

ภาวะนอนไม่หลับ

(Insomnia)

นายเพชร บัวบาน (Petch Buaban)*

บทคัดย่อ

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

บทนำ

โรคนอนไม่หลับหรือ insomnia เป็นภาวะที่เกิดเข้าไปซ้ำมาของความลำบากทั้งเริ่มจะนอนหลับ ระยะเวลาการนอนหลับ หรือมีอาการหลับ ๆ ตื่น ๆ ยังรวมถึงคุณภาพของการนอนหลับ ถึงแม้ว่าระยะเวลาการนอนจะเพียงพอแต่ถ้าส่งผลให้เกิดความบกพร่องต่าง ๆ เช่น ง่วงซึม การทำงานไม่มีประสิทธิภาพในเวลากลางวัน เหนื่อยเมื่อยล้า ก็จัดเป็นโรคนอนไม่หลับเช่นกัน

พยาธิสรีรวิทยา

Spielman ได้สร้างทฤษฎีต้นแบบ (รูปที่ 1) กล่าวว่าโรคนอนไม่หลับเกิดจาก 3 ปัจจัย คือ predisposing, precipitating และ perpetuating factor

1. Predisposing factors เป็นปัจจัยทางด้านพันธุกรรมและระบบประสาทชีววิทยาที่ผู้ป่วยรายนั้นมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคนอนไม่หลับ โดยมี precipitating factor (เช่น ยา สังคมแวดล้อม

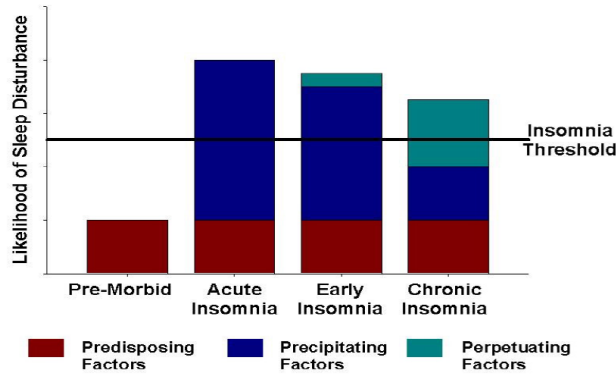
* นักวิชาการสาธารณสุขปฏิบัติการ โรงพยาบาลสามโคก จังหวัดปทุมธานี

หรือจิตใจ) เป็นตัวกระตุ้น ซึ่งในแต่ละคนจะมีความไวทางพันธุกรรมในการรับตัวกระตุ้นแตกต่างกันออกไป เช่น caffeine, แสง และความเครียด ตัวอย่างการศึกษาหนึ่งพบว่า adenosine 2A receptor gene (ADORA2) ที่แตกต่างกันทำให้มีความไวของ caffeine ต่อการนอนหลับที่ต่างกัน ADORA2A 1083T>C genotype เป็นตัวบ่งชี้ว่า caffeine เหนียวน้ำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกระแสไฟฟ้าในสมอง (เพิ่ม beta activity) ระหว่างการนอนหลับคล้ายกับที่สังเกตพบในผู้ป่วยโรคนอนไม่หลับ นอกจากนี้ circadian clock genes (Clock, Per2) เป็นยีนที่ควบคุมศูนย์ควบคุมการทำงานของร่างกายให้เป็นรอบ 24 ชั่วโมง (circadian rhythm) ตัวอย่างเช่น เมื่อเกิด mutation หรือ functional polymorphism ที่ clock gene (Per2) จะทำให้เกิด circadian rhythm disorders เช่น advance sleep phase syndrome (นอนหลับและตื่นขึ้นในตอนเช้าเร็วกว่าปกติ), delayed sleep phase syndrome (นอนหลับและตื่นในตอนเช้าช้ากว่าปกติ) ยังมีการศึกษาที่ศึกษาถึงความเกี่ยวข้องกันของ Clock gene polymorphisms และโรคนอนไม่หลับ พบว่าอัตราการเกิดซ้ำของโรคนอนไม่หลับทั้งในช่วงเริ่มต้น ช่วงกลาง และในช่วงท้ายของการนอนไม่หลับสูงกว่าในผู้ป่วยที่มี homozygous ของ Clock genotype

