



주 은 연
삼성서울병원

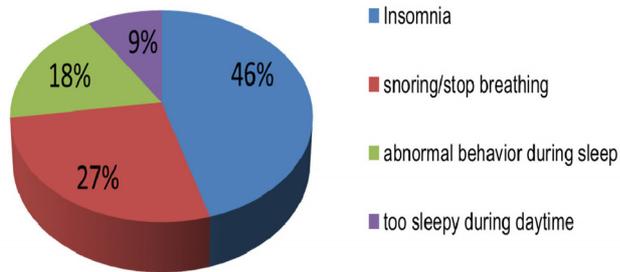
외래진료실에서 흔히 보는 수면장애

신경과

이비인후과

정신과

SMC 수면클리닉 외래 환자 분포



오늘의 순서

- 불면증의 약물치료: One-size-fits-all vs. customized
- 멜라토닌: truth vs. myth

불면증이란

- 잠들기 어렵거나, 자주 깨고, 도로 잠들기 어렵다.
혹은, 세 가지 모두 다.
- 너무 일찍 깬다. 초저녁에 잠들고 새벽에 깨서 방향
- 잠은 잔 것 같은데, 아침에 멍함/머리가 맑지 않음.
- **만성불면증질환 (Chronic Sleep Disorder):**
주 3회, 3개월 이상



불면증의 치료는 맞춤형으로 해야 한다

• 원인질환을 밝혀야 !

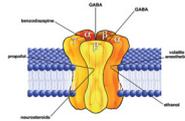
- ❖ 불면증에 대한 인지행동치료
(CBT-i=Cognitive-behavioral therapy for Insomnia)
- ❖ 양압기 치료 (PAP=positive airway pressure)
- ❖ 멜라토닌 & 밝은 빛치료

❖ 약물치료

Hypnotics approved by FDA

Hypnotics

- 5 BZD
- 3 non-BZD GABA agonists (Z-drugs)
- 1 melatonin receptor agonists (ramelteon)



Hypnotics

5 BZD hypnotics	Half-life(h)	Onset of action	Dose (mg)
Flurazepam (달마뎀)	48-120	15-45 min	15-30
Triazolam (할시온, 졸민, 트리람)	2-6	2-30 min	0.125-0.25

Hypnotics

3 Non-BZD hypnotics Z-Drugs	Half-life(h)	Onset of action(m)	Dose (mg)
Zolpidem (스틸녹스, 졸피뎀, 졸피드, 졸피람, 졸피움, 스틸렉스, 졸피신)	1.5-2.4	Rapid	5-10 (> 65y) 10-20 (< 65)
Intermezzo (Sublingual Zolpidem) at middle of the night insomnia			1.75-3.5
Zopiclone (Imovane)	5-6	Intermediate	3.75 (> 65y), 7.5 (< 65 y)
Zaleplon (Sonata)	1	Rapid	5-10
Eszopiclone (Lunesta) (휴온스 조피스타; 명인 조스)	6	Intermediate	2-3 (> 65y), 1-2 (< 65 y)
1 Non-BZD hypnotics	Half-life(h)	Onset of action(m)	Dose (mg)
Ramelteon (Rozereram)	1-2.6	Intermediate	8

Non-Hypnotics

BZD Non-hypnotics	Half-life(h)	Onset of action(m)	Dose (mg)
Clonazepam (리보트렐, 클로나제팜)	30-40	-	0.5-3
Diazepam (디아제팜, 바리움)	30-100	Rapid	2-10
Lorazepam (스리반, 로라반, 아티반)	12-24	Intermediate	0.5-1
Non-BZD Non-hypnotics	Half-life(h)	Onset of action(m)	Dose (mg)
Quetiapine (쿠에티아핀, 쎄로티핀, 쎄로켈, 큐에티, 큐로켈, 쿠티아핀, 스무디 핀, 쿠에티, 큐티핀,)	5	-	200
Trazodone (트라조돈, 트리티코)	6-7	-	50-100

Sedating Antidepressants

	Class	Half-life(h)	dose (mg) Antidepressant	dose (mg) Hypnotic
Doxepin (사일레노, 고나스, 독세, 명세핀, 리치나잇)	tricyclic	20	100-300	3, 6 PLM & RLS ↑ 녹내장 환자 금기

