

Anksiyolitik, sedatif, hipnotik ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Son güncelleme: 10.03.2009

Konuşma planı

- Bu konuda anlatılacak ilaçların toplu tanıtımı
- Tanımlar
- Benzodiazepinler
- Barbitüratlar
- Diğer sedatifler
- Alkoller

Benzodiazepinler: sedatifler

- Alprazolam (*Xanax*)
- Bromazepam (*Lexotani!*)
- Diazepam (*Diazem*)
- Klonazepam (*Rivotril*)
- Klorazepat (*Tranxilene*)
- Klordiazepoksit (*Librax*)

3

Benzodiazepinler: hipnotikler

- Estazolam (*ProSom*)
- Flurazepam (*Dalmane*)
- Flunitrazepam (*Rohypnol*)
- Kuazepam (*Doral*)
- Lorazepam (*Ativan*)
- Midazolam (*Dormicum*)
- Temazepam (*Restoril*)
- Triazolam (*Halcion*)

4

Benzodiazepin antagonistleri

- Flumazenil (*Anexate*)

5

Barbitüratlar

- Allobarbital (*Spazmo-Panalgin*)
- Amobarbital (*Amytal*)
- Fenobarbital (*Luminal*)
- Sekobarbital (*Seconal*)
- Tiyopental (*Pentothal*)

6

Diğer sedatif ilaçlar

- Appidem (Anaxyl)
- Buspiron (Buspon)
- Etanol (sedatif ilaç olarak preparatı yok)
- Hidroksizin (Vistaril)
- Kloralhidrat (Noctec)
- Zaleplon (Sonata)
- Zolpidem (Ambien)
- Zopiklon (İmovane)

7

Tanımlar

- Anksiyete, kesin olarak tanımlanabilir bir uyarıya bağlanamayan, huzursuzluk, gerginlik, taşikardi ve dispnenin eşlik ettiği tehlike ve dehşet duygusudur.
- Bu ilaçlar kullanıldığında anksiyolitik etki, daha düşük dozlarda çıkar ve anksiyetenin giderilmesi olarak tanımlanabilir.
- Sedatif etki genel santral sinir sistemi depresyonunu ifade eder.
- Hipnotik etki ise ilaçların uyku halini oluşturmalarıdır.

8

Benzodiazepinler I

- GABA_A-reseptörleri üzerinde spesifik regülatör bölgeye bağlanarak (benzodiazepin bağlanma bölgesi, benzodiazepin reseptörü) GABA'nın inhibitör etkinliğini (Cl⁻ kanalı açılma frekansını) artırırlar.
- Tüm benzodiazepinler anksiyolitik ve sedatif etkilidir, ancak hipnotik etki bazılarında ve yüksek dozda vardır.
- Koroner vazodilatatör ve iskelet kası gevşetici etkileri de vardır.

9

Benzodiazepinler II

- Benzodiazepinlerin anksiyolitik etkileri düşük dozlarda ortaya çıkar ve anksiyolitik doz aralığı barbitüratların aksine oldukça geniştir. Toksik dozları tedavi dozlarının oldukça üzerindedir.
- Benzodiazepinler, uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanıldıklarında fiziksel ve psikolojik bağımlılık geliştirebilir. Bu nedenle yeşil reçete ile satılırlar.
- Kısa etkililerine daha çabuk tolerans gelişir.
- Rebound uykusuzluk ve toleransı engellemek için aralıklı olarak 2-4 haftadan daha uzun süreli verilmemelidirler.

10

Benzodiazepinler III

- Lipofiliktirler, oral yoldan absorpsiyonları iyidir. Karaciğer mikrozomal enzimlerinde aktif metabolitlerine dönüşürler, bu durum karaciğer hastalarında dikkate alınmalıdır.
- Uyku hali, konfüzyon, kognitif fonksiyon bozukluğu, hafıza kaybı gelişebilir. Kan düzeyleri düştüğü zaman rebound etki (örn. uykusuzluk) oluşturabilirler.
- Alkol ve diğer santral sinir sistemi depresanları, benzodiazepinlerin santral sinir sistemi üzerine olan etkilerini arttırlar.

