



North Khorasan University
of Medical Sciences

فارماکولوژی بالینی داروهای ضد اضطراب در شرایط بحران



انجمن فارماکولوژی پایه و بالینی ایران
Iranian society of basic and clinical pharmacology

isbcp.ir

دکتر امیررضا افشاری

داروساز و متخصص فارماکولوژی

عضو هیات علمی دانشکده پزشکی

عضو انجمن علمی فارماکولوژی پایه و بالینی ایران

E-mail: Amirreza.Afshari2@gmail.com



Instagram

Dr.Afshariar

اضطراب؛ از پاسخ فیزیولوژیک تا اختلال بالینی

- ▶ اضطراب یک پاسخ طبیعی و تطابقی به تهدید، عدم قطعیت و استرس است.
- ▶ فعال شدن سیستم سمپاتیک-آدرنال و محور **HPA** باعث افزایش هوشیاری، ضربان قلب، فشارخون و آمادگی برای «مبارزه یا گریز» می‌شود.
- ▶ در شرایط طبیعی، این پاسخ کوتاه مدت و برگشت پذیر است.
- ▶ مشکل زمانی ایجاد می‌شود که اضطراب:
 - ▶ بیش از حد شدید باشد،
 - ▶ با محرک واقعی تناسب نداشته باشد،
 - ▶ پایدار و مداوم شود،
 - ▶ یا عملکرد فردی، شغلی و اجتماعی را مختل کند.
- ▶ بنابراین در فارماکولوژی بالینی باید بین **Normal anxiety**، **Acute stress reaction** و **Anxiety disorders** تمایز قائل شویم.

اضطراب؛ از پاسخ فیزیولوژیک تا اختلال بالینی

هدف درمان دارویی، حذف کامل اضطراب
نیست؛ بلکه کنترل اضطراب شدید، ناتوان کننده
یا پاتولوژیک است.

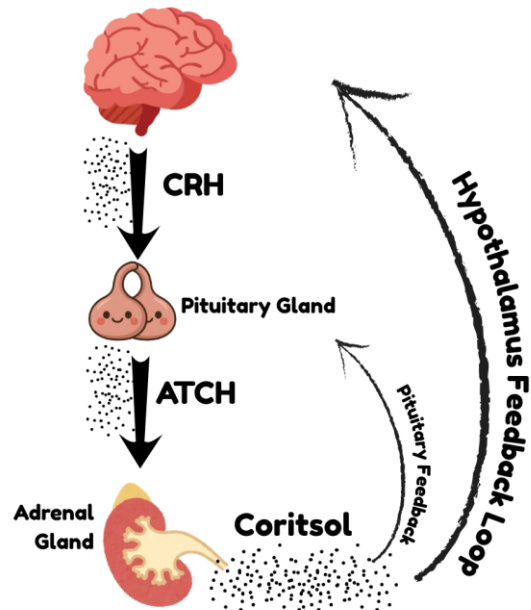
چرا «بحران» اضطراب را تشدید می کند؟

شرایط بحرانی مثل جنگ، ناامنی، بلایای طبیعی، اپیدمی ها، بحران اقتصادی، مهاجرت و فقدان عزیزان می توانند سیستم پاسخ به استرس را به طور مداوم فعال نگه دارند.

مکانیسم مهم اضطراب:

Threat → Amygdala activation → Hypothalamus → Sympathetic system + HPA axis

HPA Axis: Stress Psychology



چرا «بحران» اضطراب را تشدید می کند؟

▶ پیامدها:

▶ ↑ نورآدرنالین و آدرنالین

▶ ↑ Cortisol

▶ ↑ Arousal و Vigilance

▶ اختلال خواب

▶ تحریک پذیری

▶ تپش قلب و علائم اتونوم

▶ تشدید حملات پانیک

▶ افزایش مصرف خودسرانه داروهای آرام بخش

▶ در بحران، یک نکته بسیار مهم برای پزشک و داروساز این است که هر اضطرابی الزاماً نیازمند دارو نیست. بسیاری از واکنش های حاد به بحران، پاسخ های طبیعی به یک شرایط غیرطبیعی هستند.

اضطراب در ایران؛ یک مسئله مهم سلامت عمومی

- ▶ در **Iranian Mental Health Survey** که با نمونه ملی ۷۸۸۶ فرد ۱۵ تا ۶۴ ساله انجام شد (سال ۲۰۱۱)، شیوع ۱۲ ماهه هرگونه اختلال اضطرابی ۱۵,۶٪ گزارش شد؛ این میزان در زنان ۱۹,۴٪ و در مردان ۱۲٪ بود. شایع‌ترین اختلالات شامل GAD با ۵,۲٪، OCD با ۵,۱٪ و Social Anxiety با ۳,۲٪ بودند.
- ▶ عوامل همراه با شیوع بالاتر عبارت بودند از:
 - ▶ جنس مؤنث
 - ▶ بیکاری
 - ▶ وضعیت اقتصادی-اجتماعی پایین‌تر
 - ▶ زندگی در مناطق شهری
- ▶ همچنین در این مطالعه، اختلالات اضطرابی با اختلال عملکرد و افزایش استفاده از خدمات سلامت روان همراه بودند.

چرا فارماکولوژی بالینی داروهای ضد اضطراب مهم است؟

و برای هر کدام سؤال‌های متفاوتی مطرح است:

▶ آیا بیمار اصلاً به دارو نیاز دارد؟

▶ Benzodiazepine یا SSRI/SNRI؟

▶ چه زمانی اثر دارو شروع می‌شود؟

▶ درمان کوتاه‌مدت است یا طولانی‌مدت؟

▶ خطر وابستگی و سوءمصرف چقدر است؟

▶ در سالمندان، بارداری، بیماری‌های کبدی و کلیوی چه کنیم؟

▶ تداخلات دارویی چطور؟

▶ چه زمانی باید دارو را قطع یا Switch کنیم؟

در بالین، پزشک و داروساز با طیف بسیار متفاوتی از بیماران مواجه‌اند:

Acute anxiety / crisis



Panic symptoms



Generalized anxiety



Insomnia associated with anxiety



Chronic anxiety disorders

طبقه‌بندی داروهای مؤثر بر اضطراب در شرایط بحران

گروه	مثال‌های مهم	شروع اثر	جایگاه در بحران
Benzodiazepines	Alprazolam, Lorazepam Clonazepam, Diazepam	سریع؛ دقیقه تا ساعت	کنترل کوتاه‌مدت اضطراب شدید/پانیک
SSRIs	Escitalopram, Sertraline Paroxetine, Fluoxetine	۲-۶ هفته	اضطراب پایدار/اختلال اضطرابی
SNRIs	Duloxetine, Venlafaxine	۲-۶ هفته	اضطراب پایدار، خصوصاً همراه افسردگی
Buspirone	Buspirone	۲-۴ هفته	GAD ؛ مناسب درمان طولانی‌تر
Pregabalin	Pregabalin	نسبتاً سریع‌تر از SSRI	GAD ؛ وقتی SSRI/SNRI مناسب نیست یا تحمل نمی‌شود
Hydroxyzine	Hydroxyzine	نسبتاً سریع	اضطراب حاد کوتاه‌مدت؛ جایگزین غیر BZD
β-blockers	Propranolol	سریع	علائم جسمی اضطراب، performance anxiety
Antipsychotics	Quetiapine و...	سریع‌تر برای agitation	فقط در شرایط خاص؛ نه درمان روتین اضطراب
α2-agonists	Guanfacine, Clonidine	نسبتاً سریع	Hyperarousal /علائم اتونوم در موارد انتخابی

۱- بنزودیازپین ها: مهم ترین داروهای کنترل سریع

▶ مکانیسم

▶ تقویت اثر **GABA-A** از طریق افزایش **frequency** باز شدن کانال کلر <<< کاهش تحریک پذیری CNS

▶ داروهای مهم

▶ Lorazepam

▶ 0.5–2 mg خوراکی، معمولاً ۲–۳ بار در روز در صورت نیاز

▶ در اضطراب شدید و panic مناسب است.

