

Vazoaktif peptitler ve ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
www.onersuzer.com
osuzer@istanbul.edu.tr

Son güncelleme: 10.03.2009

Konuşma planı

- Vazokonstriktör ve vazodilatör maddelerin toplu tanıtımı
- Bu konuda anlatılacak ilaçların toplu tanıtımı
- Damar düz kası kasılması ve gevşemesi hakkında temel bilgiler
- Vazodilatatör ilaçlar hakkında bilgi

Vazokonstriktör ve vazodilatör maddeler

| | |
|----------------------|--|
| • Vazokonstriktörler | 1. α -agonistler 2. Endotelin 3. Peptitler (örn. AT II, NPY) 4. Serotonin 5. Tromboksan A ₂ 6. Vazopressin |
| • Vazodilatörler | 1. Adenozin 2. β_2 -agonistler 3. Anjiotensin antagonistleri 4. α_1 -blokerler 5. Ca ²⁺ kanal blokerleri 6. Dopamin 7. Genel anestetikler 8. Hidralazin 9. Histamin 10. K ⁺ kanal açıcıları 11. Lokal anestetikler 12. Metilksantinler 13. Nitratlar, nitritler 14. Nitrik oksit donörleri 15. Papaverin 16. Peptitler (örn. ANP, VIP, P maddesi, CGRP) 17. Prostaglandin |

3

Periferik vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar

| | |
|---|---|
| • Periferik vasküler hastalıkların tedavisi | 1. Bensiklan (Angiodel) 2. Betahistin (Vasoserac) 3. Flavonoid fraksiyonu (Daflon) 4. Ginkgo bilabo ekstresi (Tebokan) 5. İloprost (İlomedin) 6. Kalsiyum dobesilat (Doxium) 7. Nimodipin (Nimotop) 8. Okserutin (Venoruton) 9. Papaverin (Papaverin) 10. Pentoksifilin (Azupentat) 11. Piribedil (Trivastal) 12. Polidokanol (Aethoxysklerol Kreussler) |
|---|---|

4

Damar düz kasının kasılması ve gevşemesi

- Hem rezistans hem de kapasitans damarlar düz kas içerirler ve bunların kasılması nöronal ve hümorale faktörlerle kontrol edilir.
- Membran depolarizasyonu ile sarkoplazmada artan Ca^{2+} konsantrasyonu sonucu, Ca^{2+} iyonları düz kas kasılmasında önemli bir protein olan kalmoduline bağlanır.
- Ca^{2+} -kalmodulin kompleksi ile inaktif olan miyozin hafif zincir kinaz aktiflenir. Miyozinin hafif zincirinin fosforilasyonu ile düz kasta kontraksiyon gerçekleşir.
- Gevşeme ise, miyozin hafif zincirinin defosforilasyonu ile meydana gelir.
- Damar düz kasında (ve diğer düz kaslarda) kasılma aksiyon potansiyeli oluşmadan da gerçekleşebilir (örn. IP_3 -DAG yolunu kullanan M_1 ve α_1 reseptörlerinin uyarılması ile).

5

Kontraksiyona yol açanlar (vazokonstriktörler)

