



مروری بر کاربرد نیترودیازپین‌ها در اختلال اضطرابی منتشر

دکتر حسام الدین حسین جانی، دکتر سعیده راوی

دستیار تخصصی داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

علی‌رغم ترجیح به استفاده از این دسته نسبت به عوامل ضد اضطرابی قدیمی‌تر ولی باید این نکته را در نظر گرفت که در مصرف بنزودیازپین‌ها خطر وابستگی به دارو و سندروم محرومیت از دارو به دنبال قطع ناگهانی آن‌ها وجود دارد و به همین دلیل این داروها برای مصرف طولانی مدت در درمان GAD توصیه نمی‌شوند.

این داروها به منظور درمان طیف وسیعی از اختلال‌های روانی و جسمانی شامل گرفتگی‌های عضلانی، تشنج، اختلالات اضطرابی، بی‌قراری حاد و بی‌خوابی به کار می‌روند. داروهایی از این دسته که شروع اثر سریع و طول اثر کوتاه دارند، معمولاً برای کاهش اضطرابی و ترس و القای خواب قبل از جراحی و سایر اعمال پزشکی استفاده می‌شوند.

بنزودیازپین‌ها به‌عنوان داروهای ضد اضطراب به‌صورت گسترده نسخه می‌شوند و کارایی آن‌ها در درمان اختلال اضطرابی منتشر (GAD¹) و سایر اختلال‌های اضطرابی به خصوص در کوتاه مدت به اثبات رسیده است. بنزودیازپین‌ها علاوه بر اثرات ضد اضطرابی، واجد اثرات شل‌کننده عضلانی ضد تشنج و آرامبخش - خواب‌آور هستند.

بنزودیازپین‌ها باعث رفع سریع علائم اضطراب شده و مزایای بالینی ویژه‌ای در مقایسه با سایر داروها مثل باربیتورات‌ها و الکل دارند. این مزایا عبارتند از: اثرات ضد اضطراب اختصاصی‌تر، میزان مرگ‌ومیر کمتر در مسمومیت و مصرف مقادیر بالا تحمل بهتر عوارض جانبی، پتانسیل سوء استفاده کمتر و تداخل‌های دارویی خطرناک کمتر.

■ مکانیسم اثر

این داروها با اتصال به گیرنده GABA-A باعث تقویت اثر GABA (Gamma Amino Butiric Acid) می‌شوند. چهار نوع گیرنده GABA-A حساس به بنزودیازپین وجود دارند که دارای زیر واحد آلفای متفاوتی هستند ($\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3, \alpha 5$). گیرنده‌های دارای زیر واحد $\alpha 1$ بیشترین فراوانی را داشته و به صورت وسیع در سراسر مغز توزیع شده‌اند. بنزودیازپین‌ها با اثر بر این زیر واحد، باعث اثرات خواب‌آوری و فراموشی‌آور می‌شوند.

اثرات ضداضطراب این داروها مربوط به اتصال به گیرنده دارای زیر واحد $\alpha 2$ است. این گیرنده به طور عمده در دستگاه لیبیک، کورتکس مغز و استریاتوم وجود دارد. تحریک گیرنده GABA باعث مهار تحریک‌پذیری نورون‌ها می‌شود. متأسفانه بنزودیازپین‌های ضداضطرابی دارای اثر انتخابی به هیچ یک از چهار گیرنده GABA-A نیستند و اثر GABA بر همه این گیرنده‌های را تقویت می‌کنند.

■ مقایسه بالینی بنزودیازپین‌ها

از بین بنزودیازپین‌های موجود در بازار دارویی دنیا، ۷ داروی آلپرازولام، کلردیازپوکساید، کلرازپات، دیازپام، لورازپام، اکسازپام و کلونازپام به عنوان ضداضطراب، مورد تأیید FDA قرار گرفته‌اند. بنزودیازپین‌ها در کاهش علائم جسمی و اتونوم اضطرابی بیشتر موثر هستند، در حالی که علائم روانی اضطرابی مانند ترس و نگرانی با داروهای ضدافسردگی بهتر کاهش پیدا می‌کند.

