

- [10] Shen HY, Li T, Boison D. A novel mouse model for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): role of impaired adenosine clearance. *Epilepsia*, 2010, 51(3): 465-468.
- [11] Knerr I, Gibson KM, Murdoch G, et al. Neuropathology in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol*, 2010, 42(4): 255-258.
- [12] Tu E, Bagnall RD, Duflo J, et al. Post-Mortem Review and Genetic Analysis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) Cases. *Brain Pathol*, 2010.
- [13] Le Gal F, Korff CM, Monso-Hinard C, et al. A case of SUDEP in a patient with Dravet syndrome with SCN1A mutation. *Epilepsia*, 2010, 51(9): 1915-1918.
- [14] Aurlen D, Leren TP, Tauboll E, et al. New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy. *Seizure*, 2009, 18(2): 158-160.
- [15] Bell GS, Peacock JL, Sander JW. Seasonality as a risk factor for sudden unexpected death in epilepsy: A study in a large cohort. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 773-776.
- [16] Sonoda EY, Colugnati DB, Scorza CA, et al. Is cold the new hot in sudden unexpected death in epilepsy? Effect of low temperature on heart rate of rats with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, 66(4): 848-852.
- [17] Terra-Bustamante VC, Scorza CA, de Albuquerque M, et al. Does the lunar phase have an effect on sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Behav*, 2009, 14(2): 404-406.
- [18] Scorza CA, Cysneiros RM, Arida RM, et al. Alcohol consumption and sudden unexpected death in epilepsy: experimental approach. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(4): 1003-1006.

抗癫痫药物对癫痫患者睡眠结构的影响

黎西¹ 综述 周农² 审校

1. 安徽医科大学,安徽省合肥市 230032

2. 安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽省合肥市 230022

摘要:抗癫痫药物都会在一定程度上影响癫痫患者的睡眠,目前研究趋向于新型抗癫痫药物对患者睡眠的影响更小。

本文按照临床应用的时间顺序简要综述了常用的抗癫痫药物对癫痫患者睡眠结构的影响。

关键词:癫痫;睡眠;药物;睡眠结构

研究发现,大多数癫痫患者存在睡眠障碍,同时伴生活质量下降^[1]。癫痫患者的睡眠障碍可归因于抗癫痫药物(AEDs)的应用、癫痫发作和不规律的睡眠等因素。合理选择抗癫痫药物不仅可以有效控制癫痫发作,而且可以减轻甚至完全改善患者的睡眠障碍,因此明确抗癫痫药物本身对睡眠的影响尤为重要。

1 睡眠生理

睡眠脑电图是一种可靠的应用于睡眠监测的实验室检查方法^[2],正常睡眠脑电图由非快动眼(NREM)睡眠和快动眼(REM)睡眠两个不同的睡眠时相构成。NREM睡眠分为1、2、3、4期,其中3

期和4期合称为慢波睡眠(SWS)。在整个睡眠过程中,NREM与REM睡眠交替出现。正常成人每昼夜总睡眠时间中,NREM睡眠时间约占75%~80%,而REM睡眠会出现4~6次。

2 抗癫痫药物对睡眠结构的影响

研究抗癫痫药物对睡眠结构的影响,基于有效的血药浓度、稳定的剂量和规律的作息方式,并排除其他因素的干扰。不同的抗癫痫药物对睡眠结构的影响不同,而且同一种抗癫痫药物对不同患者的影响也不尽相同。

2.1 卡马西平

卡马西平(carbamazepine, CBZ)作为传统的抗

收稿日期:2010-12-28;修回日期:2011-03-16

作者简介:黎西(1982-),男,硕士研究生,主要从事于癫痫的相关研究。

通讯作者:周农(1961-),男,主任医师,硕士研究生导师,主要从事癫痫的临床和认知方面的研究。E-mail:zhouhong@hotmail.com。

癫痫药物已广泛应用于临床,其对睡眠的影响已有大量报道。早期研究认为单一应用 CBZ 后患者睡眠的连续性降低,慢波睡眠及 REM 睡眠时间减少,觉醒次数和 REM 睡眠潜伏期增加。后来的研究否定了该假说,认为 CBZ 能增加总睡眠时间和慢波睡眠,虽减少 REM 睡眠时间,但不影响 REM 潜伏期及所占总睡眠时间比例^[3]。Placidi 等^[4]及 Gigli 等^[5]两研究小组观察发现,在服用较低剂量(400 mg/d) CBZ 时可显著减少 REM 睡眠时间,增加 REM 睡眠转换率和加快睡眠各期的转换,但是在加大剂量(800 mg/d)一个月后却得出了相反的结论。提示 CBZ 对睡眠结构的影响与血药浓度和用药时间相关,通过延长服药时间可以增加患者的耐受性。也有不同的结论认为 CBZ 虽能增加癫痫患者的慢波睡眠,但是会减少 2 期睡眠和延长 REM 潜伏期^[6]。而 Leros 等^[7]则认为 CBZ 对睡眠没有显著影响。总的来看,CBZ 会降低患者的睡眠质量,尽管其依然广泛应用于临床,甚至作为部分性发作的首选药物,但是其对患者睡眠的影响不容忽视。

