

TỔNG QUAN VỀ THUỐC ĐIỀU TRỊ MẤT NGỦ Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH -
Lược dịch
ĐẶT VẤN ĐỀ

Mất ngủ là một trong những triệu chứng phổ biến nhất ở người trưởng thành cần tới trợ giúp y tế. Mặc dù liệu pháp dược lý không phải là phương pháp duy nhất điều trị mất ngủ, tuy nhiên đây là một phần của phương pháp tiếp cận điều trị thích hợp bao gồm: các chiến lược điều chỉnh hành vi - nhận thức và điều trị các bệnh mắc kèm có liên quan.

Nhiều loại thuốc và hoạt chất đã được sử dụng để điều trị chứng mất ngủ ở người trưởng thành, bao gồm:

- Thuốc được chấp thuận theo quy định để điều trị mất ngủ;
- Thuốc kê đơn off-label để điều trị mất ngủ;
- Thuốc hỗ trợ giấc ngủ không kê đơn (OTC) (Ví dụ: diphenhydramin và doxylamin, dùng riêng lẻ hoặc trong các loại thuốc được bào chế dạng phối hợp);
- Thực phẩm bổ sung (ví dụ: Melatonin).

Các dữ liệu lâm sàng hiện tại chỉ có trên các đối tượng đáp ứng các tiêu chí về rối loạn giấc ngủ (bảng 1). Rối loạn giấc ngủ mạn tính bao gồm rối loạn giấc ngủ và các triệu chứng ban ngày liên quan xảy ra ít nhất 3 lần/tuần trong ít nhất 3 tháng dù đã có đầy đủ điều kiện thuận lợi để ngủ. Khi thuốc ngủ được sử dụng cho các rối loạn giấc ngủ liên quan đến các nguyên nhân khác, các bằng chứng về hiệu quả điều trị chỉ đánh giá một cách gián tiếp. Các chất bổ sung hỗ trợ giấc ngủ ngoài các loại thuốc được cơ quan quản lý chấp thuận có rất ít hoặc không có bằng chứng chứng minh tác dụng.

Đối với các thuốc điều trị mất ngủ, cần phải xem xét các đặc điểm dược động học và dược lực học khi lựa chọn điều trị. Cơ chế và thời gian tác dụng là đặc điểm quan trọng đối với tính an toàn và hiệu quả của thuốc. Sự đa dạng của các loại thuốc điều trị mất ngủ hiện có cho phép cá thể hóa các phương pháp điều trị.

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn mất ngủ mạn tính (ISCD-3-TR)

Phải đáp ứng tiêu chuẩn từ A-F	
A	Bệnh nhân/cha mẹ/người chăm sóc quan sát thấy một hoặc nhiều biểu hiện: • Khó khăn khi bắt đầu ngủ* • Khó duy trì giấc ngủ* • Tỉnh giấc sớm hơn mong muốn** • Kháng cự việc đi ngủ theo thời gian thích hợp • Khó ngủ nếu cha mẹ hoặc người chăm sóc không có mặt hoặc can thiệp
B	Bệnh nhân/cha mẹ/người chăm sóc quan sát thấy một hoặc nhiều biểu hiện liên quan đến khó ngủ vào ban đêm: • Mệt mỏi/ khó chịu

Phải đáp ứng tiêu chuẩn từ A-F	
	- Suy giảm khả năng chú ý, tập trung hoặc trí nhớ - Suy giảm hiệu suất hoạt động xã hội, gia đình, nghề nghiệp hoặc học tập - Rối loạn tâm trạng/ cáu kỉnh - Buồn ngủ chủ quan vào ban ngày - Các vấn đề về hành vi (ví dụ: tăng động, bốc đồng, hung hăng) - Giảm động lực/ năng lượng/ sáng kiến - Dễ mắc lỗi/ tai nạn - Băn khoăn hoặc không hài lòng về giấc ngủ
C	Phàn nàn về tình trạng ngủ - thức không hoàn toàn do không đủ thời gian dành cho giấc ngủ hoặc môi trường để ngủ (sự an toàn, bóng tối, yên tĩnh và thoải mái).
D	Rối loạn giấc ngủ và các triệu chứng liên quan vào ban ngày xảy ra ít nhất ba lần một tuần.
E	Tình trạng rối loạn giấc ngủ và các triệu chứng ban ngày liên quan đã xuất hiện ít nhất ba tháng.
F	Rối loạn giấc ngủ và các triệu chứng ban ngày liên quan không chỉ đơn thuần là do rối loạn giấc ngủ hiện tại, rối loạn y khoa, rối loạn tâm thần hoặc sử dụng thuốc/ chất gây nghiện.