جدول (۱) خصوصیات بالینی بنزودیازپین‌های خوراکی را با هم مقایسه کرده است. میدازولام در

جدول (۱) قرار داده نشده، این دارو یک بنزودیازپین محلول در آب کوتاه اثر بوده که تنها به منظور القای خواب قبل از جراحی یا اقدامات تشخیصی یا اندوسکوپی به کار می‌رود.

■ عوامل موثر در انتخاب بنزودیازپین‌ها

از بین بنزودیازپین‌های در دسترس هیچ کدام از نظر کارایی در درمان GAD برتری بر سایر داروهای این دسته ندارند. آلپرازولام رایج‌ترین داروی مورد استفاده از این دسته در آمریکا است و پس از آن لورازپام، کلونازپام و دیازپام بیشترین استفاده را دارند.

به دلیل کارایی یکسان این داروها در درمان GAD، سایر عوامل در انتخاب یک دارو نسبت به سایرین تأثیر می‌گذارند که مهمترین آن‌ها خصوصیات و تفاوت‌های فارماکوکینتیکی این داروها است. سایر عوامل موثر در انتخاب بنزودیازپین‌ها شامل هزینه و تداخل‌های دارویی آن‌ها می‌باشند.

■ فارماکوکینتیک

داروهای بنزودیازپینی را می‌توان از لحاظ نیمه عمر حذف و تولید یا عدم تولید متابولیت فعال تقسیم‌بندی کرد (جدول ۲، شکل ۱). دیازپام و کلردیازپوکساید نیمه عمری در حد ۴۰-۱۰ ساعت دارند و از طریق اکسیداسیون در کبد به متابولیت فعالی به نام دزمتیل دیازپام (DMDZ) تبدیل می‌شوند. دو پیش دارو کوآزپام و کلرازپات هم به DMDZ تبدیل می‌شوند. DMDZ حداقل نیمه عمری حدود ۱۰۰ ساعت دارد و مصرف مزمن

جدول ۱ - مقایسه خصوصیات بالینی بنزودیازپین‌ها

دارو	مورد مصرف مورد تأیید FDA	مقدار مصرف معمول در افراد کمتر از ۶۵ سال	حداکثر مقدار مصرف در افراد بیشتر از ۶۵ سال	مقدار مصرف معادل
آپرازولام	اضطراب، اضطراب مرتبط با افسردگی، اختلال پانیک	۰/۵-۶ mg/day	۲ mg/day	۱
کلردیازپوکساید	اضطراب، اضطراب قبل از جراحی، محرومیت حاد از الکل	۱۵-۱۰۰ mg/day	۴۰ mg/day	۵۰
کلونازپام	ضدتشنج، اختلال پانیک	۰/۵-۱۲ mg/day	۳ mg/day	۰/۵
کلرازپات	ضدتشنج، اضطراب، محرومیت از الکل	۱۵-۶۰ mg/day	۳۰ mg/day	۱۵
دیازپام	اضطراب، شل کننده عضلانی، محرومیت حاد از الکل، اضطراب قبل از عمل جراحی، ضدتشنج	۴-۴۰ mg/day	۲۰ mg/day	۱۰
استازولام	خواب‌آور	هر شب ۱-۲ mg	هر شب ۱ mg	۲
فلورازپام	خواب‌آور	هر شب ۱۵-۳۰ mg	هر شب ۱۵ mg	۳۰
لورازپام	اضطراب، ضدتشنج، اضطراب مرتبط با افسردگی، خواب‌آوری قبل از بیهوشی	۲-۶ mg	۳ mg/day	۱/۵-۲
اکسازپام	اضطراب، محرومیت از الکل	۳۰-۱۲۰ mg/day	۶۰ mg/day	۳۰
کوآزپام	خواب‌آور	هر شب ۱/۵-۱۵ mg	هر شب ۷/۵ mg	۱۵
متازپام	خواب‌آور	هر شب ۱۵-۳۰ mg	هر شب ۱۵ mg	۳۰
تریازولام	خواب‌آور	هر شب ۰/۱۲۵-۰/۲۵ mg	هر شب ۰/۱۲۵ mg	۰/۲۵