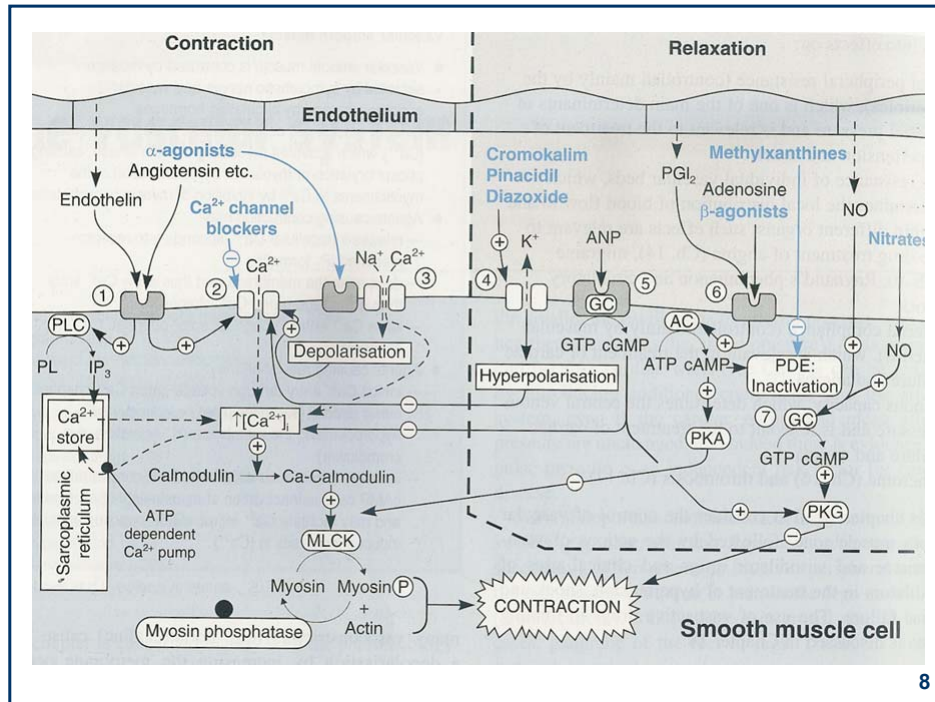
- Reseptör aracılı inositol 3-fosfat oluşumuna sekonder olarak intraselüler Ca^{2+} salgılanmasına neden olabilirler.
- Membranı depolarize edebilirler ve bu şekilde voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarının açılmasına sebep olabilirler.
- Reseptör aracılı Ca^{2+} kanallarını açabilirler.

6

Relaksasyona yol açanlar (vazodilatörler)

- Voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarının açılmasını inhibe edebilirler (örn. nifedipin).
- Membranı hiperpolarize edebilirler (örn. K^+ kanal açıcıları, kromokalim).
- İntrasellüler cAMP veya cGMP konsantrasyonunu arttırabilirler. cAMP miyozin hafif zincir kinazı inaktive eder. cGMP, agonistlerin Ca^{2+} konsantrasyonu yükseltmesine karşı koyar.

7



8

İndirekt etki eden vazoaaktif ilaçların sınıflandırılması.

| | Mekanizma | Örnekler |
|-----------------------------|--|---|
| Vazokonstriktörler | | |
| Sempatik sinir sonlanmaları | Noradrenalin salgılanması | Amfetamin, efedrin, tiramin |
| | Noradrenalin reuptake ₁ blokajı | Kokain |
| Endotelyum | Endotelial hücrelerden endotelin salgılanması | Trombin, Ca ²⁺ iyonofor, TGF _β , PDGF, IL-1, TNF, anjiyotensin II, endotoksin, damar iç cidarına sürtünme |
| Vazodilatörler | | |
| Sempatik sinir sonlanmaları | Presinaptik reseptörleri uyarak noradrenalin salgılanmasının inhibisyonu | α ₂ -agonistleri, muskarinik agonistler, prostaglandinler vb. |
| | Sempatik sinir blokajı yapan ilaçlar | Guanetidin, betanidin |
| Endotel | Nitrik oksit salgılanması | Birçok örnek: asetilkolin, bradikinin, P maddesi, Ca ²⁺ iyonofor, ATP, sürtünme direnci. |
| Santral sinir sistemi | Vazomotor inhibisyon | Anestetikler, klonidin, α-metildopa |
| Enzimler | ACE inhibisyonu | Kaptopril, enalapril |
| | Renin inhibisyonu | Pepstatin, enalkiren, remikiren |

9

Damar düz kasına direkt etkili vazodilatör ilaçlar

| Mekanizma | Örnekler |
|---|---|
| Adenilat siklaz aktivasyonu, cAMP artışı | β-agonistler Adenozin Dopamin* Serotonin* Prostaglandinler* |
| Fosfodiesteraz inhibisyonu | Metilksantinler Papaverin |
| ↑cGMP | Nitratlar Nitroprussit Nitrik oksit Atrial natriüretik peptit |
| Voltaja bağlı Ca ²⁺ kanallarının inhibisyonu | Dihidropiridinler |
| ATP-duyarlı potasyum kanal açılması | Kromokalim, pinasidil, diazoksit, minoksidil |
| Reseptör antagonistleri | α ₁ -antagonistler Anjiyotensin antagonistleri |
| Bilinmeyen mekanizmalar | Hidralazin Genel anestetikler Lokal anestetikler Çeşitli peptitler (örn. VIP, P maddesi, CGRP vb.) |

*Bu ajanlar konstriktör/dilatör karışık etkilidir.

