

临床用药手册丛书

镇静 药物使用手册

○主编 陈宁 侯世科 余剑波

临床医师在大量临床病例中发现镇静是许多疾病进行治疗的一个重要步骤，也是部分精神异常、压力释放和复合诊治某些疾病不可或缺的手段。因此，临床医师逐渐将镇静药物作为治疗药物的一种选择。

中国医药科技出版社

临床用药手册丛书

镇静药物使用手册

主编 陈 宁 侯世科 余剑波

中国医药科技出版社

内 容 提 要

临床医师在大量临床病例中发现镇静是许多疾病进行治疗的一个重要步骤,也是部分精神异常、压力释放和复合诊治某些疾病不可缺失的手段。因此,临床医师逐渐将镇静药物作为治疗药物的一种选择。

本书分三章讲述百余种有镇静作用的药物的药名、别名、药理作用、用法用量、不良反应、注意事项、相互作用、药物过量、临床案例等内容。

本书适合临床医师、药师应用。

图书在版编目 (CIP) 数据

镇静药物使用手册/陈宁,侯世科,余剑波主编. —北京:中国医药科技出版社, 2013. 9

(临床用药手册丛书)

ISBN 978 - 7 - 5067 - 6391 - 2

I. ①镇… II. ①陈… ②侯… ③余… III. ①安定药 - 手册
IV. ①R971 - 62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 213128 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 [www. cmstp. com](http://www.cmstp.com)

规格 880 × 1230mm¹/₃₂

印张 12³/₈

字数 267 千字

版次 2013 年 9 月第 1 版

印次 2013 年 9 月第 1 次印刷

印刷 北京金信诺印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 6391 - 2

定价 36.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编委会

主 编	陈 宁	侯世科	余剑波	
主 审	杜洪印			
副 主 编	樊毫军	田 毅	尹立军	张朝巍
编写人员	鲁富泰	齐庆岭	赵艳梅	付正英
	柳培雨	韩泽民	鲁会卿	李邦翅
	邢惠芝	索 琨	张 磊	方 鹏
	张 强	卢 涛	曹忠平	陈爱华
	解温平	杜海科	杨 程	侯志勇
	贾慧群	吴 磊	陈文峰	张雪军
	储 靖	王 森	闫 涛	高 洁
	田 青	黄 岩	钟士江	戈 畅
	梁 硕	唐万英	李 峥	许颀莎

前言

在镇静药物研究发展的今天，药物创新主要从应用安全、并发症少和生理干扰小等诸多角度出发将新型镇静药物投放于临床。

同时，临床医师在大量临床病例中发现镇静是许多疾病进行治疗的一个重要步骤，也是部分精神异常、压力释放和复合诊治某些疾病不可缺少的手段。目前，临床医师逐渐将镇静药物作为治疗药物的一种选择。为此，我们整理出这本《镇静药物使用手册》，希望能帮助各专业临床医师及医学生们了解和掌握镇静药物。本书所指的镇静药遵循 ICD - 10 分类标准，考虑到临床医师应用的习惯性，将抗精神失常药也收入到本书中。由于我们知识有限，本书仅能提供一些提示和参考，具体应用请以药品说明书内容为标准。希望通过本书，可以与同行和读者们探讨完善镇静药物的规范使用，更好的为患者服务。

陈 宁

2013 年 8 月

目录

第一章 镇静催眠药 (1)

第一节 苯二氮草类 (1)

地西洋	1	硝西洋	7	氟西洋	10
氟硝西洋	13	夸西洋	16	劳拉西洋	19
替马西洋	24	三唑仑	26	咪达唑仑	29
艾司唑仑	37	卤哌唑仑	42	溴替唑仑	43
氯氮草	45	阿普唑仑	48	奥沙西洋	52
依替唑仑	57	哈拉西洋	58	氯硝西洋	60

第二节 巴比妥类 (64)

苯巴比妥	64	异戊巴比妥	70	司可巴比妥	75
硫喷妥钠	80	戊巴比妥钠	83		

第三节 醛类 (86)