▶ در بحران، به دلیل شروع اثر نسبتاً سریع و **metabolism** کمتر وابسته به **CYP**، گزینه کاربردی محسوب می شود.

▶ Alprazolam

▶ شروع معمول: ۰.۲۵–۰.۵ mg، ۲–۳ بار در روز

▶ برای panic/anxiety حاد مؤثر است.

▶ مشکل مهم: وابستگی و **withdrawal**، خصوصاً با نیمه عمر نسبتاً کوتاه.

▶ Diazepam

▶ 2–10 mg، معمولاً ۲–۴ بار در روز بسته به شرایط

▶ شروع اثر سریع، ولی نیمه عمر طولانی و تجمع متابولیت فعال دارد.

▶ Clonazepam

▶ 0.25–0.5 mg، ۱–۲ بار در روز؛ برحسب پاسخ قابل تنظیم

▶ نیمه عمر طولانی تر و نوسان کمتر علائم نسبت به alprazolam

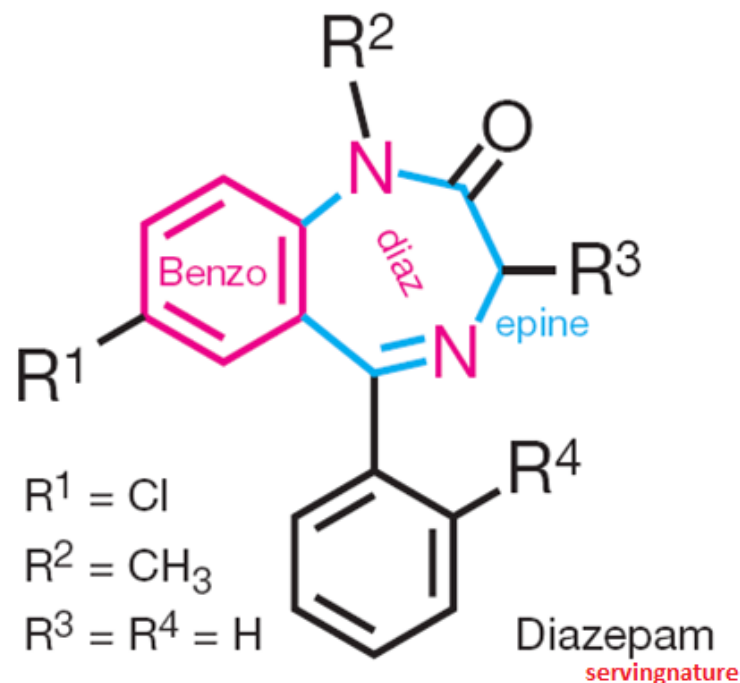
فارماکوکینتیک بنزودیازپین ها

جدول ۲. مقایسه فارماکوکینتیکی بنزودیازپین ها

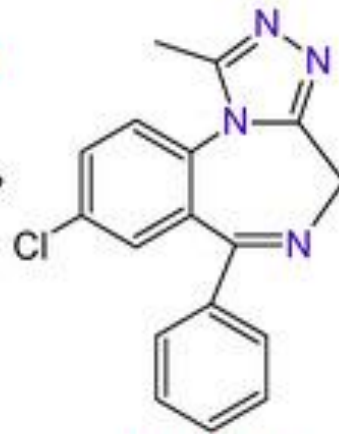
Drug	Elimination half life (hr)	Active metabolites	Protein binding	Pathway of metabolism	Rate of onset after Oral administration
Chlordiazepoxide	100	Desmethyldiazepam	96%	Oxidation	Intermediate
Diazepam	100	Desmethyldiazepam	98%	Oxidation (CYP 3A4- 2C19)	Very fast
Oxazepam	5-14	None	87%	Conjugation	Slow
Flurazepam	100	Desalkylflurazepam-Hydroxy ethylflurazepam	97%	Oxidation	Fast
Lorazepam	10-20	None	85-90%	Conjugation	Intermediate
Alprazolam	12-15	Insignificant	80%	Oxidation(CYP3A4)	Fast
Temazepam	20-10	Insignificant	98%	Conjugation	Intermediate
Triazolam	1.5-5	Insignificant	90%	Oxidation(CYP3A4)	Intermediate
Quazepam	47-100	2-Oxoquazepam/ Desalkyloxoquazepam	>95%	Oxidation	Fast
Estazolam	24	Insignificant	93%	Oxidation	Intermediate
Clonazepam	20-50	Insignificant	85%	Oxidation- Reduction (CYP 3A4)	Intermediate
Midazolam	1-4	None	97%	Oxidation(CYP3A4)	Not applicable

بنزودیازپین ها

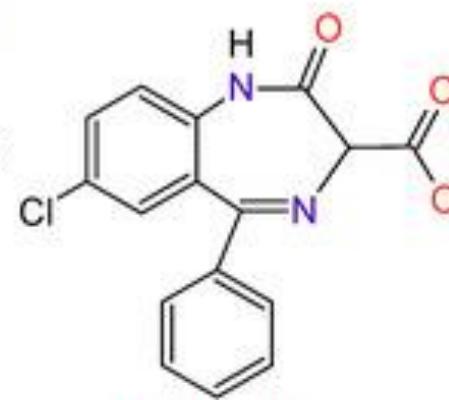
مولکولهای روبرو همه مربوط به دسته بنزودیازپینها هستند که در ساختار خود گروه **Carboxamide** دارند. وجود یک گروه نیترو یا هالوژن (گروه الکترون کشنده) در ناحیه ۷ (R1) برای اثر **خواب آوری** آنها الزامی است. در ساختمان آلپرازولام و تریازولام یک حلقه تریازول در موقعیت های ۱ و ۲ اضافه شده است.



Diazepam



Alprazolam



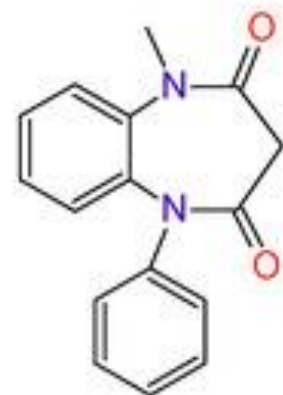
Clorazepate



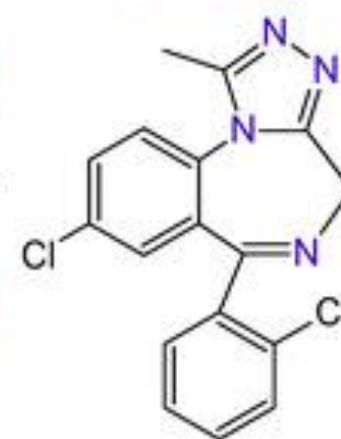
Lorazepam



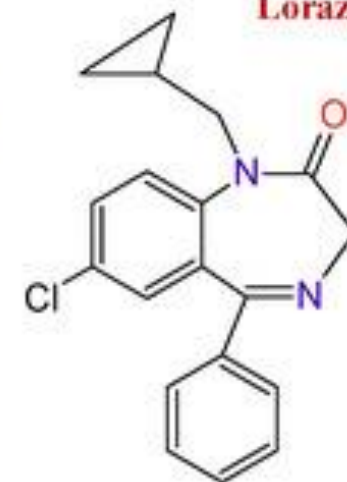
Halazepam



Clobazam



Triazolam



Prazepam

۱- بنزودیازپین ها: مهم ترین داروهای کنترل سریع

▶ عوارض بالینی مهم

▶ خواب آلودگی

▶ اختلال تمرکز و حافظه

▶ اختلال هماهنگی حرکتی

▶ Dizziness و falls

▶ paradoxical agitation در برخی بیماران

▶ وابستگی و tolerance

▶ Withdrawal و rebound anxiety

▶ در دوز بالا یا ترکیب با CNS depressants <<< respiratory depression



۱- بنزودیازپین ها: مهم ترین داروهای کنترل سریع

▶ احتیاطات:

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease
OSA: Obstructive sleep apnea

▶ BZD + Opioid = ترکیب پرخطر

▶ همراهی با الکل، opioids، سایر sedatives و hypnotics می تواند خطر sedation شدید و respiratory depression را افزایش دهد.

