مجتبی سرکندی
واحد ژنریک پخش رازی

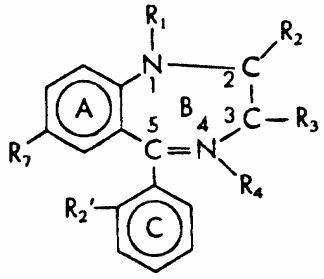
تازه‌های ژنریک:

لورازپام

لورازپـام یک بنزودیـازپین است. لذا ابـتدا بحث مختصری در زمینه بنزودیازپین‌ها از نظرتان می‌گذرد. اگرچه بنزودیازپین‌ها اثرات مشابهی دارند، از لحاظ فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک تفاوت مهمی نشان میدهند. بهمین لحاظ کاربرد بـالینی گونـاگـون پـیدا نموده‌اند.

شیمی

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



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	$-CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	=O	-H	-Cl	-F
Lorazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-Cl
Oxazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-H

جدول ۱ - بنزودیازپین‌های موجود در ایران

واژه بنزودیازپین اشاره به ساختمانی دارد که از یک حلقهٔ بنزنی (A) متصل به حلقه ۷ عضوی دیازپین (B) تشکیل شده است. تمام بنزودیازپینهای مهم حاوی یک استخلاف ۵ - آریل نیز می‌باشند (حلقه C).

گروه‌های الکترون کشنده در موقعیت ۷ حلقهٔ A و 2' 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 جانشین گابا نمی‌شوند، اما حضور گابا برای عمل آنها لازم است.

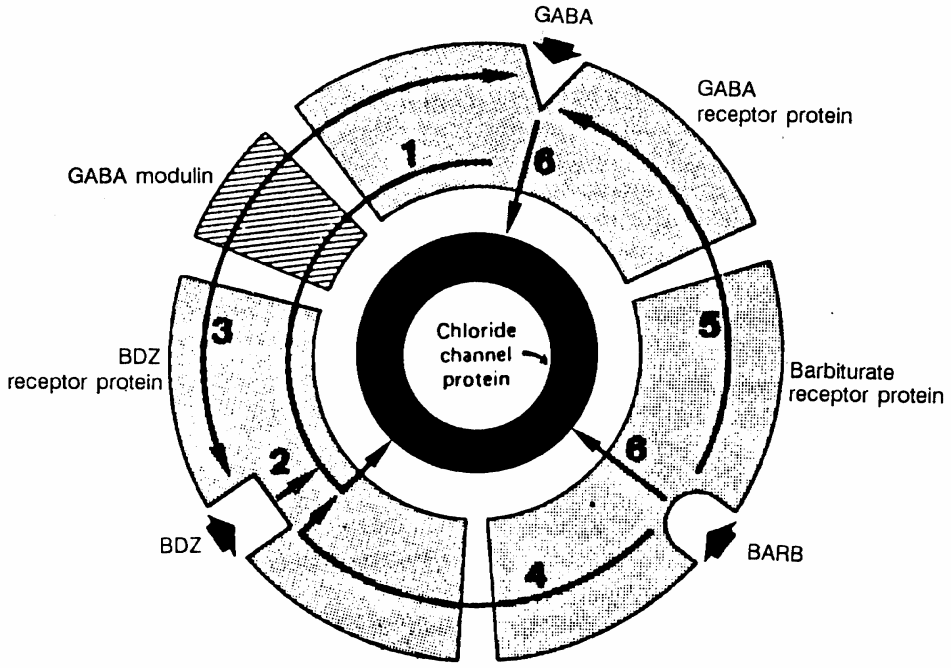
بنزودیازپین‌ها با اتصال به گیرنده‌های بنزودیازپینی به شکل غیرمستقیم اثر گابا ارژیک را در سطح گیرنده‌های پس سیناپسی تقویت می‌کنند، بدون آنکه مستقیماً گیرنده‌های گابا یا کانالهای کلر وابسته به این رسپتور را تحریک‌نمایند. تغییرهدایت یون کلر در اثر برخورد گابا در رسپتورهای گابا بوسیلهٔ بنزودیازپین‌ها تقویت می‌شود و این تقویت موجب افزایش زمان بازشدن کانالهای کلر میگردد.

