



วารสาร ไทยไกลช์ยนิพนธ์

ปีที่ 7 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2555

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ดเมลาโทนินชนิด ออกฤทธิ์ยาวต่อการรักษาอาการนอนไม่หลับ (The Efficacy and Safety of Prolonged-release Melatonin Tablets for Insomnia Treatment)

เภสัชกร ชาวลิต มณฑล

ศูนย์ความร่วมมือวิจัยและพัฒนาสมุนไพร ระหว่าง Rangsit University (RSU) - Harbin Institute of Technology (HIT) และ Heilongjiang University of Chinese Medicine (HLJUCM)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต จังหวัดปทุมธานี

รหัส 1-000-SPU-000-1212-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 3 ธันวาคม 2555

วันที่หมดอายุ: 3 ธันวาคม 2557

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถอธิบายสุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดีได้
2. สามารถอธิบายการสังเคราะห์และการเมแทบอลิซึมเมลาโทนินได้
3. สามารถใช้ยาเม็ดเมลาโทนินชนิดออกฤทธิ์ยาวได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

### บทคัดย่อ

อาการนอนไม่หลับเป็นปัญหาสุขภาพที่พบได้บ่อย ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาหลักๆ 2 วิธีคือ การปรับปรุงพฤติกรรมและการใช้ยา เมลาโทนินเป็นฮอร์โมนที่ร่างกายสามารถผลิตเองได้ แต่จะลดลงเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น จึงมีการพัฒนายาเม็ดเมลาโทนินชนิดออกฤทธิ์ยาวขึ้น ในชื่อการค้า Circadin® ขนาด 2 มิลลิกรัม เพื่อรักษาอาการดังกล่าว

ยานี้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเพื่อใช้รักษาอาการนอนไม่หลับปฐมภูมิ (Primary insomnia) ในระยะสั้น ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป จากผลการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาดังกล่าว พบว่า ยานี้ช่วยให้ผู้ป่วยนอนหลับได้ดีขึ้น เมื่อหยุดยาไม่พบการติ้อยา การถอนยา ไม่เกิดการกลับเป็นซ้ำ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่ควรระมัดระวังในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น Autoimmune disease, Galactose intolerance, Lapp

lactase deficiency หรือ Glucose-galactose malabsorption, ผู้ป่วยโรคตับ ผู้ป่วยโรคไต หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร และเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยที่เพียงพอ ยาเม็ดเมลลาโทนิชชนิดออกฤทธิ์ยาว จึงเป็นยาทางเลือกอีกตัวหนึ่งในการรักษาอาการนอนไม่หลับที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง

คำสำคัญ: ประสิทธิภาพ, ความปลอดภัย, เมลาโทนิช, ยาเม็ดออกฤทธิ์ยาว, นอนไม่หลับ

## บทนำ

อาการนอนไม่หลับ (Insomnia) เป็นความผิดปกติของการนอนหลับ (Sleep disorder) ครอบคลุมถึงการหลับยาก ตื่นกลางดึกบ่อยครั้ง ตื่นเช้าเกินไป ระยะเวลารวมของการนอน (Total sleep time) ไม่เพียงพอ หรือคุณภาพการนอน (Quality of sleep) ต่ำ ซึ่งส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของการประกอบกิจวัตรประจำวัน ซึ่งรวมไปถึงมีความลดลงของความกระฉับกระเฉง พลังงาน ความจำ พฤติกรรมหรือสภาวะทางอารมณ์<sup>1</sup> เช่น ความเมื่อยล้า ความจำผิดปกติ ความผิดปกติของการเข้าสังคม-อาชีพ อารมณ์แปรปรวน ง่วงซึมในระหว่างวัน พลังงานหรือแรงขับเคลื่อนลดลง เกิดอุบัติเหตุในระหว่างการทำงาน ดึงเครียด ปวดศีรษะ ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร และความกังวลในเรื่องการหลับ เป็นต้น

การนอนไม่หลับพบได้ประมาณร้อยละ 33 ถึงร้อยละ 50 ของประชากรวัยผู้ใหญ่ และในจำนวนนี้มีร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 15 ที่มีอาการรุนแรง ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยของโรคนี้ เช่น อายุที่เพิ่มขึ้น เพศหญิง โรคร่วม (ทางอายุรกรรม ทางจิตวิทยา ทางการนอน และการใช้ยาหรือสารเสพติด) การเปลี่ยนงาน การถูกเลิกจ้างและสถานะทางเศรษฐกิจและสังคมที่ต่ำลง<sup>2</sup>

วิธีการรักษาเบื้องต้นมี 2 วิธี ดังนี้

1. การแนะนำให้ผู้ป่วยปฏิบัติตามหลักสุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดี (Sleep hygiene) ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งช่วยกำจัดสาเหตุภายนอกที่รบกวนการนอนหลับ และช่วยให้วงจรการนอนหลับ-ตื่นเกิดเป็นเวลามากขึ้น
2. การใช้ยานอนหลับ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยนอนหลับได้เร็วขึ้น ลดการตื่นกลางดึก และช่วยลดความวิตกกังวลในวันรุ่งขึ้น ซึ่งต้องใช้ร่วมกับการแนะนำหลักสุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดีด้วยเสมอ

ตารางที่ 1 แสดงสุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดี<sup>3</sup>

