

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

รหัส : 5003-1-000-001-09-2561

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง : 3.0 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ : 1 กันยายน 2561

วันที่หมดอายุ : 31 สิงหาคม 2562

เรื่อง

โรคนอนไม่หลับ (Insomnia)

ผู้เขียน

ภก.ปริญญา ปั่นพล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทบทวนศึกษาความชุก พยาธิสรีรวิทยา การจำแนกโรคนอนไม่หลับ
2. เพื่อให้เข้าใจแนวทางการใช้ยารักษาโรคนอนไม่หลับชนิดต่าง ๆ

คำสำคัญ

โรคนอนไม่หลับ, insomnia, REM sleep, GABA receptors, initiating sleep insomnia, maintaining sleep insomnia, sedative, hypnotics

บทคัดย่อ

โรคนอนไม่หลับหรือ insomnia เป็นภาวะที่มีความลำบากในการนอนหลับ ทั้งตั้งแต่เริ่มจะนอนหลับ ระหว่างการนอนหลับ ยังรวมถึงคุณภาพของการนอนหลับ ซึ่งส่งผลให้เกิดความบกพร่องต่าง ๆ ต่อสุขภาพและการใช้ชีวิตประจำวัน โรคนอนไม่หลับเกิดได้จาก 3 ปัจจัย คือ predisposing, precipitating และ perpetuating factor รวมถึงสารสื่อประสาทที่มีผลต่อการนอนหลับ ได้มีการศึกษาและนำเสนอ model เพื่ออธิบายสาเหตุของการนอนไม่หลับทั้ง cognitive และ physiologic model ซึ่งสามารถจำแนกการนอนไม่หลับตาม The International Classification of Sleep Disorders ได้ 11 ชนิด แต่อย่างไรก็ดีเพื่อความเข้าใจง่ายเราจะแบ่งออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ คือ primary insomnia และ secondary insomnia ซึ่งในการรักษาจะต้องหาสาเหตุของ secondary insomnia เป็นอันดับแรก และเลือกการรักษาโดยไม่ใช้ยาก่อน โดยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมบางอย่างที่มีผลต่อการนอนไม่หลับ หากต้องใช้ยารักษาต้องวินิจฉัยและพิจารณาแนวทางการรักษาให้ดี และเลือกยาที่เหมาะสมว่าจะเป็นแบบออกฤทธิ์เร็วและมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น ซึ่งเหมาะสมสำหรับผู้ป่วย initiating sleep insomnia หรือแบบ longer-acting agent ซึ่งจะช่วยให้การหลับยาวนานขึ้น

โรคนอนไม่หลับ Insomnia

ภก.ปริญญา บัณฑล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทบทวนศึกษาความชุก พยาธิสรีรวิทยา การจำแนกโรคนอนไม่หลับ
2. เพื่อให้เข้าใจแนวทางการใช้ยารักษาโรคนอนไม่หลับชนิดต่าง ๆ

บทคัดย่อ

โรคนอนไม่หลับหรือ insomnia เป็นภาวะที่มีความลำบากในการนอนหลับ ทั้งตั้งแต่เริ่มจะนอนหลับ ระหว่างการนอนหลับ ยังรวมถึงคุณภาพของการนอนหลับ ซึ่งส่งผลให้เกิดความบกพร่องต่าง ๆ ต่อสุขภาพและการใช้ชีวิตประจำวัน โรคนอนไม่หลับเกิดได้จาก 3 ปัจจัย คือ predisposing, precipitating และ perpetuating factor รวมถึงสารสื่อประสาทที่มีผลต่อการนอนหลับ ได้มีการศึกษาและนำเสนอ model เพื่ออธิบายสาเหตุของโรคนอนไม่หลับทั้ง cognitive และ physiologic model ซึ่งสามารถจำแนกการนอนไม่หลับตาม The International Classification of Sleep Disorders ได้ 11 ชนิด แต่อย่างไรก็ดีเพื่อความเข้าใจง่ายเราจะแบ่งออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ คือ primary insomnia และ secondary insomnia ซึ่งในการรักษาจะต้องหาสาเหตุของ secondary insomnia เป็นอันดับแรก และเลือกการรักษาโดยไม่ใช้ยาก่อน โดยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมบางอย่างที่มีผลต่อการนอนไม่หลับ หากต้องใชยารักษาต้องวินิจฉัยและพิจารณาแนวทางการรักษาให้ดี และเลือกยาที่เหมาะสมว่าจะเป็นแบบออกฤทธิ์เร็วและมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น ซึ่งเหมาะสมสำหรับผู้ป่วย initiating sleep insomnia หรือแบบ longer-acting agent ซึ่งจะช่วยให้การหลับยาวนานขึ้น

บทนำ

โรคนอนไม่หลับหรือ insomnia เป็นภาวะที่เกิดเข้าไปเข้ามาของความลำบากทั้งเริ่มจะนอนหลับ ระยะเวลาการนอนหลับ หรือมีอาการหลับ ๆ ตื่น ๆ ยังรวมถึงคุณภาพของการนอนหลับ ถึงแม้ว่าระยะเวลา นอนจะเพียงพอแต่ถ้าส่งผลให้เกิดความบกพร่องต่าง ๆ เช่น ง่วงซึม การทำงานไม่มีประสิทธิภาพในเวลากลางวัน เหนื่อยเมื่อยล้า ก็จัดเป็นโรคนอนไม่หลับเช่นกัน

พยาธิสรีรวิทยา

Spielman ได้สร้างทฤษฎีต้นแบบ (รูปที่ 1)^{35, 61} กล่าวว่าโรคนอนไม่หลับเกิดจาก 3 ปัจจัย คือ predisposing, precipitating และ perpetuating factor

1. Predisposing factors เป็นปัจจัยทางด้านพันธุกรรมและระบบประสาทชีววิทยาที่ผู้ป่วยรายนั้นมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคนอนไม่หลับ โดยมี precipitating factor (เช่น ยา สังคมแวดล้อม หรือจิตใจ) เป็นตัวกระตุ้น ซึ่งในแต่ละคนจะมีความไวทางพันธุกรรมในการรับตัวกระตุ้นแตกต่างกันออกไป เช่น caffeine, แสง และความเครียด ตัวอย่างการศึกษาหนึ่งพบว่า adenosine 2A receptor gene (ADORA2) ที่แตกต่างกันทำให้มีความไวของ caffeine ต่อการนอนหลับที่แตกต่างกัน ADORA2A 1083T>C genotype เป็นตัวบ่งชี้ว่า caffeine เหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกระแสไฟฟ้าในสมอง (เพิ่ม beta activity) ระหว่างการนอนหลับคล้ายกับที่สังเกตพบในผู้ป่วยโรคนอนไม่หลับ นอกจากนี้ circadian clock genes (Clock, Per2)

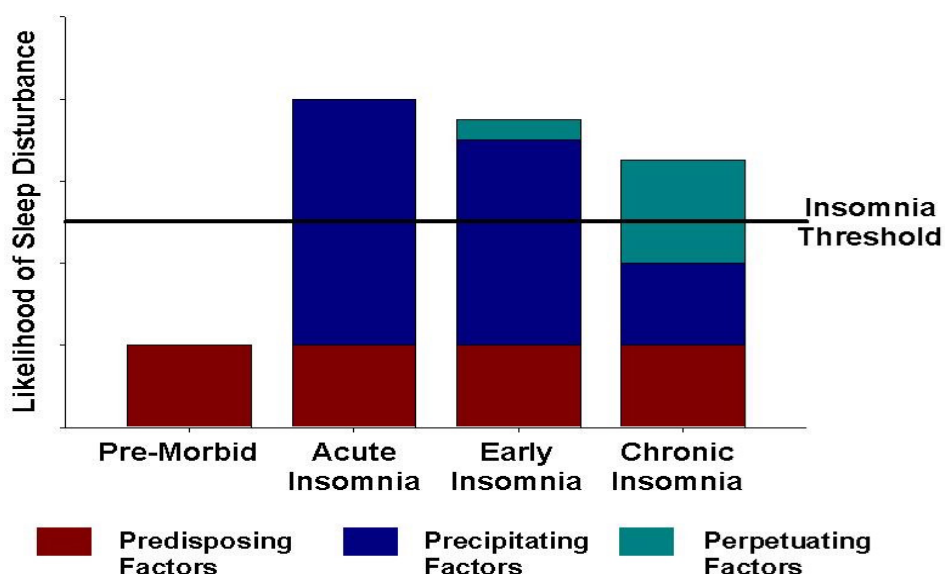
เป็นยีนที่ควบคุมศูนย์ควบคุมการทำงานของร่างกายให้เป็นรอบ 24 ชั่วโมง (circadian rhythm) ตัวอย่างเช่น เมื่อเกิด mutation หรือ functional polymorphism ที่ clock gene (Per2) จะทำให้เกิด circadian rhythm disorders เช่น advance sleep phase syndrome (นอนหลับและตื่นขึ้นในตอนเช้าเร็วกว่าปกติ), delayed sleep phase syndrome (นอนหลับและตื่นในตอนเช้าช้ากว่าปกติ) ยังมีการศึกษาที่ศึกษาถึงความเกี่ยวข้องกันของ Clock gene polymorphisms และโรคนอนไม่หลับ พบว่าอัตราการเกิดซ้ำของโรคนอนไม่หลับทั้งในช่วงเริ่มต้น ช่วงกลาง และในช่วงท้ายของการนอนไม่หลับสูงกว่าในผู้ป่วยที่มี homozygous ของ Clock genotype^{67, 89-90}

Missense mutation ยังถูกพบในผู้ป่วยมีโรคนอนไม่หลับเรื้อรัง (chronic insomnia) ซึ่งพบว่ามียีนที่ถอดรหัสของ GABA-A beta 3 subunit และ polymorphisms ใน serotonin receptor transporter gene อาจควบคุมความสามารถในการรับความเครียดของแต่ละคน หรือความไวของการเกิดอาการซึมเศร้าได้ serotonin เป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญต่อกลไกของการกระตุ้น (arousal mechanism) และถ้ายับยั้ง 5-HT₂ receptor จะช่วยทำให้เกิด slow wave sleep ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าพันธุกรรมมีความเกี่ยวข้องทั้งภาวะมีสิ่งเร้ามากเกินไป (hyperarousal) และโรคนอนไม่หลับ

