·述 评·

成人慢性失眠症药物治疗的临床实践指南解读

李清伟[1]，陆　峥[1,2*]

（1. 同济大学附属同济医院精神医学科，上海 200065；2. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心，上海 200030）

摘要：美国睡眠医学学会（AASM）工作组 2016 年发布的“成人慢性失眠症药物治疗的临床实践指南”，基于已有研究的系统评价，提出慢性失眠症的药物治疗建议。本文概述和解读该指南对 14 种药物的具体推荐意见。

关键词：慢性失眠症；药物治疗；指南；解读

中图分类号：R256.23；R971　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)05-0289-04

DOI：10.13683/j.wph.2018.05.001

Interpretation of the clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults

LI Qing-wei[1], LU Zheng[1,2*]

(*1. Department of Psychiatry, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065; 2. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China*)

Abstract: The American academy of sleep medicine (AASM) issued the clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults in 2016. Based on this guideline and some existing reviews, this article gives an interpretation on the insomnia drug therapy of 14 drugs.

Key words: chronic insomnia; drug therapy; guideline; interpretation

失眠症是社区人群常有的精神心理问题之一，其特征是入睡困难或睡眠维持困难导致的睡眠数量或者质量的不满意，进而出现社会、职业或其他重要领域的功能损害[1]。Johnson 等[2]研究以社区人群为研究对象，结果发现，约 30% 个体称过去的 6 ～ 12 个月内有失眠经历，其中 10% ～ 17% 个体失眠时间超过 2 周，表现出日间功能损害，符合失眠症的诊断标准。研究显示，初级保健机构就诊的患者中，也有 10% ～ 15% 的个体主诉有显著的失眠症状[3]。尽管国内外多个学会或组织发表了多个版本的共识或综述性文章，但基于现有研究结果的系统和完整的失眠症诊疗指南仍然较少。

美国睡眠医学学会（AASM）工作组（以下简称“工作组”）根据 Pubmed 检索到的 2016 年 1 月前发表的 2 813 篇相关文献，基于系统评价的 GRADE 标准[4]，筛选出 46 篇研究文献，分析并发布了“成人慢性失眠症药物治疗的临床实践指南”（以下简称“指南”）[5]，于 2017 年 3 月全文发表于 *J Clinical Sleep Medicine*，其较为系统地介绍了成人慢性失眠症患者的药物治疗方法。指南旨在为具有治疗指征的成人慢性失眠症患者提供药物治疗建议。与既往针对药物种类的系统评价分析不同，该指南关注具体药物

收稿日期：2018-02-22；**修回日期**：2018-03-28

作者简介：李清伟，副主任医师。研究方向：综合医院精神卫生的基础及临床研究。

通信作者：陆　峥，主任医师、教授、博士研究生导师。研究方向：失眠症的临床诊疗，精神分裂症的基础及临床研究。

基金项目：上海市重中之重临床重点学科（编号：2017ZZ02020）、国家重点研发计划（编号：2016YFC1306805）、国家自然科学基金（编号：81471359）、上海市科委中西医引导项目（编号：14411963400）。

对改善失眠症的疗效和风险获益，其主要讨论了 14 种药物，包括已获得美国食品药品管理局（FDA）批准的用于治疗失眠症的药物，以及尚未获得 FDA 批准但临床上常用于改善失眠症的某些常用药物。这 14 种药物的荟萃分析结果和推荐，证据强度均为弱，即这些药物治疗策略的一致性相对较低，但并非指药物的疗效差。具体到特定患者的药物治疗选择，还应基于患者所处环境、现有诊断工具和治疗方法的可行性。本文重点概述和解读该指南对 14 种药物的具体推荐意见。

1 建议使用药物

1.1 suvorexant

指南建议，使用食欲素受体拮抗剂 suvorexant 治疗睡眠维持困难性失眠症（夜间觉醒或早醒）。2014 年，FDA 批准 suvorexant（Belsomra）用于治疗入睡及睡眠维持困难（失眠症）患者，但该药中国大陆尚未上市。指南建议基于药物剂量为 10 mg、15 mg/20 mg 及 20 mg 的临床对照研究。荟萃分析发现，10 ～ 20 mg 剂量范围内，无一项研究显示 suvorexant 存在某个或多个不良反应发生率高于安慰剂的现象，也未发现停药症状或次日功能受损的证据。工作组认为，suvorexant 可有效改善入睡后觉醒时间（WASO）、睡眠总时长（TST）及睡眠效率（SE）等指标，且不良反应较为温和。

1.2 右佐匹克隆（eszopiclone）

指南建议，右佐匹克隆可用于治疗睡眠起始困难（入睡困难）或睡眠维持困难性失眠症。睡前顿服剂量 2 mg 或 3 mg 的临床研究支持其有效性。右佐匹克隆的常见不良反应如头晕、口干、头痛、镇静和味觉异常等，其中味觉异常的发生率高于安慰剂。工作组认为，右佐匹克隆可有效改善入睡困难及睡眠维持困难，不良反应较轻，患者获益大于风险。

