.4 mg/kg miktarla başlanıp, nöbetler kontrol altına alınana kadar, gerektiği kadar artırılarak da verilebilir.

Diazepam

- Sebep dikkate alınmaksızın, epileptik bozukluklarda kullanılır.
- Köpek ve kedilerde Dİ yolla 5-10 mg, ağızdan günde 2-3 kez 2-5 mg miktarda verilir.

Valproik asit

- Yapısı yönünden GABA'ya çok benzer; dipropilasetik asit yapılı bir maddedir.
- Sodyumlu tuzu halinde (valproat sodyum ve divalproeks sodyum) kullanılır.
 - Sodyum valproat beyaz renkte, kristalize, tuzlu lezzetli, son derece nem çekici, su ve alkolde iyi çözünen bir tozdur.
 - Divalproeks sodyum 1:1 oranında valproat sodyumla valproik asitin karışımından ibarettir; alkolde çözünürken, suda çözünmez.
- Tam bilinmemekle beraber, yapı benzerliğinden dolayı, GABA'nın sentezine giren *glutamik asit dekarboksilazın* etkinliğini artırırken, GABA'nın yıkılmasına giren *GABA transaminaz* ve *süksinik aldehid dehidrojenazı* engelleyip, MSS'inde GABA düzeyini artırarak etkilediği sanılmaktadır.
- Başlıca Petit mal epilepside etkilidir.
- İstenmeyen etkilerinin başlıcaları bulantı, kusma ve sürgündür.
- ME etkinliğini güçlü biçimde artırır.
- Başlıca Petit mal epilepsilerde (çocuklarda görülen epilepsi) kullanılır.
- Kardiazolün yol açtığı çirpınmaları etosüksimidden daha güçlü şekilde önler.
- Nöroleptiklerin kullanılması sırasında karşılaşılan tardif diskineziyi düzeltir.
- Petit mal epilepsilerin kontrolünde köpeklere ağızdan 75-200 mg/kg dozlarda günde 2-3 kez verilir.

Diğer maddeler

- **Fenasetamid** (yetişkinlerde ağızdan günde 1-5 g).
- **Gabapentin** (insanlarda günde 3 kez 300-600 mg).
- **Lamotrigin** (insanlarda günde 50 mg).
- **Mefenezin** (köpek ve kedilde Dİ 22 mg/kg, ağızdan 0.5-1 g; atlarda ağızdan 11-15 mg/kg).

Konu 11. NÖROLEPTİK-TRANKİLİZANLAR

Konu 11.1. NÖROLEPTİKLER

Süresi: ~25 dk.

Nörolepsi

- Belirgin bir yatışma-uyku hali olmaksızın aşağıdaki etkilerin görülmesidir.
 - Hareketlerde yavaşlama.
 - Çevreden gelen uyarılara cevap vermede isteksizlik.
 - Çevreye ilgisizlik.
 - Fikirlerde bulanıklık.
 - Heyecansızlık ve insiyatifte azalma.
 - Motor faaliyet, bellek, hatırlama, akıldan hesap yapma, dikkat etme gibi yetenekler genellikle değişmez veya azalmaz.
 - Yatışma-uyku hali olsa bile, kişinin çevreden gelen uyarılara cevap verme yeteneği hala devam eder.
- Nöroleptikler, normal davranışları gereği saldırgan mizacı olan maymunlar da dahil, tüm hayvanlarda ve insanlarda genel bir uysallaşmaya sebep olurlar.

Şizofreni

- Kişide,
 - Bilinç bulanıklığı, bellek/hafıza ve mekan bozukluğu olmaksızın, düşünme/düşünce bozukluğu ile belirginleşen psikoz halidir.
 - Düşünme bozukluğu kendisini gerçeğin yanlış yorumlanması ve saptırılması biçiminde gösterir.
- Hastalık; aşağıdaki belirtilerle seyreder.
 - Durgunluk dönemleri
 - İleri ölçüde endişe hali
 - Davranış bozuklukları
 - Ağır psikotik belirtiler
- Hastada kişilik bozuklukları da dikkat çeker.
 - Kendisini önemsememe
 - Çevreden kopma
 - Durgunluk, isteksizlik
 - Normal kavram ve uyarıları normal olmayanlardan ayırmada güçlük gibi

Etki şekilleri

- İlaçlar; dopaminerjik yapılarda dopamin reseptörlerini (D-R'ler; D1-R, D2-R'ler gibi) bloke ederler.
 - Mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik sinirlerin, limbik sistemde ve bununla yakın ilişkisi olan prefrontal ve temporal kabuk kısmında kontrol ettikleri nöronlardaki D-R'lerde uyarı geçişini engellerler.
 - Nöroleptik ilaçlarla sağaltım sırasında görülen ekstrapiramidal etkiler; nigrostriatal dopaminerjik sinirlerin kontrol etkileri bazal gangliyonlardaki D-R'lerde uyarı geçişinin engellenmesiyle ilgilidir.
 - Bazı ilaçlar (klozapin, sulpirid, tioridazin gibi) dışında nöroleptiklerin iki çeşit etkileri de (nörolepsi ve ekstrapiramidal etkiler) genellikle birlikte görülürler.

