

第3章

镇静催眠药和抗癫痫药

学习要求

1. 掌握镇静催眠药和抗癫痫药常用药物的名称、理化性质及用途。
2. 熟悉镇静催眠药和抗癫痫药的分类、结构类型。
3. 了解镇静催眠药和抗癫痫药的进展。

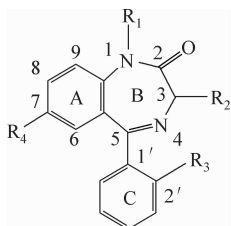
第1节 镇静催眠药

镇静催眠药是一类对中枢神经系统具有抑制作用的药物，巴比妥类药物曾经是临床上主要使用的镇静催眠药物，但久用可成瘾；20 世纪 60 年代以后，由于苯二氮草类药物成瘾性小，安全范围大，逐渐取代了巴比妥类药物。镇静催眠药的作用因剂量不同而异。通常小剂量时，可以改善患者的紧张、焦虑和失眠等精神过度兴奋状态；中等剂量时，进一步抑制中枢神经系统，产生催眠作用；大剂量时深度抑制中枢神经系统。许多镇静催眠药对于过度兴奋的中枢具有拮抗作用，可抑制惊厥的发作和治疗癫痫。大部分镇静催眠药都具有成瘾性和耐受性。

一、苯二氮草类药物

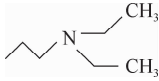
苯二氮草类药物一般具有 1, 3-二氢-5-苯基-2H-1, 4-苯并二氮草-2-酮基结构，母核是由一个苯环骈合一个七元亚胺内酰胺环，临床常用的苯二氮草类药物见表 3-1。

表 3-1 临床常用的苯二氮草类药物



药物名称	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
地西洋 (diazepam)	—CH ₃	—H	—H	—Cl
奥沙西洋 (oxazepam)	—H	—OH	—H	—Cl
替马西洋 (temazepam)	—CH ₃	—OH	—H	—Cl

续表

药物名称	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
劳拉西泮 (lorazepam)	—H	—OH	—Cl	—Cl
硝西泮 (nitrazepam)	—H	—H	—H	—NO ₂
氯硝西泮 (clonazepam)	—H	—H	—Cl	—NO ₂
氟西泮 (flurazepam)		—H	—F	—Cl

苯二氮草类药物的作用机制与 γ -氨基丁酸 (gamma aminobutyric acid, GABA) 有关, GABA 是中枢神经系统中的抑制性神经递质, 当苯二氮草类药物与 GABA 受体结合时, 可形成大分子复合物, 将诱导 GABA 受体偶联的氯离子通道加强开放, 增加氯离子流入细胞内的数量, 使神经细胞超极化, 抑制突触后电位, 产生抑制作用, 发挥安定、镇静、催眠、肌肉松弛及抗惊厥作用。苯二氮草类药物的构效关系见图 3-1。

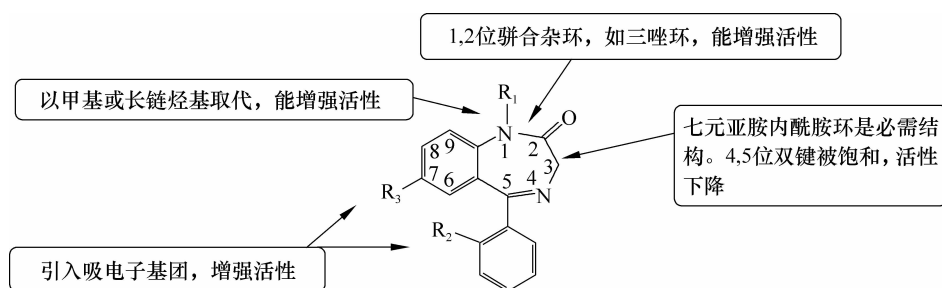
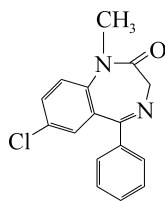


图 3-1 苯二氮草类药物的构效关系

地西泮 (diazepam)

