

SEDATİF – HİPNOTİKLER

Prof. Dr. Gülgün Ayhan-Kılıcıgil

2021-2022 Güz

Merkezi sinir sistemi depresanı bileşiklerdir.

- **Sedatif (yatıştırıcı)**
- **Hipnotik (uyku verici)**

Fizyolojik uyku; vücudun rejenerasyonu olarak tanımlanabilir.

Beyin aktivitesinin sabit olmadığı birbirini takip eden iki zıt fizyolojik durumu içeren aktif iki süreçtir. Kaydedilen elektroensefalogram ve göz hareketlerine göre, uyku iki faza ayrılır.

- REM Uyku** (Rapid Eye Movement)
- NREM Uyku** (Nonrapid Eye Movement)

- **REM Uyku**; genellikle toplam uykunun %20-25'ini oluşturur. SSS aktiftir. Çoğunlukla rüya görme bu fazda meydana gelir. Hızlı göz hareketleriyle tanımlanır.
- **NREM uyku**; toplam uykunun %75-80'ini kapsar. Bu fazda kardiovasküler ve solunum aktiviteleri durgundur, kas tonusu biraz azalmıştır. Göz hareketleri olmayan uyku şeklidir.

Uyku zinciri 90 dakikalık NREM uykusuyla başlar. Yaklaşık 20 dakikalık REM uykusuyla devam eder.

Merkezi sinir sistemi genel depresanı olarak bilinen sedatif ve hipnotik bileşiklerin, ***sedatif etkileri ile hipnotik etkileri arasında keskin bir sınır yoktur.*** Aynı bileşik, her iki etkiyi de gösterebildiği gibi, *düşük dozda sedasyon yaparken daha yüksek dozda hipnotik etki oluşturabilir.*

Sedatif ve hipnotik bileşikler, gösterdikleri sedasyon ve hipnoz etki dereceleri yönünden birbirinden ayrılabilir.

Anksiyete, huzursuzluk, endişe, korku, hissi gerginlik durumlarında SEDATİF etkilerinden dolayı kullanılırlar.

Sedasyon...Hipnoz...Genel Anestezi...Koma...Ölüm

İdeal Uyku İlacı Özellikleri

- 1- Etkisi çabuk başlamalı ve uykunun latent periyodunu kısaltmalı
- 2- Normal uyku kalıbını değiştirmemeli
- 3- Etkisi kişiyi yeterli süre uyutacak kadar uzun, artık etki bırakmayacak kadar kısa olmalı
- 4- Bağımlılık yapmamalı
- 5- Terapötik aralığı geniş olmalı

Sedatif-hipnotik bileşikler, farklı kimyasal yapıda olmalarına rağmen **ortak fizikokimyasal ve yapısal özellik** gösterirler.

Hepsi yapılarında nonpolar (lipofilik) grupların yanısıra polar (hidrofilik) gruplar da içerirler. Bunlar **lipofilik karakteri baskın** bileşiklerdir.

Maksimum etki ve farmakolojik optimizasyonları oktanol/su partiyon katsayılarının $P=100$ (**$\log P=2$**) civarında olması ile sağlanır. Bileşiklerin bu özelliği, kan-beyin engelini geçmede ve re-absorbsiyonlarında önemli bir kriterdir.

Sınıflandırma

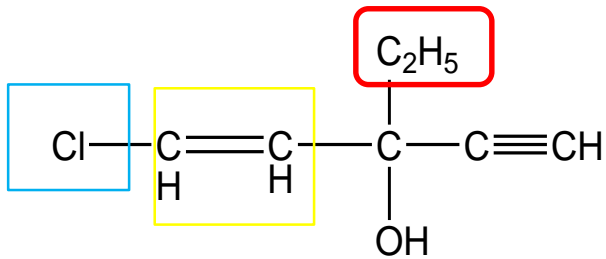
- 1- Bitkisel droglar (*Valeriana officinalis* (kedi otu) kökü, *Humulus lupulus* (şerbetçiotu) dişi çiçekleri ve salgı tüyleri)
- 2- İnorganik bileşikler (KBr, NH₄Br, Mg)
- 3- Organik bileşikler
- 4- Endojen uyku maddeleri ve benzeri bileşikler (melatonin ve türevleri)

Organik Bileşikler

- Alkoller
- Aldehitler
- Amid ve üreidler
- Piperidindionlar
- Barbitüratlar
- Benzodiazepinler
- Diğer bileşikler