Genel kullanım yerleri

- Şizofreni.
- Hastanın tutulup-zapt edilmesi.
- Beyindeki organik bozukluklar veya ilaçların sebep olduğu saldırganlık hali.
- Endişe ve gerilimin giderilmesi.
- Preanestezi.
- Nörolept-ağrı kesilmesi ve nörolept-anestezi.
- Bulant, kusma gibi durumlar.

Sınıflandırma

- **Fenotiazinler ve benzerleri**
 - **Dimetilaminopropil fenotiazinler:** Klorpromazin, asepromazin, promazin, triflupromazin, etilizobutrazin, trimeprazin, triflumeprazin, propiopromazin gibi
 - **Piperazin fenotiazinler:** Perfenazin, proklorperazin, flufenazin, trifluperazin gibi
 - **Piperidin fenotiazinler:** Tiyoridazin, mesoridazin, properisizazin
 - **Tiyoksantenler (fenotiazin benzerleri):** Klorprotiksen, tiyotiksen, loksapin, sis-flupentikol
- **Butirofenonlar:** Azaperon, droperidol, haloperidol, benzperidol, trifluperidol
- **Diğerleri:** Pimozid, klozapin, penfluridol, molindon, sulpirid

Genel istenmeyen etkiler

- **Ekstrapiramidal etkiler**
 - **Akut distonik tepkiler:** Birkaç saat ile birkaç günde (genellikle 1-5 gün) ortaya çıkar.
 - Göz, dil, ağız, yüz, boyun, sırt kaslarında spazm ile seyreder.
 - **Parkinson benzeri etkiler:** Birkaç haftada (genellikle 1-4 hafta) ortaya çıkar.
 - Tremor, serlik, yürüyüş bozuklukları, tükürük salgısında artış, yüzün maske gibi olması gibi belirtilerle seyreder.
 - **Akatisia:** Birkaç hafta-birkaç ayda (genellikle 5-8 hafta) ortaya çıkar.
 - Hastanın aşırı hareketliği ile seyreder.
 - **Tardif diskinezi:** Çok uzun süreli sağaltımda (≥1 yıl) kaçınılmaz şekilde ortaya çıkar.
 - Yüz, göz, kol ve bacaklarda büyük genlikli koreiform belirtilerle seyreder.

Diğer etkiler

- **Otonomik etkiler:** α A-R blokan etkiler; kalpte yavaşlama, kan basıncında ileri derecede düşme.
- **Hormonal sistem:** Gonadotropinler, kortikotropin, büyüme hormonu, antidiüretik hormon, oksitosin salıverilmesinde azalma; prolaktin salıverilmesinde artma.
- **Karaciğere etkiler:** Safra akışının engellenmesi ile sarılık.
- **Cinsel istek:** α A-R'leri bloke edenler ejakülasyonu önler ve cinsel isteği azaltır.

Klorpromazin hidroklorür

Özellikleri

- Yeşilimsi-beyaz renkte, kokusuz, acı lezzetli, su ve alkolde çok iyi çözünen tozudur.

Farmakokinetik

- Başlıca Dİ ve Kİ yolla uygulanır.
- Ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından %30 emilir.
- Doruk plazma yoğunluğuna (0.01-0.026 μ g/ml) ağızdan 3 saat, Kİ 1.5 saatte ulaşır.
- Plazma proteinlerine >%95 bağlanır.
- Pasma yarı ömrü köpeklerde 6 saattir.
- %60-70'i glukuronid, %10-15'i sülfoksit, %1-2'si değişmemiş halde safra ve idrarla atılır.

Etkileri

- Nörolepsiye yol açar.
- Yatıştırıcı etkisi de vardır.
- Uzun süreyle kullanılması durumunda, yatıştırıcı ve diğer etkilerine direnç gelişir; nöroleptik etkilerinde herhangi bir azalma olmaz.
- Fenotiazin türevleri içinde yatıştırıcı etkisi en zayıf olandır.
- Pıperazin türevi dışındaki fenotiazin nöroleptikler narkotik ağrı kesiciler ve uyku ilaçlarının etkisini güçlendirirler.
 - **Ağrı kesici etkisi çok zayıf veya yok gibidir.**

MSS

- Yüksek dozlarda iskelet kaslarının tonusunu azaltarak katalepsiye yol açar.
 - Bu etki sonucu hasta kendisine verilen şekil değişikliğini korur.
- Apomorfin vb dopaminerjik ilaçların etkisini önler.
- Kusma merkezini güçlü biçimde baskı altına alır.
 - Bu etkisi ile zehirlenmeler, üremi, lösemi, radyasyon ve anestezi sonrasında oluşacak kusmaları önler.

OSS

- Adrenerjik, kolinerjik, dopaminerjik ve serotonerjik reseptörlerde uyarı geçişini önler.
 - α A-R'lerde uyarı geçişini güçlü biçimde engeller.
- Kendisinin de bir ölçüde çevre damarlarda genişletici etkisi vardır.

Kalp-damar sistemi

- Medulladaki kalp-damar merkezini baskı altına alır.
- Klorpromazinle kan basıncında düşmenin yol açtığı refleks, Ak-R'lerinde uyarı geçişinin engellenmesi gibi durumlar kalpte hızlanmaya yol açabilir.
- Fenotiazinler, α A-R'lere etkileri (blokan etki) ile halojenli uçucu genel anestetiklerin kullanılması sırasında adrenalinin yol açacağı ventriküler fibrilasyonu önlerler.
- Fenotiazinler adrenal bezlerden adrenal salıverilmesine, böylece kan şekerinin yükselmesine de yol açarlar.

