

# 小剂量喹硫平对比唑吡坦治疗老年失眠症的临床观察

张应忠<sup>1\*</sup>, 侯言彬<sup>2#</sup> (1.宁波市康宁医院老年科, 浙江 宁波 315201; 2.宁波市第一医院精神卫生科, 浙江 宁波 315010)

中图分类号 R256.23 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0717-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.14

**摘要** 目的:比较小剂量喹硫平和唑吡坦治疗老年失眠症的疗效和安全性。方法:将68例老年失眠症患者随机均分为试验组与对照组。试验组患者每晚口服喹硫平片25 mg,并根据疗效和耐受性调整剂量,最大剂量不超过100 mg;对照组患者每晚睡前口服唑吡坦片10 mg。两组患者均治疗4周。采用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分评价患者的睡眠状况,并据此评价疗效,采用多导睡眠图(PSG)观察试验组患者的睡眠参数;比较两组患者的总有效率和不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者的PSQI量表评分的总分、睡眠质量、睡眠时间、睡眠效率评分与同组治疗前比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),而两组间各项PSQI评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );试验组与对照组患者的总有效率分别为73.5%和85.3%,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );接受PSG监测的27例试验组患者的总睡眠时间、觉醒时间、觉醒次数、睡眠效率与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:小剂量喹硫平治疗老年失眠症的疗效与安全性与相关指南推荐的唑吡坦相当。

**关键词** 喹硫平;小剂量;唑吡坦;失眠;老年患者;疗效比较

## Clinical Observation of Small Dose of Quetiapine versus Zolpidem in the Treatment of Insomnia in Elderly Patients

ZHANG Ying-zhong<sup>1</sup>, HOU Yan-bin<sup>2</sup> (1.Dept. of Geriatrics, Ningbo Kangning Hospital, Zhejiang Ningbo 315201, China; 2.Dept. of Psychiatry, Ningbo First Hospital, Zhejiang Ningbo 315010, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To compare the effectiveness and safety of quetiapine and zolpidem in the treatment of insomnia in elderly patients. **METHODS:** 68 elderly patients with insomnia were randomly divided into trial group and control group. Trial group was given oral dose of Quetiapine tablet 25 mg at night by therapeutic effect and tolerance with maximal dose of 100 mg; control group received Zolpidem tablets 10 mg orally at bedtime. Treatment course of 2 groups lasted for 4 weeks. The sleep status of patients was evaluated by PSQI, and therapeutic efficacy was evaluated; the sleep parameters of trial group were observed by PSG. Total effectiveness and the occurrence of ADR were compared between 2 groups. **RESULTS:** PSQI score, sleep quality, hour of sleep and sleep efficiency of 2 groups had statistical significance before and after treatment ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in PSQI score between 2 groups ( $P > 0.05$ ). Total effective rates of treatment group and control group were 73.5% and 85.3%; there was no statistical significance ( $P > 0.05$ ). Total hour of sleep, awakening time, awakening times and sleep efficiency of 27 patients in trial group who were observed by PSG had statistical significance before and after treatment ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the rate of ADR between 2 groups ( $P > 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Therapeutic efficacy and safety of small dose of quetiapine recommended by related guideline is similar to those of zolpidem.

**KEYWORDS** Quetiapine; Small dose; Zolpidem; Insomnia; Elderly patients; Comparison of therapeutic efficacy

失眠通常指患者对睡眠时间和/或质量不满足并影响日间社会功能的一种主观体验。失眠症按病因可划分为原发性和继发性两类<sup>[1]</sup>。日间功能损害包括疲累、困乏、注意力不集中等,可引起患者焦虑、抑郁等心理和情绪的改变。目前,治疗失眠症的药物主要是苯二氮草类受体激动药、褪黑素受体激动药等,但该类药物可导致患者药物依赖、反跳性失眠、戒断症状、逆行性遗忘、认知功能损害以及呼吸抑制等不良反应<sup>[2]</sup>。国内、外有研究发现,小剂量喹硫平具有改善睡眠进程、提高

主观睡眠质量的作用<sup>[3-4]</sup>。此外,小剂量喹硫平还可用于治疗老年帕金森患者的失眠症<sup>[5]</sup>。因此,笔者尝试应用小剂量喹硫平治疗34例老年失眠症,取得了较好的疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2012年2月—2013年8月在宁波市康宁医院老年科或宁波市第一医院精神卫生科门诊就诊的确诊为失眠症的老年患者68例,采用随机数字表法将入选患者均分为试验组和对照组。试验组患者男性11例,女性23例,平均年龄( $67.4 \pm 5.6$ )岁,平均病程( $11.2 \pm 8.3$ )个月;对照组患者男性15例,女性19例,平均年龄( $63.1 \pm 7.4$ )岁,平均病程( $14.6 \pm 10.2$ )个月。两组患者的年龄、性别、病程等一般资料比较,差异无统