مجموعه کمپلکس کانال رسپتوری گابا - بنزودیازپین - کلر را در نظر بگیرید. پیوند گابا با گیرنده خودش، از طریق مکانیسم جفت شدن که در آن گابا مودولین و پروتئین رسپتور بنزودیازپین هم دخالت دارند، کانال 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.

فارماکوکینتیک

جذب داخل عضلانی لورازپام سریع و کامل است*.

چنانچه دارو چندبار مصرف شود، تجمع آن حداقل



شکل (۱) - مدل پیشنهادی مجموعه کمپلکس کانال رسپتوری گابا - بنزودیازپین - کلر

است. غلظت پلاسمایی ثابت معمولاً در طی چند روز (۲ تا ۳ روز) بدست می‌آید.

تنها راه متابولیسم لورازپام، کونژوگه شدن (از طریق عامل ۳ - هیدروکسیل) با گلوکورونیک اسید می‌باشد.

نیمه عمر این واکنش معمولاً بین ٦ تا ۱۲ ساعت است.

سرعت متابولیسم داروهایی که از طریق یک واکنش اولیه غیرفعال میگردند عامل مهمی برای تعیین مدت عملشان میباشد. نیمه عمر لورازپام۲۰ - ۱۰ساعت 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 اضطراب و فراموشی بعنوان داروی پیش بیهوشی در بزرگسالان با دوز داخل عضلانی معمولی ۰٫۰۵ میلی گرم تا حداکثر ٤ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن.

٤ - برای رفع اضطراب، فشار حاد روحی و ترس قبل از آندوسکوپی

٥ - برای تسکین علائم حاد سندرم قطع الکل مثل آشفتگی حاد، ترمور، جنون حاد الکلی و توهم.

٦ - 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 فلج مغزی و فلج نیمهٔ تحتانی بدن)؛ پیدایش حرکات غیرارادی، مکرر و بی‌هدف، سندرم stiff - man و کزاز.

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 گلوکورنیدها محدود به رتیکولوم اندوپلاسمیک کبدی نیست.

تداخل دارویی

سایمتیدین، ضدبارداری‌های خوراکی حاوی استروژن، دی‌سولفیرام، ایزونیازید و اریترومایسین که متابولسیم اکسیداتیو بنزودیازپین‌ها را مهار می‌کنند، کمتر بر لورازپام اثر می‌گذارند.

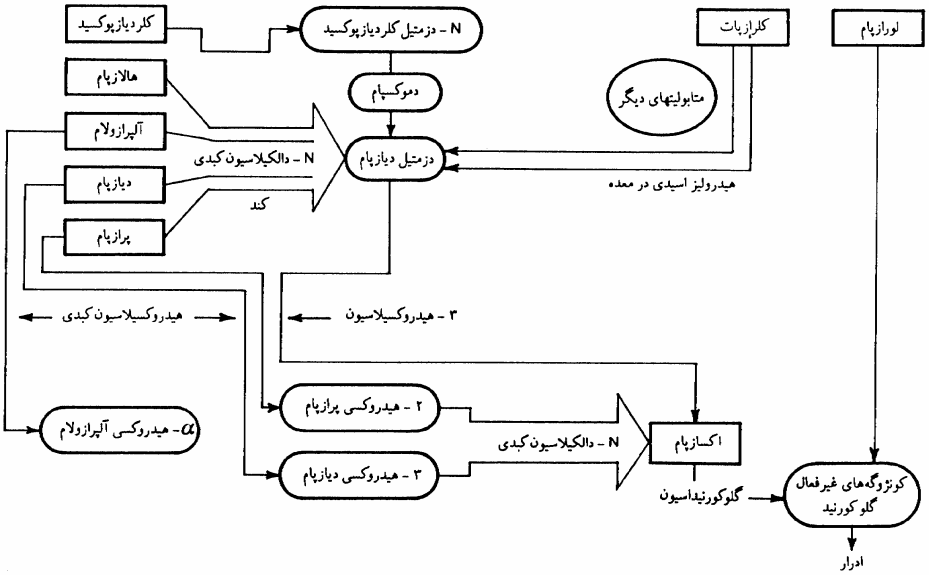
مصرف همزمان داروهای مضعف CNS مانند فرآورده‌های حاوی الکل، ضد دردهای اوپیوئیدی، بیهوش کننده‌های عمومی، مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز، ضدافسردگیهای ۳ حلقه‌ای و داروهای پائین آورندهٔ فشارخون که باعث تضعیف CNS می‌شوند، ممکنست اثر مضعف CNS لورازپام را تشدید نماید.