Other drugs used to treat Insomnia

	Class	Half-life	Mechanism of action	
	Melatonin	Hormone	40-60 min	Agonist at MT1 & 2 receptors
OTC	Diphenhydramine	Antihistamine	4-8 h	Antagonize histamine H ₁ receptor
	Doxylamine	Antihistamine	10 h	Antagonize histamine H ₁ receptor



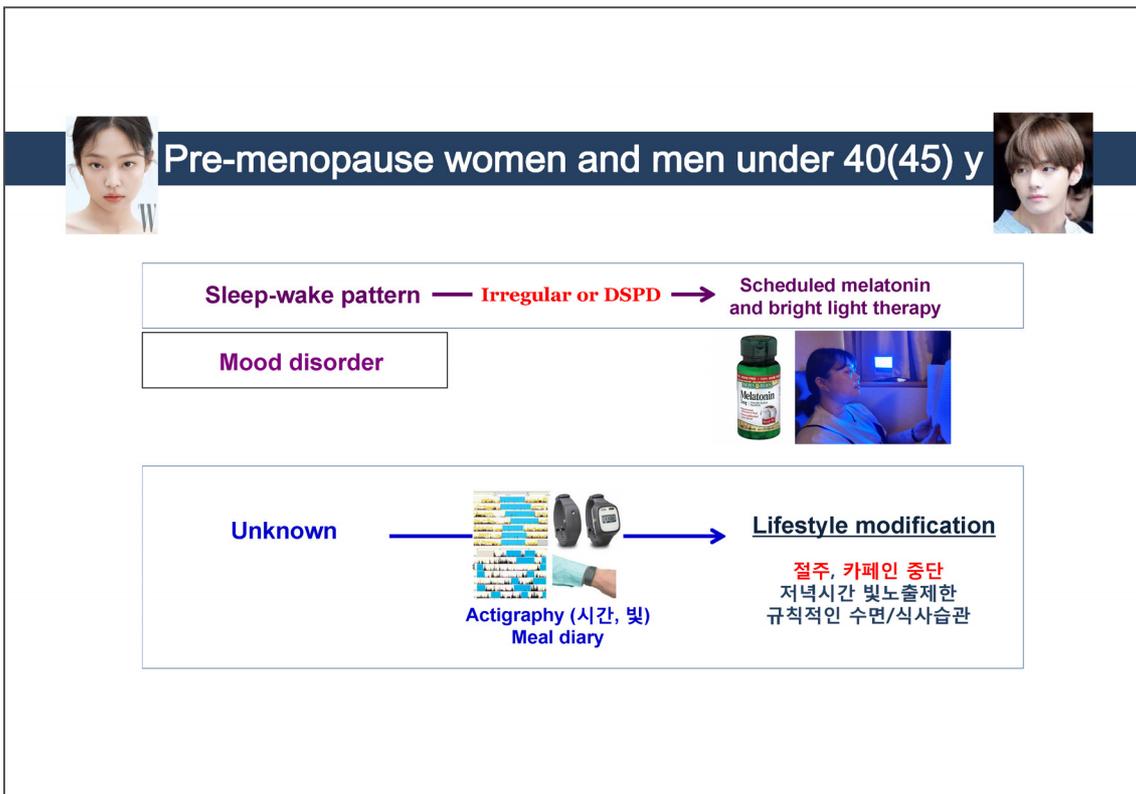
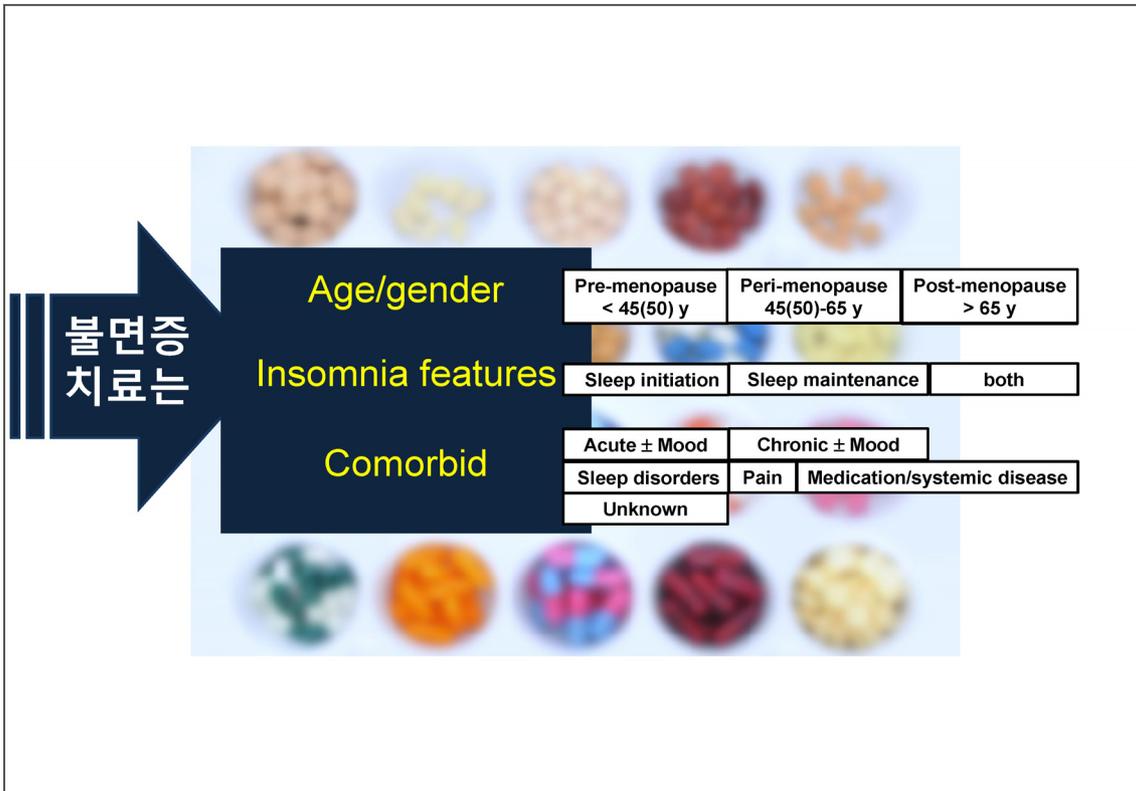
현재위치 : 홈 > 뉴스 > 헬스플러스 > 제약

