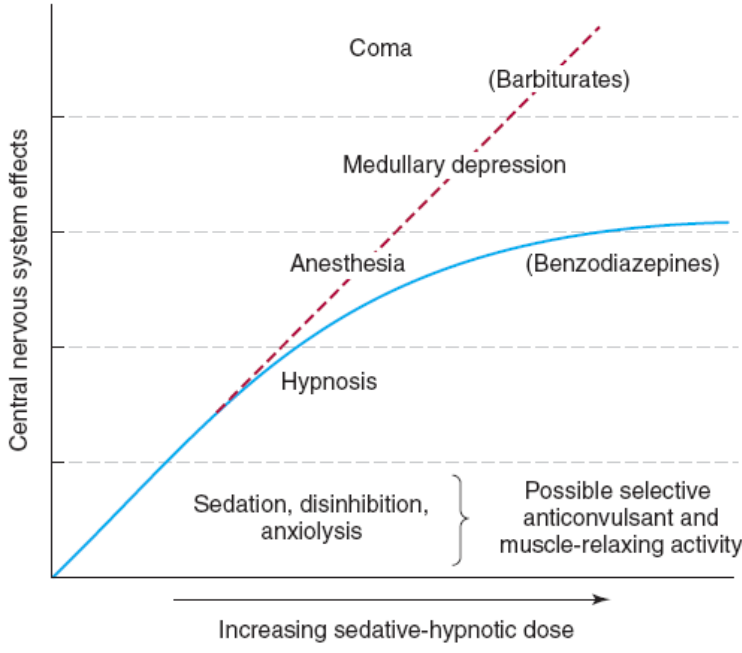
Artery Academy

Done By Farah Albadareen

Pharmacodynamics

F. Medullary Depression

- High doses of conventional sedative-hypnotics, especially alcohols and barbiturates, can cause depression of medullary neurons, leading to respiratory arrest, hypotension, and cardiovascular collapse.
- These effects are the cause of death in suicidal overdose.



هون بحكيلنا إنه حيصير تثبيط ل **medullary neorons**..
كيف؟؟
عن طريق تناول جرعات عالية من الكحول + ال **barbiturates**.
(وليس ال **benzodiazepins**)، ولو ننتبه ع الرسمه، رح نلاحظ أنه أقصى **toxicity** ممكن يوصلها ال **benzodiazepins** هي **anesthesia**....لهيك هوا مابعمل تثبيط لهاي الأعصاب (**medullary neorons**)..
بالتالي رح يتوقف التنفس، وينزل ضغط الدم، وانهيار لجهاز القلب...

علشان توضح الصورة أكثر...
فعلياً رح يصير تثبيط لل الأعصاب ب **medulla oblongata**، الموجوده بجذع الدماغ (**brainstem**)، الموجود فيها(**medulla oblongata**) الأعصاب يلي بتتحكم ب الجهاز التنفسي والقلب، ف بصير تثبيط إلها، بالتالي تثبيط للجهازين...
وهاد التثبيط يلي صار مُميت بحالة الجرعات الإنتحارية)

Pharmacodynamics

Tolerance and Dependence

- **Tolerance**—a decrease in responsiveness to a drug following repeated exposure—is a common feature of sedative-hypnotic use.
- Cross-tolerance may occur among different chemical subgroups.
- **Psychological dependence** occurs frequently with most sedative-hypnotics and is manifested by the compulsive use of these drugs to reduce anxiety.
- **Physiologic dependence** constitutes an altered state that leads to an abstinence syndrome (withdrawal state) when the drug is discontinued.
- Withdrawal signs are characterized by states of increased anxiety, insomnia, and CNS excitability that may progress to convulsions.
- The dependence liability of zolpidem, zaleplon, and eszopiclone may be less than that of the benzodiazepines since withdrawal symptoms are minimal after their abrupt discontinuance.

