

◇ 药物与临床 ◇

佐匹克隆与盐酸曲唑酮治疗睡眠障碍的临床疗效观察

黄宇¹, 贺王伟², 黄峥嵘²

(1. 福建中医药大学第一临床医学院, 福建 福州 350122;

2. 厦门大学附属第一医院心血管内科, 福建 厦门 361000)

摘要:目的 观察佐匹克隆与盐酸曲唑酮治疗睡眠障碍的临床疗效和安全性。方法 将 100 例睡眠障碍患者采用随机数字表的方法分为治疗组 50 例和对照组 50 例。治疗组给予佐匹克隆治疗, 对照组给予盐酸曲唑酮治疗。两组均为睡前 30 min 给药, 疗程 4 周。比较两组临床治疗效果。结果 治疗后, 两种药品在延长患者总睡眠时间方面差异无统计学意义[(0.9 ± 0.3)h 比(0.9 ± 0.7)h, $P > 0.05$]。佐匹克隆治疗睡眠障碍的入睡时间评分低于盐酸曲唑酮[(0.5 ± 0.2)分比(1.3 ± 0.4)分, $P < 0.05$]。问卷自评量表(self-rating scale of sleep, SRSS)评分与本组治疗前比较明显降低($P < 0.05$), 但是治疗后两组组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组不良反应量表(TESS)低于对照组[(9.45 ± 4.37)分比(12.56 ± 4.62)分, $P < 0.05$]。结论 佐匹克隆与盐酸曲唑酮在睡眠障碍的治疗效果上疗效一致。但佐匹克隆药物不良反应更低, 容易被患者接受。

关键词:睡眠障碍; 佐匹克隆; 曲唑酮; 治疗结果

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.06.037

A clinical comparative analysis of zopiclone and trazodone hydrochloride in the treatment of sleep disorders

HUANG Yu¹, HE Wangwei², HUANG Zhengrong²

(1. First Clinical Medical College, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China)

Abstract: **Objective** To observe clinical effect and safety of Zopiclone and Trazodone Hydrochloride in the treatment of sleep disorders. **Methods** A total of 100 patients with sleep disorders were randomly assigned into treatment group and control group, 50 cases in each group. The treatment group received Zopiclone for treatment, and the control group received Trazodone Hydrochloride for treatment. The drugs were both given 30 min before bedtime for 4 weeks. The clinical effects of the 2 groups were compared. **Results** After treatment, there was no statistically significant difference between the 2 drugs in prolonging the total sleep duration of the patients [(0.9 ± 0.3) hours vs (0.9 ± 0.7) hours, $P > 0.05$]. The sleeping time score of sleeping disorder treated with Zopiclone was lower than that of Trazodone Hydrochloride [(0.5 ± 0.2) scores vs (1.3 ± 0.4) scores, $P < 0.05$]. The self-rating scale of sleep (SRSS) score was lower than that before treatment in the same group ($P < 0.05$), but there was no statistically significant between two groups after treatment. The treatment group had lower Treatment Emergent Symptom Scale than the control group [(9.45 ± 4.37) scores vs (12.56 ± 4.62) scores, $P < 0.05$]. **Conclusions** The curative effects of Zopiclone and Trazodone Hydrochloride in the treatment of sleep disorders are consistent. But the adverse reactions of Zopiclone are slighter and it is easily accepted by patients.

Keywords: Sleep disorders; Zopiclone; Trazodone; Treatment outcome

睡眠是人体生理节律的重要环节之一, 人的一生有三分之一的时间在睡眠中度过。随着现代社会的高速发展, 人们生活节奏的加快和压力的增

大, 很多人在精神上难以适应瞬息万变的社会环境。全世界约 1/3 人群饱受着睡眠障碍的侵扰, 根据美国社会研究调查显示, 每 7 人当中就有 1 人患有慢性睡眠障碍。入睡困难、睡眠不深、多梦、容易觉醒、醒后不容易入睡、白天疲乏、头晕、困倦、无法正常工作^[1]等问题严重困扰着人们的生活。目前睡眠障碍的发生率呈现逐年升高的趋势, 越来越多

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81670224)

通信作者: 黄峥嵘, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 主要从事心血管内科的临床与基础研究, Email: 604860552@qq.com