می‌تواند مشکل‌ساز باشد. اگرچه طولانی اثر بودن این داروها تجویز یک‌بار در روز آن‌ها را امکان‌پذیر می‌کند، در اکثر موارد آن‌ها را با مقدار مصرف کم و چندین بار در روز تجویز می‌کنند تا عوارض جانبی آن‌ها کاهش پیدا کند.

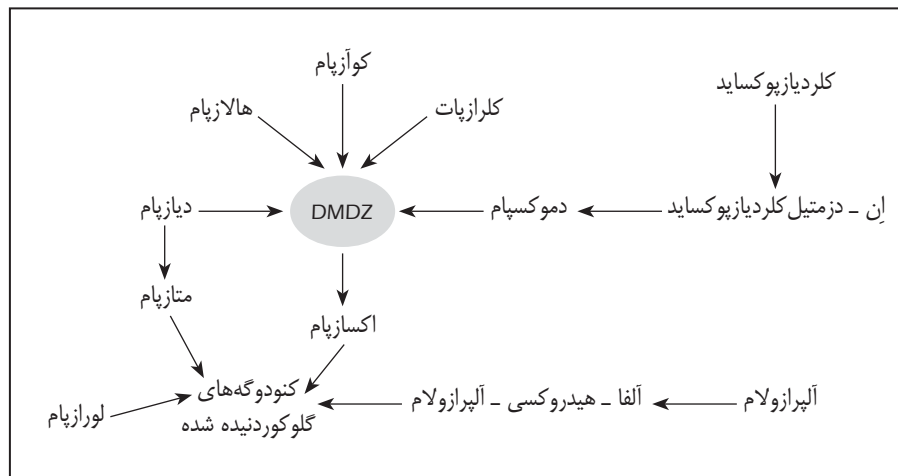
داروهایی که به DMDZ تبدیل می‌گردند، باعث تجمع و طولانی شدن اثرات بالینی آن‌ها می‌گردد. این اثر در افراد مسن، افراد مبتلا به بیماری‌های کبدی، افراد دریافت‌کننده سایر داروهایی که با متابولیسم بنزودیازپین‌ها تداخل دارند و در افرادی که متابولیسم کبدی داروها در آن‌ها ضعیف است،

داروہا خصوصاً برای رفع علایم اضطراب باید سه تا چہار بار در روز تجویز شوند. آلپرازولام توسط CYP3A4 متابولیزہ می‌گردد. لورازپام، متازپام و اکسازپام گلوکورونیدہ شدہ و فقط فاز ۲ متابولیسم را طی می‌کند. متابولیت فعال ندارند و در مصرف مزمن تجمع پیدا نمی‌کنند. این داروہا برای مصرف در افراد مسن و افراد مبتلا بہ بیماری‌های کبدی بر بنزودیازپین‌های طولانی اثر ارجح هستند. برخلاف فاز یک متابولیسم، بہ نظر می‌رسد عملکرد فاز دو با افزایش سن کاهش

کلونازپام مسیر متابولیسمی کبدی متفاوتی دارد (شامل ہیدروکسیلاسیون اکسیداتیو، احیا و استیلاسیون). آنزیم‌های خاصی برای متابولیسم کلونازپام مشخص نشده‌اند ولی بہ نظر می‌رسد کہ این دارو سوبسترای CYP3A4 باشد. نیمہ عمر حذف کلونازپام ۲۰-۵۰ ساعت است و تجویز یک‌بار در روز این دارو را امکان‌پذیر می‌کند. آلپرازولام و لورازپام نیمہ عمر متوسط در حد ۱۰-۲۰ ساعت دارند. اکسازپام نیمہ عمر کوتاہ تا متوسط در حد ۵-۱۴ ساعت دارد. ہر سه این