불면증치료제 심층해부 ... 졸피뎀 vs '사일레노' vs '서카딘'

항정신성 졸피뎀, 하루 한알 복용량 지키면 유용한 치료옵션 ... 오남용 관리 미흡

입력 2016-08-31 07:34 수정 2016-09-02 16:40

상품명 (성분명)	스틸녹스 (졸피뎀)	사일레노 (독세핀)	서카딘 (멜라토닌)
판매사	한독	인헬스케어	건일제약
분류	항정신성	비항정신성	
기전	중추신경계 억제성 신경전달물질 GABA 활성화	항히스타민제, 히스타민(뇌에서 각성을 유발하는 신경전달물질) 대신 비수용체에 붙음	부족한 멜라토닌(뇌에서 분비되는 생체리듬조절 호르몬) 공급
처방 대상	만18세 이상 성인	만18세 이상 성인	만55세 이상 장노년층
1회 처방량	1일 1회 1정, 최대 4주	1일 1회 1정, 처방기간 제한 없음	1일 1회 1정, 최대 13주
정당 가격	10mg 173원 (급여)	6mg 116원, 3mg 77원(급여)	약 1000원 (비급여)
특징	벤조디아제핀 제제보다 근육 이완감, 기억력 저하, 의존성 등 부작용 위험 낮음	같은 기전 일반의약품보다 입마름, 변비 등 부작용 적고 수면유도 효과 우수	서방형 제제로 멜라토닌 건강식품보다 약효 지속시간 김



Pre-menopause women and men under 40(45) y

Acute & mood — **BZD non-hypnotics**
Alprazolam, Etizolam > Diazepam

→ **Sedating Antidepressants**
Doxepine, Amit, Mirta
Non-BZD Non-hypnotics
Trazodone, Quetiapine

<p>Alprazolam 0.25-0.5mg or Etizolam 0.5-1mg</p> <p>▼</p> <p>Diazepam 0.5-1mg</p> <p>≥ 1 h before bedtime (X hs)</p>	<p>수면개시</p> <p>Zolpidem IR (5)10mg</p> <p>≠</p> <p>Zolpidem CR 6.25mg 12.5mg</p> <p>수면유지</p> <p>가능하면 처방 자제!</p>
---	---

Pre-menopause women and men under 40(45) y

수면다원검사 (Level 1)는 언제 해야 하나?

