



## وابستگی به بنزودیازپین‌ها

گذشته مشخص شده است که استفاده طولی‌المدت از بنزودیازپین‌ها با خطر وابستگی به آنها همراه بوده و حتی مصرف کوتاه مدت آنها نیز می‌تواند منجر به رجعت علایم (Rebound) پس از قطع مصرف دارو گردد. گرچه به نظر می‌رسد که استفاده نابجا از بنزودیازپین‌ها غیر شایع باشد لیکن این امر در حال حاضر يك خطر واقعی را در مصرف این مواد تشکیل می‌دهد.

بسیاری از مردم در طی زندگی روزمره خود حالاتی مانند اضطراب، فشارهای عصبی و بیخوابی را تجربه کرده‌اند. برای سالها پزشکان بنزودیازپین‌ها را به عنوان عوامل بی‌خطر و مؤثر در درمان حالاتی که با استرس و اضطراب همراهند، به کار برده‌اند. با اینحال در طی دهه

---

\* دانشجوی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## بی خوابی راجعه:

يك نوع اختلال در خوابیدن است که شامل بدتر شدن وضعیت خواب نسبت به دوره قبل از درمان بوده و متعاقب قطع ناگهانی مصرف بنزودیازپینهای خواب آوری که دفع سریع دارند، رخ میدهد. این حالت میتواند حتی زمانی که دارو برای مدتی کوتاه قبل از خواب و به مقدار کم مصرف شده است، نیز دیده شود. شکل خفیف تر این سندرم Retative Rebound نامیده میشود که در آن، بیخوابی به مدت ۲-۱ شب پس از قطع دارو تشدید میگردد. مطالعه‌ای که توسط Fontine و همکاران صورت گرفته اضطراب Rebound را به خوبی مورد بررسی قرار داده است. این مطالعه و مطالعات انجام شده دیگر نشان میدهند که حتی قطع مصرف کوتاه مدت مقادیر درمانی بنزودیازپینها میتواند با رجعت علائم همراه باشد. همچنین نشان داده شده است که کاهش تدریجی میزان مصرف این داروها موجب کاهش شیوع بیخوابی و اضطراب راجعه خواهد شد. چنین روشی را می‌باید، حتی زمانی که بنزودیازپینها فقط برای چند هفته به کار رفته‌اند، به عنوان يك روش عملی بالینی در نظر داشت. يك شکل دیگر از اضطراب راجعه، اضطراب (panic) در افراد تحت درمان با مقادیر بالای يك بنزودیازپین متوسط الاثر مانند آلپرازولام می‌باشد. گرچه ممکن است حالت پانیک با مصرف دوز اولیه ناپدید شود لیکن تا مصرف دوز بعدی اضطراب ژنرالیزه بیمار مرتباً افزایش می‌یابد. بنابراین تمایل بیمار

نسبت به مصرف دوز بعدی افزایش می‌یابد. در این موارد میتوان میزان دوز دارو را کاهش داده لیکن تعداد دفعات تجویز آن را افزایش داد.

