

## 综述

## 镇静催眠药物滥用及干预方式的研究进展

叶玉剑, 钟 娜, 赵 敏

上海交通大学医学院附属精神卫生中心物质依赖科, 上海 200030

**[摘要]** 镇静催眠药物具有起效快速、疗效可靠、安全性高的特点, 已经成为失眠、焦虑、癫痫以及酒精依赖戒断治疗的一线用药。合理使用此类药物具有重要的临床应用价值, 但滥用或不当使用可能会造成患者记忆下降、意外伤害风险增加等不良后果。已有一些针对患者或处方医师的干预研究, 旨在降低镇静催眠药物滥用或不当使用的风险。该文就镇静催眠药物滥用的现状及干预方式进行综述, 以期为合理应用镇静催眠药及后续相关研究提供依据。

**[关键词]** 镇静催眠药物; 药物滥用; 干预方式

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.01.018 **[中图分类号]** R749.6 **[文献标志码]** A

## Research progress of sedative-hypnotics abuse and the interventions

YE Yu-jian, ZHONG Na, ZHAO Min

Department of Drug Dependence, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** For the fast-action, reliable efficacy and high safety, sedative-hypnotics have become the first-line drugs for insomnia, anxiety, epileptic seizure and alcohol-dependence withdrawal treatment. Rational use of such drugs has important application value in clinic. However, abuse or misuse might lead to adverse consequences such as memory impairment and increased risk of accidental injury. There have been some studies aiming at patients or prescribers to reduce the risk of overuse of sedative-hypnotics. This article reviews the prevalence of sedative-hypnotics abuse and corresponding interventions, with a view to providing the evidence of rational application as well as the basis for the subsequent researches on sedative-hypnotics.

**[Key words]** sedative-hypnotics; drug abuse; intervention

镇静催眠药广泛应用于失眠障碍、焦虑障碍、抑郁障碍等多种疾病的治疗, 是临床使用最为广泛的药物之一。与氯丙嗪、巴比妥类药物等比较, 镇静催眠药具有不良反应小、安全性高的特点, 是目前失眠、焦虑、癫痫、酒精依赖戒断症状治疗的主要用药。对重性精神疾病及某些躯体疾病而言, 镇静催眠药也是改善失眠、焦虑、激越等症状的重要辅助用药<sup>[1]</sup>。现代社会的快速发展使得生活节奏加快, 社会压力增加, 导致失眠的患病率居高不下, 在中国人群约占15%<sup>[2]</sup>; 有调查<sup>[3]</sup>显示中国有接近一半的人群在过去1个月中经历过不同程度的失眠。狭义的镇静催眠药指中枢神经系统抑制剂, 可以诱导和维持睡眠, 通过作用于 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)受体, 调节脑内神经递质而抑制大脑皮层活动。根据化学结构和受体作用位点的不同, 镇静催眠药分为苯二氮草类(benzodiazepines, BZDs)药物(如地西洋、劳拉西洋、

阿普唑仑等), 以及非苯二氮草类药物(如佐匹克隆、右佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦, 以下合称为Z-drugs)。长期使用镇静催眠药可产生不良反应<sup>[4]</sup>, 因此规范化使用此类药物的重要性逐渐受到临床医师的重视<sup>[5]</sup>。本文就镇静催眠药物滥用情况及干预方式的研究进展进行综述, 以期

## 1 药理学特性

首个被用于临床的BZDs药物——氯氮草(chlordiazepoxide)于1960年上市<sup>[6-7]</sup>, 目前已有35种结构衍生物面世, 其中21种获批上市而广泛应用于临床。BZDs药物是非选择性GABA-A受体激动剂, 通过与GABA-A配体门控氯离子通道复合体的特定位点结合, 增加氯离子通道的开放以及氯离子内流, 增强GABA对

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81771436); 上海市优秀学术带头人计划(17XD1403300); 上海市科技重大专项(2018SHZDZX05); 上海市精神卫生中心临床研究

研究中心重大研究计划(CRC2018YB02)。

**[作者简介]** 叶玉剑(1995—), 男, 硕士生; 电子信箱: yeyujian1995@163.com。

**[通信作者]** 赵 敏, 电子信箱: drminzhao@smhc.org.cn。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (81771436); Shanghai Outstanding Academic Leaders Plan (17XD1403300); Shanghai Municipal Science and Technology Major Project (2018SHZDZX05); Significant Research Plan of Research Center of Shanghai Mental Health Center (CRC2018YB02).

