

Dual Orexin Receptor Antagonists สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ: ทบทวนข้อมูลยา Suvorexant และ Lemborexant

Dual Orexin Receptor Antagonists for Treatment of Insomnia: Review of Suvorexant and Lemborexant

อรรณพ ภูประดิษฐ์ ภ.บ. ภ.ม.(เภสัชกรรมคลินิก)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
e-mail: annop.pharm@gmail.com

Annop Phupradit, B.Pharm.,
M.Sc. in Pharm. (Clinical Pharmacy)
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
e-mail: annop.pharm@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคนอนไม่หลับถือเป็นปัญหาที่สำคัญในระบบสุขภาพ เนื่องจากส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต การทำงาน รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคต่าง ๆ ตามมา ยาในกลุ่ม benzodiazepines และ non-benzodiazepines จัดเป็นกลุ่มยาที่นำมาใช้รักษาโรคนอนไม่หลับอย่างแพร่หลาย แต่อย่างไรก็ตามพบปัญหาในด้านความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว โดยเฉพาะภาวะพึ่งพายา ภาวะทำพฤติกรรมต่าง ๆ ในขณะหลับ รวมทั้งรบกวนความจำและการเรียนรู้ ยาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin แบบ dual เป็นกลุ่มยาใหม่ที่น่าสนใจใช้รักษาโรคนอนไม่หลับ โดยยาจะเหนี่ยวนำการนอนหลับและลดการตื่นตัว จากการแย่งจับตัวรับ orexin 1 และ 2 กับสารสื่อประสาท orexin ยาในกลุ่ม dual orexin receptor antagonists ได้แก่ suvorexant และ lemborexant ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคนอนไม่หลับ โดยพบรายงานประสิทธิภาพในการลดระยะเวลาในการเข้านอนและเพิ่มระยะเวลาในการนอนหลับโดยรวม อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ไม่ทำให้เกิดภาวะพึ่งพายา ภาวะถอนยา รวมถึงการทำพฤติกรรมต่าง ๆ ในขณะหลับ สำหรับประสิทธิภาพและความปลอดภัยมีแนวโน้มสัมพันธ์กับขนาดยา โดยพบว่า lemborexant มีแนวโน้มมีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าและมีผลข้างเคียงที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ suvorexant โดย

Abstract

Insomnia is an important problem in healthcare systems since it affects quality of life, working, and increases risk of certain disease. Although, benzodiazepines and non-benzodiazepine are the major classes of prescribed medication for insomnia, the long-term treatment is still questionable including drug dependence, complex sleep behavior, memory and learning impairment. The new class of medication for treatment of insomnia, dual orexin receptor antagonists, were proposed to promote sleep and decrease wakefulness via competitively binding to orexin 1 and orexin 2 receptor. Suvorexant and lemborexant are dual orexin receptor antagonists approved by U.S. FDA for treatment of insomnia. The efficacy including decreased sleep onset latency and increased total sleep time were reported. Also, the effectiveness and safety over long-term treatment without dependence and withdrawal symptoms as well as no complex sleep behavioral were observed. The study suggested that efficacy and safety of dual orexin receptor antagonists were dose-related. Lemborexant presented supe-

สรุป suvorexant และ lemborexant ถือเป็นทางเลือกในการรักษาโรคนอนไม่หลับโดยเฉพาะผู้ที่ไม่สามารถทนต่อยา หรือมีข้อห้ามใช้จากยากลุ่มอื่น ๆ และยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่ม dual orexin receptor antagonists กับยากลุ่มอื่น ๆ ที่ใช้รักษาโรคนอนไม่หลับต่อไปในอนาคต

rior efficacy with higher side-effect compared to suvorexant. In conclusion, suvorexant and lemborexant are an alternative treatment for insomnia, especially in people who suffered from the side-effect or had contraindication of other sleep medication. However, the efficacy and safety of dual orexin receptor antagonist still needs further investigation.

คำสำคัญ: โรคนอนไม่หลับ; dual orexin receptor antagonists; suvorexant, lemborexant

Keyword: insomnia; dual orexin receptor antagonists; suvorexant; lemborexant

การอ้างอิงบทความ:

อรรณพ ภูประดิษฐ์. Dual orexin receptor antagonists สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ; ทบทวนข้อมูลยา suvorexant และ lemborexant. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):266-84.

Citation:

Phupradit A. Dual orexin receptor antagonists for treatment of insomnia; review of suvorexant and lemborexant. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):266-84.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายข้อมูลที่สำคัญของสารสื่อประสาท orexin และบทบาทในวงจรการหลับ-ตื่นได้
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ และข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกของยา suvorexant และ lemborexant ได้
3. อธิบายคำแนะนำในการใช้ยาที่สำคัญ และประยุกต์ใช้ยา suvorexant และ lemborexant ในการรักษาโรคนอนไม่หลับได้

บทนำ

โรคนอนไม่หลับ (insomnia) เป็นโรคที่พบมากที่สุดในกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการนอน (sleep disorder) พบรายงานความชุกของโรคในประชากรทั่วไปร้อยละ 5-50 โดยพบความชุกได้สูงในเพศหญิงและผู้สูงอายุ (มากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี)¹ ปัจจุบันโรคนอนไม่หลับถูกนิยามว่า “เป็นโรคที่มีปัญหาเกี่ยวกับการนอนหลับทั้งในด้านปริมาณและคุณภาพ โดยมีอาการอย่างน้อย 1 อาการคือ เริ่มต้นนอนหลับยาก ตื่นกลางดึกแล้วนอนหลับต่อไม่ได้ หรือตื่นเช้าเกินไป โดยมีอาการอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน โดยอาการที่เกิดขึ้นส่งผลกระทบต่อการทำงานอย่างมีนัยสำคัญ”² ผลจากการสำรวจในกลุ่มประชากรทั่วไป พบ

รายงานอาการตื่นกลางดึกแล้วนอนหลับต่อไม่ได้ร้อยละ 61.0 ตื่นเช้าเกินไปร้อยละ 52.2 เริ่มต้นนอนหลับยากร้อยละ 37.7³ และพบว่าโรคนอนไม่หลับถือเป็นปัญหาที่สำคัญเนื่องจากส่งผลกระทบต่อการทำงาน คุณภาพชีวิต อีกทั้งยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคเรื้อรังหรือโรคทางจิตเวชตามมาได้⁴

เป้าหมายในการรักษาโรคนอนไม่หลับ คือ รักษาอาการนอนไม่หลับ ทำให้การหลับมีประสิทธิภาพ สามารถทำงานหรือใช้ชีวิตในระหว่างวันได้ และไม่เกิดผลข้างเคียงจากการรักษา โดยการรักษาอาการนอนไม่หลับแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยาและใช้ยา

การรักษาโดยไม่ใช้ยา แนะนำการปรับพฤติกรรมและสิ่งแวดล้อมในการนอน การทำจิตบำบัดโดยเฉพาะ

การทำจิตบำบัดความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy) เนื่องจากมีหลักฐานในเรื่องประสิทธิภาพ ไม่มีผลข้างเคียง รวมถึงประสิทธิภาพในการรักษายังมีระยะเวลาคงอยู่นาน แต่อย่างไรก็ตามคำแนะนำในการรักษาโดยไม่ใช้ยาในรูปแบบเดี่ยว (monotherapy) จะถูกแนะนำเฉพาะผู้ที่เป็นอนไม่หลับแบบชั่วคราวและไม่รุนแรง^{2,4}

การรักษาโรคนอนไม่หลับแบบใช้ยามักใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคนอนไม่หลับอย่างรุนแรงที่รบกวนชีวิตประจำ-

วัน ต้องการให้อาการโรคนอนไม่หลับหายอย่างรวดเร็วหรือมีโรคร่วมไม่ว่าโรคเรื้อรังทางกายหรือโรคทางจิตเวช ยาที่ใช้ในการรักษาโรคนอนไม่หลับที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา คือ benzodiazepines (BZDs), non-benzodiazepines (non-BZDs หรือ Z-drugs), melatonin agonist (ramelteon) และ doxepin (3-6 มิลลิกรัม/วัน)⁴⁻⁶ ดังแสดงในตารางที่ 1 อีกทั้งในปัจจุบันยังมีการนำยาที่ไม่ได้รับการรับรองในข้อบ่งใช้รักษาโรคนอนไม่หลับมาใช้

ตารางที่ 1 รายการยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคนอนไม่หลับ⁵

ยา	Sleep onset insomnia	Sleep maintenance insomnia	Early awakening	Unspecified insomnia
Benzodiazepines (BZDs)				
Estazolam	✓	✓	✓	
Flurazepam	✓	✓	✓	
Quazepam	✓	✓	✓	
Temazepam				✓
Triazolam				✓
Non-benzodiazepines (Z-drugs)				
Eszopiclone	✓	✓		
Zaleplon	✓			
Zolpidem (IR, spray, sublingual)	✓			
Zolpidem ER	✓	✓		
Zolpidem sublingual-MOTN		✓		
Selective melatonin receptor agonist				
Ramelteon	✓			
Selective histamine receptor antagonist				
Doxepin (3-6 มิลลิกรัม/วัน)		✓		

