

同时发生失眠和 OSAHS 患者的临床管理

陈贵海¹ 葛义俊¹

[关键词] 失眠;睡眠呼吸暂停;诊疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.06.006

[中图分类号] R563.8 [文献标志码] A

The clinical management of co-occurring insomnia and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Summary Insomnia and OSAHS are the comorbid diseases among the most common sleep disorders with high incidence. They both interact with each other apart from combined symptoms, therefore are defined as co-occurring insomnia and obstructive sleep apnea(CIO). CIO causes more serious damage to patients than single insomnia or OSAHS does, resulting in complex clinical treatments. However, the traditional treatment of CIO aims at solely OSAHS or insomnia patients with poor efficacy and compliance. Therefore, further investigation is required to elucidate the clinical mechanism and to optimize concurrent treatment for OSAHS and insomnia.

Key words insomnia;obstructive sleep apnea;treatment

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)和失眠是两种最常见的睡眠障碍^[1]。但两者共病的情况常见,临床上容易漏诊。睡眠呼吸暂停合并失眠的概念于1973年首次提出^[2]。后来用睡眠呼吸障碍+(SDB-plus)诊断同时存在 OSAHS 和失眠的患者^[3]。现多称为同时发生的失眠和阻塞性睡眠呼吸暂停(co-occurring insomnia and obstructive sleep apnea, CIO)^[4]。资料表明有 22.0%~54.9%的 OSAHS 患者报告共病失眠,而有 29%~67%失眠患者报告 OSAHS^[5]。最新的报告显示 CIO 患者几乎占各自病例的 50%^[4]。CIO 比单一的失眠或 OSAHS 对机体的损害更严重^[6],但临床处理较困难,值得高度关注。

1 CIO 的临床特征

OSAHS 与失眠之间不是单纯的症状组合,而是彼此相互影响。CIO 患者的睡眠结构改变主要为入睡潜伏期延长、入睡后觉醒时间延长、睡眠效率下降、浅睡期延长、REM 睡眠期缩短^[7]。同时患者的失眠表现为睡眠维持困难型远多于入睡困难型,且前者比后者有更严重的夜间 OSAHS 症状和白天嗜睡^[8]。这也提示入睡困难型 CIO 患者失眠可能不是 OSAHS 的结果,而是自身有过度唤醒(失眠特征之一)的基础。心理学特征方面,CIO 患者在不适当的睡眠相关性认知和行为、睡眠相关性焦虑和行为认知、一般性焦虑和抑郁症状上均更像单纯失眠而不同于单纯 OSAHS 患者^[5]。所以,失眠已成为 CIO 患者的特征性表现^[9]。同时,CIO

患者在睡眠呼吸紊乱和低氧血症比单纯 OSAHS 更突出,失眠与 OSAHS 的严重性正相关^[10]。另一方面,对于貌似单纯的失眠患者,也需要排除 CIO。在 106 例慢性失眠患者中,15 例患者(其中 5 例是重度 OSAHS)^[11]根据病史和体检诊断为单纯失眠,但后经 PSG 证实为 CIO。此外,CIO 也联系着更严重的健康状况,更多的精神症状和慢性疼痛,更多共病其它睡眠障碍,更严重的日间嗜睡和认知损害,更高的心脑血管疾病风险^[5]。

2 CIO 的发生机制

CIO 的发生机制不明。最先出现的“OSAHS-失眠”假设认为是先有 OSAHS,而重复的呼吸事件成为失眠的促发因素,若未处理,即成为失眠的维持因素。失眠与 OSAHS 的严重性有正相关性的结果提示 OSAHS 的严重程度可能是发生 CIO 的一个重要因素^[10]。但此假设尚未获得经验性证^[5]。“失眠-OAHS”假设认为失眠(延长的清醒和睡眠丧失)可能对咽喉肌张力产生负性影响,结果导致发生或恶化 OSAHS 和低通气。鉴于 OSAHS 是入睡后发生的障碍,睡眠维持困难型失眠似乎可能是联系 OSAHS 的原因^[4-5]。另一种可能性是失眠和 OSAHS 虽相互有病因学联系,但失眠可能有独立发生的原因(至少入睡困难型失眠)^[4]。此外,失眠和 OSAHS 的共同病理生理改变是下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能亢进,而 HPA 轴通过内分泌和代谢联系着 OSAHS 和失眠^[4]。对于 OSAHS 患者,若伴有精神病性共病(如焦虑、抑郁)也可以导致失眠。

