

فارماکولوژی

استاد: محمود امیری

دارو های آرامش بخش و خواب آور

تعیین کنندگان:

هیام زارع - نازیلا روان تاب - فاطمه باقرزاده

هوشبری ۱۴۰۴

مباحثی که طول این جلسه تدریس میشوند:

طبقه‌بندی

فارماکوکینتیک (اثر بدن بر روی دارو ها)

مکانیسم اثر دارویی

موارد مصرف بالینی (Clinical interactions)

عوارض جانبی (Side effects)

تداخلات دارویی (Drug interactions)

آرام‌بخش‌ها:

- داروهایی که اضطراب را کاهش می‌دهند و اثر آرام‌بخش دارند.

- احساس دلهره یا ترس را کاهش می‌دهند.

- با حداقل اثرات تضعیف سیستم عصبی مرکزی.

- وابسته به دوز هستند (Dose dependent) و در دوزهای پایین اثرات آرام بخش (Sedative) دارند.

برای چه نوع اضطراب‌هایی استفاده میشوند؟

- اضطراب موقعیتی (Situational anxiety)

مثل آلودگی میکروبی، جنگ، مشکلات شغلی و...

- اضطراب پاتولوژیک (pathological anxiety)

یعنی فرد در داخل بدن یک مشکل پاتولوژیکی دارد که این مشکل باعث استرس و اضطراب می‌شوند.

علائم استرس و اضطراب:

- تپش قلب (Palpitation)

- سردرد (Headaches)

- تعریق (Sweating)

- خشکی دهان (dry mouth)

- بی‌خوابی (Insomnia)

- کابوس (Nightmares)

- لرزش بدن (Tremor)



خواب‌آورها:

- _ داروهایی که باعث خواب‌آلودگی می‌شوند.
- _ شروع و تداوم خواب را تسریع می‌کنند.
- _ تضعیف سیستم عصبی مرکزی شدیدتر از آرام‌بخشی است.
- _ بسیاری از داروهای آرام‌بخش با افزایش دوز، خواب‌آور (Hypnotic) می‌شوند.

مراحل خواب :

1.



1. خواب سبک (ارتباط با محیط اطراف حفظ می‌شود)
2. کمی عمیق‌تر (اما باز هم ارتباط با محیط اطراف حفظ می‌شود)
3. عمیق‌تر (هورمون‌های رشد و یک سری واسطه‌های شیمیایی در مغز ترشح می‌شوند)
4. خواب REM (یعنی حرکت سریع چشم) مخفف (Rapid Eye Movement)*مهم‌ترین بخش خواب



*این عکس یک نمای شماتیک از اثرات داروهای آرام‌بخش-خواب‌آوری هستند .
به ترتیب با افزایش دوز یعنی در عکس از چپ به راست باعث اینها می‌شود:

۱. آرام‌بخشی. ۲. خواب‌آوری. ۳. بیهوشی. ۴. تضعیف مرکز تنفس بدن. ۵. کما. ۶. مرگ

* اسم دیگر = medulla بصل النخاع

داروهای آرام‌بخش-خواب‌آور:

-بنزودیازپین‌ها (BDZ)

مثل : آلپرازولام

-باربیتورات‌ها

-الکل‌ها

دارویی که ساختار الکی دارد مانند: ۱. Chloral hydrate (که به شکل شیاقت برای نوزادانی که دچار تشنج

شده اند استفاده می‌شود) ۲. Phenothiazines

-داروهای متفرقه

نکته: بیشتر آنها باعث ایجاد تضعیف وابسته به دوز و با درجه‌بندی متفاوت در عملکرد سیستم عصبی مرکزی می‌شوند.

بنزودیازپین‌ها (BDZ) :

*اکثراً (zepam) دارن آخرشون .



