

# فهرست

پیشگفتار..... ۱۳

## فصل اول - داروهای ضد اضطراب، آرام‌بخش و خواب‌آور hypnotic, Sedative

..... (drugs) ۱۵

بنزودیازپین‌ها..... ۱۵

زولپیدم (Zolpidem) ..... ۳۰

بوسپرون (Buspiron) ..... ۳۳

آنتی‌هیستامین‌ها (به عنوان ضد اضطراب و خواب‌آور)..... ۳۸

آنتاگونیست‌های گیرندهٔ بتا‌آدرنرژیک (بتابلوکرها) به عنوان ضد اضطراب محیطی..... ۴۷

## فصل دوم - داروهای ضد افسردگی (Antidepressant Drugs) .. ۵۸

ضد افسردگی‌های چند حلقه‌ای ..... ۵۸

MAOI's (داروهای ضد افسردگی مهارکننده منوآمین اکسیداز)..... ۶۸

SSRI's (مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین در درمان افسردگی)..... ۷۹

فلوکستین (Fluoxetine)..... ۸۲

فلووکسامین (Fluvoxamine) ..... ۸۴

پاروکستین (Paroxetine) ..... ۸۵

سرترالین (Sertraline) ..... ۸۶

سیتالوپرام (Citalopram) ..... ۸۷

اسیتالوپرام (Escitalopram) ..... ۸۸

ترازودون (Trazodon) ..... ۸۹

نفازودون (Nefazodone) ..... ۹۲

میرتازاپین (Mirtazapine)	۹۵
SSNRI (مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین)	۹۷
a. ونلافاکسین (Venlafaxine)	۹۸
b. سیبوترامین (Sibutramine)	۱۰۰
c. دولوکستین (Duloxetine)	۱۰۱
بوپروپیون (Bupropion)	۱۰۲

## فصل سوم- داروهای ضد جنون (آنتی سایکوتیک‌ها) (Antipsychotic drugs)

(drugs)	۱۱۸
آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین (نسل اول) «آنتی سایکوتیک‌های نسل اول»	۱۲۴
فنتیازین‌ها (Phenothiazines)	۱۲۴
دی‌بنزوکسازپین (Dibenzoxazepine)	۱۲۴
تیوگزانتین‌ها (Thioxanthenes)	۱۲۵
دی‌هیدرواینندول	۱۲۵
بوتیروفنن (Butyrophenone)	۱۲۵
دی فنیل بوتیل پپیریدین (Diphenyl butyl piperidine)	۱۲۶
بنزامید (Benzamide)	۱۲۶
ضد سایکوزهای نسل دوم	۱۴۲
ضد جنون و آنتاگونیست‌های سروتونین-دوپامین (Serotonin – Dopamin Antagonists)	۱۴۲
کلوزاپین (Clozapine)	۱۴۲
ریسپریدون (Risperidone)	۱۵۰
اولانزاپین (Olanzapine)	۱۵۳
سرتیندول (Sertindole)	۱۵۵
کوئتیاپین (Quetiapine)	۱۵۶
زیپراسیدون (Ziprasidone)	۱۵۸

آریپپرازول (Aripiprazole) ..... ۱۵۹  
پالی‌پریدون (Paliperidone) ..... ۱۶۱

### فصل چهارم - داروهای آنتی‌کولینرژیک (Anticholinergic drugs) ..... ۱۷۸

(ضد پارکینسون، ضد لرزش، ضد عوارض اکستراپیرامیدال) ..... ۱۷۸  
- تری‌هگزی‌فنیدیل (آرتان) ..... ۱۸۰  
- بنزوتروپین مزيلات (Cogentin) ..... ۱۸۰  
- هیدروکلراید دیفن‌هیدرامین ..... ۱۸۰  
- هیدروکلراید پروسایکلیدین ..... ۱۸۰  
- بیپیریدین (Akineton) ..... ۱۸۰  
آمانتادین (Amantadine) ..... ۱۸۴

### فصل پنجم - داروهای تنظیم‌کننده خلق (Mood stabilizers) .... ۱۹۱

لیتیوم ..... ۱۹۱  
کاربامازپین (به‌عنوان کنترل‌کننده خلقی) ..... ۲۱۲  
والپروات سدیم (Na-Valproate) ..... ۲۲۱  
گاباپنتین (Gabapentin) ..... ۲۲۶  
لاموتریژین (Lamotrigine) ..... ۲۲۸  
توپیرامیت (Topiramate) ..... ۲۲۹

### فصل ششم - داروهای مورد استفاده در ترک مواد افیونی ..... ۲۳۵

کلونیدین (Clonidine) ..... ۲۳۵  
متادون (Methadone) ..... ۲۴۵  
نالترکسون (Naltrexone) ..... ۲۴۹  
نالمفن (Nalmefene) ..... ۲۴۹  
بوپرونورفین (Buprenorphine) ..... ۲۵۳

## فصل هفتم - سمپاتومیمتیک‌ها داروهای محرک مغزی روانی

۲۵۶	..... (Psychostimulants)
۲۵۷	..... (Ritalin) متیل فنیدیت -
۲۵۷	..... پمولین -
۲۶۲	..... (Modafinil) مُدافینیل -
۲۶۴	..... (Atomoxetine) اتوموکستین -

