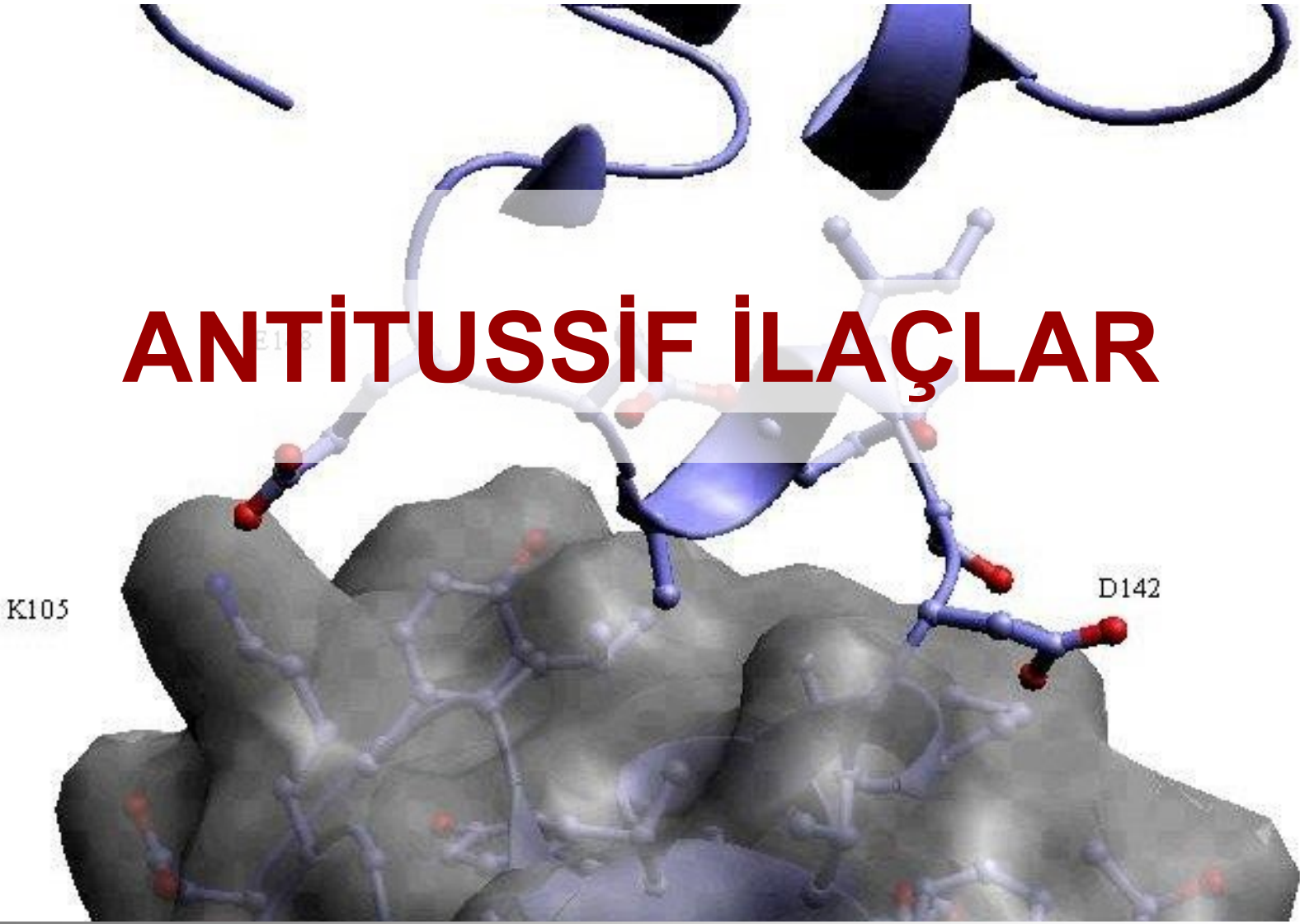


ANTİTUSSİF İLAÇLAR



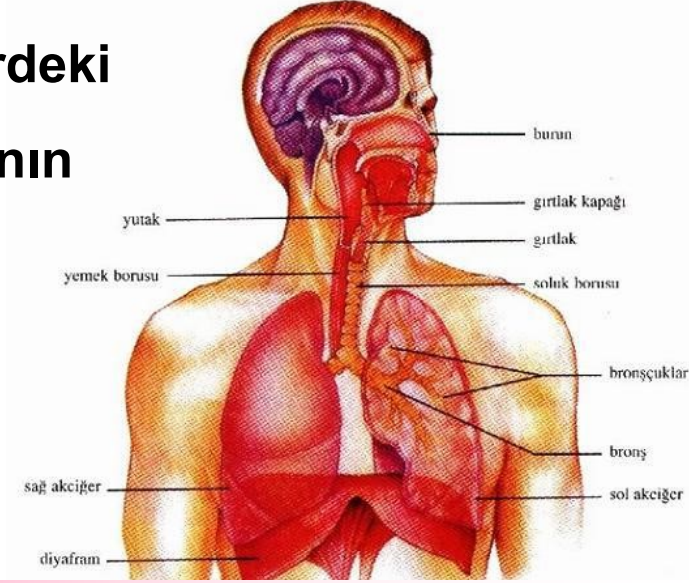
Prof. Dr. Esin AKI

Antitussiflerin Etki Mekanizmaları

Merkezi etki: Öksürük merkezinin inhibisyonu

Periferik etki: Akciğer ve diğer periferik yerlerdeki sinir uçlarının depresyonu

Spazmolitik etki sonucu akciğerlerdeki öksürük reseptörlerinin duyarlılığının azaltılması



ANTITUSSİF İLAÇLAR

1. *Opioit türevi antitussifler*

1. *Sentetik Antitussifler*

I. Metadon Tipi Antitussifler

II. Bazik Ester Grubu Taşıyan Antitussifler

III. Lokal Anestezik Etkili Antitussifler

IV. Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılmayan
Diğer Antitussifler



OPIOİT TÜREVİ ANTİTUSSİFLER

Morfin ve benzeri ilaçlar

Öksürük Merkezi üzerinde inhibitör etki

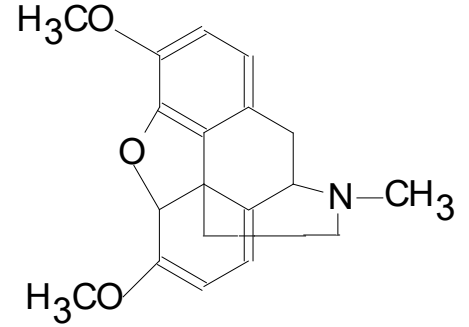
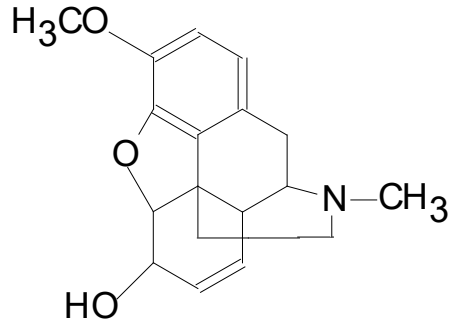
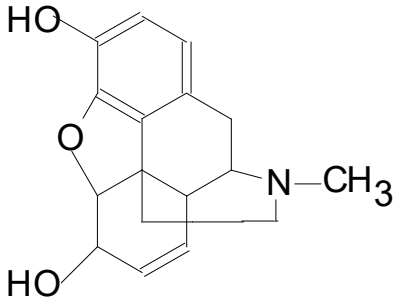
Etkilediği Reseptörler:

1. Opioit reseptörleri
2. Öksürük kesici tipteki reseptörler

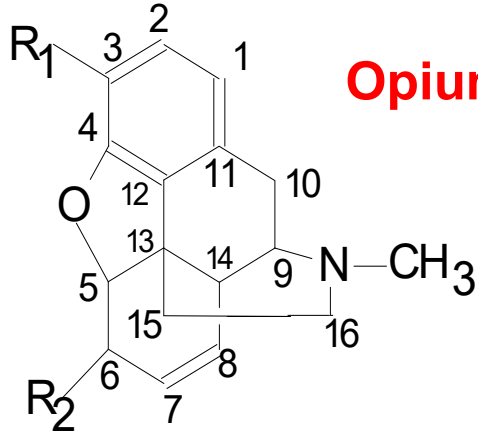


Bu bileşikler güçlü etkili olmalarına rağmen tolerans ve bağımlılık geliştirmede Ve toksik etkilerinden dolayı kullanımları kısıtlıdır.

OPIOİT TÜREVİ ANTİTUSSİFLER



Morfin	<i>Kodein</i>	Tebain
(Narkotik analjezik)	Prototip Antitussif) ((Çok toksik)
3,6-dihidroksi-7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfinan	7,8-didehidro-4,5-epoksi-3-metoksi-17-metilmorfinan-6-ol	(Sentez başlangıç bileşiği)



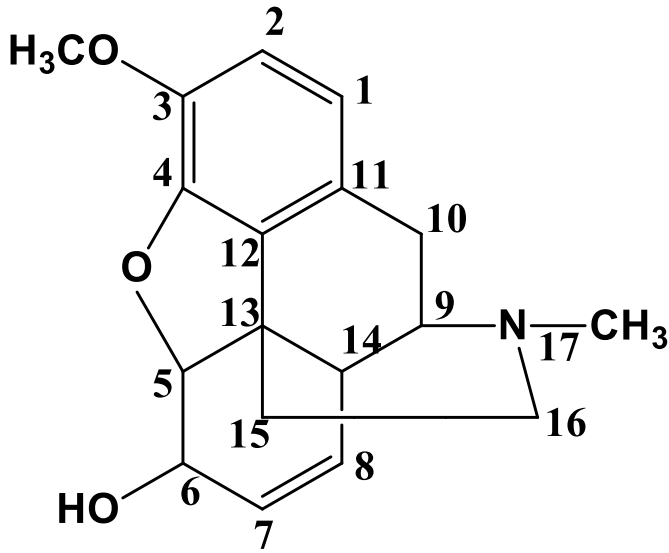
Opium Alkaloitleri ve Türevleri :

R ₁	R ₂	Etilenik Bağ Yeri	Diğer	Adı	Tuz
CH ₃ O -	- OH	Δ^7	—	Kodein	HCl, Fosfat
C ₂ H ₅ O -	- OH	Δ^7	—	Etilmorfin (Dionin)	HCl
 N-CH ₂ CH ₂ O-	- OH	Δ^7	—	Folkodin	—
CH ₃ O -	- OH	Doymuş	—	Dihidrokodein (Paracodin)	Hidrojen tartarat
CH ₃ O -	=O	Doymuş	—	Hidrokodeon (Dicodid)	Hidrojen tartarat
CH ₃ O -	=O	Doymuş	14-OH	Oksikodon (Eucodal)	HCl
CH ₃ O -	-OCOCH ₃	Δ^6	—	Tebacon (Acedicon)	HCl

KODEİN

Günümüzde hala kullanılır

Fenolik OH → Eter : analjezik etki azalır, antitussif etki artar,
yan etki azalır



Levo ve dekstro izomer etkili

levo = 6 x dekstro

• Bileşik, gastrointestinal motiliteyi ve intestinal mukozanın sıvı salgılanmasını inhibe eder.

