

수면제 사용의 최신지견

김 양 현

고려대학교 안암병원 가정의학과

순서

- 불면증의 정의와 진단
- 불면증의 원인
- 불면증의 약물 치료
- 맺음말



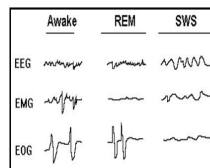
불면증의 정의



SLEEP STAGES AND CYCLE

수면의 구조

- Non-rapid eye movement (NREM)
 - Stage 1 - light sleep
 - Stage 2 - light sleep
 - Stage 3/4 - deep, slow wave sleep (SWS)
- Rapid eye movement (REM)



brain electrical activity (EEG), eye movement (EOG) and muscle tone (EMG)

Rae & Foldvary-Schafer, 2005

불면증이란?

다음 중 1가지 이상이 적어도 3회/주, 3개월 이상 지속되면 불면 장애로 진단

- 잠 들기가 쉽지 않다 (prolonged sleep latency)
- 수면을 유지하기가 쉽지 않다 (waking up frequently during the night)
 - > sleep maintenance
- 수면의 질이 낮고, 자고 나도 회복이 되지 않는다 (non refreshing sleep)
- 이러한 증상은 낮 시간의 장애와 (daytime distress) 관련이 있다.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)
and International Statistical Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10)

SUBJECTIVE DEFINITION

- The **subjective** experience of inadequate or poor quality sleep
- **“T’M UP”**
- **I** - difficulty **I**nitiating sleep
- **M** - difficulty **M**aintaining sleep
- **U** - **U**nrefreshing sleep
- **P** - **P**remature awakening

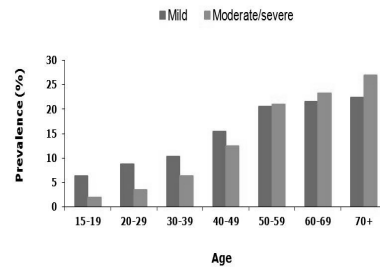
불면증의 유병률

가장 흔한 수면 장애

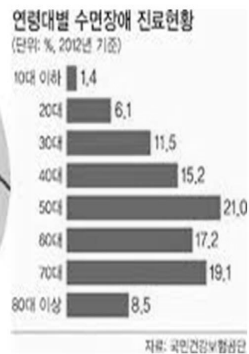
- 성인의 30-45% (약 1/3), 노인의 약 50%, 10%는 만성
- 65%의 약물 처방이 55세 이상에서 이루어 짐
- 일차 진료기관에 방문하는 환자의 20%가 수면 이상 호소
- 환자의 약 2/3가 여성
- 실제보다 적은 수의 환자만이 진단되고 치료를 받고 있음

1. Weyerer S and Dilling H. Sleep 1991. 2. Lemoine et al. J Sleep Res 2007.
2. Wade A Aging health 2008 4. Weyerer and Dilling, 1991 5. Wryer and Dilling, 1991
3. Silber MH. Chronic insomnia. N Engl J Med.2005;353:803-810

불면증의 연령에 따른 유병률

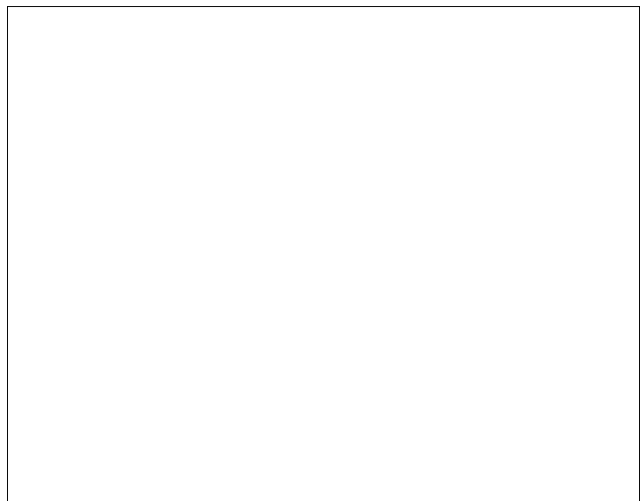
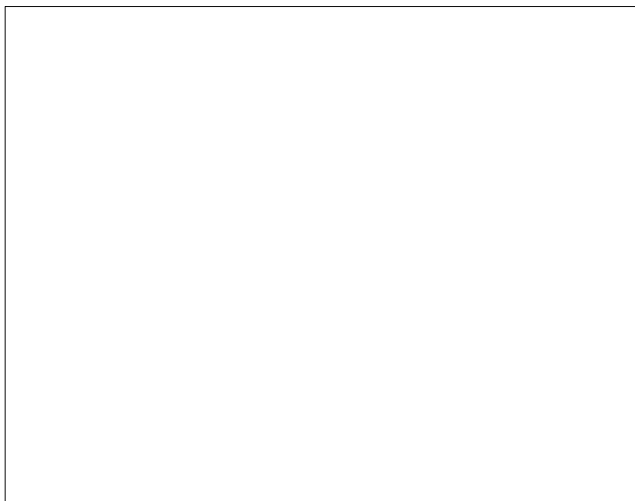


