

# 第十五章

## 镇静催眠药 Sedative-Hypnotics

马丽杰

# 失眠症 insomnia



# 失眠症 insomnia

- 中国存在失眠的人群高达42.5%，且此状况有上升的趋势。
- 典型症状：
  - 焦虑 (62%)
  - 忧郁 (60%)
  - 乏力 (60%)
  - 嗜睡 (56%)
  - 入睡困难 (54%)
  - 失眠 (51%)



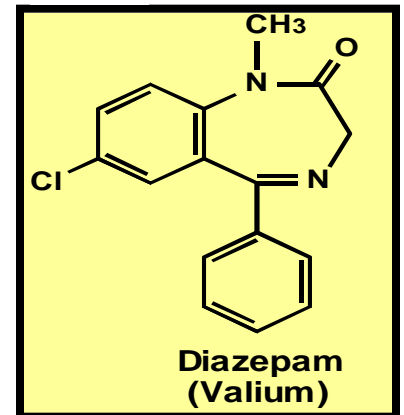
# Sedative-Hypnotics

## History and derivation

### I. Benzodiazepines 苯二氮草类

Diazepam (1960's)

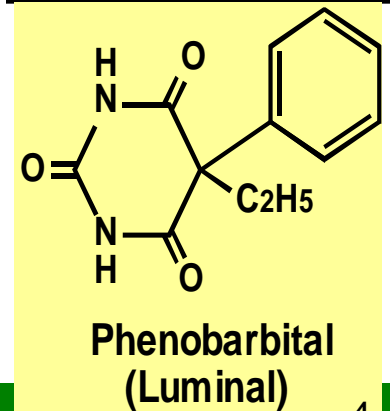
地西泮 (安定)



### II. Barbiturates 巴比妥类

Barbital (1903)

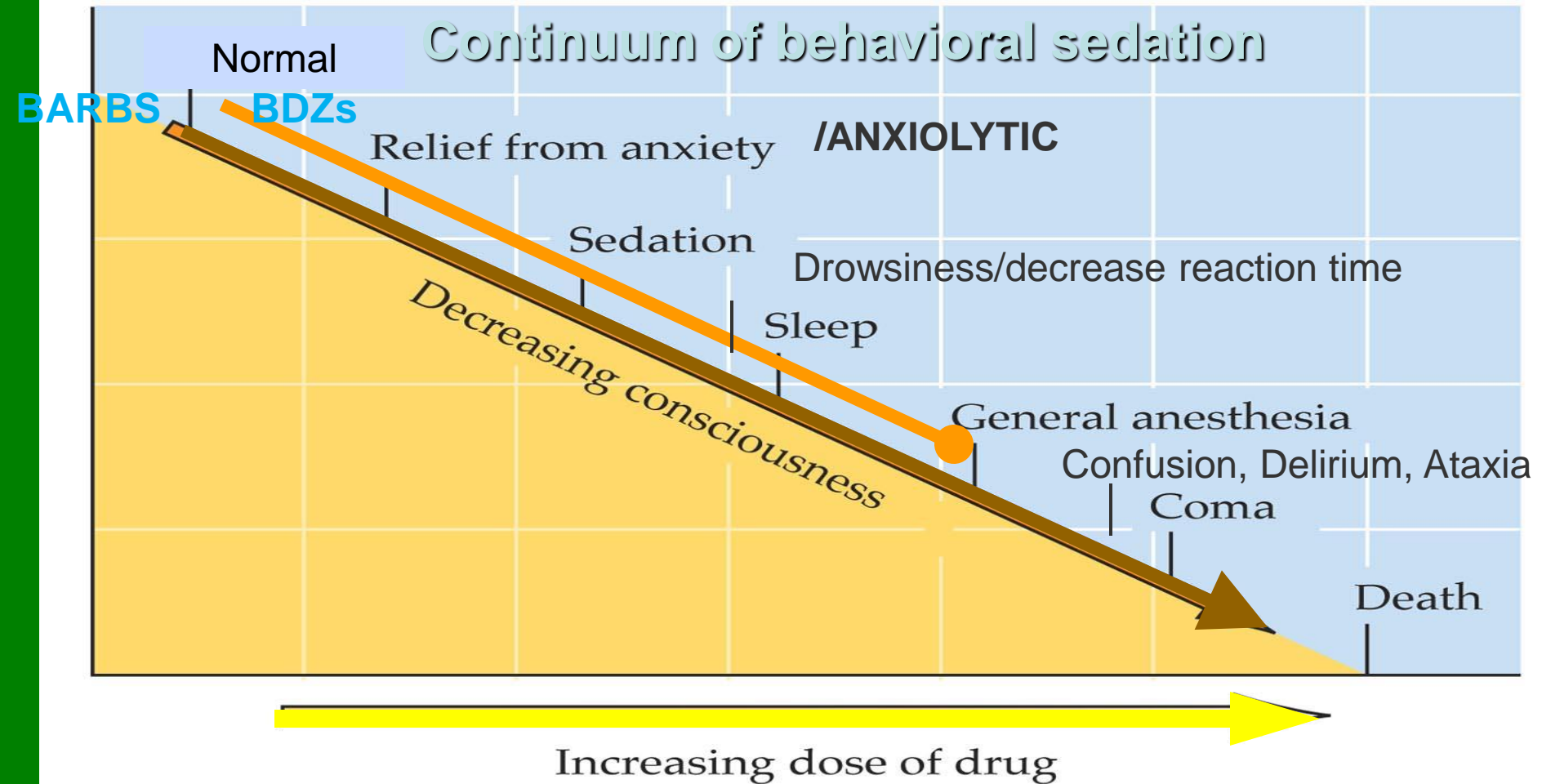
Phenobarbital (1912)