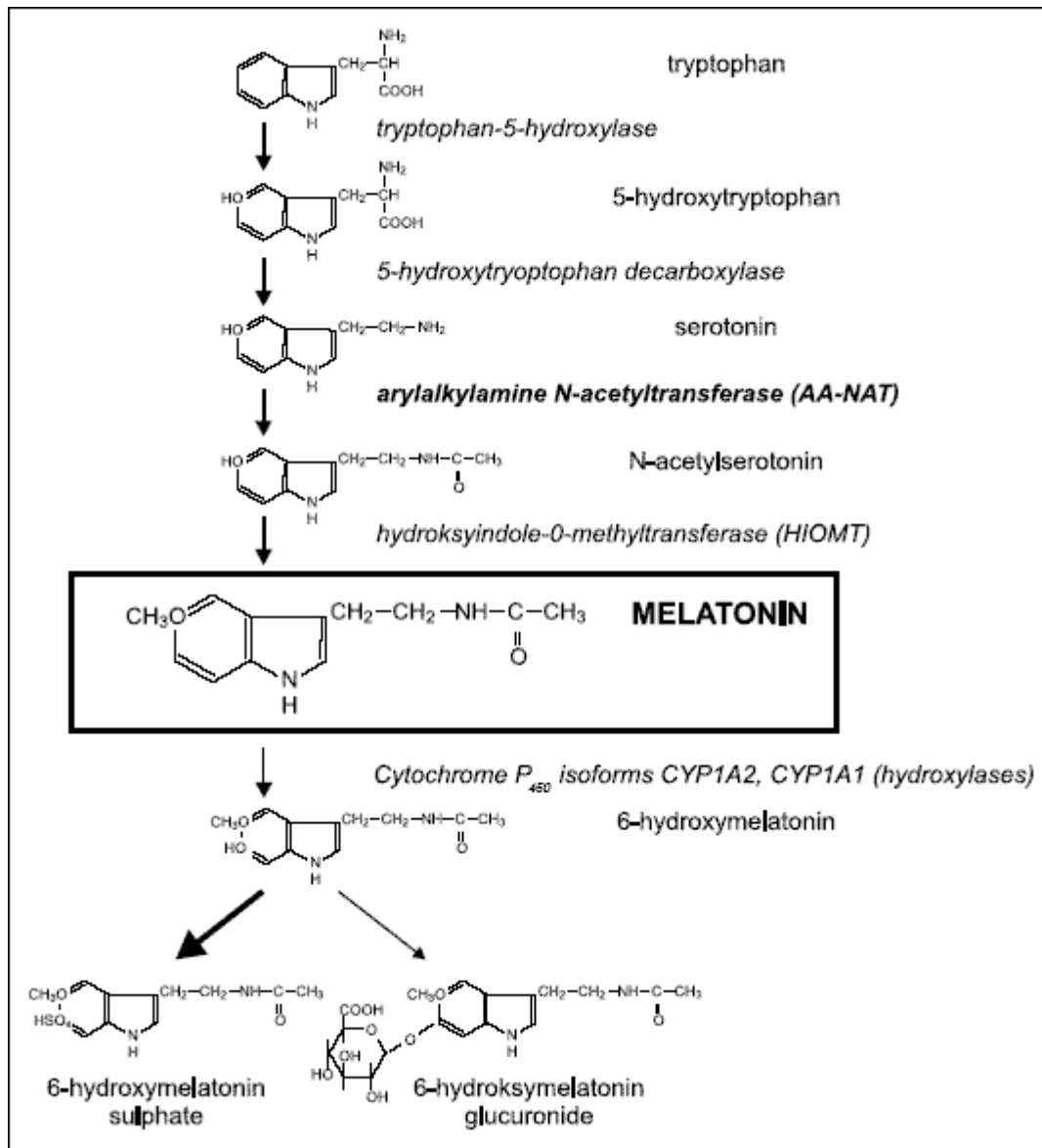
ลำดับ	สุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดี
1	ตื่นนอนและเข้านอนให้เป็นเวลาทุกวัน
2	ไม่ทำกิจกรรมอย่างอื่นบนเตียงนอน ยกเว้นเรื่องนอนและการมีเพศสัมพันธ์
3	ใช้เวลาบนเตียงนอนให้น้อยที่สุดในแต่ละคืน
4	ในกรณีที่เข้านอนแล้ว 10-15 นาที แล้วยังนอนไม่หลับ ควรลุกจากเตียงเพื่อทำกิจกรรมอื่นๆทำ เช่น อ่านหนังสือ เมื่อรู้สึกง่วงจึงเข้าไปนอนใหม่
5	ไม่ควรมีนาฬิกาในห้องนอน

- 6 ไม่ทำกิจกรรมที่ต้องออกแรงกายหรือกิจกรรมที่ทำให้สมองอ่อนล้าก่อนเข้านอน
- 7 มีกิจกรรมผ่อนคลาย เช่น อาบน้ำอุ่น ดื่มนมหรือน้ำผลไม้ อ่านหนังสือก่อนเข้านอน 10 นาที
- 8 งดชา กาแฟ หรือเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนก่อนเข้านอน 6 ชั่วโมง และงดสุรา บุหรี่เมื่อเข้านอน
- 9 พยายามไม่งีบหลับในช่วงกลางวันมากเกินไป เพราะทำให้ช่วงกลางคืนหลับยากและคุณภาพการนอนไม่ดี
- 10 ออกกำลังกายเบาๆ อย่างสม่ำเสมอ แต่หากออกกำลังกายหนักๆ ควรทำในช่วงเย็นๆ เท่านั้น

