



# Artery Academy

Done By Hawazen

# Sedative-Hypnotic Drugs

Pharmacology II

Dr. Heba Khader



# Terms to know...

## High-Yield Terms to Learn

<b>Sedation</b>	Reduction of anxiety
<b>Addiction</b>	The state of response to a drug whereby the drug taker feels compelled to use the drug and suffers anxiety when separated from it
<b>Anesthesia</b>	Loss of consciousness associated with absence of response to pain
<b>Anxiolytic</b>	A drug that reduces anxiety, a sedative
<b>Dependence</b>	The state of response to a drug whereby removal of the drug evokes unpleasant, possibly life-threatening symptoms, often the opposite of the drug's effects
<b>Hypnosis</b>	Induction of sleep

- What is anxiety?
- Anxiety is a state characterized by psychological symptoms, and often accompanied by physical symptoms such as fatigue, dizziness, vague pains, palpitations, headache, irritability and indigestion.



Restless



Worry



Frighten

# Sedative - Hypnotic Drugs

\* **Sedation** → يقلل بشكل عام من القلق  
(Anxiety) والقلق هي عبارة عن حالة  
حميدة ونفسية  
حميدة بأن تكون حميدة بأعراض  
مثل التعب والدوار وحفقات القلب  
والصداع وعسر الهضم

\* **Addiction** → لشعورها المريض الذي يأخذ  
دواءً معيناً بأنه يشعر بأنه مضطرب ويظل يؤخذ  
هناك دواء، وإذا تركها الدوا يشعر بالقلق  
الشديد (الإدمان)  
وهذا الإدمان مشروط على الأوية بس، يمكن  
على أكون أضرى بالحياة.

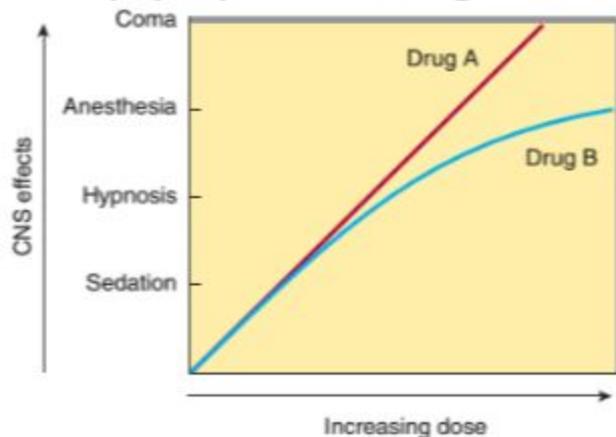
\* **Anesthesia** → هو أعلى مستوى من التخدير  
وهو المقصود فيه "التخدير العام"  
والتخدير العام حتى أسهيه تخدير عام للترم يصير  
عند ٣ أسيا

\* **Dependence** → هو الاعتقاد التلقائي على الدواء  
لو ما أخذ الدواء، يصير عنده أعراض للدوا  
(الاعتقاد)

- ① Loss of consciousness (فقدان الوعي)
- ② Loss of memory (الذاكرة)
- ③ Loss of reflexes (عاشع بالألم)

# Basic Pharmacology of Sedative-Hypnotic Drugs

- An effective **sedative** (anxiolytic) agent should reduce anxiety and exert a calming effect.
- A **hypnotic** drug should produce drowsiness and encourage the onset and maintenance of a state of sleep.
- Hypnotic effects involve more pronounced depression of the central nervous system than sedation, and this can be achieved with many drugs in this class simply by increasing the dose.

