

# 三總藥訊

## (ISGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院 臨床藥學部藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編  
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 95 年 02 月

### 本期要目：

專題報導 藥物與失眠

## 藥物與失眠

王筱萍 藥師

### 前言：

導致失眠的原因很多，包括環境、醫療、精神、心理以及疾病。失眠可能是短暫的、也可能是短期的或是慢性的(長期的)。當患者難以入眠或維持睡眠，甚或過早結束睡眠，都會使患者對於夜晚來臨感到害怕和因失眠導致白天時有疲累感、精神紊亂及易怒的情緒。一個典型的開業醫診所，就有將近 50% 的人有失眠的經驗。根據對一般民眾的調查顯示，10-18% 的成年人認為睡眠是一個嚴重、長期的問題，其中又以女性及老年人為最。

### 失眠的定義：

失眠的診斷，通常是確認病人因睡眠障礙影響到其白天的活動功能。而睡眠障礙則可能以入睡困難、夜裡易醒，以及未能得到休息的睡眠等方式表現。

睡眠需要多久的時間因人而異，有的人一天只睡 5 個小時，白天精神依舊很好，所以失眠的診斷應著重於其對病人從事白天活動功能的影響(如：白天是否會有疲倦感，心智遲鈍，精神無法集中，記憶力減退及易怒、不積極等影響)，而非專注於病人自己述說其醒著的時間有多少小時或多少分鐘。

## 失眠的分類：

以發生持續的天數來作區分：短暫的失眠(transient insomnia)，一般持續約 1-6 個晚上，大部分導因於時差或來自於工作、家庭等壓力所致，一旦時差調整過來或壓力解除，睡眠也能回復正常；短期失眠(short-term insomnia)，指的是不良睡眠持續約 1-3 星期，最常見的原因是生活改變，如失去工作、分離、離婚或健康問題。物質或藥物的使用，如咖啡因、解鼻充血劑或鼻竇用藥，或其他處方用藥等，皆可能會明顯的干擾睡眠。慢性(長期)失眠(Chronic insomnia)，指的是睡眠障礙持續數星期、數個月，甚至達數年之久，造成病人的痛苦甚至失去行為能力。造成慢性(長期)失眠的因素是多方面的，包括醫學的、精神病學的和生活型態等問題。

## 失眠的治療：

改善失眠，包括養成良好生活型態、行為改變及生物學治療。生活型態的改善，即良好睡眠習慣的養成，建議如「表一」。行為改善，包括學習壓力管理及放鬆的技巧，和修正會中斷睡眠的因素、負面思考等。生物學治療，則涵蓋藥物、光線，及其他替代性療法

表一、 養成良好睡眠習慣的方式

|    |  |
|----|--|
| 1  | 維持規律的睡眠                                    |
| 2  | 於白晝時獲得充足的光線                                |
| 3  | 避免餐後飲用含咖啡因食品                               |
| 4  | 避免於白天睡覺                                    |
| 5  | 準備一間安靜且舒服的臥室                               |
| 6  | 避免於睡前 3 小時飲酒                               |
| 7  | 避免於睡前 2 小時抽煙                               |
| 8  | 避免於睡前食用大量的食物                               |
| 9  | 避免於睡前 2 小時激烈運動                             |
| 10 | 睡前 1~2 小時放鬆心情及身體                           |
| 11 | 避免過度憂慮及過度嘗試入睡，改變無時無刻看時鐘的行為                 |
| 12 | 若 10 分鐘內(老人 20 分鐘)無法入睡時，需離開臥室，待下次有睡意時再回房入睡 |
| 13 | 入睡時保持肌肉、心情放鬆和深層呼吸                          |

藥物方面，除了治療失眠的藥物外，亦要了解哪些藥物可能會造成失眠。藥物治療包括成藥及處方藥物，一般最常用於治療失眠的成藥為抗組織胺劑，處方藥則有鎮定性抗憂鬱藥、鎮定劑、安眠藥，但抗組織胺劑可能會有認知障礙、尿液滯留及口乾等副作用，已在使用心血管藥物的病人應避免使用抗組織胺劑。替代性療法，包括使用褪黑激素、St. John's Wort、白纈草根莖製品等，但目前這些產品的療效並不明確，特別是在長期使用方面。

某些抗憂鬱藥物用於憂鬱症者可能會引起失眠及焦慮，「表二」為目前常用的一些抗憂鬱劑，在其使用的前 2 個月發生睡眠品質惡化及焦慮的比率。

表二、一般常見之抗憂鬱藥所引發須緊急治療之副作用及發生率

| 抗憂鬱劑        |                         | 失眠       | 焦慮       | 思睡      |
|-------------|-------------------------|----------|----------|---------|
| Trazodone   | Cirzodone <sup>®</sup>  | 6%       | 6%       | 41%     |
| Mirtazapine | Remeron <sup>®</sup>    | 6%       | -        | 54%     |
| Fluoxetine  | Prozac <sup>®</sup>     | 16%-33%  | 12% -14% | 13%-17% |
| Sertraline  | Zoloft <sup>®</sup>     | 16%- 28% | 6%       | 13%-15% |
| Paroxetine  | Seroxat <sup>®</sup>    | 13%      | 5%       | 23%     |
| Venlafaxine | Efexor <sup>®</sup>     | 18%      | 6%-13%   | 23%     |
| Bupropion   | Wellbutrin <sup>®</sup> | 11%-16%  | 5%-6%    | 2%-3%   |

