

安眠藥物 Zolpidem 使用爭議的案例探討

Controversy in Usage of Zolpidem

邱南英

財團法人彰化基督教醫院

前言

失眠是最常見的睡眠障礙，約影響全世界三分之一的成人，失眠導致疲倦、日間表現受損、認知功能及情緒失常，而三分之二的失眠為慢性失眠(1)，影響人們的生活成爲重大的公共衛生與健康問題。近年來針對失眠的病理生理學研究使其治療有些轉機。不過失眠很少單獨存在，一般常共病於各種的狀況和疾病，聯合國世界衛生組織的資料顯示睡眠障礙的患者中 51.5%罹患其他的疾病(2)，因此探討失眠的原因及進行相關的處理十分重要。目前實證資料支持認知行為治療(cognitive behavioral therapy, CBT)(3、4)與苯二氮平(benzodiazepine)感受體相關的安眠藥物爲有效的治療(5)，zolpidem 爲台灣較新的安眠藥物，屬於非苯二氮平的安眠藥物，選擇性地作用於 GABA-A/benzodiazepine 感受體爲其促動劑，與苯二氮平類藥物比較，無抗痙攣作用也無肌肉放鬆作用，口服後快速由消化道吸收，藥物作用起效快，半衰期短，大約爲 2.4 小時，其代謝產物沒有活性且穩定地被排泄，好處爲相對地較少有戒斷症狀和耐受性、成癮的危險性低，少見反彈性失眠或日間的精神動作障礙，也較不影響正常的睡眠結構，不會減少慢波睡眠(6、7)。因此，在台灣上市後使用量增加迅速，成爲目前國內

處方使用極廣泛的安眠藥物。不過其也有副作用，諸如頭痛、頭暈、嗜睡和噁心，偶而一些病人使用後經歷惡夢或躁動不安(8)。其使用的劑量一般爲睡前 5 至 10 毫克，老年人及一些有身體疾病者建議應使用低劑量，仿單建議治療期間最長爲四週，同時政府將其列爲第四級管制藥物。由爭議審查的案件發現有不少使用高劑量，且長期使用的情形，所以提案討論。

爭議案件

一、爭議審查情形

(一)Zolpidem 的爭議審查分析

1. 94 年 1 月至 95 年 12 月期間：

由 94 年 1 月至 95 年 12 月，審查案件分析顯示，在層級別方面，區域醫院的爭議量及駁回率分別爲 1,347 案及 95%，相較其他層級爲高；基層院所的爭議量 300 案及駁回率 78%，與其他層級相比爲最低。

在分局別方面，以中區分局的爭議量 1,451 案爲最高，駁回率 98 %亦爲最高；而高屏分局的爭議量爲 56 案爲最少，駁回率 66%也爲最低。另在門診住院方面，門診爭議量 2,265 案相較於住院 59 案高，其駁回率亦高達九成。在科別部分，爭議案件分布多達 31 個科別，其中以精神科 764 案最多，其次爲神經科 639 案，茲整理爭議量 10%以上的情形(如下表)。

項目	受理數	審議數	駁回率(%) (駁回数/審議數)
層級別			
醫學中心	319	316	90.16
區域醫院	1347	1109	95.13
地區醫院	358	272	79.04
基層院所	300	300	78.19
分局別			
台北分局	397	395	79.70
北區分局	103	74	75.68
中區分局	1451	1157	98.53
南區分局	260	260	73.85
高屏分局	56	56	66.07
東區分局	57	55	90.91
門住別			
門診	2265	1939	90.45
住院	59	58	61.40
科別			
精神科	764	580	94.83
神經科	639	633	99.21
內科	234	215	80.84
家醫科	234	156	76.28
其它科別	453	413	77.24
總計	2324	1997	89.62

註：

1.符合ZOLPIDEM的藥品名稱及代號包括:STILNOX (B021531100)、SEMI-NAX (A044463100)、ZOLNOX (A044605100)、ZOLMAN (A044684100)、ZOPIDEM(A044826100)、STIMIN (A045018100)、ZOPIM (A045147100)、ZOLDOX (A045155100)、ZODEM (A045279100)、SLEEPMAN(A045752100)、ZOLPI(A046255100)、ZORIMIN (A046491100)、ZIPSOON (A046563100) 及 ZOLDEM (B023735100)。

2.其他科別係指爭議量 10%以下的科別合計。

2.96年1月至6月期間

由96年1月至6月爭議案件分析顯示，在層級別方面，基層院所的爭議量 97 案為最多，駁回率達 76%亦為最高；地區醫院的爭議量 20 案為最低，駁回率則以醫學中心及地區醫院較低，約五成左右。

