

İskelet kası gevşeticileri

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

Son güncelleme: 02.10.2006

İskelet kası gevşeticileri

- **Nöromusküler blokerler:** Cerrahi prosedürler ve yoğun bakım ünitelerinde paralizi oluşturmak için kullanılan ilaçlardır.
- **Spazmolitikler:** Çeşitli nörolojik bozukluklardaki spastisiteyi azaltmak için kullanılan ilaçlardır.

İskelet kası gevşeticileri (nöromusküler blokerler)

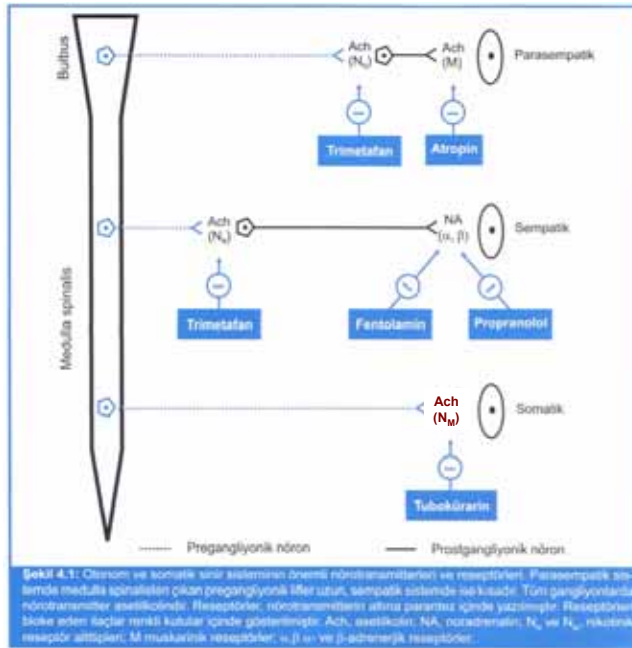
Nondepolarizan

1. Atraküryum (*Tracrium*)
2. Cis-atraküryum (*Nimbex*)
3. Doksaküryum (*Nuromax*)
4. Gallamin (*Flaxedil*)
5. Metokürin (*Metubine*)
6. Mivaküryum (*Mivacron*)
7. Panküronyum (*Pavulon*)
8. Pipeküronyum (*Arduan*)
9. Tubokürarin (*Tubarine*)
10. Veküronyum (*Norcuron*)
11. Roküronyum (*Esmeron*)

Depolarizan

1. Dekametonyum (preparatı yok)
2. Süksinilkolin (*Lysthenon*)

3



4

Nikotinik reseptörler

- İki alt tiptedir: N_N ve N_M .
- N_N : Postgangliyonik nöronlarda bulunur ve hekzametonyum ve trimetafanla bloke olur. Reseptörün uyarılması Na^+ ve K^+ kanallarının açılması ve depolarizasyon yapar.
- N_M : İskelet kası nöromusküler kavşakta bulunur ve tubokürarin ile bloke edilir.

5

Nikotinik reseptörlerin alttıpleri		
Alttip	N_M "Musküler"	N_N "Nöronal"
Hüresel etkileri	Voltaja duyarlı Na^+ ve K^+ kanalları açılır	Voltaja duyarlı Na^+ ve K^+ kanalları açılır
Fonksiyon	İskelet kası kontraksiyonu	Postgangliyonik nöron depolarizasyonu
Agonistler	Nikotin Feniltrimetilamonyum	Nikotin Dimetilfenilpiperazinyum Epibatidin Sistizin
Antagonistler	Tubokürarin	Trimetafan

6

Nöromusküler blokerler

- Kolin uptake'ini bloke eden maddeler (hemikolinum, trietilkolin)
- Ach salınımını bloke eden maddeler (aminoglikozitler, botulinum toksini, β -bungarotoksin)
- Non-depolarizan nöromusküler blokerler (Ach reseptör antagonistleri: tubokürarin, gallamin, panküronyum vs.)
- Depolarizan nöromusküler blokerler (süksinilkolin)

7

Non-depolarizan nöromusküler blokerler

- Hepsi kuarterner amonyum bileşikleridir.
- Absorbsiyonları düşük, atılımları hızlıdır.
- Plasentayı geçmezler.
- Asetilkolin reseptörüyle bire bir ilişkiye girerler.