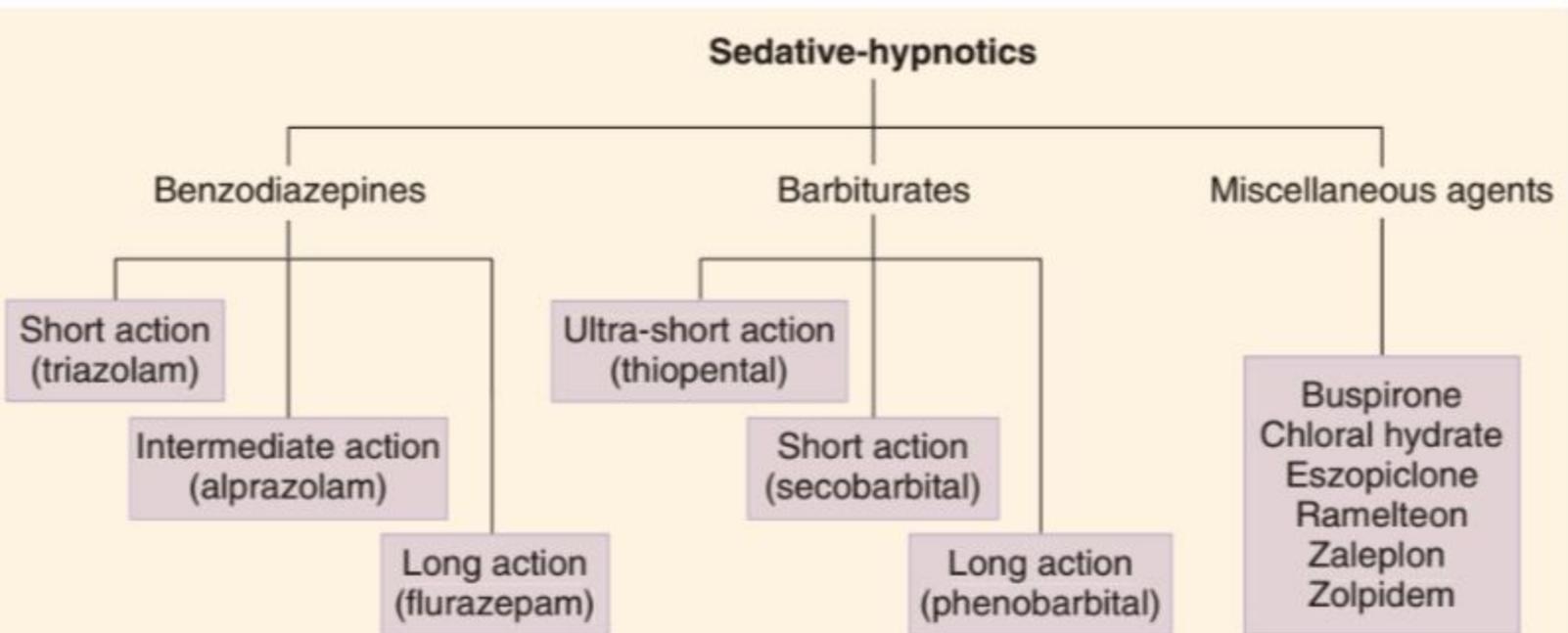


\* حركة لاكتورة إنه مصلح (Sedative) بنفسه (Anxiolytic) وراح يستعمل اللاتين  
وحسينا وشوحنا عن مصلح هالمصلح

\* نيجي على مصلح (Hypnotic)، هذا الدواء كالتا الأثره غالبًا، هيت إنه يستعمل على النوم  
ويحافظ عليها

\* Hypnotic تأثرو أكثر حدة على ال CNS من تأثير ال Sedation، من حلال زيادة  
الجرعة أو تقليلها، مثلاً إذا كانت high doses فالتأثير على الرسة كما هو موضح يكون  
Hypnotic وعلى ال Low يكون Sedation

# Classification of Sedative-Hypnotic Drugs



# Classification of Sedative-Hypnotic Drugs

## 1. Benzodiazepines (BZ)

- Long-acting: diazepam, flurazepam, nitroazepam
- Intermediate-acting: lorazepam, oxazepam, alprazolam
- Short-acting: triazolam



## 2. Barbiturates (largely replaced by BZ)

**The barbiturates induce tolerance, drug-metabolizing enzymes, and physical dependence, and they show severe withdrawal symptoms.**

3. Zolpidem, zaleplon and eszopiclone “the Z-drugs” (more recent drugs with MOA similar to BZ)
4. Ramelteon
5. Buspirone
6. Ethanol and chloral hydrate
7. Antipsychotics, antidepressants and antihistamines

# Classification of Sedative - Hypnotic Drugs.

1. Benzodiazepines → 2- Barbiturates 3- Z-drugs (يشبهوا شغل الـ BZ بس)  
4- Ramelteon 5- Buspirone 6- Ethanol (مش BZ)  
and chloral hydrate

7- Antipsychotics, antidepressants and antihistamines

(مضادات الهيستامين) (مضادات الاكتئاب)  
(أدوية الحساسية)

← عادة تتعس وعادة ما ينحطوا بوصفة طبية علماً بأن كل أدوية

الـ Sedative تحتاج وصفة طبية.

