

国内外失眠诊断和治疗指南解读 ——抗抑郁药物与失眠


河北医科大学第一医院
神经内科
顾平



国内外失眠诊治指南


1. 2006年中国《失眠定义、诊断及药物治疗专家共识》中华神经科杂志, 2006, 39 (2) : 141-143
2. 2008年美国《成人慢性失眠评估与管理临床指南》Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults, Journal of Clinical Sleep Medicine, 2008, 4(5):487-507
3. 2009年加拿大《成人原发性失眠的诊断与治疗指南》Diagnosis guideline for adult to management adult primary insomnia, Toward optimized Practice
4. 2010年英国精神药理学会《失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识》British Association for Psychopharmacology Consensus statement on evidence-based Treatment of insomnia, parasomias and Circadianrhythm disorders. J Psychopharmacol. 2010;24(11):1577-601
5. 2010年巴西睡眠协会《失眠诊断与治疗新指南》New guidelines on the diagnosis and treatment of Insomias. Arq Neuropsiquiatr 2010;68(4) :666-675
6. 2012年《中国成人失眠诊断与治疗指南》中华神经科杂志, 2012, 45 (7) : 534-529

●2



推荐强度的划分标准


- ❖ I级推荐: 若无禁忌可直接用于临床实践
 - 基于循证医学1级证据(自至少一个设计良好的随机对照临床试验中获得的证据)或获得大多数认可的2级证据(自设计良好的非随机对照试验中获得的证据)
 - 标准推荐 (AASM, standard)
- II级推荐: 适应证充分时可应用
 - 基于循证医学2级证据或高度一致的专家共识
 - 标准推荐 (AASM, standard)
- III级推荐: 可在与患者讨论后采用
 - 基于循证医学3级证据(来自临床经验、描述性研究或专家委员会报告的权威意见)或专家共识
 - 指南 (AASM, guideline)
- IV级推荐: 不用于无适应证的患者
 - 可选择性方案, 需告知患者可能的潜在风险
 - 可选 (AASM, option)



英国牛津循证医学中心一套证据评价体系

用于预防、诊断、治疗、预后和危害研究等领域的评价


- A级证据: 具有一致性的、在不同群体中得到验证的随机对照临床研究、队列研究、全或无结论式研究、临床决策规则;
- B级证据: 具有一致性的回顾性队列研究、前瞻性队列研究、生态性研究、结果研究、病例对照研究, 或是A级证据的外推得出的结论;
- C级证据: 病例序列研究或B级证据外推得出的结论;
- D级证据: 没有关键性评价的专家意见, 或是基于基础医学研究得出的证据。



中国成人失眠诊断与治疗指南

失眠的分类

- 根据病因分为:
 - (1)原发性失眠: 心理生理性失眠、特发性失眠、主观性失眠(矛盾性失眠Paradoxical insomnia)。
 - (2)继发性失眠: 由于躯体疾病、精神障碍、药物滥用等引起的失眠, 以及与睡眠呼吸紊乱、睡眠运动障碍等相关的失眠。
 - (3)共病性失眠: 失眠与其他疾病同时发生难确定其因果关系。



中国成人失眠诊断与治疗指南

- 药物是治疗失眠的重要方法之一。临床有必要时应使用催眠药物治疗 (A)。有效、安全、药效持续时间 (A)。长期应用药物干预失眠需注意药物不良反应、成瘾性等潜在风险 (D)。英国
- 强调认知行为治疗 (cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I) 在失眠预防和治理中的重要性。
- 针对特殊人群(老年、妊娠期及哺乳期患者、围绝经期和绝经期、伴有呼吸系统疾病患者、共病精神障碍)失眠治疗给了具体的推荐。
- 传统中医中药治疗+个体化治疗

中国成人失眠诊断与治疗指南

- 心理行为治疗：本质改变患者信念系统，发挥其自我效能，进而改善失眠症状。对于成人原发性失眠和继发性失眠效果好。（各国）

- 睡眠卫生教育
- 松弛（放松）疗法（I级推荐），独立用于失眠的治疗。
- 刺激控制疗法（I级推荐），独立用于失眠治疗（卧室/卧床=睡眠信号）。
- 睡眠限制疗法（II级推荐）（在床时间=睡眠时间）
- 认知治疗（合理期望、自然入睡、过于关注、挫败感、失眠耐受性）

- 心理行为治疗核心——认知行为治疗（cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I）不仅短期有效，并发现其疗效长期保持。

