

مجتبی سرکندي
واحد ژنریک پخش رازی



تازه‌های ژنریک:

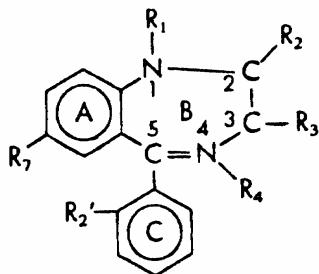
لورازپام

نموده‌اند.

شیمی

ساختمان بعضی از بنزودیازپین‌ها در جدول (۱) ذکر شده است.

لورازپام یک بنزودیازپین است، لذا ابتدا بحث مختصری در زمینه بنزودیازپین‌ها از نظر تان می‌گذرد. اگرچه بنزودیازپین‌ها اثرات مشابهی دارند، از لحاظ فارماکوکوئیتیک تفاوت مهمی نشان میدهند. بهمین لحاظ کاربرد بالینی گوناگون پیدا



BENZODIAZEPINE	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R' ₂
Chlordiazepoxide	(-)	-NHCH ₃	-H	-Cl	-H
Diazepam	-CH ₃	=O	-H	-Cl	-H
Flurazepam	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	=O	-H	-Cl	-F
Lorazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-Cl
Oxazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-H

جدول ۱ - بنزودیازپین‌های موجود در ایران

بنزودیازپین‌ها با اتصال به گیرنده‌های بنزودیازپینی به شکل غیرمستقیم اثر گابا ارژیک را در سطح گیرنده‌های پس سیناپسی تقویت می‌کنند، بدون آنکه مستقیماً گیرنده‌های گابا یا کاتالهای کلر واسته به این رسپتور را تحریک نمایند. تغییرهای یون کلر در اثر برخورد گابا در رسپتورهای گابا بوسیله بنزودیازپین‌ها تقویت می‌شود و این تقویت موجب افزایش زمان بازشدن کاتالهای کلر می‌گردد.

مجموعه کمپلکس کاتال رسپتوری گابا - بنزودیازپین - کلر را در تظر بگیرید. پیوند گابا با گیرنده خودش، از طریق مکانیسم جفت شدن که در آن گابا مودولین و پروتئین رسپتور بنزودیازپین هم دخالت دارد، کاتال کلر را فعال می‌کند. پیوند بنزودیازپین با جایگاهش در روی این کمپلکس باعث افزایش عمل جفت شدن می‌گردد و در یک رابطه متقابل پیوند گابا را افزایش میدهد.

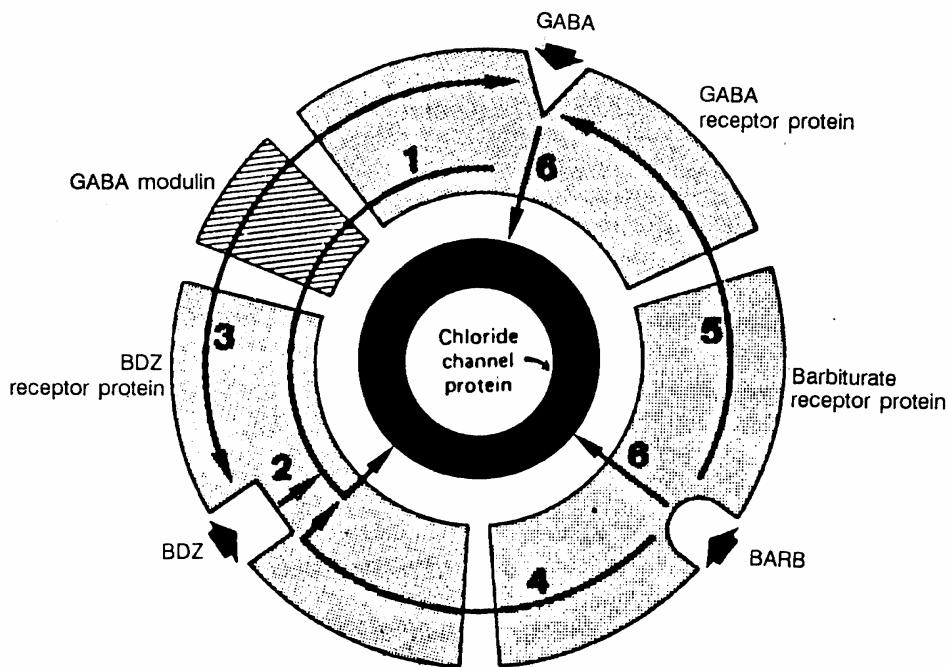
فارماکوکنیتیک

جذب داخل عضلانی لورازپام سریع و کامل است.* چنانچه دارو چندبار مصرف شود، تجمع آن حداقل