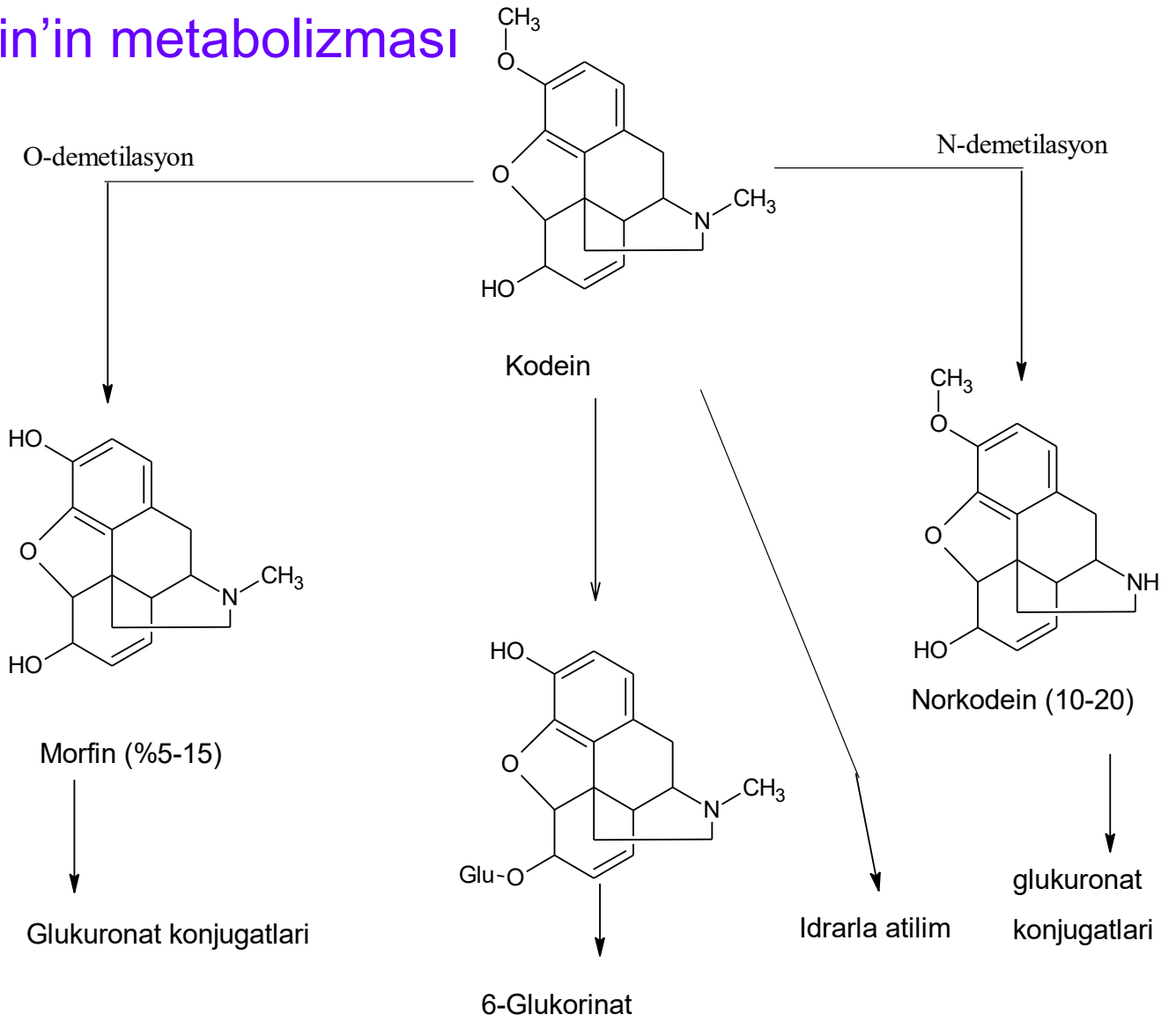
Yan Etkiler; Sedasyon, Uyuşukluk hali,
Konstipasyon (antidiyareik)

Nadiren; Öforizan ve bağımlılık

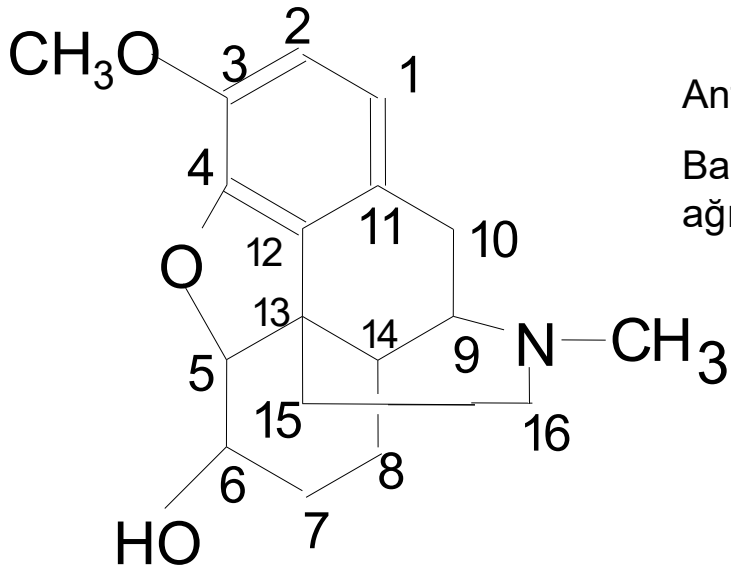
Baz yada sülfat tuzu şeklinde kull.

Polistireks tuzu uzun etkilidir.

Kodein'in metabolizması



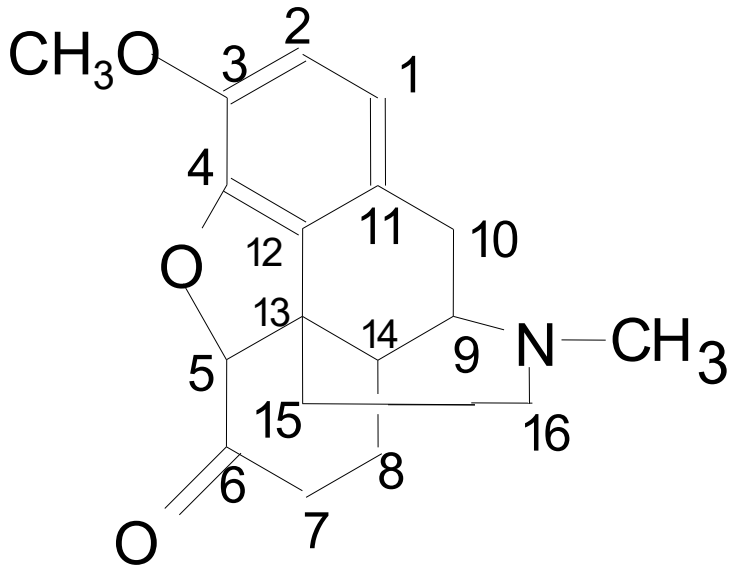
Dihidrokodein



Antitussif etkisi kodeinden fazla

Bağımlılık morfin gibi, bu nedenle sadece ağır vakalarda kullanılır.

Dihidrokodeinon



Güçlü Analezik

Antitussif

Bağımlılık kodeinden fazla

Genel Opioid Türevlerinin Etki ve Kullanılışı:

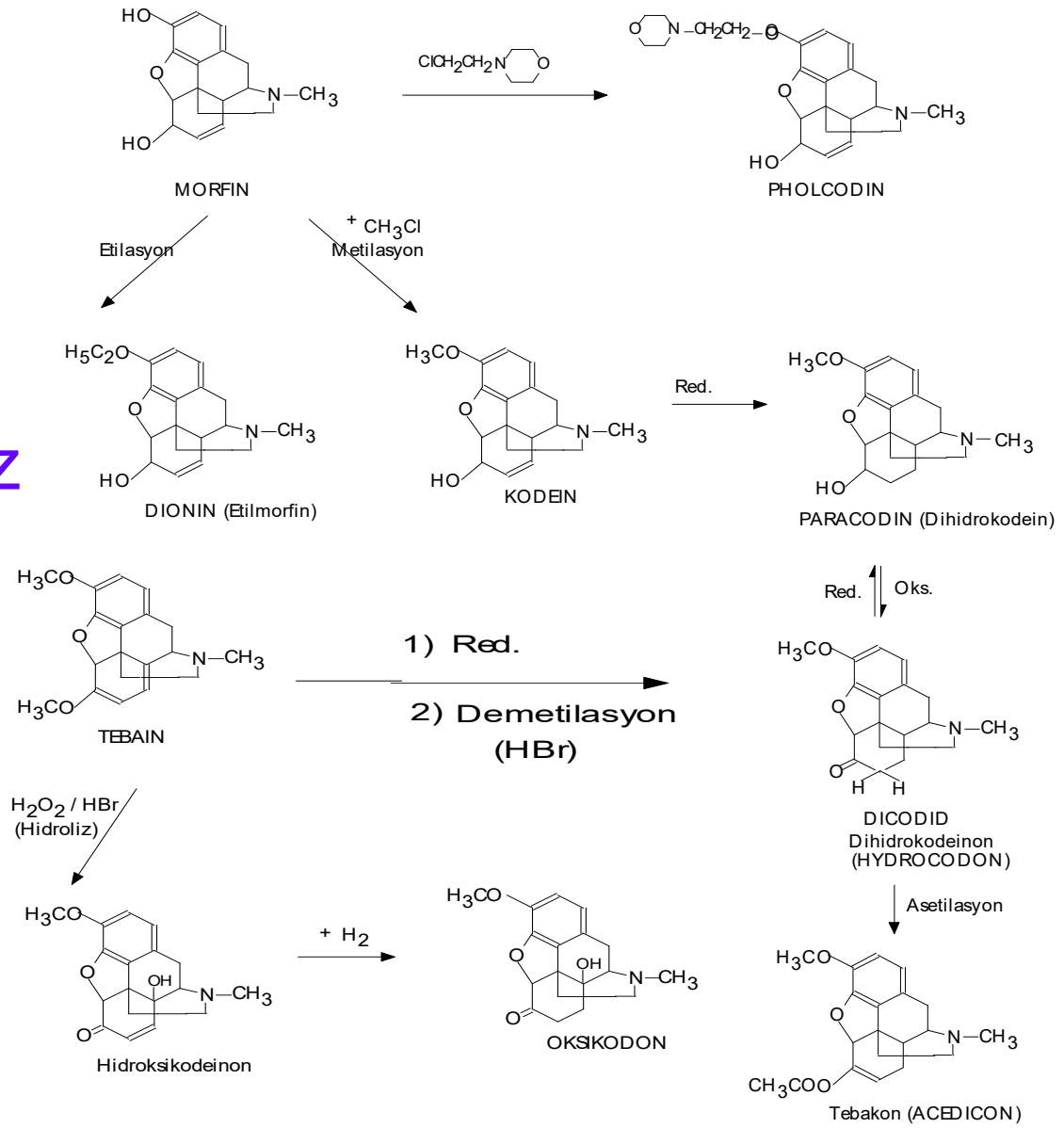
**Solunum yollarında mukoza salgısını azaltma →
kuruluk hissi**