1.3 扎莱普隆（zaleplon）

指南建议，扎莱普隆 10 mg 睡前顿服，可用于治疗睡眠起始困难性失眠症。扎来普隆总安全性和耐受性良好，常见不良反应包括头痛、虚弱、疼痛、疲劳及镇静等，停药症状的证据微弱且不一致。工作组认为，扎来普隆可有效改善入睡困难，其收益略超过危害。

1.4 唑吡坦（zolpidem）

指南建议使用唑吡坦 10 mg 睡前顿服治疗睡眠起始困难及睡眠维持困难性失眠症。需要指出的是，尽管上市初期推荐起始剂量为 10 mg，但 FDA 随后将速释剂型的推荐起始剂量降低至 5 mg，缓释剂型的推荐起始剂量由 12.5 mg 降低至 6.25 mg。荟萃分析提示，唑吡坦的主要不良反应包括遗忘、头晕、镇静、头痛、恶心及味觉倒错。唑吡坦停药后可能出现症状反弹，但主要局限于临时使用 1 次的情况。另外，若服药时间距觉醒间隔时间小于 8 h，使用 10 mg 等较高剂量患者可能表现过度困倦。工作组认为，唑吡坦可有效改善入睡及睡眠维持困难，其收益略超过危害。

1.5 三唑仑（triazolam）

指南建议，使用三唑仑 0.25 mg 顿服治疗睡眠起始困难性失眠症。指南推荐源于一条高等级证据及数条不能纳入荟萃分析的临床证据。研究发现，服用三唑仑一日 0.25 mg 的不良反应较少，“言语障碍”可能是惟一风险高于安慰剂的不良反应。

1.6 替马西泮（temazepam）

指南建议，替马西泮 15 mg 顿服可用于治疗睡眠起始困难及睡眠维持困难性失眠症。工作组认为，替马西泮可改善入睡、觉醒、TST 和 SE，也可能改善 WASO，不良反应证据有效或不一致。替马西泮 30 mg 的剂量下可能造成日间功能损害，但总体而言，15 mg 获益大于风险。

1.7 雷美替胺（ramelteon）

指南建议，雷美替胺 8 mg 顿服可用于治疗睡眠起始困难性失眠症，该药中国大陆尚未上市。荟萃分析提示，雷美替胺不良反应发生率较低，并无显著高于安慰剂的不良反应，也无次日功能损害的一致性证据。工作组认为，雷美替胺可有效改善入睡，且无显著超过安慰剂的不良反应，其收益略超过危害。

1.8 多塞平（dexepin）

指南建议，多塞平 3 mg 及 6 mg 顿服可用于治疗睡眠维持困难性失眠症。工作组认为，多塞平可有效改善 WASO、TST、SE 及睡眠质量（QOS），本品一日 3 mg，相对安慰剂，不增加头痛或倦睡风险；本品一日 6 mg，倦睡风险稍有增加，但两种剂量均未增加腹泻、感染等风险，收益大于危害。

2 不建议使用药物

2.1 曲唑酮（trazodone）

指南建议，勿用曲唑酮治疗睡眠起始困难及睡眠维持困难性失眠症。此建议基于本品剂量为 50 mg 的临床研究。研究显示，使用曲唑酮治疗时，睡眠潜伏期（SL）、WASO、TST 和 QOS 等主要指标的改善均未具有显著临床意义。另外，还需注意的是，曲唑酮发生头痛及镇静风险高于安慰剂，75% 的患者用药后出现了上述不良反应。荟萃分析的结果也不支持曲唑酮比其他镇静催眠药“更安全”的观点。工作组认为，使用曲唑酮缺乏疗效证据，不被推荐。

2.2 噻加宾（tiagabine）

指南建议，勿用噻加宾治疗睡眠起始困难及睡眠维持困难性失眠症。此建议基于本品剂量为 4 mg 的临床研究。工作组认为，使用噻加宾的疗效证据不足，不被推荐。

2.3 苯海拉明（diphenhydramine）

指南建议，勿用苯海拉明治疗睡眠起始困难及睡眠维持困难性失眠症。此建议基于本品剂量为 50 mg 的荟萃分析。工作组认为，苯海拉明治疗获益与危害大致相当，故不被推荐。

2.4 褪黑素（melatonin）

指南建议，勿用褪黑素治疗睡眠起始困难及睡眠维持困难性失眠症。此建议基于本品剂量为 2 mg 的临床研究。工作组认为，尽管有部分证据提示褪黑素可缩短老年人群 SL，且该药在市场上便于获得，但总体而言，褪黑素治疗的收益与危害大致相当，故不被推荐。

2.5 色氨酸（tryptophan）

指南建议，勿用色氨酸治疗睡眠起始困难及睡眠维持困难性失眠症。此建议基于本品剂量为 250 mg 的临床研究，但因疗效证据不足，故不被推荐。

2.6 缬草（valerian）

指南建议，勿用缬草治疗睡眠起始困难及睡眠维持困难性失眠症。尽管存在某些基于各种剂量及复方制剂的临床研究，其或可轻微改善入睡潜伏期，但疗效证据不足，因此该指南不建议使用。

