

# การใช้ยาปราโซซินในการรักษาอาการฝันร้าย

จันทนา กรัษย์มันคงทวี, จุฑามาศ ดักองงาม

เกสlinger พายเคสกรรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับผิดชอบบทความ: จันทนา กรัษย์มันคงทวี พายเคสกรรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

ยาปราโซซิน (prazosin) เป็นยาที่มีการใช้มาอย่างยาวนานและเป็นที่แพร่หลายในข้อบ่งใช้คือการรักษาโรคความดันโลหิตสูงเป็นหลัก นอกจากนี้ยังมีการใช้ยานอกเหนือข้อบ่งใช้ (off-label) อีกมากมาย ได้แก่ การรักษาภาวะต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hyperplasia) รักษาภาวะผิดปกติของการไหลเวียนเลือดที่มีเลือดไปเลี้ยงนิ้วมือนิ้วเท้าไม่เพียงพอ (Raynaud's phenomenon) รวมไปถึงการรักษาอาการฝันร้ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการกระทบกระเทือนทางจิตใจอย่างรุนแรง (posttraumatic

stress disorder, PTSD) ซึ่งในปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในการใช้ยา prazosin เพื่อรักษาอาการฝันร้ายเพิ่มมากขึ้น เนื่องด้วยเป็นยายับยั้งการทำงานของ alpha-1 adrenergic receptor ที่สมองด้วย จึงสามารถลดระดับของสารสื่อประสาท norepinephrine ในระบบประสาทส่วนกลาง จึงมีผลช่วยลดอาการฝันร้าย นอกจากนี้ยาให้ผลการรักษาที่ดี มีราคาถูก ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ง่ายและพบผลข้างเคียงน้อย ดังนั้นยา prazosin จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการใช้เพื่อรักษาอาการฝันร้ายได้

## บทนำ

ฝันร้าย (nightmare)<sup>1,2</sup> เป็นความฝันที่เลวร้ายทำให้เกิดความหวาดกลัว วิตกกังวล และเศร้าเสียใจ อาจส่งผลให้รู้สึกตัวขึ้นกลางดึก รวมไปถึงการกลับไปสู่การนอนหลับอีกครั้งที่ยากลำบากขึ้น พบว่ามีสารสื่อประสาทชนิดหนึ่งคือ norepinephrine ได้มีบทบาทสำคัญต่อการนอนหลับ หากมีในปริมาณที่มากเกินไปจะทำให้

เกิดอาการนอนไม่หลับหรือฝันร้ายขึ้นได้ โดยตัวยาปราโซซิน (prazosin) จะไปมีผลยับยั้งการทำงานของ alpha-1 adrenergic receptor ที่สมอง มีผลไปลดระดับของสารสื่อประสาท norepinephrine ในระบบประสาทส่วนกลางทำให้ลดอาการฝันร้ายลงได้ และจากข้อมูลการศึกษาดังกล่าวทางคลินิกที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systemic review) จะพบว่าตัวยา

รับต้นฉบับ 21 ตุลาคม 2563, ปรับปรุงต้นฉบับ 15 ธันวาคม 2563, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ 20 ธันวาคม 2563

prazosin สามารถช่วยลดการกลับมาเป็นซ้ำของอาการฝันร้ายลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกและพบอาการข้างเคียงที่เหมือนกันคืออาการเวียนศีรษะชั่วคราว (Transient dizziness) ซึ่งเป็นอาการที่ไม่รุนแรง

### อุบัติการณ์การเกิด<sup>1,2</sup>

จากข้อมูลที่มีการเผยแพร่พบว่าในวัยเด็กจะพบความถี่ในการเกิดฝันร้ายได้บ่อยกว่าวัยผู้ใหญ่ โดยคิดเป็นร้อยละ 50 ของเด็กจะเคยเกิดอาการฝันร้ายขึ้นและมากถึงร้อยละ 20 ของวัยเด็กมักมีอาการฝันร้ายบ่อยๆ ส่วนในวัยผู้ใหญ่ร้อยละ 85 จะพบการเกิดฝันร้ายขึ้นประมาณปีละ 1 ครั้ง และคิดเป็นร้อยละ 2-6 ของวัยผู้ใหญ่จะมีความถี่ของการเกิดฝันร้ายที่เพิ่มขึ้นเป็นทุกสัปดาห์ และจากข้อมูลการศึกษาและการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบได้มีรายงานการศึกษาไว้มากกว่า 100 การศึกษา พบว่ามีการเกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในช่วงวัยรุ่นจนถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้นเป็นอัตราส่วน (ratio of approximately) เท่ากับ 1.5 ต่อ 1 แต่จะไม่มี ความแตกต่างของเพศมาเกี่ยวข้องในช่วงวัยเด็กหรือในวัยผู้สูงอายุคือมีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป อาการฝันร้ายโดยทั่วไปแล้วจะหายได้เอง ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา แต่ฝันร้ายนั้นอาจมีความรุนแรงมากขึ้นได้เมื่อร่างกายต้องเผชิญกับเหตุการณ์ที่ทำให้ตกใจกลัวรุนแรง เกิดภาวะเครียด นอนไม่หลับ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคทางจิตเวช อาทิเช่น โรคซึมเศร้า ปัญหาบุคลิกภาพผิดปกติ หรือผู้ที่ได้รับยาบางประเภทที่ออกฤทธิ์กระตุ้นให้ร่างกายหลั่งสาร norepinephrine, serotonin,

