

· 老年人认知功能障碍专栏 ·

曲唑酮治疗老年期痴呆睡眠障碍的临床探讨

徐 淼¹, 潘 霄², 尹 又³, 拓西平^{1*}

(第二军医大学: ¹附属长海医院老年病科, ²心理与精神卫生学系医学心理学教研室, 上海 200433; ³附属长征医院神经内科, 上海 200003)

【摘要】目的 评价曲唑酮治疗老年期痴呆睡眠障碍(SD)的临床效果。**方法** 2012年1月至2012年12月,选择在长海医院接受治疗的老年期痴呆SD患者63例,年龄60~80(79.1 ± 7.4)岁,随机分配到曲唑酮组、氯硝西泮组和阿米替林组,每组21例,分别采用各自药物进行治疗4周。于治疗前、后评估睡眠改善情况,并采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评价临床疗效,同时采用副作用量表即治疗急症症状量表(TESS)评价不良反应,并进行比较分析。**结果** 曲唑酮组总有效率85.7%,高于阿米替林组(76.2%)和氯硝西泮组(66.7%, $\chi^2 = 6.860$, $P < 0.05$);曲唑酮组与氯硝西泮组比较,HAMA、HAMD评分均显著降低($t = 4.21, 5.13$; $P < 0.05$),曲唑酮组与阿米替林组比较,HAMA、HAMD评分均显著降低($t = 6.47, 7.24$; $P < 0.05$);曲唑酮组不良反应发生率,程度轻,患者耐受性好。**结论** 曲唑酮能有效缓解老年期痴呆SD及伴随的焦虑、抑郁情绪,不良反应小,值得临床进一步研究。

【关键词】 睡眠; 痴呆; 曲唑酮; 焦虑; 抑郁

【中图分类号】 R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00079

Trazodone for treatment of sleep disorders in senile dementia: a clinical observation

XU Miao¹, PAN Xiao², YIN You³, TUO Xi-Ping^{1*}

(The Second Military Medical University: ¹Department of Geriatrics, Changhai Hospital, ²Department of Psychology and Mental Health, Shanghai 200433, China; ³Department of Neurology, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of trazodone in the treatment of sleep disorders (SD) in the senile dementia patients. **Methods** A total of 63 elderly dementia patients admitted in Changhai Hospital from January to December 2012, aged 60 to 80 (79.1 ± 7.4) years, presenting SD, were randomly divided into trazodone group ($n = 21$), clonazepam group ($n = 21$) and amitriptyline group ($n = 21$). The course of therapy was 4 weeks for the 3 groups. The patients' sleep status was assessed before and after treatment. The clinical efficacy was evaluated by Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Hamilton Depression Scale Rating (HAMD). The adverse effects were assessed by Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results** The total efficiency was 85.7% in trazodone group, significantly higher than that of amitriptyline group (76.2%) and clonazepam group (66.7%, Chi-square = 6.860, $P < 0.05$). The HAMA and HAMD were dramatically lower in trazodone group than in clonazepam group ($t = 4.21, 5.13$; $P < 0.05$) and amitriptyline group ($t = 6.47, 7.24$; $P < 0.05$). The trazodone group had lower incidence of adverse reactions, milder side effects and better tolerance. **Conclusion** Trazodone can effectively relieve SD and accompanying anxiety and depression in the senile dementia patients only with mild side effect, which is worth to further clinical study.