**Histamin açığa çıkarırlar → Bronşial astmalılarda
kullanılmamalı**

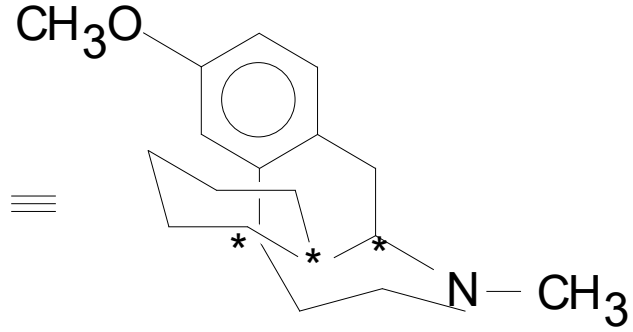
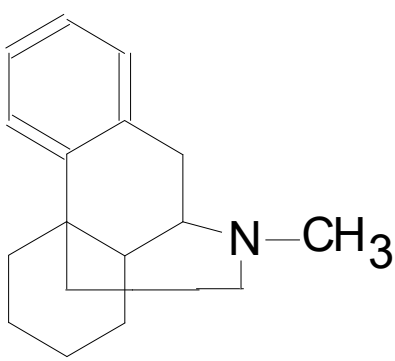
- Folkodin → Kodeinden az bağımlılık, eşit etkili**
Dionin → Kodeinden az bağımlılık, eşit etkili
Parakodin → Kodeinden daha çok bağımlılık
**Dikodid → Kodeinden daha çok bağımlılık, daha güçlü
etki**
**Oksikodon → Kodeinden daha çok bağımlılık, daha
güçlü etki**

7-8 Doymuş bağ daha çok bağımlılık

Sentez



Dekstrometorfan



3-Metoksi-N-metilmorfinan

Sentetik morfinan türevi antitussif.. Narkotik analjezik ilaç olan levorfanol'un d-enantiyomerinin metoksi türevi olup klasik opioit reseptörlere afinitesi düşüktür. Analjezik etki yapmaz.

Öksürük merkezini inhibe ederek etki göstermesine rağmen;

Konstipasyon, santral depresyon, bağımlılık etkileri yoktur. Mukozayı kurutmaz.

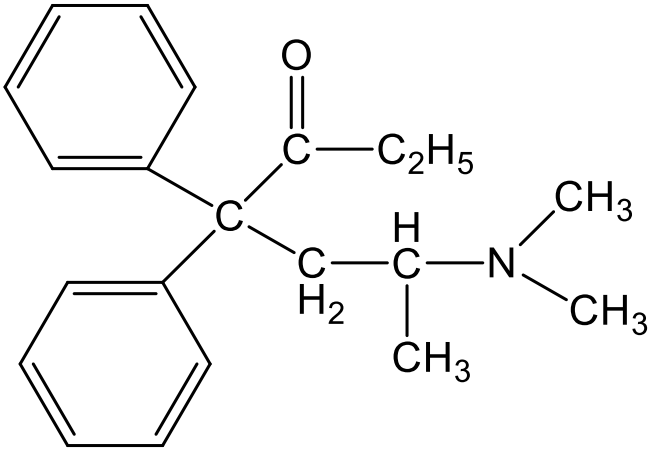
Bronşial astmalı hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğerde demetilasyon ile inaktive edildiğinden karaciğer hastalarında dikkatli olunmalıdır.

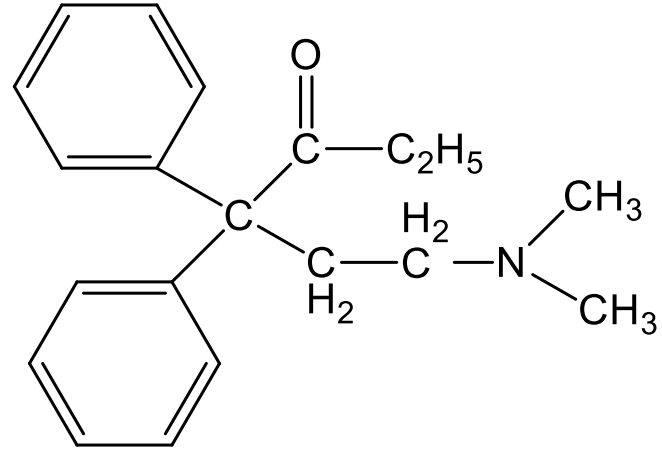
SENTETİK ANTİTUSSİFLER

- ❖ **Opioitlerin bağımlılık, konstipasyon, uyuşukluk ve sedasyon gibi yan etkilerini taşımazlar.**
- ❖ **Periferik etki ile öksürük refleksini inhibe ederler**

I. METADON TİPİ ANTİTUSSİFLER

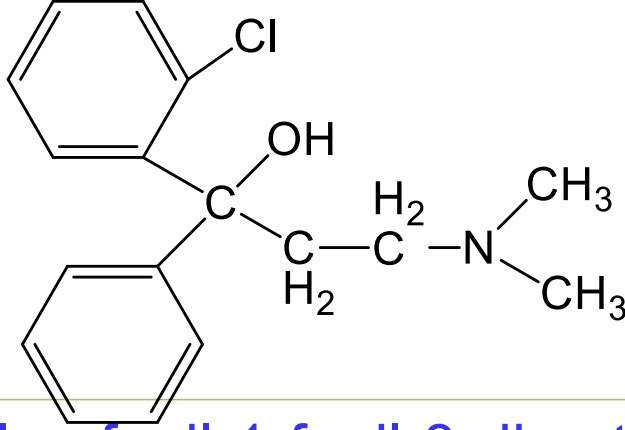


Metadon (analjezik)



Normetadon (antitussif)

Spazmolitik, bronkodilatör,
solunum merkezi üzerine seçimli
etkir



Klofedianol

DETİGON

1-o-Klorofenil-1-fenil-3-dimetilamino propanol

Solunum merkezine seçimli etkir. Öksürük merkezini kısmen santral ve kısmende periferik spazmolitik ve lokal anestezik etkileri ile baskılar.

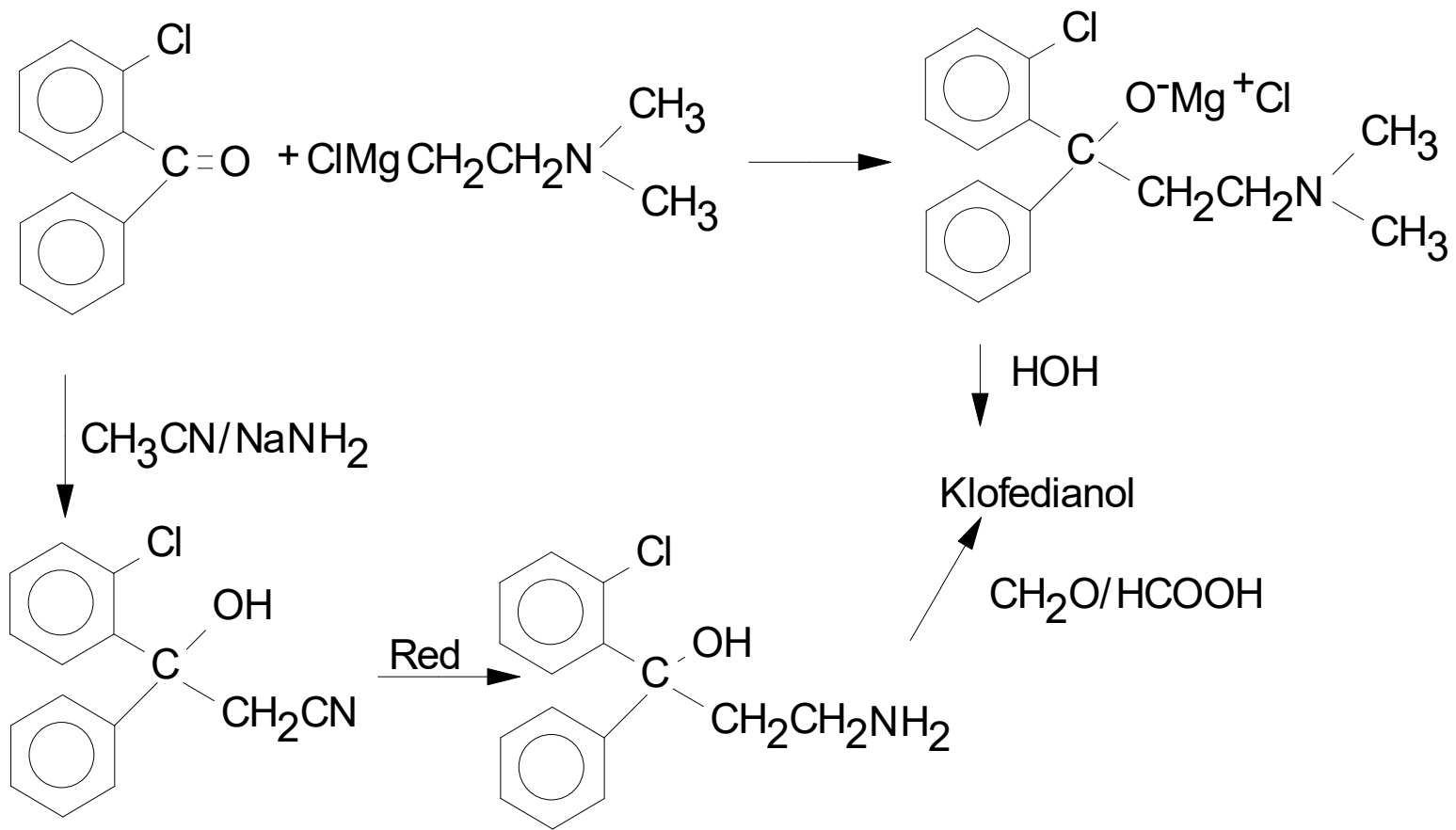
Lokal anestezik, spazmolitik ve antihistaminik özelliklerede sahiptir.