3 CIO 的治疗

传统上对 CIO 的治疗通常仅针对 OSAHS 或失眠,只有当一线治疗失败时才考虑附加或同时治

¹安徽医科大学附属巢湖医院睡眠医学中心(合肥,238000)
通信作者:陈贵海, E-mail: doctorcgh@163.com

疗。但是,现有资料提示优化的治疗计划应当同时针对 OSAHS 和失眠^[4,5]。可惜的是,到底该如何实施这种治疗计划没有明确的指南。

3.1 气道正压治疗是否可缓解 CIO 患者的失眠?

尽管经气道正压(positive airway pressure, PAP)治疗后 CIO 患者的失眠减轻,但仍有一半或以上患者存在持续性中重度失眠症状^[12]。有趣的是,OSAHS 症状越严重,经 PAP 治疗后失眠症状的改善可能越多(这对临床处理有提示作用)。值得注意的是,少数没有或仅有轻度失眠的 OSAHS 患者经 PAP 治疗后也可能出现失眠症状^[12]。

在一项 705 例成人 CIO 患者的纵向研究中,根据基线时的失眠表现,分别考察起始(入睡困难)、中段(睡眠维持困难)和末段(早醒)失眠患者 PAP 治疗 2 年前后的失眠症状改变^[13]。结果表明 PAP 可显著性(而非彻底性)改善中段失眠,但恶化末段失眠,对起始失眠无效^[13]。且后两个失眠亚型患者对 PAP 的依从性差(OR = 0.56 和 0.53)^[13]。所以,需要因失眠亚型制定个体化治疗方案,以便 CIO 患者获益更多,增加对 PAP 的依从性。

3.2 治疗 CIO 应当两手抓

针对 CIO 的处理,目前的共识是同时处理 OSAHS 和失眠^[5]。OSAHS 的一线治疗推荐是 PAP,包括持续性 PAP、双水平 PAP 和自动 PAP。但是依从性很不理想,仅 40%~50% 的患者可能规则使用,平均每晚 4.5~5.6 h^[5]。

失眠对 PAP 治疗的依从性有消极影响。研究表明维持困难性失眠可预测对 PAP 治疗的差依从性^[14]。此外,CIO 的持续性失眠与药物使用或共病无关,可能代表了一种独立的自我维持的障碍。所以,需要针对性干预。

对于失眠的治疗包括行为治疗(刺激控制、睡眠限制、认知行为治疗)和药物治疗两种方法^[15]。在普通人群,行为治疗和药物治疗几乎有同等疗效,但前者的疗效更为持久^[16]。行为和药物治疗联合可能效果更好,且可能逐渐停止药物的使用。传统上治疗失眠的药物包括苯二氮草和非苯二氮草两类催眠药^[15]。前者即通称的“安定”类药物,如艾司唑仑、三唑仑、阿普唑仑、地西洋、劳拉西洋、氯硝西洋(仅前两者有失眠治疗适应症)。但是,这类药物对一般人群具有耐药、成瘾、晨起宿醉反应、认知损害、撤药反应(焦虑、易激惹、静坐不能)、反跳性失眠、致老年人跌倒和骨折等不良反应,对 OSAHS 患者还因中枢性呼吸抑制作用而延长睡眠呼吸紊乱的持续时间,故应慎用或禁用(严重时)^[17]。非苯二氮草类催眠药即通称的“z 药”(英文首字母都是 z),包括唑吡坦、扎来普隆、佐匹克隆和右佐匹克隆。这类药物的不良反应通常与“安