▶ در سالمندان، COPD، OSA، نارسایی کبدی و سابقه substance-use باید بسیار محتاط بود.

▶ نکته مهم بالینی:

▶ بنزودیازپین ها برای خاموش کردن علامت اضطراب حاد است، نه درمان ریشه ای اضطراب ناشی از بحران.

▶ مصرف طولانی مدت باید تا حد امکان اجتناب شود.

۲. SSRIs؛ ستون درمان اضطراب پایدار

▶ مکانیسم

▶ مهار **Serotonin transporter (SERT)** <<< افزایش serotonin سیناپسی << تغییرات تطابقی در مدارهای اضطراب.

▶ داروهای مهم

▶ **Sertraline**: شروع معمول ۲۵–۵۰ mg/day

▶ **Escitalopram**: 5–10 mg/day

▶ **Fluoxetine**: 10–20 mg/day

▶ **Paroxetine**: 10–20 mg/day



۲. SSRIs؛ ستون درمان اضطراب پایدار

▶ اندیکاسیون

▶ مناسب برای:

▶ GAD

▶ Panic disorder

▶ Social anxiety disorder

▶ PTSD

▶ اضطراب مداوم پس از عبور از فاز حاد بحران

▶ نکته بسیار مهم

▶ SSRI برای **حمله اضطرابی همین الان** مناسب نیست.

▶ اثر درمانی معمولاً بعد از چند هفته ظاهر می شود؛ بنابراین در بیمار با panic شدید ممکن است در ابتدای درمان، یک داروی کوتاه مدت برای کنترل علائم در نظر گرفته شود.

۲. SSRIs؛ ستون درمان اضطراب پایدار

عوارض ▶

Nausea ▶

Diarrhea ▶

Headache ▶

Somnolence یا Insomnia ▶

Sexual dysfunction ▶

Initial activation/anxiety ▶

Discontinuation syndrome ▶ با قطع ناگهانی برخی داروها

Hyponatremia ▶، به خصوص در سالمندان

Serotonin syndrome ▶ در ترکیب‌های نامناسب

۲. SSRIs؛ ستون درمان اضطراب پایدار

▶ احتیاطات

- ▶ بررسی suicidal ideation، خصوصاً در شروع درمان و تغییر دوز
- ▶ توجه به drug interactions
- ▶ احتیاط در مصرف همزمان با MAOI و داروهای serotonergic متعدد
- ▶ قطع ناگهانی توصیه نمی‌شود.

▶ مهم ترین ها:

▶ **Venlafaxine**

▶ شروع معمول ۳۷.۵–۷۵ mg/day

▶ سپس titration بر اساس پاسخ

▶ **Duloxetine**

▶ معمولاً ۳۰ mg/day برای شروع

▶ سپس ۶۰ mg/day

▶ **مکانیسم**

▶ مهار بازجذب:

▶ **Serotonin + Norepinephrine**

▶ کاربرد

▶ GAD

▶ اضطراب همراه افسردگی

▶ در duloxetine، اگر درد مزمن/neuropathic هم وجود داشته باشد مزیت دارد.

▶ عوارض

▶ Nausea

▶ Insomnia

▶ Sweating

▶ Sexual dysfunction

▶ افزایش فشارخون، به خصوص با venlafaxine

▶ Withdrawal با قطع ناگهانی

نکته بالینی:

در بیمار بحرانی که فشارخون کنترل نشده دارد، ونلافاکسین انتخاب ایده‌آلی نیست.

۴. بوسپرون

▶ مکانیسم

▶ Partial agonist گیرنده 5-HT1A

▶ برخلاف BZD:

▶ اثر GABAergic مستقیم ندارد.

▶ sedation و muscle relaxation کمتری دارد.

▶ وابستگی کلاسیک BZD را ایجاد نمی‌کند.

▶ دوز

▶ معمولاً:

▶ ۷.۵ mg BID یا ۵ mg TID

▶ سپس افزایش تدریجی؛ دوز معمول مؤثر حدود ۲۰-۳۰ mg/day است.

▶ حداکثر معمول: ۶۰ mg/day



▶ کاربرد

▶ به خصوص:

▶ **Generalized Anxiety Disorder**

▶ اما برای **panic attack** حاد مناسب نیست.

▶ عوارض

▶ Dizziness

▶ Headache

▶ Nausea

▶ Nervousness

▶ نکته مهم

▶ اثر **buspirone** تدریجی است؛ بنابراین در بحران حاد نباید انتظار اثر فوری داشت.

۴. بوسپیرون: کیس بالینی

▶ بیمار:

مرد ۴۲ ساله، بدون سابقه بیماری مهم، پس از یک حادثه بحرانی در محل کار طی ۶ هفته اخیر دچار:

▶ نگرانی مداوم و کنترل ناپذیر

▶ بی‌قراری و تنش عضلانی

▶ اختلال خواب

▶ کاهش تمرکز

▶ تحریک‌پذیری

▶ شده است.

▶ علائم تقریباً هر روز وجود دارند و عملکرد شغلی او را مختل کرده‌اند.

▶ بیمار می‌گوید:

▶ «گاهی اضطرابم خیلی شدید می‌شود؛ یک دارویی می‌خواهم که مثل آلپرازولام سریع آرامم کند.»

▶ معاینه و آزمایش‌ها طبیعی است. علائم پانیک واضح، مانیا، سایکوز و مصرف مواد وجود ندارد.

۴. بوسپیرون: کیس بالینی

۱. بهترین گزینه دارویی برای این بیمار چیست؟ ▶

A) Alprazolam PRN ▶

B) Diazepam Daily

C) Buspirone

D) Propranolol PRN

E) Hydroxyzine PRN

۴. بوسپیرون: کیس بالینی

▶ پاسخ: C) Buspirone

▶ این بیمار بیشتر با اضطراب پایدار/**GAD-like symptoms** پس از بحران مواجه است، نه یک panic attack حاد.

▶ چرا Buspirone؟

▶ Buspirone یک:

▶ پارشیال آگونیست **5-HT_{1A}** است و برخلاف BZD ها اثر اصلی خود را از طریق GABA-A اعمال نمی کند.
▶ مزایای مهم:

▶ ریسک وابستگی بسیار کمتر از BZD ها

▶ Sedation و اختلال psychomotor کمتر

▶ مناسب برای درمان مداوم اضطراب

▶ مناسب تر برای بیماری که قرار است درمان چند هفته ای/طولانی تر دریافت کند.

۴. بوسپیرون: کیس بالینی

▶ اما یک نکته بسیار مهم:

▶ **Buspirone** داروی **rescue** نیست.

▶ یعنی اگر بیمار همین الان دچار یک panic attack شدید شده باشد، buspirone انتخاب مناسبی برای کنترل فوری آن نیست.

▶ اثر درمانی آن تدریجی است و معمولاً طی **چند هفته** ظاهر می شود.

۴. بوسپیرون: کیس بالینی

▶ بیمار بعد از ۲ روز مراجعه می کند و می گوید:

▶ «هیچ فرقی نکرده؛ پس دارو برای من اثر ندارد.»

▶ پاسخ:

▶ ❌ نباید بلافاصله دارو را قطع کرد یا نتیجه گرفت که بی اثر است.

▶ چون:

▶ **Buspirone → delayed anxiolytic effect**

▶ و بیمار باید درباره **latency of response** آموزش ببیند.

▶ «اگر بیمار از Buspirone انتظار اثر ۳۰ دقیقه ای دارد، قبل از تغییر

دارو باید **انتظار بیمار** را اصلاح کنیم.»

۵. پرگابالین

▶ مکانیسم

▶ اتصال به $\alpha 2\delta$ subunit کانال‌های calcium voltage-gated <<< کاهش آزادسازی neurotransmitter های تحریکی.

▶ دوز در GAD

▶ معمولاً:

▶ ۱۵۰ mg/day در دوزهای منقسم یا طبق فرآورده

▶ سپس titration بر اساس پاسخ؛ دوزهای بالاتر تا ۶۰۰ mg/day در برخی رژیم‌ها استفاده شده‌اند.

