

دارو درمانی بی خوابی

دکتر فرشاد روشن ضمیر: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

اهداف

در پایان مطالعه این مقاله باید بتوانید

- ۱- خواب را تعریف کنید
- ۲- سه معیار تشخیص و ارزشیابی خواب را شرح دهید
- ۳- تفاوت خواب Non-REM و REM را ذکر کنید
- ۴- گروه‌های دارویی مختلف در درمان بی خوابی را نام ببرید
- ۵- انواع باربیتورات‌ها را از نظر طول اثر تقسیم‌بندی کنید
- ۶- مزایای بنزودیازپین‌ها بر باربیتورات‌ها را (به عنوان داروی خواب‌آور) شرح دهید
- ۷- ویژگی‌های کلی داروهای بنزودیازپینی را فهرست و عمده‌ترین داروهای آن را نام ببرید
- ۸- خواص داروهای اکونیست گیرنده BZ₁ با ساختار غیر بنزودیازپینی را توضیح دهید

بی خوابی و ... این مبلغ بسیار بیشتر می‌شود. خواب یک حالت نرمال همراه با سکون و ناهشیاری موقت و سریعاً برگشت‌پذیر تعریف شده است. در حین خواب میزان فعالیت متابولیک بدن کم می‌شود. ضربان قلب، مصرف اکسیژن و درجه حرارت بدن کاهش پیدا می‌کند در عین حال در نوزادان، کودکان و نوجوانان میزان ترشح هورمون رشد هنگام خواب زیاد می‌شود. با بالا رفتن سن از طول ساعات خواب کاسته می‌شود.

بی خوابی یک اختلال شایع به شمار می‌آید. انجمن امریکایی اختلالات خواب^(۱) اظهار می‌دارد که: در امریکا ۲۵ میلیون نفر از بی خوابی رنج می‌برند. بنیاد ملی خواب^(۲) نیز هزینه مستقیم و سالیانه بی خوابی (مشمول بر حق ویزیت پزشک، دارو، خدمات بهداشتی) را میلیاردها دلار برآورد می‌کند اما با احتساب هزینه‌های غیر مستقیم (مثل غیبت از کار، سوانح رانندگی ناشی از عدم تمرکز حواس به علت

یعنی به طور طبیعی طول مدت خواب سالمندان از جوانان بسیار کمتر می‌شود و گروه بزرگی از مراجعه کنندگان به پزشکان و داروسازان برای دریافت داروهایی که ایجاد خواب می‌کنند این گروه به شمار می‌آیند.

معیارهای خواب فیزیولوژیک

خواب بر اساس ثبت فعالیت الکتریکی مغز (EEG)، الکترومایوگرام و الکترواوکولوگرام (EOG) بررسی و تبیین می‌شود. بر اساس معیار EOG یا ثبت حرکات کره چشم، خواب به دو مرحله Non-REM و REM^(۳) تقسیم می‌شود. خواب با کم شدن قوام عضلانی که به وسیله مایوگرافی قابل ثبت است، آغاز می‌شود در این حالت بدن شخص لخت و وی خواب آلوده می‌شود، تمرکز فکری تقلیل پیدا می‌کند و مقدمات آغاز خواب Non-REM فراهم می‌گردد. این نوع خواب خود از چهار مرحله (stage) بر اساس معیارهای EEG، تشکیل شده است (شکل ۱). به دو مرحله اول، مراحل آغاز و اولیه خواب و به دو مرحله سوم و چهارم خواب عمیق (خواب با امواج آهسته) گفته می‌شود. طول دوره Non-REM حدود ۷۰ دقیقه است که با خواب REM در یک دوره ۲۰ دقیقه‌ای دنبال می‌شود.

تا زمان پایان خواب و بیدار شدن شخص دو دوره Non-REM و REM به تناوب تکرار می‌شوند هر چند با فاصله گرفتن از زمان آغاز خواب از طول این دوره‌ها کاسته می‌شود (شکل ۲).

بخش عصبی درگیر در فرآیند خواب سیستم Reticular Activating (RAS) است که کاهش

فعالیت آن منجر به خواب آلودگی و سپس خواب می‌شود. در عین حال که فعالیت بیش از حد آن موجبات اضطراب و بی‌خوابی شخص را فراهم می‌گرداند. فرضیه‌ای در مورد وجود مراکز برای خواب و بیداری پیشنهاد شده است. بنابراین فرضیه در Posterior area مرکز خواب قرار دارد که تحت تاثیر پروستاگلاندین D2 قرار می‌گیرد و در Posterior Hypothalamus مرکز بیداری قرار دارد که پروستاگلاندین E2 بر فعالیت آن تاثیر گذار است (شکل ۳).