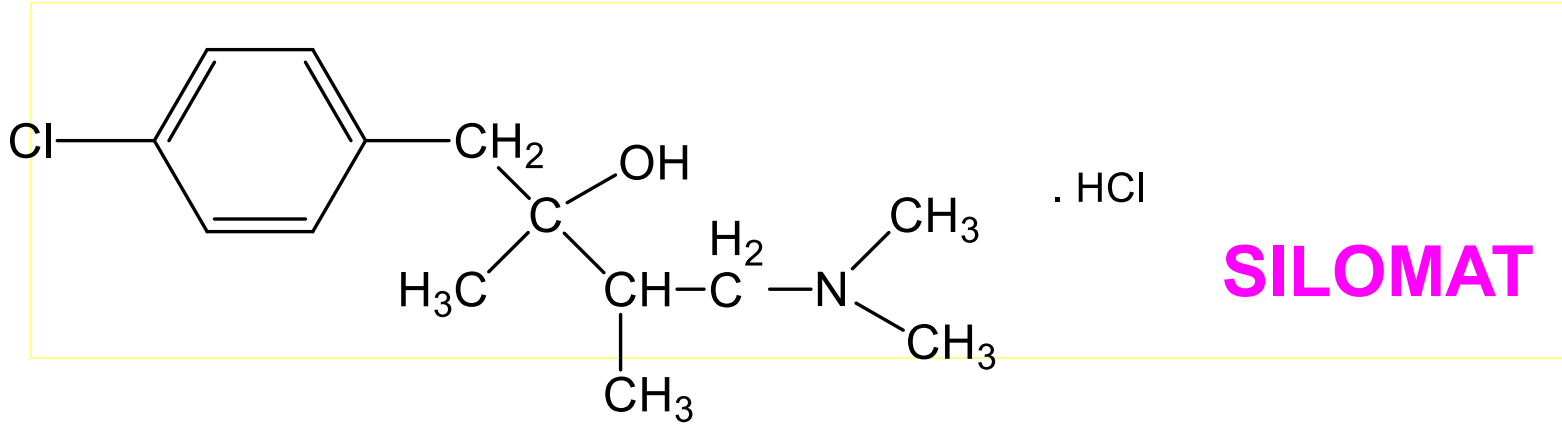
Yan Etki: Bulantı, kusma,

Yüksek dozlarda antikolinergik etki ve halusinasyon yapabilir.

Solunum depresyonu ve uyuşukluk yapmaz.

Klofedianol Sentezi





1-(*p*-Klorofenil)-2,3-dimetil-4-dimetilamino-2-butanol

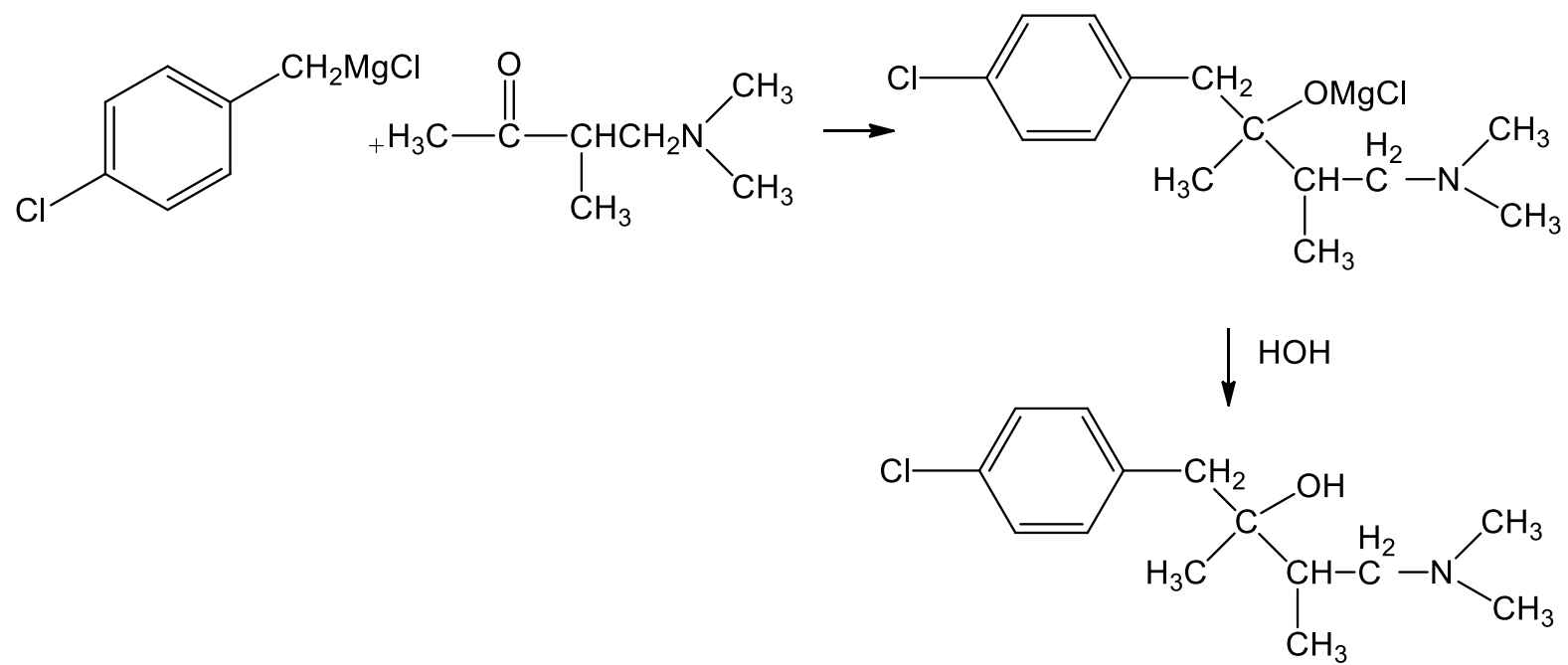
Spazmolitik

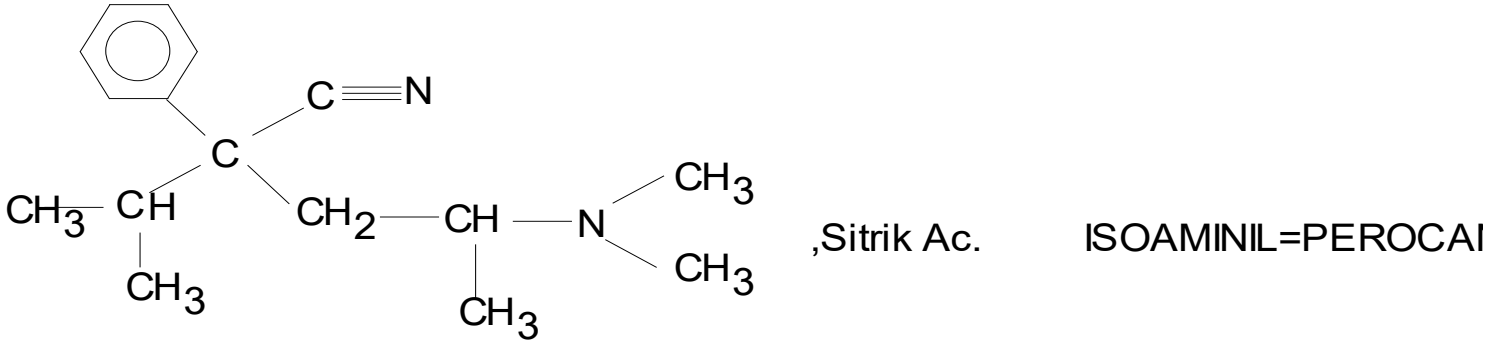
Lokal anestezik

Öksürük merkezine etkir

Solunum depresyonu ve uyuşukluk yapmaz

Silomat Sentezi



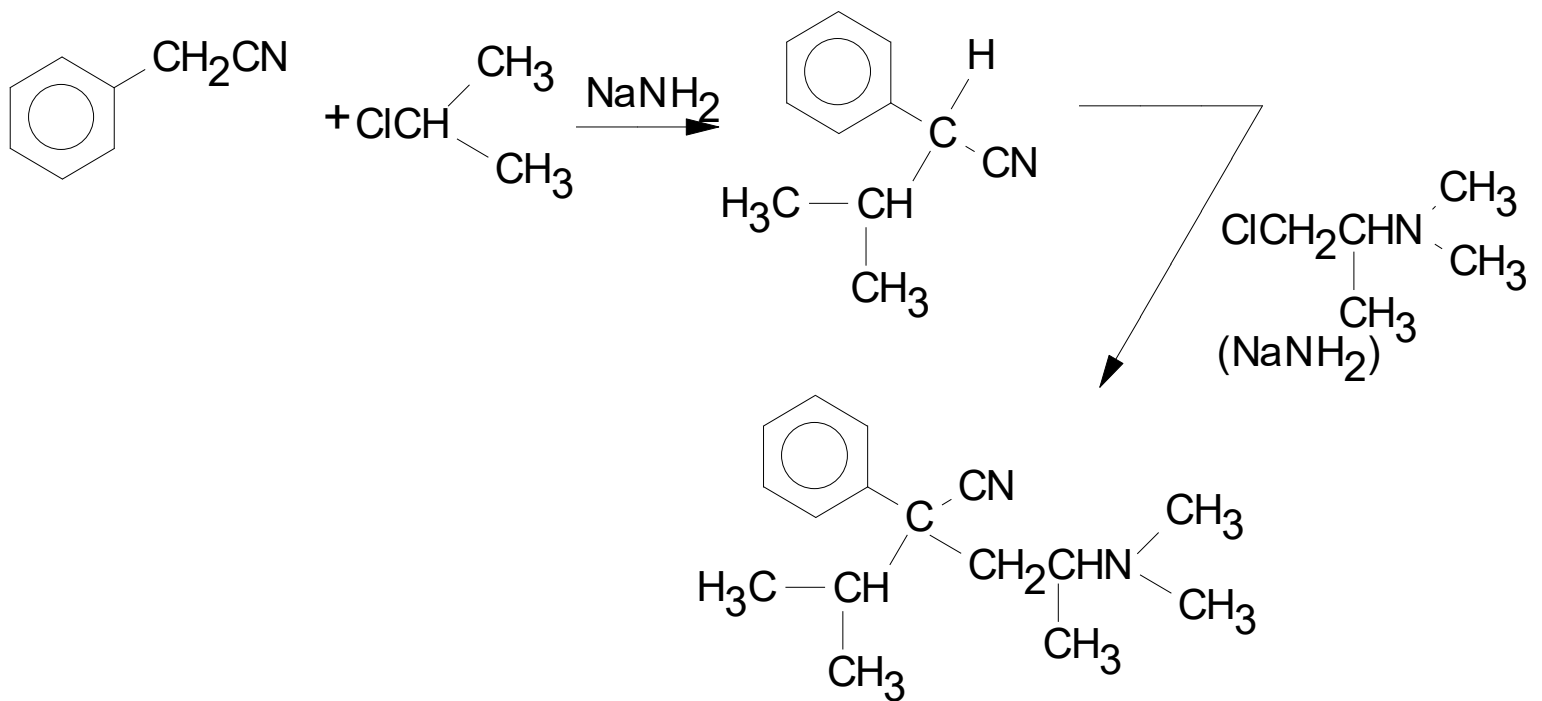


α -izopropil- α -(2-dimetilaminopropil)fenilasetonitril

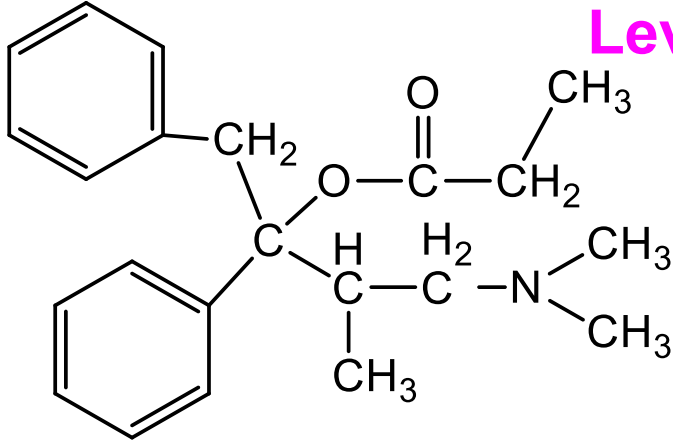
Öksürük merkezini bronkodilatör etkisi ile baskılar

Analjezik, sedatif veya solunum merkezini baskılayıcı etkisi bulunmaz.

