



รูปแบบเมลาโทนินและทางเลือกที่ใช้ใน การรักษาอาการนอนไม่หลับ

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

2.50 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกศษกรหญิง ดร.สุวิมล ยี่ภู่

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

รองศาสตราจารย์ เกศษกรหญิง ดร.จุฑามณี สุทธิสีสังข์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

เพื่อให้เภสัชกรทราบเกี่ยวกับ

1. หลักการรักษาอาการนอนไม่หลับและการเลือกใช้ยารักษาอาการนอนไม่หลับที่เหมาะสม
2. บทบาทของเมลาโทนินในการควบคุมวงจรการนอนหลับ
3. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเมลาโทนินในการรักษาอาการนอนไม่หลับ

บทนำ

มนุษย์ในวัยผู้ใหญ่ตอนต้น (young adult) ใช้เวลาในการนอนหลับแต่ละคืนเฉลี่ยประมาณ 7 – 8 ชั่วโมง โดยการนอนหลับสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ non-rapid-eye-movement (NREM) sleep และ rapid-eye-movement (REM) sleep เมื่อเริ่มเกิดการนอนหลับ จะมีการเข้าสู่ stage 1 NREM ในระยะเวลาสั้นๆ จากนั้นจึงตามด้วย stage 2 และ 3 NREM และในที่สุดจะเข้าสู่ REM ซึ่งการนอนหลับแต่ละครั้งจะเกิดวงจรของ NREM และ REM สลับกันไปตลอดคืน พบว่าการนอนชนิด NREM และ REM เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 75 – 80 และร้อยละ 20 – 25 ของเวลาที่ใช้ในการนอนทั้งหมดตามลำดับ

การนอนหลับที่มีคุณภาพนั้นต้องเกิดการนอนแต่ละชนิดในระยะเวลาที่เหมาะสม โดยเฉพาะ REM ซึ่งเป็นช่วงที่มีความสำคัญต่อการพัฒนาของสมอง (brain development) การเกิด neuronal plasticity การเก็บความจำ (memory consolidation) และการควบคุมอารมณ์ การนอนหลับในช่วง REM จัดเป็น restorative sleep คือทำให้ได้การนอนหลับที่มีคุณภาพ ตื่นมาด้วยความสดชื่นและรู้สึกว่าได้นอนเต็มอิ่ม ดังนั้นในผู้ที่มีปัญหานอนไม่หลับและจำเป็นต้องใช้ยารักษานั้น หลักการที่สำคัญประการหนึ่งของการเลือกยาที่มีประสิทธิภาพคือ ยาชนิดนั้นต้องไม่มีผลลดการนอนในช่วง REM

อาการนอนไม่หลับ

อาการนอนไม่หลับ (insomnia) เป็นการเกิดความผิดปกติของการนอนหลับ (sleep disorder) ชนิดหนึ่งที่พบรายงานบ่อยที่สุด^{4,5} โดยทั่วไปผู้ป่วยมักมีปัญหาในแง่คุณภาพหรือปริมาณในการนอนซึ่งสัมพันธ์กับความผิดปกติในลักษณะต่างๆ ได้แก่ การมีภาวะเข้านอนแล้วหลับยาก (problems falling asleep) นอนหลับไม่ต่อเนื่อง (problems remaining asleep) ตื่นนอนเร็วผิดปกติ (early morning awakenings)⁵ เมื่อตื่นนอนขึ้นมาแล้วรู้สึกไม่สดชื่นหรือรู้สึกว่าได้นอนไม่เต็มอิ่ม (non-restorative sleep) ร่วมกับการมีความบกพร่องของการทำงานหรือการทํากิจกรรมต่างๆ ระหว่างวัน การนอนไม่หลับส่งผลให้เกิดปัญหาต่างๆ ตามมามากมาย เช่น อ่อนเพลีย ไม่มีสมาธิ ง่วงนอนตอนกลางวัน ทำให้ประสิทธิภาพในการทำงานลดลงรวมทั้งอาจทำให้เกิดอุบัติเหตุขณะขับรถได้ นอกจากนี้ในระยะยาวอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคต่างๆ เช่น โรคซึมเศร้า วิตกกังวล เบาหวาน โรคอ้วน และ metabolic syndrome เป็นต้น⁶

อาการนอนไม่หลับ หากเกิดขึ้นเองโดยไม่ได้มีสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับปัญหาสุขภาพ โรค หรือยาใดๆ เรียกว่าการนอนไม่หลับแบบปฐมภูมิ (primary insomnia) แต่หากเป็นผลของปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม พฤติกรรม โรค หรือยาบางชนิด เรียกว่าการนอนไม่หลับแบบทุติยภูมิ (secondary insomnia) เช่น การนอนในที่มืดแสงสว่าง การทำงานเป็นกะ การดื่มเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน ความปวด โรคกรดไหลย้อน โรคซึมเศร้า การใช้ยากลุ่ม beta blockers หรือยาที่มีฤทธิ์ anticholinergics เป็นต้น⁷