## فصل هشتم - دیگر داروهای مؤثر در روان‌پزشکی..... ۲۶۸

### مهارکننده‌های کولین استراز (داروهای مؤثر در درمان بیماران آلزایمر و

### سایر دمانس‌ها)..... ۲۶۸

۲۷۰	..... تاکربین -
۲۷۰	..... دانپزیل -
۲۷۰	..... ریواستیگمین -
۲۷۰	..... گالانتامین -
۲۷۰	..... مهارکننده‌های غیرکولین استراز.....
۲۷۰	..... ممانتین.....
۲۷۵	..... فن‌فلورامین و دکس‌فن‌فلورامین.....
۲۷۷	..... (Bromocriptine) بروموکریپتین.....
۲۷۸	..... (Levodopa) لوودوپا.....
۲۷۹	..... (CCB) مهارکننده‌های کانال کلسیم (داروهای تنظیم‌کننده خلق CCB).....
۲۸۴	..... (Dantrolene) (Dantrium) دانترولن.....
۲۸۵	..... (Antabuse) (Disulfiram) دی‌سولفیرام.....
۲۸۵	..... (Compral) (Acamprosate) آکامپروسات.....
۲۸۹	..... هورمون‌های تیروئید.....
۲۹۳	..... (Yohimbine) یوهیمبین.....
۲۹۴	..... (Viagra) (Sildenafil) سیلدنافیل.....

فصل نهم - ملاتونین - راملتئون ..... ۲۹۹

اگونیسست‌های گیرنده ملاتونین: راملتئون و ملاتونین ..... ۲۹۹

فصل دهم - درمان‌های ترکیبی در روان‌پزشکی ..... ۳۰۳

درمان‌های ترکیبی در روان‌پزشکی ..... ۳۰۳

منابع ..... ۳۱۱

## پیشگفتار

شناخت بهتر بیماری‌های روانی در سال‌های اخیر توسط همکاران، به نظر می‌رسد باعث افزایش روزافزون مصرف داروهای تخصصی روان‌پزشکی گردیده و بنا بر گزارشاتی، این گروه داروها در چند ردهٔ اول داروهای پرمصرف و پرفروش کشور قرار دارند و این خود ناشی از شناخت خوب پزشکان در حیطهٔ درمان‌های بیماری‌های روان‌تنی است، که باعث گردیده که در میزان بالایی از نسخ پزشکان کشور یک یا چند قلم از داروهای مؤثر بر خلق، اضطراب، خواب و انواع روان‌پریشی‌ها و روان‌نژندی‌ها قرار گیرد و چه بسیاری از بیماری‌های گوارشی و دردهای استخوانی و تیر کشیدن قلب و ریزش مو و سوزش سر و ... که ناشی از یک افسردگی پنهان و یا دلشوره‌ای نهان بوده که با تجویز به‌جای یک داروی روانگردان آن آلام به‌ظاهر ارگانیک رفع گردیده است.

بدین لحاظ ما بر آن شدیم که با استفادهٔ مناسب از منابع دارویی روان‌پزشکی معتبر جهان به‌خصوص کتب روان‌پزشکی کاپلان و سادوک و کتاب روان‌پزشکی آکسفورد و سایر کتب فارماکولوژی معتبر، دست به تهیهٔ مجموعه‌ای زنییم که هر چند خلاصه ولی جامع و با در نظر گرفتن داروهای رایج که در کشور نیز به‌نحوی توزیع می‌گردد، همکاران گرامی را در نحوهٔ عملکرد، موارد مصرف، میزان مصرف، عوارض و تداخلات و نحوهٔ تجویز و افزایش دوز داروهای مؤثر در روان‌پزشکی قرار دهیم.

احساس می‌شد که مصرف این‌گونه داروها همیشه با احتیاط ویژه‌ای از سوی پزشکان همراه بوده و با علم بدین که هر چند این‌گونه داروها در روزهای اول تجویز ممکن است با عوارضی خاص همراه باشند لازم است که برای کسب بهترین اثر به دوزهای معقول علمی نزدیک‌تر گردیم. بدین سبب سعی گردیده است در پایان هر فصل نوع داروهای قابل دسترس در کشور با نام‌های تجارتي و ژنریک

و نحوه تجویز و تقسیم دارو در طول روز و نحوه افزایش دارو در دوزهای مؤثر و مدت درمان در جداولی خاص تنظیم و ارایه گردد.

فصول این کتاب براساس بیماری‌های رایج روان‌پزشکی با فصل درمان دارویی اختلالات اضطرابی و خواب‌آورها شروع گردیده و به ترتیب به فصل درمان اختلالات خلقی و به‌خصوص داروهای ضد افسردگی و انواع رایج آن پرداخته و سپس داروهای ضد جنون به‌عنوان ضد اضطراب و ضد روان‌پریشی مورد بحث قرار گرفته و پس از آن به ترتیب به داروهای تنظیم‌کننده خلقی و داروهای ضد لرزش و آنتی‌کولینرژیک و داروهای مؤثر در ترک مواد افیونی و داروهای سمپاتومیمتیک و سایر داروهایی که در روان‌پزشکی کاربرد داشته پرداخته شده است و اخیراً داروهایی که از طریق مراکز تک‌نسخه‌ای وارد گردیده نیز به این مقوله اضافه گردید.

