

治療失眠的藥品

高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥劑部藥師
李俐瑤、洪怡芳、陳貞如、陳美君、余政穎

摘要

失眠是臨床上常見的主訴，會影響病人本身生活品質甚至間接造成家人的負擔。治療可分為認知－行為治療及藥物治療，本篇主要著重在失眠藥品的介紹。藥品治療包括非處方用藥 (抗組織胺、褪黑激素等)、處方用藥 (苯二氮平類藥品、非苯二氮平類藥品等) 及其他具增進睡眠特性藥品 (抗憂鬱藥、抗精神病藥及抗癲癇用藥等)。

關鍵字：失眠、安眠藥、苯二氮平類藥品、非苯二氮平類藥品

壹、前言

現代人壓力太大，約1/4成人不滿意睡眠，10-15%的失眠症狀影響到白天作息，6-10%符合失眠的準則¹。對於失眠的抱怨頻率會隨年紀的增長而增加，且女性比男性多2倍。

貳、失眠的定義及成因

精神疾病診斷準則手冊第五版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V) 對於失眠的定義簡述如下¹，依照發生期間可分為急性失眠 (< 1個月)、亞慢性失眠 (1-3個月) 及持續性失眠 (> 3個月)：

一、對於睡眠品質或量明顯的不滿意。
二、抱怨下述症狀之一，像是難以入睡、難以維持睡眠、早醒、不能恢復失眠、小孩有抗拒上床或是爭吵的行為。
三、對於睡眠的抱怨伴隨對於日常生活功能的困擾或損害。
四、難以入睡每星期至少發生3晚。
五、難以入睡至少持續3個月。
六、儘管於適當的時機睡眠仍難以入睡。

由病因學區分可以分為原發性 (與藥物或是精神狀況無關) 及次發性。次發性失眠又區分為急性 (與急性的病症、住院、旅遊或壓力等有關) 及慢性 (常見於年紀大、本身有使用藥物、其他疾病狀況或有精神疾病者)²。

睡眠週期主要由下視丘前葉的視交叉核透過許多神經傳導物質來控制，正常睡眠透過非快速動眼期 (non-rapid eye movement, NREM) 4個週期及快速動眼期 (rapid eye movement, REM) 組成，通常完成一個睡眠週期的時間大約是90分鐘，一個晚上會有5次的睡眠循環。老年人隨著年齡的增加而第3、4期睡眠減少，產生睡眠障礙的情形增多²。

參、失眠的藥物治療

藥物治療包括非處方用藥、處方用藥及其他具睡眠特性藥品 (表一及表二)¹⁻³。

一、非處方用藥 (表二)

(一) 抗組織胺 diphenhydramine (Benadryl) 及 doxylamine succinate (Unisom)

一常被用來誘導睡眠，但是由於潛在的副作用所以通常不建議用於治療失眠。老年人尤其對於抗膽鹼特性的副作用，像是尿滯留、口乾、便秘、視力模糊、記憶力減退或是心悸等特別敏感²。

(二) 褪黑激素 (Melatonin) — 由松果腺製造，主要調節晝夜節律。長效釋放的褪黑激素 (prolonged-release melatonin) 用於55歲以上睡眠品質不佳的成年人，Ramelteon 則是依照服用的時間改變循環的節律，增加睡眠間期，耐受性佳，但非常規使用的藥品¹⁻²。

二、處方用藥 (苯二氮平接受器相關藥品) 主要分兩大類 (表一)