หลักการรักษาอาการนอนไม่หลับ

1. การประเมินอาการ⁸

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับ ควรเริ่มด้วยการประเมินอาการของผู้ป่วยทั้งในช่วงเวลากลางวันและกลางคืน โดยสอบถามถึงประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน (history of present illness) ที่เกี่ยวข้องกับอาการนอนไม่หลับ ได้แก่ ระยะเวลาที่เกิดอาการนอนไม่หลับ เวลาที่ใช้ในการหลับหลังจากล้มตัวลงนอน (sleep latency) จำนวนครั้งที่ตื่นในช่วงกลางคืน ความถี่และระยะเวลาของการรับหลับช่วงเวลากลางวัน รวมถึงปัจจัยต่างๆ ที่อาจส่งผลต่อการนอนหลับ เช่น การออกกำลังกาย การรับประทานอาหาร และการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ก่อนเข้านอน นอกจากนี้ต้องสอบถามเกี่ยวกับประวัติความเจ็บป่วยในอดีต (past medical history) เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยมีภาวะโรคหรือการใช้ยาที่อาจส่งผลต่ออาการนอนไม่หลับที่เกิดขึ้นหรือไม่ โดยการได้ประวัติต่างๆ เหล่านี้ ส่วนหนึ่งจะช่วยประเมินได้ว่า ผู้ป่วยมีอาการนอนไม่หลับแบบปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ โดยหากเป็นแบบทุติยภูมิจะต้องจัดการที่สาเหตุก่อนเสมอ หากไม่สามารถจัดการได้ควรทำการส่งต่อผู้ป่วย

2. การจัดการปัญหานอนไม่หลับ

เป้าหมายของการรักษา คือ ลดอาการนอนไม่หลับที่เป็นปัญหาของผู้ป่วย เช่น การมีภาวะเข้านอนแล้วหลับยาก นอนหลับไม่ต่อเนื่อง หรือตื่นนอนเร็วผิดปกติ การบรรเทาความทุกข์ทรมาน (distress) หรือความผิดปกติของร่างกาย (dysfunction) ที่มีสาเหตุมาจากการนอนไม่หลับ การทำให้ผู้ป่วยสามารถทํากิจกรรมต่างๆ ในเวลากลางวันได้ดีขึ้น และไม่เกิดผลข้างเคียงต่างๆ จากการรักษา^{8,9}

การรักษาอาการนอนไม่หลับสามารถทำได้โดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological therapy, psychological therapy) การใช้ยา (pharmacological therapy) หรือใช้ทั้งสองวิธีร่วมกัน⁹ ซึ่งการเลือกวิธีการรักษาขึ้นกับปัจจัยหลาย

ประการ ได้แก่ รูปแบบ ความรุนแรง และระยะเวลาของอาการนอนไม่หลับที่เกิดขึ้น โรคหรืออาการร่วมต่างๆ ความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษา รวมทั้งความสะดวกของผู้ป่วย⁸

การรักษาโดยไม่ใช้ยา โดยเฉพาะวิธีการบำบัดโดยการปรับความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy, CBT) เป็นการรักษาลำดับแรกที่เหมาะสมสำหรับผู้ที่มีอาการนอนไม่หลับปฐมภูมิและทุติยภูมิ การรักษาด้วย CBT สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับ ได้แก่ การปรับเปลี่ยนความคิด (cognitive techniques), การปรับพฤติกรรม การหลับคืนโดยปฏิบัติตามสุขลักษณะของการนอนที่ดี (sleep hygiene) และการควบคุมสิ่งเร้าต่างๆ (stimulus control procedures)⁸ โดยรายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

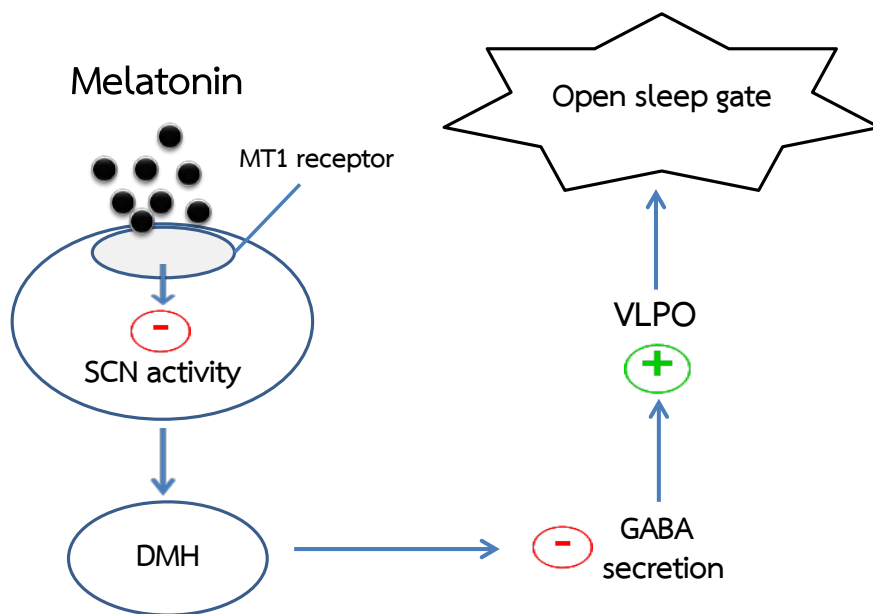
ตารางที่ 1 รายละเอียดของ cognitive behavioral therapy (CBT) สำหรับรักษาผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับ

สุขลักษณะของการนอนที่ดี (sleep hygiene) ^{7,8}	- ออกกำลังกายสม่ำเสมอ (3-4 ครั้งต่อสัปดาห์) โดยหลีกเลี่ยงการออกกำลังกายหนักในช่วงใกล้เวลาเข้านอน - หลีกเลี่ยงเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน แอลกอฮอล์ หรือการสูบบุหรี่โดยเฉพาะช่วง 4-6 ชั่วโมงก่อนเข้านอน - จัดสิ่งแวดล้อมในการนอนให้เหมาะสม (ความมืดของห้องนอน ปรับอุณหภูมิในห้องนอนให้เหมาะสม ไม่มีเสียงรบกวน เป็นต้น) - หลีกเลี่ยงการดื่มเครื่องดื่มในปริมาณมากในช่วงเย็นเพื่อป้องกันการตื่นเข้าห้องน้ำในตอนกลางคืน - หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารหนักภายใน 2 ชั่วโมงก่อนเข้านอน - ใช้เทคนิคการผ่อนคลาย (relaxation technique) และการจัดการความวิตกกังวล (anxiety management technique) ก่อนการเข้านอน
การควบคุมสิ่งเร้า (stimulus control) ⁸	- เข้านอนและตื่นนอนให้เป็นเวลาทุกวัน - หากยังไม่สามารถนอนหลับได้หลังจากเข้านอน 15-30 นาที ให้ลุกออกจากเตียงนอน และหากิจกรรมที่ผ่อนคลายทำ (เช่น อ่านหนังสือ ฟังเพลงที่ช่วยให้ผ่อนคลาย) จนกว่าจะรู้สึกง่วงนอน - นอนหลับในระยะเวลาสั้นเท่าที่จำเป็นจนรู้สึกสดชื่น - ใช้เตียงนอนสำหรับการนอนหลับหรือการมีเพศสัมพันธ์เท่านั้น ไม่ทำกิจกรรมอื่น อ่านหนังสือ หรือดูโทรทัศน์บนเตียงนอน - การจำกัดการนอน (sleep restriction) ให้อยู่ในระยะเวลาที่เหมาะสม จะลดเวลาที่ใช้นอนเตียงนอนไม่ให้นานเกินไป (แต่ไม่ควรน้อยกว่า 5-6 ชั่วโมง) และหลีกเลี่ยงการงีบหลับในเวลากลางวันหรือในเวลาเย็น - ไม่คิดถึงปัญหาหรือความวิตกกังวลใดๆ ในเวลาเข้านอน ฝึกการผ่อนคลายความเครียด เช่น การฝึกการหายใจหรือการทำสมาธิ

สำหรับวิธีการรักษาโดยวิธีการใช้ยานั้นควรพิจารณาเมื่อการรักษาด้วย CBT ไม่ได้ผลตามต้องการ และควรใช้ยาในระยะเวลาไม่เกิน 4-5 สัปดาห์⁹ พบว่ายาที่มีการนำมาใช้ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับในปัจจุบันมีหลายชนิด ยาที่ได้รับการรับรองจาก US Food and Drug Administration (FDA) ได้แก่ ยาบางชนิดในกลุ่ม benzodiazepines (triazolam, estazolam, temazepam, flurazepam, quazepam), ยาในกลุ่ม non-benzodiazepines (zaleplon, zolpidem, eszopiclone), melatonin receptor agonist (ramelteon), low dose doxepin และ orexin receptor antagonist (suvorexant) ส่วนยาที่เป็น off-label hypnotics ได้แก่ ยาบางชนิดในกลุ่ม sedating antidepressants, atypical antipsychotics, antihistamines และเมลาโทนิน (melatonin)^{6,9} โดยบทความนี้จะกล่าวถึงเมลาโทนิน รูปแบบการใช้ และทางเลือกที่ใช้ในการรักษาโรคอาการนอนไม่หลับในรายละเอียดต่อไป

