

探究唑吡坦与右佐匹克隆治疗卒中后睡眠障碍临床疗效

郑文涛^{1*}, 杜宁^{1*}, 李艳¹, 谭国静¹, 杨林^{2#}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院(临床医学院), 云南 大理

收稿日期: 2022年7月18日; 录用日期: 2022年8月11日; 发布日期: 2022年8月18日

摘要

目的: 探究唑吡坦与右佐匹克隆治疗卒中后睡眠障碍的临床疗效。方法: 在大理大学第一附属医院神经内科筛选106名符合条件的急性脑卒中合并睡眠障碍患者作为样本, 样本收集时间为2021年1月~2022年1月。通过随机数字表方法分为2组, 每组各有53人, 在常规治疗脑卒中的基础上, 分别予以酒石酸唑吡坦片(对照组)和右佐匹克隆片(实验组)治疗, 分析和对比2组间治疗后的临床效果。结果: 经治疗, 2组患者睡眠功能评分、NIHSS评分均有下降, 但治疗前后2组患者间的睡眠功能评分、NIHSS评分比较差异无显著性($P > 0.05$); 经过一周的治疗后, 对照组的总有效率为(78.28%), 而实验组的总有效率(86.78%)明显更高, 组间差异显著($P < 0.05$); 经一周的治疗后, 2组均有少量不良事件发生, 实验组总不良事件发生率为3.78%, 对照组总不良事件发生率为13.22%, 组间差异性显著($P < 0.05$)。结论: 唑吡坦和右佐匹克隆治疗卒中后睡眠障碍均有效, 但后者安全性更好, 应用价值更高。

关键词

唑吡坦, 右佐匹克隆, 失眠, 睡眠障碍, 临床疗效, 治疗

To Investigate the Clinical Efficacy of Zolpidem and Dexzopiclone in the Treatment of Sleep Disorders after Stroke

Wentao Zheng^{1*}, Ning Du^{1*}, Yan Li¹, Guojing Tan¹, Lin Yang^{2#}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²The First Affiliated Hospital of Dali University (Clinical Medical School), Dali Yunnan

*第一作者

#通讯作者。

文章引用: 郑文涛, 杜宁, 李艳, 谭国静, 杨林. 探究唑吡坦与右佐匹克隆治疗卒中后睡眠障碍临床疗效[J]. 医学诊断, 2022, 12(3): 219-224. DOI: 10.12677/md.2022.123035

Abstract

Objective: To explore the clinical efficacy of zolpidem and dextrose zopiclone in the treatment of post-stroke sleep disorders. **Methods:** 106 eligible patients with acute stroke complicated with sleep disorders were selected as samples in the Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Dali University. The samples were collected from January 2021 to January 2022. Through the method of random number table, they were divided into two groups, with 53 people in each group. On the basis of routine treatment of stroke, they were treated with zolpidem tartrate tablets (control group) and dexzopiclone tablets (experimental group) respectively. The clinical effects after treatment between the two groups were analyzed and compared. **Results:** After treatment, the sleep function score and NIHSS score of the two groups decreased, but there was no significant difference between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$); After a week of treatment, the total effective rate of the control group was (78.28%), while the total effective rate of the experimental group was significantly higher (86.78%), and the difference between groups was significant ($P < 0.05$); After a week of treatment, a small number of adverse events occurred in both groups. The total incidence of adverse events in the experimental group was 3.78%, and that in the control group was 13.22%. There was significant difference between the groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Both zolpidem and dexzopiclone are effective in the treatment of post-stroke sleep disorders, but the latter is safer and more valuable.

Keywords

Zolpidem, Dexzopiclone, Insomnia, Sleep Disorders, Clinical Efficacy, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据一项全球疾病负担报告显示, 卒中(stroke)已成为世界上第一大致死病因, 且发病率逐年升高[1]。长期以来, 脑卒中因其起病迅速, 病因复杂导致具有很高的致死率、致残率和复发率。

通常, 中风后患者会留下严重的后遗症, 包括认知障碍、语言障碍、日常生活行动困难等。睡眠障碍是卒中后的常见并发症, 患病率约占 30%, 常见的类型包括失眠、昼夜节律障碍、不宁腿综合征等。长期的睡眠障碍可导致患者情绪的波动, 诱发血压升高, 进而再发脑出血、脑梗死加重神经功能损伤。目前, 卒中后睡眠障碍治疗主要依靠心理辅导和药物治疗[2], 常规的治疗药物包括苯二氮卓类药物(地西洋、艾司唑仑)、非苯二氮卓类药物(唑吡坦、右佐匹克隆)、褪黑素受体激动剂(雷美替胺)、二苯并萘类化合物(多塞平)以及具有镇静作用的抗抑郁剂(米氮平等)。

