

试述苯二氮 类药物依赖

陈致宇 (杭州市第七人民医院, 杭州 310000)

镇静催眠剂主要有三大类:苯二氮 类,巴比妥类及非巴比妥类。

巴比妥类药物是系麻醉作用而引起催眠现象,该药最大缺点是治疗剂量与中毒剂量较近,大剂量时能抑制脑干生命中枢,而且在用药早期即易出现耐受性,撤药时易诱发癫痫与谵妄等,故目前巴比妥类药物已少用。非巴比妥类药物,也因发现其在治疗效果及安全性方面有较大的问题而被淘汰。

因此,在临床上使用的镇静催眠剂实际上就是苯二氮 类药物(B2D)。B2D自本世纪60年代发明应用以来,发展极快。目前世界上有2000多种衍生物。苯二氮 类药物以其“不成瘾”,致死量大,安全性高而逐渐替代易成瘾,安全性差的巴比妥类及非巴比妥类的镇静催眠剂。现常用的B2D包括安定、利眠宁、舒乐安定、佳乐定、罗拉、三唑仑、氟安定等。

B2D作用机理,它是通过 γ -氨基丁酸A型受体与苯二氮 受体和一个氯离子通道共同构成超分子糖蛋白复合物(GABA-A-B2-Cl⁻通道复合物),使细胞膜上氯离子(Cl⁻)通道打开,Cl⁻流入细胞内,细胞膜超极化而产生强的抗兴奋作用。B2D选择性的作用于边缘系统的海马和杏仁核,使其产生抗焦虑作用。同样,B2D通过GABA-A-B2-Cl⁻通道复合物,增强与Cl⁻通道偶合的GABA系统作用,使Cl⁻通道开放频率增加而发挥诱眠作用。在睡眠脑电图上可见到睡眠潜伏期缩短,夜间觉醒次数减少,延长非快动眼睡眠I期。除此之外B2D通过GABA系统而产生抗惊厥,中枢性骨骼肌松弛作用。正是由于B2D选择性地作用于边缘系统的海马及杏仁核,而不同于巴比妥类及麻醉药作用于大脑皮层及脑干生命中枢,因而其安全性大。

上海精神卫生中心一项调查表明,连续服用一种B2D大于2mo者,有49.2%患者产生药物依赖,

连续服用2种或2种以上B2D,并超过2mo者有90%服用者产生药物依赖。

药物依赖可分为躯体依赖性和精神或心理依赖性。躯体性依赖是反复服用药物使中枢神经系统发生了某些生理、生化变化,以致需要药物持续地存在于体内,以免发生戒断综合症。精神性依赖是对药物的渴求,所有依赖药物都有精神依赖的特点。

B2D依赖的原因,有社会因素、环境因素、个体特点及药物本身作用。社会因素起着十分重要的作用,在世界范围内被广泛滥用的麻醉药品和精神药物,在我国改革开放形势下,也乘虚侵袭进来。在医疗上使用不当或利用职业之便,也可导致药物依赖的产生。个体特点包括遗传素质,过去的教育环境,现在的处境等也成为药物依赖的原因,药物本身的属性是产生药物依赖的决定性因素。

B2D依赖的机制,目前有几种学说,GABA/B2受体学说,长期使用B2D致GABA/B2受体复合物向下调节(临床上即出现耐受性)。B2D对GABA的易化效应消失,由GABA介导的Cl⁻流量改变。停药引起代偿性的受体过度兴奋,使中枢兴奋并出现戒断症状。吗啡受体学说,B2D依赖是内源性阿片样物质释放所致,它能与脑内吗啡受体结合产生类似吗啡样的欣快感,因此B2D与吗啡依赖及戒断综合症有共同的病理生理学特征,且用吗啡受体拮抗剂纳洛酮治疗B2D药物依赖有效。犒赏系统学说,认为药物依赖由于中枢神经犒赏机制作用,许多依赖物质通过中枢神经递质多巴胺、5-羟色胺、 γ -氨基丁酸产生阳性强化的奖赏行为。

B2D依赖后的戒断症状、烦躁不安、精神萎靡不振、次日焦虑、恶心厌食、食欲下降、兴奋激惹、肌肉抽动、头痛不适、人格解体、感知过敏、幻觉妄想、癫痫发作,甚至谵妄状态。曾有一例舒乐安定依赖,每日服用舒乐安定达12mg/d,停药即出现乏

力、卧床、记忆力下降、易发脾气等。

B2D 耐受性产生顺序依次为镇静催眠、抗惊厥、中枢性骨骼肌松弛、抗焦虑。耐受结果使最低有效限度上移、浓效关系不清。药物作用持续时间缩短。B2D 半衰期短、作用时间短、效价高的药物比半衰期长、作用时间长的药物更易引起依赖,如三唑仑>佳乐定>安定等。

B2D 依赖的预防与治疗。长期大剂量使用 B2D 可产生药物依赖,而我国尚没有统一的药物使用时限标准。根据美国食品和药品管理局(FDA)资料显示,连续使用一个月 B2D 后可产生药物依赖。因此,需长期治疗者,在服用一种 B2D 一个月后宜更换另一种药物。避免大剂量及合并使用 B2D,不可骤然停药,一般应经过 10d 左右缓慢撤药。也有报道称每 5 天减原剂量的 25%。一旦成瘾形成,可采用替代法即用长效 B2D 如安定、氯硝安定等替代产生

依赖的短、中效 B2D,再缓慢减药。或用三环类抗抑郁剂或吩噻类抗精神病药如氯丙咪嗪、多虑平、氯丙嗪等,其它药物卡马西平、心得安等也可治疗 B2D 依赖的戒断反应。由于依赖者中有许多同时患有精神疾病,有资料表明精神病病患者使用 B2D 超过 50%,平均使用时间达 14 个月,不少病人产生 B2D 依赖。因而治疗工作也应针对性地对精神障碍与药物依赖两种状态同时存在的共同病象,采用兼顾共同病象中两种状况的因果关系,采取具体分析和具体治疗。对于医源性的药物依赖,应加强药品的管理、提高各类医务人员对 B2D 依赖的认识。

总之,药物依赖是一项新课题,需要广大医务工作者、社会学家及全社会的共同努力,共同防范药物依赖的形成。

收稿日期:1997—05