بی‌خوابی مزمن را بر اساس ویژگی در سه گروه تقسیم بندی کرده‌اند:

الگوی خواب، کیفیت خواب و پیامدهای خواب در طول روز

الف - الگوی خواب

- تاخیر در شروع خواب
- ناکافی بودن زمان خواب
- بیدار شدن‌ها مکرر و گاه طولانی
- متغیر بودن الگوی خواب در هر شب

ب - کیفیت خواب

- اضطراب و بی‌قراری قبل و در حین خواب
- احساس خستگی و عدم طراوت پس از بیداری
- لذت نبردن از خواب و یا احساس نامطلوب داشتن از آن

ج - پیامدهای خواب در طول روز

- خسته و خواب آلوده بودن
- کاهش تمرکز فکری
- تضعیف توان حل مسأله
- احساس کشش (تنش) و بی‌قراری

شکل ۱ - مراحل مختلف خواب از نظر امواج مغز (EEG) و حرکات ثبت شده کره چشم

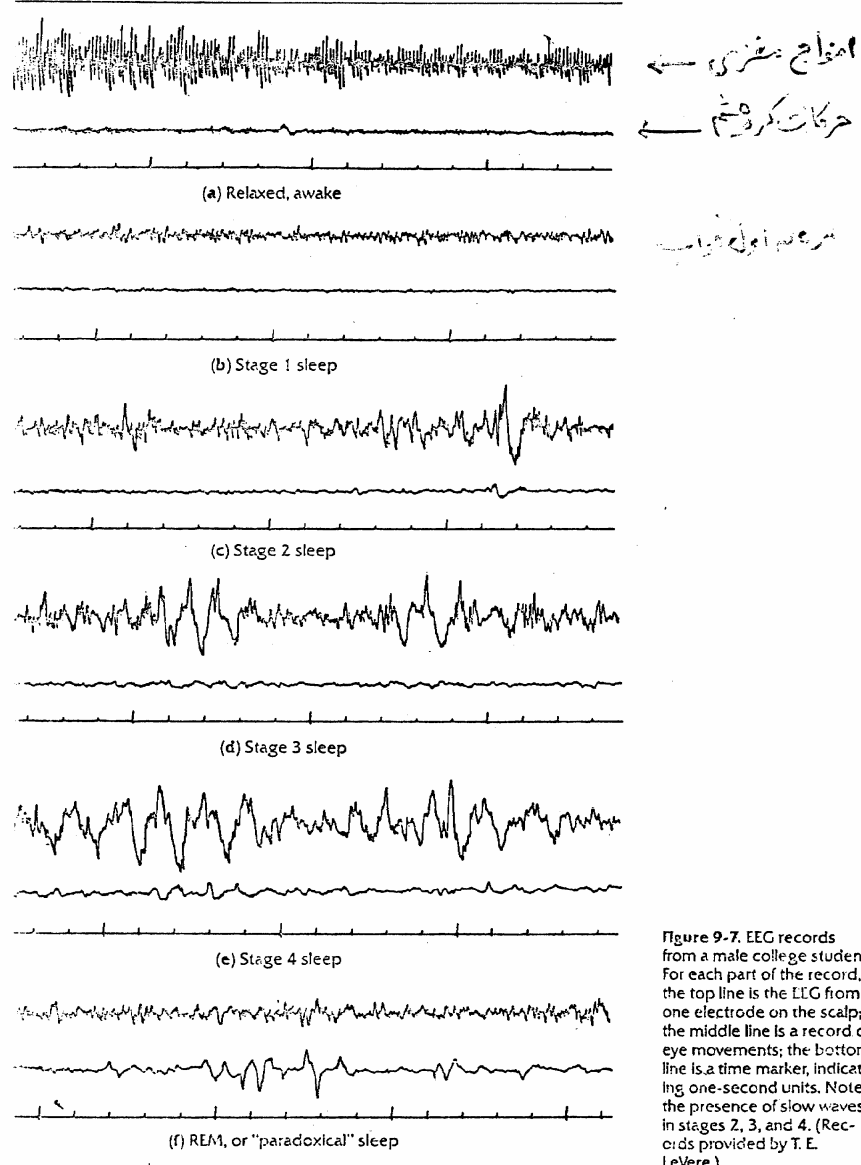
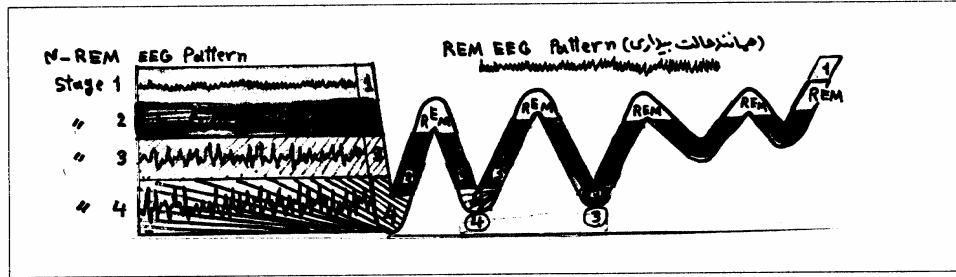