* Ở người lớn, sự chậm trễ trong việc bắt đầu ngủ và thời gian thức giấc giữa đêm >30 phút có ý nghĩa lâm sàng. Ngưỡng ở trẻ sơ sinh và trẻ em chưa được xác định rõ ràng và phụ thuộc vào độ tuổi. Ở trẻ rất nhỏ, ý nghĩa lâm sàng cũng phụ thuộc vào mức độ tham gia của người chăm sóc trẻ.

** Ở người lớn, việc thức dậy sớm vào buổi sáng kéo theo việc chấm dứt giấc ngủ >30 phút trước thời gian mong muốn và đồng thời làm giảm tổng thời gian ngủ so với thói quen ngủ thông thường trước khi mắc bệnh.

LỰA CHỌN THUỐC ĐIỀU TRỊ

Phương pháp tiếp cận

Liệu pháp dược lý không nên là phương pháp điều trị duy nhất cho chứng mất ngủ. Liệu pháp hành vi - nhận thức (CBT-I) là phương pháp được ưu tiên để điều trị tình trạng mất ngủ mạn tính ở người lớn và là phương pháp điều trị đầu tay trong nhiều hướng dẫn điều trị. Nhìn chung, các nghiên cứu cho thấy CBT-I có hiệu quả hơn so với thuốc. Trong điều trị mất ngủ ở người lớn, nên kết hợp sử dụng thuốc, thói quen ngủ lành mạnh và CBT-I khi thích hợp.

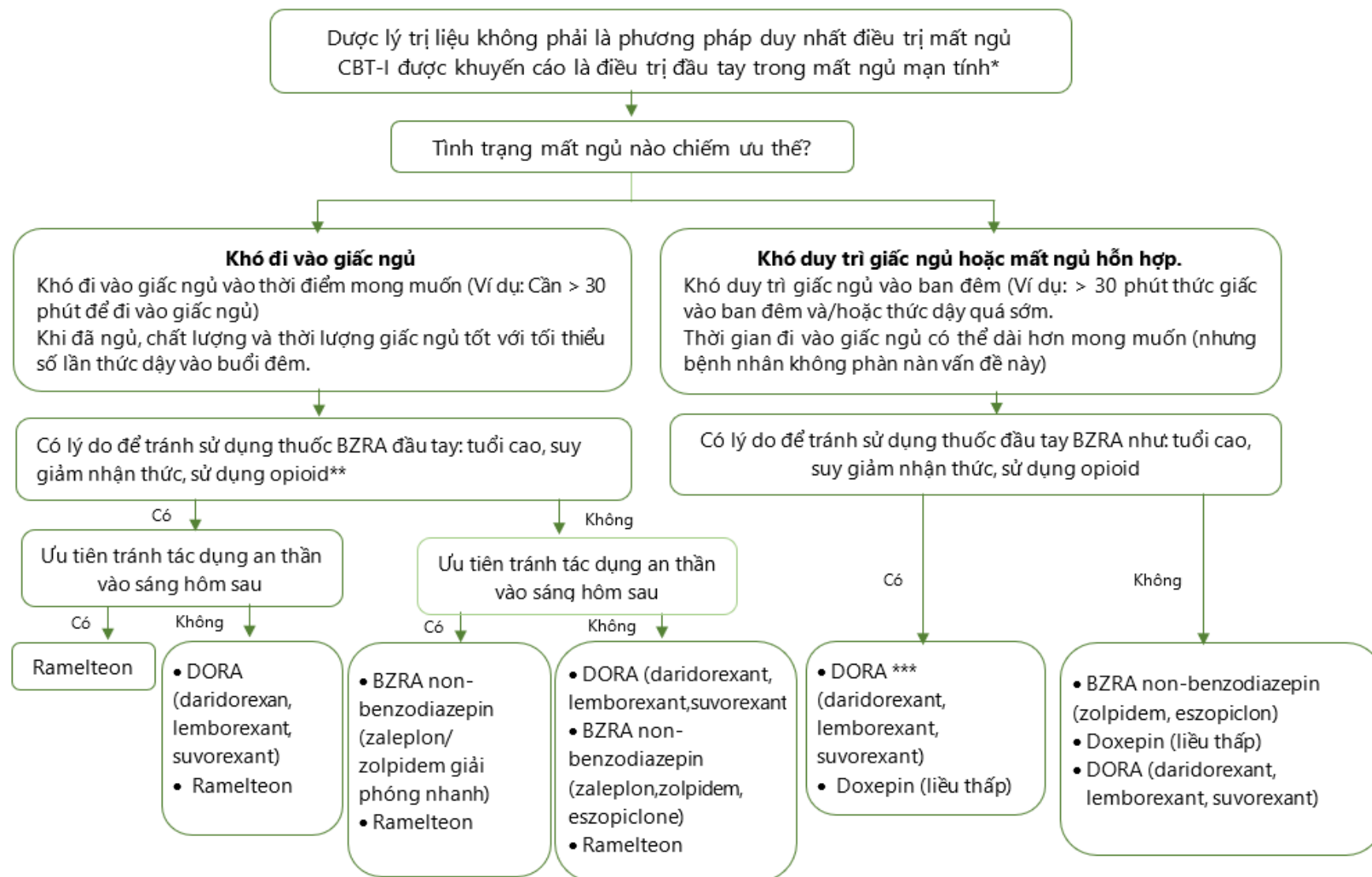
Các loại thuốc điều trị mất ngủ được chia thành bốn loại theo cơ chế tác dụng:

- Thuốc chủ vận thụ thể benzodiazepin (BZRA), bao gồm các thuốc không phải benzodiazepin (eszopiclon, zaleplon và zolpidem) và năm thuốc benzodiazepin (estazolam, flurazepam, temazepam, triazolam và quazepam)
- Thuốc đối kháng thụ thể orexin kép (DORA: daridorexant, lemborexant và suvorexant)
- Doxepin liều thấp (thuốc đối kháng thụ thể histamin)
- Ramelteon (một chất chủ vận thụ thể melatonin)

Tất cả các loại thuốc được cơ quan quản lý chấp thuận đều được đánh giá về hiệu quả và độ an toàn trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược trên đối tượng bệnh nhân người lớn mất ngủ. Có rất ít nghiên cứu so sánh trực tiếp hiệu quả điều trị của một tác nhân với một tác nhân khác hoặc nhóm thuốc này với nhóm thuốc khác. Điều này được chứng minh bằng một đánh giá có hệ thống và phân tích gộp mạng lưới năm 2022, với 154 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược về 30 loại thuốc khác nhau để điều trị mất ngủ trên gần 45.000 người tham gia, trong đó chỉ có năm thử nghiệm kéo dài hơn bốn tuần với hầu hết các so sánh đều dựa trên bằng chứng gián tiếp và chỉ là một tập hợp con nhỏ trong tổng số các nghiên cứu. Nghiên cứu kết luận rằng eszopiclon và lemborexant dường như là những thuốc có lợi nhất dựa trên hiệu quả tổng thể, khả năng chấp nhận và khả năng dung nạp, nhưng kết luận này bị hạn chế bởi các tác dụng phụ đã biết của eszopiclon và dữ liệu an toàn về lemborexant không có tính thuyết phục. Các loại thuốc khác có hiệu quả điều trị mất ngủ nhưng dường như có nhiều tác dụng phụ hơn hoặc ít bằng chứng về hiệu quả lâu dài. Độ tin cậy cũng bị hạn chế do khó khăn trong việc khái quát hóa dữ liệu thu được từ đối tượng tham gia thử nghiệm lâm sàng đến quần thể bệnh nhân mất ngủ trong thực hành lâm sàng.