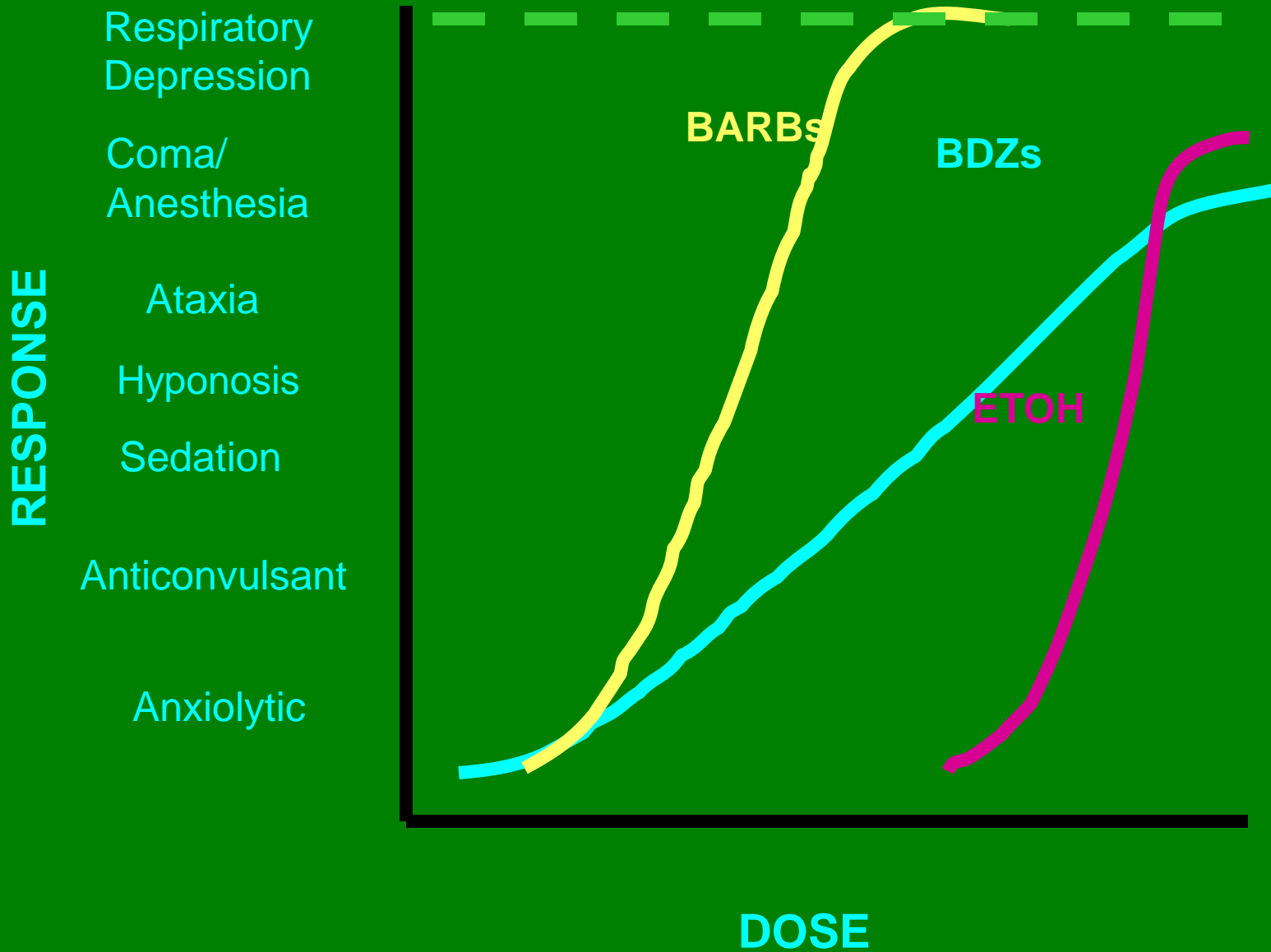


### III. Others

丁螺环酮  
水合氯醛  
甲丙氨酯

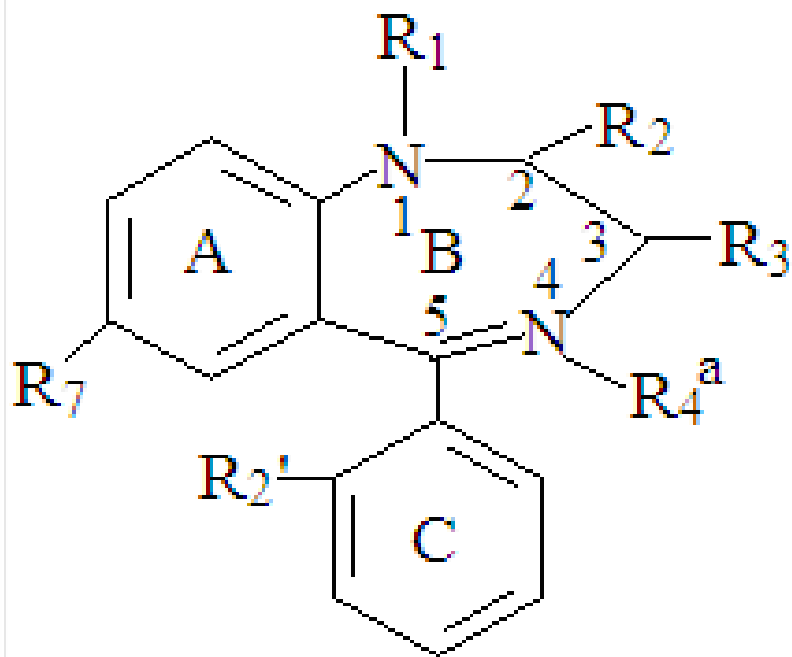
# 镇静催眠药的一般作用规律





# 第一节 苯二氮 草类

## Benzodiazepines



### 1, 4-苯并二氮草

- 取代基与药物作用有密切关系。
- 不同衍生物之间的抗焦虑、镇静催眠、抗惊厥、中枢性肌肉松弛作用各有侧重。

# Classes of Benzodiazepam

<b>AGONISTS</b>		
Long-acting		$t_{1/2} > 24\text{h}$
flurazepam	氟西泮	
diazepam	地西泮	
Intermediate-acting		6~24h
Chlordiazepoxide	氯氮 草	
oxazepam	奥沙西泮	
estazolam	艾司唑仑	
lorazepam	劳拉西泮	
Short-acting		$t_{1/2} < 6\text{h}$
triazolam	三唑仑	
nonbenzodiazepine		
zolpidem	唑吡坦	
<b>ANTAGONISTS</b>		
	氟马西尼	

