

CLINICAL COMMON DISEASES
DRUG THERAPEUTICS

临床常见疾病 药物治疗学

主编 陈冠容



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

临床常见疾病 药物治疗学

主 审 王永铭 黄仲义

主 编 陈冠容

副主编 徐 隽 李晶晶 林 梅
杜丽芬 王 岚 刘 忠

编 者 (以姓氏汉语拼音为序)

陈冠容 杜丽芬 郭菲菲 何小龙 贺明娟 侯亚莉
胡建武 李晶晶 李 咏 林 梅 刘 萍 刘 忠
吕 操 彭恩德 平成斌 齐江洪 宋红萍 王 岚
王明伟 武欣迎 徐 隽 尹 凡

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床常见疾病药物治疗学 / 陈冠容主编. —北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22361-4

I. ①临… II. ①陈… III. ①药物治疗法 IV. ①R453

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 065726 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

临床常见疾病药物治疗学

主 编: 陈冠容

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 46 插页: 2

字 数: 1877 千字

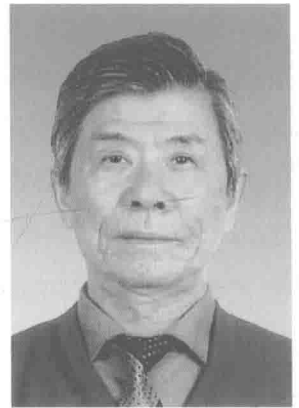
版 次: 2016 年 8 月第 1 版 2016 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22361-4/R · 22362

定 价: 158.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



陈冠容, 1936年出生于上海, 1957年毕业于上海第一医学院(现复旦大学上海医学院), 毕业后分配在武汉市第四医院工作(现华中科技大学同济医学院附属武汉普爱医院)历任主任药师、兼职教授, 享受国务院政府特殊津贴。曾任中国药学会武汉分会理事长、湖北省药学会常务理事, 现任武汉药学会名誉理事长、武汉临床药学研究所名誉所长、普爱医院伦理委员会主任、药物治疗委员会副主任、《中国医院药学杂志》副主编等。长期从事医院药学、临床药物治疗和新药研究。发表论文100多篇, 获国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)、国家食品药品监督管理总局颁发的新药证书三项, 湖北省科技进步二等奖、三等奖以及武汉市科技进步三等奖等共7项。主编专著4部。先后获国务院侨办颁发“归侨、侨眷优秀知识分子”“武汉市政府优秀专家”“武汉市劳动模范”等荣誉。

随着临床医学技术的迅猛发展,疾病的药物治疗方案也在不断更新,极大地推动了药物治疗学的发展。编著或出版的临床药物治疗学被引进和译著出版的甚少,而国内高等学校编著的药物治疗学教材大多以药物作用于各生理系统或以疾病的案例分析来编写叙述,缺乏临床疾病知识的介绍和临床药物治疗的原则。陈冠容教授等编著的《临床常见疾病药物治疗学》参考了大量国内外文献资料,从临床疾病出发,在明确诊断原则的前提下,对疾病的病因、临床症状表现、流行病学情况以及药物治疗原则、临床应用和循证医学的证据、各国指南的观点等做了较为全面系统的介绍,以供广大临床医师和药师更好地掌握当今药物治疗的信息和动态。

近年来,我国临床药学科建设和临床药师人才培养取得了快速发展,全国高等医药院校纷纷开设临床药学专业(截至2014年5月,经教育部批准设立临床药学5年制本科的高等学校有24所、设博士研究生的有13所、硕士研究生的有15所,在其他各地、其他专业设立本科临床药学方向的学校有13所)来培养临床药师。然而我国的临床药学发展与国外仍存在一些差距,主要是临床药学专业教育相对滞后,课程的设置缺乏相关临床医学知识和临床实践的训练,药物治疗学教学任务大多由药理专业的师资承担,而他们大部分在医学知识及临床实践方面也略有欠缺,故而导致培养的学生进医院后与临床医师沟通交流略有不畅。本书的作者都是长期从事医院药学和临床专业的专家,他们兼具丰富的药学和临床实践知识。因而这是一部值得推荐的、具有临床实用价值的好书,对于广大临床医师、药师、临床药学专业的教师和学生均有重要的参考价值。

复旦大学药学院

王永铭

近年来,临床药学在我国药学教育实施和医院学科建设中获得迅速发展,然而临床医师、药师在日常疾病治疗工作中缺少一本具有临床实践性的“药物治疗学”参考书。由陈冠容教授等编著的《临床常见疾病药物治疗学》出版将给广大临床医师和药师,带来一本具有临床实用价值的专著。

随着新品种的上市与老药新适应证的开发,临床药物治疗学已成为一门新兴及发展快速的临床边缘学科。临床医师和药师在临床实践中都急需更多专业知识以保障患者的药物治疗最佳化。

在我国,随着人口老龄化现象凸显,慢性疾病(诸如高血压、高血脂、糖尿病、良性前列腺增生症等)发病率显著上升,这些人群更需要有效的药物治疗以及医、药、护等多方人员施以管理与监护。

鉴于以上原因,为临床医、药、护人员提供全面而详尽的临床药物治疗知识显得极为重要。本书作者从临床需求出发,汇集了国内外大量文献资料和临床实践,以临床常见疾病为基础,结合药物的药理学、药代动力学、临床应用和治疗指南、循证证据等内容,向读者解释药物治疗的全过程,有别于传统药理学与治疗学,为临床药物治疗提供了合理、高效、安全的保障。

特别是在我国,当前临床药学、药学监护方兴未艾,本书问世必将推动我国临床药学与药学监护工作的长足发展,必将有利于我国临床药学学科的发展与水平的提高,并促进新一代临床药师的成长。

复旦大学上海医学院附属静安区中心医院

黄仲义

随着医药科学技术的飞速发展,临床治疗疾病最基本的手段就是药物治疗。药物治疗学通过药物特有的药理作用对机体病变部位或疾病的病理生理过程产生影响,以达到治疗疾病的效应。

疾病本身是一个复杂可变的动态过程,掌握疾病的原因、临床症状表现、患者的病史,依据诊断结果和患者的个体差异、疾病轻重程度,合理地选择药物来治愈疾病、缓解临床症状、提高患者的生活质量是药物治疗学的目标。随着新药和仿制药的大量上市,新药上市后的有效性和安全性以及仿制药的一致性评价对临床医师和药师在疾病的药物治疗中如何选好、用好药物具有重要的意义。本书撰写的方式不同于一般的药理学、药物手册,也不同于诊疗手册。本书内容的特点是根据临床常见疾病的分类,以病因、临床症状表现、疾病流行病学的情况、药物治疗和循证医学的证据、治疗指南以及专家共识来分章节介绍。作者在编写过程中参阅了国内外大量文献资料,结合临床工作的实践经验和认知,完成了本书稿。