IR: immediate release; ER: extended release; MOTN: middle of the night

Sleep onset insomnia: หลับยากในช่วงเริ่มต้น

Sleep maintenance insomnia: ตื่นบ่อยในช่วงกลางดึก

Early awakening: ตื่นเช้ากว่าปกติ

Unspecified insomnia: นอนไม่หลับที่ไม่มีลักษณะจำเพาะ

รักษาโรคนี โดยใช่วิธีที่ง่ายมาช่วยในการรักษาอาการนอนไม่หลับ เช่น ยาด้านซึมเศร้า (เช่น trazodone, mirtazapine) ยาด้านจิตเวช (เช่น quetiapine) ยาด้านชัก (เช่น gabapentin, pregabalin) ยาด้าน histamine (เช่น diphenhydramine, hydroxyzine) โดยยาที่พบการสั่งจ่ายในการรักษานอนไม่หลับในปริมาณสูง ได้แก่ ยากลุ่ม BZDs และ Z-drugs แต่อย่างไรก็ตามพบผลข้างเคียงที่สำคัญจากยาทั้ง 2 กลุ่ม คือ ง่วงซึม เวียนศีรษะ รบกวนความจำและการเคลื่อนไหว เกิดพฤติกรรมคล้ายการละเมอ ทำกิจกรรมต่าง ๆ ในขณะหลับ (complex sleep behaviors) รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงในการล้ม และกระดูกสะโพกหัก (hip fractures) ในผู้สูงอายุ อีกทั้งยาในกลุ่ม BZDs ยังพบภาวะติดยา ทนยา และการนอนไม่หลับอย่างรุนแรงเมื่อขาดยา (rebound insomnia) สำหรับยากลุ่มอื่น ๆ ที่มีการนำมาใช้ในการรักษานอนไม่หลับ พบรายงานผลข้างเคียงในด้านอื่น ๆ ด้วย ไม่ว่าจะเป็นฤทธิ์ต้าน cholinergic ฤทธิ์ต้าน adrenergic ความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด และอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากการรับประทานยาเกินขนาดได้⁴⁻⁶

ในปัจจุบันมีการพัฒนายารักษาโรคนอนไม่หลับอย่างต่อเนื่อง โดยคุณสมบัติของยานอนหลับในอุดมคติ อาทิเช่น มีกลไกการออกฤทธิ์ที่จำเพาะ สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการหลับได้อย่างรวดเร็ว ไม่เปลี่ยนแปลงรูปแบบการนอน ไม่มีผลข้างเคียงของยาในระหว่างวัน ไม่ทำให้เกิดภาวะติดยา ทนยา และการนอนไม่หลับอย่างรุนแรงเมื่อขาดยา⁶ การพัฒนายาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของสารสื่อประสาท orexin ถือเป็นหนึ่งในเป้าหมายหนึ่งของการพัฒนายารักษาโรคนอนไม่หลับเนื่องจากพบรายงานว่าระบบการทำงานของ orexin มีบทบาทสำคัญในการควบคุมวงจรการหลับตื่น¹ ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ให้การรับรองยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ orexin 1 และ 2 (dual orexin receptor antagonist) ในข้อบ่งใช้รักษาอาการนอนไม่หลับ 2 รายการ คือ suvorexant (ปี พ.ศ.2557) และ lemborexant (ปี พ.ศ.2562)⁷ ดังนั้น ในบทความนี้ผู้เขียนจะนำเสนอข้อมูลที่สำคัญทาง

เภสัชวิทยา ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ orexin แบบ dual ที่ได้รับการรับรองในข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคนอนไม่หลับ

วงจรการหลับ-ตื่นของมนุษย์

วงจรการหลับ-ตื่นของมนุษย์ถูกควบคุมด้วย 2 กลไกที่ทำงานร่วมกัน คือ กลไก homeostasis (process S) และ circadian (process C) โดยกลไก homeostasis เกิดจากการสร้างสาร adenosine ในระหว่างวันที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจนถึงระดับหนึ่งที่เราเรียกว่า homeostatic threshold ทำให้เกิดการเปลี่ยนจากวงจรตื่นไปเป็นวงจรหลับ โดยสาร adenosine จะไปจับกับตัวรับ adenosine 1 ทำให้ยับยั้งกลไกการตื่นที่สมองบริเวณ basal forebrain อีกทั้งสาร adenosine จะไปจับตัวรับ adenosine 2 ไปกระตุ้น ventrolateral pre-optic nucleus (VLPO) เหนี่ยวนำให้เกิดการง่วงนอนขึ้น ในขณะที่กลไก circadian จะทำหน้าที่เปรียบเสมือนนาฬิกาชีวิต โดยบริเวณหลักที่ทำหน้าที่ควบคุมกลไกนี้คือ suprachiasmatic nucleus (SCN) จากการรับรู้ด้วยแสงสว่าง หากมีแสงสว่างจะทำให้มีการกระตุ้นสารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดการตื่นตัว และในทางกลับกันหากเข้าสู่เวลากลางคืนไม่มีแสงสว่างหรือมีการปิดไฟ จะมีการหลั่งฮอร์โมนที่สำคัญคือ melatonin เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการนอนหลับ คือ ภาวะ non-rapid eye movement (NREM) และ rapid-eye movement (REM) ตามมา โดย 1 รอบของการเกิดภาวะ NREM และเปลี่ยนแปลงไปสู่ REM จะใช้เวลาประมาณ 90 นาที และเกิดวงจรนี้ประมาณ 4-5 รอบใน 1 คืน^{8,9}

สารสื่อประสาทในวงจรการหลับ-ตื่นของมนุษย์แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ สารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดการตื่นตัว (wake-promoting) และทำให้เกิดการนอนหลับ (sleep-promoting)⁹ ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยในเวลากลางวัน สมองจะมีการหลั่งสารสื่อประสาทที่สำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการตื่นตัว เช่น acetylcholine, nor-epinephrine, serotonin, histamine, orexin และเมื่อเข้าสู่เวลากลางคืนจะมีการทำงานของสารสื่อประสาท

ตารางที่ 2 สารสื่อประสาทที่สำคัญในวงจรการหลับ-ตื่น⁹

สารสื่อประสาทที่กระตุ้นการตื่นตัว (wake-promoting)	สารสื่อประสาทที่กระตุ้นการนอนหลับ (sleep-promoting)	
	NREM	REM
Acetylcholine	GABA	Acetylcholine
Glutamate	Galanin	Glutamate
Dopamine	Adenosine	GABA
Histamine	Melatonin	Glycine
Serotonin		
Orexin		

GABA: gamma-amino-butyric acid; NREM: non-rapid eye movement; REM: rapid eye movement

ที่สำคัญ คือ melatonin ซึ่งจะเตรียมร่างกายให้เข้าสู่การนอนหลับ มีการทำงานเพิ่มขึ้นของ VLPO เพิ่มการผลิต gamma aminobutyric acids (GABA) ไปยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทที่กระตุ้นการตื่นตัว ทำให้เกิดการนอนหลับตามมา โดยสารสื่อประสาทที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงจากภาวะ NREM ไปเป็น REM (REM on) คือ acetylcholine บริเวณ LDT/PPT ส่วนสารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine เป็นสารสื่อประสาทที่ทำให้ภาวะ REM สิ้นสุดลง (REM off)¹⁰ ดังนั้นยาที่เพิ่มสารสื่อประสาท serotonin หรือ norepinephrine เช่น ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ก็จะลดระยะเวลาการนอนหลับในช่วง REM

ข้อมูลทั่วไปของสารสื่อประสาท orexin

Orexin หรือ hypocretin เป็นสารสื่อประสาทในกลุ่มเปปไทด์ ถูกค้นพบในปี พ.ศ. 2541 โดยนักวิทยาศาสตร์ 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือ Sakurai T และคณะ ได้ตั้งชื่อสารสื่อประสาทที่ค้นพบว่า orexin ซึ่งมาจากภาษากรีกว่า orexis ซึ่งแปลว่า ความอยากอาหาร (appetite) เนื่องจากพบว่าสารสื่อประสาทนี้มีความสัมพันธ์กับกระบวนการกระตุ้นความอยากอาหาร ส่วนนักวิทยาศาสตร์กลุ่มที่สองคือ de Lecea L และคณะ ได้ตั้ง

ชื่อสารสื่อประสาทที่ค้นพบว่า hypocretin เนื่องจากสารสื่อประสาทที่ค้นพบนี้ ถูกผลิตจากสมองส่วน hypothalamus (hypo-) และมีการเรียงตัวของกรดอะมิโนเป็นสายเปปไทด์ที่คล้ายคลึงกับฮอร์โมน incretin (-cretin) ที่ถูกผลิตจากระบบทางเดินอาหาร^{8,11} ในปัจจุบันคำว่า orexin จะใช้เรียกสารสื่อประสาทกลุ่มเปปไทด์ที่ค้นพบนี้ ส่วนคำว่า hypocretin จะใช้ในเรื่องของยีน หรือผลผลิตของหน่วยพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทนี้⁸