(Mechanism of action)

\* أدوية الـ BZ تنقسم من (Long, short, intermedia) كل واحد له مميزات بالاستخدام

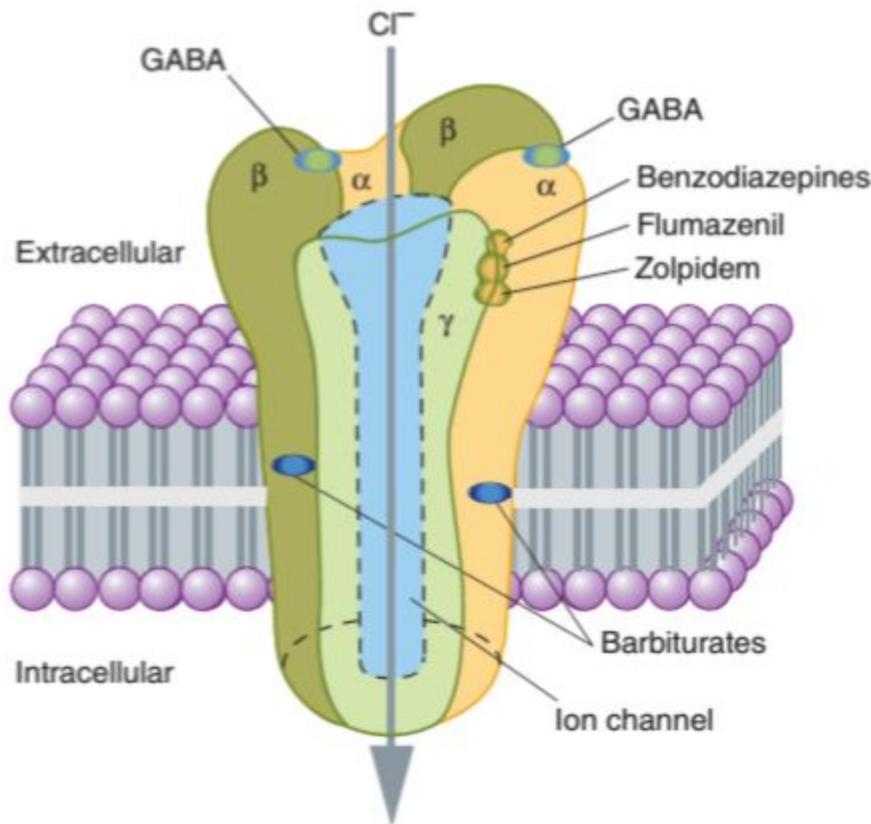
مثلاً واحد منه مشكلة بالنوم (أرغم مثلاً) بكموه إسبي Short

ويعالج المشكلة، ما يظل للأبد أو لفترة طويلة مثلاً

# Mechanism of action

## A. Benzodiazepines

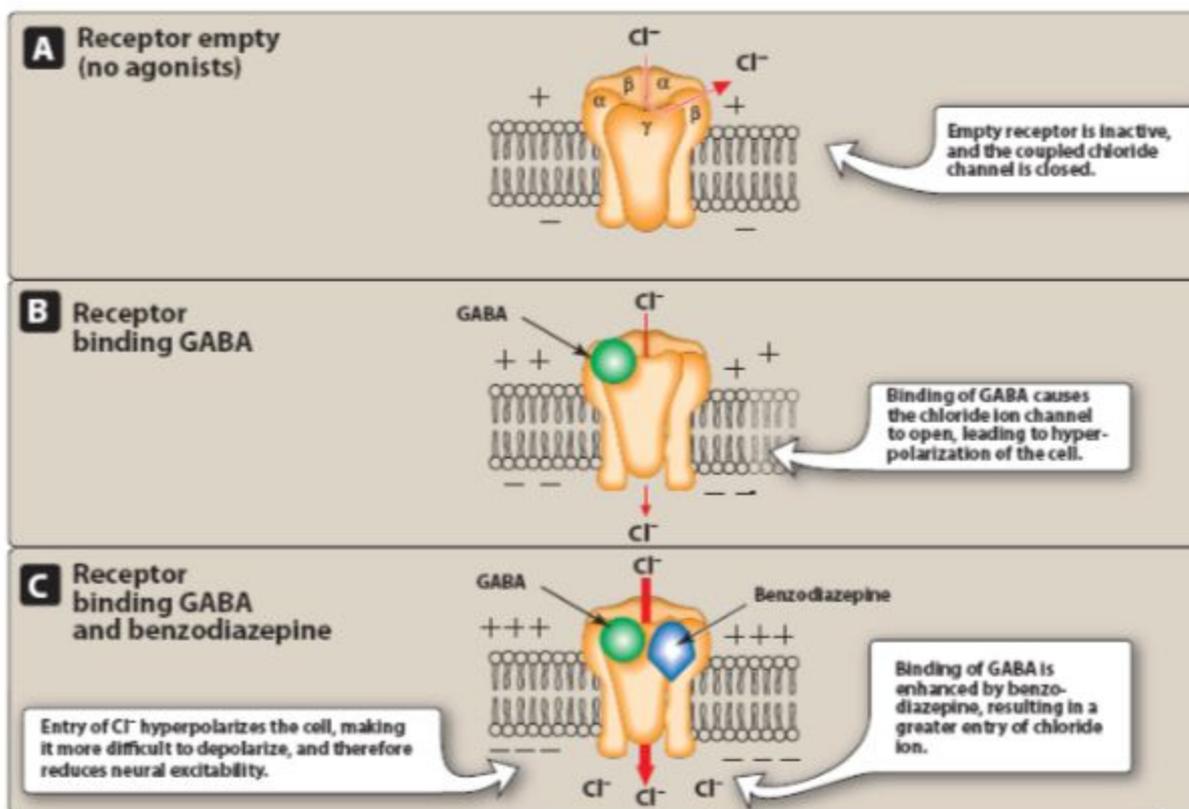
- The BZ receptors form part of a GABA<sub>A</sub> receptor chloride-ion channel macromolecular complex.
- GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) is a major **inhibitory** in the CNS.
- Benzodiazepines increase the *frequency* of GABA-mediated **chloride ion** channel opening.