近年来我国医院临床药学的学科建设获得了卫生行政部门的重视,得到了较快的发展。《医疗机构药事管理规定》要求二级以上医院应设立临床药学学科、配备临床药师,我国著名医院药学专家吴永佩教授负责组织落实临床药师制度和进行临床药师培训基地建设与管理,为全国各医院药学部门培养了一大批临床药师。

临床药学是药学与临床相结合的应用型学科,以“提高药物治疗水平、促进药物合理使用、保障患者安全和有效用药”为宗旨。但目前在医院任职的广大药师,普遍缺乏临床医学知识,也缺乏临床药物治疗学进展的前沿信息和药物临床应用的实践经验。本书的出版将为广大临床医师、临床药师和医药院校学生掌握和提高临床药物治疗水平提供帮助。

近代医学的迅速发展,在药物治疗学上也有深刻体现,最显著的是各国的治疗指南也在不断更新。指南是循证医学的证据和临床经验的总结,而患者又存在个体差异。因此,临床工作人员在药物治疗上应参考指南、结合临床经验以及患者个体化情况来合理制订治疗方案。本书提供的资料仅作参考,不作为医院纠纷及相关诉讼的法律依据。本书承蒙我国著名的临床药理学专家、《中国临床药学杂志》主编、复旦大学药学院王永铭教授和著名的临床药物治疗学专家复旦大学上海医学院附属静安区中心医院黄仲义教授审阅、作序。在此深表感谢!

鉴于编者学识、专业水平所限,书中出现不当或错误之处在所难免,深望同道和读者批评指正。本书在出版中得到了人民卫生出版社的大力支持,在写作过程中得到我院胡绍院长的鼎力相助,在此谨致谢意!

陈冠容

2016年5月

第一章 神经系统疾病药物治疗	1	第二章 心血管疾病药物治疗	41
第一节 失眠	1	第一节 高血压	41
一、定义	1	一、定义及分类	41
二、临床表现	1	二、高血压分级和危险分层	41
三、分类	1	三、临床表现	42
四、病因	1	四、发病机制	42
五、流行病学	1	五、流行病学	42
六、药物治疗	1	六、治疗目标	43
(一) 苯二氮革类药物	1	七、药物治疗	43
(二) 非苯二氮革类药物	2	(一) 利尿剂	43
(三) 三环类抗抑郁药	2	(二) 血管紧张素转换酶抑制剂	58
(四) 褪黑素及褪黑素受体激动剂	3	(三) 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂	61
七、指南、循证医学证据和专家共识	4	(四) 钙通道阻滞剂	67
(一) 非药物治疗	4	(五) β 受体阻断剂	96
(二) 药物治疗	5	(六) 其他药物	100
(三) 药物治疗的具体建议	7	第二节 稳定型心绞痛	104
(四) 特殊类型失眠患者的药物治疗	8	一、定义	104
第二节 神经病理性疼痛	10	二、发病机制	104
一、定义	10	三、临床表现	104
二、发病机制	10	四、药物治疗	104
三、临床表现	11	(一) 预防心血管事件的药物	104
四、流行病学	12	(二) 改善症状的药物	106
五、药物治疗	12	五、指南、循证医学证据和专家共识	112
(一) 糖尿病周围神经病	12	(一) 2013年欧洲心脏病学会稳定性冠状	
(二) 带状疱疹后神经痛	15	动脉疾病管理指南	112
(三) 三叉神经痛	18	(二) 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/	
六、指南、循证医学证据和专家共识	21	SCAI/STS 美国稳定性缺血性心脏病	
第三节 缺血性脑卒中	26	(SIHD) 诊治指南	112
一、概述	26	(三) 2007年中国慢性稳定性心绞痛诊断与	
二、流行病学	26	治疗指南	114
三、定义	27	第三节 急性冠状动脉综合征	117
四、危险因素	27	一、定义与分类	117
五、发病机制	27	二、发病机制	117
六、临床表现	27	三、临床表现	118
七、药物治疗	27	四、流行病学	118
(一) 一般治疗	27	五、药物治疗	118
(二) 溶栓治疗	28	(一) 急性ST段抬高型心肌梗死	118
(三) 抗血小板治疗	29	(二) 不稳定型心绞痛和急性非ST段抬高型	
(四) 抗凝治疗	31	心肌梗死	124
(五) 神经保护治疗	33	六、指南、循证医学证据和专家共识	150
(六) 其他药物治疗	35	(一) 2013年美国 ACCF-AHA ST段抬高	
八、预后	36	心肌梗死指南	150
九、指南、循证医学证据和专家共识	36	(二) 2012年欧洲心脏病学会(ESC)ST段	