10

Damar düz kası kontrolünde endotel

- Endotel hücreleri çeşitli vazoaaktif maddeler salgırlar. Bunların önemli olanları vazodilatör olan prostasiklin, nitrik oksit (NO) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) ve vazokonstriktör olan endotelindir.
- Pek çok vazodilatör madde (örn. asetilkolin, bradikinin) endotelial NO üretimini artırarak etki gösterir.
- EDHF vazodilatör etkisini düz kastaki kalsiyuma duyarlı potasyum kanallarını aktive ederek gösterir.
- Prostasiklin vazodilatör etkisini IP reseptörleri aracılığıyla cAMP düzeyini artırarak gösterir.
- Endotelinin 3 alttipi saptanmıştır (ET-1, ET-2 ve ET-3). Potent ve uzun etkili bir vazokonstriktör peptittir.

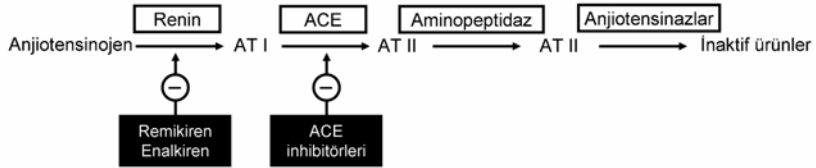
11

Vazokonstriktör maddeler

- **Ana grupları:** Sempatomimetik aminler (direkt ve indirekt), bazı eikosanoidler (tromboksanlar), peptitler (anjiotensin, ADH, endotelin, NPY, ürotensin), serotonin ve bunların dışında çeşitli ilaçlar (örn. ergot alkaloidleri). Vazokonstriktör maddelerin çoğunluğu IP3-DAG yolunu aktive ederek hücre içi serbest Ca²⁺ konsantrasyonunu artırırlar.
- **Klinik kullanımları:** Sempatomimetik aminler nazal dekonjesyon tedavisinde (lokal veya sistemik olarak) ve lokal anestetiklerle birlikte uygulanarak onların emilimlerini azaltmak için uygulanırlar. ADH analogları portal hipertansiyona bağlı ösofagus varis kanamalarının kontrolünde kullanılır. Vazokonstriktörlerin hipotansif durumlarda sistemik kullanımdaki faydaları ispatlanmamıştır.

12

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi



Anjiotensinojen: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-R
AT I: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu
AT II: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
AT III: Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

13

Vazodilatör etkili endojen maddeler

- Adenozin
- Kininler
- Dopamin
- Nitrik oksit
- Çeşitli peptitler (örn. ANP, BNP, CNP, VIP, taşikininler, nörotensinler, CGRP)
- Prostatiklin.

14

Kininler I

- Kininler, potent vazodilatör etkili bir grup peptittir. En önemli endojen kininler bradikinin, kallidin (lizilbradikinin) ve metiyonillizilbradikininidir; her üç kinine de plazmada ve idrarda rastlanır. Kininlerin oluşturduğu etkilerin büyük bir kısmı **bradikinine** bağlıdır.
- Kininler birçok arter yatağında belirgin vazodilatasyon yapar; vazodilatör etkileri histamine göre yaklaşık 10 kat daha potenttir. Bu etkileri arteriyel düz kas üzerine direkt etkileri, NO, PGE₁ ve PGE₂ salıvermelerinin bir bileşimidir. Venler üzerindeki baskın etkileri ise venöz düz kası kasmaları ve PGF_{2α} gibi venokonstriktör mediatörleri salıvermeleri sonucu venokonstriksiyondur. Bu iki etkiye kapiller permeabiliteyi de arttırıcı etkileri eklenince ödem oluşur.