唑吡坦是一种镇静催眠药, 主要用于治疗成人失眠, 它有即时释放和缓释释放两种形式, 速释性制剂用于治疗与延迟睡眠有关的失眠, 缓释性制剂用于治疗睡眠潜伏期减少的失眠[3]。右佐匹克隆与唑吡坦一样, 同属非苯二氮卓类镇静催眠药, 通过与苯二氮卓类-GABBA 复合受体结合达到强效镇静催眠效果[4]。目前, 唑吡坦和右佐匹克隆广泛应用于临床治疗失眠症, 但少有文献报道二者临床疗效差异性[5],

基于此, 笔者旨在探究唑吡坦与右佐匹克隆治疗卒中后睡眠障碍临床疗效, 以期为临床工作者提供一些参考意见。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

病例来源: 收集 2021 年 1 月至 2022 年 1 月就诊于大理大学第一附属医院神经内科急性脑卒中患者 220 例, 所有病例均符合最新 2020 年中华医学会神经病学分会颁布《中国脑卒中防治指南》诊断标准, 且通过核磁共振成像或 CT 检查明确诊断脑卒中。最终通过评定阿森斯失眠量表(Athens Insomnia Scale, AIS)评分 >6 分, 筛得 106 例卒中后失眠患者。通过随机数字表方法将所有患者随机分 2 小组: **实验组**: 53 例, 其中男性 27 例, 女性 26 例, 年龄范围: 43~76 岁, 均值: (60.47 ± 3.29) 岁。**对照组**: 53 例, 其中男性 30 例, 女性 23 例, 年龄范围: 46~71 岁, 均值: (60.47 ± 3.29) 岁, 2 组病程均在 1 年内, 并对 2 组一般临床资料进行比较和分析, 组间个体无明显差异性($P > 0.05$), 所有患者均已签署知情同意书。

纳入标准: 1) 所有入组的患者均符合最新中国 2020 年中华医学会神经病学分会颁布《中国脑卒中防治指南》诊断标准, 并通过 MRI 和 CT 检查确诊患有脑卒中; 2) 初次发病者, 脑卒中量表(NIHSS)评分范围在 3~15 分; 3) 通过阿森斯失眠量表(Athens Insomnia Scale, AIS) [6]评分, 若测定评分 >6 分: 诊断睡眠障碍; 4) 患者无精神病史, 并同意签署了知情同意书。

排除标准: 1) 脑卒中前即有睡眠障碍的患者; 2) 同时合并其它可导致睡眠障碍的疾病的患者; 3) 合并有其他严重的系统性疾病的患者; 4) 患者不配合研究工作, 依从差的患者; 5) 患者有认知障碍或者语言障碍的患者; 6) 对本次研究药物过敏者。

2.2. 方法

所有患者在入院后, 立即根据病情开展常规对症支持治疗, 包括控制血压、颅内压, 营养支持、神经保护, 改善脑血循环等, 在此基础上, 对照组给予酒石酸唑吡坦片(赛诺菲杭州制药有限公司, 进口药品注册证号: H20181237, 精神药物进口准许证号: TPI20181003, 国药准字 J20140021, 10 mg)治疗, 根据患者病情给药, 65 岁以下患者睡前给予每日剂量 10 mg 治疗。65 岁以上或肝功能损害者睡前服用 5 mg/日, 效果不佳增至 10 mg, 持续治疗 7 日, 观察治疗效果。

实验组则给予右佐匹克隆片(成都康弘药业集团股份有限公司, 国药准字 H20100074, 3 mg)治疗, 个体化治疗: 睡前 30 min 服用, >65 岁的患者起始剂量 1 mg/天, 必要时增加至 2 mg/天, 有夜间睡眠困难的, >65 岁患者起始剂量 2 mg/天。合并肝功能异常的患者起始剂量 1 mg/天, 持续治疗 7 日, 观察治疗效果。

2.3. 观察指标

1) 睡眠功能评分: 采用 AIS 来评估两组患者在治疗前后睡眠情况。该量表包括 8 个方面: 睡眠时间、夜间突发苏醒、晨间过早清醒、总睡眠时间、总睡眠质量、日间情绪、日间身体功能和日间嗜睡。各方面得分为 4 级, 分别记为 0~3 分, 总分 24 分, 得分 >6 分可认定为失眠, 分数越高, 失眠程度越重。