- 최소 3개월 이상의 증상 지속 & 치료에 반응이 없을 때
- **수면호흡장애 동반이 의심될 때** 자다가 숨막혀 깬다, 코골이나 입마름이 심하다...
- 심각한 비만
- 심폐기능장애, 대사성질환

Peri-menopause women and men in 45-65 y

Menopause symptoms — **여성호르몬** → **BZD non-hypnotics**
Alprazolam, Etizolam > Diazepam

갱년기 불면증
Vasomotor symptoms with Insomnia

여성호르몬 우선 고려

↓

Alprazolam 0.25-0.5mg
Etizolam 0.5-1mg
Diazepam 0.5-1mg

prn

Zolpidem IR (5)10mg	
≠	
Zolpidem CR 6.25mg 12.5mg	
Triazolam 0.125mg 0.25mg	

Peri-menopause women and men in 45-65 y

Acute & mood — **BZD non-hypnotics** → **Sedating Antidepressants**
Alprazolam, Etizolam > Diazepam
Doxepine, Amit, Mirta

Non-BZD Non-hypnotics
Trazodone, Quetiapine

Alprazolam 0.25-0.5mg
or
Etizolam 0.5-1mg

AND/OR

Trazodone 50-200mg
or
Quetiapine 25-100mg

Mirtazapine 15-30mg
∨
Doxepin 3-6mg

prn

Zolpidem IR (5)10mg	
≠	
Zolpidem CR 6.25mg 12.5mg	
Triazolam 0.125mg 0.25mg	

Peri-menopause women and men in 45-65 y

Chronic ± Mood

Non-BZD Non-hypnotics
Trazodone, Quetiapine

Sedating Antidepressant
Mirtazapine > Doxepine

BZD non-hypnotics
Clonazepam >

If needed,
Zolpidem, Triazolam

Trazodone 50-100mg
or
Quetiapine 50-200mg

&

Mirtazapine 15-30mg
V
Doxepin 3-6mg

Clonazepam 0.5-1mg

V

Lorazepam 0.5-1mg

prn

Zolpidem IR (5)10mg

≠

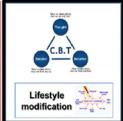
Zolpidem CR 6.25mg
12.5mg

Triazolam 0.125mg
0.25mg

Peri-menopause women and men in 45-65 y

수면다원검사 (Level 1)는 언제 해야 하나?

- 최소 3개월 이상의 증상 지속 & 치료에 반응이 없을 때
- 수면호흡장애 동반이 의심될 때 *자다가 숨막혀 깬다, 코골이나 입마름이 심하다...*
- 심각한 비만
- 심폐기능장애, 대사성질환
- (남성) 이전에 없었던 **야뇨** 발생

Post-menopause women and men over 65 y

Pain → **Sedating Antidepressants** (Amit, Gabapentin) / **BZD non-hypnotics** (Clonazepam >)

가능한 자제 Zolpidem CR>IR

Amitriptyline 2.5-7.5mg
or
Gabapentin 100-300mg
or
Pregabalin 75-150mg

Clonazepam 0.5-1mg
V
Lorazepam 0.5-1mg

prn
Zolpidem IR (5)10mg
≠
Zolpidem CR 6.25mg
12.5mg

Post-menopause women and men over 65 y

Chronic ± Mood → **Non-BZD Non-hypnotics** (Trazodone, Quetiapine) / **Sedating Antidepressant** (Mirtazapine > Doxepine)

BZD non-hypnotics (Clonazepam >)
If needed, Zolpidem CR

Low dose, Slow titration, Short-term FU

Trazodone 50-100mg
or
Quetiapine 50-200mg
&
Mirtazapine 15-30mg
V
Doxepin 3-6mg

Clonazepam 0.5-1mg
V
~~Lorazepam 0.5-1mg~~

prn
~~Zolpidem IR (5)10mg~~
≠
Zolpidem CR 6.25mg
12.5mg



Post-menopause women and men over 65 y



수면다원검사 (Level 1)는 언제 해야 하나?