在分局別方面，以台北分局的爭議量 106 案為最高，東區分局的爭議量 6 案為最少，駁回率則以東區分局 100 %為最高；南區分局 50%為最低。另門診及

住院方面，以門診爭議量 199 案相較住院 16 案為高，駁回率則約七成。此外，在科別部分，爭議案件分布多達 26 個科別，其中以家醫科 52 案最多，其次為精神科 47 案，整理爭議量 10%以上的情形(如下表)。

項目	受理數	審議數	駁回率(%) (駁回数/審議數)
層級別			
醫學中心	36	8	50.00
區域醫院	55	14	64.29
地區醫院	20	6	50.00
基層院所	97	50	76.00
分局別			
台北分局	106	31	74.19
北區分局	9	4	75.00
中區分局	18	9	77.78
南區分局	52	22	50.00
高屏分局	17	8	75.00
東區分局	6	4	100.00
門住別			
門診	199	80	71.62
住院	16	4	25.00
科別			
家醫科	52	27	74.07
精神科	47	20	80.00
內科	24	11	72.73
其它科別	85	20	50.00
總計	208	78	69.23

1.Zolpidem 藥品指藥品代碼符合 STILNOX (B021531100)、SEMI-NAX (A044463100)、ZOLNOX (A044605100)、ZOLMAN (A044684100)、ZOPIDEM(A044826100)、STIMIN (A045018100)、ZOPIM (A045147100)、ZOLDOX (A045155100)、ZODEM (A045279100)、SLEEPMAN(A045752100)、ZOLPI(A046255100)、ZORIMIN (A046491100)、ZIPSOON (A046563100)、ZOLDEM (B023735100)。

2.其他科別係指爭議量 10%以下的科別合計。

(二)相關附帶的建議及決議事項

93年第1次臨時委員會審議甲醫院4案92年1月份精神科門診診療費用爭議案件，發現其病歷資料

簡略，有長期重複使用鎮靜安眠藥物及使用的劑量超過建議劑量的情形，恐造成病人藥物依賴及產生耐藥性，爰對該院附帶建議檢討改進，並請健保局加強輔導。

(三)乙醫院 zolpidem 爭議審議情形

乙醫院於 94 年至 96 年 6 月期間爭議 zolpidem 案件計 64 案，其中 62 案為本次討論個案，駁回率為 100% (如下表)。

費用年月	受理數	審議數	駁回率(%)
95 年 11 月	2	2	100.00
94 年 11 月-95 年 10 月	62	62	100.00
總計	64	64	100.00

註：資料期間 94 年 1 月-96 年 6 月。

1.案情

本次討論甲、乙、丙、丁等四位病人於 94 年 11 月至 95 年 10 月期間在乙醫院門診就醫(計爭議 62 案)，渠等均處 zolpidem 3 # HS，其中乙、丙、丁等三位病人處方期間均逾 180 天，且有併用其他安眠藥物或抗焦慮劑情形。

此外，經彙整門診就醫期間與 zolpidem 處方日數顯示：乙病人門診日期加總為 297 日，惟其處方 zolpidem 處方日數多達 336 日；丙病人門診日期加總為 242 日，惟其處方 zolpidem 日數多達 339 日；丁病人門診日期加總為 343 日，惟其處方 zolpidem 日數多達 392 日顯然有重複處方情形(詳如下表)。

病人姓名	年齡(足歲)	案數	診斷	就醫科別	zolpidem (10MG) 處方			併用藥物
					門診日期	用法	給藥日數	
甲	24	7	1. 重鬱症 2. 強迫症 3. 手其他部位扭傷及拉傷 4. 藥癮	精神科、內科、家醫科	95/7/4	3 # HS	7 日	
					95/7/11	3 # HS	14 日	
					95/7/24	3 # HS	7 日	
					95/8/14	3 # HS	8 日	
					95/8/18	3 # HS	7 日	
					95/8/22	3 # HS	14 日	
					95/9/1	3 # HS	14 日	
				小計	73 日	71 日		
病人姓名	年齡(足歲)	案數	診斷	就醫科別	zolpidem (10MG) 處方			併用藥物
					門診日期	用法	給藥日數	
乙	51	13	1. 重鬱症(單純發作，輕度) 2. 氣喘未提及氣喘積重狀態 3. 本態性高血壓	精神科	94/11/11	3 # HS	28 日	estazolam 1-2 # HS (安眠藥)
					94/11/30	3 # HS	21 日	
					94/12/21	3 # HS	28 日	
					95/1/11	3 # HS	28 日	
					95/2/8	3 # HS	28 日	
					95/3/8	3 # HS	21 日	
					95/3/29	3 # HS	28 日	
					95/4/26	3 # HS	28 日	
					95/5/24	3 # HS	28 日	
					95/6/21	3 # HS	14 日	
					95/7/5	3 # HS	28 日	
95/8/2	3 # HS	28 日						