İskelet kasları

- Fenotiazinler d-tubokürrarine benzer şekilde iskelet kaslarını gevşetirler.
 - Bu etki neostigmin veya eserininle kısmen engellenir.
- **Gama kangalı** üzerinde de etkilidir.
 - Gama motor nöronlardaki supraspinal kolaylaştırıcı etkiyi baskı altına alır.
 - Bu durum çizgili kaslarda gevşemeye yol açar.
- İlaç, omurilikte tek-sinapslı reflekslere dokunmaksızın, çok-sinapslı refleksleri (ara-nöronlar) baskı altına alır.
 - Merkezi etki sonucu da kaslarda gevşeme yapar.
- Yerel anestetik etkisi de vardır.

Hormonal sistem

- Klorpromazin hipofizden gonadotropinlerin salıverilmesini azaltır.
 - Dişilerde kızgınlık ve yumurtlamayı engelleyebilir.
- Kortikotropin ve büyüme hormonu salıverilmesini azaltır, prolaktin salıverilmesini artırır.
 - Nöroleptiklerin anılan etkilerinin sebebi hipotalamus kaynaklı hormonların salıverilmesini düzenleyen dopaminerjik nöronlara olan etkisidir.
- ADH, melanosit uyarıcı hormon ve oksitosin salıverilmesini de azaltır.

İstenmeyen etkileri

- Bu etkilerin çoğuna yukarıda değinilmiştir.
- Klorpromazin katekolaminlerin kalbe olan etkilerini ve atım düzensizliklerini engeller.
 - Ama, 2.5-5 mg/kg dozlarda kalpte atım düzensizliklerine yol açabilir.
 - Atropin bu etkiyi sinüs ve atriyal taşikardiye çevirir.
- Klorpromazin atlarda önceden kestirilemeyen etkilere yol açabilir.
 - Uygulanmasını takiben oluşan birkaç dk süreli yatışmayı uyarı belirtileri (sendeleme, hamle, arkaya düşme gibi) izleyebilir. Bu belirtiler arasında hafif yatışma hali de görülebilir.
 - Atlarda kullanılmamalıdır.

İlaç etkileşmeleri

- Fenotiazinlerin kullanıldığı durumlarda adrenalin kullanılmamalıdır, bunun tersi de doğrudur.
- Yerel anesteziğin kan basıncını düşürücü etkilerini artırmaları sebebiyle, fenotiazinler epidural anestezide kullanılmamalıdır.
- OF bileşiklerin zehirliliğini ve fizostigminin etkisini artırır.
 - Bu etkileri *AkE*' dönüşümlü olarak engellemeleriyle ilgilidir.
- Barbitüratlar, opioidler, anesteziğin gibi MSS'ni baskılayıcı ilaçların etkisi fenotiazinlerle birlikte kullanılmaları halinde artar.

Kullanılması

- Anesteziğin premedikasyon
- Hayvanların tutulması ve yeni bir çevreye (ineklerin sağım yerine, köpeklerin kulübeye) alıştıırılması
- Psikonöretik bozukluklar
- Deri hastalıkları
- Kusma
- Tetanozun sağaltımı

Kedi ve köpek

- Preanesteziğin olarak anesteziden 1-1.5 saat önce Kİ yolla 0.5-2 mg/kg, ağızdan 5 mg/kg dozda uygulanır.
 - Etkisi 4-5 saat içinde belirginleşir ve 24 saat sürer.
- Yatıştırmak/zaptı-raptı kolaylaştırmak için ağızdan 12 saat arayla 3 mg/kg, Kİ veya Dİ yolla 0.5 mg/kg.
- Kusma kesici olarak Kİ yolla 8 saat arayla 0.3 mg/kg.
- Trankilizasyon için 0.8-2.2 mg/kg dozda günde 2-3 kez verilir.
- Hızlı etki için Dİ 0.55-4.4 mg/kg, Kİ 1.1-6.6 mg/kg dozlarda verilmesi önerilir.

Gevişenler

- Sığırlarda preanesteziğin olarak Kİ yolla 0.2-1 mg/kg miktarda verilir.
- Koyun ve keçilere Dİ yolla 0.55-4.4 mg/kg, Kİ olarak 2.2-6.6 mg/kg dozlarda uygulanır.

Vahşi hayvanlar

- Kİ yolla
 - Kaplan: 4 mg/kg
 - Çakal: 2 mg/kg
 - Ayı: 2.5 mg/kg
 - Maymun: 1.5-2 mg/kg
 - Bizon: 2.5 mg/kg
 - Su aygırı: 2.5 mg/kg
 - Deve: 1.5-2.5 mg/kg

Propiopromazin hidroklorür(Propionilpromazin; Combelen)

- Sarı renkte, kokusuz ve suda kolay çözünen bir tozdur.
- Hayvanlarda uysallaşma ve nörolepsiye sebep olur.
- Atlarda peniste bazen dönüşümsüz olabilen uzun süreli (1.5 ay gibi) felce yol açabilir.
- Hemen tüm hayvanlarda kullanılır.
- Köpek ve kedilerde ağızdan ve parenteral olarak kullanılır.
 - Ağızdan 1.1-4.4 mg/kg dozda günde 1-2 sefer verilir; yatıştırıcı etki 12-24 saat sürer.
 - Preanestezi için Dİ yolla 0.55 mg/kg dozda kullanılır.
 - Nörolepsi için Kİ veya Dİ yolla 0.11-1.1 mg/kg dozlarda kullanılır.
- At: Dİ yolla 0.1-0.2 mg/kg, Kİ yolla 0.05-0.1 mg/kg.
- Sığır: Kİ ve Dİ olarak 0.1-0.2 mg/kg, DA yolla 0.2-0.5 mg/kg.
- Koyun ve keçi: DA ve Kİ olarak 0.1 mg/kg.