## وابستگی به دوزهای معمولی بنزودیازپینها:

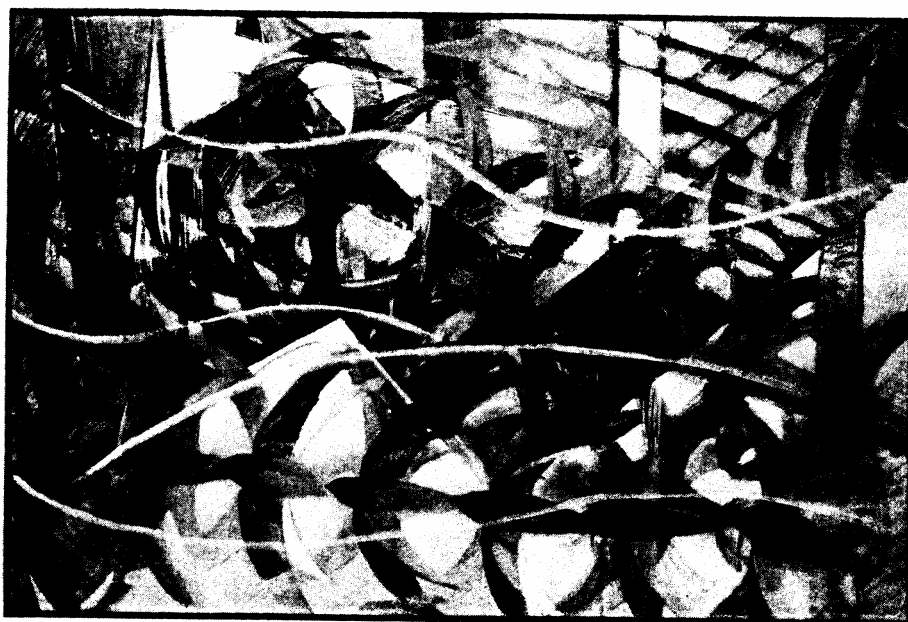
روند ریباند به عنوان يك سندرم در گروه علائم ترك مصرف بنزودیازپینها قرار می‌گیرد. این سندرم ترك شامل لرزش، سرگیجه، اختلال در تمرکز فکر، تهوع، دیسفوری، سردرد، کاهش آستانه درك حس، لتارژی، از دست دادن شخصیت، احساس خستگی، عدم وضوح دید، احساس سوزش در صورت، احساس سرما و گرما و درد عضلانی می‌باشد. این نشانه‌ها حتی با وجود کاهش تدریجی میزان مصرف دارو بروز می‌نمایند. بسیاری از این نشانه‌ها (لیکن نه همه آنها) در اختلالات اضطرابی نیز بروز می‌نمایند. سندرم ترك ۱۰-۲ روز (بسته به نیمه عمر دفعی دارو) پس از قطع بنزودیازپینها و اغلب در يك دوره يك هفته‌گی بروز نموده و معمولاً در عرض چند هفته کاهش

● **مطالعات انجام شده نشان میدهند که حتی قطع مصرف کوتاه مدت مقادیر درمانی بنزودیازپینها میتواند با رجعت علائم همراه باشد.**

می‌یابند. برخی از بیماران بنزودیازپینها را بدلائل غیر را بدلائل غیر روانپزشکی مانند اسپاسم عضلانی مصرف کرده و معمولاً بعد از قطع مصرف آنها، حالاتی مانند اضطراب و

دوران قطع دارو شده‌اند. در آمریکا بطور وسیعی از آلپرازولام به‌عنوان داروی ضد اضطراب استفاده می‌شود. در حال حاضر مطالعات انجام گرفته در مورد این دارو سیر صعودی داشته و دوزهای بالای آن (۱۰ mg) در درمان حالات فوبیک و پانیک بکار می‌رود. بعلاوه آن تلاش بر آن است که از مسائل و مشکلاتی که بعد از ترك دارو بروز می‌نماید،

بیخوابی را تجربه می‌کنند. براساس این مشاهدات میتوان نظریه اولیه (سندرمی که در اثر قطع مصرف يك بنزودیازپین ظاهر می‌گردد، همان برگشت اضطراب اولیه است) را رد نمود. این مطالعات کارهای اولیه‌ای که در مورد قطع تدریجی مصرف بنزودیازپینها صورت گرفته است را تأیید میکند. کاهش تدریجی مصرف دارو موجب کاهش سندرم ناشی از ترك آن



کاسته شود. این مسائل در مورد دیازپام نیز مطرح شده است. برخی از پزشکان معتقدند که تشدید حالات پانیک که پس از قطع مصرف دیازپام مشاهده می‌گردد، Rebound نبوده و همان عود مجدد سندرم اولیه است. این عقیده ممکن است در مواردی صحیح باشد لیکن این نکته را باید در نظر داشت که يك سندرم ترك واقعی نیز وجود دارد. براساس تجربیات انجام

میشود لیکن آن را کاملاً از بین نمی‌برد. به عنوان مثال Peck Nold و Swinson در ۳۲ بیمار که به علت نشانه‌های فوبیک و پانیک تحت درمان با آلپرازولام بوده‌اند بتدریج مصرف آنرا کاهش داده‌اند. ۹ نفر از این بیماران دچار حالاتی شدیدتر از دوره قبل از درمان شده و ۴ نفر دچار نشانه‌های تازه‌ای مانند عدم وضوح دید و کرامپهای عضلانی در

گرفته دیگر مؤلفین به این سؤال که آیا برای درمان حملات، از آلپرازولام استفاده شود یا خیر پاسخ داده‌اند. عاملی دیگر که میتواند در این بین دخیل باشد، احتمال بروز تداخل

● کاهش تدریجی مصرف بنزودیازپینها موجب کاهش سندرم ناشی از ترک آن میشود، لیکن آن را کاملاً از بین نمی‌برد.