Weyerer and Dilling, 1991



불면증의 진단방법

불면증 환자에서의 병력 청취



이차성 불면증의 원인

- 정신과적 이상 (Depression, anxiety, panic disorder)
- 다른 수면 장애 (OSA, PLM)
- 약물 (nicotine, ethanol, caffeine, stimulants, antihypertensives, antiasthmatics)
- 신체 질환
 - Fibromyalgia/chronic pain syndromes
 - COPD/ other respiratory disorders
 - Heart diseases
 - medication (theophylline, beta blockers)

Psychiatric Conditions	Medical Conditions*
Mood disorders <ul style="list-style-type: none"> • Major depressive disorder • Dysthymic disorder • Bipolar disorder • Seasonal affective disorder Anxiety disorders <ul style="list-style-type: none"> • Generalized anxiety disorder • Posttraumatic stress disorder (nightmares and flashbacks of the trauma while trying to sleep) • Attention deficit/hyperactivity disorder 	Comorbid sleep disorders (e.g., sleep apnea, restless legs syndrome, periodic limb movement) Neurologic (e.g., headache, stroke, seizure disorders, brain injury, dementia, Parkinson's disease) Cardiovascular (e.g., angina, congestive heart failure) Reproductive (e.g., pregnancy, menopause) Pulmonary (e.g., asthma, emphysema) Digestive (e.g., irritable bowel syndrome, peptic ulcer) Arthritis and other musculoskeletal disorders

불면증 치료의 목표

- 잘못된 목표 (X)
 - 수면 시간을 늘리는 것
- 올바른 목표 (O)
 - 수면에 계속 집중(selective attention)하고 관찰(monitor)하는 것을 막는다.
 - 수면과 그에 따른 낮의 결과에 대한 왜곡된 지각(distorted perception)을 고친다
 - 수면에 대한 잘못된 믿음(dysfunctional belief)을 고친다.
 - 역기능적인 행동(safety behavior)을 줄인다.
- 목표를 위한 전략
 - 수면제한, 자극조절, 수면위생
 - 약물투약

불면증의 인지행동 치료

- 불면증 인지행동치료가 효과를 발휘하는 영역
 - 주로 일차성/정신생리성 불면증에 효과
 - 현재 불면증을 일으키는 기전에 인지행동적 요소가 있는지가 더욱 중요
- 70-80% 가 인지행동 치료에 반응
- 50% 에서는 관해
- 인지행동 치료이후에도 치료효과가 잘 유지됨
- 하지만, 많이 사용되지는 않음

불면증의 만성화와 악순환

- 일과성 불면
 - 불면에 대한 걱정
 - 부정적인 생각, 정서적 고통
 - 수면 위협 인자에 대해 집중하고 관찰
 - 교감신경계 각성
 - 불면과 그 결과에 대해 과대 평가
 - 역기능적인 행동 강화
 - 수면에 대한 잘못된 믿음 강화
 - 불면에 대한 걱정
- (순서는 바뀔 수 있음)



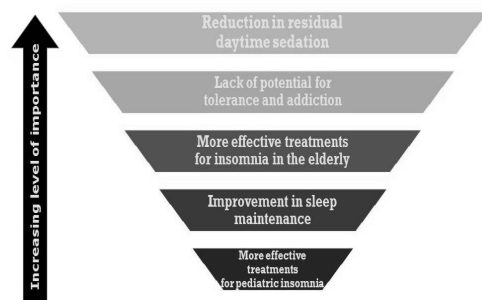
SLEEP HYGIENE EDUCATION

- 낮잠을 피하라
- 일정한 시간에 기상 후 햇빛에 노출
- 수면 시간에 임박해서는 자극적인 활동 및 생각을 피하라
- 카페인, 알코올, 니코틴은 삼가
- 밤늦은 운동은 삼가
- 잠들기 2시간 전에 따뜻한 물로 샤워
- 과식 및 과음은 삼가 (우유, 간단한 음식 정도는 허용)
- 침실의 소음, 빛 통제, 적절한 온도유지

