

II. Kolinerjik aktiviteyi baskılayan ilaçlar (Antikolinerjikler, Parasempatolitikler)

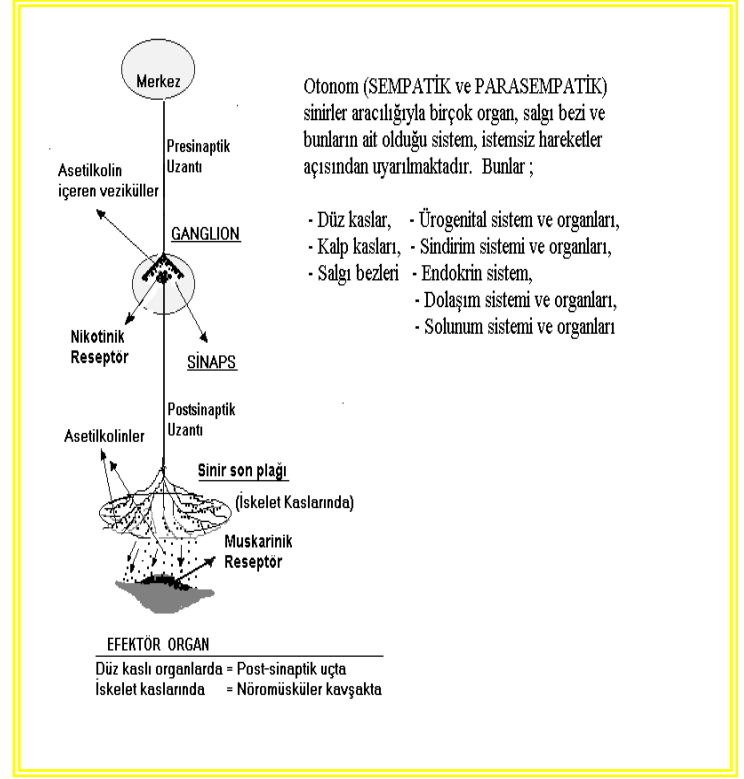
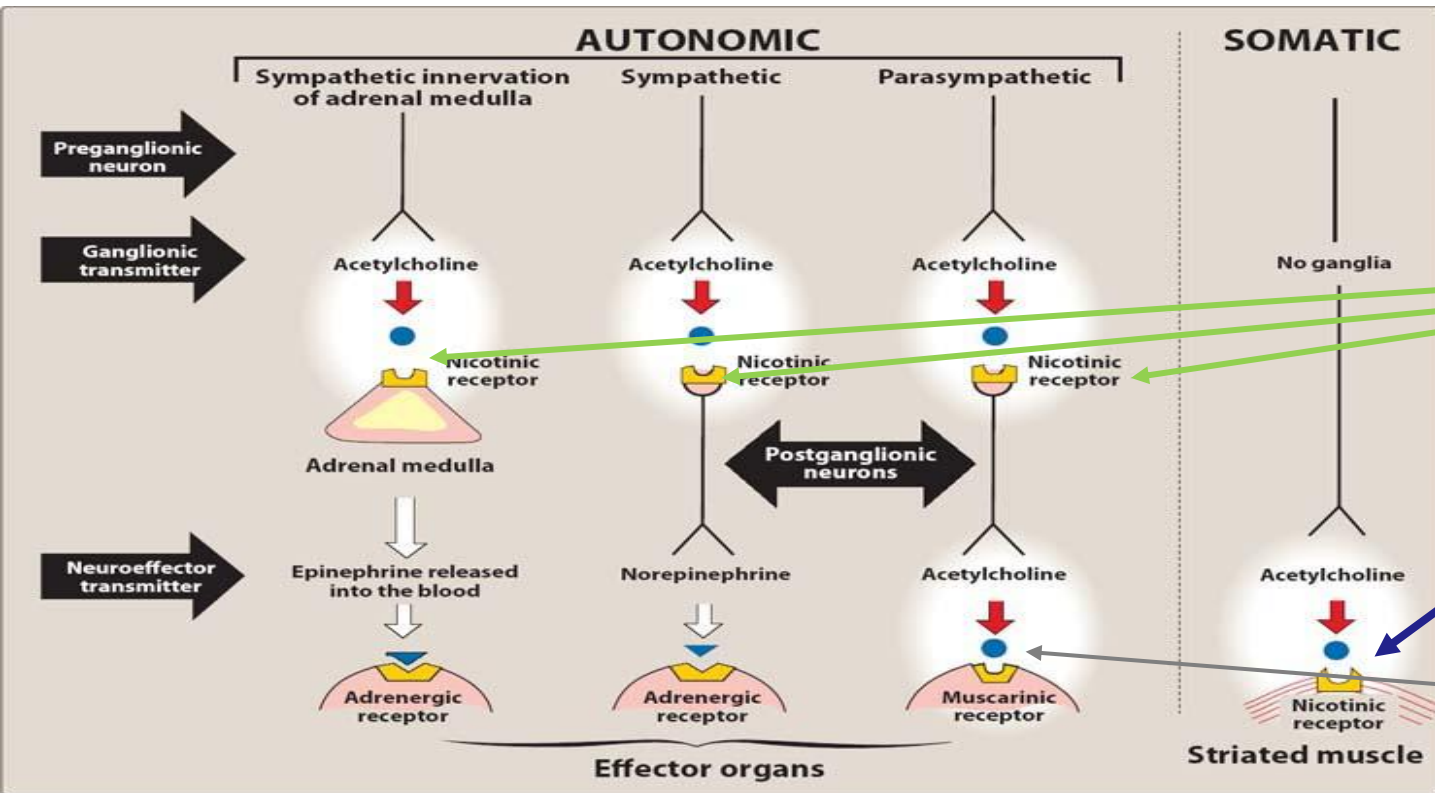
B. Nikotinik antagonistler

