**Mühazirə X**

**Sedativ-hipnotiklər**

Bu maddələr mərkəzi sinir sisteminin (MSS) fəaliyyətinə dəf edən maddələrdi.

**Sedativ** – sakitləşdirici

**Hipnotik** – yuxugətirici

**Yuxu** — [beyinin](https://az.wikipedia.org/wiki/Beyin) fəaliyyət normasının minimal səviyyə enməsi və ətraf mühitə olan reaksiyaların azalması ilə müşayiət olunan təbii fizioloji proses.

Bütün canlı varlıqlar öz güclərini bərpa etmək və həyat fəaliyyətini davam etdirmək üçün istirahətə ehtiyac duyurlar. Məcburi yuxu canlıların bütün cismi və zehni fəaliyyətlərini dayandırır.

Yuxu 2 mərhələdən ibarətdir.

Ləng və Tez yuxu.

Ləng yuxu (NREM yuxu Nonrapid Eye Movement – Gözlərin zəif hərəkəti) mərhələsində əzələlər boşalır, tənəffüs sakitləşir, ürək döyüntüləri yavaşıyır, göz alması hərəkətsiz vəziyyətdə olur.

Tez yuxu (REM yuxu Rapid Eye Movement – Gözlərin sürətli hərəkəti) mərhələsində isə beynin bioelektrik fəaliyyətinin əyrisində kiçik və sürətli dalğalar gözə çarpır. Bu mərhələdə gözün hərəkəti baş verir, qan təzyiqi yüksəlir, nəbz və tənəffüs sürətlənir, maddələr mübadiləsi güclənir. Ləng və tez yuxu mərhələsi dövri olaraq bir-birini əvəz edir. İnsanın sutkalıq yuxusunun təxminən 1,5-2 saatı tez yuxunun payına düşür.

Dərin yuxuya getməzdən öncə 10 dəqiqə ərzində yarıyuxulu vəziyyətdə oluruq ki, bu da birinci mərhələdir. İkinci mərhələdə dərin yuxuya gedirik.

Bu mərhələ 20 dəqiqə davam edir. Üçüncü və dördüncü mərhələlər isə bundan sonra gəlir.

Dərin yuxu vaxtı bədənimiz və beynimiz gün ərzində keçirdiklərimizdən dincəlir. Buna bəzən delta yuxusu da deyirlər. Bu müddət ərzində heç bir yuxu görmürük.

Normal gecə ərzində adamlar müxtəlif mərhələlərdən keçirlər. Problemlər, bu mərhələlərdə pozulma olarsa əmələ gəlir.

Tez yuxu ümumi yuxunun 20-25% təşkil edir. Bu zaman MSS fəaldır. Bu fazada yuxu görülür. Gözlərin sürətli hərəkəti ilə müəyyən edilir.

Ləng yuxu yuxunun 75-80% təşkil edir. Gözlərin hərəkətsizliyi ilə müəyyən edilir.

Yuxu pozğunluğu deyildikdə ən çox qarşılaşılan vəziyyətlər: yata bilməmək, yuxuya getməmək, yuxu kəsilməsi ya da səhər erkən saatda oyanıb yenidən yuxuya getməmək nəzərdə tutulur. Lakin çox yatmaq ya da yastığı görər-görməz yuxuya getmək də yuxu pozğunluğudur.

Yuxusuzluğun ən çox bilinən növü psixofizioloji olanıdır. Bütün yuxu xəstəliklərinin əlaməti olaraq ortaya çıxa bilir. Bundan başqa daxili, psixiatrik və dərmanlarla əlaqəli vəziyyət də yarana bilər. Psixofizioloji yuxusuzluq tipik olaraq stres kimi faktorlar baş verərkən əmələ gəlir. Psixofizioloji yuxusuzluqda bütün diqqət yata bilməmək üzərində toplanır. İdiopatik yuxusuzluq vəziyyəti isə xroniki və ciddi yata bilməmək və yuxunu davam etdirə bilməməkdir. Yataqda olarkən yuxuya getmək vaxtı çox uzun ola bilir və yuxu qısa oyanmalara parçalanır.