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

2. Precipitating factors จากการศึกษาแบบย้อนกลับ (retrospective study) ของ Morin และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยโรคนอนไม่หลับพบว่าร้อยละ 78 สามารถชี้ถึงปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดโรคนอนไม่หลับได้ และพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีการตอบสนองต่อความเครียดเพิ่มมากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งมีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้นอนไม่หลับ ได้แก่ โรคซึมเศร้า ความวิตกกังวล ตารางเวลาการนอนที่เปลี่ยนแปลงไป ยา การงาน สุขภาพ และครอบครัว โดยเฉพาะสามปัจจัยหลังเป็นปัจจัยที่พบได้บ่อย

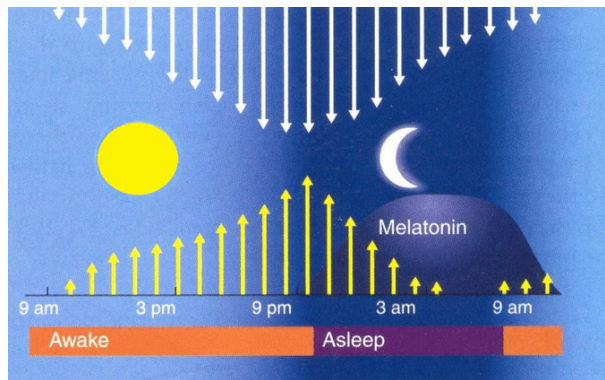
3. Perpetuating factors เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่ากลไกทางพฤติกรรมและการรับรู้ทำให้เกิดโรคนอนไม่หลับได้ถาวร กลไกทางด้านารรับรู้ ได้แก่ ความคิดที่ผิดไปเกี่ยวกับการนอนที่ปกติและมีความกังวลมากเกินไปเกี่ยวกับการนอน ทำให้ผู้ป่วยย่ำคิดเกี่ยวกับการนอนหรือพยายามมากเกินไปที่จะทำให้หลับ จึงสร้างเป็นพฤติกรรมที่ผิดกลายเป็นวงจรอย่างต่อเนื่อง (vicious cycle)



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

กลไกของการหลับและตื่น

การควบคุมการหลับและตื่น ประกอบด้วย 2 กระบวนการคือ homeostatic และ circadian (รูปที่ 2) โดย homeostatic process เป็นแรงขับทำให้เกิดการนอน มีอิทธิพลมาจากระยะเวลาของการตื่นนอน ขณะที่ circadian process จะส่งสัญญาณการกระตุ้นของเครือข่ายสายใยประสาท ทำให้เกิดการตื่นขึ้น



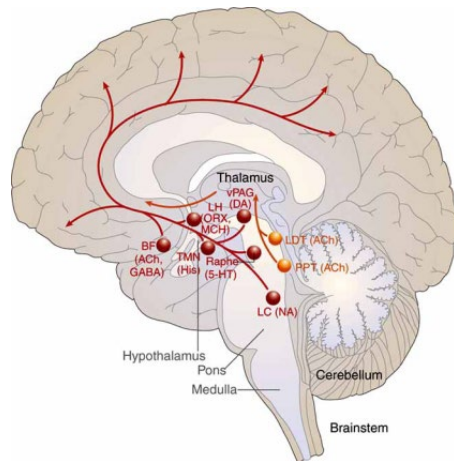
รูปที่ 2 วงจรการนอนหลับและตื่นนอน

ที่มา: How to Sleep: CBT for Insomnia : Chris Aiken, M.D. Last updated 07 Dec, 2020

Suprachiasmatic nucleus (SCN) เป็นตำแหน่งที่รับตัวกระตุ้นจากภายนอกในวงจรความมืดและสว่าง เมื่อ retinal ganglion cells รับแสงแล้วจะแปลงเป็นสัญญาณผ่าน retinohypothalamic tract ไปกระตุ้นที่ SCN และมีหลาย synaptic pathway จาก SCN ไปที่