B1. Gangliyon Blokerleri

B2. Nöromüsküler Blokerler

B2A. Kompetitif Blok Yapanlar

B2B. Non-Kompetitif Blok Yapanlar



Otonom (SEMPATİK ve PARASEMPATİK) sinirler aracılığıyla birçok organ, salgı bezi ve bunların ait olduğu sistem, istemsiz hareketler açısından uyarılmaktadır. Bunlar ;

- Düz kaslar, - Ürogenital sistem ve organları,
- Kalp kasları, - Sindirim sistemi ve organları,
- Salgı bezleri - Endokrin sistem, - Dolaşım sistemi ve organları, - Solunum sistemi ve organları

Gangliyonik blokerlerin etki yeri

Nöromüsküler blokerlerin etki yeri

Antimuskarinik ilaçların etki yeri

B. Nikotinik antagonistler

B1. Gangliyon Blokerleri

- Ganglion blokerleri hem sempatik hem de parasempatik otonom ganglionlardaki nikotinik reseptörleri bloke ederler. Seçici değildir ve nöromusküler antagonist olarak etki göstermezler.
- Ganglion bloke edici ilaçlar özellikle damar düz kaslarını da gevşettiklerinden kan basıncını düşürerek etki gösterirler ve kanamalı hastalarda kanamanın en aza indirgenmesi için kullanılırlar.
- Etkileri kısa süreli olduğundan [metabolizmaları çok hızlıdır] ilaç kesilir kesilmez tansiyon normale döner.

B. Nikotinik antagonistler

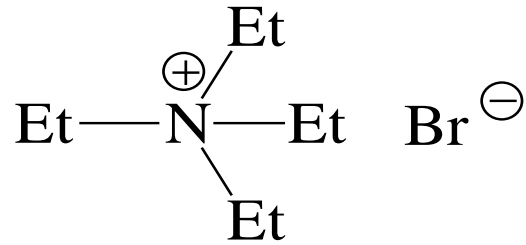
B1. Gangliyon Blokerleri

Bu grupta geliştirilen ilk bileşikler;

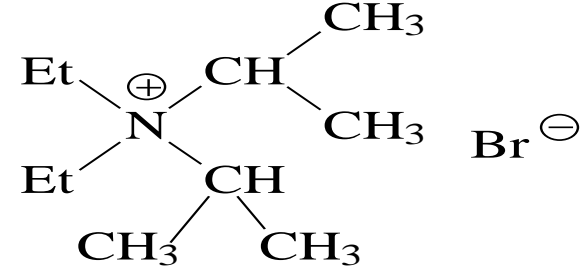
Tetraetilamonyum-Br (TEA) ve **Heksametonyum-Br'** dür.

Ganglion ve adrenal medulladaki sinapslarda nikotinik reseptörler için ACh ile yarışır. Özellikle hipertansiyon ve periferik damar hastalıklarının tedavisinde kullanılırlar. Kimyasal yapıları esas alınarak 4 alt gruba ayrılmışlardır.

a) Mono kuaterner amonyum bileşikleri



Tetraetil amonyum bromür
(TEA)



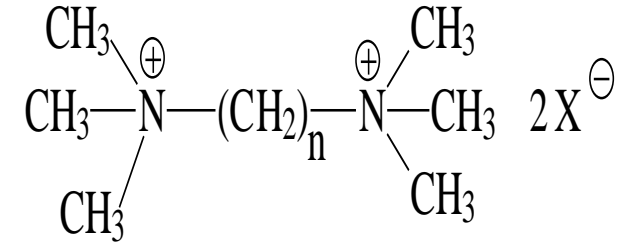
Dietil diisopropil amonyum bromür

B. Nikotinik antagonistler

B1. Gangliyon Blokerleri

b) Bis kuaterner amonyum bileşikleri

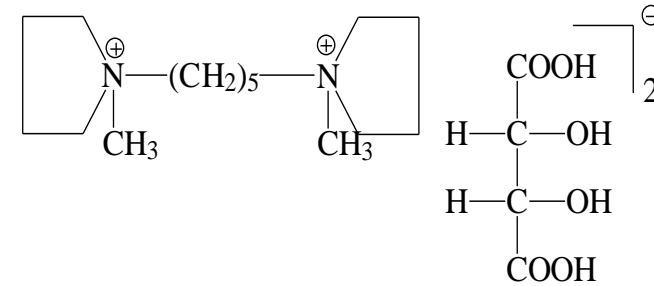
n – sayısı : 5 veya 6 olduğunda etki max olur
[Pentametonyum, Heksametonyum]



Kuaterner azotlar [Piperidin, Pirolidin] halka içine alınabilirler.