**[Corresponding Author]** ZHAO Min, E-mail: drminzhao@smhc.org.cn.

中枢神经系统的抑制效应<sup>[8]</sup>,因而具有镇静、肌肉松弛、抗焦虑及抗惊厥等作用。GABA-A受体由多种亚基( $\alpha 1 \sim \alpha 6$ 、 $\beta 1 \sim \beta 3$ 、 $\gamma 1 \sim \gamma 3$ )组成,镇静催眠作用主要与 $\alpha 1$ 亚基相关,抗焦虑作用主要与 $\alpha 2$ 亚基相关。Z-Drugs是选择性GABA-A受体的激动剂,主要与 $\alpha 1$ 亚基结合,催眠作用强而抗焦虑作用弱,临床主要用于助眠<sup>[4,7]</sup>。与巴比妥类药物相比,BZDs药物和Z-Drugs药物具有吸收好、血清结合率高的特点,安全性更高<sup>[7]</sup>,已取代巴比妥类成为主要的镇静催眠类药物。Z-Drugs药物与BZDs药物相比,具有高效、低毒性、成瘾性小的特点,且半衰期短,“宿醉”效应不明显。根据药物在人体内代谢半衰期的不同,BZDs药物可分为长半衰期和短半衰期两类;BZDs药物的半衰期越短,其成瘾性越高<sup>[9]</sup>,这可能与更高的受体结合率以及使用模式有关。服用短半衰期BZDs药物,要达到长程疗效则需要更多次数的给药,因而增加了药物依赖的风险。

## 2 药物滥用现状

尽管慢性失眠障碍和焦虑障碍首选非药物治疗<sup>[10-12]</sup>,但使用BZDs药物和Z-Drugs药物治疗失眠障碍和焦虑障碍比非药物治疗方便<sup>[13]</sup>。然而,长期使用此类药物有许多不良反应,BZDs药物存在不可忽视的依赖风险以及对精神活动的负面影响<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15-16]</sup>发现过度镇静或宿醉反应可导致交通事故发生率上升,约50%的患者因用药超过1个月而产生药物依赖,且药物的后遗效应会影响白天的职业能力和人际交往,老年患者跌倒和骨折的风险有所增加<sup>[17]</sup>。研究显示<sup>[18]</sup>长期使用此类药物对患者的认知功能存在潜在的负面影响,且患者的认知损害在停药后并不能完全恢复到原来的水平<sup>[19]</sup>。

镇静催眠药导致的潜在成瘾性及不良反应,使得此类药物使用成为公共卫生问题<sup>[20]</sup>。虽然我国尚缺乏大型流行病学研究数据,但小型散在的研究<sup>[21]</sup>发现BZDs药物使用广泛,如某精神专科医院17.5%门诊患者使用BZDs药物,其中62.0%患者使用该药作为抗精神病和抗抑郁治疗;37.0%住院患者使用BZDs药物,其中55.0%患者连续使用超过24周<sup>[22]</sup>。来自综合性医院的研究<sup>[23]</sup>发现该院1年收治BZDs药物中毒患者有69例,占物质中毒患者的34.0%。美国的一项研究<sup>[13]</sup>显示约5.2%的成年人(18~80岁)使用过BZDs药物,长期使用的比例随着年龄的增长而增加,从14.7%(18~35岁)增加到31.4%(65~80岁)。加拿大不列颠哥伦比亚省BZDs药物的使用率从1996年的7.8%增加到2006年的8.4%,长期使用率

