

Daridorexant: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคนอนไม่หลับ

Daridorexant: A New Approach for Insomnia



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-03-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 มีนาคม 2566

วันที่หมดอายุ : 29 กุมภาพันธ์ 2567

สุวิชา สเวกกุลชล ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

e-mail: dsb35833@gmail.com

Suwitcha Sawekkulchol, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: dsb35833@gmail.com

บทคัดย่อ

Daridorexant เป็นยาลำดับที่ 3 ในกลุ่ม selective dual orexin receptor antagonist ถัดจากยา suvorexant และ lemborexant โดย daridorexant ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในวันที่ 7 มกราคม พ.ศ. 2565 และจากองค์การยาแห่งสหภาพยุโรปในวันที่ 29 เมษายน พ.ศ. 2565 ให้เป็นยาสำหรับการรักษาโรคนอนไม่หลับในผู้ป่วยที่เริ่มหลับยากหรือไม่สามารถนอนหลับได้นาน ยาออกฤทธิ์โดยไปยับยั้ง orexin A และ orexin B ในการจับกับ orexin type 1 receptor และ orexin type 2 receptor ทำให้สามารถนอนหลับได้ดีขึ้นโดยลดเวลาในการเข้าสู่การหลับและลดการตื่นในช่วงของการนอนหลับ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ในผู้ป่วยทั้งผู้ใหญ่และผู้สูงอายุสามารถทนต่อยาได้ดีและยามีข้อมูลความปลอดภัยสูง รวมทั้งยายังมีประสิทธิภาพในการช่วยทำให้หลับได้ในผู้ป่วยที่นอนไม่หลับโดยยังคงรักษาโครงสร้างของการนอนได้และไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดในเช้าวันถัดมาหลังจากรับประทานยา จากที่กล่าวมาจึงทำให้ daridorexant มีความแตกต่างจากยานอนหลับกลุ่มอื่น ๆ เช่น benzodiazepines, tricyclic antidepressant และ antihistamines

Abstract

Daridorexant is the third selective dual orexin receptor antagonist after suvorexant and lemborexant. It was approved by the U.S. Food and Drug Administration on 7th January 2022 and the European Medicines Agency on 29th April 2022 for treatment of insomnia characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance. Daridorexant blocks the binding of orexin A and orexin B to orexin type 1 receptor and orexin type 2 receptor, presumed to suppress wake drive including improving sleep onset and sleep maintenance. Systematic review showed that daridorexant was well tolerated with a favorable safety profile in adult and elderly patients. It promotes sleep with preserved sleep-architecture and its action leaves no next-morning side effects, which sets it apart from other hypnotic agents such as benzodiazepines, tricyclic antidepressant and antihistamines.

รับบทความ: 14 ตุลาคม 2565

แก้ไข: 11 กุมภาพันธ์ 2566

ตอบรับ: 12 มีนาคม 2566

คำสำคัญ: daridorexant; dual orexin receptor antagonist; โรคนอนไม่หลับ

Keyword: daridorexant; dual orexin receptor antagonist; insomnia

การอ้างอิงบทความ:

สุวิชา สวกกุลชล. Daridorexant: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคนอนไม่หลับ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(1):93-100.

Citation:

Sawekkulchol S. Daridorexant: a new approach for insomnia. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(1):93-100.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายเกี่ยวกับ daridorexant ยาใหม่สำหรับโรคนอนไม่หลับ
2. พิจารณาเลือกใช้ daridorexant ตรงตามข้อบ่งใช้ของผู้ป่วย
3. พิจารณาหยุดยา หรือลดขนาดยา daridorexant ได้