2. Precipitating factors จากการศึกษาแบบย้อนกลับ (retrospective study) ของ Morin และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยโรคนอนไม่หลับพบว่าร้อยละ 78 สามารถชี้ถึงปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดการนอนไม่หลับได้ และพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีการตอบสนองต่อความเครียดเพิ่มมากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งมีปัจจัยหลายอย่างที่ให้นอนไม่หลับ ได้แก่ โรคซึมเศร้า ความวิตกกังวล ตารางเวลาการนอนที่เปลี่ยนไป ยา การงาน สุขภาพ และครอบครัว โดยเฉพาะสามปัจจัยหลังเป็นปัจจัยที่พบได้บ่อย

3. Perpetuating factors เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่ากลไกทางพฤติกรรมและการรับรู้ทำให้เกิดการนอนไม่หลับได้ถาวร กลไกทางด้านรับรู้ ได้แก่ ความคิดที่ผิดไปเกี่ยวกับการนอนที่ปกติและมีความกังวลมากเกินไปเกี่ยวกับการนอน ทำให้ผู้ป่วยย่ำคิดเกี่ยวกับการนอนหรือพยายามมากเกินไปที่จะทำให้หลับ จึงสร้างเป็นพฤติกรรมที่ผิดกลายเป็นวงจรอย่างต่อเนื่อง (vicious cycle)

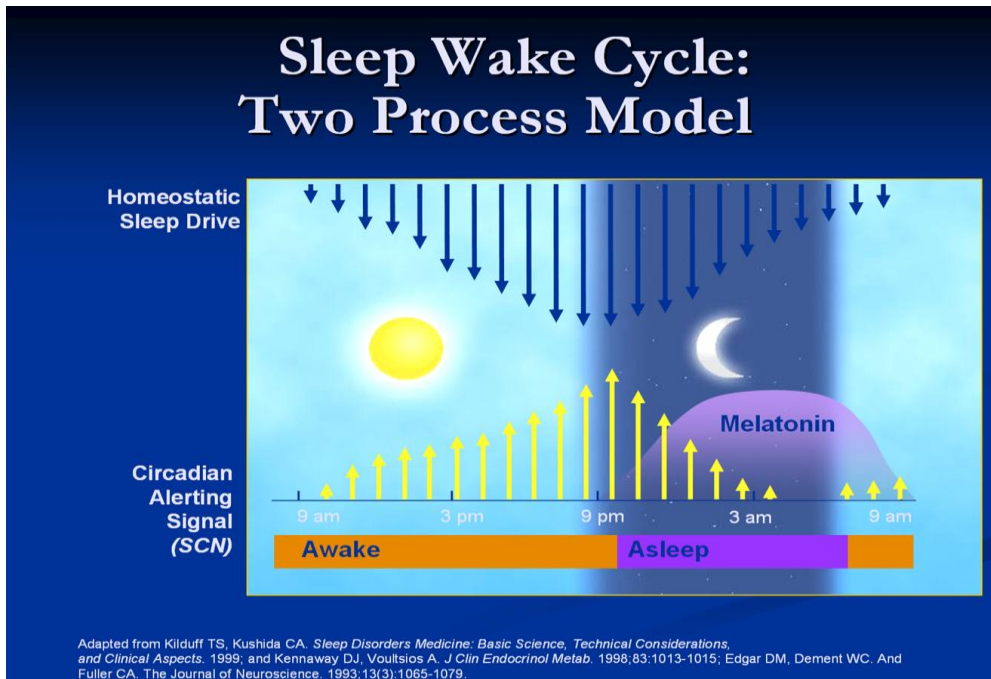
รูปที่ 1 ทฤษฎีต้นแบบของปัจจัยการเกิด acute และ chronic insomnia (ดัดแปลงจาก Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB: A behavioral perspective on insomnia treatment. Psychiatr Clin North Am. 1987 Dec; 10 (4): 541-53)



กลไกของการหลับและตื่น

การควบคุมการหลับและตื่น ประกอบด้วย 2 กระบวนการคือ homeostatic และ circadian (รูปที่ 2) โดย homeostatic process เป็นแรงขับทำให้เกิดการนอน มีอิทธิพลมาจากระยะเวลาของการตื่นนอน ขณะที่ circadian process จะส่งสัญญาณการกระตุ้นของเครือข่ายสายใยประสาท ทำให้เกิดการตื่นขึ้น^{37, 60, 89}

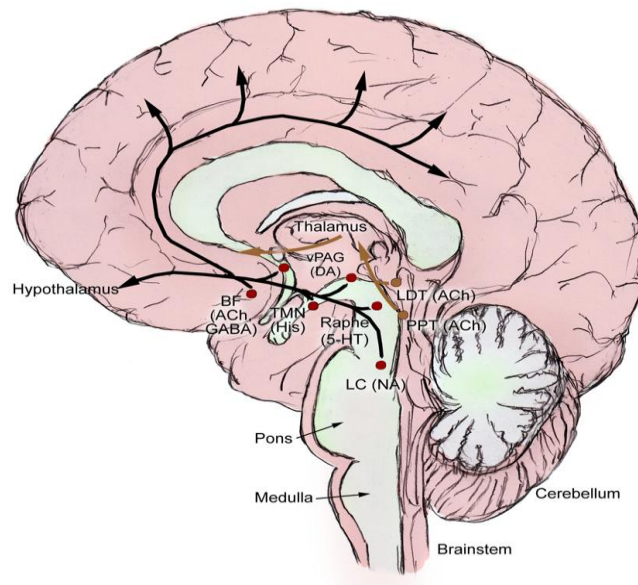
รูปที่ 2 วงจรการนอนหลับและตื่นนอน³⁷



Suprachiasmatic nucleus (SCN) เป็นตำแหน่งที่รับตัวกระตุ้นจากภายนอกในวงจรความมืดและสว่าง เมื่อ retinal ganglion cells รับแสงแล้วจะแปลงเป็นสัญญาณผ่าน retinohypothalamic tract ไปกระตุ้นที่ SCN และมีหลาย synaptic pathway จาก SCN ไปที่ pineal gland (ที่มีการสังเคราะห์ melatonin) โดยแสงจะยับยั้งการสร้าง แต่ความมืดจะกระตุ้นการสร้าง melatonin โดยจะค่อย ๆ เพิ่มสูงขึ้นในช่วงเวลา 20.00 – 22.00 น. แต่จะสูงที่สุดเวลา 2.00 – 4.00 น. จากนั้นค่อย ๆ ลดลง โดย melatonin จะจับอย่างจำเพาะเจาะจงกับ melatonin receptors, MT1 ซึ่งจะทำให้เกิดสัญญาณในการตื่นน้อยลง และจับกับ MT2 จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่เรียกว่า phase shifting ที่ SCN clock สำหรับสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับการตื่นคือ tuberomammillary nucleus (TMN) ใน posterior hypothalamus ที่มี histamine neurons ส่งสัญญาณกระตุ้นผ่านเข้าไปในใยประสาทไปที่ brainstem arousal centers ที่ประกอบไปด้วย locus coeruleus (LC) (norepinephrine), dorsal raphe nuclei (DRN) (serotonin), ventral tegmental area (VTA) (dopamine) และ basal forebrain (acetylcholine) ซึ่งจากศูนย์กลางเหล่านี้จะส่งใยประสาทกระจายไปยัง cortical areas ที่ทำให้เกิดการตื่นขึ้น (รูปที่ 3) นอกจากนี้ TMN ยังยับยั้งในส่วน of สมองส่วนที่ทำให้เกิดการหลับ เช่น anterior hypothalamus เป็นต้น เช่นเดียวกันกับ brainstem arousal regions ก็ยับยั้งที่เดียวกัน^{33, 60}

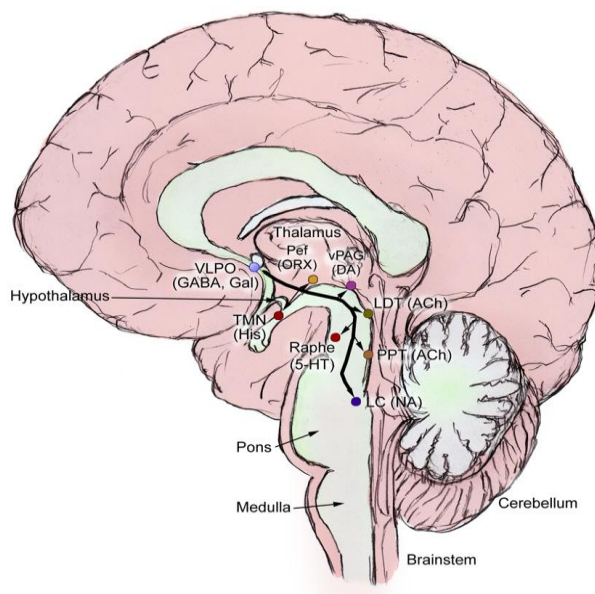
Adenosine เป็นสารสื่อประสาทที่สะสมอยู่ในสมองช่วงที่ตื่นนอนเป็นเวลานานและมีฤทธิ์ยับยั้งบริเวณสมองที่ทำให้ตื่นใน posterior hypothalamus และ basal forebrain ส่วน acetylcholine ใน basal forebrain จะมีใยประสาทกระจายไปที่ cortical areas และ TMN ช่วยทำให้เกิดการตื่นขึ้น

รูปที่ 3 ระบบการทำงานของ ascending arousal system (ดัดแปลงจาก Saper et al. Hypothalamic Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. Nature 2005; 437: 1257-1263)