جدول ۲ - مقایسہ خواص فارماکوکینتیک بنزودیازپین‌ها

دارو	نیمہ عمر حذف (ساعت)	اتصال پروتئین	مسیر متابولیسمی	سرعت شروع اثر پس از مصرف خوراکی
کلردیازپوکساید	بیش از ۱۰۰	۹۶ درصد	اکسیداسیون	متوسط
دیازپام	بیش از ۱۰۰	۹۸ درصد	اکسیداسیون (CYP3A4, CYP2C19)	خیلی سریع
اکسازپام	۵-۱۴	۸۷ درصد	کونژوگاسیون	آہستہ
فلورازپام	بیش از ۱۰۰	۹۷ درصد	اکسیداسیون	سریع
کلرازپات	بیش از ۱۰۰	۹۸ درصد	اکسیداسیون	سریع
لورازپام	۱۰-۲۰	۸۵-۹۰ درصد	کونژوگاسیون	متوسط
آلپرازولام	۱۲-۱۵	۸۰ درصد	اکسیداسیون (CYP3A4)	سریع
متازپام	۱۰-۲۰	۹۸ درصد	کونژوگاسیون	متوسط
تریازولام	۵-۱/۵	۹۰ درصد	اکسیداسیون (CYP3A4)	متوسط
کوآزپام	۴۷-۱۰۰	بیش از ۹۵ درصد	اکسیداسیون	سریع
استازولام	۲۴	۹۳ درصد	اکسیداسیون	متوسط
کلونازپام	۲۰-۵۰	۸۵ درصد	اکسیداسیون، احیا (CYP3A4)	متوسط
میدازولام	۱-۴	۹۷ درصد	اکسیداسیون (CYP3A4)	-



شکل ۱ - مسیرهای متابولیک بنزودیازپین‌ها

بازار دارویی دنیا موجود بوده و در موارد کنترل بی‌قراری‌های شدید یا تشنج، ایجاد آرامش و خواب قبل از عمل جراحی استفاده می‌شوند. از تزریق داخل عضلانی دیازپام یا کلردیازپوکساید باید اجتناب کرد، زیرا سرعت و میزان جذب آن‌ها از محل تزریق عضلانی بسیار متغیر بوده و در ضمن تزریق عضلانی آن‌ها بسیار دردناک است. لورازپام پس از تزریق داخل عضلانی، جذب سریع، کامل و قابل اعتمادی داشته و در مواردی که نیاز به تزریق عضلانی دارو برای کنترل سریع اضطراب و آژیتاسیون است، لورازپام بنزودیازپین انتخابی است (۱).

■ نحوه تجویز به عنوان ضداضطراب

بنزودیازپین‌ها عموماً با دوزهای کم شروع شده و در صورت نیاز بر مبنای میزان پاسخ‌دهی، مقدار مصرف آن‌ها به تدریج افزایش می‌یابد.

پیدا نمی‌کند.

بنزودیازپین‌ها به سهولت و طی ۲-۳ ساعت پس از مصرف خوراکی جذب می‌شوند و توزیع گسترده‌ای در بدن داشته و عمدتاً در نواحی غنی از چربی مانند سیستم عصبی مرکزی (CNS) و بافت‌های چربی تجمع پیدا می‌کنند. دیازپام و کلرازپات بیشترین حلالیت در چربی و در نتیجه سریع‌ترین شروع اثر را دارد که در هنگام نیاز به اثرات ضداضطراب سریع می‌تواند مفید باشد. همچنین بنزودیازپین‌ها با چربی دوستی بالا به سرعت هم از مغز خارج شده که این امر می‌تواند باعث کاهش طول اثر آن‌ها شود. به‌عنوان مثال علی‌رغم این‌که دیازپام نیمه عمر بسیار طولانی دارد اما اثرات بالینی آن در مدت زمان کمتری نسبت به لورازپام دوام می‌آورد.