บทนำ

โรคนอนไม่หลับ (insomnia) คือ โรคที่ใช้ระยะเวลาในการนอนตั้งแต่เข้านอนจนถึงหลับ (sleep latency) นานมากกว่า 30 นาที มีการตื่นระหว่างคืนหลังจากหลับไปแล้วและไม่สามารถหลับต่อได้ภายใน 30 นาที มีตื่นนอนเร็วกว่าปกติ โดยมีอาการอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ประเภทของการนอนไม่หลับแบ่งตาม International Classification of Sleep Disorder ได้ 3 ประเภท คือ (1) การนอนไม่หลับระยะสั้น มีอาการนอนไม่หลับ 3 ครั้งต่อสัปดาห์น้อยกว่า 3 เดือน (2) การนอนไม่หลับเรื้อรัง มีอาการนอนไม่หลับ 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 3 เดือนขึ้นไป และ (3) การนอนไม่หลับชนิดอื่น ๆ ที่ไม่สามารถเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคนอนไม่หลับเรื้อรังระยะสั้นได้¹ นอกจากนี้การนอนไม่หลับยังสามารถแบ่งตามสาเหตุได้เป็น การนอนไม่หลับปฐมภูมิ (primary insomnia) และการนอนไม่หลับทุติยภูมิ (secondary insomnia) โดยการนอนไม่หลับปฐมภูมิ จะมีอาการนอนไม่หลับที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคอื่น ๆ รวมถึงการใช้ยาหรือสารต่าง ๆ ส่วนการนอนไม่หลับทุติยภูมิ จะมีอาการนอนไม่หลับที่เกี่ยวข้องกับโรคอื่น ๆ เช่น โรคซึมเศร้า หรือมีความเกี่ยวข้องกับยาหรือสารต่าง ๆ¹ ประชากร 1 ใน 3 ที่นอนไม่หลับ จำนวนร้อยละ 10-15 มีการรายงานการทํากิจกรรมระหว่างวันที่สำคัญบกพร่อง² ดังนั้นปัญหาการนอนไม่หลับหากเกิดขึ้นเป็นระยะเวลา

นานอาจส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวันรวมทั้งมีผลต่อเรื่องสุขภาพ ความสัมพันธ์ส่วนตัว อาชีพ การศึกษา และการเข้าสังคมได้

เป้าหมายของการรักษาการนอนไม่หลับคือ การเพิ่มคุณภาพและจำนวนชั่วโมงในการนอน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการทำกิจกรรมระหว่างวัน และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย คำแนะนำโดยสมาคมเวชศาสตร์การนอนหลับของประเทศสหรัฐอเมริกา (American Academy of Sleep Medicine; AASM) แนะนำให้ใช้วิธีการบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม (cognitive-behavioural therapy; CBT) ซึ่งเป็นการรักษาทางเลือกแรกเนื่องจากมีหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์³ แต่อย่างไรก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากที่ไม่สามารถนอนหลับได้และผู้ป่วยบางส่วนก็ไม่สามารถทำ CBT ได้อย่างสม่ำเสมอ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ต้องใช้ยานอนหลับในการรักษาโดยยานอนหลับที่มีในปัจจุบัน ได้แก่ ยาในกลุ่ม benzodiazepines, non-benzodiazepines, tricyclic antidepressant, melatonin agonist, antihistamine และ muscle relaxant ส่วนยานอนหลับกลุ่มใหม่คือ selective dual orexin receptor antagonist (DORA) ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) ยาชนิดแรกในกลุ่มคือ suvorexant (Belsomra®) ได้รับการขึ้นทะเบียนในปี พ.ศ. 2557⁴ และยาชนิดที่สองคือ lemborexant