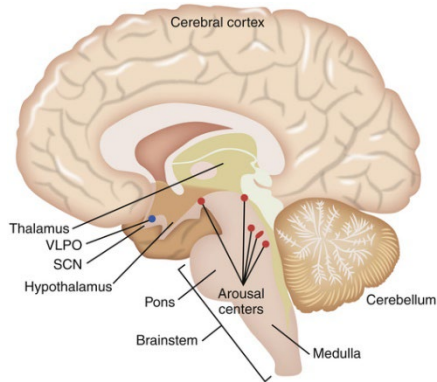
pineal gland (ที่มีการสังเคราะห์ melatonin) โดยแสงจะยับยั้งการสร้าง แต่ความมืดจะกระตุ้นการสร้าง melatonin โดยจะค่อย ๆ เพิ่มสูงขึ้นในช่วงเวลา 20.00 – 22.00 น. แต่จะสูงที่สุดเวลา 2.00 – 4.00 น. จากนั้นค่อย ๆ ลดลง โดย melatonin จะจับอย่างจำเพาะเจาะจงกับ melatonin receptors, MT1 ซึ่งจะทำให้เกิดสัญญาณในการตื่นน้อยลง และจับกับ MT2 จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่เรียกว่า phase shifting ที่ SCN clock สำหรับสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับการตื่นคือ tuberomammillary nucleus (TMN) ใน posterior hypothalamus ที่มี histamine neurons ส่งสัญญาณกระตุ้นผ่านเข้าไปในใยประสาทไปที่ brainstem arousal centers ที่ประกอบไปด้วย locus coeruleus (LC) (norepinephrine), dorsal raphe nuclei (DRN) (serotonin), ventral tegmental area (VTA) (dopamine) และ basal forebrain (acetylcholine) ซึ่งจากศูนย์กลางเหล่านี้จะส่งใยประสาทกระจายไปยัง cortical areas ที่ทำให้เกิดการตื่นขึ้น (รูปที่ 3) นอกจากนี้ TMN ยังยับยั้งในส่วนของสมองส่วนที่ทำให้เกิดการหลับ เช่น anterior hypothalamus เป็นต้น เช่นเดียวกับกับ brainstem arousal regions ก็ยับยั้งที่เดียวกัน

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



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

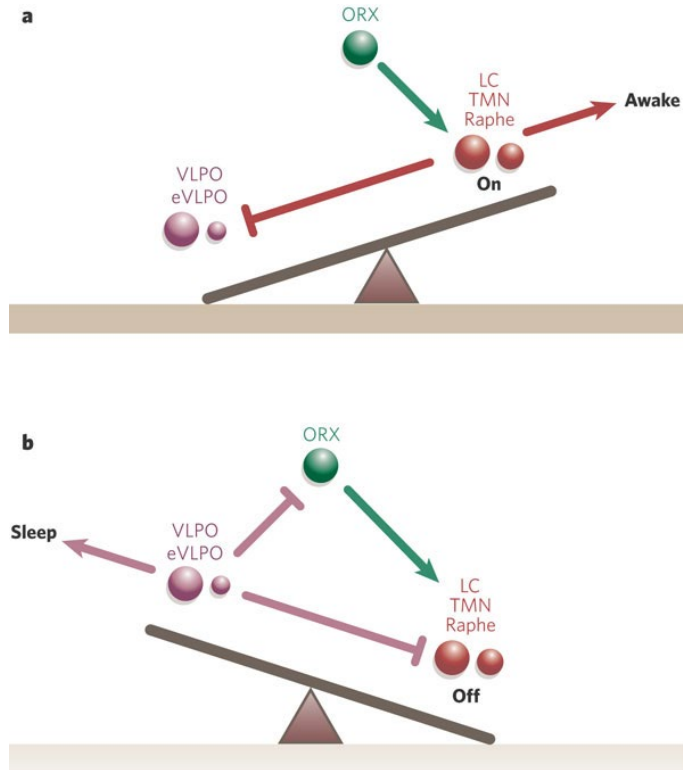
anterior hypothalamus รวมถึง ventrolateral preoptic nucleus (VLPO) (รูปที่ 4) มีสารสื่อประสาท GABA และ peptide galanin ซึ่งสารทั้งสองชนิดมีฤทธิ์ในการยับยั้งและช่วยให้เกิดการนอนหลับ จากสมองส่วนนี้จะมีใยประสาทไปที่ TMN และ brainstem arousal regions เพื่อยับยั้งการตื่นนอน