Pentolinum tartarat

Azot, pirolidin halkası içinde kuaternize edilir.



B. Nikotinik antagonistler

B1. Gangliyon Blokerleri

Asimetrik yapıda da bis-türevler vardır.

Klorisondamin

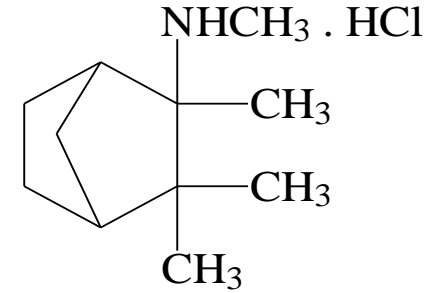
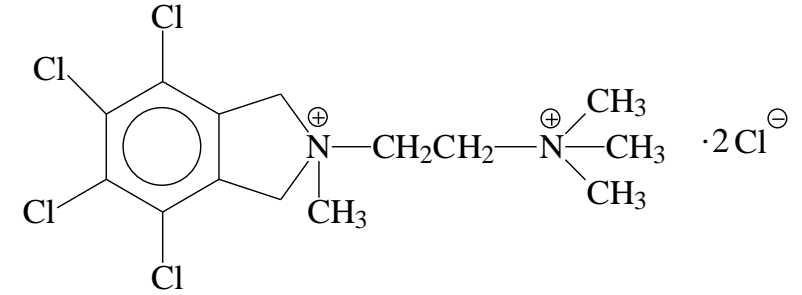
Etki açısından diğerlerine bir üstünlüğü yoktur. Ancak su ve yağdaki çözünürlüğü daha dengelidir.

c. Sekonder ve tersiyer aminler

Mekamilamin HCl

Sekonder amin türevidir. GI kanaldan iyi absorbe olur. Etki süresi göreceli olarak uzundur. SSS'ne geçtiğinden sistemle ilgili yan etkileri görülebilir.

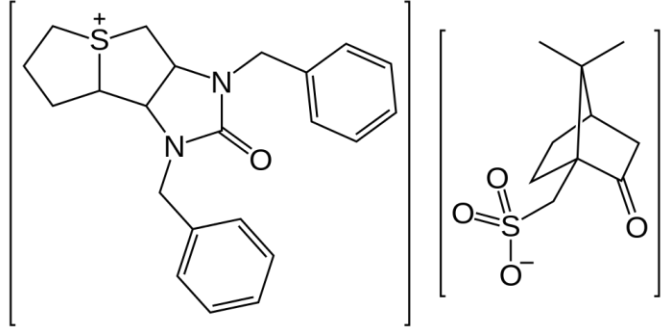
Sigara içenlerde Nikotin Bağımlılığını azaltmak içinde kull.



2-metilamino-2,3,3-trimetilnorbornan

d. Kuaterner Sülfonyum Bileşikleri

Trimetafan kamforosülfonat (Trimetafan Kamsilat) ARFONAD



En kısa sürede en güçlü etki gösteren bileşiklerden birisidir. Intravenöz olarak kullanılır.

Trimetafan bir sülfonyum bileşiğidir. Kükürt üzerinde pozitif yük taşır. Dolayısıyla lipid hücre membranlarını (KBB) geçemez. Santral sinir sisteminde etkisi yoktur.

Cerrahi müdahalelerde tansiyon düşürücü olarak yararlanılır. Histamin salınımına neden olabilir.

B2. Nöromüsküler Blokerler

B2A. Kompetitif (Depolarizan olmayan) Blok Yapanlar

B2B. Non-Kompetitif (Depolarizan) Blok Yapanlar

Bu ilaçlar, motor sinir ucu ve iskelet kasının nöromüsküler sonlanımdaki nikotinik reseptörleri bloke ederler. Bu **nöromüsküler blokerler asetilkolinin yapısal analoglarıdır**. Nöromüsküler kavşaktaki son plakta bulunan reseptörlerde ya **antagonist (depolarizan olmayan)** ya da **agonist (depolarizan)** olarak etki gösterirler.

Gangliyonik nikotinik reseptör bölgelerinin antagonistleri tedavi amacıyla kullanılamazlar, çünkü sempatik sinir sistemi gangliyonları ile parasempatik sinir sistemi gangliyonlarını (her ikisinde nikotinik reseptör taşır) ayırt edemezler. Sonuçta, yan etkileri olabilir.

