

با نام خدا

طبیات هنراست،

هنرها سکنی قلب و اندیشه



سرشناسه	بابامحمدی درجری نژاد، شهرزاد، ۱۳۷۴-
عنوان و نام پدیدآور	مرجع تخصصی دارو در روان پزشکی (۲): خلاصه درس ویژه آزمون ارتقاء و مورد تخصصی ۱۴۰۵ Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB. Psychiatry. 5th ed, section v, 2024/
مشخصات نشر	تهران: کاردیا، ۱۴۰۴.
مشخصات ظاهری	۳۶۵ ص: مصور(رنگی). ج ۲۴
شابک	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۴۰-۵-۵ ریا: ۱۴۰۷۸۰۰۰۰
مدیر برنامه ریزی و تولید	شابک دوره: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۳۹-۹-۹
وضعیت فهرست نویسی	الهه شهدادی
یادداشت	فیپا
موضوع	کتاب حاضر ترجمه و تلخیص بخشی از کتاب " Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB. Psychiatry. 5th ed, 2024 " به ویراستاری الن تاسمن... [او دیگران] است. روان پزشکی Psychiatry پزشک و بیمار Physician and patient
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	تضمن، آلن، ۱۹۴۷ - م.
شناسه افزوده	Tasman, Allan
رده بندی کنگره	RC ۴۵۴
رده بندی دیویی	۸۹/۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	۹۷۰۷۳۵۴
اطلاعات رکورد کتابشناسی	فیپا

مرجع تخصصی دارو در روان پزشکی (۲): خلاصه درس ویژه آزمون ارتقاء و مورد تخصصی ۱۴۰۵ Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB. Psychiatry. 5th ed, section v, 2024/ ترجمه و تلخیص: دکتر شهرزاد بابامحمدی درجری نژاد ناشر: انتشارات کاردیا	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار نوبت چاپ: اول ۱۴۰۴ شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۴۰-۵-۵ شابک دوره: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۳۳۹-۹-۹ بهاء: ۱.۴۷۸.۰۰۰ تومان
صفحه آرا: رزیدنت یار - صبا درخشان فرد طراح و گرافیک: مهرداد فیضی - رزیدنت یار	

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگرجنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸

شماره تماس: ۶۶۴۱۹۵۲۰ - ۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۰۸ - ۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۱۶ - ۰۲۱ - شماره تماس ویژه: ۹۱۰۹۵۹۶۷ - ۰۲۱

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

مرجع تخصصی دارو در روان پزشکی (۲)

خلاصه درس ویژه آزمون ارتقاء و مورد تخصصی ۱۴۰۵

Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB.
Psychiatry. 5th ed, section v, 2024/

ترجمه و تلخیص



دکتر شهرزاد بابامحمدی درجری نژاد

رتبه ۱۰ درصد مورد تخصصی ۱۴۰۴

هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی گلستان



سپاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش نامحدود و رمتش بی پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان فرصت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم خود و رسم خطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

فدایا از شاگردان درگاهت و مقیقت جویان راحت قرارم ده و یاری ام کن تا در آموختن نلغزم و آن چه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آخرین پیشرفت های آموزشی در میطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متفحصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به ممتوی بسیار غنی در مبمٹ روان پزشکی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مبامٹ و روان سازی توسط مؤلف ممترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت (رزیدنت یار با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مبامٹ پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پور ندیم



مقدمه مؤلف

مال تخییر و نیازمند بازنگریست، لذا بر این شدیم بکوشیم در تالیف این کتاب تمام نکات مهم مربوط به مبحث داروشناسی تاسمن ۲۰۲۴ را مورد پوشش قرار دهیم تا راهنمایی جامع برای پزشکان فراهم کنیم.

تخییر اندیکاسیون داروها ، اضافه شدن داروهای جدید به درمان ، کم کاربرد بودن و فرار بودن تعدادی از داروهای روان و نیاز به مرور اطلاعات به روز برای دستیاران عزیز که جزو پالشهای بنده نیز در زمان تمصیل بوده، انگیزه ای برای تالیف این کتاب شده است.

بر فود لازم میدانم از تمامی دوستانی که در این راه حمایت فود را دریغ نکرده اند کمال قدردانی را به عمل آورم؛

و امید است نسل به نسل این مسیر ادامه پیدا کند.