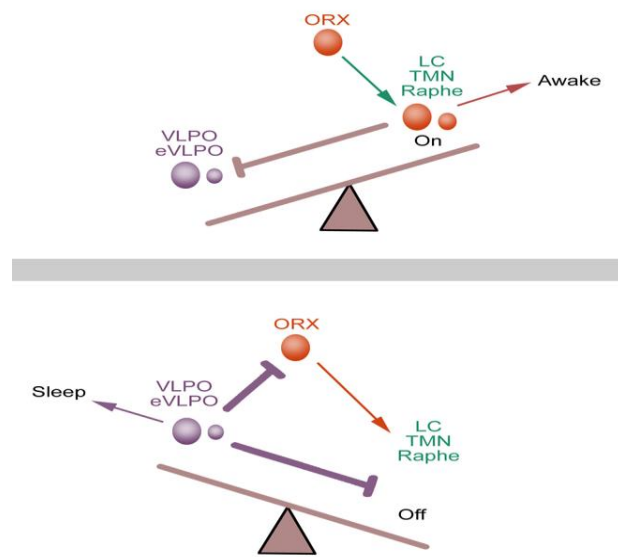
anterior hypothalamus รวมถึง ventrolateral preoptic nucleus (VLPO) (รูปที่ 4) มีสารสื่อประสาท GABA และ peptide galanin ซึ่งสารทั้งสองชนิดมีฤทธิ์ในการยับยั้งและช่วยให้เกิดการนอนหลับ จากสมองส่วนนี้จะมิใยประสาทไปที่ TMN และ brainstem arousal regions เพื่อยับยั้งการตื่นนอน

รูปที่ 4 ระบบประสาทของ ventrolateral pre-optic nucleus ที่ส่งสายใยประสาทแบบยับยั้งไปที่ arousal system (ดัดแปลงจาก Saper et al. Hypothalamic Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. Nature 2005;437: 1257-1263)



Saper และคณะเสนอ flip-flop switch model ของการควบคุมการหลับและตื่น (รูปที่ 5) ประกอบไปด้วยเครือข่ายสายใยประสาทสองกลุ่มที่ยับยั้งซึ่งกันและกัน กลุ่มแรก คือ การนอนหลับประกอบด้วย VLPO และการตื่นประกอบด้วย TMN histaminergic neurons และ brainstem arousal regions (DRN serotonergic neurons, VTA dopaminergic neurons และ LC noradrenergic neurons) เช่น เมื่อมีการกระตุ้นของกลุ่มประสาทอันหนึ่งที่มีมากกว่าเล็กน้อย กลุ่มประสาทอีกอันหนึ่งก็จะเพิ่มฤทธิ์ยับยั้งไปยังกลุ่มประสาทอีกกลุ่มหนึ่งเพื่อให้เกิดความสมดุลซึ่งเป็นกระบวนการที่เปลี่ยนสถานะได้อย่างรวดเร็ว (fast transition)^{33,34, 86}

รูปที่ 5 flip-flop switch model (ดัดแปลงจาก Saper C et al. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 2005; 437: 1257-1263.)



Hypocretin neurons ในส่วนของ posterolateral hypothalamus จะทำงานช่วงตื่นนอนและมีใยประสาทไปยัง arousal systems โดยที่ hypocretin neurons มีปฏิสัมพันธ์กับทั้ง sleep-active และ sleep-promoting systems รวมทั้งทำหน้าที่เป็นตัวทำให้เกิดเสถียรภาพ (stabilizer) ระหว่าง wakefulness-maintaining และ sleep-promoting systems เพื่อป้องกันการเปลี่ยนแปลงสถานะที่ไม่เหมาะสมหรือรวดเร็วเกินไปของทั้งสองระบบ³⁴ เช่น ผู้ป่วย narcolepsy with cataplexy มากกว่าร้อยละ 90 ที่สูญเสีย hypocretin neurons ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีภาวะหลับหรือตื่นไม่คงที่ร่วมกับ NREM/REM sleep ถูกรบกวนให้ตื่นเป็นพัก ๆ

นอกจากนี้ยังมีการเสนอเกี่ยวกับ cognitive และ physiologic model โดย cognitive model มีผลให้ความกังวลเกี่ยวกับความเครียดในชีวิตจนขัดขวางการนอน และจากการขัดขวางการนอนก็จะทำให้เกิดความกังวลอื่น ๆ ตามมาจนกลายเป็นวัฏจักรเกิดซ้ำไปมา^{6,7} เช่น ความเครียดจากการหย่าทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับ ทำให้เกิดการ ทำงานได้ไม่ดี และก็เครียดจากที่ทำงานได้ไม่ดี ก็ทำให้นอนไม่หลับด้วยอาการครุ่นคิด ช่วงเวลาที่จะนอน physiologic model แนะนำว่าผู้ที่มีอาการนอนไม่หลับจะมีเมตาบอลิสมมากกว่าคนทั่วไป อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า และขณะหลับเมตาบอลิสมของกลูโคสในสมองมากกว่า จึงส่งผลให้เกิดการนอนไม่ค่อยหลับ^{6,7} physiologic model ยังบอกเป็นนัยว่ามีความไม่สมดุลระหว่างสารสื่อประสาทของการนอนหลับและตื่น เช่น สารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับการตื่น ทำงานมากกว่า⁷

ความชุก

World Health Organization (WHO) รายงานถึงความชุกพบประมาณร้อยละ 27 ที่ complaint ว่านอนไม่หลับ ส่วนความชุกของ chronic insomnia ในผู้หญิงสูงกว่าผู้ชาย 1.2-2.0 เท่า โดยในการศึกษาหนึ่งของ Strine และคณะพบว่าผู้หญิงที่มีปัญหาที่สัมพันธ์กับประจำเดือน เช่น ปวดประจำเดือน หงุดหงิด ทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับมากกว่า 2.4 เท่าเมื่อเทียบกับผู้หญิงที่ไม่มีปัญหาดังกล่าว^{38, 47} และในปัจจุบันปัจจัยด้านสังคมและประสาทชีววิทยา (neurobiologic factors) ทำให้ความชุกในผู้หญิงเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ chronic insomnia ยังพบเพิ่มมากขึ้นตามอายุ ดังนั้นจึงพบบ่อยในผู้สูงอายุซึ่งอาจเนื่องมาจากความเครียดทางสังคม จิตใจ การสูญเสีย และโรคประจำตัวผู้ป่วย จากข้อมูลทางระบาดวิทยาบ่งชี้ว่าความชุกของ chronic insomnia เพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุเป็นร้อยละ 50 จากเดิมในผู้ใหญ่ร้อยละ 25^{6, 38-40}

การจำแนกโรคนอนไม่หลับ

ตามที่ The International Classification of Sleep Disorders แบ่งออกเป็น 11 ชนิด^{35, 98} คือ

- Adjustment insomnia (acute insomnia)
- Chronic insomnia
- Psychophysilogic insomnia (primary insomnia)
- Paradoxical insomnia
- Insomnia due to medical condition
- Insomnia due to mental disorder
- Insomnia due to drug or substance abuse
- Insomnia not due to substance or known physiological condition, unspecified
- Inadequate sleep hygiene
- Idiopathic insomnia
- Behavioral insomnia of childhood

แต่เพื่อความเข้าใจง่ายเราจะแบ่งออกเป็น 2 ชนิดใหญ่^{6, 35-37} คือ

1. primary insomnia คือ การมีความยากลำบากในการเริ่มหรือคงสภาพการนอน (initiating or maintaining sleep) หรือมีการนอนที่รู้สึกเหมือนไม่ได้พักผ่อน (nonrestorative sleep) เป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 1 เดือน การนอนไม่หลับดังกล่าวเป็นเหตุให้เกิดความรู้สึกทุกข์ทรมานใจอย่างมีนัยสำคัญ (significant distress) หรือทำให้เกิดการเสียหายที่ในด้านสังคม ด้านอาชีพ หรือด้านอื่น ๆ ที่สำคัญ ความผิดปกติของการนอนนี้ไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะในช่วงระยะที่เป็น narcolepsy, breathing-related sleep disorder, circadian rhythm Sleep disorder, parasomnias [คือ กลุ่มของปรากฏการณ์ทางพฤติกรรมที่เกิดขึ้นขณะหลับหรือมีการเป็นมากขึ้นในขณะหลับ ปรากฏการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นแบบทันทีทันใด (acute ไม่เป็นที่ต้องการ (undesirable) และเกิดเป็นครั้งคราว (episodic)] หรือโรคทางจิตเวชใด ๆ นอกจากนี้การนอนไม่หลับดังกล่าวไม่ได้เป็นผลโดยตรงทางสรีรวิทยาของสารบางอย่าง^{12, 73} แต่จากการศึกษาวิจัยอาจเป็นผลมาจากประสบการณ์ที่ได้รับสิ่งกระตุ้นมานาน หรืออาจตื่นเพราะข้อใดข้อหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งข้อดังนี้

- มีความวิตกกังวลเกี่ยวกับการนอนมากเกินไป
- มีความยากที่จะเริ่มนอนเมื่อต้องการจะนอนหรือวางแผนไว้แล้วว่าจะนอน แต่จะหลับง่ายเมื่อทำกิจกรรมที่เป็นประจำโดยที่ไม่ได้ตั้งใจจะนอนหลับ
- นอนหลับในสถานที่อื่นได้ง่ายกว่านอนที่บ้าน

- มีแรงกระตุ้นทางจิตใจบนเตียงนอน ทั้งด้านความคิดหรือการรับรู้ที่ไม่สามารถหยุดการทำงานของจิตใจต่อการนอนหลับได้ตามต้องการ
- ภาวะตื่นเครียดทางด้านร่างกายสูงที่เตียงนอน ส่งผลให้รับรู้ว่าจะไม่สามารถผ่อนคลายร่างกายเพียงพอที่จะเริ่มการนอนหลับได้
- การรบกวนการนอนที่ไม่สามารถอธิบายด้วยความผิดปกติการนอนอื่น ๆ โรคประจำตัวของผู้ป่วย การใช้ยา หรือความผิดปกติจากสารที่ทำให้เกิดการเสพติด

