

Benzodiazepines & Nonbenzodiazepines Sedatives

Dr. Mehdi Momeni

Associate professor of TUMS Shariati Hospital

مقدمه :

بنزودیازپین‌ها معمولاً برای درمان کوتاه مدت اضطراب، بیخوابی، تشنج و سندروم قطع الکل بکار می‌روند

اثرات دارویی شایع

- ۱- آرامبخش‌ها (Sedatives)
- ۲- خواب‌آورها (Hypnotic)
- ۳- ضد اضطراب (Anxiolytic)
- ۴- ضد تشنج (Anticonvulsant)
- ۵- شل کننده عضلات (Muscle Relaxant)
- ۶- ایجاد آمنزی (Amnestic)

فارماکولوژی بنزودیازپین‌ها

عملکرد اصلی از طریق چسبیدن به گیرنده‌های آلفا سیستم GABA در سیستم اعصاب مرکزی است

با چسبیدن به این گیرنده‌ها آنها را فعال کرده و فعالیت مهارى GABA تشدید میشود

بر اساس عمل به سه دسته تقسیم میشوند:

- عوامل کوتاه اثر مانند: میدانزولام
- عوامل متوسط اثر مانند: لورازپام
- عوامل طولانی اثر مانند: دیازپام

فارماکولوژی بنزودیازپین‌ها

- به طور نسبی محلول در چربی هستند
- به دلیل محلولیت در چربی از BBB عبور میکنند
- در کبد به یکی از روشهای کونژوگاسیون یا اکسیداسیون یا هر دو متابولیزه میشوند
- از نظر تاثیر روی جنین در کلاس D هستند

TABLE 183-1 Benzodiazepines

Generic Name	Time to Peak Effect (hours) [†]	Elimination Half-Life (hours) [‡]	Duration of Action (hours)	Active Metabolite Half-Life (hours)	Oral Dose Equivalents in Milligrams of Diazepam 10 Milligrams
Short Acting					
Alprazolam*	1–2	6–12	4–7	No	0.5
Midazolam*	IV 1–2 min IM 10–15 min PO 0.5–1	3–6	IV 2 IM 4–6 PO 4–6	Yes	5
Oxazepam*	0.3–0.5	5–10	3–6	No	20
Tetrazepam	1–3	15	6–8	No	50–100
Triazolam*	0.25–0.5	2–5	6–7	No	0.25–0.50
Intermediate Acting					
Bromazepam	1–3	10–20	<12	Yes	5–6
Cinolazepam	0.5–2	9	9	No	40
Estazolam*	1	10–24	<12	No	1–2
Flunitrazepam	0.25–0.3	18–24	4–6	Yes (36–200)	1
Loprazolam	0.5–4	6–12	<12	No	1–2
Lorazepam*	IV 5–20 min IM 20–30 min PO 0.5–1	9–16	6–8	No	1
Lormetazepam	0.5–2	10–12	<12	No	1–2
Nimetazepam	0.25–0.5	14–30	<12	No	5
Nitrazepam	0.5–5	16–48	<12	No	10
Premazepam	2	10–13	<12	No	3.75
Temazepam*	1.5	9–12	5–20	No	20
Long Acting					
Chlordiazepoxide*	2	5–30	5–30	Yes (36–200)	25
Clonazepam*	0.3–0.5	20–80	<12	No	0.5
Clorazepate*	1–2	48	8–24	Yes (36–200)	15
Cloxazolam	2–5	65	18–50	No	1–2
Diazepam*	IV 1–5 min PO 15–45 min PR 5–45 min	20–50	IV 0.25–1 PO 12–24	Yes (36–200)	10
Flurazepam*	0.5–1	2	12	Yes (50–100)	15–30
Flutoprazepam	0.5–2	60–90	24	Yes	2–3
Halazepam	1–3	—	12–24	Yes (30–100)	20–40
Ketazolam	2.5–3	30–100	12–24	Yes (36–200)	15–30
Medazepam	—	36–150	10–12	Yes (36–200)	10
Nordazepam	2	40–50	12–14	Yes (50–120)	10
Phenazepam	1.5–4	60	12	Yes	1
Pinazepam	1–2	20–25	12–24	Yes (40–100)	20
Prazepam	2–6	40–80	12–24	Yes (36–200)	10–20
Quazepam*	0.5–2	27–41	12–24	Yes (28–80)	20

- Medazepam بیشترین نیمه عمر را دارد
- آلپرازولام و کلونازپام در مقایسه با دیازپام قوی‌تر هستند
- کوتاه اثر مانند: میدازولام، آلپرازولام، آگزازپام، تریازولام
- متوسط اثر مانند: لورازپام، لوپرازپام، تمازپام
- طولانی اثر مانند: دیازپام، کلونازپام، کلردیازپوکساید

