

บทคัดย่อ

อาการง่วงนอนมากเกินไปหรือภาวะนอนเกิน (excessive sleepiness หรือ ES) เป็นผลจากความผิดปกติในการนอนหลับทั้งในด้านระยะเวลาและคุณภาพของการนอนหลับ อาจมีสาเหตุมาจาก การมีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea หรือ OSA) ความผิดปกติของการนอนหลับที่เกิดจากการทำงานเป็นกะ (shift-work disorder หรือ SWSD) โรคลมหลับ (narcolepsy) การมีความผิดปกติทางระบบประสาท การทำงานของหัวใจและปอด หรือแม้แต่ความผิดปกติด้านจิตเวช โดยภาวะนอนเกิน อาจก่อให้เกิดปัญหาทางด้านสุขภาพและความปลอดภัยของผู้ป่วยได้ การตระหนักถึงปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยง่วงนอนในตอนกลางวัน และหาวิธีการรักษาโดยส่งเสริมการสร้างหลักรักษาของนาฬิกาการนอนหลับเพื่อให้มีปริมาณและคุณภาพที่ดีเป็นทางเลือกแรกในการรักษาภาวะดังกล่าว อย่างไรก็ตาม หากไม่ได้ผลอาจต้องมีการใช้ยาในบางกรณี เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตและทำงานได้ตามปกติมากยิ่งขึ้น

ปัจจุบันได้มียา armodafinil เป็นทางเลือกในการรักษาภาวะนอนเกิน โดยได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปีพ.ศ. 2563 ซึ่งเป็นยารับประทานในกลุ่ม non-amphetamine wake-promoting agent เป็น R-isomer racemic ของยา modafinil มีคุณสมบัติทางคลินิกและทางเภสัชวิทยาแตกต่างจากยาที่ออกฤทธิ์ด้วยการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง โดยบทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา armodafinil ในการรักษาภาวะนอนเกิน ตลอดจนการศึกษาดังกล่าวในข้อบ่งใช้ของยา armodafinil ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เพื่อเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ที่ประสบปัญหาภาวะนอนเกินต่อไป

คำสำคัญ: armodafinil, ภาวะนอนเกิน, ภาวะหยุดหายใจขณะหลับอุดกั้น, ความผิดปกติของการนอนหลับที่เกิดจากการทำงานเป็นกะ, โรคลมหลับ

ยา Armodafinil ในการรักษาภาวะนอนเกิน

พรธิญา รณรงก์,
เอสิยา ฟ้ามิตินนท์

พรธิญา รณรงก์¹, เอสิยา ฟ้ามิตินนท์²

¹งานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร
²งานจัดซื้อและคลังเวชภัณฑ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

**ผู้รับผิดชอบบทความ:
พรธิญา รณรงก์**

งานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร
E-mail: pomtiya.ron@mahidol.edu

บทนำ

อาการง่วงนอนมากเกินไปหรือภาวะง่วงนอนเกิน (excessive sleepiness หรือ ES) เป็นภาวะที่พบได้บ่อย โดยคาดว่าเป็นผลที่เกิดจาก (obstructive sleep apnea หรือ OSA) ความผิดปกติของการนอนหลับจากการทำงานเป็นกะ (shift work sleep disorder หรือ SWSD) โรคลมหลับ (narcolepsy) และอาการผิดปกติของการนอนจากการเดินทางข้ามเขตเวลาโลก (jet lag) แม้ว่าจะยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด แต่เป็นที่ทราบกันดีว่า ES เป็นภาวะที่พบได้อย่างแพร่หลายในประเทศตะวันตกโดยผลสำรวจจาก National Sleep Foundation's 2008 Sleep in America ซึ่งชี้ให้เห็นว่าคนอเมริกันในวัยทำงานส่วนใหญ่ได้รับผลกระทบจากการอดนอน โดยพบว่าจากผู้ตอบแบบสอบถาม 1,000 คน พบร้อยละ 29 ของผู้ตอบแบบสอบถาม มีอาการง่วงนอนหรือนอนหลับในที่ทำงานในเดือนที่ผ่านมา¹ นอกจากนี้มีการศึกษาถึงความชุกของภาวะ OSA ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะง่วงนอนพบร้อยละ 11.4 รวมทั้งเพศชายมีปัจจัยเสี่ยงสูงกว่า โดยปัญหาการเกิด OSA เป็นปัญหาที่พบได้ทั้งในประเทศไทย ประเทศแถบเอเชีย และประเทศตะวันตก²

ภาวะ ES ไม่เพียงแต่จะส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วยเท่านั้น แต่ยังส่งผลกระทบต่อความสามารถในการทำงาน การใช้ชีวิตประจำวันอย่างปลอดภัย รวมไปถึงคุณภาพชีวิต โดยจากการศึกษาในประเทศตะวันตกจากผลกระทบในด้านต่างๆ ของผู้ที่มีภาวะ ES มีดังนี้

ในด้านสุขภาพ ผู้ป่วยที่มีภาวะ OSA และสัมพันธ์กับ ES เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เป็นเฉพาะโรค OSA ผู้ป่วยที่มีภาวะ ES ที่สัมพันธ์กับ OSA หรือการทำงานเป็นกะ มีสภาพด้านการรู้คิด (cognitive function) ลดลง นอกจากนี้แล้วอาการซึมเศร้าและ ES ก็มีความสัมพันธ์กัน และพบว่าผู้ที่มีภาวะ ES มีแนวโน้มที่จะเป็นโรคเบาหวาน และพบมีค่าดัชนีมวลกายที่สูงมากกว่าผู้ที่ไม่มีความเสี่ยง ES ความสัมพันธ์ทั้ง 3 โรค ได้แก่ โรค OSA ภาวะ ES และกลุ่มอาการเมตาบอลิซึมนั้น มีส่วนเกี่ยวข้องกัน และอาจส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรค

แทรกซ้อนอื่นๆ ตามมามากขึ้น³

ในด้านของการทำงานและผู้ที่ต้องขับขียานพาหนะ สำหรับผู้ที่มี ES ที่สัมพันธ์กับ OSA มีความเสี่ยงที่จะไม่สามารถทำงานที่เคยทำอยู่ได้ 13.7 เท่า (adjusted odds ratio 13.7; 95% confidence interval [CI], 3.9-48.0) หรือมีประสิทธิภาพการทำงานลดลง 3.6 เท่า (odds ratio 3.6; 95% CI, 1.1-12.0) เมื่อเปรียบเทียบกับบุคคลที่ไม่มี ความผิดปกติในการนอนหลับ⁴ จากการสำรวจอุบัติเหตุจากการทำงานที่เกิดขึ้นในสหรัฐอเมริกาในปี 1988 พบว่า ES มีส่วนเกี่ยวข้องมากถึงร้อยละ 52.5 ของอุบัติเหตุที่เกี่ยวข้องกับการทำงานทั้งหมด⁵ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานอีกมากที่แสดงให้เห็นว่า ES มีส่วนทำให้เกิดอุบัติเหตุทางถนนจำนวนมาก โดยจากการสำรวจในอังกฤษพบว่า ร้อยละ 17 ของการขับรถชนกัน และส่งผลให้บาดเจ็บหรือเสียชีวิตมีความเกี่ยวข้องกับปัญหาการหลับ การสำรวจนี้ยังเผยอีกว่า การขับรถชนกันโดยเกี่ยวข้องกับปัญหาการหลับ มีโอกาสที่จะส่งผลให้เสียชีวิตหรือบาดเจ็บสาหัส มากกว่าปัญหาการจราจรบนถนนที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ถึงร้อยละ 50³