2. Secondary insomnia อาจมีหลายสาเหตุ¹³ ได้แก่

- ผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามหลักสุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับ (sleep hygiene)
- โรคหรือภาวะต่าง ๆ ที่ขัดขวางการหลับ เช่น อาการปวด ไอ หายใจลำบาก หรือ restless legs syndrome เป็นต้น
- ยาหรือสารเคมีอื่น ๆ เช่น caffeine, alcohol, nicotine
- ความเครียดหรือแรงกดดันทางสังคม
- โรคทางจิตเวช เช่น ความกังวล (ร้อยละ 24-36) หรือโรคซึมเศร้า (ร้อยละ 14-31) โดยความกังวลเป็นโรคทางจิตเวชที่ทำให้เกิดการนอนไม่หลับบ่อยที่สุด^{18,19}

การนอนไม่หลับส่วนใหญ่เป็น secondary insomnia ที่มีสาเหตุ¹³ ซึ่งความเครียด ความวิตกกังวล และอาการซึมเศร้าเป็นปัจจัยที่สำคัญ¹⁴⁻¹⁷ ความเครียดที่ทราบกันแล้วว่าทำให้เกิดการนอนไม่หลับ ได้แก่ ความเศร้าโศกเสียใจ การเปลี่ยนตารางการนอนหรือสภาวะแวดล้อม ความโดดเดี่ยว งานหรือครอบครัวที่มีผลทำให้เกิดความเครียด^{14,15}

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยอาศัยประวัติการนอน การใช้ยา ประวัติทางสังคม ประวัติทางจิตเวช เช่น ช่วงเวลานอนไม่หลับ ตารางเวลาการนอน สภาพแวดล้อมในห้องนอน ก่อนนอนทำอะไรบ้าง เช่น อ่านหนังสือ หรือมีอาการโรคของความผิดปกติในการนอนร่วมด้วยหรือไม่ เช่น obstructive sleep apnea (มีอาการเช่น กรน หยุดหายใจเป็นระยะนานผิดปกติ) restless legs syndrome หรือ periodic limb movement disorder (รู้สึกปวดเมื่อยขาเมื่อนอนหรืออยู่เฉย แต่เมื่อเดินอาการจะดีขึ้น เวลาหลับจะเตะเป็นพัก ๆ) อีกทั้งอาการโรคซึมเศร้าและวิตกกังวลก็ไม่ควรมองข้ามไปเช่นกัน ถ้ามีอาการนอนไม่หลับเป็นระยะเวลาสั้นหรือเกิดบางครั้ง บางคราวก็อาจเป็นเพราะความเศร้าโศก เปลี่ยนงานใหม่ มีที่เรียนใหม่ เป็นต้น สำหรับยาที่พบบ่อยที่ทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับ ได้แก่ beta-blockers (propranolol, metoprolol), clonidine, theophylline, antidepressants (protriptyline, fluoxetine, bupropion, venlafaxine, duloxetine), oral corticosteroids (prednisolone, dexamethasone), decongestants (phenylpropanolamine, pseudoephedrine) และ stimulants (methylphenidate, dextroamphetamine, modafinil)⁶⁶

การวินิจฉัยอาการนอนไม่หลับ ต้องอาศัยองค์ประกอบหลัก 3 อย่างด้วยกัน^{3, 99} คือ

- (1) มีความยากที่จะเริ่มจะหลับหรือตื่นบ่อย และ/หรือเคยมีอาการที่ไม่สามารถกลับมาหลับได้เหมือนเดิม
- (2) มีความเกี่ยวข้องกับสิ่งที่ทำให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะเครียด กดดัน (distress) หรือเกิดความบกพร่องต่อส่วนสำคัญต่อการทำงานในชีวิต
- (3) มีโอกาสเพียงพอที่จะนอนหลับแต่ไม่หลับ

การรักษา

การประเมินผู้ป่วยนั้นควรหาสาเหตุของ secondary insomnia เป็นอันดับแรก เช่น โรคมะเร็งต่อมลูกหมากทำให้ปัสสาวะไม่สุด เป็นเหตุให้ผู้ป่วยตื่นหลายครั้งต้องไปห้องน้ำ ดังนั้นต้องรักษาโรคต่อมลูกหมากโต และควรระวังการให้ยา diphenhydramine และ amitriptyline จะเพิ่มการคั่งของปัสสาวะในกระเพาะปัสสาวะยิ่งทำให้อาการแย่ลงอีก⁵ สิ่งสำคัญอีกอย่างคือ ถ้ามถึงวิธีที่ผู้ป่วยเคยใช้มาก่อนเวลานอนไม่หลับ ทางเลือกของการรักษาที่ดีที่สุดอันดับแรก คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา และถ้าเป็นไปได้ควรใช้ยาให้เป็นแรงกระตุ้นของการรักษาโดยไม่ใช้ยา⁷⁸

การรักษาโดยไม่ใช้ยา

จุดประสงค์หลักของการไม่ใช้ยาคือให้มีสุขอนามัยของการนอนที่ดี โดยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมบางอย่างที่มีผลต่อการนอนไม่หลับ คือ พิจารณาพฤติกรรมใดที่ควรหลีกเลี่ยง หรือพฤติกรรมใดควรจะทำ¹⁰ เช่น หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์ คาเฟอีน และนิโคตินโดยเฉพาะเวลาใกล้นอน หลีกเลี่ยงการนอนกลางวัน การใช้นาฬิกาปลุกในห้องนอน หรือออกกำลังกายช่วงบ่าย ๆ ของวันหรือช่วงเย็นมาก ๆ (น้อยกว่า 6 ชั่วโมงก่อนนอน)¹⁰⁻¹² Caffeine และ nicotine เป็นยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางทำให้เกิดการตื่น ขณะที่แอลกอฮอล์มีรายงานว่าเคยใช้ช่วยให้หลับ จากการสำรวจของ National Sleep Foundation poll คิดเป็นร้อยละ 11 ในปี 2005¹² อาจเป็นเพราะแอลกอฮอล์จับกับ GABA receptors แล้วช่วยส่งเสริม sleep-onset¹³ แต่ถึงอย่างไรตาม ข้อเท็จจริงแอลกอฮอล์กระตุ้นให้ตื่นขึ้นได้ และกุดการนอนในระยะ rapid eye movement (REM) sleep ซึ่งช่วยให้ระยะเวลาของการนอนเหมาะสมแต่เป็นการนอนหลับที่ไม่เป็นไปตามธรรมชาติ ถึงอย่างไรก็ตามก็ไม่ควรใช้แอลกอฮอล์เพราะมีโทษมากกว่าผลดี^{10,13} การนอนกลางวันก็จะทำให้การเริ่มนอนเพิ่มขึ้น คือ นอนตึกขึ้นแต่ทำให้หลับลึกลดลง การใช้นาฬิกาปลุกอาจทำให้เกิดความกังวลที่ต้องมองดูเวลาเข้าไปซ้ำมากังวลเรื่องเวลาก็อาจทำให้ผู้ป่วยนอนไม่หลับได้ ผู้ป่วยควรรักษาวงจรการหลับการตื่นให้เป็นปกติเป็นไปตามธรรมชาติ ออกกำลังกายเป็นประจำและออกกำลังกายในช่วงเช้า สร้างสภาพแวดล้อมของการนอนให้ดูสบาย เช่น เป็นห้องมืด เงียบ หรือการผ่อนคลายที่ทำก่อนนอนเป็นประจำ ไม่ดูทีวีหรืออ่านหนังสือในห้องนอน^{3,10,12,63-95}

การรักษาด้วยยา

การรักษาด้วยยาต้องร่วมกับการแนะนำสุขบัญญัติของการนอนหลับที่ดีด้วยเสมอ เพราะในระยะยาวผู้ป่วยจะสามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อส่งเสริมการนอนหลับได้ด้วยตนเอง โดยไม่ต้องพึ่งพิงยาอย่างเดียว จุดประสงค์ของการใช้ยาเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยนอนหลับได้เร็วขึ้น ลดการตื่นกลางดึก หรือเพื่อช่วยลดความวิตกกังวลในวันรุ่งขึ้น และการทำงานในตอนกลางวันดีขึ้นโดยปราศจากผลข้างเคียง¹¹

ยานอนหลับในอุดมคติต้องมีคุณสมบัติดังนี้

1. เหนียวนำไปเกิดการหลับได้อย่างรวดเร็ว
2. ไม่มีผลต่อวงจรการนอนหลับ เช่น ไม่กุดการนอนระยะ REM sleep
3. ทำให้ผู้ป่วยนอนได้เพียงพอโดยที่หลังจากตื่นไม่มีอาการง่วงซึม (free of residual effect) เมื่อต้องการตื่น เช่น zolpidem, zaleplon, triazolam, eszopiclone, ramelteon
4. ไม่มีผลทำให้เกิดการติดยา หรือทนยาไม่ได้ หรือทำให้ถ่ายปัสสาวะ¹²

สำหรับแนวทางการให้ sedative-hypnotics มีดังนี้

- (1) ต้องวินิจฉัยก่อนว่าผู้ป่วยมีโรคประจำตัวหรือพฤติกรรมที่เป็นสาเหตุของการนอนไม่หลับหรือไม่ แล้วทำการรักษาให้เหมาะสมตามภาวะนั้น ๆ
- (2) ถ้าเริ่มให้ยา ให้ในขนาดต่ำที่สุดก่อนและค่อยเพิ่มขนาดยาตามการตอบสนองในผู้ป่วยแต่ละราย
- (3) ให้ยาเป็นระยะเวลาที่สั้นที่สุด และ/หรือให้แบบไม่ต่อเนื่อง เช่น ให้ก่อนนอนเว้นก่อนนอน ระยะเวลาการให้ควรให้ไม่นานไม่เกิน 2-4 สัปดาห์ เช่น zolpidem และ zaleplon ให้ได้นานที่สุดคือ 30-35 วัน^{14,15} แต่ในกรณีที่ต้องใช้ในระยะยาวต้องทำการประเมินผู้ป่วยอย่างละเอียด และให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญรักษา
- (4) ระวังการเพิ่มขนาดยา หรือในผู้ป่วยที่ไม่ยอมหยุดใช้ยาหรือลดขนาดยา เพราะอาจทำให้เกิดการติดยา
- (5) การหยุดให้ยานอนหลับ ให้ค่อย ๆ หยุดยาพร้อมสังเกตอาการถอนยา และ rebound insomnia
- (6) ไม่ควรให้ร่วมกับแอลกอฮอล์เพราะจะทำให้เกิดการสงบระงับมากเกินไปหรืออาจกลายเป็น parasomnias
- (7) Benzodiazepines ควรระมัดระวังการใช้ใน mild sleep apnea และหลีกเลี่ยงในผู้ป่วย moderate to severe sleep apnea จะทำให้อาการแย่ลง
- (8) ให้ขนาดยาต่ำ ๆ ในผู้สูงอายุ และระมัดระวังการใช้เป็นพิเศษโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการเดินหรือมีประวัติการหกล้มบ่อยครั้ง
- (9) ไม่ใช่ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