\* 主治医师。研究方向:老年精神医学。电话:0574-86690900。  
E-mail: laodazyz@126.com

# 通信作者:主治医师,博士。研究方向:老年医学,精神医学。  
E-mail: 282403900@qq.com

计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本治疗方案经医院有关部门批准,所有患者均知情同意并签署了知情同意书。

## 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 年龄 $\geq 60$ 岁,性别不限;符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》<sup>[6]</sup>失眠症的诊断标准。

1.2.2 排除标准 合并其他精神疾病患者;痴呆患者或其他认知功能障碍者;严重肝、肾功能不全者;合并癫痫、脑外伤、肿瘤者;药物滥用者。

1.2.3 中止标准 失访者;发现严重躯体疾病者;合并使用其他改善睡眠的药物者。

## 1.3 治疗方法

试验组患者每晚口服唑硫平片(无锡阿斯利康制药有限公司)25 mg,必要时可增加剂量,最大剂量不超过100 mg;对照组患者每晚口服唑吡坦片(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司)10 mg。研究前1周应用过镇静催眠药物或其他有助睡眠的药物者,洗脱1周后进入本试验。两组患者均治疗4周。

## 1.4 疗效判定与安全性评价标准

采用匹兹堡睡眠质量指数<sup>[7]</sup>(PSQI)量表评分评估患者的睡眠状况。PSQI量表包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能7个因子,共18个条目,按1~3分评分,总分越高,睡眠质量越差。由于两组患者均使用了催眠药物,故“催眠药物”项不予评分。以患者的PSQI总分减分率判断疗效。减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$ 。治愈:减分率 $\geq 75\%$ ;显效:50% $\leq$ 减分率 $< 75\%$ ;有效:25% $\leq$ 减分率 $< 50\%$ ;无效:减分率 $< 25\%$ 。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

采用多导睡眠图(PSG)分析唑硫平对患者睡眠结构的影响,包括睡眠进程和睡眠结构两大项,共计11项指标。睡眠进程:总记录时间、入睡潜伏期、觉醒时间、觉醒次数、睡眠时间、睡眠效率;睡眠结构:非快速眼动(NREM)1~4期(即S<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>、S<sub>3</sub>、S<sub>4</sub>期)时间百分比、快速眼动(REM)睡眠时间百分比。

安全性评价采用药物副作用量表(TESS)。治疗前、后检测患者的血压、体质量、血常规、肝肾功能和心电图。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,由于PSQI数据不符合正态分布,故采用Wilcoxon秩和检验;计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后PSQI评分比较

治疗后,两组患者PSQI量表评分的总分、睡眠质量、睡眠时间、睡眠效率评分与同组治疗前比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而两组间各项PSQI评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表1。

### 2.2 两组患者疗效比较

两组患者治疗后睡眠状况均有所改善。试验组总有效率为73.5%,对照组总有效率为85.3%,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

表1 两组患者治疗前后PSQI评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of PSQI score between 2 groups before and after treatment (score,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	试验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
总分	13.38 $\pm$ 3.27	8.26 $\pm$ 3.60*	14.19 $\pm$ 2.85	9.67 $\pm$ 2.68*
睡眠质量	2.16 $\pm$ 0.74	1.12 $\pm$ 0.80*	2.53 $\pm$ 0.67	1.54 $\pm$ 0.77*
入睡时间	2.24 $\pm$ 0.60	2.05 $\pm$ 0.74	2.29 $\pm$ 0.46	2.14 $\pm$ 0.62
睡眠时间	2.58 $\pm$ 0.91	1.01 $\pm$ 1.07*	2.25 $\pm$ 0.81	1.36 $\pm$ 0.49*
睡眠效率	2.70 $\pm$ 0.74	1.16 $\pm$ 1.18*	2.69 $\pm$ 0.54	1.57 $\pm$ 0.48*
睡眠障碍	1.38 $\pm$ 0.67	1.14 $\pm$ 0.69	1.56 $\pm$ 0.46	1.15 $\pm$ 0.64
日间功能	2.32 $\pm$ 0.68	1.78 $\pm$ 0.72	2.87 $\pm$ 0.76	1.91 $\pm$ 0.93

