

- and adolescence: a randomised trial. *Lancet*, 1999, 353 (9153): 623-626.
- [23] Khan A, Baheerathan A, Setty G, et al. Carers' express positive views on the acceptability, efficacy and safety of buccal midazolam for paediatric status epilepticus. *Acta Paediatr*, 2014, 103(4): e165-e168.
- [24] Klimach VJ. The community use of rescue medication for prolonged epileptic seizures in children. *Seizure*, 2009, 18 (5): 343-346.
- [25] de Haan GJ, van der Geest P, Doelman G, et al. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia*, 2010, 51(3): 478-482.
- [26] Veldhorst-Janssen NML, Fiddelaers AAA, van der Kuy PHM, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Nasal Versus Intravenous Midazolam in Healthy Dutch Volunteers: A Single-Dose, Randomized-Sequence, Open-Label, 2-Period Cross-over Pilot Study. *Clin Therapeut*, 2011, 33(12): 2022-2028.
- [27] Momen AA, Azizi Malamiri R, Nikkhah A, et al. Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(2): 149-154.
- [28] Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, et al. RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): a double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the pre-hospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia*, 2011, 52 (Suppl 8): 45-47.
- [29] Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*, 2012, 366(7): 591-600.
- [30] Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, et al. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 254-262.
- [31] Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol*, 1999, 14(9): 602-609.
- [32] Rainbow J, Browne G, Lam L. Controlling seizures in the prehospital setting Diazepam or midazolam. *Child Health*, 2002, 38: 582-586.
- [33] 岳宗伟, 岳志平, 吴倩, 等. 公众对癫痫患者态度测评量表中文版信度及效度分析. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2015, 42(1): 9-12.

帕金森病相关睡眠障碍的药物治疗

李蓉 综述 李晋芳 审校

重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆市 400010

摘要:睡眠障碍是帕金森病较常见的非运动症状,而帕金森病引起睡眠障碍的机制目前尚不清楚,推测可能与睡眠相关的解剖结构变性及神经递质的改变有关。帕金森病相关睡眠障碍可分为:失眠、快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)、日间过度思睡(EDS)、不宁腿综合征(RLS)、睡眠呼吸障碍(SBD)、夜尿症等几类。美国神经病学学会(AAN)和运动障碍学会(MDS)发布的指南表示治疗药物的选择需从分类出发。本文总结了各类帕金森病相关睡眠障碍的治疗药物,希望可借此指导临床医生用药。

关键词:帕金森病;睡眠障碍;治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.02.020

帕金森病(Parkinson disease, PD)的诊断是通常依据典型临床运动症状,如肌强直、静止性震

颤、运动迟缓、姿势步态异常等。故临床医生对它的关注多在于此,而往往会忽略它的非运动症状

收稿日期:2015-11-17;修回日期:2016-02-11

作者简介:李蓉(1990-),女,硕士研究生,主要从事睡眠障碍的研究。E-mail:493132683@qq.com。

通讯作者:李晋芳(1968-),女,副教授,主要从事睡眠障碍和脑血管病的研究。E-mail:lij331@sina.com。

(non-motor symptoms, NMS)。NMS 包括:自主神经功能障碍、认知障碍、情绪障碍和睡眠障碍,其中睡眠障碍对患者的影响巨大,且易被临床医生忽视。流行病学资料显示,约半数以上的 PD 患者具有睡眠障碍^[1]。PD 患者的睡眠障碍可分为:失眠(insomnia)、快速眼动睡眠期行为障碍(rapid-eye-movement sleep behaviour disorder, RBD)、日间过度思睡(excessive daytime sleepiness, EDS)、不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)、睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SBD)、夜尿症(nocturia)等几类,其中以失眠最为常见。现有的文献多数着重于睡眠障碍的分类及发生机制,而阐述治疗的文献较少,美国神经病学学会(AAN)和运动障碍学会(MDS)分别在 2010 年和 2011 年发布了基于循证医学的帕金森病非运动症状的诊治指南,这其中就包括睡眠障碍,但该指南主要基于临床经验和小型的临床试验,故说服力还略欠佳^[2, 3]。本文旨在指南的基础上,再分析一些新的相关文献,总结 PD 相关睡眠障碍药物治疗的内容,希望对临床有一定指导意义。

