

داروهای خواب آور

دکتر امیر یار حسینی

روانپزشک

خواب آور ها

```
graph TD; A[خواب آور ها] --> B[بنزودیازپین ها]; A --> C[Z drug]; A --> D[melatonin]
```

بنزودیازپین
ها

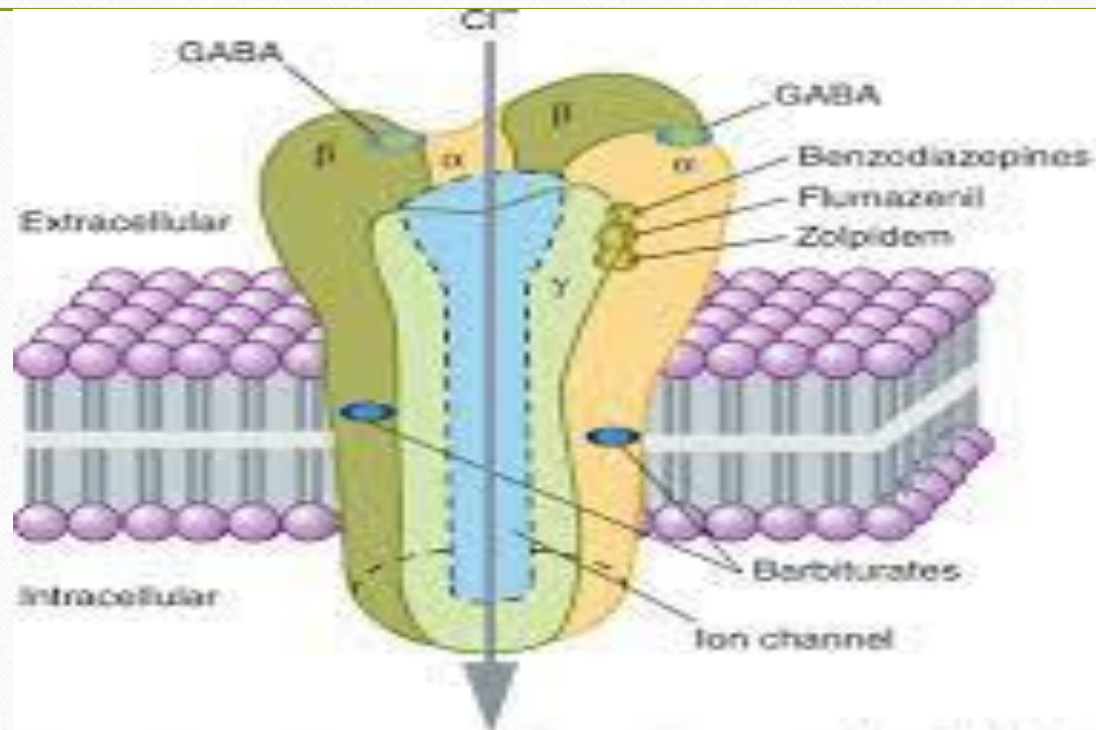
Z drug

melatonin

بنزودیازپین ها

بنزودیازپین ها شایعترین و رایجترین داروهای خواب آور مصرفی در کل دنیا محسوب می شوند. کلردیازپوکساید اولین بنزودیازپینی بود که در سال ۱۹۵۹ معرفی شد. این داروها بعدا جایگزین داروهای آرام بخش قدیمی تر مثل باربیتورات ها شدند. نام بنزودیازپین ها از ساختمان موکولی آنها گرفته شده است. وجه مشترک این داروها تاثیر بر گیرنده هایی تحت عنوان گیرنده های بنزودیازپین است. این گیرنده ها تنظیم فعالیت گابا را بر عهده دارند و موجب افزایش هدایت یون کلراز کانال میشود