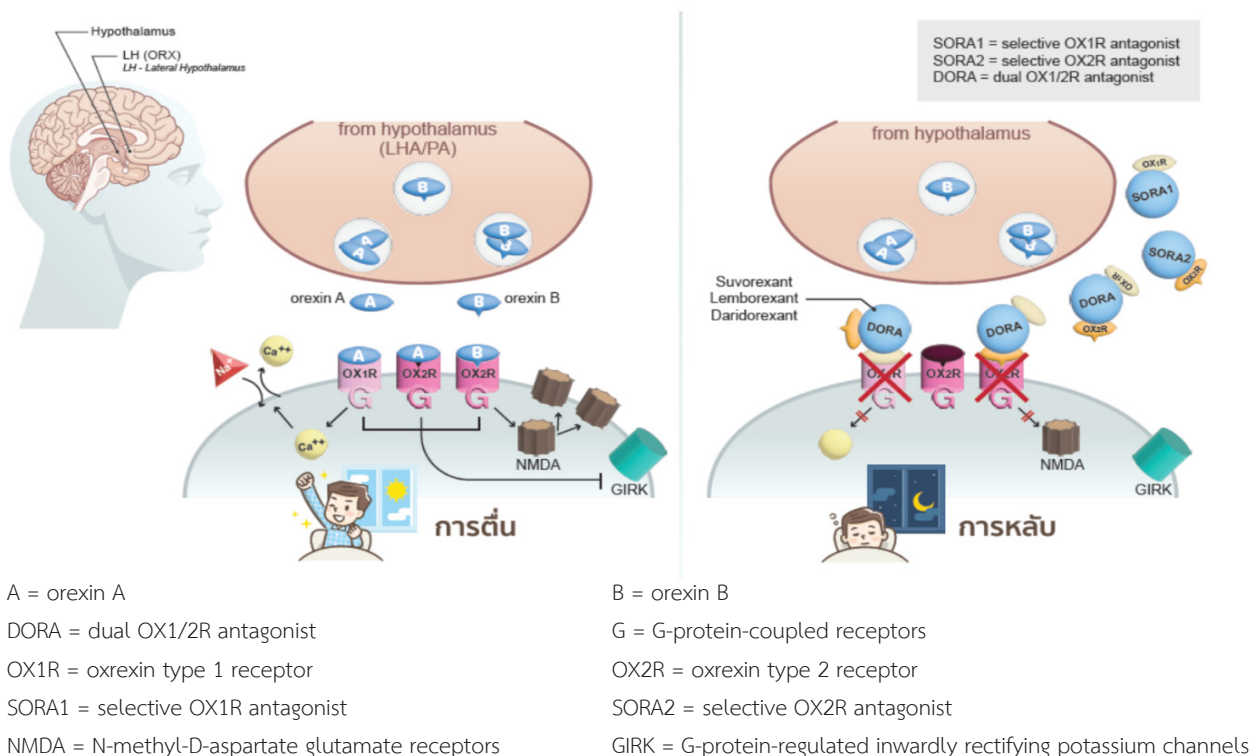
(Dayvigo®) ได้รับการขึ้นทะเบียนในปี พ.ศ. 2562⁵ สำหรับ daridorexant (Quviviq®) เป็นยาลำดับที่สามในกลุ่มนี้ และได้รับการขึ้นทะเบียนจาก U.S. FDA ในวันที่ 7 มกราคม พ.ศ. 2565⁶ และได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (EMA) ในวันที่ 29 เมษายน พ.ศ. 2565⁷

สารสื่อประสาท orexin (hypocretin) ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1998 และพบว่ามีอยู่ 2 ชนิดคือ orexin A (hypocretin-1) และ orexin B (hypocretin-2) โดย orexin ถูกสร้างจากเซลล์ประสาทของสมองส่วน hypothalamus ซึ่งจะส่งสัญญาณผ่าน orexin type 1 receptors (OX1R) และ orexin type 2 receptors (OX2R) โดยทั้ง 2 receptors นี้เป็น G-protein coupled receptors⁸⁻⁹ orexin A จะไปจับกับ OX1R ได้ดีกว่า ในขณะที่ OX2R สามารถจับได้ทั้ง orexin A และ orexin B สารสื่อประสาท orexin จะอยู่ในสมองส่วน lateral, dorsomedial และ peripheral lateral hypothalamus เซลล์ประสาท orexin มีอยู่ประมาณ 70,000

เซลล์ ส่งสัญญาณทั่วสมองและไขสันหลังผ่านก้านสมองสมองส่วน cortical และสมองส่วน limbic ซึ่งจะไปกระตุ้นการส่งสัญญาณประสาทผ่านระบบ cholinergic และ monoaminergic ของ ascending arousal system โดยรูปแบบการกระจายตัวของเซลล์ประสาทเหล่านี้มีความเกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ต่าง ๆ ได้แก่ การควบคุมความอยากอาหาร, metabolism, ระบบการให้รางวัล ความเครียด ระบบการทำงานอัตโนมัติ รวมทั้งควบคุมการตื่นและการนอนหลับ บทบาทของเซลล์ประสาท orexin ในการควบคุมวงจรการหลับและตื่น นำไปสู่การพัฒนาในกลุ่ม dual orexin receptor antagonist สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ¹⁰ ได้แก่ suvorexant, lemborexant และ daridorexant

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

Daridorexant ยับยั้งสารสื่อประสาท orexin A และ orexin B ในการจับกับ OX1R และ OX2R ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งผลของยาที่ไปจับกับ OX1R และ OX2R ทำให้



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11

นอนหลับได้เร็วและนานขึ้น รวมทั้งยับยั้งการกระตุ้นการตื่นตัว¹⁰ นอกจากนั้นยา ยังไม่มีผลกับ neural pathways ที่ส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยในการกระตุ้นระบบประสาท GABA กล่าวคือ ยาไม่ทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับที่รุนแรงกว่าตอนที่ยังไม่ได้ใช้ยานอนหลับ (rebound insomnia)