的儿童、青少年也过早的加入睡眠障碍的人群中^[2]。长期的睡眠障碍不仅会引起机体免疫力下降、生长发育停滞、高血压、肿瘤等躯体类疾病,还会导致精神心理疾病,甚至引起严重的社会危害^[3]。临床上治疗睡眠障碍主要分为药物治疗和非药物治疗,目前仍然以药物治疗为主。佐匹克隆属于新型的非苯二氮草类药物,目前已经广泛的运用于睡眠障碍的治疗,具有缩短入睡时间,延长睡眠总时间,减少夜间觉醒次数等作用^[4];盐酸曲唑酮属于四环类抗抑郁药物,在抗抑郁的同时具有镇静作用,因此也可以用于治疗睡眠障碍。本文就佐匹克隆与盐酸曲唑酮对比治疗睡眠障碍的疗效及安全性进行研究评价。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取2016年12月至2017年7月在厦门大学附属第一医院心血管内科门诊收治的100例睡眠障碍患者,均符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版^[5]关于睡眠障碍的诊断标准。入选患者年龄大于18岁,排除躯体性疾病和精神心理障碍所致的睡眠障碍,排除妊娠或哺乳期妇女及对本实验两种药物过敏者,所有患者均未服用过辅助睡眠、抗精神病及抗抑郁类药物。本研究已经过厦门大学附属第一医院医学伦理委员会批准且所有患者已签署知情同意书。

1.2 分组 将100例睡眠障碍患者采用随机数字表的方法分为治疗组50例和对照组50例。治疗组(佐匹克隆组)男性23例,女性27例,年龄(39.7 ± 12.2)岁,病程(30.3 ± 7.2)月;对照组(盐酸曲唑酮组)男性19例,女性31例,年龄(41.2 ± 14.7)岁,病程(37.6 ± 11.5)月。两组组间性别、年龄构成及病程等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法 治疗组每晚睡前30 min服用佐匹克隆片(齐鲁制药有限公司,生产批号007013KN)7.5 mg治疗;对照组每晚睡前30 min服用盐酸曲唑酮片(沈阳福宁药业有限公司)50 mg治疗,疗程4周。治疗期间积极与患者沟通,强化患者服药依从性,治疗前后均为每一位患者行血常规、尿常规、生化全套、心电图等检查。

1.4 观察指标 治疗4周后,100例睡眠障碍患者治疗前后均采用睡眠状况问卷自评量表(self-rating scale of sleep, SRSS)减分率进行评估疗效,SRSS减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,50%~74%为显著有效,25%~49%为有效,<25%为无效,总有效率=(痊愈+显著有效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。同时比较两组患

者服药前后入睡时间、睡眠总时间、以及夜间觉醒次数[评分标准:入睡时间<30 min(0分),30 min $\leq$ 入睡时间<60 min(1分),60 min $\leq$ 入睡时间<90 min(2分),90 min $\leq$ 入睡时间<2 h(3分),入睡时间 ≥ 2 h(4分);睡眠总时间:>7 h(0分),5~7 h(1分),3~5 h(2分),1~3 h(3分),<1 h(4分);夜间觉醒次数:无觉醒(0分),觉醒次数1~2次(1分),觉醒次数3~4次(2分),觉醒次数>4次(3分)]。治疗组与对照组不良反应比较采用不良反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)进行评价。

1.5 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内治疗前后采用配对 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与治疗组入睡情况比较 患者在睡前30 min给药后均可以在1 h左右入睡,其中治疗组患者基本在30 min内即可入睡。说明佐匹克隆与盐酸曲唑酮均可显著缩短患者入睡时间($P < 0.05$),但从治疗后入睡时间评分来看,佐匹克隆组患者入睡时间评分明显低于盐酸曲唑酮组[(0.5 ± 0.2)分比(1.3 ± 0.4)分, $P < 0.001$]。

对照组与治疗组患者在睡眠总时间上比较,两组均可明显延长患者睡眠总时间($P < 0.05$),但治疗后两组组间睡眠总时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

对照组与治疗组患者治疗前后比较,夜间觉醒次数评分均差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间相比较,治疗后夜间觉醒次数评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

2.2 SRSS评分比较 治疗组与对照组治疗后SRSS评分均比治疗前明显降低($P < 0.05$),但是治疗后两组组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.3 治疗组与对照组患者不良反应比较 治疗组50例患者服用佐匹克隆后出现口干5例,头痛4例,TESS平均分为(9.45 ± 4.37)分。对照组50例患者服用盐酸曲唑酮后出现头晕7例,嗜睡5例,乏力3例,恶心及食欲下降各2例,TESS平均分为(12.56 ± 4.62)分。因此两组患者治疗后不良反应组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组不良反应少于对照组。