İsoaminil Sentezi



Levopropoksifen - NOVRAD



. Naftalen-2-sülfonik asit

Napsilat Tuzu

(-)-4-Dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2-butylpropiyonat

Bileşğin (-) izomeri, hem (+) izomerden hem de rasemik karışımdan çok daha fazla antitüssif aktivite gösterir. (+) izomeri olan dekstropropoksifen bileşğinde analjezik etki baskındır.

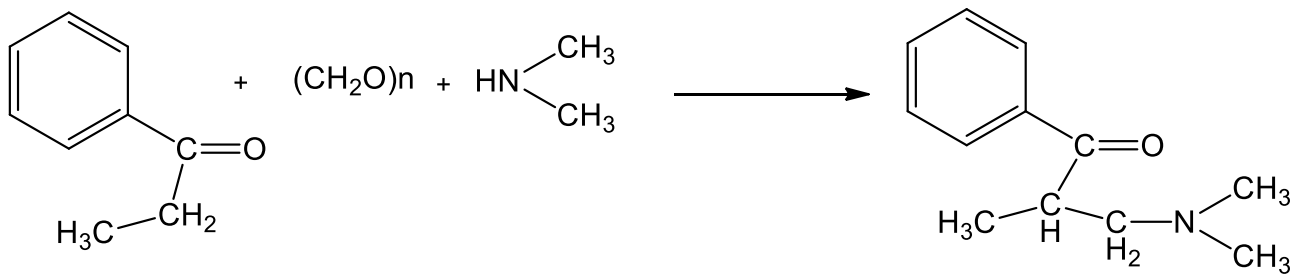
Öksürük merkezini inhibe ederek etki gösterir.

Üst solunum yolları enfeksiyonlarında (nezle, grip) kullanılır

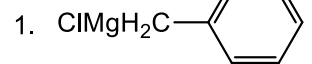
Sigara içmeye bağlı larenjit vakalarında kullanılır.

Spazmolitik etkiside vardır.

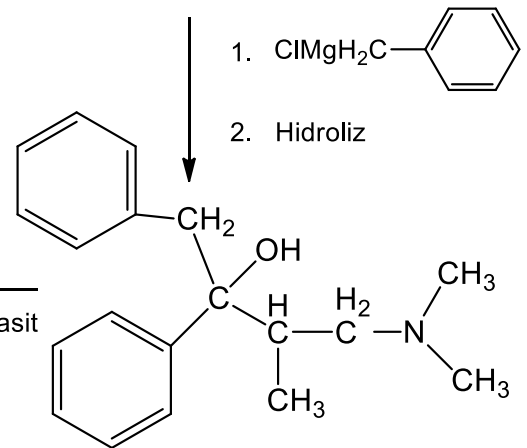
Levopropoksifen Napsilat Sentezi:



3-dimetilamino-izobutirofenon



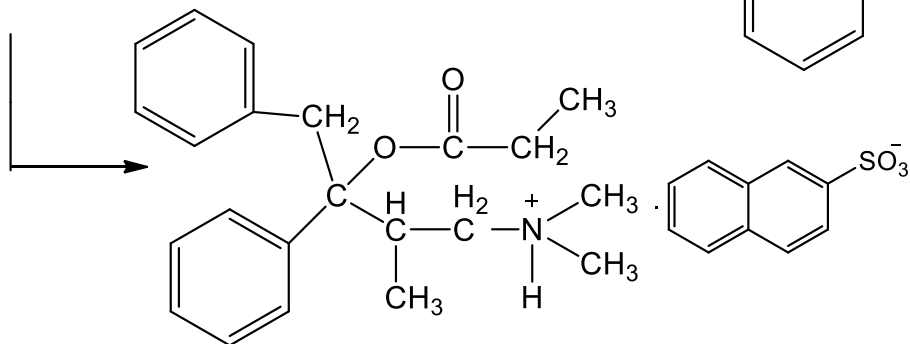
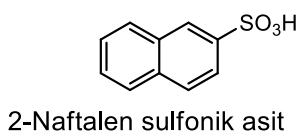
2. Hidroliz



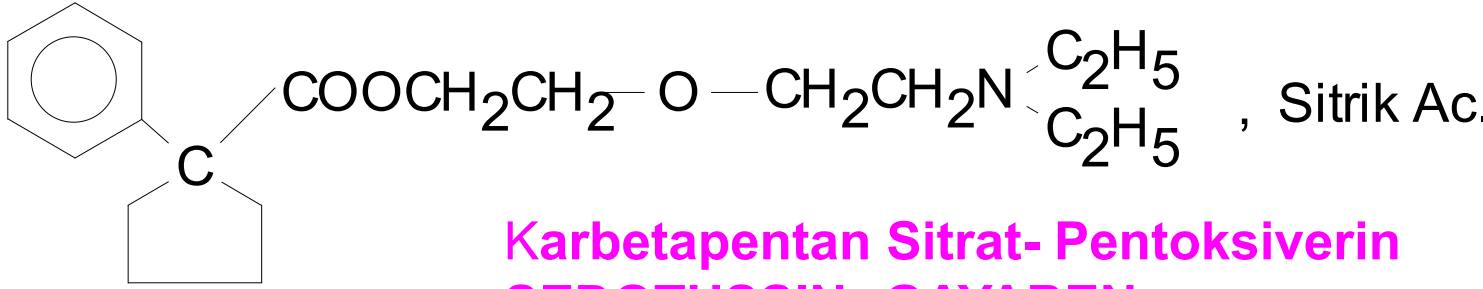
(-) izomer

D-Kamfosulfonik asit

Novrad



II. BAZİK ESTER GRUBU TAŞIYAN ANTİTUSSİFLER



Karbetapentan Sitrat- Pentoksiverin SEDOTUSSIN--GAYABEN

1-Fenil-siklopentankarboksilik asidin 2-(2-dietilaminoetoksi)etil esteri

Kodeinden biraz daha etkili

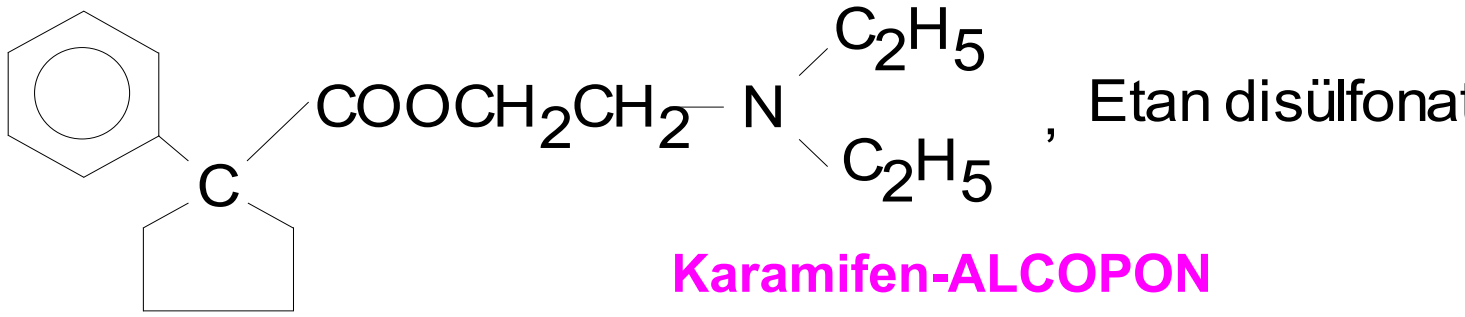
Üst solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile oluşan öksürüğü baskılar.

Spazmolitik

Lokal anestezi

Parasempatolitik yan etkiler görülür

Yüksek dozda kalbi deprese edebilir.



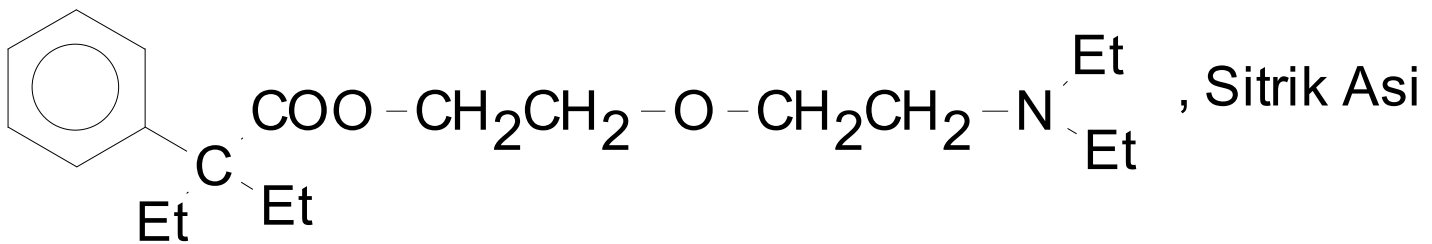
1-Fenil siklopentankarboksilik asit (2-dietilamino)etil esteri

Bronkodilatör

Öksürük merkezine etkir

Kodeinden daha az güçlü

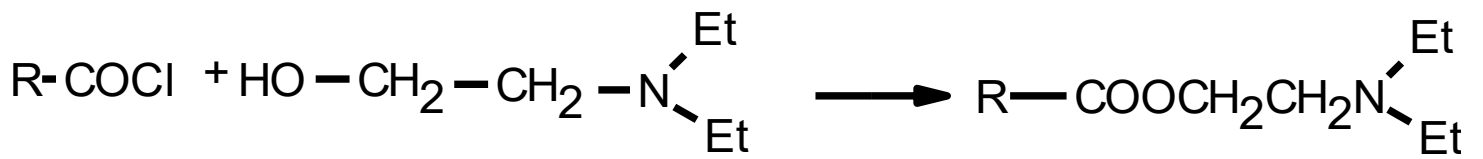
Okseladin-PECTAMOL



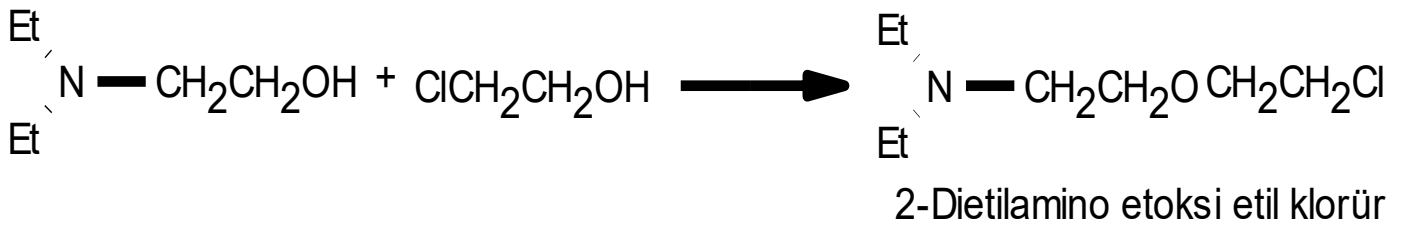
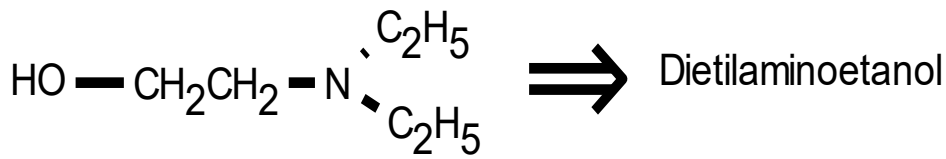
α,α -Dietilfenilasetik asit-2-[(2-Dietilaminoetoksi)etil] esteri