บทบาทของเมลาโท닌ในการควบคุมวงจรการหลับ-ตื่น

เมลาโท닌ถูกสังเคราะห์จากต่อมไพเนียล (pineal gland) ฮอร์โมนชนิดนี้มีบทบาทสำคัญในการควบคุมสรีรวิทยาของการนอนหลับและวงจรการหลับ-ตื่น (sleep-wake cycle) โดยจะมีการหลั่งออกมามากในตอนกลางคืนและมีระดับต่ำในช่วงกลางวัน (circadian rhythm) ระดับสูงสุดในพลาสมาของเมลาโท닌จะเกิดในช่วงเวลาประมาณ 2.00 น. ถึง 3.00 น. ซึ่งเป็นช่วงที่มีการหลับลึก เมลาโทนีนออกฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เกิดการนอนหลับโดยการกระตุ้น melatonin 1a (MT1) และ melatonin 1b (MT2) receptors ซึ่งพบหนาแน่นที่ suprachiasmatic nucleus (SCN) ของ hypothalamus¹⁰ การกระตุ้น MT2 receptor จะช่วยในการควบคุม circadian rhythm ส่วนการกระตุ้น MT1 receptor จะทำให้การทำงานของ SCN ลดลง โดย SCN ซึ่งปกติใช้ gamma-aminobutyric acid (GABA) เป็นสารสื่อประสาทจะส่งสัญญาณประสาทไปยัง sleep-promoting nucleus (ventrolateral preoptic nucleus; VLPO) ผ่านทาง dorsomedial hypothalamus (DMH) เมื่อ SCN ทำงานลดลง จึงลดการหลั่ง GABA ไปที่ VLPO เมื่อ GABA ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้ง (inhibitory neurotransmitter) มีปริมาณลดลง จึงส่งผลให้ VLPO ถูกกระตุ้นและเข้าสู่การนอนหลับ (เปิด sleep gate) ได้ในที่สุด⁴ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การส่งสัญญาณประสาทระหว่าง Suprachiasmatic nucleus (SCN), Dorsomedial hypothalamus (DMH) และ Venterolateral preoptic nucleus (VLPO) ในการเหนี่ยวนำให้เกิดการนอนหลับ

ปัจจัยที่มีผลต่อการสังเคราะห์เมลาโทนิน

บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ไพเนียล (pinealocytes) จะพบ beta-1 receptor อยู่¹¹ ซึ่งเมื่อมี norepinephrine (NE) มากระตุ้นจะส่งเสริมให้เกิดการสังเคราะห์เมลาโทนิน ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม beta blockers เช่น atenolol, bisoprolol ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง beta-1 receptor ที่เซลล์ไพเนียลสามารถลดระดับเมลาโทนินได้ โดยผลนี้เกิดได้กับยาทุกชนิดในกลุ่ม beta blockers ไม่ว่ายานั้นจะผ่าน blood brain barrier หรือไม่ เนื่องจากต่อมไพเนียลอยู่นอก blood brain barrier พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้อาจมีคุณภาพการนอนแย่ลง มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้เมลาโทนินเสริมเข้าไปในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม beta blockers สามารถเพิ่มคุณภาพการนอนของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ¹²

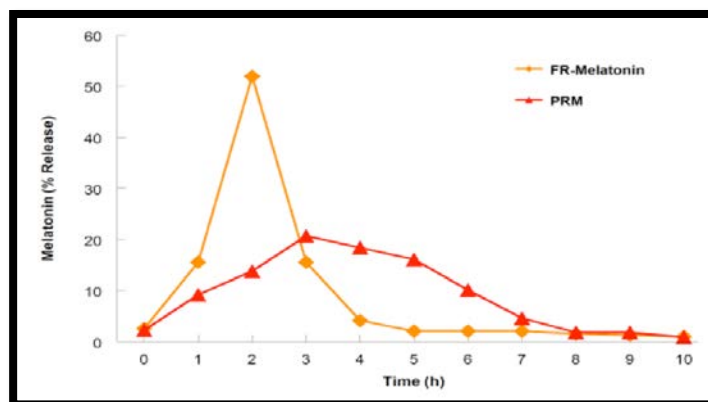
การสร้างเมลาโทนินจะลดลงในสภาวะที่มีแสงสว่าง ดังนั้นการนอนในที่มืดจะส่งผลให้การสังเคราะห์เมลาโทนินเกิดได้ดีขึ้น สำหรับปัจจัยทางด้านอายุพบว่าระดับเมลาโทนินจะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น (age-dependent decline) ในผู้สูงอายุจึงมักมีคุณภาพการนอนไม่ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากเป็นผู้สูงอายุที่เป็นโรค Alzheimer's disease ระดับเมลาโทนินจะยิ่งลดลงมากกว่าผู้สูงอายุทั่วไป ดังนั้นการเสริมเมลาโทนิน หรือการให้ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้น melatonin receptors เช่น ramelteon, agomelatine จึงน่าจะมีประโยชน์ในผู้สูงอายุซึ่งป่วยเป็นโรค Alzheimer's disease และมีปัญหานอนไม่หลับร่วมด้วย¹³

เภสัชจลนศาสตร์ของเมลาโทนิน^{14,15}

พบความแปรผันทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลจากการใช้เมลาโทนินค่อนข้างสูง เมลาโทนินเกิดกระบวนการ first pass metabolism ได้มาก ทำให้ได้ค่าชีวประสิทธิผลต่ำ (bioavailability ร้อยละ 15) จับกับโปรตีนในพลาสมาร้อยละ 60 ถูกเปลี่ยนรูปโดย cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) ได้เป็น 6-sulfatoxymelatonin (6-SMT) ซึ่งเป็น inactive metabolite ดังนั้นการใช้เมลาโทนินร่วมกับยาที่มีผลยับยั้ง CYP1A2 เช่น fluvoxamine, fluoroquinolones อาจทำให้ได้ฤทธิ์ของเมลาโทนินมากเกินไป และการใช้เมลาโทนินในผู้ที่ร่างกายมีภาวะให้เกิดเหนี่ยวนา CYP1A2 เช่น การใช้ยา phenytoin, carbamazepine, rifampicin หรือในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มานาน (chronic cigarette smoking) จะทำให้เมลาโทนินถูกทำลายมากจนไม่ได้ผลการรักษา