15

Kininler II

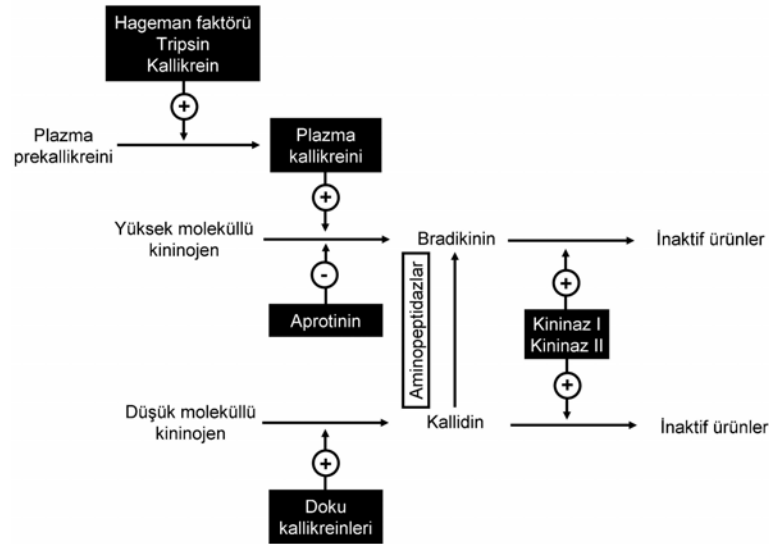
- Kininler inflamasyonun belirtileri olan kızarıklık, lokal ısı artışı, şişkinlik ve ağrının hepsini oluşturabilirler. Ağrı oluşturmalarının nedeni ağrı ileten sinir uçlarını uyarmalarıdır.
- Kininler etkilerini hücre membranlarında bulunan özel reseptörler (B1 ve B2 reseptörleri) vasıtasıyla yaparlar. B1 reseptörleri daha az yaygındır ve kininlerin inflamatuvar etkilerine ve kollajen sentezi ve hücre çoğalması gibi uzun dönemli etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir. B2 reseptörlerinin iki altı tipi tanımlanmıştır: B2A ve B2B. B2 reseptörleri vücutta oldukça yaygındır venokonstriksiyona aracılık eder. B2 reseptör antagonisti **ikatibant**, kininlerin ağrı, hiperaljezi ve inflamasyon üzerine etkilerini araştırmak için kullanılır.

16

Kininler III

- Kininler salgı bezlerinin, pankreasın ve gastrointestinal sistemin tonusu üzerine etkilidirler. Su, elektrolitler, glukoz ve amino asitlerin gastrointestinal sistem ve böbreklerdeki transportunda da rol oynarlar.
- Kininler ayrıca proinsülin ve prorenin gibi çeşitli prohormonun aktivasyonunda da rol oynarlar.
- Kininlerin plazma yarılanma ömürleri yaklaşık 15 saniyedir.

17



Bradikininin sentezi ve metabolizması.

Kininaz II, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile aynı enzimdir.

18

Taşikininler

- P maddesi, nörokinin A ve nörokinin B bu grupta yer alan peptitlerdir. Etkilerini NK1, NK2 ve NK3 reseptörleri üzerinden gösterirler.
- P maddesi santral ve enterik sinir sisteminde bir nörotransmitterdir, ayrıca lokal hormon olarak görev alır. P maddesi NO aracılı vazodilatasyon yapar, ancak direkt etkisiyle venöz, intestinal ve bronş düz kasını kasar; salgı bezlerini uyarır, diürez ve natriürez oluşturur.
- P maddesinin santral sinir sistemindeki etkileri komplekstir; davranış, anksiyete, depresyon, bulantı ve kusmanın fizioopatolojisinde yer alır. NK1 reseptör antagonisti **aprepitant**, kemoterapi ile indüklenen bulantı ve kusmanın tedavisinde kullanılır.

19

Natriüretik peptitler

- Atrium ve başka dokularda natriüretik, diüretik, vazodilatör özelliklerde bir grup peptit sentez edilir.
- Natriüretik peptit ailesini, atrial natriüretik peptit (ANP), B-tipi natriüretik peptit (beyin natriüretik peptidi, BNP) ve C-tipi natriüretik peptit (CNP) oluşturur.