เภสัชพลศาสตร์

Daridorexant มีค่า inhibition constant (Ki) สำหรับ OX1R และ OX2R เท่ากับ 0.47 และ 0.93 nM ตามลำดับ⁶

ผลต่อหัวใจ: การให้ daridorexant ในขนาดแนะนำและขนาดยา 4 เท่าของขนาดสูงสุดที่แนะนำ คือ 200 mg ในอาสาสมัคร พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกกับการเกิด QT interval ที่นานขึ้น⁶

แอลกอฮอล์: การให้ daridorexant ขนาด 50 mg ครั้งเดียวร่วมกับแอลกอฮอล์ โดยระดับเลือดของยาอยู่ที่ 0.6 g/L จะทำให้เกิดความบกพร่องของการเคลื่อนไหวและความตื่นตัวเพิ่มมากขึ้นได้⁶

Citalopram: การให้ daridorexant ขนาด 50 mg ร่วมกับ citalopram ขนาด 20 mg ในอาสาสมัคร สุขภาพดี ไม่พบความบกพร่องของการเคลื่อนไหวและความตื่นตัวอย่างมีนัยสำคัญ⁶

เภสัชจลนศาสตร์

ระดับยา daridorexant ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนเมื่อให้ยาขนาด 25 และ 50 mg ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยาใกล้เคียงกันเมื่อให้ยาหลายครั้งและให้ยาครั้งเดียว โดยยาไม่มีการสะสมในเลือด⁶

การดูดซึมยา

Daridorexant จะถึงระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด (Cmax) ภายใน 1-2 ชั่วโมง โดยยามีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 62 ในอาสาสมัคร สุขภาพดี อาหารไขมันและแคลอรีสูงจะทำให้ Tmax นานขึ้นกว่าปกติประมาณ 1.3 ชั่วโมง และลดค่า Cmax ได้ร้อยละ 16⁶

การกระจายตัวของยา

ค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) อยู่ที่ 31 ลิตร ค่า protein binding ร้อยละ 99.7 และ blood to plasma ratio เท่ากับ 0.64⁶

การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิต (half-life; $t_{1/2}$) อยู่ที่ประมาณ 8 ชั่วโมง⁶

การเปลี่ยนสภาพยา

ยาส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ประมาณร้อยละ 89 ซึ่งส่วนใหญ่ผ่านกระบวนการ oxidative transformations มีประมาณน้อยกว่าร้อยละ 3 ที่ยาถูกเปลี่ยนสภาพผ่านเอนไซม์ CYP ตัวอื่น⁶

การขจัดยา

ยาถูกขจัดออกจากร่างกายทางอุจจาระเป็นหลัก ประมาณร้อยละ 57 ส่วนยาอีกประมาณร้อยละ 28 ถูกขจัดออกทางปัสสาวะในรูปของ metabolites และมียาในรูป parent drug น้อยมากที่ถูกพบในอุจจาระและปัสสาวะ⁶

ปฏิกิริยาระหว่างยา

เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนสภาพผ่านเอนไซม์ CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้รับประทาน daridorexant ร่วมกับยาในกลุ่ม strong CYP3A4 inhibitors เช่น itraconazole, clarithromycin และยาในกลุ่ม strong CYP3A4 inducers เช่น rifampicin, carbamazepine สำหรับยาในกลุ่ม moderate CYP3A4 inhibitors เช่น fluconazole, verapamil แนะนำให้ลดขนาดยาเป็น 25 mg วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน⁶

Daridorexant เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นที่สุดในกลุ่ม selective dual orexin receptor antagonist คือ 8 ชั่วโมง⁶ และยาทั้ง 3 ตัวในกลุ่มนี้ ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ CYP3A4 โดยมีข้อมูลแสดงตามตารางที่ 1

การศึกษาทางคลินิก

จากการศึกษาในหนูทดลอง การให้ daridorexant ที่ขนาด 30 mg/kg ช่วยลดการใช้เวลาในการตื่นตัวร้อยละ

ตารางที่ 1 ข้อมูลเปรียบเทียบของยาในกลุ่ม selective dual orexin receptor antagonist⁴⁻⁶