دکتر شهرزاد بابامممدی

بهمن ۱۴۰۴

فهرست مطالب



فصل ۱۲۹: درمان های دارویی بی خوابی.....	۱۱
فصل ۱۳۰: کاربرد درمانی تثبیت کننده های دوپامین (محرک ها).....	۳۹
فصل ۱۳۱: تقویت کننده های شناختی و درمان های بیماری آلزایمر.....	۷۹
فصل ۱۳۲: درمان های دارویی اختلالات مصرف مواد.....	۱۳۱
فصل ۱۳۳: کاربرد پزشکی کانابینوئید و ترکیبات سایکدلیک.....	۱۶۳
فصل ۱۳۴: درمان های اختلالات حرکتی ناشی از دارو.....	۱۸۷
فصل ۱۳۵: مدیریت دارویی اختلالات روانی مرتبط با تولید مثل.....	۲۰۱
فصل ۱۳۶: درمان های جسمانی و نورو مدلاسیون در روان پزشکی.....	۲۴۷
فصل ۱۳۷: طب تلفیقی و مکمل در روان پزشکی.....	۲۹۵
فصل ۱۳۸: اثرات پلاسبیو و نوسیبو: جنبه های زیستی و فرهنگی.....	۳۵۳

درمان های دارویی بی خوابی (Pharmacologic Treatment of Insomnia)

چکیده

بی خوابی شکایتی شایع در بیماران مبتلا به اختلالات روان پزشکی است. رویکردهای دارویی برای درمان بی خوابی معمولاً همراه با آموزش بهداشت خواب و درمان شناختی _ رفتاری توصیه می شوند. در حال حاضر، داروهای درمان بی خوابی شامل بنزودیازپین ها، غیربنزودیازپین ها، آگونیست های گیرنده melatonin، آنتاگونیست های دوگانه گیرنده orexin و آنتاگونیست های گیرنده H1 هیستامین هستند. تمامی این داروها از نظر ایمنی نتایج رضایت بخشی داشته اند. به همین دلیل، جدیدترین داروهای تأییدشده برای درمان بی خوابی دیگر محدودیتی ضمنی در مدت مصرف ندارند و در اندیکاسیون های آن ها به طور مشخص بر اثربخشی در شروع و تداوم خواب اشاره شده است. تمام داروهای بنزودیازپینی، غیربنزودیازپینی و آنتاگونیست های دوگانه گیرنده orexin در رده داروهای کنترل شده Schedule IV قرار دارند؛ در حالی که ramelteon و doxepin فاقد پتانسیل سوءمصرف بوده و به عنوان داروهای خارج از فهرست کنترل شده طبقه بندی می شوند. اگرچه داروهای مختلف ضدافسردگی، ضدروان پریشی و سایر عوامل روان گردان گاهی با هدف بهبود شروع، تداوم و کیفیت خواب تجویز می شوند، اما شواهد اثربخشی آن ها در درمان بی خوابی در جمعیت های غیرروان پریش محدود است و نگرانی های ایمنی قابل توجهی در مورد همه این داروها وجود دارد. به طور سنتی، بی خوابی ناشی از بیماری های زمینه ای مانند اختلالات روان پزشکی به عنوان «بی خوابی ثانویه» شناخته می شد؛ با این حال، اکنون مشخص شده است که در بسیاری از موارد، بی خوابی می تواند مستقل از بیماری اولیه و حتی پس از بهبود آن تداوم یابد. بنابراین، مفهوم «بی خوابی کوموربید» به جای «بی خوابی ثانویه» مطرح شده و درمان این نوع بی خوابی از مراحل اولیه بروز یا عود اختلالات روان پزشکی ضروری است.

مقدمه

بی خوابی یکی از شکایات شایع در جمعیت عمومی بزرگسالان است و شیوع آن در بیماران مبتلا به اختلالات روان پزشکی به طور قابل توجهی بیشتر است. حدود ۳۰ درصد از بزرگسالان گهگاه دچار بی خوابی می شوند و تقریباً ۱۰ درصد علائم مزمن آن را تجربه می کنند. بی خوابی ممکن است به صورت ایدیوپاتیک (بدون علت مشخص) بروز کند یا بدنبال شرایط استرس زا، یادگیری های شرطی روان شناختی، عوامل محیطی، پرواززدگی، کار در شیفت های متغیر، اثرات دارویی، یا در بستر بیماری های طبی، روان پزشکی و اختلالات خواب ایجاد شود. در بیماران روان پزشکی، بروز بی خوابی می تواند تحت تأثیر نوع اختلال، شدت بیماری و روش های درمانی مورد استفاده قرار گیرد.



افرادی که مبتلا به اختلالات خلقی یا اضطرابی هستند به ویژه در معرض بی خوابی قرار دارند؛ با این حال، اغلب اختلالات روان پزشکی با افزایش خطر بروز اختلالات خواب همراه هستند. در بسیاری از موارد، بی خوابی نخستین نشانه ای است که آغاز یک اپیزود افسردگی را هشدار می دهد و ممکن است حتی پس از درمان مؤثر اختلال خلقی، به صورت علامتی باقیمانده تداوم یابد.