Alprazolam (آلپرازولام)

Oxazepam (اوکسازپام)

Chlordiazepoxide (کلوردیازپوکساید)

Temazepam (تمازپام)

Clobazam (کلو بازام)

Triazolam (تریازولام)

Clonazepam (کلونازپام)

Diazepam (دیازپام)

Flurazepam (فلورازپام)

Lorazepam (لورازپام)

Nitrazepam (نیترازپام)

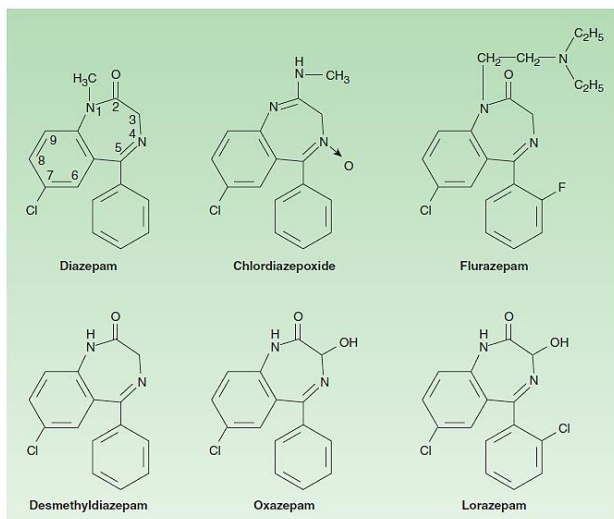
Midazolam (میدازولام)

*یکی از کاربرد هایی که این دارو ها دارند علاوه بر اثر آرام‌بخشی و خواب آوری و ضد اضطراب برای پروسه ی قیل از بیهوشی هم استفاده می شوند. (تا بیمار قبل از عمل اضطراب نداشته باشد و حافظه ی کوتاه مدت او نیز پاک شود)

*متاسفانه از این دارو ها برای تجاوزات جنسی هم استفاده

می شود .مانند: فلونیترات پام ها و GHB

*نیاز به حفظ ساختار مقابل نیست.



باربی تورات ها (Barbiturates)

با (barbital) به اتمام میرسند.



آمو باربیتال (Amobarbital)

متوهگزی تال (Methohexital)

فنوباربیتال (Phenobarbital)

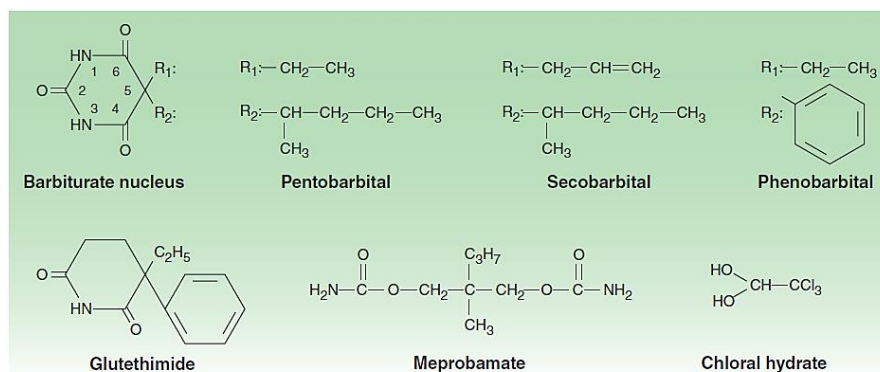
پنتو باربیتال (Pentobarbital)

سکوباربیتال (Secobarbital)

تیوپنتال (Thiopental)

* متوهگزی تال و تیوپنتال برای القای بیهوشی در اتاق عمل هم استفاده می شوند.

* حتی در آمریکا از تیوپنتال با دوز بالا برای اعدام برخی موارد هم استفاده می شوند



* نیاز به حفظ تصویر مقابل

نیست.

فارماکوکینتیک

جذب و توزیع (دوتا از مولفه های اثر بدن بر دارو)

- به سرعت جذب می شوند (پس از مصرف خوراکی) BDZ
- میزان جذب به لیپوفیلیسم بستگی دارد
- تریازولام (بسیار سریع)
- عبور از سد خونی مغزی

- تماماً عبور از سد جفتی (رده D)

- وارد شیر مادر می‌شود

سازمان آمریکا برای امنیت مادران دارو ها را در زمان بارداری رده بندی کرده (A,B,C,D,X). هر چه از سمت A به سمت X پیش برویم عوارض و خطرات بر روی جنین به شدت افزایش میابد.