資料來源：Physicians Desk Reference. Montvale (NJ): Thomson PDR; 2004

目前具鎮靜性抗憂鬱劑，特別是 trazodone，在治療因憂鬱症所產生之慢性(長期)失眠的使用率慢慢有增加的趨勢，所使用的劑量為每天 50 mg( qn )，遠較治療重鬱症所需劑量來得低。三環抗憂鬱劑如 imipramine、amitriptyline 等，同樣都具有鎮靜作用，可幫助入睡，但同時具有明顯抗膽鹼激性副作用。

鎮靜劑和安眠藥於過去 50 年都有逐步的開發與進展，如 barbiturates、benzodiazepine 相關產品。在 barbiturates 方面，可提供睡眠改善的效果只有 10-14 天，儘管如此，更須考慮到其依賴性及過量的危險性，這負面的看法主要來自於對知名女星瑪麗蓮夢露驗屍時，發現其體內 barbiturates 血中濃度過量。另 benzodiazepine 因藥理作用標的不同，針對焦慮、抗癲癇、肌痛和神經痛，benzodiazepine 具有不同程度的治療效果。除此之外，於安眠上的使用再度顯現出其價值，但同時仍存有依賴性之疑慮，特別是有成癮傾向的患者，亦有突然停藥易產生戒斷症狀、隔日作用殘留(例如：鎮靜作用滯留)、協調能力減少(導致跌倒意外的產生)等副作用。常用的 benzodiazepine 的藥理特性如「表三」所示。

表三、非安眠性 benzodiazepine 的藥理特質

| 學名               | 商品名                   | 每日劑量     | 作用速度 | 持續時間     | 過度鎮靜  |
|------------------|-----------------------|----------|------|----------|-------|
| Alprazolam       | Xanax <sup>®</sup>    | 0.25-3mg | 快速   | 10-14 小時 | 輕微至中度 |
| Chlordiazepoxide | Librium <sup>®</sup>  | 5-80mg   | 非常快  | 30-50 小時 | 明顯    |
| Clonazepam       | Rivotril <sup>®</sup> | 0.5-4 mg | 快速   | 30-60 小時 | 明顯    |
| Diazepam         | Diazepam <sup>®</sup> | 2-40 mg  | 快速   | 30-50 小時 | 明顯    |
| Lorazepam        | Ativan <sup>®</sup>   | 0.5-4 mg | 快速   | 12-14 小時 | 中度    |

「表四」則列舉出目前 FDA 核准作用於  $\gamma$ -aminobutyric acid – benzodiazepine – chloride 複合體上之一個或多個 benzodiazepine 接受體位置之安眠劑。新藥如 zolpidem 在 benzodiazepine-接受器 1 上更具選擇性，而這個接受器對睡眠的誘導是很重要的。選擇性 benzodiazepine 接受器阻斷劑如 zolpidem，其特性包括副作用減少，較少戒斷症狀及成癮的危險，但同時具有安眠效果。

表四、作用於 benzodiazepine 接受器之安眠藥物之藥理特質

| 學名                                 | 商品名  | 每日劑量    | 作用速度 | 持續時間      | 過度鎮靜  |
|------------------------------------|--|---------|------|-----------|-------|
| <b>非專一性</b>                        |  |         |      |           |       |
| Estazolam                          | Eurodin <sup>®</sup>                         | 1-2 mg  | 快速   | 12-20 小時  | 輕微至中度 |
| Flurazepam                         | Dalmadorm <sup>®</sup>                       | 15-30mg | 非常快  | 40-120 小時 | 明顯    |
| <b>選擇性作用於 benzodiazepine 接受器 1</b> |  |         |      |           |       |
| Zolpidem                           | Stilnox <sup>®</sup> ; Semi-Nax <sup>®</sup> | 5-10 mg | 快速   | 2.5-6 小時  | 極小至輕微 |

### 神經傳遞物質與藥物：

過去認為進入熟睡是一種被動的過程，但如今發現進入熟睡狀態以及經過各種不同睡眠階段，其實是由腦部某些神經元群所控制的一種主動過程。有許多神經傳遞物質、賀爾蒙、胜? 及化學物質參與這整個過程，其中某些化學物質已被瞭解，其他的則仍有待研究，而會與這些物質產生交互作用的藥物就可能影響或改變睡眠。