ในด้านของคุณภาพชีวิต จากการวิเคราะห์ข้อมูลล่าสุดในผู้ใหญ่จำนวน 1,892 คน ที่ไม่ได้รับการรักษาโรค OSA แสดงให้เห็นว่าคุณภาพชีวิตนั้นไม่เพียงแต่จะแย่ลงตามความรุนแรงของโรค แต่อยู่ในระดับต่ำที่สุดในผู้ที่มีภาวะ ES ร่วมด้วย โดยในการศึกษานี้ เก็บข้อมูลจากแบบสำรวจสุขภาพแบบสั้น (36 ข้อ) (Medical Outcomes Study Short-Form (36-item) Health Survey หรือ SF-36) เพื่อวัดคุณภาพชีวิต ผลคือ ภาวะ ES ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการหยุดหายใจขณะหลับแบบรุนแรง ส่งผลให้คุณภาพชีวิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)⁶ นอกจากนี้แล้ว ภาวะ ES ยังส่งผลให้คุณภาพชีวิตในผู้ป่วย narcolepsy แย่ลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วย narcolepsy ที่มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง คอตก เวลาที่มีอารมณ์เปลี่ยนแปลง (cataplexy) จะส่งผลให้คะแนนคุณภาพชีวิตทางด้านกายภาพลดลงอย่างมีนัยสำคัญ⁷ จากการศึกษาก่อนหน้านี้ชี้ให้เห็นถึงผลกระทบของภาวะ ES ต่อการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการนอนหลับที่เกิดจากภาวะหายใจ

ผิดปกติ (sleep-disordered breathing) โดยมีภาวะ ES ร่วมด้วย จะมีคะแนนคุณภาพชีวิตในทุกๆ หัวข้อการประเมินทั้งหมดของ SF-36 ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ ES³

จากการสืบค้นการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับภาวะ ES ในประเทศไทยนั้น ยังไม่พบบทความใดที่รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษาภาวะ ES ด้วยยา ดังนั้นเพื่อเป็นประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ ES ด้วยยาในกลุ่ม non-amphetamine wake-promoting agent ในประเทศไทย บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ อาการแสดง สาเหตุการเกิดภาวะ ES การตรวจวินิจฉัย การจัดการภาวะ ES ที่สัมพันธ์กับโรค OSA WSD และ narcolepsy และการรักษาด้วยการใช้ยา armodafinil ซึ่งเพิ่งได้รับการอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2563 สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ ES ที่สัมพันธ์กับโรค OSA, WSD และ narcolepsy

อาการแสดงของภาวะนอนเกิน

อาการง่วงนอนมากเกินไปหรือภาวะนอนเกิน (excessive sleepiness หรือ ES) เป็นอาการง่วงนอนที่ทำให้เกิดผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวันหรือรบกวนการทำงาน โดย International Classification of Sleep Disorders ฉบับที่ 3 (ICSD-3) ให้คำจำกัดความของอาการง่วงนอนมากเกินไปว่า เป็นภาวะที่สูญเสียความสามารถในการตื่นนอน หรือการตื่นตัวในขณะต้องใช้ชีวิตประจำวัน โดยการนอนหลับมักเกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจ หรือเกิดขึ้นในเวลาที่ไม่เหมาะสมเกือบทุกวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน⁴

โดยอาการนี้อาจจะต้องแยกกับภาวะอ่อนเพลียหรือเหนื่อยล้า⁵ คนที่มีภาวะนี้จะตื่นยากมาก และเมื่อตื่นแล้วก็รู้สึกว่าการนอนต่อ ในระหว่างวันที่ต้องการงีบหลับและสามารถงีบหลับได้หลายครั้ง โดยอาจเกิดขึ้นในเวลาที่ไม่เหมาะสม เช่น ในรายที่มีอาการมาก สามารถหลับได้ในขณะที่กำลังสนทนา หรือแม้กระทั่งกำลังรับประทานอาหารอยู่ โดยเมื่อรู้ตัวตื่นมาก็ยังง่วงไม่สดชื่น โดยบางรายหากถูกปลุกขึ้นมาก็อาจมีอาการพูดจาสับสน

นอกเหนือจากอาการง่วงแล้ว ยังมีอาการวิตกกังวล หงุดหงิดง่าย ความจำไม่ดี และมีอาการซึมเศร้า¹⁰ การจัดการกับภาวะง่วงนอนมากเกินไปมีความสำคัญเพราะภาวะนี้มีผลต่อคุณภาพชีวิต สุขภาพร่างกาย การเรียนการทำงาน และเสี่ยงอย่างยิ่งต่อการเกิดอุบัติเหตุโดยเฉพาะเมื่อต้องมีการขับขี่ยานพาหนะ⁹

สาเหตุการเกิดภาวะนอนเกิน

สาเหตุของภาวะนอนเกินโดยทั่วไป เกิดได้จากหลายปัจจัย ตัวอย่างเช่น

1. การอดนอน คือ การมีจำนวนชั่วโมงในการนอนหลับไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย มักเกิดจากพฤติกรรมและสุขอนามัยการนอนที่ไม่เหมาะสม⁶

2. ยาและสารเสพติดบางชนิด มีผลทำให้เกิดอาการง่วงนอนกลางวัน เช่น ยานอนหลับ ยาแก้ภูมิแพ้ ยาต้านซึมเศร้า ยาแก้ชัก ยาจิตเวช ยาเสพติด แอลกอฮอล์ และรวมถึงอาการถอนยา เป็นต้น^{8,9}

3. โรคทางกายบางอย่างมีความเกี่ยวข้องกับอาการนอนไม่หลับ เช่น

- ความผิดปกติทางระบบประสาทบางอย่าง เช่น โรคกล้ามเนื้อฝ่อ (myotonic dystrophy) โรคพาร์กินสัน (parkinson disease) โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis)

- ความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น กลุ่มอาการ Prader-Willi (Prader-Willi syndrome) กลุ่มอาการ Niemann-Pick type C (Niemann-Pick type C)

- ภาวะโรคทางกาย เช่น ไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism) โรคอ้วน (obesity) โรคสมองจากตับ (hepatic encephalopathy) และรวมไปถึงภาวะหลังอุบัติเหตุทางสมอง^{8,9}

4. ความผิดปกติทางจิตเวช เช่น ภาวะซึมเศร้า ความวิตกกังวล และอาการผิดปกติทางร่างกาย หรือภาวะอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาวะซึมเศร้าผิดปกติ (atypical depression) และภาวะซึมเศร้าแบบสองขั้ว (bipolar depression) ส่งผลให้มีการนอนหลับตอนกลางคืนมากเกินไป เกิดความง่วงนอนในตอนกลางวันและมีการงีบหลับเพิ่มขึ้น⁸

5. โรคความผิดปกติของหลับ เป็นความผิดปกติของการนอนหลับที่ส่งผลให้เวลานอนโดยรวมลดลงหรือการนอนหลับที่กระจัดกระจายไม่เป็นระบบ ความผิดปกติเหล่านี้ ได้แก่

- ความผิดปกติของการหายใจที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับ เช่น ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากความผิดปกติของสมองส่วนกลาง (central sleep apnea) ภาวะกตการหายใจหรือภาวะเลือดขาดออกซิเจนที่สัมพันธ์กับการนอนหลับ