Bununla birlikte, nöromüsküler kavşağın antagonistleri tedavide faydalıdır ve nöromüsküler bloke edici ajanlar olarak bilinirler.

B2A. Kompetitif (Depolarizan olmayan) Blok Yapanlar

- Bunlara k rularizanlar da denilmektedir.
- Sinir son plağındaki reseptörlere karşı Asetilkolin ile yarişırlar.
- Bu grup ilaçların **konsantrasyonu** blokaj derecesini belirler.
- Aktiviteleri asetilkolinesteraz inhibitörleri tarafından ortadan kaldırılabilir.
[Bu amaçla en çok Neostigmin kullanılır].

B2A. Kompetitif (Depolarizan olmayan) Blok Yapanlar

Kürar ve D-Tübokürarin

CURARIN-Asta®

Kürar, eskiden ok zehiri olarak kullanılan bitkisel kaynaklı bir alkaloid karışımıdır.

En önemli alkaloidi; D-Tübokürarin'dir. 10-15 mg dozda etkisi başlar ve çizgili kaslarda güçsüzlük ve gevşek bir felç oluşur..

Kasların felç oluşu sırayla gelişir ve doz'un artışına bağlı olarak, inter-kostal kaslar ve diyafram felce uğrayarak, solunum durabilir. Bu tür ilaçların verilisinde, her an oksijen maskesi gerekli olabilir.

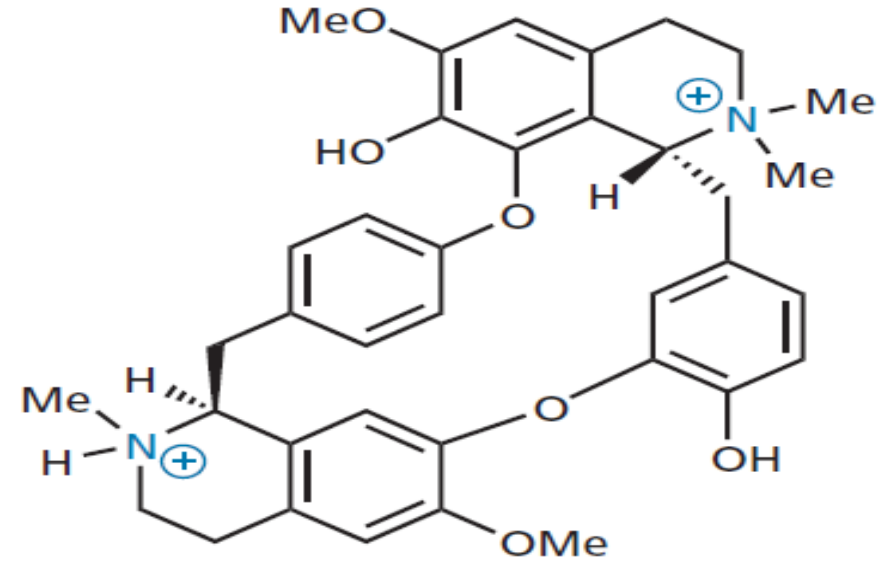
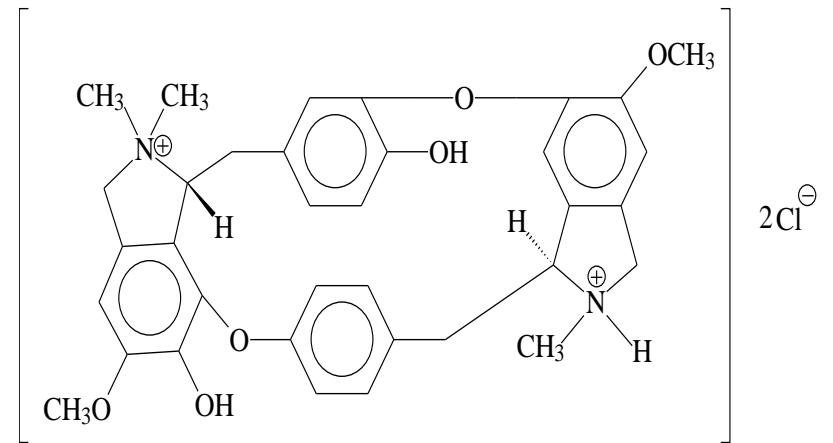
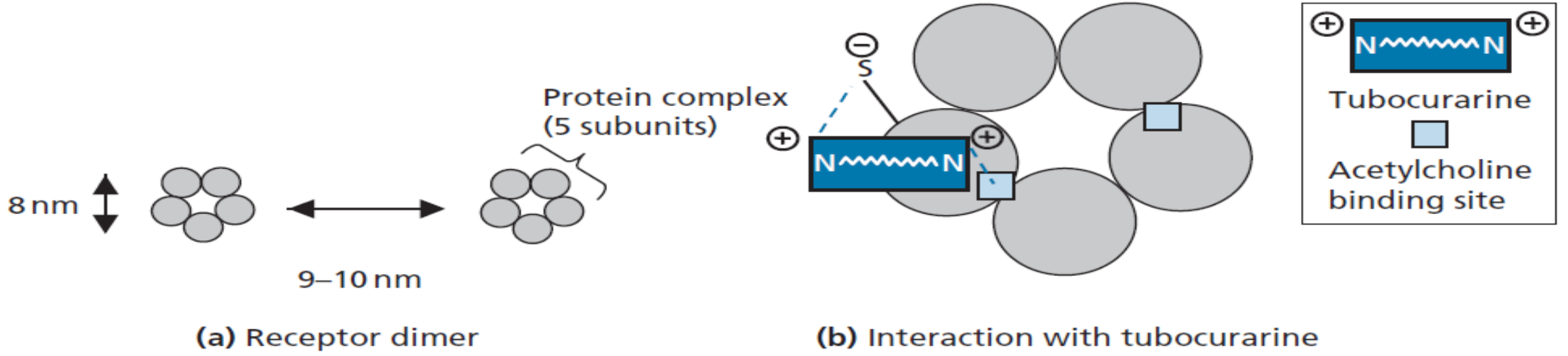