۵. پرگابالین

▶ مزیت بالینی

▶ اثر anxiolytic می تواند نسبتاً سریع تر از antidepressants ظاهر شود.

▶ عوارض

▶ Dizziness

▶ Somnolence

▶ Blurred vision

▶ Peripheral edema

▶ Weight gain

▶ Cognitive impairment

۵. پرگابالین

▶ احتیاطات مهم

▶ **Renal dose adjustment**

▶ احتمال سوء مصرف و dependence

▶ احتیاط در ترکیب با opioids و سایر CNS depressants

▶ در سالمندان خطر falls بیشتر است.

▶ بنابراین pregabalin را نباید صرفاً به عنوان «جایگزین بی خطر بنزودیازپین» معرفی کرد.

۵. پرگابالین: کیس بالینی

▶ بیمار:

مرد ۴۸ ساله، پس از یک حادثه بحرانی حدود ۲ ماه است که دچار:

▶ نگرانی مداوم و کنترل ناپذیر

▶ بی‌قراری و تنش عضلانی

▶ اختلال خواب

▶ تحریک‌پذیری

▶ کاهش تمرکز

▶ شده است.

▶ علائم تقریباً هر روز وجود دارند و عملکرد شغلی او را مختل کرده‌اند.

▶ بیمار قبلاً **Sertraline** دریافت کرده، اما پس از ۳ هفته به علت تهوع و بی‌قراری قابل توجه آن را قطع کرده است.

▶ سابقه سوءمصرف مواد ندارد. عملکرد کلیه طبیعی است و داروی CNS depressant دیگری مصرف نمی‌کند.

۵. پرگابالین: کیس بالینی

سؤال: ▶

کدام گزینه می‌تواند برای درمان دارویی این بیمار مناسب باشد؟ ▶

Alprazolam به صورت روزانه

Pregabalin

Propranolol PRN

Hydroxyzine فقط هنگام حمله اضطراب

Diazepam به صورت طولانی مدت

پاسخ: ☒ Pregabalin ▶

۵. پرگابالین: کیس بالینی

▶ چرا Pregabalin؟

▶ Pregabalin با اتصال به:

▶ **$\alpha 2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels**

▶ باعث کاهش آزادسازی neurotransmitters تحریکی می شود.

▶ در نتیجه:

▶ **neuronal excitability $\rightarrow$ ↓ anxiety ↓**

▶ Pregabalin در برخی گایدلاین ها و منابع اروپایی به عنوان یکی از گزینه های دارویی **GAD** مطرح است، به خصوص وقتی SSRI/SNRI قابل تحمل نباشند یا مناسب نباشند. NICE نیز در صورت عدم تحمل SSRI/SNRI، pregabalin را به عنوان گزینه در GAD مطرح می کند.

۵. پرگابالین: کیس بالینی

دوز؟ 

می‌توان با:

Pregabalin 50–75 mg BID

شروع کرد.

سپس بر اساس پاسخ و تحمل بیمار titrate کرد.

دوز معمول در GAD:

150–600 mg/day

در ۲ یا ۳ دوز منقسم.

۵. پرگابالین: کیس بالینی

▶ Pregabalin را در ذهن داشته باشیم وقتی:

▶ GAD پایدار

+ SSRI/SNRI قابل تحمل نیست یا مناسب نیست



Pregabalin می تواند گزینه باشد.

▶ اما:

▶ Panic attack حاد ❌

مصرف خودسرانه ❌ PRN

Renal failure → dose adjustment ضروری

Opioid/CNS depressant → respiratory depression risk

نکته بالینی:

▶ «Pregabalin می تواند anxiolytic نسبتاً سریع‌الاثرباشد، اما PRN rescue drug برای panic attack نیست؛ و در بیمار کلیوی یا مصرف‌کننده opioid باید با احتیاط ویژه تجویز شود.»

۶. هیدروکسی زین

▶ مکانیسم

▶ آنتاگونیست **H1 histamine receptor** با اثر CNS depressant.

▶ دوز

▶ برای اضطراب در بزرگسالان معمولاً:

▶ **۲۵-۵۰ mg** در فواصل مناسب، برحسب شدت و تحمل.

▶ کاربرد

▶ اضطراب حاد کوتاهمدت

▶ زمانی که نمی‌خواهیم یا نمی‌توانیم **BZD** بدهیم.

۶. هیدروکسی زین

عوارض ▶

Sedation ▶

Dry mouth ▶

Dizziness ▶

Blurred vision ▶

Constipation/urinary retention ▶

احتیاط مهم ▶

QT prolongation ▶

بنابراین در بیمار با:

Long-QT ▶

Bradycardia ▶

Electrolyte abnormalities ▶

مصرف همزمان داروهای QT-prolonging ▶

باید محتاط بود. ▶

۶. هیدروکسی زین: کیس بالینی

▶ بیمار:

خانم ۳۵ ساله، بدون بیماری زمینه‌ای مهم، پس از یک حادثه بحرانی خانوادگی طی یک هفته اخیر دچار:

▶ اضطراب و بی‌قراری قابل توجه

▶ احساس تنش مداوم

▶ مشکل در به خواب رفتن

▶ تپش قلب و نگرانی مکرر

▶ شده است.

▶ علائم حیاتی پایدار است. ECG طبیعی است و بیمار سابقه آریتمی ندارد. داروی دیگری مصرف نمی‌کند و مصرف الکل یا مواد ندارد.

▶ بیمار می‌گوید:

▶ «خیلی مضطربم و شب‌ها نمی‌توانم بخوابم، ولی نمی‌خواهم دارویی مصرف کنم که وابستگی ایجاد کند.»

۶. هیدروکسی زین: کیس بالینی

▶ کدام گزینه برای کنترل کوتاه مدت علائم اضطرابی این بیمار مناسب تر است؟

A) Alprazolam ▶

B) Diazepam

C) Hydroxyzine

D) Buspirone

E) Propranolol

۶. هیدروکسی زین: کیس بالینی

▶ چرا Hydroxyzine؟

▶ Hydroxyzine یک آنتاگونیست گیرنده H1 است و با عبور از BBB اثر CNS دارد.

▶ **H1 blockade << CNS sedation << کاهش موقت اضطراب و tension**

▶ بنابراین می‌تواند در شرایطی که بیمار:

▶ اضطراب حاد دارد،

▶ نیاز به درمان کوتاه‌مدت دارد،

▶ و پزشک می‌خواهد از BZD اجتناب کند،

▶ گزینه مناسبی باشد.

۶. هیدروکسی زین: کیس بالینی

▶ برای اضطراب در بزرگسالان، بسته به شدت علائم و فرآورده مورد استفاده:

▶ ۲۵-۵۰ mg خوراکی

▶ می‌توان تجویز کرد و بر اساس پاسخ بیمار تنظیم نمود.

▶ برای شروع در بیمار حساس به sedation، می‌توان از **دوز پایین‌تر** استفاده کرد.

▶ **نکته مهم:**

▶ Hydroxyzine بیشتر برای **کاهش علامت در کوتاه‌مدت** است و نباید جایگزین درمان طولانی‌مدت اختلال اضطرابی شود.

۶. هیدروکسی زین: کیس بالینی

▶ بیمار می گوید:

▶ «پس هر شب ۵۰ میلی گرم بخورم تا اضطرابم برای همیشه کنترل شود؟»

▶ **✗ پاسخ: خیر.**

▶ Hydroxyzine درمان maintenance استاندارد برای اختلالات اضطرابی مزمن نیست.

▶ اگر اضطراب بعد از بحران **پایدار و طولانی مدت** شود، باید بیمار مجدداً ارزیابی شود و در صورت تشخیص GAD یا سایر اختلالات اضطرابی، درمان مناسب طولانی مدت — معمولاً روان درمانی و در صورت نیاز داروهایی مثل SSRI/SNRI مدنظر قرار گیرد.

۷. بتابلایکرها؛ برای «بدن مضطرب»، نه مغز مضطرب!