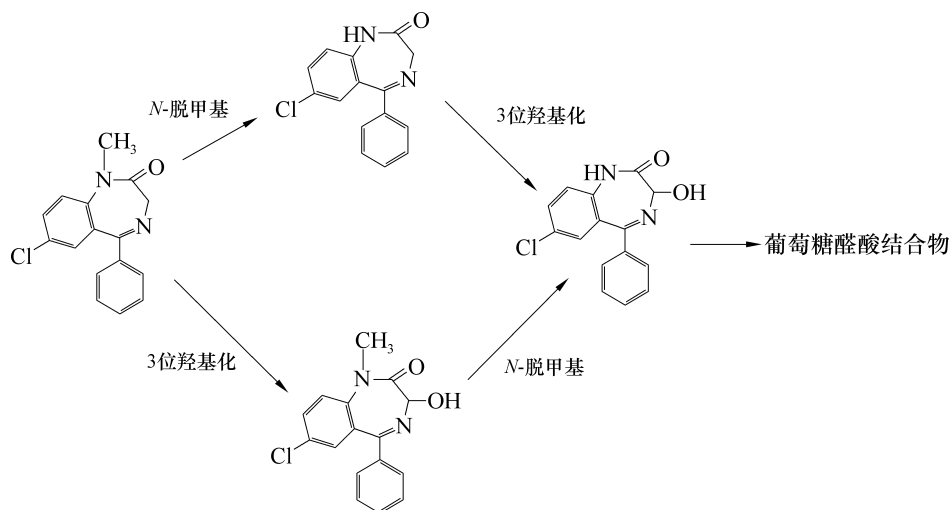


化学名为 7-氯-1, 3-二氢-1-甲基-5-苯基-2H-1, 4-苯并二氮草-2-酮, 又名安定。

本品为白色或类白色结晶性粉末; 无臭, 味苦。在丙酮或三氯甲烷中易溶, 在乙醇中溶解, 在水中几乎不溶。熔点为 130~134.5℃。

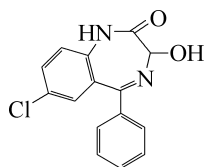
本品的七元环结构中, 在酸、碱或加热的条件下, 酰胺和亚胺结构发生水解。一般 1, 2 位酰胺的水解不可逆, 4, 5 位亚胺的水解可逆, 所以在胃中发生 4, 5 位水解, 进入肠道后 4, 5 位开环产物又可闭环生成地西泮。

本品的代谢途径为 N-1 位去甲基和 C-3 位羟基化, 形成的 3-羟基化的代谢产物奥沙西泮与葡萄糖醛酸结合排出体外。



本品主要用于抗焦虑、镇静催眠、抗癫痫和抗惊厥；还可用于治疗惊恐症、肌紧张性头痛和家族性、老年性、特发性震颤，以及缓解炎症引起的反射性肌肉痉挛等。

奥沙西洋 (oxazepam)