# Mechanism of action

## A. Benzodiazepines

- Benzodiazepines enhance the binding of GABA to its receptor, which increases the permeability of chloride.



# (Mechanism of action)

\* أدوية ال BZ تتكون من (Long, short, intermedia) كل واحد له حالة خاصة بالاستخدام  
مثلاً واحد عند مشكلة بالنوم (أرور مثلاً) يحلوه إشي Short  
ويعالج المشكلة، ما يظك للأبد أو لفترة طويلة مثلاً

## ⇒ A Benzodiazepines

← موضع عندي بالرسمة GABA res داخل CNS، وتعتبر GABA زي inhibitor (major inhibitor)  
لا يربط بال resaptor تا عونته يقل Chloride channel opening

\* وظيفة الدواء يرتبط بال GABA مكان فتح  
مكان ارتباط GABA، بالتالي يزيد من opening  
Chloride channel

بالتفصيل  
← بطبيعة الحال ال GABA إذا ارتبطت كالمالها بال resaptor يتدخل كلودايد، إذا هاجت  
ال resaptor ريب عليها benzodiazepines هذا الدواء يزيد من كمية الكلواريد يلي يتدخل لا  
ال GABA ترتبط على ال resaptor  
عالمًا إنه لا ال GABA ولا ال BZ يتناحسا على مكان الارتباط، كل واحد له مكان خاص فيه

# Benzodiazepine Antagonist

- **Flumazenil** reverses the CNS effects of benzodiazepines and is classified as an **antagonist at BZ** receptors.
- **Flumazenil** is available for intravenous (IV) administration only.
- Onset is rapid, but duration is short, with a half-life of about 1 hour. Frequent administration may be necessary to maintain reversal of a long-acting benzodiazepine.
- Administration of *flumazenil* may precipitate withdrawal in dependent patients or cause seizures if a benzodiazepine is used to control seizure activity.

\* دواعي فكي عن الـ **Flumazenil** يعتبر من مجموعة الـ BZ (Long-acting) ويعتبر أيضًا Antagonist