抬高急性心肌梗死患者管理指南.....	151	二、危险因素.....	217
(三) 美国胸科医师学会第八次会议		三、临床表现.....	217
(ACCP8) 抗栓和溶栓治疗指南.....	155	四、分类.....	217
(四) 中国 2010 年急性 ST 段抬高型心肌梗死		五、发病机制.....	217
诊断和治疗指南.....	155	六、流行病学.....	217
(五) 2012 年美国心脏病学会基金会 / 美国		七、药物治疗.....	218
心脏协会 (ACCF/AHA) 不稳定心绞痛 /		(一) 质子泵抑制剂.....	218
非 ST 段抬高的心肌梗死患者管理的		(二) H ₂ 受体阻断药.....	233
指南.....	157	(三) 促胃肠动力药.....	234
(六) 2014 年美国心脏病学会 / 美国心脏		(四) 抗焦虑药.....	237
协会 (ACC/AHA) 非 ST 段抬高型急性		八、指南、循证医学证据和专家共识.....	238
冠脉综合征诊治指南.....	160	(一) 2006 年 Montreal GERD 的全球定义.....	238
(七) 2011 年欧洲心脏病学会 (ESC) 非 ST 段		(二) 2013 国际胃食管诊断和管理指南的	
抬高型急性冠脉综合征处理指南.....	162	相关推荐.....	238
(八) 中国 2007 年不稳定性心绞痛和非 ST		(三) 国内胃食管反流病治疗共识意见的	
段抬高心肌梗死诊断与治疗指南.....	164	相关推荐.....	239
第三章 呼吸系统疾病药物治疗	175	第二节 慢性便秘	242
第一节 咳嗽	175	一、定义.....	242
一、定义.....	175	二、流行病学.....	243
二、分类.....	175	三、病因.....	243
三、发病机制.....	175	四、临床表现.....	243
四、流行病学.....	177	五、药物治疗.....	243
五、药物治疗.....	177	(一) 容积性泻药.....	244
(一) 镇咳药.....	178	(二) 渗透性泻药.....	247
(二) 祛痰药.....	182	(三) 刺激性泻药.....	249
六、指南、循证医学证据和专家共识.....	184	(四) 盐类泻药.....	251
第二节 慢性阻塞性肺疾病	187	(五) 粪便软化剂.....	251
一、定义.....	187	(六) 促动力药.....	251
二、危险因素.....	187	(七) 促分泌药 (刺激肠液分泌, 促进排便).....	254
三、临床表现.....	188	(八) 益生菌.....	256
四、分类.....	188	(九) 中药泻剂.....	257
五、发病机制.....	190	(十) 其他药物.....	257
六、流行病学.....	190	六、药物性便秘.....	258
七、药物治疗.....	190	七、特殊人群的便秘治疗.....	258
(一) 支气管扩张剂.....	190	八、指南、循证医学证据和专家共识.....	259
(二) 糖皮质激素.....	203	第五章 泌尿系统药物治疗	263
(三) 其他种类的 药物.....	205	第一节 膀胱过度活动症	263
八、指南、循证医学证据和专家共识.....	206	一、定义.....	263
(一) 2011 版 GOLD 指南推荐的治疗策略.....	206	二、病因及发病机制.....	263
(二) 中华医学会慢性阻塞性肺疾病诊治指南		三、临床表现.....	263
(2013 年修订版) 推荐的治疗策略.....	209	四、流行病学.....	264
(三) 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国		五、药物治疗.....	264
专家共识推荐的 AECOPD 的分级治疗		(一) 抗胆碱药物.....	265
方案.....	210	(二) 肉毒毒素.....	275
(四) 成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家共		(三) 辣椒碱.....	277
识推荐的常用雾化吸入药物推荐剂量.....	211	(四) 树脂毒素.....	278
(五) 其他类药物.....	278	六、治疗指南、循证医学证据和专家共识.....	279
第四章 消化系统疾病药物治疗	217	第二节 压力性尿失禁	285
第一节 胃食管反流病	217	一、定义.....	285
一、定义.....	217		

二、发病机制	285	(五) 氨基苷类	331
三、流行病学	286	(六) 多黏菌素类	332
四、治疗方法	286	(七) 糖肽类	334
五、药物治疗	286	(八) 利奈唑胺	335
(一) α 肾上腺素受体激动剂	286	(九) 达托霉素	336
(二) 激素替代治疗	287	(十) 磷霉素	337
(三) β 肾上腺素受体激动剂	288	(十一) 唑喹妥因	338
(四) 抗抑郁药	288	(十二) 喹诺酮类	340
(五) 5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取 抑制剂	288	六、指南、循证医学证据和专家共识	342
六、指南、循证医学证据及专家共识	289	第六节 勃起功能障碍	352
第三节 良性前列腺增生症	291	一、定义	352
一、定义	291	二、发病机制及分类	352
二、发病原因	291	三、流行病学及危险因素	353
三、临床表现	292	四、诊断及评估要点	354
四、流行病学	292	五、药物治疗	354
五、药物治疗	293	(一) 磷酸酯酶抑制剂	355
(一) α 受体阻断剂	293	(二) 睾酮替代疗法	358
(二) 5 α -还原酶抑制剂	301	(三) 海绵体内注射和经尿道给药	358
(三) 磷酸二酯酶 5 抑制剂	307	(四) 透皮给药	359
(四) 糖苷解酶抑制剂	309	(五) 其他治疗	359
(五) 其他尚在开发研究的药物	309	六、指南、循证医学证据及专家共识	360
(六) 植物类药物	309	第六章 风湿性疾病药物治疗	364
第四节 前列腺炎	315	第一节 类风湿关节炎	364
一、概述	315	一、定义	364
二、分类	315	二、临床表现	364
三、临床表现	315	三、流行病学	364
四、病因	316	四、病因及发病机制	365
五、流行病学	316	五、药物治疗	367
六、药物治疗	316	(一) 非甾体抗炎药	367
(一) 抗生素	316	(二) 改善病情抗风湿药	370
(二) α 受体阻断剂	317	(三) 糖皮质激素	385
(三) 非甾体抗炎药	317	(四) 生物制剂	391
(四) M-受体阻断剂	318	第二节 痛风和高尿酸血症	421
(五) 植物制剂	318	一、定义	421
(六) 抗抑郁药及抗焦虑药	318	二、发病原因	421
(七) 其他药物	318	三、临床表现	421
七、临床应用	319	四、分类	422
(一) 急性前列腺炎	319	五、发病机制	422
(二) 慢性前列腺炎	319	六、流行病学	422
八、指南、循证医学证据和专家共识	323	七、药物治疗	422
第五节 泌尿系感染	326	(一) 急性期应用的药物	423
一、定义	326	(二) 间歇期和慢性期的治疗	425
二、临床表现	326	八、指南、循证医学证据和专家共识	433
三、发病机制	327	第三节 骨关节炎	441
四、流行病学	327	一、定义	441
五、药物治疗	327	二、临床表现	442
(一) 复方磺胺甲噁唑	328	三、流行病学	442
(二) 青霉素类	328	四、病因和发病机制	442
(三) 头孢菌素类	329	五、药物治疗	443
(四) 碳青霉烯类	330	(一) 改善症状药物	443