定”类药物类似,但发生率要低一些或症状要轻一些^[17]。所以,这类药物对 CIO 患者的安全性得到了一定提高^[18-19]。最新荟萃分析显示 3 mg 右佐匹克隆对 OSAHS 的严重性有良性作用(使 AHI 降低)^[19],值得临床使用时参考。右佐匹克隆还可以显著提高 OSAHS(并非特指 CIO)患者对 PAP 的依从性^[20]。此外,临床上也常用小剂量(25~100 mg)曲唑酮(一种抗抑郁药,平均半衰期 7 h)治疗失眠障碍。在对 OSAHS 患者的研究中,100 mg 曲唑酮可显著降低 AHI 而不恶化患者的缺氧状态^[21]。

关于 CIO 患者是应当先治疗失眠(优先使用认知行为治疗)还是先使用 PAP 治疗睡眠呼吸紊乱或是两者同时进行尚无成熟意见,正在积极探索之中,但同时治疗可能对患者更具吸引力^[5]。对于一些睡眠呼吸紊乱较轻的 CIO 患者,有时先治疗失眠后患者可能决定不再治疗睡眠呼吸紊乱。

3.3 抗抑郁焦虑药物在 OSAHS 或 CIO 治疗中的应用

OSAHS 患者共病焦虑抑郁障碍常见^[22-24]。这会降低对 PAP 治疗的依从性^[22,24]。由于焦虑抑郁可增加患者失眠的机会,从而进一步降低了 PAP 依从性。因此,消除 OSAHS 或 CIO 患者的焦虑抑郁症状是治疗成功(持续接受 PAP 治疗;减轻日间嗜睡、疲劳、认知损害等症状)的关键。资料显示 PAP 治疗本身可能改善焦虑抑郁症状^[22-23]。虽然治疗前后比较时治疗效应可达中等,但与口服安慰剂比较时为低水平效应,与口腔矫治器和假 PAP 比较时无治疗效应^[22]。所以,目前认为 PAP 对 OSAHS 患者焦虑抑郁的改善作用很大程度上源自安慰剂效应^[22]。最大的问题在于共病焦虑抑郁的 OSAHS/CIO 患者很难接受 PAP 治疗,需事先处理焦虑抑郁症状。

虽然认知行为治疗可以用于共病焦虑抑郁障碍的 OSAHS 或 CIO 患者,但因需要专科治疗师而难以普及。新一代抗抑郁药具有不良反应小、对焦虑抑郁症状同时有效、价格相对便宜的特点。其中使用最多的是 5-羟色胺再摄取抑制剂,包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰、氟伏沙明。这类药物不但因能改善患者的焦虑抑郁症状而提高生活质量,还因能恢复 OSAHS/CIO 患者亢进的 HAP 轴负反馈功能和慢性炎症状态而改善患者的日间疲劳感、认知水平和代谢综合征^[25]。较长时间(>4 周)的抗抑郁药治疗可以改善睡眠。

4 结语

CIO 常见于 OSAHS 与慢性失眠患者。对于 CIO 患者,失眠并非一定是 OSAHS 症状的直接后果,更可能是一种独立的过程。处理失眠有利于提

高对 PAP 治疗的依从性。目前的治疗共识是对 OSAHS(PAP、口腔矫正器)和失眠(认知行为治疗和非苯二氮? 类催眠药)双管齐下,但具体方案需要参考失眠亚型、OSAHS 的严重程度、是否伴焦虑抑郁症状等而个体化。这是一个全新的临床领域,尚需要更多的临床研究提供证据。