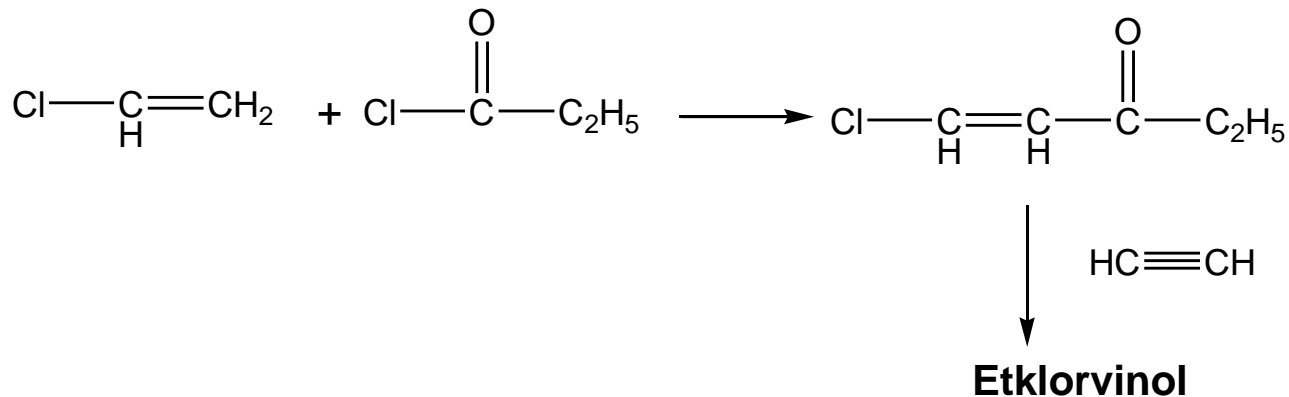
ALKOLLER

Etklorvinol



1-Kloro-3-etil penten-4-in-3-ol

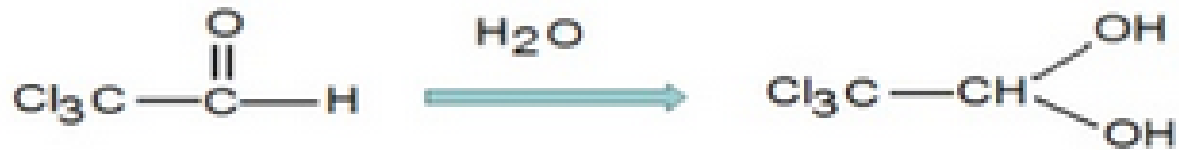
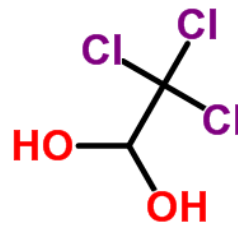
- * sedatif-hipnotik
- * antikonvülzan (antiepileptik)
- * kas gevşetici



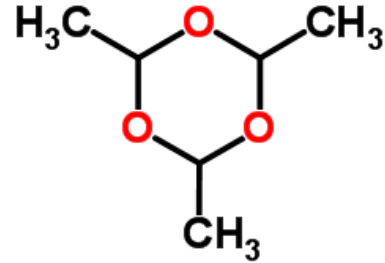
ALDEHİTLER

Kloralhidrat

Trikloroasetaldehit monohidrat



Paraldehit

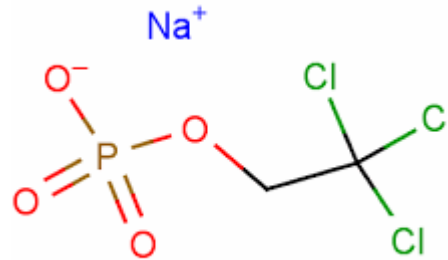


2,4,6-Trimetil-1,3,5-trioksan

Paraldehit; antikonvülzan etkili sedatif hipnotik asetaldehit polimeridir. Oral ve rektal kullanıma uygun preparatları vardır. Tadı çok acıdır, kullanımı sınırlı.

Triklofos sodyum

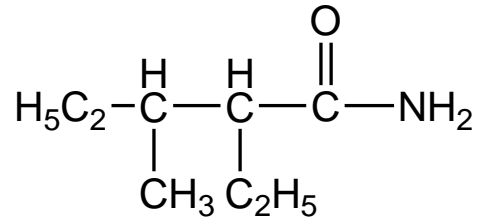
Sodyum-2,2,2-trikloretilhidrojen fosfat



Triklofos sodyum; **Kloralhidrat'ın kötü tadı ve tahriş edici** etkisinden doğan sakıncaları ortadan kaldırmak üzere hazırlanan oral komplekstir. Vücutta hızla hidroliz edilerek trikloro etanole dönüştürülür ve etkiden bu madde sorumludur. Barbitüratların kullanımı sakıncalı olduğu durumlarda tercih edilir.

AMİD VE ÜREİDLER

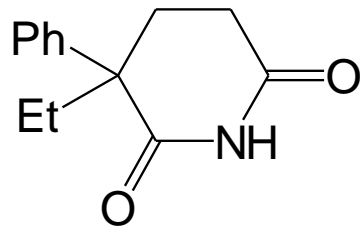
Valnoktamid



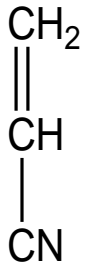
2-Etil-3-metil valeramid

PİPERİDİNONLAR

Glutetimid

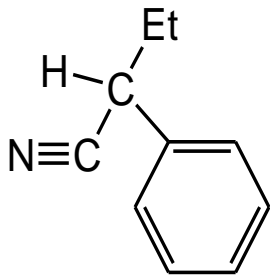


3-Etil-3-fenil-2,6-piperidindion

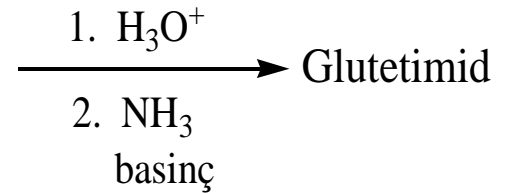
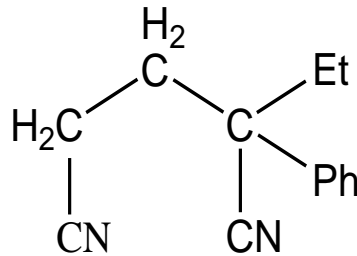


akrilonitril

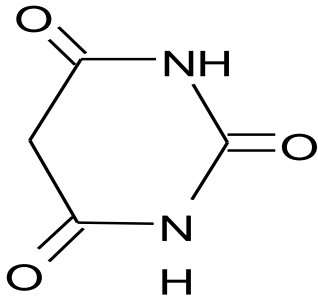
+



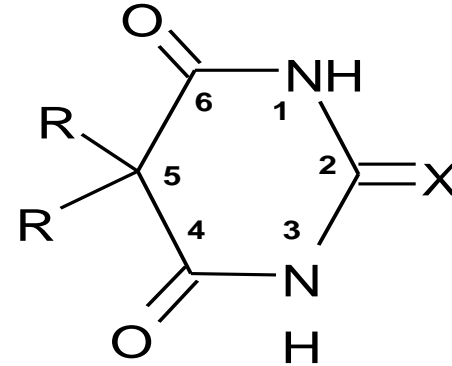
α -fenil butironitril



BARBİTÜRATLAR



Barbitürik asit=2,4,6-trioksopirimidin



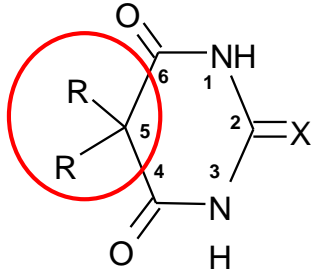
5,5-disübstiüe barbitürik asit türevleri

(Tiyobarbitürik asitler => X = S)

Barbitürik asit pKa = 4

C5'de monosübstitüsyon ile pKa=4.75 (asit özellik azaldı)

Nonsübstitüe ve **monosübstitüe** türevler **tamamen iyonize** formda.



