

第十五章 精神疾病的临床用药

第一节 抗精神病药

第二节 抗躁狂药

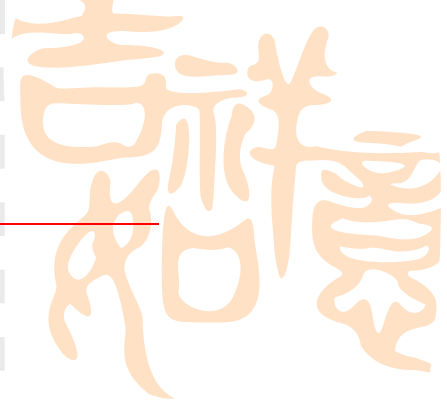
第三节 抗抑郁药

第四节 抗睡眠障碍药

第五节 抗焦虑药



学习目标



1. 掌握氯丙嗪、碳酸锂、米帕明、地西泮的药理作用、临床应用及主要不良反应及防治。
2. 熟悉马普替林、氟西汀、三唑仑、氯氮卓的药理作用特点及主要不良反应。
3. 了解其他精神疾病的药物。



第一节 抗精神病药

一、概述

抗精神病药（antipsychotic drugs）又称强安定药或神经阻滞剂（neuroleptic），是一组用于治疗精神分裂症及其他精神病性精神障碍的药物。



目前认为精神分裂症的临床症状是由于脑内DA功能过强所致。

脑内DA通路主要有四条：

中脑-边缘、中脑-皮质通路

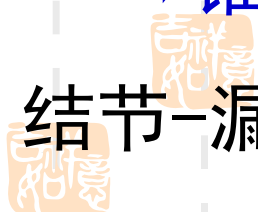
→与精神、情绪及行为活动

黑质-纹状体通路

→锥体外系的运动功能

结节-漏斗通路

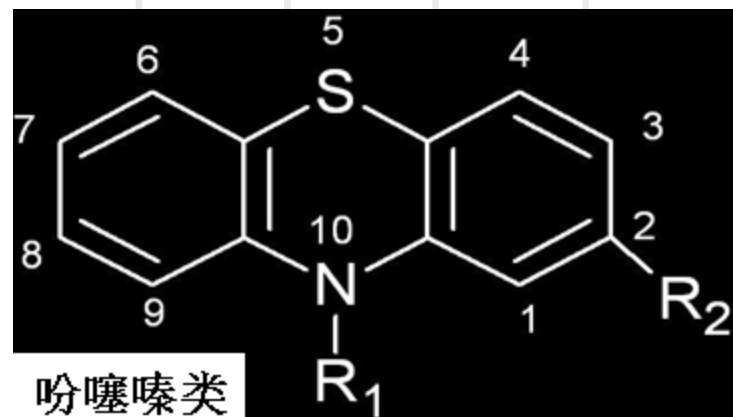
→调控下丘脑某些激素的分泌



二、常用药物

(一) 吩噻嗪类

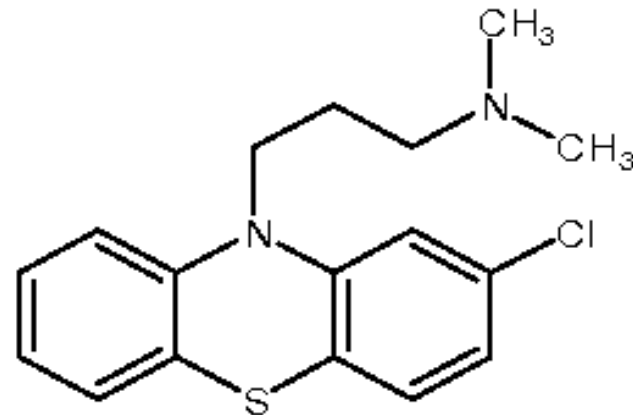
吩噻嗪是由硫、氮原子联结两个苯环（称为吩噻嗪母核）的一类化合物。根据其侧链基团不同，分为二甲胺类、哌嗪类及哌啶类，以上三类中，以哌嗪类抗精神病作用最强，其次是二甲胺类，哌啶类最弱。目前国内临床常用的有氯丙嗪、氟奋乃静及三氟拉嗪等，以氯丙嗪应用最广。



氯丙嗪 (chlorpromazine) 又称冬眠灵 (wintermin)

【药动学】

- ① po吸收慢, 不规则; 肌注吸收快而规则.
- ② 血药浓度可相差10倍, 注意**剂量个体化**;
- ③ 分布广(脑、肺、肝、脾、肾) 浓度高; **在脑中浓度为血药浓度的10倍.**
- ④ $t_{1/2}$ 为6~9小时, 经肝代谢, 肾排泄, 排泄缓慢, 易在体内脂肪蓄积, 停药后2~6周, 甚至6个月, 尿中仍可检出



氯丙嗪 Chlorpromazine



【药效学】

主要阻断**DA受体**，也能阻断 α 、M受体

1. 中枢神经系统

(1) 抗精神病作用(neuroleptic effect)