【Key words】 sleep; dementia; trazodone; anxiety; depression

Corresponding author: TUO Xiping, E-mail: xptuo_01@126.com

睡眠障碍(sleep disorder, SD)是老年期痴呆的并发症之一,会给老年患者的生活功能和质量造成明显影响^[1],也是导致老年期痴呆患者住院的原因之一^[2]。老年期痴呆SD的病因多样,包括

与痴呆有关的病理生理学变化、感觉减退、环境刺激等。流行病学调查发现阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者不论在疾病的哪个阶段,其睡眠障碍的发生率都高达40%^[3]。Grace

收稿日期: 2014-03-23; 修回日期: 2014-04-24

潘霄为共同第一作者

通信作者: 拓西平, E-mail: xptuo_01@126.com

等^[4]的研究显示, < 30%睡眠障碍的患者使用过镇静催眠类药物。在老年期痴呆患者SD的治疗中, 有催眠作用的抗抑郁药曲唑酮 (trazodone) 扮演了重要的角色^[5], 但当前关于曲唑酮治疗老年期痴呆SD效果的研究仍鲜见。本研究拟评估曲唑酮对老年期痴呆SD患者的治疗效果, 以丰富对该类患者的临床治疗经验。

1 对象与方法

1.1 对象

2012年1月至2012年12月, 选择在长海医院接受治疗的老年期痴呆患者232例。年龄60~80 (79.1 ± 7.4) 岁, 近2/3的患者 (64.6%) 为女性。在符合DSM-IV痴呆诊断标准的基础上, 还需达到《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版 (CCMD-3) 失眠症的诊断标准。排除随访时间 < 12个月、轻度认知功能障碍、其他可能导致认知功能障碍的因素 (如抑郁症、甲状腺功能减退、药物等) 及精神障碍和躯体疾病所致失眠, 共69例。在163例中, 63例存在睡眠障碍, 100例不存在睡眠障碍。患者除痴呆外的合并症和攻击性通过病历进行收集, 采用日常活动评价量表 (Instrumental Activities of Daily Living Scale, IADL) 进行功能评估, 采用临床痴呆评定量表 (Clinical Dementia Rating, CDR) 判断痴呆的阶段。研究对象基线特征见表1。

1.2 治疗方法

停用其他一切镇静药物进行为期1周的清洗期。采用完全随机分组方法, 将63例患者按照就诊顺序从1到63编号, 利用SPSS 14.0生成随机数字表, 产生观察单位编号和随机数字, 一一对应, 将全部随机数字从小到大编序号, 按预先规定的序号1~21为第1组, 序号22~42为第2组, 序号43~63为第3组, 从而将63例患者完全随机分配到3个组内。临床观察4周。给药方案: 甲组, 曲唑酮50~100mg; 乙组, 氯硝西泮 (clonazepam) 2~4mg; 丙组, 阿米替林 (amitriptyline) 50mg, 每晚1次。

1.3 疗效评定

由两名主治医师以上老年科医师 (两者间一致性检验Kappa = 0.81) 通过临床访谈对疗效进行比较分析。患者第1周和第4周到门诊进行汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD) 和汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA) 测定, 并询问有无副作用。

表1 研究对象基线特征

Table 1 Baseline characteristics of the subjects with sleep disorders [n = 63, n(%)]

Item	Subjects
Educational level	
Junior high school	13 (20.6)
High school	27 (42.9)
Junior College	8 (12.7)
Bachelor or above	10 (23.8)
Most frequent co-morbidity	
Systemic blood hypertension	35 (55.6)
Dyslipidemia	11 (17.5)
Diabetes mellitus	15 (23.8)
Smoking	15 (23.8)
Previous stroke	7 (11.1)
Coronary artery disease	3 (4.8)
Functionality(IADL)	
Dependent	48 (76.2)
Independent	15 (23.8)
Type of dementias	
AD	45 (71.4)
Mixed	6 (9.5)
VD	5 (7.9)
FTD	4 (6.3)
LBD	1 (1.6)
Others	2 (3.2)
CDR	
1	25 (39.7)
2	32 (50.8)
3	6 (9.5)
Report of aggressiveness	
Yes	42(66.7)
No	21(33.3)

IADL: Instrumental Activities of Daily Living Scale; VD: vascular disease; FTD: frontotemporal dementia; LBD: Lewy body dementia; CDR: Clinical Dementia Rating

3组年龄、性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3组在治疗前的睡眠状况方面, 包括平均睡眠时间、夜间觉醒次数、早醒次数、主观睡眠满意度 (5级评分: 满意、较满意、一般、较差、很差) 等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3组在治疗前的HAMA、HAMD得分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