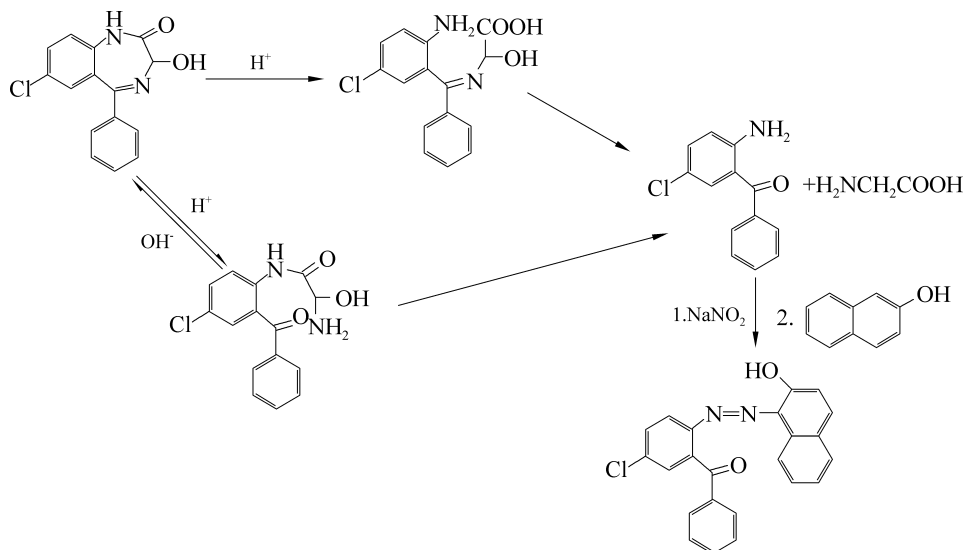


化学名为 5-苯基-3-羟基-7-氯-1,3-二氢-2H-1,4-苯并二氮杂草-2-酮。

本品为白色或类白色结晶性粉末，几乎无臭。在乙醇、三氯甲烷或丙酮中微溶，在乙醚中极微溶解，在水中几乎不溶。熔点为 198~202℃（分解）。

本品的 C-3 为手性中心，有一对光学异构体，右旋体活性大于左旋体。目前，临床使用外消旋体。

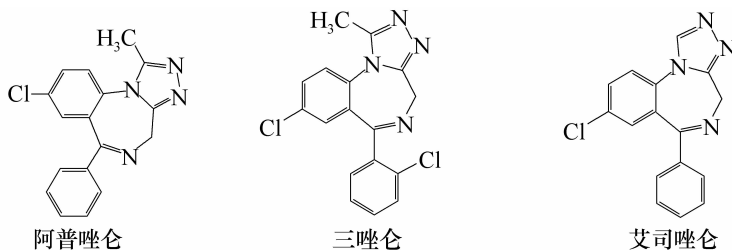
本品的 1 位氮原子上没有甲基，在酸、碱和加热时水解，生成 2-苯甲酰基-4-氯苯胺，经



重氮化反应后与碱性 β -萘酚偶合,生成橙色偶氮化合物,放置后颜色逐渐变深。这个反应可以将1位无甲基取代的苯二氮草类药物和有甲基取代的苯二氮草类药物区分开。

本品为地西泮的代谢物,其作用与地西泮相似,但嗜睡、共济失调等副作用少,主要用于治疗焦虑、紧张、激动和失眠等,适宜于老年人和肾功能不良者使用。

在地西泮的1,2位联合三唑环得到阿普唑仑、三唑仑和艾司唑仑,使苯二氮草的1,2位不易被水解,因此增强了药物的化学稳定性。同时,还增加药物与受体的亲和力,使其活性增强。



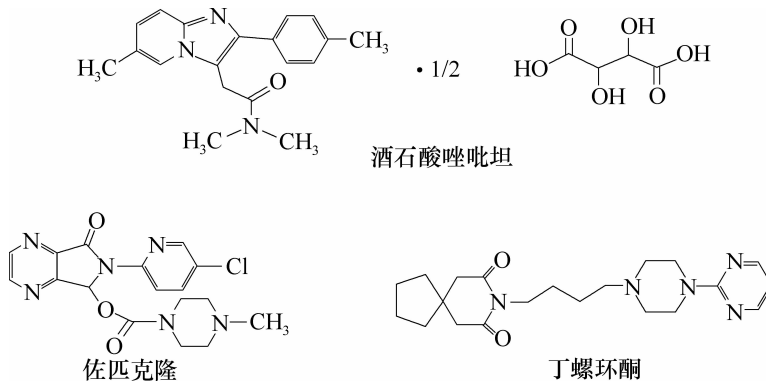
临床上常用的苯二氮草类药物还有劳拉西泮、硝西泮、氯硝西泮和氟西泮等。

二、其他类

酒石酸唑吡坦 (zolpidem tartrate) 是咪唑并吡啶类镇静催眠药,具有高度选择性,通过选择性地作用于苯二氮草 ω_1 受体,具有较强的镇静催眠作用,而对呼吸无抑制作用,抗惊厥、抗焦虑和肌肉松弛作用较弱。口服吸收迅速,生物利用度为70%,约2h达血药峰浓度,代谢以氧化为主,生成羧酸衍生物,主要通过肾排泄,在体内无蓄积作用。

佐匹克隆 (zopiclone) 是吡咯酮类镇静催眠药,为非苯二氮草类GABA_A受体激动剂,催眠作用迅速。口服后吸收迅速,生物利用度约80%,半衰期约5h,1.5~2h血药浓度达峰值。本品的主要代谢产物为N-氧化物和N-去甲基物,前者稍有活性,后者无活性。本品的5-S-(+)-异构体佐匹克隆的催眠作用比消旋体强,已上市。