- فارماکوکینتیک

- بایوترانسمیشن BDZ ها (تصفیه زیستی)

برای اینکه دارو وارد مغز بشود باید:

- حلالیت چربی بالا

- سایز مولکولی کوچک

- غیر یونیزه

عملکرد کبد

اکثر BDZ ها تحت اکسیداسیون میکروزومی قرار می گیرند (یعنی حلالیت در آب را افزایش می دهد) (فاز ۱)

متابولیت ها کونژوگیت می شوند (دارو به ترکیبی تبدیل می شود که خطری برای بدن نداشته باشد) (فاز ۲)

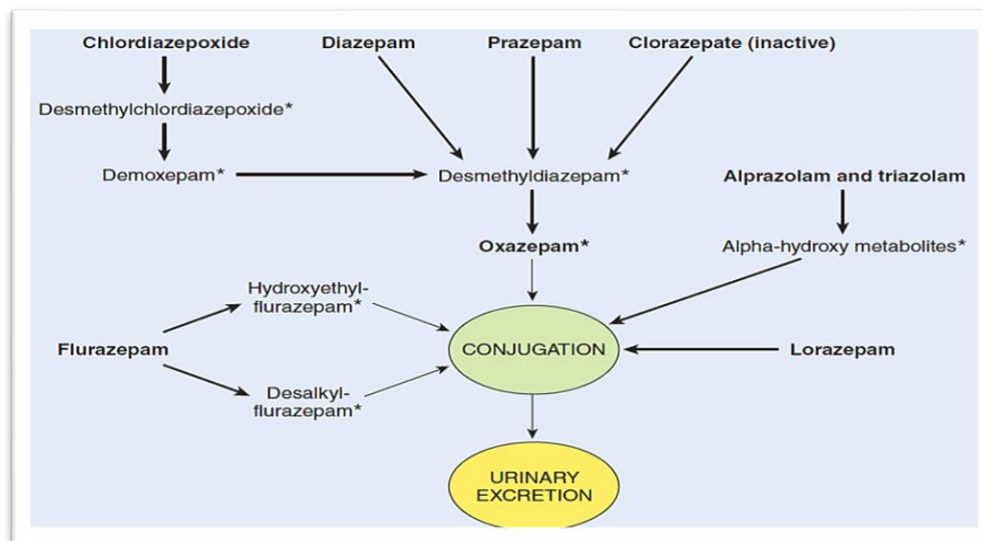
فرم های گلوکورونیده BDZ ها در ادرار دفع می شوند.

بسیاری از BDZ ها متابولیت های فعال دارند.

مانند: آلپرازولام، فلورازپام، کلردiazپوکساید

برخی از BDZ ها به گلوکورونیدهای غیرفعال متابولیزه می شوند.

مانند: اگزازپام، لورازپام



*ستاره دار ها متابولیک فعال دارویی هستند(یعنی با وجود اینکه داروی اصلی نیستند اما می توانند باعث اثرات Day time sedation که بهش میگوین) آرام بخشی خواب آوری بشوند.

کلردیازپوکساید چهار متابولیت فعال دارند:

Desmethylichlordiazepoxide

• Demoxepam

• Desmethyldiazepam

• Oxazepam

کونژوگاسیون همان فاز دو بیوترانسفورماسیون (تصفیه زیستی) است که در نهایت باعث دفع دارو از طریق ادرار می شود.

لورازپام و اکسازپام خودشان متابولیت ثانویه ندارند و جزو بنزودیازپین های کوتاه اثر هستند.

بیوترانسفورماسیون باربیتورات ها

در فاز ۱ عمدتاً از طریق اکسیداسیون متابولیزه می شوند تا محلول در آب در بیان.