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

Saper และคณะเสนอ flip-flop switch model ของการควบคุมการหลับและตื่น (รูปที่ 5) ประกอบไปด้วยเครือข่ายใยประสาทสองกลุ่มที่ยับยั้งซึ่งกันและกัน กลุ่มแรก คือ การนอนหลับ ประกอบด้วย VLPO และการตื่นประกอบด้วย TMN histaminergic neurons และ brainstem arousal regions (DRN serotonergic neurons, VTA dopaminergic neurons และ LC noradrenergic neurons) เช่น เมื่อมีการกระตุ้นของกลุ่มประสาทอันหนึ่งที่มีมากกว่าเล็กน้อย กลุ่มประสาทอีกอันหนึ่งก็จะเพิ่มฤทธิ์ยับยั้งไปยังกลุ่มประสาทอีกกลุ่มหนึ่งเพื่อให้เกิดความสมดุลซึ่งเป็นกระบวนการที่เปลี่ยนสถานะได้อย่างรวดเร็ว (fast transition)

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



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

นอกจากนี้ยังมีการเสนอเกี่ยวกับ cognitive และ physiologic model โดย cognitive model มีผลให้มีความกังวลเกี่ยวกับความเครียดในชีวิตจนขัดขวางการนอน และจากการขัดขวางการนอนก็จะทำให้เกิดความกังวลอื่น ๆ ตามมาจนกลายเป็นวัฏจักรเกิดซ้ำไปมา เช่น ความเครียดจากการหย่าทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับ ทำให้เกิดการทำงานได้ไม่ดี และก็เครียดจากที่ทำงานได้ไม่ดี ก็ทำให้นอนไม่หลับด้วยอาการครุ่นคิดช่วงเวลาที่จะนอน physiologic model แนะนำว่าผู้ที่มีอาการนอนไม่หลับจะมีเมตาบอลิซึมมากกว่าคนทั่วไป อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า และขณะหลับเมตาบอลิซึมของกลูโคสในสมองมากกว่า จึงส่งผลให้เกิดการนอนไม่ค่อยหลับ physiologic model ยังบอกเป็นนัยว่ามีความไม่สมดุลระหว่างสารสื่อประสาทของการนอนหลับและตื่น เช่น สารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับการตื่น ทำงานมากกว่า

ความชุก

World Health Organization (WHO) รายงานถึงความชุกพบประมาณร้อยละ 27 ที่ complaint ว่านอนไม่หลับ ส่วนความชุกของ chronic insomnia ในผู้หญิงสูงกว่าผู้ชาย 1.2-2.0 เท่า โดยในการศึกษาหนึ่งของ Strine และคณะพบว่าผู้หญิงที่มีปัญหาที่สัมพันธ์กับประจำเดือน เช่น ปวดประจำเดือน หงุดหงิด ทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับมากกว่า 2.4 เท่าเมื่อเทียบกับผู้หญิงที่ไม่มีปัญหาดังกล่าว และในปัจจุบันปัจจัยด้านสังคมและประสาทชีววิทยา (neurobiologic factors) ทำให้ความชุกในผู้หญิงเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ chronic insomnia ยังพบเพิ่มมากขึ้นตามอายุ ดังนั้นจึงพบบ่อยในผู้สูงอายุซึ่งอาจเนื่องมาจากความเครียดทางสังคม จิตใจ การสูญเสีย และโรคประจำตัวผู้ป่วย จากข้อมูลทางระบาดวิทยาบ่งชี้ว่าความชุกของ chronic insomnia เพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุเป็นร้อยละ 50 จากเดิมในผู้ใหญ่ ร้อยละ 25 (Strine, T. W., et al. (2005). Prevalence and correlates of insomnia disorders in the United States: Results from the National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *Sleep*, 28(10), 1037-1044.)