ยานอนหลับที่นิยมใช้ ได้แก่ ยากลุ่ม Benzodiazepine (BZD) เช่น Alprazolam, Clonazepam, Diazepam, Flurazepam, Lorazepam, Midazolam, Temazepam, Triazolam ซึ่งยาเหล่านี้แตกต่างกันในด้านคุณสมบัติการถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ระยะเวลาการออกฤทธิ์ และค่าครึ่งชีวิตของยาแต่ละชนิด ปัญหาที่พบได้บ่อยเมื่อหยุดยากะทันหันหรือเร็วเกินไป ได้แก่ การดื้อยา (Tolerance) อาการถอนยา (Withdrawal syndrome) และการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยา (Rebound insomnia) ต่อมามีการพัฒนายานอนหลับกลุ่ม Non-benzodiazepine เช่น Zolpidem เป็นต้น ซึ่งยานี้พบปัญหาการดื้อยาและการเสพติดยาน้อยกว่ายากลุ่ม BZD นอกจากนี้ยังมีการนำยาที่มีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการง่วงซึม มาใช้รักษาอาการนอนไม่หลับ ได้แก่ ยาต้านซึมเศร้า เช่น Amitriptyline, Mianserin และยาต้านฮิสตามีน เช่น Diphenhydramine และ Hydroxyzine เป็นต้น<sup>3</sup>

### การสังเคราะห์และการเมแทบอลิซึมเมลาโทนิน

เมลาโทนิน (Melatonin, N-acetyl-5-methoxytryptamine) เป็นฮอร์โมนที่หลั่งจากต่อมไพเนียล (Pineal gland) ในสมอง มีบทบาทในการควบคุมวงจรการหลับ-ตื่นของมนุษย์ (Circadian rhythm) นิยมใช้รักษาอาการที่เกิดขึ้นจากการข้ามเส้นแบ่งเวลา (Time zone) จากการเดินทางไปต่างประเทศหรือที่รู้จักกันในชื่อ “Jet lag” ฮอร์โมนนี้สังเคราะห์ในช่วงกลางคืนถึงร้อยละ 80 หลังมากที่สุดในเวลา 02.00-03.00 น. และหลังต่ำสุดในเวลากลางวัน เมลาโทนินมีค่าครึ่งชีวิต (Half life) ประมาณ 30-60 นาที วัยเด็กเป็นวัยที่มีการผลิตฮอร์โมนเมลาโทนินมากที่สุดและลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น ทำให้ผู้สูงอายุประสบปัญหานอนไม่หลับได้มาก<sup>4</sup> เมลาโทนินออกฤทธิ์โดยการจับกับ MT1, MT2 และ MT3 receptor โดยเฉพาะ MT1 และ MT2 เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ การควบคุม Circadian rhythms และการควบคุมการนอนหลับ ส่วน MT3 receptor ยังไม่ทราบหน้าที่ที่แน่ชัด เมลาโทนินมีทริปโทแฟน (Tryptophan) และเซโรโทนิน (Serotonin) เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ ถูกเปลี่ยนแปลงครั้งที่ 1 ที่ตับ และครั้งที่ 2 ที่ไต โดยเกิด 6-hydroxylation เกิดเป็น 6-hydroxymelatonin ตามด้วย Sulfate และ Glucuronide conjugation ได้ 6-hydroxymelatonin sulfate (ร้อยละ 90) หรือ 6-hydroxymelatonin glucuronide (ร้อยละ 10) (ดังแสดงในรูปที่ 1) นอกจากนี้ยังมี Minor metabolites อีก เช่น Cyclic 2-hydroxymelatonin, N-gamma-acetyl-N-2-formyl-5-methoxykynurenamine และ N-gamma-acetyl-5-methoxykynurenamine<sup>5</sup>



รูปที่ 1 แสดงกระบวนการสังเคราะห์และการเมแทบอลิซึมของเมลาโทนินในร่างกาย<sup>5</sup>

ในประเทศไทยมีการขึ้นทะเบียนเมลาโทนินเป็นยาในชื่อการค้า Circadin<sup>®</sup> ซึ่งเป็นยาเม็ดรูปแบบออกฤทธิ์ยาว (Prolonged-release melatonin tablets, PRM) ผลิตโดยบริษัท Neurim Pharmaceuticals จำกัด ยานี้เป็นยาที่อยู่ในโปรแกรมติดตามความปลอดภัย (Safety Monitoring Programme, SMP) จึงอนุญาตให้ใช้เฉพาะในโรงพยาบาลเท่านั้น

### ข้อบ่งใช้/วิธีบริหารยา

ยา Circadin<sup>®</sup> ขนาด 2 มก. ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเพื่อใช้รักษาอาการนอนไม่หลับปฐมภูมิ (Primary insomnia) ในระยะสั้น ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป โดย

รับประทานครั้งละ 1 เม็ด ก่อนนอน 1-2 ชั่วโมง ในช่วงท้องว่าง ใช้ได้นาน 13 สัปดาห์ขึ้นกับอาการของผู้ป่วย