致死劑量相當高，屬於相對安全的藥品，但是如果與酒、鴉片或是其他相關藥品合併使用則會增加毒性及致死率。

(一) 苯二氮平類藥品 (Benzodiazepines, BZDs) — BZD 依藥物動力學有不同的臨床特性，大多數具鎮靜安眠特性的 BZD 快速吸收而且作用時間快，所以許多吸收較慢的 BZD (如 oxazepam, clorazepate) 較少用於失眠。具有鎮靜安眠特性的 BZD 排除半衰期範圍相當大，可預料臨床的作用，半衰期短的藥物減少進入睡眠時間，半衰期長的藥物有助於長時間維持睡眠。飲酒、鎮靜劑成癮或依賴、嚴重肺衰竭或無法治療的睡眠呼吸中止、肝臟疾病及對此類藥物過敏的病人則禁止使用。由於 BZD 對於喝酒或對於鎮靜劑依賴濫用者、嚴重肺衰竭、未受治療的睡眠中止病人或肝衰竭的病人是使用禁忌，所以應用於憂鬱症及老年人要特別注意。大多數的副作用是與劑量有相關性的，有一些像是早上過度鎮靜的副作用則是與藥物動力學特性相關。反彈性失眠通常會發生在較短效藥物突然停用的情況下，所以慢慢

逐步減少劑量使用可以減少這種情形發生¹。

(二) 非苯二氮平類藥品 (Nonbenzodiazepines, non-BZDs) — 大多數此類的藥物能有效用於開始睡眠 (Sleep-onset)，對隔天造成的影響較小且和其他藥物發生交互作用機率較低²。

三、其他具睡眠特性藥品 (表二)¹⁻³

(一) 具鎮靜作用之抗憂鬱藥 — 誘導睡眠的劑量比治療憂鬱症所須的劑量低很多，對於失眠合併重鬱症的病人可以使用抗憂鬱治療劑量或是再合併另一種抗憂鬱藥來治療。具鎮靜作用之抗憂鬱藥也適用於藥物濫用或是對於管制藥品為使用禁忌的病人身上。

(二) 具鎮靜作用之抗精神病用藥 — quetiapine 及 olanzapine 在慢性失眠上的應用，傾向於增加睡眠總時數或是提昇睡眠品質，睡眠誘導作用可能與抗組織胺及血清素 5-HT_{2C} 接受器的阻斷有關，需要注意的副作用包括明顯的體重增加、血脂及血糖調節的異常等。

(三) 抗癲癇用藥 — 作用於 GABA 神經傳導物質的藥品如 tiagaibine HCL 及 pregabalin 在促進睡眠的作用上，主要增加慢波睡眠 (NREM 第三、四期)，對於慢波睡眠缺乏的失眠症狀有幫助。

肆、結論

醫師會根據病人不同的病情需要，選擇適當的藥物給予治療，病人千萬不可自行購買鎮靜助眠藥物服用，因為不當的藥物使用，可能會造成日後診斷及治療的困擾。本文主要是著重在失眠藥品的介紹及相關藥品的整理，希望在藥品選用上提供有益的資訊，以利解決目前日漸頻繁的失眠問題。