# 【药理作用及临床应用】

- Anxiolytic 抗焦虑作用
- Sedative, Hypnotic 镇静催眠作用
- Anticonvulsant 抗惊厥作用
- Central Muscle-Relaxant 中枢性肌肉松弛作用

# 【药理作用及临床应用】

## 1. Anxiolytic effect 抗焦虑作用

- 抗焦虑 **小于镇静剂量**（不同于BARBS）

- 显著改善紧张、焦虑、激动不安、恐惧等以及因焦虑而引起的胃肠功能紊乱或失眠等症状。

- 用于 **焦虑症** anxiety

- 对持续性焦虑状态宜选用长效类药物。对间断性焦虑患者宜选用中、短效类药物。

- 地西洋、氯氮草

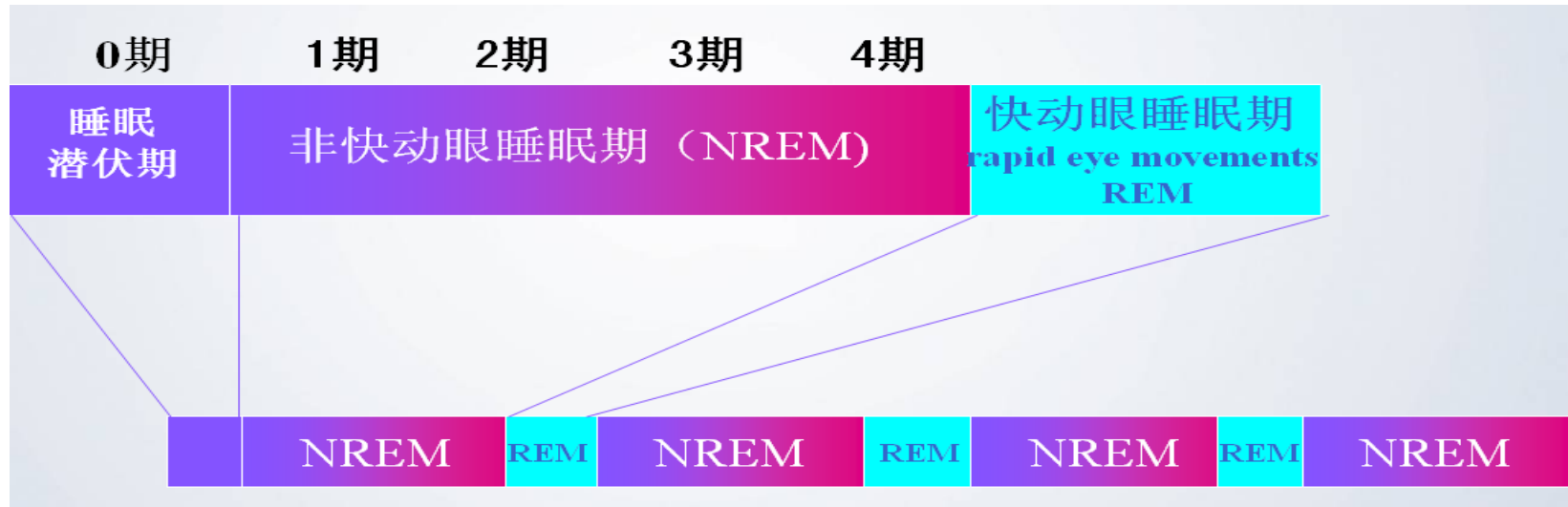


## 2. sedative and hypnotic effect 镇静催眠作用



- 明显缩短入睡时间
- 显著延长睡眠持续时间
- 减少觉醒次数。

# 睡眠的生理周期



苯二氮 䓬类主要**延长**非快速眼动睡眠（NREMS）的第2期。

