

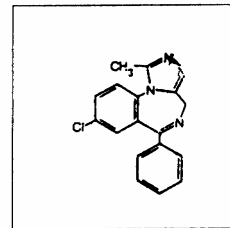
آپرازولام

دکتر امیرحسین جمشیدی

گیرنده در مغز انسان و دیگر پستانداران شناسایی شده است.

آپرازولام از طریق جریان خون به سیستم مویرگی مغز منتقل می‌گردد و سپس از آنجا به مایع خارج سلولی بافت مغز وارد می‌شود. میزان اتصال این دارو به گیرنده‌های مذکور به جذب و غلظت آن در مغز بستگی دارد. بنزودیازپین‌ها اتصال گابا را به گیرنده‌ها افزایش می‌دهند. البته عکس این عمل نیز اتفاق می‌افتد یعنی با وجود گابا، اتصال بنزودیازپین‌ها زیاد می‌شود. با اتصال به این گیرنده‌ها نفوذپذیری یون کلراید به داخل سلول‌ها افزایش می‌یابد و با ورود یون‌های کلر به داخل سلول‌ها میزان پلاریزاسیون را در عبور به داخل غشای سلول‌ها زیاد کرده و غشای سلول‌ها نسبت به دپلاریزاسیون مقاوم‌تر می‌گردند. نتیجه عمل، اثر خواب‌آوری بنزودیازپین‌ها می‌باشد. عمل اختصاصی کمپلکس گابا - بنزودیازپین‌ها و یا تأثیر متقابل

آپرازولام دارویی ضد اضطراب، خواب‌آور و ضد تشنج است. این دارو از دسته بنزودیازپین‌ها می‌باشد و یکی از نام‌های مشهور تجارتي آن Xanax است.



شکل ۱ - ساختمان شیمیایی آپرازولام

فارماکولوژی

به نظر می‌رسد که اثرات مغزی و خواب‌آوری آپرازولام از طریق تداخل با بخشی از گیرنده‌ای که تحت عنوان گیرنده گابا - بنزودیازپین نامیده می‌شود، بروز می‌یابد. این

بین اتصال گابا و بنزودیازپین ها هنوز به طور کامل شناخته نشده است.

سمیت

LD50 در رات، ۲۲۱ mg/kg می باشد. از مهم ترین عوارض جانبی طی سمیت مزمن می توان به گیجی اشاره کرد. از این دارو هیچ گونه اثر ژنوتوکسیک - چه به صورت *in vitro* و چه *in vivo* - مشاهده نگردیده است. همچنین اثرات موتاژنی در موش های صحرایی با دوز ۱۲۵۰ برابر دوز توصیه شده در انسان ملاحظه نگردیده است (۱). گزارشی از حساسیت به نور (Photosensitivity) در مورد مصرف آلپرازولام وجود دارد (۲).

فارماکولوژی بالینی

دوز واحد آلپرازولام باعث اثر آگونستی بنزودیازپین ها می شود که این مورد در همه بنزودیازپین ها صادق است. این اثرها شامل: خواب آوری، آتاکسی، اختلال در یادآوری اطلاعات می باشد. در بیماران مضطرب و مشکلات ترس و هراس، تعداد زیادی از این آگونست ها اثر ضد اضطرابی دارند. آلپرازولام اثرات ضد اضطراب وابسته به دوز دارد. در دوز بین ۰/۷۵ و ۲/۲۵ میلی گرم به صورت روزانه نسبت به دیازپام با دوز بین ۱۸/۵ و ۳۳/۵ میلی گرم در روز اثر مشابه یا اثر بیشتری از خود نشان داده است.

در دوزهای ۰/۵ تا ۳ میلی گرم به صورت شبانه آلپرازولام باعث کاهش در زمان خواب رفتن و به طور کلی بهبود در وضعیت خواب می کند. اثر آلپرازولام بر روی REM خواب

همانند ضدافسردگی های سه حلقه ای است. آلپرازولام هیچ گونه اثری بر سیستم قلب و عروق نمی گذارد. هم چنین هیچ تغییری در فشارخون، حجم ضربه ای و بازده قلب بعد از دوز ۱ تا ۲ میلی گرمی ایجاد نمی نماید. تجویز دوز حاد آلپرازولام و سایر بنزودیازپین ها موجب افزایش آزادسازی هورمون رشد می شود. هم چنین اثر این دسته داروها بر آدرنوکورتیکوتروپیک هورمون و کورتیزول به صورت مهاری است. این تأثیرات بستگی به دوز و غلظت پلاسمایی دارو دارد. استفاده از آلپرازولام همانند سایر بنزودیازپین ها باعث ایجاد عادت شده و سندرم قطع پیش می آید.