هرچند کاستی‌های زیادی هنوز به چشم می‌خورد و جای فصول زیادی در درمان‌های دارویی و روان‌پزشکی خالی است سعی گردید آخرین نکات علمی و عملی کتاب مرجع روان‌پزشکی Comprehensive به‌صورتی کوتاه ولی غنی در پایان هر فصل گنجانده گردد، باشد که این دست‌رنج هرچند ناچیز مرهمی باشد بر آلام روحی و ذهنی گروهی از دردمندان وطن‌مان.

در پاییز ۱۳۹۶ تصمیم گرفته شد در بازبینی و تجدید چاپ این کتاب کلیه مطالب دارویی جدید به‌خصوص در کتب Synopsis و Comprehensive و سایر مراجع معتبر دارویی به‌صورت نکات کوتاه و حتی‌الامکان آموزنده در تمام فصول این مجموعه اضافه گردد که شامل حداقل دو فصل جدید و صدها مطلب علمی است که اگر با دقت خوانده شود شاید هیچ نکته دارویی روان‌پزشکی ناگفته در آن نیابیم.

**دکتر ماهیار آذر**

**دکتر سیما نوحی**

بهار ۱۳۹۷

## فصل اول

### داروهای ضد اضطراب، آرام‌بخش و خواب‌آور (Sedative, hypnotic drugs)

- بنزودیازپین‌ها
- آنتی‌هیستامین‌ها
- بتابلوکرها
- زولپیدم
- بوسپیرون

#### ■ بنزودیازپین‌ها

معروف‌ترین و پرمصرف‌ترین داروهای آرام‌بخش- خواب‌آور و ضد اضطراب جهان از محدوده‌های سال‌های ۱۹۵۰ به بعد آگونیست‌های گیرنده بنزودیازپینی مغز بنام بنزودیازپین‌ها می‌باشد.

#### خواص شیمیایی

هستهٔ تمام بنزودیازپین‌ها شامل یک حلقه هفت ضلعی دیازپین می‌باشد که یک یا دو حلقه بنزنی به آن چسبیده و بنزودیازپین‌ها را می‌توان به سه گروه (۲ کتو) و (۳ هیدروکسی) و (تری‌آزولا) تقسیم



نمود و سه داری کلردیازپوکساید، کلونازپام و کوازیپام بخاطر مشتقات ویژه بر روی پوزیسیون‌های خاص در روی حلقه‌های یاد شده ممکن است در تقسیم‌بندی‌های دیگری قرار گیرند مانند، کلونازپام در گروه نیتروها و کوازیپام در گروه تیون‌ها.

### مجموعه گیرنده‌ای گابا- بنزودیازپین

GABA اصلی‌ترین ناقل عصبی مهارى سیستم CNS است. GABA با هترورسپتورهای اینوتروپیک GABA(A) موجود در نورون‌های سیستم هوشیاری و حرکت تعامل داشته و باعث کاهش تحریک‌پذیری این نورون‌ها می‌گردد. مجموعه گیرنده‌ای پنتامریک GABA عضوی از ابر خانواده شبه نیکوتینی (nicotinoid) است و دارای شش خانواده زیر واحد  $(\alpha, \beta, \gamma, \delta, \theta)$  و شانزده زیر واحد ویژه است که توسط ژن‌های جدا از هم رمزگذاری شده‌اند و به طریق آلوستریک بهم متصل شده‌اند تا یک کانال یون کلر را شکل دهند. تعامل گیرنده GABA(A) با گابا، باعث افزایش باز شدن کانال کلر و افزایش ورود بار منفی به داخل نورون و هیپرپلاریزه کردن آن می‌شود. گیرنده GABA(B)، که به وسیله یک G پروتئین به کانال‌های کلسیم و پتاسیم متصل است، یک خودگیرنده پیش‌سیناپسی است که ترشح GABA، گلوتامات، و مونوآمین‌ها را تنظیم می‌نماید. یک گیرنده GABA(C) (که GABA(P) نیز نامیده می‌شود) که از نظر ساختار و عملکرد متفاوت از دوتای دیگر است، به تازگی در شبکیه، طناب نخاعی، کالیکولوس فوقانی، هیپوفیز، و روده شناسایی شده است. به نظر می‌رسد این گیرنده‌ها در تنظیم دید، حافظه، و چرخه خواب - بیداری نقش داشته باشند. تعادل بین سیستم‌های گابا ارژیک مهارى، گلیسینرژیک مهارى، و گلوتامینرژیک تحریکی به دقت و ظرافت تنظیم می‌شود تا پاسخ‌دهی CNS به ناقلین عصبی و تنظیم‌کننده‌های عصبی، منظم و به قاعده باشد. گیرنده بنزودیازپین در مجاورت گیرنده GABA(A) می‌باشد که در سطح مشترک بین زیرواحدهای  $\alpha$  و  $\beta$  قرار گرفته است. اشغال

