



Original Article

The Prevalence of Benzodiazepine Usage Among Cardiovascular Patients

Vahid Mohammadkarimi¹, PhD; Pariya Kouhi^{2*}, PhD; Noushafarin Baziar³, PhD; Javad Kojuri⁴, PhD; Nazanin Hosseini⁵, PhD; Reza Golchin Vafa⁵, PhD; Mohammad Montaseri⁵, PhD; Ebrahim Moghimi Sarani⁶, PhD

¹Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

²Department of Internal Medicine, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

³Student Research Committee, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

⁴Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

⁵Professor Kojuri Cardiology Clinic, Niayesh Medical Complex, Shiraz, Iran

⁶Research Center for Psychiatry and Behavioral Science, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

Article Information

Article History:

Received: April 22, 2024

Accepted: November 20, 2024

*Corresponding Author:

Pariya Kouhi, PhD;

Department of Internal Medicine,
Shiraz University of Medical Science,
Shiraz, Iran

Email: kouhip@sums.ac.ir

Abstract

Introduction: Both benzodiazepines and cardiovascular disease independently increase dementia risk, while anxiety and other psychiatric disorders may exacerbate cardiovascular diseases. Abrupt discontinuation of benzodiazepines can lead to serious complications, making assessment of benzodiazepine use and psychiatric comorbidities particularly important in this patient population.

Methods: This cross-sectional study was conducted in 2018, among cardiovascular patients referred to the Cardiovascular Ward of Imam Reza Clinic (Shiraz, Iran). Using the cluster sampling method, we collected data on cardiovascular disease type, potential psychiatric comorbidities, and benzodiazepine use patterns.

Results: The study included 513 participants aged 18-80 years (265 men, 51.7%). Ischemic heart disease was the most prevalent cardiovascular condition (n=405, 78.9%). Psychiatric disorders were present in 13.25% (n=68) of participants, with alprazolam being the most commonly used benzodiazepine. No significant correlations were found between benzodiazepine use and psychiatric disorders (P=0.814), cigarette smoking (P=0.892), or opioid use (P=0.347).

Conclusion: The findings demonstrated a significant prevalence of both benzodiazepine use and psychiatric disorders (particularly anxiety and depression) among cardiovascular patients, often without appropriate pharmacological treatment. These results underscored the importance of routine screening for psychiatric comorbidities and benzodiazepine use in all cardiovascular patients, regardless of age or sex.

Keywords: Benzodiazepines; Cardiovascular Diseases; Drug Utilization; Prevalence; Epidemiology

Please cite this article as:

Mohammadkarimi V, Kouhi P, Baziar N, Kojuri J, Hosseini N, Golchin Vafa R, Montaseri M, Moghimi Sarani E. The Prevalence of Benzodiazepine Usage Among Cardiovascular Patients. *Sadra Med. Sci. J.* 2025; 13(2): 312-323. doi: 10.30476/smsj.2025.101554.1502.



مجله علوم پزشکی صدرا

<https://smsj.sums.ac.ir/>


مقاله پژوهشی

بررسی شیوع مصرف بنزودیازپین‌ها در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی

وحید محمدکریمی^۱، پریا کوهی^۲، بازیار نوش آفرین^۳، جواد کجوری^۴، نازنین حسینی^۵، رضا گلچین وفا^۵، محمد منتصری^۵، ابراهیم مقیمی سارانی^۶

^۱ مرکز تحقیقات هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۲ بخش بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۳ مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۴ بخش کاردیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۵ کلینیک کاردیولوژی پروفیسور کجوری، مجموعه پزشکی نیایش، شیراز، ایران
^۶ مرکز تحقیقات علوم روانپزشکی و رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۲۹

نویسنده مسئول:

پریا کوهی،

بخش بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز،

شیراز، ایران

پست الکترونیکی: kouhip@sums.ac.ir

مقدمه: بیماری‌های قلبی عروقی و بنزودیازپین هردو منجر به افزایش خطر دمانس می‌شوند. از طرفی اضطراب و سایر بیماری‌های روان‌پزشکی موجب تشدید بیماری قلبی عروقی هستند. همچنین قطع مصرف ناگهانی بنزودیازپین با عوارض خطرناکی همراه است. بنابراین، ارزیابی مصرف بنزودیازپین و بیماری‌های روان‌پزشکی در بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی اهمیت زیادی دارد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش مقطعی و با نمونه‌گیری خوشه‌ای در سال ۱۳۹۷، در بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه قلب و عروق درمانگاه امام رضای شیراز انجام شد. نوع بیماری قلبی عروقی، وجود بیماری روان‌پزشکی یا احتمال آن و مصرف بنزودیازپین علاوه بر سایر خصوصیات بیمار مورد سؤال قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه ۵۱۳ نفر شرکت کرده‌اند که سن آن‌ها از ۱۸ تا ۸۸ سال است. ۲۶۵ نفر (۵۱/۷ درصد) از آن‌ها را مردان و مابقی را زنان تشکیل می‌دهند. ۴۰۵ نفر از بیماران (۷۸/۹۴ درصد) (بیماری ایسکمیک قلب داشتند. از مجموع شرکت‌کنندگان ۶۸ نفر (۲۵/۱۳ درصد) حداقل یک بیماری روان‌پزشکی داشتند. ۱۰۶ نفر (۲۰/۷ درصد) از بنزودیازپین‌ها استفاده می‌کردند. در تمام انواع بیماری‌های قلبی، آلپرازولام شایع‌ترین بنزودیازپین مورد استفاده بود. بین مصرف بنزودیازپین و بیماری‌های روان‌پزشکی و مصرف سیگار و مواد مخدر ارتباطی وجود نداشت (۰/۳۴۷ و ۰/۸۹۲ و ۰/۸۱۴ P value).

نتیجه‌گیری: در جامعه مورد پژوهش ما که نمونه‌ای از جامعه بیماران قلبی عروقی کشور است شیوع مصرف بنزودیازپین قابل توجه است و از طرفی بیماری‌های روان‌پزشکی از قبیل اضطراب و افسردگی شایع است، درحالی‌که بیماران دارویی مصرف نمی‌کنند. بر این اساس می‌توان نتیجه گرفت، هر بیمار قلبی عروقی با هر سن و جنس بهتر است از جهت بیماری‌های روان‌پزشکی و مصرف بنزودیازپین مورد بررسی قرار گیرد.