1 PD 相关睡眠障碍的发生机制

PD 引起睡眠结构紊乱的机制目前尚不清楚,可能与睡眠相关的解剖结构变性及神经递质的改变有关。有研究表明,PD 患者之所以容易发生睡眠障碍,首先是由于患者多巴胺能神经元丢失,进而打破了正常生理状态下多巴胺的代谢平衡,而多巴胺已被证实在维持觉醒中有非常重要的作用^[4]。其次 PD 是一种中枢神经系统变性疾病,其病变除了累及黑质致密部多巴胺能神经之外,也同样可导致蓝斑、中缝核、孤束核、迷走神经背核网状结构等与睡眠相关的区域神经元变性、缺失,导致睡眠障碍的发生^[5]。

2 PD 相关睡眠障碍的分类与药物治疗

2.1 失眠

在 PD 相关睡眠障碍中最多见,失眠又包括入睡延迟和睡眠维持困难。入睡困难常见于伴有抑郁、焦虑等情绪障碍的 PD 病人,肌张力障碍、夜间运动障碍、痛性痉挛、应用多巴胺能药物等可进一步加重入睡困难^[6]。睡眠维持困难是患者出现最早、持续时间最长的睡眠障碍类型。夜间震颤、肢体痉挛、腿部疼痛、睡眠呼吸障碍、异态睡眠、遗尿等皆可导致或加重睡眠维持困难。失眠是导致 EDS 发生的原因,因此,失眠的治疗是 PD 相关睡

眠障碍治疗的基石。AAN 和 MDS 指南中推荐应用:短效苯二氮草类、非苯二氮草类、三环抗抑郁药、四环抗抑郁药、SSRIs 等药物治疗失眠^[2, 3]。但这些药物的不良反应较多,在老年人应用需谨慎,因此需要寻找更有效更安全的药物。有人提出多巴胺可同时影响睡眠的数量和质量,那么它对失眠可能有一定作用。Diederich^[7]和他的助手的一项药理实验数据显示,多巴胺受体激动剂在小剂量时可促进慢波睡眠和 REM 睡眠,可诱导困倦,而高剂量时作用则相反。因此,他们推测可用小剂量的多巴胺受体激动剂治疗失眠。前文中提到肌张力障碍、夜间运动障碍、肢体痉挛、夜间震颤、腿部疼痛等是失眠的重要影响因素,而在几个 RCT 实验(RECOVER、CLE-OPATRA-PD、EASE-PD)中,即通过使用多巴胺受体激动剂致夜间持续的多巴胺释放(罗替戈丁透皮贴、普拉克索缓释片、罗匹尼罗缓释片),提示多巴胺受体激动剂还可通过缓解上述症状来改善失眠^[8-10]。

2.2 快速眼球运动睡眠行为障碍

RBD 在帕金森病相关睡眠障碍中的发病率也较高,但相对而言,它在多系统萎缩和路易体痴呆中更为常见。RBD 的核心症状是快速眼动睡眠(rapid-eye-movement sleep, REM)期正常肌肉松弛缺乏导致的肌肉活动增多,表现为患者在夜间出现发声异常(如尖叫、咒骂等)、运动行为异常(如手舞足蹈、拳打、脚踢等)及梦魇。有研究发现三分之一的患者在 RBD 诊断 3~13 年后会被诊断为 PD,数年后进展为 PD 合并认知障碍,但具体机制尚不清楚,推测可将 RBD 作为 PD 早期诊断的依据^[11, 12]。诊断 RBD 最可靠的方法是多导睡眠图(PSG)。因此 PD 相关 RBD 的治疗就变得尤为重要,它可能影响 PD 的进展。AAN 和 MDS 推荐 RBD 治疗首选氯硝西泮,其次可考虑褪黑素、普拉克索和氯硝西泮合用^[2, 3]。有研究显示使用氯硝西泮治疗 RBD 的有效率达 80% 以上^[13],但是尚无大型的 RCT 试验支持这一结论,且氯硝西泮可能导致或加重 EDS、认知功能障碍、呼吸困难等,因此禁用于伴有睡眠呼吸障碍、痴呆的 PD 病人。有人提出 RBD 的形成与胆碱能通路有关,因此推测胆碱酯酶抑制剂可能有效^[14]。一个小样本的随机、非盲、交叉试验支持这一推测^[15],认为在对氯硝西泮、褪黑素等疗效欠佳时可考虑使用胆碱酯酶抑制剂。几个非盲的试验提出单用多巴胺受体激动剂(如普拉克