Buna səbəb olan nevroloji pozulma yüngül ilə şiddətli dərəcələrdə olduğu kimi yata bilməmək də yüngül və ya ağır və hətta dayanılmaz ola bilir. Daha kəskin hallarda xəstələr iş görə bilməyəcək vəziyyətə düşürlər.

Bununla birlikdə, yuxuda gəzmək, yuxuda qorxu kimi yuxu pozuqluqları da geniş yayılmışdır. Yuxusuzluq tez-tez rast gəlinən və müalicə edilə bilən xəstəlikdir. Müalicə edilmədikdə, mühüm xəstəliklərə və hətta ölümə yol açır, depresiyanın inkişaf etməsində risk faktoru ola bilər.

Yuxu və xərçəng riski Case Western Reserve Universiteti Tibb məktəbinin əməkdaşları tədqiqatlar apardılar. Onlar belə nəticəyə gəldilər ki, altı saatdan az yatan insanlarda düz və yoğun bağırsağın adenoma riski 50% çoxdur. Müalicə olunmayan adenomalar bədxassəli şişlərə çevrilirlər. Bu təhlükəni o adamlar bilirlər ki, onların qohumları (ata, ana, bacı, qardaş) düz bağırsağın xərçəngi ilə xəstələnmişdilər. Lakin bu o demək deyil ki, siz yuxu dərmanları içməlisiniz. Belə dərmanlar xərçəng xəstəliyinə tutulma riskini dörd dəfə artırır. Niyə gecə yuxusunun çatışmamazlığı xərçəngə səbəb olur?

Bu gecə yaranan melatonin hormonu ilə əlaqəlidir. Bu hormonun gecə-gündüz mərhələsi var; günəş batandan səhərə qədər melatonin emal olunur, gündüz isə onun tərkibi dəyişir. Hormon beyində yerləşən şişəbənzər vəzidə formalaşır. Gün çıxandan batana qədər isə digər hormonserotonin əmələ gəlir ki, ondan isə orqanizm melatonini sintezləşdirir. Melatoninin azalması bir çox xəstəliklərə gətirib çıxarır: Alsqeymer xəstəliyi, nevroloji, metabolik, endokrin pozğunluqlara və xərçəngə tutulma riskini artır. Melatonin düzgün əmələ gəlsin deyə, gecə saat 11- dən işığı söndürüb yatmaq lazımdır.

Fiziki və psixoloji səhhətə melatoninin çox xeyri var:

- Yuxu gətirir, yəni hipnoz xassəsi var.

- Azad radikalların verdiyi zərəri və oksidləşməni azaldır.

- Melatonin olmaması yuxusuzluq və depressiya gətirir.

- Menopauza zamanı depressiyanı azaldır.

- İmmun sistemini normallaşdırır.

Melatonin müxtəlif növ şişlərin inkişafını və çoxalmasını dayandırır. Melatonin bəzi şiş növlərini dağıdır, bu hormonun çatışmamazlığı xərçəng xəstəliyinə gətirir. Bu kəşf xərçəngin qarşısını alır və müalicə edir.

Sedativ və yuxugətirici preparatlar arasında kəskin sərhəd mövcud deyildir, və birləşmələr MSS-ni dəf edən maddələr kimi tanınınlar.

Onlar bir biri ilə məhz sedativ (sakitləşdiric) və hipnotik (yuxugətirici) təsirlərin dərəcəsinə görə fərqlənirlər.

Bu qrup preparatların əsas istifadəsi hallarına narahatlıq, gərginlik, qirxu, emosional stress aiddirlər.

İdeal yuxugətirici dərmanın xüsusiyyətləri:

1.Effekt tez başlamalı və yuxunun latent dövrünü qısaltmalıdır.