- 최소 3개월 이상의 증상 지속 & 치료에 반응이 없을 때
- 거의 대부분에서 수면호흡장애가 동반됩니다.
- 수면호흡장애에 의한 불면증이 가장 많은 연령대



"기존 약물 리뷰"



결론-1: 불면증 약물치료 One-size-fits-all vs. customized

No class of drugs is universally efficacious for any condition!

불면증
치료는

Age/gender

Pre-menopause < 45(50) y	Peri-menopause 45(50)-65 y	Post-menopause > 65 y
-----------------------------	-------------------------------	--------------------------

Insomnia features

Sleep initiation	Sleep maintenance	both
------------------	-------------------	------

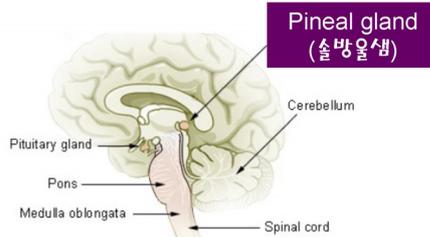
Comorbid

Acute ± Mood	Chronic ± Mood
Sleep disorders	Pain Medication/systemic disease
Unknown	

멜라토닌이란 무엇인가?



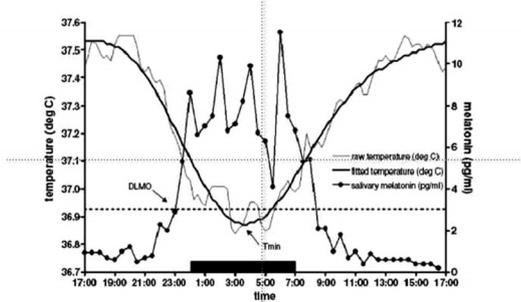
A dietary supplement is a manufactured product intended to supplement the diet when taken by mouth as a pill, capsule, tablet, or liquid. The dietary supplements are considered a subset of foods, and are regulated accordingly. The dietary supplement product is not intended to "diagnose, treat, cure or prevent any disease", because only a drug can legally make such a claim.



- Endogenous hormone produced in pineal gland, retina, intestinal tract
- Lipid-soluble
- Metabolized to 6-sulfatoxymelatonin at liver
- Half-life 30~53 minutes

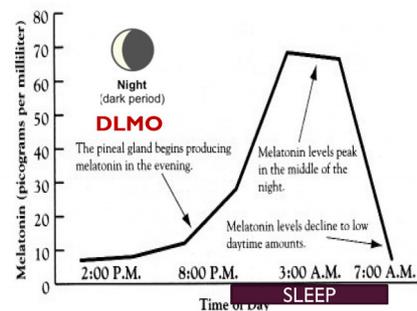
멜라토닌의 일주기리듬

Circadian biomarkers: CBT, Melatonin



DLMO: most popular circadian phase marker, 2~3 hrs before habitual bedtime in normally entrained person
Tmin: temperature minimum time, 2~4 hrs before the end of sleep period

Circadian pattern of Melatonin



멜라토닌 제제(IR)의 수면제로서의 역할

■ Hypnotic

Induce sleep when the homeostatic drive to sleep is insufficient to induce or maintain normal sleep

■ Chronohypnotic

Inhibit the drive for wakefulness emanating from the circadian pacemaker during waking propensity time

■ Chronobiotic

Induce phase shifts in circadian clock regulating sleep-wake cycle (increase sleep propensity at new desired time)

The Two-Process Model

- **Process S:** homeostatic sleep drive (debt)
- **Process C:** circadian drive for arousal

