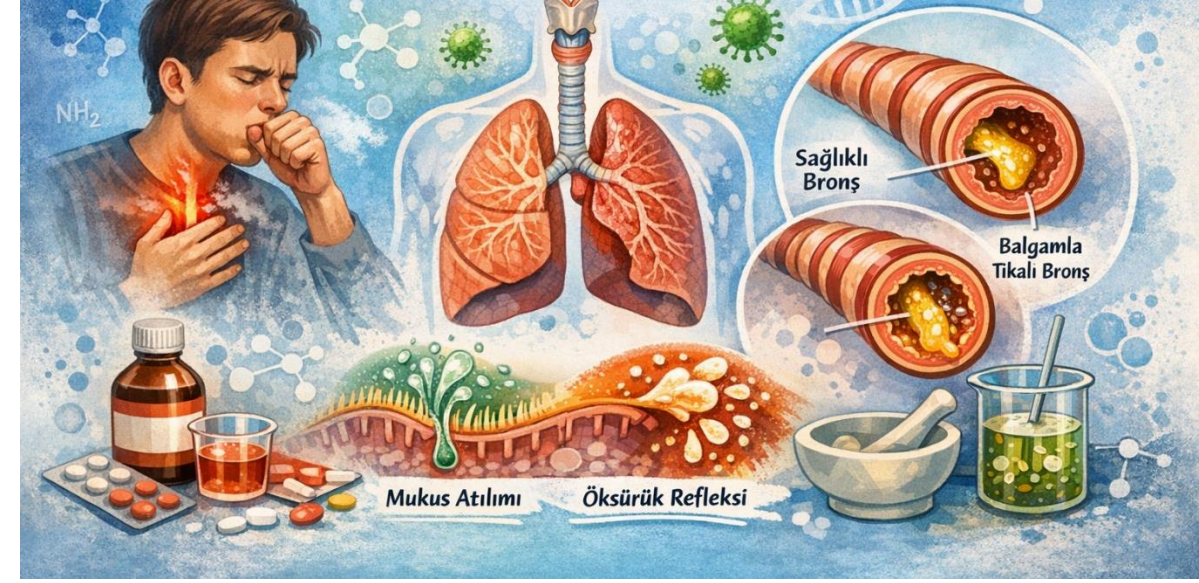




Antitüssif ve mukoaktif ajanlar

Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ
aolgac@gazi.edu.tr

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Ab.D.

Antitüssif ilaçlar

- Öksürme refleksi akciğeri enfeksiyonlardan koruyan, zararlı maddelerin ve mukusun atılmasını sağlayan en önemli doğal savunma mekanizmalarından birisidir.
- Havayollarındaki yabancı maddeleri temizlemeye yönelik, ani patlayıcı ekspirasyon manevrasıdır. Öksürme sırasında yaklaşık 800 km/saat (uçak hızı) hıza ulaşabilen kısa süreli hava akımı oluşur.
- Öksürük reseptörleri: hava yolları dışında diyafram, plevra, dış kulak yolu, perikard, timpanik membran, özefagus ve midede bulunur. (Kimyasal ve mekanik reseptörler)
- Öksürme eylemi çeşitli sebepler sonucunda açığa çıkabilir.
- Tedavide öncelikli olarak öksürük etkeninin belirlenmesi önemlidir.
- Spesifik ve nonspesifik tedavi.

Akciğer grafisi normal (% 93)	Akciğer grafisi anormal (%7)
-Postnazal akıntı sendromu -Astma -Gastroözefageal reflü -Öksürükle seyreden astma -Eozinofilik bronşit -ACE inhibitörleri	-Kronik bronşit -Bronşektazi -Akciğer kanseri -Sarkoidoz -Tüberküloz -Kronik interstisyel Pnömoni
-Postenfeksiyöz öksürük -Psikojenik öksürük (Nadir)	-Sol kalp yetmezliği -Pulmoner emboli

Görünürde sağlıklı çocuklar	Belirgin hastalıklı çocuklar
Tekrarlayan viral bronşit Postenfeksiyöz öksürük Astma Öksürükle seyreden astma Postnazal akıntı sendromu Psikojenik öksürük Gastroözefageal reflü	Kronik süpüratif akciğer hastalıkları -Kistik fibrozis -İmmünyetmezlik -Primer Silier Diskinezi -Tekrarlayan pulmoner aspirasyon -Yabancı cisim inhalasyonu -Kronik bronşit Havayolu lezyonları -Trakeoözofageal fistül -Dıştan bası (lenf bezi vb)

- Temel olarak iki tip öksürük vardır;