عوارض جانبی

اغلب در هنگام درمان با بنزودیازپین‌ها عوارض جانبی مثل آرامش، منگی، آتاکسی ولتارژی 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 خواب‌آور 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



نمودار (۱) - مراحل متابولیسم بنزودیازپین‌ها

سیستم تنفسی اثر کمی دارد اما بصورت تزریقی یا همراه بادیگر مضعف‌های CNS باعث تضعیف تنفس میگردد.

چنانچه دارو را در مدت طولانی (٤ تا ٦ هفته) مصرف نمائیم عوارض مزمن آن چون وابستگی روانی و جسمی دیده می‌شود اما قدرت لورازپام برای ایجاد وابستگی 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 ممکنست سبب تضعیف CNS در نوزادان گردد، همچنین 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 تغذیه و کاهش وزن در شیرخواران گردد.

مقدار مصرف

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

آرامبخش

نام دارو	مقدار مصرف
کلردیازپوکسید	۲۰ — ۱۰ میلی‌گرم ۲ تا ۳ بار در روز
دیازپام	۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز
لورازپام	۲ - ۱ میلی‌گرم ۱ تا ۲ بار در روز
اکسازپام	۳۰ - ۱۵ میلی‌گرم ۳ تا ٤ بار در روز

جدول ۲ - مقادیر مصرف داروهای آرامبخش

خواب آور

نام دارو	مقدار مصرف (در موقع خواب)
فلورازپام	۳۰ - ۱۵ میلی‌گرم
لورازپام	٤ - ۲ میلی گرم

جدول ۳ - مقادیر مصرف داروهای خواب آور

نکات قابل توجه

۱ - چون دارو ایجاد اعتیاد مینماید، نباید بیش از مقدار توصیه شده و مدت معین مصرف شود.

۲ - در صورت فراموش نمودن یک نوبت مصرف دارو، اگر در عرض یکساعت به یادآورده 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، اساسی‌ترین اقدامات درمانی می‌باشند. داروی جدیدی بنام فلومازنیل بعنوان آنتاگونیست اختصاصی بنزودیازپین‌ها 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، علائم سندرم قطع دیده می‌شود که بشکل تشنجات واریتمی میباشد.

از پیچیدگیهای درمان مسمومیت با بنزودیازپین‌ها آن است که بیماران در دوران بهبودی به شکل دوره‌ای دچار تضعیف شدید فعالیت اعصاب مرکزی میگردند. لذا ترخیص بیمار پس از اطمینان در مورد بهبودی کامل او انجام می‌گیرد.

اشکال دارویی

این دارو بصورت قرص‌های ۱ و ۲ میلی‌گرمی در بسته‌بندی ۱۰۰ عددی موجود می‌باشد*.

پاورقی:

* فرم تزریقی این دارو در ایران وجود ندارد.

مآخذ:

1/ Bateman, N. ; Poisoning with psych tropic 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.