为3.5%<sup>[24]</sup>。在欧洲,BZDs药物的使用量甚至更高。西班牙的调查<sup>[25]</sup>发现,BZDs药物的DID(defined daily dose per 1 000 inhabitants per day)值自2000年的56.7持续增长至2012年的89.3。研究<sup>[26]</sup>还发现,75岁及以上年龄的社区居民,使用BZDs药物至少4年的占比为16.6%。近年来,Z-Drugs的使用率逐年上升,即使是唑吡坦、佐匹克隆等成瘾性相对较小的药物,相关药物依赖的报道也屡见不鲜。目前全世界范围的镇静催眠药物滥用,尤其是作为长期使用药物的情况越来越普遍,给家庭及社会造成沉重的负担<sup>[27]</sup>。为减少与药物相关的伤害并减轻经济负担,应定期评估,逐渐减少,进而停止长期使用镇静催眠药。

## 3 药物滥用的干预

对镇静催眠药物滥用的干预对象包括处方接收者(患者),以及处方者(临床医师)<sup>[28]</sup>。初级卫生保健系统、地区经济发展水平差异,以及教育文化普及程度,均会影响针对患者的干预方式及效果,目前的干预方式主要为简单干预、心理干预、药物替代治疗等。

### 3.1 简单干预

简单干预较多在西方发达国家开展,大多数发达国家有较健全的初级卫生保健系统,镇静催眠药处方总量的75%由全科医师开具<sup>[29-30]</sup>。简单干预具有操作简便、覆盖范围广、可行性高的特点,常见方式为:发送短信、发送邮件<sup>[31]</sup>、科普教育、提供简要咨询和建议、有随访的简短干预等<sup>[26,32]</sup>。在一项药剂师主导的教育干预研究中,干预组6个月的BZDs药物停用率以及剂量减少率均明显高于对照组<sup>[33]</sup>。另一项研究<sup>[34]</sup>显示:当干预的信件内容仅为药物戒断建议时,6个月随访戒断率为10%;当信件内容中增加具体的减药方法和大致疗程时,6个月随访戒断率提高至18%<sup>[35]</sup>。一项基于逐步减量程序的全科医师简单干预研究则表明,在持续3个月和12个月的随访后,镇静催眠药戒断率高达51%和45%<sup>[29,36]</sup>。这是因为在逐步减量的程序中,医师与患者有更多的交流时间和咨询次数,对患者戒断镇静催眠药具有积极的影响;并且在较长的干预期内,全科医师更有可能使用心理治疗的技术强化患者完成药物戒断的动机和执行力,患者在戒断过程中的躯体问题或心理问题能及时得到医师的帮助。我国经济较发达地区的平均教育水平较高,医疗资源的配备更优质,基层医疗机构就诊率不高;欠发达地区基层医疗机构的就诊率高,但较低的教育水平使得

实施简单干预存在一定难度。

### 3.2 心理干预

应用于辅助镇静催眠药物戒断最常见的心理干预,包括认知行为治疗(cognitive behavior therapy, CBT)、动机访谈(motivational interview, MI)、社区强化方法(community-reinforcement approach, CRA)、放松训练、基于结构化原则的指导、基于配偶的支持干预等<sup>[37-38]</sup>。CBT是一种非连续性的、时间限制的、结构化的心理干预措施,源自于药物滥用的认知模型。成瘾中的CBT原理为:成瘾是能够改变的学习行为,通过识别和改变维持成瘾行为的错误认知,促进积极认知或改变行为的动机来改变成瘾行为<sup>[36]</sup>。研究<sup>[37]</sup>发现, CBT辅助逐步减量过程比单纯逐步减量过程在短期内(3个月)更有可能成功终止BZDs药物的使用,但此类效应在6个月及之后更长的时间中无法维持,并且复用率难以降低。当前,没有足够的证据支持使用MI能减少BZDs药物的使用。但越来越多的证据认为与常规治疗相比,结构化访谈、放松训练对于减少BZDs药物的使用更为有效。