در فاز ۲ از طریق ادرار به صورت اسید گلوکورونید دفع می شوند تا کم خطر باشد.

باربیتورات ها و بنزودیاستین ها تصفیه زیستی تقریباً مشابهی دارند

نیمه عمر در سالمندان و بیماران با بیماری شدید کبدی افزایش می یابد.

فنوباریتال و میروبامات

فنوباریتال (باربیتورات) و میروبامات (کاربامات و آفت کش) از طریق خود القایی (Autoinduction) آنزیم‌های کبدی مسئول متابولیسم خودشان را فعال می‌کنند. به همین دلیل در تداخلات دارویی نقش مهمی دارند و می‌توانند اثر داروی ثانویه مصرف‌شده با خود را کاهش دهند.

کاربرد ویژه فنوباریتال در زردی نوزادان:

در نوزادان با زردی شدید بدو تولد، فنوباریتال باعث افزایش فعالیت آنزیم تجزیه‌کننده بیلی روبین می‌شود. در نتیجه بیلی روبین سریع‌تر شکسته شده و طی ۲۴ ساعت میزان آن به شدت کاهش می‌یابد.

گیرنده GABA-A

چهار نوع گیرنده بر اساس زیرواحد آلفا: $\alpha 1$ ، $\alpha 2$ ، $\alpha 3$ ، $\alpha 4$

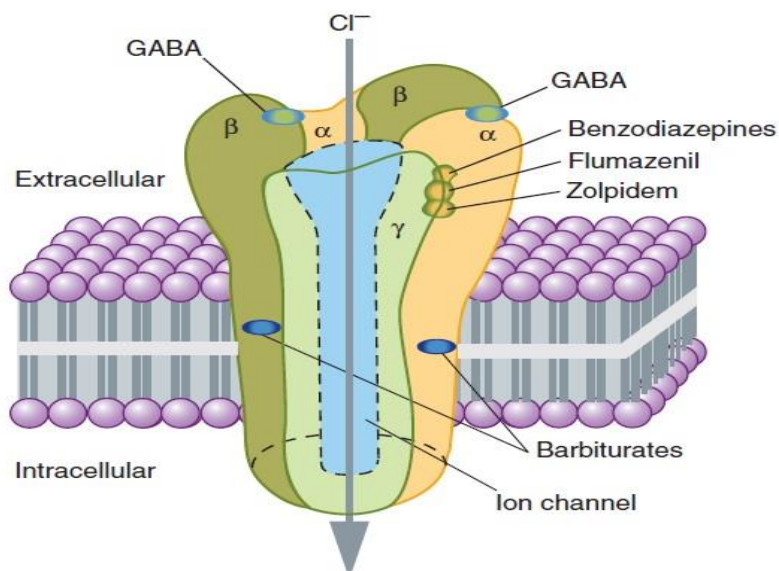
1) $\alpha 1$ -GABA-A (BZ1):

-پراکنش: گسترده، فراوان‌ترین نوع در سیستم عصبی
-اثر: آرامبخشی، فراموشی مقطعی (بدون تأثیر بر حافظه بلندمدت)

2) $\alpha 2$ -GABA-A (BZ2):

-اثر: ضد اضطراب

-محل: دستگاه لیمبیک، قشر مغز، استریا



اثر مکانیسم (عمومی)

این دارو ها به گیرنده GABA متصل میشوند که خودش یک کانال یونی است.

گیرنده GABA در نواحی زیر وجود دارد:

۱. نخاع
۲. هیپوتالاموس
۳. هیپوکامپ
۴. جسم سیاه
۵. قشر مخچه
۶. قشر مغز

نحوه اثر: اتصال دارو ← باز شدن کانال کلر ← ورود یون کلر به داخل سلول ← فعال شدن هسته مهاری GABA ← سیستم سرکوب سیستم عصبی مرکزی ← آرامبخشی، خواب‌آوری، ضد اضطراب.

* هرچه هسته مهاری GABA فعال تر باشد، اثرات سرکوب CNS بیشتر است.

