

文拉法辛联合盐酸哌甲酯对发作性睡病的初步疗效观察

闫斌 郭金涛 李莉萍

【摘要】 探讨文拉法辛缓释胶囊联合盐酸哌甲酯片对发作性睡病的临床疗效。38 例发作性睡病患者随机分为文拉法辛缓释胶囊联合盐酸哌甲酯片治疗组(观察组)和盐酸哌甲酯联合氯米帕明(氯丙米嗪)治疗组(对照组),每组 19 例,连续治疗 12 周,观察两组患者临床疗效及药物不良反应。结果显示,观察组患者白天过度嗜睡(15/19 对 8/19, $P=0.044$)和猝倒(13/19 对 6/19, $P=0.048$)治疗有效率高于对照组,药物不良反应发生率低于对照组($\chi^2=8.889, P=0.003$)。提示文拉法辛联合盐酸哌甲酯治疗发作性睡病患者的白天过度嗜睡和猝倒症状有较好疗效。

【关键词】 环己醇类; 哌醋甲酯; 发作性睡病

Clinical effect of venlafaxine combined with methylphenidate hydrochloride on narcolepsy

YAN Bin¹, GUO Jin-tao¹, LI Li-ping²

¹Department of Neurology, People's Hospital of Puyang, Puyang 457000, He'nan, China

²Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: LI Li-ping (Email: lilipingxw2013@sina.com)

【Abstract】 This study aims to explore the clinical effect of venlafaxine sustained-release capsules combined with methylphenidate hydrochloride tablets on narcolepsy. Thirty-eight cases of narcoleptic patients were randomly divided into venlafaxine combined with methylphenidate hydrochloride treatment group (observation group, $N=19$) and methylphenidate hydrochloride and clomipramine treatment group (control group, $N=19$). After a total of 12-week treatment, clinical curative effect and adverse drug reactions were observed in 2 groups of patients. The results showed that effective rate of the treatment for excessive daytime sleepiness (EDS) in observation group was higher than that of the control group (15/19 vs 8/19, $P=0.044$), and effective rate of the treatment for cataplexy in observation group was higher than that of the control group (13/19 vs 6/19, $P=0.048$). The rate of adverse drug reactions in observation group was lower than that in the control group ($\chi^2=8.889, P=0.003$). It was indicated that venlafaxine combined with methylphenidate had good curative effect on narcolepsy with EDS and cataplexy symptoms.

【Key words】 Cyclohexanols; Methylphenidate; Narcolepsy

发作性睡病(narcolepsy)是一种原因不明的慢性睡眠障碍性疾病,目前尚无有效的治疗方法。河南省濮阳市人民医院神经内科 2008 年 1 月-2012 年 9 月尝试应用文拉法辛缓释胶囊联合盐酸哌甲酯片治疗发作性睡病,取得了良好疗效,现将结果总结报告如下。

资料与方法

一、观察对象

1. 纳入与排除标准 (1)纳入标准:具备白天过度嗜睡(EDS)、猝倒症状,并符合睡眠障碍国际分类(ICSD)中发作性睡病诊断标准^[1];为首诊病例且病程 > 6 个月、未曾接受过治疗;既往身体健康,年龄 > 16 岁,发育正常,无神经系统阳性体征;头部 CT 或 MRI 检查无明显异常。(2)排除标准:由于工作、学习、药物、睡眠剥夺(SD)、精神疾病等因素所致睡眠异常者;过敏性体质、妊娠期及哺乳期妇女;合并

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.11.010

作者单位:457000 河南省濮阳市人民医院神经内科(闫斌,郭金涛);100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(李莉萍)

通讯作者:李莉萍(Email: lilipingxw2013@sina.com)

心、肺、肝、肾功能障碍者;合并感染、创伤、肿瘤及代谢性和自身免疫性疾病者。

2. 一般资料 选择2008年1月-2012年9月在我院门诊就诊并符合纳入与排除标准的38例发作性睡病患者,随机分为两组,每组各19例。(1)文拉法辛联合盐酸哌甲酯治疗组(观察组):男性7例,女性12例;年龄18~31岁,平均为(20.18±5.26)岁;体质量指数(BMI)18~25 kg/m²,平均为(20.23±3.24) kg/m²。其中,有酗酒、熬夜等不良生活习惯者5例。(2)盐酸哌甲酯联合氯米帕明(氯丙米嗪)治疗组(对照组):男性8例,女性11例;年龄17~28岁,平均(19.06±4.54)岁;体质量指数18~24 kg/m²,平均(20.75±4.03) kg/m²。有不良生活习惯者4例。两组患者性别、年龄、体质量指数、不良生活习惯等社会人口学特征比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$,表1),具有可比性。