کلمات کلیدی: بنزودیازپین‌ها، بیماری‌های قلبی عروقی، مصرف دارو، شیوع، اپیدمیولوژی

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

محمدکریمی و، کوهی پ، نوش آفرین ب، کجوری ج، حسینی ن، گلچین وفا ر، منتصری م، مقیمی سارانی ا. عنوان: بررسی شیوع مصرف بنزودیازپین‌ها در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی. مجله علوم پزشکی صدرا. دوره ۱۳، شماره ۲، بهار ۱۴۰۴، صفحات ۳۱۲-۳۲۳.

مهم دیگر این است که بیماری‌های قلبی عروقی و بنزودیازپین‌ها، هردو یک فاکتور خطر احتمالی برای دمانس^۳ و اختلالات شناختی هستند (۷، ۱۳-۱۵).

به این نکته نیز باید توجه کرد که قطع مصرف بنزودیازپین موجب بی‌خوابی، تپش قلب، اضطراب و افسردگی می‌شود، همان‌طور که پیشتر گفته شد، این موارد نیز خطر وقایع حاد قلبی عروقی را افزایش می‌دهد. بنابراین آگاهی پزشک از مصرف این دارو توسط بیمار ضروری است (۱۶).

در کشورهای مختلف مطالعاتی در ارتباط با شیوع مصرف بنزودیازپین در جوامع وجود دارد و نتیجه گرفته شده است که درصد قابل توجهی از جامعه بنزودیازپین مصرف می‌کنند (۱۷-۱۹). در کشور ما نیز مانند دیگر کشورها، مطالعات مختلفی در مورد مصرف بنزودیازپین‌ها، در جمعیت‌های گوناگون انجام شده و شیوع قابل توجهی گزارش شده است (۲۰، ۲۱)، اما تاکنون مطالعه‌ای انجام نشده است که شیوع مصرف بنزودیازپین‌ها را در بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی بررسی کرده باشد. این مطالعه بنا بر مطالب پیش گفته و با توجه به شیوع قابل توجه بیماری‌های قلبی عروقی در کشور ما و همچنین اثر اضطراب و قطع مصرف بنزودیازپین بر وقایع حاد قلبی عروقی به بررسی شیوع مصرف بنزودیازپین‌ها در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی مراجعه‌کننده به درمانگاه امام رضا شیراز در سال ۱۳۹۷ پرداخت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مقطعی و تحلیلی در یک دوره زمانی شش‌ماهه از ابتدای مهر تا پایان اسفند سال ۱۳۹۷ روی بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی اثبات شده که به بخش قلب درمانگاه فوق تخصصی امام رضای شیراز، مراجعه کرده بودند، انجام شد، با توجه به اینکه هدف ما از انجام این مطالعه ارزیابی شیوع مصرف بنزودیازپین در جمعیت بیماران قلبی عروقی بود، واحد خاصی از زمان برای نمونه‌گیری انتخاب شد. بیماران بالای ۱۸ سال دارای بیماری اثبات‌شده قلبی عروقی و متمایل به شرکت در مصاحبه و تکمیل پرسشنامه وارد مطالعه شدند. در این دوره زمانی تعداد مشخصی به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای از هردو جنس انتخاب می‌شدند و ارزیابی روان‌پزشکی و بررسی شیوع مصرف با تکمیل پرسشنامه انجام می‌شد. هدف، ارزیابی شیوع مصرف بنزودیازپین در گروه‌های سنی

بنزودیازپین‌ها^۱ داروهای مهم و پرمصرفی هستند که تاریخچه کشف آن‌ها به سال ۱۹۵۰ و به زمانی برمی‌گردد که اثرات آرامش‌بخش این دسته دارویی و اثر مغزی آن‌ها و همچنین توانایی تشخیص آن‌ها در مایعات بدن شناخته شد (۱). مهم‌ترین اثر بنزودیازپین‌ها اثرات مغزی این داروها است که از طریق مهار گیرنده گاما آمینوبوتیریک اسید^۲ (GABA) موجب خواب‌آلودگی، آرام‌بخشی، رفع اضطراب و ایجاد فراموشی پس از مصرف می‌شود. اثرات ذکر شده منجر به استفاده گسترده از این داروها در بیماری‌های اضطرابی، بی‌خوابی، تشنج حاد، القا و ادامه بیهوشی و ایجاد فراموشی به هنگام انجام اقدامات تشخیصی و درمانی تهاجمی شده است (۲).

شیوع مصرف بنزودیازپین در جوامع مختلف، متفاوت و قابل توجه است، به‌علاوه، سوء مصرف آن نیز در تمام گروه‌های سنی وجود دارد، ولی شیوع آن در بیماران بیشتر از ۵۰ سال بسیار شایع است. نکته مهم دیگر، موارد مصرف زیاد این دارو بدون نسخه پزشک، یا بی‌اطلاعی پزشک از عوارض مصرف این داروها است (۳، ۴). در ابتدای تولید این داروها تصور می‌شد که بدون عارضه‌اند، اما اخیراً نگرانی‌های بسیاری در مورد عوارض احتمالی بنزودیازپین‌ها از جمله عوارض شناختی، سوء مصرف، وابستگی و عوارض قطع مصرف وجود دارد (۵-۷).