C5'de disübstitüsyon ile: Örn; Barbital pKa=7.2-7.9
Fizyolojik pH (7.4)'da yaklaşık **%50 dissosiy**e olur.

MSS'ne ulaşabilmesi için membranları (kan-beyin bariyerini) geçebilmelidir. Bu da ancak iyonize olmayan form ile mümkündür.

N-1 alkilasyonu da asitliği azaltır. Bu türevlerde pKa>8 olur, böylece molekül **lipofilik** karakter kazanır.

C=S ise lipofilik özellik artar.

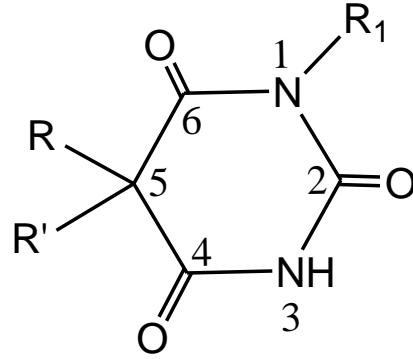
Noniyonize form hızla absorblanır.

- Barbitüratlar doza ve uygulama şekline bağlı olarak;

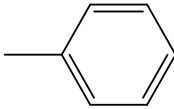
Sedasyon → hipnoz → (veya anestezi) oluşturur.

GABA (gama-aminobütirik asit) SSS'de yaygın inhibitör nöromediyatördür. Nöron membranında kendine özgü reseptörleri aktive ederek bu reseptörlere bağlı **klorür kanallarının açılmasına** ve böylece **hücresinin deprese** olmasına neden olur.

Barbitüratların klorür kanallarını direkt etkiyle açarak inhibisyon yaptıkları düşünülmektedir.



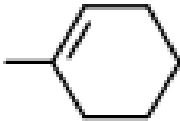
Uzun Etki Süreliler (6 saat ve fazla)

	R	R'	R₁
Barbital (5,5-Dietilbarbitürik asit)	-Et	-Et	-H
Fenobarbital (5-Etil-5-fenilbarbitürik asit)	-Et		-H

Orta Etki Süreliler (3-6 saat arası)

	R	R'	R ₁
Amobarbital (5-Etil-5-izopentilbarbitürik asit)	-Et	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-H
Allobarbital	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-H
Butabarbital	-Et	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃	-H
Talbutal (5-Allil-5-secbutilbarbitürik asit)	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃	-H

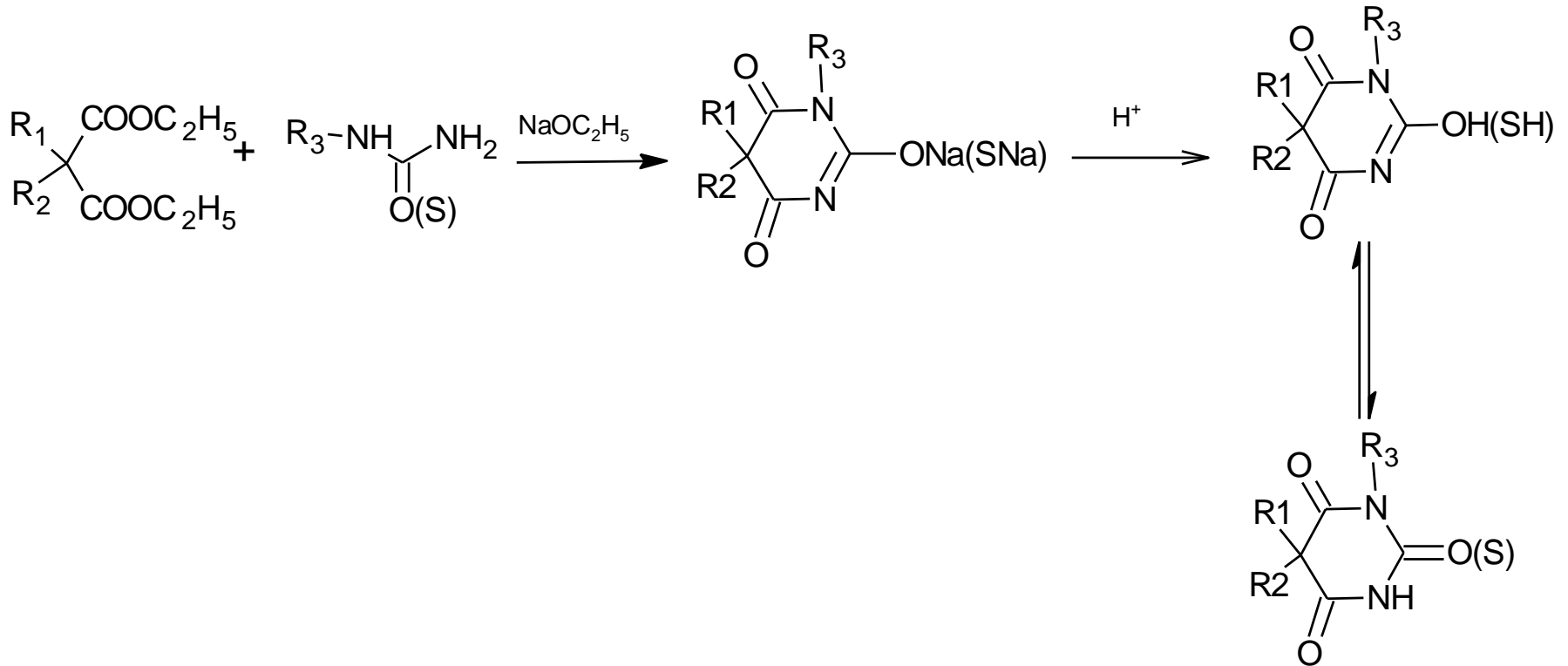
Kısa Etki Süreliler (3 saatten az)