رابطه بین خواب و بیماری های روان پزشکی ابعاد گوناگونی دارد. از یک سو، ابتلا به بیماری روان پزشکی احتمال بروز بی خوابی را افزایش می دهد؛ از سوی دیگر، وجود بی خوابی پایدار خطر عود یا بروز اولیه ی اختلالات خلقی، اضطرابی و سوء مصرف مواد را در آینده بالا می برد. برخی داروهای روان گردان نیز بی خوابی را به عنوان یکی از عوارض جانبی شایع خود دارند. برخی اختلالات روان پزشکی، به ویژه افسردگی اساسی، ممکن است با تغییر در الگو و میزان مراحل مختلف خواب همراه باشند. میان ناقل های عصبی ای که در تنظیم خواب، خلق و اضطراب نقش دارند، اشتراکات قابل توجهی وجود دارد.

تغییر هدفمند الگوهای خواب می تواند اثرات ضدافسردگی داشته باشد، در حالی که محرومیت از خواب ممکن است در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی موجب بروز اپیزود مانیا شود.

اگرچه اصطلاح «بی خوابی» ممکن است صرفاً برای توصیف کمیت یا کیفیت ناکافی خواب در زمانی که فرصت خوابیدن وجود دارد به کار رود، اما در نظام های طبقه بندی تشخیصی، بی خوابی معمولاً مستلزم وجود دشواری در به خواب رفتن، تداوم خواب یا بیداری زودرس همراه با پیامدهای روزانه است. این پیامدهای روزانه ممکن است شامل خستگی، تمرکز ضعیف، تحریک پذیری و نگرانی بیش از حد درباره خواب باشند. اپیزودهای بی خوابی ممکن است **حاد یا مزمن** باشند و می توانند با بیماری های طبی، اختلالات روان پزشکی یا سایر اختلالات خواب همراه باشند یا نباشند. بی خوابی مزمن با افزایش غیبت از محل کار، کاهش کیفیت زندگی، افزایش هزینه های مراقبت سلامت و تحمیل بار اقتصادی قابل توجهی بر جامعه مرتبط است.

درمان بی خوابی عموماً با در نظر گرفتن زمینه و عوامل زمینه ساز اختلال خواب انجام می شود، با هدف بهینه سازی درمان اختلالات همراه و ایجاد محیطی که بهبود خواب را تسهیل کند. در بیشتر موارد، این امر مستلزم ارزیابی جامع برای شناسایی شرایط همراه و عوامل اختصاصی است که ممکن است کیفیت مطلوب خواب را مختل کنند. رویکردهای درمانی معمولاً شامل مجموعه ای از توصیه های کلی برای بهداشت خواب در کنار راهکارهای رفتاری اختصاصی هستند. مداخلات روان درمانی می توانند برای گروهی از بیماران سودمند باشند. **درمان شناختی-رفتاری برای بی خوابی (Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia)** به عنوان روشی مؤثر در بیماران مبتلا به بی خوابی مزمن شناخته شده است. رویکردهای دارویی در درمان بی خوابی اغلب در ترکیب با روش های آموزشی، روان درمانی و رفتاری توصیه می شوند.



تنظیم چرخه خواب و بیداری و تعامل فرآیندهای هموستاتیک و شبانه روزی

در شرایط طبیعی، خواب و بیداری به شدت تحت تأثیر شبکه ای از فرآیندهای سیستم عصبی مرکزی قرار دارند که بر اساس مکانیزم های وابسته به زمان، خواب آلودگی یا هوشیاری را القا می کنند. مسیرهای اصلی بیداری در ساقه مغز شامل گروه های سلولی تولیدکننده استیل کولین است که از طریق نورون های رابط تالاموسی قشر مغز را فعال می کنند و همچنین گروه های سلولی مونوآمینرژیک با انشعاب هایی به مناطق هیپوتالاموس و قاعده قدامی مغز (basal forebrain) می روند. این مکانیسم های بیداری شامل مسیرهای نورآدرنرژیک، سروتونرژیک و همچنین مسیرهای هیستامینرژیک هیپوتالاموس هستند.

هسته پره اپتیک جانبی شکمی هیپوتالاموس (VLPO) به عنوان یک گروه سلولی فعال در خواب شناخته شده است که تحریک مسیرهای مونوآمینرژیک را مهار می کند.