بنزودیازپین‌ها اثرات متفاوتی بر بیماران قلبی عروقی دارند. از یک سو، اضطراب و افسردگی یکی از فاکتورهای خطر مهم بیماری‌های قلبی عروقی از جمله وقایع حاد کرونری هستند و بنزودیازپین با اثر ضد اضطرابی خود ممکن است اثر مثبتی بر وقایع حاد قلبی عروقی داشته باشد (۸). چنانکه در مطالعات مختلفی اثربخشی این دسته دارویی در درمان اضطراب بیماران قلبی عروقی و تأثیر مفید آن‌ها بر کنترل بهتر بیماری حاد قلبی عروقی مشاهده شده است (۹)، اما مطالعات دیگری نشان داده‌اند که خطر مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و همچنین خطر کلی مرگ و میر در گروه مصرف‌کننده بنزودیازپین‌ها بیشتر است (۱۰، ۱۱). وجود گیرنده‌های محیطی بنزودیازپین در سلول‌های قلبی نیز عامل دیگری است که نشان می‌دهد، مصرف این دسته دارویی در بیماران قلبی عروقی نیاز به دقت و توجه بیشتری دارد (۱۲). نکته

1. Benzodiazepines

2. Gama Amino Butiric Acid (GABA)

3. Dementia

مختلف، در هردو جنس، وجود یا عدم وجود بیماری روان پزشکی و همچنین ارتباط مصرف بنزودیازپین با سن و جنس بود.

جامعه آماری

تمامی بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی بالای ۱۸ سال مراجعه کننده به درمانگاه امام رضای شیراز جامعه آماری این مطالعه را تشکیل می دادند.

حجم نمونه و روش نمونه گیری

با توجه به وسعت جمعیت بیماران قلبی عروقی مراجعه کننده از روش نمونه گیری خوشه ای استفاده شد. با توجه به تجربه محققان از توزیع جنسی بیماران که مهم ترین عامل تفاوت و پراکندگی محسوب می شود، بیماران ابتدا به دو گروه زن و مرد تقسیم شدند و سپس در هر خوشه نمونه ها به روش تصادفی ساده انتخاب شدند. جهت تعیین حجم نمونه طبق مطالعه مشابه (۲۰) و با استفاده از فرمول زیر

$$P=30.9\%, D=6, ALFA=0.05, N=(Z-(1-\alpha/2))^{\wedge}2P(1-p)/d^{\wedge}2$$

حجم نمونه ۵۱۳ نفر انتخاب شد.

معیارهای ورود و خروج

معیارهای ورود به مطالعه

و ابتلا به بیماری های شدید جسمی از قبیل مراحل پایانی سرطان، دیابت، بیماری های پیشرفته ریوی، کلیوی و کبدی به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شدند.

ابزار گردآوری داده ها

پس از تشریح اهداف مطالعه و تکمیل فرم رضایت آگاهانه توسط مشارکت کنندگان یا همراه بیماران، اطلاعات مورد نیاز در قالب یک پرسشنامه دویخشی جمع آوری شدند. پژوهشگران جهت رفع ابهام تا پایان تکمیل پرسشنامه در دسترس شرکت کنندگان بودند. بخش اول پرسشنامه دربرگیرنده اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل نوع بیماری، سن، جنس، شغل، میزان تحصیلات، وضعیت تأهل و میزان درآمد بود. همچنین در این بخش از نوع بنزودیازپین مصرفی، دوره مصرف، سن شروع و دلیل مصرف و ادامه مصرف بنزودیازپین سؤال شد.

و در بخش دوم، از پرسشنامه استاندارد DSM-۴

۵ در ارتباط با سوء مصرف دارو بهره گرفته شد. این

4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders-5

پرسشنامه استاندارد، شامل یازده سؤال در مورد استفاده از انواع مواد و داروها در ۱۲ ماه گذشته با پاسخ های بله و خیر است. وجود دو یا سه علامت به منزله وابستگی خفیف، ۴ یا ۵ علامت، وابستگی متوسط و شش علامت و بیشتر نشانگر وابستگی شدید است. با توجه به اینکه امکان مصاحبه مستقیم روان پزشکی برای همه بیماران وجود نداشت (۲۱)، شرح حال بیماری های روان پزشکی بر اساس خوداظهاری بیماران مبنی بر اعلام بیماری روان پزشکی، ثبت شد.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از تکمیل پرسشنامه ها، اطلاعات مورد نظر در نرم افزار SPSS Chicago ورژن ۲۱ وارد شدند. تحلیل داده ها شامل دو بخش تحلیل توصیفی و استنباطی است. در بخش توصیفی به بررسی ظاهری داده ها پرداخته شد و در بخش استنباطی فرضیات تحقیق بررسی گردید. در بخش توصیفی این مطالعه به ارائه میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد آن ها پرداخته شد. در بخش استنباطی برای بررسی و مقایسه میانگین فاکتورهای کمی بین دو گروه، از آزمون تی مستقل استفاده شد. آزمون کای-دو^۵ و آزمون فیشر^۶ نیز برای ارزیابی رابطه بین فاکتورها استفاده شد. لازم به ذکر است که سطح معنی داری پایه در همه آزمون ها ۰/۰۵ است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در دانشگاه علوم پزشکی شیراز تأیید و با کد اخلاق به شناسه IR.SUMS.MED.REC.1397.427 ثبت شده است.

یافته ها

در این مطالعه ۵۱۲ نفر با رده سنی ۱۸ تا ۸۸ سال و میانگین ۱۳،۶±۵۹،۱۸ سال، ۲۶۵ نفر (۵۱،۷ درصد) زن و ۲۴۷ نفر مرد حضور داشتند. میانگین سن مردان شرکت کننده ۱۳،۸±۵۷،۸۷ و میانگین سن زنان ۲۱،۳۴±۶۰،۵ سال بود. از بین کل افراد شرکت کننده در این مطالعه توزیع انواع بیماری های قلبی به این صورت است:

درمجموع، ۴۰۵ نفر از بیماران (۷۸/۹۴ درصد) بیماری ایسکمیک قلب^۷ داشتند که ۱۷۹ نفر (۳۴/۹ درصد)

5. (X2)

6. Fishers test

7. Ischemic Heart Disease

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک شرکت کنندگان شامل سن و جنس و شغل

میانگین	تعداد	درصد فراوانی
سن	۵۹/۱۸	
جنس	زن	۵۱/۷۵
مرد	۲۴۷	۴۸/۲۴
شغل	خانه‌دار	۱۹۲
کارمند	۵۱	۹/۹۶
کارگر	۱۸	۳/۵
شغل آزاد	۸۴	۱۶/۴
بازنشسته	۱۳۹	۲۷/۱۵
کادر درمان	۲	۰/۴
نامشخص	۱۶	۳/۱۲
بیکار	۱۰	۱/۹۵