- ความผิดปกติของการเคลื่อนไหวในขณะนอนหลับ เช่น โรคขาอยู่ไม่สุข (restless legs syndrome) โรคภาวะขากระตุกขณะนอนหลับ (periodic limb movement disorder)⁸

6. ความแปรปรวนของนาฬิกาชีวิต (circadian rhythm sleep disorders) ที่สำคัญมี 3 ชนิด ได้แก่

- อาการผิดปกติของการนอนจากการเดินทางข้ามเขตเวลาโลก

- กลุ่มที่นอนดึกตื่นสาย

- ผู้ที่ทำงานเป็นกะและต้องเปลี่ยนกะในการทำงานเป็นประจำ⁸

7. ความง่วงนอนที่เกิดจากความผิดปกติจากระบบประสาทส่วนกลาง

- ภาวะโรคหลับ (narcolepsy) เป็นโรคเกี่ยวกับการนอนหลับที่มีอาการง่วงนอนตลอดเวลา และหลับในช่วงเวลาต่างๆ อย่างผิดปกติ และไม่ว่าจะนอนเท่าใดก็ยังรู้สึกง่วง

- โรคไคลน์-เลวิน (Kleine-Levin syndrome) คือ อาการนอนหลับเป็นเวลานาน

- การนอนหลับมากผิดปกติที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic hypersomnia)⁸

การวินิจฉัยและการประเมินภาวะนอนเกิน

การวินิจฉัยภาวะ ES อาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคความผิดปกติด้านการนอนหลับ แพทย์จะถามคำถามเกี่ยวกับคุณภาพการนอนหลับของผู้ป่วย และประเมินความตื่นตัว โดยใช้คำถาม

ประเมินความง่วงนอนในช่วงกลางวัน ในสถานการณ์ที่แตกต่างกันแบบง่าย ๆ เช่น การประเมินโดยใช้แบบทดสอบระดับความง่วงนอน (Epworth Sleepiness Scale หรือ ESS), การทำแบบบันทึกเวลานอน (sleep diary) เพื่อบันทึกเวลาเข้านอน ตื่นนอนและเวลาที่หลับจริงในเวลากลางวันและกลางคืน ในช่วงหนึ่งสัปดาห์หรือใช้การทดสอบการนอนหลับเพื่อวิเคราะห์หา ES เช่น การตรวจการนอนหลับ (overnight polysomnography) เพื่อแยกโรคความผิดปกติของหลับที่อาจจะเป็นสาเหตุของภาวะง่วงนอน การทดสอบระยะเวลาก่อนการนอนหลับหลายครั้ง (Multiple Sleep Latency Test หรือ MSLT) เพื่อประเมินความง่วงนอนที่ผิดปกติ ในเวลากลางวัน โดยประเมินว่าผู้ป่วยหลับเร็วเพียงใด หรือใช้การประเมินความตื่นตัวของผู้ที่ทดสอบในสถานการณ์ที่ง่วงนอนได้ง่ายในห้องตรวจการนอนหลับ (Maintenance of Wakefulness Test หรือ MWT)^{3,9}

การประเมินโดยใช้แบบทดสอบระดับความง่วงนอน (Epworth Sleepiness Scale หรือ ESS)

เป็นวิธีที่แพร่หลายมากที่สุดที่นำมาใช้และมีประโยชน์ในการระบุภาวะ ES ในทางคลินิก โดยเฉพาะในสถานรับเลี้ยงเด็กปฐมภูมิและมีความเหมาะสมในการติดตามอาการด้วยตนเอง ทำให้ง่ายต่อการจัดการหรือหาแนวทางการรักษา³ โดยเป็นแบบสอบถาม 8 ข้อคำถาม กิจกรรมให้ผู้ทดสอบให้คะแนนตนเองว่ามีโอกาสในการงีบหลับในแต่ละกิจกรรมมากน้อยเพียงใด ที่คะแนน 0 ถึง 3 โดย 0 คือไม่มีโอกาสในการงีบหลับแน่นอน และ 3 คือ มีโอกาสอย่างมากที่จะงีบหลับ โดยการแปลผลจะนำผลรวมจากทุกข้อคำถามมาดูว่าคะแนนอยู่ในช่วงใด โดยหากมีคะแนนรวมมากกว่า 10 นั้นหมายความว่า ผู้ทำแบบทดสอบมีภาวะนอนเกินแล้ว การแปลผลคะแนนดังนี้¹¹

คะแนนรวมช่วง 0-5 นอนกลางวันน้อยกว่าปกติ (lower normal daytime sleepiness)

คะแนนรวมช่วง 6-10 นอนกลางวันมากกว่าปกติ (higher normal daytime sleepiness)

คะแนนรวมช่วง 11-12 มีภาวะนอนเกินเล็กน้อย (mild excessive daytime sleepiness)

คะแนนรวมช่วง 13-15 มีภาวะนอนเกินปานกลาง (moderate excessive daytime sleepiness)

คะแนนรวมช่วง 16-24 มีภาวะนอนเกินรุนแรง (severe excessive daytime sleepiness)¹¹

การทดสอบระยะเวลาก่อนการนอนหลับหลายครั้ง (Multiple Sleep Latency Test หรือ MSLT) และการทดสอบความตื่นตัว (Maintenance of Wakefulness Test หรือ MWT)

MSLT และ MWT ถูกใช้บ่อยที่สุดโดยผู้เชี่ยวชาญด้านการนอนหลับ³ โดย MSLT มักจะทำหลังจากที่ผู้ทดสอบได้ทำ polysomnogram การนอนหลับมาแล้วทั้งคืน เพื่อมั่นใจได้ว่าผู้ทดสอบได้นอนหลับอย่างน้อยเป็นเวลา 6 ชั่วโมง และไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะนอนเกิน ก่อนเริ่มการทดสอบการหลับในเวลากลางวัน ทั้งนี้ผู้ทำการทดสอบจะต้องบันทึกตารางเวลาการนอนของตนเองอย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนทำการทดสอบ และจดบันทึกยาที่ใช้ 2 สัปดาห์ก่อนทำการทดสอบ และในบางครั้งอาจมีการตรวจสืบสวนเพื่อหาสารกระตุ้นหรือยาที่ทำให้ตื่นตัวเช่น nicotine, caffeine และยากลุ่มต้านซึมเศร้า SSRI ซึ่งจะมีผลต่อการทดสอบได้ ซึ่งโดยทั่วไปแล้วสารกระตุ้นหรือยากลุ่ม SSRI จะต้องหยุดก่อนทำการทดสอบภายใน 2 สัปดาห์¹²

ส่วนการทดสอบ MWT จะใช้ประเมินความสามารถในการตื่นในสถานการณ์ที่ง่วงนอนได้ง่าย โดยประเมินจากระยะเวลาของสภาวะตื่นตัว ทั้งนี้ในการทดสอบ MWT ผู้ทดสอบไม่จำเป็นต้องทำ polysomnogram มาก่อนเหมือนอย่างการทดสอบ MSLT โดยผลการทดสอบจะดูว่าผู้ทดสอบยังคงตื่นตัวอยู่ได้ในแต่ละช่วงของการทดสอบหรือไม่¹³

สำหรับการจัดการ ES ควรเริ่มต้นด้วยการประเมินเพื่อระบุสาเหตุของภาวะ ES ในหลายกรณีสาเหตุอาจเกิดจากสุขอนามัยการนอนหลับที่ไม่เหมาะสม และควรมีตารางปฏิบัติกิจวัตรประจำวันให้สม่ำเสมอในทุกวัน อย่างไรก็ตาม ยังมีสาเหตุอื่นที่จำเป็นต้องให้คำแนะนำหรือใช้ยาในการรักษา เช่น OSA, SWSD และ narcolepsy³