รายการยา	ขนาดยาที่ แนะนำ	ค่าครึ่งชีวิต	การเปลี่ยน สภาพยา	ปฏิกิริยาระหว่างยา
Suvorexant	10–20 mg	12 ชั่วโมง	เอนไซม์ CYP3A4	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ strong CYP3A4 inhibitors หรือ inducers
Lemborexant	5–10 mg	17–19 ชั่วโมง	เอนไซม์ CYP3A4	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ strong CYP3A4 inhibitors หรือ inducers
Daridorexant	25–50 mg	8 ชั่วโมง	เอนไซม์ CYP3A4	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ strong CYP3A4 inhibitors หรือ inducers

ละ 22 รวมทั้งช่วยเพิ่มการใช้เวลาสำหรับ non-REM sleep ร้อยละ 29 และ REM sleep ร้อยละ 84 โดยเมื่อเปรียบเทียบกับหนุทดลองที่ไม่ได้รับยา สัดส่วนของ non-REM sleep และ REM sleep ในช่วงเวลานอนทั้งหมดของหนุที่ได้รับยาจะมากกว่า นอกจากนี้ยายังลดระยะเวลาก่อนเข้าสู่การนอนแบบ non-REM sleep และ REM sleep อย่างมีนัยสำคัญด้วย¹²

จากการศึกษาประสิทธิภาพของ daridorexant ในผู้ป่วยโรคนอนไม่หลับจำนวน 2 การศึกษา¹³ ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยรวมทั้งหมด 1,854 คน ในการศึกษาที่ 1 มีผู้ป่วย 930 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ daridorexant ในขนาด 25 mg จำนวน 310 คน และขนาด 50 mg จำนวน 310 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 310 คน ซึ่งให้รับประทานยาวันละ 1 ครั้งในตอนเย็น และในการศึกษาที่ 2 มีผู้ป่วย 924 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ daridorexant ในขนาด 25 mg จำนวน 309 คน และขนาด 10 mg จำนวน 307 คน (ขนาด 10 mg เป็นขนาดที่ไม่ได้แนะนำในการรักษา) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 308 คน ซึ่งให้รับประทานยาวันละ 1 ครั้ง ในตอนเย็น โดยทั้ง 2 การศึกษาให้ยาเป็นระยะเวลา 3 เดือน ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ผลลัพธ์หลักที่วัดผลจากการตรวจสรีรวิทยาการนอนหลับ (polysomnography) มีการเปลี่ยนแปลง ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่เข้านอนจนถึงช่วงที่นอนหลับได้นาน (latency to persistent sleep; LPS) และความเปลี่ยนแปลงของการตื่นตัวหลังนอนหลับ (wake after sleep onset; WASO) จากค่าพื้นฐานที่

เดือนที่ 1 และเดือนที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย LPS จะวัดผลในเรื่องการเริ่มนอนหลับ (sleep onset) ส่วน WASO จะวัดผลในเรื่องการนอนอย่างต่อเนื่อง (sleep maintenance) สำหรับผลลัพธ์รองในการศึกษา คือ การวัดความเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาการนอนทั้งหมดที่รายงานโดยผู้ป่วย (self-reported total sleep time; sTST) และคะแนนหัวข้อการนอนหลับจากแบบประเมิน IDSIQ (IDSIQ sleepiness domain score) ซึ่งในการศึกษาที่ 1 พบว่า เมื่อครบ 1 เดือน ค่า WASO ลดลง 22.8 นาที (p -value < 0.0001) และลดลง 12.2 นาที (p -value < 0.0001) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 50 และ 25 mg ตามลำดับ และเมื่อครบ 3 เดือน ค่า WASO ลดลง 18.3 นาที (p -value < 0.0001) และลดลง 11.9 นาที (p -value < 0.0001) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 50 และ 25 mg ตามลำดับ ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่า ค่า LPS ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 50 mg ลดลง 11.4 นาที (p -value < 0.0001) หลังครบ 1 เดือน และลดลง 11.7 นาที (p -value < 0.0001) หลังครบ 3 เดือน ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 25 mg ลดลง 8.3 นาที (p -value = 0.0005) หลังครบ 1 เดือน และลดลง 7.6 นาที (p -value = 0.0015) หลังครบ 3 เดือน โดยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 50 และ 25 mg พบว่า sTST เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ IDSIQ sleepiness domain score ดีขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่มีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 50 mg ส่วนในการศึกษาที่ 2 พบว่า เมื่อครบ 1 เดือน ค่า WASO ลดลง 11.6