二、观察方法

1. 药品来源 盐酸哌甲酯片(规格:10 mg/片)由北京双鹤药业股份有限公司提供。文拉法辛缓释胶囊(规格:75 mg/粒)为美国Pfizer公司产品。

2. 治疗方法 采用单盲对照完全随机化研究方法,将计算机生成的随机号码封入信封,按照入选对象登记号拆开信封,依照指定的药物治疗方案进行分组。治疗前4周为加量期,后8周为稳定期。(1)对照组:常规应用盐酸哌甲酯5 mg(3次/d)、氯丙米嗪12.50 mg(3次/d)治疗2周后,盐酸哌甲酯增至10 mg(3次/d)、氯丙米嗪增至25 mg(3次/d),连续治疗10周。(2)观察组:盐酸哌甲酯片剂量及给药方法与对照组相同,治疗前2周同时予文拉法辛缓释胶囊75 mg(1次/d)餐后顿服,2周后剂量增至150 mg(1次/d)餐后顿服,连续治疗10周。

3. 观察指标及疗效判定 (1)观察指标:分别观察患者入组前(基线期)、加量期和稳定期睡眠情况。患者入组前2个月开始以日记形式记录此期间各种症状的发作频率(次/月),为基线值;治疗4周内为加量期,治疗第8~12周为稳定期,以日记的形式记录各种症状的发作频率(次/月)。(2)疗效判定:采用治疗有效率(%)作为疗效判断标准,即与基线期比较,稳定期各种症状发作频率减少 $\geq 50\%$ 。治疗前及治疗期间每月行血常规、肝肾功能、脑电图和心电图等项实验室及电生理学检查。

4. 统计分析方法 采用SPSS 16.0统计软件进行数据处理。呈正态分布的计量资料以均数±标准

表1 两组患者社会人口学特征的比较*

Table 1. Comparison of sociodemographic features of patients in 2 groups*

Group	N	Sex case (%)		Age ($\bar{x} \pm s$, year)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	Bad habits case (%)
		Male	Female			
Control	19	8 (8/19)	11 (11/19)	19.06±4.54	20.75±4.03	4 (4/19)
Observation	19	7 (7/19)	12 (12/19)	20.18±5.26	20.23±3.24	5 (5/19)
Statistic value				0.703	0.438	
P value		1.000		0.487	0.664	1.000

*Fisher exact probability test for comparison of sex and bad habits, and t test for comparison of age and BMI. BMI, body mass index. 体质量指数

差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以率(%)和相对数构成比(%)表示,行 χ^2 检验或Fisher确切概率法。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

两组患者治疗前(基线期)发病年龄、病程、基线发作频率差异无统计学意义(均 $P>0.05$,表2)。

在稳定期,观察组患者白天过度嗜睡、猝倒治疗有效率高于对照组(均 $P<0.05$),但两组患者睡眠瘫痪、睡前幻觉治疗有效率差异无统计学意义(均 $P>0.05$,表3)。

观察组患者药物不良反应分别为心烦、急躁(1/19),口干(2/19),恶心、食欲减退(3/19),记忆力减退(1/19);对照组为心烦、急躁(2/19),口干(4/19),视物模糊(2/19),震颤(1/19),恶心、食欲减退(8/19),记忆力减退(5/19)。观察组患者药物不良反应发生率低于对照组($\chi^2=8.889, P=0.003$;表4)。治疗前后血常规、肝肾功能、脑电图和心电图等辅助检查结果均无明显异常。

讨 论

发作性睡病在1880年由Gelineau首次报告,发病率较低,为0.03%~0.16%^[2],病因尚不十分明确,推测可能与快速眼动睡眠期(REM)、人类白细胞抗原(HLA)、下视丘Hypocretin(Hcrt)等因素有关^[3]。临床主要表现为白天过度嗜睡、猝倒、睡眠瘫痪、睡前幻觉,且多以2~3种症状相继出现。多导睡眠图(PSG)及多次睡眠潜伏期试验(MSLT)是目前诊断发作性睡病的重要方法。国外已将脑脊液Hcrt-1/

表 2 两组患者发病年龄、病程、基线发作频率的比较

Table 2. Comparison of onset age, course of the disease, baseline seizure frequency in 2 groups of patients before treatment

Group	N	Onset age ($\bar{x} \pm s$, year)	Course ($\bar{x} \pm s$, year)	Baseline seizure frequency [$M (P_{25}, P_{75})$, times/month]			
				EDS	Cataplexy	Sleep paralysis	Hypnagogic hallucination
Control	19	18.53 ± 4.86	6.35 ± 1.64	7.52 (4.08, 14.91)	4.34 (2.59, 9.68)	1.02 (0.59, 2.74)	0.31 (0.10, 1.18)
Observation	19	19.82 ± 3.25	5.96 ± 1.27	6.90 (3.87, 13.63)	5.01 (2.13, 11.27)	0.94 (0.46, 2.05)	0.26 (0.15, 0.96)
<i>t</i> or <i>U</i> value		0.961	0.819	0.617	0.223	0.646	0.204
<i>P</i> value		0.342	0.417	0.541	0.834	0.511	0.863