Kodeinden daha az güçlü, daha az yan etkili

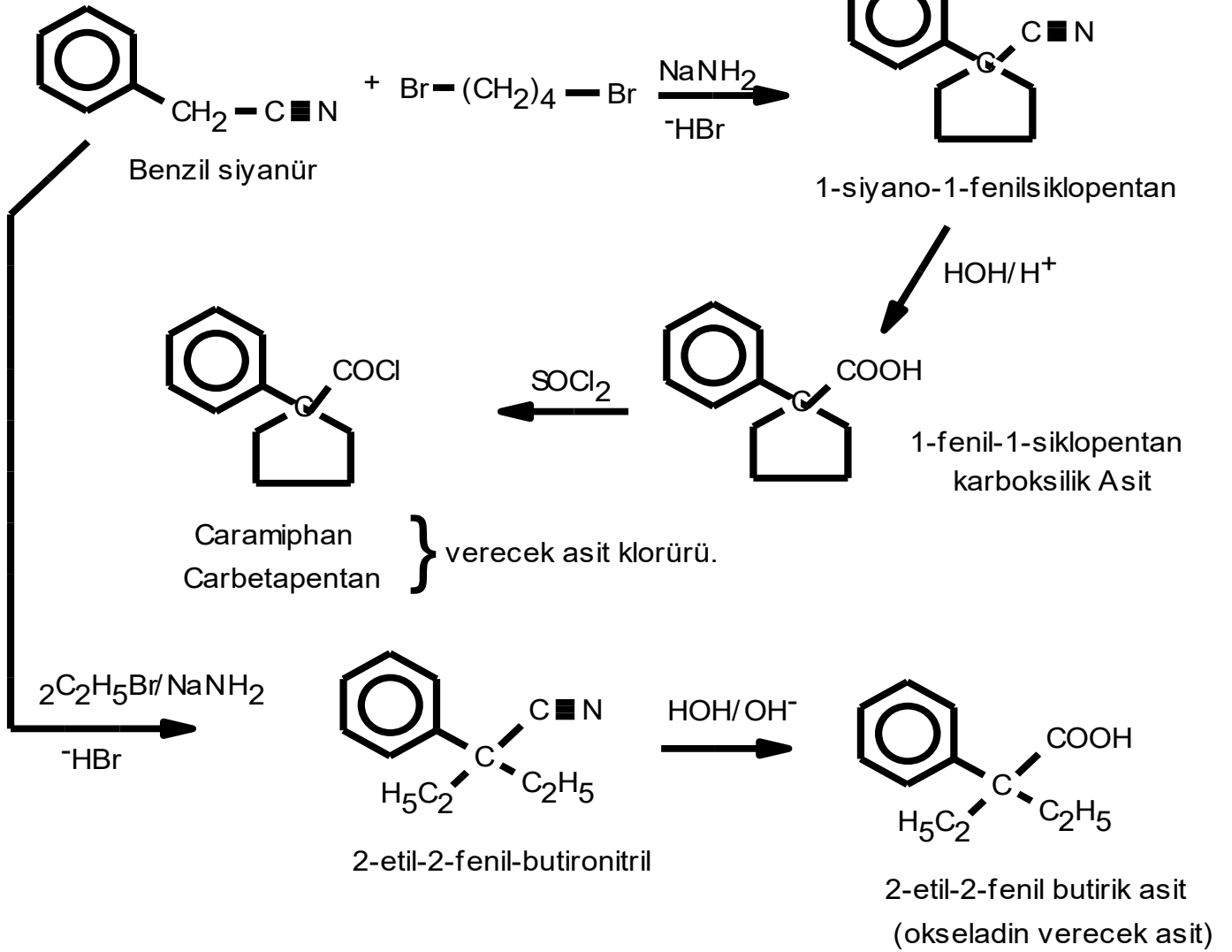
Genel Reaksiyon Şeması



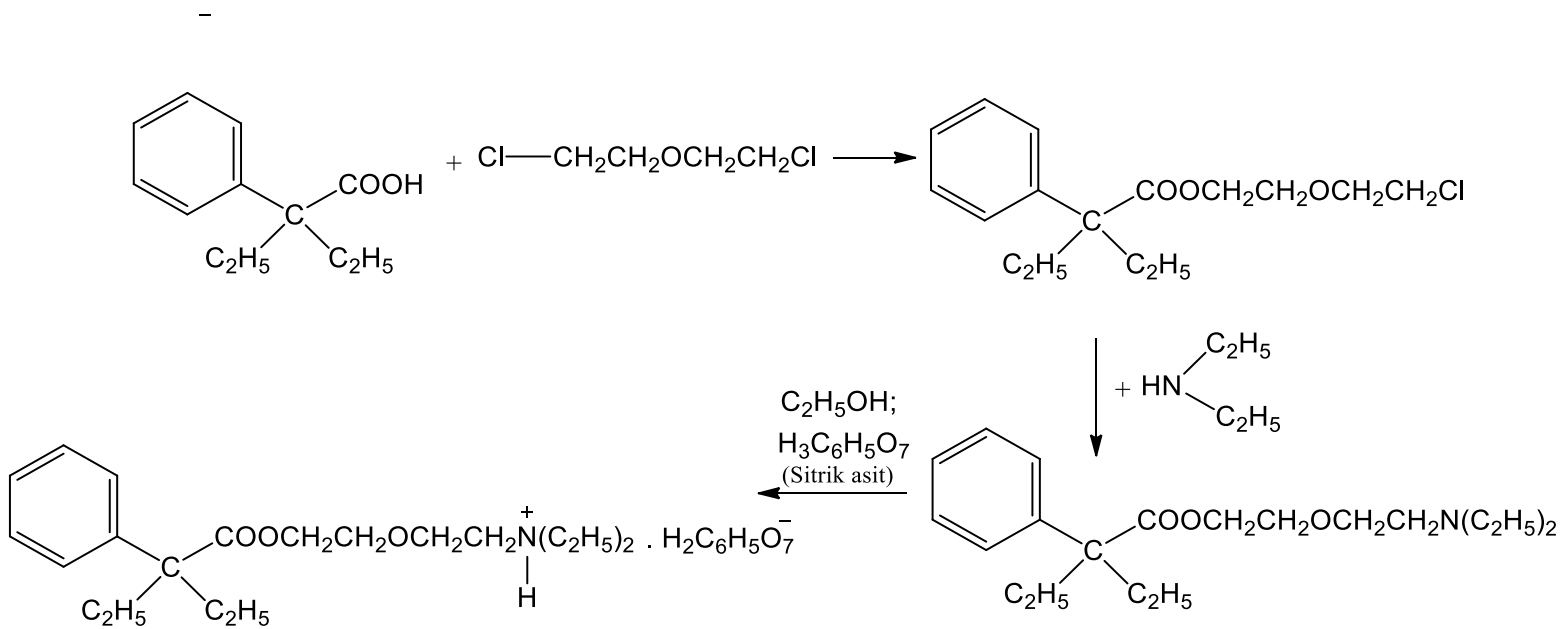
Amino Alkol Bölümü



Asit Bölümlerinin Sentezi

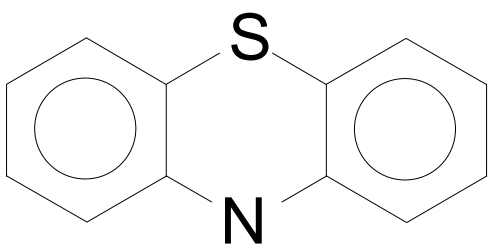


Örnek Sentez : *Okseladin sitrat*

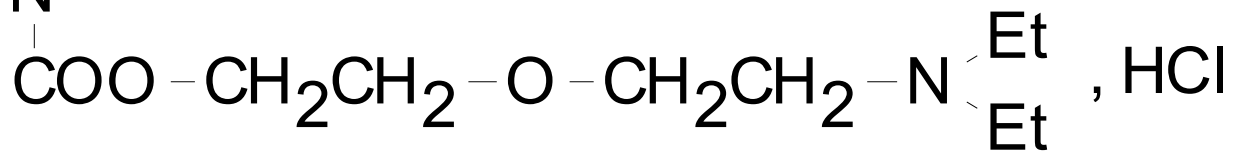


Okseladin sitrat

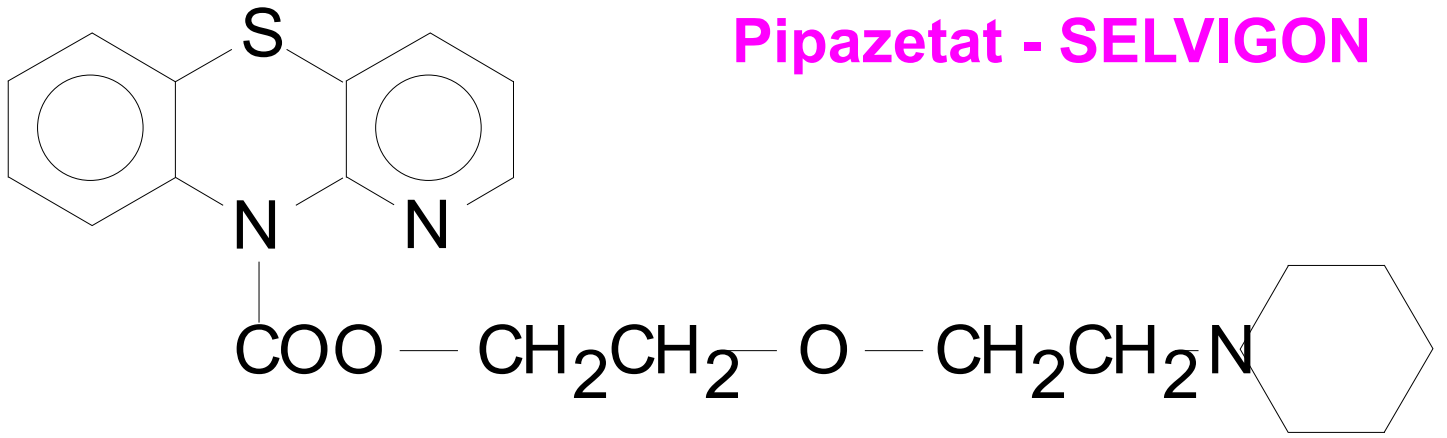
Okseladin



Dimetoksanat - TUSSIDIN



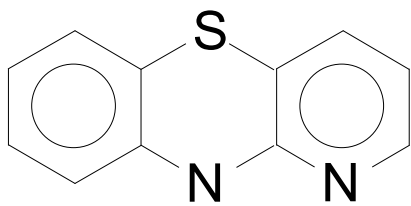
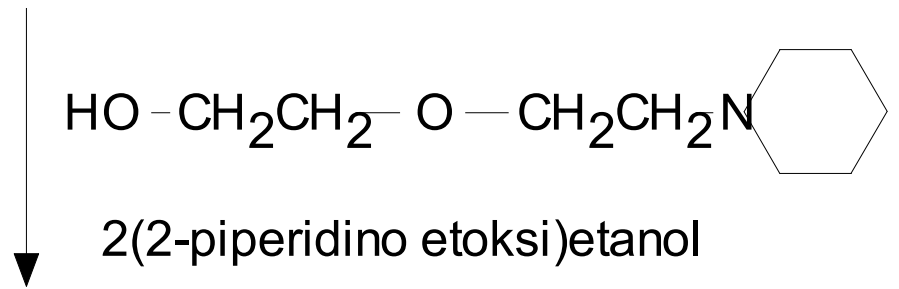
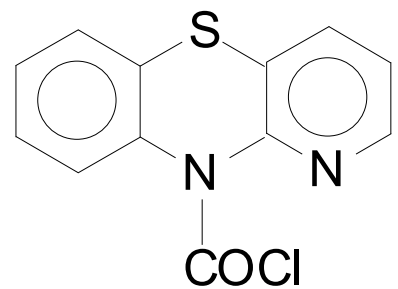
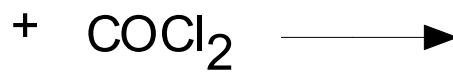
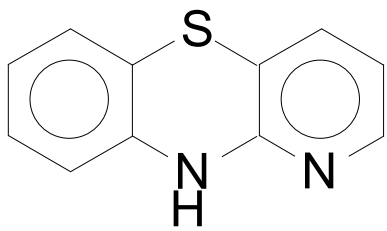
β -Dietilaminoetoksietilfenotiyazin-10-karboksilat



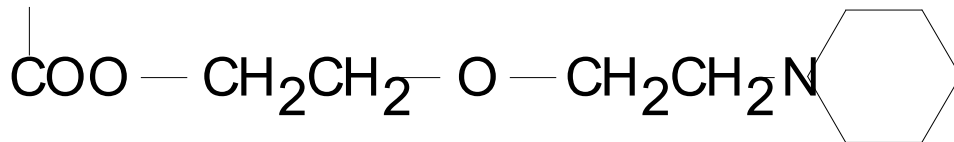
1-Azafenotiyazin-10-Karboksilik Asit [2-(2-piperidino etoksi) etil ester

Kodeinden daha az güçlü, daha az yan etkilii

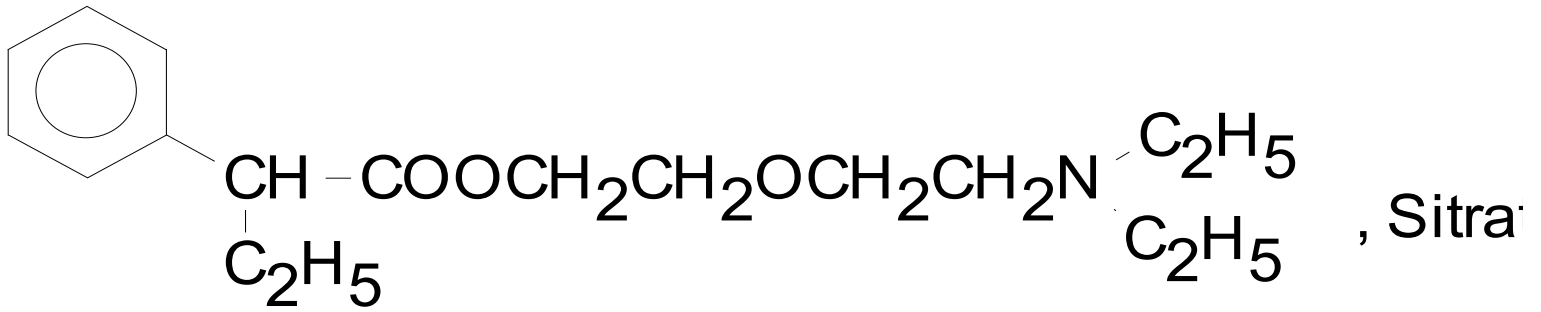
Pipazetat Sentezi



Pipazetat



Butamirat Sitrat = SINECOD

