

## บทคัดย่อ

ยาเลมโบรีแซนท (Lemborexant) เป็นยารักษาภาวะนอนไม่หลับ (insomnia) ในผู้ใหญ่รายที่หลับยากและ/หรือตื่นบ่อย เป็นยากลุ่มใหม่ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย โดยออกฤทธิ์แบบ Dual Orexin Receptor Antagonist (DORA) คือจับกับตัวรับได้ทั้ง Orexin-1 Receptor (OX1R) ซึ่งเป็นตัวรับของ Orexin A และ Orexin-2 Receptor (OX2R) ซึ่งเป็นตัวรับของ Orexin B มีผลให้กีดการตื่นตัวและทำให้หลับโดยยาตัวแรกในกลุ่มนี้ที่ใช้รักษาภาวะนอนไม่หลับ คือ Suvorexant ซึ่งยังไม่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย สำหรับยา Lemborexant ดูดซึมได้ถึงระดับสูงสุดภายใน 1-3 ชั่วโมง ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 5 mg โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการง่วงนอนในช่วงกลางวัน (somnolence) และมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยภาวะง่วงเกิน (narcolepsy) รวมถึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคตับบกพร่องรุนแรง ซึ่งมีการศึกษาในรูปแบบ meta-analysis จำนวน 45 การศึกษา โดยเปรียบเทียบการรักษาภาวะนอนไม่หลับโดยใช้ยา Lemborexant กับการรักษาอื่นๆ 15 การศึกษา พบว่าการรักษาภาวะนอนไม่หลับโดยใช้ยา Lemborexant ส่งผลให้ช่วงเวลาในการนอนหลับยาวนานที่สุด เข้าสู่ช่วงเวลาในการหลับเร็วที่สุด และทำให้มีประสิทธิภาพในการนอนหลับสูงสุด

**คำสำคัญ:** เลมโบรีแซนท, ภาวะนอนไม่หลับ, อาการง่วงนอนในช่วงกลางวัน, ภาวะง่วงเกิน

## บทนำ

ภาวะนอนไม่หลับ (insomnia) เป็นความผิดปกติของวงจรการตื่น/หลับที่พบบ่อยที่สุดประเภทหนึ่ง<sup>1</sup> ความชุกของผู้ที่มีภาวะนอนไม่หลับประมาณร้อยละ 30 ของประชากรทั่วโลก<sup>2</sup> ซึ่งเป็นภาวะเรื้อรังที่อาจทำให้เกิดผลกระทบด้านลบที่หลากหลาย และผลที่ตามมาในระยะยาวต่อสุขภาพ รวมถึงการมีสุขภาพที่แย่<sup>1</sup> ยาที่ถูกเลือกใช้บ่อยในการรักษาภาวะนอนไม่หลับเป็นยาในกลุ่ม benzodiazepines, nonbenzodiazepines, hypnotics และ antidepressants แต่มีผลข้างเคียงที่หลากหลาย

# การใช้ยา Lemborexant ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับ ในผู้ใหญ่

ภักจิรา วชิรวัฒนา,  
สรรัตน์ กำแก้ว

ภักจิรา วชิรวัฒนา, สรรัตน์ กำแก้ว  
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับผิดชอบบทความ:  
ภักจิรา วชิรวัฒนา

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล  
ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กทม. 10700  
E-mail: pakjira.wac@mahidol.edu

มาก เช่น ภาวะสูญเสียการประสานกันของท่าเดิน และภาวะสับสน<sup>3</sup> โดยเมื่อไม่นานมานี้ได้มีการค้นพบยา Lemborexant ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์แบบ Dual Orexin Receptor Antagonist (DORA) มีการออกฤทธิ์ที่ตรงจุดมากขึ้นโดยไปยับยั้งความรู้สึกตื่นตัว ส่งผลให้ผลข้างเคียงลดน้อยลง โดยเฉพาะด้านการรับรู้ ความจำ และพฤติกรรมด้านทักษะพิสัย (psychomotor behavior)<sup>4</sup> ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการรวบรวมข้อมูลข้อบ่งใช้ การออกฤทธิ์ การบริหารยา อาการข้างเคียง และอื่นๆ ที่น่าสนใจเกี่ยวกับยา Lemborexant ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับในผู้ใหญ่

## ภาวะนอนไม่หลับ (Insomnia)

ภาวะนอนไม่หลับ (insomnia) เป็นความผิดปกติของการนอนหลับเรื้อรัง<sup>3</sup> ซึ่งบ่งชี้ได้จากการเข้าสู่ช่วงของการนอนหลับยาก และ/หรือระยะเวลาที่อยู่ในช่วงของการนอนหลับ<sup>1</sup> โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะนอนไม่หลับหลากหลายมาก โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ การทำงานที่ไม่มีประสิทธิภาพในช่วงกลางวัน การใช้สารที่ส่งผลให้สุขภาพเสีย ภาวะซึมเศร้า ภาวะสมองเสื่อม โรคที่มีอาการผิดปกติทางจิต การปวดเรื้อรัง รวมถึงโรคและกลุ่มอาการต่างๆ อีกมากมาย นอกจากนี้ภาวะนอนไม่หลับอาจเกิดจากการรับประทานยาบางกลุ่ม รวมถึงภาวะอ้วน ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคความจำเสื่อม ดังนั้น การรักษาภาวะนอนไม่หลับจึงควรทำเป็นอันดับแรก โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความเสี่ยงที่สูงในการเกิดการรบกวนการหลับอย่างต่อเนื่อง เช่น มีปัญหาในช่วงต้นของการหลับ รวมไปถึงความต่อเนื่อง และระยะเวลาในการหลับ<sup>4</sup>