	R	R'	R ₁
Pentobarbital	-Et	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H
Sekobarbital (5-Allil-5-(1-metilbutil)barbitürik asit)	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H
Hekzobarbital (1,5-Dimetil-5-sikloheksenil barbitürik asit)	-CH ₃		-CH ₃

Yapı-Etki İlişkileri

- 5-Monosübstitüe ise aktivite var ancak tedavi açısından yetersiz,
- 5-Dialkil ya da aralkil sübst. ise farmakodinamik açıdan ilaç olabilecek moleküller elde edilir. Dialkilasyon molekülün pKa ve logP değerlerini etkiler,
- Hipnotik aktivite artışı; metil<etil<alkil<aralkil,
- Alkil zinciri >7-8 C ise etki düşer, dallanmış alkiler ile daha etkili türevler,
- Alkil sübstitüentlerine –SH, -OH, -NH₂, -CONHR, -COOH, -SO₂-, gibi polar grupların getirilmesi lipofiliteyi dolayısıyla aktiviteyi azaltacaktır,
- 1. veya 3. azot sübstitüsyonu aktiviteyi artırır. Tautomeri dolayısıyla iyonizasyon engellenir. 1,3-dimetil ise etki kaybolur,
- C=S ise logP değeri artar, rezorpsiyon hızlı olur (tiyopental).
- 2,4-Ditiyo ise etki düşer.

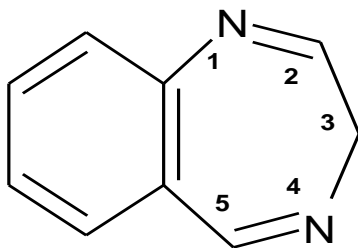
Barbitürük Asit Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri



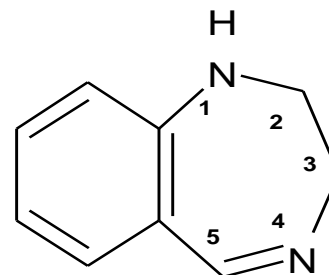
BENZODİAZEPİNLER

Sedasyon, hipnoz, iskelet kası gevşemesi ve antikonvülzan aktivite de dahil SSS'de depresyon oluşturabilirler.

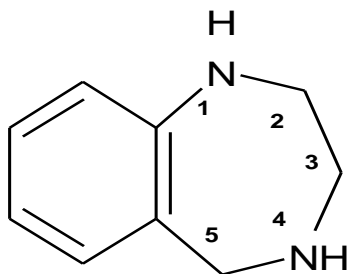
GABA reseptörlerinde GABA'nın etkinliğini güçlendirirler.



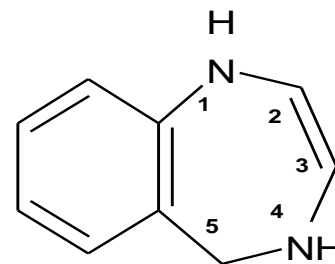
3*H*-benzo[1,4]diazepin



1,2-dihidro-3*H*-benzo[1,4]diazepin

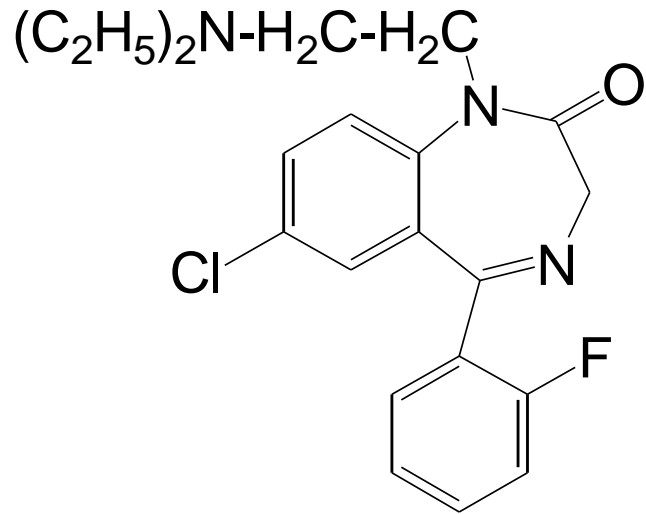


1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-benzo[1,4]diazepin



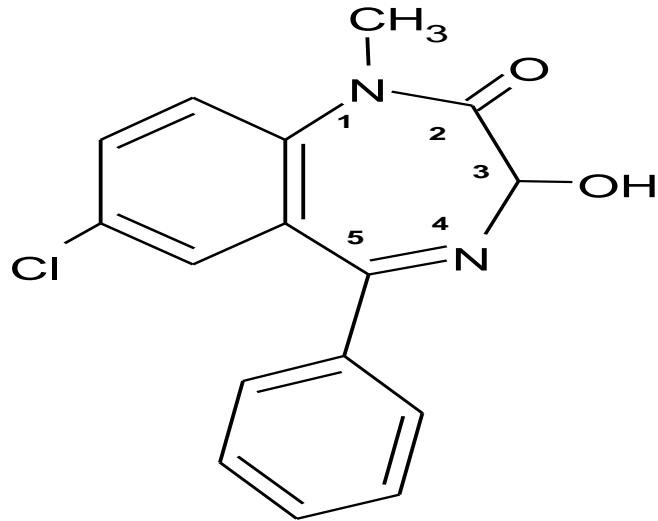
1,4-dihidro-5*H*-benzo[1,4]diazepin

Flurazepam



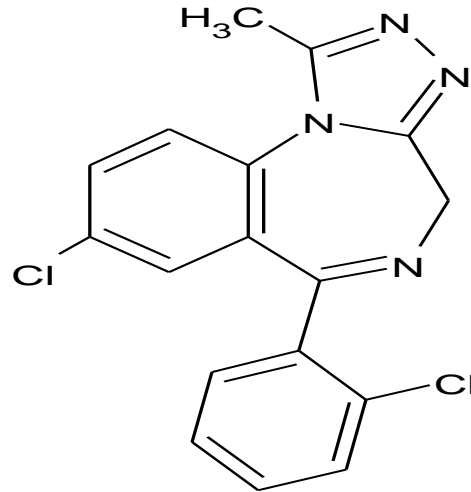
7-Kloro-1-[(2-dietilamino)etil]-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on