جدول ۲. فراوانی بیماری‌های قلبی عروقی بر اساس نوع بیماری در جمعیت

نوع بیماری قلبی عروقی	درصد فراوانی	تعداد بیماران
آنژیوپلاستی	۳۴/۹	۱۷۹
بای پس عروق کرونری	۱۳/۵	۶۹
بیماری ایسکمیک قلبی تحت درمان دارویی	۳۰/۶	۱۵۷
بیماری دریچه‌ای قلبی	۳/۷	۱۹
نارسایی قلبی تحت درمان دارویی	۰/۶	۳
آریتمی	۴/۵	۲۳

و ۲ نفر (۰/۴ درصد) دارای مشاغل بهداشتی و بقیه شرکت کنندگان (۱۶ نفر یا ۳/۱۲ درصد) شغل خود را مشخص نکرده‌اند. (جدول ۲)

مورد دیگری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت مبتلا یا عدم ابتلا و نوع بیماری روان پزشکی بر اساس مصاحبه پرسشنامه DSM-۵ بود. از مجموع شرکت کنندگان ۷۰ نفر (۱۳/۶۷ درصد) حداقل یک بیماری روان پزشکی داشتند. ۵۰ نفر (۹/۷۴ درصد) از بیماری‌های اضطرابی رنج می‌بردند و ۱۳ نفر (۵/۲ درصد) مبتلا به افسردگی، ۲ نفر (۰/۴ درصد) فوبیا و ۳ نفر مبتلا به ترکیبی از افسردگی و اضطراب بودند. باین حال ۱۰۶ نفر (۲۰/۷ درصد) از بنزودیازپین‌ها استفاده می‌کردند. از مجموع افراد مصرف کننده بنزودیازپین ۷۶ نفر (۱۴/۸ درصد) به مدت بیشتر از دو سال، ۲۰ نفر (۳/۹ درصد) بین سه ماه تا دو سال

تحت آنژیوپلاستی^۸، ۶۹ نفر (۱۳/۵ درصد) عمل جراحی بای پس کرونر^۹ و ۱۵۷ نفر (۳۰/۶ درصد) تحت درمان دارویی قرار گرفته بودند. بقیه جامعه مورد مطالعه شامل ۱۹ نفر (۳/۷ درصد) مبتلایان به بیماری دریچه‌ای قلب^{۱۰}، ۳ نفر (۰/۶ درصد) نارسایی قلبی غیر ایسکمیک^{۱۱}، ۲۳ نفر (۴/۵ درصد) مبتلا به آریتمی^{۱۲} و بقیه به سایر بیماری‌های قلبی مبتلا بودند. (جدول ۱ و جدول ۲)

در بررسی شغل از کل افراد ۱۹۲ نفر (۳۷/۵ درصد) خانه‌دار، ۱۳۹ نفر (۲۷/۱۵ درصد) بازنشسته، ۸۴ نفر (۱۶/۴ درصد) شغل آزاد، ۵۱ نفر (۹/۹۶ درصد) کارمند، ۱۸ نفر (۵/۳ درصد) کارگر، ۱۰ نفر (۱/۹۵ درصد) بیکار

8. Coronary Angioplasty

9. Coronary Artery Bypass Graft

10. Valvular Heart Disease

11. Non-Ischemic Cardiomyopathy

12. Arrhythmia

جدول ۳. طول زمان مصرف بنزودیازپین

تعداد	درصد فراوانی
کمتر از ۳ ماه	۱۰
سه ماه تا دو سال	۲۰
بیشتر از دو سال	۷۶
مدت مصرف بنزودیازپین	۹/۴٪
	۱۸/۹٪
	۷۱/۷٪

جدول ۴. فراوانی بیماری های روان پزشکی به تفکیک نوع بیماری

نوع بیماری روان پزشکی	تعداد	درصد فراوانی نسبت به کل بیماران دارای مشکل روان پزشکی
بیماری اضطرابی	۵۰	۷۱/۱۴٪
افسردگی	۱۳	۱۸/۶٪
فوبیا	۲	۲/۸٪
افسردگی تهاجمی	۱	۱/۴٪
تشنج غیرواقعی	۱	۱/۴٪
اضطراب و پرخاشگری	۱	۱/۴٪
اضطراب و افسردگی همزمان	۲	۲/۸٪

نتیجه آزمون تی مستقل برای مقایسه میانگین سن بیماران بین دو گروه شرکت کنندگان (مصرف کننده و غیرمصرف کننده بنزودیازپین) نشان می دهد که میانگین سن گروه مصرف کننده به طور معنی داری بالاتر است. در این بررسی نتایج آزمون های فیشر و کای-دو برای بررسی رابطه بین جنسیت و شغل با مصرف یا عدم مصرف بنزودیازپین معنی دار نیست. در تمام انواع بیماری های قلبی، آلپرازولام^{۱۳} شایع ترین بنزودیازپین مورد استفاده بود. در تمام انواع بیماری های قلبی مصرف بنزودیازپین شیوع مشابهی داشت اما هیچ کدام از بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بنزودیازپین استفاده نمی کردند.

مورد دیگری که در این مطالعه ارزیابی شد، مصرف سیگار و مواد مخدر یا تحریکی بود. از بین ۵۱۲ نفر ۴۱۳ نفر (۸۰/۶۶ درصد) هیچ ماده مخدری مصرف نمی کردند. فراوانی مصرف سایر مواد نیز به صورت زیر بود: ۴۶ نفر (۹ درصد) از سیگار، ۲۴ نفر (۴/۷ درصد) قلیان، ۹ نفر (۱/۸ درصد) الکل و ۲۰ نفر (۳/۹ درصد) از تریاک استفاده می کردند (جدول ۶). لازم به ذکر است که بین مصرف سیگار $P=0/892$ و مواد مخدر $P=0/347$ مصرف بنزودیازپین ارتباطی وجود نداشت (جدول ۷).