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$

vs. before treatment in the same group: \* $P<0.05$

表2 两组患者疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacies between 2 groups (case)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率, %
试验组	34	5	12	8	9	73.5
对照组	34	6	13	10	5	85.3

### 2.3 试验组患者治疗前后PSG参数比较

试验组患者中,有27例接受了PSG监测。患者的总睡眠时间、觉醒时间、觉醒次数、睡眠效率与治疗前比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );而入睡潜伏期、睡眠结构与治疗前比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 试验组患者治疗前后PSG参数比较(% ,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of PSG parameter in trial group before and after treatment(% ,  $\bar{x} \pm s$ )

PSG参数	治疗前	治疗后
总睡眠时间, min	318.6 $\pm$ 57.71	421.8 $\pm$ 66.63 <sup>#</sup>
入睡潜伏期, min	44.64 $\pm$ 10.19	41.86 $\pm$ 11.64
觉醒时间, min	80.34 $\pm$ 20.85	64.30 $\pm$ 22.01 <sup>#</sup>
觉醒次数, 次	5.58 $\pm$ 2.63	4.31 $\pm$ 1.97*
睡眠效率	72.98 $\pm$ 4.54	88.64 $\pm$ 6.38 <sup>#</sup>
NREM S <sub>1</sub> 期时间百分比	11.56 $\pm$ 4.21	10.36 $\pm$ 3.70
NREM S <sub>2</sub> 期时间百分比	55.04 $\pm$ 6.35	56.26 $\pm$ 7.62
NREM S <sub>3</sub> 期时间百分比	5.82 $\pm$ 1.87	6.58 $\pm$ 2.06
NREM S <sub>4</sub> 期时间百分比	5.41 $\pm$ 1.11	6.02 $\pm$ 1.87
REM睡眠时间百分比	16.25 $\pm$ 4.25	18.56 $\pm$ 3.94

与治疗前比较: \* $P<0.05$ , <sup>#</sup> $P<0.01$

vs. before treatment: \* $P<0.05$ , <sup>#</sup> $P<0.01$

### 2.4 不良反应

治疗结束时,试验组患者的TESS评分为(2.82 $\pm$ 1.69)分,对照组为(2.57 $\pm$ 1.34)分,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。试验组患者中自觉困倦4人,头昏3人,口干3人,便秘1人;对照组患者中自觉困倦2人,头昏4人,口干5人,头痛1人。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。上述不良反应均较轻,未予特殊处理均自行好转。

观察期间,两组患者的血压、体质量、血常规、肝肾功能等检查未见异常改变。心电图监测发现:试验组有2例患者出现非特异性ST-T波改变,对照组有1例患者出现非特异性T波改变。停药2周后复查,3例患者的心电图均恢复正常。

### 3 讨论

有研究表明,小剂量喹硫平有助于改善老年患者的睡眠障碍,疗效与唑吡坦相当,不良反应的发生率也无明显差异<sup>[8-9]</sup>。由于苯二氮草类药物易发生共济失调、意识模糊、反常运动、呼吸抑制等不良反应,近年来《中国成人失眠诊断与治疗指南》多推荐使用非苯二氮草类药物(Non-BZDs)如唑吡坦等来治疗老年失眠患者<sup>[1]</sup>。本研究结果显示,短期口服小剂量喹硫平治疗老年失眠症在疗效和安全性上与唑吡坦相比无显著性差异。

目前,喹硫平治疗失眠的机制尚不明了。喹硫平对5-羟色胺(5-HT<sub>2</sub>)受体和组胺H<sub>1</sub>受体具有高度亲和力,对胆碱能毒蕈碱受体和苯二氮草受体基本无亲和力,从而使喹硫平在有效改善失眠症状的同时具有良好的安全性。对健康志愿者的研究表明,喹硫平可缩短入睡潜伏期、减少觉醒次数、增加总睡眠时间并提高睡眠效率<sup>[10]</sup>。对原发性失眠患者的研究证实,喹硫平可增加总睡眠时间、提高睡眠效率,但对睡眠潜伏期无明显影响<sup>[5]</sup>。本研究对喹硫平治疗的27例失眠患者的PSG监测数据也表明,喹硫平可延长老年患者的总睡眠时间、减少觉醒次数、提高睡眠效率,提示该药主要影响了患者的睡眠进程,而对REM睡眠时间百分比等睡眠结构参数无明显作用;此外,其改善患者主观的睡眠质量、睡眠时间和睡眠效率方面与唑吡坦相当。