FIGURE 22.32 Tubocurarine.

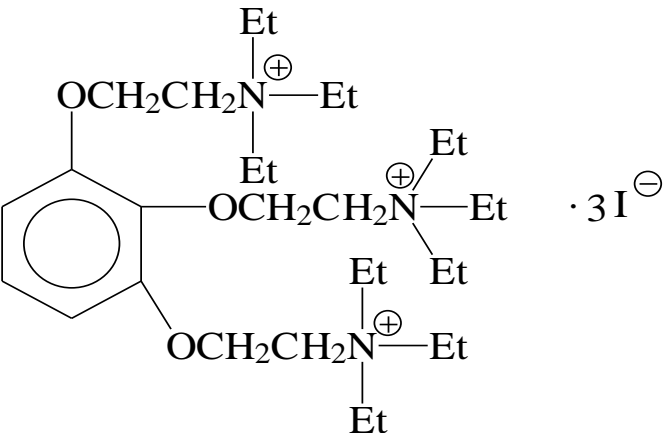




Tubocurarine binding to the cholinergic receptor.

Yüklü azotlardan biri kolinerjik bağlanma bölgesine bağlanır; diğeri bağlanma bölgesine komşu nükleofilik bir grupla etkileşir.

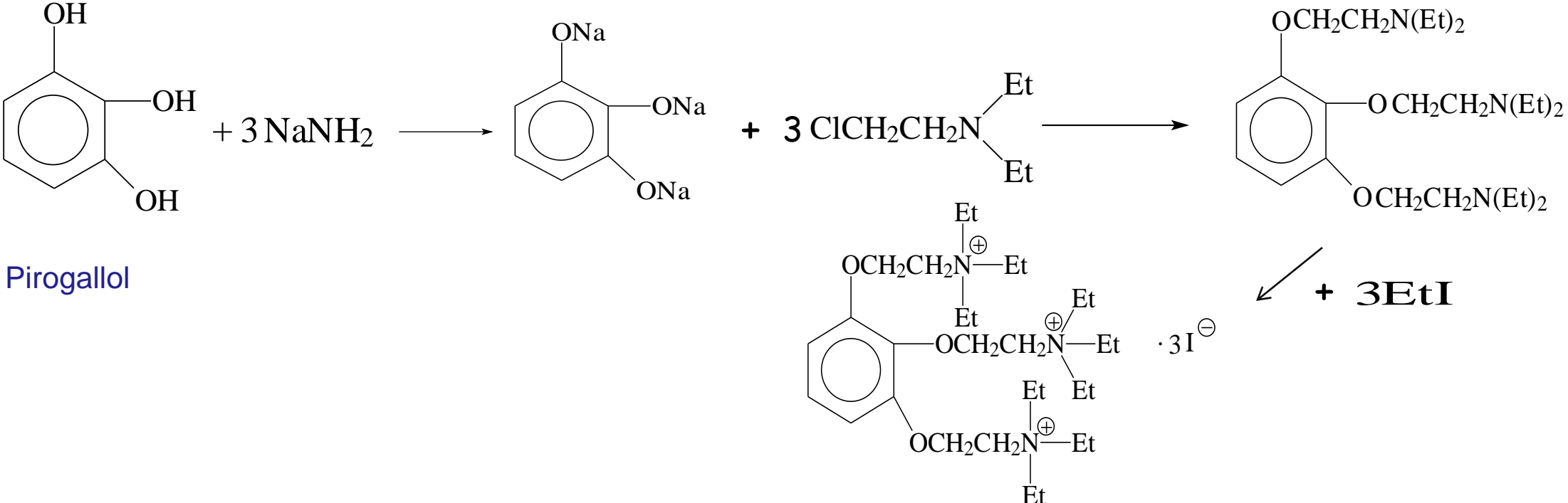
Gallamin Tri-iyodoetilal FLAXEDIL



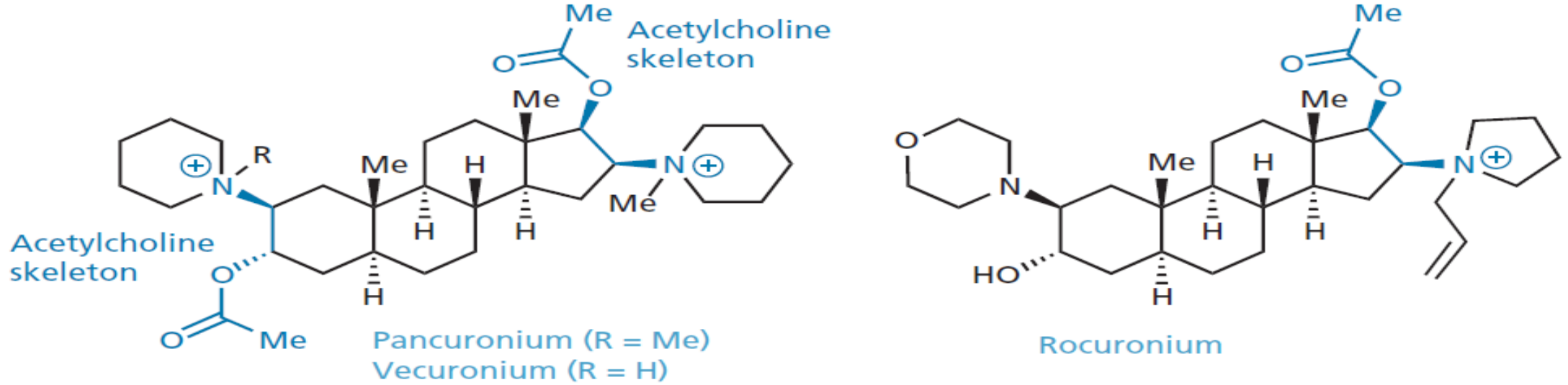
1,2,3-tri(2-dietilaminoetoksi) benzen tri etil iyodür

- o IV yolla genel anesteziye kullanılır.
- o D-Tübokürarinde olduğu gibi histamin liberasyonuna neden olmaz.