2) 临床治疗效果: 参考《重要新药临床研究指导原则》中的相关疗效评定标准进行评估, 具体标准为: 显效 - 患者主观睡眠质量得到明显改善, 有效 - 患者主观睡眠质量较前有所好转, 脑卒中的治疗效果良好; 无效 - 患者睡眠障碍未见好转, 神经功能缺损症状明显。总体有效率指标 = (显效 + 有效)病例 / 总病例 $\times 100\%$; 神经功能评分以 NIHSS 评分表为主(神经功能缺损评分表, 总分 42 分, 得分越高神经功能缺损越严重);

3) 不良发生率比较: 包括头痛、消化不良、嗜睡、口苦发生率对比(患者药物不良反应率 = 不良反应发生例数/总例数 $\times 100\%$ 。

2.4. 统计学分析处理

数据分析通过统计软件 SPSS26.0 实现, 其中符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料用中位数和四分位间距[M (P25, P75)]描述, 两组间比较采用 Mann-Whitney U (曼惠特尼 U)秩和检验, 组内比较采用 Wilcoxon (威尔科森)秩和检验; 计数资料以例数和构成比 N(%)描述, 计数资料组间比较采用卡方检验, 并且 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

3. 结果

3.1. 对比 2 组治疗前后睡眠功能评分

经 1 周治疗后, 2 组患者的睡眠功能评分 AIS 均有下降, 但治疗前后 2 组间 AIS 评分差异无显著性 ($P > 0.05$), 见表 1。

Table 1. Compare the changes of sleep function score AIS in the experimental group and the control group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

表 1. 对比实验组和对照组治疗前后睡眠功能评分 AIS 变化($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后
观察组(n = 53)	8.63 \pm 1.35	5.97 \pm 0.53
对照组(n = 53)	8.12 \pm 1.28	5.60 \pm 1.01
P 值	>0.05	>0.05

3.2. 对比 2 组治疗前后神经功能评分

经 1 周治疗后, 2 组患者的神经功能 NIHSS 评分均有下降, 但治疗前后 2 组间 NIHSS 评分差异无显著性 ($P > 0.05$), 见表 2。

Table 2. Compare the changes of NIHSS in neurological function score between the experimental group and the control group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

表 2. 对比实验组和对照组治疗前后神经功能评分 NIHSS 变化($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后
观察组(n = 53)	18.10 \pm 0.32	8.24 \pm 2.42
对照组(n = 53)	18.13 \pm 0.28	13.35 \pm 3.01
P 值	<0.05	<0.05

3.3. 对比 2 组治疗后总有效率比较

经 1 周治疗后, 相较于对照组(78.28%), 实验组治疗总有效率(86.78%)明显更高, 组间差异显著 ($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Compare the treatment effect of the experimental group and the control group before and after treatment [n(%)]
表 3. 对比实验组、对照组治疗前后治疗效果[n(%)]

分组	基本治愈	显效	有效	无效	总有效率
实验组(n = 53)	17 (32.07)	20 (37.73)	9 (16.98)	6 (13.22)	53 (86.78)
对照组(n = 53)	13 (23.57)	17 (32.07)	12 (22.64)	11 (21.72)	53 (78.28)
x ²	\	\	\	\	5.378
P	\	\	\	\	<0.05

3.4. 对比 2 组治疗后不良发生率比较

经一周的治疗后, 2 组均有少量不良事件发生, 实验组总不良事件发生率为 3.78%, 对照组总不良事件发生率为 13.22%, 组间具有差异性(P < 0.05)。见表 4。

Table 4. Compare the incidence of adverse events after treatment between the experimental group and the control group
表 4. 对比实验组、对照组治疗后不良事件发生率[n(%)]

分组	头痛	消化不良	嗜睡	口干	总发生率
实验组(n = 53)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.88)	1 (1.88)	2 (3.78)
对照组(n = 53)	1 (1.88)	1 (1.88)	2 (3.78)	3 (5.66)	7 (13.22)
x ²	\	\	\	\	5.378
P	\	\	\	\	<0.05

4. 讨论

近年来, 脑卒中在我国发病率逐年增长, 长期占据我国居民病死率首位, 对人民健康造成了严重危害[7]。睡眠障碍是卒中后常见的并发症, 据统计, 约 60% 以上的卒中患者发病后合并睡眠障碍, 且多于卒中急性期发病, 其原因可能与人体应激反应有关, 也可能与卒中特定病灶部位有关, 例如丘脑、基底前脑和脑桥中脑 - 延髓睡眠 - 觉醒功能调节部位的损害, 还有就是与患者病发后的情绪剧烈波动有关[5]。长期的睡眠障碍可导致患者抑郁、内分泌紊乱和疲劳, 严重影响患者的康复[5]。因此, 我们应在常规治疗脑卒中的基础上对患者睡眠障碍进行干预。