اول اشي Tolerance :إنه المريض يحتاج higher doses حتى يشوف ال effect، يلي كان يشوفه بالأول (يعني أول مابدا يوخذ العلاج)

تاني اشي Cross_tolerance:إنه كنت بستخدم دواء معين، وصار عندي tolerance, هسه إحنا غلط نضل نزيد من جرعة هاد الدواء، ف هون نلجأ لدواء بديل، لاكن بهاي الحاله (Cross_tolerance)، الدواء البديل برضه يعمل tolerance، ف بروح أعطيه الدواء الثاني (البديل)، لاكن رح أبدأ فيه ب higher dose

تالت اشي Psychological dependence:شخص وقف تناول دواء، ومش قادر يرتاح غير لما يرجع يوخذ منه. بس لو ما أخذ مارح يصير عنده أعراض انسحابيه (withdrawal state)

آخر نقطه بتحكي إنه لما أوقف بشكل مفاجئ ال z_drug،
رح تظهر أعراض انسحابيه أقل من يلي بتظهر عند التوقف
عن ال benzodiazepins...

الترتيب حسب ال dependence liability
Z_drug(zolpidem, zalepon, eszopiclone)
benzodiazepins

Psychological dependence is when a person believes they need a drug, and physiological dependence is when a person's body becomes chemically dependent on a drug.

What is psychological vs physiological dependance?

Psychological dependence is associated with numerous emotional and cognitive symptoms, whereas physical dependence is typically associated with the development of tolerance and withdrawal symptoms that are not primarily emotional or cognitive in nature.

٢٠٢١/١٠/١٩

Clinical uses

TABLE 22–2 Clinical uses of sedative-hypnotics.

For relief of anxiety
For insomnia
For sedation and amnesia before and during medical and surgical procedures
For treatment of epilepsy and seizure states
As a component of balanced anesthesia (intravenous administration)
For control of ethanol or other sedative-hypnotic withdrawal states
For muscle relaxation in specific neuromuscular disorders
As diagnostic aids or for treatment in psychiatry

هاد الجدول حفظ..
بس بدي أشرح كم مصطلح.....

أولا **epilepsy**: يعني صرع، بس هون الشخص بكون مريض صرع بشكل رسمي يعني 😶.

بينما **seizure**: نوبات صرع، هون الشخص مش مريض صرع.. بس فجأه اجته نوبة صرع

و **Psychiatry**: أمراض نفسية

Clinical uses

A. Anxiety States

- Benzodiazepines are favored in the drug treatment of acute anxiety states and for rapid control of panic attacks.

- **Alprazolam** has been used in the treatment of panic disorders and appears to be more selective in these conditions than other benzodiazepines.

- Newer antidepressants, including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), are now considered by many authorities to be drugs of first choice in the treatment of generalized anxiety disorders.

بالنقطه الأولى، بحكي إنه benzodiazepins، يُفضل ك علاج بحالات ال cute anxiety (يعني مفاجئ وليس مزمن) +بحالة ال panic attacks (قلق شديد ومفاجئ)

بالنقطة الثانية، بحكي إنه ال Alprazolam, يُستخدم بحالة panic disorders، وهوا more selective لعلاج هاي الاضطرابات أكثر من ال benzodiazepins..

النقطة الثالثة، بتحكي إنه ال newer antidepressants(SSRIs +SNRIs)
تُعتير الخيار الأول لعلاج ال generalized anxiety disorders...
والمقصود ب generalized = chronic

Clinical uses

B. Sleep Disorders

- Sleep disorders are common and often result from inadequate treatment of underlying medical conditions or psychiatric illness. True primary insomnia is rare.
- Nonpharmacologic therapies that are useful for sleep problems include:

1. Proper diet and exercise,
2. Avoiding stimulants before retiring,
3. Ensuring a comfortable sleeping environment,
4. Retiring at a regular time each night.

- In some cases, however, the patient will need and should be given a sedative-hypnotic for a limited period. It should be noted that the abrupt discontinuance of many drugs in this class can lead to rebound insomnia.

هون بحكي إنه مشاكل النوم ممكن تكون ناتجه عن علاج غير مناسب أو غير كافي(**inadequate treatment**) لحالة مرضيه معينه، أو أمراض نفسيه (**psychiatric illness**)...

ونادر مايكون بسبب **Tru primary insomnia** (يعني عنده أرق بدون سبب مرضى)

طبعاً هون مانلجأ مباشرة للأدوية، بل إنه نغير من نظام حياته مثل (نظام غذائي مناسب مع تمارين رياضية، يتجنب المنشطات قبل النوم، يختار مكان مريح للنوم، ينام بنفس التوقيت كل يوم، مش كل مره شكل). لاكن إذا ماتغير وضعه رح نلجأ ل **sedative_hypotonic** لفتره محدوده، مع الاخذ بعين الاعتبار انه كثير من هاي الأدوية إذا وقفتها بشكل مفاجئ، رح يرجع لحالة الأرق،وهاد هوا المقصود ب (**rebound insomnia**)..