การจัดการความผิดปกติของภาวะนอนเกินที่สัมพันธ์กับโรค OSA WSD และ narcolepsy

การหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea หรือ OSA)

OSA มีลักษณะการอุดกั้นทั้งหมดหรือบางส่วนของทางเดินหายใจส่วนบนขณะหลับทำให้หายใจผิดปกติด้วยอาการของโรคนี้จะทำให้ตื่นกลางดึกซ้ำๆ³ โดย OSA มักจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ ES โดยในสหรัฐอเมริกามีความชุกที่ประมาณร้อยละ 9 ในหญิงและร้อยละ 24 ในชาย¹⁴

การรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับ OSA คือ การทำ continuous positive airway pressure หรือ CPAP หลักการคือ การเป่าความดันลมผ่านทางจมูกหรือปาก ผ่านบริเวณลำคอ และโคนลิ้น ซึ่งเป็นทางเดินหายใจส่วนต้นเพื่อให้เปิดขยายตัวตลอดเวลาโดยไม่ให้มีการอุดกั้นขณะตื่นนอนหลับ¹⁵ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เป็น OSA ที่มีภาวะ ES ร่วมด้วย (ตามการประเมินโดยใช้ MSLT) แม้ว่าจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมด้วย CPAP มากกว่าหรือเท่ากับ 6 ชั่วโมงต่อคืน แต่ก็ยังพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 ยังคงมีภาวะ ES อยู่¹⁶

ความผิดปกติของการนอนหลับที่เกิดจากการทำงานเป็นกะ (Shift-Work Sleep Disorder หรือ SWSD)

SWSD โดยปกติแล้วร่างกายคนเราจะมีกลไกการขับเคลื้อนที่ทำให้เกิดการนอนหลับ ด้วยการทำงานของนาฬิกาชีวิต ซึ่งการทำงานเป็นกะก็คือสาเหตุที่ส่งผลให้เกิดความคลาดเคลื่อนของรูปแบบการนอนหลับและการตื่น³ การศึกษาในสหรัฐอเมริกาประเมินโดยใช้ ESS พบรายงานร้อยละ 44.8 ของผู้ที่ทำงานกะกลางคืน และร้อยละ 35.8 ของผู้ที่ทำงานกะหมุนวนต่อเนื่อง เป็น SWSD โดยคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 10¹⁷ การรักษา SWSD ได้แก่ การปรับสุขอนามัยของการนอนหลับให้ดีขึ้น การบำบัดด้วยแสงและการวางแผนการนอนหลับตามเวลา¹⁸

โรคลมหลับ (Narcolepsy)

ในกลุ่มผู้ป่วย narcolepsy มีลักษณะของ ES ที่แตกต่างกันในแต่ละช่วงเวลาในแต่ละวัน และมักส่งผลให้ไม่สามารถคาดการณ์ช่วงเวลาของการนอนหลับได้

โดยการหลับสามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ไม่กี่วินาทีจนถึงหลายนาที และความผิดปกติในการควบคุมการนอนหลับที่เป็นสาเหตุ ES ใน narcolepsy บ่อยครั้งที่ต้องใช้ยาเพื่อเพิ่มความตื่นตัว³

ข้อมูลทั่วไปของยา Armodafinil^{3, 19}

ชื่อสามัญ: อาร์โมดาฟินิล (Armodafinil)

ผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่จำหน่ายในประเทศไทย:

นูวิจิล (Nuvigil[®])

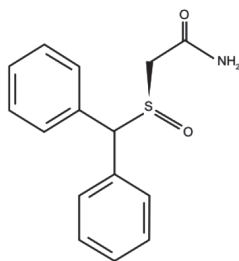
ผู้ผลิต: Anesta LLC UT, USA

ผู้จัดจำหน่าย: บริษัท เทวา ฟาร์มา (ประเทศไทย)

จำกัด

รูปแบบและส่วนประกอบ: รูปแบบยาเม็ดสำหรับรับประทาน มีจำหน่าย 2 ความแรง คือ ขนาด 150 มิลลิกรัม และ 250 มิลลิกรัม บรรจุอยู่ในขวด ขวดละ 30 เม็ด มีส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์ที่ผสมในตำรับ ได้แก่ croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, and pregelatinised maize starch

รูปโครงสร้าง: Armodafinil เป็น R-enantiomer ของยา Modafinil



ภาพที่ 1 โครงสร้างของยา Armodafinil

เภสัชพลศาสตร์

ออกฤทธิ์เพิ่มความตื่นตัว ด้วยกลไกที่แตกต่างไปจากสารกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของยา armodafinil และ modafinil ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงการส่งสัญญาณของตัวรับในระบบประสาท

ส่วนกลางอย่าง dopamine, noradrenaline และ serotonin โดยยา modafinil จะไปจับกับ dopamine transporter และยับยั้งการเก็บกลับของสาร dopamine โดยที่ไม่ได้ออกฤทธิ์กระตุ้นที่ dopamine receptor agonist ทั้งทางตรงและทางอ้อม และ modafinil ยังช่วยกระตุ้นสาร hypocretin คือ สารสื่อประสาทที่ผลิตโดย hypothalamus ในสมอง สันนิษฐานว่าเป็นสารที่ช่วยควบคุมสติการรับรู้ของมนุษย์ โดย hypocretin ที่ถูกกระตุ้นจะทำให้ร่างกายปล่อยสาร dopamine และ norepinephrine เพื่อกระตุ้นให้ร่างกายอยู่ในภาวะตื่นตัว นอกจากนี้แล้วคาดว่า modafinil ยังทำให้ร่างกายตื่นตัวได้จากการไปเพิ่มการส่งต่อกระแสไฟฟ้าระหว่างรอยต่อของเซลล์ประสาทอีกด้วย³

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อรับประทานยา armodafinil ขนาด 200 mg ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและจะมีระดับยาในเลือดสูงสุดภายใน 2 ชั่วโมง²⁰ และพบว่ายา armodafinil จะเข้าสู่ระดับ steady state ประมาณ 7 วัน โดยอาหารจะไม่มีผลต่อปริมาณยา armodafinil ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด อย่างไรก็ตาม อัตราการดูดซึมจะช้าลงประมาณ 2-4 ชั่วโมงหากรับประทานหลังมื้ออาหาร สำหรับการกระจายตัวของยา armodafinil นั้น แม้ยาจะกระจายออกนอกหลอดเลือดไปยังอวัยวะต่างๆ แต่ยาก็ไม่ค่อยจับกับเนื้อเยื่อ²¹ และถึงแม้ว่ายาจะไม่ได้ทำปฏิกิริยากับยาตัวอื่นๆ ที่มีความสามารถในการจับกับโปรตีนได้สูง แต่ armodafinil ยังคงสามารถจับตัวกับ albumin ในเลือดได้ในระดับปานกลาง³

การขจัดยา armodafinil ออกจากร่างกายนั้น มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 15 ชั่วโมง และหลังจากได้รับยาไป 4 ถึง 6 ชั่วโมง พบว่ามีปริมาณยา armodafinil ในกระแสเลือดสูงกว่ายา modafinil เนื่องจาก armodafinil คือ R-enantiomer เพียงอย่างเดียว โดย S-enantiomer ของยาจะหมดฤทธิ์ไวกว่า R-enantiomer ประมาณ 3 เท่าตัว²¹ และด้วยสาเหตุนี้ทำให้ยา armodafinil ช่วยให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคนอนเกินสามารถตื่นตัวได้ยาวนาน²⁰