Temazepam

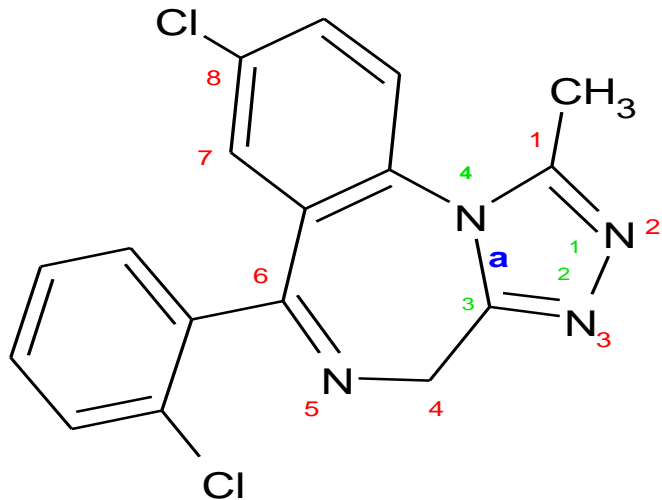


7-Kloro-1,3-dihidro-3-hidroksi-1-metil-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on

Triazolam

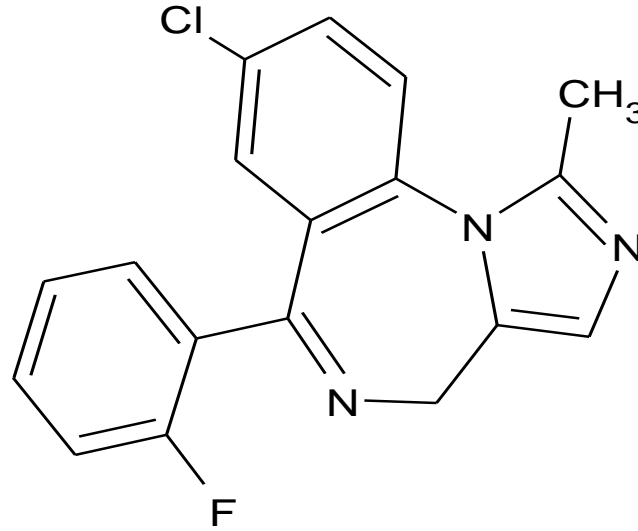


8-kloro-6-(2-klorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin



Bağımlılık, artık etki, re-bound uykusuzluk

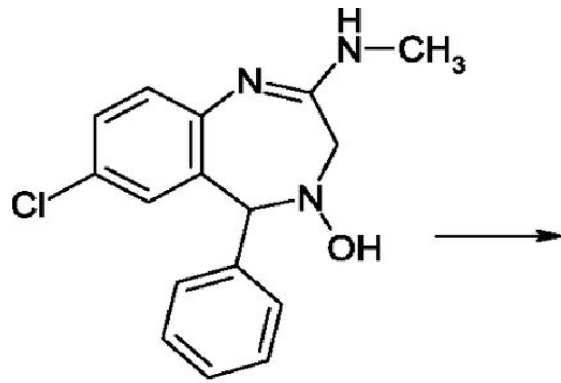
Midazolam



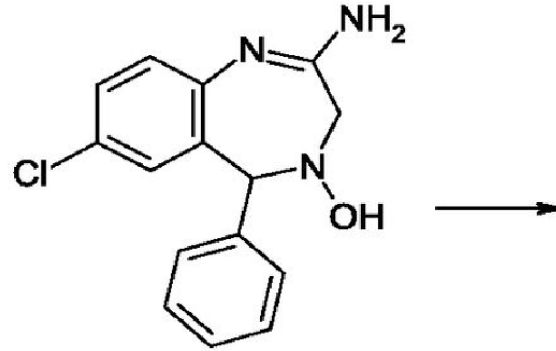
8-kloro-6-(2-florofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin

Parenteral olarak cerrahi girişimlerden önce hastanın bilincini yitirmeden sedasyon oluşturmak üzere kullanılır.