关于失眠的CBT

- 2005年美国国立卫生研究院委员会：CBT和药物疗法一样，对于慢性失眠患者进行短期治疗来说，两者一样有效。
- CBT对于失眠患者终点事件的影响比长期药物治疗更加有效。
- CBT不能延长睡眠时间，却能通过推迟上床时间或离开卧室来减少花在床上的时间，提高睡眠效率。这意味着我们需要改善睡眠的持久性和睡眠质量的参数，而不是总的睡眠时间。这对改善失眠患者的预后具有重大意义。

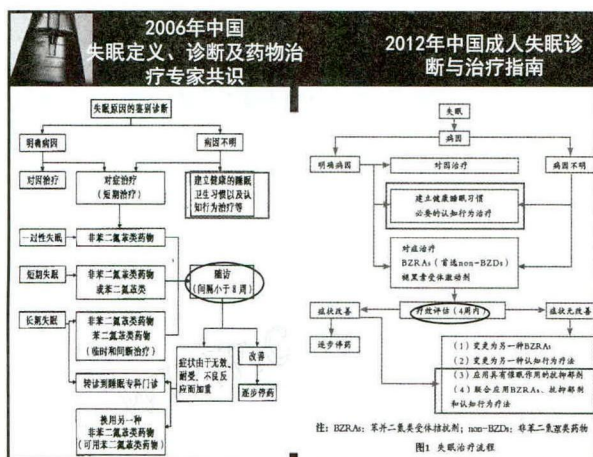
英国《精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识》

关于失眠的CBT

- CBT：通过一组干预措施有计划的鼓励失眠者像睡眠好的人一样思考和行动。
- CBT应该作为提供给患者的一线治疗方案。辅助CBT有助于顺利停药（A），需要进一步提高可行性。英国《精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识》
- 应用CBT存在时间和周期的限制，可治疗4-8个周期。其治疗效果取决于患者的积极性和配合程度。巴西睡眠协会《慢性失眠指南》。

关于失眠的CBT


- CBT增强药物治疗的效果，降低药物的副作用，睡眠结构得到长期的改善。巴西睡眠协会《慢性失眠指南》，加拿大《成年人原发性失眠的诊断和治疗指南》
- 在适当条件下作为初始干预治疗方法。（美国指南共识）
- 国内从事心理行为治疗专业资格认证人员不多，单纯采用CBT会面临依从性问题。



中国成人失眠诊断与治疗指南 失眠的综合治疗


- 推荐组合治疗方式：
- CBT-I = （认知疗法+刺激控制疗法+睡眠限制疗法）；

- 首选：CBT-I+non-BZDs（或褪黑素受体激动剂）（II级推荐），如果短期控制症状则逐步减停non-BZDs。
- 否则：CBT-I+间歇non-BZDs，治疗全程保持CBT-I（II级推荐）。



巴西失眠诊断与治疗新指南


- 失眠的诊断推荐进行社会心理和PSG评估。
- 标准治疗：唑吡坦、CBT
- 具有镇静作用的抗抑郁药都可以用于失眠的药物治疗。一些三环类抗抑郁药如阿米替林可以持续有效地改善睡眠，白天则具有镇静作用。
- 推荐使用：佐匹克隆、曲唑酮（50mg）、多塞平（1-6mg）。
- 可选：米氮平（7.5-30mg）、阿米替林（12.5-50mg）、米安色林、褪黑素受体激动剂、BZDs（氯硝西泮、咪达唑仑、艾司唑仑）
- 不推荐：缬草（慢性失眠停BZDs）、抗组胺药。
- 不推荐：抗精神病药。



英国精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识

- 英国强调最简单的询问方法：睡眠情况+睡眠日记。
- 躯体疾病、神经疾病、精神疾病
- 抑郁症与失眠并存：失眠作为抑郁进展的独立危险因素
- 需要排除其他睡眠疾病


British Association for Psychopharmacology Consensus statement on evidence-based Treatment of insomnia, parasomnias and Circadian rhythm disorder
J. Psychopharmacol. 2016;26(11):1577-601



英国精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识


需要排除其他睡眠疾病

1. 你是否严重的打鼾？你的同伴是否说你在晚上有呼吸暂停（OSAS）
2. 晚上睡觉你的腿是否有不舒适感和不能在床上安静的呆着？你是否会由于腿抽动而醒来（RLS, PMLS）
3. 你会在白天在无法预料情况下出现突然睡着，当你在发笑的时候，你是否有猝倒或者睡瘫（发作性睡病）
4. 你是否在错误的时间里睡的很好，你的睡眠和觉醒是否规律（睡眠昼夜节律异常）
5. 你是否在睡眠的时候有行为异常，这些行为常常困扰你或者会威胁到你安全（异态睡眠）