正常人： 安静、活动减少、淡漠、嗜睡。

精神病患者：**短期能迅速控制兴奋躁动状态**：出现安定，活动减少，感情淡漠和注意力下降，对周围事物不感兴趣，答话缓滞，而理智正常，嗜睡；

大剂量连续用药6周~6月：消除患者的幻觉和妄想等症状，减轻思维障碍、**理智恢复、生活自理**。

机制：**阻断**中脑-边缘系统和**中脑-皮质通路**的**D₂样受体**

(2) 镇吐作用

小剂量抑制延脑催吐化学感受区（阻断 D_2R ）

大剂量直接抑制呕吐中枢

★不能对抗前庭刺激引起的呕吐（如晕动病）

对顽固性呃逆有效。



(3) 对体温调节的作用

★直接抑制体温调节中枢，使体温调节失灵

★调温作用特点：可使发热者、正常人体温降低，但随环境温度而改变。

★区别解热镇痛药的降温作用。



(4) 加强中枢抑制药的作用：可加强麻醉药、镇静催眠药、镇痛药及乙醇的作用。

(5) 对锥体外系的影响：阻断黑质-纹状体通路的 D_2 受体，导致胆碱能神经功能占优势。长期大量应用时可出现**锥体外系反应**。

2. 自主神经系统的作用 ——副作用



抗 α 受体——直立性低血压

抗M受体——引起口干、便秘、视物模糊等



3. 对内分泌系统的作用

阻断结节-漏斗
通路D₂受体

催乳素抑制因子↓

→ 催乳素↑

→ 乳房肿大、泌乳

促性腺激素↓

生长激素↓

ACTH ↓

抑制

【临床应用】

1. 精神分裂症：

急性发作，预防复发，控制躁狂发作，其他具有精神症状的非器质性或器质性精神障碍。

2. 镇吐：

治疗多种疾病引起的呕吐（如癌症，放射病及吗啡，强心苷引起的呕吐）。对顽固性呃逆有效。

3. 低温麻醉及人工冬眠疗法：

以物理降温配合氯丙嗪用于低温麻醉。

冬眠合剂：本品+哌替啶+异丙嗪，用于治疗严重感染，中毒性高热及甲状腺危象等病症的辅助治疗。

【不良反应】

1. 一般不良反应:

有嗜睡、无力、视物模糊、鼻塞；
心动过速、口干、便秘；直立性低血压；
致乳房肿大、闭经及生长减慢；
局部刺激性较强，宜深部肌注；稀释后静注；



2、锥体外系反应

I. 帕金森综合征 (Parkinsonism)

表情呆板，肌张力增高，动作迟缓，肌肉震颤、流涎等，数周/数月出现

II. 静坐不能 (akathisia)

多出现在用药后1~5天。表现为强迫性张口、伸舌、斜颈、吞咽困难、呼吸运动障碍等。

III. 急性肌张力障碍 (acute dystonia)

机制：阻断黑质-纹状体D₂-R，胆碱能功能↑

↑
减量、停药；用苯海索

IV. 迟发性运动障碍 (tardive dyskinesia)

长期用药(>1年), 出现头面部不自主刻板运动, 舞蹈样手足徐动症, 停药后长期不消失, 目前尚难治疗。

机制: 长期用药, **D₂样受体增敏**/上调有关
反馈性DA释放增多

加量用药(产生依赖);
可试用利血平/毒扁豆碱/氯氮平
用抗胆碱能药会加重

3. 过敏反应：

常见皮疹、光敏性皮炎。少数患者出现肝细胞内微胆管阻塞性黄疸。也有少数患者出现急性粒细胞缺乏，应立即停药，并用抗生素预防感染。

4. 恶性症状群：

（高热、缄默和木僵）、妄想、意识不清和循环衰竭，可致死，一旦发现应立即停药，用DA受体激动剂溴隐亭及对症和支持治疗。

5. 急性中毒：

一次吞服超大剂量（1~2g）后发生急性中毒，出现昏睡、血压下降达休克水平，并出现心动过速、心电图异常（P-R间期或Q-T间期延长，T波低平或倒置），应立即进行对症治疗。

【药物相互作用】

1. 能增强其他中枢抑制药如麻醉药、镇静催眠药、镇痛药及乙醇的作用,合用时注意减量。与吗啡、哌替啶合用量可能致低血压和呼吸抑制。
2. 能抑制DA受体激动剂左旋多巴的药理作用。
3. 肝药酶诱导剂(苯妥英钠、卡马西平等)可加速氯丙嗪代谢,合用时适当调高用量。
4. 氯丙嗪的去甲基代谢产物可拮抗胍乙啶的降压作用。

【用法与注意事项】

合作者采用口服、递增法至治疗量：

一般多从每日口服50~75mg开始，以后每隔2~3天增加一次药时，如无严重副作用，可在1~2周内加至300~400mg/d，多者达600~800mg/d，持续治疗数周，待病情稳定后再逐渐减少药量至维持治疗量（相当于治疗剂量的1/4~1/2）。维持治疗时要长一些，一般为2年。部分患者可能须终生服药。

对于兴奋、冲动、敌对的患者，应尽快让患者安静下来。一般选用镇静作用较强的药物，开始剂量要高一些。如症状严重，有合作者常予以肌肉注射氯丙嗪100~200mg/d，分2~4次注射，或将氯丙嗪100~200mg加入葡萄糖溶液中静脉滴注。但要特别小心低血压反应。

注意严重心、肝、肾等脏器疾病、严重感染、重症肌无力、药物过敏者及乳腺癌患者禁用。妊娠早期、年老体弱、白细胞减少症、青光眼易发生低血压反应者慎用。



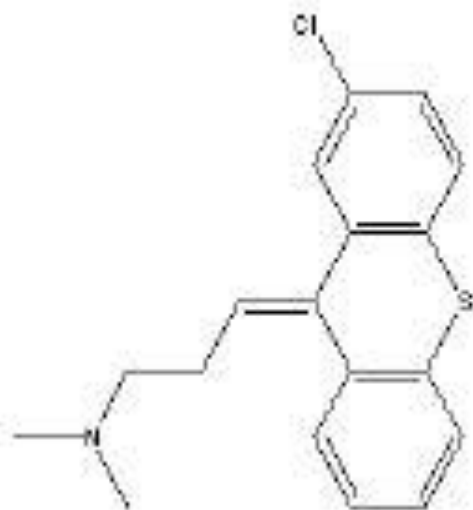
其他吩噻嗪类药物

药物	抗精神病剂量 (mg/d)	副作用		
		镇静作用	锥体外系反应	降压作用
氯丙嗪	300~800	+++	++	+++ (肌注) ++口服
氟奋乃静	1~20	+	+++	+
三氟拉嗪	6~20	+	+++	+
奋乃静	8~32	++	+++	+
硫利达嗪	200~600	+++	+	++

(二) 硫杂蒽类

■ 氯普噻吨 (chlorprothixene) ,

又名泰尔登 (tardan)