فعالیت مهار (GABA) و گالانین مرتبط با VLPO مانند یک سوئیچ عمل می کند که وضعیت های خواب و بیداری را تثبیت می سازد و این وضعیت ها توسط نوروپپتید اورکسین بیشتر تعدیل و تقویت می شوند. هسته سوپراکیاسماتیک هیپوتالاموس (SCN) با بهره گیری از یک حلقه بازخورد ترانسکریپشن-ترجمه ای پیچیده که شامل چندین ژن است، تناوب ۲۴ ساعته را حفظ می کند. ورودی اصلی به SCN اطلاعات فتوپریود شبکه است که ریتم شبانه روزی را با چرخه محیطی روز-شب هماهنگ می کند.

تعامل بین فرآیندهای هموستاتیک و شبانه روزی برای توضیح الگوی طبیعی بیداری روزانه و شبانه انسان پیشنهاد شده است؛ به گونه ای که تقریباً ۱۶ ساعت بیداری در طول روز با حدود ۸ ساعت خواب شبانه جایگزین می شود. فرآیند هموستاتیک نمایانگر تعادل کلی بین خواب و بیداری است، به طوری که میل به خواب با ادامه بیداری افزایش می یابد. این میل به خوابیدن هموستاتیک در هنگام صبح و پس از خواب شبانه پایین است و سپس به طور پیوسته تا شب افزایش یافته و با آغاز خواب، فرآیند معکوس شده و میل به خواب کاهش می یابد.

با وجود افزایش میل به خواب هموستاتیک در ساعات عصر، افراد معمولاً در این ساعات بیشترین هوشیاری را دارند. این امر ناشی از تحریک شبانه روزی است که در عصر به اوج می رسد و با خواب آلودگی هموستاتیک مقابله می کند. با نزدیک شدن به زمان خواب، تحریک شبانه روزی کاهش یافته و آغاز خواب به دلیل میل به خواب هموستاتیک بدون مخالفت رخ می دهد.

هسته سوپراکیاسماتیک فعالیت غده صنوبری در تولید و ترشح ملاتونین را هدایت می کند و خود دارای تراکم بالایی از گیرنده های ملاتونین است. فعالیت آگونیست در این گیرنده ها موجب کاهش تخلیه عصبی می شود که در کاهش تحریک و آغاز خواب نقش دارد. در اصل، فرآیند هموستاتیک میزان نیاز به خواب را تعیین می کند، در حالی که فرآیند شبانه روزی زمان بندی بهینه خواب را برای وقوع در شب فراهم می آورد.



مروری تاریخی

ترکیب های خواب آور مانند لادانوم حاوی تریاک، از قرن هفدهم تا نوزدهم به طور گسترده برای درمان بیماری هایی از جمله بی خوابی استفاده می شدند. کلرال هیدرات و پارالدهید در اواسط قرن نوزدهم عرضه شدند. باربیتورات ها و ترکیبات مرتبط از اوایل قرن بیستم تا دهه های اخیر به طور مکرر برای درمان بی خوابی توصیه می شدند. در میانه قرن بیستم، داروهایی مانند میپروبرامات، متی پرلثون، اتی کلرووینول، گلوتهمیمید، باربیتورات ها و متاکوالون به طور شایع برای بی خوابی تجویز می شدند. گروهی از ترکیبات شیمیایی مرتبط، داروهای بنزودیازپینی برای بی خوابی (خواب آورها)، از دهه ۱۹۷۰ به دلیل ایمنی بهتر به انتخاب غالب در مدیریت دارویی بی خوابی تبدیل شدند. داروهای غیر بنزودیازپینی برای بی خوابی در دهه ۱۹۹۰ عرضه شدند تا با نیمه عمر کوتاه تر، خطر وابستگی فیزیکی کاهش یابد. آگونیسست های گیرنده ملاتونین و آنتاگونیسست های دوگانه گیرنده اورکسین، داروهای خواب با مکانیزم های جدید، پس از آن توسعه یافتند و همچنان در حال پیشرفت هستند. کارآمدی بسیاری از مواد قدیمی در القای خواب همواره مشاهده شده است، اما این درمان ها اغلب با مشکلات ایمنی جدی، از جمله مرگ و وابستگی، همراه بودند. روند غالب در تکامل درمان دارویی بی خوابی، افزایش ایمنی بوده است. گزینه های درمانی فعلی پیشرفت قابل توجهی در زمینه تحمل پذیری، عوارض جانبی و خطر سوء مصرف داروها نشان می دهند.