中国指南——共病精神疾病

- 精神障碍患者中常常有继发失眠症状，应该按专科原则治疗控制原发病，同时治疗失眠症状。
- 抑郁症患者产生继发失眠时，CBT-I+具有镇静作用的抗抑郁治疗。
- 抗抑郁药+非苯二氮卓类药物作为辅助。（III级推荐）。
- 焦虑障碍症产生继发失眠时，日间加用抗焦虑药物治疗十分有效。必要时镇静催眠药物。
- 精神分裂症患者伴有失眠时，应选择抗精神病药物的治疗。必要时镇静催眠药物。



中国及美国指南抗抑郁类药物

- 三环类药物（阿米替林、多塞平）：不作为失眠的首选药物，不宜作为在“需要时”间断或睡前使用。
- SSRI, SNRI大部分药物没有特异性催眠作用，也能加重失眠，但可以治疗失眠伴有的抑郁和焦虑症状以改善失眠。
- 抗抑郁药物与BZRAs联合应用：(III级)
帕罗西汀与唑吡坦合用，在抗抑郁治疗早期开始阶段，缩短入睡潜伏期，快速缓解失眠症状，提高生活质量。
- 米氮平（15-30mg/d）：缓解抑郁患者的失眠（II级）。
- 曲唑酮（25-100mg/d）：治疗失眠和催眠药物停药后的失眠反弹（II级）。



SSRI抗抑郁药对睡眠的影响

- SSRI抗抑郁药广泛用于治疗抑郁和各种焦虑障碍。
- PSG显示SSRI抗抑郁药可能引起睡眠紊乱（觉醒增加、减少REM时间和比例、增加睡眠潜伏期和增加REM潜伏期）。但是仅艾司西酞普兰除外。
- 实际上，SSRI抗抑郁药可显著改善抑郁症及其造成的睡眠结构异常和失眠。
- 研究提示，艾司西酞普兰对5-HT转运体有高亲和力并由此改善睡眠结构。

Holshoe JM. Antidepressants and sleep: a review. Perspect Psychiatr Care. 2009 Jul;45(3):293-7.

艾司西酞普兰对睡眠节律的影响

艾司西酞普兰对睡眠节律的调节作用¹：

降低含有黑色素聚集激素(MCH)神经元的活性，将REM睡眠转化为慢波睡眠。

健康成人的自然睡眠周期²

下丘脑外侧部含MCH神经元的活动通过抑制觉醒回路维持快REM睡眠³

TMN=结节乳头核, DR=中缝核, MS=内侧隔核

睡眠调节中枢下丘脑腹外侧视前区(VLPO)与觉醒调节关键区域结节乳头核核(TMN)之间的联系在大鼠睡眠-觉醒周期调控中的作用。

1. Kitali Z, et al. Acute escitalopram treatment inhibits REM sleep rebound and activation of MCH-expressing neurons in the lateral hypothalamus after long term selective NR1 sleep deprivation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Aug;228(1):139-48.
 2. Viti Block. A Formulation for Sleep Support and Performance. *Biological Life Enhancement*. September 1999 Magazine. Available At: <http://www.vitality.com/Products/Articles/2730000001>

艾司西酞普兰改善抑郁症患者的睡眠症状

抑郁症随机对照研究的混合样本 (n=5133) 分析显示，艾司西酞普兰改善抑郁症患者睡眠症状的作用显著优于其他SSRI或SNRI。

抑郁症患者经短期治疗后的睡眠症状变化

* P<0.05, ** P<0.01, † P<0.001.

22项艾司西酞普兰治疗抑郁症或广泛性焦虑的随机对照研究混合样本分析。
 MADRS=Montgomery Asberg Depression Rating Scale, PBO=placebo, SSRI=serotonin noradrenergic reuptake inhibitor; SNRI=selective serotonin reuptake inhibitor.

Stain DJ, Lopez AG. Effects of escitalopram on sleep problems in patients with major depression or generalized anxiety disorder. *Acta Ther*. 2013;36(1):93-107.