2.2 丙戊酸钠

丙戊酸钠(valproate, VPA)对睡眠结构的影响目前还存在争议。早期研究认为,在全面性癫痫发作患者,VPA 能增加 1 期睡眠,减少 2 期睡眠,对慢波睡眠、REM 睡眠、睡眠潜伏期和觉醒次数方面无明显影响。但对于失神发作患者而言,VPA 可引起夜间入睡困难和白天嗜睡。随后 Harding 等^[8]通过对服用不同剂量 VPA(1000 mg/d、500 mg/d)患者进行观察,并与安慰剂组对照,发现大剂量 VPA 可以降低 REM 睡眠,增加慢波睡眠,低剂量时对 REM 睡眠的抑制不明显。近期有研究发现 VPA 通过增加 1 期睡眠,减少 2 期睡眠、REM 睡眠、慢波睡眠时间而使癫痫患者的睡眠质量降低^[7]。也有人通过对 46 名癫痫儿童半年以上的跟踪观察,发现服用 VPA 后,患儿的睡眠时间明显增加,印证了服用 VPA 的患者大多伴有白天嗜睡症状的推断^[9]。由此可见 VPA 对睡眠的影响的报道虽多,但至今尚无令人信服的共识,临床用药时要充分考虑到其对睡眠的不良作用。

2.3 苯妥英钠

上世纪对苯妥英钠(phenytoin, PTH)的研究普遍认为其能缩短睡眠潜伏期,减少 1 期、2 期睡眠,增加慢波睡眠,对 REM 睡眠影响不大,肯定 PTH 有增加睡眠时间并改善睡眠质量的作用^[10]。其中的

代表为 Roder-Wanner 等^[11]对 40 名服用 PTH 患者的跟踪调查研究,认为夜间入睡前服用 PTH(100 mg)可缩短睡眠潜伏期,轻微减少总睡眠时间,经过短期治疗后,睡眠潜伏期和 1 期睡眠时间更加缩短,慢波睡眠时间增加。近期有报道否定了上述结论,称 PTH 会增加癫痫患者浅睡期时间,减少慢波睡眠和 REM 睡眠时间,破坏了患者的睡眠结构,降低了睡眠质量^[7]。

2.4 苯巴比妥

Wolf 等^[10]对 40 名服用苯巴比妥(phenobarbital, PB)的癫痫患者观察后发现服药者睡眠潜伏期缩短、睡眠中翻身和觉醒次数减少,2 期睡眠增加,而对慢波睡眠无明显影响。

2.5 奥卡西平

奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)与睡眠结构相关性的研究甚少,尚无可靠的临床报道。有动物实验证实其可增加总睡眠时间,主要集中在慢波睡眠和 REM 睡眠,REM 潜伏期明显缩短^[12]。Jimenez-Trevino 等^[13]将小剂量 OXC 应用于不宁腿患者,取得了良好疗效,改善了患者睡眠。OXC 可引起癫痫患者嗜睡的报告相对较多^[14]。

2.6 拉莫三嗪

拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)与癫痫患者睡眠结构相关性的报道不多,结论也不尽相同。有研究发现其能显著增加 2 期睡眠,减少慢波睡眠,轻微减少夜间觉醒及睡眠各期转换次数,REM 睡眠增加不明显^[15]。而 Placidi 等^[4]通过对服用 LTG(300 mg/d)的癫痫患者观察得出 LTG 能显著增加 REM 睡眠、降低睡眠各期转换率和减少慢波睡眠的结论。也有研究认为 LTG 对睡眠没有影响^[7]。值得一提的是,LTG 对癫痫儿童及成人均有较好的治疗效果^[16, 17],且对患者肝肾功能、认知等方面影响较小^[18]。鉴于 LTG 良好的安全性,适用于治疗孕妇、哺乳期妇女及儿童患者。