ตารางที่ 1 สรุปรวบรวม sedative และ hypnotic agents ที่ FDA ขึ้นทะเบียนให้ใช้ ที่มีข้อบ่งใช้เป็นยานอนหลับ แต่ตารางที่ 2 เป็นยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนที่มีข้อบ่งใช้เป็นยานอนหลับ^{12,20}

ตารางที่ 1 ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้เป็นยานอนหลับ^{12, 20}

FDA-Approved Sedative-Hypnotic Agents by Mechanism of Action					
Medication	Duration of action	Onset	Half-life (hr)	Dose (mg)	
				Healthy adult	Elderly
Benzodiazepines					
Estazolam	Intermediate	Slow	10-24	1-2	0.5-1
Flurazepam	Long	Slow	50-98	15-30	Do not use
Quazepam	Long	Slow	39	7.5-15	Do not use
Temazepam	Intermediate	Slow	8-15	7.5-30	7.5
Triazolam	Short	Rapid	2-5	0.125-0.25	0.125
Nonbenzodiazepines					
Eszopiclone (Lunesta)	Intermediate	Rapid	5-7	2-3	1
Zolpidem (Ambien)	Short	Rapid	2-3	5-10	5
Zolpidem ER (Ambien CR)	Short	Rapid	3-4	6.25-12.5	6.25
Zaleplon (Sonata)	Ultrashort	Rapid	1	5-10	5
Melatonin agonist					
Ramelteon (Rozerem)	Short	Rapid	1-3	8	8
Histamine, antagonists					
Diphenhydramine	Intermediate	Intermediate	6	50	Do not use in elderly
Doxylamine	Intermediate	Intermediate	10	25-50	

Adapted from references 12 and 20.

ตารางที่ 2 ยาไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้เป็นยานอนหลับ^{12, 20}

Non-FDA-Approved Sedative-Hypnotic Agents by Mechanism of Action			
Medication	Hypnotic dose (mg)		Antidepressant or anti-anxiety dose (mg)
	Healthy adult	Elderly	Healthy adult
Benzodiazepines			
Clonazepam	0.5-1	0.5-1	0.5-1
Lorazepam	2-4	2-4	2-4
Melatonin agonist			
OTC melatonin	0.3-5	Lower	—
Histamine, antagonists			
Trazodone	0-100	25-50	150-600
Mirtazapine	7.5-15	15	7.5-45
Tricyclic antidepressants			
Amitriptyline	25-50	NR	100-200
Doxepin	25-50	NR	150-300

NR = not recommended.

การจะเลือกใช้ยาชนิดใดขึ้นกับปัจจัยของผู้ป่วย เกสัชวิทยา และเภสัชจลนศาสตร์ของยา เช่น ยาที่ออกฤทธิ์เร็วและมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น เช่น zaleplon, triazolam เหมาะสำหรับผู้ป่วย sleep-onset หรือ initiating sleep insomnia คือ ถ้าความเข้มข้นของยาในร่างกายสูงก็จะทำให้ผู้ป่วยหลับได้นาน แต่ถ้าความเข้มข้นของยาลดลงก็จะตื่นได้อย่างรวดเร็ว

สำหรับยาที่ช่วยให้หลับได้นาน ให้ใช้ยาในกลุ่ม longer-acting agent เช่น extended-release zolpidem หรือ eszopiclone และในผู้ป่วยที่นอนไม่หลับร่วมกับมีโรคซึมเศร้าให้เลือกใช้ mirtazapine, trazodone หรือ amitriptyline

Chloral hydrate

ยา chloral hydrate เป็นยาที่มีการใช้นานมากกว่า 100 ปี จัดเป็นยานอนหลับที่มีอายุเก่าแก่ที่สุด การหลับจะเกิดขึ้นหลังจากรับประทานยา chloral hydrate ขนาด 500 ถึง 2,000 mg นาน 30 ถึง 60 นาที และหลับติดต่อกันนาน 4 ถึง 8 ชั่วโมง ผลต่อการนอนของยา คือ สามารถลดระยะเวลาก่อนหลับ (sleep latency) เพิ่มระยะเวลาหลับรวม (total sleep time) ไม่มีผลต่อการหลับชนิด delta sleep และ REM sleep

แต่ยา chloral hydrate คือยาได้ง่ายเมื่อใช้ติดต่อกันนานเกิน 2 สัปดาห์และพบการติดยานี้ได้ ขนาดของยาที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต (lethal dose) ในผู้ใหญ่ คือ 5 ถึง 40 g จึงไม่ควรให้ยานี้แก่ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มฆ่าตัวตาย ผลข้างเคียงของการใช้ยาที่พบบ่อยคือ ระบายเคืองกระเพาะอาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และอาจเกิดแผลในกระเพาะอาหารเมื่อใช้ในระยะเวลา ยานี้มักใช้ในเด็กโดยทำให้หลับเพื่อการตรวจบางอย่างทางการแพทย์^{13, 25}

Histamine Antagonists

ปัจจุบัน histamine receptors ที่ทราบกันมี 4 ชนิด คือ H1, H2, H3 และ H4 ซึ่งมีหน้าที่แตกต่างกันไป แต่ histamine ในระบบประสาทส่วนกลางที่เกี่ยวกับการนอนไม่หลับคือ H1 receptor นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องการตื่น ความสามารถในการรับรู้ ความสมดุลของพลังงานและฮอร์โมน และความทรงจำ²¹ ดังนั้นจึงใช้ยาในกลุ่มนี้ช่วยให้หลับได้ เช่น first generation H1-receptor antagonists (เช่น diphenhydramine,

hydroxyzine, doxylamine), tricyclic antidepressants (เช่น amitriptyline, doxepin), mirtazapine และ trazodone ซึ่งบ่อยครั้งเราจะใช้ antihistamines เป็นทางเลือกอันดับแรกในการรักษาอาการนอนไม่หลับ แต่ในปัจจุบันการวิจัยและพัฒนาามุ่งเน้นไปที่ H3 receptor มากยิ่งขึ้น⁶⁸

Diphenhydramine และ doxylamine ยาทั้งสองชนิดนี้ FDA ขึ้นทะเบียนให้ใช้สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ เยื่อบุโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ และใช้หวัดธรรมดา แต่ chlorpheniramine มีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการง่วงซึม แต่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้รักษาโรคนอนไม่หลับ diphenhydramine มีค่าครึ่งชีวิต 4-8 ชั่วโมง แต่หลังจาก 8 ชั่วโมง ยาที่อยู่ในรูปออกฤทธิ์ยังคงมีอยู่ร้อยละ 50 ผลนี้อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการง่วงซึมได้ถ้านอนไม่เพียงพอ doxylamine มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ประมาณ 3-8 ชั่วโมง มีผลข้างเคียงคล้าย diphenhydramine ซึ่งถ้าหากใช้ยานี้ในคนสูงอายุอาจมีค่าครึ่งชีวิตนานมากกว่าปกติถึงร้อยละ 50-100 นอกจากนี้ยายังจับกับ cholinergic receptors นั่นคือเกิดผลทางด้าน anticholinergic side effects เช่น ปากแห้ง ตาแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะคั่งได้⁸

Sedating antidepressants ได้แก่ tricyclic antidepressants (เช่น amitriptyline, doxepin), mirtazapine, trazodone ยาดังกล่าว FDA ไม่ขึ้นทะเบียนใช้สำหรับรักษา insomnia แต่มีนำมาใช้ในทางปฏิบัติบ้างเพราะฤทธิ์ทาง H1 antagonist ยากลุ่มนี้ให้ฤทธิ์ทาง sedating effect เมื่อใช้ในขนาดต่ำกว่าขนาดของการรักษา antidepressant ก็เพราะมี affinity กับ H1 receptors สูงในขนาดต่ำ (ตารางที่ 2) แต่ปัจจุบัน doxepin ได้รับการขึ้นทะเบียนจาก FDA ให้ใช้โรคนอนไม่หลับทั้งในระยะสั้นและระยะยาวในผู้ใหญ่และในผู้สูงอายุโดยใช้ในขนาด 1-6 mg ยาออกฤทธิ์จะจับกับ H1 receptors แต่ไม่จับกับ cholinergic หรือ serotonin/norepinephrine receptors นั่นคือจะไม่เกิดผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการ⁸ tricyclic antidepressants มักจะใช้ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปีที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย

Tetracyclic antidepressant เช่น mirtazapine มีฤทธิ์เป็น antidepressant และ H1-receptor blockers แต่ไม่มีฤทธิ์ anticholinergic effect ยาทำให้โครงสร้างการนอนและประสิทธิภาพของการนอนดีขึ้น โดยไม่มีผลต่อวงจรการนอนหลับ นั่นคือใช้ได้กับผู้สูงอายุที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย นอกจากนี้ผลข้างเคียงของยายังทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้²³

Trazodone ในขนาดต่ำ จับกับ H1 receptors และไม่มี anticholinergic side effect เช่นเดียวกัน ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ เป็นลมเนื่องจากความดันเปลี่ยนแปลงขณะเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension) หรือวิงเวียนศีรษะ (จับกับ peripheral alpha1-receptor) และภาวะองคชาติแข็งค้าง (priapism)