艾司西酞普兰改善不同严重度抑郁症患者的睡眠症状

与帕罗西汀相比，艾司西酞普兰改善抑郁情绪、内心紧张、疲乏、睡眠困难等多种抑郁症状的效果均较优，包括重度抑郁患者。

有利于帕罗西汀 ↔ 有利于艾司西酞普兰

有利于帕罗西汀 ↔ 有利于艾司西酞普兰

2项治疗期6个月的重性抑郁障碍RCT研究的事后析因混合分析。全部患者：艾司西酞普兰组 n=394，帕罗西汀组 n=383，重度患者：艾司西酞普兰组 n=310；帕罗西汀组 n=296。

Kasper et al. Superiority of escitalopram to paroxetine in the treatment of depression. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2009;19:229-37.

艾司西酞普兰 + 唑吡坦治疗抑郁症合并失眠

抑郁症合并失眠患者接受艾司西酞普兰 + 唑吡坦联合治疗，患者的睡眠症状和抑郁症状均显著改善。（唑吡坦对抑郁症状并无显著疗效）

总体睡眠时间自基线开始的变化 (ITT, P1 n=380, P2 n=187)

HAMD17抑郁量表总分自基线开始的变化 (ITT, P1 n=380, P2 n=187)

多中心、随机、平行研究，n=385。P1：艾司西酞普兰10mg/d联合唑吡坦，双盲安慰剂对照治疗9周；P2：P1治疗有效者（HAMD量表得分≥50%）继续双盲联合治疗1周。

Fava M, et al. Improved insomnia symptoms and sleep-related next-day functioning in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia following concomitant zolpidem extended-release 12.5mg/d and escitalopram treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(2):194-20.

英国精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识

- 使用抗抑郁药时应遵循药理学知识 (A)
- 患者存在多种心境障碍时，应考虑使用抗抑郁药，但应限于治疗剂量推荐 (A)
- 过量的三环类抗抑郁药可能产生毒性作用，应警惕，特别是处方是小剂量 (A)

Antidepressants for the Treatment of Insomnia in Patients with Depression

Table 1. Impact of Antidepressants on Objective Sleep Measures

Drug	Short term (five to 10 days)			Long term (more than 21 days)		
	Continuity	REM sleep	REM sleep latency	Continuity	REM sleep	REM sleep latency
MAOI						
Phenelzine (Nardil)	—	+++	†††	—	+++	†††
SSRI						
Citalopram (Celexa), fluvoxamine, paroxetine (Paxil), and sertraline (Zoloft)	—	—	†††	—	—	††
Fluoxetine (Prozac)	†	—	†	†	—	—
TCA						
Amiripiline	—	—	††	†	—	††
Imipramine (Tofranil)	—	—	†††	—	—	—
Other						
Bupropion (Wellbutrin)	—	—	—	—	—/†	†/—
Mirtazapine (Remeron)	†	—	—	†	—	†/—
Nefazodone	—	—	—	—	—/†	—
Trazodone	—/†	—	†	†	—	—

MAOI = monoamine oxidase inhibitor; REM = rapid eye movement; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant; — = no change; —† = no data; † = increase; †† = 10 to 30 percent decrease; ††† = 30 to 60 percent decrease; —†† = greater than 60 percent decrease; ††† = 30 to 100 percent increase; †††† = 100 to 200 percent increase; ††††† = greater than 200 percent increase. Adapted with permission from Wilson J, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs*. 2005;65(7):832.

英国精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识

- SSRIs在治疗早期破坏睡眠的效应可以被同时服用的镇静类抗抑郁药所抵消，常用的有曲唑酮。
- SSRIs, 文拉法辛, 米氮平会增加PMLS和RLS, 加重和激发RBD。SSRIs诱发和加重磨牙症。
- 抗精神病药不作为首选治疗药物。
- 抗组胺药在精神疾病和失眠治疗的初级保健中作用有限。

英国精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识

- SSRIs在治疗早期破坏睡眠的效应可以被同时服用的镇静类抗抑郁药所抵消，常用的有曲唑酮。
- SSRIs, 文拉法辛, 米氮平会增加PMLS和RLS, 加重和激发RBD。SSRIs诱发和加重磨牙症。
- 抗精神病药不作为首选治疗药物。
- 抗组胺药在精神疾病和失眠治疗的初级保健中作用有限。

成人慢性失眠评估与管理临床指南

对于原发性失眠患者（心理生理性失眠、特发性睡眠过度、ICSD-2矛盾性失眠），在单独或联合使用药物治疗中，推荐的一般用药顺序：

- ①短、中效苯二氮受体激动剂：一线药物，唑吡坦，若无效，则选择右佐匹克隆、扎来普隆及替马西泮来替代。
- ②交替使用非苯二氮卓类和雷美替胺：当发现患者对最初使用的药物无效时，可转而使用本组中其他药物。