8

Non-depolarizan nöromusküler blokerler

İzokinolonlar

- Atraküryum
- Doksaküryum
- Metakürin
- Mivaküryum
- Tubokürrarin

Steroidler

- Panküronyum
- Pipeküronyum
- Roküronyum
- Veküronyum

Diğer

- Gallamin

9

Non-depolarizan nöromusküler blokerlerin etki mekanizmaları I

- Nöromusküler son plakta nikotik Ach reseptörlerinin kompetitif antagonistleridir.
- Salınan Ach miktarı kas hücresinde aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekenden birkaç kat fazla olduğu için, nöromusküler blokajı sağlamak için reseptörlerin \approx %80-90'ını bloke etmek gerekir.

10

Non-depolarizan nöromusküler blokerlerin etki mekanizmaları II

- Kas hücresinde aksiyon potansiyelinin başlaması için “**hep ya da hiç**” kuralı geçerlidir.
- Kısmi blok kas fibrillerinin bir kısmının bloke edildiğini gösterir.
- Yüksek dozlarda bu ilaçlar iyon kanallarını da bloke ederler.
- Bu ilaçlar presinaptik asetilkolin reseptörlerini de inhibe ederek Ach salınımını azaltırlar.

11

Non-depolarizan nöromusküler blokerlerin etki mekanizmaları III

- Bu ajanlarla oluşturulan blokaj “aşılabilir” blokajdır.
- Eğer bir tetanik stimülasyon verilirse fazla miktarda Ach salınımı olur ve blok çözülür.
- Aynı durum kolinesteraz inhibitörleri için de geçerlidir.

12

Non-depolarizan nöromusküler blokerlerin farmakokinetik özellikleri I

- Eliminasyon yolları ile etki süreleri arasında güçlü bağlantı vardır.
- Böbrekler yoluyla elimine olanların yarıömürleri ve etki süreleri uzundur (>35 dk).
- Karaciğerde elimine olanların yarıömürleri ve etki süreleri daha kısadır.
- Oluşan metabolitler ana ilaçlardan daha az etkilidir.
- Bu durum cerrahi kullanımlarında önem taşıyorsa da yoğun bakımlarda uzun süre kullanımlarında dikkate alınmalıdır.

13

Tablo 31.1: Nöromusküler bloker ilaçların bazı özellikleri (KC, karaciğer).

	Eliminasyon yolu	Yaklaşık etki süresi (dakika)	Tübokürrarine göre rölatif etki gücü
İzokolinonlar			
Atraküryum	Spontan olarak ester bağları yıkılır	20-35	1.5
Doksaküryum	Böbrek	>35	6
Metokürin	Böbrek (%40)	>35	4
Mivaküryum	Plazma asetilkolin esteraz	10-20	4
Tübokürrarin	Böbrek (%40)	>35	1
Steroid türevleri			
Panküronyum	KC ve böbrek	>35	6
Pipeküronyum	Böbrek (%60) ve KC	>35	6
Rapaküronyum	Karaciğer	10-20	0.4
Roküronyum	KC (%75-90) ve böbrek	20-35	0.8
Veküronyum	KC (%75-90) ve böbrek	20-35	6
Diğerleri			
Gallamin	Böbrek (%100)	>35	0.2
Süksinilkolin	Plazma asetilkolin esteraz	<8	Farklı etki mekanizması

Kaynak 2 Tablo 27.1 temel alınarak hazırlanmıştır.

14

Non-depolarizan nöromusküler blokerlerin farmakokinetik özellikleri II

- Klinikte uzun etkililer daha az kullanılmaktadır.
- Nondepolarizanlar arasında **roküronyumun** etkisi en çabuk başlar (1-2 dk).
- Nondepolarizan blokerler arasında **mivaküryum** en kısa etkilidir. Diğerlerinden farklı olarak plazma kolinesteraz enzimi tarafından hızla parçalanır.

15

Non-depolarizan nöromusküler blokerlerin farmakokinetik özellikleri III

- **Atraküryum** ester bağlarının hidrolizi ile spontan olarak yıkıma uğrar. Metabolitlerinin nöromusküler bloker etkisi yoktur.
- Ancak bir metaboliti olan "ladanozin" karaciğerde yavaş metabolize olur, eliminasyon yarıömrü uzundur (150 dk), kan beyin bariyerini geçer ve yüksek konsantrasyonları konvülsiyon oluşturabilir.
- **Cis-atraküryum**, atraküryuma benzer ancak daha az miktarda ladanozin oluşturur.