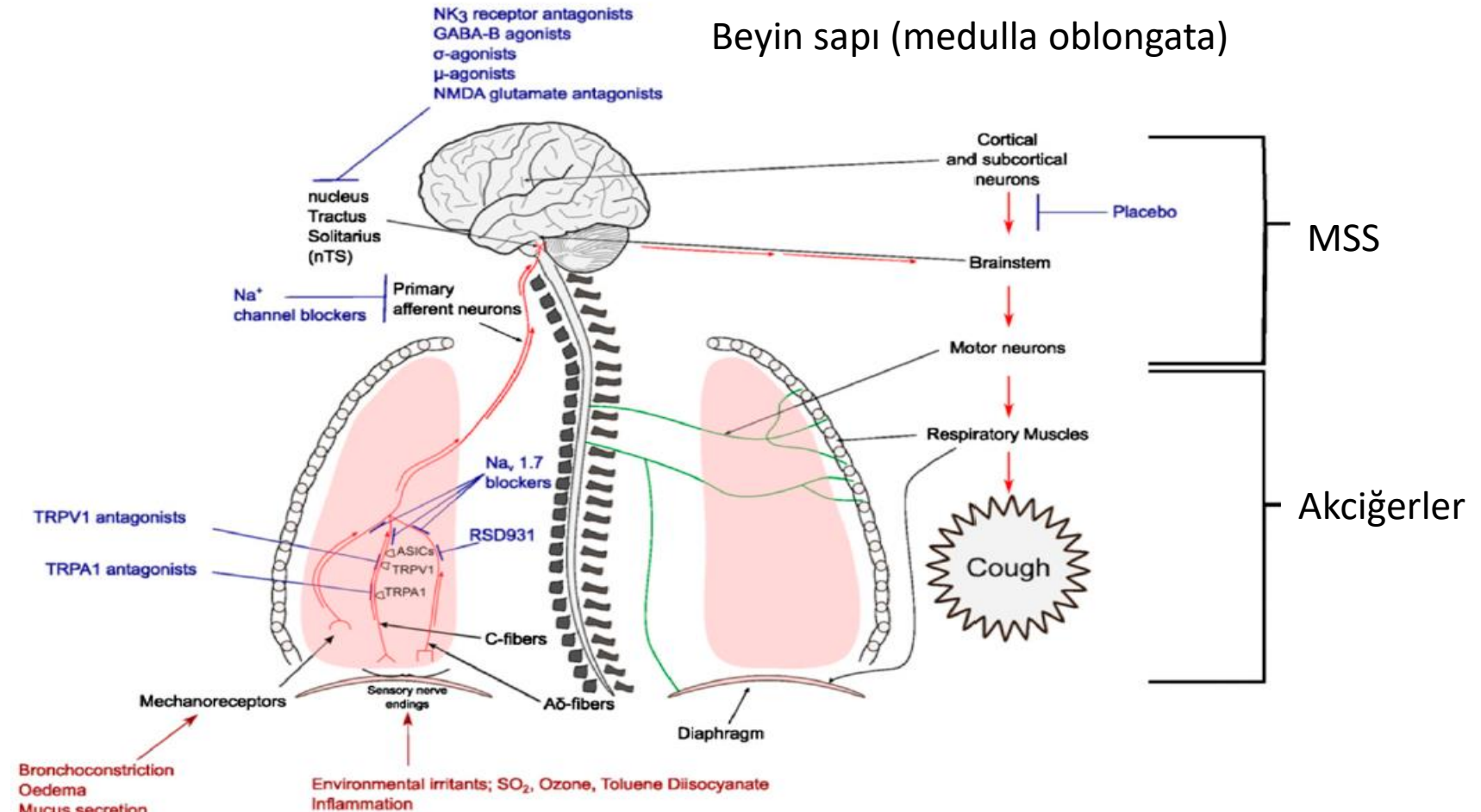
Kuru öksürük (irritasyona bağlı)

Balgamlı öksürük (inflamasyona bağlı)

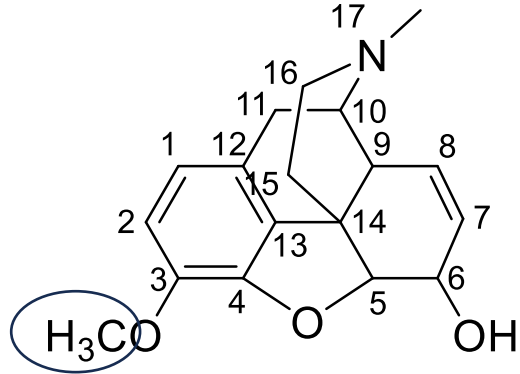
- Antitüssif ajanlar kuru öksürüğün nonspesifik yani semptomatik tedavisi için kullanılırlar.

- Santral Etkili Antitüssifler

- Periferal Etkili Antitüssifler



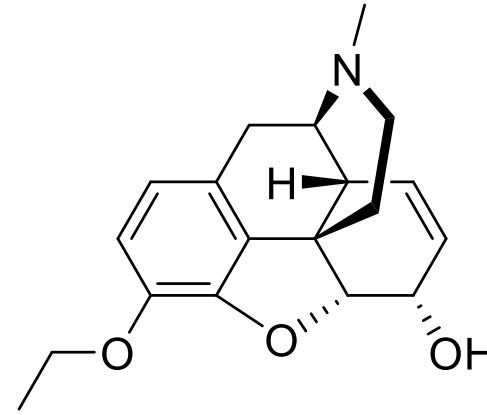
Santral Etkili Antitüssifler (Opiyatlar)



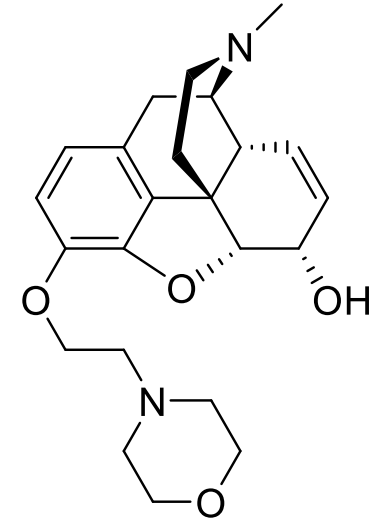
Kodein

7, 8-didehidro-4,5-epoksi-3-metoksi-17-metilmorfinan-6-ol

- MSS'de öksürük merkezini baskılayarak etki gösterir.
- Doğadan izole edilerek ya da morfinden hareketle sentezlenebilir.
- Levo =6xdekstro
- Sedasyon, konstipasyon yan etkiler.
- Histamin açığa çıkarırlar, astımda kontraendike.