▶ مهم‌ترین مثال:

▶ **Propranolol**

▶ مکانیسم

▶ β -adrenergic blockade << کاهش:

▶ Tachycardia

▶ Tremor

▶ Sweating

▶ Palpitations

▶ دوز

▶ برای Performance anxiety معمولاً:

▶ ۱۰-۴۰ mg حدود ۳۰-۶۰ دقیقه قبل از موقعیت اضطراب‌زا.

۷. بتابلا کرھا؛ برای «بدن مضطرب»، نه مغز مضطرب!

▶ کاربرد

▶ خصوصاً:

▶ **Performance anxiety**

▶ مثلاً سخنرانی، امتحان، اجرای هنری و موقعیت‌های مشابه.

▶ محدودیت مهم

▶ روی cognitive worry و ترس ذهنی اثر قابل توجهی ندارد.

▶ عوارض

▶ Bradycardia

▶ Hypotension

▶ Fatigue

▶ Dizziness

▶ Cold extremities

۷. بتابلا کرھا؛ برای «بدنِ مضطرب»، نه مغز مضطرب!

احتیاط ▶

Asthma/bronchospasm ▶

Bradycardia ▶

AV block ▶

Hypotension ▶

Diabetes؛ به خصوص **masking** علائم hypoglycemia ▶

۸. آنتی سایکوتیک ها؛ فقط در شرایط انتخاب شده

▶ داروهایی مانند **risperidone، olanzapine، quetiapine** ممکن است در برخی بیماران با:

Severe agitation ▶

Psychosis ▶

Mania ▶

Severe behavioral disturbance ▶

▶ کاربرد داشته باشند.

اما: ▶

▶ **Antipsychotic** نباید به عنوان درمان روتین اضطراب ساده در بحران استفاده شود.

۸. آنتی سایکوتیک ها؛ فقط در شرایط انتخاب شده

▶ عوارض بسته به دارو:

Sedation ▶

Orthostatic hypotension ▶

Metabolic effects ▶

EPS ▶

Hyperprolactinemia ▶

QT prolongation ▶

▶ در واقع راهنماهای مربوط به stress/PTSD نیز antipsychotics را در گروه درمان های مورد بررسی قرار می دهند، ولی جایگاه آنها با درمان معمول اضطراب متفاوت است.

۹. آلفا-۲ آگونیستها؛ کنترل بیش برانگیختگی (hyperarousal)

▶ مکانیسم

▶ تحریک مرکزی α_2 receptors << کاهش sympathetic outflow

▶ کاربرد انتخابی

▶ Autonomic hyperarousal

▶ Tachycardia

▶ Sweating

▶ Hypervigilance

▶ برخی شرایط مرتبط با trauma

▶ عوارض

▶ Hypotension

▶ Bradycardia

▶ Sedation

▶ dry mouth

▶ نکته: قطع ناگهانی clonidine می تواند باعث rebound hypertension شود.

جمع‌بندی انتخاب داروهای مؤثر بر اضطراب در شرایط بحران

نکته کلیدی	انتخاب دارویی مناسب	وضعیت بالینی
اثر سریع؛ فقط در موارد ضروری و با کمترین مدت ممکن	Benzodiazepine کوتاه‌مدت	اضطراب شدید و فوری / Panic attack
درمان اصلی؛ شروع اثر طی چند هفته	SSRI / SNRI	اضطراب مداوم پس از بحران / GAD / PTSD
فاقد اثر فوری؛ مناسب درمان طولانی‌تر	Buspirone	GAD با نیاز به گزینه غیر- BZD
توجه جدی به خواب‌آلودگی، وابستگی و تنظیم دوز کلوی	Pregabalin	GAD ؛ نیاز به اثر نسبتاً سریع‌تر یا عدم تحمل SSRI/SNRI
Sedation ؛ توجه به QT prolongation	Hydroxyzine	اضطراب حاد کوتاه‌مدت، در صورت اجتناب از BZD
بیشتر علائم جسمی را کنترل می‌کند؛ روی نگرانی ذهنی اثر محدودی دارد	Propranolol	اضطراب موقعیتی / Performance anxiety
درمان روتین اضطراب نیست؛ باید علت زمینه‌ای مشخص باشد	Antipsychotic	Agitation همراه با psychosis/mania
در موارد انتخابی؛ پایش فشارخون و ضربان قلب	Clonidine / Guanfacine	Hyperarousal و علائم اتونوم برجسته
هر واکنش طبیعی به بحران، اندیکاسیون دارو نیست	ابتدا مداخلات غیردارویی	Acute stress reaction بدون اختلال شدید عملکردی

جمع‌بندی انتخاب داروهای مؤثر بر اضطراب در شرایط بحران

▶ در بحران، ابتدا **تشخیص و شدت علائم** را مشخص کنید؛ سپس دارو را بر اساس «**هدف درمان**» انتخاب کنید، نه صرفاً بر اساس وجود اضطراب.

BZD = کنترل سریع و کوتاه‌مدت

SSRI/SNRI = درمان پایدار و طولانی‌مدت

Buspirone/Pregabalin = گزینه‌های منتخب برای **GAD**

Propranolol = کنترل علائم فیزیکی

Antipsychotic = فقط در شرایط خاص

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ بنزودیازپین ها در بحران، **داروی rescue** هستند، نه درمان روتین اضطراب مزمن؛ NICE هم مصرف آنها را در GAD فقط به صورت کوتاه مدت در بحران توصیه می کند.
National Institute for Health and Care Excellence

دارو	دوز معمول بزرگسال در اضطراب حاد	ویژگی بالینی	جایگاه پیشنهادی
Lorazepam	0.5–2 mg خوراکی، ۲–۳ بار در روز در صورت نیاز	شروع اثر مناسب، metabolism عمدتاً از طریق glucuronidation	★ انتخاب بسیار کاربردی در بحران
Alprazolam	0.25–0.5 mg، 2–3 بار در روز	شروع اثر سریع، ولی کوتاه اثرتر	Panic شدید؛ با احتیاط زیاد
Diazepam	2–5 mg، 2–3 بار در روز	شروع سریع، نیمه عمر طولانی	اضطراب حاد؛ بیشتر در شرایط انتخابی
Clonazepam	0.25–0.5 mg، 1–2 بار در روز	طولانی اثر، نوسان کمتر	زمانی که کنترل طولانی تر مورد نیاز است

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ چرا Lorazepam انتخاب خوبی است؟

▶ **GABA-A receptor modulation**



افزایش inhibitory neurotransmission



↓ neuronal excitability



Anxiolysis + sedation + anticonvulsant effect

▶ مزیت فارماکوکینتیک:

▶ **Lorazepam → glucuronidation → renal excretion**

▶ بنابراین نسبت به diazepam و بعضی BZD های وابسته تر به oxidation کبدی، در برخی بیماران انتخاب عملی تری است؛ البته در نارسایی شدید کلیه همچنان باید احتیاط کرد.

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ دوز را چطور شروع کنیم؟

▶ بیمار بالغ با اضطراب شدید ولی **stable**

▶ **Lorazepam 0.5–1 mg PO**

▶ سپس بر اساس پاسخ بیمار می توان دوز را تنظیم کرد.

▶ در موارد شدیدتر:

▶ **۱–۲ mg خوراکی**

▶ اما اصل مهم:

▶ **Start low → reassess → use the lowest effective dose**

▶ نباید صرفاً به دلیل اضطراب شدید، از ابتدا دوز بالا بدهیم.

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ در **Panic attack** چه کنیم؟

▶ در **panic attack** شدید هدف، شکستن چرخه اضطراب است.

▶ مثلاً:

▶ **Lorazepam 0.5–1 mg PO**

▶ یا در شرایطی که **rapid onset** مورد نیاز است و بیمار قادر به مصرف خوراکی نیست، مسیر تجویز باید بر اساس شرایط بالینی و امکانات مرکز انتخاب شود.