و ۱۰ نفر (۱/۹۵ درصد) کمتر از سه ماه از این داروها استفاده کرده اند. (جدول ۳ و جدول ۴). شایع ترین بنزودیازپین مصرفی آلپرازولام در ۵۵ نفر (۱۰/۷ درصد) بود و سایر بنزودیازپین های مورد مصرف کلرودیازپوکساید در ۲۶ نفر (۵ درصد)، لورازپام در ۶ نفر (۱/۲ درصد)، دیازپام در ۳ نفر (۰/۶ درصد)، زولپیدم در یک نفر (۰/۲ درصد)، کلونازپام در ۸ نفر (۱/۶ درصد) و بقیه ترکیبی از آلپرازولام و کلونازپام بود. ۲۶ نفر از افراد مورد مطالعه، هم مشکل روان پزشکی داشتند و هم بنزودیازپین مصرف می کردند و بیشتر افراد مصرف کننده بنزودیازپین (۸۰ نفر) مشکل روان پزشکی نداشتند. ۴۲ بیمار نیز مشکل روان پزشکی داشتند، ولی بنزودیازپین یا داروی دیگر روان پزشکی مصرف نمی کردند. بین نوع بیماری روان پزشکی و مصرف بنزودیازپین نیز ارتباط معنی داری وجود نداشت. بیشترین شیوع مصرف بنزودیازپین در بیمارانی که مشکلات روان پزشکی داشتند مربوط به بیماری های اضطرابی بود. $P=0/814$ (جدول ۵)

از بین تمام شرکت کنندگان ۷۱ نفر سوء مصرف بنزودیازپین داشتند که ۳۱ نفر (۴۳/۷ درصد) دچار تحمل نسبت به دارو و ۲۱ نفر (۳۸ درصد) دچار علائم ناشی از محرومیت از بنزودیازپین بودند و ۱۴ نفر (۱۹/۷ درصد) هم علائم تحمل و هم محرومیت داشتند.

جدول ۵. فراوانی پاسخ به سؤالات روان پزشکی DSM۵

سؤالات	تعداد	درصد فراوانی
سؤال اول: آیا در دوازده ماه گذشته مصرف داروهای آرام‌بخشی از قبیل لورازپام، دیازپام، آلپرازولام، کلونازپام و غیره در حجم زیاد یا بیشتر از مقدار قبل داشته‌اید؟	۸۲	٪ ۷۷/۴
	۲۴	٪ ۲۲/۶
سؤال دوم: آیا در ۱۲ ماه گذشته، تصمیم به قطع داروهای یاد شده داشته‌اید؟ یا برای کنار گذاشتن آن اقدامی کرده‌اید؟	۶۷	٪ ۶۳/۲
	۳۹	٪ ۳۶/۸
سؤال سوم: آیا در ۱۲ ماه گذشته، زمان زیادی را صرف تهیه دارو یا مصرف آن و یا در حال عوارض ناشی از مصرف آن بوده‌اید؟	۷۶	٪ ۷۱/۷
	۳۰	٪ ۲۸/۳
سؤال چهارم: آیا در دوازده ماه گذشته مصرف دارو منجر به کاهش حضور شما در فعالیت‌های شغلی، اجتماعی و تفریحی شده است؟	۶۳	٪ ۵۹/۴
	۴۳	٪ ۴۰/۶
سؤال پنجم: آیا در دوازده ماه گذشته با آنکه می‌دانستید دارو برای سلامتی شما مضر است، آن را ادامه دادید؟	۷۹	٪ ۷۴/۵
	۲۷	٪ ۲۵/۵
سؤال ششم: آیا در ۱۲ ماه گذشته مجبور به افزایش دوز دارو جهت رسیدن به تأثیر دلخواه شده‌اید؟	۹۲	٪ ۸۶/۸
	۱۴	٪ ۱۳/۲
سؤال هفتم: آیا در ۱۲ ماه گذشته به دلیل قطع دارو دچار عوارض شده‌اید؟ یا مجبور به استفاده از دارو جهت رفع علائم شده‌اید؟	۶۶	٪ ۶۲/۳
	۴۰	٪ ۳۷/۷
سؤال هشتم: آیا در ۱۲ ماه گذشته مصرف دارو از فعالیت شما در کارهای ضروری منزل یا سایر وظایف ضروری، باز داشته است؟	۷۷	٪ ۷۲/۶
	۲۹	٪ ۲۷/۴
سؤال نهم: آیا در ۱۲ ماه گذشته، در موقعیت‌های پرخطری مانند رانندگی، مصرف دارو داشته‌اید؟	۸۵	٪ ۸۰/۱۸
	۲۱	٪ ۱۹/۸۲
سؤال دهم: آیا در ۱۲ ماه گذشته تمایل شدیدی به مصرف دارو داشته‌اید؟	۸۶	٪ ۸۱/۸
	۲۰	٪ ۱۸/۹
سؤال یازدهم: آیا در ۱۲ ماه گذشته، با وجود مشکلات شغلی و ارتباطی بازهم به مصرف دارو ادامه داده‌اید؟	۹۷	٪ ۹۱/۵
	۹	٪ ۸/۵

بحث

درصد) از بنزودیازپین‌ها استفاده می‌کردند. شایع‌ترین بنزودیازپین مصرفی آلپرازولام در ۵۵ نفر (۱۰/۷ درصد) بود و سایر بنزودیازپین‌های شامل کلرودیازپوکساید^{۱۴} در ۲۶ نفر (۵/۱ درصد)، لورازپام^{۱۵} در ۶ نفر (۱/۲ درصد)، دیازپام^{۱۶} در ۳ نفر (۰/۶ درصد)، زولپیدم^{۱۷} در یک نفر (۰/۲ درصد)، کلونازپام^{۱۸} در ۸ نفر (۱/۶ درصد) و بقیه ترکیبی از آلپرازولام و کلونازپام بود. اولین موضوع مهمی که در این مطالعه ارزیابی شد، شیوع مصرف بنزودیازپین در میان بیماران مبتلا به

بر اساس اطلاعات به‌دست‌آمده از این مطالعه، مصرف بنزودیازپین در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی (حداقل در گروهی از جامعه که بررسی شده است) قابل توجه است. در این مطالعه ۵۱۳ نفر شرکت کردند که سن آن‌ها از ۱۸ تا ۸۸ سال با میانگین $58/91 \pm 13/6$ سال بود. ۲۶۵ نفر (۵۱/۷ درصد) از آن‌ها را زنان و مابقی را مردان تشکیل می‌دادند. میانگین سن مردان شرکت‌کننده $57/78 \pm 13/8$ و میانگین سن زنان $60/5 \pm 13/6$ سال بود.