واژه بنزودیازپین اشاره به ساختمانی دارد که از یک حلقه بتنزی (A) متصل به حلقه ۷ عضوی دیازپین (B) تشکیل شده است. تمام بنزودیازپین‌های مهم حاوی یک استخلاف ۵ - آریل نیز می‌باشد (حلقه C). گروه‌های الکترون کشنده در موقعیت ۷ حلقه A و ۲' حلقه C باعث افزایش فعالیت و گروه‌های بزرگ یا الکترون دهنده در موقعیت ۷ حلقه A منجر به کاهش فعالیت می‌گردند.

مکانیسم اثر

بنزودیازپین‌ها مضعف سیستم عصب مرکزی (CNS) هستند و بنابر مقدار مصرف از تسکین خفیف تا خواب و اغما را ایجاد می‌کنند. مکانیسم اثرشان بصورت دقیق شناخته شده نیست و بهمین دلیل مکانیسم‌های گوناگونی برای عمل آنها در نظر گرفته‌اند. بنظر میرسد بنزودیازپین‌ها اثر مهار سیناپسی گابا را تقویت می‌کنند و از این راه میزان تحریک نرونها را در بسیاری از مناطق کاهش میدهند. ظاهراً این ترکیبات جاشین گابا نمی‌شوند، اما حضور گابا برای عمل آنها لازم است.



شکل (۱) - مدل پیشه‌های مجموعه کمپلکس کانال رپتوری گابا - بنزودیازپین - کلر

اضطراب و فراموشی بعنوان داروی پیش بیهوشی در بزرگسالان با دوز داخل عضلاتی معمولی ۰/۵ میلی گرم تا حد اکثر ۴ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن.
۴ - برای رفع اضطراب، فشار حاد روحی و ترس قبل از آندوسکوپی
۵ - برای تسکین علائم حاد سندرم قطع الکل مثل آشتفتگی حاد، تمرور، جنون حاد الکلی و توهم.
۶ - بصورت داخل وریدی در درمان صرع مداوم (status epilepticus)

۷ - بعنوان داروی کمکی برای رفع اسپاسم بازتابی عضلات اسکلتی ناشی از آسیب موضعی (مانند التهاب عضلات یا مفاصل); اسپاسم ناشی از سلولهای عصبی حرکتی فوقانی (مانند فلنج مغزی و فلنج نیمه تحتانی بدن); پیدایش حرکات غیرارادی، مکرر و بی هدف، سندرم stiff - man - و کزا.

است. غلظت پلاسمای ثابت معمولاً در طی چند روز (۲ تا ۳ روز) بدست می‌آید. تنها راه متابولیسم لورازپام، کوتزوجه شدن (از طریق عامل ۳ - هیدروکسیل) با گلوكورونیک اسید می‌باشد. نیمه عمر این واکنش معمولاً بین ۶ تا ۱۲ ساعت است. سرعت متابولیسم داروهایی که از طریق یک واکنش اولیه غیرفعال می‌گردند عامل مهمی برای تعیین مدت عملشان می‌باشد. نیمه عمر لورازپام ۲۰ - ۱۰ ساعت می‌باشد.

موارد مصرف:

- ۱ - برای درمان بیخوابی ناشی از هیجان و فشار روحی زودگذر
- ۲ - بعنوان درمان کمکی در اضطراب همراه با افسردگی ذهنی
- ۳ - لورازپام تزریقی برای ایجاد آرامش، تسکین

بیهوده‌های عمومی، مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز، ضدافسردگی‌های ۳ حلقه‌ای و داروهای پائین آورنده فشارخون که باعث تضعیف CNS می‌شوند، ممکنست اثر مضعف CNS لورازپام را تشدید نماید.