dopamine เป็นต้น ซึ่งสารเคมีดังกล่าวมานี้ล้วนเกี่ยวข้องกับโรคทางจิตเวชทั้งสิ้น

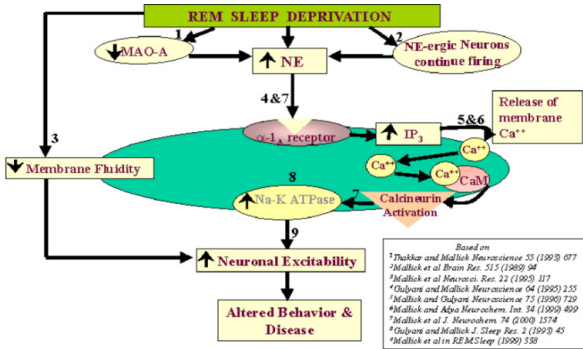
### อาการ Nightmare<sup>2</sup>

ฝันร้ายมักมีอาการดังต่อไปนี้ ได้แก่ ฝันถึงเหตุการณ์ที่น่าหวาดกลัว ซึ่งส่งผลกระทบต่อความอยู่รอด ความมั่นคงหรือความภาคภูมิใจในชีวิต ผู้ป่วยมักจะรู้สึกตัวและจำเหตุการณ์หลังจากตื่นได้โดยไม่มีอาการสับสน การตื่นจากหลับสามารถเกิดขึ้นได้ทุกช่วงเวลาของการนอน แต่โดยส่วนใหญ่มักพบในช่วงครึ่งหลังของการนอนหลับ เหตุการณ์ฝันร้ายที่รุนแรงอาจส่งผลกระทบต่อ การนอนหลับ และการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยอย่างมากได้

### พยาธิสภาพของการเกิด Nightmare<sup>3</sup>

Norepinephrine เป็นสารสื่อประสาทส่วนกลางที่ถูกสร้างอยู่บริเวณ locus ceruleus ที่มีบทบาทสำคัญต่อการนอนหลับของมนุษย์ สารสื่อประสาท norepinephrine ควบคุมทั้ง tonic และ phasic ของในระยะ rapid eye movement (REM) sleep การลดลงของ REM จะเพิ่มระดับ norepinephrine ในสมอง ซึ่งส่งผลต่อการเพิ่มการทำงานของ Na-K ATPase และมีผลต่อการลดลงของของเหลวในเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane fluidity) ซึ่งทั้งการเพิ่มการทำงานของ Na-K ATPase และการลดลงของของเหลวในเยื่อหุ้มเซลล์จะส่งผลต่อการทำงานของเซลล์ประสาทที่เพิ่มขึ้นและเกิดการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมที่ผิดปกติจากเดิม เกิดการนอนไม่หลับ ตื่นง่ายและฝันร้าย นอกจากนี้การลดลงของ REM sleep

อาจส่งผลต่อการเกิด lipid peroxidation ลดลง บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท ซึ่งจะไปเหนี่ยวนำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ norepinephrine ผ่านทาง alpha-1 adrenergic receptor ทั้งสิ้น (ตามรูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงกลไกของสารสื่อประสาทที่มีผลกระทบต่อการนอนหลับในระยยะ REM Sleep<sup>3</sup>

ฝันร้าย<sup>2,4</sup> คือความฝันอันเลวร้ายที่ส่งผลกระทบต่ออารมณ์ในเชิงลบทำให้เกิดความหวาดกลัว วิตกกังวล และความรู้สึกเสียใจ อาจส่งผลให้รู้สึกตัวขึ้นกลางดึกรวมไปถึงการกลับไปสู่การนอนหลับอีกครั้งที่ยากลำบากขึ้น ฝันร้ายจะเกิดขึ้นในช่วงหลังของการนอนหลับในช่วงที่นอนหลับลึก (deep sleep) คือ ในระยะการนอนหลับที่เรียกว่า REM (rapid eye movement) เป็นช่วงที่มีการหยุดการทำงานของกล้ามเนื้อต่างๆ ยกเว้นกล้ามเนื้อตา กล้ามเนื้อเรียบ หัวใจ และกระบังลม โดยความถี่ของฝันร้ายอาจเพิ่มขึ้นเมื่อมีปัจจัยต่างๆ มาประกอบ เช่น ภาวะเครียด การได้รับการกระทบกระเทือนทางจิตใจที่รุนแรง จนส่งผลต่อพฤติกรรมการดำเนินชีวิตและการทำงานที่ผิดปกติขึ้นได้