Clinical uses

B. Sleep Disorders

- The drug selected should be one that provides sleep of fairly rapid onset (decreased sleep latency) and sufficient duration, with minimal “hangover” effects such as drowsiness, and mental or motor depression the following day.

- Older drugs such as chloral hydrate, secobarbital, and pentobarbital continue to be used, but **benzodiazepines, zolpidem, zaleplon, or eszopiclone** are generally preferred.

- **Zolpidem**, one of the most frequently prescribed hypnotic drugs in the United States, is available in a biphasic release formulation that provides sustained drug levels for sleep maintenance.

هون رح نحكي شروط الدواء يلي رح نستخدمه لعلاج الأرق:

1.rapid onest

2.sufficient duration

3.minimal"hangovef"effects

لازم يكون مفعوله سريع (يعني مايقعد ساعه لحتى ينام، بالعكس مجرد ما حط راسه بنام)، ومفعوله طويل (يعني مش ينام نص ساعه ولا أنه صاحي 😂)، وآثاره الجانبيه المزعجه بتكون قليله...

النقطة الثانية :

على الرغم من إنه ال **older drugs** تُستخدم بإستمرار لاضرابات النوم، إلا إنه يُفضل إستخدام ال **benzodiazepins + z_drugs..**

النقطه الثالثة :بتحكي إنه ال **zolpidem**(احفظوها يرسم زول بالدم ☠️)، هوا من أكثر الأدوية المنومة الموصوفة ب الولايات المتحدة، ويتوفر ب **biphasic release...**

1.phase one:immadiat release

2. phase two :sustain release:يعني

تراكيز ثابتة للدواء لفترات طويلة.

Clinical uses

C. Other Uses

1. **Thiopental** is commonly used for the induction of **anesthesia**, and certain benzodiazepines (eg, diazepam, midazolam) are used as components of anesthesia protocols including those used in day surgery.
2. Management of **seizure** disorders (eg, clonazepam, phenobarbital)
3. Management of **bipolar disorder** (eg, clonazepam)
4. Treatment of **muscle spasticity** (eg, diazepam).
5. Longer acting benzodiazepines (eg, chlordiazepoxide, diazepam) are used in the management of withdrawal states in persons physiologically dependent other shorter-acting sedative-hypnotics, including ethanol.

1.هون بحكي إنه ال thiopental يُستخدم بحالات التخدير، وأنواع معينه من ال benzodiazepins تُستخدم ك أحد مكونات بروتوكولات التخدير بالعمليات..
2. ل نوبات الصرع

3.لمرض ثنائي القطب (يلي هو اضطرابات بالمزاج).
4. ال benzodiazepins يُستخدم للأشخاص يلي عندهم withdrawal states، زي يلي يشربوا كحول(أو الأشخاص يلي يوخذوا أدوية من ال sedative_hypotonic يلي بكونوا shorter acting

**ethanol :shorter acting
Benzodiazepins :longer acting

Toxicity

A. Psychomotor Dysfunction

- This includes:
  1. Cognitive impairment
  2. Decreased psychomotor skills
  3. Unwanted daytime sedation.
- These adverse effects are more common with benzodiazepines that have active metabolites with long half-lives (eg, diazepam, flurazepam).

ال Psychomotor:الأعمال يلي بقوم فيها، يعني بدها حركة، بس وأنا مركز وواعي.

وهدول ال dysfunction أو الadverse effects،بتصير أكثر شي لما نوخذ ال benzodiazepins، لأنه الشكل النشط منه (have active metabolites) إله long half_lives

Toxicity

A. Psychomotor Dysfunction

- The dosage of a sedative-hypnotic should be reduced in elderly patients, who are more susceptible to drugs that cause psychomotor dysfunction.
- All prescription drugs used as sleep aids may cause functional impairment, including "sleep driving," defined as "driving while not fully awake after ingestion of a sedative-hypnotic product, with no memory of the event."

. هون بحكيلنا إنه لازم نقلل الجرعة للكبار يلي ب تعرضوا للأدوية يلي بتعمل **psychomotor dysfunction**

. جميع الأدوية الموصوفة لأهداف النوم، تسبب اضطراب بالوظائف، منها مايُعرف ب **"sleep driving"** وهون بكون يسوق وهوا مو صاحي بشكل كامل ولو صار حادث مارح يكون متذكر شي من يلي صار..