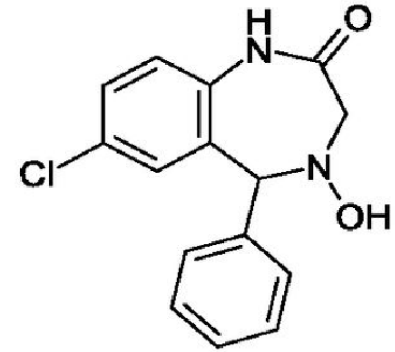
Metabolizma



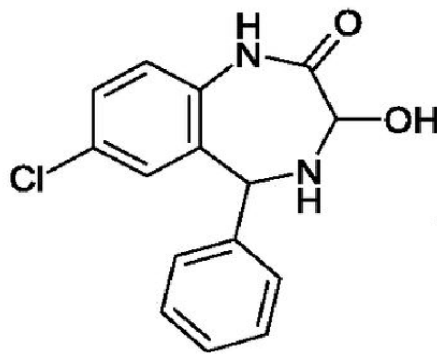
chlordiazepoxide



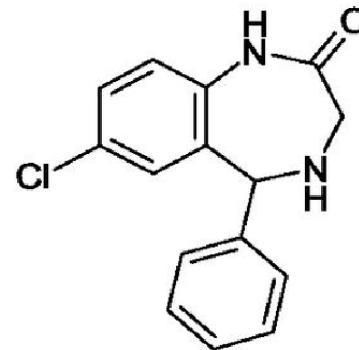
norchlordiazepoxide



demoxepam

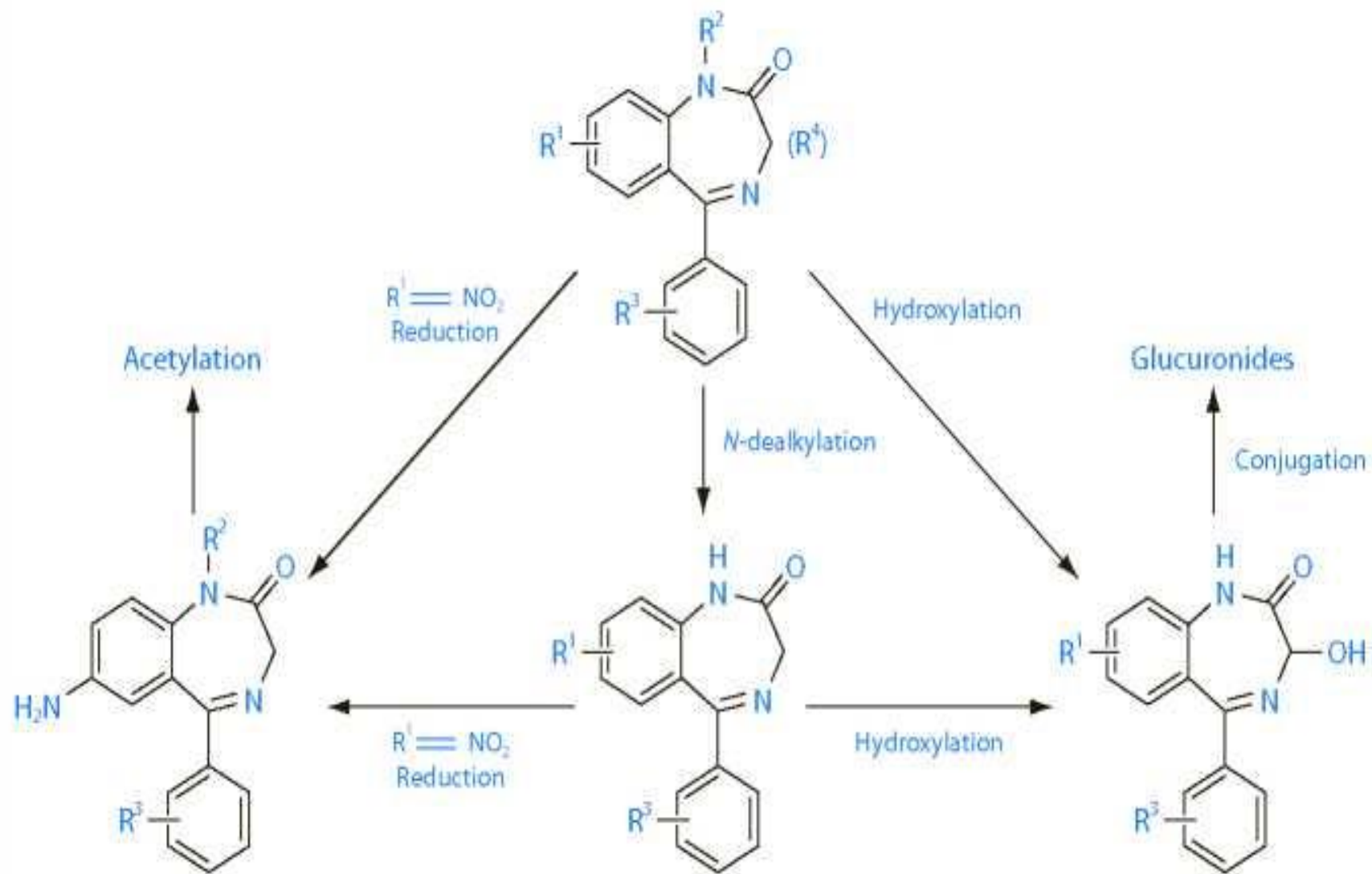


oxazepam



desmethyldiazepam

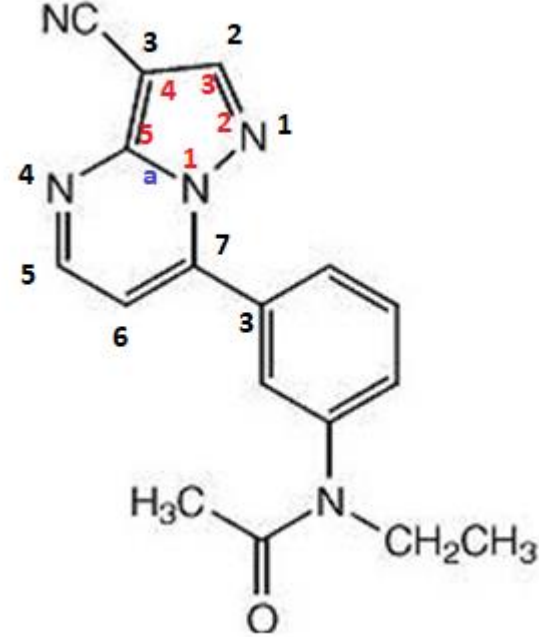




Benzodiazepin Benzeri Bileşikler

Zaleplon

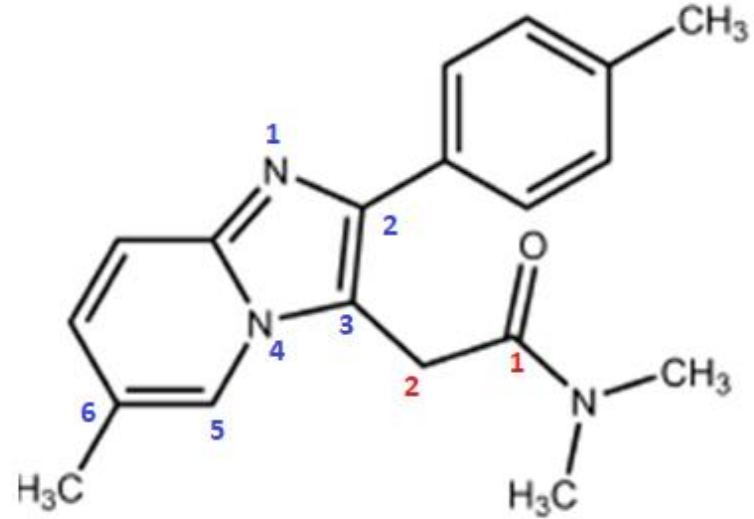
Pirazolopirimidinler olarak bilinen bir gruba dahildir. Antikonvülzan, anksiyolitik, sedatif-hipnotik ve myorölaksan etki gösterir. Tolerans gelişmeksizin uykuya dalış süresini kısalttığı ve kesilmesi ile görülen yan etkilerin minimum olduğu saptanmıştır.



N-[3-(3-siyanopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil]-N-etilasetamid

Zolpidem

Uykusuzluğun kısa süreli tedavisinde kullanılır. Benzodiazepinlerden farklı olarak hipnotik dozdan çok yüksek dozlarda myorölaksan ve antikonvülzan etki gösterir. Aktif metaboliti yok (artık etki sorunu hafif)