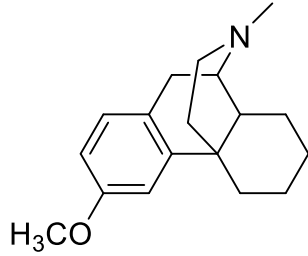
Dionin (Etilmorfin)



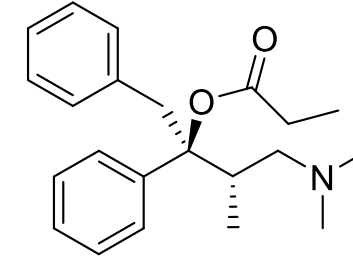
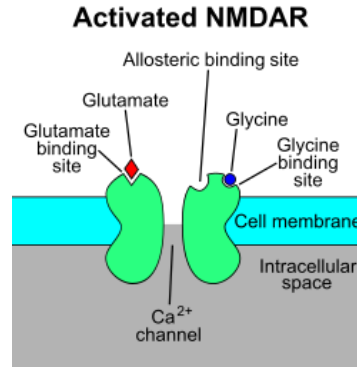
Folkodin

- Fenol yapısı eter yapılnca analjezik etki azalır antitüssif etki artar.
- 7-8 doymuş bağ ile bağımlılık potansiyeli artar.

Santral Etkili Antitüssifler



Dekstrometorfan

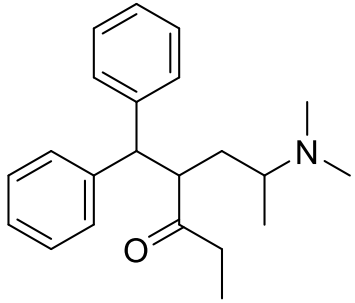


Levopropoksifen

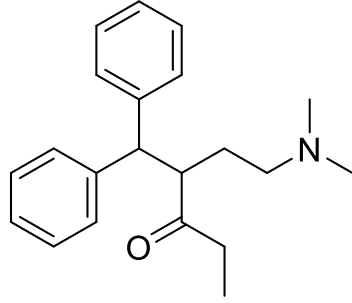
- MSS'de öksürük merkezini baskılayarak etki gösterir.
- (N-metil-D-aspartat reseptörü NMDA antagonisti
- Sentetik kodein türevidir.
- Opiyalarda gözlenen yan etkiler ortadan kaldırılmıştır.
- Histamin salımını tetikler, astımda kontraendike.

- MSS'de öksürük merkezini baskılayarak etki gösterir.
- Sentetik opiyat türevi dekstropropoksifenin optik izomeridir. Sadece antitüssif etki gösterir.
- Opiyalardan farklı olarak analjezik etkileri ve bağımlılık yapma potansiyelleri çok düşüktür.
- Opiyatların aksine, bronkodilatör etkisi (zayıf) vardır.

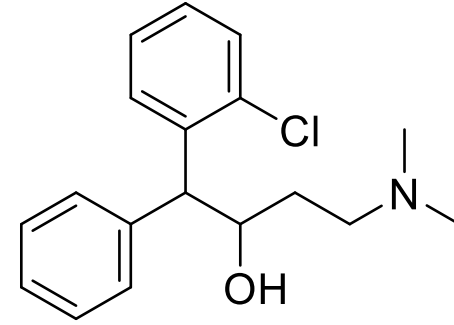
Santral Etkili Antitüssifler (Metadon Tipi)



Metadon



Normetadon

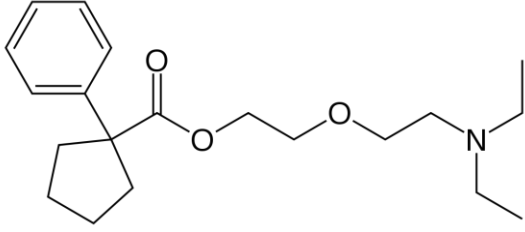


Klofedianol

Metadon sentetik opiyat türevidir, opiyat bağımlılığı tedavisinde ve analjezik olarak kullanılır. Normetadonun antitüssif etkisi ön plandadır.

- MSS'de öksürük merkezini baskılayarak etki gösterir.
- Aynı zamanda periferel etkisi de mevcuttur.
- Antihistaminik ve lokal anestezik etkisi de bulunmaktadır.

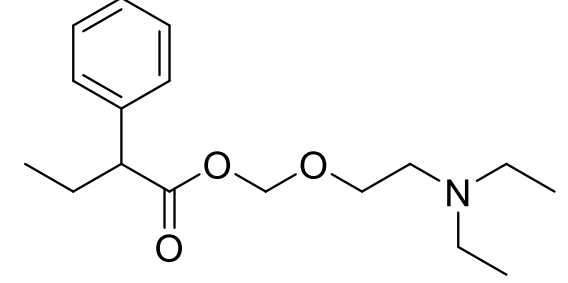
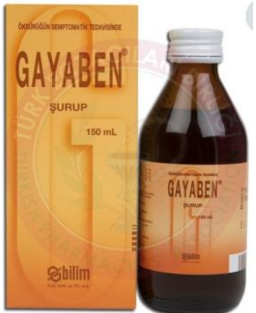
Santral Etkili Antitüssifler (Opiyat Olmayanlar)



Pentoksiverin (Karbapentan)

[2-[2-(dietilamino)etoksi]etil-1-fenilsiklopentankarboksilat]

- MSS'de öksürük merkezini baskılayarak etki gösterir.
- Antimuskarinik ve lokal anestezik etkisi de bulunmaktadır.