## การรักษาภาวะนอนไม่หลับ (Insomnia)

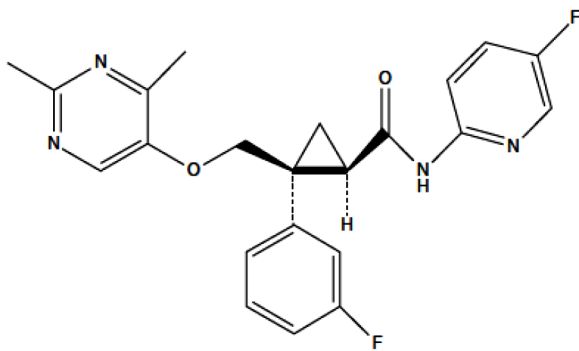
การรักษาภาวะนอนไม่หลับทางเลือกแรก (first-line treatment) โดยปกติจะเกี่ยวข้องกับการบำบัดความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioural

therapy : CBT) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับ การรักษาด้วยยาร่วมด้วย<sup>3, 4</sup> โดยเกือบทั้งหมดของยาที่ใช้รักษาภาวะนอนไม่หลับจะเกี่ยวข้องกับ gamma-aminobutylic acid agonists เช่น zolpidem, benzodiazepines<sup>3</sup> ซึ่งส่วนใหญ่มีผลข้างเคียง เช่น อาจทำให้เกิดอาการง่วงนอน ภาวะบกพร่องทางสมอง หรือ สมองเสื่อมได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุจะมีความเสี่ยง ในการเกิดผลข้างเคียงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>4, 5</sup> นอกจากนี้ยาที่ขึ้นทะเบียนข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะนอนไม่หลับที่ นิยมใช้สำหรับผู้ป่วยสูงอายุ คือยาในกลุ่ม melatonin agonist เช่น ramelteon และยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนข้อบ่ง ใช้สำหรับรักษาภาวะนอนไม่หลับ เป็นยาในกลุ่มของ sedating antidepressants เช่น trazodone<sup>3, 4</sup> ซึ่ง ส่วนมากจะทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น ภาวะการสูญเสีย การประสานกันของท่าเดิน (unsteady gait) และภาวะ สับสน (confusion)<sup>3</sup> โดยในปัจจุบันได้มีการค้นพบยา กลุ่มใหม่สำหรับรักษาภาวะนอนไม่หลับ คือ Dual Orexin Receptor Antagonists (DORAs)<sup>4</sup> ซึ่งเกี่ยวข้องกับ orexin peptides และวิถีการส่งสัญญาณของตัวรับ ของ orexin peptides ที่มีบทบาทในการควบคุมวงจร การหลับ-ตื่น<sup>3</sup> ยาในกลุ่มนี้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนใน ประเทศไทยปัจจุบัน คือ Lemborexant<sup>6, 7</sup>

## ยา Lemborexant

### ข้อมูลทั่วไปของยา Lemborexant

ยา Lemborexant ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในปี พ.ศ. 2565 จำหน่ายในประเทศไทยชื่อการค้า DayvigoTM คิดค้นและพัฒนาโดยบริษัท เอไซ จำกัด ส่วนประกอบตัวยาคือ ยาเลมโบเรซันท์ (Lemborexant)<sup>6, 7</sup> มีชื่อทางเคมี คือ (1R,2S)-2-[(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)oxymethyl]-2-(3-fluorophenyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropane-1-carboxamide<sup>8, 9</sup> สูตรโมเลกุล มวลโมเลกุล C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> มวลโมเลกุล 410.40 มีสูตรโครงสร้างเคมี<sup>3</sup> ดังนี้



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างเคมีของ Lemborexant<sup>3</sup>

## ข้อบ่งใช้ รูปแบบยา และขนาดที่มีในไทย

ยา Lemborexant มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะนอนไม่หลับในผู้ใหญ่รายที่หลับยากและ/หรือตื่นบ่อย เนื่องจากตัวยาจะช่วยทำให้หลับง่าย และ/หรือหลับตลอดช่วงระยะเวลาการนอน ขนาดที่แนะนำคือไม่เกิน 5 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานทันทีที่ก่อนเข้านอน<sup>1, 3, 10</sup> โดยต้องให้มีช่วงระยะเวลาการนอนหลับอย่างน้อย 7 ชั่วโมง เพื่อไม่ให้เกิดอันตรายจากการเคลื่อนไหว<sup>11</sup> นอกจากนี้ อาจปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเป็น 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยประเมินจากการตอบสนองต่อยาและความทนต่ออาการข้างเคียงของผู้ป่วยแต่ละราย โดยขนาดยาสูงสุดต่อวันคือ 10 มิลลิกรัม และมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะง่วงเกิน หรือเป็นโรคลมหลับ (narcolepsy)<sup>1, 3, 10</sup> ซึ่งในประเทศไทยยา Lemborexant ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ชนิดรับประทาน ขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม<sup>6, 7</sup>