成人慢性失眠评估与管理临床指南

- ③非苯二氮卓类+抗抑郁药物联合用药：联合使用可通过多重睡眠-觉醒机制来改善疗效，且低剂量抗抑郁药物使用可进一步减小副作用。（II级推荐）
- ④稳定的应用低剂量抗抑郁药物：某些抗抑郁药（阿米替林，多赛平，米氮平，帕罗西汀，曲唑酮）以低于抗抑郁治疗剂量用于治疗失眠。（II级推荐）

失眠的其他药物

- 褪黑素参与调节睡眠觉醒周期，适用于倒时差、睡眠时相延迟综合征(DSPS)，昼夜节律失调性睡眠障碍，不推荐作为催眠药物来使用。
- 抗组胺药、抗过敏药、抗组胺-镇痛类，缬草和褪黑素以及其他辅助睡眠的非处方药不宜用于慢性失眠。
- 不推荐巴比妥、水合氯醛治疗失眠。
- 酒精禁用于治疗失眠。
- 喹硫平、奥氮平用于双相情感障碍和严重焦虑（美国）

加拿大 成年人原发性失眠的诊断和治疗指南


成人原发性失眠药物作为CBT的辅助治疗

- 一线药物：关于有效性和安全性的最高级证据

药物	推荐剂量	评价
佐匹克隆	3.75-7.5mg	短半衰期，宿醉效应 金属样的口感为最常见的副作用。
羟基安定	15-30mg	中等程度的半衰期，低到中度宿醉

- 二线用药（中等证据）：广泛应用、良好的耐受性


药物	推荐剂量	评价
阿米替林	10-50mg	长半衰期，宿醉、认知功能损害
曲唑酮	25-50mg	短半衰期，宿醉不明显



加拿大 成年人原发性失眠的诊断和治疗指南

不推荐用于境遇性失眠 (conditioned insomnia), 但是可以用于存在抑郁等共病的失眠。


- 米氮平、氟伏沙明、三环类抗抑郁药: 相对缺乏证据
- 抗组胺药——扑尔敏、苯海拉明、茶苯海明、多西拉敏, 有白天过度镇静风险, 损害精神心理运动, 抗胆碱毒性
- 传统的抗精神病药——氯丙嗪、甲氧异丁嗪、洛沙平, 不可接受的抗胆碱副作用和神经毒性
- 非典型的抗精神病药——利培酮、奥氮平、喹硫平价格高, 代谢毒性
- 苯二氮卓类: 地西洋、氯硝西洋、氟西洋、劳拉西洋、硝西洋、阿普唑仑、奥沙西洋、地西洋, 三唑仑严重的日间镇静作用和精神心理损害不再推荐



英国精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识

异态睡眠 (NREM: 夜惊、梦游。REM: RBD、梦魇)


- 减少诱发因素 (恐怖片、咖啡、酒精、夜宵)。
- 确保稳定和充足的睡眠。
- 保护患者不受伤害 (锁窗、关门、睡在一楼、关注床伴及附近儿童安全)
- 是否药物治疗取决于疾病发作的频次以及严重程度
- 氯硝西洋每晚3mg对疾病控制有效。
- 少数病例报道: 帕罗西汀和米帕明较好疗效



英国精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识

梦魇


- 触发和加重梦魇发作: 胆碱酯酶抑制剂、 β 受体阻断剂、SSRIs类药物、左旋多巴、抗抑郁剂撤药后
- 心理学治疗有效 (曝光治疗: 写下梦境, 导向性画面, 令人愉快的图像, 改变结局)
- 2007年报道 α 受体阻断剂哌唑嗪对创伤后梦魇有效



英国精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识


RBD

- 药物治疗: 没有前瞻性或对照性研究
- SSRIs、文拉法辛、米氮平、比索洛尔、曲马多加重或激发RBD发作
- 氯硝西洋1-4mg/晚对减少发作次数以及发作期间的意外损害有很好的疗效, 但在痴呆、共济失调、或伴有OSAS要谨慎。
- 褪黑素1-3 mg/晚, 有一定的疗效



小结

- 各国失眠诊疗指南侧重点各有不同。
- 睡眠卫生教育是我们应该关注的, 帮助患者建立良好的睡眠习惯, 有助于消除失眠的维持因素。
- CBT-I作为各类失眠治疗的标准推荐 (I级推荐)。
- 药物治疗是不可缺少的, 首选 non-BZDs。慢性失眠要考虑抗抑郁治疗, 用药剂量要小, 随访疗效和有效性。



谢谢 /