ข้อบ่งใช้ ขนาดและวิธีการใช้ยา armodafinil รักษาภาวะนอนเกิน

ปัจจุบัน armodafinil ได้รับการขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้เพื่อเพิ่มความตื่นตัวในผู้ที่มีภาวะง่วงนอนในช่วงกลางวันมากเกินไป ซึ่งเกิดจากสาเหตุใดสาเหตุหนึ่ง ได้แก่ ภาวะโรคหลับหลับ (narcolepsy) ภาวะหยุดหายใจขณะหลับชนิดอุดกั้น (obstructive sleep apnea หรือ OSA) การนอนผิดปกติที่เกิดจากการทำงานเป็นกะ (shift-work disorder หรือ SWSD)¹⁹ โดยมีขนาดยาและวิธีใช้ยาในแต่ละข้อบ่งใช้ ตามที่แสดงในตารางที่ 1

การปรับขนาดยา อาจพิจารณาปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องขั้นรุนแรงไม่ว่าจะมีภาวะตับแข็งหรือไม่ก็ตาม หรือในผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะขจัดยาออกจากร่างกายได้ช้ากว่าผู้ป่วย

ตารางที่ 1 ข้อบ่งใช้ ขนาดและวิธีการใช้ยา armodafinil

ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียน	ขนาดยา armodafinil ที่แนะนำ	หมายเหตุ
Narcolepsy	150 - 250 mg วันละ 1 ครั้งตอนเช้า ¹⁹ หรือ 100 - 400 mg ต่อวัน โดยแบ่งให้ 2 ครั้งต่อวัน ²²	แนวทางการรักษาของ European Federation of Neurological Societies หรือ EFNS แนะนำให้ใช้ wakefulness promoting agents อย่าง modafinil ซึ่งเป็น enantiomer ของยา armodafinil เป็นลำดับแรกในผู้ป่วย narcolepsy ²³
OSA	150 - 250 mg วันละ 1 ครั้งตอนเช้า โดยให้ร่วมกับการทำ CPAP ^{19, 24} (ยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัดว่าการให้ยาในขนาดที่สูงกว่า 150 mg ต่อวัน จะเกิดประโยชน์อย่างชัดเจน) ¹⁹	แนวทางการรักษาของ American Academy of Sleep Medicine หรือ AASM แนะนำให้ใช้ยา modafinil ซึ่งเป็น enantiomer ของยา armodafinil ในการรักษา OSA สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย CPAP แล้วยังไม่ได้ผลหรือไม่พบสาเหตุที่ทำให้เกิด OSA ²⁵
SWSD	150 mg วันละ 1 ครั้ง โดยรับประทานยาก่อนไปทำงาน 1 ชั่วโมง ¹⁹	

ยา armodafinil มีกลไกที่จะถูกขับออกจากร่างกายได้หลายกลไก โดยส่วนใหญ่เน้นการขจัดยา armodafinil ออกจากร่างกายได้เร็วที่สุดไม่ได้ผ่านการทำงานของ CYP เอนไซม์ อย่างไรก็ตามเนื่องจากบางส่วนของยาถูกขจัดด้วยกลไกที่ผ่าน CYP3A เอนไซม์ การใช้ยา armodafinil ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ CYP3A4/5 เช่น phenytoin, rifampicin หรือยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4/5 เช่น clarithromycin, ketoconazole สามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับยา armodafinil ในเลือดได้¹⁹

ทั่วไป ทั้งนี้ยังไม่มีข้อแนะนำว่าควรปรับขนาดยาลงเท่าใด แต่ระหว่างที่มีการปรับขนาดยาให้ติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ในส่วนของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องนั้นยังไม่มีข้อมูลในเรื่องของความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และการปรับขนาดยา¹⁹

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

จากการศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่ายา armodafinil เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างเอนไซม์ CYP1A2 ได้แต่ไม่มาก และความเข้มข้นของยายังมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP3A และยา armodafinil สามารถยับยั้ง CYP2C19 ได้ นอกจากนั้นยังพบว่ายา armodafinil เป็น substrate ของ P-Glycoprotein คือถูกขจัดออกจากร่างกายด้วย P-Glycoprotein ส่วนในการศึกษา ยา armodafinil ในสิ่งมีชีวิตพบว่า ยา armodafinil เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างเอนไซม์ CYP2B6¹⁹

ผลต่อเอนไซม์ CYP3A4/5

เนื่องจากยา armodafinil และ metabolite ของมันคือ modafinil มีฤทธิ์ในการเป็นตัวกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP3A แบบอ่อน จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า การใช้ยา armodafinil ร่วมกับยา midazolam จะทำให้ขนาดยา midazolam ลดลงร้อยละ 32 สำหรับยา midazolam เม็ดขนาด 5 mg โดยให้วันละ 1 ครั้ง และระดับยา midazolam ลดลงร้อยละ 17 สำหรับยาชนิด 2 mg โดยให้วันละ 1 ครั้ง ดังนั้นระดับยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A เช่น cyclosporine, midazolam อาจลดลงได้

เมื่อให้ร่วมกับยา armodafinil จึงอาจต้องมีการปรับขนาดยา ในการศึกษาทางคลินิกพบว่าการใช้ยา armodafinil 250 mg ร่วมกับ carbamazepine 400 mg ต่อวัน ส่งผลให้ระดับยา carbamazepine ลดลงประมาณร้อยละ 25 และอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยา carbamazepine เมื่อมีการใช้ยา armodafinil ร่วมด้วยหรือหยุดใช้ยา 2 ตัวนี้ร่วมกัน¹⁹

ผลต่อเอนไซม์ CYP1A2

สำหรับยาที่ถูกทำให้หมดฤทธิ์ด้วยเอนไซม์ CYP1A2 จากการศึกษาในหลอดทดลอง แสดงให้เห็นว่ายา armodafinil และ metabolite ของมันคือ modafinil เป็นตัวเหนี่ยวนำ การสร้างเอนไซม์ CYP1A2 แบบอ่อน อย่างไรก็ตามจากการศึกษาทางคลินิก ไม่พบว่ายาามีผลต่อเอนไซม์ CYP1A2 อย่างมีนัยสำคัญ¹⁹

ผลต่อเอนไซม์ CYP2C19

จากการศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่ายา armodafinil และ metabolite ของมันคือ modafinil มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ในการศึกษาทางคลินิกพบว่าการใช้ armodafinil ขนาด 400 mg ร่วมกับการใช้ยา omeprazole ขนาด 40 mg วันละ 1 ครั้ง ส่งผลให้ระดับยา omeprazole เพิ่มขึ้นร้อยละ 40 ซึ่งเป็นผลจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ของยา armodafinil ดังนั้นจึงอาจจำเป็นต้องลดขนาดยาที่เป็น substrate ของ CYP2C19 เช่น phenytoin, omeprazole¹⁹

การเกิดอันตรกิริยากับยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง

แม้ว่าจะยังไม่มีข้อมูลมากนักสำหรับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา armodafinil และยากระตุ้นประสาทแต่ก็สามารถใช้ข้อมูลของ modafinil มาอ้างอิงได้เช่นกัน โดยการใช้ยา methylphenidate หรือ dextroamphetamine ร่วมกับยา modafinil นั้นพบว่า การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของทั้งคู่ ไม่ได้เปลี่ยนแปลงมากอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าจะทำให้การดูดซึมยา modafinil ซ้ำลงไปประมาณ 1 ชั่วโมงก็ตาม รวมถึงการใช้ยา armodafinil ร่วมกับยา clomipramine ก็ไม่ได้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของทั้งคู่ อย่างไรก็ตามเคยมีรายงานว่าพบผู้ป่วย narcolepsy 1 รายที่มีระดับ

