

· 老年人睡眠障碍专栏 ·

老年失眠的长疗程药物治疗

张卫华

(北京大学精神卫生研究所, 卫生部精神卫生学重点实验室, 北京 100191)

【摘要】 本文检索 MEDLINE 和中国生物医学文献数据库, 对 2006 年 1 月以来发表的以老年人为研究对象、试验药物治疗时间>4 周的临床试验进行分析, 报道老年人失眠药物长疗程治疗的发展概括。

【关键词】 老年人; 入睡和睡眠障碍; 药物治疗

【中图分类号】 R749.92

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2011)01-0018-03

Long-term drug therapy of insomnia in the aged: a review

ZHANG Weihua

(Institute of Mental Health, Key Laboratory of Mental Health, Ministry of Health, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 We searched, from MEDLINE and Chinese BioMedical Literature Database, all clinical trials conducted in population with insomnia disorders aged 65 years or over who received drug therapy for over 4 weeks published from January 2006 to January 2011. We reviewed the current situation of drug or over therapy for insomnia disorders in the elderly population.

【Key words】 elderly; insomnia disorder; drug therapy

失眠在一般人群中有着较高的发生率, 并存在随着年龄增加而发生率增高的趋势^[1], 在临床实践中, 对于各种疾病的老年患者, 失眠也是最为常见的主诉之一。老年患者的失眠, 一个重要特点是慢性化的风险较年轻一些的成年人更高, 需要长期使用催眠药物治疗的情况更常见, 因此更需要长期使用有效、安全的催眠药。

我国的临床实践中, 苯二氮䓬类的艾司唑仑、咪达唑仑和非苯二氮䓬类的佐匹克隆及其新一代产品右佐匹克隆(eszopiclone)、唑吡坦和扎来普隆, 在老年患者人群中都有较广泛的使用, 它们的疗效和安全性都得到了认可。但在治疗疗程上, 为了避免或减少产生耐受性和依赖性的风险, 这些药的连续使用时间基本都要求不超过 4 周, 在有患者需要更长时间治疗时, 医师常不得不在“超说明书”使用或频繁换药之间选择。本文选择介绍 2006 年以来发表的连续用药时间>4 周的临床试验, 希望对读者了解老年失眠治疗的发展趋势有所帮助。

1 文献检索策略

笔者以主题词“入睡和睡眠障碍(英文主题词: sleep initiation and maintenance disorders)”和“老年人

(aged; 65 岁及以上)”为基本条件, 并对发表年限、文献类型、发表语言做了限定, 检索 MEDLINE 数据库, 检索条件: "sleep initiation and maintenance disorders"[MeSH Major Topic] AND "humans"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] AND English[lang] OR Chinese[lang]) AND "aged"[MeSH Terms] AND "2006/01/25"[PDat]: "2011/01/23"[PDat]^[2], 获得文献 119 篇; 检索中国生物医学文献数据库, 检索条件: (关键词: 随机对照) and(主题词: 入睡和睡眠障碍/全部树/AL/DH/DT/NU/PC/QL/RH/RT/SU/TH/XL/ZD/ ZH/ZJ/ZL/ZY), 命中 0 篇; 检索条件: (主题词: 老年人)and(主题词: 入睡和睡眠障碍/全部树/全部副主题词) 命中 1 篇文献^[3], 获得文献 0 篇。通过阅读摘要, 获得研究时间>4 周的试验 6 项^[4-9], 其中对失眠的诊断, 都以符合美国《精神障碍诊断和统计手册第四版》(DSM-IV)原发性失眠(primary insomnia)标准作为基础。

2 老年人失眠的长疗程(>4 周)药物治疗

2.1 镇静催眠药

有一项随机双盲安慰剂对照的临床试验^[4], 观察右佐匹克隆 2 mg Qn 治疗 ≥65 岁的单纯或合并其

他疾病的患者的失眠,显示在 12 周双盲治疗后,右佐匹克隆组各种睡眠的评估指标的改善优于安慰剂,且在 2 周的单盲安慰剂洗脱期间没有发生明显的反跳。两组发生率>5%的不良反应依次是头痛(右佐匹克隆 13.9%和安慰剂 12.4%)、不适口感(12.4%和 1.5%)和鼻咽炎症状(5.7%和 6.2%),除右佐匹克隆不适口感发生率较高($P<0.001$)外,其他不良反应的差异没有统计学意义。这项研究的样本在临床上有较好的代表性,许多患者合并患有骨骼肌肉、心血管等系统的疾病,因此上述疗效和安全性的结果对临床实践有较好的指导意义。