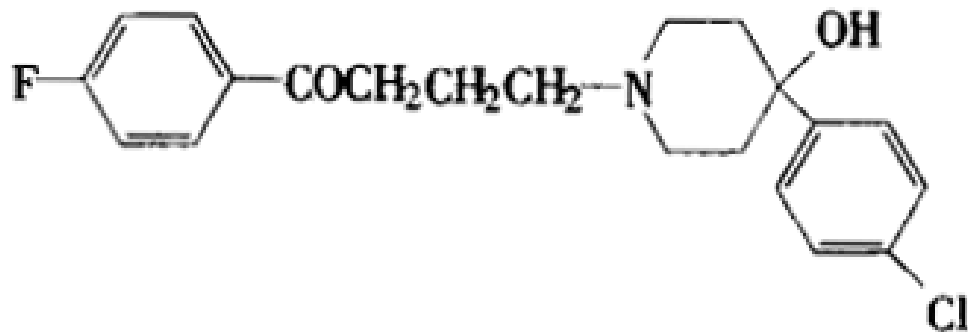


其抗精神分裂症和抗幻觉、妄想作用比氯丙嗪弱，但镇静作用强，而抗肾上腺素、抗胆碱能作用较弱。兼有较弱的抗焦虑、抗抑郁作用；适用于伴有焦虑、抑郁的精神分裂症、更年期抑郁症；副作用为锥体外系反应，与氯丙嗪相似。现已少用。



(三) 丁酰苯类

氟哌啶醇 (haloperidol)



作用与吩噻嗪类相似。抗精神病作用及锥体外系反应均很强，镇静、降压作用弱。常用于治疗以兴奋躁动、幻觉、妄想为主的精神分裂症及躁狂症；多种疾病及药物引起的呕吐，对持续性呃逆也有效；锥体外系反应高达80%，常见急性肌张力障碍和静坐不能。大量长期应用可致心肌损伤。同类药物氟哌利多（droperidol）作用维持时间短，临床常与镇痛药芬太尼合用作安定麻醉术。



（四）其他类

五氟利多（penfluridol）为长效抗精神病药：

疗效与氟哌啶醇相似，但无明显镇静作用。副作用中以锥体外系反应常见。适用于急慢性精神分裂症，尤适用于慢性患者维持与巩固疗效。

舒必利（sulpiride）

对急慢性精神分裂症有较好疗效，对长期用其他药物无效的难治病例也有一定疗效。无明显镇静作用，对植物神经系统几无影响，**不良反应少，锥体外系反应轻微**。本药还有抗抑郁作用，也可用于治疗抑郁症。

（四）其他类

氯氮平（clozapine）

抗精神病作用较强，对其他药物无效的病例仍可有效，也适用于慢性精神分裂症。**几无锥体外系统反应**，这可能与氯氮平有较强的抗胆碱能作用有关。可引起粒细胞减少，应予警惕。

利培酮（risperidone）

用于治疗急性和慢性精神分裂症以及其他各种精神病性状态的明显**阳性症状**（如幻觉、妄想、思维紊乱、敌视、怀疑）和明显的**阴性症状**（如反应迟钝、情绪及社交淡漠、少语）。也可用于减轻与精神分裂症有关的情感症状（如抑郁、负罪感、焦虑）。本品**用药量小、使用方便、锥体外系反应少**，目前已成为**一线治疗药物**。

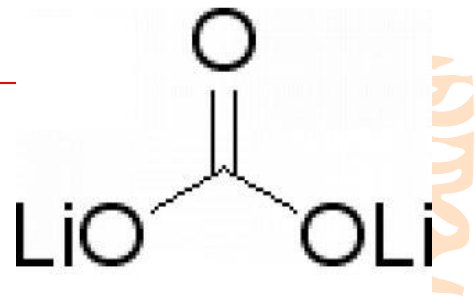
第二节 抗躁狂药

一、概述

抗躁狂药（antimania drug）又称心境稳定剂（mood stabilizer），调整情绪稳定作用，防止双相情感障碍的复发；是对躁狂症具有较好的治疗和预防发作的药物，专属性强，对精神分裂症往往无效。

二、常用药

碳酸锂 (lithium carbonate)



【药动学】

口服易吸收； t_{\max} 2~4h， $t_{1/2}$ 为12~24h。达到血清稳态需经5~7天，脑脊液达稳态浓度则更慢；

血药浓度个体差异大，需剂量个体化；

锂离子不与血浆和组织蛋白结合，随体液分布至全身，甲状腺和肾浓度最高。脑脊液浓度约为血浓度一半；

85%以原型从尿排泄，在近曲小管与 Na^+ 竞争重吸收，故排泄速度与钠盐摄入量有关。



【药效学】

治疗量对正常人的精神行为无明显影响，对患者可改变神经的传导性，导致神经细胞的兴奋性降低，以抑制躁狂。

其安定情绪作用可能的机制有：

- ①治疗浓度抑制去极化和 Ca^{2+} 依赖的NA和DA从神经末梢释放，促进5-羟色胺的释放；
- ②摄取突触间隙中儿茶酚胺，并增加其灭活；
- ③抑制腺苷酸环化酶和磷脂酶C所介导的反应；
- ④影响 Na^{+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^{+} 的分布，影响葡萄糖的代谢。

【临床应用】

是治疗躁狂症的首选药，有效率约为80%，对躁狂或抑郁发作均有预防作用。也用于分裂心境障碍、精神分裂症伴兴奋冲动或攻击性行为。

疗效特点：

单双相中以双相较好；

发作频繁，如快速循环型效果差；

40岁以下效果好；

一级亲属中有双相阳性病史者好；

既往用锂盐有效者较好。

【不良反应】

血锂的治疗浓度为 $0.5\sim 1.4\text{mmol/L}$ ，中毒剂量与治疗量很接近，有时血药浓度 $<1.4\text{mmol/L}$ 也会出现中毒反应，副作用较多，有些患者常常拒绝治疗。