เมลาโทนินที่มีในท้องตลาดในรูปผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมีความแปรผันของคุณภาพค่อนข้างสูงมาก โดยพบว่าปริมาณ เมลาโทนินซึ่งเป็นสารสำคัญมีความแตกต่างกันไปในแต่ละผลิตภัณฑ์ เมลาโทนินมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ในพลาสมาสั้นเพียง 40 – 50 นาทีหรือน้อยกว่า เมื่อให้โดยการรับประทานจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วและได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาในเวลา 2 ชั่วโมงขึ้นกับขนาดยา ดังนั้นหากต้องการให้การออกฤทธิ์ของเมลาโทนินครอบคลุมตลอดทั้งคืนจะต้องมีการให้ในขนาดสูงหรือให้ซ้ำๆ จึงได้มีการพัฒนาเมลาโทนินให้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น โดยขณะนี้ในประเทศไทยมีเมลาโทนินที่ขึ้นทะเบียนเป็นยาโดยอยู่ในรูปแบบยาเม็ดออกฤทธิ์นาน (prolonged-release tablet)

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครชายสุขภาพดีที่ได้รับเมลาโทนินชนิดรับประทาน ขนาด 2 มิลลิกรัม (มก.) ในรูปแบบ fast-release (FR) พบว่าได้รับระดับสูงสุดในเลือดที่เวลาประมาณ 2 ชั่วโมงและลดลงอย่างรวดเร็ว แต่เมื่อให้ยาในรูปแบบออกฤทธิ์นาน (prolonged-release melatonin; PRM) พบว่าตัวยาค่อยๆ ถูกปลดปล่อยออกมาและคงอยู่ประมาณ 6 – 8 ชั่วโมง (รูปที่ 2)¹⁵ ผลดังกล่าวช่วยให้เกิดการนอนหลับที่ต่อเนื่องได้ตลอดคืน ซึ่งเป็นข้อดีที่แตกต่างจากผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเมลาโทนิน



รูปที่ 2 เกล็ดจลนศาสตร์ของ prolonged-release melatonin (PRM) เปรียบเทียบกับ fast-release (FR)-melatonin¹⁵

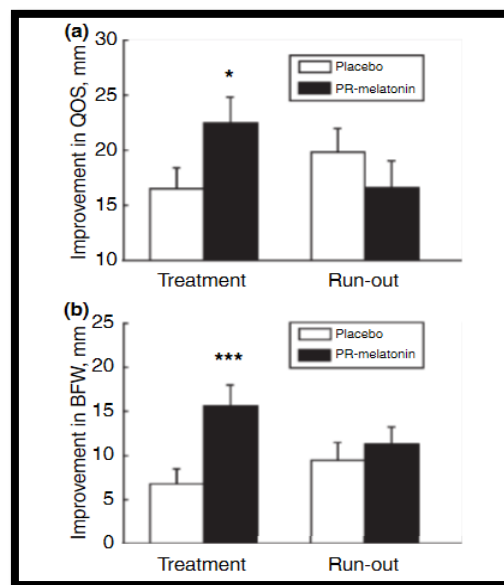
ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเมลาโทนินในรูปแบบยาเม็ดออกฤทธิ์นาน

การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเมลาโทนินรูปแบบออกฤทธิ์นาน (PRM) ขนาด 2 มก. ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี ที่มีภาวะนอนไม่หลับแบบปฐมภูมิ (primary insomnia) มีหลายการศึกษาดังนี้

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง PRM (Circadin®, Neurim Pharmaceuticals) กับ placebo ในผู้ป่วย 40 ราย ในประเทศฝรั่งเศส โดยรูปแบบการศึกษาแบ่งเป็น 3 ช่วง คือ ในช่วง 2 สัปดาห์แรกผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ placebo (single-blind, placebo run-in period) จากนั้นผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับ PRM หรือ placebo ก่อนเข้านอน 2 ชั่วโมง เป็นเวลาอีก 3 สัปดาห์ (double-blind treatment period) หลังจากนั้นจึงหยุดยาและทำการติดตามผู้ป่วยต่ออีก 3 สัปดาห์ (withdrawal period) ผลการศึกษาพบว่า ภายหลังช่วง double-blind treatment การได้รับ PRM ช่วยลดเวลาที่ใช้ตั้งแต่เข้านอนจนกระทั่งหลับ (sleep latency) เพิ่มคุณภาพการนอนหลับ (quality of sleep) โดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงโครงสร้างการนอนหลับ (sleep architecture) และช่วยเพิ่มสมรรถภาพของระบบประสาทการเคลื่อนไหวระหว่างวัน (daytime psychomotor performance) เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo ส่วนในด้านความปลอดภัยพบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อ PRM ได้ดี และเมื่อติดตามต่อในช่วง withdrawal period พบว่าไม่เกิดอาการนอนไม่หลับซ้ำ (rebound effects)¹⁶