دارو های درمان بی خوابی تأییدشده توسط FDA

شامل گروه های متنوعی هستند: داروهایی که با اتصال به سایت بنزودیازپینی در کمپلکس گیرنده GABA_A مهار GABAergic را تقویت می کنند (بنزودیازپین ها و غیر بنزودیازپین ها)، آگونیسست گیرنده ملاتونین (راملتئون)، آنتاگونیسست های دوگانه گیرنده اورکسین، و آنتاگونیسست گیرنده H1 هیستامین (دوکسپین). جدول ۱ دوزهای موجود، نیمه عمر تقریبی حذف و طبقه بندی داروها طبق برنامه سازمان اجرای مواد مخدر ایالات متحده (DEA) را نشان می دهد.

در گذشته، تمام داروهای درمان بی خوابی تنها برای مصرف کوتاه مدت تأیید شده بودند؛ با این حال، چهار داروی جدید تأییدشده توسط FDA از سال ۲۰۰۵ (اس زوپیکلون، راملتئون، زولپیدم با انتشار طولانی و دوکسپین با دوز پایین) هیچ محدودیت ضمنی در مدت استفاده نداشته اند و می توانند تا زمانی که از نظر پزشکی مناسب باشد، تجویز شوند.

اینکه اختلال در آغاز به خواب رفتن است یا در تداوم خواب می تواند به انتخاب مناسب دارو برای الگوی بی خوابی فرد کمک کند. خطر سوءمصرف در طبقه بندی DEA منعکس شده است. تمام بنزودیازپین ها و غیر بنزودیازپین ها



با توجه به خطر سوءمصرف نسبتاً پایین به عنوان داروهای کنترل شده برنامه IV طبقه بندی شده اند ؛ با این حال، راملتئون و دوکسپین هیچ خطر سوءمصرفی ندارند و به عنوان داروهای غیرطبقه بندی شده در نظر گرفته می شوند. یک مرور سیستماتیک نشان داد که اس زوپیکلون و آنتاگونیزست دوگانه گیرنده اورکسین (lemborexant) در درمان حاد و بلندمدت عملکرد خوبی دارند.

با این حال، اس زوپیکلون ممکن است عوارض جانبی ایجاد کند و داده های مربوط به ایمنی لمبوروکسنت هنوز قاطع نیستند. بسیاری از داروهای تأییدشده (بنزودیازپین ها، داریدورکسنت، سووورکسنت، ترازودون و غیره) در درمان حاد بی خوابی مؤثرند، اما یا تحمل آنها پایین است یا اطلاعات کافی در مورد اثرات بلندمدت آنها در دسترس نیست. ملاتونین و آگونیزست گیرنده ملاتونین، راملتئون اثرات مشخص و قابل توجهی نشان نداده اند.

Table 1 FDA-approved insomnia treatment medications

Medication	Available doses (mg)	Elimination half-life (hours)	DEA schedule	Active metabolite
Benzodiazepines and nonbenzodiazepines				
<i>Immediate-release benzodiazepines</i>				
• Estazolam	1, 2	8–24	IV	Yes
• Flurazepam	15, 30	48–120	IV	Yes
• Quazepam	7.5, 15	48–120	IV	Yes
• Temazepam	7.5, 15, 22.5, 30	8–20	IV	No
• Triazolam	0.125, 0.25	2–4	IV	No
<i>Immediate-release nonbenzodiazepines</i>				
• Eszopiclone	1, 2, 3	5–7	IV	No
• Zaleplon	5, 10	1	IV	No
• Zolpidem	5, 10	1.5–2.4	IV	No
<i>Modified-release nonbenzodiazepine</i>				
• Zolpidem ER	6.25, 12.5	2.8–2.9	IV	No
<i>Alternative-delivery nonbenzodiazepines</i>				
• Zolpidem oral spray (Zolpimist); gastric absorption	5, 10	1.5–2.4	IV	No
• Zolpidem sublingual (Edular); gastric absorption	5, 10	1.5–2.5	IV	No
• Zolpidem sublingual (Intermezzo); oral and gastric absorption	1.75, 3.5	1.5–2.5	IV	No
Melatonin receptor agonist				
• Ramelteon	8	1–2.6	None	Yes
Dual orexin receptor antagonist				
• Suvorexant	5, 10, 15, 20	8–19	IV	No
• Lemborexant	5, 10	50	IV	No
• Daridorexant	25, 50	6–10	IV	No
Histamine H₁ receptor antagonist				
• Doxepin (Silenor)	3, 6	15	None	No