在一天 24 小時的期間，每個人大概會經歷三個典型的週期：(1) 清醒期 (2) 非快速動眼(non-rapid eye movement, NREM)睡眠期 (3) 快速動眼(REM)睡眠期。每個時期牽涉到的神經機轉及傳遞物質都不相同。在清醒的狀態下，人們對其四周有所知覺，對環境給予的刺激也能做出反應。腦幹的網狀構造(reticular formation)在維持清醒的狀態扮演著重要角色，「表五」為腦幹維持清醒狀態的主要神經核所含之神經傳遞物質。

表五、維持清醒之主要神經核之神經傳遞物質

| 腦幹核(Brainstem nuclei) | 神經傳遞物質(Neurotransmitter) |
|-----------------------|--------------------------|
| 上行網狀活化系統              | Glutamate                |
| 橋腦與中腦被膜神經元            | Acetylcholine            |
| 藍斑                    | Norepinephrine           |
| 下視丘後葉                 | Histamine                |
| 丘腦與皮質系統               | Glutamate                |
| 基底核與皮質系統              | Acetylcholine            |

而在非快速動眼(NREM)睡眠期方面，腦部活化系統受到抑制，喪失對環境刺激的反應能力。產生 NREM 睡眠期最主要的神經傳遞物質為 serotonin 及 GABA，adenosine 也有關聯，其他可能相關的胜? 類有 opiates、alpha melanocyte-刺激賀爾蒙、somatostatin、cortistatin 和生長激素釋放激素。至於快速動眼(REM)睡眠期的特徵，則是腦波圖與清醒期一致，但無行為反應能力，肌肉張力在此期為最低，能夠產生 REM 睡眠期的主要神經傳遞物質為 acetylcholine。

**結論：**

許多藥物會影響中樞神經系統，改變睡眠及清醒的型態，甚或引發及惡化睡眠障礙，這些藥物如「表六」所示。有趣的是，研究顯示有些藥物於不同的個體或同一個體但不同狀態下，同時具有嗜眠及失眠的特質。睡眠及清醒是很複雜的過程，了解睡眠的神經化學是很重要的，由此可理解藥物在睡眠上的交互作用及影響。

---

**表六、影響中樞神經系統之藥物**


---

**引發睡眠的藥物**


---

|        |  |
|--------|--|
| 抗憂鬱劑   | TCAs, MAOIs, SSRIs   |
| 鋰鹽     | Lithium  |
| 抗精神病藥  | haloperidol, chlorpromazine, clozapine 等   |
| 鎮靜型安眠藥 | benzodiazepines, barbiturates, nonbenzodiazepine   |
| 抗帕金森氏症 | dopamine agonist (bromocriptine, pergolide, pramipexole), dopamine precursors (levodopa), anticholinergics (benzatropine)  |
| 抗痙攣藥物  | carbamazepine, phenytoin, valproic acid, primidone, gabapentin, lamotrigine, topiramate 等 (dose-dependent and acute use)   |
| 鴉片類藥物  | morphine, oxycodone, codeine, propoxyphene, methadone 等  |
| 抗組織胺   | the first generation H1 antagonists, cetirizine  |
| 心血管藥物  | -blocker, $\alpha_2$ -antagonists (clonidine, methyl dopa), carvedilol, $\alpha_1$ -antagonists (prazosin, terazosin), mexiletine, spironolactone, gemfibrozil, clofibrate |
| 尼古丁    |  |
| 酒精     |  |
| 其他     | muscle relaxants, antiemetics, NSAIDs (ketorolac, diclofenac, naproxen) 等  |

---

**引發失眠的藥物**


---

|          |   |
|----------|---|
| 刺激性藥物    | Amphetamines, methylphenidate ,   |
| 茶鹼       |   |
| 咖啡因      |   |
| 抗憂鬱劑     |   |
| 鎮靜性安眠藥   |   |
| 抗帕金森氏症藥物 |   |
| 抗痙攣藥物    |   |
| 心血管藥物    | ( -blocker, mexiletine, amiodarone, diltiazem, methyl dopa, simvastatin, lovastatin ) |
| 解鼻充血劑    | Pseudoephedrine, phenylpropanolamine  |
| 類固醇      | Dexamethasone, hydrocortisone   |

---

**引發類睡症(parasomnia)和異常行為的藥物**


---

|       |   |
|-------|---|
| 抗憂鬱劑  | SSRIS, TCAs   |
| 心血管藥物 | -blocker, amiodarone, diltiazem, clonidine, methyl dopa |

---

藥物的副作用或藥理作用所產生失眠或白晝嗜眠的結果，明顯影響睡眠及清醒的狀態，除此之外，藥物的使用亦可能會於睡眠期時增加惡夢和異常行為的機率，了解藥物對睡眠的影響，在選擇藥物治療及避開藥物不良反應是很重要的。

**Reference:**

1. Philip M. Becker, MD Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatments of Insomnia. *Neurol Clin* 23 (2005) 1149-1163
2. David N. Neubauer, MD Insomnia. *Prim Care Clin Office Pract.* 32 (2005) 375-388
3. Asher Qureshi, MD, Teofilo Lee-Chiong Jr, MD. Medications and their effects on sleep. *Med Clin N Am* 88(2004)751-766