การศึกษาโดย primary care physician ในสกอตแลนด์ฝั่งตะวันตก เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง PRM (Circadin, Neurim Pharmaceuticals) กับ placebo ในผู้ป่วย 354 รายซึ่งมีอายุอยู่ในช่วง 55-80 ปี โดยในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการศึกษาผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ placebo (single-blind, placebo run-in period) จากนั้นผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับ PRM หรือ placebo ก่อนเข้านอน 2 ชั่วโมง เป็นเวลาอีก 3 สัปดาห์ (double-blind treatment period) และติดตามต่อภายหลังหยุดยา 30 วัน ผลการศึกษาพบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo การได้รับ PRM ช่วยเพิ่มคุณภาพการนอนหลับ (quality of sleep) ทำให้ตื่นนอนตอนเช้าด้วยความสดชื่น (morning alertness) ช่วยลดเวลาที่ใช้ตั้งแต่เข้านอนจนกระทั่งหลับ (sleep latency) และช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต (quality of life) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การใช้ PRM มีความปลอดภัยโดยผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบไม่ต่างจากกลุ่ม placebo¹⁷

มีการศึกษาหนึ่งที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มคุณภาพการนอน และการตื่นตัวในตอนเช้า โดยทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, parallel group, multi-center study เปรียบเทียบระหว่าง PRM (Circadin, Neurim Pharmaceuticals) กับ placebo โดยทำการศึกษาในคลินิก 47 แห่ง (general practitioners' clinic) ของประเทศฝรั่งเศสและอิสราเอล รูปแบบการศึกษาค้นคว้า 2 การศึกษาแรกซึ่งมี run-in period 2 สัปดาห์ treatment period 3 สัปดาห์ และ run-out period 2 สัปดาห์ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 170 ราย ผลการศึกษาพบว่า PRM มีผลเพิ่มคะแนนคุณภาพการนอน (quality of sleep, QOS) และการตื่นตัวในตอนเช้า (behavioral integrity following waking; BFW) อย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าการเพิ่ม QOS และ BFW มีความสัมพันธ์กันอย่างมาก ซึ่งชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้เมลาโทนิในรูปแบบออกฤทธิ์นานต่อการเกิด restorative sleep ผลของยานี้ต่อคุณภาพการนอนหลับและการตื่นตัวในตอนเช้า แสดงในรูปที่ 3 ผลด้านความปลอดภัยพบว่าภายหลังหยุดยาไม่พบการเกิดอาการนอนไม่หลับซ้ำ (rebound effects) หรืออาการถอนยา (withdrawal effects)¹⁸



รูปที่ 3 ผลของ prolonged-release (PR)-melatonin เปรียบเทียบกับยาหลอก ต่อคุณภาพการนอนหลับ (quality of sleep, QOS) [รูป a] และการตื่นตัวในตอนเช้า (behavioral integrity following waking, BFW) [รูป b] แท่งกราฟแสดงค่า Mean และค่า standard error of mean (SEM) ของการเปลี่ยนแปลงค่า QOS และ BFW จาก baseline หลังให้ยา 3 สัปดาห์ (treatment) และหลัง placebo run-out periods 2 สัปดาห์ (run-out)¹⁸

การใช้เมลาโทนิในรูปแบบออกฤทธิ์นานมีความปลอดภัยสูง อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่ำและไม่รุนแรง การใช้ยานี้ไม่ทำให้เกิดการติดยา (tolerance) และภาวะพึ่งพา (dependence) หลังหยุดใช้ยาพบว่าไม่เกิดอาการนอนไม่หลับซ้ำ (rebound effects) หรืออาการถอนยา (withdrawal effects) โดยสรุปเมลาโทนิในรูปแบบออกฤทธิ์นานมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อใช้ในระยะสั้นหรือใช้ต่อเนื่องในระยะยาว และจากการที่ยาออกฤทธิ์โดยการไปปรับ

วงจรการนอนหลับของร่างกาย ดังนั้นการจะเกิดประสิทธิภาพของยาต้องใช้เวลาหลายวันหรืออาจถึง 3 เดือนในผู้ป่วยบางราย ควรแนะนำให้รับประทานก่อนเวลาเข้านอนอย่างน้อย 1 – 2 ชั่วโมง โดยไม่ควรเกิน 21.00 น.

จากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเมลาโทนิในรูปแบบออกฤทธิ์นาน ในการรักษาอาการนอนไม่หลับในผู้สูงอายุ British Association for Psychopharmacology จึงแนะนำให้เลือกใช้ยานี้เป็น ตัวเลือกแรกในผู้ป่วยอายุ 55 ปีขึ้นไปที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยานอนหลับ¹⁹

ผลของสารสื่อประสาทชนิดต่างๆ ต่อการนอนหลับ^{4,20}

ในช่วงเวลากลางวันซึ่งร่างกายต้องการการกระตุ้นตัว VLPO จะทำงานน้อยมาก แต่มีสารสื่อประสาท (neurotransmitters) หลายชนิดที่ทำงานมาก ได้แก่ norepinephrine (NE), serotonin (5-HT), dopamine, histamine และ orexin ส่วนในเวลากลางคืน VLPO จะทำงานมากขึ้น ในขณะที่สารสื่อประสาทเหล่านี้ถูกยับยั้ง จึงทำให้เข้าสู่การนอนหลับ ดังนั้นหากมีภาวะที่ทำให้สารสื่อประสาทเหล่านี้ทำงานมากในเวลากลางคืน เช่น การได้รับยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) หรือ serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) ในตอนเย็น หรือก่อนนอนจะส่งผลทำให้รบกวนการนอนหลับได้