索)可能对特发性的 RBD 或轻度 PD 相关的 RBD 有效^[16, 17]。

2.3 日间过度思睡

EDS 是患者处于觉醒状态时,在不恰当的时间或地点呈现出短暂的睡眠或思睡,可以出现在一天中的任何时间,甚至在主要的觉醒期,如早晨或傍晚,在 PD 病人中的发病率约为 50%^[18]。EDS 可根据发生机制分为原发性 EDS 和继发性 EDS,前者由睡眠节律中枢的功能障碍和运动障碍所致的精疲力竭所致,后者则与夜间的 RBD、SBD、遗尿等所致的失眠和多巴胺药物有关^[19]。AAN 和 MDS 推荐 EDS 的治疗可选择莫达非尼、羟丁酸钠、右苯丙胺、咖啡因药片等几种药物^[2, 3]。莫达非尼是一种促醒药,研究认为它主要通过作用于去甲肾上腺素能系统和多巴胺系统来达到作用,从使白日兴奋和促进夜间慢波和 REM 睡眠两方面治疗 EDS^[20, 22]。通过几个 RCT 试验证实,每日应用莫达非尼 200~400 mg 治疗 EDS,结果从主观的评价方法(ESS 评分)来看对 PD 病人的 EDS 是有效的,但是从客观的评价方法(多次小睡潜伏时间试验)来看无明显获益^[23-26]。很早就有人提出使用羟丁酸钠治疗 EDS 有效,但它是 γ -氨基丁酸的钠盐,有致中枢神经系统功能抑制和药物成瘾的可能,故需警惕使用。右苯丙胺、咖啡因药片同样有致药物滥用的潜在风险,故使用仍需慎重。

2.4 不宁腿综合征

RLS 表现为在睡眠中出现的下肢不舒服的感觉,需要迫切的移动下肢来缓解这种不舒服感,随着运动的进行,症状可部分或完全缓解。RLS 在 PD 中同样十分常见,有研究表示其发病率约在 0.5%~19.5%^[27]。RLS 的病因尚不十分清楚,但是有人发现 RLS 对多巴胺治疗反应好,故推测 RLS 的发生可能与中枢神经系统多巴胺能神经元变性有关,AAN 和 MDS 推荐可选择多巴胺受体激动剂(普拉克索、罗替戈汀)、加巴喷丁、阿片类药物治疗 RLS。Aurora 等^[28]和 Garcia-Borreguero 等^[29]的研究也支持上述观点,并且他们认为对于 PD 相关 RLS 的治疗首选多巴胺受体激动剂(如罗替戈汀透皮贴、普拉克索缓释片、罗匹尼罗缓释片),而加巴喷丁和阿片类药物则对孤立的 RLS 疗效更佳,但这一观点还进一步需大型 RCT 实验证实。

2.5 睡眠呼吸障碍

SBD 是指每晚 7 h 睡眠中,呼吸暂停低通气指

数(AHI) ≥ 5 次/h,可根据发生部位分为以下几类:①发生在咽部的上呼吸道梗阻(如 OSAHS);②发生在喉部声门的上呼吸道梗阻(如喘鸣);③由于延髓呼吸中枢的神经变性导致的中枢性呼吸障碍;④膈肌功能障碍。

PD 患者最常见的睡眠呼吸障碍类型为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)。SBD 不仅会导致睡眠中突发窒息,危及生命,还可继发更棘手的 EDS,因此,SBD 的治疗亦非常重要。与其他非帕金森病相关 SBD 一样,治疗上还是首选持续气道正压通气(CAPA)、口腔矫正器,它们可以维持气道通畅,同时亦可减少继发的 EDS^[2, 3, 30],这与 AAN 和 MDS 的指南也是相符合的。

2.6 夜尿症

夜尿症对于帕金森病人来说始终是最大的难题之一,相关研究尚不透彻,AAN 和 MDS 推荐的治疗药物有:低剂量的阿米替林、多巴胺受体激动剂等,对于伴有逼尿肌功能障碍的患者可选用奥昔布宁、托特罗定^[2, 3],但药物疗效欠佳,其治疗更多的还是需依靠自身良好的睡眠习惯。