جدول ۱. داروهای مورد تأیید FDA برای بی خوابی

گروه دارویی	دارو	دوزهای موجود (میلی گرم)	نیمه عمر حذف (ساعت)	طبقه بندی DEA	متابولیت فعال
بنزودیازپین ها با آزادسازی فوری	استازولام	1، 2	8-24	IV	دارد
	فلورازپام	15، 30	48-120	IV	دارد
	کوآزپام	7.5، 15	48-120	IV	دارد
	تمازپام	7.5، 15، 22.5 30	8-20	IV	ندارد
	تریازولام	0.125، 0.25	2-4	IV	ندارد
غیر بنزودیازپین ها با آزادسازی فوری	اس زوپیکلون	1، 2، 3	5-7	IV	ندارد
	زالپلون	5، 10	1	IV	ندارد
	زولپیدم	5، 10	1.5-2.4	IV	ندارد
غیر بنزودیازپین ها با آزادسازی اصلاح شده	زولپیدم ER	6.25، 12.5	2.8-2.9	IV	ندارد
غیر بنزودیازپین ها با روش مصرف جایگزین	اسپری خوراکی زولپیدم (Zolpimist)	5، 10	1.5-2.4	IV	ندارد
	زیربانی زولپیدم (Edular)	5، 10	1.5-2.5	IV	ندارد
	زیربانی زولپیدم (Intermezzo)	1.75، 3.5	1.5-2.5	IV	ندارد



متابولیت فعال	طبقه بندی DEA	نیمه عمر حذف (ساعت)	دوزهای موجود (میلی گرم)	دارو	گروه دارویی
دارد	بدون طبقه بندی	1-2.6	8	راملتئون	آگونیست گیرنده ملاتونین
ندارد	IV	8-19	5, 10, 15, 20	سووروکسانت	آنتاگونیست دوگانه گیرنده اورکسین
ندارد	IV	50	5, 10	لمبوروکسانت	
ندارد	IV	6-10	25, 50	داریدورکسانت	
ندارد	بدون طبقه بندی	15	3, 6	دوکسپین (Silenor)	آنتاگونیست گیرنده H1 هیستامین

داروهای بنزودیازپینی و غیر بنزودیازپینی برای بی خوابی (خواب آورها)

ساختار معمول بنزودیازپین شامل یک حلقه دیازپین هفت عضوی است که با یک حلقه بنزن ادغام شده است. داروهای بنزودیازپینی برای بی خوابی (خواب آورها) در دهه های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ توسط FDA تأیید شدند. تمام غیر بنزودیازپین ها از دهه ۱۹۹۰ به بعد تأیید شده و دارای ساختارهای منحصر به فرد بدون حلقه بنزودیازپین هستند. در دهه های اخیر، تمایل به استفاده از داروهایی با نیمه عمر کوتاه تا متوسط برای درمان بی خوابی افزایش یافته است، تا مدت اخیر، تمامی این داروها به صورت فرم های آزادسازی فوری عرضه می شدند؛ با این حال، حداقل یک داروی گسترده رهش (زولپیدم ER) اکنون در دسترس است. فرم زولپیدم از طریق مخاط دهان جذب می شود. داروهای بنزودیازپینی و غیر بنزودیازپینی برای بی خوابی به عنوان **مودولاتورهای آلوستریک مثبت فعالیت GABA** در کمپلکس گیرنده GABA_A عمل می کنند. این گیرنده یک ساختار غشایی پنج زیرواحدی با کانال مرکزی یون کلر است که توسط لیگاند فعال می شود گابا. به عنوان اصلی ترین انتقال دهنده عصبی مهاری در سیستم عصبی مرکزی، تعادل یون کلر داخل و خارج سلول را تنظیم می کند. در انسان، کمپلکس گیرنده GABA_A معمولاً از دو زیرواحد α ، دو زیر واحد β و یک زیر واحد γ تشکیل شده است. **محل شناسایی بنزودیازپین** در محل تلاقی زیر واحد های α و γ قرار دارد. حضور آگونیست بنزودیازپین در این سایت همراه با فعال شدن گیرنده توسط GABA، باعث افزایش فرکانس باز شدن کانال یون و ورود بیشتر یون های کلر به داخل



سلول می شود که نتیجه آن هایپرپلاریزاسیون بیشتر و افزایش فعالیت مهارى است. اثر تمام آگونیست های گیرنده بنزودیازپین توسط آنتاگونیست بنزودیازپین، فلومازنیل قابل بازگشت است.

با وجود توزیع وسیع گیرنده های GABA_A و اثرات عمومی خواب آور، عمل هدفمند روی نورو ن های گابائریک هسته VLPO نقش کلیدی در اثر هیپنوتیک این داروها ایفا می کند. برخی بنزودیازپین ها همچنین به عنوان آرام بخش، داروی ضد اضطراب، شل کننده عضلانی و ضد تشنج به دلیل اتصال به گیرنده های GABA_A در مناطق خاص مغز مورد استفاده قرار می گیرند. سایر داروها و مواد مؤثر بر هوشیاری از طریق تأثیر روی گیرنده GABA_A شامل باربیتورات ها، پروپوفول و اتانول هستند.