2.Normal yuxu rejimini dəyişməməlidir.

3.Effekti kifayət qədər uzun müddətli olmalıdır ki, insanı kifayət qədər müddətə yatızdıra bilsin, eyni zamanda qisa olmalıdır qalıq effekt müşayidə olunmasın.

4. Asılılıq yaratmamalıdır.

5.Terapevtik diapazonu geniş olmalıdır.

Sedativ-hipnotik vasitələr müxtəlif kimyavə middələrin törəmələridir. Ancaq onlara xass olan bəzi ümumi quruluş xüsusiyyətlər vardır.

Bu maddələrin tərkibində həm polyar və qeyri-polyar qruplar vardır. Bu maddələr daha çox lipofil xüsusiyyətlərə malikdirlər.

Maksimal farmakoloji təsir və optimal farmakoloji xüsusiyyətlərə maddənin oktanol/su qarışığında paylanma əmsalı təxminən P=100 **(logP=2)** olda qeydə alınır. Maddələrin bu xüsusiyyəti onların reabsorbsiyası və hematoensefalik baryerin keçilməsində mühüm meyardır.

**Təsnifat.**

1.Bitki məənşəli preaparatlar (pişikotu əsasında, Humulus lupulus və s.)

2. Qeyri-üzvi birləşmələr (KBr, NH4Br, Mg)

3. Üzvi birləşmələr.

4. Endogen yuxugətici maddələr və onların analoqları (melatonin və onun törəmələri).

**Üzvi birləşmələr.**

Spirtlər.

Aldehidlər.

Amid və ureidlər.

Piperidindionlar.

Barbituratlar.

Benzodiazepinlər.

Digər birləşmələr.

**Spirtlər.**



\* sedativ-yuxugətirici

\* qıcolmaəleyhinə (epilepsiyaəleyhinə)

\*miorelaksantllar



**Aldehidlər**

**Xloralhidrat**

Üçxloraldehid-monohidrat



**Alınması:**

1) Tetraxlormetanla formaldehid buxarlarını narın xırdalanmış metal (Cu) üzərindən keçirməklə:

C

C

l

4

+

H

C

O

H

H

2

O

C

C

l

3

H

C

O

H

O

H

+

H

C

l

2) Etil spirtini NaCl və ya KCl iştirakilə elektrokimyəvi oksidləşməklə:

-

2

H

C

l

C

l

2

C

2

H

5

O

H

3

H

C

C

O

H

C

2

H

5

O

H

3

H

C

C

O

C

2

H

5

H

O

H

3

C

l

2

-

3

H

C

l

 trixloryarımasetal xloral etilsulfat

3

l

C

C

H

2

S

O

4

O

H

H

O

C

2

H

5

C

3

l

C

C

C

O

H

+

H

2

O

+

C

2

H

5

O

S

O

2

O

H

Alınan xloral qaynama temperaturu 97,70C olan mayedir. Onu su ilə qarışdırdıqda (100 h xloral və 12,2 h su) kristallaşır:

C

H

2

O

H

+

4

C

l

2

3

H

C

3

l

C

C

C

O

H

+

5

H

C

l

3

l

C

C

C

O

H

+

H

2

O

3

l

C

C

O

H

O

H

C

H

Rəngsiz şəffaf kristallar və ya ağ narın kristal poroşokdur. Kəskin səciyyəvi iyli olub hiqroskopikdir. Havada tədricən uçucudur. Xloralhidrat bir çox maddələrlə (kamfora, fenol, mentol) evtektik qarışıq əmələ gətirir. Preparat suda, etanolda, efirdə və xloroformda asan həll olur. Ərimə temperaturu 49-550C-dir

**Paraldehid.**



Paraldehid asetaldehidin polimeri olan sedativ-hipnotik və qızolmaəleyhinə təsirə malik preapratdır. Əsasən peroral və rektal istifadə olunur. Acı dada malik olduğu üçün onun istifadəsi məhduddur.