### **ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ดเมลาโทนิชนิดออกฤทธิ์ยาว (ขนาด 2 มก.)**

จากการศึกษาของ Wade และคณะ ในปี ค.ศ.2011 เป็นการศึกษาแบบ Randomized, double-blind, placebo controlled trial มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 930 ราย (เมื่อสิ้นสุดการศึกษาเหลือ 791 ราย) อายุ 18-80 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Primary insomnia ใน 2 สัปดาห์แรกให้อาสาสมัครรับประทานยาหลอก ใน 3 สัปดาห์ต่อมาทำการศึกษาแบบ Double-blind โดยแบ่งกลุ่มให้อาสาสมัครรับประทาน PRM หรือยาหลอก โดยรับประทานครั้งละ 1 เม็ด ก่อนนอน ในกลุ่มที่ได้รับ PRM จะได้รับยาต่อไปจนครบ 26 สัปดาห์ ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จะทำการสุ่มอีกครั้งแบบ 1:1 เพื่อให้ได้รับ PRM หรือยาหลอกต่อไปจนครบ 26 สัปดาห์ เมื่อครบ 26 สัปดาห์แล้วทั้งสองกลุ่มจะได้รับยาหลอกต่ออีก 2 สัปดาห์ ผลการศึกษา พบว่า ใน สัปดาห์ที่ 3 ระยะเวลาการนอนหลับในกลุ่มที่ได้รับ PRM และยาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในช่วงอายุ 55-80 ปี ( $p = 0.014$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างเมื่อพิจารณาในช่วงอายุ 18-80 ปี จากการวัดค่า Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), WHO-5 Well-being Index และ Clinical Global Impression-Severity of illness scale (CGI-S) พบว่ามีค่าในทางที่ดีขึ้นในกลุ่มอายุ 18-80 ปี แต่ไม่พบความแตกต่างในกลุ่มอายุ 55-80 ปี ซึ่งการทำให้อาการดีขึ้นนี้สามารถรักษาระดับหรือเพิ่มขึ้นในระยะเวลา 6 เดือนและไม่มีสัญญาณของการดื้อยา ไม่มีอาการถอนยา หลังจากหยุดยาหรือไม่มีการกลับเป็นซ้ำที่เกิดจากผลของการหยุดยา อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นพบได้น้อยและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ PRM และยาหลอก<sup>6</sup> แต่อย่างไรก็ตาม การสร้างเมลาโทนิที่ลดต่ำลงนั้นไม่สัมพันธ์กับอายุ ไม่สามารถทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเมลาโทนิได้<sup>7</sup> นอกจากนี้ Lemoine และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไปจำนวน 170 ราย เปรียบเทียบระหว่าง PRM และยาหลอกนาน 3 สัปดาห์ พบว่า PRM เพิ่มคุณภาพการนอนหลับ ในเวลากลางคืนและความกระฉับกระเฉงในตอนเช้าอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.003$ ,  $p = 0.002$  ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ไม่พบการกลับเป็นซ้ำหรืออาการถอนยาหลังจากหยุดยา อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบได้น้อยและจัดเป็นอยู่ในระดับความรุนแรงต่ำ PRM จึงถือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป<sup>8</sup> จากการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ PRM ในระยะเวลายาว (6-12 เดือน) ในผู้ป่วยอายุ 20-80 ปี จำนวน 244 ราย (เมื่อครบ 6 เดือนเหลือผู้เข้าร่วมการศึกษา 112 ราย และเมื่อครบ 12 เดือน เหลือ 96 ราย) พบว่า ผู้ป่วยมีคุณภาพการนอนหลับที่ดีขึ้น ไม่มีรายงานการเกิดการดื้อยา และเมื่อหยุดการรักษาด้วย PRM ไม่พบว่าการกลับเป็นซ้ำ หรือไม่มีอาการถอนยา และ PRM ไม่กุดการสร้างเมลาโทนิตามปกติของร่างกาย<sup>9</sup>

จากการศึกษาแบบ Randomized, double blind, placebo-controlled study ในผู้ป่วย อายุ 55-80 ปี จำนวน 1,248 ราย ในขั้นตอนการสุ่มมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ 354 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา PRM และยาหลอก กลุ่มละ 177 ราย ในช่วง 2 สัปดาห์แรกเป็นช่วงของ Single blind โดยให้เฉพาะยาหลอก และ 3 สัปดาห์ต่อมา เป็นช่วง Double blind ด้วย PRM หรือยาหลอก วันละ 1 เม็ด ก่อนนอน 2 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า PRM สามารถเพิ่มคุณภาพการนอนหลับ และความกระฉับกระเฉงเมื่อตื่นนอนได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.014$ ) สามารถลดระยะเวลาในการเริ่มหลับลงได้ ( $p = 0.028$ ) เพิ่มคุณภาพชีวิต ( $p = 0.034$ ) แสดงให้เห็นว่า PRM มีความสำคัญทางคลินิกในการรักษาอาการนอนไม่หลับในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป<sup>10</sup>