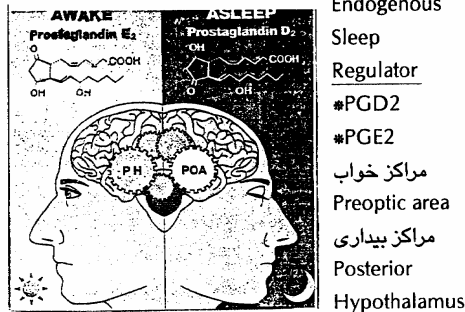
Figure 9-7. EEG records from a male college student. For each part of the record, the top line is the EEG from one electrode on the scalp; the middle line is a record of eye movements; the bottom line is a time marker, indicating one-second units. Note the presence of slow waves in stages 2, 3, and 4. (Records provided by T. E. LeVere.)

b - (Relaxed) مرحله اول خواب

a - مرحله بیداری در حال آرامش



شکل ۲- مراحل مختلف خواب و EEG آن در وضعیت‌های Non-REM و REM



شکل ۳

علل بی‌خوابی می‌تواند عدیده باشد که گاه می‌توان با اجتناب از این علل و شرایط بدون نیاز به دارو مشکل بی‌خوابی را برطرف کرد. عمده‌ترین این علت‌ها در جدول صفحه بعد خلاصه شده است.

در جدول (۱) می‌توان بر عوامل دارویی تاکید بیشتری نمود چرا که با تغییر و جابجایی یک داروی بی‌خوابی آفرین - با مشورت پزشک - می‌توان مشکل را حل کرد. داروهایی مثل پسودوافدرین، تنوفیلین، متیل فنیدیت، آنتی‌کولینرژیک‌ها از این زمره‌اند.

ویژگی‌های خواب آور ایده آل

- ۱- یک داروی خواب آور ایده آل و مطلوب بایستی دارای ویژگی‌های زیر باشد
- ۱- ایجاد خواب کند
- ۲- ساختار خواب ایجاد شده همانند خواب طبیعی باشد
- ۳- الگوی خواب را تغییر ندهد

- ۴- در روز بعد از مصرف، موجب اضطراب راجعه و یا ادامه خواب آلودگی نشود
- ۵- با سایر داروهای مصرفی بیمار تداخل نداشته باشد
- ۶- بتوان آن را به صورت مزمن (در صورت نیاز) مصرف کرد بدون آن که نگران ایجاد وابستگی یا بی‌خوابی راجعه در صورت قطع مصرف توسط بیمار باشیم
- متاسفانه چنین خواب آوری را هنوز در اختیار نداریم لذا تلاش می‌شود که با استفاده از



جدول ۱ - مهم‌ترین عوامل احتمالی ایجاد بی‌خوابی

علت	نمونه
عوامل محیطی	نور و سر و صدای زیاد، نامناسب بودن درجه حرارت محل خواب، نامناسب بودن بستر
فارماکولوژیکی	استفاده از عوامل (داروهای) محرک مغز مثل قهوه، چای و قطع مصرف داروی خواب‌آور بعد از مصرف طولانی مدت
سایکولوژیکی	سوگوار بودن، استرس‌های شغلی، نگرانی‌های مالی، مشکلات ارتباطی در فعالیت روزمره
بیولوژیکی	سالمدان، دوره‌های عادت ماهیانه، حاملگی
ایجاد اختلال در نظم فعالیت‌ها	تغییر زمان کار از روز به شب (در بعضی مشاغل یا نوبت کاری)، مسافرت و جابجا شدن (که باعث به هم خوردن نظم معمول در زمان و محل خواب می‌شود)
اختلال‌های خواب	آپنه در حین خواب، نارکولپسی
اختلالات پزشکی	درد، آسم، مشکلات قلبی عروقی یا مغزی عروقی، سندرم خستگی مزمن (Chronic fatigue syndrome)
اختلالات روانی	دپرسیون، اضطراب، استرس‌های پس از تروما، بی‌اشتهایی عصبی و...