水合氯醛	86
------	----

第四节 环吡咯酮类 (90)

佐匹克隆	90	右佐匹克隆	93	唑吡坦	97
------	----	-------	----	-----	----

第五节 其他 (103)

甲丙氨酯	103	甲喹酮	105	格鲁米特	107
天麻素	110	密环菌	112	扎来普隆	113
右美托咪定	120				

第二章 抗癫痫药与抗惊厥药 (128)

第一节 巴比妥类 (128)

苯巴比妥 128 扑米酮 134

第二节 乙内酰脲类 (137)

苯妥英钠 137 美索因 145 乙妥英 145

第三节 琥珀酰亚胺类 (147)

乙琥胺 147 甲琥胺 150 苯琥胺 151

第四节 亚芪胺类 (152)

卡马西平 152 奥卡西平 160

第五节 侧链脂肪酸 (169)

丙戊酸钠 169 丙戊酰胺 176

第六节 磺胺类 (180)

舒噻美 180

第七节 其他 (182)

托吡酯 182 加巴喷丁 188 拉莫三嗪 195

氨己烯酸 206 噻加宾 211 非尔氨酯 213

唑尼沙胺 215 氯巴占 218 左乙拉西坦 222

硫酸镁 230 三甲双酮 234

第三章 抗精神失常药 (236)

第一节 抗精神分裂症药 (236)

阿立哌唑 236 奥氮平 240 氯丙嗪 245

氯普噻吨 250 氯哌噻吨 254 氟哌啶醇 258

氟哌利多 263 氯氮平 267 奋乃静 271

富马酸喹硫平 274 盐酸三氟拉嗪 278 舒必利 281

第二节 抗抑郁药 (284)

丙米嗪 284	氯米帕明 287	阿米替林 291
多塞平 293	曲唑酮 297	米氮平 302
米安色林 305	吗氯贝胺 308	氟西汀 311
舍曲林 314	文拉法辛 316	帕罗西汀 320
马普替林 323		

第三节 抗焦虑药 (325)

氟托西泮 325	奥沙西泮 328	去甲西泮 332
氟他唑仑 333	依替唑仑 334	美沙唑仑 336
甲丙氨酯 337	羟嗪 339	丁螺环酮 341
曲美托嗪 346	谷维素 347	劳拉西泮 348
溴西泮 352	坦度螺酮 355	氯草酸钾 360

第四节 心境稳定剂 (抗躁狂药) (362)

碳酸锂 362	丙戊酸钠 366	阿普唑仑 371
氯硝西泮 376		

统内的 GABA 受体, 提高 GABA 在中枢神经系统的抑制, 增强脑干网状结构受刺激后的皮层和边缘性觉醒反应的抑制和阻断。分子药理学研究提示, 减少或拮抗 GABA 的合成, 地西洋的镇静催眠作用降低, 如增加其浓度则能加强苯二氮草类药的催眠作用。

(2) 遗忘作用。地西洋在治疗剂量时可以干扰记忆通路的建立, 从而影响近事记忆。

(3) 抗惊厥作用。可能由于增强突触前抑制, 抑制皮质-丘脑和边缘系统的致痫灶引起癫痫活动的扩散, 但不能消除病灶的异常活动。

(4) 骨骼肌松弛作用。主要抑制脊髓多突触传出通路和单突触传出通路。地西洋由于具有抑制性神经递质或阻断兴奋性突触传递而抑制多突触和单突触反射。苯二氮草类也可能直接抑制运动神经和肌肉功能。

【药代动力学】地西洋口服吸收快而完全, 生物利用度约 76%。0.5~2 小时血药浓度达峰值, 4~10 天血药浓度达稳态, $t_{1/2}$ 为 20~70 小时。血浆蛋白结合率高达 99%。地西洋及其代谢物脂溶性高, 容易穿透血脑屏障; 可通过胎盘, 可分泌入乳汁。地西洋主要在肝脏代谢, 代谢产物去甲地西洋和去甲羟地西洋等, 亦有不同程度的药理活性, 去甲地西洋的 $t_{1/2}$ 可达 30~100 小时。地西洋有肠肝循环, 长期用药有蓄积作用。代谢产物可滞留在血液中数天甚至数周, 停药后消除较慢。地西洋主要以代谢物的游离或结合形式经肾排泄。