การจำแนกโรคนอนไม่หลับ

ตามที่ The International Classification of Sleep Disorders แบ่งออกเป็น 11 ชนิด คือ

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

แต่เพื่อความเข้าใจง่ายเราจะแบ่งออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ คือ

1. primary insomnia คือ การมีความยากลำบากในการเริ่มหรือคงสภาพการนอน (initiating or maintaining sleep) หรือมีการนอนที่รู้สึกเหมือนไม่ได้พักผ่อน (nonrestorative sleep) เป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 1 เดือน การนอนไม่หลับดังกล่าวเป็นเหตุให้เกิดความรู้สึกทุกข์ทรมานใจอย่างมีนัยสำคัญ (significant distress) หรือทำให้เกิดการเสียหน้าที่ในด้านสังคม ด้านอาชีพ หรือด้านอื่น ๆ ที่สำคัญ ความผิดปกติของการนอนนี้ไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะในช่วงระยะที่เป็น narcolepsy, breathing-related sleep disorder, circadian rhythm Sleep disorder, parasomnias คือ กลุ่มของปรากฏการณ์ทางพฤติกรรมที่เกิดขึ้นขณะหลับหรือมีการเป็นมากขึ้น ในขณะที่หลับ ปรากฏการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นแบบทันทีทันใด (acute ไม่เป็นที่ต้องการ (undesirable) และเกิดเป็นครั้งคราว (episodic) หรือโรคทางจิตเวชใด ๆ นอกจากนี้การนอนไม่หลับดังกล่าวไม่ได้เป็นผลโดยตรงทางสรีรวิทยาของสารบางอย่าง แต่จากการศึกษาวิจัยอาจเป็นผลมาจากประสบการณ์ที่ได้รับสิ่งกระตุ้นมานาน หรืออาจเป็นเพราะข้อใดข้อหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งข้อดังนี้

- มีความวิตกกังวลเกี่ยวกับการนอนมากเกินไป
- มีความยากที่จะเริ่มนอนเมื่อต้องการจะนอนหรือวางแผนไว้แล้วว่า จะนอน แต่จะหลับง่ายเมื่อทำกิจกรรมที่เป็นประจำโดยที่ไม่ได้ตั้งใจจะนอนหลับ
- นอนหลับในสถานที่อื่นได้ง่ายกว่านอนที่บ้าน
- มีแรงกระตุ้นทางจิตใจบนเตียงนอน ทั้งด้านความคิดหรือการรับรู้ที่ไม่สามารถหยุดการทำงานของจิตใจต่อการนอนหลับได้ตามต้องการ
- ภาวะตึงเครียดทางด้านร่างกายสูงที่เตียงนอน ส่งผลให้รับรู้ว่าจะไม่สามารถผ่อนคลายร่างกายเพียงพอที่จะเริ่มการนอนหลับได้
- การรบกวนการนอนที่ไม่สามารถอธิบายด้วยความผิดปกติการนอนอื่น ๆ โรคประจำตัวของผู้ป่วย การใช้ยา หรือความผิดปกติจากสารที่ทำให้เกิดการเสพติด

2. Secondary insomnia อาจมีหลายสาเหตุ ได้แก่

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

การนอนไม่หลับส่วนใหญ่เป็น secondary insomnia ที่มีสาเหตุ ซึ่งความเครียด ความวิตกกังวล และอาการซึมเศร้าเป็นปัจจัยที่สำคัญ ความเครียดที่ทรบกันแล้วทำให้เกิดการนอนไม่หลับได้แก่ ความเศร้าโศกเสียใจ การเปลี่ยนตารางการนอนหรือสภาวะแวดล้อม ความโดดเดี่ยว งานหรือครอบครัวที่มีผลทำให้เกิดความเครียด

การวินิจฉัย

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

การวินิจฉัยอาการนอนไม่หลับ ต้องอาศัยองค์ประกอบหลัก 3 อย่างด้วยกัน คือ

1. มีความยากที่จะเริ่มจะหลับหรือตื่นบ่อย และ/หรือเคยมีอาการที่ไม่สามารถกลับมาหลับได้เหมือนเดิม
2. มีความเกี่ยวข้องกับสิ่งที่ทำให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะเครียด กัดดัน (distress) หรือเกิดความบกพร่องต่อส่วนสำคัญต่อการทำงานในชีวิต
3. มีโอกาสเพียงพอที่จะนอนหลับแต่ไม่หลับ