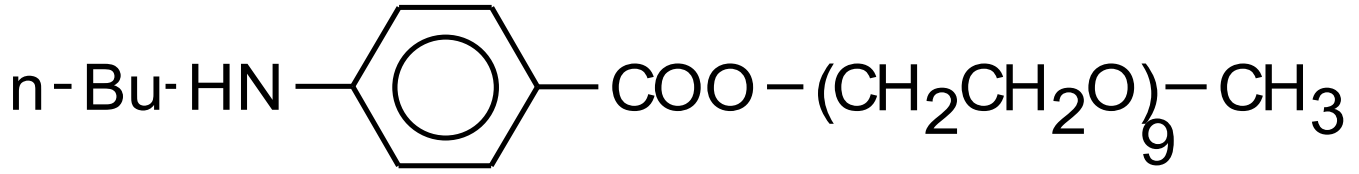


2-[2-(Dietilamino)etoksi]etil-2-fenil bütirat

Bronşit vakalarında kullanılır

3.LOKAL ANESTEZİK ETKİLİ ANTİTUSSİFLER

Benzonat - TESSALON



4-Butilamino-benzoik Asit-(o-metil)-nona etilen glikol ester

Viskoz bir sıvı

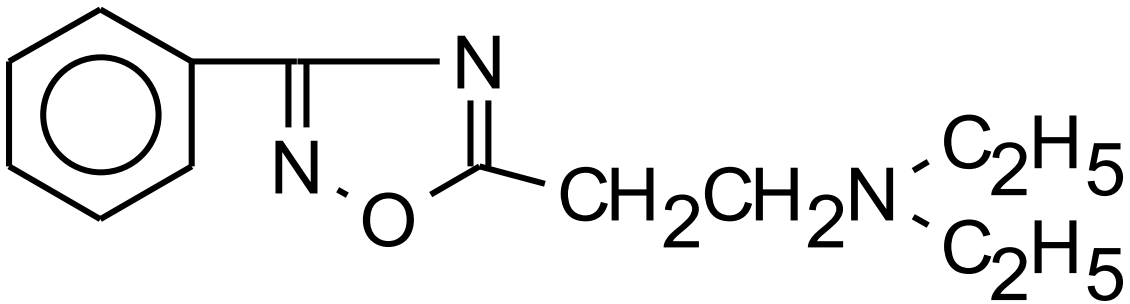
Hem merkezi hem periferik etkili

Sistemik alındığında akciğerlerde aferent sinir uçlarında ve reseptörlerde lokal anestezi sağlar

Öksürük refleksinden sorumlu reseptörleri bloke eder

Yan etkiler: Burun tıkanıklığı, ürtiker, konstipasyon. uyuşukluk

Oksolamin Fosfat - PEREBRON - FENKO



5-(2-dietilaminoetil)-3-fenil-1,2,4-oksadiazol

Bronkodilatör

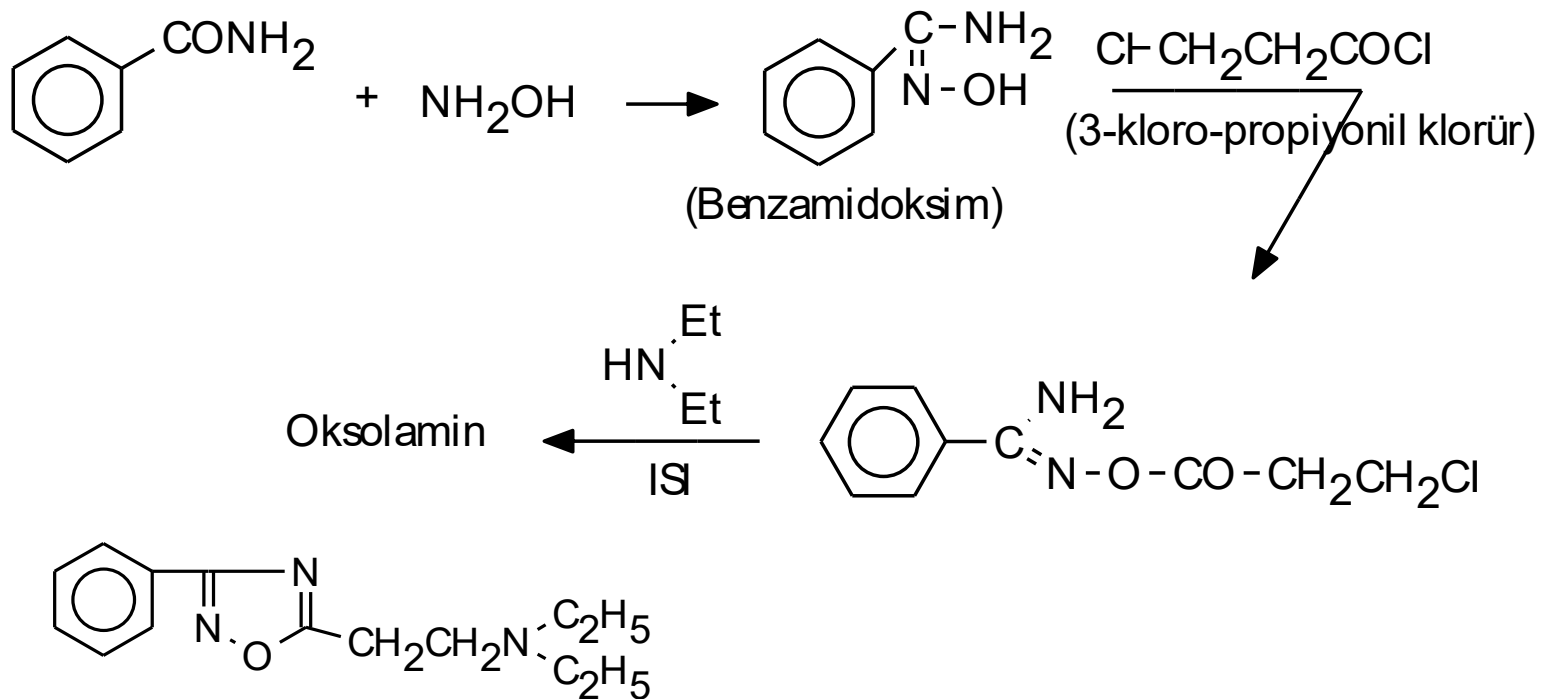
Lokal anestezik

Spazmolitik

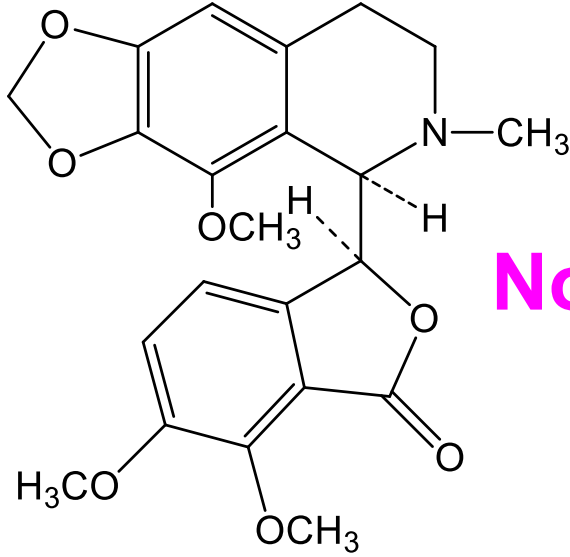
Antipiretik, antiinflamatuvar

Solunum yolları iltihabi hastalıklarında kullanılır

Oksolamin Sentezi



4- DİĞER ANTİTUSİFLER



Noskabin (l-Narkotin)

Afyon içinde bulunan isokinolin türevi bir alkaloiddir.