▶ اما حتماً قبل از اینکه **panic** را صرفاً «اضطراب» بدانیم، **differential diagnosis** را بررسی کنیم:

▶ **ACS**

▶ **Arrhythmia**

▶ **Hypoglycemia**

▶ **Hyperthyroidism**

▶ **pulmonary embolism**

▶ **stimulant intoxication**

▶ **withdrawal state**

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ مدت درمان؛

▶ قانون طلایی:

▶ **BZD در بحران = کوتاه ترین مدت ممکن**

▶ در راهنماهای بالینی معمولاً مصرف BZD برای اضطراب به ۲-۴ هفته یا کمتر محدود می شود؛ NICE نیز مصرف BZD در GAD را فقط به عنوان اقدام کوتاه مدت در بحران توصیه می کند.

▶ برای یک بحران گذرا حتی ممکن است:

▶ **چند روز تا ۱-۲ هفته**

▶ کافی باشد.

▶ نباید نسخه ای بدهیم که بیمار تصور کند:

▶ «هر وقت اضطراب گرفتم، تا ماه ها alprazolam بخورم.»

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ **Alprazolam؛ چرا باید بیشتر مراقب باشیم؟**

▶ Alprazolam به دلیل onset نسبتاً سریع و کوتاه تر بودن اثر، می تواند:

▶ **rapid relief → reinforcement → repeated use → tolerance/dependence**

▶ ایجاد کند.

▶ همچنین قطع آن می تواند **rebound anxiety** قابل توجهی ایجاد کند.

▶ بنابراین اگر هدف صرفاً کنترل بحران است، باید:

▶ مقدار محدود تجویز شود.

▶ PRN بدون محدودیت داده نشود.

▶ مدت مصرف مشخص باشد.

▶ از refill های مکرر بدون reassessment جلوگیری شود.

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ چه کسی بیشتر در معرض وابستگی است؟

▶ ریسک بالاتر در:

▶ مصرف روزانه و مداوم

▶ دوز بالاتر

▶ مصرف طولانی تر

▶ سابقه substance use disorder

▶ سابقه withdrawal قبلی

▶ مصرف همزمان چند CNS depressant

▶ بیماران با مشکلات روان پزشکی همزمان

American Society of Addiction Medicine

▶ ASAM تأکید می کند که **physical dependence** با **benzodiazepine use disorder** یکی

نیست؛ وابستگی جسمی با مصرف منظم می تواند ایجاد شود، حتی بدون اینکه بیمار دچار اختلال مصرف دارو شده باشد.

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ مهم ترین اشتباه: قطع ناگهانی

▶ اگر بیمار بعد از مصرف مداوم BZD دچار dependence شده باشد:

▶ **Abrupt discontinuation** ✗

▶ ممکن است باعث:

▶ Rebound anxiety

▶ Insomnia

▶ Tremor

▶ Irritability

▶ Sweating

▶ Perceptual disturbances

▶ Agitation

▶ و در موارد شدید **delirium و seizure**

▶ شود.

▶ ASAM در راهنمای ۲۰۲۵ صراحتاً توصیه می کند بیمارانی که احتمال وابستگی جسمی دارند، به طور ناگهانی قطع نکنند.

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

- ▶ اگر بیمار چند هفته/ماه مصرف کرده باشد، چگونه taper کنیم؟
- ▶ شروع پیشنهادی:
- ▶ کاهش حدود ۵-۱۰٪ از total daily dose هر ۲-۴ هفته
- ▶ و سپس بر اساس علائم بیمار سرعت taper تنظیم شود.
- ▶ مثلاً:

Lorazepam 2 mg/day ▶

→ حدود ۱.۸ mg/day ▶

→ سپس ارزیابی

→ کاهش بعدی

→ و ادامه تدریجی

▶ اما یک taper ثابت برای همه بیماران وجود ندارد.

▶ بعضی بیماران taper سریع تر را تحمل می کنند و بعضی نیازمند کاهش بسیار آهسته تر هستند. ASAM بر همین patient-centered tapering تأکید دارد.

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ اگر Withdrawal ایجاد شد چه کنیم؟

▶ اگر بعد از کاهش دوز:

▶ **Withdrawal symptoms ↑**

▶ به جای اینکه فوراً بیمار را به دوز قبلی برگردانیم یا taper را ادامه دهیم:

▶ **Pace taper را کاهش بدهیم.**

▶ یعنی:

▶ **Pause → reassess → slower taper**

▶ در بعضی بیماران می توان فاصله بین کاهش دوزها را بیشتر کرد یا مقدار هر reduction را کمتر کرد.

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ چه زمانی باید جدی تر برخورد کنیم؟

▶ در موارد زیر taper سرپایی ممکن است مناسب نباشد و ارزیابی تخصصی/سطح بالاتر مراقبت لازم شود:

▶ Withdrawal شدید

▶ سابقه seizure در withdrawal

▶ Delirium

▶ مصرف بسیار بالای BZD

▶ مصرف همزمان الکل یا سایر sedatives

▶ اختلال مصرف مواد

▶ بیماری های پزشکی یا روان پزشکی ناپایدار

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ سه ترکیب خطرناک:

▶ ● BZD + Opioid

▶ → Respiratory depression / overdose

▶ ● BZD + Alcohol

▶ → CNS depression + respiratory depression

▶ ● BZD + سایر sedatives

▶ مثل:

▶ Z-drugs

▶ sedating antihistamines

▶ sedating antipsychotics

▶ gabapentinoids

▶ → افزایش sedation و impairment

▶ ASAM نیز overdose و respiratory risk را به خصوص در ترکیب BZD با opioids برجسته می کند.

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

در بحران، BZD می تواند آتش علامت را موقتاً خاموش کند؛ ولی اگر اضطراب بعد از بحران ادامه پیدا کرد، باید بیمار را به سمت **psychological intervention** و در صورت تشخیص اختلال اضطرابی، **SSRI/SNRI** یا درمان مناسب طولانی مدت برد.

NICE نیز BZD را برای GAD صرفاً به صورت کوتاه مدت در بحران توصیه می کند.

مقایسه بالینی بنزودیازپین‌های مهم در اضطراب				
ویژگی	Lorazepam	Alprazolam	Diazepam	Clonazepam
شروع اثر	سریع	سریع	سریع	نسبتاً سریع
نیمه عمر تقریبی	۱۰-۲۰ ساعت	۱۲-۱۵ ساعت	<۱۰۰ ساعت*	۲۰-۵۰ ساعت
مدت اثر	متوسط	نسبتاً کوتاه	طولانی	طولانی
دوز معمول اضطراب	0.5-2 mg، 2-3 بار/day	0.25-0.5 mg، 2-3 بار/day	2-5 mg، 2-3 بار/day	0.25-0.5 mg، 1-2 بار/day
قدرت anxiolytic	بالا	بالا	بالا	بالا
مزیت اصلی	قابل کنترل، مناسب برای استفاده کوتاه مدت	onset سریع؛ مناسب panic	طولانی اثر؛ نوسان کمتر	طولانی اثر؛ پوشش نسبتاً یکنواخت
نقطه ضعف اصلی	Withdrawal در مصرف مداوم	وابستگی و rebound anxiety بیشتر	تجمع و طولانی شدن sedation	Sedation و تجمع در مصرف طولانی
ریسک withdrawal	متوسط	بالا	کمتر از کوتاه اثرها	متوسط
مناسب برای بحران؟	★★★★★	★★★★	★★★	★★★
مناسب برای مصرف طولانی؟	✗	✗	✗	✗

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

- ▶ معادل سازی تقریبی دوز؛ اسلاید خیلی مهم برای داروسازان
- ▶ بر اساس جدول ASAM، تقریباً:

دارو	معادل تقریبی Diazepam 10 mg
Diazepam	10 mg
Lorazepam	2 mg
Alprazolam	1 mg
Clonazepam	1 mg

- ▶ بنابراین به صورت تقریبی:

- ▶ **Lorazepam 1 mg $\approx$ Diazepam 5 mg**
- ▶ **Alprazolam 0.5 mg $\approx$ Diazepam 5 mg**
- ▶ **Clonazepam 0.5 mg $\approx$ Diazepam 5 mg**

- ▶ اما اینها معادل سازی های تقریبی، نه دوزهای interchangeable دقیق هستند.

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

▶ پس در بحران کدام را انتخاب کنیم؟

🏆 Lorazepam ▶

▶ **Lorazepam 0.5–1 mg PO → reassess**

▶ به خصوص وقتی هدف، کنترل کوتاه مدت اضطراب شدید است.