فارماکوکینتیک

اندازه گیری آلپرازولام در سرم با استفاده از GC/MS و HPLC امکان پذیر است. پس از مصرف خوراکی این دارو، جذب از سیستم گوارشی به سرعت صورت می پذیرد. بیشترین غلظت پلاسمایی در ۱ تا ۲ ساعت بعد از تجویز به دست می آید. البته این در صورتی است که دارو به صورت ناشناخته خورده شود.

دوز خوراکی ۱ میلی گرمی حدوداً غلظت پلاسمایی (CMax) بین ۱۰ تا ۲۵ میکروگرم بر لیتر ایجاد می نماید. این غلظت متناسب با دوز دارو است. آلپرازولام به سرعت در بدن توزیع گردیده و حجم توزیعی برابر ۰/۷۱/kg تا ۱/۴ ایجاد می نماید.

این دارو تقریباً با میزان ۷۰ تا ۸۰ درصد به پروتئین های پلاسما متصل می شود و احتمال می رود که ابتدا به آلبومین اتصال یابد. نیمه عمر حذف پلاسمایی بین ۸ تا ۱۵ ساعت (به طور

متوسط ۱۲ ساعت) می باشد.

فارماکوکینتیک دارو به صورت خطی بوده و نیمه عمر و کلیرانس وابسته به دوز نیست، در حالی که CMax به دوز وابسته می باشد.

آلپرازولام از جفت عبور می کند و مقداری از آن که در شیر ترشح می شود هنوز مشخص نیست. سایر بنزودیازپین ها نیز از جفت عبور می نمایند و در جریان خون نوزاد می توانند به غلظتی برسند که اثرات نامساعد به وجود آورند.

آلپرازولام به طور کلی با اکسیداسیون در کبد متابولیزه می شود. متابولیت ها در ادرار ترشح می گردند. سایمتیدین به صورت خاصی باعث کاهش کلیرانس آلپرازولام شده و نیمه عمر دارو را افزایش می دهد. این گونه فرض می شود که در این موارد باید دوز دارو به $\frac{1}{4}$ تقلیل یابد و یا فاصله دوزها زیادتیر شود به طوری که از ۳ بار در روز به ۲ بار تقلیل می یابد. فلوکستین باعث افزایش غلظت پلاسمایی تا حدود ۳۰ درصد می گردد. ناسازگاری هایی از داروهای ضدبارداری خوراکی با فارماکوکینتیک آلپرازولام گزارش شده است. در ابتدا این گونه فرض می شد که OCPs جلو متابولیسم آلپرازولام را می گیرند و سبب افزایش نیمه عمر دارو می گردند. در بررسی های بعدی اثر اختصاصی بر روی فراسنج های نیمه عمر، حجم توزیع، کلیرانس تام و... پیدا نشد، استعمال سیگار بر روی کلیرانس آلپرازولام اثر اختصاصی ندارد. تداخل اختصاصی نیز بین دیگوکسین و این دارو مشاهده نگردیده است.

غلظت و وابستگی اثر

با توجه به متابولیسم وسیعی که با

اکسیداسیون کبدی صورت می گیرد، کلیرانس و نیمه عمر آلپرازولام وابستگی زیادی به عواملی که باعث تغییر در ظرفیت اکسیداسیون کبدی می شوند، دارد. در افراد بالای ۶۰ سال کلیرانس آلپرازولام به طور خاصی پایین و نیمه عمر آن طولانی می باشد. در بررسی انجام گرفته بر روی کلیرانس افراد مسن مشخص گردیده که مردان در مقایسه با زنان کلیرانس بیشتری دارند.