(二) 改善骨关节炎病情的药物	454	(六) RANKL 单克隆抗体	627
(三) 局部外用制剂	466	(七) 甲状旁腺激素	631
(四) 其他药物	469	(八) 维生素 K ₂	635
六、重视骨关节炎的综合治疗	469	(九) 雷奈酸锶	637
第七章 代谢性疾病药物治疗	477	(十) 活性维生素 D (AVD) 及其类似物	640
第一节 糖尿病	477	(十一) 其他抗骨质疏松药物	643
一、1 型糖尿病	478	(十二) 新型抗骨质疏松靶向药物	645
(一) 流行病学	478	(十三) 联合用药	646
(二) 病因	478	(十四) 疗效监测	647
(三) 临床表现	478	九、指南和专家共识的药物治疗比较	647
(四) 诊断依据	478	第八章 妇产科疾病药物治疗	667
(五) 药物治疗	478	细菌性阴道病	667
二、2 型糖尿病	485	一、定义	667
(一) 病因	485	二、发病原因	667
(二) 临床表现	486	三、临床表现	667
(三) 药物治疗	486	四、发病机制	667
三、儿童及青少年 2 型糖尿病的治疗	532	五、流行病学	668
(一) 概述	532	六、药物治疗	668
(二) 治疗原则	532	(一) 抗生素类	668
第二节 血脂异常	545	(二) 益生菌	670
一、定义	545	(三) 其他药物	670
二、发病原因	546	七、复发性细菌性阴道病的治疗药物	671
三、临床表现	546	(一) 强化和巩固治疗	671
四、分类	546	(二) 益生菌治疗	671
五、发病机制	546	(三) 联合治疗	671
六、流行病学	547	(四) α 干扰素	672
七、药物治疗	548	(五) 硼酸	672
(一) 羟甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶		(六) 中药治疗	672
抑制剂 (他汀类)	548	八、指南、循证医学证据和专家共识	672
(二) 贝特类	560	第九章 皮肤疾病药物治疗	675
(三) 烟酸类	567	第一节 痤疮	675
(四) 胆固醇吸收抑制剂	570	一、定义	675
(五) 胆酸螯合剂	571	二、发病原因	675
(六) 普罗布考	572	三、临床表现	675
(七) 其他降脂药	573	四、分级	675
八、各国指南和专家共识	574	五、流行病学	675
第三节 骨质疏松症	586	六、药物治疗	675
一、定义	586	(一) 局部用药	675
二、分类	587	(二) 联合治疗	680
三、骨生物学简介	588	(三) 局部的维持治疗	681
四、发病原因和机制	588	(四) 口服治疗	682
五、诊断	589	七、专家共识或指南	685
六、流行病学	590	八、建议	688
七、临床表现	591	第二节 足癣	693
八、药物治疗	591	一、定义	693
(一) 钙	591	二、病因及临床表现	693
(二) 维生素 D	595	三、流行病学	693
(三) 双膦酸盐	598	四、实验室检查	693
(四) 激素疗法及选择性雌激素受体调节剂	614	五、药物治疗	693
(五) 降钙素	624		

(一) 外用药物.....	694
(二) 口服药物.....	695
六、指南和专家共识.....	696
第十章 原研药与仿制药	698
一、定义.....	698
二、创新药物研发的周期.....	698
三、仿制药在市场中的地位.....	699
(一) 美国的仿制药市场概况.....	699
(二) 其他国家的仿制药市场概况.....	700
(三) 仿制药在我国的情况.....	701
(四) 影响仿制药物临床疗效的因素.....	701
(五) 国外对仿制药与原研药等同性的评价.....	704
(六) 仿制药和原研药临床等效的评价.....	705
第十一章 生物药物与生物仿制药、 生物类似物	708
一、生物制剂的类别.....	708
二、生物仿制药的定义.....	708
三、生物仿制药上市的要求.....	708
(一) 可比性.....	709
(二) 免疫原性.....	709
(三) 我国生物类似药的概况.....	710
中文索引	712
英文索引	717

第一章

神经系统疾病药物治疗

第一节 失眠

一、定义

失眠(insomnia)是指患者对睡眠时间和(或)质量不满足并影响白天社会功能的一种主观体验。通常是指入睡困难和维持睡眠困难。

二、临床表现

睡眠潜伏期延长,入睡时间超过30分钟;睡眠维持障碍,夜间觉醒次数 ≥ 2 次或凌晨早醒;睡眠质量下降,睡眠浅、多梦;总睡眠时间缩短,通常少于6小时;日间残留效应,次晨感到头昏、精神不振、嗜睡、乏力等。

三、分类

失眠根据病程可分为:急性失眠,病程 < 1 个月;亚急性失眠,1个月 \leq 病程 < 6 个月;慢性失眠,病程 > 6 个月。

失眠按病因可划分为原发性和继发性。原发性失眠通常缺少明确病因,或在排除可能引起失眠的病因后仍遗留失眠症状,主要包括心理生理性失眠、特发性失眠和主观性失眠。原发性失眠的诊断缺乏特异性指标,主要是一种排除性诊断,当可能引起失眠的病因被排除或治愈以后,仍遗留失眠症状时即可考虑为原发性失眠。继发性失眠包括躯体疾病、精神障碍、药物滥用等引起的失眠,以及与睡眠呼吸紊乱、睡眠运动障碍等相关的失眠。失眠常与其他疾病同时发生,有时很难确定这些疾病与失眠之间的因果关系,故提出共病性失眠的概念,用以描述那些同时伴随其他疾病的失眠^[1]。

四、病因

按病理生理机制来分类,失眠的病因可大致分为5大类:

(1) 躯体的原因:各种躯体疾病均可导致失眠,如关节痛、肌痛、心悸、气短、咳嗽、头痛、瘙痒、尿频、便秘、胃痛等等,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征也属于这一类。

(2) 作息环境的原因:如“三班倒”,时差,车、船、飞机上环境的变化,卧室内有强光、噪声,过冷、过热等。

(3) 心理的原因:慢性失眠以焦虑和抑郁为最常见,焦虑性失眠常表现为入睡困难,而抑郁性失眠则表现为凌晨早醒。

(4) 精神病的原因:各种精神病,如精神分裂症、反应性精神病等均以失眠为首发或复发症状。

(5) 药物的原因:中枢兴奋药可引起失眠,如苯丙胺、哌甲酯等;长期服用安眠药,一旦停药会产生戒断综合征:失眠、多梦,严重时可引起抽搐、昏迷^[2]。

五、流行病学

世界各国对失眠的流行病学进行过大量的横断面调查研究,文献报道比较多,由于地区、人群、时间,特别是诊断标准不一致,导致患病率之间差异较大。

美国一般人群失眠的现患率为22.1%(DSM-IV标准),3.9%(ICD-10标准)和14.7%(ICSD-2标准)^[3]。法国成年人中30%~50%有失眠症状,15%~20%符合DSM-IV失眠诊断标准^[4]。加拿大人群中29.9%有失眠症状,9.5%符合失眠诊断标准,其中仅13%的失眠者寻求过医疗服务^[5]。印度有10%符合DSM-IV失眠标准^[6]。韩国成年人失眠流行病学研究显示:5000名受试者中有五分之一(1141,22.8%)失眠。女性患者的患病率(25.3%)显著高于男性(20.2%)($P < 0.001$);随着年龄的增长,失眠的患病率显著增加($P < 0.001$);低收入人群患病率显著高于高收入人群($P < 0.01$)^[7]。

Ohayon等^[8]于2009年总结了英国、法国、意大利、德国、葡萄牙、西班牙、芬兰、加拿大等国家25579名研究对象的失眠横断面调查结果,一般人群中失眠症的患病率分别为9.8%(ICSD标准)和6.6%(DSM-IV标准)。

Ohayon^[9]对全球失眠流行病学研究综述发现,一般人群中失眠现患率估计值从4%至48%不等。当使用基于症状的开放性定义时,现患率达到30%~48%;而使用DSM-IV标准诊断失眠时则现患率降至4.4%~11.7%。