Asepromazin maleat (Asetilpromazin)**Özellikleri**

- Sarı renkte, kokusuz, acı lezzetli bir tozdur.

Etkisi

- Diğer fenotiazinlerin genel etki kalıbını gösterir.
- Daha etkin bir maddedir; daha küçük dozlarda kullanılır.
- Ağızdan ve parenteral yollarla etkisi 15-20 dk'da ortaya çıkar; 6-12 saat devam eder.
- Hafif α A-R blokan etkisi ameliyatlarda sırasında ve sonrasında böbreğe doğru kan akımının sürdürülmesi, böbrek görevlerinin normal olarak devam ettirilmesi, üremi ve böbrek iskemisinin önlenmesi bakımından oldukça yararlıdır.

Kullanılması

- Klorpromazinde belirtilen durumlarda ve özellikle preanestezik olarak kullanılır.
- Kusma kesici olarak da kullanılır.

Köpek

- Köpeklere preanestezik olarak Kİ yolla 0.05-1.1 mg/kg dozlarda uygulanır.
- Ağızdan 0.55-2.2 mg/kg dozlarda kullanılır.
- İstenen yatışmanın derecesi ve süresine göre dozları 6-8 saat arayla tekrarlanır.
- Asepromazin (0.11 mg/kg) ve atropin (0.045-0.066 mg/kg) Kİ veya Dİ yolla verildikten 15-20 dk sonra uygulanan thiamilal anestezisiyle birlikte de kullanılır.
- Ketaminle birleştirilerek de kullanılır.

Kedi

- Atropinle birlikte preanestezik olarak kullanılır; bu amaçla Kİ 0.11 mg/kg dozda verilir.
- Genel amaçlı uygulamalar için ilacın ağızdan veya parenteral olarak verilebilen dozları 1.1-2.2 mg/kg arasında değişir.
- Uygulama 8-12 saat arayla tekrarlanır.

At

- Preanestezik olarak Kİ veya Dİ yolla 0.044-0.088 mg/kg dozlarda kullanılır.
- Hayvanları sakinleştirerek düz bağırsağın muayenesi ve üreme organlarının muayene amacıyla çıkarılmasını kolaylaştırır.
 - Dİ 0.04-0.1 mg/kg dozlarda 30 dk içinde penisin tam olarak çıkmasına yol açar.
 - Bu etki adrenerjik sinirlerle kontrol edilen *m.refraktor penis*i gevşetmesiyle ilgilidir.
- Hayvanların taşınması sırasında nörolepsi için ağızdan 0.044-0.088 mg/kg dozlarda verilir.
- Dİ 0.066 mg/kg ve ya Kİ 0.1 mg/kg dozda sancının sağaltımında da kullanılır.
- Asepromazin meperidinle birlikte nörolept ağrı kesilmesi için de (Dİ yolla 0.22 mg asepromazin + 0.11 mg/kg meperidin) kullanılır.
- Asepromazin-etorfin karışımı (10 mg asepromazin + 2.45 mg etorfin/ml) yine bu amaçla kullanılır.

Sığır

- Sığırlarda pek tavsiye edilmez.
- Ama, yatıştırıcı olarak parenteral yollarla 0.05-0.1 mg/kg dozlarda kullanılabilir.
 - Gerilime yol açan uzun süreli seyahat sırasında kan basıncının ileri derecede düşmesinden dolayı ölüm bile oluşabilir.
- Kİ yolla koyun ve keçilere 0.05-0.1 mg/kg dozlarda uygulanır.

Tavşan

- Kİ yolla 1 mg/kg dozda, 10 dk içinde başlayan ve 1-2 saat süren nörolepsiye yol açar.

Klorprotiksen

- Tiyoksanten türevidir.
- Sarı renkte, tuzları suda serbestçe çözünen, hafif balık kokulu, kristalize tozdur.
- Nöroleptik, yatıştırıcı, kusma önleyici, antihistaminik, antikolinerjik ve α A-R blokan etkileri olan bir maddedir.
- Başlıca nöroleptik, yatıştırıcı ve kusma kesici olarak kullanılır.
- Köpeklere Kİ veya Dİ yolla 2.2-4.4 mg/kg dozlarda kullanılır.
- Barbitüratlarla anestezide kullanılmaya son derece elverişlidir.
- Koyun ve keçilerde yerel ve bölge anestezisiyle birlikte Dİ 0.5 mg/kg dozda uygulanır.