参考文献

- [1] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders[M]. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014: 88—90.
- [2] GUILLEMINAULT C, ELDRIDGE F L, DEMENT W C. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome [J]. *Science*, 1973, 181: 856—858.
- [3] KRAKOW B, MELENDREZ D, FERREIRA E, et al. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing [J]. *Chest*, 2001, 120: 1923—1929.
- [4] LICHSTEIN K L, THOMAS S J, WOOSLEY J A, et al. Co-occurring insomnia and obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Med*, 2013, 14: 824—829.
- [5] ONG J C, CRISOSTOMO M I. The more the merrier? Working towards multidisciplinary management of obstructive sleep apnea and comorbid insomnia [J]. *J Clin Psychol*, 2013, 69: 1066—1077.
- [6] LUYSTER F S, BUYASSE D J, STROLLO P J JR. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research [J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6: 196—204.
- [7] 彭华, 贺斌, 郑莹, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并失眠患者的睡眠结构特征分析 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(1): 31—33.
- [8] CHUNG K F. Insomnia subtypes and their relationships to daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Respiration*, 2005, 72: 460—465.
- [9] BENETO A, GOMEZ-SIURANA E, RUBIO-SANCHEZ P. Comorbidity between sleep apnea and insomnia [J]. *Sleep Med Rev*, 2009, 13: 287—293.
- [10] SMITH S, SULLIVAN K, HOPKINS W, et al. Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnea hypopneas syndrome (OSAHS) [J]. *Sleep Med*, 2004, 5: 449—456.
- [11] WONG S, NG B Y. Review of sleep studies of patients with chronic insomnia at a sleep disorder unit [J]. *Singapore Med J*, 2015, 56: 317—323.
- [12] GLIDEWELL R N, RENN B N, ROBY E, et al. Predictors and patterns of insomnia symptoms in OSA before and after PAP therapy [J]. *Sleep Med*, 2014, 15: 899—905.
- [13] BJÖRNSDÖTTIR E, JANSON C, SIGURDSSON J F, et al. Symptoms of insomnia among patients with obstructive sleep apnea before and after two years of positive airway pressure treatment [J]. *Sleep*, 2013, 36: 1901—1909.
- [14] WICKWIRE E M, SMITH M T, BIRNBAUM S, et al. Sleep maintenance insomnia complaints predict poor CPAP adherence: a clinical case series [J]. *Sleep Med*, 2010, 11: 772—776.
- [15] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(7): 534—540.
- [16] OKAJIMA I, NAKAMURA M, NISHIDA S, et al. Cognitive behavioural therapy with behavioural analysis for pharmacological treatment-resistant chronic insomnia [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 210: 515—521.
- [17] 瞿萍, 陈贵海. 失眠的药物治疗 [J]. *临床药物治疗杂志* 2012, 10(1): 50—54.
- [18] BERRY R B, PATEL P B. Effect of zolpidem on the efficacy of continuous positive airway pressure as treatment for obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2006, 29: 1052—1056.
- [19] MASON M, CATES C J, SMITH I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7: CD011090.
- [20] LETTIERI C J, QUAST T N, ELIASSON A H, et al. Eszopiclone improves overnight polysomnography and continuous positive airway pressure titration: a prospective, randomized, placebo controlled trial [J]. *Sleep*, 2008, 31: 1310—1316.
- [21] SMALES E T, EDWARDS B A, DEYOUNG P N, et al. Trazodone effects on obstructive sleep apnea and non-REM arousal threshold [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12: 758—764.
- [22] GUPTA M A, SIMPSON F C, LYONS DCA. The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 28: 51—64.
- [23] EDWARDS C, MUKHERJEE S, SIMPSON L, et al. Depressive symptoms before and after treatment of obstructive sleep apnea in men and women [J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11: 1029—1038.
- [24] BUDHIRAJA R, KUSHIDA C A, NICHOLS D A, et al. Impact of randomization, clinic visits, and medical and psychiatric comorbidities on continuous positive airway pressure adherence in obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med* Oct, 2015, 22: 75—75.
- [25] THOMSON F, CRAIGHEAD M. Innovative approaches for the treatment of depression: targeting the HPA axis [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33: 691—707.

(收稿日期: 2016-02-14)