โรค posttraumatic stress disorder (PTSD)<sup>5</sup> เป็นโรคจิตเภทชนิดหนึ่งที่เกิดจากสภาวะจิตใจของผู้ป่วยได้รับการกระทบกระเทือนอย่างรุนแรงจากเหตุการณ์เลวร้าย เช่น การเกิดอุบัติเหตุที่รุนแรง ประสบภัยพิบัติ การเกิดสงคราม การถูกข่มขืนหรือถูกทำร้ายร่างกาย เป็นต้น อาจเกิดขึ้นโดยตรงกับผู้ป่วยหรือเกิดขึ้นจากการสูญเสียบุคคลในครอบครัวในเหตุการณ์เลวร้ายนั้นๆ ทำให้เกิดอาการเครียด นอนไม่หลับ ฝันร้าย ฝันเห็นแต่ภาพเหตุการณ์อันเลวร้ายเกิดขึ้นซ้ำๆ โดยอาการดังกล่าวเชื่อว่าเป็นเพราะการปรับตัวเพื่อตอบสนองต่อเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นของสารสื่อประสาทในสมอง คือ norepinephrine ซึ่งควบคุมโดย alpha-1 adrenergic receptor พบว่าระบบประสาทส่วนกลางของผู้ป่วยโรค posttraumatic stress disorder (PTSD) จะตอบสนองต่อการกระตุ้นของ norepinephrine ที่มากเกินไป โดยการทำงานตรงกันข้ามกับของ presynaptic alpha-2 autoreceptor และเกิดการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นได้หลายชนิด<sup>6</sup>

**แนวทางการรักษา (treatment guideline)<sup>7</sup>**

จาก The American Academy of Sleep Medicine (AASM) ในวารสาร Journal of Clinical Sleep Medicine ได้แบ่งการรักษาออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

**1) Behavioral and psychological treatment** เป็นการบำบัดรักษาแบบความคิดและพฤติกรรมบำบัดโดยวิธีที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาทั้ง PTSD และ nightmare disorder คือ การบำบัดด้วยวิธีจินตนาการ (image rehearsal

therapy, IRT)<sup>7,8</sup> เป็นเทคนิคการปรับพฤติกรรม การฝันร้ายด้วยการสร้างภาพความคิดในรูปแบบที่ดี วิธีการนี้สามารถทำได้โดยให้ผู้ป่วยจินตนาการถึงเหตุการณ์ในฝันร้ายนั้น โดยเมื่อตื่นจากฝันร้าย จะให้บันทึกลงในกระดาษและค่อยๆ จินตนาการเพื่อปรับเปลี่ยนเหตุการณ์ในฝันนั้นให้มีความเลวร้ายลดลง มีเรื่องราวในฝันที่จบลงอย่างสวยงามมากขึ้นแล้วบันทึกเหตุการณ์ในฝันนั้นขึ้นใหม่ลงในกระดาษอีกครั้งแล้วนำกลับมาอ่านใหม่ซ้ำๆ ก่อนเข้านอนด้วยเรื่องราวที่เขียนขึ้นใหม่นี้ โดยผู้ป่วยจะต้องอาศัยการฝึกจินตนาการเช่นนี้ซ้ำๆ จนสุดท้ายผู้ป่วยสามารถกำจัดเหตุการณ์ในฝันที่ไม่ต้องการออกไปได้ ซึ่งนักวิจัยเชื่อว่าจากวิธีการนี้น่าจะทำให้สามารถเปลี่ยนฝันร้ายให้กลายเป็นฝันดีได้ จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials) เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดด้วยวิธีจินตนาการและกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการบำบัดด้วยจินตนาการ พบว่ากลุ่มที่ได้รับการบำบัดด้วยวิธีจินตนาการเกิดอาการนอนไม่หลับต่อสัปดาห์  $3.88 \pm 2.06$  ครั้ง ภายหลัง 6 เดือนลดลงเหลือ  $1.33 \pm 2.06$  ครั้ง ส่วนกลุ่มควบคุมเกิดอาการนอนไม่หลับ  $3.68 \pm 2.06$  ครั้ง ภายหลัง 6 เดือนลดลงน้อยกว่าเหลือ  $3.28 \pm 2.31$  ครั้ง<sup>9</sup>

**2) Pharmacologic treatment<sup>7</sup>** เป็นการบำบัดด้วยยา

2.1) ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยกลุ่ม PTSD ได้แก่ atypical antipsychotics (olanzapine, risperidone และ aripiprazole), clonidine, cyproheptadine, fluvoxamine, gabapentin,

nabilone, phenelzine, prazosin, topiramate, trazodone และ TCA

2.2) ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วย nightmare disorder กลุ่มอื่นๆ ได้แก่ nitrazepam, prazosin และ triazolam

2.3) ยาที่ไม่แนะนำให้ใช้รักษาอาการฝันร้าย (nightmares) คือ clonazepam และ venlafaxine ด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้

- Clonazepam<sup>7</sup> มีข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมปกปิดหนึ่งทาง (randomized, single-blind) เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยมีการศึกษาแบบข้ามกลุ่ม (crossover) พบว่าไม่ได้ให้ผลในการรักษาอาการนอนไม่หลับในผู้ป่วย PTSD ทั้งทางด้านคุณภาพและความถี่ของการเกิดอาการฝันร้ายอย่างมีนัยสำคัญ

- Venlafaxine<sup>7</sup> มีข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองทาง (2 randomized, double-blind) เปรียบเทียบยา Venlafaxine ER กับยาหลอกในผู้ป่วย PTSD จำนวน 340 คน โดยใช้ยา Venlafaxine ในขนาด 37.5-300 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าผลที่ได้รับในการรักษาอาการนอนไม่หลับไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