16

Depolarizan nöromusküler blokerler I

- Bis-kvarterner amonyum bileşiklerinden **dekametonyumun** gangliyon blokajı yapıcı etkisinin olmadığı fakat paralizi yaptığı bulunmuştur. Bu blokaj kompetitif blokajdan bazı özellikleri ile ayrılır.
- Depolarizan blokajdan iskelet kasında paraliziden önce geçici titremeler gözlenir. Ancak tubokürarinle doğrudan flasid paralizi oluşur. Ayrıca kolinesteraz inhibitörlerinin uygulanması depolarizan blokajı arttırır.

17

Depolarizan nöromusküler blokerler II

- Dekametonyumun etkisi son plak bölgesinde depolarizasyonun sürmesine (kesilmemesine) bağlıdır ve sonuçta elektriksel iletinin durur. Bu nedenle bu tip bloğa depolarizasyon bloğu adı verilir.
- Klinikte etki süresi çok uzun olduğu için dekametonyum kullanılmamaktadır.
- **Süksinilkolin** (süksametonyum) benzer yapıdadır ancak plazma kolinesteraz tarafından hızla yıkıldığı için etkisi daha kısa sürer.

18

Depolarizan nöromusküler blokerlerin etki mekanizmaları

- Her ikisi de motor son plakta asetilkolin gibi davranıp katyon iletimini arttırlar.
- Ancak asetilkolinden farklı olarak son plaktaki konsantrasyonları uzun süre elektriksel uyarılabilirliği yok edecek düzeyde kalır.
- Süksinilkolinin etkisi 1 dakika içinde başlar ve çok kısa (5-10 dk) sürer. Motor son plakta kolinesteraz bulunmaz. Bu nedenle etkinin sonlanması dışa difüze olmasına bağlıdır.

19

Nöromusküler blokerlerin yan etkileri

Kardiyovasküler etkiler

- Veküronyum, pipeküronyum, doksaküryum, cis-atraküryum ve roküronyumun KVS etkileri minimaldir.
- Diğerleri otonom sistem ve histamin reseptörleri üzerinden KVS etkilere sahiptir.

20

Kardiyovasküler etkiler

- Tubokürarin ve daha az miktarda metakürarin, mivaküryum, atraküryum histamin salınımı ve yüksek dozlarda gangliyon blokajına bağlı hipotansiyon yaparlar.
- Panküronyum kalp hızını artırır, kardiyak outputu artırır.
- Gallamin kalp hızını artırır.

21

Tablo 31.2: Nöromusküler bloker ilaçların diğer etkileri.

	Otonom gangliyonlara etki	Kardiyak muskarinik reseptörlere etki	Histamin salgılanmasına neden olma eğilimi
İzokinolonlar			
Atraküryum	Yok	Yok	Hafif
Cis-atraküryum	Yok	Yok	Yok
Doksaküryum	Yok	Yok	Yok
Metokürin	Zayıf blok	Yok	Hafif
Mivaküryum	Yok	Yok	Hafif
Tübokürarin	Zayıf blok	Yok	Orta
Steroid türevleri			
Panküronyum	Yok	Orta blok	Yok
Pipeküronyum	Yok	Yok	Yok
Rapaküronyum	Yok	Çok az blok	Yok
Roküronyum	Yok	Az	Yok
Veküronyum	Yok	Yok	Yok
Diğerleri			
Gallamin	Yok	Kuvvetli blok	Yok
Süksinilkolin	Stimulasyon	Stimulasyon	Hafif

Kaynak: 2. Tablo 27.3 temel alınarak hazırlanmıştır.

22

Süksinilkoline özel kardiyak yan etkiler

- Aritmi
- Düşük dozlarda (-) inotropi ve (-) kronotropi
- Yüksek dozlarda (+) inotropi ve (+) kronotropi
- Tekrarlanan dozları bradikardi

23

Diğer yan etkiler

Bu etkiler esas olarak depolarizan ajanlarla görülür:

- Hiperkalemi
- İntraoküler basınç artışı
- İntragastrik basınç artışı
- Postoperatif kas ağrısı

24

Diğer ilaçlarla etkileşimler

- Anestetikler (özellikle volatil, en çok izofluran)
- Antibiyotikler (özellikle aminoglikozitler)
- Lokal anestetikler
- Antiaritmik ilaçlar

!!!Bu dört grup ilaç nöromusküler blokajı artırır.

25

Hastalıkların ve yaşlanmanın etkisi

- Myasthenia gravis nondepolarizan ajanların blokajını artırır.
- Plazma kolinesteraz düzeyi düşük olanlarda süksinilkolin ve mivaküryumun etki süresi çok uzar.
- Yaşlılarda böbrek ve karaciğer klirensinde azalmaya bağlı olarak ilaçların etki süresi uzar.