### 3.3 药物辅助干预

镇静催眠药滥用的药物辅助干预主要为辅助替代治疗以及改善戒断症状。褪黑素是一种能使皮肤色素颜色变浅的激素<sup>[39]</sup>,这种激素作用于褪黑素受体,能减少觉醒并为睡眠做好准备。研究<sup>[40]</sup>证明褪黑素可有效地改善老年失眠患者的睡眠质量,尤其在血液低褪黑素水平患者中的助眠效果更为明显,且其不良反应与安慰剂没有差异。Garfinkel等<sup>[41]</sup>报道,在BZDs药物逐步减量的过程中,褪黑素替代治疗方案能有效地增加镇静催眠药物的戒断率。虽然也有研究<sup>[42]</sup>报道了阴性结果,但是几乎所有的同类研究表明,褪黑素替代治疗患者的睡眠质量在BZDs减药过程中比对照组更高。

有研究将抗惊厥药(卡马西平、普瑞巴林)、苯二氮草受体拮抗剂氟马西尼用于辅助BZDs药物的减药过程。Garcia-Borreguero等<sup>[43]</sup>进行的一项小型安慰剂对照试验提供了证据,支持使用卡马西平作为辅助药物,以减轻BZDs药物依赖患者的严重戒断症状。Bobes等<sup>[44]</sup>在一项为期12周的非对照观察性研究中证明,与安慰剂相比,普瑞巴林辅助下BZDs药物逐步减药的结局有明显差异,表现为总体戒断症状和焦虑感降低。Gerra等<sup>[45]</sup>认为长期使用BZDs药物可能会导致GABA受体复合物的功能发生变化。氟马西尼可通过降低GABA-A受体激活水平抑制戒断症状,且对中枢神经系统有弱激动作用,并在后

续试验中验证了这一假设。氟马西尼可以减轻或完全预防BZDs药物长期使用者的戒断症状<sup>[46]</sup>,服用氟马西尼的患者在戒断30 d后对BZDs药物的渴求及复用均显著降低。但是,应谨慎使用氟马西尼,因为它可能引起BZDs药物使用者惊恐发作和应激反应。

抗焦虑治疗使用BZDs药物的研究<sup>[47]</sup>中,使用丁螺环酮、丙咪嗪、帕罗西汀等抗焦虑药来协助BZDs药物的逐步减药过程,结果发现丁螺环酮以及丙咪嗪对BZDs药物的戒断或戒断症状的改善并不明显。而帕罗西汀的辅助减药效果尚不明确,但其对减药过程中焦虑症状的改善有积极的作用。

### 3.4 对处方医师的干预

镇静催眠药物滥用的形势严峻,多种因素会对处方行为产生影响<sup>[48-51]</sup>,针对处方医师的干预措施研究较少。既往研究多集中在医师对处方态度的调查<sup>[52]</sup>。一项329位医师参加的调查<sup>[53]</sup>显示:89%医师认为BZDs药物对认知功能有负面影响;88%认为BZDs药物与道路交通事故有关;79%认为BZDs药物与跌倒有关;58%认为如果患者感觉改善且没有不良事件,则长期使用镇静催眠药物是合理的;68%表示有能力帮助患者减药或停药,但有55%的医师认为要求患者停药有困难。与其他专科医师相比,全科医师更加了解镇静催眠药的不良反应,并认为长期使用可能不合理。尽管医师对镇静催眠药长期使用的风险有一定程度的认识,但是仍然需要对处方医师进行干预,使他们及时识别滥用风险较高的患者并转诊至精神专科治疗。

## 4 总结与展望

镇静催眠药滥用的形势较为严峻,干预手段多种多样,包括对患者的简单干预、心理干预、药物辅助干预,以及对处方医师的干预。总体而言,上述干预措施对于药物戒断和减小剂量有一定效果。但心理干预的方式较为单一,且实施者的水平高低不一,异质性较高,因此推广受限。简单干预操作简便、覆盖范围广、成本低、可行性高,研究结果确实有效,值得进一步推广。对于处方医师的干预,需多中心、长期随访的研究来证实其效果。未来的研究可不限于单一的干预方式,多种干预方式联合实施的真实世界研究更有价值,互联网技术以及人工智能的高速发展,使得数字化、个体化的干预方式将成为未来研究的重点。