## เภสัชจลนศาสตร์ของยา Lemborexant

### การดูดซึม

ยา Lemborexant ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว เวลาที่มีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงที่สุดอยู่ที่ 1-3 ชั่วโมง การดูดซึมของยาจะเปลี่ยนแปลงไปเมื่อรับประทานยา Lemborexant หลังมื้ออาหารที่มีไขมันสูง และมีแคลอรีสูง โดยจะทำให้อัตราเวลาที่ระดับยาจะถึงความเข้มข้นสูงสุดจะช้าลงประมาณ 2 ชั่วโมง และความ

เข้มข้นของยาในซีรัมจะลดลงประมาณร้อยละ 23 ส่งผลให้ระยะเวลาในการเข้าสู่ช่วงของการหลับนานขึ้นเมื่อรับประทานยา Lemborexant พร้อมหรือหลังอาหารทันที<sup>3, 10, 12</sup>

### การกระจายยา

ยา Lemborexant มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในซีรัมได้สูงมาก ประมาณร้อยละ 94 มีปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) 1970 ลิตร โดยมีอัตราส่วนระหว่างพลาสมาต่อเลือด (blood to plasma ratio) อยู่ที่ 0.65<sup>3</sup>

### การเปลี่ยนแปลงยา และการกำจัดยา

ยา Lemborexant จะถูกเมทาบอลิไตโดยเอนไซม์ Cytochrome P450 โดย CYP3A4 เป็นหลัก และรองลงมาเป็น CYP3A5 ซึ่งมีเมทาบอลิไตตัวหลัก คือ M10 ยา Lemborexant จะถูกกำจัดออกทางอุจจาระประมาณร้อยละ 57.4 และร้อยละ 29.1 จะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ โดยมีประมาณร้อยละ 1 ที่ถูกกำจัดออกในรูปแบบที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง ยา Lemborexant ขนาด 5 มิลลิกรัม มีค่าครึ่งชีวิตของ 17 ชั่วโมง และขนาด 10 มิลลิกรัม 19 ชั่วโมง<sup>1, 3, 12</sup>

Lemborexant และ M10 มีประสิทธิภาพในการเหนี่ยวนำ CYP3A4 แต่จะยับยั้ง CYP3A4 และเหนี่ยวนำ CYPB6 ได้น้อย และไม่ยับยั้ง CYP isoforms หรือตัวพา (transporters) อื่นๆ โดย Lemborexant เป็นตัวตั้งต้น (substrate) ที่แย่งสำหรับ P-gp ในขณะที่ M10 จะเป็นตัวตั้งต้นสำหรับตัวพา P-gp<sup>3</sup>

## กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์ของยา Lemborexant

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Lemborexant คาดว่าออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งตัวรับ Orexin<sup>3</sup> โดยมี Orexin neuropeptide คือ Orexin A และ Orexin B ซึ่งสร้างมาจากต่อมไฮโปทาลามัส (hypothalamus) นั้น เป็นบทบาทสำคัญในวงจรการหลับ-ตื่น (sleep-wake cycle)<sup>1, 11</sup> โดยกระตุ้นให้เกิดการตื่นตัว (wakefulness) และยับยั้งช่วงการนอนหลับแบบถูกตากรอกอย่างรวดเร็ว (rapid

eye movement : REM sleep) และช่วงการนอนหลับแบบลูกตากรอกตัวไปมาช้าๆ (non-rapid eye movement : non-REM sleep) ซึ่งสัญญาณของ Orexin จะถูกส่งผ่าน Orexin Receptor-1 (OXR1) และ Orexin Receptor-2 (OXR2)<sup>3</sup> โดย Orexin A จะจับแบบไม่จำเพาะกับ OXR1 และ OXR2 ในขณะที่ Orexin B จับแบบจำเพาะกับ OXR2 มากกว่า และเมื่อเกิดการยับยั้งการจับของ Orexin A และ B กับ OXR1 และ OXR2 จะมีผลต่อการยับยั้งการตื่น<sup>11</sup>

ตัวยา Lemborexant จะแย่งจับที่ OXR1 และ OXR2 ซึ่งจะมีผลที่ OXR2 มากกว่า โดยมีค่าการยับยั้ง (inhibitory concentration : IC<sub>50</sub>) ที่ตัวรับ OXR1 และ OXR2 เท่ากับ 6.1 nmol/L และ 2.6 nmol/L ตามลำดับ<sup>1,3</sup> ซึ่งยาที่ถูกเปลี่ยนสภาพเป็นเมทาบอลิต์ตัวหลัก (M10) จะมีความสามารถในการจับกับตัวรับ OXR1 และ OXR2 อยู่ที่ IC<sub>50</sub> 4.2 และ 2.9 nmol/L ตามลำดับ<sup>3</sup>