疗效评定如下^[6]。以下3种主诉情况均为治疗有效: 睡眠时间恢复正常, 或睡眠时间 > 6h, 醒后精力充沛; 睡眠改善, 睡眠时间增加 $\geq 3h$, 睡眠深度增加; 睡眠改善, 但睡眠时间增加 < 3h。无效: 睡眠无明显改善, 包括睡眠时间无增加、入睡困难如前、眠浅易醒如前。

副作用以副反应量表即治疗急诊症状量表 (Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 评定, 分别于治疗前和治疗后1, 2, 4周进行检查, 治疗前和治疗第4周末测定血压、脉搏及血常规、尿常规、肝功

能,行心电图检查。

1.4 统计学处理

采用统计学软件SPSS14.0(SPSS, Chicago, USA)对数据进行整理和分析,计量资料数据用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,计数资料数据用百分率表示,3组间计数资料比较用卡方检验,两组间计量资料比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

曲唑酮组治疗有效18例(85.7%),高于阿米替林组(16例,76.2%)和氯硝西泮组(14例,66.7%),3组之间差异有统计学意义($\chi^2 = 6.860, P < 0.05$)。

2.2 两组HAMA和HAMD评分比较

曲唑酮组与氯硝西泮组以及与阿米替林组比较,HAMA和HAMD评分均显著降低,分别为($t = 4.21, 5.13; P < 0.05$)和($t = 6.47, 7.24; P < 0.05$);氯硝西泮组与阿米替林组比较,HAMA和HAMD评分均显著降低($t = 4.05, 4.88; P < 0.05$;表2)。

表2 2组治疗前后HAMA和HAMD评分比较
Table 2 Comparison of HAMA and HAMD scores before and after treatment in 3 groups ($n = 21, \bar{x} \pm s$)

Group	HAMA	HAMD
Trazodone	6.6 ± 1.3	6.5 ± 2.7
Clonazepam	$10.5 \pm 2.7^*$	$11.3 \pm 3.2^*$
Amitriptyline	$14.1 \pm 2.6^{*#}$	$15.4 \pm 5.8^{*#}$

HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale. Compared with trazodone group, $^*P < 0.05$; compared with clonazepam group, $^{*#}P < 0.05$

2.3 不良反应

曲唑酮组有5例患者出现头晕、恶心、食欲不振等不良反应,程度轻,不影响治疗,发生率为23.8%,多于治疗1周后开始缓解。氯硝西泮组患者中有8例患者出现不同程度的困倦、嗜睡、无力等不良反应,发生率为38.1%,未影响治疗,多于治疗2周后开始缓解。阿米替林组患者在治疗过程中有9例出现了不同程度的头晕、思睡、口干等不良反应,发生率为42.9%,未影响治疗,但持续到治疗1个月仍无明显改善。

3 讨论

目前,对老年期痴呆睡眠障碍的临床治疗仍然以苯二氮䓬类如艾司唑仑(estazolam)、阿普唑仑(alprazolam)、氯硝西泮等镇静催眠药物治疗为主,虽此类药物也具有引导入睡与抗焦虑抑郁的作

用,但因过度镇静、影响认知功能、药物依赖等副作用,限制了其临床应用。抗抑郁药是治疗老年SD的选择之一^[7]。三环抗抑郁药已被用于治疗非痴呆患者的SD,尤其是当SD与抑郁症有关时^[8,9]。然而,该类药物的抗胆碱作用可导致认知损伤和提高精神混乱的风险。