26

Nöromusküler blokajın geri döndürülmesi

- Kolinesteraz inhibitörleri nondepolarizan blokerlerin sağladığı nöromusküler blokajı efektif olarak geri döndürürler.
- Depolarizan blokerlerin yarattığı nöromusküler blokaj ise nondepolarizan blokerler ile geri döndürülebilir.

27

Tablo 31.3: Nöromusküler bloker ilaçların mutad dozları.

	İndüksiyon dozu	İdame dozu
Atraküryum	0.5 mg/kg	20 dakika ara ile 0.1-0.25 mg/kg veya 5-10 µg/kg/dakika infüzyon
Cis-atraküryum	0.1-0.15 mg/kg	1-2 µg/kg/dakika
Doksaküryum	0.05 mg/kg	Önce 0.02 mg/kg, daha sonra 0.005 mg/kg
Mivaküryum	0.15-0.2 mg/kg	4-10 µg/kg/dakika
Panküronyum	0.08-0.12 mg/kg	Önce 0.04 mg/kg, daha sonra 0.01 mg/kg
Pipeküronyum	0.06-0.1 mg/kg	Önce 0.03 mg/kg, daha sonra 0.008 mg/kg
Roküronyum	0.45-0.9 mg/kg	0.1-0.15 mg/kg
Veküronyum	0.08-0.12 mg/kg	Önce 0.04 mg/kg, daha sonra 0.01 mg/kg veya 1-2 µg/kg/dakika infüzyon
Süksinilkolin	1-1.5 mg/kg	İdamede kullanılması önerilmez.

28

Spazmolitik ilaçlar

1. Botulinum toksini (Botox)
2. Baklofen (Lioresal)
3. Dantrolen (*Dantrium*)
4. Diazepam (Diazem)
5. Progabid (*Gabrené*)
6. Tizanidin (Sirdalud)

Akut lokal kas spazmını çözmek için kullanılan ilaçlar

1. Feniramidol (Cabral)
2. Fenprobamat (Kuivilil)
3. Karisoprodol (*Soma*)
4. Klorfenesin (*Maolate*)
5. Klorzoksazon (Paraflex)
6. Mefenoksalon (Dorsiflex)
7. Metaksalon (*Skelaxin*)
8. Metokarbamol (Miyorel)
9. Orfenadrin (*Norflex*)
10. Siklobenzapirin (*Flexeril*)
11. Tiyokolşikosit (Muscoril)

29

Spazmolitik ilaçlar

- Eski isimleri "santral etkili kas gevşeticileri". Bu isim tam doğru değildir en azından dantrolenin etki mekanizması santral sinir sisteminin dışındadır.
- Spastisite; üst motor nöron lezyonları sonucu, inen yolların hasarı ve spinal kordda alfa motor nöronların hipereksitabilitesine bağlıdır.
- İlaç tedavisi, spastisitenin bazı semptomlarını, gerim refleksi arkına veya iskelet kasında eksitasyon-kontraksiyon ilişkisine etkide bulunarak iyileştirebilir.

30

Gerim refleksi

- Gerim refleksi arkında kas içciklerinden çıkan Ia afferentler, deriden gelen kutanöz afferentlerle birlikte spinal korda dorsal kökten girer ve refleks kasılmayı başlatan eksitatör sinirlerle sinaps yapar.
- Gerim refleksi arkına etki eden ilaçlar eksitatör (glutamat, aspartat) ve inhibitör (GABA, glisin) sinapslara etki eder.
- Bu sinapsların barbitüratlar gibi ajanlarla nonspesifik inhibisyonu inhibitör veya eksitatör etkiye yol açabilir. Bu nedenle daha spesifik ilaçlar kullanılmalıdır.

31

Diazepam

- Diazepamın antispastik aktivitesi vardır.
- **GABA_A** reseptörlerinin agonistidir. Tüm GABA-erjik sinapslarda etkili olsa da, spinal kord kesilmiş olanlarda dahi etkisini göstermesi, etkisinin en azından bir kısmını spinal kordda gösterdiğini düşündürmektedir.
- Diazepam lokal kas travması dahil hemen her türde spazmda kullanılabilir.
- Diğer benzodiazepin türevleri kas gevşetici etki için pek kullanılmaz.
- Kas tonusunu gevşetici dozlarında sedatif etkisi de vardır.