3 结论

睡眠障碍是帕金森病患者最常见的非运动症状,对患者的日常生活影响巨大。PD 患者的睡眠障碍有各种不同的类型。每一种分类的治疗药物选择都有所不同,故治疗需从分类出发,但目前的治疗指南基于临床经验和小型的临床试验,故说服力还不够。本文加入了一些新的临床试验和观点,扩展了先前指南的内容,但仍具有局限性,需要更多更新的 RCT 试验和 META 分析的结论支持。

参 考 文 献

- [1] Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24: 1641-1649.
- [2] Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011, 26 (Suppl 3): S42-S80.
- [3] Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf L, et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2010, 74 (11): 924-931.
- [4] Monti JM, Monti D. The involvement of dopamine in the

- modulation of sleep and waking. *Sleep Med Rev*, 2007, 11 (2): 113-133.
- [5] Belaid H, Adrien J, Laffrat E, et al. Sleep disorders in Parkinsonian macaques: effects of L-dopa treatment and pedunculopontine nucleus lesion. *J Neuro Sci*, 2014, 34 (27): 9124-9133.
 - [6] Stocchi F, Stirpe P. The relevance of dopaminergic level in nocturnal disability in Parkinson's disease: implications of continuous dopaminergic stimulation at night to treat the symptoms. *J Neural Transm*, 2014, 121 (Suppl 1): S79-S83.
 - [7] Diederich, Comella CL. Sleep disturbances in Parkinson's disease. In: Chokroverty//editor, 2003, 478-488.
 - [8] Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*, 2007, 68 (14): 1108-1115.
 - [9] Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet Neurol*, 2007, 6(6): 513-520.
 - [10] Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord*, 2011, 26(1): 90-99.
 - [11] Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*, 2006, 5(7): 572-577.
 - [12] Verhave PS, Jongsma MJ, Van Den Berg RM, et al. REM sleep behavior disorder in the marmoset MPTP model of early Parkinson disease. *Sleep*, 2011, 34(8): 1119-1125.
 - [13] Bhalsing K, Suresh K, Muthane UB, et al. Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: A case-control study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(4): 426-430.
 - [14] Kotagal V, Albin RL, Müller ML, et al. Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2012, 71(4): 560-568.
 - [15] Di Giacopo R, Fasano A, Quaranta D, et al. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012, 27(4): 559-561.
 - [16] Fantini ML, Gagnon JF, Filipini D, et al. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 2003, 61(10): 1418-1420.
 - [17] Sasai T, Inoue Y, Matsuura M. Effectiveness of pramipexole, a dopamine agonist, on rapid eye movement sleep behavior disorder. *Tohoku J Exp Med*, 2012, 226(3): 177-181.
 - [18] Lanfranchi PA, Fradette L, Gagnon JF, et al. Cardiac autonomic regulation during sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 2007, 30(8): 1019-1025.
 - [19] Diederich NJ, McIntyre DJ. Sleep disorders in Parkinson's disease: Many causes, few therapeutic options. *J Neurol Sci*, 2012, 314(1-2): 12-19.
 - [20] Arnulf I, Ferraye M, Fraix V, et al. Sleep induced by stimulation in the human pedunculopontine nucleus area. *Ann Neurol*, 2010, 67(4): 546-549.
 - [21] Alessandro S, Ceravolo R, Brusa L, et al. Non-motor functions in parkinsonian patients implanted in the pedunculopontine nucleus: focus on sleep and cognitive domains. *J Neurol Sci*, 2010, 289(1-2): 44-48.
 - [22] Amara AW, Watts RL, Walker HC. The effects of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011, 4(1): 15-24.
 - [23] Lou JS, Dimitrova DM, Park BS, et al. Using modafinil to treat fatigue in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Neuropharmacol*, 2009, 32(6): 305-310.
 - [24] Ondo WG, Fayle R, Atassi F, et al. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(12): 1636-1639.
 - [25] Högl B, Saletu M, Brandauer E, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep*, 2002, 25(8): 905-909.
 - [26] Tyne HL, Taylor J, Baker GA, et al. Modafinil for parkinson's disease fatigue. *J Neurol*, 2010, 257(3): 452-456.
 - [27] Angelini M, Negrotti A, Marchesi E, et al. A study of the prevalence of restless legs syndrome in previously untreated Parkinson's disease patients: absence of co-morbid association. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1-2): 286-288.
 - [28] Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults—an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep*, 2012, 35(8): 1039-1062.
 - [29] Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol*, 2012, 19(11): 1385-1396.
 - [30] Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(3): 263-276.