综合有关失眠影响因素的流行病学研究,结果显示性别、年龄、社会经济状况、文化程度、职业状态、婚姻状态等人口学因素和身心疾患、自我感知的健康状况、压力与生活应激事件、夜间工作、轮班倒班等疾病和环境因素都与失眠有关。女性、年老、低收入水平、低文化程度、失业、离异、抑郁或焦虑状态、合并身体疾患患者更易失眠。年龄和性别是失眠最明确的人口学危险因素^[10]。

六、药物治疗

目前临床治疗失眠的药物主要包括苯二氮草类药物(benzodiazepine drugs, BZDs)、非苯二氮草类药物(nonbenzodiazepine drugs, non-BZDs)、褪黑素(melatonin)及褪黑素受体激动剂(melatonin receptor agonists),具有催眠效果的抗抑郁药物。

(一) 苯二氮草类药物

苯二氮草类药物非选择性拮抗 γ -氨基丁酸苯二氮草复

合受体,代表药物有艾司唑仑(estazolam)、氟西泮(flurazepam)、夸西泮(quazepam)、替马西泮(temazepam)、三唑仑(triazolam)、阿普唑仑(alprazolam)、氯氮草(chlordiazepoxide)、地西泮(diazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、咪达唑仑(midazolam),前5种药物获美国FDA批准用于失眠的治疗,但在中国,三唑仑属一类精神药品,不推荐用于失眠的治疗,其他所列均纳入二类精神药品管理。此类药物缩短睡眠潜伏期、增加总睡眠时间,不良反应包括日间困倦、头昏、肌张力减退、跌倒、认知功能减退等,老年患者应用时须注意药物的肌松作用和跌倒风险,使用中短效药物可能引起反跳性失眠,持续使用后停药可能会出现戒断症状,对于有药物滥用史的失眠患者需要考虑到潜在的药物滥用风险,禁用于妊娠或泌乳期的妇女、肝肾功能损害者、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者以及重度通气功能缺损者。20世纪90年代后大多数药品已在欧美等国家退市。但是由于价格便宜,在我国仍在使用。现将常用苯二氮草类药物的用法用量、适应证、不良反应列表总结见表1-1^[11-13]。

(二) 非苯二氮草类药物

非苯二氮草类包括唑吡坦(zolpidem)、佐匹克隆(zopiclone)、艾司佐匹克隆(eszopiclone)和扎来普隆(zaleplon),选择性拮抗 γ -氨基丁酸苯二氮草复合受体,故仅有催眠而无镇静、肌松和抗惊厥作用,不影响健康者的正常睡眠结构,可改善患者的睡眠结构^[14,15];宿醉、耐受性和依赖性等不良反应用较苯二氮草类低^[16-19],但有可能在突然停药以后产生一过性的失眠反弹^[20]。在国外已基本上取代了苯二氮草类药物,《美国精神障碍诊断和统计手册》(第4版)(DSM-4)将非苯二氮草类催眠药物唑吡坦作为原发性失眠的首选药物。现将常用非苯二氮草类药物的用法用量、适应证、不良

反应列表总结如表1-2。

(三) 三环类抗抑郁药

盐酸多塞平 Doxepin Hydrochloride

【药理作用】抑制突触前膜对5-羟色胺(5-HT)及去甲肾上腺素的再摄取,增强中枢5-HT能神经及去甲肾上腺素能神经的功能,从而发挥抗抑郁作用;同时可阻断组胺 H_1 受体和M受体,具有抗焦虑、镇静及抗胆碱作用。抗抑郁的剂量为每天75~300mg,会引起明显的抗胆碱能效应,老年患者易导致便秘、尿潴留,甚至青光眼;而低剂量(1~6mg)时,对 H_1 受体具有相当高的选择性,抑制组胺受体的生物活性,促进睡眠的维持,治疗以睡眠维持困难为特征的失眠^[21]。

【临床应用】

Roth等^[22]在健康成人临时性失眠模型上,进行了一项随机、双盲、安慰剂对照、平行试验,评价6mg多塞平的有效性和安全性。采用首晚效应联合提前3小时熄灯就寝的方式,在睡眠实验室诱导临时性失眠。受试者熄灯前2小时到达睡眠实验室,1小时后按照试验随机分组分别单次给予安慰剂($n=282$)或6mg多塞平($n=283$)。疗效通过客观(多导睡眠图)和主观(清晨问卷)方式评估。主要终点为持续睡眠潜伏期,次要终点包括入睡后觉醒时间(次要终点中的关键指标),总睡眠时间,睡眠觉醒时间,睡眠效率(包括整夜、后1/4夜以及每小时);次要主观终点包括入睡潜伏期、主观入睡后觉醒时间、主观总睡眠时间以及睡眠质量。试验结果表明与安慰剂相比,6mg多塞平能显著改善持久睡眠潜伏期(比安慰剂组缩短13分钟, $P<0.0001$)、入睡后觉醒时间(比安慰剂组缩短39分钟, $P<0.0001$)、总睡眠时间(比安慰剂组增加51分钟, $P<0.0001$)、睡眠觉醒时间

表 1-1 常用苯二氮草类药物的用法用量、适应证、不良反应

药物	成人用法用量	主要适应证	不良反应
地西泮	睡前口服 5~10mg	入睡困难或睡眠维持障碍	宿醉、失眠反跳、耐受、成瘾
三唑仑	睡前口服 0.25~0.5mg	入睡困难	失眠反跳、耐受、成瘾
咪达唑仑	睡前口服 7.5~15.0mg	入睡困难	失眠反跳、耐受、成瘾
艾司唑仑	睡前口服 1~2mg	入睡困难或睡眠维持障碍	失眠反跳、耐受、成瘾
阿普唑仑	睡前口服 0.4~0.8mg	入睡困难或睡眠维持障碍	失眠反跳、耐受、成瘾
劳拉西泮	睡前口服 1~4mg	入睡困难或睡眠维持障碍	失眠反跳、耐受、成瘾
氯硝西泮	睡前口服 2~4mg	睡眠维持障碍	宿醉、失眠反跳、耐受、成瘾
氟西泮	睡前口服 15~30mg	睡眠维持障碍	宿醉、耐受、成瘾
硝西泮	睡前口服 5~10mg	睡眠维持障碍	宿醉、耐受、成瘾

表 1-2 常用非苯二氮草类药物的用法用量、适应证、不良反应

药物	成人用法用量	主要适应证	不良反应
唑吡坦	睡前口服 10mg	入睡困难或睡眠维持障碍	失眠反跳
佐匹克隆	睡前口服 7.5mg	入睡困难或睡眠维持障碍	宿醉、失眠反跳、耐受、成瘾
艾司佐匹克隆	睡前口服 1~3mg	入睡困难或睡眠维持障碍	长期大剂量使用出现宿醉和耐受性
扎来普隆	睡前口服 5~10mg	入睡困难	轻微头痛、嗜睡、眩晕、口干