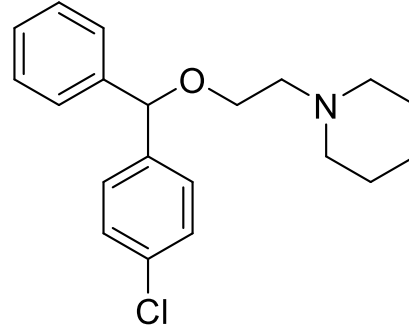
Butamirat

(2-(dietilamino)etoksi)metil 2-fenilbütanoat

- MSS'de öksürük merkezini baskılayarak etki gösterir.
- Antihistaminik, antiseratonerjik ve kas gevşetici etkileriyle periferal yoldan da etkiyi artırır.



Santral Etkili Antitüssifler (Opiyat Olmayanlar)

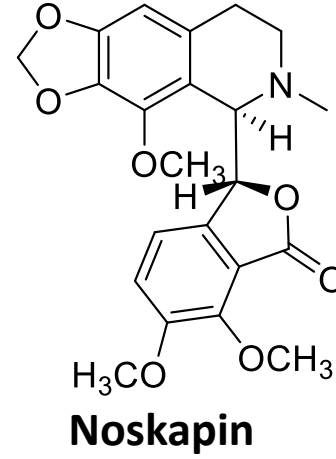


Kloverastin

1-(2-((4-klorofenil)(fenil)metoksi)etil)piperidin

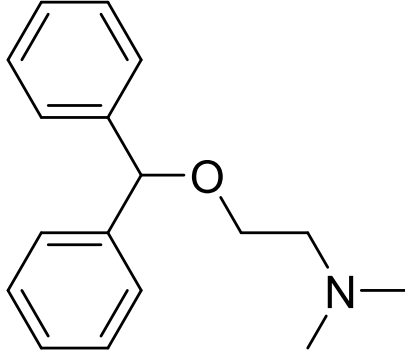
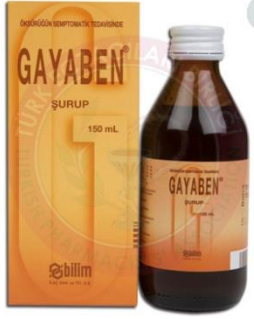
- MSS'de öksürük merkezini baskılayarak etki gösterir.
- Antihistaminik, antiseratonerjik ve kas gevşetici etkileriyle periferel yoldan da etkiyi arttırır.

Santral Etkili Antitüssifler (Alkaloit Türevi)



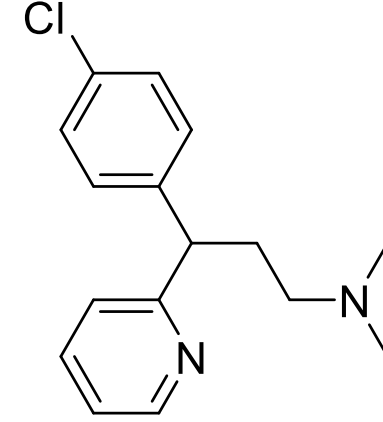
- MSS'de öksürük merkezini baskılayarak etki gösterir.
- İzokinolin türevi alkaloittir.
- Opiyat türevlerinden farklı olarak analjezik etkileri ve bağımlılık yapma potansiyelleri çok düşüktür.
- Opiyatların aksine, bronkodilatör etkisi (zayıf) vardır.

Santral Etkili Antitüssifler (Antihistaminikler)



Difenhidramin

2-(Difenilmetoksi)-*N,N*-dimetiletilamin



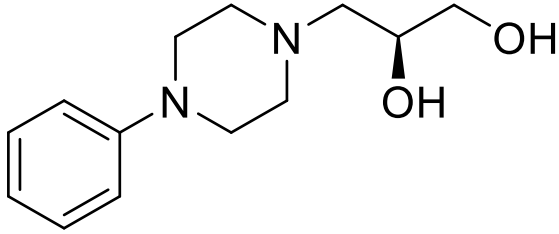
Klorfeniramin

3-(4-Klorofenil)-*N,N*-dimetil-3-(piridin-2-il)propan-1-amin



- Klasik histamin H¹-reseptör blokerleri.
- Öksürük merkezini inhibe etmek suretiyle antitüssif etki, ancak bu merkeze seçici değil
- Klasik antihistaminik ilaçların yan etkileri olan sedasyon ve antikolinergik yan etkiler oluşturur.
- Daha ziyade alerjik öksürüklerde kullanılır, astımda tercih edilmez.

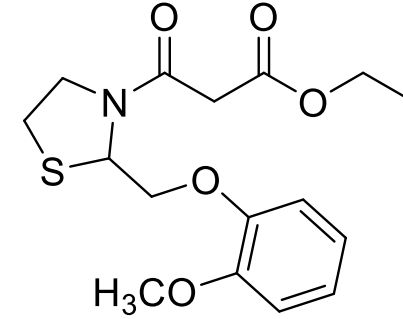
Periferal Etkili Antitüssifler



Levodropropizin

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

- Periferal etkilidir, etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.
- Vagal C-liflerini ve ilgili nöropeptitlerini baskıladığı düşünülmektedir.
- Güçlü antitüssif etki.