این گیرنده به‌طور مستقیم اثری روی کانال کلر ندارد اما باعث تغییر آرایش گیرنده GABA و در نتیجه افزایش تمایل آن برای GABA می‌گردد. بنابراین آگونیست‌های گیرنده بنزودیازپین موجب افزایش عملکرد هر مولکول موجود GABA و افزایش ورود یون کلر و هیپریپلاریزه شدن نورون‌های دارنده مجموعه گیرنده‌ای GABA، می‌گردند. مکان پیکروتوکسین در مجموعه گیرنده گابا-بنزودیازپین، تمایل گیرنده GABA را کاهش داده و باعث کاهش ورود یون کلر و در نتیجه دپولاریزه ساختن همان نورون می‌گردد. تعدادی از مواد دیگر از جمله بیهوش‌کننده‌های استنشاقی و داخل وریدی، باریتورات‌ها، نورواستروئیدها و الکل تمایل گیرنده GABA را در مکان‌های اتصال مختلفی، که تمام آنها شناخته شده نیستند، تغییر می‌دهند. سه گیرنده بنزودیازپینی شناخته شده‌اند که ۲ تا از آنها به نام گیرنده‌های بنزودیازپینی مرکزی و یکی از آنها گیرنده بنزودیازپینی محیطی (PBR) نام دارند. گیرنده‌های یک بنزودیازپین ( $\Omega-1$ ) شامل زیرواحد بوده و در سرتاسر CNS قرار دارند، که به نظر می‌رسد مسئول اثرات آرام‌بخشی، خواب‌آوری، و ضد اضطرابی، آگونیست‌های بنزودیازپینی باشند. گیرنده بنزودیازپین-۲ ( $\Omega-2$ ) که گروه ناهمگنی از گیرنده‌ها شامل زیرواحدهای آن می‌باشند که در کورتکس، هیپوکامپ، استریاتوم، کانال نخاعی و نورون‌های هرمی قرار دارند و مسئول از بین رفتن اضطراب، شل شدن عضلات، رخوت و اختلال روانی حرکتی بوده و در اثر ضد صرع دارو نیز دخیل هستند.

شماری از داروها و مواد مضعف یا فعال‌کننده CNS بر روی مجموعه گیرنده‌های بنزودیازپین- گابا عمل می‌کنند، و بسیاری از این عوامل واکنش متقاطع دارند. برای مثال، پیکروتوکسین به منفذ کانال کلراید متصل گشته تعداد باز شدن‌های کانال کلراید را کاسته، موجب القاء تشنج می‌گردد. الکل و باریتورات‌ها اثرات مستقیم روی گیرنده GABA و کانال کلر و شاید مکان پیکروتوکسین دارند و در نتیجه باعث مهار فعالیت کورتکس و دستگاه لیمبیک شده و

منجر به خواب‌آلودگی و اختلال روانی حرکتی می‌گردند، والپروات (Depakote, Depakine) ترشح GABA را زیاد می‌کند و گاباپنتین (Neurontin) نقشی نه‌چندان روشن در انتقال گابا دارد.

### عملکرد فارماکولوژیک

تمام بنزودیازپین‌ها (بجز کلرآزپات) بدون تغییر از لوله گوارش جذب می‌شوند. تأثیر سریع داروها با قابلیت انحلال آنها در چربی‌ها مربوط است. حداکثر سطح دارو در خون ۱ تا ۳ ساعته پدیدار می‌گردد (در مورد پرازپام گاهی تا ۶ ساعت) و پس از یک گردش روده‌ای کبدی ممکن است به یک پیک ۶ تا ۱۲ ساعته مجدد برسند.

کلرآزپات (Tranxene) پس از مصرف خوراکی به‌طور کامل جذب می‌شود و در عرض ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت به اوج سطح سرمی خود می‌رسد. متابولیسم کلرآزپات در معده آن را به دزمتیل دیازپام تبدیل می‌کند، این متابولیت، کاملاً جذب می‌شود. جذب عضلانی آنها به‌جز لورازپام (Ativan)، آهسته‌تر از جذب خوراکی آنهاست. شروع اثر در مصرف وریدی بنزودیازپین‌های با قدرت بالا مثل میدازولام، تقریباً بلافاصله است.

تمام بنزودیازپین‌ها، محلول در چربی هستند؛ اما درجه حلالیت در چربی آنها، با یکدیگر بسیار متفاوت است. بنزودیازپین‌ها و متابولیت‌های فعال آنها به پروتئین‌های پلاسما، متصل می‌شوند و بسته به میزان حلالیت آنها در چربی میزان اتصال آنها به پروتئین از ۷۰-۹۹٪ متفاوت است.

داروهای با نیمه‌عمر دفعی بیشتر مثل دیازپام، ممکن است به نسبت عملکرد فارماکولوژیک واقعی‌شان روی گیرنده‌های بنزودیازپین، برای مدت بیشتری در جریان خون باقی بمانند؛ زیرا غلظت آنها در مغز، به‌سرعت به زیر میزان لازم برای ایجاد اثرات افت می‌کند. بر خلاف دیازپام، لورازپام نیمه‌عمر دفعی کوتاه‌تری دارد، کمتر در چربی حل می‌شود و شروع عمل آهسته‌تری در تک دوز دارد، زیرا دارو به آهستگی وارد مغز شده؛ اما طول مدت اثر آن طولانی‌تر می‌باشد و دیرتر از مغز

خارج می‌شود و سطح دارو در مغز دیرتر به پایین‌تر از سطح لازم برای اثرگذاری افت می‌کند. در مصرف مزمن، برخی از این تفاوت‌ها دیگر چندان واضح نیستند زیرا سطح مغزی دارو با سطح خونی ثابت بالاتر و یکسان‌تری از دارو در تعادل است، اما هم‌چنان دوزهای بعدی دیازپام نسبت به لورازپام عمل سریع‌تر اما محدودتری دارند.