مضيق ليس للـ BZ مخات لا Z-drug، كيبب ليس ؟

لأنه الـ binding site قلعه يتنامنوا عليه

يعني مثلاً عندي مريض أخذ Z-drug وأنا بدي أسيل مفعول هذا الـ Z-drug

لستخدم **BZ** الـ **Flumazenil**

⇐ يعني يدرج تحت الـ BZ و الـ Z-drug Antagonist

ويعتبر كاستخدام فقط (IV)، والاستخدام فقط في المستشفيات لمريض كان عنده over dose

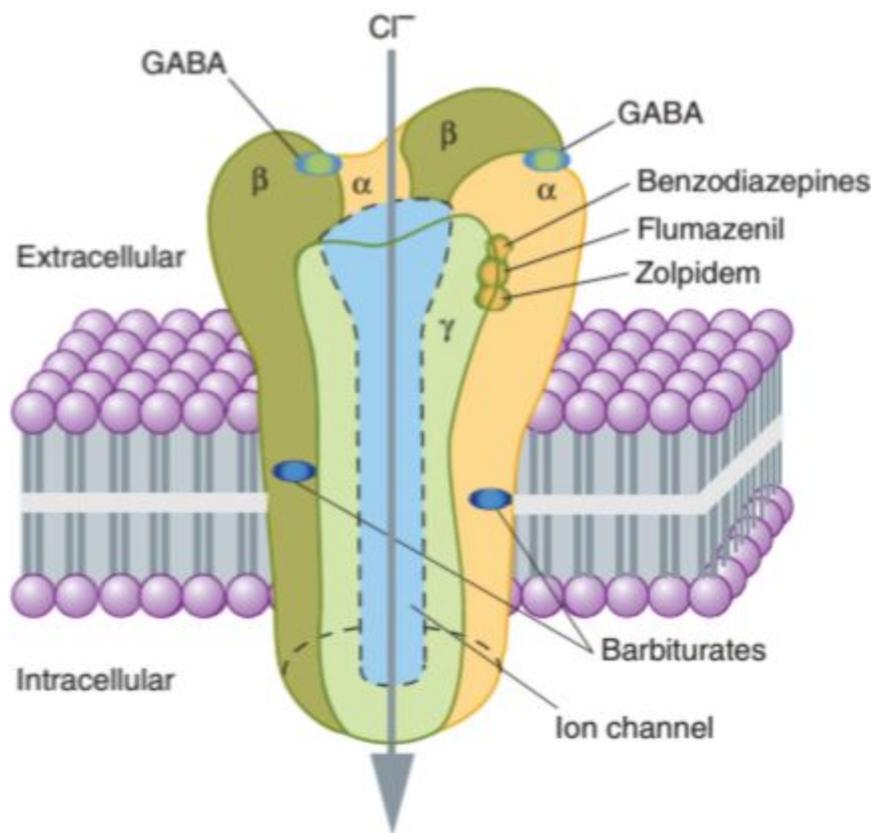
منها الـ الأوعية (BZ, Z-drug) ومضيق شرط over dose (شو ما كانت الكمية من الدواء، يبلغني

مفعولاه)

# Mechanism of action

## B. Barbiturates

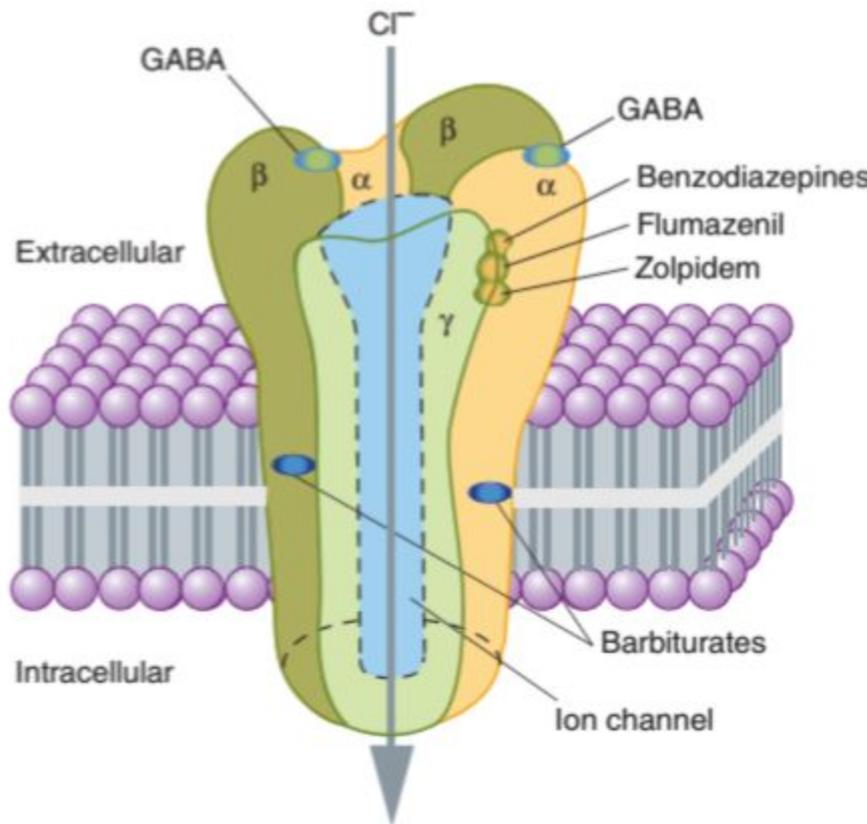
- Barbiturates also bind to multiple isoforms of the GABA<sub>A</sub> receptor but at different sites from those with which benzodiazepines interact.
- Their actions are not antagonized by flumazenil.
- Barbiturates increase the *duration* of GABA-mediated chloride ion channel opening.