ในมนุษย์พบเซลล์ประสาทที่สามารถสร้างสารสื่อประสาท orexin ประมาณ 50,000-80,000 เซลล์ พบที่บริเวณสมอง hypothalamus (บริเวณ lateral, perifornical และ posterior) โดยสารสื่อประสาท orexin เป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น (excitatory) เมื่อถูกสร้างขึ้นสามารถไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์ประสาทอื่น ๆ ที่สมองส่วนต่าง ๆ ได้ เช่น เซลล์ประสาท noradrenergic (บริเวณ locus coeruleus, LC) histaminergic (บริเวณ tuberomammillary nucleus, TMN) serotonin (บริเวณ raphe nuclei, RN) dopamine (บริเวณ ventral tegmental area, VTA) และ acetylcholine (บริเวณ basal forebrain) ซึ่งส่งผลต่อความตื่นตัว แรงจูงใจ สมาธิ ความอยากอาหาร ระบบให้รางวัลของร่างกาย (reward systems) เป็นต้น¹¹

สารสื่อประสาท orexin มี 2 ชนิดที่สำคัญ คือ

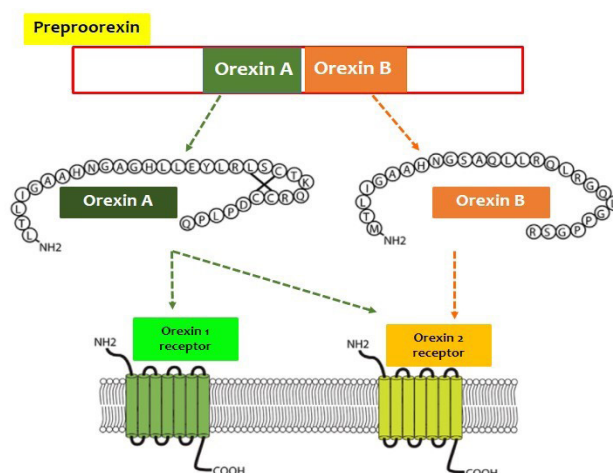
orexin A และ orexin B ถูกผลิตจากสารตั้งต้นชื่อ prepro-orexin โดย orexin ทั้ง 2 ชนิดมีการจัดเรียงของกรดอะมิโนที่เหมือนกันร้อยละ 64 โดย orexin A เป็นสายเปปไทด์ของกรดอะมิโน 33 ตัว และมีพันธะ disulfide 2 ตำแหน่งภายในสายเปปไทด์ สำหรับ orexin B เป็นสายเปปไทด์ของกรดอะมิโน 28 ตัว โดยปลายด้าน C (C-terminal) ของ orexin ทั้ง 2 ชนิดจะจับกับหมู่ amide และพบว่าปลายด้าน N (N-terminal) ของ orexin A จะจับกับ pyroglutamyl residue ในขณะที่ปลายด้าน N ของ orexin B มีความหลากหลายค่อนข้างมาก^{11,12} ดังแสดงในรูปที่ 1

การทำงานของ orexin A และ orexin B จะจับกับตัวรับ orexin (orexin receptors) ซึ่งมี 2 ตัวรับคือ orexin 1 และ orexin 2 ซึ่งเป็นรูปแบบ G protein coupled (ตัวรับ orexin 1 coupling กับ Gq และ orexin 2 coupling กับ Gq หรือ Gi/Go) โดยตัวรับ orexin 1 มีความจำเพาะต่อ orexin A มากกว่า orexin B ในขณะที่ตัวรับ orexin 2 มีความจำเพาะต่อ orexin A และ orexin B ได้ใกล้เคียงกัน ตัวรับ orexin 1 พบมากบริเวณ LC และตัวรับ orexin 2 พบมากบริเวณ TMN ส่วนบริเวณสมองที่พบตัวรับ orexin ทั้ง 2 ชนิด เช่น amygdala, dorsal raphe nuclei, hippocam-

pus, paraventricular thalamic nucleus, lateral dorsal tegmental/pedunculo-pontine tegmental (LDT/PPT), VTA โดยตัวรับ orexin ในสมองบริเวณ LC, TMN, LDT/PPT และ dorsal raphe nuclei มีผลต่อความตื่นตัวของร่างกาย ในวงจรการหลับ-ตื่นของมนุษย์เมื่อมีการจับระหว่าง orexin และตัวรับ จะทำให้เกิดการส่งสัญญาณส่งผลให้มีการปิด potassium channels กระตุ้นการแลกเปลี่ยน sodium และ calcium (เพิ่มระดับ calcium ในเซลล์) ทำให้เซลล์ประสาทอยู่ในภาวะกระตุ้น และพบว่า orexin ยังสามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของตัวรับ N-methyl-D-aspartate บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของสมองส่วน VTA ทำให้เซลล์ประสาทอยู่ในสภาวะถูกกระตุ้นจากสารสื่อประสาท glutamate เป็นระยะเวลาหลายชั่วโมงได้^{11,12}

สารสื่อประสาท orexin และวงจรการหลับ-ตื่น

Orexin เป็นสารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดการตื่น-ตัว ไม่่วงซึม ถูกสร้างขึ้นได้มากในเวลากลางวัน อีกทั้งยังสามารถคงสถานะความตื่นตัวนี้ไว้จากการกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดความตื่นตัวอื่น ๆ ร่วมด้วย ดังแสดงในรูปที่ 2 เช่น กระตุ้นการหลั่ง acetylcholine จาก basal forebrain และ LDT/PPT ไปยังสมอง



รูปที่ 1 โครงสร้างและความชอบจับกับตัวรับ orexin ของ orexin A และ B
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13)

ส่วน thalamus กระตุ้นการหลั่ง dopamine จาก VTA และกระตุ้นการหลั่ง norepinephrine จาก LC ไปยังสมองส่วน cortical รวมถึงกระตุ้นการหลั่ง serotonin จาก RN ไปยังสมองส่วน basal forebrain และ thalamus และ orexin จะหลั่งลดลงในช่วงเวลากลางคืนเมื่อเข้าสู่ภาวะนอนหลับ¹⁰

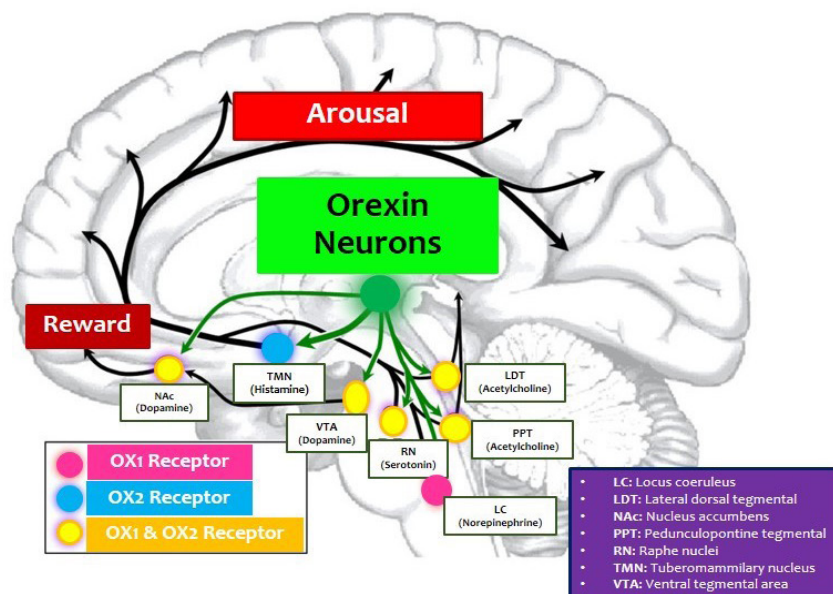
การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าการจับของ orexin กับตัวรับ orexin ทั้ง 2 ชนิด มีผลต่อการเกิดความตื่นตัวที่แตกต่างกัน การศึกษาในหนู mice พบว่า การทำงานของตัวรับ orexin 1 มีผลต่อการกดภาวะ NREM (NREM suppression) ในช่วงนอนหลับ และการทำงานของตัวรับ orexin 2 มีผลต่อการเริ่มสร้างความตื่นตัว¹⁵ อีกทั้งยังพบว่าในหนู mice ที่ไม่มีระดับ orexin หรือไม่มีเซลล์ประสาทที่ผลิต orexin จะสัมพันธ์กับโรคผล็อยหลับ (cataplexy) และปัญหาเรื่องการนอนหลับอย่างรุนแรง เช่นเดียวกับการศึกษาในมนุษย์ที่พบว่า ในผู้ป่วยโรคผล็อยหลับ (narcolepsy) และโรคผล็อยหลับมีการสูญเสียเซลล์ประสาท orexin อย่างรุนแรง (ร้อยละ 90) และยัง