ของยา clomipramine และ metabolite ที่ยังมีฤทธิ์ของมันคือ desmethylclomipramine เพิ่มขึ้นจากการใช้ยาดังกล่าวเมื่อมีการใช้ร่วมกับยา modafinil¹⁹

การเกิดอันตรกิริยาผ่าน P-Glycoprotein

มีการศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า armodafinil เป็น substrate ของ P-Glycoprotein โดยไม่ได้เป็นตัวยับยั้งการทำงานของ P-Glycoprotein อย่างไรก็ตามยังไม่ชัดเจนว่า หาก P-Glycoprotein ถูกยับยั้งจะมีผลต่อ bioavailability ของยา armodafinil อย่างไร¹⁹

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา armodafinil และยาอื่นๆ เนื่องจากยา armodafinil ยังไม่มีข้อมูลในส่วนนี้ จึงใช้ข้อมูลของ modafinil โดยพบว่าการใช้ยา modafinil ร่วมกับยา warfarin นั้นไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับยา warfarin อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามข้อมูลนี้มาจากการศึกษาที่เกิดจากการให้ยา warfarin เพียง 1 ครั้งเท่านั้น ดังนั้นจึงอาจจะต้องสรุปไม่ได้ว่ายาจะมีผลต่อ warfarin หรือไม่ โดยหากต้องใช้ยา armodafinil ร่วมกับยา warfarin แนะนำให้ตรวจติดตามค่า INR ด้วย¹⁹

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิผลของ armodafinil ในการเพิ่มความตื่นตัว ได้รับการยอมรับในการใช้รักษาความผิดปกติของการนอนหลับจากสาเหตุดังต่อไปนี้ คือ ภาวะหยุดหายใจขณะหลับที่มีการอุดกั้นหรือการหายใจแผ่ว (obstructive sleep apnoea/hypopnoea หรือ OSA), ภาวะลมหลับ (narcolepsy) และความผิดปกติของการนอนหลับจากการทำงานเป็นกะ (shift work sleep disorder หรือ SWSD) โดยจากการศึกษาของ Jamie N และคณะ ได้มีการรวบรวมการศึกษาที่ถูกระบุไว้ในฐานข้อมูล MEDLINE และในฐานข้อมูล EMBASE เพื่อรวบรวมข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา Armodafinil ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะนอนเกิน โดยคัดเลือกเฉพาะการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ซึ่งวัดประสิทธิผลของยา armodafinil เทียบกับยา

หลอก โดยมีการปรับขนาดยาในการรักษาผู้ที่มีภาวะนอนเกิน รวมทั้งสิ้น 7 การศึกษา มีการปรับขนาดยาตั้งแต่ 50 มิลลิกรัมต่อวัน ถึง 250 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่า armodafinil ช่วยเพิ่มภาวะตื่นตัวในผู้ป่วยที่มีภาวะนอนเกินได้ในช่วง 12 สัปดาห์ แต่ไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะยาว ของการใช้ยา armodafinil เพื่อรักษาผู้ที่มีภาวะนอนเกินอันเนื่องมาจาก OSA, narcolepsy, SWSD และ jet lag²⁵

อย่างไรก็ตาม สำหรับข้อบ่งใช้ jet lag ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนข้อบ่งใช้ในเอกสารกำกับยาเนื่องจากทางองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเห็นว่า The Patient Global Impression of Severity (PGI-S) ซึ่งเป็นผลลัพธ์รอง (secondary outcome) ของการศึกษาของ Rosenberg RP และคณะ ไม่ได้แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{26, 27} ทั้งนี้ PGI-S เป็นการสอบถามความรุนแรงของโรคโดยผู้ป่วยเป็นผู้ให้คะแนน โดยเรียงลำดับตั้งแต่ 1 ถึง 7 เพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของอาการที่เป็น²⁸

งานวิจัยซึ่งรวบรวมหลักฐานงานวิจัยอย่างเป็นระบบ (systematic review) และวิเคราะห์หือภิมาน (meta-analysis) ในด้านประสิทธิผลจากการใช้ยา modafinil และ armodafinil เพื่อการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะนอนเกินที่มีสาเหตุจาก OSA โดยได้รวบรวมงานวิจัยรวมทั้งหมด 16 การศึกษา โดยแบ่งเป็น 11 การศึกษา มีผู้ป่วยรวม 723 คน เป็นการศึกษาของยา modafinil เทียบกับยาหลอก และ อีก 5 การศึกษา มีผู้ป่วยรวม 1,009 คน เป็นการศึกษาของยา armodafinil เทียบกับยาหลอก ในระยะเวลาไม่เกิน 12 สัปดาห์ การรายงานประสิทธิภาพของยา จะแปลผลออกมาใน 2 ลักษณะด้วยกันคือ การแปลผลแบบเชิงจิตวิสัย (subjective outcome) และเชิงวัตถุวิสัย (objective outcome) ซึ่งการแปลผลแบบเชิงจิตวิสัย จะใช้แบบสอบถามการให้คะแนน Epworth Sleepiness Scale (ESS) ส่วนการแปลผลแบบเชิงวัตถุวิสัย จะใช้การทดสอบ Maintenance of Wakefulness Test (MWT)²⁹

จากผลจากการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา modafinil มีคะแนน ESS เฉลี่ย ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่

ได้รับยาหลอก -2.96 (95% confidence interval (CI), [-3.73 to -2.19]) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา armodafinil มีคะแนน ESS เฉลี่ย ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก -2.63 (95%CI, [-3.4 to -1.85]) ซึ่งคะแนน ESS เฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่ม มีค่าต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับการทดสอบ MWT ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา modafinil มีระยะเวลาก่อนหลับเฉลี่ยยาวนานกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2.51 (95% confidence interval (CI), [1.5 to -3.52]) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา armodafinil มีระยะเวลาก่อนหลับเฉลี่ยยาวนานกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2.71 (95% confidence interval (CI), [0.04-5.37]) ซึ่งคะแนน MWT เฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่ม มีค่ามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁹

ในการศึกษาของ Black JE และคณะ เป็นงานวิจัยซึ่งได้ทำการศึกษาประสิทธิผล และความปลอดภัยของการใช้ยา armodafinil ในระยะยาว (ใช้ยา armodafinil อย่างน้อย 1 ปี แต่ไม่เกิน 2 ปี) ของผู้ป่วย ES ที่มีสาเหตุมาจาก OSA, SWD และ Narcolepsy ประเมินประสิทธิผลของยาด้วยการวัดค่า Clinical Global Impression of Change (CGI-C) Brief Fatigue Inventory (BFI) และ Epworth Sleepiness Scale (ESS) เฉพาะผู้ป่วย OSA และ Narcolepsy³⁰ ทั้งนี้ Clinical Global Impression of Change (CGI-C) คือ การที่แพทย์ประเมินอาการของผู้ป่วยว่าเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร³¹ และ Brief Fatigue Inventory (BFI) คือ การที่ผู้ป่วยให้คะแนนความเหนื่อยล้าของตนเองใน 24 ชั่วโมงที่ผ่านมาโดยมีคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 10 เรียงจากความเหนื่อยล้าจากน้อยไปมากตามลำดับ³²