表一 苯二氮平接受器致效劑相關藥品 (Benzodiazepine receptor agonist drugs)¹⁻³

種類/藥品	T _{max} (h)	排除半衰期 (h)	一般安眠劑量 (mg)	失眠適應症	注意事項
Benzodiazepines					
Triazolam	1-2	2-6	0.125-0.25	是	副作用：頭暈、想睡、頭痛、共濟失調 (ataxia)、健忘、胃腸不適 早期報告指出副作用與劑量相關 CYP3A4代謝
Temazepam	1-2	8-22	15-30	是	主要是結合代謝步驟 (無 CYP 相關交互作用) 對於睡眠誘導的作用小 須排除睡眠呼吸窒息病史的病人使用
Estazolam	1.5-2	10-24	1-2	是	Triazolo 環結構式與 Triazolam 相似
Quacepam	2-3	48-120	7.5-15	是	有活性代謝物 (N-desalkylfurazepam) 蓄積
Flurazepam	1.5-4.5	48-120	15-30	是	有活性代謝物 (N-desalkylfurazepam) 蓄積
Alprazolam	0.6-1.4	6-20		否	注意顯著的戒斷症狀
Lorazepam	0.7-1	10-20	0.25-1	否	主要是結合代謝步驟 (無 CYP 相關交互作用)
Clonazepam	1-2.5	20-40	0.5-3	否	通常使用於腿部不安症候群 (restless legs syndrome) 及異樣睡眠障礙 (parasomnias)
Nonbenzodiazepines					
Zaleplon	1 (0.5-2)	1(0.8-1.3)		是	最短效。副作用：會改變顏色知覺，聽覺過敏、痛經
Eszopiclone	1.5 (0.5-2)	6(5-8)		是	約30%感覺不好的味道或副作用 健忘症的副作用最小
Zolpidem	2013年1月 FDA 要求藥廠降低使用的建議劑量 (tablet 由10→5 mg, extende-release 由12.5→6.25 mg)				
Oral tablet	0.6 (0.6-1.3)	2.5(1.4-4.5)	5-10	是	廣泛用於失眠
Extended release	1.5 (1.5-2.0)	2.8(1.6-4.5)	6.25-12.5	是	(與傳統口服相比) 服用後3-8小時濃度較高，對於維持睡眠較佳
Sublingual (低劑量)	0.6 (0.6-1.3)	2.5(1.4-3.6)	1.75-3.5	是	緩衝液增加兩頰的吸收
Sublingual (標準劑量)	1.4 (0.5-3.0)	2.7(1.5-6.7)	5-10	是	主要藉由胃腸道吸收
Oral spray	0.9	2.8(1.7-8.4)	5-10	是	與口服具相同生物相等性

T_{max}：到達藥物最高血中濃度時間；CYP, cytochrome P-450

表二 其他用於安眠的藥品¹⁻³

種類/藥品	T _{max} (h)	排除半衰期 (h)	一般安眠劑量 (mg)	機轉	FDA 適應症	注意事項
Melatonin agonist						
Melatonin	0.3-1	0.6-1	0.5-3	MT ₁ , MT ₂ agonist	否	調節晝夜節律；高脂肪食物會減少藥物吸收，沒有濫用的可能性，而且不只限於短期使用；肝/腎疾病病人者須小心使用。 (睡前及飯後1-2小時服用) FDA 定義為膳食補充劑 (dietary supplement) 副作用：頭痛、咽炎、腰背酸痛、乏力、煩躁不安、精神緊張、頭暈、嗜睡、腹痛、便秘
Ramelteon	0.75 (0.5-1.5)	1-2.6	8	MT ₁ , MT ₂ agonist	失眠	主要作用於睡眠潛伏期。 和 fluvoxamine 有交互作用。 副作用：嗜睡、頭暈