曲唑酮既阻断5-羟色胺2A(5-HT_{2A})受体,又抑制5-羟色胺再吸收,还能阻断H受体和 α -肾上腺素能受体,目前已广泛应用于抑郁症的治疗中。曲唑酮常用剂量是150~200mg/d,特殊情况下可用50mg/d和600mg/d。由于其相对安全和低胆碱能受体抑制作用,曲唑酮已被用于治疗老年心血管病患者的抑郁症。曲唑酮还阻断组胺受体,这是它强镇静作用的原因。嗜睡虽是曲唑酮的副作用之一,但这种副作用已被用于多种情况下的睡眠诱导^[10]。25~100mg/d的剂量用于治疗失眠症或5-羟色胺再摄取抑制剂类药物导致的失眠副反应^[11]。许多研究评估了曲唑酮治疗SD患者的情况,如Saletu-Zyhlarz等^[12]使用多导睡眠仪评估了11例抑郁症SD患者和11名健康受试者,发现曲唑酮100mg/d能够提高睡眠参数。Zornberg等^[13]报道由于抗抑郁药所引起的继发性失眠的患者中应用曲唑酮50mg/d,他们的主观睡眠参数匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)好转。Kaynak等^[14]也报道了类似的发现,100mg/d的曲唑酮使用1周后提高了主观和客观的睡眠质量。

曲唑酮由于其抗胆碱作用弱、耐受性良好,适用于老年人群。Lebert等^[15]的研究表明,老年期痴呆患者使用曲唑酮的副反应没有增加。本研究中,曲唑酮治疗对85.7%老年期痴呆SD患者有效,呈现良好的耐受性。与氯硝西泮和阿米替林比较,曲唑酮每晚50~100mg,使老年期痴呆SD患者睡眠、所伴发的焦虑和抑郁情绪状态更加改善,不良反应也相对较轻,值得临床进一步研究。

【参考文献】

- [1] Salami O, Lyketsos C, Rao V. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2011, 26(8): 771-782.
- [2] Ownby RL, Peruyera G, Acevedo A, et al. Subtypes of sleep problems in patients with Alzheimer's disease[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2014, 22(2): 148-156.
- [3] McCurry SM, Logsdon RG, Teri L, et al. Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1999,

- 12(2): 53–59.
- [4] Grace J, Walker M, McKeith I. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, 15(11): 1028–1033.
- [5] Wang LY, Raskind MA, Quinn JF. Using psychotropic medications to manage problem behaviors in dementia[J]. *Dementia*, 2013: 111–119.
- [6] Cui WZ, Kong LL, Wang LG, *et al.* Trazodone for senile patients with insomnia: a clinical observation[J]. *Med J Qilu*, 2009, 24(5): 104–105. [崔维珍, 孔伶俐, 王立刚, 等. 曲唑酮治疗老年期失眠症的临床观察[J]. 齐鲁医学杂志, 2009, 24(5): 104–105.]
- [7] Han F. Pay more attention to sleep disorders in the elderly[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2011, 10(1): 1–2. [韩 芳. 重视对老年人睡眠疾患的认识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(1): 1–2.]
- [8] Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, *et al.* Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people[J]. *CMAJ*, 2007, 176(10): 1449–1454.
- [9] Zhang WH. Long-term drug therapy of insomnia in the aged: a review[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2011, 10(1): 18–20. [张卫华. 老年失眠的长疗程药物治疗[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(1): 18–20.]
- [10] James SP, Mendelson WB. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review[J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(6): 752–755.
- [11] Cantarelli M, Marcolin MA. Trazodona: farmacologia e interações medicamentosas[J]. *Rev Psiquiatr Clin*, 2006, 33: 329–336.
- [12] Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, *et al.* Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26(2): 249–260.
- [13] Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia[J]. *Am J Psychiatry*, 1994, 151: 1069–1072.
- [14] Kaynak H, Kaynak D, Gözükmizi E, *et al.* The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants[J]. *Sleep Med*, 2004, 5(1): 15–20.
- [15] Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, *et al.* Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, 17(4): 355–359.

(编辑: 王雪萍)

· 消 息 ·

声 明

本刊2013年第12卷第12期第916页“补肺活血胶囊对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响”一文,第916页中文作者姓名中第一作者“张琳”更改为“张玲”。特此声明。

《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
2014-05-28