کینتیک این سه دسته از نظر نیمه عمر ($t_{1/2}$)، طول اثر و دوز خوراکی برای بالغین با هم مقایسه شده است.

باربیتورات‌ها با اثر بر روی گیرنده گابا موجب کاهش فعالیت نورون‌ها و در مجموع CNS می‌شوند. اثر این داروها بر روی گیرنده $GABA_A$ موجب تقویت ورود یون کلر به داخل نورون و هایپرپلاریزه شده آن می‌شود در واقع باربیتورات‌ها موجب افزایش زمان بازماندن کانال کلر می‌گردند که این کار به تقویت آثار گابا می‌انجامد (بنزودیازپین‌ها موجب افزایش دفعات گشوده شدن کانال کلر می‌گردند)

از باربیتورات‌ها با دوزهای بالا می‌توان به عنوان ایجاد کننده بیهوشی استفاده کرد اما

داروهای موجود تا حد مقدور به این خصوصیات نزدیک شویم. خواب‌آورهای موجود را می‌توان در گروه‌های مختلف دسته بندی نمود:

الف: باربیتورات‌ها

ب: بنزودیازپین‌ها

ج: آگونست‌های گیرنده بنزودیازپین (BZ_1) که فاقد ساختار بنزودیازپینی هستند

د: داروهای متفرقه (که اغلب قدیمی می‌باشند)، آنتی‌هیستامین‌ها و داروهای OTC

الف - باربیتورات‌ها

مشتقات اسید باربیتوریک بوده از نظر طول اثر به سه دسته طولانی اثر، متوسط اثر و کوتاه اثر تقسیم می‌شوند. در جدول زیر ویژگی‌های



جدول ۲- ویژگی‌های کینتیکی باریتورات‌ها

نیمه عمر (ساعت)	دور بالغین (mg)	طول اثر (ساعت)	زمان شروع اثر (دقیقه)
۱۱-۶۷	۱۰۰-۳۲۰	۱۰-۱۶	۳۰-۶۰
۶۶-۱۴۰	۵۰-۱۰۰	۶-۸	۴۵-۶۰
۱۵-۵۰	۱۰۰	۳-۴	۱۰-۱۵

مقایسه با بنزودیازپین‌ها - دارای ایندکس درمانی باریک‌تری بوده و علاوه بر آن به دلیل اثراتی که از طریق القاء آنزیم‌های کبدی صورت می‌گیرد در متابولیسم بسیاری از داروهای دیگری که بیمار مصرف می‌کند مداخله می‌نماید. دوره معقول و مناسب برای بهره‌گیری از باریتورات‌ها به عنوان خواب آور حداکثر ۲ هفته است. ضمناً این داروها در عین حال که موجب کاهش زمان شروع خواب (sleep latency) و نیز دفعات بیدار شدن بیمار - در یک دوره خواب - می‌شوند، موجب کاهش زمان صرف شده در مرحله REM و خواب با امواج آهسته می‌گردند. معنای این اثر آن است که بیمار در عین حال که خواب است اما خواب او یک خواب Restorative یا جبران‌کنندگی خستگی ذهنی نیست.

ب - بنزودیازپین‌ها

عرضه بنزودیازپین‌ها با معرفی کلر دیازپوکساید در ابتدای دهه ۶۰ آغاز شد. این داروها به سرعت مورد توجه قرار گرفتند و مصرف آن‌ها گسترش پیدا کرد. علت اصلی این اقبال مقایسه آن‌ها با باریتورات‌ها و تاکید بر مزایای بیشتر این گروه از داروها از سویی و نیز

دوزهای کمتر از این مقدار موجب مهار فایرینگ (شلیک - فعالیت) گیرنده‌های شبه AMPA از زیر مجموعه گیرنده‌های گلوتاماتی می‌گردند که رسپتورهای اخیر به طور عادی گیرنده‌های تحریکی به شمار می‌آیند.