					95/9/27	3 # HS	28 日	
				小計	297 日		336 日	
丙	24	28	1. 重鬱症(復發) 2. 強迫症 3. 手其他部位扭傷及拉傷	精神科、 內科、家醫科、復健科	94/11/1	3 # HS	14 日	oxazepam 1-2 # qid (抗焦慮劑)
					94/11/11	3 # HS	14 日	
					94/11/18	3 # HS	7 日	
					94/11/25	3 # HS	14 日	
					94/12/16	3 # HS	3 日	
					94/12/23	3 # HS	7 日	
					94/12/27	3 # HS	7 日	
					95/1/2	3 # HS	21 日	
					95/1/13	3 # HS	14 日	
					95/1/18	3 # HS	28 日	
					95/2/3	3 # HS	28 日	
					95/2/26	3 # HS	4 日	
					95/3/1	3 # HS	28 日	
					95/3/6	3 # HS	7 日	
					95/3/22	3 # HS	28 日	
					95/4/6	3 # HS	14 日	
					95/4/12	3 # HS	7 日	
					95/5/2	3 # HS	14 日	
					95/5/17	3 # HS	7 日	
					95/5/22	3 # HS	14 日	
					95/5/29	3 # HS	7 日	
95/6/1	3 # HS	14 日						
95/6/7	3 # HS	14 日						
95/6/9	3 # HS	7 日						
95/6/12	3 # HS	7 日						
95/6/19	3 # HS	7 日						
95/6/30	3 # HS	3 日						
				小計	242 日		339 日	
病人姓名	年齡(足歲)	案數	診斷	就醫科別	zolpidem (10MG) 處方			併用藥物
					門診日期	用法	給藥日數	
丁	54	14	1. 十二指腸潰瘍併阻塞 2. 重鬱症(復發，重度伴有精神病行為) 3. 典型偏頭痛	精神科	94/11/23	3 # HS	28 日	alprazolam 1-2 # qid (抗焦慮劑)
					94/12/19	3 # HS	28 日	
					95/1/16	3 # HS	28 日	
					95/2/8	3 # HS	28 日	
					95/3/6	3 # HS	28 日	
					95/4/3	3 # HS	28 日	
					95/5/1	3 # HS	28 日	
					95/5/29	3 # HS	28 日	
95/6/19	3 # HS	28 日						

					95/7/17	3 # HS	28 日	
					95/8/14	3 # HS	28 日	
					95/9/11	3 # HS	28 日	
					95/10/2	3 # HS	28 日	
					95/10/23	3 # HS	28 日	
				小計	343 日		392 日	

問題與討論

一、實證醫學的依據

雖然有充分的證據支持 zolpidem 等對失眠的療效，但是相關之大部分臨床試驗的治療期均不長，最長者未超過一年。所以此等藥物的長期療效目前並無充分的實證資料。現在並無對慢性失眠的病程及使用期間有完整報告的長期研究，有限的追蹤研究結果顯示大多數睡眠問題持續超過一個月的人，其睡眠問題可能復發或是成爲一個長期的問題。國外的研究對長期使用安眠藥物的定義各不相同，多以連續使用超過 90 天或 180 天做界定。我國管制藥品管理局則建議安眠藥物不宜連續使用超過四週，zolpidem 的仿單亦建議最多治療 4 週(9)。是最近管制藥品管理局委託進行的調查顯示，40%的臨床醫師認爲半年以上才算長期使用。79%的醫師認定的長期使用期間也遠超過一個月。該委託調查建議針對連續處方時間的長短與用藥的劑量消長的分佈及濫用的危險性進行深入研究，以期在臨床實務與抑制濫用的間取得平衡，減少長期使用(10)。應該以實證科學爲依歸，修定更好的藥物使用準則。

二、倫理、法律正當性的觀點

苯二氮平(Benzodiazepines)類藥品常做爲鎮靜及安眠使用，然因此類藥品具成癮性及濫用性，且可能引致認知功能損害，故各國都制定使用指引，我國管制藥品管理局在參考各先進國家相關的資料後，亦訂

有「苯二氮平類藥品用於鎮靜安眠的使用指引」，提供我國醫療學界參考，以維護民眾的用藥安全，促進醫療品質。由行政院衛生署於 96 年 10 月 3 日公告的修訂版使用指引[特別增列: zopiclone 及 zolpidem 雖非屬苯二氮平類的抗焦慮及安眠藥品，但其使用仍應遵照以上規範。此指引對本類藥品使用的用藥原則、注意事項、藥物戒斷、藥物濫用皆有列舉，其中提及醫師宜建議使用此類藥品的病人，應該固定看診及有固定的領藥處所，以維持完整的用藥紀錄，並避免重複用藥。對曾經酗酒或有其他藥癮病史的病人，容易有濫用、依賴此類藥品的傾向，醫師對於此類病人的處方應更爲嚴謹。凡此，除醫師應於處方時善盡職責，評估病人的適用情況並詳爲提醒外，健保局或醫療院所等管理單位也應發展機制，協助醫師避免病患跨院所或跨縣市取藥，造成濫用。