# Mechanism of action

## C. Other Drugs

- The hypnotics **zolpidem**, **zaleplon**, and **eszopiclone** are not benzodiazepines but appear to exert their CNS effects via interaction with certain benzodiazepine receptors.
- Their CNS depressant effects can be antagonized by flumazenil.



## « Mechanism of action of Barbiturates »

« الـ barbiturates لا ترتبط إلى Site خاص فيها، ما أنثر على GABA ولا على BT أو I  
أبداً، مستقلة، سعالها مشابه لـ BT، وطبعاً كونها ما يتناهنسوا على نفس الـ Site  
لو انعموا كلهم بسوا، يمكن بعد toxic effect.

# Pharmacokinetics

## A. Absorption and Distribution

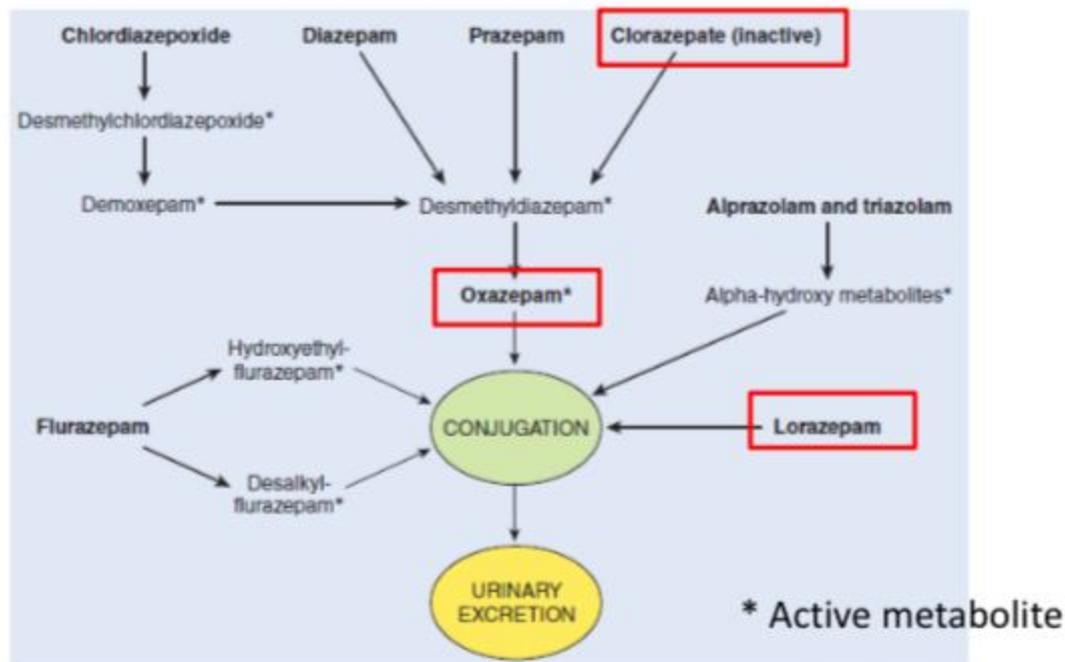
- Most sedative-hypnotic drugs are **lipid-soluble** and are absorbed well from the gastrointestinal tract, with good distribution to the brain.
- Lipid solubility plays a major role in determining the rate at which a particular sedative-hypnotic enters the CNS. This property is responsible for the rapid onset of CNS effects of triazolam, thiopental, and the newer hypnotics eszopiclone, zaleplon, and zolpidem.
- The CNS effects of thiopental are terminated by rapid redistribution of the drug from brain to other highly perfused tissues, including skeletal muscle.

## B. Biotransformation

- **CYP450 enzymes** are most important in the metabolism of sedative-hypnotics, so elimination half-life of these drugs depends mainly on the rate of their metabolic transformation.
  
- In very old patients and in patients with severe liver disease, the elimination half-lives of these drugs are often increased significantly. In such cases, multiple normal doses of these sedative hypnotics can result in excessive central nervous system effects.