【适应证】

1. 地西洋主要用于焦虑、镇静、催眠, 还可用于抗癫痫和抗惊厥。
2. 缓解炎症引起的反射性肌肉痉挛等。
3. 用于治疗惊恐症。
4. 肌紧张性头痛。

5. 可治疗家族性、老年性和特发性震颤。

6. 可用于麻醉前给药。

【用法用量】 成人常用量：抗焦虑，一次 2.5 ~ 10mg，一日 2 ~ 4 次；镇静，一次 2.5 ~ 5mg，一日 3 次；催眠，5 ~ 10mg 睡前服；急性酒精戒断，第一日一次 10mg，一日 3 ~ 4 次，以后按需要减少到一次 5 mg，每日 3 ~ 4 次。

小儿常用量：6 个月以下不用，6 个月以上，一次 1 ~ 2.5 mg 或按体重 40 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或按体表面积 1.17 ~ 6 mg/m^2 ，每日 3 ~ 4 次，用量根据情况酌量增减。最大剂量不超过 10mg。

【不良反应】

1. 常见的不良反应，嗜睡、头昏、乏力等，大剂量可有共济失调、震颤。

2. 罕见的有皮疹，白细胞减少。

3. 个别患者出现兴奋，多语，睡眠障碍，甚至幻觉。停药后，上述症状很快消失。

4. 长期连续用药可产生依赖性和成瘾性，停药可能发生撤药症状，表现为激动或忧郁。

【禁忌证】 孕妇、妊娠期妇女、新生儿禁用或慎用。

【注意事项】

1. 对苯二氮䓬类药物过敏者，可能对地西泮过敏。

2. 肝肾功能损害者能延长地西泮清除半衰期。

3. 癫痫患者突然停药可引起癫痫持续状态。

4. 严重的精神抑郁可使病情加重，甚至产生自杀倾向，应采取预防措施。

5. 避免长期大量使用而成瘾，如长期使用应逐渐减量，不宜骤停。

6. 对地西泮耐受量小的患者初用量宜小，逐渐增加剂量。

7. 以下情况慎用。

(1) 严重的急性乙醇中毒，可加重中枢神经系统抑制作用。

(2) 重度重症肌无力，病情可能被加重。

(3) 急性或隐性发生闭角型青光眼可因地西泮的抗胆碱能效应而使病情加重。

(4) 低蛋白血症时，可导致易嗜睡难醒。

(5) 多动症者可有反常反应。

(6) 严重慢性阻塞性肺部病变，可加重呼吸衰竭。

(7) 外科或长期卧床患者，咳嗽反射可受到抑制。

(8) 有药物滥用和成瘾史者。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 在妊娠三个月内，地西泮有增加胎儿致畸的危险，孕妇长期服用可成瘾，使新生儿呈现撤药症状，激惹、震颤、呕吐、腹泻；妊娠后期用药影响新生儿中枢神经活动。分娩前及分娩时用药可导致新生儿肌张力较弱，应禁用。