불면증의 약물 치료



Key Clinical Unmet Needs in Insomnia



Data Monitor

PRESCRIPTION MEDICATIONS APPROVED BY FDA

- Short term use
 - Benzodiazepines
 - flurazepam (dalmadorm),
 - triazolam (halcion),
- FDA approved
 - 장기사용 가능
 - Zolpidem extended-release; latency
 - Eszopiclone (lunesta); maintenance

Pros and Cons of BDZ

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Enhance sleep • Decrease anxiety • Muscle relaxant | <ul style="list-style-type: none"> • Sedation, fatigue, depression • Dizziness, ataxia, slurred speech, weakness => Fall down ↑ • Forgetfulness, confusion • Hyperexcitability, nervousness • Risk of dependence, tolerance (6개월 이상 시), withdrawal (rebound insomnia) → d/t long-term adaptations • Rare hallucinations, mania • Rare hypotension • Hypersalivation, dry mouth |
|--|---|

Non-benzodiazepine hypnotics (Z-drug)

- * alpha 1 isoform selective agonist of GABA-A/benzodiazepine receptors
- 소실 반감기가 짧고 활성대사물질이 없거나 미약해서 다음날 약물의 잔류효과가 적음
 - 6-12개월까지 사용한 경우가 있으나 현재는 정기치료제로 권유되지는 않음
 - Cytochrome P450 (CYP3A4) 간 효소에 의해 대사
 - zolpidem (Ambien, Stilnox)
 - zolpidem ER (Ambien CR, Stilnox CR)
 - zaleplon (Sonata)
 - zopiclone (Imovane)

경구용 에세(Zaleplon)과 성형제 드인인 나르코에는 있음

Antidepressants

- Commonly used for insomnia but are not FDA approved
- 항히스타민과 항세로토닌에 대한 작용으로 수면개선효과
- 우울증 환자에서의 불면증 개선
- 일반적으로 항우울효과를 위해 사용되는 용량보다 **훨씬 적은 용량** 사용
 - TCAs; amitriptyline
 - Trazodone
 - Mirtazapine

TCA (AMITRIPTYLINE, IMIPRAMINE)

- H1 : Anti Histamine
- Alpha 1 : alpha 1 blockade adrenergic
- **Sleep onset, maintain improved**
- **SW increased**
- **REM decreased: REM** 수면 관련 이상수면과 외상 후 스트레스장애에 효과
- **Good for snoring, but Bad for PLMD**
- 부작용: 입마름, 노정체, 어지러움, 낮 시간 졸림
- 일반적으로 항우울효과를 위해 사용되는 용량보다 **훨씬 적은 용량** 사용

TCA (DOXEPINE)

- 2010년 FDA에서 불면증 치료에 승인 받은 유일한 항우울제
- 수면 유지 불면증 치료에 사용
- 불면증 치료에는 우울증 치료보다 낮은 용량 사용 (3-6mg vs. 100-200mg)
- > 주로 이 용량에서 히스타민 수용체에 선택적으로 작용
- 각성을 줄이고, 수면의 효율성과 총 수면시간을 증가시킴

Trazodone

SARI (serotonin 2 antagonist/reuptake inhibitor); antidepressant; hypnotic

- $\alpha 1$ 아드레날린성 수용체와 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT₂ 수용체를 억제
- The most commonly prescribed agent for treating insomnia across all classes of medications
- No good research to support its use
- Major side effects: sedation, dizziness, dry mouth, orthostatic hypotension, priapism (rare)

How to Dose

Insomnia: initial 25-50 mg at bedtime; increase as tolerated, usually to 50-100 mg/day (depression), but some patients may require up to full antidepressant dose range

Mirtazapine (Remeron)

- Histamine 1 receptor antagonism may explain sedative effects
- Histamine 1 receptor antagonism plus 5HT_{2C} antagonism may