**Prazosin treat nightmare**

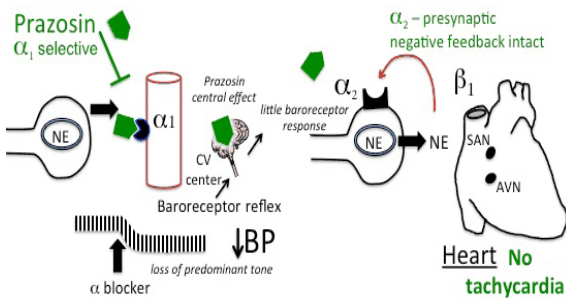
**1) ข้อมูลทั่วไป<sup>10</sup>**

Prazosin เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง (hypertension) ภาวะต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hyperplasia) รักษาภาวะผิดปกติของการไหลเวียนเลือดที่มีเลือดไปเลี้ยง

นิ้วมือนิ้วเท้าไม่เพียงพอ (Raynaud’s phenom-enon) และภาวะป่วยทางจิตจากเหตุการณ์รุนแรง

**กลไกการออกฤทธิ์<sup>11</sup>**

Prazosin มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการไปยับยั้ง alpha-1 adrenergic receptor อย่างจำเพาะเจาะจงที่ตำแหน่ง postsynaptic ของเซลล์ประสาทที่บริเวณกล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดแดง หลอดเลือดดำ รวมทั้งกระเพาะปัสสาวะ ส่งผลให้หลอดเลือดมีการขยายตัว ลดแรงต้านของหลอดเลือด ทำให้ความดันโลหิตลดลง ทำให้กล้ามเนื้อบริเวณกระเพาะปัสสาวะและท่อปัสสาวะคลายตัวจึงสามารถปัสสาวะได้คล่องขึ้นจึงนำมาใช้รักษาโรคของทางเดินปัสสาวะ เช่นต่อมลูกหมากโตได้ด้วย การที่ยาไม่ได้ไปยับยั้ง alpha-2 adrenergic receptor ที่เซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ (presynaptic) ของระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้มี negative feedback ของ norepinephrine รวมทั้งระบบประสาทส่วนกลาง กัด baroreceptor feedback จึงไม่เกิด reflex tachycardia ที่หัวใจ (ตามรูปที่ 2)



**รูปที่ 2** แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา prazosin ที่บริเวณตัวรับ (receptor)<sup>11</sup>

**เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์<sup>10</sup>**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| การดูดซึมยา (Absorption)        | 1) มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 56-63<br>2) อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา   |
| การกระจายยา (Distribution)      | 1) ยาจับกับโปรตีนในพลาสมา (protein binding) ร้อยละ 92-97<br>2) มีค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายตัวยาเมื่อระดับยาในเลือดคงที่ (Vd) เท่ากับ 0.57 ลิตรต่อกิโลกรัม          |
| การเปลี่ยนแปลงสภาพ (Metabolism) | 1) ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยกระบวนการ demethylation และ conjugation เป็นหลัก   |
| การกำจัดยา (Excretion)          | 1) กำจัดผ่านทางน้ำดีและอุจจาระเป็นหลัก มีบางส่วนที่กำจัดผ่านทางไตซึ่งพบได้น้อยกว่าร้อยละ 1<br>2) มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ในการกำจัดยาอยู่ที่ประมาณ 2-3 ชั่วโมง |

**ขนาดยา<sup>10</sup> :**

- ความดันโลหิตสูง (hypertension): 1 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้งต่อวัน สามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง 20 มิลลิกรัมต่อวัน (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน)
- ภาวะต่อมลูกหมากโต (BPH): เริ่มต้นที่ 0.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยขนาดที่ใช้รักษา คือ 2 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
- อาการที่เกิดจากเลือดไปเลี้ยงปลายนิ้วมือนิ้วเท้าได้น้อยซึ่งมักมีอาการปวดชา่วมด้วย (Raynaud’s phenomenon): ขนาดยาที่เหมาะสม คือ 3 มิลลิกรัมต่อวัน
- PTSD-related nightmares and sleep disruption (off-label use) : เริ่มต้นที่ 1 มิลลิกรัม ก่อนนอน ขนาดยาสามารถปรับให้ได้ถึง

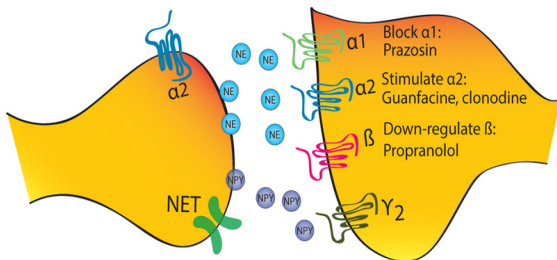


15 มิลลิกรัมต่อวัน โดยค่อยๆ ปรับยาเพิ่มขึ้นทุก 10 วัน

**อาการข้างเคียงจากยา** ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ความดันต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypertension) คิดเป็นร้อยละ 1-4 ใจสั่น (palpitations) คิดเป็นร้อยละ 5.3 คลื่นไส้ (nausea) คิดเป็นร้อยละ 4.9 เวียนศีรษะ (dizziness) คิดเป็นร้อยละ 10.3 ปวดศีรษะ (headache) คิดเป็นร้อยละ 7.8 และง่วงซึม (somnolence) คิดเป็นร้อยละ 7.6

