

# 老人失眠之藥物治療建議

彭姿蓉<sup>1</sup> 吳大圩<sup>1,2</sup> 林純聿<sup>3</sup>

佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院 <sup>1</sup>藥學部 <sup>3</sup>家庭醫學科  
<sup>2</sup>台北醫學大學藥學院 藥學系

## 摘 要

失眠是嚴重的公眾健康問題，常因理解、診斷不足而未能得到充分的治療。台灣睡眠醫學會 2017 年之調查結果顯示失眠尤其普遍發生於 65 歲以上老年人，60 至 69 歲失眠比例達 22.7%。老人因睡眠的型態隨著年齡而變化，睡眠更易受到外部刺激干擾，導致失眠問題。目前以心理療法及藥物治療為主，而用於治療失眠的藥物類別包括苯二氮平類 (benzodiazepines, BZDs)、非苯二氮平類藥物 (non-benzodiazepines, non-BZDs)、褪黑激素作用劑 (melatonin agonist)、doxepin 及雙重食慾激素受體拮抗劑 (dual orexin receptor antagonist) 等，即使文獻顯示這些藥物在改善短期睡眠效果比安慰劑有效，但因老人之生理功能改變，對藥物代謝能力較一般人差，特定臨床情況下，這些藥物的使用的風險可能會增加不良反應發生之風險。本文針對常用於治療失眠之藥物之特性以及臨床治療指引進行文獻回顧。

**關鍵詞：**老人 (Older adults)  
失眠 (Insomnia)  
藥物治療 (Pharmacological Management)

## 前 言

失眠是嚴重的公眾健康問題，仍未得到充分的認識、診斷不足且並未得到充分的治療<sup>1</sup>，根據台灣睡眠醫學會 2017 年發表的調查結果顯示，台灣慢性失眠症的盛行率為 11.3%，失眠尤其普遍在老年人，通常老人定義為 65 歲以上<sup>2</sup>，經交叉對比發現，高年長者和女性這兩個族群上，失眠比例較十年前高。50 至 59 歲慢性失眠有 16.7%，60 至 69 歲有 22.7%，70 歲以上則是比例為 15.7%。且失眠對於老人之不利狀況高於成年人<sup>3</sup>，成人失眠中有三分之一為主觀描述為難以入睡、睡眠無法持久以及太早醒來<sup>4</sup>。針對

老人之睡眠部分，因睡眠的型態隨著年齡而變化，老年人皆為提前的睡眠時間(較早入睡及較早起床)，難以入睡及增加入睡需時 (sleep onset latency)。老化對睡眠型態的影響有：一、淺層睡眠 (light sleep) 的時間即為非快速動眼期睡眠 (non-rapid eye movement sleep, NREM sleep) 會增加，二、慢波睡眠降低 (slow wave sleep)，三、快速動眼期睡眠 (rapid eye movement sleep, REM sleep) 降低，四、睡眠更容易受到外部刺激而刺激，並且更容易因干擾而被喚醒、短暫的覺醒及睡眠的階段轉換成淺層睡眠，五、入睡後醒來的時間 (wake after sleep onset, WASO) 隨著清醒時間延長而增加，六、睡眠的效率 (sleep

efficiency, SE, 為睡眠時間/在床上的時間)及總睡眠時間減少<sup>5,6</sup>。

## 失眠與失眠症

失眠與失眠症之差異主要為症狀發生的頻率與持續時間。失眠的症狀主要包括四種：一、難以入睡，二、睡眠容易中斷，三、早醒，四、睡不飽，即使晚上睡眠時間足夠，但白天仍然一直感到疲倦；當失眠症狀每周超過三次以上，導致白天生活作息及情緒受到影響，時間超過三個月，就是臨床所稱「失眠症」<sup>7</sup>。失眠依持續時間可分為短期失眠或急性失眠，通常持續數天或數週，並且在可識別的壓力下發生。根據定義，症狀出現少於3個月<sup>7</sup>。慢性失眠為每週至少發生三次且持續至少三個月的失眠，慢性失眠的原因較為複雜，通常沒有可識別的觸發原因，可能的原因有心理、社會壓力、精神疾病、內外科疾病或藥物引起的失眠等<sup>7</sup>。失眠的治療重點為找出是否有造成失眠的原因，才能根本解決失眠的問題。短期失眠，則應找出壓力來源，可考慮給予短期安眠藥，而慢性失眠則應評估睡眠的習性與可能導致失眠的原因如內科、精神方面的疾病，或是藥物的使用，然後治療這些問題，若無改善則可以以非藥物的治療及藥物治療，而若為原發性失眠的治療則可開始以非藥物的治療及藥物治療<sup>8</sup>。