พบระดับของ orexin A ในน้ำไขสันหลังที่ต่ำ^{11,12,15}

ดังนั้น การยับยั้งการทำงานของ orexin โดยการปิดกั้นการจับกันระหว่าง orexin และตัวรับ จะช่วยลดความตื่นตัวที่อาจเป็นสาเหตุที่รบกวนการนอนหลับ และเป็นทางเลือกในการพัฒนายาในการรักษาโรคนอนไม่หลับตามมา

กลุ่มยาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin กับการรักษาโรคนอนไม่หลับ

การพัฒนายาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ orexin ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ ยาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin เพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง (single orexin receptor antagonist, SORA) และยาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin ทั้ง 2 ชนิด (dual orexin receptor antagonist, DORA) โดยพบว่ายาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin เพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง มีเป้าหมายหลักไปที่ตัวรับ orexin 2 เนื่องจากสามารถเหนี่ยวนำทำให้เกิดการนอนหลับได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับตัวรับ orexin 1 เนื่องจากบางการศึกษาที่ชี้ว่า



OX1: orexin 1

LDT: lateral dorsal tegmental

RN: raphe nuclei

OX2: orexin 2

NAc: nucleus accumbens

TMN: tuberomammillary nucleus

LC: locus coeruleus

PPT: pedunclopontine tegmental

VTA: ventral tegmental area

รูปที่ 2 การทำงานของระบบ orexin (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)

ที่ปิดกั้นตัวรับ orexin 1 ไม่พบผลการศึกษาที่ช่วยในการนอนหลับ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากบริเวณหลักของสมองที่พบตัวรับ orexin มีความแตกต่างกัน โดยตัวรับ orexin 2 มักพบบริเวณ TMN ซึ่งเป็นบริเวณหลักที่ควบคุมวงจรการหลับ-ตื่น ในขณะที่ตัวรับ orexin 1 มักพบบริเวณ LC ซึ่งในการศึกษาบางฉบับพบว่า ยาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin 1 สามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ใช้สารเสพติดในทางที่ผิด ใช้คลายกังวล หรือรักษาภาวะแพนิคได้^{12,15}

อย่างไรก็ตาม ยังพบรายงานการปิดกั้นตัวรับ orexin 1 ที่มีความสำคัญในการควบคุมวงจรการหลับ-ตื่น เนื่องจากการศึกษาในหนู mice ที่ knockout ตัวรับ orexin 1 และ 2 พบรายงานการมีความตื่นตัวที่ลดลง มีการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่การนอนหลับ (ภาวะ REM) ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับหนู mice ที่มีการ knockout ตัวรับ orexin 2 เพียงอย่างเดียว อาจเนื่องมาจากการกระจายตัวของตัวรับ orexin ทั้ง 2 ชนิด ที่มีอยู่ทั่วสมอง แม้ในบางบริเวณอาจมีปริมาณที่แตกต่างกันก็ตาม¹² ดังนั้นตัวรับของ orexin ทั้ง 2 ชนิด จึงยังมีความสำคัญในวงจรการหลับ-ตื่น และเป็นเป้าหมายหลักในการพัฒนายาที่ใช้รักษาโรคนอนไม่หลับ

พารามิเตอร์สำคัญที่ใช้ในการประเมินการนอนหลับในทางคลินิก

การประเมินการนอนหลับ จะใช้เครื่องมือต่างๆ เพื่อช่วยประเมินอาการโดยแบ่งเป็นการประเมินการรับรู้ของผู้ป่วย หรือการใช้เครื่องมือวัดการนอนหลับ โดยการประเมินตามการรับรู้ของผู้ป่วย มักได้ข้อมูลจากแบบสอบถามต่าง ๆ หรือใช้สมุดบันทึกการนอนหลับ ส่วนการใช้เครื่องมือวัดการนอนหลับ เช่น polysomnography หรือ actigraphy โดยค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาจะต้องรายงานวิธีการประเมินร่วมด้วยเสมอ ตัวอย่างรูปแบบรายงานค่าพารามิเตอร์ที่ใช้การประเมินจากการรับรู้ของผู้ป่วย เช่น subjective wake after sleep onset (sWASO) และรูปแบบรายงานค่าพารามิเตอร์ที่ใช้เครื่องมือวัดการนอนหลับ เช่น wake after sleep onset (WASO) ประเมินด้วย polysomnography (ระบุเครื่องมือที่ใช้ประเมิน)^{16,17} โดยพารามิเตอร์ที่สำคัญที่ใช้ประเมินการนอนหลับ ดังแสดงในตารางที่ 3

บทความนี้เป็นบททวนวรรณกรรมเกี่ยวกับยาที่มีคุณสมบัติปิดกั้นตัวรับ orexin แบบ dual และ

ตารางที่ 3 พารามิเตอร์ที่ใช้ในการประเมินการนอนหลับ^{16,17}

พารามิเตอร์	ความหมาย	เป้าหมายในการรักษา
Latency of persistent sleep (LPS)	ระยะเวลาตั้งแต่ปิดไฟนอนจนถึงระยะเวลาการนอนหลับอย่างต่อเนื่องครั้งแรก (อย่างน้อย 20 นาที)	-
Sleep latency (SL)/ Sleep onset latency (SOL)/ Time to sleep onset (TSO)	ระยะเวลาในการเข้านอนจนถึงเริ่มหลับ	ลดลงน้อยกว่า 30 นาที
Time in bed (TIB)	ระยะเวลาทั้งหมดที่อยู่บนเตียง (ระยะเวลาที่ใช้ในการทดสอบทั้งหมด)	-
Total sleep time (TST)	ระยะเวลาทั้งหมดในการนอนหลับ	มากกว่า 6 ชั่วโมง
Wake after sleep onset (WASO)	ผลรวมของระยะเวลาที่ตื่นในระหว่างการทดสอบ โดยเริ่มนับจากระยะเวลาที่เริ่มหลับครั้งแรกจนถึงระยะเวลาที่ตื่นในครั้งสุดท้าย	ลดลงน้อยกว่า 30 นาที
Sleep efficiency (SE)	ร้อยละของระยะเวลาทั้งหมดในการนอนหลับ (TST) ต่อระยะเวลาที่ใช้ในการทดสอบทั้งหมด (TIB)	มากกว่าร้อยละ 80-85

ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ จำนวน 2 รายการ คือ suvorexant และ lemborexant

Suvorexant

ข้อมูลทั่วไป

Suvorexant ได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคนอนไม่หลับ (หลับยากในช่วงเริ่มต้นและ/หรือตื่นบ่อยในช่วงกลางดึก) จากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2557 ยามีกลไกในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ orexin จากการจับกับตัวรับ orexin 1 และ orexin 2¹⁸ โดยพบว่ายามีความสามารถในการปิดกั้นตัวรับ orexin ทั้ง 2 ชนิดใกล้เคียงกัน (50% inhibitory concentration; IC₅₀ เท่ากับ 8.8 นาโนโมล/ลิตร และ 12.0 นาโนโมล/ลิตร ตามลำดับ)¹⁹ ผลจากการปิดกั้นการทำงานของตัวรับ orexin ทำให้ยาลดสถานะตื่นตัวและช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการนอนหลับได้ อย่างไรก็ตาม พบว่า suvorexant จับและปลดปล่อยจากตัวรับ orexin ได้ช้า ทำให้เกิดผลตกค้างของฤทธิ์ยาได้ในระหว่างวัน (ค่าครึ่งชีวิตของกระบวนการ dissociation จากตัวรับ orexin 2 ประมาณ 42.2 นาที)^{18,19}

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์

Suvorexant มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรง ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ประมาณ 30 นาที ค่าชีวประสิทธิผลประมาณร้อยละ 82 ความสามารถในการจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณร้อยละ 99 ระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดประมาณ 2 ชั่วโมง หากรับประทานยาพร้อมอาหาร พบว่าระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดจะถูกชะลอให้นานขึ้นอีก 90 นาที ดังนั้น จึงแนะนำให้รับประทาน suvorexant ในขณะท้องว่าง^{18,20,21}

Suvorexant ถูกเปลี่ยนสภาพด้วยเอนไซม์ cytochrome 3A4 เป็นหลัก และ cytochrome 2C19 ได้เล็กน้อย โดยได้เมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คือ hydroxyl suvorexant ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายทางอุจจาระร้อยละ 66 และทางปัสสาวะร้อยละ 23 และมีค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชั่วโมง^{18,20,21}

ปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา คือ เพศ และดัชนีมวลกาย โดยพบรายงาน area under the concentration-time curve (AUC) และความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในเลือด เพิ่มขึ้นร้อยละ 17 และ 9 ตามลำดับในเพศหญิงเมื่อเปรียบเทียบกับเพศชาย สำหรับผู้ที่มีโรคอ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร) พบรายงาน AUC และความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 31 และ 17 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/ตารางเมตร และในกลุ่มเพศหญิงที่มีภาวะอ้วน พบรายงาน AUC และความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 46 และ 25 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับเพศหญิงที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/ตารางเมตร^{20,22,23} ดังนั้นในกลุ่มเพศหญิงและ/หรือผู้ที่มีภาวะอ้วน เมื่อเริ่มใช้ยา suvorexant แนะนำให้เริ่มยาในขนาดต่ำและค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาตามอาการทางคลินิก เพื่อลดความเสี่ยงในการได้รับยา suvorexant เกินขนาด^{18,20,22,23}

การศึกษาทางคลินิกในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

1. การศึกษาของ Herring JW และคณะ²⁴ (ระยะเวลาในการศึกษา 3 เดือน)

Herring JW และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ suvorexant ที่ระยะเวลา 3 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคนอนไม่หลับชนิดปฐมภูมิ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-4-TR ในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ขึ้นไป ทำการศึกษาแบบ randomized double-blind placebo-controlled trial ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ที่สำคัญ จำนวน 2 การศึกษา โดยในการศึกษาที่ 1 ศึกษาจาก 79 สถาบันในทวีปอเมริกา ยุโรป เอเชีย และแอฟริกาใต้ และการศึกษาที่ 2 ศึกษาจาก 91 สถาบันในทวีปอเมริกา ออสเตรเลีย ยุโรป เอเชีย และแอฟริกาใต้ ศึกษาในผู้ป่วยรวมทั้งหมด 2,030 คน (การศึกษาที่ 1 และ 2 มีจำนวน 1,021 คน และ 1,009 คน ตามลำดับ) โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ suvo-

rexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน (อายุน้อยกว่า 65 ปี ได้รับขนาด 40 มิลลิกรัม/วัน และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ได้รับขนาด 30 มิลลิกรัม/วัน) จำนวน 770 คน กลุ่มที่ได้รับ suvorexant 20 หรือ 15 มิลลิกรัม/วัน (อายุน้อยกว่า 65 ปี ได้รับขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ได้รับขนาด 15 มิลลิกรัม/วัน) จำนวน 493 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 767 คน โดยการศึกษาที่ 1 แบ่งอัตราส่วนในการได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม เป็น 3:2:3 และการศึกษาที่ 2 แบ่งอัตราส่วนในการได้รับยาเป็น 1:1:1 หรือ 2:1:2 และในช่วงสิ้นสุดของการศึกษา กลุ่มที่ได้รับ suvorexant จะมีผู้ป่วยได้รับ suvorexant ขนาดยาเดิมต่อ หรือมีการเปลี่ยนแปลงให้ได้รับยาหลอก (อัตราส่วน 1:1) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจะได้รับยาหลอกต่อเนื่อง (การศึกษานี้ได้รับเงินทุนในการศึกษาวิจัยจากบริษัท Merck & Co Inc.)

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ วัดค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าพารามิเตอร์ในเรื่อง sleep onset (time to sleep onset และ latency of persistent sleep) และ sleep maintenance (total sleep time และ wake after sleep onset) เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา ในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน ที่ระยะเวลา 1 และ 3 เดือน โดยค่า total sleep time และ time to sleep onset ได้จากการบันทึกการนอนหลับโดยผู้ป่วย และ wake after sleep onset และ latency of persistent sleep ได้จากการตรวจด้วยเครื่อง polysomnography

ผลการศึกษาพบว่า ในทั้ง 2 การศึกษา ที่ระยะเวลา 1 และ 3 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน มีค่าการเปลี่ยนแปลง time to sleep onset, latency of persistent sleep, total sleep time และ wake after sleep onset ที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value ทั้งหมด <0.01) (ยกเว้นค่าการเปลี่ยนแปลง latency of persistent sleep ที่ระยะเวลา 3 เดือน ในการศึกษาที่ 2) สำหรับในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant 20 หรือ 15 มิลลิกรัม/วัน จากทั้ง 2 การศึกษา พบค่าการเปลี่ยนแปลง

total sleep time และ wake after sleep onset ที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.001)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant คือ ง่วงซึม (ในการศึกษาที่ 1 กลุ่มที่ได้รับ suvorexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน, 20 หรือ 15 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบรายงานร้อยละ 10.7, 5.1 และ 3.4 ตามลำดับ ในการศึกษาที่ 2 กลุ่มที่ได้รับ suvorexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน, 20 หรือ 15 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบรายงานร้อยละ 10.3, 8.4 และ 3.1 ตามลำดับ และพบรายงานสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะนอนไม่หลับหลังจากไม่ได้รับยา (rebound insomnia) จากในการศึกษาที่ 1 และ 2 คือ กลุ่มที่ได้รับ suvorexant และถูกเปลี่ยนเป็นยาหลอก มีสัดส่วนที่ผู้ป่วยที่มีภาวะนอนไม่หลับหลังจากไม่ได้รับยาที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างต่อเนื่อง โดยในการศึกษาที่ 2 ในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน และถูกเปลี่ยนเป็นยาหลอก ในช่วง 3 คืนแรก พบรายงานสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะนอนไม่หลับที่สูง (พิจารณาจาก total sleep time) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างต่อเนื่องและมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 49.7 และ 34.2 p -value <0.01)

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า suvorexant มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคนอนไม่หลับชนิดปฐมภูมิในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป โดยมีผลทั้งการเหนี่ยวนำให้เกิดการนอนหลับและทำให้หลับอย่างต่อเนื่อง (sleep onset และ sleep maintenance) โดยขนาดยา 40 หรือ 30 มิลลิกรัม มีแนวโน้มมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าขนาดยา 20 หรือ 15 มิลลิกรัม อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้ขนาดยา 40 หรือ 30 มิลลิกรัม จะมีผลข้างเคียง โดยเฉพาะอาการง่วงซึม และอาการนอนไม่หลับหลังจากหยุดยาที่สูงเช่นกัน

2. การศึกษาของ Michelson D และคณะ²⁵ (ระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี)

Michelson D และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ suvorexant ระยะเวลา 1 ปี

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคนอนไม่หลับชนิดปฐมภูมิ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-4-TR ในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป ทำการศึกษาแบบ randomized double-blind placebo-controlled trial ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 781 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ suvorexant จำนวน 522 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 259 คน (อัตราส่วนการได้รับ suvorexant ต่อยาหลอก คือ 2:1) โดยในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant จะได้รับยา 2 ขนาด คือ 30 มิลลิกรัม/วัน (สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) และ 40 มิลลิกรัม/วัน (สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี) และเมื่อศึกษาครบระยะเวลา 1 ปี ในกลุ่มผู้ที่ได้รับ suvorexant จะถูกแบ่งให้ได้รับ suvorexant ต่อหรือเปลี่ยนเป็นให้ได้รับยาหลอก (อัตราส่วน 1:1) และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จะได้รับยาหลอกต่อ เป็นระยะเวลาอีก 2 เดือน (การศึกษานี้ได้รับเงินทุนในการศึกษาวิจัยจากบริษัท Merck & Co Inc.)

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ ประเมินความปลอดภัยและการทนต่อการใช้ suvorexant เป็นระยะเวลา 1 ปี อีกทั้งในการศึกษานี้ยังมีการประเมินการเกิดโรคนอนไม่หลับซ้ำอีกครั้ง (relapse) โดยใช้แบบประเมิน Insomnia Severity Index (ISI) (แบบประเมินความรุนแรงของโรคนอนไม่หลับ ประกอบด้วย 7 หัวข้อ โดยแต่ละหัวข้อ มีคะแนนตั้งแต่ 0 (ไม่มีปัญหา) ถึง 4 (รุนแรงมาก) โดยคะแนนรวมที่มากกว่าหรือเท่ากับ 15 จะมีการโรคนอนไม่หลับปานกลางถึงรุนแรง)

ผลการศึกษาพบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ง่วงซึม อ่อนเพลีย และปากแห้ง โดยอาการง่วงซึม พบรายงานได้มากในช่วง 3 เดือนแรกหลังการใช้ยา (กลุ่มที่ได้รับ suvorexant และยาหลอก พบร้อยละ 11 และ 2 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ต่อเนื่อง (6 เดือน) พบรายงานอาการง่วงซึมที่ลดลง (กลุ่มที่ได้รับ suvorexant และยาหลอก พบร้อยละ 3 และน้อยกว่า 1 ตามลำดับ) อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant ยังพบรายงานร้อยละของผู้ป่วยที่มีภาวะง่วงค้างในช่วงกลางวันที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 2.5 และ

0.8 ตามลำดับ)

ในด้านประสิทธิภาพ ที่ระยะเวลา 1 เดือน และ 1 ปี กลุ่มที่ได้รับ suvorexant พบรายงานค่าพารามิเตอร์ total sleep time, time to sleep onset และ wake after sleep onset จากบันทึกการนอนในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์โดยผู้ป่วยที่ศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value ทั้งหมด <0.05) และเมื่อประเมินการเกิดโรคนอนไม่หลับซ้ำอีกครั้งในช่วงระยะเวลา 2 เดือนที่ทำการศึกษาต่อจากระยะเวลา 1 ปี พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant และเปลี่ยนเป็นยาหลอก พบรายงานค่าร้อยละของผู้ที่เกิดโรคนอนไม่หลับซ้ำอีกครั้งที่สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant ต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value ทั้งหมด <0.05) และเมื่อพิจารณาจากการประเมิน ISI พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant และเปลี่ยนเป็นยาหลอก พบร้อยละของผู้ป่วยที่มีโรคนอนไม่หลับปานกลางถึงรุนแรง (ค่า ISI มากกว่าหรือเท่ากับ 15) ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ suvorexant อย่างต่อเนื่อง แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 27 และ 22; p -value = 0.0532)