3 综合建议及解读

指南综合上述 14 种药物的荟萃分析结果，建议对睡眠起始阶段出现异常，表现为入睡困难的患者，可推荐使用右佐匹克隆、雷美替胺、替马西泮、三唑仑、扎来普隆和唑吡坦；若是睡眠维持困难类型的慢性失眠症，可推荐使用多塞平、右佐匹克隆、替马西泮、suvorexant 和唑吡坦。苯海拉明、褪黑素、噻加宾、曲唑酮、L- 色氨酸和缬草等均不推荐用于睡眠起始或者维持睡眠困难的治疗。

指南指出，慢性失眠症的治疗和药物选择必须基于患者失眠症状的持续性评估，治疗中首先需要判断患者的症状学特点，如失眠包括有入睡困难（早段失眠：指睡眠潜伏期超过 30 min）、睡眠维持困难（睡眠起始后主观觉醒时间超过 20 ～ 30 min，或醒后再睡间隔超过 30 min）或早醒（指早上醒转时间较预定时间提前半小时以上，且不能再次入睡，整晚睡眠不足 6.5 h）等不同表现 [1]；还需要关注睡眠障碍的病史、既往和目前躯体疾病、精神障碍病史、药物和成瘾性物质使用史，以及患者的自我选择和药物的方便可获取。

仍需强调的是，如同所有精神障碍治疗一样，慢性失眠症的治疗并不能完全依赖或首选药物治疗 [5]。美国内科医师学会的“成人慢性失眠症管理指南”把失眠症的认知行为治疗（CBT-I）推荐作为首选治疗措施，只有待 CBT-I 治疗未取得满意疗效时，才需要在与患者的共同决策方法指导下，选择患者接受的药物进行治疗 [6]。

指南建议临床医生需注意，慢性失眠症等睡眠

障碍常常伴随抑郁、焦虑和认知改变，其比例高达40% ～ 50%[7-8]，因此整体治疗方案中必须加以考虑。另外，失眠是多种精神障碍的常见症状之一[9-10]，持续睡眠障碍通常构成后续发生精神障碍和物质使用障碍的风险因素，也可能是精神障碍的前驱期表现；慢性失眠症也可能是躯体疾病或者神经系统疾病临床表现的一部分。针对具体患者，临床需充分了解病史，进行详细的体格检查和精神检查，并完善实验室检查，给予恰当的诊治。

4 问题与展望

慢性失眠症影响广泛，严重危害患者身心健康。目前慢性失眠症的主要治疗手段包括药物治疗与心理治疗，而药物治疗常存在日间嗜睡、反跳性失眠，认知功能损害等不良反应。目前中国成年慢性失眠症面临的治疗挑战有：患病率高，共病率高，治疗需求大，涉及多项检测手段和多种治疗方案联用；专业睡眠医生数量少，且缺乏相关从业人员等[11]。鉴于上述原因，需要建立一种集检测 - 评估 - 诊断 - 药物治疗 - 心理治疗 - 网络支持为一体的失眠症整体治疗机构。睡眠病房、睡眠中心将提供这种可能性，更好地利用专业人员实现慢性失眠症的综合、多元化的治疗和支持体系。

参考文献：

[1] American-psychiatric-association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition[M]. Arlinton,VA: American-Psychiatric-Association, 2013.

[2] Johnson EO, Roth T, Breslau N. The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk[J]. J Psychiatr Res, 2006, 40(8): 700-708.

[3] Winkelman JW. CLINICAL PRACTICE. Insomnia disorder[J]. N Engl J Med, 2015, 373(15): 1437-1444.

[4] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. Br Med J, 2008, 336(7650): 924-926.

[5] Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, *et al*. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline[J]. J Clin Sleep Med, 2017, 13(2): 307-349.

[6] Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, *et al*. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(2): 125-133.

[7] Sutton EL. Psychiatric disorders and sleep issues[J]. Med Clin North Am, 2014, 98(5): 1123-1143.

[8] 李清伟, 陆峥. 失眠症与焦虑障碍和抑郁障碍的关系及其治疗[J]. 中华全科医师杂志, 2016, 15(7): 505-507.

[9] PK Alvaro RMR, Harris JK. A systematic review assessing bidirectionality between sleep disturbances, anxiety, and depression[J]. Sleep, 2013, 36(7): 1059-1068.

[10] 寿涓, 祝墉珠. 老年人失眠的评估和治疗现状[J]. 中华全科医师杂志, 2010, 9(2): 104-107.

[11] 苏亮, 陆峥. 2017 年中国失眠症诊断和治疗指南解读[J]. 世界临床药物, 2018, 39(4): 317-322.

（责任编辑：赵绪韬）

广 告 索 引

封二 《世界临床药物》杂志征稿简则
封三 辰欣药业股份有限公司
前插 1 上海和黄药业有限公司
前插 2 山东罗欣药业集团股份有限公司
前插 3 《世界临床药物》征订信息
前插 4 江苏豪森药业股份有限公司
前插 5 合肥立方制药股份有限公司