علائم بالینی

- علائم غالب در مسمومیت BNZ علائم نرولوژیک است (کنفوزیون، سرگیجه، آتاکسی و تکلم مختل)
- واکنشهای پارادوکسیکال بسیار نادر است (برانگیختگی، اضطراب، دلیریوم و پرخاشگری)
- سایر علائم : سردرد، تهوع، درد قفسه سینه، اسهال
- کوماي طولانی مدت نادر است
- مرگ در اثر مسمومیت ایزوله با بنزودیازپین ها نادر است
- اغلب مرگ در اثر مسمومیت با سایر داروها رخ میدهد

ریسک فاکتورهای افزایش علائم نرولوژیک:

- افراد مسن ، نوزادان و کودکان

- کمبود پروتئین

- بیماری کبدی

مسمومیت پروپیلن گلیکول

پروپیلن گلیکول بعنوان رقیق کننده در موارد تزریقی دیازپام و لورازپام ممکن است باعث عوارض شدیدی بشود

- اسیدوز متابولیک
- نفروتوکسی سیتی
- و حالت هیپراسمولار

(درمان همودیالیز)

تشخیص

- افزایش سطح سرمی BNZ به طور روتین توصیه نمیشود
- تست غربالگری در ادرار میتوانند موارد کوتاه اثر مثل لورازپام را تا سه روز پس از خوردن کشف کند
- تست غربالگری در ادرار میتوانند موارد طولانی اثر مثل دیازپام را تا سی روز پس از خوردن کشف کند
- یافتن BNZ در ادرار نمیتواند همیشه دلیل بر مصرف اخیر باشد
- تشخیص بیشتر بر اساس شرح حال و یافته های بالینی است

درمان

- ایجاد استفراغ ممنوع است
- لاواژ معده مفید نیست
- ایجاد دیورز و همودیالیز مفید نیستند
- درمان عمدتاً نگهدارنده است
- به فکر سایر موارد کاهش سطح هوشیاری باشید
- آنتاگونیست انتخابی BNZ در CNS داروی فلومازنیل است

فلومازنیل

- از بین بردن کوما در اوردوز بنزودیازپین‌ها
- برطرف کردن سدیشن ناشی از مصرف BNZ در پروسیجرها
- برطرف کردن نیاز به اینتوباسیون و تهویه مکانیکی در مسمومیت BNZ
- عارضه مهم آن تشنج هست
- نیمه عمر آن یک ساعت
- دوز ۰/۲ میلیگرمی و قابل تکرار

تشنج ناشی از فلومازنیل

ریسک فاکتورهای تشنج:

- Coingestion بویژه با داروهای کاهش دهنده آستانه تشنج
- مصرف کنندگان مزمن افراد وابسته به بنزودیازپین ها

درمان تشنج ناشی از فلومازنیل:

پروپوفول یا فنوباربیتال

کنتراندیکاسیونهای فلومازنیل

TABLE 183-2 Contraindications to Flumazenil

- Overdose of unknown agents
- Suspected or known physical dependence on benzodiazepines
- Suspected cyclic antidepressant overdose
- Co-ingestion of seizure-inducing agents
- Known seizure disorder
- Suspected increased intracranial pressure

Nonbenzodiazepine Sedatives

داروهای غیربنزودیازپینی:

- بوسپیرون (Buspirone)
- کلرال هیدرات (Chloral Hydrate)
- گاما هیدروکسی بوتیرات (GHB)
- ملاتونین (Melatonin)
- میپروبامات (Meprobamat)
- راملتون (Ramelteon)
- زولپیدم (Zolpidem)

TABLE 184-1 Nonbenzodiazepine Sedative-Hypnotics

Name	Recommended Initial Adult Dose (oral; milligrams)	Recommended Maximum Adult Daily Dose (milligrams)	Time to Peak Plasma Levels	Elimination Half-Life
Buspirone	5 three times a day	60	40–90 min	2–3 h
Carisoprodol	250–350 four times a day	1400	1.5 h	2 h
Chloral hydrate	500–1000	Typically single dose 30 minutes before procedure	30 min	4 min for chloral hydrate and 6–10 h for trichloroethanol
γ -Hydroxybutyrate	See text	See text	30–60 min	0.3–1 h
Melatonin	0.2–5 qhs	5–10	30–60 min	40–50 min
Meprobamate	400 TID or QID	2400	3.6 h	10 h
Ramelteon	8 qhs	8	45 min	1–2.6 h
Tasimelteon	20 qhs	20	0.5–3 h	1.3 h
Zaleplon	5 qhs	20	0.7–1.4 h	0.9–1.2 h
Zolpidem	5 qhs	10	1–2 h	1.4–4.5 h
Zopiclone*	7.5 qhs	7.5	1.5–2 h	5–6 h
Eszopiclone	1 qhs	3	1–1.5 h	6–7 h

Abbreviations: qhs = at bedtime; QID = four times per day; TID = three times per day.