## B. Biotransformation

- Many **benzodiazepines** are converted initially to active metabolites with long half-lives. After several days of therapy with some drugs (eg, **diazepam**, **flurazepam**), accumulation of active metabolites can lead to excessive sedation and drowsiness.
- Cumulative effect such as excessive drowsiness appear to be less of a problem with such drugs as **lorazepam and oxazepam** which do not form active metabolites.



# Pharmacokinetic properties of some benzodiazepines and newer hypnotics in humans

Drug	Peak Blood Level (hours)	Elimination Half-Life <sup>1</sup> (hours)	Comments
Alprazolam	1–2	12–15	Rapid oral absorption
Chlordiazepoxide	2–4	15–40	Active metabolites; erratic bioavailability from IM injection
Clorazepate	1–2 (nordiazepam)	50–100	Prodrug; hydrolyzed to active form in stomach
Diazepam	1–2	20–80	Active metabolites; erratic bioavailability from IM injection
Eszopiclone	1	6	Minor active metabolites
Flurazepam	1–2	40–100	Active metabolites with long half-lives
Lorazepam	1–6	10–20	No active metabolites
Oxazepam	2–4	10–20	No active metabolites
Temazepam	2–3	10–40	Slow oral absorption
Triazolam	1	2–3	Rapid onset; short duration of action
Zaleplon	< 1	1–2	Metabolized via aldehyde dehydrogenase
Zolpidem	1–3	1.5–3.5	No active metabolites

- The duration of CNS actions of sedative-hypnotic drugs ranges from just a few hours (eg, zaleplon < zolpidem = triazolam < eszopiclone) to more than 30 h (eg, chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, phenobarbital).

# « pharmacokinetics »

## \* Absorption and Distribution

• بدايةً من الخمائل المهمة للدواء يكون *Lipid-soluble*، وادوية *Hypnotic-sedative* تعتبر قابلة للذوبان في الدهون ويتم امتصاصها من خلال *GIT* جيداً وتوزعها جيداً على الدفاع

• من الأدوية التي لها *rapid onset* هي *thiopental*، *triazolam* الخ

## \* Biotransformation

\* معروف إنه مع تقدم العمر تقل عمليات *metabolites* لدى الإنسان، وخاصةً عند كبار السن  
يخافوا من بعض الأمراض مثل أمراض القلب، هبوط الشرايين، الجرىة المعوية من الهشاشة  
والمثاقمات وقلع عندهم *excessive central nervous sys*، فينظفوا بتناسيل كولو ليوم  
effect.

Some drugs مثل *diazepam*، *flurazepam* ما ينظفوا بشكل حاد، لأنهم يعملوا  
*excessive sedation* للريف، بالتالي عندي بديل فيج يعتبر *(No active metabolites)*  
ينظفوا بشكل حاد مثل *(lorazepam, oxazepam)*

\* duration of CNS action of sedative-hypnotic drugs

*(Zaleplon < Zolpidem = triazolam < eszopiclone)*

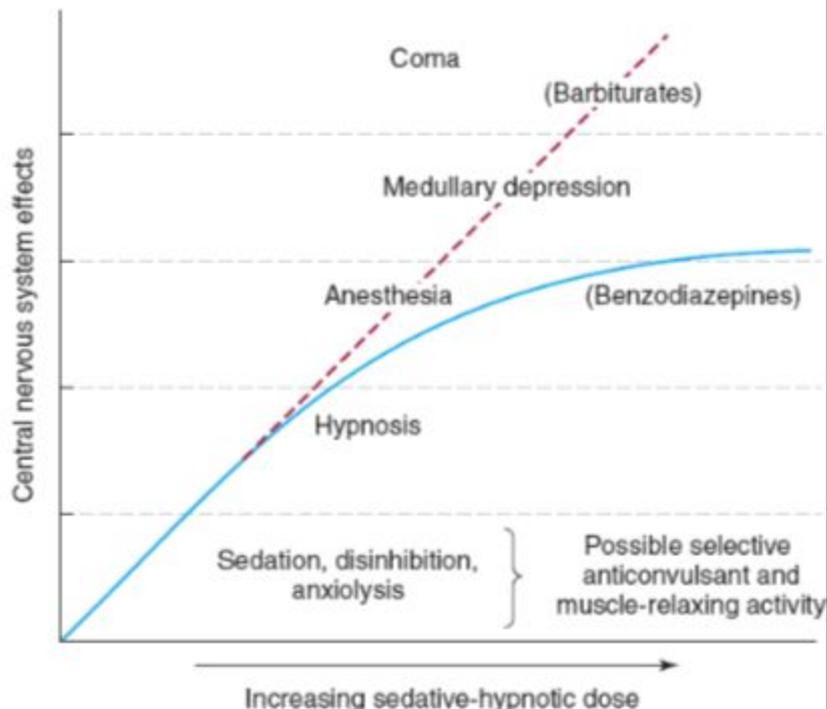
to more than 30h (*chloridiazepoxide, clorazepate, diazepam*)