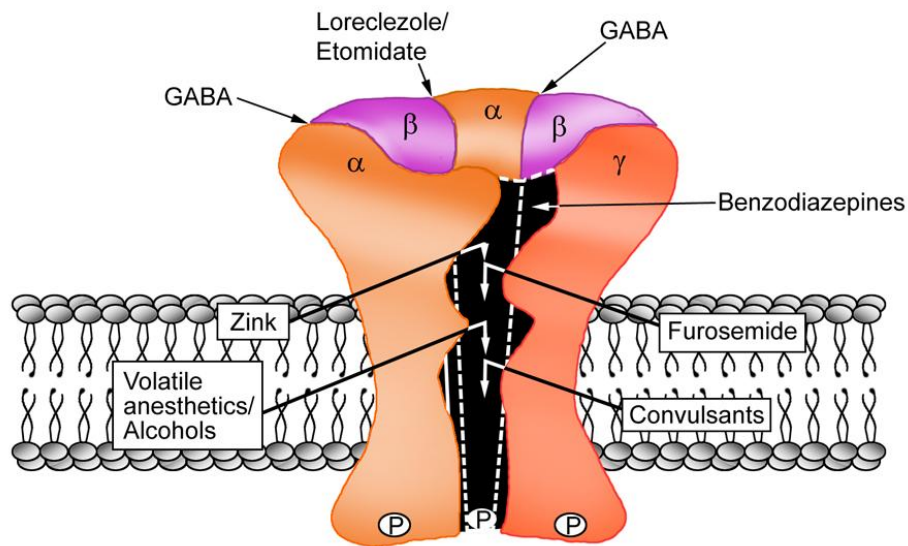
กรณีผู้ที่ต้องการหลีกเลี่ยงปัญหาการพึ่งพายา (drug dependence) ซึ่งพบได้มากในผู้ติดยาเสพติดอยู่แล้ว อาจใช้ยารักษาซึมเศร้าที่มีฤทธิ์ง่วงซึม (sedative antidepressants) แทนได้แม้ว่ายาในกลุ่มนี้อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการง่วงซึมในตอนเช้าได้มากกว่ายาในกลุ่ม benzodiazepines โดยเรียงลำดับ ง่วงนอนมากไปทางง่วงนอนน้อย มีดังนี้คือ amitriptyline, doxepine, imipramine, trazodone, desipramine

GABA Agonists

Synaptic GABAA receptors (รูปที่ 6) ประกอบด้วย γ ที่อยู่ร่วมกับ $\alpha 1$, $\alpha 2$ และ $\alpha 3$ subunit ส่วนใหญ่ GABAA receptors ที่แสดงออกในการทำงานในระบบประสาทส่วนกลาง คือ $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$, $\alpha 2 \beta 3 \gamma 2$, $\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$, $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ โดยที่ GABA จับตรงรอยเชื่อมต่อระหว่าง α และ β subunits ส่วน benzodiazepine receptor agonists (BZRAs) จับที่พื้นผิวระหว่าง (interface) ระหว่าง α และ γ subunit โดยที่ α subunits ของ GABAA receptor มีหน้าที่เกี่ยวกับสงบระงับ (sedative) อาการหลงลืม (amnesic) คลายความวิตกกังวล (anxiolytic) คลายกล้ามเนื้อ (myorelaxant) อาการเดินเซ (ataxic) (รูปที่ 7) ดังนั้น BZRAs ที่จับกับ

GABAA receptors ที่ประกอบด้วย $\alpha 1$ subunit จึงช่วยให้เกิดการสงบระงับ ช่วยให้หลับ และต้านการชักในบางอย่างได้ และอาจทำให้มีอาการหลงลืม²⁵

รูปที่ 6 GABAA receptor complex subunits และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยา⁷⁶



รูปที่ 7 การทำงานของ α subunits ของ GABA receptors⁷⁶

Brain GABA _A Receptor Function(s) are Distinguished by α Subunits	
α_1	Sedation, amnesia, partial anticonvulsant, ataxia
α_2	Anxiolysis, myorelaxation
α_3	Myorelaxation, ataxia
α_5	Myorelaxation, ataxia

Mendelson WB et al. Sleep Medicine Reviews 2004;8(1):7-17

Nonspecific benzodiazepine-receptor agonists เช่น temazepam, triazolam, lorazepam จะจับกับ GABAA receptors ทั้ง $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ และ $\alpha 5$ subtypes 07' ส่งผลให้เกิดผลหลายด้านไปพร้อม ๆ กัน ได้แก่ คลายความวิตกกังวล สงบระงับ ต้านการชัก คลายกล้ามเนื้อ มีแนวโน้มติดแอลกอฮอล์ เปลี่ยนแปลงโครงสร้างการนอนหลับ และเป็นไปได้ที่จะมีผลต่อการรับรู้^{12,25} ขณะที่ nonbenzodiazepines เช่น zolpidem และ zaleplon จับกับ $\alpha 1$ subunit ของ GABAA receptor อย่างจำเพาะเจาะจงจึงมีผลด้านสงบระงับ และจำกัดผลทางเภสัชวิทยาอื่น ๆ มีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดยาและทนยาไม่ได้น้อย²⁵ แต่ก็ยังทำ

ให้เกิด amnesia และ rebound insomnia ได้ แต่ eszopiclone จับกับ $\alpha 1$ และ $\alpha 3$ subunits ของ GABAA receptor จึงมีฤทธิ์ทั้งสงบระงับ ด้านการชัก และกล่อมประสาท²⁶ ถ้ายาในกลุ่ม benzodiazepines จับกับ GABAA receptor เป็นระยะเวลาานานจะเกิดการเปลี่ยนรูปร่างของตัวรับ (allosterical) จนเป็นผลให้เกิดการทนยาไม่ได้ หรือแม้กระทั่งเกิดอาการถอนยาหรือติดยาตามมาได้ แต่ nonbenzodiazepines จับกับ GABAA receptor จะไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตัวรับดังกล่าว ดังนั้นผลข้างเคียงจึงไม่เกิดเหมือนยาในกลุ่ม benzodiazepines เมื่อใช้เป็นระยะเวลาานาน^{25, 76} นอกจากนี้ความแตกต่างของ benzodiazepines และ nonbenzodiazepines คือระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ nonbenzodiazepines สั้นกว่า ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้น และไม่มี residual effect เช่น zolpidem มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3 ชั่วโมง สมมติว่าผู้ป่วยต้องการตื่นอีก 9 ชั่วโมงหลังรับประทานยา นั่นคือยาผ่านค่าครึ่งชีวิต 3 รอบ ดังนั้นยาที่อยู่ในร่างกายจะเหลืออยู่ร้อยละ 12.5 ผู้ป่วยจึงมีอาการง่วงซึมน้อยเมื่อตื่นขึ้น ในทางตรงกันข้าม flurazepam มีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 50-98 ชั่วโมง ผู้ป่วยยังคงมีอาการง่วงซึมอีก 2-4 วันหลังจากรับประทานยา

Benzodiazepine receptor agonists (BZRAs)

Triazolam, temazepam, estazolam, flurazepam และ quazepam ซึ่ง FDA ขึ้นทะเบียนใช้เป็นยานอนหลับ แต่ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตนานก็ทำให้เกิดอาการง่วงซึมได้ในเวลากลางวัน แม้ว่าจะให้ขนาดต่ำ ๆ แล้วก็ตาม ได้แก่ estazolam, flurazepam และ quazepam สำหรับ temazepam และ triazolam เหมาะสมที่จะใช้ในผู้ใหญ่อายุน้อยกว่า 50 ปีที่สุขภาพแข็งแรงที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน หรือติดยามาก่อน temazepam มีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์และระยะเวลาออกฤทธิ์ค่อนข้างนานจึงเหมาะที่จะใช้ในกรณีผู้ป่วยตื่นบ่อยในตอนกลางคืน ขณะที่ triazolam เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มหลับยาก แต่ให้ประโยชน์ด้านที่ให้นอนหลับตลอดคืนได้ยาวนานด้วย⁴⁸

Clonazepam (ค่าครึ่งชีวิต 30-40 ชั่วโมง) และ lorazepam (ค่าครึ่งชีวิต 12 ชั่วโมง) ได้รับการขึ้นทะเบียนเช่นกัน เป็นยาในกลุ่มของ benzodiazepines ที่ใช้บ่อยที่สุดใน generalized anxiety disorder ที่มีอาการนอนไม่หลับร่วมด้วย

Nonbenzodiazepines

บางครั้งเรียกยาในกลุ่มนี้ว่า "Z" drugs ซึ่งได้แก่ zolpidem, controlled-release zolpidem, eszopiclone และ zaleplon

Zolpidem มีค่าครึ่งชีวิต 2 - 3 ชั่วโมง ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 30 นาที และออกฤทธิ์นานถึง 8 ชั่วโมง ยาเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการนอนหลับเร็ว (sleep-onset)⁸⁸

Zaleplon ออกฤทธิ์เร็วและค่าครึ่งชีวิตสั้นประมาณ 1 ชั่วโมง จึงเหมาะกับใช้ในผู้ป่วย sleep-onset insomnia และมีประโยชน์ในผู้ป่วยหลับ ๆ ตื่น ๆ ในตอนกลางคืน แต่ผู้ป่วยที่ตื่นขึ้นมาตอนกลางคืนควรมีเวลาอีกอย่างน้อย 4 ชั่วโมงที่จะนอนก่อนที่จะตื่นนอนขึ้นเพื่อป้องกันอาการง่วงซึมหลังตื่นนอน²⁷

Eszopiclone เป็น S-isomer ของ zopiclone ยาถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วแล้วออกฤทธิ์ภายใน 30 นาที และความเข้มข้นของยาสูงที่สุดคือ 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ค่าครึ่งชีวิตในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพแข็งแรงเท่ากับ 6 ชั่วโมง และในผู้สูงอายุเท่ากับ 9 ชั่วโมง²⁶ จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่ต้องการนอนหลับเร็วและนาน และผู้ป่วย chronic insomnia ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนยาได้ดี¹⁶ จากการศึกษาแบบ multicenter, randomized, placebo-controlled trial สำหรับ eszopiclone พบว่าทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น ลดข้อจำกัดต่าง ๆ ในการทำงาน และลด global insomnia severity⁴¹