ในปี ค.ศ.2008 มีการศึกษาขนาดเล็กแบบ Randomized, double-blind, placebo-controlled study ในประชากรสุขภาพดีอายุ 55-65 ปี จำนวน 16 ราย (ชาย 12 ราย และหญิง 4 ราย) โดยเปรียบเทียบการให้ยาหลอก PRM ขนาด 2 มก. Zolpidem 10 มก. และ PRM ควบคุมกับ Zolpidem พบว่า PRM ไม่ส่งผลกระทบต่อความจำและประสิทธิภาพการขับซีโรนตีในวันรุ่งขึ้น ในขณะที่ Zolpidem ส่งผลในแง่ลบต่อความจำ เมื่อพิจารณาในด้านความปลอดภัย พบว่ายาทั้งสองชนิดไม่ส่งผลต่อหัวใจ (อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต หรือคลื่นไฟฟ้าหัวใจ)<sup>11</sup> เนื่องจากยา PRM ขึ้นทะเบียนสำหรับการใช้ในผู้สูงอายุ จึงมีการทดสอบผลของการรับประทานยานี้ต่อการทรงตัวในเวลากลางคืน เปรียบเทียบกับยา Zolpidem และยาหลอก โดยทำการวัดการทรงตัวก่อนรับประทานยา 30 นาที และหลังรับประทานยา 1.5 และ 4 ชั่วโมง พบว่า PRM ไม่มีผลต่อการทรงตัวในเวลากลางคืนเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ซึ่งแตกต่างจาก Zolpidem และการศึกษาที่ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ PRM<sup>12</sup>

เนื่องจากการศึกษาพบว่ายากลุ่ม BZD จะกีดการหลั่งของฮอร์โมนเมลาโทนินในช่วงกลางคืน ซึ่งทำให้วงจรการกลับ-ตื่นเกิดความคลาดเคลื่อนไป จึงมีความพยายามที่จะนำเมลาโทนินมาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยานอนหลับกลุ่ม BZD มาเป็นระยะเวลาานาน เพราะมีผู้ป่วยร้อยละ 50 มีความต้องการที่จะหยุดยา มีการศึกษาในผู้ป่วย 34 ราย ที่ได้รับยา BZD พบว่า ผู้ป่วยสามารถหยุดการใช้ยากลุ่ม BZD และใช้เมลาโทนิน (รูปแบบควบคุมการออกฤทธิ์, Controlled release) ทดแทนได้ภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์<sup>13</sup> แต่มีอีก 1 งานวิจัยที่เก็บข้อมูลในอาสาสมัครจำนวนใกล้เคียงกัน (38 ราย) พบว่า เป็นการยากที่จะใช้เมลาโทนินทดแทนยากลุ่ม BZD ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยา BZD มาเป็นระยะเวลาานาน<sup>14</sup>

นอกจากการนำยานี้มาใช้ในผู้ป่วยอายุ 55 ปีขึ้นไปแล้วนั้น ยังมีการนำมาใช้กับผู้ป่วยเด็กที่มีความผิดปกติของการพัฒนาของระบบประสาทและพฤติกรรม มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะยาวของ PRM ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 88 ราย (ชาย 46 ราย และหญิง 42 ราย) ที่มีความผิดปกติของการพัฒนาของระบบประสาทและพฤติกรรม ขนาดยาที่ใช้คือ 4-6 มก. ระยะเวลาในการรักษา 6-72 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ภายในระยะเวลา 3 เดือน ผู้ป่วยหลับได้เร็วขึ้นร้อยละ 44 ( $p < 0.001$ ) นอนหลับได้นานขึ้นร้อยละ 10.1 ( $p < 0.001$ ) การตื่น

กลางดึกลดลงร้อยละ 75 ( $p < 0.001$ ) และคุณภาพการนอนหลับดีขึ้นร้อยละ 75 ( $p < 0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับ Baseline ตลอดจนการศึกษาไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง การศึกษาหนึ่งชี้ให้เห็นว่า PRM เป็นยาที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการใช้ระยะยาวเพื่อรักษาอาการนอนไม่หลับในเด็กที่มีความผิดปกติของการพัฒนาของระบบประสาทและพฤติกรรม<sup>15</sup> นอกจากนี้มีการขยายผลการศึกษาไปในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 36 ราย (ชาย 11 ราย หญิง 25 ราย) ที่มีอายุ 45-77 ปี มีรูปแบบการศึกษาแบบ Randomized, double-blind, crossover study โดยช่วง 3 สัปดาห์แรกผู้ป่วยจะได้รับ PRM หรือยาหลอก มีช่วง Wash out period 1 สัปดาห์ และ 3 สัปดาห์ต่อมาผู้ป่วยจะได้รับยาอีกตัวหนึ่งที่ไม่ใช่ยาเดิมที่ได้ในช่วง 3 สัปดาห์แรก เมื่อครบช่วง Cross over แล้ว ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยา PRM ต่ออีก 5 เดือน โดยเป็นแบบ Open-label design ผลการศึกษา พบว่า หลังจากการได้รับยา PRM ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของ Serum glucose, Fructosamine, Insulin, C-peptide, Antioxidant levels หรือ Blood chemistry นอกจากนี้ประสิทธิภาพการนอน เวลาตื่น และจำนวนครั้งของการตื่นในขณะที่นอนหลับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังจากการใช้ยา เมื่อติดตามการใช้ยา 5 เดือน พบว่า ค่าเฉลี่ย HbA1c ต่ำกว่าค่า Baseline อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.005$ ) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้ว่า การลดลงของค่าเฉลี่ย HbA1c เกิดจากเมลาโทนิินหรือไม่ เนื่องจากในช่วง 5 เดือนหลังนั้นไม่มีการให้ยาหลอกเพื่อเปรียบเทียบกัน<sup>16</sup> นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานแล้ว ยังมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง จากการศึกษาแบบ Randomized, double-blind จำนวน 4 งานวิจัย เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการให้ PRM กับยาหลอก นาน 3 สัปดาห์ (ผู้ป่วยได้รับ PRM 195 ราย ได้รับยาหลอก 197 ราย) หรือได้รับยา 28 สัปดาห์ (ผู้ป่วยได้รับ PRM 157 ราย ได้รับยาหลอก 40 ราย) และเปรียบเทียบความปลอดภัยจากงานวิจัย 8 ชิ้น ซึ่งเป็นแบบ Single blind, open-label study ในระยะเวลา 1 ปี (ผู้ป่วยได้รับ PRM 650 ราย ได้รับยาหลอก 632 ราย) พบว่า คุณภาพการนอนหลับและพฤติกรรมหลังจากการตื่นนอนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ PRM ( $p < 0.0001$  และ  $p < 0.0008$  ตามลำดับ) ระยะเวลาที่ใช้ในการเริ่มหลับลดลง ( $p = 0.02$ ) และ Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) ดีขึ้น ( $p = 0.0003$ ) เมื่อเปรียบเทียบสัญญาณชีพ รวมทั้งความดันโลหิตในเวลากลางวัน Baseline และ Treatment phase ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ PRM และยาหลอก ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบได้น้อย แสดงให้เห็นว่า PRM มีความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีอาการนอนไม่หลับ<sup>17</sup>