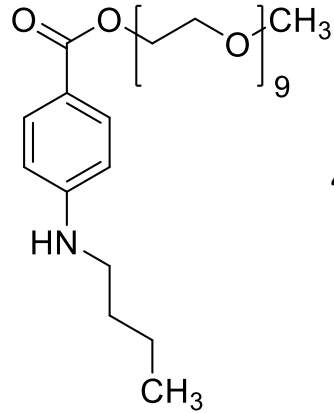


Moguistein

(R,S)-2-(2-metoksifenoksi)-metil-3-etoksi-karbonil-asetil1,3-tiyazolidin

- Etkisini periferal yoldan gösterir.
- Bronkodilatör özelliği yoktur.
- Her iki enantiyomerinin de antitussif etkinliği eşit

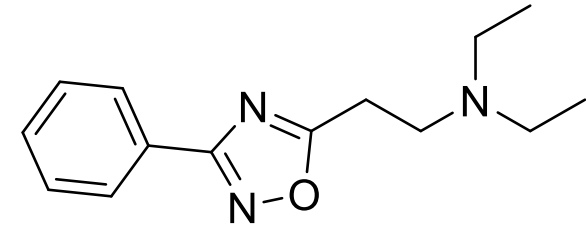
Periferal Etkili Antitüssifler (Lokal anestezik)



Benzonatat

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

- Sistemik alındığında akciğerlerde afferent sinir uçlarında ve reseptörlerde lokal anestezi sağlar
- Öksürükle ilişkili sinir liflerindeki voltaj bağımlı Na kanallarını bloke ederek etki gösterirler.
- Metaboliti PABA, alerji riski.
- Burun tıkanıklığı, ürtiker, konstipasyon. uyuşukluk gibi yan etkiler



Oksolamin

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

- Bronkodilatör, lokal anestezi, spazmolitik, antipiretik, anti-inflamatuvar
- Solunum yolları iltihabi hastalıklarında kullanılır

Mukoaktif Ajanlar

- Hava yollarında biriken mukusun/balgamın viskozitesini, salgılanmasını veya miktarını azaltarak öksürük refleksi yardımı ile dışarı atılmasını kolaylaştıran ilaçlardır.
- Ekspektoranlar, mukokinetikler, mukoregülatörler ve mukolitikler bu amaçla kullanılan ilaçlardır.
- Hava yolu mukusu glikoproteinler, lipitler, mineral, su ve çeşitli bileşiklerden oluşmaktadır. Hava yolu mukusunun içeriği çeşitli koşullara göre farklılaşsa bile her zaman majör bileşeni müsin, mukusun hidrofilik ve vizkoelastik özelliklerinden sorumlu yüksek oranda glikozillenmiş bir makromoleküldür.
- Kronik hava yolu enfeksiyonlarında mukusun glikozillenme ve sülfasyonu önemli oranda artar buna bağlı olarak asitliği ve viskozitesi artış gösterir. Atılımı zorlaşır ve hava yolu tıkanıklığına yol açar.

Ekspektoranlar

- Ekspektoran bileşikler havayolundaki su miktarını ya da hava yolu sekresyonunun hacmini arttıran ajanlardır.

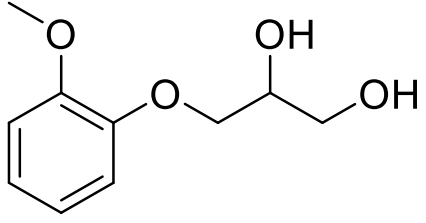
İndirekt Etkili; mide mukozasını tahriş ederek refleks yolla akciğerlerde solunum yolları mukoza bezlerinin salgısını arttıırırlar. (İpeka, Potasyum iyodür, amonyum klorür, sodyum benzoat)

Direkt Etkili; stimulan etki ile solunum yolunda salgı artışı oluştururlar. (Guaifenezin, Bromheksin, Ambroksol)

Karma Etkili; her iki şekilde de etki ederler. (İyotlu bileşikler)

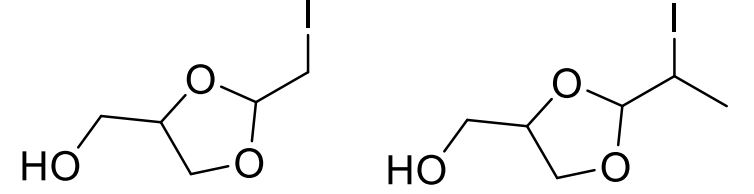
- Bu amaçla en çok aerosol hipertonic salin çözeltisi ve iyotlu gliserol türevleri kullanılmaktadır.

Ekspektoranlar

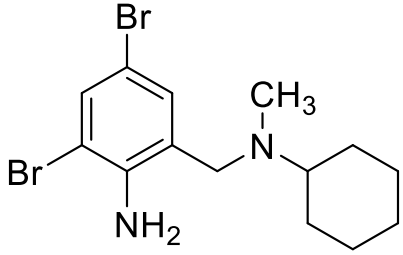


Guaifenezin (Gliseril gayakolat)

GI yan etkiler; bulantı kusma vb.
6 yaş altındakiler için tavsiye edilmez.



Domiodol ve Organidin



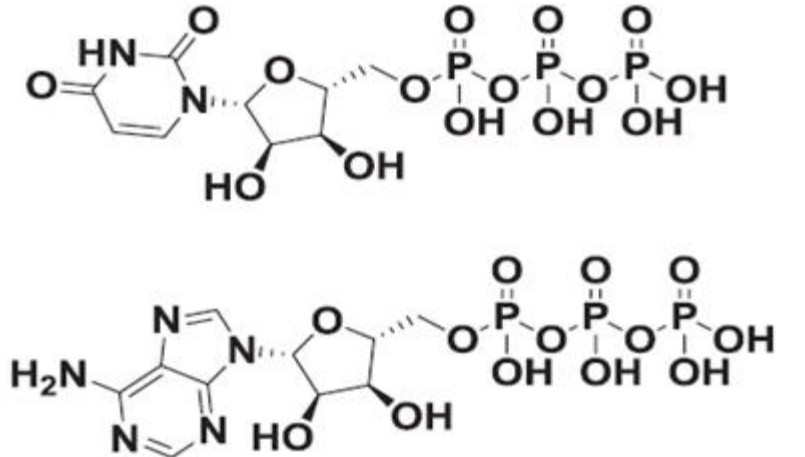
Bromheksin

Hindistan'da yetişen Adhatoda vasica'dan elde edilen Vazisin'e benzer.