## 治療的選擇

治療成人失眠的方法和老年人相同包括：一、心理療法，二、藥物治療，三、心理療法合併藥物治療。治療失眠的目的是減少發病率和改善病人及其家人或照顧者的生活品質。適當的治療失眠可能逆轉與失眠相關的共病，包括憂鬱、心血管疾病、疼痛等<sup>9</sup>。此外，理想的治療失眠可能改善病人的生產力、認知能力及減少醫療保健的使用和意外發生的風險<sup>10</sup>。

核准用於治療失眠的藥物分類包括 benzodiazepines (BZDs)、non-benzodiazepines (non-BZDs)、melatonin 作用劑、doxepin 及雙重 orexin 受體拮抗劑<sup>11,12</sup>，儘管文獻顯示這些藥物在改善短期睡眠效果比安慰劑有效，但其作用效

果差異很大，尤其在某些臨床情況下，這些藥物的使用的風險可能會增加，以老人族群特別是75歲以上的老人，發生藥物不良反應的風險增加，包括過度鎮靜、認知障礙、瞻妄、夜遊、躁動、術後神智不清、平衡問題和日常活動受損<sup>13-15</sup>。直接比較不同藥物對失眠的效果之隨機試驗很少，在BZDs與non-BZDs的間接比較顯示，這些藥物對於睡眠發作潛伏期(sleep impact latency)有相似的結果，這些藥物降低了客觀睡眠發作潛伏期10分鐘，降低主觀睡眠發作潛伏期15-20分鐘<sup>16</sup>，但是BZDs更有可能延長總睡眠時間，也許是因為它們的半衰期更長<sup>16-17</sup>。

## 失眠藥物治療一般指引

治療失眠的理想藥物，必須能夠達成：一、容易導入並持續睡眠、二、不破壞睡眠結構、三、不影響白天功能、以及四、避免藥物的耐受性及依賴性之目標。針對急性失眠之藥物以中、短效為主；針對持續失眠之藥物選擇仍有許多分歧，對於次發性失眠患者應治療其原發疾病，並依病況合併藥物及非藥物的「認知-行為」治療。以下四點為藥物治療之原則：保持最低有效劑量；配合睡眠保健原則改正可能影響睡眠的行為及環境因子；依照患者的生活需求調整劑量；定期追蹤、評估藥物的療效及副作用。

## 台灣睡眠醫學學會之失眠臨床指引<sup>18</sup>

台灣睡眠醫學學會之建議失眠的問診及評估如下：一、失眠相關症狀及病史，二、睡眠週期評估，三、白天功能的評估，四、是否曾接受失眠相關的治療？療效如何？五、是否有發生在睡眠中的其他障礙等5項評估，在治療方法，若失眠為疾病引起，應同時治療原發疾病，治療應考慮藥物與非藥物的治療，非藥物以「認知-行為治療」，藥物治療急性失眠的治療選擇以中、短效為主，持續失眠，由於缺乏實證資料，對於次發性失眠以治療其原發疾病為主，若原發疾病已受到控制而失眠仍持續，則應依個別情況給予適度之藥物治療，並合併非藥物「認知-行為治療」藥物的原則：一、

保持最低有效劑量，二、配合睡眠保健，三、依病人的生活需求調整劑量，四、定期追蹤，評估藥物療效與副作用，常用藥物為BZDs及non-BZDs類藥物，以non-BZDs如Zolpidem、Zalplon等短效藥物，較少引起日間嗜睡，認知障礙及藥物的依賴等不良反應，因此建議為第一線用藥，其他具安眠作用藥物如：(1)抗組織胺；可能在3-4天即產生耐受性，造成明顯之日間嗜睡及認知障礙，老年人容易引起意識混亂；(2)抗憂鬱劑，例如：trazodone、mirtazapine，連續使用超過一個月之療效不確定，可能之副作用有低血壓和食慾增加等，以