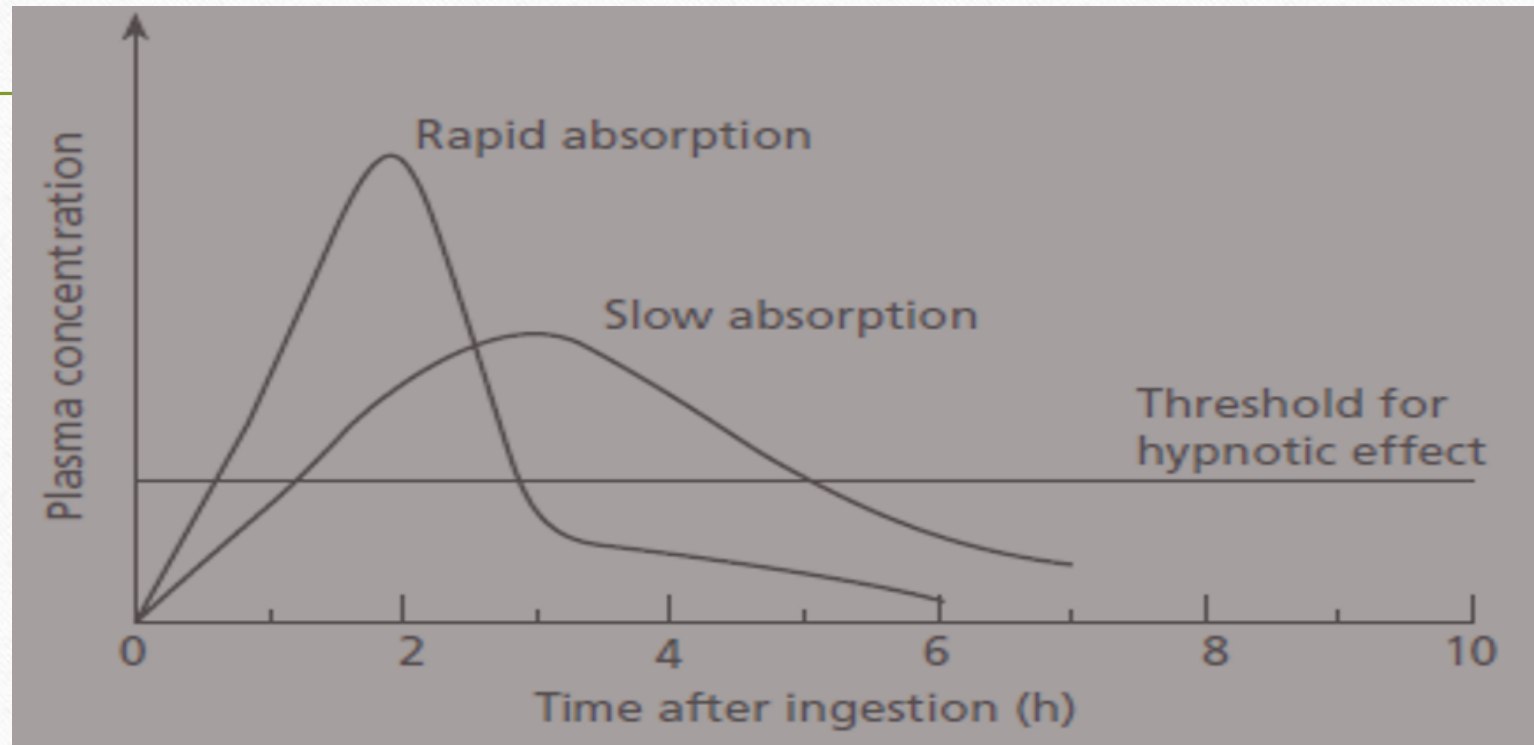
کمپلکس ماکرومولکولی گیرنده گابا-کانال کلر



Source: Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor: Basic & Clinical Pharmacology, 13th Ed.
www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

-
- همه بنزودیازپین ها به جز کلرازپات به طور کامل از GI جذب می شوند و طی ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت به حداکثر سطح سرمی می رسند.
 - بنزودیازپین ها به گیرنده های اختصاصی خود در روی گابا وصل می شوند و آن را فعال می کنند.
 - فعال شدن این گیرنده سبب باز شدن مجاری کلر و کاهش سرعت شلیک نورونی و عضلانی می شود.
 - جذب عضلانی بنزودیازپین ها به جز لورازپام از جذب خوراکی آهسته تر است.

-
- جذب و شروع اثر در لورازپام، آلپرازولام، تریازولام و استازولام از بقیه بنزودیازپین ها بیشتر است.
 - نیمه عمر **کلر دیازپوکساید، کلونازپام**، کلرازپات و فلورازپام بین ۳۰ تا ۱۰۰ ساعت است و از طولانی اثرترین بنزودیازپین ها محسوب می شوند.
 - شروع اثر و خاتمه اثر داروها وابستگی زیادی به حلالیت دارو در چربی دارد.
 - آلپرازولام و دیازپام به همین دلیل شروع اثر سریع و مدت اثر کوتاهی دارند.