Güçlü ekspektoran. Bronş salgısını arttırır, viskozitesini azaltır.
GIK mukusunu bozar, ülser oluşumu riski.

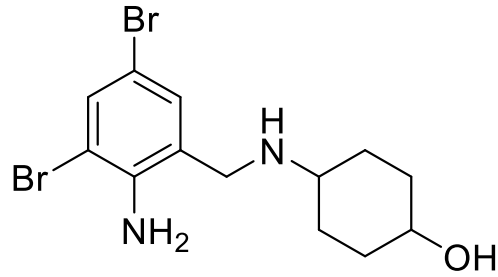
Uridin trifosfat ve Adenozin trifosfat

Pürinerjik reseptör agonistleridir. P2Y2 reseptörü aracılığıyla intraselüler Ca artışını sağlayan, iyon regülatörü doğal bileşiklerdir. Piyasada yok, araştırma aşamasında.



Mukokinetikler

Mukokinetikler, hava yolundan mukusun atılmasını sağlayan, mukusun öksürükle taşınmasını etkili bir şekilde arttıran ajanlardır. Mukosiliyer klirensi arttırırlar. Albuterol gibi adrenoreseptör agonistleri ve sürfaktanlar bu şekilde etki göstermektedirler. Birincil olarak bu amaca özel kullanılan ilaç ise ambroksoldür.

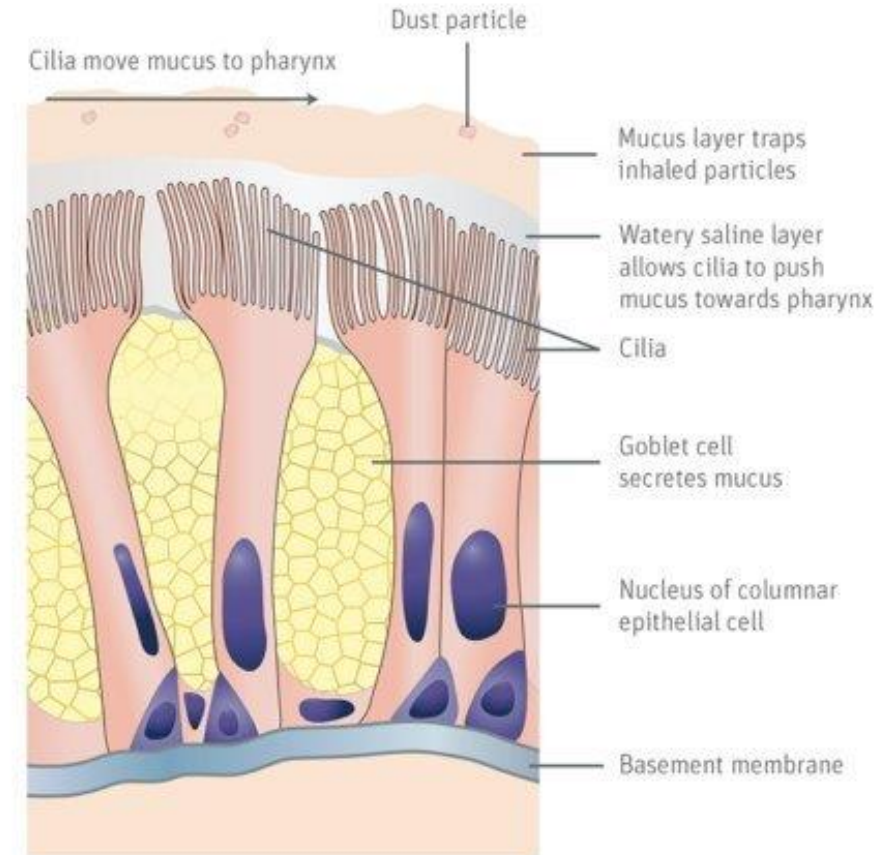


Ambroksol

Bromheksin'nin aktif ana metabolitidir.

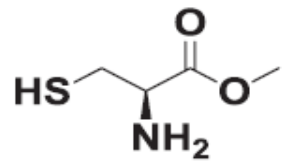
Aşırı mukus sekresyonu ile seyreden solunum yolu hastalıklarının tedavisinde.

Solunum yollarında toplanan salgıların yoğunluğunu ve yapışkanlığını azaltıcı etki gösterir.

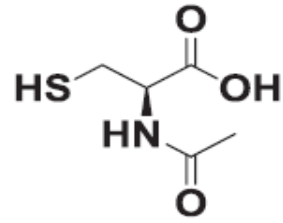


Mukoregölatörler

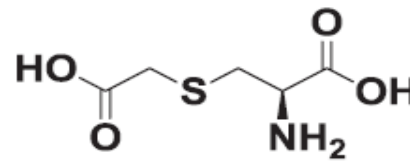
Mukoregölatörler, artmış mukus sekresyonunu düzenleyerek etki eden ajanlardır. Sistein türevleri, antikolinerjikler, glukokortikoidler ve makrolit antibiyotikleri gibi çok çeşitli ilaçlar bu şekilde etki etmektedirler.