นาที่ (p -value = 0.001) และเมื่อครบ 3 เดือนลดลง 10.3 นาที่ (p -value = 0.0028) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 25 mg ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การได้รับยาในขนาด 25 mg ไม่สัมพันธ์กับความแตกต่างของค่า LPS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่ 1 และ 3 เดือน สำหรับผลลัพธ์รองพบว่า การได้รับยาในขนาด 25 mg สัมพันธ์กับ sTST ที่ดีขึ้นแต่ไม่สัมพันธ์กับ IDSIQ sleepiness domain score ขณะที่การได้รับยาในขนาด 10 mg ไม่สัมพันธ์กับความเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์ใด ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในส่วนประสิทธิภาพของยา daridorexant มีความใกล้เคียงกันสำหรับกลุ่มผู้ป่วยในด้านอายุ เพศ เชื้อชาติ และภูมิภาค

จากการศึกษาในมนุษย์เรื่องความสามารถทำให้ติดยา¹⁴ ซึ่งมีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 63 คน ผลของการให้ daridorexant ครั้งเดียวในขนาด 50 mg, 100 mg และ 150 mg zolpidem 30 mg และ suvorexant 150 mg เทียบกับยาหลอกพบว่า ที่ขนาดยา 50 mg มีความสามารถทำให้ติดยาได้น้อยกว่า zolpidem 30 mg และ suvorexant 150 mg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็มีความสามารถทำให้ติดยาได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนในขนาด 100 mg และ 150 mg (ขนาดยาเป็น 2 และ 3 เท่า ของขนาดยาที่แนะนำ) มีความสามารถทำให้ติดยาได้เทียบเท่า zolpidem 30 mg และ suvorexant 150 mg

จากการศึกษาผลของ daridorexant ต่อประสิทธิภาพการขับรถในช่วงเช้าวันถัดมาของผู้สูงอายุ⁶ เมื่อให้ยาเพียงครั้งเดียวและหลายครั้งในช่วงกลางคืน พบว่าการให้ยาในขนาด 50 mg และ 100 mg (ขนาดยาเป็น 2 เท่าของขนาดยาที่แนะนำ) เทียบกับ zopiclone ที่เป็นยานอนหลับในกลุ่ม nonbenzodiazepines ในขนาด 7.5 mg มีผลทำให้ประสิทธิภาพการขับรถในเช้าวันถัดมาบกพร่องได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกหลังจากให้ยาครั้งเดียว ในส่วนผลของการให้ daridorexant ในขนาด 50 mg และ 100 mg ติดต่อกัน 4 คืน จะไม่มีผลกระทบสำหรับประสิทธิภาพในการขับรถอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่

อย่างไรก็ตามในการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยบางรายมีความบกพร่องในการขับรถเพิ่มขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำเมื่อรับประทานยาว่า ความสามารถในการขับรถในเช้าวันถัดมาอาจบกพร่องได้ หลังจากรับประทานยาในช่วงกลางคืนแล้ว⁶

ข้อบ่งใช้

Daridorexant ได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจาก U.S. FDA สำหรับการรักษาโรคนอนไม่หลับในผู้ป่วยที่เริ่มหลับยากหรือไม่สามารถนอนหลับได้นาน⁶

ขนาดยา

ขนาดยาที่แนะนำคือ 25–50 mg ต่อวัน โดยเริ่มรับประทานยาภายใน 30 นาทีก่อนเข้านอน และมีระยะเวลาการนอนอย่างน้อย 7 ชั่วโมง⁶

ขนาดยาในกลุ่มประชากรเฉพาะ

ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับระดับปานกลาง (Child-Pugh score เท่ากับ 7-9) แนะนำให้ยาในขนาด 25 mg และผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับระดับสูง (Child-Pugh score มากกว่าหรือเท่ากับ 10) ไม่แนะนำให้รับประทานยา⁶

คำเตือนและข้อระวังในการใช้ยา

1. Daridorexant มีผลในการกดระบบประสาทส่วนกลาง จึงเกิดความบกพร่องในการทำกิจกรรมระหว่างวัน เช่น การขับรถ นอกจากนั้น การรับประทานร่วมกับยาที่กดประสาทส่วนกลางอื่น ๆ เช่น ยาในกลุ่ม benzodiazepines, opioids, tricyclic antidepressants และแอลกอฮอล์ อาจเพิ่มความเสี่ยงในการกดประสาทส่วนกลางได้ ยายังทำให้เกิดอาการง่วงซึมได้ ดังนั้นในผู้ป่วยสูงอายุจึงต้องระวังเป็นพิเศษในเรื่องการหกล้ม⁶