($P<0.0001$)、整夜睡眠效率($P<0.0001$)、后 1/4 夜睡眠效率($P<0.0001$)、睡眠 8 小时中每小时睡眠效率($P\leq 0.0003$)。此外,还显著改善主观参数,包括入睡潜伏期($P<0.0001$)、主观入睡后觉醒时间(比安慰剂组缩短 10 分钟, $P<0.0063$)、主观总睡眠时间($P<0.0001$)以及睡眠质量($P=0.0004$)。受试者次日并未出现有临床意义的残留效应,睡眠结构改变轻微,不良反应事件发生率两组相当。说明 6mg 多塞平可明显改善入睡、睡眠维持、睡眠时长和睡眠质量,并可减少早间觉醒,对临时性失眠成人有良好的疗效和耐受性。

Krystal 等^[23]采用随机、双盲、平行、安慰剂对照临床试验,评价 3mg 和 6mg 多塞平治疗成人慢性原发性失眠的有效性和安全性,Ⅲ期试验取得显著效果。慢性原发性失眠成人患者随机分为 3mg 组($n=75$)、6mg 组($n=73$)和安慰剂对照组($n=73$),每晚 1 片,共治疗 35 晚,随后 2 晚双盲服用安慰剂以评价停药反应。在第 1、15、29 晚可以在睡眠试验室内使用多导睡眠图和患者报告评价药物的有效性,并对整个试验进行安全性评价。与安慰剂比较,盐酸多塞平可明显改善入睡后觉醒时间:第 1 晚,3mg 和 6mg 组,均为 $P<0.0001$,第 15 晚,3mg, $P=0.0025$;6mg 组, $P=0.0009$ 以及第 29 晚,3mg, $P=0.0248$;6mg 组, $P=0.0009$ 。明显减少持续睡眠潜伏期:第 1 晚,3mg 组, $P=0.0047$;6mg 组, $P=0.0007$ 。改善总睡眠时间:第 1 晚,3mg 和 6mg 组, $P<0.0001$,第 15 晚,6mg 组, $P=0.0035$ 以及第 29 晚,3mg, $P=0.0261$;6mg 组, $P<0.0001$ 。在清晨早间觉醒方面,除 3mg 组第 29 晚($P=0.0691$)之外,其他两个剂量组均可在第 1、15、29 晚的后四分之一夜显示显著改善睡眠效率。整个试验停药率低,三组间的安全性评价没有差异。药物没有导致明显的次日残留,同时也没有有关记忆障碍、复杂睡眠行为、抗胆碱能反应、体重增加、食欲增加的报告。说明多塞平 3mg 和 6mg 能显著且持久改善睡眠维持状态以及早间觉醒,且不伴次日残留效应或停药后失眠反跳及戒断症状。

Krystal 等^[24]为评价 1mg 和 3mg 多塞平片治疗老年慢性原发性失眠的有效性和安全性,将受试者随机分为 1mg 组($n=77$)、3mg 组($n=82$)和安慰剂对照组($n=81$),进行随机、双盲、平行、安慰剂对照试验,每晚 1 片,共 12 周。以多导睡眠图、患者自我感觉报告和临床评分来评价有效性。与安慰剂比较,多塞平 3mg 可明显改善第 1 晚的入睡后觉醒时间($P<0.0001$,主要终点)、总睡眠时间($P<0.0001$)、总睡眠效率($P<0.0001$)、后四分之一夜睡眠效率($P<0.0001$)和 8 小时睡眠效率($P<0.0001$),以上所有指标均可持续改善至第 85 晚,入睡后觉醒时间、总睡眠时间、总睡眠效率、后四分之一夜睡眠效率均得到显著改善。3mg 多塞平明显改善 1、4、12 周患者报告的入睡潜伏期、主观总睡眠时间以及睡眠质量。总体印象结果中的几个指标也得到了明显改善。而 1mg 多塞平则在几个时间点的入睡后觉醒时间、总睡眠时间、总睡眠效率、后四分之一夜睡眠效率上有明显改善。整个试验停药率低,三组间的安全性评价没有差异,没有导致明显的次日残留,没有有关记忆障碍、复杂睡眠行为、抗胆碱能反应、体重增加、食欲增加的报告。说明多塞平的有效性主要体现在改善睡眠维持状态以及早间觉醒,而这正是老年人原发性失眠的主诉症状。

综合以上结果,1mg、3mg、6mg 多塞平用于治疗成人原发性失眠和老年人原发性失眠,能有效改善主观睡眠质量,延长总睡眠时间、减少觉醒次数及时间,不良反应与安慰剂相当,没有明显的残留效应和记忆缺失、睡眠行为异常、抗胆碱能效应、体重增加。多塞平在动物及人类中不存在潜在的滥用现象,撤药后无戒断症状,几乎没有身体依赖性^[25,26]。2010 年 3 月美国食品药品监督管理局批准 3mg 和 6mg 多塞平片上市,用于睡眠维持困难为特征的失眠。

【不良反应】 盐酸多塞平常见的不良反应有视物模糊、便秘、腹泻、头晕、嗜睡、呕吐、口干、疲劳、消化不良、食欲下降、口腔异味、烦躁、多汗、乏力、体重增加。少见的不良反应有兴奋、焦虑、意识障碍、排尿困难、乳房胀痛、耳鸣、痉挛、脱发、心悸、手足麻木、癫痫发作、紫癜、咽痛、震颤、巩膜或皮肤黄染、光敏感。

由于多塞平对 H_1 受体具有相当高的选择性,每天 1 次 1~6mg,在治疗成人原发性失眠和老年人原发性失眠有效的同时,不会发生上述不良反应。

(四) 褪黑素及褪黑素受体激动剂

褪黑素 Melatonin

【药理作用】 昼夜节律以光信号经视网膜传递到视交叉上核,调控松果体分泌褪黑素。褪黑素与褪黑素受体 MT1 和 MT2 结合,神经细胞活性受到抑制,促使睡眠开始和维持。

【临床应用】 褪黑素虽可诱导睡眠,但半衰期短,对睡眠无维持作用。以色列 Neurim 公司研发了褪黑素缓释片,每粒缓释片含 2mg 褪黑素,模拟褪黑素在夜间的生理学释放曲线,既可缩短睡眠潜伏期,还可维持睡眠,尤其能改善因内源性褪黑素随年龄增加逐渐降低所导致的中老年人睡眠质量变差的问题;不会导致记忆损伤,不会引发戒断症状。

Lemoine 等^[27]对 170 例年龄 55 岁以上的原发性失眠门诊患者,使用褪黑素缓释片或安慰剂,对其有效性进行了为期 3 周的多中心、随机、安慰剂对照临床试验。结果:与安慰剂组相比,褪黑素缓释片组受试者睡眠潜伏期明显缩短,睡眠质量得到提高,且受试者主观感受和客观测评表现一致;副作用少而轻微,白天可保持清醒的思维状态,停药后睡眠结构亦不会受到影响。