Azaperon

- Butirofenon türevidir.
- Beyaz-sarı renkte, suda çözünmeyen, alkolde 1/29 oranında çözünen kristalize bir tozdur.
- Bu oldukça güvenli ve kısa etki süreli bir nöroleptiktir.
- Kİ yolla verildikten sonra 15 dk içinde yatışma yapar; bu etkisi 2-3 saat sürer.
- Kİ yolla uygulandıktan sonra (0.55-3.5 mg/kg dozlarda) kan basıncını hafif şekilde düşürür.
 - Doza bağlı şekilde α A-R'leri bloke etmesine bağlı olarak gelişen bu etki 5-10 dk içinde ortaya çıkar.
- Dİ yolla verilince (0.03 mg/kg) kan basıncını daha fazla düşürür.
- Kalp hızı ve debisini azaltırken, solunumu hızlandırır.
- Deri damarlarını genişletmesi sebebiyle (α A-R'leri blokan etki)), deri pembe bir renk alır.
- Başta at ve domuzlar olmak üzere, hayvanlarda;
 - Preanestezik,
 - Yatıştırıcı ve sakinleştirici olarak kullanılır.
- Atlar için son derece iyi bir nöroleptiktir.
 - Kİ yolla 0.8 mg/kg dozda verilince 0.1 mg/kg asepromazine eşit sakinleşme yapar.
 - Tay ve atlara 0.4-0.8 mg/kg dozlarda uygulanır.
- Bu hayvanlarda preanestezik olarak kullanıldığında, anesteziyeye giriş için tiyopentalin Dİ yolla 7 mg/kg dozda verilmesi yeterli olmaktadır.

Konu 11.2. TRANKİLİZANLAR**Tanım**

- Terim; kişide korku, heyecan, endişe (anksiyete), sıkıntı gibi duyuları yatıştırarak sakinleşme yapan ilaçları ifade etmek için kullanılır.
- Hastada genellikle kişilik ve uyum bozukluğuna yol açmayan hafif nöroz belirtilerinin (endişe, sıkıntı gibi) sağaltımında kullanılırlar.
- Endişe, kişinin içinde veya dışında bulunan sıkıntılı duruma karşı gelişen, ruhi ve somatik kısımları bulunan psikonörotik bozukluktur.
 - Belirtileri, bireyin iradesi veya metaneti ile duruma uyabilme yeteneğine göre değişen şiddette ve çeşitlidir.

Sınıflandırma

- **Benzodiazepinler:** Diazepam, klordiazepoksid, flurazepam, klonazepam, lorazepam, zolazepam gibi
- **Propandioller:** Meprobamat, emilkamat, fenaglikodol
- **Difenilmetanlar:** Azasiklinol, benaktizin, hidroksizin
- **Azapironlar:** Buspiron, ipsapiron, tiapiron
- **Rauwolfia alkaloidleri:** Rezerpin, metoserpat

Genel kullanım yerleri

- Veteriner hekimlikte
 - Yatıştırıcı/sakinleştirici,
 - Çırpınma önleyici,
 - Merkezi etkili kas gevşetici olarak kullanılır.

Diazepam **Özellikleri**

- Benzodiazepin türevidir.
- Beyaz-sarı renkte, kokusuz, önce tatsız ama sonra hafif acı lezzetli, suda güç çözünen, alkol ve kloroformda serbestçe çözünen kristalize bir tozdur.
- pKa'sı 3.3'dür.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından hızlı ve iyi (%75) emilir.
- Plazmada 30-120 dk içinde doruk yoğunluğa ulaşır.
- Kİ uygulama yerinden yavaş ve yetersiz şekilde emilir.
- Yağda kolay çözüldüğü için, tüm vücut kesimlerine dağılır.
- Kan-beyin engelini kolay aşar.
- Plazma proteinlerine yüksek oranda (insanlarda %98-99, atlarda %87-90) bağlanır.
- Karaciğerde N-demetillenme ile kısmen desmetildiazepam (nordiazepam) çevrilir; temazepam, oksazepam gibi metabolitler de şekillenir.
 - Metabolitlerin hepsi de etkindir.
 - Bunlar daha sonra glukuronid halinde öncelikle idrarla atılır.
- Bazı hayvan türleri ve insanlarda diazepam ve nordiazepamın yarı ömrü saat olarak şöyledir:
 - Diazepam: Köpek 2.5-3.2, kedi 5.5, at 7-22, insan 20-50.
 - Nordiazepam: Köpek 3, kedi 21, insan 30-200.
- Plazma klirensi diazepam için 0.3-0.5 ml/dk.kg, nordiazepam için 0.1-0.3 ml/dk.kg'dır.

Etkileri

- Trankilizan, yatıştırıcı, kas gevşetici ve çarpınma önleyici etkileri olan bir ilaçtır.
 - Etkisi çabuk başlar; tek dozunun etkisi 4 saat sürer.
- BZ'ler içinde çarpınma önleyici, ve lorazepam dışında, trankilizan etkisi en güçlü olan ilaçtır.
- İştah (toluk) merkezini etkiler; fazla yemeye sebep olur.

İstenmeyen etkileri

- En sık görülen yan etkisi uyuşukluktur.
- Görüşün bozulmasına, ataksi, kabızlık ve kan basıncının düşmesine de yol açabilir.

Kullanılması

- Veteriner hekimlikte
 - Preanestezik,
 - Kas gevşetici,
 - Çarpınma önleyici,
 - Davranışları değiştirici,
 - İştah açıcı/artırıcı,
 - Nörolept ağrı kesici (opioidlerle birlikte) olarak kullanılır.