**2) กลไกการออกฤทธิ์ของยา prazosin ในการรักษาอาการฝันร้าย (nightmares)<sup>12</sup>**

เนื่องจาก prazosin มีกลไกการออกฤทธิ์คือ ยับยั้งการทำงานของ alpha-1 adrenergic receptor ที่สมองด้วยจึงสามารถลดระดับของสารสื่อประสาท norepinephrine ในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) ให้ลดลงได้ ซึ่งการที่สมองมีสารสื่อประสาท norepinephrine ที่มากเกินไปจะส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางและกระตุ้นให้เกิดอาการฝันร้ายขึ้นได้ โดยเฉพาะอาการฝันร้ายที่เกิดจากการได้รับบาดเจ็บทางจิตใจอย่างรุนแรง ดังนั้นตัวยา prazosin จึงมีผลช่วยลดอาการฝันร้ายลงได้ (ตามรูปที่ 1 และ 3)



**รูปที่ 3** แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา prazosin ที่สมอง<sup>13</sup>

**3) ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก<sup>14</sup>**

ในปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของ ยา prazosin ในการรักษาอาการฝันร้าย จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic reviews) โดยการรวบรวมการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials) 4 การศึกษา ได้แก่ การทดลองแบบเปิด (open-label studies) 4 การศึกษา การทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง (retrospective chart reviews) 4 การศึกษา และการรายงานกรณีการศึกษาเดี่ยว (single case reports) ในยา prazosin ขนาด 1-16 มิลลิกรัมต่อวัน โดยการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials) มีค่าที่ใช้วัดในการศึกษาที่ ได้แก่ 1) The Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) ประกอบด้วยค่า B2 ซึ่งแสดงถึงความถี่ในการกลับมาฝันร้ายซ้ำ (0 = ไม่เคย, 1 = เคยเกิด 1-2 ครั้ง, 2 = 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์, 3 = หลายครั้งต่อสัปดาห์, 4 = เกิดขึ้นทุกวันหรือเกือบทุกวัน) และค่า D1 แสดงถึงความยากลำบากในการนอนหลับโดยแสดงเป็นช่วงเวลาที่ใช้ในการเข้านอน (0 = ไม่มี, 1 = ไม่รุนแรง ใช้เวลา 30 นาทีในการนอนหลับ, 2 = ปานกลาง ใช้เวลา 30-90 นาทีในการนอนหลับ, 3 = รุนแรง ใช้เวลา 90 นาที-3 ชั่วโมงในการนอนหลับ, 4 = รุนแรงมาก ใช้เวลามากกว่า 3 ชั่วโมงในการนอนหลับ และ 2) The Clinical Global Impression of Change Scale (CGIC) เป็นค่าที่แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกหลังได้รับยา prazosin (1 = ดีขึ้นอย่างมาก, 2 = ดีขึ้นปานกลาง, 3 = ดีขึ้นเล็กน้อย, 4 = ไม่

เปลี่ยนแปลง, 5 = แ่ลงเล็กน้อย, 6 = แ่ลงปานกลาง, 7 = แ่ลงอย่างมาก)

ประเมินผลลัพธ์คือ การทำประวัติการนอนหลับ (sleep diary) และจำนวนครั้งที่ฝันร้ายและตื่นกลางดึก โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ ได้รับยา prazosin ได้รับยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุมและการบำบัดพฤติกรรมการนอนหลับ พบว่ายา prazosin และการบำบัดพฤติกรรมการนอนหลับมีประสิทธิภาพมากกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่ลดความถี่ในการเกิดฝันร้าย ข้อมูลพื้นฐานค่าเฉลี่ยความถี่ของการฝันร้ายในการศึกษา (baseline frequency of nightmare) ทั้ง 3 กลุ่ม คือระหว่าง 0.09-1 ครั้งต่อคืนแต่ไม่ประเมินความรุนแรงของฝันร้าย ข้อสรุปจากการศึกษาคือยา prazosin สามารถลดความรุนแรงของการเกิดฝันร้ายทั้งในการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม การทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังและการ

รายงานกรณีการศึกษาเดี่ยว

อย่างไรก็ตามจากข้อมูลพบว่างานวิจัยที่เป็น randomized controlled trials ยังมีค่อนข้างน้อย และยังมีข้อจำกัดของการศึกษาอยู่มาก เช่น จำนวนตัวอย่างที่น้อยในบางการศึกษา ตัวอย่างในการศึกษาส่วนใหญ่มีโรคร่วมทำให้ได้รับยามากกว่า 1 ชนิด ซึ่งยาบางชนิดนั้นอาจส่งผลให้เสริมฤทธิ์หรือลดฤทธิ์ของยา prazosin ที่ทำการรักษาได้ แต่อย่างไรก็ตามจะพบว่า ยา prazosin ยังคงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ในการรักษา เนื่องด้วยยามีราคาที่ย่อมเยา ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงได้ง่าย อาการข้างเคียงที่แสดงในการศึกษาก็พบไม่มากและไม่ได้อันตราย และจากการศึกษาของ Germain ยังพบว่าประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการรักษาหลักนั้นก็คือการบำบัดด้วยการปรับพฤติกรรมนั่นเอง (ตามตารางที่ 1)