Wade 等^[28]采用随机、双盲、安慰剂对照临床试验,评价褪黑素缓释片治疗 55 岁以上原发性睡眠患者的有效性和安全性。354 例 55~80 岁原发性失眠患者随机分为褪黑素缓释片治疗组和安慰剂对照组各 177 例,每晚睡前 2 小时口服 1 片,共 3 周。结果:褪黑素缓释片组中睡眠质量显著提高的患者比例为 47%,而安慰剂组仅为 27%;褪黑素缓释片和安慰剂分别使受试者睡眠潜伏期缩短 24.3 分钟和 12.9 分钟;根据受试者的主诉,与安慰剂组相比,褪黑素缓释片组早醒、睡眠中觉醒次数、生活质量均得到显著改善。此外,本品无明显毒副作用,也未出现戒断症状。褪黑素缓释片已于 2007 年获欧洲药品管理局批准上市。

【不良反应】 褪黑素是一种内源性物质,通过肝脏代谢,肾脏(80%)和消化道(20%)排泄,生物半衰期短,无体

内蓄积,毒性极小。在美国和加拿大则被批准作为食品添加剂使用。但并非人人适用,禁用于未成年人、妊娠期妇女、心脑血管病患者、肝肾功能不全者、酒精过敏者。

雷美替胺 Ramelteon

【药理作用】褪黑素半衰期短,对睡眠无维持作用,因此开发比褪黑素性质更稳定、具有更好药代动力学性质的褪黑素受体激动剂成为失眠治疗药物研究的热点。雷美替胺于2005年7月由美国食品药品监督管理局批准上市,是首个用于治疗失眠症的MT₁/MT₂受体激动剂,可用于失眠尤其是睡眠起始延迟患者的长期治疗,长期使用不会产生依赖性和成瘾性,亦不会出现戒断症状和反跳性失眠。

【临床应用】Zammit等^[29]为评价雷美替胺对慢性原发性失眠患者的安全性和有效性,采用随机、多中心、双盲、安慰剂对照的临床试验,将405例慢性原发性失眠成人患者随机分为雷美替胺8mg组、16mg组、安慰剂组,睡前30分钟口服,共4周。通过多导睡眠图客观记录持续睡眠潜伏期、总睡眠时间、睡眠效率、入睡后觉醒时间、觉醒次数,以及受试者的主观感受报告。结果:第1周时雷美替胺8mg、16mg组持续睡眠潜伏期分别为32.2分钟、28.9分钟,与安慰剂组47.9分钟相比明显缩短($P<0.001$),这种显著性的改善一直持续至第3周、第5周。雷美替胺2个剂量组的总睡眠时间与安慰剂组比较均显著性延长。受试者主观感受的睡眠延迟,雷美替胺2个剂量组与安慰剂组比较显著性缩短。受试者主观感受的总睡眠时间,雷美替胺2个剂量组与安慰剂组比较显著性延长。雷美替胺对睡眠结构、白天精神运动状态、清醒、注意力集中能力没有影响,无戒断症状及反跳性失眠症状。

Mayer等^[30]通过6个月的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究,评价了雷美替胺治疗失眠的长期有效性和安全性。451例成人(大于或等于18岁)慢性原发性失眠患者随机分为雷美替胺8mg组或安慰剂组,每天晚上睡前30分钟口服1片,共6个月。结果与基线值(70分钟)和安慰剂(58分钟)比较,雷美替胺(32分钟)显著性减少持续睡眠潜伏期($P<0.05$);显著性减少患者主观睡眠潜伏期($P<0.05$)。在雷美替胺治疗期间无明显的次晨残留作用,停药后无戒断症状和反跳性失眠。

Roth等^[31]进行随机、双盲、安慰剂对照临床试验,评价雷美替胺对老年慢性失眠患者的有效性和安全性。829例慢性失眠老年患者(大于或等于65岁)随机分为雷美替胺4mg组、8mg组、安慰剂组,每晚口服1片,共5周。用药1周后,雷美替胺4mg组、8mg组的睡眠潜伏期分别是70分钟、60分钟,与安慰剂组78分钟比较显著性缩短($P=0.008$)。第5周时,雷美替胺4mg组、8mg组的睡眠潜伏期分别是63分钟、57分钟,与安慰剂组(70分钟)比较显著性缩短($P<0.001$)。相应地,雷美替胺2个剂量组的总睡眠时间与安慰剂组比较显著性增加。停药后无戒断症状和反跳性失眠。3个组的不良事件发生率相似,大多数为轻中度。

【不良反应】在临床试验中雷美替胺最常见的不良反应为头晕、味觉障碍、肌痛、头痛、疲劳、嗜睡,大多数为轻中度^[32,33]。

特斯美尔通 Tasimelteon

【药理作用】特斯美尔通是MT₁/MT₂受体激动剂,与雷美替胺作用相似。

【临床应用】Rajaratnam等^[34]进行Ⅱ期临床试验以确定特斯美尔通的疗效和作用机制,进行Ⅲ期临床试验评价特斯美尔通治疗短暂性失眠(睡眠和清醒时间被改变所引起)的有效性。在Ⅱ期临床试验中,39名健康者随机、双盲接受特斯美尔通10mg(9例)、20mg(8例)、50mg(7例)、100mg(7例)或安慰剂(8例)治疗,结果与安慰剂比较,特斯美尔通显著性降低睡眠潜伏期、提高睡眠效率,血浆褪黑素位相前移为剂量依赖性。在Ⅲ期临床试验中,411例短暂失眠患者睡前30分钟服用特斯美尔通各20mg(100例)、50mg(102例)、100mg(106例)、安慰剂(103例)。结果特斯美尔通能缩短睡眠潜伏期、改善睡眠效率和睡眠维持,不良事件与安慰剂相似。说明特斯美尔通有治疗昼夜节律失调性睡眠障碍和短暂失眠的价值。

阿戈美拉汀 Agomelatine

【药理作用】阿戈美拉汀为一种非选择性褪黑素受体激动剂,不仅对MT₁/MT₂受体具有高度亲和力,同时也是5-羟色胺2C受体拮抗剂。本品于2009年在欧洲获准上市,主要用于治疗成人重度抑郁症,由于对MT₁/MT₂受体具有激动作用,阿戈美拉汀具有促进睡眠和调节生物周期节律的作用,因此也可用于失眠的治疗。