2. 地西泮可分泌入乳汁，哺乳期妇女应避免使用。

【儿童用药】 幼儿中枢神经系统对地西泮异常敏感，应谨慎给药。

【老年患者用药】 老年人对地西泮较敏感，用量应酌减。

【药物相互作用】

1. 与中枢抑制药合用可增加呼吸抑制作用。

2. 与易成瘾和其他可能成瘾药合用时，成瘾的危险性增加。

3. 与酒及全麻药、可乐定、镇痛药、吩噻嗪类、单胺氧化酶 A 型抑制药和三环类抗抑郁药合用时，可彼此增效，应调整地西泮用量。

4. 与抗高血压药和利尿降压药合用，可使降压作用增强。

5. 与西咪替丁、普萘洛尔合用，地西泮清除减慢，血浆

半衰期延长。

6. 与扑米酮合用，由于减慢后者代谢，需调整扑米酮的用量。

7. 与左旋多巴合用时，可降低后者的疗效。

8. 与利福平合用，增加地西泮的消除，血药浓度降低。

9. 异烟肼抑制地西泮的消除，致血药浓度增高。

10. 与地高辛合用，可增加地高辛血药浓度而致中毒。

【**药物过量**】出现持续的精神错乱、严重嗜睡、抖动、语言不清、蹒跚、心跳异常减慢、呼吸短促或困难、严重乏力。超量或中毒宜及早对症处理，最重要的是对呼吸循环方面的支持疗法，苯二氮草受体拮抗剂氟马西尼可用于该类药物过量中毒的解救和诊断。中毒出现兴奋异常时，不能用巴比妥类药。

【**制剂与规格**】片剂：2.5mg；5mg。

【临床案例】

为评价地西泮作为常规使用的一个镇静剂组分用于重症监护病房中危重创伤病人的安全性和有效性，Gail Gesin 等选取了 24 例患者进行观察。在初期给予咪达唑仑或劳拉西泮后，间歇性地给予地西泮以维持镇静效果，地西泮的常规剂量为 10mg/4h，个人剂量从 5~30mg 不等。通过对患者进行镇静评分来评估地西泮的安全性和有效性，未观察到与地西泮相关的药物不良反应。此项研究认为地西泮相对于其他同类药物的长半衰期及其活性代谢产物可使患者的血药浓度波动减小，更好的达到持续镇静的效果。Gail Gesin, Sandra L. Kane - Gill, Joseph F. Dasta, et al. Diazepam as a component of goal - directed sedation in critically ill trauma patients. Journal of Critical Care . 2011, 26: 122 - 126.

武向明等为探讨地西泮联合芬太尼镇静、镇痛在钳刮术中应用的可行性及有效性，将孕 9~14 周行钳刮术孕妇 100 例随机分为试验组和对照组，每组 50 例，2 组均于术前 1 天口服

米非司酮 150mg, 次日口服米索前列醇 0.6mg, 待宫口扩张后行钳刮术, 均于术前缓慢静脉推注芬太尼 0.05 ~ 0.1mg, 试验组静脉推注地西泮 10 ~ 15mg, 对照组静脉推注丙泊酚 1 ~ 2mg/kg。比较 2 组术中镇静、镇痛效果及围术期生命指征变化情况。结果显示 2 组镇静镇痛效果比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与术前收缩压、舒张压、心率、脉搏、血氧饱和度等各项指标比较, 试验组无明显变化 ($P > 0.05$), 对照组术中下降明显 ($P < 0.05$), 术毕逐渐恢复, 2 组术中各项指标比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 试验组患者清醒时间、下手术台时间及监护时间 (从停药开始计时) 均短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。采用地西泮联合芬太尼复合麻醉, 用于 9 ~ 14 周孕钳刮术镇痛取得了较好的效果。镇静深度多数为 3 级, 部分为 4 级, 但术中呼之能应, 能安静配合手术, 镇痛效果 86% 达到 I 级。无呼吸抑制现象, 血压、心率、脉搏、血氧饱和度与术前无明显变化, 术后恢复快, 无明显不良反应。对照组 58% 发生一过性呼吸抑制 (30 ~ 60s), 经头后仰, 下压下颌, 吸氧后恢复。说明丙泊酚联合芬太尼用药存在呼吸循环抑制作用, 术中应密切监护, 严防意外发生。本研究表明确地西泮联合芬太尼适用于妊娠 9 ~ 14 周孕妇应用米非司酮后行钳刮术的镇静、镇痛, 可达到近似于丙泊酚加芬太尼联合用药的镇痛效果, 且不良反应小, 术中平稳、安全、有效、恢复快, 术中无需追加地西泮, 可在临床特别是基层监护条件相对较差的医疗单位妇产科广泛应用。武向明. 地西泮联合芬太尼镇静镇痛在钳刮术中的临床应用. 临床合理用药, 2010, 3 (20): 38 - 39.