- o Myastenia gravisli hastalarda kontrendikedir.

Sentezi



Steroid [Androstan] Yapısı Taşıyan Nöromusküler Blokörler



Steroidal neuromuscular blocking agents.

Panküronyum Br PAVULON[®]

- Steroid [Androstan] yapısı içeren bu bileşik, D-Tüboküarinden daha aktiftir.
- Ganglion bloke edici etki göstermez.
- Histamin liberasyonuna neden olduğu net değildir.
- Myorolaksan etkisiyle anestezide kas gevşetici olarak kullanılır.

İzokinolinyum türevi kompetitif blok yapan ilaçlar

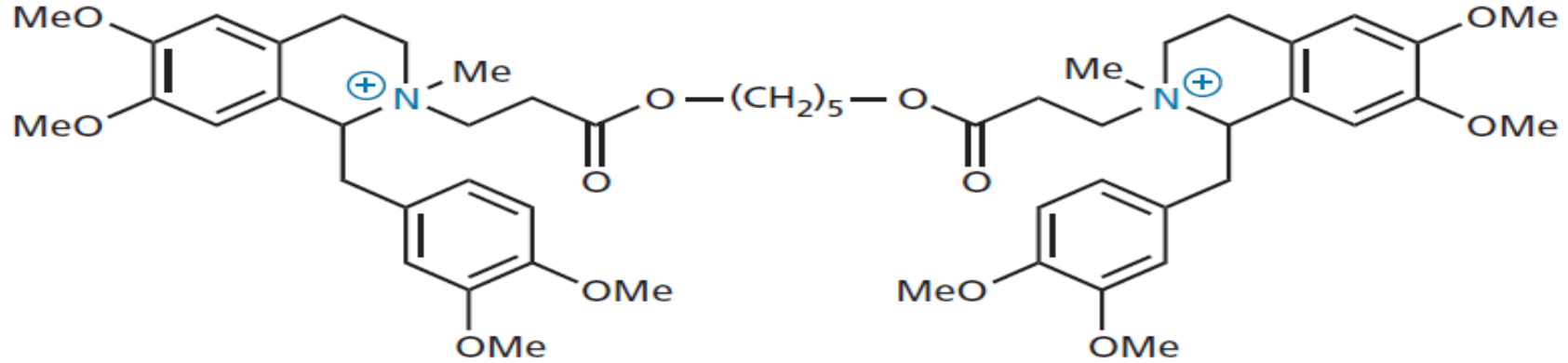


FIGURE 22.36 Atracurium.