## 参·考·文·献

- [1] 刘铁桥, 司天梅, 张朝辉, 等. 苯二氮草类药物临床使用专家共识[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2017, 23(1): 4-6.
- [2] Cao XL, Wang SB, Zhong BL, et al. The prevalence of insomnia in the general population in China: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0170772.
- [3] Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, et al. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries[J]. Sleep Med, 2005, 6(1): 5-13.
- [4] Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery[J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(2): 197-245.
- [5] Kollen BJ, van der Veen WJ, Groenhof F, et al. Discontinuation of reimbursement of benzodiazepines in the Netherlands: does it make a difference?[J]. BMC Fam Pract, 2012, 13: 111.
- [6] Lader M. Benzodiazepines revisited: will we ever learn? [J]. Addiction, 2011, 106(12): 2086-2109.
- [7] Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence[J]. N Engl J Med, 2017, 376(12): 1147-1157.
- [8] Schofield PR, Darlison MG, Fujita N, et al. Sequence and functional expression of the GABA<sub>A</sub> receptor shows a ligand-gated receptor superfamily[J]. Nature, 1987, 328(6127): 221-227.
- [9] de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J. Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence[J]. Psychopharmacology, 2003, 167(3): 297-303.
- [10] Jean C. Nonpharmacological treatments for anxiety disorders[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2002, 4(3): 305-319.
- [11] Buysse DJ. Insomnia[J]. JAMA, 2013, 309(7): 706.
- [12] Riemann D, Nissen C, Palagini L, et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(5): 547-558.
- [13] Olsson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States[J]. JAMA Psychiatry, 2015, 72(2): 136.
- [14] French DD, Campbell R, Spehar A, et al. Benzodiazepines and injury: a risk adjusted model[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005, 14(1): 17-24.
- [15] Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, et al. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam[J]. Sleep Med, 2008, 9(8): 818-822.
- [16] Smink BE, Egberts ACG, Lusthof KJ, et al. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents[J]. CNS Drugs, 2010, 24(8): 639-653.
- [17] Mets MAJ, Volkerts ER, Olivier B, et al. Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness[J]. Sleep Med Rev, 2010, 14(4): 259-267.
- [18] Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition[J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66 (Suppl 2): 9-13.
- [19] Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis[J]. Arch Clin Neuropsychol, 2004, 19(3): 437-454.
- [20] Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-drugs: an updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research[J]. Drugs R D, 2017, 17(4): 493-507.
- [21] 徐勇. 精神病院门诊患者苯二氮草类药物的使用分析[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(27): 27-28.
- [22] 黎彪, 石淑亚. 精神病专科医院300例住院患者中应用苯二氮草类药物情况分析[J]. 北方药学, 2016, 13(6): 171-172.
- [23] 王跃, 卫舒丽. 门诊医源性苯二氮草类药物依赖患者65例分析[J]. 实用神经疾病杂志, 2005(4): 64-65.
- [24] Cunningham CM, Hanley GE, Morgan S. Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use[J]. Health Policy, 2010, 97(2/3): 122-129.
- [25] García M, Olry LL, Ferrer L, et al. Analysis of changes in trends in the consumption rates of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs[J]. J Pharm Policy Pract, 2018, 11: 1.
- [26] Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, et al. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis[J]. Addiction, 2009, 104(1): 13-24.
- [27] Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances[J]. Dtsch Arztebl Int, 2015, 112(1/2): 1-7.
- [28] Anthierens S, Pasteels I, Habraken H, et al. Barriers to nonpharmacologic treatments for stress, anxiety, and insomnia: family physicians' attitudes toward benzodiazepine prescribing[J]. Can Fam Physician, 2010, 56(11): e398-e406.
- [29] Vicens C, Fiol F, Llobera J, et al. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice[J]. Br J Gen Pract, 2006, 56(533): 958-963.