高明德等在地西泮直肠给药治疗小儿高热惊厥 67 例的效果观察中, 共选取患儿 67 例, 其中男性 36 例, 女性 31 例。年龄 ≤ 6 个月 2 例, 占 3%, ~3 岁 54 例, 占 81%, ~6 岁 8 例, 占 12%, >6 岁 3 例, 占 4%。病因: 57 例为急性上呼吸

道感染, 6 例为细菌性痢疾, 2 例为支气管肺炎, 2 例为其他原因。临床分型: 56 例为单纯性高热惊厥, 占 84%, 11 例为复杂性高热惊厥, 占 16%。惊厥时体温 $38 \sim 40.5^{\circ}\text{C}$, 其中, 39°C 以上 50 例, 占 75%, 38.5°C 以上 60 例, 占 90%。初次发作 46 例, 2 次以上发作 21 例。所有病例均采用保持呼吸道通畅、吸氧、直肠给药 (地西泮每次 $0.3 \sim 0.5 \text{ mg/kg} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 $5 \sim 10 \text{ ml}$, 总量 $< 10 \text{ mg}$, 婴幼儿 $\leq 2 \text{ mg}$), 同时给予降温 (包括物理降温和药物降温)、建立静脉通道等综合处理。所有病例均在 $2 \sim 8$ 分钟内抽搐停止, 体温于 $2 \sim 8$ 小时内逐步恢复正常, 均未发生第 2 次惊厥。高明德, 刘凤珍. 地西泮直肠给药治疗小儿高热惊厥 67 例效果观察. 山西医药杂志, 2011, 40 (4): 364 - 365.

硝西泮 Nitrazepam

【别名】硝基安定, 硝基二氮草, 莫加顿, 硝虑苯, 硝草酮, 益脑静, Mogadon, Nitrados。

【药理作用】硝西泮为中效苯二氮草类药物, 药理作用与地西泮相似, 其催眠作用尤为显著。口服后约 $30 \sim 60$ 分钟入睡, 维持 $6 \sim 8$ 小时。麻醉前给药时, 能极为有效地减轻手术前恐惧所致的血管收缩反应。硝西泮还具有较强的抗痉挛作用, 可用于癫痫的辅助治疗, 尤对婴儿期痉挛有效。

【药代动力学】口服易于吸收, 2 小时可达血药峰值, 与血浆蛋白广泛结合。 $t_{1/2}$ 约为 24 小时。可透过血脑脊液屏障和胎盘屏障, 仅微量从乳汁中排出。在肝内代谢, 代谢物无明显活性。硝西泮主要以结合或非结合的代谢物形式随尿排出, 约有用量的 20% 随粪便排出。

【适应证】

1. 用于镇静、催眠。

2. 用于术前、麻醉前镇静。

3. 用于癫痫的辅助治疗。

【用法用量】

1. 催眠：成人 5 ~ 10mg，睡前服。老年或体弱患者剂量不超过成人的 1/2。

2. 抗癫痫：成人每天 5 ~ 15mg，分 3 次服。

【不良反应】

1. 服用硝西泮催眠剂量时，醒后可有嗜睡及轻微头痛。

2. 大剂量使用硝西泮时，可引起患儿唾液及支气管分泌物增加；老年患者易出现眩晕、肌无力、运动失调、精神错乱、噩梦、激动、失眠等。

3. 长期应用可产生依赖性，突然中断给药可导致戒断症状。

【禁忌证】闭角型青光眼、重症肌无力、卟啉症患者禁用。

【注意事项】长期使用可产生耐受性和依赖性。肝肾功能不全者慎用。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。长期用药后骤停可能引起惊厥等撤药反应。服药期间勿饮酒。肺功能不全及呼吸系统功能障碍患者慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】妊娠早期禁用。妊娠中、晚期及哺乳期妇女慎用。