2.7 加巴喷丁

目前普遍认为加巴喷丁(gabapentin, GBP)能增加癫痫患者慢波睡眠和改善睡眠质量。1988 年 Rao 等^[19]对服用 GBP(600 mg/d)的健康者观察得出其能增加慢波睡眠的结论。Piacidi 等^[4]在观察服用 GBP(800 mg/d)的癫痫患者 3 个月后,发现其 REM 睡眠和慢波睡眠时间显著增加,而 1 期睡眠和觉醒次数减少。其后也有类似的研究结论支持该观点,认为 GBP 能增加慢波睡眠,但所占比例

不增加,而觉醒次数、REM 睡眠、睡眠转换率均有轻微降低^[7]。结论表明 GBP 能增加服药者慢波睡眠和提高睡眠质量的报道较多^[20]。

2.8 左乙拉西坦

有报道证实,左乙拉西坦(levtiracetam, LEV)能增加癫痫患者及健康者的 2 期睡眠,且增加患者慢波睡眠和健康者 REM 睡眠时间,二者的睡眠质量均得到了提高^[6]。Cicolin 等^[21]对服用 LEV (2000 mg/d, 4 周)的 14 名健康者观察后发现其总睡眠时间、2 期睡眠、4 期睡眠时间均增加,而睡眠周期的转化、觉醒次数、REM 睡眠明显减少,且 ESS (Epworth 嗜睡量表)评分无明显变化,总的来说提高了睡眠效率。但也有研究认为 LEV 对患者睡眠无明显影响^[6]。目前只有少量个案报道称 LEV 缩短睡眠潜伏期,引起嗜睡^[22]。从以上研究可以看出,LEV 对服药者的睡眠结构影响较小,甚至可以提高睡眠效率,对于睡眠质量不高的患者,应考虑优先选用。

2.9 托吡酯

至今尚无托吡酯(topiramate, TPM)与睡眠结构相关性的临床研究。在常见的药物不良反应报道中,嗜睡最常见,特别是大剂量应用时^[23]。而在服用 TPM 初期、小剂量单一疗法、缓慢增加剂量时,嗜睡较少发生^[24]。该结论表明不同剂量 TPM 对睡眠的影响可能不同。而 Bonanni 等^[25]曾对 14 名单一应用 TPM (200 mg/d)的初诊癫痫患者进行两个月连续性观察,发现患者的嗜睡症状及睡眠潜伏期在服药前后并无明显变化。

2.10 替加宾

一般认为,替加宾(tiagaine, TGB)能增加癫痫患者的慢波睡眠。Walsh 等^[26]曾对 24 例服药者进行观察发现,不同剂量(2 mg、4 mg、8 mg/d) TGB 对睡眠的影响基本相同,都表现出慢波睡眠时间延长,而 1 期、2 期睡眠时间缩短,REM 睡眠轻微减少,睡眠质量得到提高。随后 Walsh 等^[27]将 38 例健康服药者 4 d 动态睡眠数据和安慰剂组进行比较,也得出了服药组慢波睡眠时间明显增加的结论,而睡眠潜伏期、嗜睡量表评分、睡眠周期转换率没有变化。

2.11 普瑞巴林

Hindmarch 等^[28]对 24 例健康服用普瑞巴林(pregabalin)者(450 mg/d)行 3 d 动态睡眠数据分析发现,受试者慢波睡眠时间增加,其中 4 期睡眠

增加明显,同时总睡眠时间比值增加,睡眠潜伏期缩短,夜间觉醒次数减少,而 1 期、2 期、REM 潜伏期时间无变化,但是 REM 睡眠在总睡眠时间中的比例减小。有人对 8 名控制良好的癫痫患者采用双盲法进行研究,也认为该药能有效提高患者的睡眠连续性,改善患者睡眠状况^[29]。

综上所述,抗癫痫药物对癫痫患者睡眠结构确实存在不同程度的影响,与传统药物相比,新型抗癫痫药物对患者睡眠结构的影响更小。本结论的临床意义在于用药时,我们不仅要关注药物对癫痫发作的控制情况,还要兼顾到其对患者睡眠的影响,以期取得最优的治疗效果。另外,国内在抗癫痫药物联合应用对患者睡眠影响方面的研究尚显不足,这是我们亟待解决的新问题。