2. อาการซึมเศร้าแย่งลง หรือมีความคิดอยากฆ่าตัวตายได้ จำเป็นต้องมีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาทางจิตเวช⁶

3. อาการผีอำ (sleep paralysis) การเห็นภาพหลอนขณะกำลังจะหลับ (hypnopompic hallucinations) และอาการคล้ายกล้ามเนื้ออ่อนแรง (cataplexy-like symptoms)⁶

4. พฤติกรรมการนอนที่ซับซ้อน ได้แก่ อาการนอนละเมอเดิน อาการนอนละเมอขับรถ และการทำกิจกรรมต่าง ๆ โดยที่ยังไม่ตื่นอย่างเต็มที่ ควรพิจารณาหยุดยาทันทีที่เกิดเหตุการณ์เหล่านี้⁶

5. กรณีมีการกดทางเดินหายใจ ควรพิจารณาหยุดยา ในส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางที่จำเป็นต้องใช้เครื่องอัดอากาศขณะหายใจเข้า หรือผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับสูง และผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรัง ยังไม่มีการศึกษาในการให้ daridorexant⁶

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ของยาที่พบบ่อย (มีรายงาน $\geq$ ร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่ได้รับ daridorexant ซึ่งมีอุบัติการณ์เกิด $\geq$ ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก) ได้แก่ เยื่อจมูกและลำคออักเสบ (nasopharyngitis) ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ง่วงนอน และอ่อนเพลีย ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อย ได้แก่ อาการผีอำ (sleep paralysis) การเห็นภาพหลอนขณะกำลังจะหลับ (hypnopompic hallucinations)¹⁰

ความเป็นพิษของยา

จากการศึกษาในสุนัข การให้ยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 30 mg/kg/day พบว่า สุนัขมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยระดับยาที่สังเกตไม่พบอาการคือ 20

mg/kg/day⁶

ข้อห้ามในการใช้ยา

ห้ามใช้ daridorexant ในผู้ป่วยโรคลมหลับ (narcolepsy)⁶

การติดตามการใช้ยา

ควรมีการประเมินและทบทวนค่าการทำงานของตับอย่างสม่ำเสมอเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสม¹⁰

สรุป

Daridorexant เป็นยาในกลุ่ม selective dual orexin antagonist (DORA) ที่สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้ดี ออกฤทธิ์ได้เร็ว ข้อดีที่ดีกว่ายาในกลุ่มเดียวกันคือ ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นทำให้ยาไม่ส่งผลข้างเคียงหรือมีผลข้างเคียงน้อยในเช้าวันถัดมาหลังจากที่รับประทานยา ผู้ป่วยสามารถทำกิจกรรมต่าง ๆ ระหว่างวันได้ดีขึ้น และที่สำคัญ ยาช่วยให้สามารถนอนหลับโดยยังคงรักษาโครงสร้างของการนอนได้ นอกจากนั้นยายังมีข้อมูลความปลอดภัยสูงทั้งในผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ รวมทั้งพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงน้อย เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ง่วงนอน และอ่อนเพลีย ซึ่งข้อดีเหล่านี้ทำให้ daridorexant แตกต่างจากยานอนหลับรุ่นเดิม เช่น ยาในกลุ่ม benzodiazepines, tricyclic antidepressant และ antihistamines สำหรับประเทศไทย daridorexant จะเป็นอีกหนึ่งทางเลือกสำหรับการรักษาโรคนอนไม่หลับในอนาคต เมื่อยาได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้ว