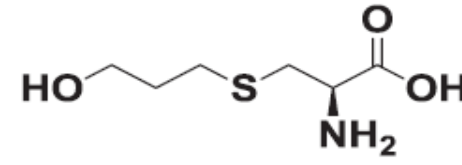
Mecysteine



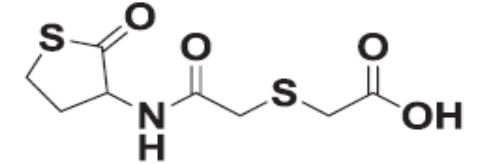
Acetylcysteine



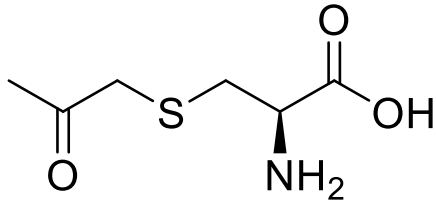
Carbocysteine



Fudosteine



Erdosteine



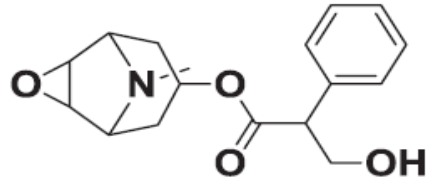
Karbosistein

S-karboksimetilsistein (SCMC), antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri sayesinde mukusun vizkoelastik özelliklerini düzeltirler. Mukusun önemli bileşeni olan sialomüsin sentezini arttırarak etki gösterirler. Asetil sistein (NAC) ve lizin tuzu olan N-asistelin (NAL) gibi mukolitik etkili ajanların aksine doğrudan mukus yapısı üzerine etki etmez.

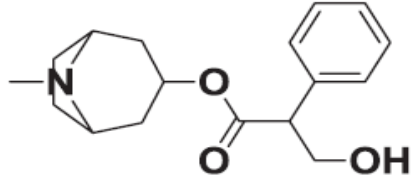


Mukoregülatörler

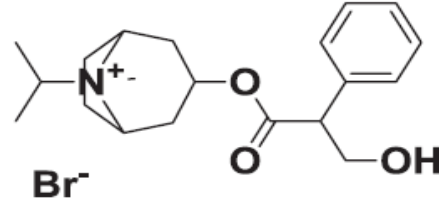
Antikolinerjik ajanlar da sekretuar refleksi bloke ettikleri böylelikle bezlerden mukus salımını ve hava yolundaki mukus hacmini azalttığı için mukoregülatör etkilidirler.



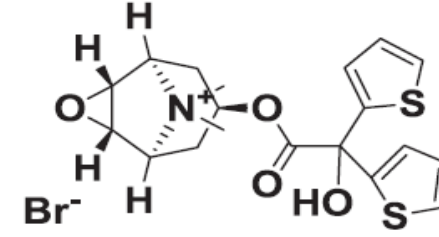
Scopolamine



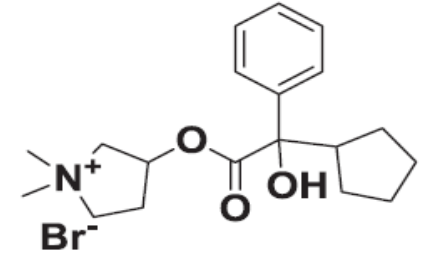
Atropine



Ipratropium bromide



Tiotropium bromide



Glycopyrronium bromide

Glikokortikoidler ve makrolit grubu antibiyotikler de mukoregülatör etkileri olduğu gösterilmiş ilaçlardır.

Types of Bonds Occurring in a Mucous Gel

1. COVALENT BONDS

- glycoprotein subunits are linked primarily by intramolecular S-S bonds

2. IONIC BONDS

- mucin macromolecules have both positive and negative fixed charges, which are capable of interacting

3. HYDROGEN BONDS

- H-bonds link the oligosaccharide side-chains

4. VAN DER WAALS' FORCES

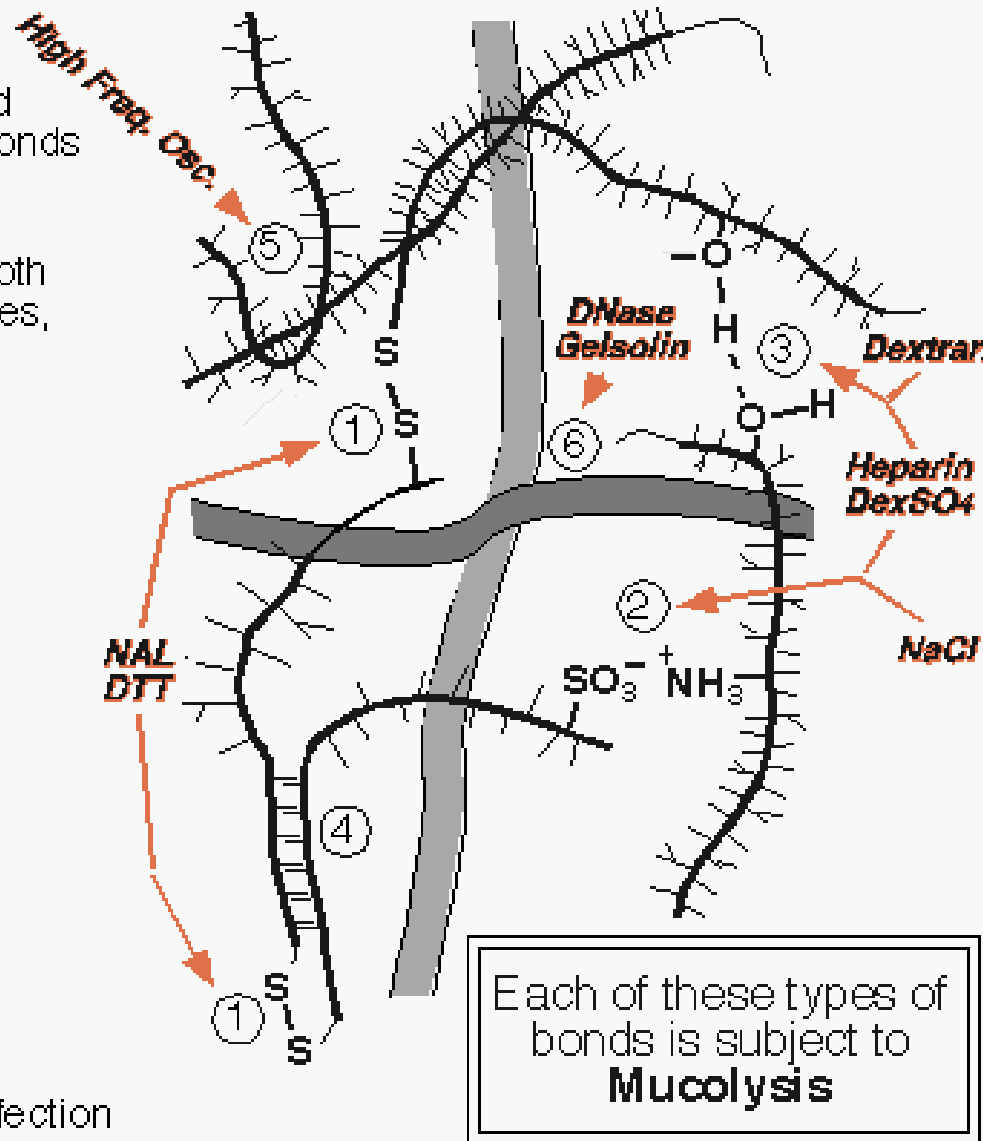
- interdigitation between oligosaccharide moieties may be important