## تذکر

- علی‌رغم وجود چندین بنزودیازپین تزریقی در بازار، بهترین و سریع‌ترین اثر را در تزریق عضلانی، لورازپام داشته و لازم است حتی‌الامکان جایگزین تزریق دیازپام وریدی گردد.
- دیازپام، لورازپام، آلپرازولام، تریازولام و استازولام در بین طبقه‌بندی بنزودیازپین‌ها تقریباً سریع‌ترین جذب و سرعت بالا در رسیدن به حداکثر سطح خونی و شروع تأثیر را دارا می‌باشند.
- گروه ۲- کتو شامل کلردیازپوکساید، دیازپام، پرازپام، کلرازپات، فلورازپام و هالازپام همگی نیمه‌عمری بین ۳۰ تا ۱۰۰ ساعت در بدن دارند (بنزودیازپین‌های طولانی‌اثر).
- کلرازپات، دیازپام، هالازپام، پرازپام و کلردیازپوکساید در مسیرهای متابولیکی گوناگون همگی به دزمتیل دیازپام که از متابولیت‌های فعال بنزودیازپینی است تبدیل می‌شوند.
- کلردیازپوکساید، کلرازپات، دیازپام، هالازپام و پرازپام، هم‌چنین در مسیرهای متابولیکی خود به اکسازپام نیز تبدیل می‌شوند که این متابولیت‌ها با نیمه‌عمرهای مؤثر خود مسیر اثر خود را ادامه خواهند داد.
- بنزودیازپین‌های ۳- هیدروکسی مانند آگزازپام، لورازپام، تمازپام نیمه‌عمری کوتاه‌تر از ۱۰ تا ۳۰ ساعت داشته و متابولیت فعال ندارند.
- کوتاه‌ترین نیمه‌عمر از آن تری‌آزولام (۲ تا ۳ ساعت) آلپرازولام (۱۰ تا ۱۵ ساعت) و استازولام (۱۰ تا ۲۴ ساعت) می‌باشد.
- میدازولام از گروه ایمیدازوبنزودیازپینی است که فقط در موارد

بیهوشی و کاربردهای جراحی به صورت تزریقی مصرف می‌شود.

- میدازولام، یک آگونیسست کامل غیرانتخابی با قدرت بالا و بسیار محلول در چربی با نیمه‌عمر بسیار کوتاه، در صورتی که برای آرام‌بخشی یا بیهوشی به‌طور داخل وریدی مصرف شود، شروع اثر آن تقریباً بلافاصله است. آرام‌بخشی میدازولام سریعاً از بین می‌رود و حدود ۷۰ درصد بیماران پس از یک تک دوز علایم ترک به‌دنبال خواهند داشت (معمولاً فراموشی). بنابراین برای اعمال جراحی مناسب است؛ اما برای مصرف طولانی‌مدت، خیر.
- آلپرازولام که حلالیت در چربی و قدرت بالا دارد، به‌سرعت اضطراب را کاهش می‌دهد؛ اما زمانی که بر طبق نیمه‌عمر متوسطش (سه تا چهار بار در روز) تجویز گردد، می‌تواند علایم ترک بین دوزها ایجاد کند، زیرا که خروج آن از مغز، سریع‌تر از خروج آن از خون می‌باشد.
- کلردیازپوکساید حلالیت در چربی و قدرت پایین داشته و نیمه‌عمر دفعی آن طولانی است به همین دلیل شروع اثر آن کند است و در درمان اضطراب‌های مزمن و به فواصل طولانی‌تر تجویز می‌گردد. قطع مصرف بنزودیازپین‌هایی با نیمه‌عمر طولانی، توان پایین و حلالیت کم در چربی، مثل کلردیازپوکساید موجب علایم قطع مصرف می‌گردد که شدت آن کمتر اما طولانی‌تر از علایم قطع مصرف ناشی از ترک آلپرازولام، می‌باشد.
- مطالعات کنترل شده، به روشنی، اثربخشی بنزودیازپین‌ها را در مقایسه با دارونما، در درمان اضطراب منتشر نشان داده‌اند که در دوزهای معادل، دیگر بنزودیازپین‌ها نیز می‌توانند تکرار حملات هراس را کم کنند؛ اگرچه این دوزها بسیار بیش‌تر از دوز معمول آنها برای اضطراب منتشر می‌باشند. به‌عنوان مثال، ۶۰ میلی‌گرم دیازپام اثر ضد هراسی برابر با

۶ میلی‌گرم آلپرازولام دارد. گرچه گزارش می‌کنند که خواب آنها در نتیجه مصرف خواب‌آورهای بنزودیازپینی به‌طور قابل توجهی طولانی‌تر شده است، و این داروها در آزمایشگاه زمان آغاز خواب را در مقایسه با دارونما کوتاه نمی‌نمایند، کل زمان خواب افزایش یافته توسط این داروها به‌طور میانگین تنها نزدیک ۳۰ دقیقه می‌باشد.