عوارض جانی

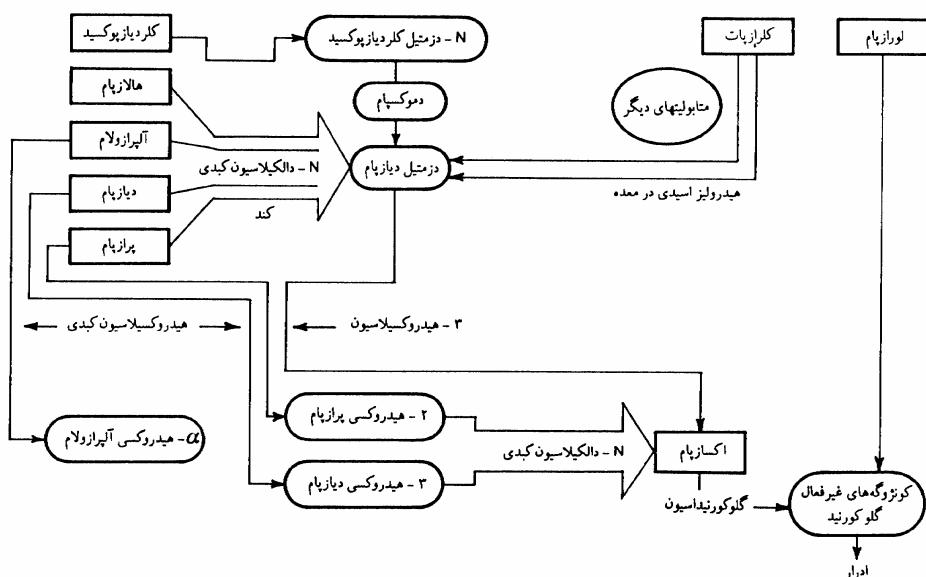
غلب در هنگام درمان با بنزودیازپین‌ها عوارض جانی مثل آرامش، منگی، آتاکسی و لاتارژی برخورد می‌شود. لورازپام علیرغم کوتاه اثر بودنش، در مقایسه با دیگر داروهای بنزودیازپینی، آرامش بیش از حد ایجاد مینماید. معمولاً همراه با مقادیر مصرف بعنوان خواب آور باعث عملکرد ناقص ذهنی و سایکوموتور، اغتشاش ذهنی، افوریا و تاخیر در نشان دادن رفلکس می‌گردد. از عوارض نادر این دارو، هیجان، عصبانیت یا تحریک پذیری غیرعادی، بثورات جلدی یا خارش است. اگر لورازپام بصورت خوراکی مصرف شود، بر روی

۸ - لورازپام تزریقی، به تنهایی یا در ترکیب با مواد دیگر، شدت و مدت تهوع و استفراغ حاصل از داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی را کاهش میدهد.

قابل ذکر است که چنانچه لورازپام در مقادیر کم و منقسم مصرف گردد ممکنست برای بیماران با نقص شدید عملکرد کبدی سالمتر باشد، زیرا تشکیل گلوكورنیدها محدود به رتیکولوم اندوپلاسمیک کبدی نیست.

تداخل دارویی

سایمتیدین، ضدبارداری‌های خوراکی حاوی استروژن، دی‌سولفیرام، ایزوونیازید و اریتو‌مایسین که متابولیسم اکسیداتیو بنزودیازپین‌ها را مهار می‌کنند، کمتر بر لورازپام اثر می‌گذارند. مصرف همزمان داروهای مضعف CNS مانند فرآورده‌های حاوی الکل، ضد دردهای اوپیوئیدی،



نمودار (۱) - مراحل متابولیسم بنزودیازپین‌ها

ممکنست سبب تضعیف CNS در نوزادان گردد، همچین مصرف دارو قبل از زایمان یا در حین آن ممکنست موجب بروز رخوت و سستی در نوزاد شود. متابولیت آن در شیر ترشح می‌شود و چون انجام متابولیسم در نوزادان کند است، بعلت احتمال تجمع، ممکنست منجر به ایجاد تسکین، دشواری در تنفس و کاهش وزن در شیرخواران گردد.