۱۰۶ نفر از کل جمعیت مورد مطالعه (۲۰/۷

14. Chlordiazepoxide

15. Lorazepam

16. Diazepam

17. Zolpidem

18. Clonazepam

جدول ۶. فراوانی مصرف مواد مخدر در میان شرکت کنندگان

درصد فراوانی	تعداد		
٪ ۹۰/۸	۴۶۶	خیر	سیگار
٪ ۹/۰	۴۶	بله	
٪ ۹۵/۳	۴۸۸	خیر	قلیان
٪ ۴/۷	۲۴	بله	
٪ ۹۸/۲	۵۰۳	خیر	الکل
٪ ۱/۸	۹	بله	
٪ ۹۶/۱	۴۹۲	خیر	تریاک
٪ ۳/۹	۲۰	بله	
٪ ۱۰۰	۵۱۲	خیر	هرویین
۰	۰	بله	
٪ ۱۰۰	۵۱۲	خیر	حشیش
۰	۰	بله	
٪ ۱۰۰	۵۱۲	خیر	کریستال
۰	۰	بله	

جدول ۷. نوع بنزودیازپین مصرفی و فراوانی مصرف

نوع دارو	تعداد مصرف کنندگان	درصد فراوانی نسبت به کل افراد مورد مطالعه	درصد فراوانی نسبت به مصرف کنندگان دارو
آلپرازولام	۵۵	٪ ۱۰/۷	٪ ۵۱/۸
کلرودیازپوکساید	۲۶	٪ ۵/۰۷	٪ ۲۴/۵
لورازپام	۶	٪ ۱/۱۷	٪ ۵/۶
دیازپام	۳	٪ ۰/۶	٪ ۲/۸۳
زولپیدم	۱	٪ ۰/۱۹	٪ ۰/۹۴
کلونازپام	۸	٪ ۱/۵۶	٪ ۷/۵۴
اگرازپام	۳	٪ ۰/۵۸	٪ ۲/۸۳
بوسپیرون	۱	٪ ۰/۱۹	٪ ۰/۹۴
آلپرازولام و کلونازپام همزمان	۱	٪ ۰/۱۹	٪ ۰/۹۴
اگرازپام و بوسپیرون	۲	٪ ۰/۴	٪ ۱/۹
	۱۰۶	٪ ۲۰/۵	٪ ۱۰۰

بیماران مبتلا به سکته قلبی ۸/۹ درصد در کل موارد شرکت کننده، برآورد بود، درحالی که این متغیر در زنان ۲۱/۸ درصد محاسبه شد (۱۱). نکته جالب این است که در این مطالعه شیوع کلی تقریباً به اندازه شیوع مصرف در زنان است و تفاوت معنی داری بین مردان

بیماری های قلبی عروقی بود. همان طور که پیشتر گفته شد ۲۰/۷ درصد جامعه مورد مطالعه، مصرف بنزودیازپین داشتند، نیمی از این افراد را زنان و نیم دیگر را مردان تشکیل می دادند. از جهت مقایسه، کوهورت بزرگ امگا^{۱۹}، شیوع مصرف بنزودیازپین در

19. The Omega Cohort

و زنان وجود ندارد، یعنی در جامعه مورد مطالعه ما مردان و زنان هردو، و به یک اندازه، بنزودیازپین مصرف می‌کردند و در خطر سوء مصرف آن قرار داشتند در سراسر دنیا مطالعاتی در مورد شیوع مصرف بنزودیازپین‌ها در گروه‌های مختلف جمعیت از جمله بیماران قلبی عروقی انجام شده است. در سال ۲۰۲۳ روال ۱۰ ساله مصرف بنزودیازپین براساس فروش آن، در ۶۷ کشور بررسی شد و شیوع مصرف بین ۶۰ تا ۱۲۰ نفر در هزار نفر گزارش گردید. به علاوه روند مصرف در سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۸ کاهش بود و کشورهای با درآمد کمتر، شیوع بیشتری از مصرف بنزودیازپین داشتند (۱۸). مطالعه دیگری نیز در ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۱۹ منتشر شد که شیوع مصرف بنزودیازپین‌ها را از ۳/۸ درصد در سال ۲۰۰۳ تا دو برابر آن در سال ۲۰۱۵ گزارش کرد و باوجود افزایش دو برابری، همچنان از جمعیت مورد مطالعه ما کمتر است. هردوی این مطالعات بر اساس کل فروش و نسخه سرپایی انجام شده‌اند، ممکن است علت این تفاوت زیاد جامعه هدف باشد. احتمالاً وجود بیماری مزمن، خود عاملی برای اضطراب و بیماری‌های روان‌پزشکی و روی آوردن به مصرف بنزودیازپین بوده است (۱۹).

در سال‌های اخیر نیز در آمریکا، کانادا، برزیل و انگلستان مطالعاتی جهت ارزیابی شیوع مصرف بنزودیازپین انجام گرفته است. این مطالعات جمعیت عظیمی از افراد را بررسی کرده‌اند و شیوع مصرف بنزودیازپین‌ها را حدود ۹ تا ۱۰ درصد گزارش کرده‌اند (۱۷، ۲۲، ۲۳). در تمام این مطالعات افراد با سن بالاتر و جنس زن (حدود دو برابر مردان)، شیوع مصرف بیشتری داشتند. از جهت سنی تمام این مطالعات هم‌جهت با این مطالعه هستند ولی از لحاظ جنسی در جامعه ما بین زن و مرد تفاوت بارزی وجود ندارد.