ผลข้างเคียงของยา<sup>18,19</sup>

ตารางที่ 2 แสดงผลข้างเคียงของยา PRM

จำแนกตามระบบ	พบได้บ่อย (1-10%)	พบได้น้อย (0.1-1%)	พบได้น้อยมาก (< 0.01%)
Infections and infestations	Influenza, respiratory tract infection, pharyngitis, nasopharyngitis, urinary tract infection	-	Herpes zoster
Blood and lymphatic system disorders	-	-	Leukopenia, thrombocytopenia
Metabolism and nutrition disorders	-	-	Hypertriglyceridaemia, hypocalcaemia, hyponatraemia
Psychiatric disorders	Anxiety	Irritability, nervousness, restlessness, insomnia, abnormal dreams, nightmares	Mood altered, aggression, agitation, crying, stress symptoms, disorientation, early morning awakening, libido increased, depressed mood, depression
Nervous system disorders	Dizziness, headache, migraine	Lethargy, psychomotor hyperactivity, somnolence	Syncope, memory impairment, disturbance in attention, dreamy state, restless legs syndrome, poor quality sleep, paraesthesia
Eye disorders	-	-	Vision blurred, lacrimation increased
Ear and labyrinth disorders	-	-	Vertigo positional, vertigo
Cardiac disorders	-	-	Angina pectoris, palpitations
Vascular disorders	-	Hypertension	Hot flush
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, constipation, diarrhea, nausea, vomiting,	Abdominal pain upper, dyspepsia, mouth ulceration, dry mouth	Gastro-oesophageal reflux disease, gastrointestinal disorder, oral mucosal blistering, tongue ulceration, gastrointestinal upset, bowel sounds abnormal, flatulence, salivary hypersecretion, halitosis, abdominal discomfort, gastric disorder, gastritis

Hepatobiliary disorders	-	Hyperbilirubinaemia	
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	Dermatitis, night sweats, pruritus, rash, pruritus generalised, dry skin	Eczema, erythema, hand dermatitis, psoriasis, rash generalised, rash pruritic, nail disorder
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, back pain, muscle cramp, neck pain, pain in extremity	Pain in extremity	Arthritis, muscle spasms, neck pain, night cramps
Renal and urinary disorders	-	Glycosuria, proteinuria	Polyuria, haematuria, nocturia
Reproductive system and breast disorders	-	Menopausal symptoms	Priapism, prostatitis
General disorders and administration site conditions	Asthenia	Chest pain	Fatigue, pain, thirst
Investigations	-	Liver function test abnormal, weight increased	Hepatic enzyme increased, blood electrolytes abnormal, laboratory test abnormal

ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการใช้ยาเกินขนาด (Overdose) การรับประทานยานี้ขนาด 5 มก. ทุกวันติดต่อกันนาน 12 เดือนในช่วงการวิจัยทางคลินิก ไม่พบอันตรายจากการใช้ยา และการใช้ยานี้ขนาด 300 มก. ทุกวัน ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเช่นเดียวกัน หากเกิดการได้รับยาเกินขนาด คาดว่า จะมีอาการง่วงซึม แต่อย่างไรก็ตามยานี้จะถูกกำจัดออกจากร่างกายภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากการได้รับยา ไม่จำเป็นจะต้องได้รับการรักษาพิเศษแต่อย่างใด<sup>18</sup>

## ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้<sup>18,19</sup>

### ข้อควรระวัง

- Autoimmune diseases เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- Galactose intolerance, Lapp lactase deficiency หรือ Glucose-galactose malabsorption เนื่องจากเม็ดยามีส่วนประกอบของ Lactose 80 มก.ต่อเม็ด
- ผู้ป่วยโรคตับ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ และมีการศึกษาพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของระดับเมลานโทนินในเลือดที่ร่างกายสร้างขึ้น เนื่องจากมีการลดลงของการกำจัดยาในผู้ป่วยโรคตับ จึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้
- ผู้ป่วยโรคไต เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- หญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- หญิงให้นมบุตร เนื่องจากในสภาวะปกติสามารถตรวจพบเมลานโทนินที่ร่างกายสร้างขึ้นหลังออกมากับน้ำนม เพราะฉะนั้นยาเมลานโทนินที่รับประทานเข้าไปจะสามารถหลังผ่าน ได้นมได้เช่นเดียวกัน
- เด็กที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่เพียงพอ