● یک عامل مخدوش‌کننده در این مطالعات، تفاوت پاسخ افراد طبیعی و افراد مضطرب به اثرات دارودرمانی می‌باشد. به‌عنوان مثال بدون هیچ تفاوتی در فارماکوکینتیک، آلپرازولام در افراد مبتلا به هراس اثر بیشتری روی خلق و تغییرات نوار مغزی، نسبت به افراد سالم داشته.

● مکانیسم عملکرد بنزودیازپین‌ها در مغز بر اساس چسبندگی بر مکان‌های ویژه‌ای روی گیرنده‌های گابا A (گابا آمینوبوتریک اسید) بوده که از جمله نوروترانسمیترهای مهار مغز است و باعث افزایش میل ترکیبی گیرنده نوع GABAA به نوروترانسمیتر GABA می‌شوند.

● در سیستم عصبی مرکزی و مغز دو نوع گیرنده بنزودیازپینی وجود دارد. BZ1 که بیشتر درگیر مسائل خواب می‌باشد و گیرنده BZ2 که در مسائل حافظه، حرکت و شناخت دخیل است و اثرات بنزودیازپین‌ها علاوه بر روی خواب و اضطراب، شل‌کننده عضلات و ضد صرع نیز می‌باشند.

## موارد مصرف بالینی بنزودیازپین‌ها

### اضطراب

اختلال اضطراب منتشر- بی‌قراری و هیجانات ناشی از مسائل و مشکلات زندگی و انواع اضطراب‌های ناشی از سایر بیماری‌ها مانند: وسواس، فوبیا، هیپوکندریا، هیستری و ...

میزان مصرف، نحوه تجویز، دوز دارو، و فرم نسخه نویسی بنزودیازپین ها  
برای اضطراب

۱- کلردیازپوکساید:	صبح ۱ عدد	ظهر ۱ عدد	شب ۱ عدد	(قابل افزایش تا ۳۰ میلی گرم در روز به مدت کوتاه)	۵mg (librium)
۲- دیازپام:	صبح ۱ عدد	ظهر ۱ عدد	شب ۱ عدد	(قابل افزایش تا ۱۵ میلی گرم در روز به مدت کوتاه)	۵mg (Valium)
۳- لورازپام:	صبح ۱ عدد	ظهر ۱ عدد	شب ۱ عدد	قابل افزایش تا ۶ میلی گرم در روز	۲mg ۱mg (Ativan)
۴- کلونازپام:	صبح ۱/۴ عدد	ظهر ۱/۴ عدد	شب ۱/۴ عدد	(قابل افزایش تا ۶ میلی گرم در روز)	۱mg (Klonopin)
۵- اکسازپام:	صبح ۱ عدد	ظهر ۱ عدد	شب ۱ عدد	(قابل افزایش تا ۶۰ میلی گرم در دوزهای منقسم در روز)	۱۰mg (Serax)
۶- آلپرازولام:	صبح ۱/۴ عدد	ظهر ۱/۴ عدد	شب ۱/۴ عدد	(قابل افزایش تا ۶ میلی گرم در دوزهای منقسم در روز)	۰/۵mg (Xanax)

### تذکر

دوز دارو براساس داروهای موجود در ایران تنظیم شده و ماکزیمم مصرف در روز نیز بیان گردیده که حتی الامکان به مدت کوتاه مصرف گردد.

میزان مصرف، نحوه مصرف، دوزاز دارو و فرم نسخه‌نویسی بنزودیازپین‌ها  
برای بی‌خوابی

فلورازپام: کپسول ۱۵ میلی‌گرم (Flurazepam)	شب ۱ یا ۲ کپسول موقع خواب (نیمه عمر طولانی حدود یک‌ساعت ممکن است با خواب‌آلودگی در طول روز و اختلال شناختی جزئی همراه باشد)
کوازپام: قرص ۷/۵ و ۱۵ میلی‌گرم (Doral)	شب ۱ قرص تا ۲ قرص (نیمه عمر طولانی یک‌ساعت همراه با خواب‌آلودگی در روز بعد)
استازولام: ۱ تا ۲ میلی‌گرم (Prosom)	شب قرص ۱ و ۲ میلی‌گرم موقع خواب (سریع‌الاثرو اثر خواب‌آوری ۶ تا ۸ ساعت)
آلپرازولام: قرص ۰/۵ میلی‌گرم (Xanax)	شب ۰/۵ تا ۱ میلی‌گرم موقع خواب
دیازپام: قرص ۲ و ۵ و ۱۰ میلی‌گرم (Valium)	شب ۵ تا ۱ میلی‌گرم موقع خواب
لورازپام: قرص ۱ و ۲ میلی‌گرم (Ativan)	شب ۱ تا ۲ میلی‌گرم موقع خواب
اکسازپام: قرص ۱۰ میلی‌گرم (Serax)	شب ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم موقع خواب
کلونازپام: قرص ۱ میلی‌گرم (Klonopin)	شب ۱ میلی‌گرم موقع خواب
کلردیازپوکساید: قرص ۵ و ۱۰ میلی‌گرم	شب ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم موقع خواب

### خواب

از گروه داروهای بنزودیازپینی در انواع بی‌خوابی‌ها استفاده می‌شود و



تنوع بنزودیازپین‌ها به جهت انواع بی‌خوابی‌های اول شب (initial) و یا اشکال در تداوم خواب (Mid, Terminal) بوده که هرکدام باعث سرعت متابولیسم و سرعت اثر در نوع خاصی از بی‌خوابی مؤثرند. اکثر بنزودیازپین‌ها باعث کاهش خواب نوع REM گردیده و همچنین در مصرف با کاهش مراحل ۴ و ۳ خواب نیز در ارتباط هستند.