2.2 褪黑素及褪黑素受体激动剂

上面提到的我国临床上常用的几种催眠药,虽然化学结构不尽相同,但药效机制都与中枢系统神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)有关,这也是传统催眠药的共同特征。近年,对非作用于 GABA 系统的催眠药的研发,取得较大进展。

2005 年,美国批准褪黑素受体激动剂雷美尔通(ramelteon)用于治疗失眠症。一项设计严谨的交叉试验证明该药短期治疗老年人的慢性失眠有效而安全^[10]。此后,一项治疗时间长达 1 年的开放试验表明,雷美尔通(8 mg)对 ≥ 65 岁的老年患者,在治疗第 1 个月末、6 个月末和 12 个月末评估患者主观睡眠质量和不良反应,各时间点之间的差异没有统计学意义,不良反应不常见且轻微,显示该药长期使用疗效稳定而安全^[5]。另一项以 451 例成年人(18~79 岁)慢性失眠患者为研究对象的随机双盲安慰剂对照临床试验,并采用主观和多导睡眠图客观评价睡眠参数的变化,经过雷美尔通(8 mg)治疗 6 个月后,显示有效、安全,早上没有明显的残留效应,停药后未见失眠反跳等撤药反应^[6]。

外源性褪黑素也可以改善失眠患者的睡眠,虽然在包括我国、美国在内的许多国家都没获得治疗失眠的适应证,但它的各种制剂在改善包括时差综合征在内的各种失眠上,却有着广泛的使用。2007 年 6 月,欧洲批准褪黑素缓释剂型(prolonged-release melatonin)用于短期治疗原发性失眠,特别是用于改善 ≥ 55 岁的失眠人群的睡眠质量。在此基础上,英国学者完成的一项设计严谨的临床试验,则显示该剂型在长达 6 个月的治疗后,对老年患者的失眠依然有效且安全性良好,同时发现褪黑素缓释剂的疗效与基线褪黑素生理水平无关^[7]。

2.3 多塞平

由于许多失眠患者特别是慢性患者,会伴有一定的抑郁、焦虑情绪,即使其临床表现尚未达到抑郁或焦虑发作的程度,使用一些抗抑郁剂,也常常对改善患者的睡眠质量有效。因此,一些镇静作用相对较强的抗抑郁剂,如曲唑酮、米氮平、多塞平等,在临床上用于治疗慢性失眠的情况并不少见。

作为三环类抗抑郁剂的代表药之一,多塞平用于治疗原发性失眠的报道很早就有,但当时常用的剂量范围(12.5~75 mg)虽然低于治疗抑郁(75~150 mg)的剂量范围,仍会给一些患者带来难以忍受的抗胆碱能等不良反应。更低剂量剂型的问世,为多塞平成为治疗慢性失眠的“适应证”药物带来更大的可能。一项随机双盲平行安慰剂对照试验,在既往试验证明多塞平 1, 3 和 6 mg 治疗 18~64 岁成年人慢性失眠有效的前提下,对夜间服用多塞平 1 mg ($n=77$)或 3 mg ($n=82$ 或 81)治疗 ≥ 65 岁老年人的疗效和安全性进行了进一步验证,采用多导睡眠图记录结合主观感受评价睡眠改善的程度,结果显示,在治疗的第 1 晚,多塞平 3 mg 组睡眠即优于另外两组的改善($P<0.001$),这种疗效在第 4 周、12 周末评价时稳定持续;多塞平 1 mg 在许多时间点的多个睡眠参数的改善,也优于安慰剂。两个剂量的治疗组,都没有观察到明显的抗胆碱能等不良反应以及晨间残留效应和停药后的撤药反应。该研究认为,夜间服用多塞平 1 或 3 mg 治疗慢性失眠有效而安全,且可以长期使用^[8]。