**ตารางที่ 1** งานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา Prazosin ในการรักษาอาการฝันร้าย

| ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)            | รูปแบบการศึกษา  | จำนวนตัวอย่าง /อายุ  | ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อวัน)  | ผลข้างเคียงจากยา  | กลุ่มควบคุม | ผลการศึกษา   | ข้อจำกัดของการศึกษา  |
|------------------------------------|---|----------------------|---|---|-------------|--|--|
| Raskind et al (2003) <sup>15</sup> | การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองทาง (Randomized, double blind) เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา prazosin และยาหลอก มีการศึกษาข้ามกลุ่ม (crossover) ในช่วงเวลา 20 สัปดาห์ | 10 คน (อายุ 53±3 ปี) | 9.5 Titration schedule (d): 1 mg x 3 วัน 2 mg x 4 วัน 4 mg x 7 วัน 6 mg x 7 วัน 10 mg max | ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี พบเพียง 2 รายที่มีความดันโลหิตเวลาหัวใจบีบตัวขณะนั่ง (Orthostatic systolic blood pressure) ลดลงเล็กน้อยเพียง 10-20 mmHg | ยาหลอก      | 1. การกลับมาเป็นซ้ำเมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (CAPS-B2: improvement of 3.3 vs placebo 0.4; P<.001)<br>2. ความยากลำบากในการนอนหลับ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CAPS-D1: improvement of 3.4 vs placebo 0.2; P<.01)<br>3. การเปลี่ยนแปลงทางคลินิกดีกว่า ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CGI-C: 2.0±0.5 vs placebo 4.5±1.8; P<.01 ) | 1. จำนวนตัวอย่างค่อนข้างน้อยเพียง 10 คน<br>2. มีผู้ป่วยบางส่วน (n=7) ได้รับยาเกี่ยวกับจิตเวชที่รักษาอยู่ก่อนร่วมด้วย<br>3. มีผู้ป่วยบางส่วนที่ออกไปจากการศึกษา (n=5) หลังได้ยาหลอกเป็นยาชนิดที่ 2 แต่ยังไม่ได้ยาต่อแบบ label prazosin therapy แทน พบว่าคนไข้มีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว<br>4. ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีพบเพียง 2 รายที่มีความดันโลหิตเวลาหัวใจบีบตัวขณะนั่ง (Orthostatic systolic blood pressure) ลดลงเล็กน้อยเพียง 10-20 mmHg |

