

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
 總編輯：張 慧 真
 主 編：藥品諮詢組
 地 址：台南市勝利路 138 號
 電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
 八十年十月創刊
 新聞局出版事業登記證
 局版台省誌字第1207號

失眠症在老年人的治療

陳乃瑜¹、廖玉娟²、張裕英、周辰熹¹

前言

流行病學的數據顯示，老年族群相對年輕族群的失眠發生機率比較高¹。在老年族群的相關研究裡顯示，失眠和白天嗜睡的長期症狀會產生其他疾病，如憂鬱症、焦慮症或增加心血管疾病發生的機率²。Guralnik 於流行病學研究中指出，約 80% 的 70 歲以上老年人至少有一種慢性疾病，這些因素會增加老年人產生睡眠障礙的風險³。Glass 等人針對 60 歲以上老年人有服用安眠藥品整合分析的研究，發現老年人使用這類藥品，有明顯的增加跌倒及心智能力缺損的風險⁴。此文章主要回顧引起失眠的原因，探討目前用在老年失眠的非藥物、藥物、中藥，改善老人失眠的治療方針。

失眠病因

失眠的定義為，入睡或睡眠維持困難，而造成睡眠品質變差或睡眠時間減少⁵。引起失眠的原因如表一所示⁶。

會及英國劍橋大學針對失眠治療的分類，分為急性失眠(持續時間少於2星期)、短期失眠(持續時間為2-4星期)及慢性失眠(持續時間超過4星期)⁷。急性失眠的原因常由於壓力、身體病痛、心理因素、藥物、環境改變或睡眠時間改變；慢性失眠的原因比較複雜，有時候也可能是多種原因所導致。

表一、失眠的起因⁶

疾病與精神	醫源性	社會心理
焦慮症	酒精	喪親
氣喘/慢性阻塞性肺病	Beta-blocker(惡夢)	經濟壓力
躁鬱症	咖啡因	時差
充血性心衰竭	利尿劑(夜尿)	困境
慢性疼痛	藥物成癮(古柯鹼)	衝突爭執
失智症	尼古丁	睡眠衛生差
胃食道逆流疾病	鎮靜劑/酒精戒斷	輪班
更年期	SSRIs	工作壓力
夜尿症(攝護腺炎、糖尿病)	類固醇	
肢體感覺異常症候群	興奮劑	
睡眠呼吸中止症	類交感神經劑	
甲狀腺疾病		

失眠分類

症狀時間區分

台灣睡眠醫學學會「失眠問診指引」指出，失眠持續時間少於一個月者為急性失眠，超過一個月以上為慢性失眠⁶。美國睡眠醫學

病因區分

原發性失眠(Primary insomnia)及次發性失眠(Secondary insomnia)。美國睡眠醫學會制定「國際睡眠疾患分類」將原發性失眠分為精神生理性失眠(psychophysiological insomnia)、

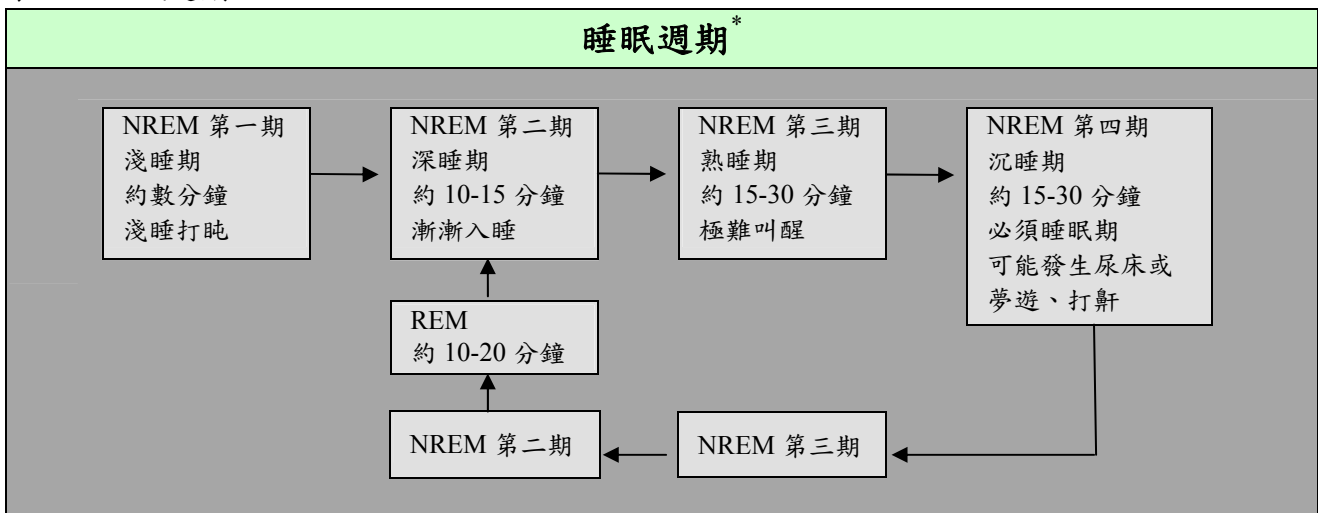
特異性失眠(idiopathic insomnia)與矛盾性失眠(paradoxical insomnia or sleep-state misperception)。精神生理性失眠，病人會有自身能力降低感覺，有時會伴隨脾氣暴躁或肌肉緊張的情況。特異性失眠，病人從孩童時代就會有失眠情況，且持續一段時間。矛盾性失眠，病患主訴的睡眠時間與使用多頻道睡眠生理檢查(polysomnography)的結果無法相符。次發性失眠與生理因素、心理症狀、刺激性或鎮靜藥物使用有關。失眠的診斷並非完全以睡眠的總時數為主，睡眠相關的抱怨與伴隨發生的