及與其他藥物交互作用較多；(3)抗精神病藥物：較易引起白天昏沉或精神呆滯，並不建議失眠的第一線用藥。

## 老人處方藥物的注意事項

多重用藥(polypharmacy)常見於老人，超過20%老年人有五個或五個以上的慢性病，並且50%的人接受五種或更多的藥物治療<sup>16</sup>，失眠可能是現有藥物的副作用以及加上安眠藥可能加到“處方級聯(prescribing cascade)”，除非進行更改導致的失眠的藥物<sup>19</sup>，所以必須審視病人目前所使用或者最近停用的藥品是否可能導致失

表一：可能導致失眠的藥物及物質<sup>20-22</sup>

分類	藥物
$\alpha$ blockers	alfuzosin, doxazosin, prazosin, silodosin, terazosin, tamsulosin
Angiotensin II receptor blockers	losartan, irbesartan, telmisartan, valsartan
Antidepressants	citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline, venlafaxine
Angiotensin converting enzyme inhibitors	benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, ramipril
Antihistamines, second-generation	azelastine, cetirizine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine
Antibiotics	levofloxacin, ciprofloxacin
Antiviral agents	abacavir, amantadine, efavirenz
Antifungal agents	amphotericin B
Anticonvulsants	lamotrigine
Antineoplastics	flutamide
$\beta$ blockers	atenolol, carvedilol, metoprolol, propranolol, sotalol, timolol
Bronchodilators	albuterol, ipratropium, metaproterenol, salmeterol, theophylline
Cholinesterase inhibitors	donepezil, galantamine, rivastigmine
Corticosteroids	prednisone, methylprednisolone, triamcinolone
Calcium channel blockers	diltiazem, verapamil, felodipine
Cardiovascular drugs	amiodarone
Decongestants	pseudoephedrine, phenylephrine
Dietary supplements	glucosamine/chondroitin
Dopamine agonist	L-dopa
Lipid-lowering agents	fluvastatin, lovastatin, simvastatin
Narcotic analgesics	oxycodone, codeine
Nonsteroidals	diclofenac, mefenamic acid

表二：失眠治療藥物之藥物動力學<sup>25</sup>

藥物	達最高 血中濃度的 時間(小時)	半衰期 (小時)*	老人劑量 (mg)	治療	代謝途徑	其他
適應症使用						
Benzodiazepines						
Estazolam	2	18.4 (59y-68y)	0.5	睡眠維持	氧化	短效至中效
Triazolam	1	2	0.125	入睡需時	氧化	短效
Flurazepam	1	2.3	避免使用	-	氧化	長效 活性代謝物之半衰期： N-1-desalkylflurazepam, 47-100小時 N-1-hydroxyethylflurazepam, 16小時
Non-Benzodiazepines 受體作用劑						
Eszopiclone	1-1.5	6	1	入睡需時 睡眠維持	氧化 去甲基	與高脂/或是油膩而難消化的食物併用 可能減少藥物的吸收
Zolpidem	1.5	2.5 -2.6	2 2.5	睡眠維持 入睡需時	氧化 羥基化	與食物併服或是餐後立刻給藥可能延遲 藥物的吸收
Zolpidem 長效劑型	2	2.9	6.25	入睡需時	氧化 羥基化	控釋劑型須整顆吞服
Zaleplon	1	1	5	入睡需時	醛氧化酶	避免與高脂食物併服或是餐後立刻給藥 可能延遲藥物的吸收 避免用於嚴重肝損傷病人
Melatonin 受體作用劑						
Ramelteon	0.75	2.6 (63y-79y)	8	入睡需時	氧化	不會造成中樞抑制 避免與高脂食物併服 潛在輕微濫用及戒斷的效應
適應症外使用						
Antidepressant						
Trazodone	1	7	25	睡眠維持	氧化	不具抗膽鹼之活性
Mirtazapine	2	20-40	7.5	入睡需時	氧化 去甲基 羥基化	對於憂鬱共病之住院病人有益
Doxepin	3.5	15.3	3	睡眠維持	氧化	睡前30分鐘使用與食物至少間隔3小時 活性代謝物之半衰期： N-desmethyldoxepin (nordoxepin), 31小時
Miscellaneous						
Gabapentin	2	5-7	100	睡眠維持	腎臟清除	對合併不寧腿綜合症或慢性神經性疼痛 的患者有益
Pramipexole	2	12	0.125	睡眠維持	腎臟清除	應限用於快速動眼期，睡眠行為異常的 病人使用
Tiagabine	45 分鐘	7-9	2	睡眠維持	氧化	使用8 mg劑量時可能具有殘留效應和降 低的警覺性
Melatonin	NA	NA	1	入睡需時	NA	
Antihistamine						
Diphenhydramine	2-4	4-8	12.5	入睡需時	氧化	

\*原型藥物之半衰期；NA: available.