32

Baklofen

- Oral yoldan alınabilen bir GABA-mimetik ajandır.
- **GABA_B** reseptörlerinin agonistidir. Bu reseptörlerin uyarılması K⁺ iletimini arttırarak hiperpolarizasyon yapar.
- Bu etki spinal kordla birlikte beyinde de görülür ve presinaptik inhibisyona yol açar.
- Baklofen hastalarda aynı zamanda spinal korddan "*P maddesi*" salınımını azalttığı için ağrıyı da azaltabilir.
- Spazm çözücü olarak en azından diazepam kadar efektiftir ve daha az sedatiftir.
- Sersemlik yapabilir ancak hastalarda bu etkiye karşı tolerans gelişir.
- Diazepamın aksine epilepsili hastaların nöbet sıklığını arttırır.
- Şiddetli spastisite tedavisinde, eğer oral veya parenteral uygulama cevap vermiyorsa, baklofen intratekal uygulanabilir.

33

Tizanidin

- **Klonidin** ve diğer imidazolidin bileşiklerinin santral sinir sisteminde henüz tam olarak anlaşılammış olan çeşitli etkileri vardır.
- Tizanidin klonidine yapısal olarak benzeyen bir ilaçtır ve en çok spazmolitik etkileri üzerinde çalışılmıştır.
- Tizanidin α_2 reseptörler üzerinde belirgin agonist etkisi vardır ancak klonidinden daha az hipotansiyon yapıcı dozlarında spastisiteyi azaltır.
- Spazm çözücü olarak en azından diazepam kadar efektiftir ve daha az sedatiftir.
- Sersemlik yapabilir ancak hastalarda bu etkiye karşı tolerans gelişir.

34

Progabid

- Hem $GABA_A$ hem de $GABA_B$ agonistidir ve aktif metabolitleri arasında GABA'nın kendisi de vardır.

Glisin

- İnhibitör etkili nörotransmitterdir.
- Oral verildiğinde kan beyin bariyerini geçer. Preliminer çalışmalar spazmolitik etkinliğini göstermiştir.

İdrosilamid araştırılmakta olan yeni bir ilaçtır.

35

Dantrolen

- İskelet kasında eksitasyon-kontraksiyon ilişkisini bozarak etkisini gösterir.
- İskelet kasında kontraksiyon, sarkoplazmik retikulumdan bir kalsiyum kanalı aracılığıyla (ryanodin reseptör kanalı) kalsiyumun salınmasıyla başlar.
- Dantrolen kalsiyumun bu kanal aracılığıyla salınmasını önler.
- Kontraksiyonu hızlı olan motor üniteler ilaca yavaş olanlardan daha fazla cevap verir.
- Kalp kası ve düz kas sadece çok hafif deprese olur.
- İlaç oral yoldan kullanılır.
- **Yan etkileri:** Jeneralize kas güçsüzlüğü, sedasyon, nadiren hepatit.
- **Malign hipertermi** ilacın özel bir uygulamasıdır.

36

Botulinum toksini

- Nörolojik hasara bağlı spastik hastalıklarda botulinum toksininin lokal enjeksiyonu son zamanlarda sıkça yapılmaktadır.
- Sıklıkla bir ekstremitayı tutan felçlerde kullanılır.
- Daha çok A tipi toksin kullanılsa da B ve F tipi toksinler de aynı amaçla uygulanabilir.

37

Akut lokal kas spazmını çözmek için kullanılan ilaçlar

- **Siklobenzapidin:** Bu gruptan ilaçların prototipidir. Lokal travma veya gerilmeye bağlı akut geçici kas spazmının çözümlenmesi için kullanılır. Serebral palsi veya spinal kord travması gibi durumlarda etkisizdir. İlacın güçlü antimuskarinik etkisi vardır ve belirgin derecede sedatiftir.
- **Diğer ajanlar:** Karisoprodol, klorfenesin, klorzoksazon, metaksalon, metokarbamol, orfenadrin.

38

Tablo 31.4: Sık olarak kullanılan spazmolitik ilaçların dozajları.

İlaç	Başlangıç dozu	İdame dozu
Baklofen	15 mg günde iki kez	50-80 mg/gün
Dantrolen	25 mg qd	60-80 mg günde dört kez
Diazepam	5 mg günde iki kez	60 mg/güne kadar
Fenprobamat	400 mg günde üç kez	200 mg günde üç kez
Klorzoksazon	250-500 mg günde üç kez	250-500 mg günde üç kez
Mefenoksalon	200-400 mg günde üç kez	200-400 mg günde üç kez
Siklobenzapirin	20-40 mg/gün günde üç kez	20-40 mg/gün günde üç kez
Tiyokolşikosit	8 mg günde iki kez	8 mg günde iki kez
Tizanidin	2-4 mg günde üç kez	Maksimum 36 mg/gün

39

Teşekkürler

40