### ข้อห้ามใช้

- แพ้เมลานโทนินหรือสารช่วยในยาเม็ดเมลานโทนิน

## อันตรกิริยา<sup>18,19</sup>

### อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์

- เมลาโทนินกระตุ้น CYP3A ในหลอดทดลอง (*in vitro*) เมื่อให้ร่วมกับยาที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์นี้จะทำให้ระดับยานั้นในเลือดต่ำลง
- เมลาโทนินไม่กระตุ้น CYP1A ในหลอดทดลอง การให้ยานี้ร่วมกับยาที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์นี้ จึงไม่เกิดอันตรกิริยาต่อกัน
- เมลาโทนินถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP1A การใช้ยาเมลานโทนินร่วมกับยาที่ส่งผลต่อเอนไซม์นี้จะส่งผลต่อระดับเมลานโทนินได้ กล่าวคือ ยาที่กระตุ้นเอนไซม์นี้จะทำให้ระดับเมลานโทนินลดต่ำลง และยาที่ยับยั้งเอนไซม์นี้จะทำให้ระดับเมลานโทนินเพิ่มขึ้น
- ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา Fluvoxamine ซึ่งจะทำให้ระดับเมลานโทนินเพิ่มขึ้น (AUC เพิ่มขึ้น 17 เท่า และ Cmax เพิ่มขึ้น 12 เท่า) โดยการยับยั้งการเมแทบอลิซึมผ่าน CYP1A2 และ CYP2C19 จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ร่วมกัน
- ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา 5- หรือ 8-methoxypsoralen (MOP) เนื่องจากทำให้ระดับเมลานโทนินเพิ่มขึ้น โดยการยับยั้งการเมแทบอลิซึม

- ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา Cimetidine ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP2D จะทำให้ระดับเมลาโทนินในเลือดเพิ่มสูงขึ้น
- การสูบบุหรี่จะลดระดับเมลาโทนินเนื่องจากการกระตุ้น CYP1A2
- ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา Estrogen (เช่น ยาคูมกำเนิด หรือฮอร์โมนทดแทน) ซึ่งทำให้ระดับเมลาโทนินเพิ่มสูงขึ้น โดยการยับยั้ง CYP1A1 และ CYP1A2
- ยาที่ยับยั้ง CYP1A2 เช่น Quinolones จะทำให้ระดับเมลาโทนินเพิ่มสูงขึ้น
- ยาที่กระตุ้น CYP1A2 เช่น Carbamazepine และ Rifampicin จะทำให้ระดับเมลาโทนินลดลง

#### อันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์

- ไม่ควรดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับ PRM เนื่องจากจะลดประสิทธิภาพการทำให้นอนหลับของยานี้ สาเหตุเกิดจากแอลกอฮอล์จะไปเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของการเป็น Prolonged-release ของยา ทำให้ยาเมลาโทนินถูกปลดปล่อยออกมาแบบทันทีทันใด
- PRM จะเสริมฤทธิ์การทำให้นอนหลับของยากลุ่ม BZD และ non-BZD
- การให้ PRM ร่วมกับ Thioridazine และ Imipramine ไม่พบอันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิก แต่อย่างไรก็ตาม การให้ PRM ร่วมกับ Imipramine จะเพิ่มความรู้สึกสงบระงับทำให้ปฏิบัติงานได้ค่อนข้างลำบากเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ Imipramine เพียงตัวเดียว และเพิ่มความรู้สึกว่าตนเองมีปมด้อย เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ Thioridazine เดี่ยวๆ

#### บทสรุป

ยาเม็ดเมลาโทนินชนิดออกฤทธิ์ยาว เป็นยาทางเลือกอีกตัวหนึ่งที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป แต่มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม จึงต้องเลือกใช้ให้ถูกกลุ่มผู้ป่วย เพื่อให้การใช้ยาเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย นอกจากนี้ยาดังกล่าวยังเป็นยาที่อยู่ในโปรแกรมติดตามความปลอดภัย (Safety Monitoring Programme, SMP) จึงต้องเก็บข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาวหลังออกสู่ท้องตลาดต่อไป

#### เอกสารอ้างอิง

1. Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, et al. Evaluation of chronic insomnia. *Sleep* 2000;23:1.
2. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487-504.

3. สุรัชย์ เกื้อศิริกุล. อาการนอนไม่หลับหรือนอนหลับไม่เพียงพอ. ใน มาโนช หล่อตระกูล. คู่มือการดูแลผู้มีปัญหาสุขภาพจิตและจิตเวชสำหรับแพทย์. กรมสุขภาพจิต, 2544.
4. Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal SR, et al. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: Are they superior to sedative-hypnotics?. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:913–23.
5. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans (online). Available at [http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/11\\_06\\_s5/articles/02\\_article.html](http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/11_06_s5/articles/02_article.html) (29 September 2012).
6. Wade AG, Crawford G, Ford I, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin* 2011;27:87-98.
7. Wade AG, Crawford G, Ford I, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Medicine* 2010;8:1-18.
8. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007;16:372–80.
9. Lemoine P, Garfinkel D, Laudon M, et al. Prolonged-release melatonin for insomnia –an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:301–11.
10. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2597-605.
11. Otmani S, Demazières A, Staner C, et al. Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008;23:693–705.
12. Otmani S, Metzger D, Guichard N, et al. Effects of prolonged-release melatonin and zolpidem on postural stability in older adults. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2012;27:270–6.
13. Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, et al. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin. *Arch Intern Med* 1999;159:2456-60.