۴ تا از داروهای متعلق به این خانواده به عنوان داروی خواب آور برای رفع مشکلات بی‌خوابی مورد تأیید قرار گرفته‌اند: فنوباریتال، بوتاباریتال، سکوباریتال و پنتوباریتال. ویژگی‌های کینتیکی این داروها و تفاوت در این خصوصیات اجازه می‌دهد که در صورت لزوم داروی مناسب‌تری انتخاب و توصیه شود مثلاً فنوباریتال برای بیماری مناسب است که لازمست اثر خواب آور دارو در طول شب (مدت خواب) ادامه یابد و داروی کوتاه اثرتری مثل سکوباریتال یا پنتوباریتال برای بیمارانی مناسب است که در به خواب رفتن مشکل دارند در عین حال که دارای حداقل آثار در روز بعد از مصرف می‌باشند.

امروزه استفاده بالینی از باریتورات‌ها به دلیل سرعت بروز تحمل نسبت به آن‌ها محدود شده است ضمن این که اصولاً این داروها - در



بطوری که از شکل ۵ برمی آید محل اثرگذاری بنزودیازپین‌ها روی گیرنده گابا متفاوت از محل استقرار باربیتورات‌ها است (این گیرنده‌ها و محل اثر BZD γ در روی آن در سال ۱۹۷۷ شناسایی شدند). این داروها گذشته از ایندکس درمانی وسیع فاقد اثر القاء آنزیم‌های کبدی بوده در نتیجه شانس بروز تداخل‌های دارویی با آن‌ها اندک می‌باشد.

محل اصلی جذب BZD γ در روده بوده به‌طور عمده (اکثر آن‌ها) بعد از متابولیزه شدن به‌صورت تدریجی و کند از بدن خارج می‌شوند خطر ایجاد وابستگی با BZD γ هر چند منتفی نیست اما بسیار کمتر از بروز این احتمال با باربیتورات‌هاست. طیف داروهای بنزودیازپینی وسیع و متنوع است. ساختار شیمیایی تعدادی از این داروها را در شکل ۶ ملاحظه می‌فرمایید. از میان این داروها، پرمصرف‌ترین آن‌ها در سطح جهان دیازپام است که به‌عنوان؛ ضد اضطراب، خواب آور، شل‌کننده عضلات اسکلتی، داروی پیش‌بیهوشی و ضد تشنج (خصوصاً در مواردی که تشنج به علت تب در کودکان حادث شده باشد) مورد استفاده قرار می‌گیرد.

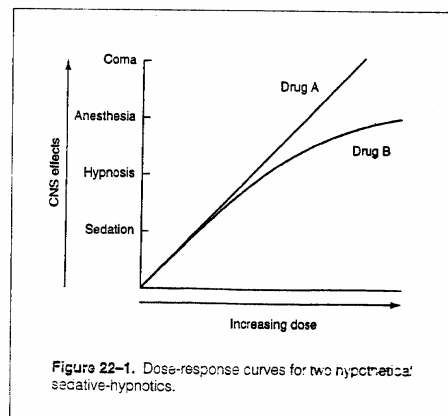
عمده‌ترین ایرادی که به دیازپام وارد است عدم انحلال آن در آب می‌باشد که موجب شده برای تهیه محلول تزریقی آن از حلال غیر مائی استفاده شود. این شکل دارویی را نباید در عضله تزریق کرد چرا که میزان و سرعت جذب آن قابل اعتماد نخواهد بود.