目前针对卒中后睡眠障碍药物治疗主要依靠苯二氮卓类药物, 包括三唑仑、氟西泮等, 其在镇静、抗焦虑、抗惊厥方面有一定的功效, 因药物毒性小、价格低廉广受群众喜爱。但是, 有越来越多的报道表明苯二氮卓类药物存在药物不良反应, 包括成瘾性、谵妄、认知功能损害等, 老年人群需警惕服用。

唑吡坦是一种短效的非苯二氮卓类催眠药, 通过选择性结合苯二氮卓类 I 型受体结合来增强 γ -氨基丁酸(GABA)受体功能, 属于咪唑吡啶类药物[8]。与苯二氮卓类相比, 唑吡坦起效更快, 代谢更迅速, 具有更好的安全性。有研究报道, 唑吡坦还具有一定抗氧化能力和神经保护作用, 目前来说是一种可靠的治疗卒中后睡眠障碍的药物[9]。

右佐匹克隆属于第一代环吡咯烷酮药物, 环吡咯烷酮属于一类治疗精神的药物[10]。临床中, 由于右佐匹克隆具有与苯二氮卓类受体复合物结合的能力, 所以它表现出类似苯二氮卓类药物抗惊厥, 肌肉松弛和抗焦虑特性。据报道, 右佐匹克隆能很好地调节患者的睡眠周期, 5 mg~10 mg 的使用剂量可明显减

少患者觉醒的次数,增加 2 期的睡眠持续时间,提升患者的睡眠质量[11]。与传统的苯二氮卓类药物相比,右佐匹克隆药物安全性更好,对患者的认知、精神损害较少,以及对药物成瘾性更低[12]。

本次研究探讨了唑吡坦与右佐匹克隆治疗卒中后睡眠障碍临床疗效,研究结果表明:经治疗后 2 组患者的睡眠质量均有改善,同时 NIHSS 评分均降低,提示唑吡坦与右佐匹克隆治疗卒中后睡眠障碍均有效,并具有一定的神经保护作用。通过对比 2 组实验前后治疗总有效率,相较于对照组(78.28%),实验组治疗总有效率(86.78%)明显更高,组间差异显著。提示右佐匹克隆临床疗效更好;同时与唑吡坦相比,右佐匹克隆的报告不良反应事件更少,提示右佐匹克隆药物安全性相对更好。

综上所述,唑吡坦和右佐匹克隆均能在治疗卒中后睡眠障碍取得一定成效,但后者疗效更好、安全性更高。鉴于二者作用机制的不同,临床中我们应根据患者病情具体化选择用药方案,以帮助患者更好的康复。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金教师类项目(2022J0691)。

参考文献

- [1] Seiler, A., Camilo, M., Korostovtseva, L., et al. (2019) Prevalence of Sleep-Disordered Breathing after Stroke and TIA: A Meta-Analysis. *Neurology*, **92**, e648-e654. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006904>
- [2] Mckevitt, C., Fudge, N., Redfern, J., et al. (2011) Self-Reported Long-Term Needs after Stroke. *Stroke*, **42**, 1398-1403. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.598839>
- [3] Oh, M.K., Yoon, K.J., Lee, Y.T., et al. (2018) Effect of Zolpidem on Functional Recovery in a Rat Model of Ischemic Stroke. *Journal of International Medical Research*, **46**, 249-257. <https://doi.org/10.1177/0300060517723799>
- [4] 黎玉环, 曾芳. 右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠症的临床价值研究[J]. 中国处方药, 2018, 16(11): 108-109.
- [5] Hepburn, M., Bollu, P.C., French, B. and Sahota, P. (2018) Sleep Medicine: Stroke and Sleep. *Missouri Medicine*, **115**, 527-532.
- [6] 阿森斯失眠量表[J]. 医药世界, 2008(5): 39.
- [7] 王亚楠, 吴思缈, 刘鸣. 中国脑卒中 15 年变化趋势和特点[J]. 华西医学, 2021, 36(6): 803-807.
- [8] Edinoff, A.N., Wu, N., Ghaffar, Y.T., et al. (2021) Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia. *Health Psychology Research*, **9**, 24927.
- [9] Bomalaski, M.N., Clafin, E.S., Townsend, W., et al. (2017) Zolpidem for the Treatment of Neurologic Disorders: A Systematic Review. *JAMA Neurology*, **74**, 1130-1139.
- [10] Rösner, S., Englbrecht, C., Wehrle, R., et al. (2018) Eszopiclone for Insomnia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, Cd010703.
- [11] Halas, C.J. (2006) Eszopiclone. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **63**, 41-48. <https://doi.org/10.2146/ajhp050357>
- [12] 陈超. 右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠的临床效果观察[J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(12): 1665-1666.