EDS, excessive daytime sleepiness, 白天过度嗜睡。The same as Table 3

表 3 两组患者治疗有效率的比较* 例(%)

Table 3. Comparison of response rate in 2 groups after treatment* case (%)

Group	N	EDS	Cataplexy	Sleep paralysis	Hypnagogic hallucination
Control	19	8 (8/19)	6 (6/19)	2 (2/19)	1 (1/19)
Observation	19	15 (15/19)	13 (13/19)	6 (6/19)	3 (3/19)
<i>P</i> value		0.044	0.048	0.232	0.603

*Fisher exact probability test

表 4 两组患者药物不良反应的比较* 例(%)

Table 4. Comparison of adverse drug reactions in 2 groups of patients* case (%)

Group	N	Dysphoria	Dry mouth	Nausea	Blurred vision	Tremor	Hypomnesia
Control	19	2 (2/19)	4 (4/19)	8 (8/19)	2 (2/19)	1 (1/19)	5 (5/19)
Observation	19	1 (1/19)	2 (2/19)	3 (3/19)	0 (0/19)	0 (0/19)	1 (1/19)

* $\chi^2 = 8.889, P = 0.003$

Orexin-A ≤ 110 ng/L 或低于正常参考值 1/3 作为发作性睡病的主要诊断标准^[4]。由于发作性睡病具有发作性、复发性、短暂性等特点,易与癫痫发作相混淆,白天过度嗜睡易误诊为复杂部分性发作,猝倒易误诊为失张力发作,鉴别诊断需根据临床表现并结合视频脑电图或多导睡眠图监测结果。发作性睡病目前尚无治愈手段,白天过度嗜睡需应用中枢神经系统兴奋药,诸如苯丙胺、盐酸哌甲酯、Y-羟基丁酸、莫达非尼等,其中 Y-羟基丁酸为静脉麻醉药,无口服制剂,莫达非尼尚未在国内上市^[5];猝倒需用抗抑郁药。

三环类抗抑郁药(TCAs)因多种药物不良反应,使其临床应用受到限制,有可能逐渐被新型抗抑郁药物所替代。近年来,选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)的应用及临床疗效已得到认可^[6],本研究入组病例在治疗稳定期,观察组白天过度嗜睡、猝倒、睡眠瘫痪、睡前幻觉治疗有效率分别为 15/19、13/19、6/19 和 3/19,对照组为 8/19、6/19、2/19 和 1/19,其中白天过度嗜睡和猝倒治疗有效率显著高于对照组。提示文拉法辛作为新型抗抑郁药具有抑制去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取的双重作用,不仅可以改善慢波睡眠(SWS)及快速眼动睡眠期比例,而且能够保护下丘脑 Hcrt 神经元,增加下视丘 Hcrt 表达水平,有效治疗白天过度嗜睡、猝倒等症状。与此同时,还具有有一定促醒作用,联合哌甲酯

治疗时可增强中枢神经系统兴奋性,因此控制白天过度嗜睡症状优于盐酸哌甲酯单药治疗。虽有轻微的药物不良反应但均可耐受,且发生率明显低于盐酸哌甲酯单药治疗。因此,文拉法辛联合盐酸哌甲酯控制发作性睡病白天过度嗜睡和猝倒症状安全、有效,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Minnesota: American Sleep Disorders Association, 2005: 22-23.
- [2] Vignatelli L, Plazzi G, Bassein L, De Vincentiis A, Lugaresi E, D'Alessandro R, GIN-SEN, Gruppo Italiano Narcolessia-Studio Epidemiologico Nazionale. ICSD diagnostic criteria for narcolepsy: interobserver reliability. International Classification of Sleep Disorders. Sleep, 2002, 25:193-196.
- [3] Dong LL, Liu XQ. Advances in neurobiological study on narcolepsy and its future orientation. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2005, 5:256-258. [董立玲, 刘秀琴. 发作性睡病的神经生物学研究进展及未来研究方向. 中国现代神经疾病杂志, 2005, 5:256-258.]
- [4] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (ICSD - 2). 2th ed. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005: 15-20.
- [5] Zhang SG, Wang L, Zhang X, Liu J. Central stimulants. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2008, 8:206-211. [张首国, 王林, 张熙, 刘靖. 中枢兴奋药. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8:206-211.]
- [6] Zhang Y, Shen F. Narcolepsy. Yi Xue Yan Jiu Za Zhi, 2008, 5: 243-246. [张瑛, 沈沸. 发作性睡病. 医学研究杂志, 2008, 5: 243-246.]

(收稿日期:2013-09-12)