🥈 Alprazolam ▶

▶ برای:

▶ **Panic / acute severe anxiety**

▶ اثر سریع و مؤثر دارد، اما:

▶ هرچه **onset** سریع تر و **duration** کوتاه تر باشد، پتانسیل **reinforcement** و **rebound** هم می تواند بیشتر باشد.

▶ بنابراین نسخه های طولانی مدت و PRN نامحدود با alprazolam انتخاب خوبی نیستند.

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟



Diazepam ▶

مزیت: ▶

Long half-life → smoother withdrawal ▶

اما در بحران ممکن است مشکل اصلی آن **طولانی شدن sedation و تجمع** باشد، به خصوص در سالمندان و بیماران با اختلال عملکرد کبدی. ▶

Clonazepam ▶

برای اضطراب طولانی تر یا panic disorder می تواند مفید باشد، ولی برای یک **بحران کوتاه مدت** معمولاً دلیلی نداریم که حتماً سراغ یک BZD طولانی اثر برویم. ▶

بنزودیازپین ها: جایگاهی خوب در بحران؟

► نکته بالینی:

► **Rapid relief $\neq$ better long-term choice**

► و حتی مهم‌تر:

► در بحران، هدف انتخاب «قوی‌ترین» بنزودیازپین نیست؛ هدف انتخاب کمترین دوز مؤثر، برای کوتاه‌ترین زمان، با کمترین ریسک وابستگی و sedation است.

► ASAM نیز در راهنمای ۲۰۲۵ تأکید می‌کند که در بیمارانی که بیش از حدود یک ماه BZD مصرف کرده‌اند، قطع ناگهانی مناسب نیست و taper باید تدریجی و بر اساس پاسخ بیمار انجام شود؛ راهنمای جدید معمولاً شروع کاهش حدود ۵-۱۰٪ دوز روزانه هر ۲-۴ هفته را پیشنهاد می‌کند و سپس سرعت را بر اساس withdrawal تنظیم می‌کند.

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي كبد و كليۀ، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids

► **BZD** در بيماران پرخطر: چه چيزي را بايد در ذهن داشته باشيم؟

► ۱. سالمندان؛ **BZD** را «با احتياط ويژه» مصرف كنيم

► با افزايش سن:

► كاهش متابوليسم و clearance بعضي BZD ها

► افزايش حساسيت CNS به اثرات دارو

► افزايش خطر **falls**، **cognitive impairment**، **delirium**، **sedation** و **falls**

► افزايش خطر تصادف و شكستگي

► **Polypharmacy** و تداخلات بيشتر

► به همين دليل، در سالمندان معمولاً بايد:

► **Start low → Go slow → Reassess frequently**

► را رعايت كنيم. **ASAM** نيز تأكيد مي كند كه در افراد ≤ 65 سال، خطرات **BZD** معمولاً از منافع مصرف طولاني مدت بيشتر است و در صورت امكان بايد **taper** مدنظر قرار گيرد.

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي كبد و كليۀ، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids

► **BZD در بيماران پرخطر: چه چيزي را بايد در ذهن داشته باشيم؟**

► **۱. سالمندان؛ BZD را «با احتياط ويژه» مصرف كنيم**

► **اگر واقعاً BZD لازم شد:**

► **Lorazepam با دوز پايين معمولاً انتخاب قابل مديريت تري از داروهاي بسيار طولاني اثر است.**

► **مثلاً:**

► **Lorazepam 0.25–0.5 mg**

► **و سپس reassessment.**

► **نكته مهم:**

► **در سالمند، مشكل اصلي فقط وابستگي نيست؛ delirium و fall مي تواند اولين عارضه باليني باشد.**

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايی کبد و کلیه، بارداری، OSA/COPD و همراهی با opioids

▶ **BZD در بیماران پرخطر: چه چیزی را باید در ذهن داشته باشیم؟**

▶ **۲. نارسایی کبدی**

▶ اینجا یک نکته فارماکولوژیک بسیار مهم داریم.

▶ **BZD ها از نظر متابولیسم یکسان نیستند.**

▶ **Oxidation → CYP450 → metabolites**

▶ در بعضی BZD ها اهمیت بیشتری دارد.

▶ در مقابل:

▶ **Glucuronidation → inactive metabolites**

▶ برای داروهایی مثل:

▶ **Lorazepam**

▶ Oxazepam

▶ Temazepam

▶ اهمیت بیشتری دارد.

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي کبد و کليه، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids

► **BZD** در بيماران پرخطر: چه چيزي را بايد در ذهن داشته باشيم؟

► ۲. نارسايي کبدی

► بنابراین در hepatic impairment، معمولاً BZD های موسوم به **LOT drugs**:

Lorazepam

Oxazepam

Temazepam

► از نظر متابوليکي گزینه های مناسب تري نسبت به BZD هايی مثل diazepam هستند.

► اما:

► **Hepatic impairment $\neq$ permission for unrestricted BZD use**

► در بيماري کبدی شديد همچنان بايد دوز پايين تر و پايش نزديک تر در نظر گرفته شود.

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي كبد و كليۀ، بارداري، OSA/COPD و همراهي با
opioids

► BZD در بيماران پرخطر: چه چيزي را بايد در ذهن داشته باشيم؟

► ۲. نارسايي كبدی

نکته کاربردی:

اگر نسخۀای برای بیمار با **cirrhosis + confusion/somnolence** آمده:

قبل از dispensing باید به خطر **benzodiazepine-induced encephalopathy/sedation** توجه کرد.

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي كبد و كليۀ، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids

► **BZD در بيماران پرخطر: چه چيزي را بايد در ذهن داشته باشيم؟**

► **۳. نارسايي كليۀ**

► **يك سوءبرداشت رايج:**

► **«BZD ها كبدی هستند، پس در renal failure اهميتی ندارند.»**

► **✗ درست نيست.**

► **خود دارو ممكن است عمدتاً hepatic metabolized باشد، اما:**

► **متابوليت ها ممكن است renal clearance داشته باشند.**

► **بيماري كليوي می تواند sensitivity به CNS depressants را افزايش دهد.**

► **در برخي بيماران، تجمع متابوليت يا افزايش sedation رخ می دهد.**

► **بنابراين در CKD شديد/ESRD:**

► **Lowest effective dose + close monitoring**

► **و در صورت امكان انتخاب دارويي با pharmacokinetics قابل پيش بينی تر.**

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايی کبد و کلیه، بارداری، OSA/COPD و همراهی با
opioids

► BZD در بیماران پرخطر: چه چیزی را باید در ذهن داشته باشیم؟

► ۳. نارسایی کلیه

Lorazepam

متابولیسم عمدتاً glucuronidation است، ولی lorazepam-
glucuronide از راه کلیه دفع می شود؛ بنابراین در renal
impairment شدید همچنان احتیاط لازم است.

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي كبد و كليۀ، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids

► **BZD در بيماران پرخطر: چه چيزي را بايد در ذهن داشته باشيم؟**

► **۴. OSA؛ يكي از جاهايي كه BZD مي تواند دردسرساز شود**

► اين قسمت براي پزشكان خيلي مهم است.

► **BZD:**

► **GABA-A activation**



CNS depression



كاهش arousal response



شل شدن عضلات



احتمال بدتر شدن اختلال تنفسي حين خواب

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي کبد و کليه، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids

► **BZD در بيماران پرخطر: چه چيزي را بايد در ذهن داشته باشيم؟**

► **۴. OSA؛ يکي از جاهايي که BZD مي تواند دردسرساز شود**

► بنابراین در بيمار مبتلا به:

► **Obstructive Sleep Apnea**

► بايد از مصرف غيرضروري BZD اجتناب کرد و اگر واقعاً لازم بود:

► کمترین دوز

► کوتاهترین مدت

► پایش دقیق

► **به خصوص خطرناک تر:**

► **OSA + BZD + opioid**

► این ترکیب می تواند به شدت sedation و respiratory depression را افزایش دهد.