11

Uzun etkili benzodiazepinler (etki süresi 1-3 gün)

- **Diazepam:** Flurazepamdan sonra en uzun etkili benzodiazepindir; ayrıca en fazla lipofilik olandır. Antikonvülsif ve kas gevşetici etkileri de vardır.
- **Flunitrazepam (sarı bomba):** Hipnotik özelliği vardır. Bağımlılık yapma potansiyeli çok güçlü olduğu için kırmızı reçeteye satılırdı.
- **Flurazepam:** REM uyku fazını en az baskılayan benzodiazepindir. Ancak, kabus görmeye neden olabilir. Çok uzun etkilidir; plazma yarılanma ömrü 40-100 saattir.
- **Klonazepam:** Absans nöbetlerinin kronik tedavisinde, ayrıca panik atak ve mani profilaksisinde kullanılır. Kas gevşetici etkilidir.
- **Klordiazepoksit:** Anksiyolitik, alkol yoksunluğu tedavisi, anesteziye premedikasyon amaçlı kullanılır. Porfiriada kötüleşmeye neden olabilir.

12

Orta etkili benzodiazepinler (etki süresi 10-20 saat)

- **Alprazolam:** Panik atakların tedavisinde ilk seçilecek ilaçtır. Anksiyolitik olarak, antidepresif olarak ve agarofobi tedavisinde de kullanılır.
- **Bromazepam:** Diazepama benzer etkilidir, ancak yarılanma ömrü ortalama 12 saattir. Anksiyete tedavisinde kullanılır.
- **Temazepam:** Hipnotik olarak uykuya dalmakta zorlananlarda tercih edilir.

13

Kısa etkili benzodiazepinler (etki süresi 2-8 saat)

- **Midazolam:** Çok kısa etkili, suda çözünür benzodiazepin türevidir. Genel anesteziye anksiyolitik, hipnotik amaçlı kullanılır.
- **Triazolam:** Hipnotik olarak uykuya dalmakta zorlananlarda tercih edilir.

14

Benzodiazepinlerin kullanımları

- Anksiyolitik, sedatif (diazepam, bromazepam, alprazolam)
- Hipnotik (temazepam, triazolam)
- Tıbbi ve cerrahi işlemlerden önce sedasyon ve amnezi sağlamak amacıyla premedikasyon için (özellikle midazolam, klordiazepoksit)
- Epilepsi ve nöbet durumlarının tedavisi (özellikle diazepam, klonazepam, klobazam, lorazepam)
- Dengeli anestezinin bir intravenöz komponenti olarak (özellikle midazolam)
- Etanol veya diğer sedatif-hipnotiklerin geri çekilme durumlarının kontrolü (özellikle klordiazepoksit, klorazepat, diazepam ve oksazepam)
- Spazmolitik olarak (özellikle diazepam)

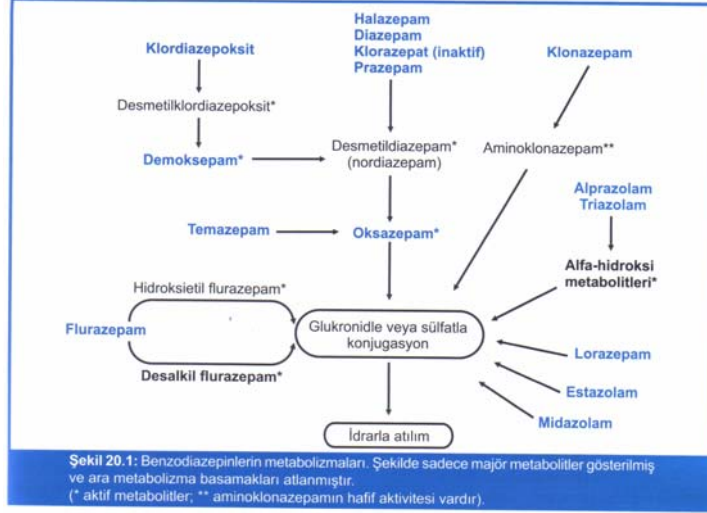
15

Benzodiazepin antagonistleri

- **Flumazenil:** Sadece İV uygulanır. Uzun etkili benzodiazepinlerin etkisini geri çevirirken kısa aralarla tekrarlanır. Bağımlılarda yoksunluk belirtilerini ortaya çıkarır.