การรักษา

การประเมินผู้ป่วยนั้นควรหาสาเหตุของ secondary insomnia เป็นอันดับแรก เช่น โรคกระแ้่งต่อมลูกหมากทำให้ปัสสาวะไม่สุด เป็นเหตุให้ผู้ป่วยตื่นหลายครั้งต้องไปห้องน้ำ ดังนั้นต้องรักษาโรคต่อมลูกหมากโตและควรระวังการให้ยา diphenhydramine และ amitriptyline จะเพิ่มการ

คั้งของปีสสาวะในกระเพาะปีสสาวะยังทำให้อาการแย่งอีก5 สิ่งสำคัญอีกอย่างคือ ถ้ามถึงวิธีที่ผู้ป่วยเคยใช้มาก่อนเวลนอนไม่หลับ ทางเลือกของการรักษาที่ดีที่สุดอันดับแรก คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา และถ้าเป็นไปได้ควรใช้ยาให้เป็นแรงกระตุ้นของการรักษาโดยไม่ใช้ยา

การรักษาโดยไม่ใช้ยา

จุดประสงค์หลักของการไม่ใช้ยาคือให้มีสุขอนามัยของการนอนที่ดี โดยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมบางอย่างที่มีผลต่อการนอนไม่หลับ คือ พิจารณาพฤติกรรมใดที่ควรหลีกเลี่ยง หรือพฤติกรรมใดควรจะทำ เช่น หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์ คาเฟอีน และนิโคตินโดยเฉพาะเวลาใกล้นอน หลีกเลี่ยงการนอนกลางวัน การใช้นาฬิกาปลุกในห้องนอน หรือออกกำลังกายช่วงบ่ายๆ ของวัน หรือช่วงเย็นมากๆ (น้อยกว่า 6 ชั่วโมงก่อนนอน) Caffeine และ nicotine เป็นยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางทำให้เกิดการตื่น ขณะที่แอลกอฮอล์มีรายงานว่าเคยใช้ช่วยให้หลับ จากการสำรวจของ National Sleep Foundation poll คิดเป็นร้อยละ 11 ในปี 2005 อาจเป็นเพราะแอลกอฮอล์จับกับ GABA receptors แล้วช่วยส่งเสริม sleep-onset แต่ถึงอย่างไรก็ตาม ข้อเท็จจริงแอลกอฮอล์กระตุ้นให้ตื่นขึ้นได้ และกุดการนอนในระยะ rapid eye movement (REM) sleep ซึ่งช่วยให้ระยะเวลาของการนอนเหมาะสมแต่เป็นการนอนหลับที่ไม่เป็นไปตามธรรมชาติ ถึงอย่างไรก็ตามก็ไม่ควรใช้แอลกอฮอล์เพราะมีโทษมากกว่าผลดี การนอนกลางวันก็จะทำให้การเริ่มนอนเพิ่มขึ้น คือ นอนดึกขึ้นแต่ทำให้หลับลึกลดลง การใช้นาฬิกาปลุกอาจทำให้เกิดความกังวลที่ต้องมองดูเวลาเข้าไปเข้ามากังวลเรื่องเวลา ก็อาจทำให้ผู้ป่วยนอนไม่หลับได้ ผู้ป่วยควรรักษาวงจรการหลับการตื่นให้เป็นปกติ เป็นไปตามธรรมชาติ ออกกำลังกายเป็นประจำและออกกำลังกายในช่วงเช้า สร้างสภาพแวดล้อมของการนอนให้ดูสบาย เช่น เป็นห้องมืด เงียบ หรือการผ่อนคลายที่ทำก่อนนอนเป็นประจำ ไม่ดูทีวีหรืออ่านหนังสือในห้องนอน