List Of Benzodiazepines

<u>Drug (Brand Name)</u>	<u>Onset</u>	<u>Duration</u>
Alprazolam (Xanax)	Fast	Short
Clonazepam (Klonopin)	Fast	Intermediate
Diazepam (Valium)	Fast	Long
Flurazepam (Dalmane)	Fast	Long
Lorazepam (Ativan)	Fast	Intermediate
Midazolam (Versed)	Fast	Short
Triazolam (Halcion)	Fast	Short
Clorazepate	Intermediate	Long
Estazolam (Prosom)	Intermediate	Intermediate
Quazepam (Doral)	Intermediate	Long
Temzepam (Restoril)	Intermediate	Intermediate
Chlodianzepam (Librium)	Intermediate	Long
Clobazam	Slow	Long
Oxazepam (Serax)	Slow	Intermediate

کاربردهای بالینی

- بیخوابی
- اختلالات اضطرابی
- GAD
- Panic
- Catatonia (لورازپام)
- Akathisia (لورازپام)
- ترک الکل
- شل کننده عضلانی
- ضد تشنج (کلونازپام)
- پاراسومنیا (خواب گردی، وحشت شبانه)
- بیهوشی (میدازولام)

کاربرد بالینی

- داروی کمکی در MDD
- داروی کمکی در اختلال دوقطبی (کلونازپام نه آلپرازولام)
- آلپرازولام می تواند موجب سوئیچ اختلال دوقطبی شود.

بی خوابی

- از آنجا که بیخوابی می تواند یک علامت اختلال طبی یا روانپزشکی باشد، داروهای خواب آور نباید برای بیش از ۷ تا ۱۰ روز پیاپی تجویز شوند.
- تمآزپام، فلورازپام و تریازولام و استازولام بنزودیازپین هایی هستند که تنها کاربرد آنها دربی خوابی است.
- فلورازپام (۱۰۰-۳۰ ساعت) طولانی ترین
- تریازولام (۲-۳ ساعت) کوتاه ترین نیمه عمر را دارند.

Generic	Trade Name	Potency
Diazepam	Valium	5
Clonazepam	Klonopin	0.25
Alprazolam	Xanax	0.5
Lorazepam	Ativan	1
Oxazepam	Serax	15
Chlordiazepoxide	Librium	25
Clorazepate	Tranxene	7.5
Midazolam	Versed	0.25
Triazolam	Halcion	0.125
Flurazepam	Dalmane	15

عوارض بالینی

- شایعترین: خواب آلودگی (۱۰٪)
- آتاکسی (۲٪) سرگیجه (۱٪)
- دیپرسیون تنفسی در همراهی با سایر داروهای دیپرسان مثل الکل
- اختلال خفیف شناختی
- احتمال تراتوژن بودن؟
- سندرم محرومیت (تعریق، بیقراری، تحریک پذیری، عصبانیت خستگی)

منع مصرف نسبی

در اختلالات کبدی و پورفیری

اختلال کلیوی

ضعف عضلانی (میاستنی گراویس)

سوء مصرف مواد

آپنه و بیماری انسدادی مزمن ریه

کاهش سطح هوشیاری

مسمومیت با BDZ

خواب آلودگی

تکلم نامفهوم (Slurred Speech)

اختلال تعادل

کانفیوژن

درمان :

حمایتی

در موارد تهدید کننده حیات : فلومازنیل

-
- به صورت 2 mg iv. که در صورت عدم پاسخ می توان آن را به فاصله هر یک دقیقه تا حداکثر 3mg افزایش داد.
 - در بیماران با سابقه سومصرف بنزودیازپین ها، سابقه تشنج ومصرف همزمان با سایر داروها تشنج میتواند ایجاد کند.
 - تجویز این دارو با نظارت پزشک متخصص مسمومیت ها توصیه می شود.