Toxicity

B. Additive CNS Depression

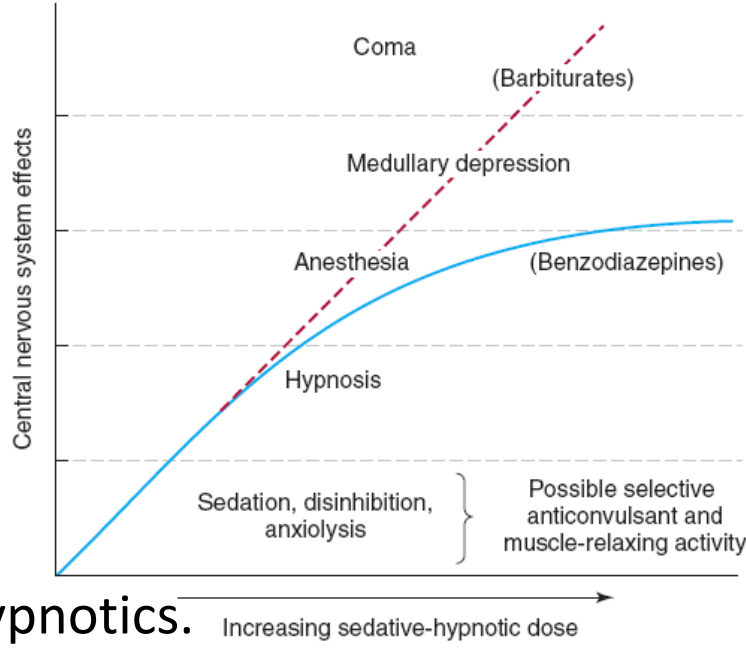
- This occurs when sedative-hypnotics are used with other drugs in the class as well as with alcoholic beverages, antihistamines, antipsychotic drugs, opioid analgesics, and tricyclic antidepressants.

وهاد الاشي بصير لما نوخذ علاجين الهم نفس تأثير ال sedative_hypotonic..
سواء كانوا الثنين من نفس ال sedative_hypotonic، أو واحد منهم والثاني من يلي مذكورين بالأحمر بالسلايد

Toxicity

C. Overdosage

- Overdosage of sedative-hypnotic drugs causes severe respiratory and cardiovascular depression; these potentially lethal effects are more likely to occur with alcohols, barbiturates, and carbamates than with benzodiazepines or the newer hypnotics such as zolpidem.
- Management of intoxication requires maintenance of a patent airway and ventilatory support.
- Flumazenil may reverse CNS depressant effects of benzodiazepines, eszopiclone, zolpidem, and zaleplon but has no beneficial actions in overdosage with other sedative-hypnotics.



الجرعات العالية من ال sedative_hypotonic drugs، بتعمل depression ل جهاز القلب والجهاز التنفسي، وهاي التأثيرات القاتله احتمالية حدوثها من الكحول + barbiturates +carbametes أكبر من احتمالية حدوثها من ال benzodiazepins or newer hypnotic.
هسه بالنقطة الثانية بحكيلنا إنه لما نتدارك أو نعمل إدارة لل intoxication (تسمم) ، لازم نحافظ على على القناة التنفسية للمريض و الدعم النفسي.