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايی کبد و کلیه، بارداری، OSA/COPD و همراهی با opioids

► **BZD** در بیماران پرخطر: چه چیزی را باید در ذهن داشته باشیم؟

► **۵. COPD و بیماری‌های تنفسی**

► در COPD پیشرفته یا بیمار مستعد hypoventilation، BZD می‌تواند:

► respiratory drive را کاهش دهد

► Sedation ایجاد کند

► پاسخ بیمار به hypercapnia را مختل کند

► خطر respiratory compromise را افزایش دهد.

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي كبد و كليه، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids

► **BZD** در بيماران پرخطر: چه چيزي را بايد در ذهن داشته باشيم؟

► **۵. COPD و بيماري هاي تنفسي**

► بنابراین:

► **COPD + severe anxiety**

► نبايد به اين معني باشد كه:

► «پس alprazolam بدهيم تا آرام شود.»

► ابتدا بايد مشخص كنيم آيا اضطراب ناشي از:

► Hypoxemia

► Hypercapnia

► respiratory distress

► Exacerbation

► است يا يك اختلال اضطرابي واقعي.

► **Treat the cause first.**

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي كبد و كليۀ، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids

► **BZD** در بيماران پرخطر: چه چيزي را بايد در ذهن داشته باشيم؟

► **۶. BZD + Opioid**؛ مهم ترين هشدار اين بخش

►  **Benzodiazepine + Opioid**

► هر دو:

► **CNS depression**

► ايجاد مي کنند.

► نتيجه:

► **Sedation** ↑

► **Respiratory depression** ↑

► **Overdose risk** ↑

► **Death risk** ↑

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايی کبد و کلیه، بارداری، OSA/COPD و همراهی با opioids

► **BZD در بیماران پرخطر: چه چیزی را باید در ذهن داشته باشیم؟**

► **۶. BZD + Opioid؛ مهم ترین هشدار این بخش**

► FDA برای کل کلاس BZD ها هشدار boxed warning درباره سوء مصرف، وابستگی و withdrawal دارد و مصرف همزمان با opioids را به طور خاص به عنوان خطر serious respiratory depression و death برجسته کرده است.

► ASAM نیز مصرف همزمان BZD و opioid را با افزایش خطر overdose مرتبط می داند.

► **اما یک نکته ظریف:**

► **BZD + opioid همیشه ممنوع مطلق نیست.**

► ممکن است در برخی شرایط بالینی، بیمار واقعاً به هر دو نیاز داشته باشد؛ اما باید:

► Indication هر دو مشخص باشد

► دوزها حداقل مؤثر باشند

► مدت مصرف محدود شود

► بیمار از نظر sedation و respiratory depression پایش شود

► سایر CNS depressants حذف یا محدود شوند.

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي كبد و كليۀ، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids

▶ **BZD در بيماران پرخطر: چه چيزي را بايد در ذهن داشته باشيم؟**

▶ **BZD + Alcohol .۷**

▶ اين تركيب را هم بايد صريحاً به بيمار گفت:

▶ **Alcohol + BZD** ❌

▶ مي تواند باعث:

▶ شديدتر شدن sedation

▶ اختلال coordination

▶ اختلال حافظه

▶ respiratory depression

▶ افزايش خطر overdose

▶ شود.

▶ **FDA** نيز توصيه مي كند بيماران دربارۀ خطر مصرف همزمان BZD با alcohol و ساير CNS depressants آموزش ببينند.

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي كبد و كليۀ، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids

► **BZD** در بيماران پرخطر: چه چيزي را بايد در ذهن داشته باشيم؟

► **BZD + Gabapentinoids** .۸

► مثلاً:

► **Pregabalin + Lorazepam**

► يا

► **Gabapentin + Alprazolam**

► مي تواند sedation را تشديد كند.

► **ASAM** به طور مشخص **gabapentinoids**، **antihistamines** و **antipsychotics** را در ميان داروهائي ذكر مي كند كه مي توانند همراه **BZD** اثرات sedative را افزايش دهند.

► پس در بيماري كه براي anxiety:

► **Pregabalin**

► مي گيرد، اضافه كردن خودسرانه **BZD** ايده خوبي نيست.

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي كبد و كليۀ، بارداری، OSA/COPD و همراهی با opioids

► **BZD در بیماران پرخطر: چه چیزی را باید در ذهن داشته باشیم؟**

► ۹. بارداری؛ خیلی **محافظه کار** باشیم

► ACOG در راهنمای ۲۰۲۳، درمان اختلالات اضطرابی در دوران بارداری و postpartum را به صورت اختصاصی بررسی کرده است.

American College of Obstetricians and Gynecologists

► در بارداری:

► **BZD ها انتخاب خط اول برای درمان طولانی مدت اضطراب نیستند.**

► اگر ضرورت بالینی وجود داشته باشد، تصمیم باید بر اساس:

► **severity of maternal illness**

vs

potential fetal/neonatal risks

► گرفته شود.

بنزدود یازپین ها در سالمندان، نارسایی کبد و کلیه، بارداری، OSA/COPD و همراهی با opioids

▶ **BZD در بیماران پرخطر: چه چیزی را باید در ذهن داشته باشیم؟**

▶ **۹. بارداری؛ اینجا باید خیلی محافظه کار باشیم**

▶ **نگرانی های مهم:**

▶ **Exposure جنینی**

▶ **Sedation نوزاد**

▶ **Hypotonia**

▶ **Respiratory depression**

▶ **Withdrawal/adaptation problems در نوزاد در صورت مصرف نزدیک زایمان**

▶ **بنابراین:**

▶ **در بارداری، «اضطراب شدید» باید درمان شود، اما BZD نباید به صورت روتین و طولانی مدت تجویز شود.**

▶ **و نکته بسیار مهم:**

▶ **قطع ناگهانی BZD در خانم بارداری که وابستگی جسمی پیدا کرده نیز مناسب نیست.**

▶ **چون withdrawal مادر می تواند خودش خطرناک باشد؛ بنابراین taper باید فردمحور و با همکاری متخصص مربوطه انجام شود. راهنمای ASAM نیز برای بیماران باردار یک بخش اختصاصی دارد.**

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي كبد و كليہ، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids		
بیمار	مشکل اصلی BZD	رویکرد بالینی
سالمند	cognitive impairment, delirium, Falls	دوز بسیار پایین، کوتاه‌مدت، پایش نزدیک
نارسايي کبدی	کاهش metabolism برخی BZD ها و تجمع	ترجيح داروهای glucuronidated مثل Lorazepam؛ کاهش دوز
نارسايي کليه	تجمع متابوليت‌ها و افزايش sedation	کاهش دوز/فاصله و پایش
OSA	تشديد sedation و اختلال تنفسي	اجتناب تا حد امکان؛ اگر ضروري << کمترین دوز
COPD شديد	respiratory depression/hypoventilation	بررسی علت اضطراب و احتیاط شديد
مصرف opioid	Overdose و Respiratory depression	اجتناب تا حد امکان؛ اگر ضروري << پایش دقيق
مصرف Alcohol	CNS/respiratory depression	عدم مصرف همزمان
Pregnancy	withdrawal و fetal/neonatal exposure	فقط در موارد منتخب؛ کوتاه‌مدت و با ارزیابی دقيق
Pregabalin/Gabapentin	additive sedation	ترکیب فقط با اندیکاسیون و پایش مناسب

بنزدوديازپين ها در سالمندان، نارسايي کبد و کليه، بارداري، OSA/COPD و همراهي با opioids

▶ در پايان:

▶ «سن بالا = دوز پايين تر و پايش بيشتري»

▶ «بيماري تنفسي + BZD = قبل از نسخه، خطر respiratory depression را بررسي كنيد.»

▶ «BZD + Opioid = يك تركيب پرخطر؛ اگر اجتناب ناپذير است، مديريت و پايش فعال لازم است.»

▶ و براي pregnancy هم:

▶ «درمان نكردن اضطراب شديد هم بي خطر نيست؛ اما BZD بايد بر اساس risk–benefit و با كمترين exposure ممكن استفاده شود.»