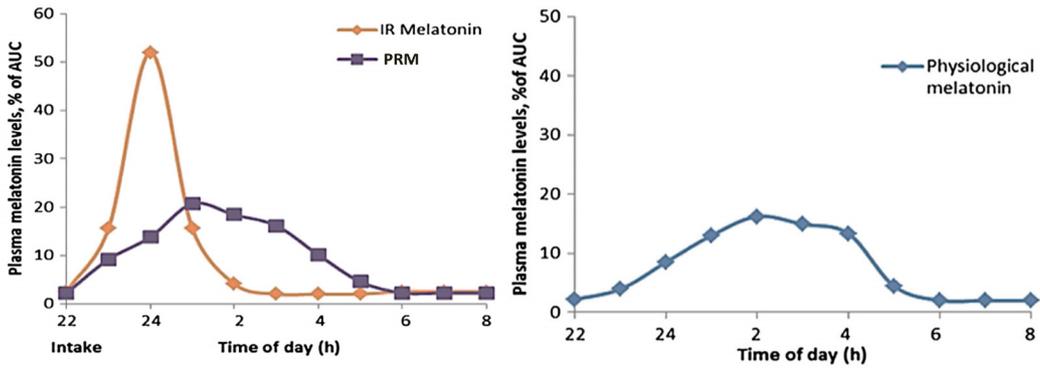


Why mixed results?

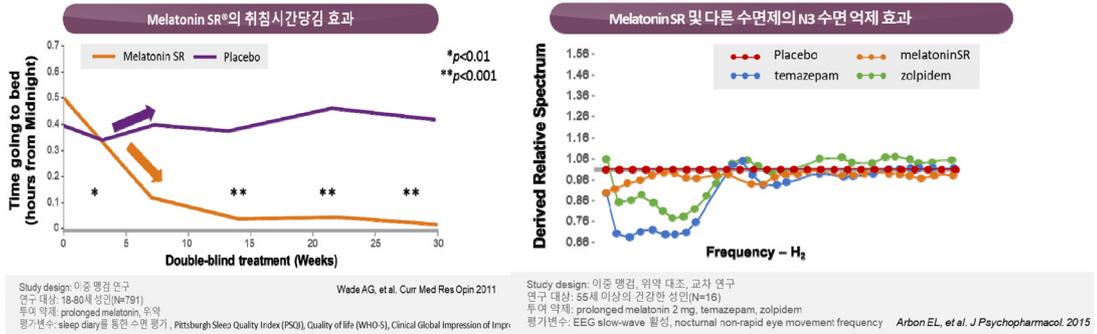
- Theoretically, Melatonin can accelerate/reset sleep onset
- There are **non-responders** to melatonin's effects on sleep
 - An individual's melatonin receptor sensitivity and with receptor saturation at near physiologic levels
 - Low bioavailability of oral melatonin through liver and GI tract
 - high variability of GI CYP subtype gene expression
 - Levels of endogenous melatonin
 - Subject's age, gender, weight
 - Concurrent medications, caffeine
 - Etiologies of insomnia

"Ironi-ironically, it may be the young who are more sensitive to melatonin's soporific effects" Sack RL Sleep 1997

멜라토닌 제제(SR)의 수면제로서의 역할



멜라토닌 제제(SR)의 수면제로서의 역할



멜라토닌 제제(FR/PRM)은 불면증에 효과적인가



Melatonin FR

- **Chronobiotic or Chronohypnotic**
 - effective to young DSPD insomniacs
 - not effective to old ASPD insomniacs



Melatonin PRM(SR)

- **Hypnotic**
 - mixed: healthy people and elderly insomniacs
 - maybe, effective to elderly insomniacs with β blockers for hypertension or with type 2 DM

결론-2: 멜라토닌 Truth & Myth

- 멜라토닌(IR)의 수면제로서의 역할은 매우 제한적이다.
- 내인성 멜라토닌 농도가 낮은 경우에, 소량의 멜라토닌 (0.1-0.3mg) 투여에 의한 수면개시 효과를 기대할 수 있다.
- 노령, 치매 및 만성질환자의 내인성 멜라토닌 수치는 낮은 경향을 보인다.
- 멜라토닌 서방형(PRM)은 기존 수면제들에 비해 부작용이 훨씬 적기 때문에 노령, 치매, 만성질환자의 불면/렘수면행동장애의 1차 약제로 고려할 수 있다.
- 단, 연령, 불면의 종류, 병용약물, 멜라토닌/멜라토닌수용체의 감수성, 생체이용률에 따라 개별 효과는 다를 수 있다.