【临床应用】在一项为期6周、有322名存在睡眠问题的抑郁症患者参加的临床研究中,受试者每日口服阿戈美拉汀(25mg)或抗抑郁药文拉法辛(150mg)。结果显示,阿戈美拉汀能缩短受试者睡眠潜伏期,显著提高患者睡眠质量。与治疗前相比,阿戈美拉汀组受试者睡眠潜伏期缩短了45分钟,而文拉法辛组仅缩短了20分钟。此外,研究人员还选取了15名抑郁症患者,对阿戈美拉汀的促睡眠作用进行了主观测评,患者每天服用阿戈美拉汀(25mg),疗程为6周。结果显示,患者报告的睡眠潜伏期明显缩短,睡眠质量得到明显提高^[35]。

七、指南、循证医学证据和专家共识

失眠治疗的基本目标是改善睡眠质量、增加有效睡眠时间,消除由失眠带来的日间功能损害,最终目标是去除失眠带来的不良体验,恢复社会功能,提高生活质量。各国指南均强调重视病因的寻查和治疗,标本兼治,同时尽量减少干预方式带来的负面影响;干预措施主要包括药物治疗和非药物治疗。

(一) 非药物治疗

美国睡眠医学会《2008年成人慢性失眠症评价和治疗指南》(以下简称《美国指南》)^[36]指出,无论原发性或合并(继发性)失眠,均推荐认知行为治疗(CBT-I),适用于任何年龄的患者包括老年人;失眠的起始治疗应包括至少一项认知行为治疗,为标准推荐(注:标准推荐为最高级别推荐)。

英国精神药理学协会《2010年失眠、易睡症和昼夜节

律紊乱治疗的共识声明》(以下简称《英国共识》)^[37]指出,认知行为治疗的疗效较短期的药物治疗更有优势(Ia级推荐),以认知行为治疗为基础的治疗方案包括睡眠限制疗法和刺激控制疗法,对急性慢性失眠均有效,应作为一线治疗(A级证据)。

2010年《巴西失眠诊疗新指南》(以下简称《巴西指南》)^[38]将认知行为治疗作为标准推荐。

虽然2012年《中国成人失眠诊断与治疗指南》(以下简称《中国指南》)也对心理行为疗法进行了篇幅不小的详尽说明,但由于目前国内能够从事心理行为治疗的专业资源相对匮乏,具有这方面专业资质认证的人员不多,单纯采用认知行为疗法会面临依从性问题,所以我国指南明确药物干预仍然占据失眠治疗的主导地位。同时指出如具备条件,应在药物干预的同时进行认知行为治疗(I级推荐)。

(二) 药物治疗

各国指南或共识阐述的药物治疗,均包括以下几类:苯二氮草类、非苯二氮草类、褪黑素及褪黑素受体激动剂和具有催眠效果的抗抑郁药物。另外也有指南提及抗精神病药、抗组胺药物、抗惊厥药以及缬草提取物等应用于失眠的治疗。

经FDA批准的安眠药包括苯二氮草类、非苯二氮草类、褪黑素受体激动剂和H₁受体拮抗剂。未经FDA批准的失眠治疗药物和镇静性抗抑郁药、抗精神病药和抗惊厥药。

1. 苯二氮草类 需要注意的是在我国三唑仑属于一类精神药品管理,由于不良反应和成瘾性严重,《中国指南》并不推荐用于失眠的治疗,《美国指南》也因同一原因将三唑仑不列为一线用药;其他均属于二类精神药品管理。而在美国,一般不区分为麻醉药品和精神药品,而是根据其

滥用潜在风险的大小以及可能危害健康的程度由FDA和美国药品强制管理局(DEA)将管制药品分为五类,统称为管制药品或管制物质(controlled substances),表1-3中对于《美国指南》中提及的四种苯二氮草类药物在美国均为IV类管制物质,即滥用的潜在风险较小,已在临床使用,滥用会造成相对于第三类管制物质较小的身体依赖或精神依赖。FDA批准用于治疗失眠的有三唑仑、替马西泮、艾司唑仑、夸西泮、氟西泮(我国无替马西泮和夸西泮),另外虽未经FDA批准但临床作催眠药使用的阿普唑仑、劳拉西泮和氯硝西泮,《美国指南》指出因氟西泮半衰期过长故临床使用较少,若患者病情适宜选用长效苯二氮草类药物并可获益时也可选用劳拉西泮和氯硝西泮。

这些苯二氮草类药物可以缩短失眠者的睡眠潜伏期、增加总睡眠时间,若合并焦虑症,因其较强的抗焦虑作用可发挥综合治疗作用。其不良反应包括日间困倦、头昏、肌张力减退、跌倒、认知功能减退等。老年患者应用时尤须注意药物的肌松作用和跌倒风险。使用中短效苯二氮草类药物后,在停药时可能会出现戒断症状。对于有药物滥用史的失眠患者需要考虑到潜在的药物滥用风险。苯二氮草类药物禁用于妊娠或泌乳期的妇女、肝肾功能损害者、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者以及重度通气功能缺损者。

2. 非苯二氮草类 关于非苯二氮草类药物的指南推荐各国无明显差别,巴西在此类别中还推荐了Indiplon(其优势在于它有两种使用方式:可以就寝时服用,也可在半夜醒来服用产生短期效果,其也有速释和控释剂型)。

而目前FDA批准了唑吡坦除普通片和缓释剂外的多种剂型。具体如表1-4。

表 1-3 各国指南推荐药物的比较

		中国指南	美国指南	英国共识	巴西指南
短效	入睡困难	三唑仑 咪达唑仑	三唑仑 \	\ \	\ 咪达唑仑
短、中效	入睡困难或睡眠维持障碍	艾司唑仑 阿普唑仑 劳拉西泮 地西泮 \	艾司唑仑 \ 替马西泮	氯普唑仑 氯甲西泮 \ \ 替马西泮	艾司唑仑 \ \ \ \
长效	睡眠维持障碍	硝西泮 氯硝西泮 氟西泮	\ \ 氟西泮	\ \ 氟西泮	\ 氯硝西泮 \

表 1-4 唑吡坦各种剂型比较

剂型	商品名及批准时间	剂量(mg)	特点
口服普通片	AMBIEN, 1992年	5~10	最常开具的催眠药
缓释片	AMBIEN CR, 2005年	6.25~12.5	较普通剂型给药后血药浓度更高 3~8小时
口腔崩解片	TOVALT ODT, 2007年	5~10	于数秒内在口腔内崩解,可与水或不与水同服
舌下含服片	EDLUAR/SUBLINOX, 2009年	5~10	通过口腔黏膜快速有效吸收
舌下含服片	INTERMEZZO, 2011年	1.75~3.5	小剂量,治疗以夜间醒来难以再寐为特点的失眠症
口腔喷雾	ZOLPIMIST, 2008年	5~10	睡前给药时不需用水送服,吸收更为迅速、起效更快