- [30] Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care[J]. CNS Drugs, 2009, 23(1): 19-34.
- [31] Gorgels WJM, Oude Voshaar RC, Mol AJJ, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study[J]. Drug Alcohol Depend, 2005, 78(1): 49-56.
- [32] Mestres Gonzalvo C, Milosevic V, van Oijen BPC, et al. The use of an electronic clinical rule to discontinue chronically used benzodiazepines and related Z drugs[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(2): 227-231.
- [33] Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, et al. Effect of a pharmacist-led educational intervention on inappropriate medication prescriptions in older adults[J]. JAMA, 2018, 320(18): 1889.
- [34] van de Steeg-van Gompel CHPA, Wensing M, de Smet PAGM. Implementation of a discontinuation letter to reduce long-term benzodiazepine use: a cluster randomized trial[J]. Drug Alcohol Depend, 2009, 99(1/2/3): 105-114.
- [35] Bashir K, King M, Ashworth M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines[J]. Br J Gen Pract, 1994, 44(386): 408-412.
- [36] Voshaar RCO, Gorgels WJM, Mol AJJ, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial[J]. Br J Psychiatry, 2003, 182(6): 498-504.
- [37] Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, et al. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(5): CD009652.
- [38] Spiegel DA. Psychological strategies for discontinuing benzodiazepine treatment[J]. J Clin Psychopharmacol, 1999, 19: 178-225.
- [39] Claustrat B, Leston J. Melatonin: physiological effects in humans[J]. Neurochirurgie, 2015, 61(2/3): 77-84.
- [40] Haimov I, Lavie P, Laudon M, et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs[J]. Sleep, 1995, 18(7): 598-603.
- [41] Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, et al. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach[J]. Arch Intern Med, 1999, 159(20): 2456-2460.
- [42] Wright A, Diebold J, Otal J, et al. The effect of melatonin on benzodiazepine discontinuation and sleep quality in adults attempting to discontinue benzodiazepines: a systematic review and meta-analysis[J]. Drugs Aging, 2015, 32(12): 1009-1018.
- [43] Garcia-Borreguero D, Bronisch T, Apelt S, et al. Treatment of benzodiazepine withdrawal symptoms with carbamazepine[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1991, 241(3): 145-150.
- [44] Bobes J, Rubio G, Terán A, et al. Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: an assessment of its effectiveness in daily clinical practice[J]. Eur Psychiatry, 2012, 27(4): 301-307.
- [45] Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, et al. Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study[J]. Addict Biol, 2002, 7(4): 385-395.
- [46] An H, Godwin J. Flumazenil in benzodiazepine overdose[J]. CMAJ, 2016, 188(17/18): E537.
- [47] Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 3(3): CD011481.
- [48] Siriwardena AN, Qureshi Z, Gibson S, et al. GPs' attitudes to benzodiazepine and 'Z-drug' prescribing: a barrier to implementation of evidence and guidance on hypnotics[J]. Br J Gen Pract, 2006, 56(533): 964-967.
- [49] Anthierens S, Habraken H, Petrovic M, et al. The lesser evil? Initiating a benzodiazepine prescription in general practice[J]. Scand J Prim Health Care, 2007, 25(4): 214-219.
- [50] Anthierens S, Habraken H, Petrovic M, et al. First benzodiazepine prescriptions: qualitative study of patients' perspectives[J]. Can Fam Physician, 2007, 53(7): 1200-1201.
- [51] Cook JM, Marshall R, Masci C, et al. Physicians' perspectives on prescribing benzodiazepines for older adults: a qualitative study[J]. J Gen Intern Med, 2007, 22(3): 303-307.
- [52] Sleath B, Collins T. Physician responses to an educational intervention on improving their long-term prescribing of sedatives[J]. Patient Educ Couns, 1997, 31(3): 215-222.
- [53] Neves IT, Oliveira JSS, Fernandes MCC, et al. Physicians' beliefs and attitudes about Benzodiazepines: a cross-sectional study[J]. BMC Fam Pract, 2019, 20(1): 71.

[收稿日期] 2020-03-04

[本文编辑] 徐 敏