Immediate-release zolpidem และ controlled-release zolpidem มีการดูดซึมคล้าย ๆ กัน แต่ในรูปแบบ controlled-release มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า และพื้นที่ใต้กราฟมากกว่าเล็กน้อย²⁸ controlled-release zolpidem FDA ขึ้นทะเบียนสำหรับผู้ป่วยที่ตื่นบ่อยในตอนกลางคืน (sleep maintenance insomnia) และ sleep onset insomnia ส่วน immediate-release zolpidem ใช้สำหรับรักษา sleep-onset insomnia มีการศึกษาที่ศึกษานานกว่า 6 เดือน โดยให้ controlled-release zolpidem 3-7 วันต่อสัปดาห์ในการศึกษาของ Krystal และคณะ เป็นการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled trial แสดงให้เห็นว่ายามีประสิทธิผลอย่างต่อเนื่องและผลข้างเคียงน้อย^{40, 88}

Melatonin Receptor Agonists

Melatonin เกี่ยวข้องกับการควบคุม circadian rhythm รวมถึง sleep-wake cycle แต่กลไกการทำงานที่แท้จริงยังไม่ทราบ²⁹ ปัจจุบัน melatonin receptors ที่ทราบมี 3 ตัวรับ คือ MT1, MT2 และ MT3 ทั้ง MT1 และ MT2 เกี่ยวข้องกับการนอนดังกล่าวมาแล้วในตอนต้น ขณะที่ MT3 มีความเกี่ยวข้องกับ sleep-wake cycle แต่ยังไม่แน่ชัด^{12,29} ramelteon เป็น selective MT1 และ MT2 receptors agonist ที่มี affinity มากกว่า melatonin 3-16 เท่า แต่ไม่มี affinity กับ MT3 นั่นคือยามีประสิทธิภาพมากกว่า melatonin

ขนาดของ melatonin สำหรับโรคนอนไม่หลับคือ 1 ถึง 5 mg รับประทาน 1-2 ชั่วโมง ก่อนนอน ควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงและเบาหวาน เพราะจะทำให้อาการแย่ลงได้³⁰ ขณะที่ ramelteon ให้ในขนาด 8 mg 30 นาที ก่อนนอน สำหรับ sleep-onset insomnia โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่มีความผิดปกติในการเดินที่เสี่ยงต่อการหกล้ม และผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาเสพติดมาก่อน แต่ไม่เหมาะกับ sleep maintenance insomnia และไม่ใช้ในเด็กและวัยรุ่น ไม่ควรรับประทานยานี้พร้อมหรือหลังอาหารที่มีไขมันสูงในทันที เพราะจะเพิ่มความแรงของยา และทำให้ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ของยาช้าลง³¹ ramelteon ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่รับประทาน fluvoxamine อยู่หรือมีการทำงานของตับผิดปกติ เพราะจะทำให้ระดับ ramelteon ในร่างกายเพิ่มขึ้น

ผลข้างเคียงของ melatonin และ ramelteon ที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ วิงเวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ง่วงซึม และ rebound insomnia นอกจากนี้ melatonin ในขนาดสูงอาจทำให้ง่วงในเวลากลางวันหรือกลางคืน การทำงานของร่างกายและจิตใจบกพร่อง และระดับโปรแลคตินในเลือดสูง (hyperprolactinemia) ในการศึกษา melatonin และ ramelteon ไม่พบการติดยาและการทนยาไม่ได้ ในอดีต melatonin เคยใช้ในการรักษาภาวะการรบกวนการนอนเนื่องจากเปลี่ยนเวลาการทำงานหรือจากการเดินทาง (jet lag) ปัจจุบัน ramelteon กำลังศึกษาใน phase 2 ถึงการใช้การรักษาการนอนผิดเวลา เนื่องจากเวลาการทำงานเปลี่ยนไป และจากการเดินทางเช่นกัน^{32, 102}

Barakol

ต้นขี้เหล็ก (Cassia siamea) เป็นต้นไม้ที่พบได้ในประเทศไทยและประเทศใกล้เคียง การสกัด alkaloid จากใบขี้เหล็กได้มีรายงานในประเทศไทยมากกว่า 50 ปี พบว่ามีการออกฤทธิ์ต่อประสาทส่วนกลาง และมีผลช่วยการนอนหลับ¹⁰³ องค์การเภสัชกรรมได้สกัดสาร anhydrous barakol จากใบขี้เหล็ก โดยทำเป็นเม็ด โดยมีสาร anhydrous barakol ไม่น้อยกว่า 10 mg ต่อเม็ด เพื่อใช้เป็นสารคลายกังวลและช่วยการนอนหลับ ซึ่งเมื่อสาร anhydrous barakol เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็นสาร barakol¹⁰⁴ จากการทดลองฉีดสาร barakol ขนาด 25 mg ต่อกิโลกรัมในหนู พบว่าสามารถทำให้หนูหลับได้โดยสังเกตจากพฤติกรรมและตรวจวัดคลื่นสมอง¹⁰⁵ เมื่อเปรียบเทียบกับฤทธิ์การคลายกังวลกับยา diazepam ขนาด 1 mg ต่อกิโลกรัมในหนู พบว่าสาร barakol ขนาด 10 กิโลกรัมต่อกิโลกรัม ให้ผลคลายกังวลได้เหมือนกับ diazepam แต่ต่างกัน

ที่ได้สาร barakol จะเคลื่อนไหวมากกว่า¹⁰⁶ ในขณะที่มีรายงานการทดลองซ้ำโดยฉีดสาร barakol ขนาด 0-20 mg ต่อกิโลกรัมในหนูไม่พบผลการคล้ายกังวล

บทสรุป

ควรพึงระลึกเสมอว่าการรักษาโรคนอนไม่หลับนั้น อันดับแรกต้องค้นหาว่าผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับหรือไม่ และควรเลือกการให้ยาเป็นอันดับรองจากการรักษาโดยไม่ใช้ยาก่อนเป็นอันดับแรก ซึ่งการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายก็มีความแตกต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่างที่กล่าวมาแล้วในข้างต้นทั้งด้าน เกสชีววิทยา เกสซจลนศาสตร์ของยา ผลข้างเคียงของยา เป็นต้น สำหรับประเทศไทย สารสกัดจากธรรมชาติที่ช่วยการนอนหลับเป็นความหวังเพื่อความปลอดภัยกว่าการใช้ยาช่วยการนอน เช่น สาร melatonin ซึ่งอาจช่วยการนอนหลับได้ในบางกรณี และสาร barakol ยังต้องการการศึกษาถึง ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ขอบเขตการใช้ และติดตามผลข้างเคียงอย่างเป็นระบบในระยะยาวต่อไป แต่จากความก้าวหน้าทางการแพทย์ปัจจุบัน การค้นคว้าวิจัยและพัฒนายานอนหลับมีเป้าหมายใหม่ของการรักษา คือ H3 receptor ซึ่งกำลังศึกษาวิจัยอยู่

เอกสารอ้างอิง

1. Walsh JK. Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(suppl 8):13-19.
2. Hohagen F, Kappler C, Schramm E, Riemann D, Weyerer S, Berger M. Sleep onset insomnia, sleep maintaining insomnia and insomnia with early morning awakening-temporal stability of subtypes in a longitudinal study on general practice attenders. *Sleep*. 1994;17(6):551-554.
3. Passarella S, Duong MT. Diagnosis and treatment of insomnia. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(10):927-934.
4. McCrae CS, Lichstein KL. Secondary insomnia: diagnostic challenges and intervention opportunities. *Sleep Med Rev*. 2001;5(1):47-61.
5. Summers MO, Crisostomo MI, Stepanski EJ. Recent developments in the classification, evaluation, and treatment of insomnia. *Chest*. 2006;130(1):276-286.
6. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5 suppl):S7-S10.
7. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2126-2128.
8. Stahl SM. Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectr*. 2008;13(12):1027-1038.
9. Roth T. New developments for treating sleep disorders. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 10):3-4.

10. Stepanski EJ, Wyatt JK. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev.* 2003;7(3):215-225.
11. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(5):487-504.
12. Morin AK, Jarvis CI, Lynch AM. Therapeutic options for sleep-maintenance and sleep-onset insomnia. *Pharmacotherapy.* 2007;27(1):89-110.
13. Ramakrishnan K, Scheid DC. Treatment options for insomnia. *Am Fam Physician.* 2007;76(4):517-526.
14. Ambien [package insert]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis; 2008. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/019908s027lbl.pdf.
15. Sonata [package insert]. Bristol, TN: King Pharmaceuticals; 2007. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020859s011lbl.pdf.
16. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep.* 2003;26(7):793-799.
17. Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 2005;6(6):487-495.
18. Ancoli-Israel S, Richardson GS, Mangano RM, Jenkins L, Hall P, Jones WS. Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. *Sleep Med.* 2005;6(2):107-113.
19. Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubrane C, Roth T. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep.* 2008;31(1):79-90.
20. Silber MH. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med.* 2005;353(8):803-810.
21. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2203-2217.
22. Parmentier R, Anacleit C, Guhenec C, et al. The brain H3-receptor as a novel therapeutic target for vigilance and sleep-wake disorders. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(8):1157-1171.
23. Bain KT. Management of chronic insomnia in elderly persons. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006;4(2):168-192.
24. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(4):469-476.
25. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology.* 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2008.