20

Nörotensinler

- 13 amino asitli **nörotensin** ve 6 amino asitli **nöromedin N**, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve dolaşımda bulunur. Santral sinir sisteminde nörotransmitter ve periferde lokal hormon görevi yaparlar. Her ikisi de besinler emildikten sonra dolaşıma salınır. Santral sinir sistemine enjekte edilirse, hipotermi, ağırlı uyaranlara tolerans artışı, dopamin yaparlar; İV uygulanırlarsa vazodilatasyon, hipotansiyon, damar permeabilitesinde artış, ön hipofiz hormonlarının sekresyonunda artış, hiperglisemi, mide asidi ve pepsin sekresyonunda ve mide motilitesinde inhibisyon yaparlar.
- 3 tip nörotensin reseptörü tanımlanmıştır: NT1, NT2, NT3. Kan beyin bariyerini geçebilen nörotensin analoglarının şizofreni ve parkinson tedavisinde rolü araştırılmaktadır.

21

Adrenomedullin

- Adrenal medulla, akciğer, kalp, damar dokuları, böbrekler ve dolaşımda bulunan bir peptittir. Rezistans damarlarını dilate ederek uzun süren hipotansiyon yapar. Hipotansiyon refleks mekanizmalarla kalp hızını ve kardiyak outputu artırır. Adrenomedullin renal sodyum ekskresyonunu artırır, aldosteron ve insülin salınımını inhibe eder.
- Dolaşımdaki adrenomedullin düzeyleri ağır egzersiz sonrasında ve hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve septik şokta artar.

22

Vazodilatör etkili ilaçlar I

- ACE inhibitörleri
- Vazopeptidaz inhibitörleri
- NO donörleri
- Kalsiyum kanal blokerleri
- α_1 -adrenerjik blokerler
- ATP-duyarlı potasyum kanal açıcıları
- Papaverin
- Diğer örnekler

23

Vazodilatör etkili ilaçlar II

- **ACE inhibitörleri:** Anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü inhibe ederler; bu şekilde anjiotensin II'ye bağlı vazokonstriksiyon önlenir.
- **Vazopeptidaz inhibitörleri:** Bu ilaçlar yeni bir kardiyovasküler ilaç sınıfı oluşturur. Omapatrilat, sampatrilat ve fasidotrilat hem ACE hem de nötral endopeptidaz NEP 24.11 inhibisyonu yaparak anjiotensin II oluşumunu ve natriüretik peptitlerin yıkımını önlerler. Hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde klinik çalışmaları yapılmaktadır.

24

Vazodilatör etkili ilaçlar III

- **NO donörleri:** Organik nitratlar, nitritler ve sodyum nitroprussit, damar düz kasında endojen NO donörü olarak davranıp cGMP üretimini artırırlar.
- **Kalsiyum kanal blokerleri** (diltiazem, nifedipin ve diğer dihidropiridinler): Depolarizasyona cevap olarak voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarının açılmasını bloke ederler, hem kapasitans hem de rezistans damarlara etkilidirler. Bu etkileriyle hipertansiyon ve anjina pektoris tedavisinde etkilidirler. Nimodipin (Nimotop) serebral vazodilatördür ve bu nedenle subaraknoid kanama sonrası serebral iskemiyi ve nörolojik defisitleri azaltır; antihipertansif veya antianjinal olarak endike değildir.

25

Vazodilatör etkili ilaçlar IV

- **α_1 -adrenerjik blokerler** (örn. prazosin).
- **ATP-duyarlı potasyum kanal açıcıları** (örn. diazoksit, minoksidil, kromokalim, pinasidil, nikorandil, levosimendan): Membrandaki K^+ kanallarını açarlar, böylece hiperpolarizasyona yol açarlar. Etkilerini insülin salgılayan hücrelerde, nöronlarda ve düz kasta gösterirler.

26

Vazodilatör etkili ilaçlar V

- **Papaverin:** Bir opium alkaloididir. Fosfodiesteraz inhibitörü ve güçlü bir düz kas gevşetici etkileri vardır. Akut vazospastik hastalıkların (örn. hipertansif ensefalopati, preeklampsi, toksemi) ve periferik vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılır. Papaverin türevi mebeverin gastrointestinal spazmolitik olarak kullanılır.
- **Diğer örnekler:** β_2 -adrenerjik agonistler, α_1 -blokerler, adenozin, dopamin, prostasiklin, metilksantinler (teofilin), çeşitli diüretikler ve endotelden NO üretimini arttıran çeşitli maddeler, genel anestetikler, lokal anestetikler, hidralazin.

27

Teşekkürler

28