نکته مهم دیگر، شیوع بسیار بیشتر مصرف بنزودیازپین در مطالعه حاضر بود. ممکن است یک علت مهم این تفاوت در جمعیت مورد بررسی باشد. بررسی افراد مبتلا به بیماری قلبی عروقی به‌طور خاص و تبعات اضطرابی آن، ممکن است علت این تفاوت باشد؛ ولی موارد فرهنگی و سهولت دسترسی به دارو را نباید بی‌تأثیر دانست.

در برخی مطالعات نیز شیوع بیماری قلبی در مصرف‌کنندگان بنزودیازپین و همین‌طور ریسک بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به افسردگی و اضطراب مورد بررسی قرار گرفته است. شیوع بیماری‌های قلبی در افراد مصرف‌کننده بنزودیازپین

بالا نبوده و حدود ۴ درصد افراد مبتلا به افسردگی در خطر بیماری قلبی عروقی قرار داشته‌اند (۸، ۲۴). درمجموع طبق مطالب فوق الذکر، مصرف بنزودیازپین در جمعیت مورد مطالعه ما نسبت به جمعیت عمومی و بیماران قلبی سایر کشورها بالاتر بود. نکته مهم این است که در کشور ما اولاً مطالعات زیادی در مورد شیوع بنزودیازپین صورت گرفته است و ثانیاً در مطالعات انجام شده نیز جامعه هدف افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی نبوده‌اند. با توجه به مقایسه مطالعه ما و سایر مطالعات علاوه بر توجه به شیوع مصرف بنزودیازپین‌ها در بیماران قلبی عروقی، لزوم بررسی شیوع مصرف و سوء مصرف این داروها در سایر گروه‌های جمعیتی کشورمان، احساس می‌شود. تنها مطالعات موجود در ایران مربوط به مصرف بنزودیازپین در مراجعان به یک داروخانه و همچنین مصرف بنزودیازپین در بیماران معتاد به اپیوم و مواد اپیویدی^{۲۰} بود که در هردو گروه شیوع مصرف نسبت به جامعه مورد بررسی ما، بیشتر بوده است. دلیل احتمالی این تفاوت انتخاب جمعیت متفاوت و سوء مصرف بیشتر سایر داروها و مواد مخدر در افراد معتاد به اپیوم به‌صورت همزمان است (۲۵-۲۷).

به طور کلی، نتایج حاصل از این مطالعه نشان‌دهنده شیوع قابل توجه مصرف بنزودیازپین در بیماران قلبی عروقی، شیوع بالاتر مصرف در سنین بالاتر، شیوع قابل توجه مصرف در هردو جنس و شیوع قابل توجه بیماری‌های روان‌پزشکی در بین بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی است. مطالعاتی در مورد همزمانی بیماری‌های روان‌پزشکی و بیماری‌های قلبی عروقی نیز انجام شده است که در یکی از این مطالعات ۳۲ درصد از بیماران مبتلا به بیماری روان‌پزشکی، بیماری قلبی عروقی داشتند (۲۸). مطالعه‌ای دیگر که در واقع یک متاآنالیز بزرگ است نیز فراوانی بیماری‌های قلبی عروقی را در بیماران مبتلا به اختلالات شدید روان‌پزشکی بررسی می‌کند و شیوع آن را ۹/۹ درصد گزارش می‌کند (۲۹). مطالعه دیگری نیز شیوع افسردگی را در میان بیماران مبتلا به بیماری‌های عروق کرونر ۱۵ تا ۲۰ درصد گزارش می‌کند (۵). از این جهت نتایج مطالعه ما همسو با سایرین است و اهمیت بررسی بیماری‌های روان‌پزشکی در بیماران مبتلا به بیماری‌های عروقی را بیشتر از پیش آشکار می‌کند.

نکته دیگر، شیوع برابر مصرف در زنان و مردان در مطالعه حاضر احتمالاً به علت مسائل فرهنگی و همچنین دسترسی راحت‌تر به دارو بود. همچنین

پاسخگویی به سؤالات مربوط به ارزیابی بیماری های روان پزشکی و همچنین مصرف دارو بود. تعداد قابل توجهی از بیماران از پاسخگویی دقیق سر باز زدند و به همین دلیل به مطالعه وارد نشدند. با توجه به بیمار بودن افراد، سن بالا و سطح سواد پایین، یادآوری داروی مصرفی مشکل بود. از طرفی متأسفانه امکان ویزیت هر بیمار توسط روانپزشک جهت اثبات بیماری روان پزشکی مقدور نبود.

پیشنهادهای پژوهش

پیشنهاد می شود که در مطالعات بعدی منبع تجویز بنزودیازپین و مراجعه بیماران به روانپزشک ارزیابی شود.

نتیجه گیری

برای هر بیمار مبتلا به بیماری قلبی عروقی باید ارزیابی احتمالی بیماری های روان پزشکی به خصوص، افسردگی و اضطراب را در نظر داشت. همچنین به دلیل اینکه این بیماران با هر سن و جنس در معرض مصرف بنزودیازپین هستند باید از نظر سوء مصرف بنزودیازپین و عوارض مرتبط با آن مورد ارزیابی قرار گیرند و از عوارض آن آگاه گردند، این خطر در افراد با سن بالاتر بیشتر است. سالمندان به میزان بیشتری در معرض خطر عوارض بنزودیازپین ها هستند.

تعارض منافع

هیچ گونه تضاد منافی وجود ندارد.

آلپرازولام شایع ترین داروی مصرفی در تمام انواع بیماری های قلبی عروقی گزارش شد. گرچه موضوع نوع داروی بنزودیازپین مورد مطالعه زیادی قرار گرفته است ولی در اندونزی، ۱/۵ درصد بیماران مسن بستری در بیمارستان از آلپرازولام، استفاده می کردند (۳۰). بنابراین علاوه بر مطرح شدن شیوع مصرف و عوارض احتمالی، دسترسی به دارو در هر کشور احتمال مصرف آن را تعیین می کند.