一项样本量较小(帕罗西汀组 14 例;安慰剂组 13 例)的双盲随机对照试验,发现 6 周治疗后,帕罗西汀对老年人的失眠治疗是无效的^[9]。

3 讨论

临床实践中,老年人的失眠治疗往往具有较高的挑战性,药物的长期治疗的效果和安全性问题是其中一个尤为值得关注的问题。本文以目前临床上对催眠药连续使用时间 ≤ 4 周的要求为基础,系统检索复习治疗时间 >4 周的各类临床试验,希望对读者了解老年失眠的药物长疗程治疗有所帮助。

设计规范、实施质量控制严格的临床试验所获得的数据,是指导临床实践的重要依据。同时也要强调,医师在临床工作中面对的主要是患病的个体,在运用以群体为基础获得的循证医学证据时,首先

要对患者做充分的评估,在此基础上形成的准确全面的诊断,是制定正确治疗方案的前提。其次,老年人失眠的发生和发展可能很复杂,将睡眠障碍诊治作为自己临床兴趣点或专业方向的医师,应充分了解并掌握一些特殊睡眠障碍的识别和诊断,如快速眼动睡眠行为障碍^[10]、不宁腿综合征、睡眠呼吸障碍等,都是更常见于老年人而可能存在失眠主诉的疾病。第三,催眠药物治疗即使能够改善患者的失眠主诉,却不能改善患者关于睡眠和失眠的错误认知,而如果这些错误认知没有得到有效纠正,患者同时存在一些不良的睡眠卫生习惯,任何药物的长期疗效都可能会大打折扣。最近发表的一项设计严谨、总治疗观察时间长达近 8 个月(急性期治疗 6 周,维持治疗 6 个月)的临床试验,发现对持续性(慢性)失眠,急性期阶段药物合并认知行为治疗的疗效最佳,而在药物治疗中止后,认知行为治疗维持治疗可获得最佳的长期结局^[11],因此,对尤其是慢性失眠患者,应始终重视准确使用非药物治疗的方法。

【参考文献】

- [1] 张 斌, 荣润国. 失眠性别差异的荟萃分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2007, 21(10): 731-736.
- [2] U.S. National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information. MEDLINE [DB/OL]. (2010-12-10) [2010-12-11] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [3] 中国医学科学院信息研究所. 中国生物医学文献数据库 [DB/OL]. (2011-1-26)[2011-1-26] <http://sinomed.imicams.ac.cn/zh/search.jsp>.
- [4] Ancoli-Israel S, Krystal AD, McCall WV, *et al.* A 12-week, randomized, double-blind, placebo controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia[J]. *Sleep*, 2010, 33(2): 225-234.
- [5] Richardson GS, Zammit G, Wang-Weigand S, *et al.* Safety and subjective sleep effects of ramelteon administration in adults and older adults with chronic primary insomnia: a 1-year, open-label study [J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(4): 467-476.
- [6] Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, *et al.* Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia[J]. *Sleep*, 2009, 32(3): 351-360.
- [7] Wade AG, Ford I, Crawford G, *et al.* Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety [J]. *BMC Med*, 2010, 8(1): 51-68.
- [8] Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, *et al.* Efficacy and safety of doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week sleep laboratory and outpatient trial of elderly subjects with chronic primary insomnia [J]. *Sleep*, 2010, 33(11), 1553- 1561.
- [9] Reynolds III CF, Buysse DJ, Miller MD, *et al.* Paroxetine treatment of primary insomnia in older adults[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14(9): 803-807.
- [10] Roth T, Seiden D, Wang-Weigand S, *et al.* A 2-night, 3-period, crossover study of ramelteon's efficacy and safety in older adults with chronic insomnia [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(5): 1005-1014.
- [11] 张卫华, 周东丰. REM 睡眠期行为障碍[J]. 中国心理卫生杂志, 2008, 22(9): 706-708.
- [12] Morin CM, Vallières A, Guay B, *et al.* Cognitive behavioral therapy, single and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2009, 301(19): 2005-1015.