การยับยั้งแบบแข่งขันที่ OXR1 และ OXR2 จะรบกวนสารสื่อประสาท Orexin ช่วยให้หลับเร็วและไม่ตื่นบ่อย โดยปราศจากการรบกวนจากความสามารถในการทำให้ตื่นไปจนถึงสิ่งเร้าภายนอก<sup>3,8</sup> ซึ่งมาจากผลการทดลองทั้งในมนุษย์และสัตว์ทดลอง<sup>11</sup> โดยในหนูไม่ช่วยลดระยะเวลาการตื่นอย่างมีนัยสำคัญในช่วง 3 ชั่วโมงแรกหลังจากได้รับยา ( $p < 0.001$ ) และช่วยเพิ่มระยะเวลาการหลับแบบ REM อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) ส่วนการเพิ่ม non-REM มีผลเฉพาะในขนาด 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ )<sup>3</sup> ซึ่งผลต่อการเหนียวนอนให้หลับนั้นเกิดจากการแย่งจับแบบแข่งขันที่ OXR1 และ OXR2 โดยมีความชอบจับกับ OXR2 มากกว่า<sup>11</sup>

#### ตารางที่ 1 คุณลักษณะและคุณสมบัติของยา Lemborexant<sup>3</sup>

ชื่อยา	Lemborexant; DAYVIGO™
กลุ่มยา	Cyclopropanes, hypnotosedatives, pyridines, pyrimidines, sleep disorder therapies, small molecules
ชื่อทางเคมี	(1R,2S)-2-[(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)oxymethyl]-2-(3-fluorophenyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropane-1-carboxamide
กลไกการออกฤทธิ์	Orexin receptor type 1 (OXR1) antagonists; Orexin receptor type 2 (OXR2) antagonists
วิธีการบริหารยา	รับประทาน (Oral)
เภสัชจลนศาสตร์	ดูดซึมเร็ว; ปริมาตรกระจายยา (volume of distribution) 1970 ลิตร; ถูกเมทาบอลิต์หลักโดย CYP3A4 และรองลงมาโดย CYP3A5; เมทาบอลิต์ตัวหลัก คือ M10; ค่าครึ่งชีวิต ของขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม คือ 17 และ 19 ชั่วโมง ตามลำดับ; ถูกกำจัดออกผ่านทางอุจจาระร้อยละ 57.4 และทางปัสสาวะร้อยละ 29.1 (น้อยกว่าร้อยละ 1 ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง)
เภสัชพลศาสตร์	ตัวยับยั้งของทั้ง OXR1 และ OXR2 แย่งจับแบบแข่งขันที่ OXR1 และ OXR2 โดยจะไปขัดขวางสารสื่อประสาท Orexin ช่วยให้หลับเร็วและไม่ตื่นบ่อย โดยปราศจากการรบกวนจากความสามารถในการทำให้ตื่นไปจนถึงสิ่งเร้าภายนอก
อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด	ภาวะง่วงนอน
ATC codes	
WHO ATC code	N05C (hypnotics and sedatives)
EphMRA ATC code	N5B (hypnotics/sedatives)

#### ปฏิกริยาระหว่างยาของยา Lemborexant

ยา Lemborexant ถูกเมทาบอลิต์โดยเอนไซม์ Cytochrome P450 โดย CYP3A4 เป็นหลัก ดังนั้นควร

หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยาที่เป็นตัวเหนียวนอนเอนไซม์ CYP3A4 ระดับแรง เช่น Rifampin, Carbamazepine, St. John's wort ระดับปานกลาง เช่น Bosentan, Efavirenz, Rtravirine, Modafinil<sup>3, 11</sup> เนื่องจากจะทำให้

ประสิทธิภาพผลของยา Lemborexant ลดลง<sup>11</sup> และควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ระดับแรง เช่น Itraconazole, Clarithromycin ระดับปานกลาง เช่น Fluconazole, Verapamil เนื่องจากจะทำให้เพิ่มผลข้างเคียงจากยา Lemborexant ได้มากขึ้น<sup>3, 11</sup> นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาที่ถูกเมทาบอลไลต์โดย CYP2B6 เช่น Bupropion, Methadone<sup>3</sup> เนื่องจากยา Lemborexant เหนี่ยววนา CYPB6 ได้เล็กน้อย<sup>13</sup> รวมทั้งหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ระดับปานกลางและรุนแรง หากจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกัน แนะนำให้ใช้ Lemborexant 5 มิลลิกรัม ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ระดับน้อย<sup>3, 11</sup> ทั้งนี้ยา Lemborexant ไม่มีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาที่ถูกเมทาบอลไลต์โดย CYP3A4 เช่น Midazolam หรือยาคุมกำเนิด เช่น Ethinyl estradiol และ Norethindone<sup>3</sup>

## อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Lemborexant

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ในระยะเวลา 6 เดือน การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม Lemborexant และกลุ่มยาหลอก (placebo) อาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นสาเหตุให้หยุดใช้ยาร้อยละ 3.8 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 4.1 ในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant ขนาด 5 มิลลิกรัม และร้อยละ 8.3 ในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant ขนาด 10 มิลลิกรัม อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือภาวะง่วงนอน (somnolence) ซึ่งพบได้มากในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ที่ได้รับยาขนาด 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 2.3 เทียบกับร้อยละ 1.1 สำหรับขนาด 5 มิลลิกรัม และเทียบกับร้อยละ 0.6 สำหรับยาหลอก) นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบรองลงมา คือ ปวดหัว และอ่อนแรง โดยพบอุบัติการณ์ที่ทำให้เกิดความคิดฆ่าตัวตายเพิ่มขึ้นหลังจากได้รับยา Lemborexant (ขนาด 10 มิลลิกรัม ร้อยละ 0.3 ขนาด 5 มิลลิกรัม ร้อยละ 0.4 สำหรับ และยาหลอก ร้อยละ 0.2)<sup>10</sup>

นอกจากนี้ จากการศึกษาคความปลอดภัยรูปแบบ pooled analysis ของ SUNRISE 1 (30 วัน) และ

SUNRISE 2 (6 เดือน) ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะนอนไม่หลับ พบว่า มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Lemborexant 5 มิลลิกรัม ร้อยละ 1.4 และยา Lemborexant 10 มิลลิกรัม ร้อยละ 2.6 เมื่อเทียบกับยาหลอกร้อยละ 1.5 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลให้เกิดการหยุดยาในช่วง 30 วัน ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant ขนาด 5 มิลลิกรัม 10 มิลลิกรัม และยาหลอก คือ ภาวะง่วงนอน (somnolence) (ร้อยละ 0.7, 1.0 และ 0.4 ตามลำดับ) และอาการฝันร้าย (ร้อยละ 0.3, 0.3 และ 0 ตามลำดับ) ในการศึกษา SUNRISE 2 ในช่วง 6 เดือน พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลให้เกิดการหยุดยาในช่วง 30 วัน ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant ขนาด 5 มิลลิกรัม 10 มิลลิกรัม และยาหลอก คือ ภาวะง่วงนอน (somnolence) (ร้อยละ 1.0, 2.9 และ 0.6 ตามลำดับ) อาการฝันร้าย (ร้อยละ 0.3, 1.3 และ 0 ตามลำดับ) และอาการใจสั่น (ร้อยละ 0, 0.6 และ 0 ตามลำดับ) โดยพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าเท่ากับร้อยละ 5 ของผู้ที่ได้รับยา Lemborexant (5 และ 10 มิลลิกรัม) และมีความถี่อย่างน้อย 2 เท่าของอัตราการได้รับยาหลอก ในช่วง 30 วันแรก ของ SUNRISE 1 และ SUNRISE 2 คือ ภาวะง่วงนอน (ร้อยละ 7, 10 และ 1 ตามลำดับ) และอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าเท่ากับร้อยละ 2 ของผู้ที่ได้รับยา Lemborexant (5 และ 10 มิลลิกรัม) และมีความถี่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ภาวะง่วงนอนหรืออ่อนแรง (ร้อยละ 6.9, 9.6 และ 1.3 ตามลำดับ) อาการปวดหัว (ร้อยละ 5.9, 4.5 และ 3.4 ตามลำดับ) และอาการฝันร้ายหรือฝันผิดปกติ (ร้อยละ 0.9, 2.2 และ 0.9 ตามลำดับ)<sup>3</sup>

ยา Lemborexant ขนาด 10 มิลลิกรัม ควรระมัดระวังการสูญเสียความสามารถในการขับรถในช่วงเช้าของวันถัดไป ทั้งนี้จากการศึกษาการวิจัยทางคลินิก 9 งานวิจัย เกี่ยวกับอาการข้างเคียงตกค้างในช่วงเช้าจากการได้รับยา Lemborexant พบว่า ผู้ที่ได้รับยา Lemborexant ทั้งแบบครั้งเดียวและแบบต่อเนื่องนาน ไม่ส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงที่ผิดปกติในวันถัดไป ทั้งในกลุ่มผู้ที่สุขภาพดี และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะนอนไม่หลับ<sup>14</sup>

นอกจากนี้ยังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ คือ ภาวะที่ไม่สามารถขยับตัวได้ขณะกำลังจะตื่น (sleep paralysis) ภาวะเห็นภาพหลอนขณะกำลังจะหลับ (hypnagogic hallucination) โดยการเกิดพฤติกรรมการหลับที่ซับซ้อน 2 เหตุการณ์ขึ้นไป พบได้ในผู้ป่วยที่ได้ยา Lemborexant ขนาด 10 มิลลิกรัม ใน 1 คืน ซึ่งหากเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวควรหยุดยาทันที รวมถึงการนอนละเมอเดิน (sleep-walking) ภาวะง่วงนอนขณะขับรถ

(sleep-driving) และการมีส่วนร่วมในการทำกิจกรรมใดๆ ในขณะที่ตื่นตัวไม่เต็มที่<sup>3</sup>