จากผลการศึกษาด้านประสิทธิผลของยาพบว่า คะแนน CGI ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มหลังใช้ยา armodafinil จากการติดตามผลในครั้งสุดท้ายของผู้ป่วยแต่ละราย แพทย์ประเมินว่าอาการของผู้ป่วยเป็นไปในทางที่ดีขึ้นโดยคิดเป็นร้อยละ 65 (295/457) ของผู้ป่วย OSA (95% CI: 60.2, 68.9) คิดเป็นร้อยละ 88 (92/105) (95% CI: 81.3, 93.9) ของผู้ป่วย SWD และคิดเป็นร้อยละ 62 (93/150) (95% CI: 54.2, 69.8) ของผู้ป่วย narcolepsy

ในส่วนของคะแนนเฉลี่ย ESS ของผู้ป่วยพบว่า มีคะแนนลดลงจากค่าพื้นฐาน โดยในผู้ป่วย OSA ลดลง 6.4 คะแนน (95% CI: -6.90, -5.94) ในผู้ป่วย narcolepsy ลดลง 4.3 คะแนน (95% CI: -5.20, -3.49) หากเทียบเป็นสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีคะแนน ESS < 10 จากการติดตามผลในครั้งสุดท้ายของผู้ป่วยแต่ละราย คิดเป็นร้อยละ 54.8 (249/454) ในผู้ป่วย OSA ทั้งหมด และคิดเป็นร้อยละ 31.3 (46/147) ในผู้ป่วย narcolepsy ทั้งหมด

ในส่วนของคะแนน BFI (global scores) จากการติดตามผลในครั้งสุดท้ายของผู้ป่วยแต่ละราย เฉลี่ยลดลง 1.7 คะแนน (95% CI: -1.88, -1.43) ในผู้ป่วย OSA เฉลี่ยลดลง 2.3 (95% CI: -2.75, -1.87) ในผู้ป่วย SWD และเฉลี่ยลดลง 1.7 (95% CI: -2.13, -1.35) ในผู้ป่วย Narcolepsy และคะแนน BFI (worst fatigue scores) เฉลี่ยลดลง 1.8 (95% CI: -2.13, -1.57) ในผู้ป่วย OSA เฉลี่ยลดลง 2.4 (95% CI: -3.06, -1.83) ในผู้ป่วย SWD และ เฉลี่ยลดลง 1.5 (95% CI: -2.00, -1.07) ในผู้ป่วย narcolepsy

ทั้งนี้สามารถสรุปได้ว่าผลการศึกษากาการใช้ยา armodafinil ในระยะยาว ให้ผลด้านประสิทธิภาพในการเพิ่มความตื่นตัว และลดอาการเหนื่อยล้า ในผู้ป่วยที่มีภาวะ ES ซึ่งสัมพันธ์กับ OSA SWD และ narcolepsy โดยสามารถใช้ได้ในระยะยาวโดยไม่เกิดผลข้างเคียงร้ายแรง อย่างไรก็ตามในการใช้ยา armodafinil ต้องมีการตรวจติดตามค่าความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เป็น OSA³⁰

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

1. การเกิดผื่นที่มีผลต่อร่างกายแบบรุนแรง มีรายงานพบการเกิดผื่นตุ่มน้ำที่ผิวหนังและปากของผู้ป่วยที่ได้รับยา armodafinil หลังยาได้จำหน่ายออกสู่ตลาดแล้ว โดยผู้ป่วยเกือบทุกรายที่เกิดผื่นแพ้รุนแรงจะเกิดผื่นภายใน 1 ถึง 5 สัปดาห์หลังเริ่มใช้ยา แต่ก็อาจมีบางรายที่เกิดขึ้นหลังได้รับยาไปแล้วถึง 3 เดือนเช่นกัน นอกจากนี้การเกิดผื่นแพ้ยาก็อาจเป็นผื่นแพ้ยาที่ไม่รุนแรงได้เช่นกัน ดังนั้นหากใช้ยา armodafinil แล้วพบว่า

เกิดผื่น โดยผื่นที่เกิดขึ้นไม่ได้มีสาเหตุจากสิ่งอื่นๆ ก็ควรพิจารณาหยุดยา เพื่อป้องกันการเกิดผื่นรุนแรง¹⁹

1. การเกิดการแพ้ยา angioedema และ ปฏิกริยา anaphylactoid การแพ้ยาโดยพบการบวมได้ชั้นผิวหนัง (angioedema) โดยพบร่วมกับอาการกลืนลำบาก และหลอดลมหดตัวหายใจลำบาก หลังจากการใช้ยา armodafinil ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้หยุดยาทันที หลังจากมีอาการบวมที่หน้า ตา ริมฝีปาก ลิ้น หรือกล่องเสียง ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการกลืนลำบาก หายใจลำบาก หายใจแล้วเกิดเสียงหวีดได้¹⁹

2. ภาวะง่วงนอนต่อเนื่อง แม้ว่าผู้ป่วยที่มีภาวะการนอนเกินและได้รับยา armodafinil แล้วระดับความตื่นตัวหลังใช้ยาดังกล่าวอาจจะยังไม่กลับมาเป็นปกติ ดังนั้นจึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงกิจกรรมเช่น การขับรถ หรือกิจกรรมที่อาจมีความเสี่ยงได้หากผู้ป่วยหลับไป¹⁹

3. อาการทางจิตประสาท มีรายงานการเกิดควมวิตกกังวล กระสับกระส่าย ประหม่า หงุดหงิด มีภาวะซึมเศร้า และพบผู้ป่วยที่คิดจะฆ่าตัวตายหลังจากใช้ยา armodafinil ดังนั้นจึงเป็นข้อควรระวังในการใช้ยา armodafinil กับผู้ป่วยที่เดิมมีปัญหาสุขภาพทางจิตอยู่แล้ว¹⁹

4. การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา armodafinil มีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ดังนั้นอาจแนะนำให้ตรวจอัตราการเต้นของหัวใจและวัดค่าความดันโลหิตระหว่างการใช้ยานี้¹⁹

5. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา armodafinil ในการรักษา OSA, SWSD และ Narcolepsy อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยมากกว่าร้อยละ 5 ได้แก่ อาการปวดศีรษะ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ และนอนไม่หลับ¹⁹

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ยังไม่แนะนำให้ใช้ โดยคาดว่ายา armodafinil อาจทำให้เกิดการพัฒนาอวัยวะผิดปกติในเด็กทารกได้จากข้อมูลที่มีพบว่ามารดาที่ได้รับยา armodafinil มีอัตราการพัฒนาอวัยวะผิดปกติในเด็กทารกประมาณร้อยละ 17.3