三、資源利用妥善性的觀點

前述管制藥品管理局委託進行的調查顯示：依據健保局健保資料庫 20 萬抽樣歸人檔的資料分析 zolpidem 的處方筆數或是標準日劑數總量，在 90 到 93 年四年間均增加將近三倍。特別值得注意的是，少數的使用者（3.37~5.59%）用掉了將近一半的藥物（41.36~48.79%）(10)。失眠並非罕見疾病，安眠藥物亦非昂貴的藥物，前述少數的使用者用掉了將近一半的藥物的情形顯然非正常狀況。爲使健保資源能妥善利用，對於可能過度使用甚或濫用、依賴，處方醫師、院所及健保局皆應審慎合作因應。

綜合意見及建議

一、針對健保局方面

- 1.建請健保局發展安眠藥物監測系統，以「病人」為歸戶，進行使用期間及使用量的管控，以減少濫用、依賴。
- 2.建請健保局對醫療院所繼續進行安眠用藥病人歸戶的檔案分析（如超長用藥、用藥超過建議治療劑量及病人於不同院所的重複處方），並將所有異常用藥的個案納入追蹤及輔導管理，減少濫用或依賴，以保障病人的用藥安全，並減少醫療資源的浪費。
- 3.建請健保局邀請相關的學會（如精神醫學學會、睡眠醫學學會等），以實證科學的原則，研擬安眠藥物的使用期限、建議用量、併用多種安眠藥或併用抗焦慮劑等相關的治療指引，提供臨床使用的適當性及健保給付的依據，以減少濫用、依賴。
- 4.目前健保各分局對於安眠藥物的審查及異常的管理方式並不一致，建議健保局各分局針對安眠藥物的審查應有相同的標準。
- 5.建請健保局加強宣導民眾配合於同一院所就醫診治，並提升病人使用安眠藥物的正確知識，以確保用藥安全及有效節省醫療資源。

二、醫事服務機構方面

- 1.建置安眠藥物的資訊監測系統，以「病人」為歸戶，加強資訊的管控，提供重複用藥、超長用藥及超過建議治療劑量的不適當處方警訊，並且監測、評估病人的療效及可能衍生的不良反應，以確保用藥安全。
- 2.加強醫師處方安眠藥物及處理相關病人的知識及技巧，以建立合於規範的處方行為。
- 3.加強衛教，以提升病人使用安眠藥物的正確知識，減少不當的用藥行為。

三、爭審會方面

對安眠藥物的爭議案件本會審查原則如下：

- 1.使用安眠藥物，病歷應詳載病人發生睡眠障礙的情形，並作適當的評估和診斷，探討可能的原因，並提供衛教，建立良好睡眠習慣。

- 2.對於慢性失眠不建議長期使用安眠藥物，以不超過180天為原則。若因病情需長期使用時病歷應載明原因，且至少每3個月進行一次睡眠障礙及成癮的評估。
- 3.依一般的使用指引或準則不建議各種安眠藥併用，應依睡眠障礙的型態處方安眠藥物，若需不同效期的藥物併用時，應有明確的睡眠障礙型態描述紀錄，且應在合理的劑量範圍內。

參考文獻

- 1.Roth T. Introduction:New developments for treating sleep disorders. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 10):3-4.
- 2.Partinen M, Hublin C. Epidemiology of sleep disorders. In:Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 2000;558-578.
- 3.Morin C, Culbert J, Schwartz S. Nonpharmacological interventions for insomnia:A meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1172-1180.
- 4.Bastien CH, Morin CM, Ouellet MC, et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(4):653-659.
- 5.Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*. 2000, 162(2):225-233.
- 6.Holm KJ, Goa KL. Zolpidem:An update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insociated. *Drugs*. 2000;59:865-889.
- 7.Rush CR. Behavior pharmacocology of zolpidem relative to benzodiazepines:A review. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;61:253-269.
- 8.Toner LC, Tsambiras BM, Catalano G, Catalano MC, Cooper DS. Central nervous system side effects associated with zolpidem treatment. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23:54-58.
- 9.行政院衛生署藥政處 *Stilnox(zolpidem)仿單*，衛

署藥輸字第 021531 號。

10. 行政院衛生署管制藥品管理局九十六年度委任科技研究計劃報告，民國 97 年，吳佳璇、張家銘、張憶為、林克名、賴虹均、五金龍、蔡芳榆。