## ตารางที่ 1 งานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา Prazosin ในการรักษาอาการฝันร้าย (ต่อ)

| ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)           | รูปแบบการศึกษา   | จำนวน ตัวอย่าง /อายุ  | ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อวัน)   | ผลข้างเคียงจากยา  | กลุ่ม ความคุม | ผลการศึกษา  | ข้อจำกัดของการศึกษา   |
|-----------------------------------|--|-----------------------|--|---|---------------|---|---|
| Raskind et al (2007) <sup>9</sup> | การทดลองแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองทาง (Randomized, double blind) เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา prazosin และยาหลอก มีการศึกษาข้ามกลุ่ม มีระยะเวลาศึกษา 8 สัปดาห์ | 40 คน (อายุ 56±9 ปี)  | 13±3 Titration schedule (d): 1 mg x 3 วัน 2 mg x 4 วัน 4 mg x 7 วัน 6 mg x 7 วัน 10 mg x 7 วัน 15 mg max | พบอาการเวียนศีรษะชั่วคราว (Transient dizziness) 15 คน เป็นผู้ที่ได้รับยา prazosin 9 คนและยาหลอก 6 คน โดยมีผู้ป่วย 2 คนขอถอนตัวออกจากการศึกษา  | ยาหลอก        | 1. การกลับมาเป็นซ้ำเมื่อเปรียบเทียบ กับค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (CAPS-B2: improvement of 3.3 vs placebo 0.9; P=.02)<br>2. คุณภาพในการนอนหลับเมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยดี กว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (PSQI: improvement of 3.8 vs placebo 0.8; P=.008)<br>3. การเปลี่ยนแปลงทางคลินิกดีกว่า ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CGI-C: 2.41±1.1 vs placebo 3.65±1.2; P=.002)  | 1. พบอาการเวียนศีรษะชั่วคราว (Transient dizziness) 15 คน เป็นผู้ที่ได้รับยา prazosin 9 คนและยาหลอก 6 คน<br>2. มีคนใช้ขอถอนตัวจากการศึกษา 6 คน โดย 4 คนเกิดจากการข้างเคียงและมี 2 คนติดตามไม่ได้<br>3. จากข้อมูลการศึกษาพบว่า prazosin มีประสิทธิภาพในการรักษา ที่ดีเมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแค่ช่วงการรักษาที่ 8 สัปดาห์ แต่ช่วงการรักษาที่ 4 สัปดาห์แรกกับไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ |
| Taylor et al (2008) <sup>10</sup> | Randomized, double blind, Placebo controlled; 7 wk with washout/ crossover after 3 wk  | 13 คน (อายุ 49±10 ปี) | 3.1±3 Titration schedule (d): 1 mg initial dose, then increase by 1mg every 2-3 d 6 mg max               | เกิดอาการเวียนศีรษะ 3 ครั้ง ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา prazosin และยาหลอก โดยความดันเวลาหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure) ขณะนั่งไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยที่ได้รับยา prazosin มีความดันเวลาหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure) ต่ำกว่ายาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (78±6 vs 82±5 mmHg, p=0.03) และมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (73±3 vs 70±3 mmHg, p=0.03) | ยาหลอก        | 1. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา prazosin มีช่วงเวลาการนอนยาวกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (374±86 vs 280±105 นาที, p<0.01) และมีช่วง REM sleep ยาวนานกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (138±63 vs 97±70 นาที, p<0.01)<br>2. การกลับมาเป็นซ้ำลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (CAPS-B2: improvement of 1.5 vs placebo 0; P=.04)<br>3. ความยากลำบากในการนอนหลับไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (CAPS-D1: improvement of 1.2 vs placebo 0.5; P=.35)<br>4. การเปลี่ยนแปลงทางคลินิกดีกว่า ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CGI-I: 2.6±0.9 vs placebo 4.1±1.1; P=.002)<br>5. NNDA (non-nightmare distressed awakenings) แสดงถึงการรู้สึกตัวตื่นแล้วมีความยากลำบากของการนอนหลับที่ขึ้นกว่ายาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.8 vs placebo 0.1, p=0.05)<br>6. เมื่อเปรียบเทียบค่า PDRS กับค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยได้ชี้ให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นของการกลับมาฝันเป็นปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (10.6 vs placebo 0.5, p=0.006) | 1. มีจำนวนตัวอย่างที่น้อย (n=13)<br>2. มีคนส่วนใหญ่ได้รับยาเกี่ยวกับจิตเวช (n=11) ที่รักษาอยู่ก่อนซึ่งมีความหลากหลายร่วมด้วย ซึ่งอาจมีผลกระทบทำให้คนใช้มี baseline ของการนอนหลับและ noradrenergic function ที่แตกต่างกันได้<br>3. ตัวอย่างทั้งหมดมีความแตกต่างทั้งในแง่ของประเภทและระยะเวลาของเหตุการณ์เลวร้ายที่เกิดขึ้น (trauma stress)   |



**ตารางที่ 1** งานวิจัยทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา Prazosin ในการรักษาอาการฝันร้าย (ต่อ)

| ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)            | รูปแบบการศึกษา                       | จำนวนตัวอย่าง /อายุ         | ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อวัน)  | ผลข้างเคียงจากยา   | กลุ่มควบคุม   | ผลการศึกษา   | ข้อจำกัดของการศึกษา  |
|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---|--|---|--|--|
| Germain et al (2012) <sup>17</sup> | Randomized, placebo comparison; 8 wk | 50 คน (อายุ 40.9 ± 13.2 ปี) | 8.9±5.7 Titration schedule (d): 1 mg x 7 2 mg x 7 4 mg x 7 6 mg x 7 10 mg x 7 15 mg max | 1. มีรายงานความดันขณะเปลี่ยนท่าแบบไม่รุนแรงในผู้ป่วย 13 คน<br>2. ความดันเวลาหัวใจบีบตัวและคลายตัวไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา prazosin และยาหลอก<br>3. รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ง่วงซึม ปวดศีรษะ ร่างกายอ่อนเพลีย และปากแห้ง | ยาหลอก และ การปรับพฤติกรรม บำบัด (Behavioral) Sleep Inter-vention, BSI) | 1. ที่ 8 สัปดาห์ พบว่าการลดลงของความรุนแรงของการนอนไม่หลับ (ISI) ของ BSI และ prazosin มากกว่า ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [F(2,37) = 6.06, p<0.01] แต่หลังติดตามการรักษาใน 4 เดือน จัดมาพบว่า BSI ให้ผลลดมากกว่า prazosin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [F(2,71) = 3.47, p<0.04]<br>2. การเปลี่ยนแปลงทางคลินิก (CGI-I) ไม่แตกต่างกันระหว่างวิธี BSI ร่วมกับ prazosin และยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [BSI และ prazosin (61.6%; 95%CI = 40.8-79.3%) vs ยาหลอก (25%; 95%CI = 8.3-53.9%)<br>3. มีการปรับปรุงการนอนที่ดีขึ้นทั้งในวิธี BSI และ prazosin คิดเป็น 61.9%, 95%CI=40.8-79.3% ส่วนยาหลอก คิดเป็น 25%, 95%CI=8.3-53.9% | 1. มีคนใช้บางส่วนได้รับยาเกี่ยวกับจิตเวชและยาอื่นร่วมด้วย (n=17)<br>2. มีคนใช้ที่ใช้วิธี BSI คิดเป็น 17 คน ได้รับยา prazosin คิดเป็น 18 คน และได้รับยาหลอกอีก 15 คน<br>3. ผลลัพธ์ที่เป็นเหตุขงภูมิ (ผลลัพธ์รอง) ได้วัดผลด้วยวิธีการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ร่วมด้วย |