Bağımlılık oluşturmaz.

Bronşiyal astma ve pulmoner amfizemden kaynaklı öksürükte kullanılır.

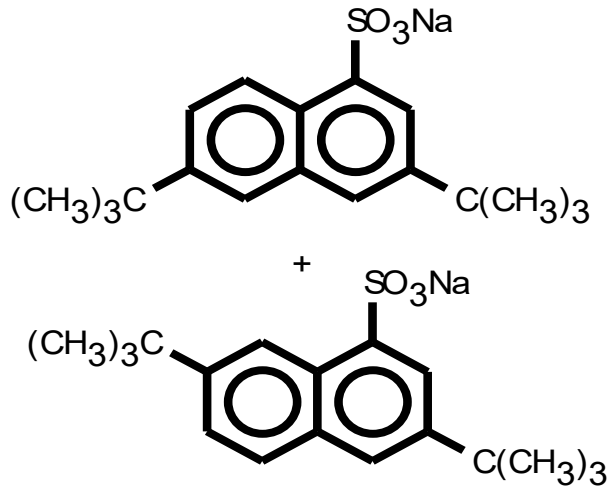
Zayıf bronkodilatör etki

Analjezik etki yoktur.

Antikanser etkili bileşik adayı.

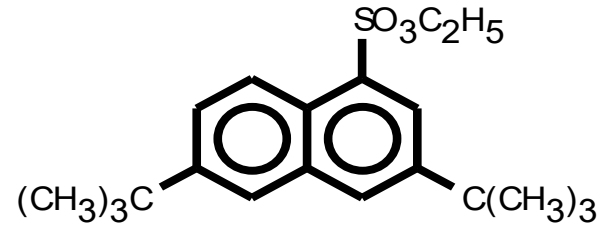
Dibunate BEBEKO - ,BEKANTİL

Sedatif etkili



Dibunat Na

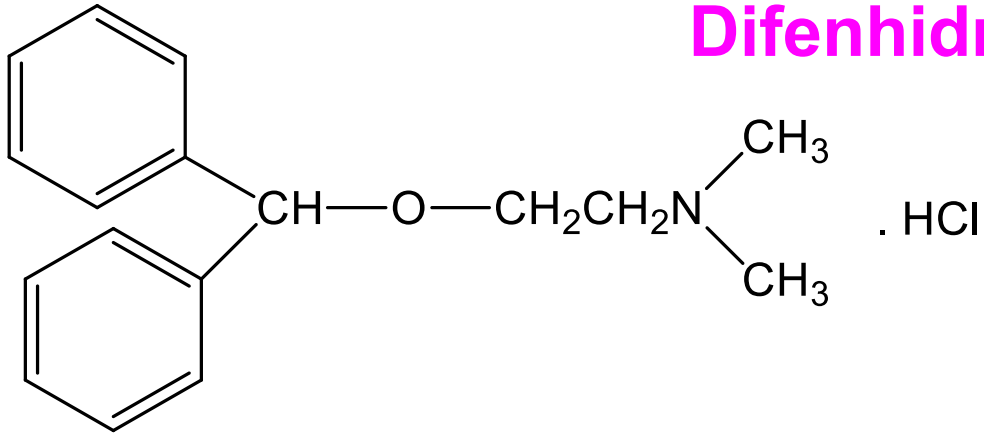
3,7-Bis(1,1-dimetil etil)-1-naftalen sülfonic ac.Na tuzu



Etildibunat

3,6-Di-Ter-butil-1-naftalen sülfonic ac.e

Türkiye'de bulunan preparati

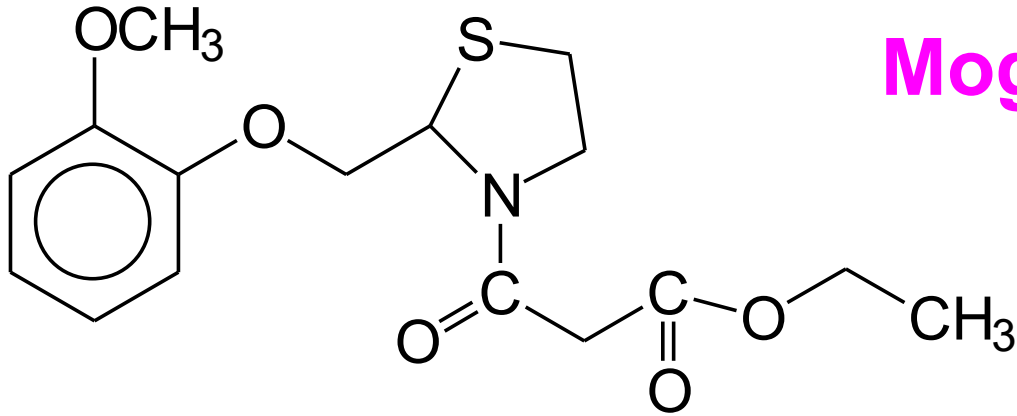


2-(Difenilmetoksi)-N,N-dimetiletamin

Klasik histamin H1-reseptör blokörüdür.

Öksürük merkezini inhibe etmek suretiyle antitusif etki

Klasik antihistaminik ilaçların yan etkileri olan sedasyon ve antikolinergik yan etkiler oluşturur.



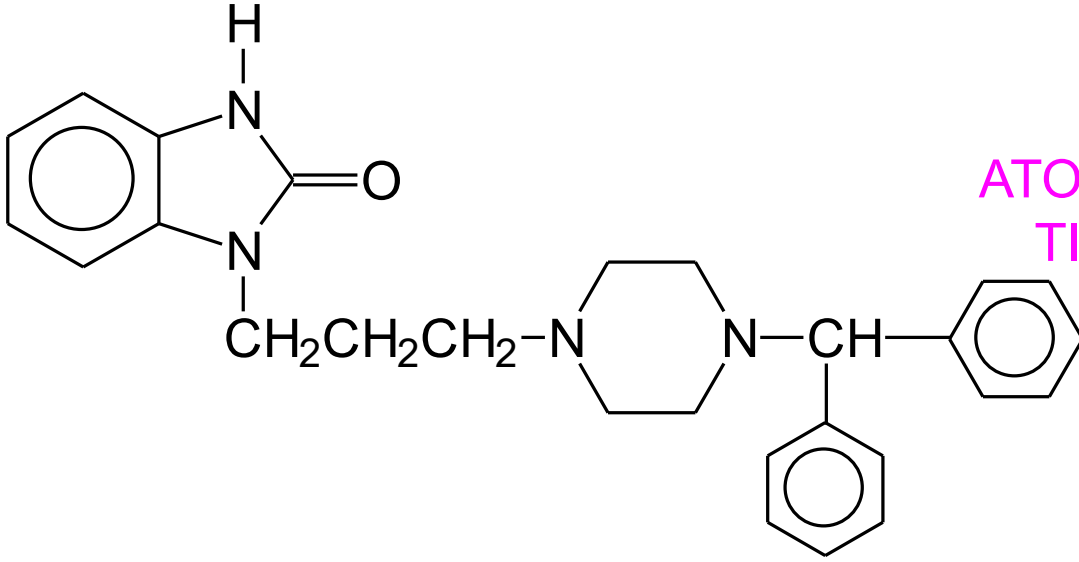
Moguistein

(R,S)-2-(2-metoksifenoksi)-metil-3-etoksi-karbonil-asetil-1,3-tiyazolidin

Etkisini periferel yoldan gösterir

Bronkodilatör özelliği yoktur

Her iki enantiyomerinin de antitussif etkinliği denktir



Oksatomid

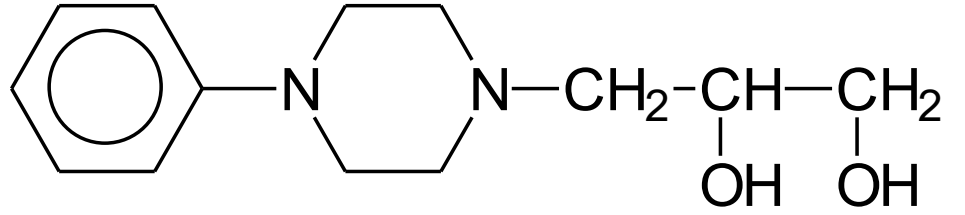
ATOKSAN, FLAVORAS
TINSET, TANZOL

1-[3-(4-(difenilmetil)-1-piperazinil)propil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

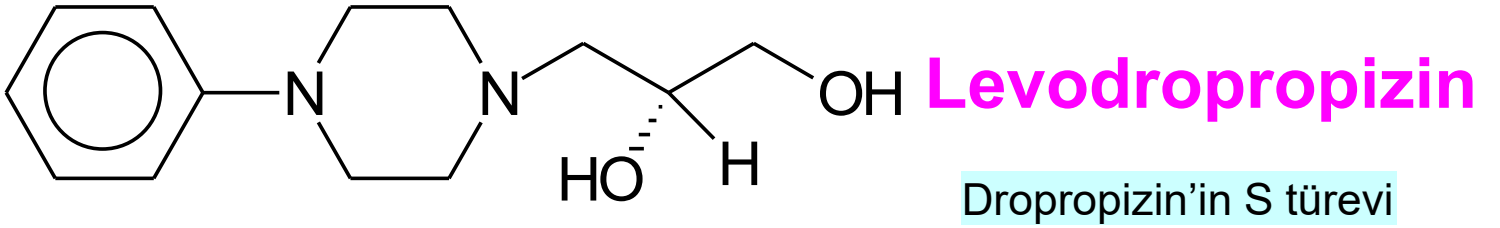
Antiallerjik özelliği var

Astımlı hastalarda kullanılır

Dropropizin



3-(4-fenilpiperazinil)-propan-1,2-diol



Fenil halkasının 4. Konumuna $-OCH_3$ gelmesi ile etki düşer

$-Cl$, F etkiyi artırır

Fenil halkasının 2. Konumuna $-OCH_3$ gelmesi yan etkiyi artırır

Sübstitüe ve nonsübstitüe türevlerin R ve S izomerleri arasında etki farkı yoktur