对快速眼动睡眠（REMS）的影响较小。

**缩短**3期和4期的NREMS睡眠，减少发生于此期的夜惊或梦游症。

## 镇静催眠应用BDZs已经几乎完全取代了BARBs

- ①安全范围大，即使过量也不会引起麻醉和中枢麻痹
- ②耐受性、成瘾性轻微
- ③对REM影响较小，停药后“反跳”现象轻
- ④嗜睡和运动失调等不良反应轻。

# 临床应用



失眠症 insomnia

麻醉前给药：可引起暂时性记忆缺失，缓解患者对手术的恐惧情绪，减少麻醉药用量而增加其安全性。

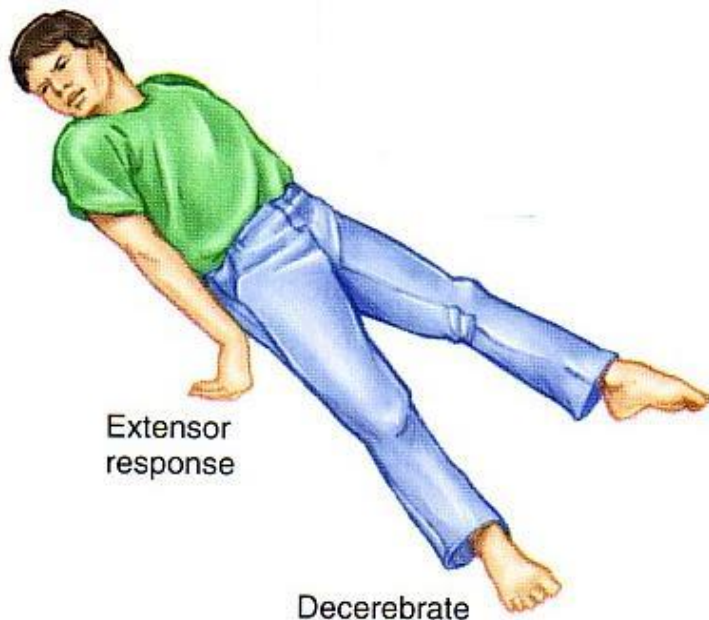
心脏电击复律或内镜检查前给药：  
地西洋静脉注射

### 3. Anticonvulsant effect 抗惊厥作用

- 用于各种惊厥，破伤风、子痫、小儿高热惊厥和药物中毒性惊厥。
- 癫痫持续状态：静脉注射地西泮首选。
- 对于其他类型的癫痫发作：常用硝西泮(nitrazepam)和氯硝西泮(clonazepam)