胃肠道反应（最常见）：胃部不适、胃痛、恶心和稀便等。

神经系统：倦怠、软弱、乏力和双手的细微震颤等。

肾的尿浓缩功能减退：约10%的长期用药者有口干、烦渴、多饮和多尿症状，停药后可以恢复。

甲状腺肿大或甲减：5%~10%的长期用药者可能发生。

心电图非特异性改变：少数患者出现，因锂和钾竞争，造成血钾降低所致。

【中毒及解救】

轻度的中毒症状：多尿、烦渴、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、细微震颤；

较严重的中毒：精神紊乱、反射亢进、明显震颤、发音困难、惊厥、直至昏迷、死亡。

中毒诊断：血锂浓度测定确诊，脑电图 α 节律减少，尤以额叶慢波增多，即可确定。

解救：立即停药；过量中毒：洗胃或催吐或吞服活性炭；

积蓄中毒：输液并补充钠盐，
iv 氨茶碱，呋塞米及甘露醇可加快锂的释出；

碱化尿液（碳酸氢钠），增高肾的锂清除率；

血液透析（血锂超过 3.0 mmol/L ）。

抢救过程中一定要进行血锂、电解质和心电图的监控。如抢救及时，方法得当，多数患者可在一周内恢复，严重者则慢些。少数病例可致死，或造成永久性神经损害。

【药物相互作用】

1. 锂盐并用抗精神病药，可增加药源性恶性综合征发生；
2. 锂盐并用氯氮平疗效明显（锂盐的烦渴、多尿、稀便等被氯氮平的流涎、便秘等中和；而氯氮平引起的粒细胞减少症为锂盐引起的白细胞增高所补偿）。
3. 躁狂症早期碳酸锂与氯硝西泮或劳拉西泮等合用疗效增强；
4. 锂联用氟哌啶醇会增加锂对中枢神经系统的毒性；
5. 碳酸锂合用卡马西平，对难治性躁狂症疗效较好，卡马西平的抗利尿作用可减少碳酸锂引起的多尿反应。

【用法】

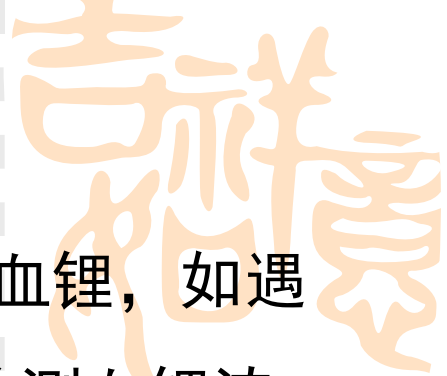
(1) 缓给法：

开始 $0.5\sim 0.75\text{g/d}$ ，后每隔 $1\sim 2$ 日增加 $0.25\sim 0.5\text{g}$ ，约1周后加至 $1.5\sim 2.5\text{g}$ 的有效治疗量。此法起效慢，但安全。

(2) 快速法：

本法适用于躁狂严重、躯体情况较好、耐受力较强患者，开始用 $2.0\sim 3.0\text{g/d}$ ，3d后根据疗效和副作用反应情况，结合血锂浓度适度调整用药量。

用碳酸锂治疗时，每日剂量应当 $2\sim 3$ 次分服，饭后服。锂盐治疗的奏效时间为 $4\sim 10\text{d}$ ，有效就持续服用4周，然后用维持量治疗。无好转则应考虑联合治疗或是更换药物。



【注意事项】

躁狂症急性发作期治疗时需每周测一次血锂，如遇特殊情况还应随时测定。维持治疗时也应定期监测血锂浓度，维持治疗至少要在6个月以上。

躁郁症发作频繁的患者应长期进行防复发治疗。一般情况下1~2个月检查一次血锂浓度，还应检查甲状腺功能，可以在6个月或1年时检查一次。

肾功能障碍者、甲状腺功能减退者、心脏功能不全或心肌梗塞者、脑器质性病变、妊娠前3个月的及哺乳妇女禁用，老年患者慎用。



二、常用药

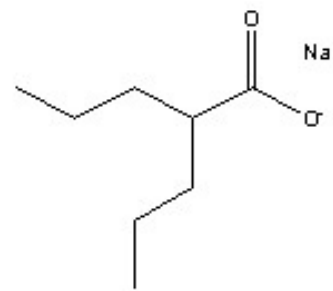


其他类

1. **卡马西平**(carbamazepine, 酰胺咪嗪) 酰胺基的三环化合物
抗躁狂作用有效率为55%~70%，**对双相障碍防复发效率与锂盐相似，副作用比锂盐少。**

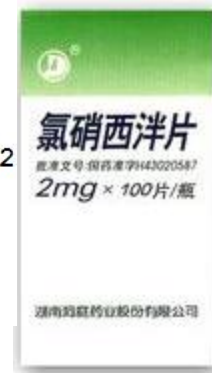
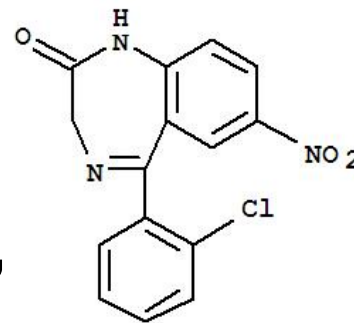


2. **丙戊酸钠**(Sodium Valproate) 属二丙基乙酸类，
新型广谱抗癫痫药，能有效控制躁狂发作，显效率70%，
维持治疗时也能预防情感障碍的复发。副作用相对较小。
常用于锂盐、卡马西平禁忌或无效的患者。与锂合用时疗效更好。



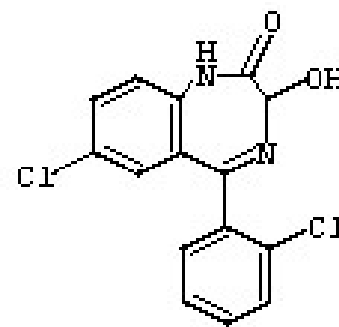
3. 氯硝西泮(clonazepam)