Acetylcholine (ACh) เป็นสารสื่อประสาทชนิดหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญทั้งในช่วงตื่นและหลับโดยเฉพาะการหลับ ในช่วง REM โดยในตอนกลางคืนหากมี NE หรือ 5-HT มาจับกับ receptors ของมัน ที่ ACh neurons ใน peribrachial area จะทำให้เกิดการยับยั้ง ACh neurons ส่งผลให้ไม่สามารถเข้าสู่การนอนหลับในช่วง REM ได้ ดังนั้นหากมีการใช้ยาที่เพิ่มฤทธิ์ของ NE หรือ 5-HT ในตอนกลางคืน (เช่น pseudoephedrine, SSRIs, SNRIs) หรือยาที่มีฤทธิ์ anticholinergics (เช่น sedating antihistamines, tricyclic antidepressants [TCAs], orphenadrine) จะทำให้การนอนหลับชนิด REM ลดลง

ยานอนหลับชนิดอื่นๆ นอกเหนือจากเมลาโทนิ

TCAs และ sedating antihistamines ในร้านยาก็มีการใช้ยา 2 กลุ่มนี้ เช่น amitriptyline และ diphenhydramine เป็นยานอนหลับ ซึ่งมีข้อเสียคือการมีผลข้างเคียงด้าน anticholinergic ทำให้การนอนหลับช่วง REM ลดลง ทำให้เกิด cognitive impairment และง่วงซึมในตอนกลางวัน ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงโดยเฉพาะการใช้ในผู้สูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม²¹⁻²³

Trazodone ยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin แต่มีฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT_{2A}, α -1 และ H₁ receptors ดังนั้นจึงไม่มีผลลด REM และทำให้นอนหลับได้ต่อเนื่อง ผลข้างเคียงที่พบได้ คือ orthostatic hypotension, tachycardia, dizziness, daytime drowsiness, agitation ยาเป็น substrate ของ CYP2D6 จึงต้องระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับ ยาชนิดอื่นที่เหนี่ยวนำหรือยับยั้ง CYP2D6 นอกจากนี้พบว่าคนไทยส่วนใหญ่เป็น intermediate metabolizer ของ CYP2D6 ดังนั้นควรเริ่มใช้ขนาดต่ำๆ คือ 12.5 – 25 มก. โดยให้รับประทานไม่เกิน 21.00 น.^{21,22}

Atypical antipsychotics ยากลุ่มนี้ที่ช่วยในการนอนหลับ ได้แก่ olanzapine และ quetiapine ซึ่งเป็นผลมาจาก กลไกของยาในการยับยั้ง 5-HT_{2A}, α -1 และ H₁ receptors ยาสามารถเพิ่ม ประสิทธิภาพการนอนหลับ (sleep efficiency) โดยควรใช้ยากลุ่มนี้ในขนาดต่ำและติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด²¹⁻²³

Benzodiazepines และ Non-benzodiazepines ยากลุ่ม benzodiazepine (BZD) มีผลลด sleep latency และเพิ่มระยะเวลาในการนอนหลับ โดยจากการศึกษาถึงผลของยาต่อ sleep stage พบว่ายามีผลเพิ่ม stage 2 NREM แต่มีข้อเสียคือ ทำให้ stage 3 NREM และ REM ลดลง BZD ทำให้เกิดการดื้อยา (tolerance) ภาวะพึ่งพา (dependence) ภาวะหลงลืมเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นหลังรับประทานยา (anterograde amnesia) และอาจเพิ่มความเสี่ยงในการหกล้ม ส่วนยากลุ่ม non-BZD ได้แก่ zolpidem มีผลรบกวน sleep stage รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ น้อยกว่า BZD อย่างไรก็ตาม ทั้ง BZD และ non-BZD มีรายงานการเกิดภาวะ complex sleep-related behaviors (sleep walking, sleep eating, sleep driving) โดยผลอันไม่พึงประสงค์ชนิดนี้ไม่พบรายงานจากการใช้ยาชนิดอื่นนอกจากยาทั้งสองกลุ่มนี้เท่านั้น²⁴⁻²⁶

ยาที่เหนี่ยวนำให้เกิดอาการนอนไม่หลับ

การประเมินปัญหาการนอนไม่หลับของผู้ป่วยนั้น สิ่งสำคัญประการหนึ่งที่เภสัชกรควรประเมินคือ ผู้ป่วยมีการใช้ยา ซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดการนอนไม่หลับหรือไม่ เพื่อจะได้วางแผนจัดการปัญหาอาการนอนไม่หลับที่เกิดขึ้นอย่างเหมาะสม เช่น การปรับเปลี่ยนวิถีให้ยา หรือเปลี่ยนชนิดยาไปเป็นตัวที่ไม่รบกวนการนอน ตัวอย่างยาที่มีผลรบกวนการนอน เช่น ยาที่มีผลกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (sympathomimetic drugs, caffeine, nicotine, amphetamine), ยาด้านเศร้า (SSRIs, SNRIs, bupropion), ยาลดอาการคัดแน่นจมูก (pseudoephedrine), ยาขยายหลอดลม (theophylline), ยาที่มี anticholinergic effects, ยากลุ่ม beta blockers และยากลุ่ม fluoroquinolones^{27,28}