本研究中,大部分患者口服25 mg喹硫平即可改善睡眠,个别患者需要加大剂量。不良反应以困倦、头昏和口干较为常见,症状均轻微,未见严重不良反应发生。有研究表明,即使小剂量的喹硫平,也应注意可能导致的体质量增加、体质量指数改变等代谢风险<sup>[11]</sup>。在本研究期间,所有患者未见体质量的改变,但临床治疗中仍需注意监测相关代谢指标。

综上所述,本研究比较了小剂量喹硫平对比唑吡坦治疗老年失眠症患者的疗效和安全性,发现小剂量喹硫平可改善老年失眠症患者的客观睡眠指标和主观睡眠评分,具有潜在的临床应用价值,值得进一步研究。本研究的局限性在于样本量偏小,未采用盲法,可能会对结果产生一些偏倚。此外,建议今后的研究应适当延长观察时间,以观察喹硫平治疗老年失眠症的长期有效性和安全性。

### 参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组.中国成人失眠诊断与治疗指南[J].中华神经科杂志,2012,45(7):534.
- [2] Huang YS, Hsu SC, Liu SI, et al. A double-blind, randomized, comparative study to evaluate the efficacy and safety of zaleplon versus zolpidem in shortening sleep latency in primary insomnia[J]. *Chang Gung Med J*, 2011, 34(1):50.
- [3] Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(5):718.
- [4] 唐开旺,邝云航,张瑜良,等.小剂量喹硫平对失眠症患者睡眠质量及心理健康状况的影响[J].临床心身疾病杂志,2012,18(2):156.
- [5] Wiegand MH, Landry F, Brückner T, et al. Quetiapine in primary insomnia: a pilot study[J]. *Psychopharmacology*, 2008, 196(2):337.
- [6] 中华医学会精神科分会.中国精神障碍分类与诊断标准[M].3版.济南:山东科学技术出版社,2001:118-119.
- [7] 汪向东,王希林,马弘.心理卫生评定量表手册:增订版[M].北京:中国心理卫生杂志社,1999:375-378.
- [8] Juri C, Chaná P, Tapia J, et al. Quetiapine for insomnia in Parkinson disease: results from an open-label trial[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2005, 28(4):185.
- [9] Dolder CR, McKinsey J. Quetiapine for sleep in patients with dementia[J]. *Consult Pharm*, 2010, 25(10):676.
- [10] Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects[J]. *Psychopharmacology:Berl*, 2004, 174(3):421.
- [11] Cates ME, Jackson CW, Feldman JM, et al. Metabolic consequences of using low-dose quetiapine for insomnia in psychiatric patients[J]. *Community Ment Health J*, 2009, 45(4):251.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-15)

## 国家卫生和计划生育委员会在京召开新闻宣传联席会议

**本刊讯** 2014年1月21日,国家卫生和计划生育委员会新闻宣传联席会议在京召开,会议传达学习了全国宣传部长会议精神,通报了2013年卫生计生新闻工作情况及2014年工作计划,并就加强和改进卫生计生宣传工作进行了讨论。国家卫生计生委副主任崔丽出席会议并讲话。

崔丽充分肯定了2013年卫生计生宣传工作取得的成绩,并就进一步发挥各联席会议成员作用,做好2014年卫生计生宣传工作提出了具体要求。一是加强理论研究和理论宣传,各司局、单位及相关的群团组织要主动承担任务,共同推动形成卫生计生事业发展的理论体系。二是加强新闻宣传和舆论引导,牢固树立宣传先行先导的意识,在谋划业务工作的同时,同步思考和部署宣传工作。三是加强社会宣传和群众宣传,深入挖掘基层的好典型、好故事,树立卫生计生系统的良

好形象。四是加强健康教育与健康促进,进一步倡导“将健康融入所有政策”策略,开展健康中国行等健康促进行动。五是加强文化建设和文化发展,将其纳入总体工作布局当中,深入推进人口文化建设,积极开展健康文化研究。

崔丽强调,面对2014年卫生计生宣传工作的各项重点任务,各司局、单位必须进一步明确责任,奋发有为,积极构建卫生计生大联合大宣传的工作格局。各司局、单位主要负责同志是本单位宣传工作的第一责任人,要高度重视、亲自抓好宣传工作,推动各项宣传工作取得实效。

国家卫生计生委机关各司局及直属和联系单位、国家中医药管理局相关司局负责同志,以及委机关各司局及直属和联系单位的新闻宣传联络员参加了会议。