Köpek ve kedi

- Yatıştırıcı olarak köpek ve kedilere ağızdan veya Dİ 1 mg/kg dozda verilir.
 - Köpeklerde en çok 20 mg, kedilerde de 15 mg miktarda kullanılır.
- Çarpınma yapıcı maddelerle (striknin, metaldehid gibi) zehirlenmelerde 0.5-2 mg/kg dozlarda kullanılır.
- Premedikasyon için Dİ ve Kİ (çok irkilticidir) 0.2-0.6 mg/kg miktarlarda uygulanır.
- Üretral tıkanma ve üretra büzgeci tonusunun arttığı durumlarda 2-10 mg dozlarda ağızdan günde 3 kez verilir.
- Uyarılar ve hoş olmayan davranışlara yol açtığından, kedilerde yatıştırıcı ve trankilizan olarak pek kullanılmaz; kullanılması gerektiğinde,
 - Epilepside Dİ yolla 0.5-1 mg/kg,
 - Salisilat (aspirin gibi) zehirlenmesinde ağızdan veya Dİ yolla 2.5-5 mg,
 - Hırçınlık nöbetlerinin kontrol altına alınmasında ağızdan 0.5-1 mg/kg,
 - İştah açıcı olarak ağızdan, Kİ veya Dİ yolla 0.05-0.4 mg/kg dozlarda kullanılır.
 - Dİ yolla verilmesini takiben hayvan birkaç sn içinde yemeye başlar.

Sığır

- Yatıştırıcı: Dİ 0.4 mg/kg.
- Trankilizan: Kİ 0.55-1.1 mg/kg.
- MSS ile ilgili aşırı etkinliğin kontrol altına alınması: Kİ veya Dİ 0.5-1.5 mg/kg.

Koyun ve keçi

- Trankilizan: KI 0.55-1.1 mg/kg.
- Keçilere iştah artırıcı: DI 0.04 mg/kg.
 - Son durumda etkisi hemen ortaya çıkar ve yaklaşık 1 saat sürer.

At

- Ketamin ve ksilazinle birlikte dengeli anestezi için kullanılır.

Vahşi hayvanlar

- Ekzotik hayvanlarda, ketaminle birlikte;
 - Premedikasyon (DI yolla 1-1.5 mg/kg),
 - Hareketsiz kılma (KI veya DI olarak 1-3.5 mg/kg) için uygulanır; etkisi 60-90 dk sürer.

Meprobam

- Propandiol türevidir.
- Beyaz renkte, kristalize, hafif acı lezzetli ve suda az (yaklaşık 4 mg/ml) çözünen bir tozudur.
- Trankilizan,
- Yatıştırıcı,
- Uyku doğurucu,
- Merkezi etkili kas gevşetici etkileri vardır.
- Sağaltım güvenliği barbitüratlardan iyidir.
- Normal dozlarda uzun süreyle kullanıldığında uyuşukluk, baş dönmesi, baş ağrısı, alerjik deri döküntüleri, solunum yollarında daralma, ısı artışı ve çok seyrek olarak da kemik iliğinin baskı altına alınması sonucu tüm kan hücrelerinde azalma yapabilir.
- İlaça bağımlılık ve direnç gelişebilir; sağaltımın kesilmesi yoksunluk belirtilerine yol açabilir.
- Yatıştırıcı, sakinleştirici, uyku doğurucu ve kas gevşetici olarak kullanılır.
- Son etkisi diğer merkezi etkili kas gevşetici ilaçlarından daha zayıftır; bu sebeple, bu amaçla pek kullanılmaz.
- Ağızdan köpeklere 2-3 g, kedilere 1-1.5 g dozlarda verilir.
- İnsanlara ağızdan günde 3-4 kez 400 mg (yatıştırıcı olarak) veya 1 kez 800 mg (uykuya yol açmak için) dozda uygulanır.

Rauwolfia alkaloidleri

- Geçmişte trankilizan olarak geniş şekilde kullanılmışlardır.
- Bu grubun temsilcisi rezepin, etkisine güvenilen maddelerin bulunması sebebiyle, bugün hemen tümüyle terk edilmiştir.
- **Metoserpat**: Bazen kanatlılarda içme suyuna katılarak (150 mg/L), çeşitli gerilim (aşılama, taşıma, kafese yerleştirme gibi) faktörlerinin yol açabileceği istenmeyen durumların engellenmesinde kullanılabilir.

Konu 17. ANALEPTİKLER (MSS'yi Uyarıcı İlaçlar)

Süresi: ~20 dk.

Tanım

- MSS-solunum uyarıcıları (Solunum analeptikleri)
- Kalp uyarıcıları (Kalp analeptikleri)
- Psikomotor uyarıcılar
- Solunum uyarıcı: Çeşitli sebeplerle baskı altına alınmış solunum merkezini uyarıcı, nefes alıp-vermeyi kolaylaştıran ilaçlara atfen kullanılır.