CAPS = Clinician-Administered PTSD Scale, item B2 = recurrent distressing dreams of the event, item D1 = difficulty falling or staying asleep, CGI-C = Clinical Global Impression of Change, CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, PDRS = PTSD Dream Rating Scale, ISI = Insomnia Severity Index

**สรุป**

ยาพราโซซิน (prazosin) เป็นยาที่มีการใช้มาอย่างยาวนานและเป็นที่ยอมรับหลายในข้อบ่งชี้หลัก คือ การรักษาโรคความดันโลหิตสูง<sup>18</sup> นอกจากนี้ในปัจจุบันยังมีการนำมาใช้ในการรักษาอาการฝันร้ายในผู้ป่วยกลุ่มอาการทางจิตเภทมากขึ้นโดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มโรค posttraumatic stress disorder (PTSD) แต่เนื่องจากข้อมูลการศึกษายังมีค่อนข้างน้อย บทความนี้จึงได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยรวบรวมข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่มีอยู่ พบว่ายา prazosin สามารถลดความรุนแรงและการกลับเป็นซ้ำของ

การเกิดฝันร้ายลงได้และจากการศึกษาของ Germain<sup>17</sup> ได้แสดงให้เห็นว่ายา prazosin มีประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่ากับการรักษาหลัก คือ การบำบัดด้วยการปรับพฤติกรรมอีกด้วย รวมถึงอาการข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่ คือ อาการเวียนศีรษะชั่วคราว (transient dizziness) ซึ่งเป็นอาการที่ไม่รุนแรง ดังนั้นยา prazosin จึงยังเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการนำมาใช้ในการรักษาอาการฝันร้ายได้

**กิตติกรรมประกาศ**

ขอขอบคุณ เกียรติชกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วนแพ้ย่า ฝ่ายเภสัชกรรม

โรงพยาบาลศิริราช ที่ช่วยเหลือข้อมูลและรายละเอียดเพิ่มเติม รวมถึงคำแนะนำต่างๆ

## เอกสารอ้างอิง

1. Nightmares and nightmare disorder in adults [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/nightmares-and-nightmare-disorder-in-adults>.
2. กรมสุขภาพจิต. ฝันร้าย (nightmare) นอนหลับ: กระทรวงสาธารณสุข; 2562 [cited 26 พ.ค. 2563]. Available from: <https://www.dmh.go.th/news/view.asp?id=1248>.
3. Mallick BN, Majumdar S, Faisal M, Yadav V, Madan V, Pal D. Role of norepinephrine in the regulation of rapid eye movement sleep. *J Biosci* 2002;27:539-51.
4. Nightmares [Internet]. 2020 Jan 6 [cited 2020 Jan 26]. Available from: <https://www.psychologytoday.com/intl/conditions/nightmares>.
5. รามาเชนเนล. PTSD ภาวะป่วยทางจิตจากเหตุการณ์รุนแรง (PTSD ตอนที่ 1) กรุงเทพฯ: คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี; [cited 26 พ.ค. 2563]. Available from: <https://www.rama.mahidol.ac.th/ramachannel/home/article/ptsd>.
6. Geraciotti Jr TD, Baker DG, Ekhatator NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1227-30.
7. Aurora RN, Zak RS, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, Karippot A, et al. Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults. *J Clin Sleep Med* 2010;6:389-401.
8. Abueg F. A brief guide to imagery rehearsal therapy (IRT) for nightmare disorders for clinicians and patients [Internet]. 2018 [updated 2018 Jun 18; cited 2020 Aug 31]. Available from: <https://psychcentral.com/blog/a-brief-guide-to-imagery-rehearsal-therapy-irt-for-nightmare-disorders-for-clinicians-and-patients/>.
9. Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, Hart KL, Holmes HA, Warren D, et al. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61:928-34.
10. Prazosin [Internet]. In: Drugdex System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analysis. 2019 [cited 2020 Jul 13]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).

11. Prazosin [Internet]. Pharmwiki 2016 [cited 2020 Jun 23]. Available from: <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/prazosin>.
12. Hudson SM, Whiteside TE, Lorenz RA, Wargo KA. Prazosin for the treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14:PCC.11r01222.
13. Kelmendi B, Adams TG, Southwick S, Abdallah CG, Krystal JH. Posttraumatic stress disorder: an integrated overview and neurobiological rationale for pharmacology. *Clin Psychol (New York)* 2017;24:281-97.
14. Kung S, Espinel Z, Lapid MI, editors. Treatment of nightmares with prazosin: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2012;87:890-900.
15. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, et al. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2003;160:371-3.
16. Taylor FB, Martin P, Thompson C, Williams J, Mellman TA, Gross C, et al. Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2008;63:629-32.
17. Germain A, Richardson R, Moul DE, Mammen O, Haas G, Forman SD, et al. Placebo-controlled comparison of prazosin and cognitive-behavioral treatments for sleep disturbances in US Military Veterans. *J Psychosom Res*. 2012;72:89-96.
18. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ และคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาจิตเวชศาสตร์. คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ยาที่ใช้ทางจิตเวชศาสตร์. สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 2559; 7-10.