16

Benzodiazepinlerin metabolizmaları



17

Barbitüratlar I

- Hücre zarlarında Na^+ - K^+ taşımalarını bozarak mezensefalik retiküler aktive edici sistemi inhibe ederler. GABA_A -reseptöründe, benzodiazepinlerden farklı bir yere bağlanarak, Cl^- kanalının açık kalma süresini artırırlar.
- Doza bağlı santral sinir sistemi depresyonu yaparlar: Sedasyon → hipnoz → anestezi → koma → ölüm
- Solunum merkezinin CO_2 'ye duyarlılığını azaltır, aşırı dozda solunum depresyonu yaparlar.
- Analjezik etkileri yoktur, aksine hiperaljezi yaparlar.
- Yağ dokusunda redistribüsyona uğrarlar.
- Uyku hali, artık etki, tolerans ve bağımlılık yaparlar.

18

Barbitüratlar II

- Uzun etkililer (3-5 gün): Fenobarbital → **antikonvülsan**.
- Orta etkililer (10-50 saat): Allobarbital, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, pentobarbital, sekobarbital → **sedatif-hipnotik**.
- Çok kısa etkililer (20 dakika): Metoheksital, tiyamilal, tiyopental → **anestezi indüksiyonu**.

19

Barbitüratların ilaç etkileşimleri

- Karaciğerde P450 mikrozomal enzimleri indüklerler.
- δ -aminosentaz (δ -ALA) enzimi indüksiyonu yaptıkları için akut intermittant porfiriada kontrendikedirler.
- UDP-glukronosil transferazı indükledikleri için yenidoğan sarılığının tedavisinde kullanılırlar (özellikle fenobarbital).
- Sekobarbital kendi metabolizmasını inhibe eder.
- Valproik asit barbitüratların metabolizmasını azaltır.

20

Diğer sedatif ilaçlar I

- **Zolpidem:** Benzodiazepin reseptörleri üzerinde farklı bir bağlanma bölgesi vardır ve GABA aracılı inhibisyonu arttırarak sedatif etki gösterir. Yoksunluk belirtilerine neden olmaz. Rebound uykusuzluk nadirdir. Antikonvülsan ve kas gevşetici etkisi yoktur. Kabuslar, ajitasyon, baş dönmesi, gündüz uyku hali gibi yan etkileri vardır. Etkisi flumazenille ortadan kaldırılabılır.
- **Alpidem, zaleplon, zopiklon:** Zolpidem gibidirler. Zolpidemle aynı bölgeye bağlanırlar. Yaşlılarda ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda doz ayarlanması yapılmalıdır.

21

Diğer sedatif ilaçlar II

- **Buspiron:** Potent fakat nonselektif 5-HT_{1A}-agonistidir. Anksiyolitik etkisi günler veya haftalar sonra ortaya çıkar. Kronik anksiyetede kullanılır. Yan etkileri daha hafiftir. Baş dönmesi, sersemlik, baş ağrısı, bulantı yapar. Sedasyon, psikomotor, kognitif bozukluk nadirdir. Bağımlılık oluşmaz. Rifampisin P450 sistemini indükleyip buspironun yarıömrünü kısaltır. İpsapiron, gepiron ve andospiron gibi analogları geliştirilmiştir.
- **Kloralhidrat:** 30 dakikada uykuyu başlatır, 6 saat sürer. Epigastrik ağrı yapar.

22

Diğer sedatif ilaçlar III

- **Glutetimit ve meproamat:** Eskiden kullanılan sedatif-hipnotiklerdir. Porfiriada kötüleşmeye neden olabilirler. Periferik nöropati ve osteomalaziye (sadece glutetimit) neden olabilir.
- **Antihistaminikler:** Difenhidramin, doksilamin, hidrosizin anksiyolitik amaçla kullanılır. Nadiren bağımlılık gelişir.
- **β-blokerler (propranolol):** Anksiyetenin fiziksel semptomlarını (taşikardi, tremor, terleme) giderirler. Santral etkiden ziyade periferik sempatik cevabı baskırlar.