فلومازنیل (پادزهر بنزودیازپین‌ها)

- آنتاگونیست رقابتی در همان جایگاه بنزودیازپین‌ها

- در اوردوز با بنزودیازپین‌ها یا داروهای نسل Z (زولپیدم و...) تجویز وریدی می‌شود.

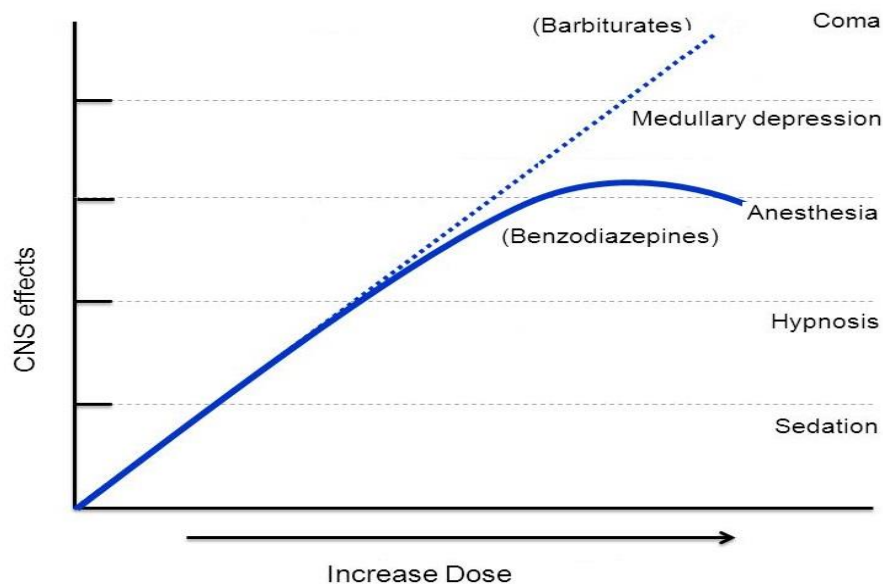
- در افراد وابسته به بنزودیازپین، سندرم ترک شدید ایجاد می‌کند.

عوارض: بی‌قراری، گیجی، سرگیجه، تهوع

* هر چه دارو به خصوص بنزودیازپین‌ها کوتاه‌اثرتر باشد، اعتیادآوری بیشتر است. میانگین ۲ هفته مصرف می‌تواند باعث وابستگی شود. و فرد ممکنه اختلالات خوابش در زمان ترک این دارو خیلی شدیدتر از قبل درمان بشود.

نکته مهم: اوردوز تنها با بنزودیازپین معمولاً کشنده نیست (فقط بیهوشی عمیق)، اما اگر بالکل، آنتی‌هیستامین، ضدافسردگی، آنتی‌سایکوتیک و... ترکیب شود، می‌تواند به سرعت باعث مرگ شود.

* باربیتورات‌ها جایگاه گیرنده متفاوتی دارند و فلومازنیل روی آن‌ها اثری ندارد.

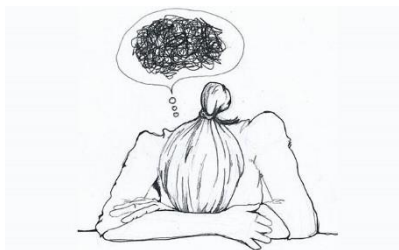


تفاوت مکانیسم اثر بنزودیازپین ها و باربیتورات ها

بنزودیازپین ها افزایش فرکانس باز شدن کانال کلر و باربیتورات ها افزایش مدت زمان باز بودن کانال کلر به طور کامل (در دوز بالا مستقیماً کانال را باز می کنند) + مهار گیرنده تحریکی AMPA (گلوتمات) ← خاموشی مغز، ایست تنفسی، کما و مرگ در اوردوز
* در هنگام مصرف باربیتورات ها نسبت به بنزودیازپین ها یون کلر بیشتر وارد سلول های گابا میشه.