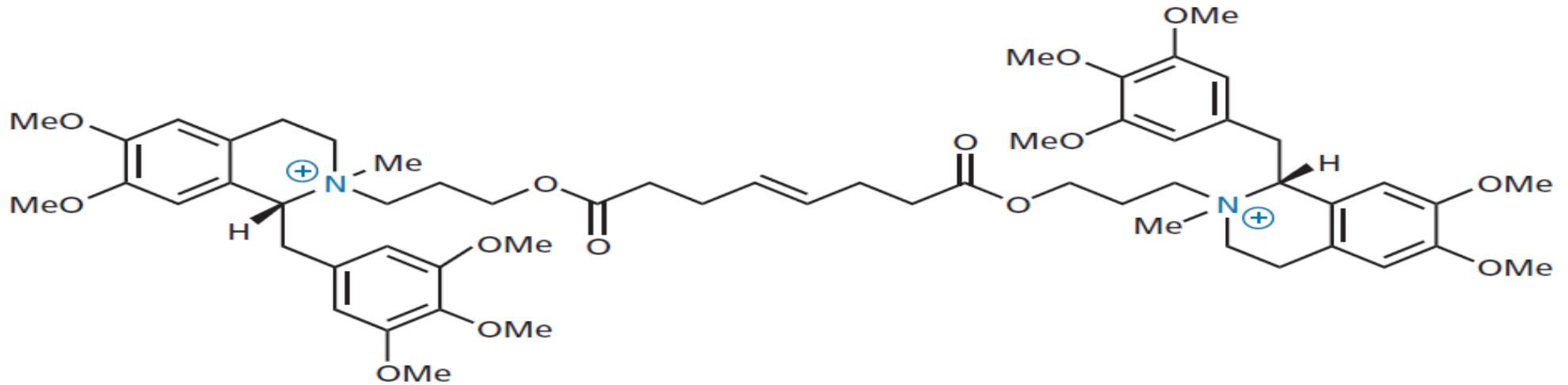
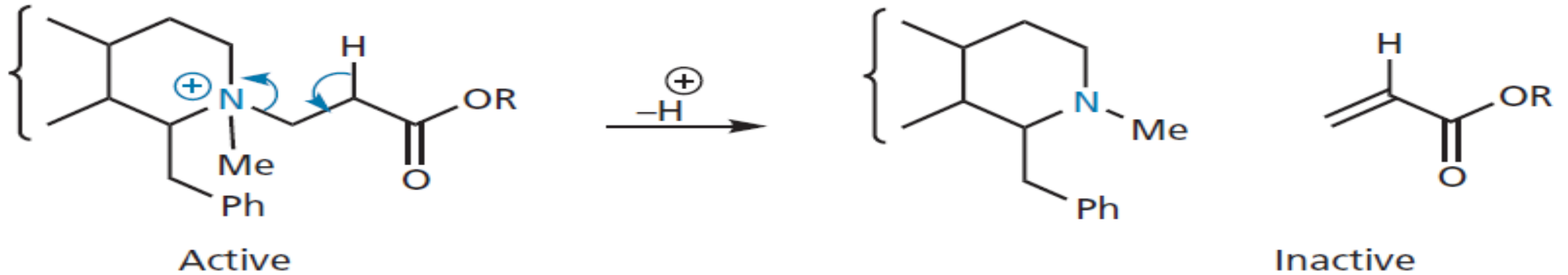


FIGURE 22.38 Mivacurium.



Hofmann elimination of atracurium.

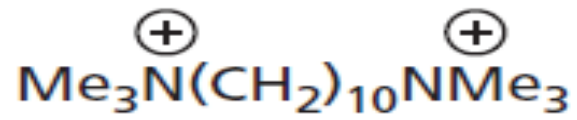
Hofmann eliminasyonu kimyasal olarak parçalanmış nöromusküler blokörler metabolik reaksiyonlara bağlı değildir ve hastadan hastaya değişimi daha düşüktür.

Atracurium is a new neuromuscular blocking agent which has a unique mode of elimination by spontaneous degradation in slightly alkaline solution, according to the Hofmann elimination. The Hofmann elimination is completed in plasma (in vitro or in vivo) by an ester hydrolysis.

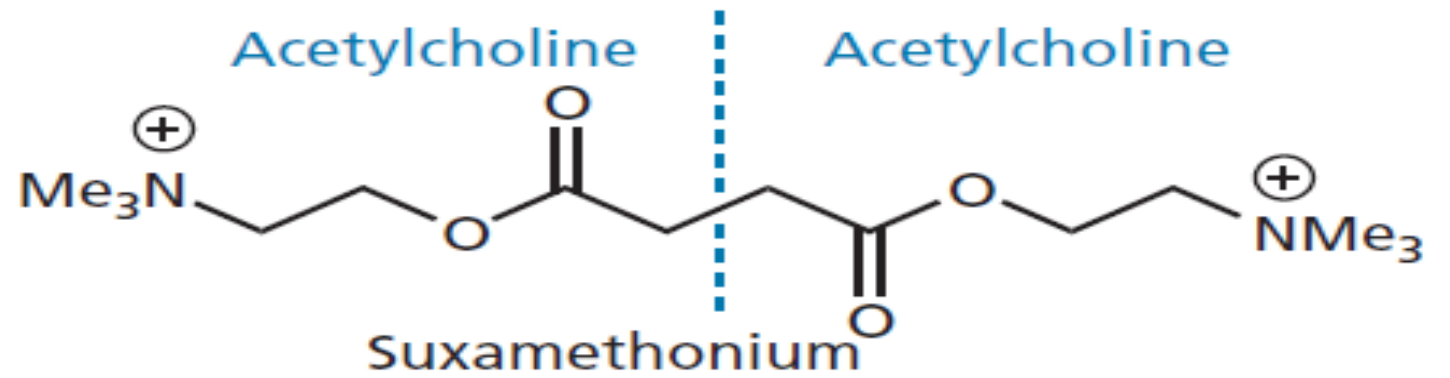
B2B. Non-Kompetitif (Depolarizan) Blok Yapanlar