การรักษาด้วยยา

การรักษาด้วยยาต้องร่วมกับการแนะนำสุขบัญญัติของการนอนหลับที่ดีด้วยเสมอ เพราะในระยะยาวผู้ป่วยจะสามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อส่งเสริมการนอนหลับได้ด้วยตนเอง โดยไม่ต้องพึ่งพิงยาอย่างเดียว จุดประสงค์ของการใช้ยาเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยนอนหลับได้เร็วขึ้น ลดการตื่นกลางดึก หรือเพื่อช่วยลดความวิตกกังวลในวันรุ่งขึ้น และการทำงานในตอนกลางวันดีขึ้นโดยปราศจากผลข้างเคียง

ยานอนหลับในอุดมคติต้องมีคุณสมบัติดังนี้

1. เหนียวนาให้เกิดการหลับได้อย่างรวดเร็ว
2. ไม่มีผลต่อวงจรการนอนหลับ เช่น ไม่ก่อกวนนอนระยะ REM sleep
3. ทำให้ผู้ป่วยนอนได้เพียงพอโดยที่หลังจากตื่นไม่มีอาการง่วงซึม (free of residual effect) เมื่อต้องการตื่น เช่น zolpidem, zaleplon, triazolam, eszopiclone, ramelteon
4. ไม่มีผลทำให้เกิดการติดยา หรือทนยาไม่ได้ หรือทำให้ถ่ายปัสสาวะ
สำหรับแนวทางการให้ sedative-hypnotics มีดังนี้
 1. ต้องวินิจฉัยก่อนว่าผู้ป่วยมีโรคประจำตัวหรือพฤติกรรมที่เป็นสาเหตุของการนอนไม่หลับหรือไม่ แล้วทำการรักษาให้เหมาะสมตามภาวะนั้น ๆ
 2. ถ้าเริ่มให้ยา ให้ในขนาดต่ำที่สุดก่อนและค่อยเพิ่มขนาดยาตามการตอบสนอง
ในผู้ป่วยแต่ละราย
 3. ให้ยาเป็นระยะเวลาที่สั้นที่สุดและ/หรือให้แบบไม่ต่อเนื่อง เช่น ให้ก่อนนอน
เว้นก่อนนอนระยะเวลาการให้ควรให้ไม่นานไม่เกิน 2-4 สัปดาห์ เช่น zolpidem และ zaleplon ให้
ได้นานที่สุดคือ 30-35 วัน แต่ในกรณีที่ต้องใช้ในระยะเวลายาวต้องทำการประเมินผู้ป่วยอย่างละเอียด
และให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญรักษา
 4. ระวังระมัดระวังเรื่องการเพิ่มขนาดยา หรือในผู้ป่วยที่ไม่ยอมหยุดใช้ยาหรือลด
ขนาดยา เพราะอาจทำให้เกิดการติดยา
 5. การหยุดให้ยานอนหลับให้ค่อยๆ หยุดยาพร้อมสังเกตอาการถอนยาและ
rebound insomnia
 6. ไม่ควรให้ร่วมกับแอลกอฮอล์เพราะจะทำให้เกิดการสงบระงับมากเกินไปหรือ
อาจกลายเป็น parasomnias
 7. Benzodiazepines ควรระมัดระวังการใช้ใน mild sleep apnea และ
หลีกเลี่ยงในผู้ป่วย moderate to severe sleep apnea จะทำให้อาการแย่ลง
 8. ให้ขนาดยาต่ำๆ ในผู้สูงอายุ และระมัดระวังการใช้เป็นพิเศษโดยเฉพาะใน
ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการเดินหรือมีประวัติการหกล้มบ่อยครั้ง
 9. ไม่ใช่ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

ตารางที่ 1 สรุปรวบรวม sedative และ hypnotic agents ที่ FDA ขึ้นทะเบียนให้ใช้ ที่มีข้อบ่งใช้เป็นยานอนหลับแต่ตารางที่ 2 เป็นยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนที่มีข้อบ่งใช้เป็นยานอนหลับ