安定类中镇静、焦虑及抗惊厥偏强的药物，也常用于治疗癫痫。该药抗躁狂作用肯定，其他副作用也较少。



4. 劳拉西泮(Lorazepam)

苯二氮卓类衍生物，可作为辅助治疗，以控制极度激越的急性躁狂病患者，因而其镇静催眠作用显著。



5. 氯丙嗪、氯氮平和氟哌啶醇等抗躁狂作用都比较明显，对躁狂的发作能有效地控制。但是，在双相病例当中，有时可产生转郁作用。

第三节

抗抑郁药

一、概述

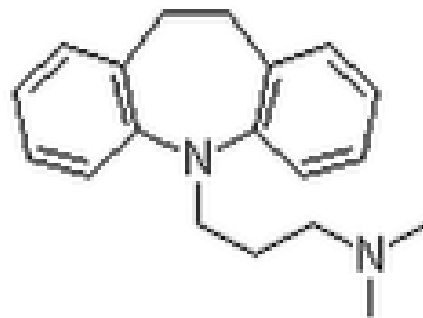
抑郁（depression）是由各种原因引起的以情绪低落为主的精神状态，常伴有各种症状，如焦虑、激越、无价值感、无助感、绝望感、自杀观念及各种躯体症状和生理功能障碍（如失眠），广义上也称为抑郁症。

二、常用药

(一) 三环类抗抑郁药

包括米帕明（imipramine），阿米替林（amitriptyline）、氯米帕明（clomipramine）及多塞平（doxepin）等，为目前较好的抗抑郁症药，又称非选择性单胺再摄取抑制药。

米帕明 (imipramine)



【药动学】

口服后吸收迅速，96%与血浆蛋白结合；
体内分布以脑、肾、肝中较多，脑中以基底核最多；
经肝代谢，代谢产物去甲米帕明具有药理活性，可以通过血脑屏障、胎盘屏障，并从乳汁中排出。

治疗血药浓度 $>95\text{ng/ml}$ ，半衰期为6~20小时。

70%由尿排出，22%由粪便排泄。



【药效学】

通过抑制去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取，增加突触间隙中去甲肾上腺素和5-HT含量，而产生抗抑郁作用。也有抗胆碱能、 α_1 -R、 H_1 -R阻断作用，但对DA-R影响小。本品能明显提高抑郁症患者情绪，消除自卑、自责、自罪感及自杀冲动和减轻运动抑制，镇静作用较弱。

【临床应用】

治疗各种抑郁症，尤以情感性障碍抑郁症疗效显著，有效率70%～80%。

对内源性和更年期抑郁症疗效好，其次为反应性抑郁。

对精神分裂症伴发的抑郁状态疗效不佳。服药2～3周后发挥疗效。

还可用于小儿遗尿症。

【不良反应】

使人困倦、口干、视物模糊、便秘、心搏加快、排尿困难和直立性低血压，一般不影响治疗；

严重的心血管副作用、尿潴留和肠麻痹少见。

老年人或用药过量可出现谵妄、恐惧症发作，双相型抑郁症用后，偶有躁狂发作。

过量可致急性中毒甚至死亡。



【药物相互作用】

1. 三环类药物能增强中枢抑制药的作用；
2. 对抗可乐定的降压作用。
3. 与苯海索等抗帕金森病药、抗精神病药及单胺氧化酶抑制剂合用，则注意它们的抗胆碱能效应可能相互增强。



【用法与注意事项】

口服成人每次12.5~25mg，一日3次，老年人及衰弱者一日量自12.5mg开始，隔天每日增加50mg，常用量为150~250mg，一日极量300mg，3~4周后疗效明显，原剂量巩固治疗4周后逐渐减量至原剂量1/2，维持治疗约3个月，再逐渐减量至停药，总疗程6~8个月；

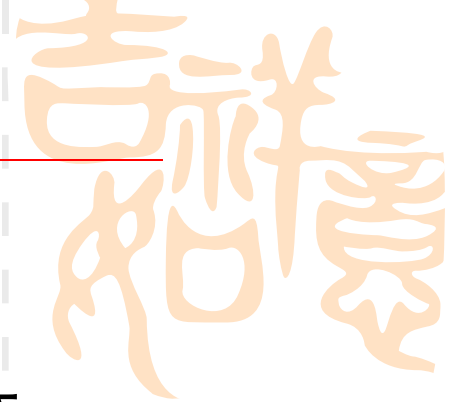
用于小儿遗尿症，5岁以上每次25~50mg，每晚一次。

服药期间忌用升压药。

高血压、动脉硬化、前列腺肥大、青光眼、癫痫禁用。

孕妇、哺乳妇女慎用。

(二) 四环类抗抑郁药



包括选择性抑制NE再摄取药物马普替林

(maprotiline)、阿莫沙平(amoxapine)。选择性

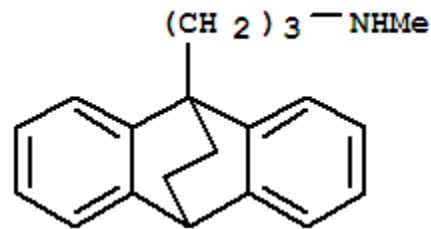
抑制5-HT再摄取药物氟西汀(fluoxetine)、帕罗西

汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、氟伏沙明

(fluvoxamine)。



马普替林 (maprotiline)



• HCl

【药动学】

口服吸收完全、缓慢，9~16h血药浓度达峰值；有效浓度为200~300ng/ml；生物利用度为66%~75%；吸收后广泛分布全身，血浆蛋白结合率88%，在肝内产物去甲马普替林仍有活性，经尿排泄，有些随粪便排出，也排入乳汁内； $t_{1/2}$ 为21~52h。