ضد افسردگی تسکین‌بخشی ترازودن و کوئتیاپین (Seroquel)، داروی ضد روان‌پریشی آتیپیک، در حال حاضر بیش از بنزودیازپین‌ها برای درمان بی‌خوابی مزمن بوده و استفاده می‌شود. بنزودیازپین‌ها در بی‌خوابی ناشی از فشار حاد، مثل بستری شدن در بیمارستان نیز مفید هستند. باید از بیمار بستری شده پرسید که آیا قرص خواب را بر تجویز روتین این داروها ترجیح می‌دهد؟ بی‌خوابی مزمن، در بسیاری از موارد، احتمالاً با استفاده از یک داروی ضد افسردگی تسکین‌بخش (سداتیو) بهتر درمان می‌شود.

فلورازپام، نیمه‌عمر دفعی کوتاهی داشته؛ اما متابولیت فعال اصلی آن، دز-الکلیل فلورازپام، نیمه‌عمری بیش از یک روز دارد. ادامه یافتن تأثیر آن باعث می‌شود دارو برای رفع اضطراب روزانه بیشترین فایده را داشته باشد. از طرفی حلالیت بالای آن در چربی، باعث شروع اثر زودرس آن می‌گردد. شروع اثر نسبتاً آهسته تمازپام که به دلیل حلالیت در چربی پایین آن می‌باشد همراه با نیمه‌عمر متوسط، آن را مناسب‌ترین دارو برای رفع بی‌خوابی‌های وسط و انتهای شب (و نه بی‌خوابی اول شب) می‌سازد. تریازولام، شروع اثر سریع و نیمه‌عمری کوتاه دارد و برای بیماران دچار مشکل به خواب رفتن که در ضمن نیز نمی‌خواهند در طی روز خواب‌آلود باشند، مؤثر است. اما همین خصوصیات باعث ایجاد علائم ترک در صبح روز بعد، به خصوص فراموشی، می‌گردد. در ضمن در مورد مؤثر بودن دوز پایین آن (۰/۲۵ میلی‌گرم) و ایمن بودن دوز بالای آن (۰/۵ میلی‌گرم) هنوز جای بحث است.

### افسردگی و اختلالات دوقطبی

در میان بنزودیازپین‌ها، آلپرازولام دارای خاصیت ضد افسردگی تقریباً

برابر سه حلقه‌ای هاست. و در دوز درمانی حدود ۱/۵ میلی‌گرم تا ۵ میلی‌گرم در روز خاصیت ضد افسردگی خواهد داشت. (ولی حتی‌الامکان به‌عنوان خط اول درمانی به‌خصوص در افسردگی‌های شدید مصرف نشود).

کلونازپام (Klonopin)، به کرات برای رفع اضطراب و بی‌خوابی بیماران دچار اختلال خلق دوقطبی بی‌ثبات، به کار می‌رود. گرچه بعضی صاحب‌نظران معتقدند عمل سروتونرژیک خفیف این دارو می‌تواند اثر ضد افسردگی ایجاد نماید، تجربه بالینی نشان داده است که در مصرف مزمن می‌تواند موجب القاء افسردگی یا حداقل حالت بیش تسکینی گردد.

### اختلال هراس (Panic) و اختلال فوبیای اجتماعی

در اختلال هراس یا وحشت‌زدگی و در اختلال هراس با آگورافوبیا و یا بدون آگورافوبیا دو داروی آلپرازولام و کلونازپام در ردیف‌های اول یا دوم درمانی تلقی می‌شوند و در افزایش و یا کاهش میزان این داروها مشابه اختلال افسردگی باید اقدام نمود.

### دیگر اختلالات اضطرابی

به‌عنوان درمان کمکی برای کاهش برانگیختگی در PTSD به کار می‌روند. گاهی موارد به‌صورت متناوب برای کاهش اضطراب اجتماعی نیز مؤثرند؛ گرچه درمان طولانی‌مدت با SSRIs و MAOIs، درمان اساسی است.

### موارد متفرقه مصرف بنزودیازپین‌ها

- مؤثر در درمان آکاتژیا (بی‌قراری ناشی از داروهای نورولپتیک) به همراه پروپرانولول.
- مؤثر در درمان الکسیم و درمان محرومیت از آن، در این موارد بیشتر از داروی کلردیازپوکساید ۳۰۰ میلی‌گرم در روز می‌توان استفاده نمود.
- برای درمان بی‌قراری‌های شدید و پرخاشگری و تحریکات شدید ناشی از مصرف مواد می‌توان از لورازپام تزریقی استفاده نمود.