در سال ۱۹۸۵ داروی جدیدی از این گروه به

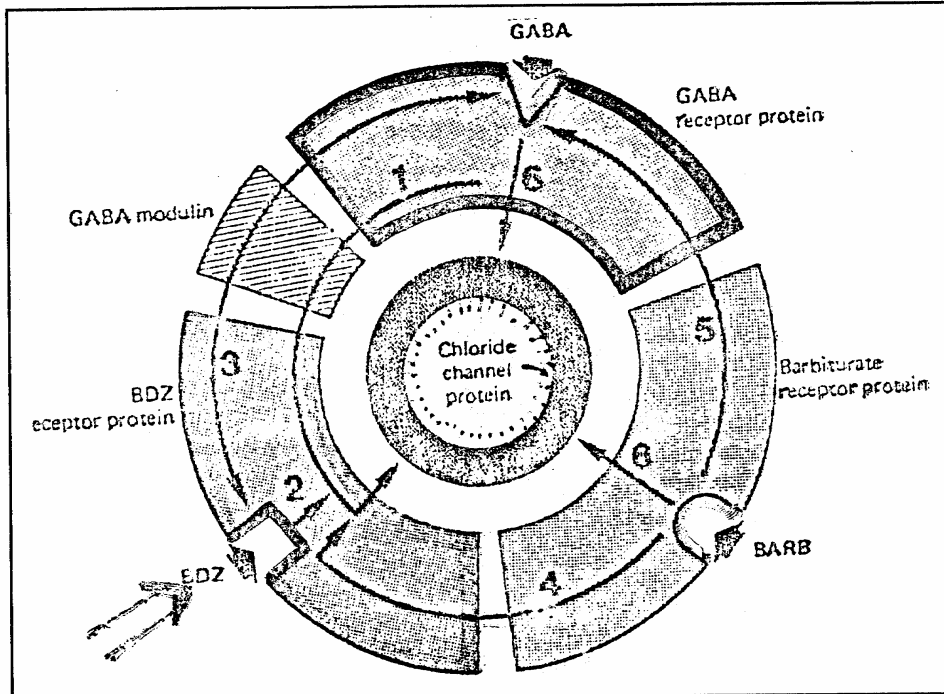
کاربرد آن‌ها به‌عنوان ضد اضطراب، ضد تشنج، ضد سواس و شل‌کننده عضلات اسکلتی بود.

از عمده‌ترین مزیت‌های این داروها در برابر باربیتورات‌ها ایندکس درمانی وسیع را می‌توان ذکر کرد به‌عنوان مثال مصرف مقادیر اضافی باربیتورات‌ها با شیب تندی اثرات دارو را از مراحل ایجاد خواب به سمت بیهوشی و کوما پیش می‌برد (شکل ۴). همانگونه که از شکل ۴ بر می‌آید با مصرف باربیتورات (داروی A) بیمار به سرعت وارد مراحل خطرناک می‌شود در حالی که بنزودیازپین‌ها (داروی B) بعد از مراحل ایجاد خواب با شیب ملایم و کفه مانندی به تناسب افزایش دوز تاثیرات خود را اعمال می‌کند.

این دارو همانند باربیتورات‌ها با تأثیر بر روی گیرنده GABA γ و مساعد کردن شرایط برای ورود کلر به داخل سلول عصبی، هایپرپلاریزه شدن آن را موجب می‌شود البته



شکل ۴



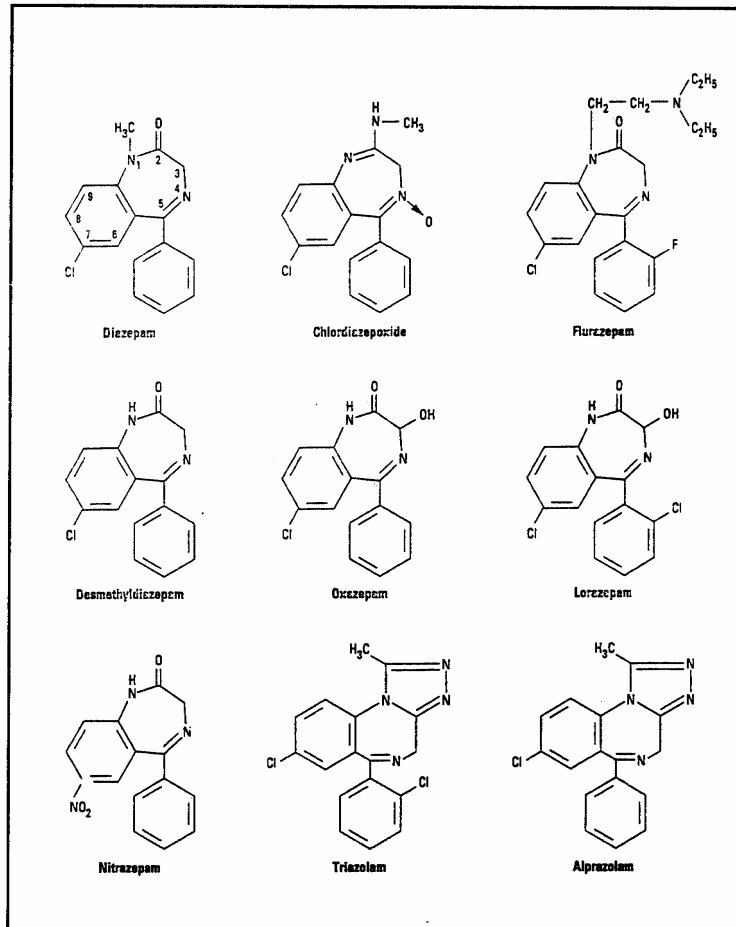
شکل ۵- گیرنده $GABA_A$ ، محل اتصال BZD و باربیتورات‌ها، معبر کلر در قسمت میانی شکل به چشم می‌خورد