任何問題都應該納入考量。

睡眠週期

一個正常的睡眠週期有五期，分為非快速動眼期(non-rapid eye movement; NREM)由清醒到入睡第一期，進入第二期，第三、四期為深沉睡眠期，快速動眼期(rapid eye movement; REM)。每一循環約九十分鐘，一晚需要五次左右。老年人隨著年齡增加而第三、四期睡眠減少，產生睡眠障礙的情形增多(表二)⁸。

表二、睡眠週期



* 睡眠週期為 NREM 第一期到第四期為一次週期。第二次以上的週期循環為由 REM 進入 NREM 第二期。

治療

非藥物治療

治療原發性失眠的病患主要目標以非藥物治療改正其行為。常用方法如表三。兩個大型的整合分析研究證實認知行為治療對於失眠有正面改善，第一個研究分析了 59 個研究治療 2102 位慢性失眠病患⁹，結果顯示在夜間覺醒及總睡眠時間的情況有改善的狀況，其中以刺激控制法跟睡眠限制是最有成效的單一治療法，然而睡眠保健教育並不適合為單一治療法。其次是從 66 篇失眠治療文獻共 1907 位慢性病患的整合分析研究¹⁰，研究的病患平

均年齡為 42 ± 13 歲，平均失眠病史 11 ± 4 年；研究結果顯示結合認知行為方法與刺激控制法能有效改善病患的睡眠問題。

認知行為可改善負面情緒想法和過多的煩惱，但老年族群因為年紀大或失智，使配合度差而限制了認知治療。

光療法

是調節褪黑激素(melatonin)釋放的新療法，對於難以入睡的患者在白天照光，而難以持續睡眠者，則在黃昏時照光，治療的標準目前尚未有合理的規格。當持續治療時，耐受性

和效果變異性會增大。對於有光敏感、癲狂、其它心理問題與眼科疾病，則不適合接受光療法¹¹。

表三、改善失眠之認知行為方法與目標

方法	主要目標
刺激控制治療法	重新調整睡眠結構去改善失眠情況
限制睡眠	輕微的睡眠剝奪以改善失眠情況
放鬆治療(如：肌肉放鬆、生物回饋)	減少自主性及認知性的覺醒干擾睡眠
逆向操作法(paradoxical intention)	認知改變改善失眠
睡眠保健教育(sleep hygiene education)	了解適當睡眠習慣的重要

藥物治療

藥物治療在老年族群要考慮因為年紀所改變的藥動學和藥效學，因此更要謹慎選擇理想鎮靜安眠藥。初期需要以低劑量、有成效的短效鎮靜安眠藥治療，長期的藥物則以間斷方式給予(表四)。

依據Beers criteria所列出對老年族群不適合的藥物，除了phenobarbital外的barbiturates類藥物，因為會產生中樞神經的不良反應¹²。Antihistamines藥品會造成抗乙酰膽鹼性，如精神錯亂、尿液滯留跟便秘，因此Beers criteria特別不建議diphenhydramine用於老年病患的鎮靜安眠治療。

因憂鬱引起的失眠，具有鎮靜作用的抗憂鬱藥物廣為被醫師處方治療慢性失眠。老年病患不建議使用三環抗憂鬱，因會產生口乾、疲倦、姿勢性低血壓、體重減輕與心律不整的不良反應。Mirtazapine(Remeron)是屬於中樞性 α_2 腎上腺素，5-HT₂，5HT₃拮抗劑，結構是屬於四環 piperazinoazepine 類化合物抗憂鬱劑。

表四、理想鎮靜安眠藥物的特色

有快速作用
預防夜間的跟早晨的覺醒
可維持睡眠結構
不會發生日間鎮靜或副作用
不會產生活性代謝物
沒有藥物-藥物交互作用
經過肝臟的 CYP450 系統代謝少
停藥時不會發生成癮性、耐受性或反彈性失眠
藥品安全劑量大
有固定的劑量以至於在老年族群不需減量
在失眠時不會造成其精神問題