تقاطع بین تریازولوبنزودیازپین آلپرازولام، تریازولام و دیگر بنزودیازپینها است. گزارشات متعددی حاکی از بروز واکنشهایی است که با مصرف بنزودیازپینهای دیگر درمان نمی‌شوند. سیر طبیعی سندرم ترک بنزودیازپینها هنوز بدرستی مشخص نشده است. با وجود آنکه اغلب بیماران، سندرم ترک کوتاه مدتی را تجربه می‌کنند، لیکن عده کمی از آنها دچار حالتهای بیمارگونه با نشانه‌های شدید و از مختل‌کننده میشوند. در بسیاری از مطالعات ذکر شده فوق، میزان موفقیت (ترک کامل و پایدار دارو) فقط در ۷-۳۰٪ موارد بوده است. در سری Aston از ۵۰ بیمار فقط ۸ نفر این معیار را داشته‌اند. عواملی که روی نتیجه حاصله مؤثر است، هنوز بدرستی مشخص نشده لیکن بیمارانی که سابقه‌ای از مسائل روانی نداشته و یا در حد بسیار ناچیزی از آن رنج می‌برده‌اند، بهترین نتیجه را داشته‌اند و میتوان گفت که اختلاف بین نتایج حاصله نشان دهنده اختلاف در نوع بیماران است. به نظر میرسد بیماران مراجعه کننده به درمانگاههای سرپایی در

بیمارستانهای روانی، در مقایسه با بیمارانی که به بیمارستانهای عمومی مراجعه می‌کنند اختلال روانی شدیدتری داشته باشند. در مقایسه بین انواع مختلف بنزودیازپینها مسائل زیر را باید در نظر گرفت:

۱- سهولت تشخیص سندرمهای ناشی از ترک دارو

۲- شدت و مدت بروز سندرمهای ناشی از ترک آن

۳- تمایل به ایجاد وابستگی به دارو

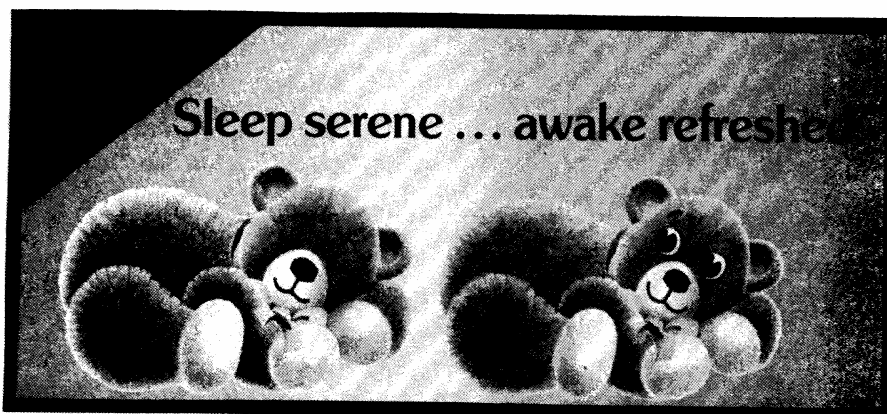
سندرم ترک در ترکیبات کوتاه‌اثر در مقایسه با ترکیبات طول‌اثر مشخص‌تر است. زیرا در عرض ۴۸ ساعت تا یک هفته پس از قطع آنها بروز میکند. یافته‌های فوق بیانگر این مسئله هستند که سندرم ترک در ترکیبات با اثر کوتاه‌تر از شدت بیشتری برخوردار می‌باشند. Busto و Sellers براساس مسائل ثنوری پیشنهاد نمودند که نیمه عمر کوتاه، کلیرانس بالای داروی آزاد، دفع سریع آن از مناطق بخصوصی از مغز و توزیع ناچیز از خواص دارویی هستند که قطع مصرف آنها منجر به بروز سندرم ترک میشود.