دیازپام، لورازپام، کلردیازپوکساید و میدازولام به شکل تزریقی (وریدی و داخل عضلانی) در

به عنوان نمونه:

کلونازپام با دوز ۰/۲۵-۰/۵ میلی گرم خوارکی یک یا دو بار در روز شروع شده و در صورت نیاز می‌تواند تا ۱ میلی گرم دو یا سه بار در روز افزایش یابد.

آپرازولام با دوز ۰/۲۵-۰/۵ میلی گرم سه بار در روز شروع شده و در صورت نیاز هر سه تا چهار روز یکبار می‌توان دوز آن را افزایش داد.

دیازپام با دوز ۲/۵-۵ میلی گرم خوراکی یک یا دو بار در روز شروع شده و در صورت نیاز می‌تواند تا ۱۰ میلی گرم دو یا سه بار در روز افزایش یابد. لورازپام با دوز ۱-۰/۵ میلی گرم خوراکی سه بار در روز شروع شده و در صورت نیاز می‌تواند تا ۱/۵ میلی گرم چهار بار در روز افزایش یابد (۲).

■ عوارض جانبی

احساس خواب‌آلودگی و خستگی رایج‌ترین عوارض این داروها هستند اما اثرات خواب‌آور آن‌ها می‌تواند در رفع بی‌خوابی که در این موارد همراه با اضطراب دیده می‌شود، مفید باشد. پس از ۲-۱ هفته مصرف مداوم به اثرات خواب‌آور این داروها تحمل ایجاد می‌شود و در نتیجه، بنزودیازپین‌ها به مدت کوتاهی باید به عنوان داروی خواب‌آور استفاده شوند. به نظر نمی‌رسد به اثرات ضداضطراب و شل‌کننده عضلانی این داروها تحمل ایجاد شود. بنزودیازپین‌ها می‌توانند باعث اختلال شناختی و فراموشی بعد از مصرف گردند (کاهش توانایی یادآوری حوادثی که فرد پس از مصرف دارو با آن‌ها مواجه شده است) که وابسته به مقدار مصرف بوده و با قطع دارو برگشت‌پذیر است.

مصرف همزمان بنزودیازپین‌ها با الکل باعث افزایش خطر بروز اختلال در حافظه، خواب‌آلودگی و سایر اثرات خطرناک مانند دپرسیون تنفسی می‌شود. افراد مسن به اثرات خواب‌آور، اختلال‌های شناختی و عوارض حرکتی این داروها حساس‌تر هستند و تحمل به این اثرات هم در این افراد آهسته‌تر ایجاد می‌شود.

عوارض حرکتی بنزودیازپین‌ها شامل اختلال در حفظ تعادل، تطابق و تأخیر در زمان بروز واکنش می‌باشد. این اثرات هم وابسته به دوز هستند اما معمولاً پس از چند هفته ادامه مصرف از بین می‌روند.

بنزودیازپین‌های طولانی اثری که شب مصرف شده‌اند می‌توانند برای رانندگی در روز بعد خطرآفرین باشند.

بنزودیازپین‌ها ممکن است باعث زمین خوردن خصوصاً در افراد مسن شوند. اگرچه افزایش سریع مقدار مصرف و مصرف مقادیر بالای عوامل خطرناک اصلی برای این عارضه هستند اما استفاده از داروهای کم داروهای کوتاه اثر هم می‌تواند خطر افتادن را در افراد مسن افزایش دهد. هر چند ممکن است به عوارض حرکتی این داروها تحمل حاصل شود اما این عارضه معمولاً در افراد مسن از بین نمی‌رود. به همین دلیل بنزودیازپین‌ها باید به عنوان خط دوم درمان در افراد مسن در نظر گرفته شوند. دپرسیون تنفسی یک عارضه دیگر این داروها است که بیشتر در افراد مبتلا به بیماری‌های شدید تنفسی، در موارد مصرف دوزهای بیش از حد یا در مصرف همزمان با الکل یا سایر داروهای ساپرس‌کننده مرکز تنفسی اهمیت پیدا می‌کند.