表 1 对照组与治疗组患者各种指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	入睡时间/h	睡眠总时间/h	夜间觉醒次数/次	SRSS 评分/分
盐酸曲唑酮组					
50					
治疗前		2.3 ± 1.7	1.8 ± 1.0	1.9 ± 1.2	38.34 ± 7.78
治疗后		1.3 ± 0.4	0.9 ± 0.7	0.9 ± 0.5	22.56 ± 6.02
差值		1.0 ± 1.3	0.9 ± 1.5	1.0 ± 0.8	15.78 ± 13.28
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		5.439, <0.001	4.243, <0.001	8.839, <0.001	8.402, <0.001
佐匹克隆组					
50					
治疗前		2.3 ± 1.5	1.7 ± 0.9	2.1 ± 0.7	37.56 ± 7.63
治疗后		0.5 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.4	21.74 ± 5.36
差值		1.8 ± 1.7	0.8 ± 0.7	1.3 ± 1.3	15.82 ± 8.18
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		7.487, <0.001	8.081, <0.001	7.071, <0.001	13.675, <0.001
成组 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值					
治疗前		0.000, 1.000	0.526, 0.600	1.018, 0.311	0.506, 0.614
治疗后		12.649, <0.001	<0.001, >0.999	1.104, 0.272	0.719, 0.474

3 讨论

睡眠障碍俨然成为 21 世纪人类身心健康的一大“隐形杀手”,大量研究资料证明,人体长期睡眠不足或处于焦虑紧张状态,会激活神经内分泌的应激调控系统并逐渐导致该系统衰竭而引起机体内环境调节紊乱^[6]。睡眠障碍也与躯体性疾病密切相关,长期睡眠障碍是导致神经衰弱、抑郁症、慢性疲劳综合征、心脑血管疾病、糖尿病等的重要原因之一^[7-8]。

治疗睡眠障碍需要因人而异,既要对因治疗,也要对症治疗。对因治疗应包括对原发疾病的治疗对因治疗包括(1)心理治疗:医护人员通过向患者解释和指导的方式,使患者提前了解有关睡眠的基本知识,进行自我意识调节从而减少不必要的预期性焦虑反应引起的睡眠障碍;(2)行为治疗:教会患者入睡前进行放松训练,减轻焦虑,加快入睡速度。或者进行适当体育锻炼,增强体质,加重躯体疲劳感,对睡眠有帮助。但运动量不宜过大,过度疲劳反而会影响睡眠^[9]。对症治疗主要是指药物治疗,根据患者睡眠障碍严重程度选择适合患者的药物。治疗睡眠障碍的药物经历了三个阶段,巴比妥类、苯二氮草类、非苯二氮草类药物^[10]。其中巴比妥类药物由于具有成瘾性,一旦滥用或过量服用等会造成危险,因而此类镇静剂目前已经很少用于睡眠障碍的治疗。苯二氮草类药物仍然是目前临床使用最为广泛的催眠药,具有安全性好、起效快、耐受性良好、不良反应较少等特点。但其药物半衰期较长,其中长效的苯二氮草类药物还具有药物依赖性,容易形成药物残留和宿醉等现象,不适合老年人及从事高强度精密工作的患者^[11]。佐匹克隆属于第 3 代镇静、催眠类药物,主要是抑制性神经递质 γ-氨基丁酸受体的激动剂,是一种环吡酮化合物,虽然与苯二氮草类药物结合的受体有着相同的识别部位,但其作用的区域并不相同^[12]。佐匹克隆安全性高、吸收快、浓度达峰快、入睡时间短,并且能够有效减少患者的觉醒次数,成瘾性及戒断反应发生率小,患者第 2 天清醒后无宿醉反应,对正常睡眠无影响,适合不同年龄阶段患者^[13]。临床上主要适用于入睡困难、应激性睡眠障碍患者及患有病理性基础的睡眠障碍患者,尤其适用于不能耐受次晨药物残余作用的患者。

本研究结果显示,佐匹克隆和盐酸曲唑酮均可延长患者睡眠总时间、减少患者夜间觉醒次数,两组相比较差异无统计学意义($P>0.05$),但从缩短患者入睡时间来看,佐匹克隆治疗睡眠障碍的入睡时间评分低于盐酸曲唑酮[(0.5 ± 0.2)分比(1.3 ± 0.4)分, $P<0.05$]。佐匹克隆组的不良反应发生率及 TESS 评分均低于盐酸曲唑酮组($P<0.05$)。研究中佐匹克隆组不良反应主要有口干和头痛,占 18%,而盐酸曲唑酮组不良反应较多,占 38%。可见虽然佐匹克隆和盐酸曲唑酮均能改善睡眠障碍,但佐匹克隆缩短患者入睡时间明显优于盐酸曲唑酮,且不良反应发生率低于盐酸曲唑酮,次晨药物残余作用小,是一种安全有效的安眠药,在临床应