مواجه و درمان سندرم ترک بنزودیازپینها:

کاهش تدریجی میزان مصرف بنزودیازپینها از طرف عموم پزشکان به عنوان یک روش مناسب برای ترک این داروها شناخته شده است. این درحالی است که در مورد میزان کاهش اختلاف نظر وجود دارد. حتی بعد از یک دوره درمانی کوتاه مدت (تا ۴ هفته) لازم است

این است که بتدریج (در عرض ۸-۶ هفته) مصرف دارو را قطع نموده و فقط زمانیکه نشانه‌های ترک غیر قابل تحمل میشوند، سرعت کاهش مصرف دارو را کم نمود. اغلب مفید به

قطع این داروها در عرض یک هفته (به میزان نصف میزان مصرف دارو) انجام گیرد. بعد از یک دوره طولانی از درمان، حداقل ۴ هفته جهت قطع درمان وقت لازم بوده و البته



نظر میرسد که یک بنزودیازپین طولی‌الاثر را با یک بنزودیازپین کوتاه‌اثر جایگزین سازیم. برای مثال ۱۰ mg دیازپام را با ۱ mg لورازپام جایگزین کرده و سپس بعد از یک دوره تثبیت، لازم است که در عمل بدون توجه به روش بکاررفته، انعطاف‌پذیری از خود نشان دهیم. علاوه بر آن به نظر میرسد که گروه درمانی نیز در میزان موفقیت نقش داشته باشند. آن‌تاگونستهای بتا در نورسپتور میتوانند موجب کاهش برخی از نشانه‌های ترک شوند لیکن کلونیدین در این گروه غیر مؤثر می‌باشد. داروهای ضداضطراب غیربنزودیازپینی مانند بوسپیرون با بنزودیازپینها تحمل متقابل نشان نداده و کمکی در ترک آنها نمی‌کنند. برخی از گزارشات گذشته نشان داده‌اند که کاربامازپین میتواند در این جهت مؤثر باشد. علاوه بر آن

برنامه‌های قطع درمان تا ۱۶ هفته نیز پیشنهاد شده‌اند. حتی برخی پیشنهاد می‌کنند که برای هر سال استفاده از بنزودیازپینها باید قطع آنها تدریجاً و به مدت یکماه طول بکشد، لیکن با این روش دوره قطع آنها بیش از حد طولانی میگردد. هیچگونه شاهدهی دردست نیست که

● **بیماران مضطرب مزمن نیازی به درمان مداوم با دیازپام ندارند و درمان متناوب با آنها اغلب مؤثرتر واقع شده و باید بطور منظم تحت نظر قرار گیرند.**

بتوان با کاهش بسیار تدریجی از بروز نشانه‌های ترک اجتناب ورزید. به‌اضافه این کار موجب جلب توجه بیش از حد و ایجاد وسواس در بیمار میشود. یکی از روشهای ترک

فنوباریتون نیز در این میان بکار گرفته شده است.

در حال حاضر براحتی میتوان به اطلاعاتی در زمینه روشهای ترك دست یافت. معهدا يك مطالعه که در مورد میزان کارآیی آموزش بیماران توسط پزشکان صورت گرفته نشان داده است که این عمل میتواند در ترك بنزودیازپین مؤثر واقع گردد.

#### وابستگی به دوزهای بالا و استفاده نابجا از بنزودیازپینها:

استفاده نابجا و غیرپزشکی از بنزودیازپینها به سه دسته اصلی تقسیم میشوند:

- ۱- مصرف دوزهای بالا و دائمی دارو که همیشه با وابستگی فیدبکی همراه بوده است.
- ۲- استفاده نابجای بسیار بالای يك دارو که ابتدا بصورت چند دارویی بکار میرفت لیکن یکی از آنها افزایش چشمگیری داشته است.
- ۳- مصرف مقادیر بالای يك دارو جهت خودآزاری

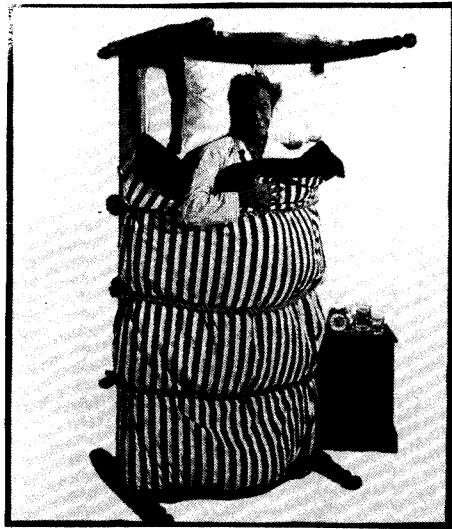
سازمان هشدار دهنده کاربرد نابجای داروها در آمریکا رابطه بین میزان کاربرد غیرپزشکی آرام کننده ها و دسترسی به آنها از طریق تجویز پزشکان را مورد مطالعه قرار داده است. در این مطالعه مشخص شد که يك رابطه آماری بین فراوانی تعداد آرام کننده های تجویز شده در طی زمان با تعداد موارد استفاده نابجا وجود دارد که این رابطه در بین زنان قویتر از مردان بوده است.