احتمال ایجاد وابستگی به داروهای بنزودیازپینی نیز وجود دارد. شرایطی که این احتمال بالا می‌رود عبارتند از: استفاده از دوزهای بالای دارو، مصرف دارو برای مدت طولانی (بیش از ۳ ماه)، داشتن روحیه مساعد برای وابسته شدن (سابقه وابستگی به الکل یا داروها) و بالاخره وجود شواهدی دال بر بروز تحمل و ضرورت افزایش دوز برای حصول اثر.

ج - آگونیست‌های گیرنده‌های بنزودیازپینی با ساختار غیر بنزودیازپینی
گیرنده‌های بنزودیازپینی در CNS به دو

بازار عرضه شد با نام میدازولام که مزیت‌های عمده آن نسبت به دیازپام از آن جمله‌اند: زمان شروع و ختم اثر سریع‌تر، پوتنسی بیشتر و از همه این‌ها مهم‌تر داشتن قابلیت انحلال در آب بود که موجب شد شکل تزریقی آن به سرعت جایگزین شکل تزریقی دیازپام شود.

از میان این گروه پرشمار داروهای Estazolam، فلورازپام، Quazepam، Temazepam و Triazolam به‌عنوان خواب‌آور مورد تایید قرار گرفته‌اند که مقایسه ویژگی‌های کینتیکی آن‌ها را در جدول ۳ ملاحظه می‌فرمایید.



شکل ۶- فرمول تعدادی از داروهای بنزودیازپینی

اما داروهای جدیدی مثل zaleplon و Zolpidem بر گیرنده BZ_1 اثری انتخابی دارند. این دو دارو علی رغم داشتن ساختمان غیر مرتبط با بنزودیازپین ها قادر به اتصال با گیرنده BZ و ایجاد اثر خواب آور هستند این امر اتصال به گیرنده گابا ($GABA_A$) مربوط به هتروژن

دسته BZ_1 (Ω -1) و BZ_2 (Ω -2) تقسیم می شوند که این امر بر اساس تفاوت این دو گیرنده در تمایل شان برای اتصال داروهای با ساختار بنزودیازپینی و غیر بنزودیازپینی است. اغلب ترکیبات بنزودیازپینی به کار رفته در کلینیک قادر به اتصال به هر دو گیرنده می باشند

جدول ۳- مقایسه ویژگی‌های کینتیکی داروهای بنزودیازپینی که به‌عنوان خواب‌آور مصرف می‌شوند

نام دارو (نام تجاری)	دوز معمول برای بالغین (mg)	نیمه عمر (ساعت)	اتصال پروتئینی (درصد)	میزان داروی دفعی بدون تغییر در اثر (درصد)
Estazolam (prosom)	۱-۲	۸-۲۸	۹۳	< ۵
Flurazepam (Dalmane)	۱۵-۳۰	۲-۳	۹۷	< ۱
Quazepam (Doral)	۷/۵-۱۵	۴۱	> ۹۵	بسیار جزئی
Temazepam (Restonil)	۱۵-۳۰	۳/۵-۱۸/۴	۹۶	۰/۲
Triazolam (Halcion)	۰/۱۲۵-۰/۵	۱/۵-۵/۵	۷۸-۸۹	۲

Zolpidem (با نام تجاری Ambien)

مثل داروی قبلی (Zaleplon)، یک داروی خواب‌آور غیر بنزودیازپینی برای درمان کوتاه مدت بی‌خوابی است.

عمده‌ترین عوارض جانبی آن عبارتند از: طپش قلب، سردرد، گیجی، خواب‌آلودگی، دانه‌های جلدی، تهوع، اسهال، یبوست. از نظر ویژگی‌های کینتیکی، جذب آن سریع است و ظرف ۳۰ دقیقه اثر دارو شروع شده که با نیمه عمر ۲ تا ۲/۵ ساعت می‌تواند ۸-۶ ساعت اثر داشته باشد. توصیه شده که دوره درمان با Zolpidem محدود به ۷ تا ۱۰ روز باشد. بالغین یک قرص ۱۰ mg آن را قبل از خواب باید مصرف کنند و از مصرف الکل و داروهای مضعف CNS با آن باید اجتناب شود.