## 4. central muscle-relaxant effect

### 中枢性肌肉松弛作用



可缓解脑损伤所致的肌肉僵直

可加强全麻药的效果

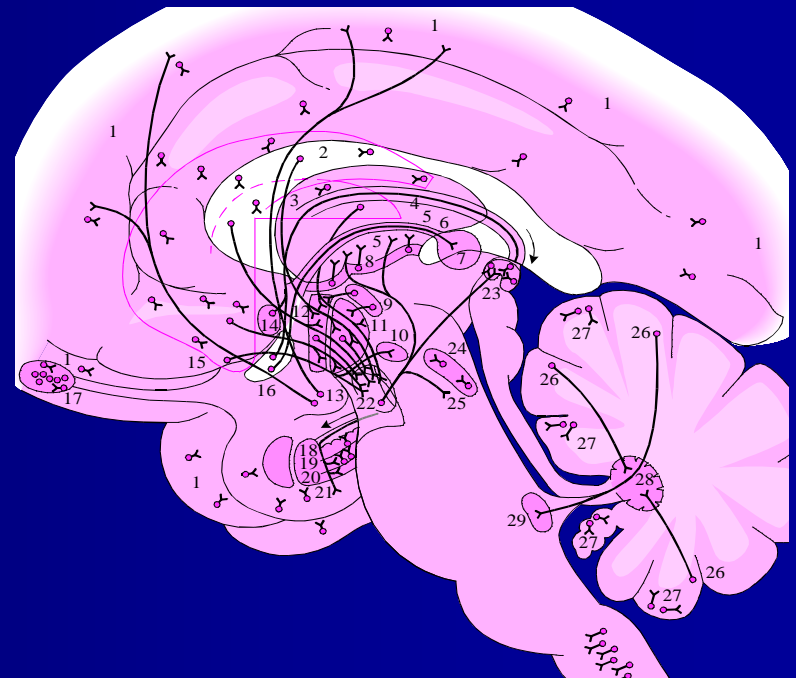
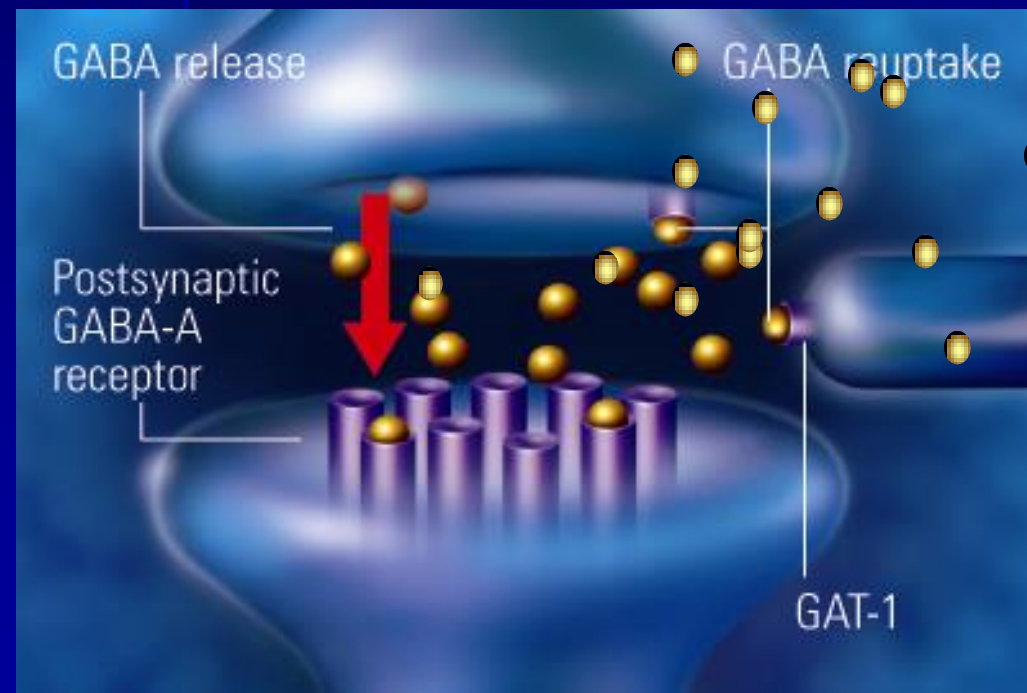
# 【作用机制】