مقدار مصرف

بنابر سن، جنس و نوع بیماری دوز دارو متفاوت است. در جداول ۲ و ۳ فقط اصولی کلی مصرف ذکر می‌گردد.

سیستم تنفس اثر کمی دارد اما بصورت تزیری یا همراه با دیگر مضعف‌های CNS باعث تضعیف تنفس می‌گردد.

چنانچه دارو را در مدت طولانی (۴ تا ۶ هفت) مصرف نماییم عوارض مزمن آن چون واپستگی روانی و جسمی دیده می‌شود اما قدرت لورازپام برای ایجاد واپستگی فیزیکی و روانی محدود می‌باشد.

مصرف در بارداری و شیردهی

لورازپام از جفت عبور مینماید و بنابراین در دوران حاملگی باید منافع دارو در برابر مضار آن سنجیده شود. مصرف این دارو در طول هفته‌های آخر

آرامبخش

نام دارو	مقدار مصرف
کلردیازپوکسید	۱۰ - ۲۰ میلی‌گرم ۲ تا ۳ بار در روز
دیازپام	۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز
لورازپام	۱ - ۲ میلی‌گرم ۱ تا ۲ بار در روز
اکسازپام	۳۰ - ۱۵ میلی‌گرم ۳ تا ۴ بار در روز

جدول ۲ - مقادیر مصرف داروهای آرامبخش

خواب آور

نام دارو	مقدار مصرف (در موقع خواب)
فلورازپام	۱۵ - ۳۰ میلی‌گرم
لورازپام	۴ - ۲ میلی‌گرم

جدول ۳ - مقادیر مصرف داروهای خواب آور

نکات قابل توجه

- ۱ - چون دارو ایجاد اعتیاد مینماید، باید بیش از مقدار توصیه شده و مدت معین مصرف شود.
- ۲ - در صورت فراموش نمودن یک نوبت مصرف دارو، اگر در عرض یک ساعت به یاد آورده شد، دارو مصرف گردد. در غیراینصورت از مصرف آن خودداری نموده و مقدار مصرف بعدی نیز دو برابر نشود.

درمان مصرف بیش از حد

پرستاری خوب و کمک رسانی به فعالیتهای بدنی، اساسی ترین اقدامات درمانی می باشند. داروی جدیدی بنام فلومازنیل بعنوان آتاگونیست اختصاصی بنزودیازپین ها تحت بررسی میباشد. استفاده از این داروی جدید در مسمومیت با داروهای ضد اضطراب رایج نگردیده زیرا:

- ۱ - گران است.
- ۲ - بیمار از یک خواب خوب محروم است.
- ۳ - در اثر مصرف آن، علامت سنترم قطع دیده می شود که بشکل تشنجات واریتمی میباشد. از پیچیدگیهای درمان مسمومیت با بنزودیازپین ها آن است که بیماران در دوران بهبودی به شکل دوره ای دچار تضعیف شدید فعالیت اعصاب مرکزی میگردند. لذا ترجیح بیمار پس از اطمینان در مورد بهبودی کامل او انجام میگیرد.

اشکال دارویی

این دارو بصورت قرص های ۱ و ۲ میلی گرمی در بسته بندی ۱۰۰ عددی موجود میباشد.*

پاورقی:-

* فرم تزریقی این دارو در ایران وجود ندارد.



ماخذ:

- 1/ Bateman, N. ; *Poisoning with psychotropic drugs; Medicine International*; 61: 2530 - 2534; 1989.
- 2/ Rall, W. T.; *Hypnotics and sedative; Ethanol; Gilman, A.G.; The pharmacological Basis of therapeutics*; 8th Ed. ; Vol I; Singapore; pergamon press; pp 345 - 385; 1990.
- 3/ Trevor. A. J., Way • W. L; *Sedative - hypnotics; Katzung, B. G.; Basic and clinical pharmacology*; 4th Ed; U. K; printce - Hall international Inc., pp 264 - 277 , 1989.
- 4/ USP DI; *Drug information for the health care professional*; Vol. IA; Rockville MD: USP publications; pp 600 - 623, 1992.