บทสรุป

อาการนอนไม่หลับเป็นปัญหาที่ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานและรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การรักษาควรเริ่มต้นด้วยการประเมินหาสาเหตุที่ทำให้นอนไม่หลับและจัดการแก้ไขที่สาเหตุนั้นหากสามารถทำได้ สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยา หลักการพิจารณาเลือกยาที่สำคัญประการหนึ่งคือยาชนิดนั้นควรเป็นยาที่ไม่มีผลรบกวนโครงสร้างของการนอน โดยเฉพาะการนอนช่วง REM และเป็นยาที่มีความปลอดภัยในการใช้ ไม่ทำให้เกิดการดื้อยา ติดยา หรือเกิดอาการถอนยาหรือกลับมานอนไม่หลับซ้ำภายหลังหยุดยา โดยยาเม็ดเมลาโทนินในรูปแบบออกฤทธิ์นานเป็นยาทางเลือกหนึ่งที่มีคุณสมบัติดังกล่าว และมีข้อมูลสนับสนุนถึงประสิทธิภาพและปลอดภัยในการใช้ในระยะยาวโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ โดยสามารถให้ร่วมกับยาชนิดอื่น เช่น trazodone ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ในการช่วยให้หลับต่างกันเพื่อช่วยเสริมฤทธิ์กันได้อย่างไรก็ตามการรักษาหลักที่ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับ คือการให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวตามสุขลักษณะการนอนที่ดี (sleep hygiene) และการควบคุมสิ่งเร้า (stimulus control) ที่อาจทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับ เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุดและลดความจำเป็นในการใช้ยาลงให้ได้มากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Colten HR, Altevogt BM, editors. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
2. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev* 2012;92(3):1087-187.
3. Vyazovskiy VV, Delogu A. NREM and REM sleep: complementary roles in recovery after wakefulness. *Neuroscientist* 2014;20(3):203-19.
4. Schwartz JR, Roth T. Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2008;6(4):367-78.
5. Neubauer DN. New and emerging pharmacotherapeutic approaches for insomnia. *Int Rev Psychiatry* 2014;26(2):214-24.
6. Asnis GM, Thomas M, Henderson MA. Pharmacotherapy treatment options for insomnia: A primer for clinicians. *Int J Mol Sci* 2015;17(1):50.
7. Petit L, Azad N, Byszewski A, Sarazan FF, Power B. Non-pharmacological management of primary and secondary insomnia among older people: review of assessment tools and treatments. *Age Ageing* 2003;32(1):19-25.
8. Malan L, Dlamini N. Clinical practice guidelines for insomnia disorder. *S Afr Fam Pract* 2017;59(3):45-51.
9. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, Cooke M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016;165(2):125-33.
10. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2007;21(12):995-1018.
11. Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res* 2010;181:127-51.
12. Scheer FA, Morris CJ, Garcia JI, Smales C, Kelly EE, Marks J, et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial. *Sleep* 2012;35(10):1395-402.
13. Laudon M, Frydman-Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci* 2014;15:15924-50.
14. Lyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release: in the treatment of insomnia in patients aged ≥ 55 years. *Drugs Aging* 2012;29(11):911-23.
15. Zisapel N. Melatonin and sleep. *Open Endocrinol J* 2010;3:85-95.
16. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:239-49.
17. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23(10):2597-605.
18. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007;16:372-80.

19. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010;24(11):1577-601.
20. Moszczynski A, Murray BJ. Neurobiological aspects of sleep physiology. *Neurol Clin* 2012;30(4):963-85.
21. Krystal AD. Antidepressant and antipsychotic drugs. *Sleep Med Clin* 2010;5(4):571-89.
22. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, et al. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin Ther* 2016;38(11):2340-72.
23. Minkel J, Krystal AD. Optimizing the Pharmacologic Treatment of Insomnia: Current Status and Future Horizons. *Sleep Med Clin* 2013; 8(3): 333-50.
24. Lippmann S, Mazour I, Shahab H. Insomnia: therapeutic approach. *South Med J* 2001;94(9):866-73.
25. Roehrs T, Roth T. Drug-related sleep stage changes: Functional significance and clinical relevance. *Sleep Med Clin* 2010;5(4):559-570.
26. Fine L. Sleep: important considerations in management of pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2015;26(2):301-8.
27. Ntambwe Malangu (2012). *Drugs Inducing Insomnia as an Adverse Effect, Can't Sleep? Issues of Being an Insomniac*, Dr. Saddichha Sahoo (Ed.), ISBN: 978- 953- 51- 0261- 8, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/can-t-sleep-issues-of-being-an-insomniac/drugs-inducing-insomnia-as-anadverse-effect>. Accessed December 25, 2017.
28. Pagel JF, Parnes BL. Medications for the Treatment of Sleep Disorders: An Overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3(3):118-25.