Etki şekilleri

- GABA-R-CL-kanalının açılmasını engelleme: Pentilentetrazol, pikrotoksin gibi
- Glisin-R-CL-kanalının açılmasını engelleme: Striknin gibi
- GABA sentezi veya salıverilmesinde azalma
- sAMP FDE (tip-3, tip-4) etkinliğini engelleme: Kafein vb ilaçlar
- Kimyasal reseptörler: Doksapram gibi

Etki yerleri

- Omurilik: Striknin gibi
- Beyin sapı: Bemegrid, niketamid, pentilentetrazol, pikrotoksin gibi
- Beyin kabuğu: Amfetaminler, kafein, kokain gibi

Kullanılmaları

- Sinir uyarıcı
- Solunum uyarıcı
- Dolaşım uyarıcı

Sınıflandırma

- Doksapram
- Ksantinler (aminofilin dahil)
- Niketamid (koramin, kardiovet)
- Pentilentetrazol (metrazol, leptazol, kardiazol)
- Bemegrid (megimid, mikedimid)
- Amfetamin, metilfenidat, pikrotoksin, lobelin, strikнин, amonyak, kafur, eter, karbondioksit ve diğer bazı ilaçlar (nalokson gibi opioid antagonistleri, 4-aminopiridin, edrofonium, tiotropin salıverici hormon gibi)

Doksapram hidroklorür**Özellikleri**

- Beyaz renkte, kristalize, suda iyi (20 mg/ml) çözünen tozudur.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından %60 emilir.
- Dİ yolla etkisi 2 dk içinde başlar.
- Tüm doku ve organlara iyi nüfuz eder.
- Vd 3 L/kg, yarı ömrü 7 saat, plazma klirensi 5 ml/dk.kg'dır.
- Önemli bir kısmı 24-48 saat içinde metabolitleri halinde idrarla çıkarılır.

Etkisi

- Genel bir MSS uyarıcısıdır.
- Karotid ve aorta bölgelerindeki kimyasal reseptörleri etkileyerek solunumu uyarır.
- Kısmen medullar merkezleri de (solunum merkezi gibi) etkiler.
- Yüksek dozlarda MSS'nin diğer kısımlarını da (kabuk gibi) uyarır.
- Sağaltım dozlarında çirpınmalara yol açmaz.

İstenmeyen etkileri

- Özellikle yüksek dozlarda veya tekrarlanarak kullanıldığında;
 - Kan basıncında yükselme,
 - Kalpte atım düzensizlikleri,
 - Çirpınmalar,
 - Solunum sayısında artış görülebilir.

Kullanılması

- Dİ ve DA yolla verilir.
- Barbitüratlar ve uçucu genel anesteziğin kullanılması sırasında karşılaşılan solunum baskısının ortadan kaldırılması için kullanılır.
- Köpek ve kedide;
 - Uçucu genel anesteziğin 1 mg/kg,
 - Barbitüratlarda 2 mg/kg kullanılır.
- Atta kloralhidrat, fenobarbital, uçucu genel anesteziğe karşı 0.5-1 mg/kg kullanılır.
 - Dozu 15-20 dk arayla tekrarlanabilir, istenen etkiye göre dozu artırılıp-azaltılabilir.
- Sığırlara Dİ yolla 5-10 mg/kg verilir.
- Solunumu uyarmak için yeni doğan buzağıda parenteral ve dilaltı olarak 40-100 mg, kuzuda 5-10 mg miktarlarda kullanılır.

Niketamid**Özellikleri**

- Dietilnikotinamid yapısındadır.
- Renksiz veya soluk sarı renkte, kendine has kokulu, acı lezzetli, suda kolay çözünen, yağlı sıvı veya kristalize tozudur.

Farmakokinetik

- Ağızdan ve parenteral uygulama yerlerinden iyi emilir.
- Vücutta N-etilnikotinamid ve nikotinamide çevrilir.
- Özellikle N-etilnikotinamid şeklinde olmak üzere, idrarla hızla atılır.

Etkileri

- Solunum merkezi ile karotid ve aorta bölgelerindeki kimyasal reseptörleri etkileyerek, solunumun hızını ve derinliğini artırır.
- Kalp-damar merkezini de uyarır; kan basıncı yükselir.
- Yüksek dozlarda, beyin kabuğu ve omuriliği de uyarır.
 - Çirpınmalara sebep olur; bunları MSS'nin baskısı izler.

Kullanılması

- Solunum uyarıcısı olarak kullanılır.
- Yeni doğmuş yavrularda boğulma halleri ve ameliyat sonrasında karşılaşılan dolaşım şokunun sağaltımında da yararlıdır.
- Parenteral yollarla (tercihen Kİ) köpeklere 22-44 mg/kg verilir; gerekirse uygulama bu dozlarda tekrarlanır.
- Parenteral olarak;
 - At ve sığırlara 2.5-6 g,
 - Kedilere 250-500 mg miktarlarda verilir.

Kafein (1,3,7-Trimetilksantin, Metilteobromin)

Özellikleri

- Çay, kahve ve kakaoda doğal olarak bulunur; sentezle de hazırlanır.
- Soğuk suda 20 mg/ml, kaynar suda 1000 mg/ml miktarda çözünür.
- Genellikle kafein sodyum benzoat ve kafein sodyum sitrat şeklinde kullanılır.
 - Kafein sodyum benzoat (2.5 g kafein + 3.5 g sodyum benzoat + ad 10 ml) suda serbestçe (250 mg/ml) çözünür; beyaz renkte, kokusuz ve hafif acı lezzetli bir tozudur.
 - 1 bardak çay: 50 mg (10-100 mg) kafein, 1 mg teofilin (1,3-dimetilksantin).
 - 1 kap kahve: 65-175 mg kafein.
 - 1 kap koka: 5 mg kafein, 250 mg teobromin (3,7-dimetilksantin).