เอกสารอ้างอิง

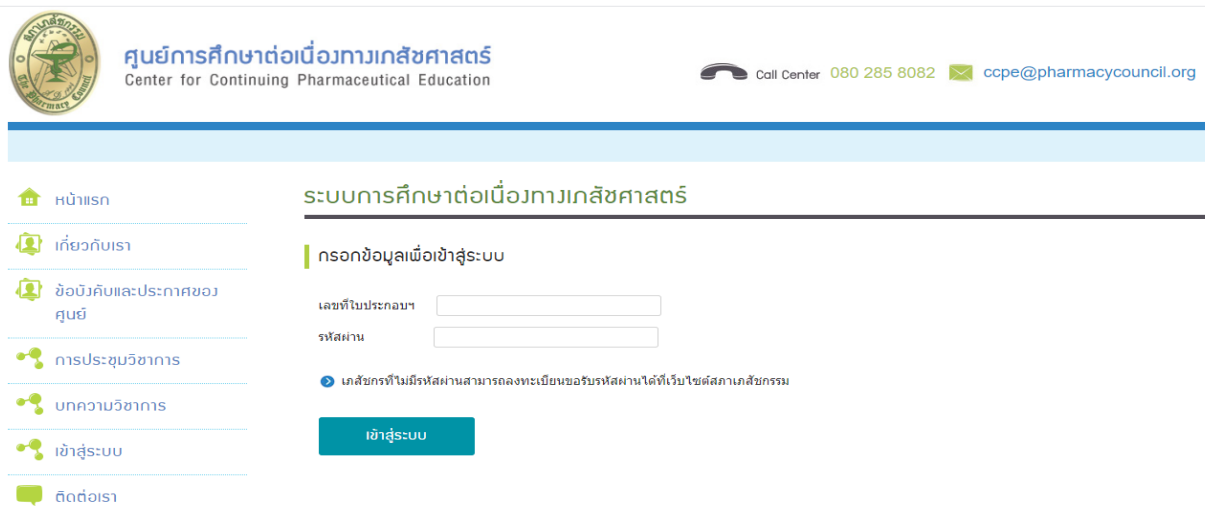
1. ธิติมา ณรงค์ศักดิ์, ธิติมา สงวนวิชัยกุล, วงพงค์ ตรีสทิธิวณิช. การนอนหลับและสุขอนามัยการนอนหลับ. วารสารสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา. 2563;14(2):69-85.
2. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
3. Edinger JD, Means MK. Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. *Clin Psychol Rev*. 2005; 25(5):539-58.
4. Merck Sharp & Dohme LLC. BELSOMRA [Prescribing information]. Rahway, NJ: Merck & Co., Inc.; 2022 [cited 2022 Oct 12]. Available from: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/belsomra/belsomra_pi.pdf
5. Eisai Inc. DAYVIGO [Prescribing information]. Nutley, NJ: Eisai Inc.; 2022 [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.dayvigo.com/-/media/Files/DAYVIGO/PDF/prescribing-information.pdf>
6. Idorsia Pharmaceuticals US Inc. QUVIVIQ [Prescribing information]. Radnor, PA: Idorsia Pharmaceuticals US Inc.; 2022 [cited 2022 Oct 12]. Available from: https://www.idorsia.us/documents/us/label/Quviviq_PI.pdf
7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Quviviq. International non-proprietary name: daridorexant. Procedure No. EMEA/H/C/005 634/0000 [Internet]. Amsterdam: EMA; updated 2022 [cited 2022 Oct 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/quviviq-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573-85.
9. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(1):322-7.
10. Khouzam HR, Jackson S. Orexin receptor antagonist: alternative treatment of primary insomnia. *J Neurol Neurorehabilit Res*. 2022;4(2):16-9.
11. Stahl SM. Mechanism of action of suvorexant. *CNS Spectr*. 2016;21(3):215-8.
12. Treiber A, de Kanter R, Roch C, Gatfield J, Boss C, von Raumer M, et al. The use of physiology-based pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in the discovery of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;362(3):489-503.
13. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 2022;21(2):125-39.
14. Ufer M, Kelsh D, Schoedel KA, Dingemanse J. Abuse potential assessment of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant in recreational sedative drug users as compared to suvorexant and zolpidem. *Sleep*. 2022;45(3):zsab224. doi: 10.1093/sleep/zsab224.

คำชี้แจง

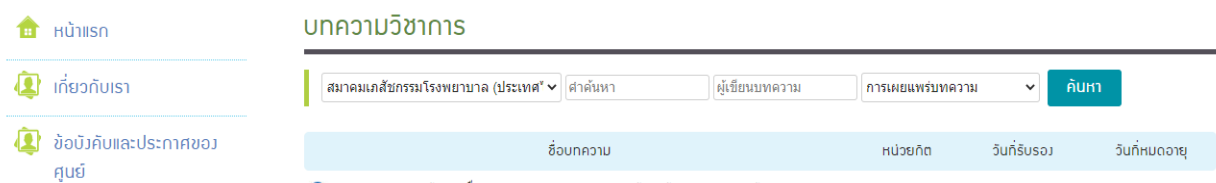
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ในเว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์