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า การใช้ suvorexant (ขนาด 30 และ 40 มิลลิกรัม) ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 1 ปี มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคนอนไม่หลับชนิดปฐมภูมิ ในผู้ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ส่วนในด้านความปลอดภัย พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบมาก คือ อาการง่วงซึม และพบการเกิดโรคนอนไม่หลับซ้ำอีกครั้งหลังการหยุดใช้ suvorexant ได้

คำแนะนำในการใช้ suvorexant

ขนาดยา suvorexant เริ่มต้น คือ 10 มิลลิกรัม/วัน โดยรับประทานก่อนที่จะนอนประมาณ 30 นาที และต้องมีระยะเวลาการนอนอย่างน้อย 7 ชั่วโมง ขนาดยา suvorexant สูงสุดที่แนะนำคือ 20 มิลลิกรัม/วัน (เนื่องจากขนาดยาที่มากกว่า 20 มิลลิกรัม/วัน มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือ ภาวะง่วงระหว่างวันและความเสี่ยงในการเกิดอุบัติเหตุทางรถยนต์) และมีคำแนะนำในการปรับขนาดยา suvorexant ในสถานะต่างๆ²¹⁻²³ ดังแสดง

ในตารางที่ 4

Lemborexant

ข้อมูลทั่วไป

Lemborexant ได้รับการรับรองในข้อบ่งใช้การรักษาโรคนอนไม่หลับ (หลับยากในช่วงเริ่มต้นและ/หรือตื่นบ่อยในช่วงกลางดึก) จากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในเดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2562 โดยยามักใช้ในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ orexin จากการจับกับตัวรับ orexin 1 และ orexin 2^{26,27} โดยพบว่ายามีความสามารถในการปิดกั้นตัวรับ orexin 2 ได้มากกว่า orexin 1 (IC₅₀ เท่ากับ 2.6 นาโนโมล/ลิตร และ 6.1 นาโนโมล/ลิตร ตามลำดับ) ผลจากการปิดกั้นการทำงานของตัวรับ orexin ทำให้ยาสามารถลดสภาวะตื่นตัวและช่วยลดปัญหาการนอนไม่หลับ จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (หนู rat (wild type) และหนู mice) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant จะเพิ่มระยะเวลาในการนอนหลับและเพิ่มระยะเวลาในภาวะ REM และ NREM เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา²⁶ อีกทั้ง lembo-

rexant ยังมีความสามารถจับและปลดปล่อยจากตัวรับ orexin ได้อย่างรวดเร็ว ทำให้ไม่เกิดผลตกค้างของฤทธิ์ยาในช่วงระหว่างวัน (ค่าครึ่งชีวิตของกระบวนการ dissociation จากตัวรับ orexin 2 ประมาณ 11.1 นาที)^{19,26}

ข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์

พบรายงานระยะเวลาที่ lemborexant เริ่มออกฤทธิ์ ที่ประมาณ 15-20 นาที ความสามารถในการจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณร้อยละ 94 ระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดประมาณ 1-3 ชั่วโมง หากรับประทานยาพร้อมอาหารที่มีไขมันสูงและแคลอรีสูงจะทำให้ระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดช้าลงจากเดิมถึง 2 ชั่วโมง และลดความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในเลือดลงร้อยละ 23 และเพิ่ม AUC ร้อยละ 18 ดังนั้น หากรับประทาน lemborexant พร้อมกับอาหารที่มีไขมันสูงและแคลอรีสูง จะทำให้ผลการเหนี่ยวนำให้เกิดการนอนหลับใช้ระยะเวลานานขึ้น^{26,27}

Lemborexant ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ cytochrome 3A4 เป็นหลัก และ cytochrome 3A5 ได้เล็กน้อย ได้เมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คือ

ตารางที่ 4 คำแนะนำในการปรับขนาดยา suvorexant ในสภาวะต่าง ๆ²¹⁻²³

ขนาดยาที่แนะนำ	สภาวะ
5-10 มิลลิกรัม/วัน	• ผู้หญิงที่มีโรคอ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร) • ใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง cytochrome 3A4 (ปานกลาง) เช่น diltiazem, verapamil, erythromycin, ciprofloxacin, fluconazole, grapefruit juice, imatinib
ไม่แนะนำให้ใช้ยา	• ผู้ป่วยที่แพ้ยาหรือแพ้ส่วนประกอบต่าง ๆ ในผลิตภัณฑ์ (ข้อห้ามใช้) • โรคลมหลับ (ข้อห้ามใช้) • การทำงานของตับแย่งระดับรุนแรง (Child-Pugh C) • ใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง cytochrome 3A4 (รุนแรง) เช่น clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, boceprevir, indinavir, ritonavir, saquinavir • ใช้ร่วมกับยาหรือสารที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง (รุนแรง) เช่น alcohol, orphenadrine, kratom, thalidomide

M10 (โดยมีความสามารถในการยับยั้งตัวรับ orexin 2 ได้มากกว่า orexin 1 เช่นเดียวกับ lemborexant) ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายทางอุจจาระร้อยละ 57.4 และทางปัสสาวะร้อยละ 29.1 และมีค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตประมาณ 17-19 ชั่วโมง²⁶

ปัจจัยเรื่องเพศ ดัชนีมวลกาย และเชื้อชาติ ไม่พบรายงานผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ lemborexant อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับแย่งลงในระดับปานกลาง (Child-Pugh B) พบรายงานค่าครึ่งชีวิตของยาที่เพิ่มขึ้น จึงมีคำแนะนำให้ใช้ขนาดยา lemborexant สูงสุดไม่เกิน 5 มิลลิกรัม/วัน และไม่แนะนำให้ใช้ lemborexant ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับแย่งในระดับรุนแรง (Child-Pugh C) เนื่องจากไม่มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยนี้ สำหรับผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา lemborexant²⁶

การศึกษาทางคลินิกในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

1. การศึกษาของ Rosenberg R และคณะ²⁸ (SUNRISE 1 trial)

Rosenberg R และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ lemborexant ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคนอนไม่หลับ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-5 ในผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 55 ปี และผู้ชายที่มีอายุมากกว่า 65 ปี โดยมีปัญหาตื่นกลางดึกเป็นหลัก (ผู้ป่วยมีรายงาน wake after sleep onset มากกว่า 60 นาที หรือมีอาการตื่นกลางดึกมากกว่า 3 คืนต่อสัปดาห์ เป็นติดต่อกัน 4 สัปดาห์ ก่อนเริ่มการศึกษา) ทำการศึกษาแบบ global randomized double-blind parallel-group placebo-controlled active-comparator ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 1,006 คน แบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน (266 คน) กลุ่มที่ได้รับ lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน (269 คน) กลุ่มที่ได้รับ zolpidem tartrate extended release (zolpidem ER) 6.25 มิลลิกรัม/วัน (263 คน) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (208 คน) อัตราส่วนในการได้รับยา 3 รายการ และยาหลอก คือ 5:5:5:4 ศึกษาเป็น

ระยะเวลา 30 วัน (การศึกษานี้ได้รับเงินทุนในการศึกษาวิจัยจากบริษัท Eisai Inc.)

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ latency of persistent sleep (จากการวัดด้วย polysomnography) ที่ระยะเวลา 30 วัน เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน

ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดค่า latency of persistent sleep ที่ระยะเวลา 30 วัน ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า latency of persistent sleep ที่ระยะเวลา 30 วันเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา คือ -19.5, -21.5, -7.5 และ -7.9 นาที ตามลำดับ p -value ทั้งหมด <0.001) และพบผลการศึกษาว่า ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดค่า latency of persistent sleep ที่คืนที่ 1 และ 2 หลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า latency of persistent sleep ที่คืนที่ 1 และ 2 หลังได้รับยา เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา คือ -16.6, -19.5 และ p -value=0.009, <0.001 ตามลำดับ) และเมื่อพิจารณาค่าการเปลี่ยนแปลง wake after sleep onset ที่ระยะเวลา 30 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน มีค่าการเปลี่ยนแปลง wake after sleep onset ที่สูงกว่า กลุ่มที่ได้รับ zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า wake after sleep onset คือ -43.9, -46.4, -36.5 และ -18.6 นาที ตามลำดับ p -value ทั้งหมด <0.001 สำหรับการเปรียบเทียบ lemborexant ทั้ง 2 ขนาดกับยาหลอก, p -value = 0.007, 0.002 สำหรับการเปรียบเทียบ lemborexant ทั้ง 2 ขนาดกับยา zolpidem ER ตามลำดับ)

ด้านความปลอดภัยพบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ อาการปวดศีรษะและง่วงซึม

โดยอาการปวดศีรษะในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบร้อยละ 6.4, 4.9, 5.3 และ 6.2 ตามลำดับ และอาการง่วงซึมในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบร้อยละ 4.1, 7.1, 1.5 และ 1.9 ตามลำดับ โดยไม่พบรายงานพฤติกรรมคล้ายการละเมอ ทำกิจกรรมต่าง ๆ ในขณะหลับ และเมื่อประเมินภาวะถอนยา (withdrawal) โดยใช้แบบประเมิน Tyler Benzodiazepines Withdrawal Symptom (แบบประเมินความรุนแรงของอาการถอนยา ประเมินจาก 20 อาการ โดยแต่ละอาการมีการให้คะแนน 0-2 โดย 0 คือ ไม่มีอาการ และ 2 คือ อาการรุนแรง โดยคะแนนรวมที่มากกว่าหรือเท่ากับ 20 คือ ระดับความรุนแรงที่มีความสำคัญทางคลินิก) โดยผลการประเมินไม่พบภาวะถอนยาจากทั้ง 4 กลุ่มที่ทำการศึกษา (ค่าเฉลี่ยของคะแนนจากทั้ง 4 กลุ่มอยู่ระหว่าง 0.8-1.2)

ดังนั้น จากผลการศึกษาพบว่าการใช้ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน ระยะเวลา 1 เดือน มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคนอนไม่หลับในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี โดยยามีประสิทธิภาพทั้งการรักษาอาการนอนไม่หลับในช่วงเริ่มต้น และอาการตื่นนอนในระหว่างคืน โดยขนาดยา 10 มิลลิกรัม/วัน มีแนวโน้มมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า 5 มิลลิกรัม/วัน อีกทั้งยังมีความปลอดภัย โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ปวดศีรษะและง่วงซึม และไม่พบอาการถอนยาหลังจากหยุด lemborexant

2. การศึกษาของ Kärppä M และคณะ^{29,30} (SUNRISE 2 trial)

Kärppä M และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยการใช้ lemborexant ระยะยาว (1 ปี) ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคนอนไม่หลับ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-5 ทำการศึกษาแบบ global, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group ศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 949 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ lemborexant

5 มิลลิกรัม/วัน 316 คน กลุ่มที่ได้รับ lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน 315 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 318 คน โดยช่วง 6 เดือนแรกในการศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน, 10 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก ในอัตราส่วน 1:1:1 และในช่วงหลังจาก 6 เดือน-1 ปี ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน ในอัตราส่วน 1:1 โดยผู้ป่วยที่เคยได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน จะคงได้รับยาเช่นเดิม ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จะทำการสุ่มให้ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน (การศึกษานี้ได้รับเงินทุนในการศึกษาวิจัยจากบริษัท Eisai Inc.)

วัตถุประสงค์หลักในการศึกษา คือ วัดค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าพารามิเตอร์ subjective sleep onset latency ที่ระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการใช้ยา และกำหนดการตอบสนองต่อการรักษา คือ ในทุกครั้งที่มาติดตามการรักษา ต้องมีค่าเฉลี่ย subjective sleep onset latency ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 นาที (สำหรับปัญหาการนอนหลับยากในช่วงแรก) และต้องมีค่าเฉลี่ย subjective wake after sleep onset ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 นาที และมีค่าที่ลดลงมากกว่า 10 นาที (สำหรับปัญหาการนอนหลับในระหว่างคืน) โดยค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ได้จากบันทึกการนอนหลับอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วย

ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ พบรายงานค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลงของ subjective sleep onset latency ที่ระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลง subjective sleep onset latency คือ -21.81, -28.21 และ -11.43 นาที p -value ทั้งหมด <0.0001) อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน พบรายงานค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง subjective wake after sleep onset ที่ระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้

ยา สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง subjective wake after sleep onset คือ -46.75, -41.95 และ -29.28 นาที p -value = 0.005 และ 0.0105 สำหรับการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ) และพบว่าที่ระยะเวลา 12 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน ยังคงมีการลดลงของ subjective sleep onset latency และ subjective wake after sleep onset (ค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลง subjective sleep onset latency คือ -25.7 และ -32.9 นาที ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง subjective wake after sleep onset คือ -53.4 และ -56.8 นาที ตามลำดับ)

เมื่อพิจารณาประสิทธิภาพในการรักษาในกลุ่มผู้ที่มีปัญหาการนอนไม่หลับในช่วงแรก พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน มีร้อยละของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 31.2, 30.1 และ 17.7 ตามลำดับ p -value ทั้งหมด <0.001) และในกลุ่มผู้ที่มีปัญหาการนอนไม่หลับระหว่างคืน ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน มีร้อยละของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (ร้อยละ 35.0, 30.0 และ 20.4 ตามลำดับ p -value <0.001 และ <0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกตามลำดับ)

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด คือ ภาวะง่วงซึม (ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน, 10 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบรายงานร้อยละ 8.6, 13.1 และ 1.6 ตามลำดับ) และพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant ที่มากกว่าร้อยละ 5 คือ ภาวะง่วงซึม ปวดศีรษะ และอาการไข้ และไม่พบภาวะอาการนอนไม่หลับหลังการหยุดใช้ยาหรือภาวะถอนยาหลังจากหยุดยา ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการนอนไม่หลับเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในระยะยาว ในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี โดยมีประสิทธิภาพทั้งในกลุ่มที่มีปัญหาการนอนหลับในช่วงแรกและในระหว่างคืน อีกทั้งยังมีความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบรายงานมากที่สุดจากการใช้ยา คือ อาการง่วงซึม

คำแนะนำในการใช้ lemborexant

ขนาดยา lemborexant เริ่มต้น คือ 5 มิลลิกรัม/วัน โดยรับประทานก่อนนอน และมีระยะเวลาการนอนอย่างน้อย 7 ชั่วโมง ขนาดยา lemborexant สูงสุดที่แนะนำคือ 10 มิลลิกรัม/วัน และมีคำแนะนำในการปรับขนาดยา lemborexant ในสถานะต่าง ๆ^{31,32} ดังแสดงในตารางที่ 5

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ suvorexant และ lemborexant

Kishinev T และคณะ³³ ทำการศึกษาวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ lemborexant, suvorexant, zolpidem ER และยาหลอก ในการรักษาโรคนอนไม่หลับ โดยคัดเลือกงานวิจัยในรูปแบบ double-blind randomized controlled trials และมีวัตถุประสงค์หลักในการวิจัย คือ ศึกษาประสิทธิภาพจากการใช้ยาโดยพิจารณาจากผลต่างของค่าเฉลี่ยมาตรฐานของค่าพารามิเตอร์ subjective time to sleep onset, subjective total sleep time และ subjective wake-after-sleep onset ที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์ (การศึกษานี้ได้รับเงินทุนในการศึกษาวิจัยจาก Health and Labor Sciences Research Grants)

ผลการศึกษา พบ 4 การศึกษาที่ผ่านตามเกณฑ์ของระเบียบวิธีวิจัย มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 3,237 คน ค่าเฉลี่ยของอายุ คือ 58 ปี แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน (589 คน) กลุ่มที่ได้รับ lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน (592 คน) กลุ่มที่ได้รับ suvore-

ตารางที่ 5 คำแนะนำในการปรับขนาดยา lemborexant ในสภาวะต่าง ๆ^{31,32}

ขนาดยาที่แนะนำ	สภาวะ
5 มิลลิกรัม/วัน	- ผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี - การทำงานของตับแย่งระดับปานกลาง (Child-Pugh B) - ใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง cytochrome 3A4 (น้อย) เช่น chloroxazone, ranitidine
ไม่แนะนำให้ใช้ยา	- ผู้ป่วยที่แพ้ยาหรือแพ้ส่วนประกอบต่าง ๆ ในผลิตภัณฑ์ (ข้อห้ามใช้) - โรคลมหลับ (ข้อห้ามใช้) - การทำงานของตับแย่งระดับรุนแรง (Child-Pugh C) - ใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง cytochrome 3A4 (ปานกลาง-รุนแรง) เช่น - clarithromycin, ketoconazole, itraconazole (ยับยั้ง cytochrome 3A4 รุนแรง) - verapamil, diltiazem, fluconazole (ยับยั้ง cytochrome 3A4 ปานกลาง) - ใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำ cytochrome 3A4 (ปานกลาง-รุนแรง) เช่น - carbamazepine, rifampicin, St. John's wort (เหนี่ยวนำ cytochrome 3A4 รุนแรง) - bosentan, efavirenz, etravirine (เหนี่ยวนำ cytochrome 3A4 ปานกลาง) - ใช้ร่วมกับยาหรือสารที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง (รุนแรง) เช่น alcohol, orphenadrine, kratom, thalidomide

xant 20 และ 15 มิลลิกรัม/วัน (493 คน) กลุ่มที่ได้รับ zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน (263 คน) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (1,300 คน)