Farmakokinetik

- Küçük hayvanlarda sindirim kanalı ve parenteral uygulama yerlerinden iyi emilir.
- Ağızdan F %100'dür.
- Plazma proteinlerine %35 dolayında bağlanır.
- İnsanlarda plazma yarı ömrü 2-10 saat, plazma klirensi 1-2 ml/dk.kg'dır.
- Tüm vücut kesimlerine girer; Vd 0.4-0.6 L/kg arasındadır.
- Vücutta başlıca N-demetilasyon ve ürik asit türevlerine yükseltgenme tepkimelerine maruz kalır.
- %80-85'i 48 saatte idrarla çeşitli metabolitleri halinde atılır.

Etkileri

- MSS'ni uyarır; genel canlanma yapar.
- Çizgili ve düz kaslar ile kalp kası üzerinde de etkilidir; çizgili kas verimini artırır.
- Solunum merkezini uyarır; solunumun hızı ve derinliğini artırır.
- Medulladaki kalp-damar merkezini uyarır ve çevre damarlarını genişletir.
- İdrar miktarını artırır.
 - Böbreklerden geçen kan akımını hızlandırır.
 - Glomerüler damarları genişletir.
 - Tubüllerden suyun geri emilmesini azaltır.
- Amfetamin gibi psikomotor uyarıcı etkisi de vardır.
 - Uykusuzluk yapmak, yorgunluğa karşı direnci artırmak, fiziki, ruhi ve entellektüel yetenekleri artırmak gibi yönlerden efedrin ve amfetamine benzer; ama, etki gücü daha zayıftır.

Zehirliliği

- Kafeinin sağaltım güvenliği geniştir.

- Özellikle yüksek dozlarda aralıklı ve sürekli çırpınlara sebep olabilir.
 - Bu etkileri barbitüratlarla engellenebilir.
- Köpek ve kedilerde parenteral yollarla öldürücü olabilen dozları, sırasıyla, 110-175 mg/kg ve 80-150 mg/kg arasında değişir.

Kullanılması

- Türkiye'de uyarıcı olarak en çok kullanılan ilaçtır.
- Kafein sodyum benzoat çözeltisi şeklinde genellikle DA yolla kullanılır.
 - At ve sığır: 1-4 g.
 - Koyun, keçi ve dana: 0.3-1.5 g.
 - Köpek: 50-250 mg.
 - Kedi: 5-60 mg.
- Hayvanlara ağızdan veya DA 5-15 mg/kg dozlarında hesaplanarak da uygulanabilir.

Aminofilin

Özellikleri

- Teofilinin etilendiaminle yaptığı ester bileşiktir.
- Yeşilimsi-beyaz renkte, hafif amonyak kokulu, suda serbestçe çözünen, toz ya da granül halinde bulunur.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından %30-75 emilir.
- Tüm vücuda dağılır; plasentayı kolay geçer.
- Süte plazmadakinin %70'i oranında geçer.
- Plazma proteinlerine çok düşük (%7-14) oranda bağlanır.
- Vd köpeklerde 0.82 L/kg, kedilerde 0.46 L/kg, atlarda 0.85-1.02 L/kg'dir.
- Atılma yarı ömrü köpekde 5.7 saat, kedide 7.9 saat, atta 12-17 saatir.
- Vücudu başlıca safrayla terk eder; idrarla sadece %10 dolayında çıkarılır.

Etkileri

- Koroner damarları güçlü biçimde genişletir.
- Bu etkisi kalp kasının daha iyi beslenmesine ve iş veriminin artmasına yol açar.
- Solunum yollarını genişletir.
- Hafif iştetici ve uyarıcı etkileri de vardır.

Kullanılması

- Daha ziyade ön göğüs ağrısının sağaltımında kullanılır.
- Veteriner hekimlikte pek kullanılmaz.
 - Atlarda bazen soluğanlık ve konjestif kalp yetmezliğinin sağaltımında (kalp glikozidleriyle birlikte) kullanılır.
- Anestezi sırasında oluşabilecek solunum yollarındaki spazmı önlemek veya yatıştırmak için de yararlanır.
- Astımın sağaltımında genellikle glukokortikoidlerle birlikte de kullanılır.
- At: Ağızdan bol veya yeme katılarak 4-15 mg/kg dozlarında günde 2 kez; acil durumlarda Dİ yolla 15 mg/kg'a kadar yavaş yavaş verilir.
- Köpek: Günde 3 kez ağızdan, KI veya Dİ 10 mg/kg (50-100 mg).
- Kedi: Günde 2 kez ağızdan veya KI yolla 4 mg/kg (50 mg'a kadar).

Eter

- Anestezik bir madde olan eter solunum uyarıcısı olarak da kullanılır.

Amonyak

- İrkiltici uyarıcı olarak etkir.
- Sudaki %25 amonyak çözeltisi veya amonyum karbonatın koklatılması ile solunumun hızı ve derinliği artırılabilir.
- Amonyak buharlarının refleksi solunum ve kalp-damar merkezlerini uyardığı kabul edilir.