药物通过激动苯二氮卓受体(1977)起作用

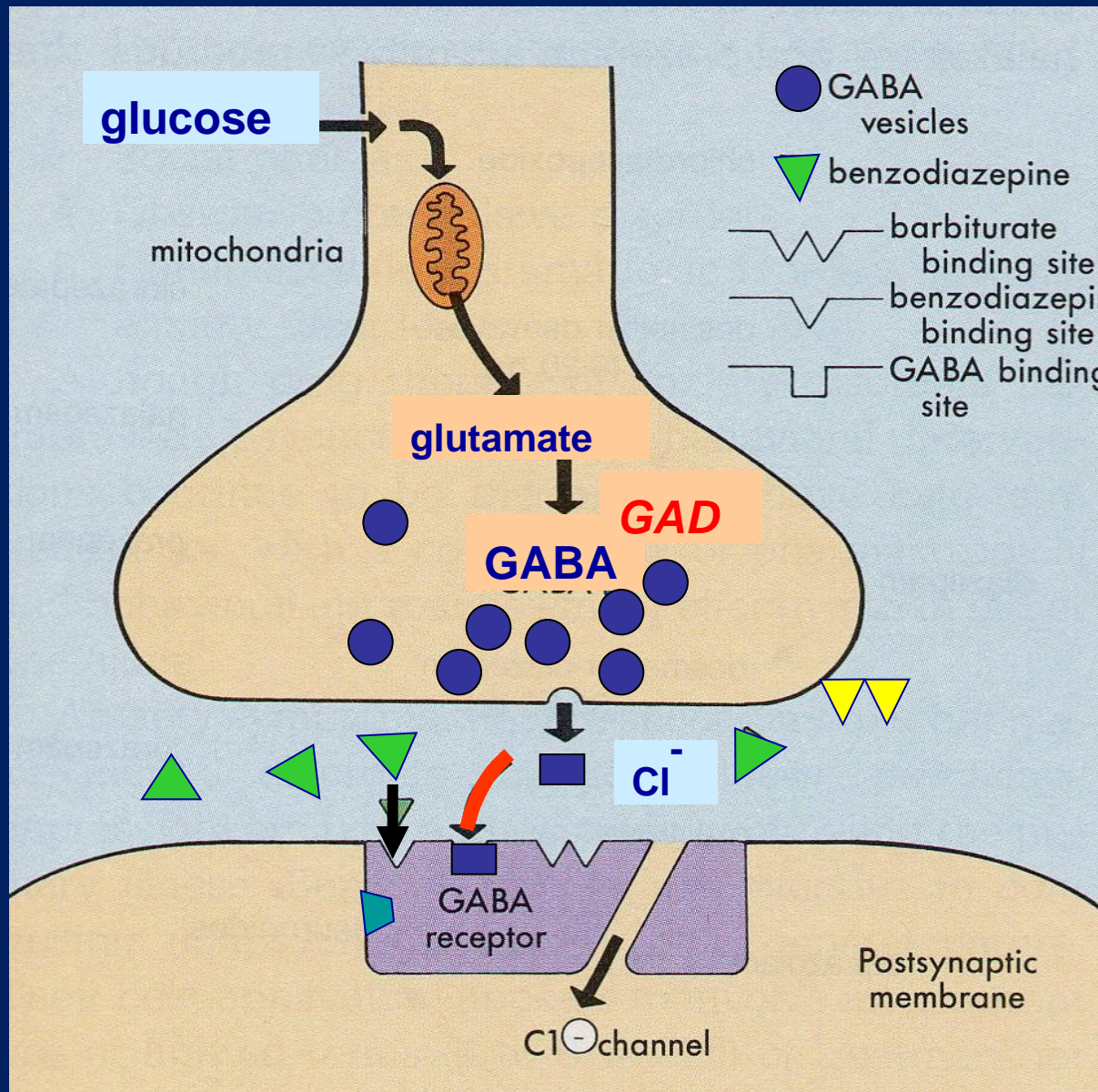
BDZs 结合部位位于GABA<sub>A</sub> 受体

# GABA 神经递质

- GABA为中枢普遍性的抑制性神经递质



# GABAergic SYNAPSE



◆  $GABA_A$  受体上有多  
种物质的结合位点

◆ GABA与 $GABA_A$  受  
体结合 =>

$Cl^-$  Channels开放=>

细胞膜超极化=>

突触后抑制

# BDZs作用机制:

BDZ+BDZ-R  $\rightarrow$  BDZ+BDZ-R复合物



促GABA与GABA<sub>A</sub> R结合



Cl<sup>-</sup>通道开放频率 ↑



Cl<sup>-</sup>通道内流 ↑

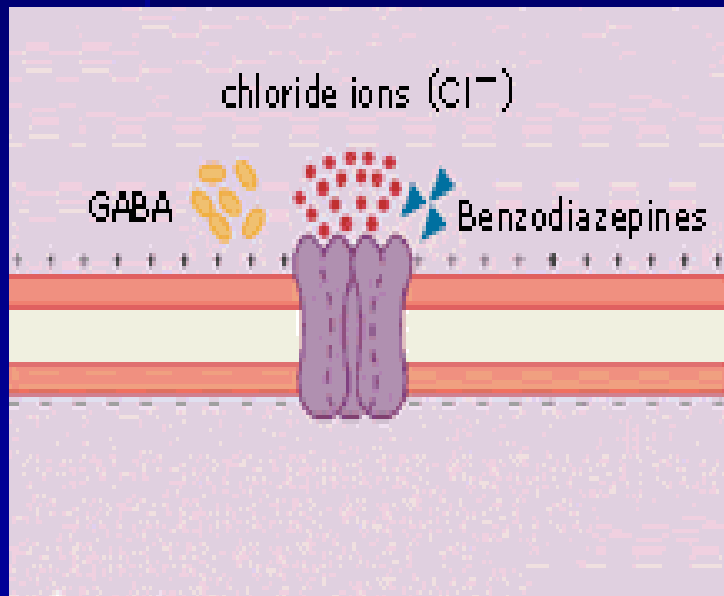


细胞膜超极化

# Different mechanisms

## ■ Barbiturates

- 延长通道开放时间
- 不改变开放数目
- 也能直接激动GABA<sub>A</sub>受体



## ■ Benzodiazepines

- 不能直接激动GABA<sub>A</sub>受体
- 只能增加通道开放频率，不延长开放时间，有频率依赖性。

## 【体内过程】

1. 口服吸收良好而安全，肌肉注射吸收慢而不规则，iv显效快速。
2. 多数药物的代谢产物（去甲地西洋）仍有相似的生物活性，半衰期更长。
3. 脂溶性高，易在脂肪组织蓄积。
4. 药物作用时间与半衰期不平衡。

## 【不良反应】

1. 后遗效应：头昏、嗜睡、乏力等。
2. 大剂量：共济失调。
3. 与其他中枢抑制药有协同作用。
4. 过量急性中毒：昏迷、呼吸抑制（氟马西尼解救）。
5. 久服可发生耐受性、依赖性、成瘾，停药出现反跳，戒断症状。

## 第二节 巴比妥类 (Barbiturates)

药物 分类	药物	$t_{1/2}$ (h)	显效时 间 (h)	作用维 持时 间 (h)	主要用途
长效	苯巴比妥 (Phenobarbital)	80~120	0.5~1	6~8	抗惊厥
中效	异戊巴比妥 (Amobarbital)	10~40	0.25~ 0.5	3~6	抗惊厥、镇静 催眠