【药效学】

作用类似三环类，为第二代抗抑郁药。抗抑郁作用奏效较快（一般5~7d生效，少数人则需2~3周），而抗组胺作用、抗胆碱能作用和镇静作用较轻。

【临床应用】

用于各种类型的抑郁症：内源性抑郁症，更年期性抑郁症，精神性抑郁症，反应性和神经性抑郁症，耗竭性抑郁症。

也可用于伴有抑郁或激越行为的儿童和夜尿者。

【不良反应】

乏力、便秘、口干、视物模糊，眩晕等，轻微而短暂，可继续用药，如有严重神经病学或精神病学症状应停用。老年人宜减量使用。

【药物相互作用】

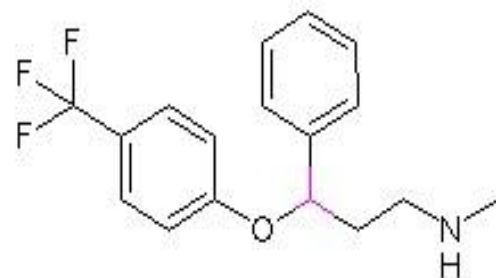
1. 与奎尼丁、普罗帕酮合用可能引起严重的心律失常。
2. 合用抗精神病药物（利培酮）、突然停止合用地西洋或者本药加量过快时惊厥发作的危险性大大增加
3. 与磺酰脲类或胰岛素同用的患者警惕低血糖发生
4. 单胺氧化酶抑制剂增强本品作用，不宜合用。

【用法与注意事项】

治疗抑郁症：开始30～70mg/d，分3次服，需要时渐增至150～225mg/d，1～2周后根据反应调整；因 $t_{1/2}$ 长，每日总量也可在睡前1次服；长期用药时的维持量为30～150mg/d；重症可静脉给药，50～200mg/d；加入250～500ml生理盐水中滴注，2周为1个疗程，尽可能改口服。

已知对马普替林或任何赋形剂成分过敏或对三环类有交叉过敏者、癫痫、低惊厥阈者（如各种原因导致的脑损伤酒精中毒）、心肌梗死急性发作或心脏传导异常者、严重的肝肾功能不全者、窄角型青光眼和尿潴留（例如由前列腺疾病所引起）者禁用本品。

氟西汀 (fluoxetine)



【药动学】

口服吸收率100%。6~8小时达到最大血浆浓度。在肝经CYP2D6代谢产生活性代谢产物诺氟西汀(去甲氟西汀)。 $t_{1/2}$ 4~6天，去甲氟西汀为4~16天。主要通过肾排泄，乳汁中可分泌。

【药效学】

选择性5-HT再摄取抑制剂，增加突触间隙5-HT水平。对 α -R、 β -R、D-R无作用。



【临床应用】

用于伴焦虑的各种抑郁症、强迫症及神经性贪食症，抗抑郁的疗效与三环类相当且不良反应少。

【不良反应】

胃肠不适、厌食、恶心、腹泻、神经失调、头痛、焦虑、神经质、失眠、昏昏欲睡及倦怠虑弱、流汗、震颤及目眩或头重脚轻。

撤药反应：头晕，头痛，震颤，感觉障碍(包括感觉异常)，睡眠障碍(包括失眠和多梦)，乏力，焦躁或者焦虑，恶心，呕吐。

【药物相互作用】

1. 与华法林合用，置换后者引起血药浓度过高而中毒。
2. 与单胺氧化酶抑制剂合用易出现5-HT综合征风险：高热，僵硬，肌阵挛，自主神经系统不稳定伴有生命体征的迅速波动以及精神状态的变化，极度的激越，甚至谵妄和昏迷。
3. 不能和苯二氮卓类合用，会降低后者的清除

【用法与注意事项】

抑郁症每天服用20mg，暴食症建议每天服60mg，强迫症建议起始剂量为每天早晨20mg。

约有4%患者发疹或荨麻疹一旦出现应立即停药。约有1%患者发生狂躁或轻躁狂。有自杀意图高危险性患者，应予严密监视。

(三) 单胺氧化酶抑制剂

单胺氧化酶分为A、B两类，前者代谢NE、5-HT及酪胺，后者代谢DA。

不可逆MAO-A、MAO-B的非选择性抑制药：

苯乙肼（phenelzine nareil），超环苯丙胺（tranylcypromine）

引起中枢兴奋、惊厥发作、诱发精神病等，可抑制食物中的酪胺代谢而出现高血压危象，肝毒性，急性中毒可昏迷致死。因副作用和毒性问题较严重，已少用，只在其他药物无效或禁忌时用。

可逆性MAO-A抑制药：吗氯贝胺（moclobemide）

比前者不良反应少而轻。

MAOI不可与其他类抗抑郁药合用，一般需停药14天以上才可使用。

第四节 抗睡眠障碍药

一、概述

能诱导睡意、促使睡眠的药物。常用的催眠药对中枢神经系统有抑制作用，小剂量引起镇静，过量导致全身麻醉。

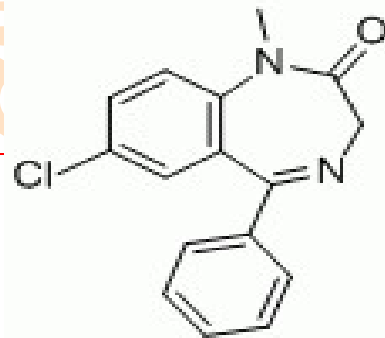
苯二氮卓类：地西洋（diazepam）、硝西洋（nitrazepam）、艾司唑仑(Estazolam)、氯硝西洋(clonazepam)、阿普唑仑（alprazolam）、咪达唑仑(midazolam)、劳拉西洋（lorazepam）等；

巴比妥类：苯巴比妥（phenobarbital）、司可巴比妥(Secobarbital)；

二苯甲烷类：安泰乐

其他类：谷维素(oryzanol)、唑吡坦（zoplpiden）、
三唑仑（laetiazolani）、唑吡酮（zopicloneoxide）等。

二、常用药



地西泮 (diazepam)

【药动学】

口服吸收快，约1小时达 T_{\max} ，肌注后吸收不规则而慢，静脉注射迅速进入中枢而生效，但快速再分布，故而持续时间短。 $t_{1/2}$ 为20~50小时。经肝代谢为奥沙西泮，仍有生物活性，故连续应用可蓄积。可透过胎盘屏障进入胎儿体内。主要自肾排出，亦可从乳汁排泄。