丁螺环酮 (buspirone) 是新型的氮杂螺环癸烷双酮类抗焦虑药物,该药是特异性突触5-羟色胺(5-HT)受体的激动剂,可加强5-HT系统的功能和增加5-HT的含量。本品口服后吸收迅速而完全,优点是无镇静催眠作用,不会引起嗜睡的副作用,特别适合于驾驶员、高空作业等人员使用。



第2节 抗癫痫药

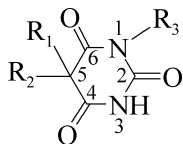
癫痫是大脑神经元突发性异常放电,导致短暂大脑功能障碍的一种慢性疾病。现代医学认为发生癫痫的原因可以分为两类:原发性(功能性)癫痫和继发性(症状性)癫痫。根据发作情况可分为大发作、小发作、精神运动性发作、局限性发作和复杂部分性发作。

抗癫痫药用来预防和控制癫痫的发作,主要通过两种途径来实现:一是防止、减轻中枢病灶神经元的过度放电,二是提高正常脑组织的兴奋阈以减弱病灶的兴奋扩散。抗癫痫药的主要作用机制:改变动作电位传播的电压离子通道;加强 GABA 的抑制性;干扰氨基酸的兴奋性。现在临床上使用的抗癫痫药物主要是苯二氮草类药物和巴比妥类药物及其类似物,其中苯二氮草类药物已在前面作了介绍。

一、巴比妥类药物及其类似物

巴比妥类药物是丙二酰脲的衍生物(表 3-2),丙二酰脲由于存在内酰胺-内酰亚胺互变异构,形成烯醇式呈酸性,故又称巴比妥酸。巴比妥酸本身无治疗作用,只有当 5 位上的两个氢原子被烃基取代后才呈现活性。巴比妥类药物多在肝中代谢,代谢反应主要是在 5 位取代基上。

表 3-2 临床常用的巴比妥类药物

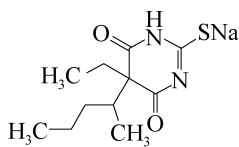


名 称	R ₁	R ₂	R ₃	作用时间
巴比妥 (barbital)	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	—H	长时效
苯巴比妥 (phenobarbital)	—C ₂ H ₅		—H	长时效
异戊巴比妥 (amobarbital)	—C ₂ H ₅	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	—H	中时效
环己烯巴比妥 (cyclobarbital)	—C ₂ H ₅		—H	中时效
司可巴比妥 (secobarbital)	—CH ₂ CH=CH ₂	$\text{—CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	—H	短时效
戊巴比妥 (pentobarbital)	—C ₂ H ₅	$\text{—CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	—H	短时效
海索巴比妥 (hexobarbital)	—CH ₃		—CH ₃	超短时效

巴比妥类药物作用于脑干网状兴奋系统的突触传递过程,阻断脑干的网状结构上行激活系统,使大脑皮层细胞从兴奋转为抑制,从而产生镇静、催眠和抗惊厥作用。巴比妥类药物的作用强弱和起效时间快慢与药物的解离常数 pK_{a} 和脂水分配系数密切相关。通常药物以分

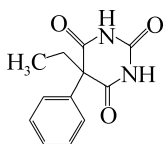
子形式透过细胞膜，以离子的形式发生作用，因此需要有一定的解离度。同时药物需要有一定的水溶性和脂溶性，才能在体液中转运，并且能透过细胞膜和血脑屏障，到达作用部位。

构效关系研究表明：巴比妥类药物的5位上应有两个取代基，碳原子总数4~8时最好；若总碳数超过8，可导致惊厥作用。5位取代基为饱和直链烷烃或苯环时，不易被代谢氧化，作用时间长；5位取代基为支链烷烃或不饱和烃基时，氧化代谢容易，镇静催眠时间短。在结构中酰亚胺的氮原子上引入甲基，可降低酸性和增加脂溶性，起效快，作用时间短，若两个N上都引入甲基，则产生惊厥。2位碳的氧原子以硫原子代替，脂溶性增加，起效快，如硫喷妥钠。