ด้านประสิทธิภาพ พบรายงานผลต่างของค่าเฉลี่ยมาตรฐานของค่าพารามิเตอร์ subjective time to sleep onset, subjective total sleep time และ subjective wake-after-sleep onset ที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์หลังการใช้ยาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ดังแสดงในตารางที่ 6 โดยกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 4 รายการ มีรายงานผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐานของทุกค่าพารามิเตอร์ตามวัตถุประสงค์หลักที่ศึกษาที่เหนือกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.05) โดยกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน มีแนวโน้มที่มีผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐานของทุกค่าพารามิเตอร์ที่เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับยาอื่นในการรักษา อีกทั้งผลการศึกษาระยะเวลา 1 เดือนและ 3 เดือน มีแนวโน้มที่สอดคล้อง

กับที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์

ด้านความปลอดภัย พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน พบรายงานการหยุดใช้ยาจากทุกสาเหตุที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน suvorexant 20 และ 15 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value ทั้งหมด <0.05) และในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน และ suvorexant 20 และ 15 มิลลิกรัม/วัน มีรายงานอุบัติการณ์ภาวะง่วงซึมที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก คือ 3.70 (1.61-13.52) และ 2.05 (1.17-3.57) ตามลำดับ)

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน มีรายงานประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโรคนอนไม่หลับที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์ 1 เดือน และ 3 เดือน

ตารางที่ 6 ผลต่างของค่าเฉลี่ยมาตรฐานของค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพของ lemborexant, suvorexant และ zolpidem ER เปรียบเทียบกับยาหลอก³³

พารา- มิเตอร์	ผลต่างของค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น) ที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์			
	LEM 5 มิลลิกรัม/วัน	LEM 10 มิลลิกรัม/วัน	SUV 20 และ 15 มิลลิกรัม/วัน	ZOL 6.25 มิลลิกรัม/วัน
sTSO	-0.48 (-0.60, -0.36)	-0.51 (-0.63, -0.39)	-0.21 (-0.33, -0.10)	-0.30 (-0.46, -0.14)
sTST	-0.33 (-0.46, -0.21)	-0.58 (-0.70, -0.45)	-0.34 (-0.46, -0.23)	-0.42 (-0.59, -0.25)
sWASO	-0.26 (-0.40, -0.11)	-0.42 (-0.57, -0.28)	-0.18 (-0.32, -0.05)	-0.37 (-0.56, -0.18).

LEM: lemborexant; SUV: suvorexant; ZOL: zolpidem ER

sTSO: subjective time to sleep onset

sTST: subjective total sleep time

sWASO: subjective wake-after-sleep onset

เมื่อเปรียบเทียบกับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน, suvorexant 20 และ 15 มิลลิกรัม/วัน และ zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน อย่างไรก็ตาม lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน ก็ยังพบรายงานความเสี่ยงในการเกิดภาวะง่วงซึมได้สูงเช่นกัน

สรุป

Suvorexant และ lemborexant เป็นยาในกลุ่ม dual orexin receptor antagonists โดยฤทธิ์ในการปิดกั้นตัวรับ orexin 1 และ 2 จะลดภาวะความตื่นตัว และเหนียวนาให้เกิดการนอนหลับ โดยพบว่า lemborexant สามารถจับและปลดปล่อยจากตัวรับ orexin ได้อย่างรวดเร็วเมื่อเปรียบเทียบกับ suvorexant ทำให้ไม่เกิดผลตกค้างของฤทธิ์ยาในระหว่างวัน ปัจจัยที่สำคัญที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และต้องพิจารณาเมื่อมีการใช้ยาทั้ง 2 รายการ คือ อาหาร (ไขมันสูงและแคลอรีสูง) ปฏิกริยาระหว่างยาร่วมเนื่องจาก cytochrome 3A4 ภาวะพร่องของตับตามระดับ Child-Pugh อีกทั้ง suvorexant พบว่าปัจจัยเรื่องเพศและดัชนีมวลกายยังเป็นปัจจัยที่สำคัญ

ที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และควรพิจารณาเพิ่มเติมเมื่อมีการใช้ยา ทั้ง suvorexant และ lemborexant ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคนอนไม่หลับ ทั้งรูปแบบหลับยากในช่วงเริ่มต้น (sleep onset) และ/หรือตื่นบ่อยในช่วงกลางดึก (sleep maintenance) ในผู้มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป โดย lemborexant มีแนวโน้มมีประสิทธิภาพในการรักษาที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ suvorexant และในด้านความปลอดภัย ยาทั้ง 2 รายการ พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ภาวะง่วงซึม แต่เมื่อใช้ยาอย่างต่อเนื่องภาวะง่วงซึมจะมีแนวโน้มที่ลดลง อีกทั้งพบรายงานอาการนอนไม่หลับหลังหยุดยาได้ในช่วงแรก แต่ไม่พบอาการนอนยาอื่น ๆ ภาวะวิตกกังวล ภาวะทรมาน รวมถึงผลข้างเคียงด้านอื่น เช่น anticholinergic เมื่อใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน อย่างไรก็ตามต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยแบบ head to head กับยากลุ่มอื่น ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคนอนไม่หลับต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):197–245.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. p361-422.
3. Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Petukhova M, Roth T, et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the American Insomnia Survey (AIS). *Sleep.* 2011;34(8):997–1011.
4. Dopp JM, Phillips BG. Sleep disorders. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiological approach.* 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p.1115-26.
5. Neubauer DN, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Buttoo K, Monti JM. Pharmacotherapy of insomnia. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2018;10:1-7.
6. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk D-J, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. *J Psychopharmacol.* 2019;33(8):923–47.
7. FDA-Approved Drugs [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
8. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 5th ed. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2021. p401-48.
9. Owens J, Gruber R, Brown T, Corkum P, Cortese S, O'Brien L, et al. Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group. *J Atten Disord.* 2013;17(7):550–64.
10. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep.* 2011;34(7):845–58.
11. Scammell TE, Winrow CJ. Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2011;51(1):243–66.
12. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(3):171–81.
13. Kakizaki M, Tsuneoka Y, Takase K, Kim SJ, Choi J, Ikkyu A, et al. Differential roles of each orexin receptor signaling in obesity. *iScience.* 2019;20:1–13.
14. Gotter AL, Webber AL, Coleman PJ, Renger JJ, Winrow CJ. International union of basic and clinical pharmacology. LXXXVI. Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3):389–420.
15. Equihua AC, De La Herrán-Arita AK, Drucker-Colin R. Orexin receptor antagonists as therapeutic agents for insomnia. *Front Pharmacol.* 2013;4:1-10.
16. 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.
17. Fekedulegn D, Andrew ME, Shi M, Violanti JM, Knox S, Innes KE. Actigraphy-based assessment of sleep parameters. *Ann Work Expo Health.* 2020;64(4):350–67.
18. Norman JL, Anderson SL. Novel class of medications, orexin receptor antagonists, in the treatment of insomnia - critical appraisal of suvorexant. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:239–47.
19. Beuckmann CT, Suzuki M, Ueno T, Nagaoka K, Arai T, Higashiyama H. In vitro and in silico characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;362(2):287-95.
20. Patel KV, Aspesi AV, Evoy KE. Suvorexant: a dual orexin receptor antagonist for the treatment of sleep onset and sleep maintenance insomnia. *Ann Pharmacother.* 2015;49(4):477–83.
21. Lexicomp. Suvorexant: Drug information [Internet]. UpToDate; [cited 2022 Jan 26]. Available from:

- <https://www.uptodate.com/contents/suvorexant-drug-information>, https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/belsomra/belsomra_pi.pdf
22. BELSOMRA® (suvorexant) prescribing information [Internet]. Merck & Co., Inc.; 2021 [cited 2022 Jan 31]. Available from: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/belsomra/belsomra_pi.pdf
23. Sutton EL. Profile of suvorexant in the management of insomnia. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:6035–42.
24. Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, Snyder E, Liu K, Snively DB, et al. Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials. *Biol Psychiatry.* 2016;79(2):136–48.
25. Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snively DB, Hutzelmann J, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(5):461–71.
26. Scott LJ. Lemborexant: first approval. *Drugs.* 2020;80(4):425–32.
27. Neubauer DN. Lemborexant for insomnia. *Current Psychiatry.* 2020;19(11):43-9.
28. Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, Mayleben D, Kumar D, Dhadda S, et al. Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1918254. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18254.
29. Kärppä M, Yardley J, Pinner K, Filippov G, Zammit G, Moline M, et al. Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep.* 2020;43(9):1-11.
30. Yardley J, Kärppä M, Inoue Y, Pinner K, Perdomo C, Ishikawa K, et al. Long-term effectiveness and safety of lemborexant in adults with insomnia disorder: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Sleep Med.* 2021;80:333–42.
31. DAYVIGO® (lemborexant) prescribing information [Internet]. Eisai Inc; 2021 [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.dayvigo.com/-/media/Files/DAYVIGO/PDF/prescribing-information.pdf>
32. Lexicomp. Lemborexant: drug information [Internet]. Uptodate; [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/lemborexant-drug-information>
33. Kishi T, Nomura I, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, et al. Lemborexant vs suvorexant for insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2020;128:68–74.