همچنین در مردان جوان در مقایسه با مردان مسن اختلاف دیده می شود اما در افراد جوان در حذف آلپرازولام بین زنان و مردان اختلاف معنی داری وجود نداشته و یا بسیار جزئی است. در افراد چاق نیمه عمر دارو طولانی می شود (۲۲ ساعت در مقایسه با ۱۱ ساعت) محدوده غلظت پلاسمایی برای ایجاد اثر درمانی اختصاصی اضطراب عمومی و یا اضطراب همراه با حمله های حاد بین ۴۰-۱۲۰ $\mu\text{g/l}$ می باشد. عوارض جانبی (مانند گیجی ناخواسته و خواب آوری) که به علت افزایش در تکرار به خصوص در حالتی که غلظت پلاسمایی بیشتر از ۶۰ $\mu\text{g/l}$ باشد، همانند سایر بنزودیازپین ها می توانند به وجود آیند.

متابولیسم

مقدار زیادی از آلپرازولام با متابولیسم اکسیداتیو در کبد متابولیزه و به دنبال آن با ترشح متابولیت ها به ادرار حذف می گردد. تنها ۲۰ درصد از دوز مربوط بدون تغییر در ادرار ترشح خواهد شد. اگر چه حدوداً ۲۹ متابولیت از آلپرازولام در ادرار پیدا گردیده است، دو متابولیت که در مرحله اول هیدروکسیله

می‌شوند غالب هستند. این دو عبارتند از:
۱- هیدروکسی آلپرازولام و ۴- هیدروکسی آلپرازولام.

این ترکیبات به سرعت با اسید گلوکورونیک کونژوگه شده و در ادرار ترشح می‌گردند. ۱- هیدروکسی آلپرازولام اندازه‌گیری شده در ادرار حدود ۱۶ درصد از دوز خوراکی را تشکیل می‌دهد. در حالی که متابولیت ۴- هیدروکسی آلپرازولام ۳/۰ درصد دوز دارو را دارد. ۱- هیدروکسی آلپرازولام به صورت غیر کونژوگه حدود نصف اثرات فارماکولوژیک داروی اولیه را دارا است. متابولیت ۴- هیدروکسی آلپرازولام نیز قدری اثر فارماکولوژی دارد. اگر چه حذف متابولیت‌ها به صورت اتصال کونژوگه شده با گلوکورونید به سرعت صورت می‌پذیرد و مقدار غلظت متابولیت غیر کونژوگه معمولاً تنها درصدی (کمتر از ۱۰ درصد اتصال) از داروی اولیه می‌باشد. بنابراین، فعالیت بالینی آلپرازولام به طور کلی به داروی اولیه نسبت داده می‌شود.

نحوه استفاده

۱- اضطراب‌های عمومی و اضطراب همراه دپرسیون
آلپرازولام موثر بر درمان اضطراب عمومی، اضطراب به همراه دپرسیون و اضطراب با حمله‌های حاد (Panic) می‌باشد. دوز موثر عمومی برای ایجاد اثرات ضد اضطراب در آلپرازولام بین روزانه ۰/۷۵ تا ۱/۵ میلی‌گرم در چند دوز منقسم می‌باشد و افزایش دوز تا ۳ میلی‌گرم - در صورت نیاز - صورت می‌گیرد. دوز

معمولی در افراد مسن بین روزانه ۰/۵ تا ۰/۷۵ میلی‌گرم در دوزهای منقسم و در صورت نیاز یا تحمل، دوز افزایش می‌یابد.

اکثر بررسی‌ها نشان می‌دهد که دوره درمان کمتر از چهار هفته می‌باشد اما بررسی‌های بالینی صورت گرفته دلالت بر این دارد که اثر ضد استرس و ضد حملات حاد آلپرازولام با تداوم و زمانی بیشتر از چهار هفته بروز می‌کند. البته بعضی از مطالعات درمان با آلپرازولام را به مدت ۶ ماه برای اضطراب و دپرسیون انجام داده‌اند.

۲- مشکلات اضطراب حاد Panic

آلپرازولام در مشکلات Panic (با دوز ۱ تا ۱۰ میلی‌گرم روزانه و به طور متوسط ۵ تا ۶ میلی‌گرم روزانه) بسیار سودمند است. در بسیاری از مطالعات دوز متوسط موثر روزانه ۴ تا ۵ میلی‌گرم و حتی بعضی از بیماران نیاز به دوز بالاتر دارند (حداکثر تا ۱۰ میلی‌گرم روزانه).