【药效学】

选择性作用于大脑边缘系统→与BZ受体结合→GABA↑，产生抗焦虑、镇静、催眠、抗惊厥、抗癫痫及中枢性肌肉松弛作用。

其抗焦虑作用选择性强、治疗指数高、对呼吸影响小、对快波睡眠几无影响，对肝药酶无影响、大剂量时亦不引起麻醉等特点，是目前临床上最常用的催眠药。

还具有较好的抗癫痫作用，对癫痫持续状态极有效，静脉注射时可使70%~80%的癫痫得到控制，但对癫痫小发作及小儿阵挛性发作不如硝西洋。

中枢性肌肉松弛、抗惊厥作用分别比氯氮卓强5倍、10倍。



【临床应用】

1. 焦虑症及各种神经症。
2. 失眠：尤对焦虑性失眠疗效极佳。
3. 癫痫：可与其他抗癫痫药合用，治疗癫痫大发作或小发作，控制癫痫持续状态时应静脉注射。
4. 各种原因引起的惊厥：如子痫、破伤风、小儿高烧惊厥。
5. 脑血管意外或脊髓损伤性中枢性肌强直或腰肌劳损、内镜检查等所致肌肉痉挛。



【不良反应】

1. 本品有嗜睡、头晕、轻微头痛、乏力、运动失调，与剂量有关。老年患者更易出现以上反应。偶见低血压、呼吸抑制、视物模糊、皮疹、尿潴留、忧郁、精神紊乱、白细胞减少。高剂量时少数人出现兴奋不安。

2. 长期应用可致耐受与依赖性，突然停药有戒断症状出现。宜从小剂量用起。

3. 青光眼、重症肌无力等患者慎用。新生儿、哺乳期妇女、孕妇(尤其妊娠开始3个月及分娩前3个月)忌用，粒细胞减少、肝肾功能不良者慎用。老年人剂量减半。

4. 注射宜缓慢，以防心血管与呼吸抑制。

【药物相互作用】

1. 能增强其他中枢抑制药的作用，同用应注意调整剂量。
酒精能增强本品作用，治疗期间应忌酒或含酒精的饮料。
2. 西咪替丁可抑制本品排泄，合用应注意调整剂量。
3. 本品可增加筒箭毒箭、三碘季铵酚的作用，但可减弱琥珀胆碱的肌松作用。
4. 与苯妥英钠合用，可减慢苯妥英钠代谢，利福平可增加本品的排泄。



【用法与注意事项】

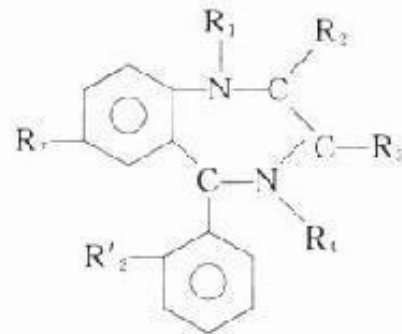
1. 抗焦虑：每次2.5~5mg，每日3次。
2. 催眠：每次5~10mg，睡前服用。
3. 抗惊厥：成人每次2.5~10mg，每日2~4次。

6个月以上儿童，每次0.1mg / kg，每日3次。

肌肉或缓慢静脉注射：每次10~20mg，必要时，4小时再重复1次。



其他药物



三唑仑 (laetiazolani)

体内呈双相代谢，初始相 $t_{1/2}$ 为3.4h，终末相 $t_{1/2}$ 为7.8 h。是常用的催眠药之一。

催眠、抗焦虑作用是地西洋的45倍和10倍。具有较好的缩短入睡时间、延长睡眠时间、减少觉醒次数等作用。

适用于多种类型失眠症，对入睡困难、易醒、早醒、焦虑性失眠等疗效较好。

常见的不良反应有嗜睡、头晕、共济失调和遗忘。
强烈的麻醉药品，俗称迷药、蒙汗药、迷魂药，
口服后可以迅速使人昏迷晕倒（0.75mg的三唑仑，
能让人在10分钟快速昏迷，昏迷时间可达4~6小时）。



硝西泮 (nitrazepam)



口服吸收约78%，血药2小时达峰浓度。半衰期21~25小时；
有安定、镇静及显著催眠作用，催眠作用类似短效或中效巴比妥类，
且近似生理性睡眠，无明显后遗效应，抗癫痫作用强；
用于各种失眠及癫痫，主要是癫痫小发作、肌阵挛性发作、婴儿痉挛
发作及其他原因所致的惊厥发作。

常见嗜睡、无力、头痛、晕眩、恶心、便秘等。偶见皮疹、肝损害、
骨髓抑制。

长期使用可产生耐受性和依赖性。长期用药后骤停可引起撤药反应。
应定期检查肝功能与白细胞计数。

用药期间不宜驾驶车辆、操作机械或高空作业、勿饮酒。



唑吡坦 (zopipiden)

口服吸收迅速，生物利用度70%， $t_{1/2}=2.4$ 小时；

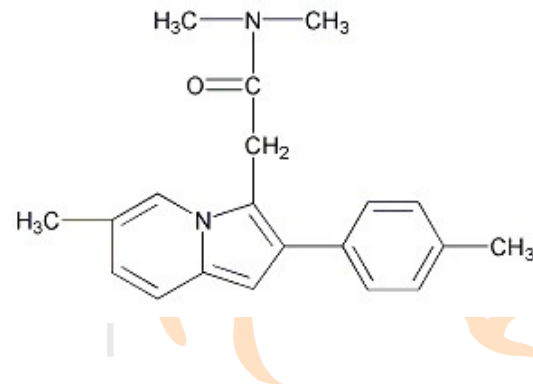
选择性与CNS的 ω_1 -受体结合，产生药理作用；

小剂量，缩短入睡时间，延长睡眠时间；较大剂量，第2相睡眠、慢波睡眠（第3和第4相睡眠）时间延长，REM睡眠时间缩短。

用于偶发性、暂时性失眠症的短期治疗；

常见不良反应：意识模糊、精神病样反应、头晕、眩晕、共济失调、头痛、嗜睡、肌力减弱、警觉度降低、复视。

可能出现习惯性、依赖性及反跳性失眠，极少宿醉效应。



第五节 抗焦虑药

一、概述

焦虑是多种精神病的常见症状，焦虑症则是一种以急性焦虑反复发作作为特征的神经症，并伴有自主神经功能紊乱。发作时，患者多自觉恐惧、紧张、忧虑、心悸、出冷汗、震颤及睡眠障碍等。