硫喷妥钠

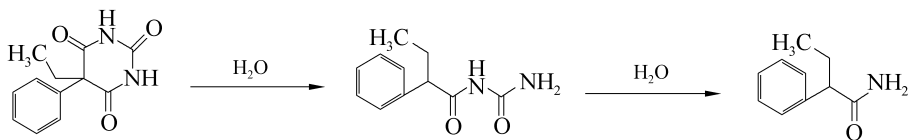
苯巴比妥 (phenobarbital)



化学名为5-乙基-5-苯基-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-嘧啶三酮。

本品为白色有光泽的结晶或结晶性粉末；无臭，味微苦。在乙醇或乙醚中溶解，在三氯甲烷中略溶，在水中难溶；在氢氧化钠或碳酸钠溶液中溶解；饱和水溶液显酸性反应。熔点为174.5~178℃。

本品结构中含有酰脲结构，其水溶液久置发生水解，产生苯基丁酰脲沉淀而失去活性，水解反应的速率及产物取决于溶液的pH值和环境温度。

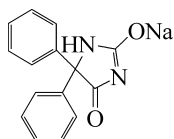


本品主要在肝中代谢，生成羟基苯巴比妥，再和葡萄糖醛酸结合排出体外，但主要以原药形式排出体外。

本品主要用于治疗焦虑、失眠（用于睡眠时间短早醒患者）、癫痫及运动障碍。是治疗癫痫大发作及局限性发作的重要药物。副作用较多，久用骤停，会出现“反跳”现象，而且患者会对药物产生依赖性和成瘾性。

根据镇静催眠作用时间长短，巴比妥类药物通常可分为长效如苯巴比妥，中效如异戊巴比妥，短效如司可巴比妥，超短效如硫喷妥钠，见表3-2。

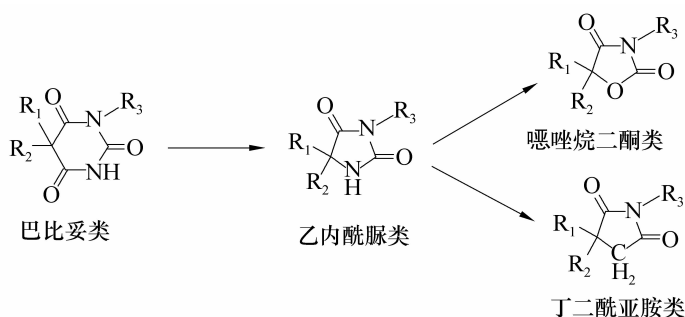
苯妥英钠 (phenytoin sodium)



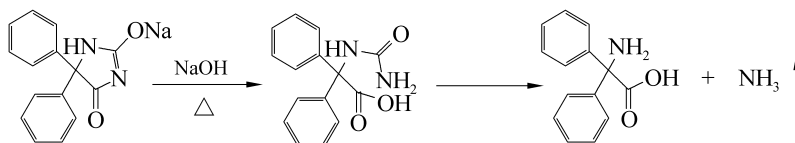
化学名为 5, 5-二苯基-2, 4-咪唑烷二酮钠盐。

本品为白色粉末；无臭，味苦；微有引湿性。在水中易溶，在乙醇中溶解，在三氯甲烷或乙醚中几乎不溶。

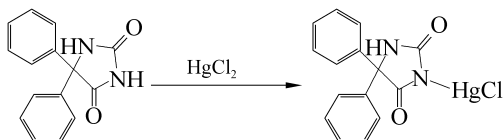
本品属乙内酰脲类，是将巴比妥类药物结构中的一个—CONH—换成—NH—得到的；将乙内酰脲化学结构中的—NH—以—O—或—CH₂—取代，则得到噁唑烷二酮类和丁二酰亚胺类；当 5 位两个氢被取代后才具有抗惊厥、抗癫痫作用。