-
- مهم ترین نگرانی در مصرف بنزودیازپین ها ، خطر سوءمصرف و ادامه مصرف خودسرانه آن می باشد .
 - این خطر در داروهای قویتر با شروع اثر سریعتر بیشتر دیده می شود. (آلپرازولام و کلونازپام)

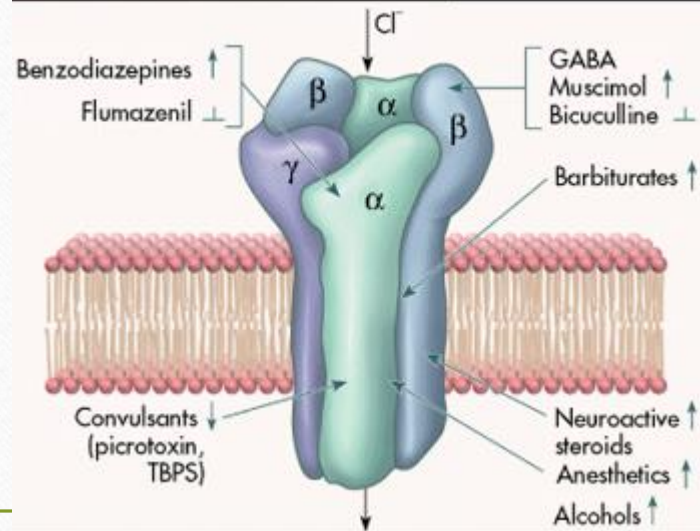
اشکال دارویی

- اغلب به شکل قرص و خوراکی هستند .
- فلورازپام به شکل کپسول است.
- لورازپام و میدازولام و دیازپام به شکل آمپول تزریقی در دسترس هستند.
- کلونازپام به صورت ویفر (کاغذی) در برخی کشورها موجود است.



داروهای Z

- در برخی منابع آن ها را در دسته بنزودیازپین ها جای می دهند .
- این داروها اثرات خود را بر روی CNS به واسطه عمل بر زیرگروه های گیرنده بنزودیازپینی خاصی که تحت عنوان BZ1 یا امگا-۱ نامیده میشوند، اعمال می کنند.



-
- زولپیدم، زالپلون و اسزپیکلون از مهمترین داروهای این دسته هستند.
 - شروع اثر سریعی دارند و در بیخوابی های اوایل شب (initial insomnia) کاربرد دارند.
 - فاقد خواص شل کنندگی عضلات و ضد تشنج هستند.
 - ظرف مدت ۴ تا ۵ ساعت کاملاً متابولیزه می شوند.
 - سوخت و ساز سریع و فقدان متابولیت های فعال مانع از تجمع این ترکیبات سمی می شود.



- عوارض بالینی:

عوارض آنها مشابه بنزودیازپین ها می باشد (گیجی، تهوع، خواب آلودگی)
اخیرا نگرانی هایی در مورد **سوء مصرف** و هم چنین ایجاد **توهمات بینایی** به وجود آمده است .

آگونیسست های ملاتونین

ملاتونین به طور طبیعی از غده پینه آل جهت تنظیم سیکل خواب و بیداری ترشح می شود .
مصرف برونزاد ملاتونین موجب القای خواب می شود.

داروهای ملاتونین و راملتئون از جمله داروهای این دسته هستند.

این دسته داروها تمایل زیادی روی گیرنده های MT1 MT2 در هسته های فوق کیاسمایی (SCN) دارند و با مهار شلیک عصبی موجب القای خواب می شوند.

-
- راملتئون تاییدیه FDA را در درمان بی خوابی دارد.
 - سایر کاربردها: سایر اختلالات خواب، تشنج، افسردگی (آگوملاتونین)، اختلال خلقی فصلی.

ملاتونین ۳ و ۵ میلی در کشور موجود است. برخی از انواع زیر زبانی هستند.
توصیه به مصرف دارو ۲ ساعت قبل از خواب می شود.
دوز معمول راملتئون ۸ میلی گرم است.

عوارض بالینی

- سردرد، سرگیجه، خستگی و تحریک پذیری
- ممکن است باروری را در هر دو جنس کاهش دهد.
- در زنان باردار و در شیردهی و اطفال مطالعات کافی نیست. (حتی المقدور تجویز نشود)
- در نارسایی شدید کبدی و بیماری های ریوی کنترل را ندیکه است.



دیگر داروها

- ترازدون

در ابتدا به عنوان داروی ضد افسردگی مورد تایید قرار گرفت. کاربرد رایج آن در به صورت درمان کمکی در اختلال افسردگی اساسی است. دوزهای پایین ترازدون (۱۰۰-۲۵) به طور گسترده ای برای درمان بیخوابی استفاده می شود. عارضه شایع و مهم آن افت فشار خون است .



- کوئتیاپین

از دسته داروهای آنتی سایکوتیک نسل دوم قلمداد می شود.
در دوزهای پایین (۱۰۰-۲۵) برای درمان بی خوابی استفاده می شود.

عارضه: خواب آلودگی روزانه و افت فشار خون