ยา Lemborexant ทั้งขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม ไม่สัมพันธ์กับการเกิดอาการนอนไม่หลับกลับมาเป็นซ้ำ และไม่ทำให้เกิดอาการถอนยาหลังจากหยุดยา<sup>3</sup> นอกจากนี้การใช้ยา Lemborexant อาจทำให้เกิดอาการผลอยหลับ หรือการมีกล้ามเนื้ออ่อนแรง คอตกเวลาที่มีอารมณ์เปลี่ยนแปลง<sup>11</sup>

**ตารางที่ 2** อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องได้รับการรักษาทันที (Treatment-Emergent Adverse Events : TEAE\*) ระหว่างช่วงการรักษาและการติดตามผล, Safety analysis set<sup>9</sup>

อาการไม่พึงประสงค์	ร้อยละของผู้ป่วยที่รายงานการเกิดอาการข้างเคียง (%)			
	ยาหลอก (N = 209)	Zolpidem (N = 263)	Lemborexant 5 mg (N = 266)	Lemborexant 10 mg (N = 268)
อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องได้รับการรักษาทันที	53 (25.4)	93 (35.4)	74 (27.8)	82 (30.6)
อาการที่สัมพันธ์กับการรักษา	16 (7.7)	41 (15.6)	30 (11.3)	39 (14.6)
รุนแรง (severe)	3 (1.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
ร้ายแรง (serious)	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
เป็นสาเหตุให้ต้องหยุดการรักษา	2 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	3 (1.1)
ทำให้ขัดขวางการรักษาด้วยยา	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
เสียชีวิต	0	0	0	0
อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องได้รับการรักษาทันที ที่ได้รับรายงาน >2% ของผู้ป่วย ในทุกกลุ่มที่ยังได้รับการรักษา				
ปวดศีรษะ	13 (6.2)	14 (5.3)	17 (6.4)	13 (4.9)
ง่วงนอน	4 (1.9)	4 (1.5)	11 (4.1)	19 (7.1)
ติดเชื้ทางเดินปัสสาวะ	2 (1.0)	2 (0.8)	3 (1.1)	9 (3.4)
เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน	3 (1.4)	1 (0.4)	7 (2.6)	1 (0.4)
ติดเชื้ทางเดินหายใจส่วนบน	4 (1.9)	2 (0.8)	6 (2.3)	1 (0.4)
เวียนศีรษะ	4 (1.9)	8 (3.0)	3 (1.1)	2 (0.7)

\*TEAE คือ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในวันแรกหรือหลังจากมื้อแรกที่ได้รับยาในการศึกษาจนถึงหลังจากได้รับยาในการศึกษาครั้งสุดท้าย 14 วัน โดยมีช่วงเวลาในการติดตามผลอย่างน้อย 14 วัน (และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 วัน) เริ่มเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาครบระยะเวลา 30 คืนแล้ว

## การใช้ยา Lemborexant ในประชากรกลุ่มพิเศษ

ยา Lemborexant ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง และในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลางแนะนำให้ใช้ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 5 มิลลิกรัม คินละ 1 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องระดับน้อยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา<sup>15</sup> ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องจะมีผลเพียงเล็กน้อยต่อระดับยาในเลือด

โดยยังไม่มีการศึกษาในผู้หญิงมีครรภ์ เด็ก และผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) หรือภาวะหยุดหายใจขณะหลับ (obstructive sleep apnea : OSA) ยา Lemborexant มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคลมหลับ (narcolepsy) อีกทั้งควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา Lemborexant ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางและแอลกอฮอล์<sup>10</sup>

## การศึกษาทางคลินิก

การศึกษา SUNRISE 1 เป็นการศึกษาระยะสั้น (1 เดือน) แบบ randomized, double-blind, placebo และ active-controlled, multi-center Phase III เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ parallel-group ในผู้ใหญ่ที่เป็นผู้หญิงอายุ 55 ปีขึ้นไป และผู้ชายอายุ 65 ปีขึ้นไป ที่เข้าเกณฑ์การประเมินเป็นภาวะผิดปกติในการนอนหลับโดยการวินิจฉัยตามคู่มือวินิจฉัยและสถิติสำหรับความผิดปกติทางจิต ฉบับที่ 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition : DSM-5) โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 208 คน) กลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant 5 มิลลิกรัม (จำนวน 266 คน) กลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant 10 มิลลิกรัม (จำนวน 269 คน) และ active comparator (จำนวน 263 คน) คินละ 1 ครั้ง โดยตัวชี้วัดหลักของการศึกษาคือ ค่าเฉลี่ยในการเปลี่ยนแปลง (mean change) ในระยะเวลาตั้งแต่เริ่มนอนจนถึงเริ่มหลับ (latency to persistent sleep : LPS คือ เวลาที่นับตั้งแต่เริ่มปิดไฟจนถึง 10 นาทีแรกแบบต่อเนื่องของช่วงที่ไม่มีการตื่นตัว) ตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา (baseline) จนถึงสิ้นสุดการรักษา (day 29/30) ซึ่งวัดจากการติดตามการตรวจการนอนหลับ (polysomnography : PSG) ตลอดทั้งคืน โดยตัวชี้วัดประสิทธิผลทุติยภูมิที่กำหนดไว้ก่อนใน SUNRISE 1 คือ การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษาจนถึงสิ้นสุดการรักษา (day 29/30) ในด้านประสิทธิภาพการนอนหลับ (sleep efficiency : SE) และการตื่นในช่วงของการนอนหลับ (wake after sleep onset : WASO) ซึ่งวัดจากการตรวจการนอนหลับ (PSG) โดยในการศึกษา SUNRISE 1 แสดงให้เห็นว่ายาลemborexant 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม มีตัวชี้วัดประสิทธิผลหลัก คือ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มนอนจนถึงเริ่มหลับ (LPS) ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่า Lemborexant 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม ทำให้มีประสิทธิผลการนอนหลับ (SE) และการตื่นในช่วงของการนอนหลับ (WASO) ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก<sup>1</sup>