شایع ترین داروی مصرفی در میان جامعه آماری مطالعه حاضر آلپرازولام بود که خاصیت اعتیادآوری بالایی دارد و حتی قطع ناگهانی آن هم خطرناک است (۳۰). در حالی که ارتباط بین گیرنده های نیکوتین و بنزودیازپین در این مطالعه مطرح شده بود، ولی بین مصرف سیگار و مواد مخدر با مصرف بنزودیازپین ارتباط قابل توجهی وجود نداشت، طبق مطالعات مصرف سیگار یک فاکتور خطر مصرف بنزودیازپین است (۳۱، ۳۲). ولی نکته مهم این است که افراد مبتلا به بیماری های قلبی عروقی در این مطالعه بررسی شده اند که مصرف سیگار و مخدر بین آن ها کمتر است، اما اطلاعی در مورد مصرف قبل از بیماری آن ها در دست نیست.

تأکید می شود که در جامعه مورد بررسی این مطالعه شیوع بیماری های روان پزشکی قابل توجه بود، اما بیشتر این افراد دارویی مصرف نمی کردند، بنابراین غربالگری روان پزشکی این بیماران می بایست مدنظر قرار گیرد.

محدودیت های پژوهش

مهمترین محدودیت این مطالعه همکاری بیماران جهت

منابع

- Nielsen S. Benzodiazepines. Curr Top Behav Neurosci. 2017;34:141-59.
- Griffin CE, 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. Ochsner J. 2013;13(2):214-23.
- Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. Drug Alcohol Depend. 2019;200:95-114.
- Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. Psychiatr Serv. 2019;70(2):97-106.
- Gundugurti PR, Bhattacharyya R, Koneru A. Management of Psychiatric Disorders in Patients with Cardiovascular Diseases. Indian J Psychiatry. 2022;64(Suppl 2):S355-S65.
- Picton JD, Marino AB, Nealy KL. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. Am J Health Syst Pharm. 2018;75(1):e6-e12.
- Islam MM, Iqbal U, Walther B, Atique S, Dubey NK, Nguyen PA, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology. 2016;47(3-4):181-91.
- Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, van Schaik DJ, Penninx BJ. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. J Psychosom Res. 2015;78(2):123-9.

9. Balon R, Rafanelli C, Sonino N. Benzodiazepines: A Valuable Tool in the Management of Cardiovascular Conditions. *Psychother Psychosom*. 2018;87(6):327-30.
10. Mesrine S, Gusto G, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Fournier A. Use of benzodiazepines and cardiovascular mortality in a cohort of women aged over 50 years. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(11):1475-84.
11. Liu S, Soedamah-Muthu SS, van Meerten SC, Kromhout D, Geleijnse JM, Giltay EJ. Use of benzodiazepine and Z-drugs and mortality in older adults after myocardial infarction. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2023;38(1):e5861.
12. Surinkaew S, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Roles of mitochondrial benzodiazepine receptor in the heart. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):262 e3 -13.
13. Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(2):151-9.
14. Billioti de Gage S, Pariente A, Begaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(5):733-47.
15. Penninkilampi R, Eslick GD. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Dementia Associated with Benzodiazepine Use, After Controlling for Protopathic Bias. *CNS Drugs*. 2018;32(6):485-97.
16. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:9-13.
17. Blanco C, Han B, Jones CM, Johnson K, Compton WM. Prevalence and Correlates of Benzodiazepine Use, Misuse, and Use Disorders Among Adults in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(6).
18. Ma TT, Wang Z, Qin X, Ju C, Lau WCY, Man KKC, et al. Global trends in the consumption of benzodiazepines and Z-drugs in 67 countries and regions from 2008 to 2018: a sales data analysis. *Sleep*. 2023;46(10).
19. Agarwal SD, Landon BE. Patterns in Outpatient Benzodiazepine Prescribing in the United States. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e187399.
20. Zhang Y, Zhou XH, Meranus DH, Wang L, Kukull WA. Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in Elderly With Normal Cognition. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(2):113-7.
21. Grant BF, Saha TD, Ruan WJ, Goldstein RB, Chou SP, Jung J, et al. Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(1):39-47.
22. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. *Psychiatr Serv*. 2019;70(2):97-106.
23. Madruga CS, Paim TL, Palhares HN, Miguel AC, Massaro LTS, Caetano R, et al. Prevalence of and pathways to benzodiazepine use in Brazil: the role of depression, sleep, and sedentary lifestyle. *Braz J Psychiatry*. 2019;41(1):44-50.
24. Thylstrup B, Clausen T, Hesse M. Cardiovascular disease among people with drug use disorders. *Int J Public Health*. 2015;60(6):659-68.
25. Saeidinejat S, Movaffagh J, Setayesh Y. Pattern of benzodiazepine use in outpatients in mashad, Iran. *Iranian Journal of Epidemiology*. 2011;7(2):60-6.
26. Assari S, Moghani Lankarani M, Dejman M, Farnia M, Alasvand R, Sehat M, et al. Drug Use among Iranian Drivers Involved in Fatal Car Accidents. *Front Psychiatry*. 2014;5:69.
27. Babakhanian M, Sadeghi M, Mansoori N, Alam Mehrjerdi Z, Tabatabai M. Nonmedical abuse of benzodiazepines in opiate-dependent patients in tehran, iran. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2012;6(1):62-7.
28. Heun R, Potluri R. The burden of cardiovascular disease amongst psychiatric patients. *International Journal of Cardiology*. 2013;169:e65-e6.
29. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163-80.
30. Febrianto Y, Tanzil S, Parulian T. The Prevalence of Alprazolam Uses in Geriatric Patients at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. *International Journal of Public Health Science*. 2016;5(2):193-200.
31. Lee J, Salloum RG, Lindstrom K, Kathryn McHugh R. Benzodiazepine misuse and cigarette smoking status in US adults: Results from the National Survey on Drug

- Use and Health, 2015-2018. Addict Behav. 2021;123:107058.
32. Ostroumov A, Wittenberg RE, Kimmey BA, Taormina MB, Holden WM, McHugh AT, et al. Acute Nicotine Exposure Alters Ventral Tegmental Area Inhibitory Transmission and Promotes Diazepam Consumption. eNeuro. 2020;7(2).