**Trixlofos-natrium**

Natrium-2,2,2-üçxloretilhidrogen-fosfat



Bu peroral kompleksin istifadə olunması xloralhidratın xoşagəlməz dadı və qıcıqlandırıcı təsirini aradan qaldırılmasına yönəlib. Bu maddə (prodərman) orqanizmdə üçxloretanola çevrilir ki, bu maddə də farmakoloji təsiri təmin edir.

**Amid və ureidlər.**



**Piperidinonlar.**



Alınması:

**Barbituratlar**



Barbitur turşusu – 2,4,6-trioksopirimidin



5,5-diəvəzolunan barbitur turşusunun törəmələri

(Tiobarbitur turşusu törəmələri – X=S)



Barbitur turşusu рКа = 4

С5 vəziyyətin monoəvəzolunması zamanı pKa=4,75 (turşuluq xüsusiyyəti azalıb).

Əvəzolunmayan və monoəvəzolunmuş törəmələr tam ionizə olunmuş vəziyyətdədir.

С5 diəvəzolunmuş törəmələr, məsələn barbital рКа=7,2-7,9

Fizioloji pH (7.4) zamanı təxminən 50% dissosiasiya olur.

MSS çatmaq üçün onlar membranlardan keçməlidirlər (hematoensefalik baryerdən keçməlidir). Bu yanlız qeyri-ionizə şəklində ola bilər.

N-1 alkilləşdirilmə turşuluğu aşağı salır. Bu törəmələrdə pKa>8, buna görə də molekullar lipofil xüsusiyyətlə malik olirlar.

Maddədə C=S olduqda lipofil xassələr artır.

Qeyri-ionizə olunmuş formada maddələr sürətlə sorulurlar.

Barbituratlardarda doza və istifadə formasından asılı olaraq aşağıdakılar qeydə alınır:

Sedasiya → hipnoz (və ya anesteziya) yaradır.

QAYT (qamma-aminyağ turşusu) ən yayılmış MSS tormozlayıcı mediatoru olaraq, neyronların membranında spesifik reseptorları fəallaşdıraraq xlor kanallarını bu reseptorlarla açılmasını və hüceyrənin dəf olunmasını törədir.

Hesab olunur ki, barbituratlar xlorid kanallarını inhibə edirlər.



Barbituratların təsnifatı:

Uzun müddətli təsirli (6 saat və daha çox)



Orta müddətli təsirlir (3-6 saat)



Qısa müddətli təsirlir (3 saatdan az)



Barbitur turşusu törəmələrinin ümumi sintez üsulları:



**Barbital** aşağıdakı sxem üzrə sintez olunur. Malon efirini natrium-etilat və etilbromidlə işləməklə dietilmalon turşusunun dietilesterini alırlar ki, o da sidik cövhəri ilə kondensləşdikdə barbitala çevrilir:



Ağ kristal poroşokdur, iysiz və zəif acı dadlıdır. Suda az, qaynar suda və 95%-li spirtdə həll olur. Qələvi məhlullarında asan, efir və xloroformda həll olur.

**Fenobarbital s**intez üsulu ilə alınır. Ilkin xammal kimi benzilxlorid istifadə olunur. əvvəlcə benzilxloriddən feniletilmalon turşusunun dietil efiri sintez olunur, sonra onu sidik cövhəri ilə kondensləşdirməklə fenobarbital alınır:



fenilmalon turşusunun

dietil efiri

oksalilfenilsirkə turşusunun dietil efiri

fenilsirkə turşusunun

etil efiri

 feniletilmalon turşusunun

 dietil efiri

Soyuq suda çox az, isti suda və xloroformda orta, 95%-li spirtdə və qələvi məhlullarında asan, efirdə həll olur.