短效	司可巴比妥 (Secobarbital)	15~40	0.25	2~3	抗惊厥、镇静 催眠
超短 效	硫喷妥 (Thiopental)	8~10	iv立即	0.25	静脉麻醉

# 巴比妥类 (Barbiturates)

**普遍性中枢抑制作用：**剂量从小到大，中枢抑制作用由弱变强，相应表现为镇静、催眠、抗惊厥及抗癫痫、麻醉等作用。

机制：

增强GABA效应 →  $\text{Cl}^-$ 通道开放时间延长 →  $\text{Cl}^-$ 内流增加，细胞膜超极化。

也可直接激动GABA<sub>A</sub>受体。

# 巴比妥类 (Barbiturates)

## 【不良反应】

1. 眩晕，困倦
2. 呼吸抑制，死亡
3. 固定性红斑，剥脱性皮炎
4. 宿醉作用
5. 药物依赖和成瘾性

# 苯二氮<sub>草</sub>类与巴比妥类的比较

	巴比妥类	苯二氮 <sub>草</sub> 类
缩短REM	+++	+
后遗作用	++	±
麻醉作用	有	无
安全度	较小	大
依赖性	较重	较轻

## 第三节 其他镇静催眠药

### 水合氯醛 (Chloral hydrate)

最早治疗失眠药物之一。

白色或无色结晶，易溶于水，溶液口服。

优点：服后15min即可入睡，NREM 2,3期延长，

不缩短REM，维持6～8h。

缺点：胃刺激，服用不方便，久用耐受、依赖成瘾。

用途：少用于催眠药，小儿高热惊厥用10%水合氯醛灌肠。

## 甲丙氨酯（眠尔通）

丙二醇类药物，1952年合成，久用依赖，成瘾。

## 丁螺环酮 (buspirone)

1. 抗焦虑药，无镇静、催眠、抗惊厥和顺行性健忘作用。
2. 起效慢，服药后1~2周才显现。
3. 非苯二氮<sup>+</sup>草类，激动突触前5-HT<sub>1A</sub> → 5-HT释放 ↓ 抗焦虑。

## 唑吡坦 (zolpidem)

1. 选择性激动GABA<sub>1</sub>受体的BZ1受点。
2. 抗焦虑、抗惊厥和中枢肌松作用弱，仅用于镇静和催眠。

# “理想的”催眠药

---

1. 能够很快催眠，服后30min内即可入睡。
2. 不引起睡眠结构紊乱。
3. 没有宿醉作用。
4. 无呼吸抑制。
5. 不引起药物依赖。
6. 和其他药物没有相互作用。