توصیه می‌گردد از مصرف بنزودیازپین‌ها در بیماران دچار آپنه هنگام خواب اجتناب شود. مشکلات تنفسی معمولاً در تجویز داخل وریدی این داروها به وجود می‌آید. دپرسیون شدید تنفسی در مصرف همزمان این داروها با اولانزاپین لوکساپین یا کلوزاپین هم رخ می‌دهد.

■ سوء استفاده از بنزودیازپین‌ها و وابستگی به این داروها

سوء استفاده از یک دارو به معنای استفاده تفریحی از آن دارو برای اهداف غیردرمانی است که همراه با افزایش مقدار مصرف مکرر، ادامه مصرف دارو علی‌رغم بروز عواقب منفی و از دست دادن کنترل فرد بر روی استفاده از دارو می‌باشد. احتمال وابستگی به بنزودیازپین‌ها و یا سوء استفاده از این داروها نسبتاً کم است. احتمال سوء استفاده از دیازپام، آلپرازولام و لورازپام بیشتر از اکسازپام و کلردیازپوکساید است که علت آن شروع اثر سریع‌تر این داروها می‌باشد که ممکن است باعث احساس سرخوشی در فرد مصرف‌کننده شود (۱).

بیماران مبتلا به GAD مزمن با کمترین علائم افسردگی و عدم سابقه سوء استفاده از مواد در صورت عدم تأثیر داروهای ضدافسردگی یا عدم تحمل آن‌ها، کاندید درمان طولانی مدت با مقدار مصرف کم بنزودیازپین هستند.

بیمارانی که به اثرات دارو سریعاً تحمل نشان می‌دهند، برخلاف توصیه پزشکی مقدار مصرف دارو را افزایش می‌دهند یا علائم محرومیت از دارو را نشان می‌دهند، کاندید مناسبی برای درمان مزمن

با بنزودیازپین‌ها نیستند (۲). وابستگی به بنزودیازپین‌ها یک پدیده فیزیولوژیک بوده که در اثر آن، پس از قطع ناگهانی دارو، علائم سندروم محرومیت از دارو در فرد بروز پیدا می‌کند. شروع سندروم محرومیت از دارو، طول مدت و شدت علائم آن، به مقدار مصرف، طول مدت مصرف، سرعت قطع و نیمه عمر داروی بنزودیازپینی بستگی دارد. علائم ناشی از قطع ناگهانی بنزودیازپین‌های با نیمه عمر کوتاه معمولاً ۱-۲ روز پس از قطع دارو ظاهر شده، شدیدتر بوده و مدت زمان کمتری طول می‌کشد، اما در قطع ناگهانی داروهای با نیمه عمر طولانی علائم معمولاً ۴-۷ روز بعد بروز پیدا می‌کنند و ممکن است تا چند هفته ادامه داشته باشند (جدول ۳). تشنج در مصرف مقادیر بالا و هم‌چنین مقادیر درمانی داروهای با نیمه عمر کوتاه و معمولاً در طی ۳ روز پس از قطع ناگهانی آن‌ها رخ می‌دهد. تشنج معمولاً یک هفته پس از قطع ناگهانی بنزودیازپین‌های با نیمه عمر طولانی می‌تواند رخ

جدول ۳ - علائم ناشی از سندروم محرومیت از بنزودیازپین‌ها

اضطراب، بی‌خوابی، تحریک‌پذیری درد یا ضعف عضلانی، لرزش کاهش اشتها، بی‌قراری	علائم رایج
تهوع، افسردگی، عدم تعادل افزایش رفلکس‌ها، تاری دید خستگی، کابوس شبانه	علائم کمتر رایج
گیجی، دلبریوم، سایکوز، تشنج و زوز گوش، توهّم، بدبینی	علائم نادر

دهد. عوامل خطر بروز تشنج شامل: ضربه به سر وابستگی به الکل، اختلال در EEG، استفاده از سایر داروهایی که آستانه تشنج را کاهش می‌دهند مقادیر بالای بنزودیازپین‌ها و مصرف طولانی مدت آن‌ها است.