ตารางที่ 1 ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้เป็นยานอนหลับ

FDA-Approved Sedative-Hypnotic Agents by Mechanism of Action					
Medication	Duration of action	Onset	Half-life (hr)	Dose (mg)	
				Healthy adult	Elderly
Benzodiazepines					
Estazolam	Intermediate	Slow	10-24	1-2	0.5-1
Flurazepam	Long	Slow	50-98	15-30	Do not use
Quazepam	Long	Slow	39	7.5-15	Do not use
Temazepam	Intermediate	Slow	8-15	7.5-30	7.5
Triazolam	Short	Rapid	2-5	0.125-0.25	0.125
Nonbenzodiazepines					
Eszopiclone (Lunesta)	Intermediate	Rapid	5-7	2-3	1
Zolpidem (Ambien)	Short	Rapid	2-3	5-10	5
Zolpidem ER (Ambien CR)	Short	Rapid	3-4	6.25-12.5	6.25
Zaleplon (Sonata)	Ultrashort	Rapid	1	5-10	5
Melatonin agonist					
Ramelteon (Rozerem)	Short	Rapid	1-3	8	8
Histamine₁ antagonists					
Diphenhydramine	Intermediate	Intermediate	6	50	Do not use in elderly
Doxylamine	Intermediate	Intermediate	10	25-50	

Adapted from references 12 and 20.

ตารางที่ 2 ยาไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้เป็นยานอนหลับ

Non-FDA-Approved Sedative-Hypnotic Agents by Mechanism of Action			
Medication	Hypnotic dose (mg)		Antidepressant or anti-anxiety dose (mg)
	Healthy adult	Elderly	Healthy adult
Benzodiazepines			
Clonazepam	0.5-1	0.5-1	0.5-1
Lorazepam	2-4	2-4	2-4
Melatonin agonist			
OTC melatonin	0.3-5	Lower	—
Histamine₁ antagonists			
Trazodone	0-100	25-50	150-600
Mirtazapine	7.5-15	15	7.5-45
Tricyclic antidepressants			
Amitriptyline	25-50	NR	100-200
Doxepin	25-50	NR	150-300

NR = not recommended.

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

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

บทสรุป

ควรพึงระลึกเสมอว่าการรักษาโรคนอนไม่หลับนั้น อันดับแรกต้องค้นหาว่าผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับหรือไม่ และควรเลือกการให้ยาเป็นอันดับรองจากการรักษาโดยไม่ใช้ยาก่อนเป็นอันดับแรก ซึ่งการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายก็มีความแตกต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่างที่กล่าวมาแล้วในข้างต้นทั้งด้าน เกสัชวิทยา เกสัชจลนศาสตร์ของยา ผลข้างเคียงของยา เป็นต้น สำหรับประเทศไทย สารสกัดจากธรรมชาติที่ช่วยการนอนหลับเป็นความหวังเพื่อความปลอดภัยกว่าการใช้ยาช่วยการนอน เช่น สาร melatonin ซึ่งอาจช่วยการนอนหลับได้ในบางกรณี และสาร barakol ยังต้องการการศึกษาถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ขอบเขตการใช้ และติดตามผลข้างเคียงอย่างเป็นระบบในระยะยาวต่อไป แต่จากความก้าวหน้าทางการแพทย์ปัจจุบัน การค้นคว้าวิจัยและพัฒนายานอนหลับมีเป้าหมายใหม่ของการรักษาคือ H3 receptor ซึ่งกำลังศึกษาวิจัยอยู่

เอกสารอ้างอิง

1. Walsh JK. Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(suppl 8):13-19.
2. Hohagen F, Kappler C, Schramm E, Riemann D, Weyerer S, Berger M. Sleep onset insomnia, sleep maintaining insomnia and insomnia with early morning awakening-temporal stability of subtypes in a longitudinal study on general practice attenders. *Sleep.* 1994;17(6):551-554.
3. Passarella S, Duong MT. Diagnosis and treatment of insomnia. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(10):927-934.
4. McCrae CS, Lichstein KL. Secondary insomnia: diagnostic challenges and intervention opportunities. *Sleep Med Rev.* 2001;5(1):47-61.
5. Bulyalert B. Effect of barakol on the central nervous system: Quantitative analysis of EEG in the rat. *เชียงใหม่เวชสาร* 2536; 32:191-6.
6. Thongsaard W, Deachapunya C, Pongsakorn S, Boyd EA, Bennet GW, Marsden CA. Barakol: a potential anxiolytic extracted from *Cassia siamea*. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 53: 753-8.