5. INTERMINGLING

- physical entanglements between mucin macromolecules

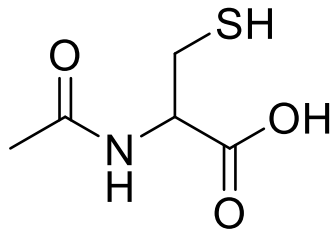
6. EXTRACELLULAR DNA & F-ACTIN

- parallel network formation in infection



Mukus mukoproteinlerin yapısını kimyasal yol ile bozarak solunum yollarında biriken balgamin viskozitesini büyük ölçüde düşürerek su gibi akışkan hale getirerek, öksürük refleksi yardımı ile dışarı atılmasını kolaylaştıran ilaçlardır.

Klasik mukolitikler; Müsin monomerlerindeki disülfür (-S-S-) köprülerini parçalarlar ve müsin oligomerlerini depolarize ederek etki ederler. En iyi mukolizis etki pH 6-9 aralığındadır.



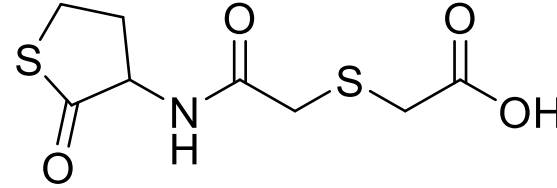
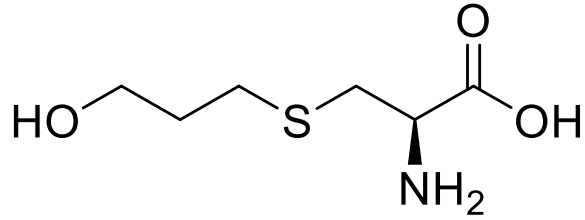
N-asetil sistein

Klasik mukolitik ajan olarak mukusun vizkoelastik özelliklerini düzeltirler. Ayrıca mukusun önemli bileşeni olan sialomüsin sentezini arttırarak mukoregülatör etki de gösterir. Tolerans zorluğu, bulantı, kusma, bronkospazm, rinore (burun akması), hemoptizi (kan tükürme).

Asetaminofen zehirlenmelerinde antidot !!!

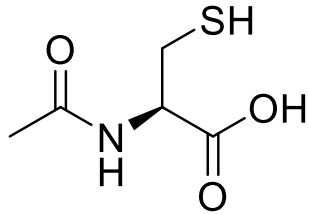


Mukolitikler



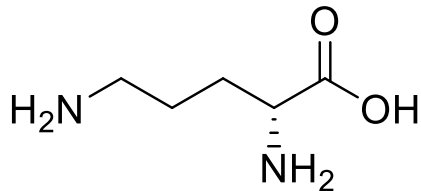
Fudostein ve Erdostein

Asetil sisteine kıyasla daha iyi tolere edilebilen, daha yeni ilaçlardır.



N-asistelin (NAL)

Asetil sisteinin lizin tuzudur. NAC asidiktir ancak NAL çözeltide nötral pH'ya sahiptir. Bu nedenle daha az irritandır.



Mukolitikler

Peptit mukolitikler; klasik mukolitiklerden farklı olarak müsin polimerizasyon ağına değil, ikincil bir polimerizasyon ağı olan DNA ve F-aktin polimerizasyonuna etki ederler.

Dornaz Alfa

Kistik fibrozisde kullanılır. Mukusta bulunan DNA'ların hidrolizine neden olur ve vizkoziteyi azaltır. Çin hamster over hücrelerinde üretilmiş ve yüksek oranda saflaştırılmış rekombinant insan deoksiribonükleaz I (rhDNase) enzimidir. Yetim ilaçtır. (Orphan Drug)



Timozin β_4 ve Gelsolin

Kistik fibrozisde kullanılırlar. F-aktin polimerlerini ayırarak mukus viskozitesini azaltıcı etki gösterirler.

Mukolitikler

Yıkıcı olmayan mukolitikler; müsin poliiyonik bir ağıdır ve oligosakkaritlerin yüklü yan zincirlerinin katkısı ile bu ağ oluşur, bir arada kalır ve jel formunu korur. Dekstran ve heparin gibi bazı moleküllerin yük perdeleyici etkiyle bu ağı bozdukları bildirilmiştir.