- شاید به دلیل مهار ترشح دوپامین توسط گابا، بنزودیازپین‌ها به عنوان درمان کمکی در کنار داروهای ضد روان‌پریشی، به طور عمده در کاهش بی‌قراری و اضطراب، مفید شناخته شده‌اند. اما به عنوان تک‌درمانی در رفع علائم مثبت، مفید نیستند.
- از آنجا که بنزودیازپین‌ها بیش‌فعالی سلول‌های کورتکس و سلول‌های هرمی را کاهش می‌دهند، همگی آنها اثرات ضد تشنج دارند. به دلیل طولانی بودن مدت عمل کلونازپام، این دارو شایع‌ترین بنزودیازپین برای درمان کمکی صرع مزمن می‌باشد. دیازپام، لورازپام و میدازولام همگی به صورت وریدی در درمان صرع پایدار به کار می‌روند. اما، هرچه زمان تشنج طولانی‌تر شود، پاسخ به بنزودیازپین‌ها کمتر می‌شود؛ هم‌چنین است در مورد باربیتورات‌ها.
- کلوبازام، که در ۱۰۰ کشور برای درمان سندرم لنوکس-گشتاوس-نوعی از تشنج مقاوم به درمان در کودکان- تأیید شده است، در حال گذراندن فاز ۳ بررسی در ایالات متحده است.
- به دلیل شروع اثر سریع با عوارض باقی‌مانده خفیف، مصرف وریدی میدازولام برای کنترل بی‌قراری حاد شدید در اورژانس، مفید می‌باشد. بی‌قراری‌های تهدیدکننده حیات ناشی از روان‌آشوبی یا دیگر اختلالات نورولوژیک می‌توانند با چند دوز لورازپام وریدی که اغلب با هالوپریدول در یک سرنگ ترکیب می‌شوند، کنترل‌کننده باشند.
- بنزودیازپین‌ها مؤثرتر از داروهای ضد پارکینسون در درمان ناآرامی (آکاتیژیا) عمل می‌کنند؛ اما برای پارکینسونیسم به همان میزان مفید نمی‌باشند.
- میدازولام مکرراً برای بیهوشی کوتاه‌مدت و تسکین با حفظ هوشیاری استفاده شده است. دیگر بنزودیازپین‌های بسیار محلول در چربی مانند دیازپام نیز به عنوان درمان کمکی در تسکین با حفظ هوشیاری به کار می‌روند.
- بکلوفن به طور شایع برای درمان اسپاستیسیته به کار می‌رود و هم‌چنین برای درد نیز مفید است؛ اما، به سرعت به این اثر تحمل ایجاد می‌گردد. یک مطالعه کوچک تک‌سوکور، کاهش معناداری در درمان وزوز گوش

شدید و ناتوان‌کننده مربوط به حلزون گوش را توسط بنزودیازپین‌ها و دیگر داروهای با اثر بر گابا، نسبت به دارونما، گزارش کرد.

- بنزودیازپین‌ها، ممکن است ویروس سن‌سیشیال تنفسی را مهار کنند؛ عملی که مربوط به انانتیومر اس می‌باشد. تأثیر بنزودیازپین‌ها روی لشمانيوز نیز معادل با درمان استاندارد این بیماری یعنی سدیم استیوگلوکونات است.

- اگرچه بعضی از بنزودیازپین‌ها (مانند آلپرازولام) کمتر از بقیه مثل (کلردیازپوکساید) باعث تسکین می‌گردند، اما همه آنها تضعف CNS بوده و می‌توانند موجب تسکین بی‌قراری‌های غیرقابل تحمل گردند. اگر دوز را به آرامی بالا ببریم، نسبت به این عارضه، تحمل ایجاد می‌شود و در دوزهای بالا و یا بیماران دچار بیماری کبدی، سرکوب تنفس ناشی از سرکوب دستگاه تنظیم مرکزی تنفس رخ خواهد داد، که این مکانیسم، همراه با خاصیت شل‌کنندگی عضلات در استفاده شبانه از بنزودیازپین‌ها بخصوص در بیماران دچار قطع تنفس در خواب (آپنه خواب) و بیماری مزمن انسدادی ریه را خطرناک می‌سازد.

### میزان مصرف، نحوه مصرف، دوزاژ دارو و فرم نسخه‌نویسی بنزودیازپین‌ها در اختلال پانیک و اختلالات خلقی

شب	ظهر	صبح	آلپرازولام:
۱ عدد	۱ عدد	۱ عدد	(۰/۵ میلی‌گرم)
۲ عدد	۱/۵ عدد	۱/۵ عدد	روز دوم
۲ عدد	۱/۵ عدد	۱/۵ عدد	روز چهارم

گاهی تا ۱۰ میلی‌گرم آلپرازولام برای درمان افسردگی بکار گرفته می‌شود ولی باید علائم ترک و کاهش دارو را مورد نظر داشت)

(در کم کردن دوز آلپرازولام صلاح است، هر سه یا چهار روز با احتیاط ۰/۵ میلی‌گرم کاهش داده شود.)

#### در اختلال دوقطبی

داروی کلونازپام در درمان دوره‌های اختلال مانیا همراه با لیتیوم ثمر بخش است که احتمالاً فاصله اپیزودهای بیماری را طولانی‌تر کرده و تعداد دوره‌های بیماری افسردگی را کاهش می‌دهد و گاهی برای این عمل از آلپرازولام نیز استفاده می‌شود.