چندین زیرنوع از زیرواحدهای گلیکوپروتئینی تشکیل دهنده کمپلکس گیرنده GABA_A شناسایی شده است. زیرواحد α با حداقل شش زیرنوع، نقش کلیدی در اثرات فارماکودینامیک این گیرنده دارد. شایع ترین ترکیب در سیستم عصبی مرکزی $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ است. بنزودیازپین ها بین زیرواحدهای α نسبتاً غیرانتخابی عمل میکنند و تمایل به اتصال به زیرنوع های 1، 2، 3 و 5 دارند، در حالی که غیر بنزودیازپین ها برای زیرنوع $\alpha 1$ انتخابی ترند که با خواب آلودگی، فراموشی و آتاکسی مرتبط است. این عملکرد انتخابی ممکن است به بهبود تحمل و کاهش اثرات قطع دارو در غیر بنزودیازپین ها کمک کند.

ویژگی های فارماکوکینتیک این داروها متفاوت است. همه داروهای تأیید شده برای بی خوابی به سرعت جذب شده و می توانند آغاز خواب را تسهیل کنند. نیمه عمر حذف و دوز دارو تعیین کننده مدت نسبی اثرات خواب آور در طول دوره خواب مورد نظر و همچنین احتمال خواب آلودگی یا اختلال در ساعات بیداری است. به طور کلی، تحمل نسبت به اثرات خواب آور این داروها در مطالعات بالینی مشاهده نشده است.

داروهای بنزودیازپینی و غیر بنزودیازپینی برای بی خوابی معمولاً به خوبی تحمل می شوند.

عوارض جانبی ممکن است شامل خواب آلودگی، سردرد، سرگیجه، تهوع، اسهال و فراموشی کوتاه مدت باشد. به ندرت، بیماران ممکن است دچار راه رفتن در خواب یا رفتارهای **confused** در چند ساعت پس از مصرف دارو شوند. نیمه عمر طولانی تر و دوزهای بالاتر خطر اثرات باقیمانده روز بعد و اختلال عملکرد مرتبط را افزایش می دهند.

در سالمندان، استفاده طولانی مدت از آگونیست های گیرنده بنزودیازپین، از جمله داروهای ضد اضطراب و داروهای درمان بی خوابی، ممکن است خطر ابتلا به زوال عقل را افزایش دهد.

قطع ناگهانی داروها در این گروه می تواند باعث بی خوابی برگشتی شود که با بدتر شدن خواب در چند شب نسبت به قبل از درمان مشخص می شود. کاهش تدریجی دوز می تواند شدت این اثر را کاهش دهد.

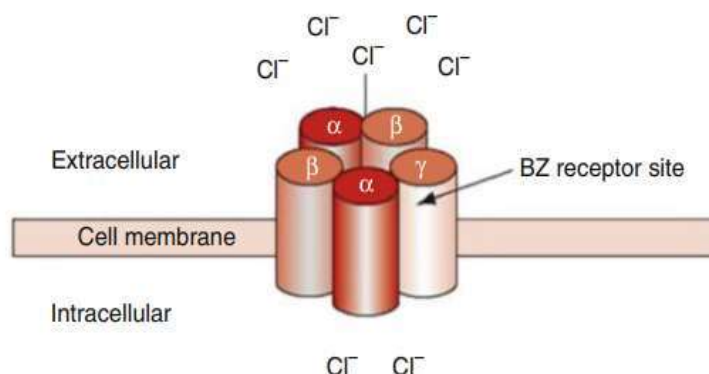
همچنین بازگشت علائم اصلی بی خوابی ممکن است پس از قطع دارو رخ دهد.



علائم ترک به ندرت با قطع سریع بنزودیازپین های کوتاه اثر ایجاد می شوند.

شکل ۱. کمپلکس گیرنده GABA_A با سایت شناسایی بنزودیازپین

Fig. 1 GABA_A receptor complex with benzodiazepine recognition site



داروهای بنزودیازپینی برای بی خوابی (خواب آورها)

به طور کلی، بنزودیازپین ها دارای خواص خواب آور، ضد اضطراب، شل کننده عضلانی، ضد تشنج و فراموشی زا هستند. پنج داروی بنزودیازپینی که در حال حاضر برای درمان بی خوابی در ایالات متحده در دسترس هستند عبارت اند از : استازولام، فلورازپام، تمازپام، تریازولام و کوآزپام. نیمه عمر حذف این داروها از چند ساعت (تریازولام) تا چند روز (فلورازپام و کوآزپام) متغیر است. استازولام، فلورازپام و کوآزپام دارای متابولیت های فعال هستند.