Bu grup ilaçların nöromüsküler kavşaklardaki etkileri Asetilkolin'e benzer. Kolinerjik reseptörleri etkilemek suretiyle ACh gibi depolarizasyon yaparlar. Ancak bu grup ilaçların yaptığı depolarizasyon daha uzun süreli [dakikalarca] olur.

Anti-kolinesteraz ilaçlarla zehirlenme olgularındaki gibi, bu grup bileşiklerin etkisi sonucunda da, NM kavşakta ACh birikmesi olur ki, buna bağlı olarak devamlı depolarizasyon sonucu, çizgili kas felci gelişir.

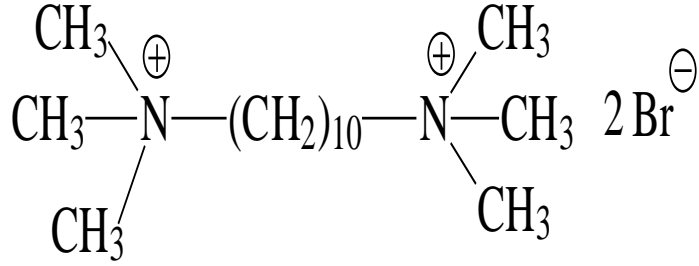


Decamethonium



Decamethonium and suxamethonium.

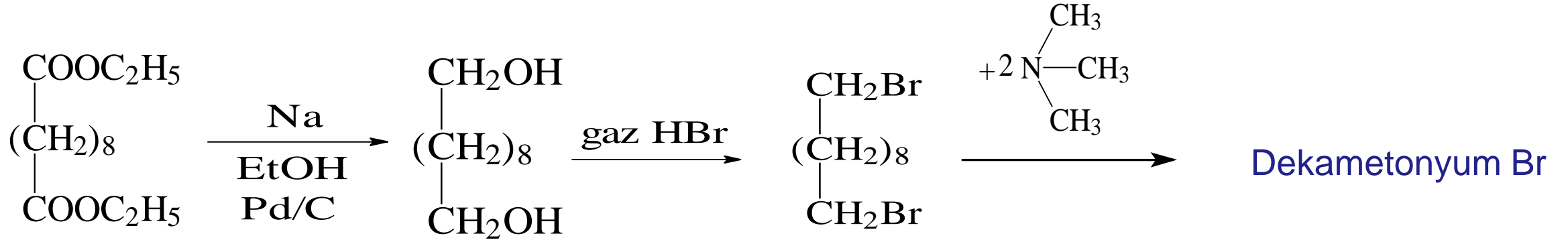
Dekametonyum Br



Bis(trimetilamonyum)dekametilen dibromür

- İstlenen dozda iskelet kaslarını gevşetir.
- Doz artacak olursa, etki süresi de uzun olduğundan felç gelişebilir.
- Histamin salınımına neden olmaz.
- Pseudokolinesterazlar tarafından parçalanmaz.
- Kontrollü ve seyrek kullanılan bir bileşiktir.

Sentezi :



Dekandioik asit

Nöromüsküler Bloke Edici İlaçların Klinikte Kullanımı

- Kürarizan ilaçlar diğer ilaçlar gibi, her hekim tarafından ve her yerde tatbik edilemezler. Özellikle sun-i solunum için cihaz ve personelin hazır bulunması gerekir.

Kullanım alanları çeşitlidir ;

- Cerrahi girişimlerde, [özellikle karın ve göğüs ameliyatlarında] fazlaca anestezi madde verilmeksizin kasların gevşemesini temin etmek amacıyla,
- Kırık-çıkık gibi ortopedik müdahalelerde,
- Larengoskopi, bronkoskopi veya özofagoskopi gibi diagnostik işlemlerde,
- Tetanos, epilepsi, beyin travmaları ve diğer konvülsif hastalıklarda kas spazmlarını gidermek amacıyla kullanılırlar.

- Nöromüsküler blokörler, etkileri hızlı başlayan, minimum yan etki ve hızlı uyanmayı sağlayan kısa süreli aktiviteye sahip olmalıdırlar.