【儿童用药】慎用。

【老年患者用药】偶可引起精神错乱，慎用。

【药物相互作用】

1. 硝西泮与易成瘾的和其他可能成瘾药合用时，成瘾的危险性增加。

2. 饮酒及与全麻药、可乐定、镇痛药、单胺氧化酶抑制药和三环类抗抑郁药合用时，可相互增效。

3. 硝西泮与抗酸药合用时可延迟硝西泮的吸收。

4. 硝西泮与抗高血压药或与利尿降压药合用时，可使降压作用增强。

5. 硝西泮与钙通道阻滞剂合用时，可使低血压加重。

6. 硝西泮与西咪替丁合用时可以抑制硝西泮在肝脏的代谢，从而使清除减慢，血药浓度升高。

7. 硝西泮与普萘洛尔合用时可导致癫痫发作的类型和（或）频率改变，应及时调整剂量。

8. 硝西泮与卡马西平合用时，由于肝微粒体酶的诱导可使两者的血药浓度下降，清除半衰期缩短。

9. 硝西泮与左旋多巴合用时，可降低后者的疗效。

10. 硝西泮与抗真菌药酮康唑、伊曲康唑合用，可提高硝西泮疗效并增加其毒性。

【药物过量】中毒症状：硝西泮大剂量中毒时，可出现昏迷、血压降低、呼吸抑制和心动缓慢等。

处理：立即催吐、洗胃、导泻以排除药物，并依病情给予对症治疗及支持疗法。

【制剂与规格】片剂：5mg。

【临床案例】

Takami N 等通过电话回访的方式研究了三唑仑、硝西泮对老年患者的效果和副作用。47 例服用三唑仑，36 例服用硝西泮，另有 40 例作为对照组，所有患者都是 60 岁以上的院外患者。服用三唑仑和硝西泮的患者夜间觉醒率没有明显差别，分别为 61.7% 和 69.4%。夜间觉醒的主要原因夜尿的发生率没有明显差别，分别为三唑仑 36.2% 和硝西泮 41.7%。再次入睡困难就有了明显差别，三唑仑为 62.1%，硝西泮为 8%。

结论：服用硝西泮的患者相比服用三唑仑的患者更容易再次入睡。因此，对于因夜尿而觉醒的老年患者，硝西泮是更为有效的治疗。Takami N, Okada A. Triazolam and nitrazepam use in elderly outpatients. Ann Pharmacother, 1993, 27 (4): 506 - 509.

氟西泮 Flurazepam

【别名】妥眠多，氟安定，氟胺安定，氟二乙氨乙基安定，Dalmadorm。

【药理毒理】氟西泮为苯二氮草类镇静催眠药，作用于中枢苯二氮草受体，促进中枢抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 与其受体结合，增强 GABA 的活性。具有镇静、催眠、抗焦虑及骨骼肌松弛的作用。

氟西泮具有较好的催眠作用，可缩短入睡时间，延长总睡眠时间及减少觉醒次数。人体昼夜脑电图、肌电图 (EMG) 及眼电流图 (EOG) 观察表明：氟西泮平均诱导入睡时间为 17 分钟，睡眠持续时间为 7~8 小时。对快波睡眠 (REM) 仅有极小缩短；可缩短慢波睡眠第四级。失眠患者及正常人服用氟西泮停药后，未见 REM 和梦境的反跳。据临床观察，氟西泮连续应用 28 日均有效，表明氟西泮为仅有的一种在延长总睡眠时间的同时可持续降低睡眠潜伏期及减少觉醒次数的药物。氟西泮 LD_{50} ：小鼠口服为 870mg/kg；大鼠为 1232mg/kg；家兔为 568mg/kg。长期毒性试验，大鼠每日耐受量为 80mg/kg，犬为 10mg/kg。

【药代动力学】氟西泮口服后由胃肠道能充分吸收。经肝脏代谢。代谢物去烃氟西泮半衰期为 30~100 小时，属长效药。口服后 15~45 分钟开始作用，0.5~1 小时血药浓度达峰值，7~10 天血药浓度达稳态。较慢地经肾脏排泄，代谢产物可滞留在血液中数天。