23

Alkoller

- Çeşitli alifatik alkoller santral sinir sistemi depresyonuna yol açarlar.
- Bunlar arasında etanol, alkollü içkiler şeklinde sosyal bir ilaç olarak kullanılması nedeniyle farmakolojik etkileri ve toksikolojisi bakımından önem taşır.
- Kimya endüstrisinde kullanılan diğer alkoller, metanol ve etilenglikol de toksisiteleri açısından önemlidir.

24

Etanol ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$, etilalkol, alkol)

- Sedatif ilaç olarak kullanılmaz. Keyif verici madde olarak alınan etanol, "sarhoşluk" olarak nitelendirilen sedasyon, anksiyetenin azalması, konuşma bozukluğu, ataksi, yargılama bozukluğu ve davranışlarda inhibisyonun kalkmasına yol açar.

25

Etanolün etki mekanizması

- Etanolün santral sinir sistemindeki en önemli etki yerlerinden birisi nöron membranıdır. Etanol, nöron membranının lipid tabakasında kolayca çözünerek membranın viskozitesini azaltabilir (fluidizasyon). Etanolün bu etkisinin spesifik membran fonksiyonlarında ve dopamin, noradrenalin, glutamat ve opioid reseptörlerinde değişikliğe yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca etanol nöron membranının viskozitesini azaltarak $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPaz}$ ve $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP'az}$ gibi bazı enzimlerin aktivitesinde ve Na^+ ve Ca^{2+} kanallarının fonksiyonunda değişikliğe yol açabilir. Etanolün bazı etkileri GABA_A -reseptörleri üzerindedir. Etanol kronik olarak alındığı zaman beyinde NMDA-reseptör ekspresyonu artar. Etanolün veya metabolitlerinden beyinde oluşan bazı ürünlerin endojen opioid peptitlerin salıverilmesine veya opioid reseptörlerinin stimülasyonuna yol açarak etanole ait bazı davranışsal etkilerden sorumlu oldukları da ileri sürülmüştür.

26

Etanolün konsantrasyon-etki ilişkisi

- Etanol, total vücut sıvısında dağılır. Etkileri plazma konsantrasyonuna bağlıdır.
- Ülkemizde plazma etanol konsantrasyonu 50 mg/dL'ye kadar olan amatör sürücülerin taşıt kullanmalarına izin verilir. Bir duble (100 mL) sert içki veya bir büyük bardak (500 mL) bira içen erişkinler bu sınırı aşmazlar.
- Kandaki alkol konsantrasyonunun 200 mg/dL'yi aşması halinde santral sinir sisteminde depresyon, konuşma bozukluğu, ataksi, konfüzyon ve amnezi ortaya çıkar.
- 300-400 mg/dL arasında stupor ve koma meydana gelir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ileri derece solunum depresyonu ve 500 mg/dL'nin üzerindeki derişimlerde ölüm meydana gelir.

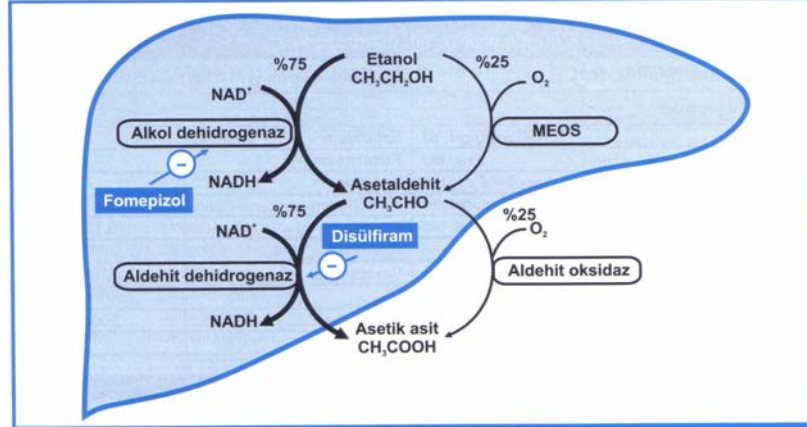
27

Etanolün farmakokinetik özellikleri

- Büyük miktarlarda alındığı için metabolizması sıfır kinetiğine uyar. Vücutta öncelikle sitozolik alkol dehidrogenaz ve daha az olarak P450 sisteminden mikrozomal etanol okside edici sistemle asetaldehite dönüşür.
- Düzenli alkol alanlarda P450 sistemi indüklenir ve daha fazla rol almaya başlar.
- Asetaldehit esas olarak karaciğerde aldehit dehidrogenazla asetik aside okside olur ve CO₂ ve H₂O'ya kadar yıkılır.
- Erişkin bir insan saatte 7-10 g alkolü metabolize eder. Dağılım hacmi 0.7L/kg olduğu için erişkinlerde kan düzeyi saatte yaklaşık 10 mg/dL azalır.