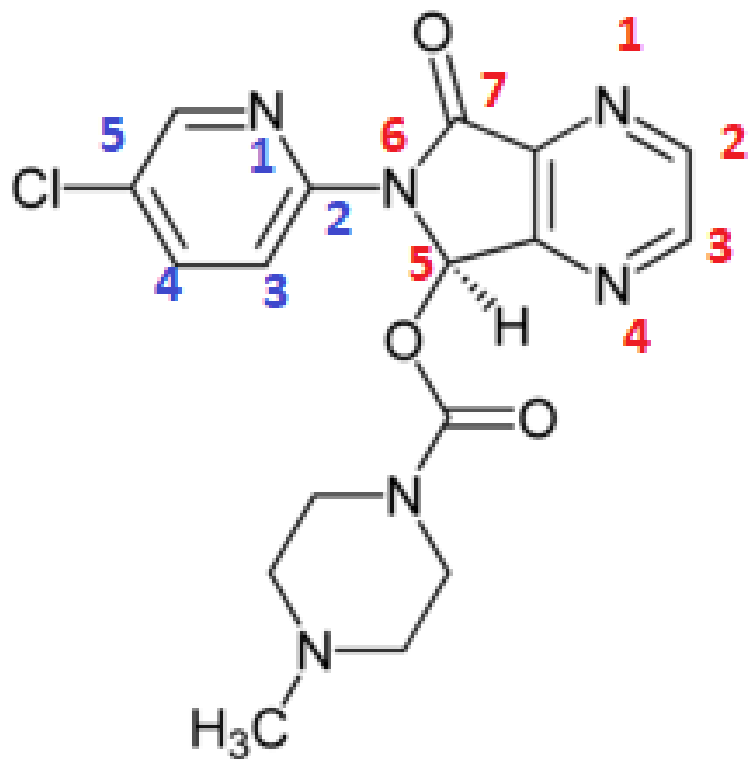
N,N-dimetil-2-[6-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]asetamit

Zopiklon

Etkisini, diazepam gibi beyinde GABA aktivitesini güçlendirerek gösterir.

Uyku süresini uzatır,niteliğini düzeltir.

Uyku bozukluklarının kısa süreli tedavisinde kullanılır.



[6-(5-kloropiridin-2-il)-6,7-dihidro-7-okso-5*H*-pirolo[3,4-b]pirazin-5-il]-4-metil piperazin-1-karboksilat

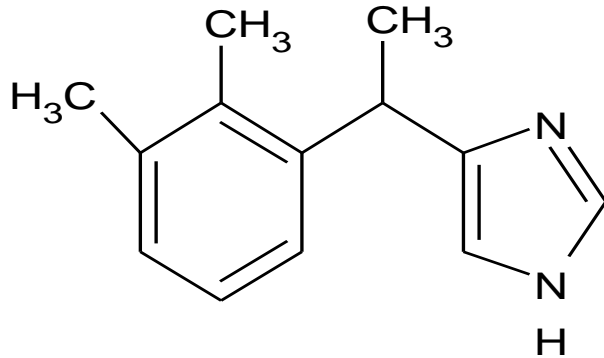
S izomeri Eszopiklon

DİĞER BİLEŞİKLER

Deksmedetomidin

Santral sempatolitik, sedatif ve analjezik etkileri olan selektif α_2 -adrenerjik reseptör agonistidir.

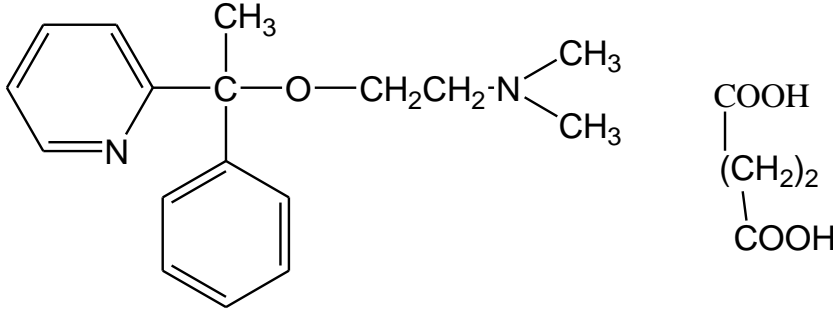
İnfüzyon çözeltileri yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon uygulanan hastaların tedavisinde sedasyon oluşturmak için kullanılır.