این دارو کمتر از بنزودیازپین‌ها در مراحل خواب اختلال ایجاد می‌کند. زمان خواب در مراحل ۳ و ۴ حفظ می‌شود و زمان شروع خواب کوتاه می‌شود این دارو را نباید برای مصرف بیش از یک ماه بیمار تجویز کرد.

بودن این گیرنده و ترکیب سواب یونیت‌های مستقر در ساختار این گیرنده می‌باشد.

Zaleplon (با نام تجاری Sonata)

یک داروی خواب‌آور غیر بنزودیازپینی است که برای درمان کوتاه مدت بی‌خوابی تجویز می‌شود. عوارض جانبی آن از یک تا ده درصد برآورد شده که عبارتند از: فراموشی، گیجی، توهم، سرگیجه، افسردگی، ادم محیطی، واکنش‌های حساسیت به نور، بی‌اشتهایی، کولیت، دیس پپسی، تهوع و یبوست.

شروع اثر این دارو سریع بوده با نیمه عمری یک ساعته حدود ۶ تا ۸ ساعت آثار آن دوام دارد. دارو سریعاً متابولیزه می‌شود که متابولیت‌های حاصله غیر فعال هستند.

دوز معمولی آن ۱۵ mg است که هنگام خواب مصرف می‌شود. توصیه شده که میزان داروی تجویزی بیش از مصرف یک ماه بیمار نباشد.



بیمار آرایه شود. توجه به این توصیه‌ها و رعایت آن‌ها می‌تواند در رفع مشکل بی‌خوابی بیمار تاثیر به‌سزائی داشته باشد:

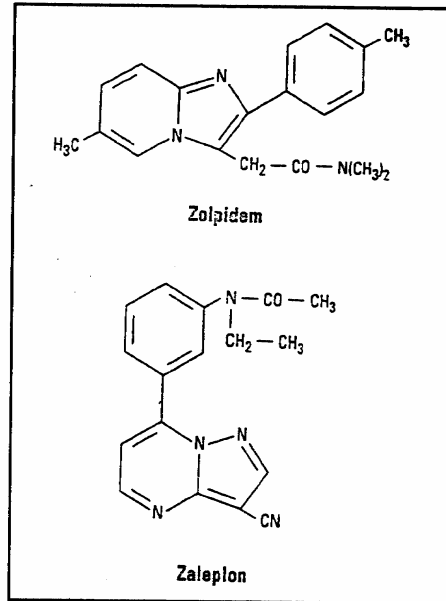
- ۱- عدم مصرف مقادیر زیاد چای و یا قهوه (خصوصاً قبل از خواب)
- ۲- محدود کردن مصرف مایعات (در ساعات شب)
- ۳- اجتناب از صرف غذاهای چرب و سنگین به‌عنوان شام
- ۴- احتراز از مصرف سیگار
- ۵- انجام فعالیت فیزیکی (ورزش)، ترجیحاً قبل از خواب نباشد.
- ۶- حمام کردن (دوش گرفتن) قبل از رفتن به بستر
- ۷- برقراری نظم در ساعات خواب و بیداری
- ۸- مساعد کردن شرایط خواب (نور کم، حرارت مطلوب، حذف سر و صدا)

زیر نویس‌ها

1. American Sleep Disorder Association (ASDA)
2. National Sleep Foundation (NSF)
3. Rapid Eye Movement (REM)

منابع

1. Fuller M.A & Sajatovic M. Drug information for mental health Lexi - Comp Inc 2001; 590-591, 599-595.
2. Katzung BG. Basic & Clinical pharmacology 8th ed 2001; 369-379.
3. Long S.F. Review of prescription therapy for Insomnia Drug topics oct 7 2002; 86-95.



شکل ۷- ساختمان شیمیایی دو آگونست گیرنده BZ₁ با ساختار غیر بنزودیازپینی

د- داروهای متفرقه

در این گروه داروهای مثل هیدروکسی زین، دیفن هیدرامین و Doxylamine قرار دارند که هنوز مورد استفاده واقع می‌شوند. مپروبامات، گلویتامید و کلرال هیدراته نیز از داروهای این گروه هستند که به‌عنوان خواب‌آور کمتر تجویز می‌شوند که علت آن شاید عرضه داروهای مناسب‌تر و کم‌عارضه‌تری مثل بنزودیازپین‌ها باشد. در خاتمه شایان ذکر است که قبل از اقدام به تجویز هر یک از داروهای مندرج در متن این مقاله و حتی همراه با تجویز داروهای خواب‌آور، توصیه‌های زیر بایستی به