28

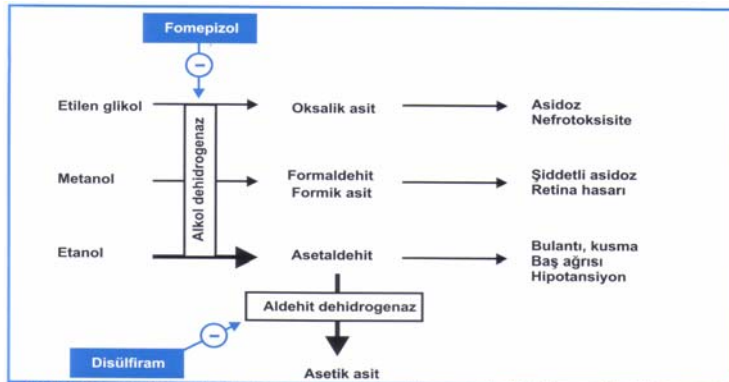
Etanol metabolizması



Şekil 20.2: Etanol metabolizması ve metabolizma basamaklarını inhibe eden ilaçlar. Kaynak 13, Şekil 39.6'den esinlenilerek yeniden çizilmiştir. Aldehit oksidaz, şekilde de görüldüğü gibi daha çok ekstrahepatiktir. MEOS, mikrozomal etanol okside edici sistem.

29

Etilen glikol, metanol ve etanolün metabolizmaları



Şekil 20.3: Etilen glikol, metanol ve etanolün metabolizmaları ve metabolitlerinin yan etkileri, ilaçlar renkli kutu içinde, enzimler beyaz kutu içinde, substratlar kutusuz, oluşan yan etkiler koyu yazılmıştır. Toksik metabolitlerin oluşumunda en önemli enzim alkol dehidrogenazdır; diğer ara basamak enzimleri şekilde gösterilmemiştir. Etanolün alkol dehidrogenaza afinitesi diğerlerinden daha fazladır ve bu nedenle metanol ve etilen glikol zehirlenmesinde etanol de kullanılabilir. Formaldehitin, formik aside dönüşümü, formaldehit dehidrogenaz enzimiyle olur. Folik asit, formik asidi CO_2 ve suya dönüştüren enzimin kofaktörüdür. Kaynak 8 Şekil 23.2'den esinlenilerek yeniden çizilmiştir.

30

Disülfiram

- Aldehit dehidrogenaz inhibitörüdür ve alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılır.
- Disülfiram tek başına önemli etkiler yapmaz, ancak kullanırken alkol alınırse asetaldehit birikir ve flushing, taşikardi, hiperventilasyon, panik ve stres oluşturur.
- Bu durum aslında zararlı olmasa da kişi için son derece kötü bir tecrübedir.
- Sülfonamidler, sefalosporinler, metronidazol, griseofulvin, sülfonilüreler (özellikle klorpropamid ve tolbutamid) ve kloramfenikol gibi ilaçlar da disülfiram benzeri reaksiyonlara yol açarlar. Disülfiram, ayrıca antipirin, fenitoin ve varfarin metabolizmalarını azaltır.

31

Fomepizol

- Fomepizol (*Antizol*): Alkol dehidrogenaz inhibitörüdür, metanol ($\text{CH}_3\text{-OH}$) ve etilen glikol ($\text{CH}_2\text{OH-CH}_2\text{OH}$, antifriz) zehirlenmesi tedavisinde kullanılır. Fomepizol tedavisi bu amaçla etanolün kullanılmasına göre daha fazla başarılıdır.

32

Akamprosat

- GABA analogudur. Alkol bırakma kliniklerinde kullanılır. Alkol içme isteğini azaltır.
- En önemli yan etkisi diyaredir.

33

Gelecek ders:

Nöroleptik ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Teşekkürler