種類/藥品	T _{max} (h)	排除半衰期 (h)	一般安眠劑量 (mg)	機轉	FDA 適應症	注意事項
Sedating antidepressant drugs						
Doxepin	3.5 (1.5-4)	15 (10-30)	3-6 (安眠) 10-100 (一般)	低劑量：H1 antagonist 高劑量：5HT _{2,α1} , M ₁ antagonist; norepinephrine, 5HT reuptake inhibitor	失眠 憂鬱症 焦慮	高劑量可能發生副作用：姿勢性低血壓、抗膽鹼、心臟傳導變慢
Amitriptyline	2-5	30 (5-45)	10-100	5HT _{2,α1} , M ₁ antagonist; norepinephrine, 5HT reuptake inhibitor	憂鬱症	活性代謝物 nortriptyline 高劑量可能發生副作用：姿勢性低血壓、抗膽鹼、心臟傳導變慢
Trazodone	1-2	9 (7-15)	25-150	5HT _{2,α1} , H ₁ antagonist, 5HT reuptake inhibitor	憂鬱症	隨著時間增加的而藥效減低 CYP2D6代謝，與 SSRI 藥物有交互作用 副作用：頭暈、陰莖異常勃起 (priapism) 的風險
Mirtazapine	2 (1-3)	30 (20-40)	7.5-30	5HT _{2-3,α1-2} , H ₁ , M ₁ reuptake inhibitor	憂鬱症	副作用：食慾增加、體重增加、抗膽鹼
Sedating antipsychotic drugs						
Olanzapine	4-6	20-54	2.5-20	5HT ₂ , D _{1-4,α} , H ₁ , M ₁₋₅ antagonist	精神分裂 躁鬱症	副作用：低血壓、體重增加、靜坐不能、頭暈
Quetiapine	1-2	6	25-50	5HT ₁₋₂ , D ₁₋₂ , α ₁₋₂ , H ₁ antagonist	精神分裂 躁鬱症	副作用：口乾、便秘、體重增加、無力、頭痛
Antihistamine drugs						
Diphenhydramine	1-4	4-8	25-50	H ₁ , M ₁ antagonist	過敏反應、動暈症、巴金森氏症	抗膽鹼副作用
Doxylamine	2-3	10	25	H ₁ , M ₁ antagonist	過敏症、失眠	副作用：抗膽鹼、肌張力不全反應
Anticonvulsant drugs						
Gabapentin	1.6-3	5-9	100-900	Uncertain; GABA analog 但是在 GABA 接受器上沒有活性。可能是 α _{2-δ} receptor ligand。	帶狀皰疹神經痛、癲癇	腎臟排除 (非線性，高劑量會減少身體可用率) 副作用：頭暈、疲倦、共濟失調 (ataxia)
Pregabalin	1.5	6.3	50-300	α _{2-δ} receptor ligand。GABA analog 但是在 GABA 接受器上沒有活性。	糖尿周邊神經病變、神經痛、癲癇輔助治療，肌纖維痛	腎臟排除 副作用：頭暈、頭痛、體重增加、口乾

T_{max}：到達藥物最高血中濃度時間；CYP, cytochrome P-450

參考資料：

- Morin CM, Benca R: Chronic insomnia. Lancet 2012; 379: 1129-41.
- Kathleen Reeve, Barbara Bailes: Insomnia in adults: etiology and management. The Journal for Nurse Practitioners 2010; 6(Issue 1): 53-60.
- Buysse DJ: Insomnia. JAMA 2013; 309(7): 706-716.

Introduction of Hypnotic Agents

Li-Yao Lee, I-Fang Hung, Chen-Zu Chen, Mei-Chun Chen, Cheng-Ying Yu

Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University

Abstract

Insomnia is a prevalent complaint in clinical practice. In carrying a heavy burden for both patients and the health-care system as evidence by its effect on quality of life. Insomnia treatment includes 2 broad categories, cognitive-behavioral treatment and medication treatment. Various drugs are used to treat insomnia, including over-the-counter agents (OTCs; antihistamines, melatonin, etc), prescription hypnotic drugs for insomnia (benzodiazepines, non-benzodiazepines, etc) and other prescription agents not specifically indicated for insomnia (antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants).

雲端藥歷

專有名詞介紹

雲端的「雲」是指網際網路，「端」是指電腦和其他行動裝置。雲端運算 (Cloud Computing)，是一種基於網際網路的運算方式，透過共享方式的軟體資源和訊息，按照需求提供給電腦和智慧型手機、平板電腦等裝置。

2013年12月9日健保署「運用健保雲端科技提升用藥品質發表會」，運用「雲端用藥安全管理平台」收載3個月

內門住診病人歸戶的用藥紀錄，並開發健保「雲端藥歷系統」，提供醫院醫師、藥師於院所 HIS 系統透過 VPN 系統及病人健保 IC 卡即時查詢用藥紀錄，避免重複處方及確保用藥安全，健保署未來發展方向將擴展至基層診所使用。全聯會爭取社區藥局也應納入，以建構「雲端藥歷」運用的周延性並確保用藥安全。

本期專有名詞介紹小組編寫人/審查人：賴振榕/鄭奕帝