# Pharmacodynamics

The CNS effects of most sedative-hypnotics **depend on dose**. These effects range from sedation and relief of anxiety (anxiolysis), through hypnosis (facilitation of sleep), to anesthesia and coma.

Depressant effects are additive when 2 or more drugs are given together.

The steepness of the dose-response curve varies among drug groups; those with flatter curves, such as benzodiazepines and the newer hypnotics (eg, zolpidem), are safer for clinical use.



# Pharmacodynamics

## A. Sedation

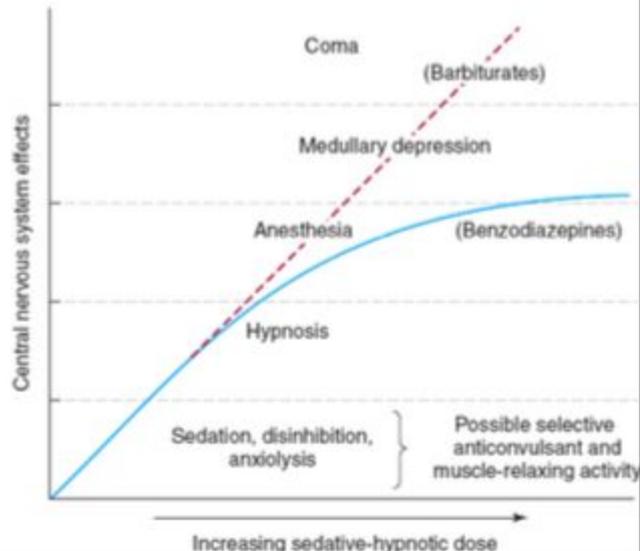
- Sedative actions, with relief of anxiety, occur with all drugs in this class.

## B. Hypnosis

- Sedative-hypnotics can promote sleep onset and increase the duration of the sleep state.

## C. Anesthesia

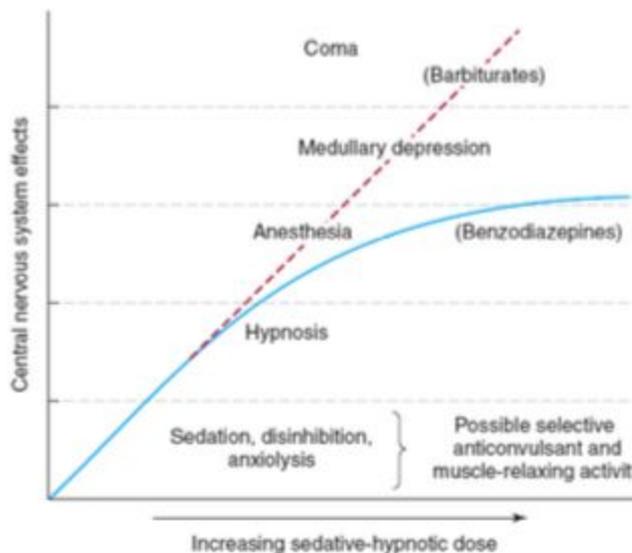
- At high doses of most older sedative-hypnotics (barbiturates), loss of consciousness may occur, with amnesia (loss of memory) and suppression of reflexes.



# Pharmacodynamics

## D. Anticonvulsant Actions

- Suppression of seizure activity occurs with **high doses** of most of the barbiturates and some of the benzodiazepines, but this is usually at the cost of marked sedation.
- High doses of intravenous **diazepam**, **lorazepam**, or **phenobarbital** are used in **status epilepticus**. In this condition, heavy sedation is desirable.



# Pharmacodynamics

## E. Muscle Relaxation

- Relaxation of skeletal muscle occurs only with **high doses** of most sedative-hypnotics.
- However, **diazepam** is effective at sedative dose levels for specific spasticity states, including **cerebral palsy**.
- **Meprobamate** also has some selectivity as a muscle relaxant.