参 考 文 献

- [1] Xu X, Brandenburg NA, McDermott AM, et al. Sleep disturbances reported by refractory partial-onset epilepsy patients receiving polytherapy. *Epilepsia*, 2006, 47 (7): 1176-1183.
- [2] Werner H, Molinari L, Guyer C, et al. Agreement rates between actigraphy, diary, and questionnaire for children's sleep patterns. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008, 162 (4): 350-358.
- [3] Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsant on sleep. *Neurology*, 2000, 54 (5 Suppl 1): S16-24.
- [4] Placidi F, Marciani MG, Diomedì M, et al. Effects of lamotrigine on nocturnal sleep, daytime somnolence and cognitive functions in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2000, 102 (2): 81-86.
- [5] Gigli GI, Baldinetti F, Maschio M, et al. Nocturnal sleep and daytime somnolence in untreated patients with temporal lobe epilepsy: Change after treatment with controlled--release carbamazepine. *Epilepsia*, 1997, 38 (6): 696-701.
- [6] Bell C, Vanderlinden H, Hiersemenzel R, et al. The effects of levetiracetam on objective and subjective sleep parameters in healthy volunteers and patients with partial epilepsy. *J Sleep Res*, 2002, 11 (3): 255-263.
- [7] Legros B, Bazil CW. Effect of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Medicine*, 2003, 4 (1): 51-55.
- [8] Harding GF, Alford CA, Powell TE. The effect of sodium valproate on sleep reaction times, and visual evoked potential in normal subjects. *Epilepsia*, 1985, 26 (6): 597-601.
- [9] Schmitt B, Martin F, Critelli H, et al. Effects of valproic acid on sleep in children with epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50 (8): 1860-1867.

- [10] Wolf P, Roder-Wanner UU, Brede M. Influence of therapeutic phenobarbital and phenytoin medication on the polygraphic sleep of patients with epilepsy. *Epilepsia*, 1984, 25(4): 467-475.
- [11] Roder-Wanner UU, Noachtar S, Wolf P. Response of polygraphic sleep to phenytoin treatment for epilepsy: a longitudinal study of immediate, short-and long-term effects. *Acta Neurol Scand*, 1987, 76(3): 157-167.
- [12] Ayala-Guerrero F, Mexicano G, González V, et al. Effect of oxcarbazepine on sleep architecture. *Epilepsy Behavior*, 2009, 15(3): 287-290.
- [13] Jimenez-Trevino L. Oxcarbazepine Treatment of Restless Legs Syndrome: there case reports. *Clin Neuropharm*, 2009, 32(3): 169-170.
- [14] Lin CH, Lu CH, Wang FJ, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(6): 293-296.
- [15] Foldvary N, Perry M, Lee J, et al. The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42(12): 1569-1573.
- [16] Willis T, Roper H, Rabb L. Lamotrigine poisoning presenting as seizures: A case of deliberate poisoning. *Child Abuse Negl*, 2007, 31(1): 85-88.
- [17] 张美云,王凤楼. 小剂量拉莫三嗪与丙戊酸合用治疗成人癫痫临床观察. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008, 35(4): 295-297.
- [18] Valencia I, Pihol-Ripoll G, Khurana DS, et al. Efficacy and safety of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2009, 13(2): 141-145.
- [19] Rao MI, Clarenbach P, Vahlensieck M, et al. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J Neurol Transm*, 1988, 73(2): 129-134.
- [20] Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, et al. Comparative placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies on the acute effects of gabapentin versus ropinirole in restless legs syndrome. *J Neural Transm*, 2010, 117(4): 463-473.
- [21] Cicolin A, Magliola U, Giordano A, et al. Effects of Leveti-racetam on Nocturnal Sleep and Daytime Vigilance in Healthy Volunteers. *Epilepsia*, 2006, 47(1): 82-85.
- [22] Callenbach PM, Arts WF, ten Hnuten R, et al. Add-on leve-tiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: results of an open label multi-centre study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2008, 12(4): 321-327.
- [23] Wirrell E, Blackman M, Barlow K, et al. Sleep disturbances in children with epilepsy compared with their nearest-aged siblings. *Dev Med Child Neurol*, 2005, 47(11): 754-759.
- [24] Peeters K, Adriaenssen I, Wapenaar R, et al. A pooled analysis of adjunctive topiramate in refractory partial epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2003, 108(1): 9-15.
- [25] Bonanni E, Galli R, Maestri M, et al. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving to piramate monotherapy. *Epilepsia*, 2004, 45(4): 333-337.
- [26] Walsh JK, Randazzo AC, Frankowski S, et al. Dose-response effects of tiagabine on the sleep of olderadults. *Sleep*, 2005, 28(6): 673-676.
- [27] Walsh JK, Randazzo AC, Stone K, et al. Tiagabine is associated with sustained attention during sleep restriction: evidence for the value of slow-wave sleep enhancement? *Sleep*, 2006, 29(4): 433-443.
- [28] Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep*, 2005, 28(2): 187-193.
- [29] de Haas S, Otte A, de Weerd A, et al. Exploratory polysomnographic evaluation of pregabalin on sleep disturbance in patients with epilepsy. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3(5): 473-478.