主要用于缓解焦虑和紧张的药物以苯二氮卓类为主，代表药地西泮、氯氮卓。这类药物治疗效果好，安全度大，副作用小，兼具抗焦虑、松弛肌紧张、抗癫痫及镇静安眠等作用，临床应用最为广泛。

二、常用药

(一) 苯二氮卓类

药物有地西泮、氯氮卓 (chlordiazepoxide)、奥沙西泮 (oxazepam)、硝西泮、氟西泮 (flurazepam) 等。

这类药物都具有抗焦虑作用、镇静作用和大剂量时的催眠作用，亦是一种有效的肌肉松弛剂和抗癫痫药物。

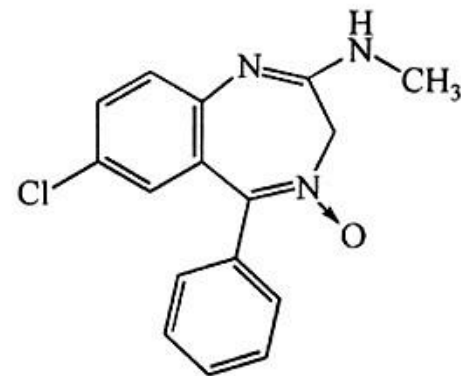
是治疗焦虑症的首选药物，抗焦虑作用为地西泮 \geq 去氧安定 \geq 氯氮卓 $>$ 安宁 $>$ 硝西泮。此类药物中以地西泮为首选。

氯氮卓 (chlordiazepoxide)

【药动学】

口服吸收慢而完全，4小时达 T_{\max} 。

肌注比口服吸收慢。肝代谢产物去甲氯氮卓和去甲氧安定仍有活性。肾排泄缓慢，半衰期为20~24小时。



【药效学】

作用于大脑网状结构和边缘系统的BZ受体→GABA↑，从而产生镇静、抗焦虑、肌肉松弛、抗惊厥作用。



【临床应用】

常用于焦虑症和强迫性神经症、癔病、神经衰弱患者的失眠及情绪烦躁、高血压头痛等；还可用于酒精中毒及痉挛（如破伤风和各种脑膜炎所致的抽搐发作）；与抗癫痫药合用，可抑制癫痫大发作，对小发作也有效。

【不良反应】

1. 嗜睡、便秘等，大剂量有共济失调、皮疹、乏力、头痛、粒细胞减少及尿闭等症状，偶见中毒性肝炎及粒细胞减少症，肾、肝功能减退者宜慎用。
2. 本品以小剂量多次服用为佳，长期大量服用可产生耐受性并成瘾，男性患者可导致阳痿。久服骤停可引起惊厥。

【药物相互作用】

加强吩噻嗪类和单胺氧化酶抑制剂的作用，与吩噻嗪类、巴比妥类、酒精等合用时加强中枢抑制的危险。

【用法与注意事项】

口服：镇静抗焦虑，成人，1次5~10mg，1日15~40mg。

严重病例可1次20mg，每日3次。如症状改善，应立即减为1次5~10mg。

年老体衰者应减量。儿童镇静用，5岁以上每次5mg，每日1~3次。

催眠10~20mg，睡前服。严重者可同时服用小剂量其他催眠药。

抗癫痫，1次10~20mg，1日30~60mg。

神志昏迷的抽搐患者，肌注或静注：成人每次25~50mg，必要时2小时再重复1次，儿童抗惊厥每日3~5mg/kg，分4次给予。

老年人用药后易引起精神失常甚至昏厥，故应慎用。

哺乳期妇女及孕妇应忌用，尤其是妊娠开始3个月及分娩前3个月。

(二) 氨甲酸酯类

甲丙氨酯(meprobamate, 眠尔通), 卡立普多(carisoprodol)
本类药物具有镇静和抗焦虑作用, 主要用于失眠症、神经症的紧张焦虑状态。

(三) 二苯甲烷类

定泰乐(anxiolytic), 本类药物具有镇静、弱安定及肌肉松弛作用, 并有抗组织胺作用, 因而可用于治疗失眠。一般主要用于轻度的焦虑、紧张情绪激动状态和绝经期的焦虑不安等精神、神经症状。

(四) 5-HT_{1A}受体部分激动剂

丁螺环酮(buspirone)，伊沙匹隆，部分激动5-HT_{1A}受体而发挥抗焦虑作用；对大脑D₂受体也有中等活性，但对BZ受体无影响。抗焦虑作用与地西泮相当，用于各种焦虑症。但没有镇静、肌松、乙醇增效等苯二氮卓类的不良反应。

(五) 其他类

谷维素(oryzanol) 主要是调整植物神经功能，减少内分泌平衡障碍，改善精神、神经失调症，不仅能改善焦虑状态，对焦虑形成的失眠也有较好的作用。

β-受体阻断剂、吩噻嗪类、三环抗抑郁剂、巴比妥类和其他镇静药等，有时临床也配合应用。

思考题

1. 简述氯丙嗪的特殊不良反应表现及防治药物。
2. 抗躁狂症的首选药物是什么？应用时应注意什么？
3. 地西泮抗焦虑症的原理是什么？其主要不良反应是什么？
4. 冬眠合剂有哪些成分？简述人工冬眠疗法的原理。
5. 简述各类抗抑郁药的作用环节有何不同。