可減少睡眠第一期時間，增加睡眠總時間和第三期時間。

苯二氮平類藥物 (Benzodiazepine) 有 estazolam, flurazepam, quazepam, temazepam 與 triazolam。這些藥品同樣都會減少延遲睡眠、增加第二期睡眠、輕微減少delta波跟REM睡眠與增加總睡眠時數改善失眠情況。當病患對於入睡有困難，速效型藥品如 triazolam 是首選藥品；如果病患抱怨會在夜晚覺醒或過早醒來，中時間作用的藥品如 temazepam 或 estazolam 可以考慮為首選。此類藥品有呼吸抑制，矛盾焦慮，記憶力變差，長時間的使用苯二氮平類藥物可能會傷害認知功能、降低體能、跌倒和骨折與易發生車禍，成癮性及反彈性失眠。

Nonbenzodiazepine 藥品是近幾年開發出來的安眠藥物，有 zolpidem, zaleplon 跟 eszopiclone，又稱為 Z-drug 與腦中 benzodiazepine 群的受體(ω)結合而產生作用。Z-drug 選擇性較強，所以不會有明顯的肌肉鬆弛功能、抗焦慮作用或抗癲癇作用，只會有鎮靜作用，因較少引起日間嗜睡、認知障礙及藥物依賴等不良反應，常被建議為失眠的第一線用藥¹³。

褪黑激素是腦部松果體所分泌，在夜間分泌使人容易入眠，在白天光線透過眼睛抑制其分泌，人因而甦醒。因此是廣為使用的營養補充品。此外，顯草、卡瓦椒，以營養補充方式治療失眠。這些營養品目前缺乏大型的臨床研究，市面上有不同劑型純度與效度。

Ramelteon是褪黑激素接受器高度專一性的致效劑，FDA於2005年核准上市，治療難以入睡型的失眠症。台灣目前還沒上市。

因此針對目前安眠藥物在老年族群的使用劑量、作用時間、半衰期以及是否有活性代謝物作簡單的整理，如表五。

中醫治療

失眠，在中醫屬於「不寐」的範圍，當五臟六腑出現不平衡，就可能造成失眠。臨床上，不易入睡常見為肝鬱化火、氣血虛弱、陰虛火旺和痰熱內擾，使用方劑為加味逍遙散、

歸脾湯、天麻鉤藤飲和溫膽湯，多夢可酌加柴胡加龍骨牡蠣湯，單味藥可配合酸棗仁、紅棗、柏子仁、蓮子、龍眼肉、核桃等。老人在長期失眠後常易產生陰虛火旺又夾濕氣的情況，所以在選用如天王補心丹等較滋膩的中藥時，要特別小心謹慎。此外，配合使用傳統針灸、耳針或耳豆或在耳尖放血，效果都不錯¹⁴。

結論

對於老年病患的失眠，首先要了解其失眠病因，可從認知行為開始治療，再用藥品治療或是以合併方式治療失眠症狀。隨時注意對於老年病患容易造成的藥物不良反應、成癮性和反彈性失眠。如果在初期治療時只有一點改善，應該要去考慮是否有其他因素造成失眠。如果治療成功，病患會反應在夜間睡眠的改善以及生活品質的提升。

表五、常見安眠藥物相關藥物動力學

藥品	老人劑量 (mg)	作用 時間(分)	半衰期 (時)	活性 代謝物
Chloral hydrate	500-2000	30-60	4-8	是
非選擇性苯二氮平類藥				
Triazolam	0.125	15-30	2-5	否
Temazepam	7.5-15	45-60	8-20	否
Estazolam	0.5-1.0	15-60	8-24	否
Flurazepam	7.5	30-60	47-100	是
Quazepam	7.5	20-45	15-40	是
新一代安眠藥物				
Zolpidem	5-10	短效	2.8	否
Zaleplon	5-10	超短效	1	否
Eszopiclone	1-2	中效	5-7	是
褪黑激素接受器致效劑				
Ramelteon	8	短效	1-2.6	是

參考資料

1. Klink ME, Quan SF, Kaltenborn WT, Lebowitz MD. Risk factors associated with complaints of insomnia in a general adult population. Influence of previous complaints of insomnia. Arch Intern Med 1992; 152:1634-7.
2. Carlos A. Vaz Fragoso M, Thomas M. Gill M. Sleep complaints in community-living older persons: A multifactorial geriatric syndrome. J Am Geriatr Soc 2007; 55: 1853-66.
3. Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in the older population. Ann Epidemiol 1996; 6:376-80.
4. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older

- people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005; 331:1169.
5. 失眠問診指引. 台灣睡眠醫學學會 2007: 1-10.
 6. Darrell Hulisz R, Christine Duff PC. Assisting Seniors With Insomnia: A Comprehensive Approach. *US Pharmacist* 2009; 34:38-43.
 7. Bain KT. Management of chronic insomnia in elderly persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4:168-92.
 8. *US Pharmacist* 2009;34:38-43.
 9. Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: A meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1172-80.
 10. Murtagh DR, Greenwood KM. Identifying effective psychological treatments for insomnia: A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*. 1995; 63:79-89.
 11. Gammack JK. Light therapy for insomnia in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2008; 24: 139-49.
 12. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller, JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
 13. Roszkowska J, Geraci SA. Management of insomnia in the geriatric patient. *Am J Med*. 2010;123:1087-90.
 14. 中醫內科證治學，陳榮洲主編，弘祥出版社，2003。