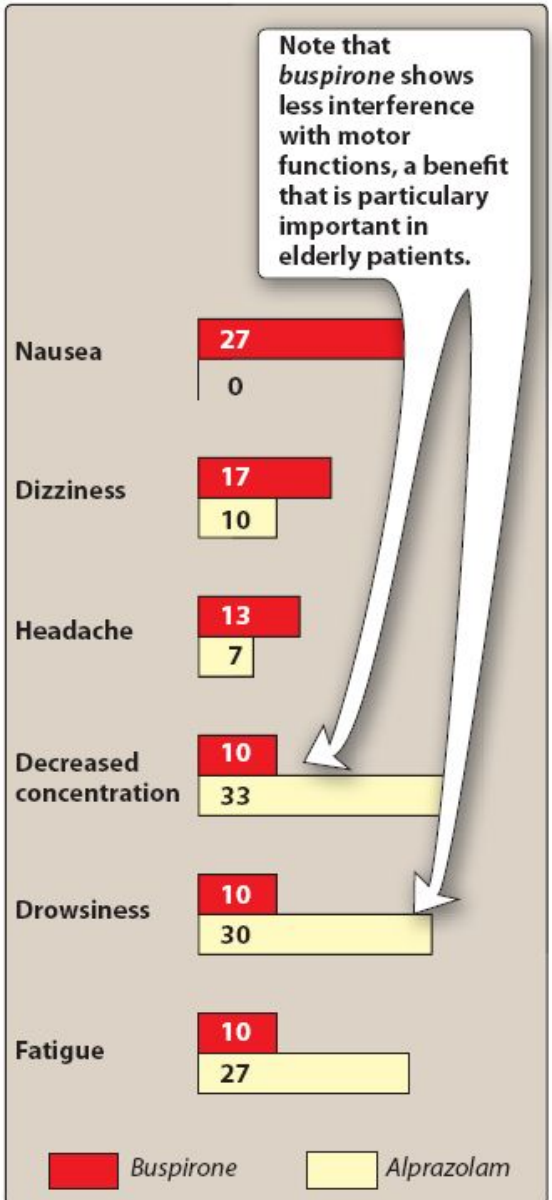
و ال benzodiazepins يعمل تأثير عكس تأثير ال Flumazenil .
other لكن ما اله أي فائدة في حال أعطيناه مع ال z_druge...
sedative_hypotonics، منه بجرعات عالية حتى لو.

Atypical Sedative-Hypnotics

A. Buspirone

Self reading…P.399

- Buspirone is a selective anxiolytic, with minimal CNS depressant effects (relieves anxiety without causing marked sedative or hypnotic effects, it does not affect driving skills, and has no anticonvulsant or muscle relaxant properties.
- Buspirone has a slow onset of action (>1 week) and it is used in generalized anxiety disorder(s), but it is unsuitable for management of acute anxiety states.
- Tolerance development is minimal with chronic use, and there is little rebound anxiety or withdrawal symptoms on discontinuance.
- Buspirone has minimal abuse liability.



هون رح نحكي عن أول نوع من ال Atypical sedative_hypnotic، يلي هوا Buspirone.
رح أشرح هاد السلايد ع شكل نقاط (خصائص) :
1. selective anxiolytic : يستخدم ك مهدئ فقط فقط..

2.minimal CNS depression effects:يعني بشيل القلق او التوتر بدون مايعمل ا التأثيرات يلي تعملها ال sedative_hypotonic.. كيف يعني؟
إنه ما بأثر ع مهارات القيادة، وما إله خصائص مُرخيه للعضلات أو ضد التشنجات.

3.slow onest of action(بعد الأسبوع يبدأ مفعوله)

4.used in generalized anxiety disorders, but it is unsuitable for acute anxiety states:
يعني يُستخدم بحالات ال anxiety chronic وليس ال cute.

5.minimal tolerance with chronic use:
يعني مع الاستخدام الطويل، شغلة إنه تصير الجرعه مو فعاله ويحتاج جرعات أكبر من الجرعة الأوليه، قليل بتصير.

6.little rebound anxiety or withdrawal symptoms on discontinuance:
يعني لما يوقف فجأه الدواء، الأعراض الإنسحابيه(إنه يدمن ع الدواء ويصير بده يرجع عليه) حتكون قليله.

7.Has minimal abuse liability:
احتمالية الإدمان قليلة

Atypical Sedative-Hypnotics

B. Ramelteon and tasimelteon

- This novel hypnotic drug that activates melatonin receptors in the CNS.
- It decreases the latency of sleep onset with minimal rebound insomnia or withdrawal symptoms.
- Rapidly absorbed after oral administration.
- Metabolized by CYP1A2 and CYP2C9 enzymes.
  - Concurrent use with the antidepressant fluvoxamine (CYP1A2 inhibitor) increases the peak plasma concentration of ramelteon over 50-fold.
- Unlike conventional hypnotics, ramelteon appears to have minimal abuse liability.

ثاني نوع من ال Atypical sedative_hypnotic هم ال Ramelteon and tasimelteon.. وهدول فقط فقط لمشاكل النوم..
أول نقطة :يعملوا تحفيز ل مستقبلات ال melatonin ب CNS.

ثانياً :يقللوا من التأخر في النوم، مجرد ماحط راسه بنام، بدون مايرجع يصير عنده أرق لما يتوقف عن اخذه.