يك مطالعه مشابه که در آلمان صورت

گرفته نشان داده است که دیازپام، برومازپام و لورازپام بیشترین شیوع در استفاده نابجا و وابستگی در بین بنزودیازپینها را دارا می باشند. از طرف دیگر بررسی انجام گرفته روی نسخ پزشکان نشان داده است که برومازپام، دیازپام، اگزاپام و در حد کمتری لورازپام کاربرد وسیعی داشته اند.

در حال حاضر مسئله استفاده نابجای از بنزودیازپینها کانون توجهات شده است. براحتی میتوان گفت که از لحاظ مصرف بنزودیازپینها دومین داروی شایع (بعد از متادون) هستند.

گرچه هنوز تعداد معدودی در مورد واقعیت وابستگی به بنزودیازپینها و استفاده

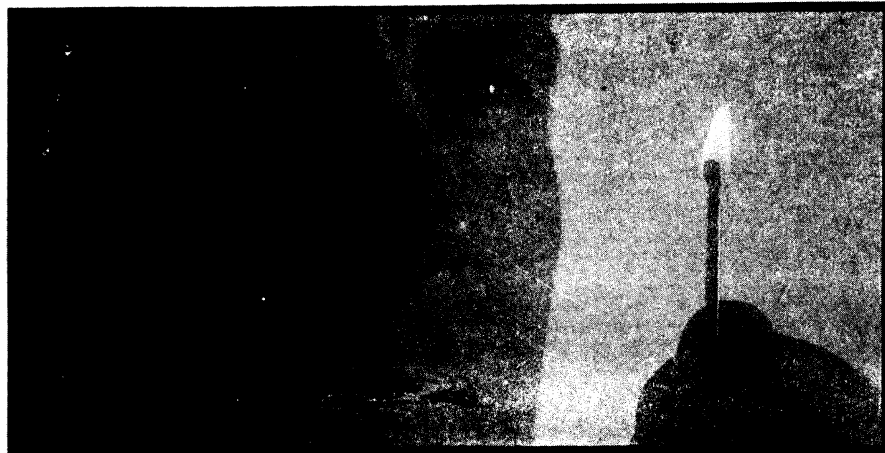


نابجای از آنها بعد از مصرف مقادیر نرمال، تردید دارند لیکن در حال حاضر توجهات به اهمیت بالینی این روند معطوف شده است. بررسیهای صورت گرفته نشان داده اند که نسبت

همانهایی هستند که از آن استفاده غیر پزشکی می‌نمایند.

Rickels و همکاران میزان سود به زیان کاربرد طولی‌المدت بنزودیازپینها را

سود به خطر بنزودیازپینها بسیار متغیر است. برخی در هر شرایطی از مصرف آن اجتناب می‌ورزند، تعدادی آنرا فقط برای موارد شدید اضطراب به صورت کوتاه‌مدت بکار می‌برند و



مورد مطالعه قرار داده‌اند. آنها به این نتیجه رسیده‌اند که درصد قابل توجهی (حدود ۵۰٪) از بیماران مضطرب مزمن نیازی به درمان مداوم با دیازپام ندارند و درمان متناوب با آنها اغلب مؤثرتر واقع شده و باید بطور منظم

**● مسأله دیگر در رابطه با درمان، وابستگی به بنزودیازپینهاست که تجربیات گسترده‌ای در این مورد انجام شده و حتی اخیراً از آنستاگونیست بنزودیازپینها (فلومازینل) استفاده شده است.**

تحت نظر قرار گیرند. سؤال دیگر در مورد خطرات استفاده طولی‌المدت بنزودیازپینهاست. اختلاف سایکوموتور حافظه و یادگیری در مصرف طولی‌المدت بنزودیازپینها گزارش شده