۳- افسردگی

دوز روزانه موثر آلپرازولام در درمان افسردگی مشابه با درمان Panic می‌باشد. البته استفاده از این دارو به عنوان یک داروی ضد افسردگی توسط FDA در آمریکا و یا در انگلستان و بیشتر کشورهای دیگر پذیرفته نشده است.

تداخل‌ها

- ۱- حساسیت به بنزودیازپین‌ها
- ۲- عدم کارایی حاد ریه
- ۳- گلوکوم با زاویه بسته حاد
- ۴- درمان با کتوکونازول و ایتراکونازول (این داروها به طور کلی باعث تخریب اختصاصی

متابولیسم اکسیداتیو سیوکروم P4503A می‌شوند).

عوارض جانبی

۱- مصرف بیش از حد حاد

در این حالت عوارضی مانند خواب آلودگی، اغتشاش شعور، آتاکسی (Ataxia) و حالت اغما مشاهده می‌شود. دپرسیون تنفسی به وجود آمده گاهی اوقات باید با فلومازنیل (Flomazenil) درمان شود.

۲- عوارض جانبی غیر قابل برگشت یا شدید

وابستگی به بنزودیازپین‌ها به طور وسیعی گزارش گردیده است. علائم محرومیت شامل اضطراب، بی‌خوابی، tremble (بیماری شیر) و گیجی، نشانه‌های محرومیت در اکثر بیماران تا چندین ماه یا سال ادامه پیدا می‌کند. قطع مصرف آلپرازولام باید تدریجی باشد.

۳- عوارض جانبی علامتی

اثرات مضعف CNS آلپرازولام در دیگر بنزودیازپین‌ها نیز وجود دارد. این اثرات شامل خستگی، خواب آلودگی، خستگی عضلات، آتاکسی، اختلال حافظه، اغتشاش شعور و افسردگی می‌باشد.

تداخل‌های دارویی

۱- مهارکننده‌های اکسیداسیون در کبد

مهارکننده‌های اکسیداسیون میکروزومی مانند سایمتیدین، پروپوکسی فن، آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید، فلووکسامین و فلوکستین کلیرانس آلپرازولام را کاهش می‌دهند. بنابراین، در هنگام مصرف توأم این داروها با آلپرازولام باید دوز دارو تعدیل شود.

۲- کنتراسپتیوهای خوراکی

گزارشی مبنی بر این که کنتراسپتیوهای خوراکی از متابولیسم آلپرازولام جلوگیری می‌نمایند، وجود دارد اما این مساله در مطالعات بعدی دیده نشد.

۳- الکل و تضعیف کننده‌های CNS

آلپرازولام اثرات الکل و داروهای مذکور را تشدید می‌کند (۱).

تداخل دارو با بررسی‌های آزمایشگاهی

اگر چه بین بنزودیازپین‌ها و بررسی‌های آزمایشگاهی معمولی تداخل‌هایی گزارش می‌شوند، طرح ثابتی برای یک دارو و یا آزمایش خاص وجود ندارد.

دوز بالای ۳۰ mg/kg/day (۱۵۰) برای دوز حداکثر (۱۰ mg/day) در رات تظاهرات کارسینوژنیک از خود نشان نمی‌دهد و در موش‌های سوری در دوز بالای ۱۰ mg/kg/day (۵۰ برابر دوز حداکثر توصیه شده در انسان) نیز به همین صورت می‌باشد. آلپرازولام در رات‌ها در دوز بالای ۱۰۰ mg/kg اثرات موتاژنیک ندارد. هم چنین آلپرازولام در باروری موش‌های صحرایی در دوز بالای ۵ mg/kg/day که ۲۵ برابر دوز حداکثر توصیه شده در انسان است لطمه‌ای وارد نمی‌نماید (۳).

منابع:

1. Dollery C. *Therapeutic drugs*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999: A100 - A103
2. Martindale. 32 ed. London. Pharmaceutical press. 1999, pp: 640 - 641
3. PDR. 53 ed. Medical Economics Company. 1999, pp: 2516 - 2521