本品在空气中渐渐吸收二氧化碳，分解成苯妥英；水溶液显碱性反应。苯妥英钠与碱加热，环状酰胺结构水解开环，生成 α -氨基二苯乙酸和氨。



本品与二氯化汞反应生成的白色沉淀不溶于氨试液，可与巴比妥类药物相区别。

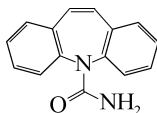


本品主要在肝中代谢，代谢产物与葡萄糖醛酸结合经肾排出体外。但本品的代谢具有“饱和动力学”的特点，即如果用量过大或短时间内反复用药，可使代谢酶饱和，代谢速率显著减慢，从而产生毒性作用。本品是肝酶的强诱导剂，可使合并应用的一些药物的代谢加快，血药浓度降低，需要调节给药剂量。

本品为治疗癫痫大发作和部分性发作的主要用药，但对小发作无效。

二、其他类

卡马西平 (carbamazepine)



化学名为 5*H*-二苯并 [*b*, *f*] 氮杂草-5-甲酰胺。

本品为白色或类白色结晶性粉末；几乎无臭。在三氯甲烷中易溶，在乙醇中略溶，在水或乙醚中几乎不溶。熔点为 189~193℃。

本品属二苯并氮杂草类，具有较大的共轭体系，其乙醇溶液在 235nm 和 285nm 波长处有最大吸收，可用于鉴别。

本品固体在室温下稳定，片剂遇湿气可能生成二水合物，表面硬化，药效降为原来的 1/3。本品在长时间光照下生成二聚体和 10, 11-环氧化物，由白色变成橙色，应避光保存。

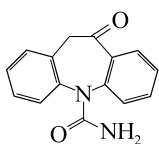
本品经肝代谢，代谢产物为 10, 11-环氧卡马西平，此代谢物有活性，进一步代谢生成无活性的 10, 11-二羟基卡马西平，自尿中排出。

本品主要用于其他药物难以控制的大发作、复杂部分性发作或其他全身性、部分性发作。此外还有奥卡西平 (oxcarbazepine)，为卡马西平衍生物，临床用途同卡马西平。

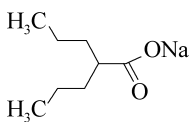
丙戊酸钠 (sodium valproate) 化学名为 2-丙基戊酸钠。为白色的结晶性粉末或颗粒；有强吸湿性。在水中极易溶解，在甲醇或乙醇中易溶，在丙酮中几乎不溶。是脂肪酸类抗癫痫药，作用机制为抑制 GABA 的降解或促进 GABA 的合成，由此增加脑中 GABA 的浓度，同时其体内代谢产物可明显提高脑组织的兴奋阈。

拉莫三嗪 (lamotrigine) 是 5-苯基-1, 2, 4-三嗪衍生物，对癫痫局部和全身发作有效，其作用机制是能有效地抑制脑内兴奋性物质，如谷氨酸、天门冬氨酸等的释放，从而产生抗惊厥作用。

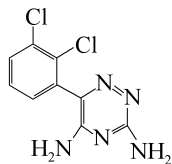
加巴喷丁 (gabapentin) 是 γ -氨基丁酸的环状衍生物，具有较高脂溶性，使其容易通过血脑屏障。与苯妥英钠、卡马西平、苯巴比妥或丙戊酸钠同时使用，不影响相互的血药浓度。本品常与其他抗癫痫药物联合使用，治疗成人的癫痫部分性发作。



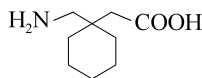
奥卡西平



丙戊酸钠



拉莫三嗪



加巴喷丁

学习重点

镇静催眠药和抗癫痫药的分类、结构类型、作用机制和代谢特点；地西洋、苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平的化学名、化学结构、理化性质和用途；三唑仑、艾司唑仑、唑吡坦、佐匹克隆、奥卡西平的化学结构和用途；药物结构特点与化学稳定性和毒副作用之间的关系。

(张廷剑)

第4章

抗精神失常药

学习要求

1. 掌握抗精神失常药的结构类型，以及常用抗精神失常药的名称、结构和临床应用。
2. 熟悉抗精神失常药的分类，常用药物的化学名、理化性质及体内代谢特点。
3. 了解抗精神失常药的发展，了解抗焦虑药、抗躁狂药的类型及代表药物。