در این موارد، دیازپام با مقدار ۱۰-۲۰ میلی گرم خوراکی باید تجویز شده و در صورت نیاز هر ۱-۲ ساعت یکبار تکرار گردد. عود مجدد بیماری در ۵۰-۸۰ درصد بیماران مبتلا به GAD به دنبال قطع درمان تک دارویی با بنزودیازپین‌ها گزارش شده است. به دلیل احتمال وابستگی فیزیکی به بنزودیازپین‌ها، توصیه می‌گردد که مدت مصرف آن‌ها در درمان علائم GAD به کوتاه‌ترین زمان ممکن محدود شود. بنابراین، در GAD، مصرف همزمان آن‌ها با داروهای ضدافسردگی برای کنترل حاد علائم اضطراب و تا زمانی که اثرات ضداضطراب داروهای ضدافسردگی آغاز شود به مدت ۶-۲ هفته توصیه می‌گردد. حتی با وجود این که احتمال بروز سندروم محرومیت از دارو به دنبال قطع ناگهانی بنزودیازپین‌ها در مصرف کوتاه مدت خیلی کم است با این حال توصیه به قطع تدریجی آن‌ها می‌شود.

بنزودیازپین‌ها در درمان GAD باید به طور منظم مصرف شوند و مصرف «در صورت نیاز» آن‌ها (صرفاً هرگاه که بیمار دچار علائم اضطراب شد) توصیه نمی‌شود. مصرف در صورت نیاز آن‌ها تنها در موارد اضطراب‌های کوتاه مدت مانند نگرانی از مسافرت‌های هوایی یا اعمال دندانپزشکی توصیه می‌شود.

برای قطع تدریجی بنزودیازپین‌ها، روش‌های

متعددی وجود دارد اما شیوه رایج قطع آن‌ها به این صورت است که ۲۵-۱۰ درصد مقدار مصرف را هر ۱-۲ هفته کاهش دهیم. ۵۰ درصد اولیه مقدار مصرف بنزودیازپین را می‌توان با سرعت بیشتری کاهش داد (۲۵ درصد دوز هر هفته). از آن‌جا که علائم محرومیت ناشی از قطع بنزودیازپین‌های کوتاه اثر نسبت به انواع طولانی اثر شدیدتر است می‌توان یک بنزودیازپین طولانی اثر را با مقدار مصرف معادل جایگزین کرده و سپس مقدار مصرف آن را به تدریج کاهش داد.

استفاده کمکی از کاربامازپین باعث کاهش شدت علائم محرومیت از دارو طی قطع تدریجی بنزودیازپین‌ها می‌شود. پروپرانولول باعث کاهش علائم فیزیکی قطع مانند لرزش و تپش کاردی می‌گردد اما بر اضطراب و خطر بروز تشنج تأثیری ندارد.

■ تداخل‌های دارویی

تداخل‌های بنزودیازپین‌ها را می‌توان دو گروه کلی تداخل‌های فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک طبقه‌بندی کرد. مهمترین تداخل‌های فارماکودینامیکی بنزودیازپین‌ها با داروهای است که اثر مهار بر عملکردهای سیستم عصبی مرکزی دارند مانند الکل و باربیتورات‌ها. تداخل‌های فارماکوکینتیک مهم شامل مصرف همزمان بنزودیازپین‌ها با داروهای مهارکننده یا القاکننده متابولیسم آن‌ها هستند. ایزوآنزیم‌های CYP3A4 و CYP2C19 مسؤوول عمده تداخل‌های فارماکوکینتیک بنزودیازپین‌ها هستند.