استفاده درمانی (Therapeutic uses)

- کاهش اضطراب (در کمترین دوز)
- بی خوابی
- آرام بخشی و فراموشی در اقدامات پزشکی و جراحی
- اثر ضد تشنج (مانند کلوبازام، دیازپام) ← فنوباریتال یکی از قوی ترین ضد تشنج هاست.
- شل کننده عضلانی (به ویژه در اسپاسم های روحی-روانی)



عوامل مؤثر در انتخاب بنزودیازپین

- فارماکوکینتیک (شروع اثر دارویی، طول اثر دارو، نیمه عمر دارو، متابولیت فعال/غیرفعال، اتصال به پروتئین، فرم دارویی در دسترس)

- هزینه
- تداخلات دارویی

نکته: اگر مشکل به خواب رفتن است ← بنزودیازپین کوتاه اثر.

اگر مشکل در ماندن در خواب یا خواب REM است ← بنزودیازپین طولانی اثر.

عوارض جانبی بنزودیازپین‌ها (به طور کلی بی‌خطر و با تحمل خوب هستند، اما ممکن است)

- آرامش بخشی در طول روز (به دلیل متابولیت فعال)
- رخوت، خستگی، احساس سستی
- کاهش توانایی حرکتی (تلوتلو خوردن)
- اختلال شناختی و فراموشی آینده (در صورت اختلال در یادگیری، مصرف قطع شود)
- تضعیف تنفس و افت فشار خون (اثر بر بصل النخاع و هسته‌های GABA)
- واکنش آلرژیک
- وابستگی فیزیکی (اعتیاد)

تداخلات دارویی

- اثر افزایشی با سایر داروهای سرکوب‌کننده CNS
- الکل، مواد مخدر
- ضد تشنج، ضد جنون و روانپزشی
- آنتی‌هیستامین‌ها، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای
- تداخل از طریق تغییر فعالیت آنزیم کبدی



تحمل دارویی (Tolerance)

پس از مصرف مکرر، پاسخ به دارو کاهش می‌یابد و ممکن است دوز بیشتری لازم شود.

ویژگی‌های مطلوب داروها باعث سوءمصرف می‌شوند:

کاهش اضطراب، سرخوشی، ایجاد خواب

وابستگی (Dependence)

- وابستگی روانی (Psychological dependence)
- وابستگی فیزیولوژیک – (Physiologic dependence) مصرف بیشتر از ۲ هفته
- سندرم ترک (Withdrawal syndrome)
- اضطراب، بی خوابی
- اسپاسم عضلانی
- تحریک پذیری سیستم عصبی مرکزی، تشنج

داروهای قدیمی تر و سایر گزینه ها



- الکل
- کلرال هیدرات
- گلو تئیمید
- میروبامات
- زولپیدم، زالپلون، زوپیکلون، اسزوپیکلون (نسل Z)
- راملتئون (جدید، کم عارضه)
- بوسپیرون

زولپیدم (داروی نسل Z)



- اثر روی $\alpha 1$ -GABA-A (BZ1)
- فقط خواب آور (شروع سریع خواب)
- بدون اثر ضد تشنج و شل کنندگی عضلانی
- در گذشته گفته می شد بدون اعتیاد، اما داده های جدید وابستگی را نشان می دهند.
- آرامبخشی ضعیف تر از بنزودیازپین ها
- اثر فراموشی کم تر
- آنتاگونیست آن فلومازنیل است.

- مناسب برای بیمارانی که مشکل به خواب رفتن دارند.

بوسپرون



- آگونیست نسبی گیرنده HTA1-5
- فقط اثر ضد اضطراب دارد (انتخابی)
- بدون اثر آرامبخشی، خواب‌آوری، سرخوشی
- بدون اثر ضد تشنج و شل‌کنندگی عضلانی
- بدون پتانسیل سوءمصرف
- بدون اضطراب بازگشتی یا سندرم ترک
- شروع اثر خیلی آهسته (چند هفته)
- مناسب برای اضطراب مزمن، نه حاد
- همچنین می‌تواند برای ترک سیگار مفید باشد.