ซึ่งต่างจากหญิงตั้งครรภ์โดยทั่วไปที่มักพบเหตุการณ์ดังกล่าวที่ร้อยละ 3 นอกจากนั้นแล้วยังมีรายงานถึงการแท้งบุตร และทารกที่มีการเติบโตช้าผิดปกติ ซึ่งเกี่ยวข้องกับ การได้รับยา armodafinil และสำหรับผู้ที่ใช้ยาคุมกำเนิดทุกรูปแบบระหว่างที่ใช้ยา armodafinil หรือใช้ยา armodafinil หลังจากหยุดยาคุมกำเนิดไปแล้ว 2 เดือน มีข้อควรระวังว่าอาจมีความเสี่ยงที่จะตั้งครรภ์ได้ เนื่องจากยา armodafinil ลดประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้หญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ได้ที่ใช้ยาคุมกำเนิดในช่วงระหว่างรับประทานยา armodafinil หรืออยู่ภายในช่วงที่ได้หยุดยาไปแล้วภายในระยะเวลา 2 เดือน ต้องใช้วิธีการคุมกำเนิดแบบอื่นร่วมด้วย สำหรับการให้ยาระหว่างให้นมบุตร มีรายงานการเจริญเติบโตช้าในทารกที่ดื่มนมจากมารดาที่ได้รับยา armodafinil จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา armodafinil ระหว่างให้นมบุตร เว้นแต่แพทย์จะพิจารณาว่าการให้ยา armodafinil จะมีประโยชน์กับมารดามากกว่าความเสี่ยงที่ทารกจะได้รับ¹⁹

สรุป

ภาวะนอนเกินส่งผลกระทบต่อสุขภาพ ความสามารถในการทำงาน การใช้ชีวิตประจำวันอย่างปลอดภัยและคุณภาพชีวิต ฉะนั้นการจัดการภาวะนอนเกินจึงเป็นสิ่งที่บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสนใจ บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา armodafinil ในการรักษาภาวะนอนเกินที่มีสาเหตุมาจาก OSA, SWSD และ narcolepsy

โดยอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพของยา ในผู้ป่วยที่มีภาวะนอนเกินจากสาเหตุอื่นๆ นอกเหนือจากที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย และอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงความชุกและผลกระทบที่เกิดจากผู้ที่มีภาวะนอนเกินในประเทศไทย เพื่อชี้ให้เห็นถึงความสำคัญในการรักษาภาวะนอนเกินต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ภาสัชกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช สำหรับ

คำแนะนำและการช่วยเหลือด้านข้อมูล รวมถึงรายละเอียดเพิ่มเติมต่างๆ

เอกสารอ้างอิง

- Swanson LM, Arnedt JT, Rosekind MR, Belenky G, Balkin TJ, Drake C. Sleep disorders and work performance: findings from the 2008 National Sleep Foundation Sleep in America poll. *Journal of Sleep Research* 2011;20: 487-94.
- Neruntarat C, Chantapant S. Prevalence of sleep apnea in HRH Princess Maha Chakri Srinthorn Medical Center, Thailand. *Sleep and Breathing* 2011;15:641-8.
- Bogan RK. Armodafinil in the treatment of excessive sleepiness. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2010; 11:993-1002.
- Omachi TA, Claman DM, Blanc PD, Eisner MD. Obstructive sleep apnea: a risk factor for work disability. *Sleep* 2009;32:791-8.
- Leger D. The cost of sleep-related accidents: a report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep* 1994;17:84-93.
- Lopes C EA, Bittencourt LRA, Tufik S, Mello MT. Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:908-13.
- Ozaki A, Inoue Y, Nakajima T, Hayashida K, Honda M, Komada Y, et al. Health-related quality of life among drug-naïve patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2008;4:572-8.
- Chervin RD. Approach to the patient with excessive daytime sleepiness [cited 2021 July 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-excessive-daytime-sleepiness>.
- นายแพทย์ สิริชัย กิตติชาญธีระ. ภาวะง่วงนอนมากกลางวัน (Excessive daytime sleepiness). 2014 [cited 2021 July 4]. Available from: <https://www.nonthavej.co.th/Excessive-daytime-sleepiness-1.php>.
- พญ. ทานตะวัน อวิรุทธ์วรกุล. โรคนอนเกิน (excessive sleepiness). 2016 [cited 2021 July 3]. Available from: <https://www.rama.mahidol.ac.th/ramachannel/article>.
- Johns MW. About the ESS 2021 [Available from: <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>].

12. Armon C. How is multiple sleep latency testing (MSLT) performed in polysomnography (PSG)? 2021 [Available from: <https://www.medscape.com/answers/1188764-193038/how-is-multiple-sleep-latency-testing-mslt-performed-in-polysomnography-psg>].
13. Armon C. How is maintenance of wakefulness testing (MWT) performed in polysomnography (PSG)? 2021 [Available from: <https://www.medscape.com/answers/1188764-193039/how-is-maintenance-of-wakefulness-testing-mwt-performed-in-polysomnography-psg>].
14. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
15. วิชญ์ บรรณศิริ. เครื่องเป่าความดันลมเพื่อเปิดขยายทางเดินหายใจ (Positive Airway Pressure, PAP) Therapy: ภาควิชา โสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล; 2013 [cited 2021 August 29]. Available from: <https://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/article/detail.asp?id=669>.
16. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007;30:711-9.
17. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep* 2004;27:1453-62.
18. Schwartz JR, Roth T. Shift work sleep disorder: burden of illness and approaches to management. *Drugs* 2006;66:2357-70.
19. Product Information: NUVIGIL(R) oral tablets, armodafinil oral tablets. Teva Pharmaceuticals USA, Inc. (per FDA), North Wales, PA, February 2020.
20. Darwish M, Kirby M, Hellriegel ET, Robertson P, Jr. Armodafinil and modafinil have substantially different pharmacokinetic profiles despite having the same terminal half-lives: analysis of data from three randomized, single-dose, pharmacokinetic studies. *Clinical Drug Investigation* 2009;29:613-23.
21. Darwish M, Kirby M, Hellriegel ET, Yang R, Robertson P, Jr. Pharmacokinetic profile of armodafinil in healthy subjects: pooled analysis of data from three randomized studies. *Clinical Drug Investigation* 2009;29:87-100.
22. Bhattarai J, Sumerall S. Current and future treatment options for narcolepsy: a review. *Sleep Sci* 2017;10:19-27.
23. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *European Journal of Neurology* 2006;13:1035-48.
24. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006;29:1031-5.
25. Brown JN, Wilson DT. Safety and Efficacy of Armodafinil in the Treatment of Excessive Sleepiness. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2011;3:CMT.S5124.
26. Grogan K. Cephalon jet lag drug heads south on FDA rejection 2010 [Available from: https://www.pharmatimes.com/news/cephalon_jet_lag_drug_heads_south_on_fda_rejection_981556].
27. Brown JN, Wilson DT. Safety and Efficacy of Armodafinil in the Treatment of Excessive Sleepiness. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2011;3:159-69.
28. Byrom B, Breedon P, Tulkki-Wilke R, Platko JV. Meaningful change: Defining the interpretability of changes in endpoints derived from interactive and mHealth technologies in healthcare and clinical research. *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering* 2020;7:205566831989277.
29. Kuan YC, Wu D, Huang KW, Chi NF, Hu CJ, Chung CC, et al. Effects of Modafinil and Armodafinil in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Therapeutics* 2016;38:874-88.
30. Black JE, Hull SG, Tiller J, Yang R, Harsh JR. The long-term tolerability and efficacy of armodafinil in patients with excessive sleepiness associated with treated obstructive sleep apnea, shift work disorder, or narcolepsy: an open-label extension study. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2010;6:458-66.
31. (NIMH) NIO MH. Clinical Global Impressions scale - Improvement, Severity, Change and Efficacy (CGI-I, CGI-S, CGI-C and CGI-E) [cited 2021 11 December]. Available from: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/clinical-global-impressions-scale-improvement-severity-change-and-efficacy>.
32. Society ON. Brief Fatigue Inventory: English [cited 2021 11 December]. Available from: <https://www.ons.org/assessment-tools/brief-fatigue-inventory-english>.