26. Morin AK, Willett K. The role of eszopiclone in the treatment of insomnia. *Adv Ther.* 2009;26(5):500-518.
27. Walsh JK, Pollak CP, Scharf MB, Schweitzer PK, Vogel GW. Lack of residual sedation following middle-of-the-night zaleplon administration in sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(1):17-21.
28. Ambien CR [package insert]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis; 2009. products.sanofiaventis.us/ambien_cr/ambiencr.html.
29. Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med.* 2004;5(6):523-532.
30. Melatonin. *Natural Medicines Comprehensive Database*. Accessed April 6, 2010.
31. Rozerem [package insert]. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals; 2008. www.rozerem.com.
32. Safety and Efficacy of Ramelteon in Healthy Subjects. National Institutes of Health Web site. Bethesda, MD: National Library of Medicine. trials.gov/ct2/show/NCT00671190.
33. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* Oct 27 2005;437(7063):1257-63.
34. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* Dec 2001;24(12):726-31.
35. Zammit GK, Weiner J, Damato N, et al. Quality of life in people with insomnia. *Sleep.* May 1 1999;22 Suppl 2:S379-85.
36. Zorick FJ, Walsh JK, Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2000:615-23.
37. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, Yan LL, Hulley SB, Liu K, et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Arch Intern Med.* Jun 8 2009;169(11):1055-61.
38. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention?. *JAMA.* Sep 15 1989;262(11):1479-84.
39. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* Jan-Feb 2003;37(1):9-15.
40. Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *J Womens Health (Larchmt).* May 2005;14(4):316-23.
41. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia:update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep.* Nov 1 2006;29(11):1398-414.
42. Morin CM, Beaulieu-Bonneau S, LeBlanc M, et al. Self-help treatment for insomnia: a randomized controlled trial. *Sleep.* Oct 1 2005;28(10):1319-27.

43. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, et al. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med.* Sep 27 2004;164(17):1888-96.
44. [Best Evidence] Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, et al. Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA.* Jun 28 2006;295(24):2851-8.
45. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Coffman CJ, Carney CE. Dose-response effects of cognitive-behavioral insomnia therapy: a randomized clinical trial. *Sleep.* Feb 1 2007;30(2):203-12.
46. [Best Evidence] Morin CM, Vallieres A, Guay B, Ivers H, Savard J, Merette C, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia. *JAMA.* May 20 2009;301(19):2005-15.
47. Walsh JK, Krystal AD, Amato DA, et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep.* Aug 1 2007;30(8):959-68.
48. Meolie AL, Rosen C, Kristo D, et al. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J Clin Sleep Med.* Apr 15 2005;1(2):173-87.
49. Ancoli-Israel S, Martin JL. Insomnia and daytime napping in older adults. *J Clin Sleep Med.* Jul 15 2006;2(3):333-42.
50. Arendt JT, Conroy DA, Posner DA and Aloia MS. Evaluation of the Insomnia Patient. *Sleep Med Clin.* 2006;1(3):319-332.
51. Armitage R. The effects of antidepressants on sleep in patients with depression. *Can J Psychiatry.* Nov 2000;45(9):803-9.
52. Banno K and Kryger MH. Comorbid Insomnia. *Sleep Med Clin.* 2006;1(3):367-374.
53. Baumann CR, Bassetti CL. Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. *Lancet Neurol.* Oct 2005;4(10):673-82.
54. Bonnet MH and Arand DL. Consequences of Insomnia. *Sleep Med Clin.* 2006;1(3):351-358.
55. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry.* Mar 15 1996;39(6):411-8.
56. Cervena K, Dauvilliers Y, Espa F, et al. Effect of cognitive behavioral therapy for insomnia on sleep architecture and sleep EEG power spectra in psychophysiological insomnia. *J Sleep Res.* Dec 2004;13(4):385-93.
57. Chesson A Jr, Hartse K, Anderson WM, et al. Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of

- Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. Mar 15 2000;23(2):237-41.
58. Chesson AL, Anderson WM, Littner M, et al. Practice parameters for the nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. Dec 15 1999;22(8):1128-33.
 59. Chiang A, Krystal A. Report of two cases where sleep related eating behavior occurred with the extended-release formulation but not the immediate-release formulation of a sedative-hypnotic agent. *J Clin Sleep Med*. Apr 15 2008;4(2):155-6.
 60. Desseilles M, Dang-Vu T, Schabus M, Sterpenich V, Maquet P, Schwartz S. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. *Sleep*. Jun 1 2008;31(6):777-94.
 61. Drake CL and Roth T. Predisposition in the Evolution of Insomnia: Evidence, Potential Mechanisms, and Future Directions. *Sleep Med Clin*. 2006;1(3):333-350.
 62. Edinger JD, Means MK, Carney CE, et al. Psychomotor performance deficits and their relation to prior nights' sleep among individuals with primary insomnia. *Sleep*. May 1 2008;31(5):599-607.
 63. Espana RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep*. Jun 15 2004;27(4):811-20.
 64. Espie CA. Insomnia: conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:215-43.
 65. Feren S, Katyal A and Walsh JK. Efficacy of Hypnotic Medications and Other Medications Used for Insomnia. *Sleep Med Clin*. 2006;1(3):387-398.
 66. Gillin JC, Byerley WF. Drug therapy: The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med*. Jan 25 1990;322(4):239-48.
 67. Hamet P, Tremblay J. Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders. *Metabolism*. Oct 2006;55(10 Suppl 2):S7-12.
 68. Harvey AG, Tang NK, Browning L. Cognitive approaches to insomnia. *Clin Psychol Rev*. Jul 2005;25(5):593-611.
 69. Hauri P. Primary insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2000:633-9.
 70. [Best Evidence] Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychol*. Jan 2006;25(1):3-14.
 71. Krystal AD. Psychiatric Comorbidity: The Case for Treating Insomnia. *Sleep Med Clin*. 2006;1(3):359-366.
 72. Krystal AD. Treating the health, quality of life, and functional impairments in insomnia. *J Clin Sleep Med*. Feb 15 2007;3(1):63-72.

73. Krystal AD, Edinger JD, Wohlgemuth WK, et al. NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep*. Sep 15 2002;25(6):630-40.
74. Lichstein KL, Means MK, Noe SL, et al. Fatigue and sleep disorders. *Behav Res Ther*. Aug 1997;35(8):733-40.
75. Liu L and Ancoli-Israel S. Insomnia in the Older Adult. *Sleep Med Clin*. 2006;1(3):409-422.
76. Lu J, Greco MA. Sleep circuitry and the hypnotic mechanism of GABAA drugs. *J Clin Sleep Med*. Apr 15 2006;2(2):S19-26.
77. Marin CM. *Relief from Insomnia*. New York: Doubleday; 1996.
78. Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry*. Mar 1985;42(3):225-32.
79. Mendelson WB, Roth T, Cassella J, et al. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit meeting symposium. *Sleep Med Rev*. Feb 2004;8(1):7-17.
80. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol*. Oct 2002;59(10):1553-62.
81. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An american academy of sleep medicine report. *Sleep*. Nov 1 2006;29(11):1415-9.
82. Morgenthaler TI, Silber MH. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med*. Jul 2002;3(4):323-7.
83. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, et al. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*. Dec 15 1999;22(8):1134-56.
84. Morin CM, Rodrigue S, Ivers H. Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. *Psychosom Med*. Mar-Apr 2003;65(2):259-67.
85. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep*. Sep 1 2005;28(9):1049-57.
86. Nofzinger EA. Advancing the neurobiology of insomnia, a commentary on: "Functional imaging of the sleeping brain" by Drummond et al. *Sleep Med Rev*. Jun 2004;8(3):243-7.
87. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry*. Nov 2004;161(11):2126-8.
88. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA*. Dec 24-31 1997;278(24):2170-7.

89. Perlis M, Smith MT, Pigeon WR. Etiology and pathophysiology of insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005:714-725.
90. Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, et al. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry*. Aug 2004;65(8):1128-37.
91. Retey JV, Adam M, Khatami R, et al. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clin Pharmacol Ther*. May 2007;81(5):692-8.
92. Roehrs T and Roth T. Safety of Insomnia Pharmacotherapy. *Sleep Med Clin*. 2006;1(3):399-408.
93. Roth T, Krystal AD, Lieberman JA 3rd. Long-term issues in the treatment of sleep disorders. *CNS Spectr*. Jul 2007;12(7 Suppl 10):1-14.
94. Roth T, Walsh JK, Krystal A, et al. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. Nov 2005;6(6):487-95.
95. Smith MT, Huang MI, Manber R. Cognitive behavior therapy for chronic insomnia occurring within the context of medical and psychiatric disorders. *Clin Psychol Rev*. Jul 2005;25(5):559-92.
96. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*. Dec 1987;10(4):541-53.
97. Insomnia. In: American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005:1-31.
98. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. Oct 2005;66(10):1254-69.
99. Vallières A, Morin CM. Actigraphy in the assessment of insomnia. *Sleep*. Nov 1 2003;26(7):902-6.
100. Vincent NK, Hameed H. Relation between adherence and outcome in the group treatment of insomnia. *Behav Sleep Med*. 2003;1(3):125-39.
101. Walsh JK, Hartman PG, Kowall JP. Insomnia. In: Chokroverty S, ed. Sleep Disorders Medicine: Basic Science Technical Considerations and Clinical Aspects. Boston: Butterworth-Heinemann; 1995:219-39.
102. Zammit G, Erman M, Wang-Weigand S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med*. Aug 15 2007;3(5):495-504.
103. อุไร อรุณลักษณ์. การศึกษาสมุนไพรร 1. การศึกษาเภสัชวิทยาของใบขี้เหล็ก. สารศิริราช 2492; 1: 434-43.

104. วนิดา จันทรเทพเทวัญ. ขี้เหล็กทางเลือกใหม่ของยาคลายเครียด. วารสารเพื่อการวิจัยและพัฒนาองค์การเภสัชกรรม 2541; 5: 3-6.
105. Bulyalert B. Effect of barakol on the central nervous system: Quantitative analysis of EEG in the rat. เชียงใหม่เวชสาร 2536; 32:191-6.
106. Thongsaard W, Deachapunya C, Pongsakorn S, Boyd EA, Bennet GW, Marsden CA. Barakol: a potential anxiolytic extracted from Cassia siamea. Pharmacol Biochem Behav 1996; 53: 753-8.