Buspirone

- برای درمان افسردگی و اعتیاد به نیکوتین استفاده میشود
- باعث افزایش فعالیت سروتونرژیک، آدرنرژیک، و دوپامینرژیک و گاهی ساپرس CNS میشود
- در کبد متابولیزه میشود و دفع آن کلیوی است
- عوارض مسمومیت: سدیشن، ناراحتی گوارشی و دیزینس
- اوردوز با آن بخوبی تحمل میشود
- درمان اوردوز نگهدارنده و حمایتی است
- بندرت تشنج جنرالیزه و سندروم سرتونرژیک

Meprobamate

- به عنوان داروی ضد اضطراب بکار میرود
- دفع آن کلیوی است
- عوارض شامل: سدیشن، کوما، دیرسیون قلبی ریوی
- عارضه مهم: بزوار در معده و کومای طولانی
- درمان بزوار خروج توسط آندوسکوپی یا شارکول فعال

Zolpidem

- برای درمان insomnia بکار میورد
- با افزایش عملکرد گابا در CNS باعث القای خواب
- کاهش دوز در بیماران مبتلا به اختلالات کبدی و کلیوی
- عوارض شایع خواب آلودگی و تهوع است
- عارضه مهم، راه رفتن هنگام خواب (vivid dreams)
- در مسمومیت نوار قلبی گرفته شود
- انتوباسیون ممکن است لازم شود
- درمان هیپوتنشن: تجویز مایعات وریدی و وازوپرسور

Melatonin

- یک هورمون اندوژن که از غده هیپوفیز ترشح میشود
- در چرخه خواب و بیداری نقش دارد
- به شکل فراورده قرص یا کپسول هست
- در CNS دو تا گیرنده دارد: MT1 و MT2
- از طریق کلیه دفع میشود
- عوارض شایع: خستگی، سردرد، سرگیجه، و بیقراری
- در مسمومیت دو عارضه شایع سدیشن و دیس ارینیشن

Chloral Hydrate

- قدیمی ترین داروی سداتیو و خواب آوری
- Sedation میدهد ولی رفلکسهای تنفسی باقی میماند
- بصورت خوراکی و رکتال استفاده میشود
- برای سدیشن پروسیجرهای اطفال مناسب است
- مصرف همزمان با اتانول سدیشن عمیق میدهد
- استشمام بوی گلابی کلید تشخیصی مهمی است

عوارض مسمومیت با کلرال هیدرات

- عارضه خطرناک آن کوما است

- عوارض گوارشی:

(تهوع و استفراغ و گاستریت همورازیک)

- عوارض قلبی:

(ناپایداری قلبی عروقی- اختلال الکتریکی قلب - دیس ریتمی بطنی- PVC -
Tdp – VF و آسیستول)

درمان مسمومیت با کلرال هیدرات

- درمان مسمومیت کلرال هیدرات نگهدارنده و حمایتی است
- درمان آریتمی های آن بتابلوکرها است
- درمان تورساد بطنی آن منیزیم وریدی است
- در موارد کوما اینتوباسیون لازم است

Hydroxy butyrate

- گاما هیدروکسی بوتیرات بعنوان داروی بیهوشی
- در آمریکا بعنوان درمان ناركولپسی مورد تایید است
- برای داروی بدن سازی- ضدافسردگی - ضد اضطراب و خواب آور هم استفاده میشود
- بعنوان داروی کمکی ترک الکل و درمان علائم ترک الکل
- نیمه عمر پایین دارد
- همزمانی با الکل نیمه عمر را بالا میبرد

درمان مسمومیت GHB

- درمان مسمومیت گاما هیدروکسی بوتیرات :
نگهدارنده و حمایتی است

بیماران کومایی انتبوسیون لازم است

فیزوستیگمین و نئوستیگمین توصیه نمیشود

TABLE 184-2**Selected Aspects of Nonbenzodiazepine Overdose**

Agent	Features Commonly Seen With Overdose	Unique Toxicologic Effects
Buspirone	Sedation	Generalized seizures (rare) Serotonin syndrome
Carisoprodol	Sedation, coma, cardiovascular collapse, pulmonary edema	Myoclonic jerks
Meprobamate	Sedation, coma, cardiopulmonary depression	Gastric bezoar with prolonged coma
Chloral hydrate	Coma	Cardiac instability, ventricular dysrhythmias, sensitivity to catecholamines, GI distress, hemorrhagic gastritis
γ -Hydroxybutyrate	Amnesia, sedation, seizure, coma, cardiac and respiratory depression	Steep dose–response curve Sudden awakening
Melatonin	Sedation, disorientation	None observed
Ramelteon	Sedation	None observed
Tasimelteon	Unknown	Limited experience, headache (possible)
Zolpidem	Sedation, coma possible	Limited experience, vomiting
Zaleplon	Sedation, incoordination	Limited experience, headache (possible)
Zopiclone and eszopiclone	Sedation	Limited experience, methemoglobinemia and hemolytic anemia (large overdoses)

Thanks for your attention