ثالثاً :امتصاصه لما نوخذ عن طريق الفم سريع جداً.

رابعاً :يصيرله metabolism عن طريق هدول الانزيمين(CYP1A2, CYP2C9)..
وحديثاً صاروا يعطوه مع ال fluvoxamine، بالتالي يزيد تركيز ال Ramelteon ٥٠ ضعف التركيز لما نوخذه لحاله..
1.antidepressant :fluvoxamine_
2.مثبط ل CYP1A2

خامساً: الإدمان على ال Ramelteon قليل، عكس ال conventional hypnotic.

Atypical Sedative-Hypnotics

Orexin Receptor Antagonists: Sleep-Enabling Drugs

Orexin A and B are peptides found in specific hypothalamic neurons that are involved in the control of wakefulness and that are silent during sleep. Orexin levels increase in the day and decrease at night. Loss of orexin neurons is associated with narcolepsy, a disorder characterized by daytime sleepiness and cataplexy. Animal studies show that orexin receptor antagonists have sleep-enabling effects. This has prompted the development of a new class of hypnotic drugs, orexin antagonists, which include the drugs **almorexant** and **suvorexant**, the latter agent approved by the FDA.

النوع الثالث : مثبطات مستقبل ال orexin

Orexin: هاد يلي بخلينا صاحيين، عكس ال melatonin.
وهوا نوعين A, B.. عبارة عن peptides..

مكانه: specific hypothalamic

1.يضبط النوم(control of wakefulness)

2. ما ينفرز أثناء النوم (silent during sleep)

3.مستواه يزداد خلال النهار، وبقل بالليل عند النوم

4.لما يصير ضرر بالخلايا العصبية يلي تفرزه، بصير عنا narcolepsy، وهي عدم القدرة على التحكم بالنوم.

5. عملوا دراسات ع الحيوانات اثبتت إنه هاي ال مثبطات إلها sleep _enabling effects. هاد الاشي دفعم أنهم يطوروا هاي ال مثبطات.. وطلعوا ب almorexant +suvorexant

TABLE 22–3 Dosages of drugs used commonly for sedation and hypnosis.

Sedation		Hypnosis	
Drug	**Dosage**	**Drug**	**Dosage (at Bedtime)**
Alprazolam	0.25–0.5 mg 2–3 times daily	Chloral hydrate	500–1000 mg
Buspirone	5–10 mg 2–3 times daily	Estazolam	0.5–2 mg
Chlordiazepoxide	10–20 mg 2–3 times daily	Eszopiclone	1–3 mg
Clorazepate	5–7.5 mg twice daily	Lorazepam	2–4 mg
Diazepam	5 mg twice daily	Quazepam	7.5–15 mg
Halazepam	20–40 mg 3–4 times daily	Secobarbital	100–200 mg
Lorazepam	1–2 mg once or twice daily	Temazepam	7.5–30 mg
Oxazepam	15–30 mg 3–4 times daily	Triazolam	0.125–0.5 mg
Phenobarbital	15–30 mg 2–3 times daily	Zaleplon	5–20 mg
		Zolpidem	5–10 mg

CASE STUDY

At her annual physical examination, a 53-year-old middle school teacher complains that she has been having difficulty falling asleep, and after falling asleep, she awakens several times during the night. These episodes now occur almost nightly and are interfering with her ability to teach. She has tried various over-the-counter sleep remedies, but they were of little help and she experienced "hangover" effects on the day following their use. Her general health is good, she is not overweight, and she takes no prescription drugs. She drinks decaffeinated coffee but only one cup in the morning; however, she drinks as many as 6 cans per day of diet cola. She drinks a glass of wine with her evening meal but does not like stronger spirits. What other aspects of this patient's history would you like to know? What therapeutic measures are appropriate for this patient? What drug, or drugs, (if any) would you prescribe?

CASE STUDY ANSWER

As described in this chapter, nonpharmacologic factors are very important in the management of sleep problems: proper diet (and avoidance of snacks before bedtime), exercise, and a regular time and place for sleep. Avoidance of stimulants is very important, and the large intake of diet colas reported by the patient should be reduced, especially in the latter half of the day. If problems persist after these measures are implemented, one of the newer hypnotics (eszopiclone, zaleplon, or zolpidem) may be tried on a short-term basis.

دعواتكم..

زميلتكم : فرح البدارين

QUESTIONS??