بعضی دیگر دلیلی بر عدم ادامه مصرف وسیع آن نمی‌بینند. مطالعات انجام گرفته در مورد اضطراب در بیمارستانها نشان داده است که درصد بالایی از بیماران دچار مسائل کم اهمیتی میشوند. براین اساس این میزان ۲-۳ برابر میزان تجویز بنزودیازپینهاست. در نتیجه این سؤال مطرح میشود که آیا آلترناتیوهای غیر دارویی برای بنزودیازپینها میتوانند مؤثر و انتخاب شدنی باشند؟ در حال حاضر بدون شك برخی از بیماران که به بنزودیازپینها نیاز مندند از آنها استفاده نمی‌کنند و بالعکس تعداد بسیاری که نیازی به آن ندارند از آن استفاده می‌نمایند. البته نمی‌توان به گزارش مصرف بنزودیازپینها توسط خود بیماران اطمینان کامل داشت و اغلب که این عمل را گزارش نمی‌کنند،

است که قطع آنها منجر به بهبود این اختلالات میشود. بیمارانی که از بنزودیازپینها استفاده می کنند شانس بیشتری برای بروز حوادث در مقایسه با افرادی که از این داروها استفاده نمی کنند را دارند. در سه مطالعه انجام گرفته، گزارش شده است که مصرف طولی مدت بنزودیازپینها همراه با بروز اختلالات نروآناتومیک بوده است.

حد موجب تقویت مکانیسمهای گاباژیک (۱) میشود، بوده است. مسئله دیگر در رابطه با درمان، وابستگی به بنزودیازپینهاست که تجربیات گسترده ای در این مورد انجام شده و حتی اخیراً از آنتاگونیست بنزودیازپینها (فلومازنیل) استفاده شده است.

نتیجه:

در حال حاضر مشخص شده است که درصد قابل توجهی از کاربرد مزمن بنزودیازپینها بدلیل عود و یا مزمن شدن اختلالات اضطرابی نبوده، بلکه بدلیل بروز وابستگی به آنهاست. اگرچه کاربرد طولی مدت بنزودیازپینها نشان دهنده توجه به واقعیت های طیف بالینی است لیکن فقط برای رفع ناامیدی بکار میرود. این مسئله را باید در نظر داشت که کاربرد بنزودیازپینهای ضد اضطراب را باید به درمان کوتاه مدت اضطرابی که ناتوان کننده و شدید بوده و بیمار را تحت فشارهای غیر قابل قبول قرار میدهد، محدود ساخت. هر چند که این مسئله نیز قابل قبول نمی باشد که فرد را در معرض خطر غیر ضروری واکنش ترك از طریق طولانی ساختن مدت درمان قرار داد.

مآخذ

Malcolm L. Benzodiazepine dependence, International Review of Psychiatry, 149-156, 1989.

۱- گابا (GABA) گاما آمینوبوتیریک اسید، يك واسطه عصبی مهاری مرکزی است که به احتمال زیاد بنزودیازپینها از طریق تقویت آن در مراکز اعصاب اثرات خود را ایفا می کنند.

جنبه های تحقیقاتی وابستگی به بنزودیازپینها:

توجه به مسئله وابستگی به بنزودیازپینها منجر به تحقیقات نظری و عملی بخصوص در مورد مصرف مقادیر معمولی این داروها شده است. برای مثال Aronko نشان داده است که بیمارانی که تحت درمان با بنزودیازپینها بوده اند، دچار تحمل وابسته به دوز در عوارض سایکوموتور لورازپام شده اند. علاوه بر آن پیشنهاد شده است که هم تحمل و هم سندرم ترك تظاهرات يك مکانیزم وابستگی مشابه بوده و Rebound، سندرمهای ترك مصرف مقادیر بالا و مقادیر نرمال بنزودیازپینها همگی در يك طیف قرار دارند. Haefely این روندها را در سلسله واکنشهای عمومی بین دارو و ارگانسیم قرار داده و آنها را به عنوان تظاهرات روند تطبیق نسبت به داروها محسوب نموده است. این عقیده میتواند تا حدی در توجیه وجود اختلاف بین بنزودیازپینها در ایجاد Rebound و وابستگی مساعدت نماید. برای مثال عاملی که در این روندها دخالت داشته نیمه عمر دفعی دارو نبوده بلکه میزان کارآیی آن و نیز اینکه تا چه