การศึกษา SUNRISE 2 เป็นการศึกษาระยะยาว (6 เดือน) แบบ randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center phase III โดยศึกษาในผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่พบว่า DSM-5 เข้าเกณฑ์กลุ่มโรคนอนไม่หลับ ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 325 คน) กลุ่มที่ได้รับ Lemborexant 5 มิลลิกรัม (จำนวน 323 คน) กลุ่มที่ได้รับ Lemborexant 10 มิลลิกรัม (จำนวน 323 คน) คินละ 1 ครั้ง ตัวชี้วัดประสิทธิผลหลักของการศึกษาคือ ค่าเฉลี่ยในการเปลี่ยนแปลง (mean change) ตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษาจนถึงสิ้นสุดการรักษาในระยะเวลา 6 เดือน โดยการประเมินของตัวผู้ป่วยเองในเรื่องระยะเวลาที่ใช้ในการเปลี่ยนสภาวะจากการตื่นเข้าสู่การหลับ (sleep onset latency : SOL) ซึ่งเป็นการประเมินจากเวลาที่ผู้ป่วยพยายามนอนหลับจนถึงอยู่ในช่วงสภาวะหลับ นอกจากนี้ตัวชี้วัดประสิทธิผลทุติยภูมิที่กำหนดไว้ถูกเปลี่ยนจากค่าเริ่มต้นก่อนเริ่มการรักษาไปจนถึงจบการรักษาที่ 6 เดือน โดยการรายงานจากผู้ป่วยในเรื่องประสิทธิภาพของการนอนหลับ (sleep efficiency : SE) ซึ่งประเมินจากสัดส่วนของเวลาที่ถูกใช้ในช่องของการหลับในระหว่างระยะเวลาที่เข้านอนทั้งหมด และระยะเวลาที่เข้าสู่การหลับ (sleep onset) รวมถึงระยะเวลาที่อยู่ในช่วงหลับ (sleep maintenance) ของผู้ป่วย (WASO) ซึ่งวัดจากเวลาในช่วงการตื่นตั้งแต่เริ่มเข้าสู่ช่วงของการหลับไปจนถึงขณะเปิดไฟ โดยตัวชี้วัดประสิทธิผลหลักและทุติยภูมิจะถูกวัดจากแบบบันทึกการนอนหลับของผู้ป่วย ใน SUNRISE 2 แสดงให้เห็นว่า ยา Lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม มีตัวชี้วัดหลัก คือ sleep onset latency (SOL) และตัวชี้วัดทุติยภูมิ คือ sleep efficiency (SE) และระยะเวลาที่เข้าสู่การหลับ (sleep onset) รวมถึงระยะเวลาที่อยู่ในช่วงหลับ (sleep maintenance) ของผู้ป่วย (WASO) ที่ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>1</sup>

การศึกษาทางคลินิก Phase III ของยา Lemborexant โดยเป็นผู้ป่วยอายุ 55 ปีขึ้นไป ที่มีภาวะนอนไม่หลับ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant 5 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม หรือยา Zolpidem รูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น 6.25 มิลลิกรัม หรือยาหลอก ก่อนนอน เป็นเวลา 1 เดือน

ผลการรักษาประเมินโดยการตรวจการนอนหลับ (polysomnography : PSG) ซึ่งก่อนการรักษาระยะเวลาที่เริ่มเข้าสู่ช่วงหลับสนิทประมาณ 45 นาที หลังจาก 4 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant 5 มิลลิกรัม ลดลงเหลือ 25.8 นาที ในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant 10 มิลลิกรัม ลดลงเหลือ 22.8 นาที ในกลุ่มที่ได้รับยา Zolpidem ลดลงเหลือ 37.1 นาที และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ลดลงเหลือ 37.1 นาที โดยประสิทธิภาพในการนอนหลับเพิ่มขึ้นร้อยละ 13-14 สอดคล้องกับการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาทั้งหมดในการนอนหลับ อย่างน้อย 60 นาที เมื่อได้รับยา Lemborexant<sup>9, 10</sup>