قرص‌های ضدبارداری خوراکی حاوی استروژن

می‌توان از تک دوز آن‌ها یا مصرف مرتب مقادیر کم از سه ماهه دوم به بعد استفاده کرد. آلپرازولام لورازپام و کلونازپام در مقادیر کم، داروهای انتخابی برای مصرف در بارداری هستند.

نوزاد متولد شده از مادری که حین بارداری داروی بنزودیازپینی مصرف می‌کرده ممکن است دچار مشکلاتی مانند علایم محرومیت از دارو خواب‌آلودگی، ضعف عضلانی، آپنه، ضعف در غذا خوردن، نقص در تنظیم درجه حرارت بدن، وزن کم هنگام تولد و زایمان زودرس شود.

در بیمارانی که در حین مصرف بنزودیازپین‌ها باردار می‌شوند، نباید دارو را ناگهانی قطع کرد و باید قطع دارو تدریجی اما با حداکثر سرعت ممکن صورت گیرد. در صورتی که امکان قطع دارو وجود ندارد، مقدار مصرف دارو باید به حداقل مقدار مصرف موثر کاهش یابد.

بنزودیازپین‌ها به راحتی در شیر ترشح می‌شوند و نباید در دوران شیردهی تجویز گردند. در صورت نیاز باید از داروهای کوتاه اثر که متابولیت فعال ندارند استفاده کرد تا از بروز عوارضی مانند خواب‌آلودگی، ضعف در غذا خوردن و علایم محرومیت از دارو در نوزاد جلوگیری شود (۱).

از طریق مهار متابولیسم بنزودیازپین‌ها از جمله آلپرازولام توسط CYP3A4 موجب تشدید عوارض آن‌ها می‌شوند. بنابراین، کاهش مقدار مصرف بنزودیازپین‌ها در مصرف همزمان با داروهای خوراکی ضدبارداری ممکن است نیاز باشد.

سیگار کشیدن باعث افزایش کلیرانس بعضی بنزودیازپین‌ها (کلرازپات، لورازپام، اکسازپام) می‌شود اما بر برخی دیگر (دیازپام، میدازولام و کلردیازپوکساید) تأثیری ندارد.

مصرف مواد غذایی حاوی کافئین علاوه بر تشدید اضطراب ممکن است اثربخشی آلپرازولام را کاهش دهد. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که مصرف کافئین می‌تواند غلظت دیازپام را حدود ۲۲ درصد کاهش دهد. ضدقارچ‌های آزولی در مصرف همزمان از طریق مهار CYP3A4 می‌توانند سطح زیر منفی آلپرازولام را ۱۷۰ درصد افزایش دهند. بنابراین، مقدار مصرف آلپرازولام در مصرف همزمان باید به یک سوم کاهش یابد.

تعدادی از عوامل فیزیولوژیک می‌توانند فارماکوکینتیک بنزودیازپین‌ها را تحت تأثیر قرار دهند. این عوامل عبارتند از: افزایش سن، جنس چاقی، بیماری کبدی، بیماری کلیوی و نژاد.

■ مصرف در بارداری و شیردهی

اکثر بنزودیازپین‌ها از نظر مصرف در بارداری در گروه D قرار دارند. اگرچه بنزودیازپین‌ها اثرات ترانوتونیک قوی از خود نشان نداده‌اند، همیشه توصیه می‌شود که تا حد امکان از مصرف دارو در دوران بارداری و خصوصاً در سه ماهه اول خودداری گردد. در صورت نیاز به مصرف بنزودیازپین‌ها

منابع

1. Guthrie SK. Bostwick JR. Anxiety Disorders. In: Alldredge Bk. Corelli RL. Ernst ME. Applied Therapeutics. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 1863-1899.
2. Bystritsky A. Stein MB. Hermann R. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder [online]. 2013 sep 10 [cited 2013 nov 12]. Available from VRL: <http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-generalized-anxiety-disorder.html>.