14. Vissers FHJA, Knipschild PG, Crebolder HFJM. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharm World Sci* 2007;29:641-6.
15. De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2011;45:23-6.
16. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011;4:307–13.
17. Lemoine P, Wade AG, Katz A, et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integrated Blood Pres Contr* 2012;5:9–17.
18. Anonymous. Circadin 2 mg prolonged-release tablets (online). Available at [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007062925048/anx\\_25048\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007062925048/anx_25048_en.pdf) (19 September 2012)
19. Anonymous. Circadin data sheet (online). Available at <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/c/circadintab.pdf> (19 September 2012)

## คำถาม

- ข้อใดคือนิยามที่ถูกต้องของอาการนอนไม่หลับ
  - 1) นอนหลับยาก
  - 2) ตื่นนอนกลางดึกบ่อย
  - 3) ตื่นเช้าผิดปกติ
  - 4) ระยะเวลารวมของการนอนไม่เพียงพอ
  - 5) ถูกทุกข้อ
- ข้อใดไม่ใช่สุขบัญญัติเพื่อการนอนหลับที่ดี (Sleep hygiene)
  - 1) ตื่นนอนและเข้านอนให้เป็นเวลาทุกวัน
  - 2) ไม่ควรมีนาฬิกาในห้องนอน
  - 3) ไม่ทำกิจกรรมที่ต้องออกแรงกายหรือกิจกรรมที่ทำให้สมองอ่อนล้าก่อนเข้านอน
  - 4) พยายามไม่จับหลับในช่วงกลางวันมากเกินไป
  - 5) ออกกำลังกายหนักๆ อย่างสม่ำเสมอ
- ข้อใดกล่าวผิดเกี่ยวกับเมลาโทนิน
  - 1) ควบคุมวงจรการหลับ-ตื่น (Circadian rhythm)
  - 2) MT3 receptor มีบทบาทมากสุดในการควบคุม Circadian rhythm
  - 3) สารตั้งต้นในการสังเคราะห์เมลาโทนินคือ ทริปโทแฟน และเซโรโทนิน
  - 4) เมลาโทนินสังเคราะห์น้อยสุดในช่วงกลางวัน
  - 5) เมลาโทนินถูกสังเคราะห์มากสุดในช่วงกลางคืน
- ข้อใดกล่าวได้ถูกต้องเกี่ยวกับข้อบ่งใช้และวิธีบริหารยา Circadin
  - 1) สามารถรับประทานยานี้พร้อมอาหารได้
  - 2) ขึ้นทะเบียนสำหรับรักษาอาการนอนไม่หลับในระยะยาว
  - 3) ใช้รักษาอาการนอนไม่หลับในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป
  - 4) ใช้รักษาอาการนอนไม่หลับในระยะยาวได้ไม่เกิน 1 ปี
  - 5) รับประทานก่อนนอนครั้งละ 1-2 เม็ด ก่อนนอนทันที
- ยา Circadin<sup>®</sup> มีรูปแบบการปลดปล่อยอย่างไร
  - 1) Prolonged-release
  - 2) Controlled-release
  - 3) Sustained-release
  - 4) Modified-release
  - 5) Pulsatile release

6. ข้อใดกล่าวถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ PRM ผิด
  - 1) ช่วยให้คุณภาพการนอนดีขึ้น
  - 2) ไม่ทำให้เกิดอาการถอนยา
  - 3) ไม่ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยา
  - 4) ทำให้เกิดการติดยาเมื่อใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน
  - 5) ยายังอยู่ใน Safety monitoring programme ใช้ในโรงพยาบาลเท่านั้น
7. ข้อใดไม่ใช่อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย
  - 1) Thrombocytopenia
  - 2) Headache
  - 3) Nasopharyngitis
  - 4) Back pain
  - 5) Arthralgia
8. ผู้ป่วยกลุ่มใดที่ควรระมัดระวังการใช้ PRM
  - 1) Autoimmune disease
  - 2) Galactose intolerance
  - 3) Hepatic disease
  - 4) Renal impairment
  - 5) ถูกทุกข้อ
9. ยาชนิดใดที่สามารถใช้ร่วมกับยา PRM ได้
  - 1) Fluvoxamine
  - 2) Omeprazole
  - 3) Estrogen
  - 4) Carbamazepine
  - 5) Rifampicin
10. ข้อใดกล่าวได้ถูกต้องเกี่ยวกับอันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ของยา PRM
  - 1) แอลกอฮอล์เพิ่มประสิทธิภาพการทำให้หลับของ PRM
  - 2) PRM เพิ่มฤทธิ์การทำให้หลับของยากลุ่ม BZD
  - 3) PRM ลดฤทธิ์การให้นอนหลับของยากลุ่ม Non-BZD
  - 4) สามารถใช้ PRM ร่วมกับ Thioridazine ได้อย่างปลอดภัย
  - 5) สามารถใช้ PRM ร่วมกับ Imipramine ได้อย่างปลอดภัย