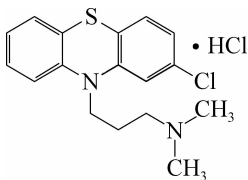
抗精神失常药是用以治疗精神疾病的一类药物，根据药物的药理作用和临床作用特点，抗精神失常药可分为抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂药和抗焦虑药。其中抗焦虑药可消除紧张和焦虑状态，大部分也是镇静催眠药（见第3章）；碳酸锂是治疗躁狂症的首选药，其他如氯丙嗪等抗精神病药以及卡马西平等抗癫痫药都具有抗躁狂作用。本章主要介绍抗精神病药和抗抑郁药。

第1节 抗精神病药

抗精神病药主要用于治疗精神分裂症，因此也称抗精神分裂症药。精神分裂症是一种严重的疾病，病因尚不清楚，一般认为精神分裂症可能与患者脑内神经递质多巴胺（DA）的功能失调有关。抗精神病药按照化学结构可分为吩噻嗪类、噻吨类（硫杂蒽类）、丁酰苯类、苯甲酰胺类和二苯二氮草类。其中吩噻嗪类、噻吨类和二苯二氮草类通称为三环类，都是由吩噻嗪结构改造而来的。

一、吩噻嗪类

盐酸氯丙嗪（chlorpromazine hydrochloride）



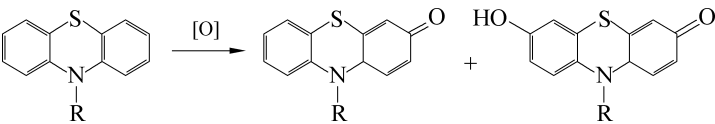
化学名为 *N*，*N*-二甲基-2-氯-10*H*-吩噻嗪-10-丙胺盐酸盐。

本品为白色或乳白色结晶性粉末；微臭，味极苦。在水、乙醇或三氯甲烷中溶解，在乙

醚或苯中不溶。有引湿性。熔点为 194~198℃。

本品和该类药物都具有吩噻嗪母环，易被氧化。在空气或日光中放置渐变为红棕色，应避免光密闭保存；为防止其氧化变色，注射液中需加入对氢醌、连二亚硫酸钠、亚硫酸氢钠或维生素 C 等抗氧剂。有部分病人用药后，在强烈日光照射下发生严重的光化毒反应，服用该类药物后应尽量避免日光照射。

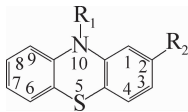
本品在遇硝酸后可形成醌式结构而显红色，这是吩噻嗪类化合物的共有反应，可用于鉴别。



本品为中枢多巴胺受体阻断剂，具有多种药理活性。临床上主要用于治疗精神分裂症或其他精神病的兴奋骚动、紧张不安、幻觉、妄想等症状；还用于镇吐、顽固性呃逆、低温麻醉及人工冬眠等。本品口服吸收慢且不完全，主要在肝中代谢。

吩噻嗪类抗精神病药是 20 世纪 50 年代初在研究吩噻嗪类抗组胺药异丙嗪的构效关系时发现的，氯丙嗪是第一个用于治疗精神病的药物，并开创了药物治疗精神疾病的历史。临床常用的吩噻嗪类抗精神病药见表 4-1。

表 4-1 临床常用的吩噻嗪类抗精神病药



药物名称	R ₁	R ₂
氯丙嗪 (chlorpromazine)	— (CH ₂) ₃ N (CH ₃) ₂	—Cl
乙酰丙嗪 (acetylpromazine)	— (CH ₂) ₃ N (CH ₃) ₂	—COCH ₃
三氟丙嗪 (triflupromazine)	— (CH ₂) ₃ N (CH ₃) ₂	—CF ₃
奋乃静 (perphenazine)	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —N—CH ₂ CH ₂ OH	—Cl
氟奋乃静 (fluphenazine)	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —N—CH ₂ CH ₂ OH	—CF ₃
庚氟奋乃静 (fluphenazine enanthate)	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —N—CH ₂ CH ₂ OCOC ₆ H ₁₃	—CF ₃
癸氟奋乃静 (fluphenazine decanoate)	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —N—CH ₂ CH ₂ OCOC ₉ H ₁₉	—CF ₃
三氟拉嗪 (trifluoperazine)	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —N—CH ₃	—CF ₃
硫乙拉嗪 (thiethylperazine)	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —N—CH ₃	—SC ₂ H ₅