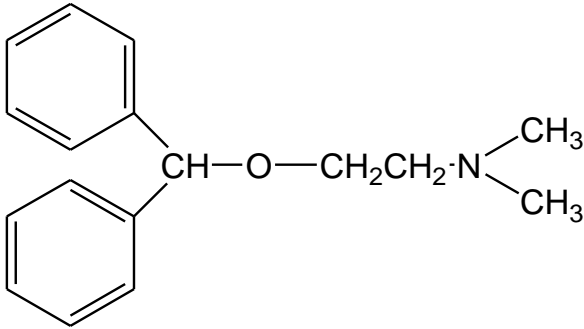
4-[1-(2,3-Dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol

Doksilamin ve Difenhidramin gibi bazı antihistaminik ilaçlar da sedatif-hipnotik etki göstermektedir.

Doksilamin süksinat



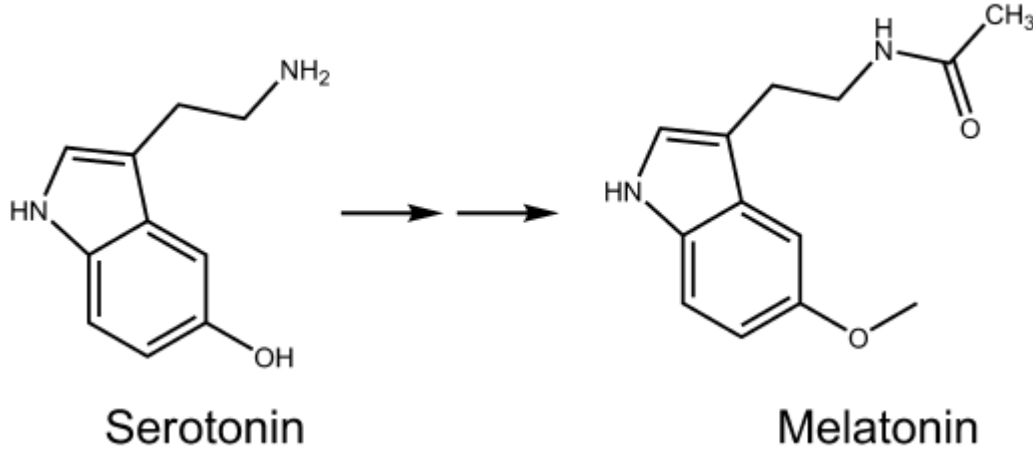
Difenhidramin . HCl



Güçlü sedatif etkisinden dolayı hastalarda uyku eğilimine neden olmakta.....
hipnotik

ENDOJEN UYKU MADDELERİ

Melatonin



Beyinde MT1, MT2 ve MT3 adında 3 melatonin reseptörü bulunmaktadır.

MT1: uyku

MT2: sirkadiyan ritm

MT3: intraoküler basınç ile ilgilidir.

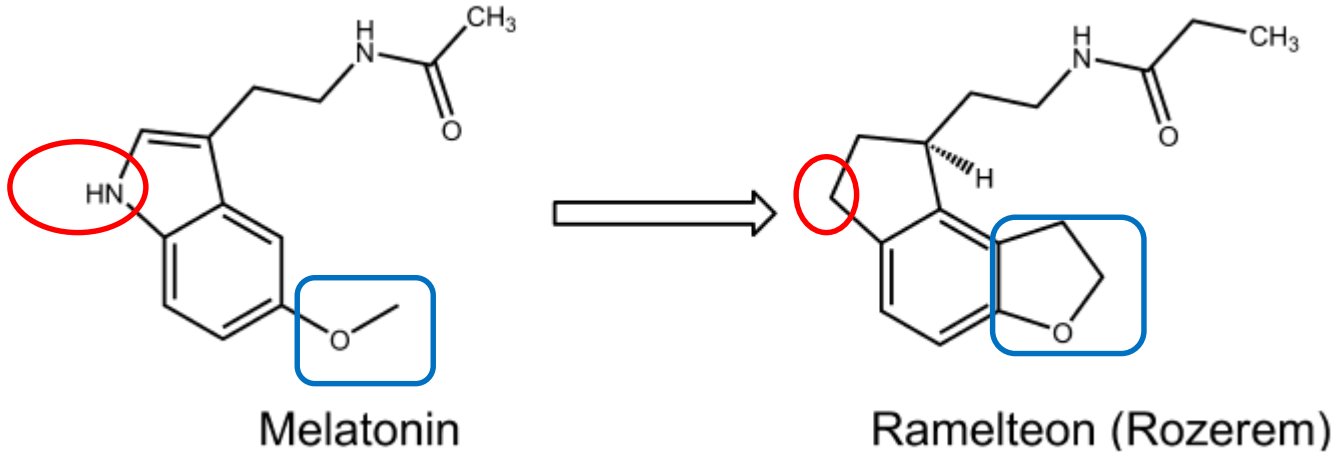
Melatonin ya da kimyasal adıyla 5-metoksi-N-asetiltryptamin bu reseptörlerin endojen ligantıdır. Serotoninin N-açilasyon ve O-metilasyonu ile biyosentezi yapılmaktadır.

Endojen melatoninin sentez ve salgılanması, karanlık ile aktive olan ve ortam ışığı ile baskılanan hipotalamus enzimleri aracılığı ile kontrol edilmektedir.

Uyku bozukluğunda gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır. Ancak zayıf absorpsiyonu, **oral biyoyararlanımının zayıf** olması, hızlı metabolizma ve nonselektif etkisi nedeniyle **zayıf bir hipnotiktir.**

Ramelteon

N-{2-[(8S)-1H,2H,6H,7H,8H-indeno[5,4-b]furan-8-il]etil}propanamit



İndol halkasındaki «N» yerine «C» gelen ve metoksi «O»inin halka içine alındığı melatonin türevidir. Melatonin ile kıyaslandığında MT1 reseptörüne MT2den 8 kez daha etkili bulunmuştur.

Melatoninden daha etkili benzodiazepinlerden daha az etkili hipnotik bir bileşiktir.