**Benzodiazepinlər.**

Bu maddələr MSS dəf edirlər, sedativ, hipnotik, miorelaksant və qıcolmaəleyhinə təsir göstərirlər. Bu maddələrin təsiri QAYT reseptorları vasitəsi ilə həyata keçirilir.

****

****

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

****

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

****

7-Xlor-6-(2-xlorfenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin

****

Bu maddənin istifadəsi nəticəsində asılılıq, kəsilmə sindromu qeydə alına bilər.

****

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

Adətən cərrahi əməliyyatlardan əvvəl xəstədə şüurun itməməsi ilə sedativ təsiri əldə etmək üçün parenteral istifadə olunur.

Metabolizmi:

****

****

**Benzodiazepinlərə bənzər maddələr.**

**Залеплон.**

****

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

Pirazolpirimidin qrupuna aid qıcolmaəleyhinə vasitədir. Həmçinin anksiolitik, sedative, yuxugətirici və miorelaksant təsirə malikdir.

**Zolpidem**

****

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

Yuxusuzluğun qısamüddətli müalicəsi üçün istifadə olunur. Benzodiazpinlərdən fərqli olaraq miorelaksant və qıcolmaəleyhinə təsirlərı yuxugətirici dozalardan çox yuksək olduqda göstərir. Aktiv metabolitlər əmələ gətirmir.

**Zopiklon**

****

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

Diazepamla analiji olaraq QAYT fəallığını artıraraq kliniki təsiri göstərir.

Yuxunun müddətini artıraraq onun keyfiyyətini yaxşılaşdırır.

Yuxu pozuntularının qısamüddətli müalicəsi üçün istifadə olunur.

Onun **S** izomeri **– Eszopiklon**dur.

**Digər birləşmələr.**

**Deksmedetomidin**

****

Alfa2-adrenireseptorlarla selektiv birləşərək simpatolitik, sedativ və ağrıkəsici təsirləri göstərir.

Adrenergik reseptorların aqonistidir.

Bu maddənin infuzion məhlullarını intensiv terapiyada şöbəsində olan pasiyentlərə ağciyərin süni ventilyasiya cihazına qoşulması zamanı sedasiya üçün istifadə edirlər.

Bəzi antihistamin preparatlar da (məsələn, doksilamin, difenhidramin) sedativ-hipnotik təsirlərə malikdirlər.

****

**ENDOGEN YUXU MADDƏLƏRİ**

****

Baş beyində 3 növ melatonin reseptoru vardır: MT1, MT2 и MT3.

МТ1: yuxunu tənzimləyirlər

MT2: sirkad ritmi (gecə və gündüzlə balı bioloji proseslərin dəyişməsi)

MT3: gözdaxili təzyiqi.

Melatonin və ya 5-metoksi-N-asetiltriptamin bu reseptorların endogen liqandıdır. Onun biosintezi serotonin N-asetilləşməsi və O-metilləşməsi ilə həyata keçir.

Endogen melatoninin sintezi və ifrazolunması qaranlıqda fəallaşan və işıq şüasının təsirindən dəf edilən hipotalamus fermentləri ilə nəzarət olunur.

Melatonin yuxu pozğunluqları zamanı qida əlavəsi kimi istifadə olunur. Ancaq peroral istifadəsi zamanı pis sorulduğu üçün, biomənimsənilməsi aşağı olduğu üçün, sürətli metabolizmə uğradığı və qeyri-selektiv təsirinə görə zəif yuxugətirici maddədir.

**Ramelteon**

****

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

Melatonin törəməsi olan, indol nüvəzində “NH” yeronə “CH2” qrupu və metoksi qrup yerinə furan həlgəsi saxlayan maddədir. Müəyyən olunub ki, melatonindən fərqli olaraq MT1reseptorlara qarşı 8 dəfə daha fəaldır. Bu maddənin yuxugətirici təsiri benzodiazepinlərdən zəif, melatonindən isə daha güclüdür.