داروهای بنزودیازپینی برای بی خوابی که در ایالات متحده در دسترس نیستند شامل فلونیترازام، لوپرازولام، لورمتازپام و نیترازام هستند. فلونیترازام در ایالات متحده به عنوان یک ماده قابل سوء مصرف شناخته می شود.

داروهای غیر بنزودیازپینی برای بی خوابی (خواب آورها)

در ایالات متحده، شش داروی غیر بنزودیازپینی برای بی خوابی در دسترس هستند: اس زوپیکلون، زالپلون، زولپیدم، زولپیدم با آزاد سازی طولانی، زولپیدم خوراکی با قابلیت حل شدن سریع و زولپیدم با جذب ترانس اورال. نیمه عمر حذف این داروها از زالپلون فوق کوتاه با ۱ ساعت تا اس زوپیکلون با حدود ۶ ساعت در بزرگسالان متغیر است.

زوپیکلون در برخی کشورها خارج از ایالات متحده در دسترس است. اس زوپیکلون و زولپیدم با آزادسازی طولانی توسط FDA تأیید شده اند و برای درمان بی خوابی مرتبط با مشکل در آغاز خواب و تداوم خواب استفاده می



شوند و هیچ محدودیت ضمنی برای مدت مصرف آنها وجود ندارد. زولپیدم ترانس اورال برای کمک به بازگشت به خواب پس از بیداری وسط شب زمانی که چهار ساعت یا بیشتر تا پایان شب باقی مانده است، تجویز می شود. در حالی که مطالعات بالینی داروهای بنزودیازپینی برای بی خوابی عمدتاً کوتاه مدت بوده اند، مطالعات طولانی مدت روزانه و غیر روزانه روی داروهای غیر بنزودیازپینی انجام شده است. نتایج نشان داده است که اثربخشی بدون ایجاد تحمل حفظ می شود و عوارض جانبی با استفاده طولانی همچنان نسبتاً نادر باقی می ماند.

دستورالعمل های تجویزی

معمولاً این داروها هنگام رفتن به تختخواب مصرف می شوند. مصرف دارو قبل از خواب می تواند باعث گیجی، اختلال در عملکرد حرکتی و فراموشی کوتاه مدت قبل از شروع خواب شود. بنابراین بیماران باید پس از مصرف دارو از انجام فعالیت های پرخطر خودداری کنند و آماده باشند که حداقل ۷-۸ ساعت در تختخواب بمانند. داروی کوتاه اثر زالپلون استثناست و معمولاً ظرف چهار ساعت پس از مصرف اثر خود را از دست می دهد. تنها زولپیدم ترانس اورال به طور خاص برای مصرف در میانه شب تأیید شده است، زالپلون نیز می تواند برای بیداری های وسط شب مؤثر باشد.

برای سالمندان و بیماران با اختلال کبدی معمولاً دوزهای پایین تر توصیه می شود. مصرف همزمان الکل یا سایر داروهای مهارکننده سیستم عصبی مرکزی می تواند باعث خواب آلودگی بیش از حد و اختلال در عملکرد شناختی و حرکتی شود. این داروها به طور کلی تعاملات دارویی قابل توجهی از نظر متابولیسم کبدی ندارند و تنها در موارد نادر، داروهای همزمان می توانند غلظت دارو در خون را افزایش دهند. در مورد بارداری، تمام داروهای غیر بنزودیازپینی در رده C و تمام داروهای بنزودیازپینی در رده X قرار دارند.

ملاحظات بالینی

داروهای بنزودیازپینی و غیر بنزودیازپینی برای بی خوابی دارای مدت اثر متغیر از بسیار کوتاه تا بسیار طولانی هستند. بنابراین انتخاب دارو می تواند بر اساس ویژگی های فردی بیمار انجام شود تا اثربخشی بهینه باشد و خطر اثرات نامطلوب روزانه کاهش یابد. داروهای جدیدتر غیر بنزودیازپینی به دلیل نیمه عمر کوتاه تا متوسط و پروفایل مثبت تحمل پذیری و ایمنی، گزینه های محبوبی هستند.

اگرچه این داروها عمدتاً برای مصرف شبانه و خواب شبانه طراحی شده اند، می توان آنها را در طول شب یا برای خواب روزانه نیز استفاده کرد. توجه به مدت اثر دارو ضروری است، به ویژه اگر بیمار کمتر از ۸ ساعت فرصت خواب