## สรุป

ยา Lemborexant เป็นยากลุ่มใหม่ซึ่งออกฤทธิ์แบบ dual orexin receptor antagonist (DORA) ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะนอนไม่หลับในผู้ใหญ่รายที่หลับยากและ/หรือตื่นบ่อย โดยผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า ยา Lemborexant มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะนอนไม่หลับได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงยากลุ่ม gamma-aminobutylic acid agonists ซึ่งเป็นที่นิยมใช้ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับด้วยเช่นกัน ในด้านความปลอดภัยมีการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่า ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสำหรับอาการข้างเคียงระหว่างผู้ที่ได้รับยา Lemborexant กับยาหลอก โดยอาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ ภาวะง่วงนอน (somnolence) และอาการข้างเคียงอื่น ได้แก่ ปวดหัว อ่อนแรง ฝันร้าย ภาวะง่วงนอนขณะขับรถ (sleep-driving) เป็นต้น ซึ่งยา Lemborexant ทำให้เกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่ายาในกลุ่มอื่นที่ใช้รักษาภาวะนอนไม่หลับ และไม่ทำให้เกิดอาการง่วงเมื่อหยุดใช้ยา ทั้งนี้มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะง่วงเกิน หรือเป็นโรคหลับ (narcolepsy) อย่างไรก็ตามควรใช้ยา Lemborexant อย่างระมัดระวัง เนื่องจากยา Lemborexant มีการเกิดอันตรกิริยากับยาที่มีฤทธิ์เหนียวน้ำและยับยั้ง CYP3A4 ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อร่างกายได้ โดยสรุปแล้วยา Lemborexant ทำให้ช่วงเวลา

ในการนอนหลับยาวนาน เข้าสู่ช่วงเวลาในการหลับเร็ว และทำให้มีประสิทธิภาพในการนอนหลับ จึงเป็นอีกหนึ่งทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับ

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ เภสัชกรหญิง พลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ ฝายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ที่ให้ความช่วยเหลือข้อมูล รายละเอียดเพิ่มเติม รวมถึงคำแนะนำต่างๆ

## เอกสารอ้างอิง

1. Eisai [Internet]. Tokyo: Eisai; 2019 [cited 2022 Jun 27]. Available from: <https://www.eisai.com/news/2019/news201993.html>
2. Murphy P, Moline M, Mayleben D, Rosenberg R, Zammit G, Pinner K, et al. Lemborexant, A dual orexin receptor antagonist (DORA) for the treatment of insomnia disorder: results from a Bayesian, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med* 2017;13:1289-99.
3. Scott LJ. Lemborexant: first approval. *Drugs* 2020;80:425-32.
4. Grandner MA, Perlis ML. Pharmacotherapy for insomnia disorder in older adults. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1918214. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.18214
5. Suzuki H, Hibino H. The effect of lemborexant for insomnia disorder. *SAGE Open Med* 2021;9:1-4.
6. กองยา [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2565 [วันที่ปรับปรุง 7 กุมภาพันธ์ 2565; วันที่อ้างถึง 16 มีนาคม 2565]. ที่มา: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug.aspx?Newcode\\_U=U1DR1C1012651501211C&pvncd=10&drgtpcd=1&rgtppcd=1C&rgtno=6515012](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug.aspx?Newcode_U=U1DR1C1012651501211C&pvncd=10&drgtpcd=1&rgtppcd=1C&rgtno=6515012)
7. กองยา [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2565 [วันที่ปรับปรุง 7 กุมภาพันธ์ 2565; วันที่อ้างถึง 16 มีนาคม 2565]. ที่มา [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug.aspx?Newcode\\_U=U1DR1C1012651501311C&pvncd=10&drgtpcd=1&rgtppcd=1C&rgtno=6515013](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug.aspx?Newcode_U=U1DR1C1012651501311C&pvncd=10&drgtpcd=1&rgtppcd=1C&rgtno=6515013)
8. Beuckmann CT, Suzuki M, Ueno T, Nagaoka K, Arai T, Higashiyama H. In vitro and In silico characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2017;362:287-95.



9. Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, Mayleben D, Kumar D, Dhadda S, et al. Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1918254. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.18254
10. Lemborexant for insomnia. *Aust Prescr* 2022;45:29-30.
11. Ardeljan AD, Hurezeanu R. Lemborexant [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [Cite 2022 Mar 19] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559070/>
12. Landry I, Nakai K, Ferry J, Aluri J, Hall N, Lalovic B, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the dual orexin receptor antagonist lemborexant: findings from single-dose and multiple-ascending-dose phase 1 studies in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021; 10:153-65.
13. Landry I, Aluri J, Nakai K, Hall N, Miyajima Y, Ueno T, et al. Evaluation of the CYP3A and CYP2B6 drug-drug interaction potential of lemborexant. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021;10:681-90.
14. Moline M, Zammit G, Yardley J, Pinner K, Kumar D, Perdomo C, et al. Lack of residual morning effects of lemborexant treatment for insomnia: summary of findings across 9 clinical trials. *Postgrad Med* 2021;133:71-81.
15. Dayal S, Aluri J, Hall N, Filipov G, Moline M, Reyderman L, et al. Effect of hepatic impairment on pharmacokinetics, safety, and tolerability of lemborexant. *Pharmacol Res Perspect* 2021;9:e00758. <https://doi.org/10.1002/prp2.758>