眠，表一列舉出會引起失眠的藥物<sup>20-22</sup>。

老化會改變藥物動力學(pharmacokinetics)及藥效學(pharmacodynamics)。相較於老人的骨骼肌，體內脂肪成等比例增加，可能增加分布體積。且由於年齡的增長，即使沒有腎臟疾病，腎功能也會下降，如此可能增加藥物排除半衰期(half-life)<sup>19</sup>。藥物代謝經由第一相氧化(phase I oxidation)及僅通過第二相共軛代謝(phase II conjugation)的不會隨著年齡而下降，可能比較少累積毒性，對於老人相對安全<sup>23</sup>。食品藥品管理署(Food and Drug Administration, FDA)所有核准用於治療失眠的藥物，皆有顯著藥物不良反應，即使是antihistamines、antidepressants及anticonvulsants有時會處方用於失眠(非適應核准)，但用於老年人仍可能是風險大於助益<sup>24</sup>。如抗組織胺藥物用於年長者之失眠治療，可能在短期內即產生耐受性，造成意識混亂等譫妄症狀。選擇治療失眠藥物應考量包括症狀型態(入睡、睡眠維持、入睡與睡眠維持、半夜易醒)、治療目標、病人的偏好、過去治療的反應、共病症、禁忌症、併用藥物、交互作用、副作用、費用及其他治療方法的可能性<sup>2</sup>，藥物劑量通常應由最低劑量開始及用於短期緩解，長期失眠應加上心理和行為治療，依食品藥物管理署核准適應症用於治療失眠藥物，以及常見適應症外使用於失眠藥物，詳細整理分別如表二<sup>25</sup>。

## 老人失眠治療的困境

在治療失眠的藥物，大多皆列為老人潛在性不適當用藥，如美國老人醫學會(American Geriatrics Society, AGS)自2011年起主導Beer criteria的更新，由老年醫學專家與藥學專家彙整最新研究證據，整理可能影響65歲以上老人安全的藥物，共53種並分為三大類，避免用於老人、避免用於已有特定疾病的老人及須謹慎用於老人等三類，爾後以每3年一個週期更新改版Beer criteria，目前最新一版在2019年，當中BZDs及non-BZDs鎮靜安眠藥仍列於避免用於老人的藥物，而第一代抗組織胺藥物會造成如意識混亂、尿液滯留、口乾、便秘及其他抗膽

鹼作用或毒性，因此第一代抗組織胺藥物也避免用於老人<sup>26</sup>；且在2019年版本中，強調中樞神經藥物如抗憂鬱藥物、抗精神病藥物、鎮靜藥物(BZDs/non-BZDs)、鴉片類藥物、抗癲癇藥物等不能同時使用三種以上，以免增加跌倒風險<sup>26</sup>，另外，在2019年版本「台灣潛在性不適當用藥準則(potentially inappropriate medications, Taiwan, PIM-Taiwan)」制定65歲以上(PIM-Taiwan)的老人潛在性不適當用藥及65歲以上的老人潛在性不適當用藥可能導致惡化慢性疾病的相互作用，當中BZDs及non-BZDs鎮靜安眠藥及第一代抗組織胺皆列為65歲以上老人潛在性不適當用藥<sup>27</sup>。因此老人失眠的藥物治療面臨了困境，治療上應更謹慎選擇藥物治療，初期需以低劑量、有效的短效鎮靜安眠藥，長期藥物治療則以間斷方式治療。

## 結 論

老年族群之睡眠的型態隨著年齡而變化，較一般成年人潛在更多睡眠問題，包括睡眠時間提早、難以入睡及睡眠相關問題發作頻率增加。多重用藥問題、處方級聯、藥物動力學改變，藥物交互作用又因生理功能衰退，對於藥物的排除需較一般人更多的時間。失眠藥物使用可能增加老人跌倒以及失智風險，因此認知行為治療、心理治療等非藥物治療為首選之重要性；透過醫病共享決策、使用最低有效劑量及全面性評估藥物特性對病人之影響(如全面性考慮藥物之藥物動力學特性、副作用、藥物-藥物交互作用等)做為藥物選擇之標竿。

## 利益衝突聲明 (Conflicts of Interest Statement)

本文作者與本文內容無任何利益衝突。

## 參考文獻

1. Roth T. New developments for treating sleep disorders. *J Clin Psychiatry* 2001; (suppl 62):10:3-4.
2. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and chronic management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008; 4:487-504.
3. Bain KT. Management of chronic insomnia in elderly persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4:168-92.

4. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6:97-111.
5. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004; 27:1255-73.
6. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and human aging. *Neuron* 2017; 94:19-36.
7. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014; 61.
8. 陳崇賢、陳昭源、林忠順。失眠之評估與治療。家庭醫學與基層醫療 2010; 25(3): 92-9。
9. Chiou JH, Chen HC, Chen KH, et al. Correlates of self-report chronic insomnia disorders with 1-6 month and 6-month durations in home-dwelling urban older adults - the Shih-Pai Sleep Study in Taiwan: A cross-sectional community study. *BMC Geriatr* 2016; 16: 119.
10. Roth T, Hajak G, Ustün TB. Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *Int J Clin Pract* 2001; 55:42-52.
11. Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, et al. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: An evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 165: 103-12.
12. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13:307.
13. Gray SL, LaCroix AZ, Hanlon JT, et al. Benzodiazepine use and physical disability in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:224.
14. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: A review of the evidence. *CNS Drugs* 2003; 17:825.
15. Kudoh A, Takase H, Takahira Y, Takazawa T. Postoperative confusion increases in elderly long-term benzodiazepine users. *Anesth Analg* 2004; 99:1674.
16. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007; 22:1335.
17. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162: 225.
18. 台灣睡眠醫學學會：失眠問診指引。第七版。2007。
19. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. In: UpToDate, Schumacher KE, Sullivan DJ, editors. Waltham, MA. Accessed on 03 July 2020.
20. Shochat T, Ancoli-Israel S. Insomnia in older adults. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. St. Louis: Elsevier; 2017; 1503-9.e4.
21. Foral P, Knezevich J, Dewan N, Malesker M. Medication-induced sleep disturbances. *Consult Pharm* 2011; 26:414-25.
22. Malangu N. Drugs inducing insomnia as a side-effect. [https://cdn.intechopen.com/pdfs/32270/InTech-Drugs\\_inducing\\_insomnia\\_as\\_an\\_adverse\\_effect.pdf](https://cdn.intechopen.com/pdfs/32270/InTech-Drugs_inducing_insomnia_as_an_adverse_effect.pdf). Accessed on 4 July 2020.
23. Brenner GM, Stevens CW. Sedative-hypnotic and anxiolytic drugs. In: Brenner GM, Stevens CW, editors. Brenner and Stevens pharmacology. Philadelphia: Elsevier, 2018; 205-16.
24. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 761-89.
25. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, et al. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin Ther* 2016; 38(11):2340-72.
26. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(4): 674-94.
27. Chang CB, Lai HY, Hwang SJ, et al. The updated PIM-Taiwan criteria: a list of potentially inappropriate medications in older people. *Ther Adv Chronic Dis* 2019; 10: 2040622319879602.

# Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management

Tzu-Rong Peng<sup>1</sup>, Ta-Wei Wu<sup>1,2</sup>, and Chun-Yu Lin<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Department of Pharmacy, <sup>3</sup>Department of Family Medicine, Taipei Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, New Taipei City, Taiwan; <sup>2</sup>School of Pharmacy, College of Pharmacy, Taipei Medical University, Taipei City, Taiwan*

Insomnia is a serious public health issue. Due to insufficient understanding or inappropriate diagnosis, certain proportion of patient could not get adequate treatment. The 2017 survey results of the Taiwan society of sleep medicine shows that insomnia is particularly common in people over 65 years old. The proportion of insomnia between 60 and 69 years old is up to 22.7%. Sleeping patterns of elderlies changes with age, external stimulation could be more disturbing to them, leading to insomnia. At present, psychological and pharmaceutical therapies are the main methods to treat insomnia. The categories of drugs used to treat insomnia include benzodiazepines (BZDs), non-benzodiazepines (non-BZDs), melatonin agonist, doxepin and dual orexin receptor antagonist, etc. Even though the literatures show that these drugs are more effective than placebo in improving short term sleep, but in pace with the change of elderlies' physiological function, the ability to metabolize drugs could not work as ordinary as adult. And more important, under certain clinical conditions, the risk of adverse drug reaction may be increased. This article reviews the literature on the characteristics of drugs common used to treat insomnia and clinical treatment guidelines. (J Intern Med Taiwan 2021; 32: 121-127)