Tất cả các nhóm thuốc đều phù hợp để kê đơn như liệu pháp điều trị đầu tay ngoại trừ thuốc ngủ benzodiazepin. Có ít lý do để bắt đầu dùng thuốc ngủ benzodiazepin cho chứng mất ngủ, do thuốc có thời gian bán hủy dài hơn (đặc biệt là estazolam, flurazepam và quazepam), nguy cơ phụ thuộc và quên thuốc cao hơn và có sẵn các lựa chọn an toàn hơn. Trong số các thuốc nhóm benzodiazepin, temazepam là thuốc an toàn nhất để sử dụng trong chứng mất ngủ.

Nội dung sau đây đưa ra cách tiếp cận để lựa chọn thuốc trong điều trị, lựa chọn được sắp xếp theo phản ánh của bệnh nhân về tình trạng mất ngủ (tức là khó khăn khi bắt đầu ngủ, duy trì giấc ngủ hoặc cả hai) (Hình 1, Bảng 2). Tuy nhiên, việc lựa chọn thuốc được cá thể hoá và không chỉ xem xét triệu chứng mà còn bao gồm cả đáp ứng với điều trị trước đó, tác dụng phụ, chống chỉ định, bệnh mắc kèm và sở thích của bệnh nhân.



Hình 1. Lựa chọn thuốc điều trị mất ngủ ở người trưởng thành

DORA: chất đối kháng thụ thể orexin kép.

* Sử dụng thuốc (nếu dùng) nên là một phần của phương pháp tiếp cận toàn diện bao gồm thói quen ngủ lành mạnh, điều kiện đầy đủ để ngủ, điều trị các bệnh mắc kèm có liên quan và CBT-I khi thích hợp và có sẵn. Lựa chọn phương pháp điều trị được cá thể hóa dựa trên đặc điểm của các triệu chứng mất ngủ, đáp ứng với điều trị trước đây, tính khả dụng và chi phí của thuốc, tác dụng phụ, bệnh mắc kèm và sở thích của bệnh nhân. Thời gian tác dụng thay đổi tùy theo thời gian bán thải, độ tuổi của bệnh nhân và các yếu tố khác.

** BZRA bao gồm benzodiazepin và non-benzodiazepin BZRA như zolpidem. Trong số các thuốc ngủ benzodiazepin được chấp thuận để điều trị mất ngủ có thể được sử dụng làm liệu pháp điều trị hàng hai, temazepam an toàn nhất.

*** Tất cả bệnh nhân nên biết về nguy cơ gây an thần vào sáng hôm sau khi dùng thuốc điều trị mất ngủ. Các thuốc có chỉ định kép cho tình trạng khó ngủ và khó duy trì giấc ngủ (ví dụ, DORA, zolpidem giải phóng kéo dài, eszopiclon, zopiclon) có nguy cơ gây an thần kéo dài vào sáng hôm sau cao hơn các thuốc điều trị đầu tay khác như doxepin.

Bảng 2. Chỉ định các thuốc điều trị mất ngủ và cân nhắc khi kê đơn

Thuốc	Nhóm	Phân loại mất ngủ		Đặc điểm lâm sàng			
		Khó đi vào giấc ngủ	Khó duy trì giấc ngủ hay hỗn hợp	Ưu tiên tránh tác dụng an thần vào sáng hôm sau	Tuổi cao, suy giảm nhận thức	Đang sử dụng opioid	Rối loạn sử dụng chất gây nghiện mắc kèm
Daridorexant	DORA	✓*	✓	✗	✓	✓	✗
Lemborexant	DORA	✓*	✓	✗	✓	✓	✗
Suvorexant	DORA	✓*	✓	✗	✓	✓	✗
Doxepin (liều thấp)	HRA/TCA	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Eszopiclon	Non benzodiazepin BZNA	✓*	✓	✗	✗	⚠	✗
Zaleplon	Non benzodiazepin BZNA	✓	✓	⚠	✗	⚠	✗
Zolpidem IR	Non benzodiazepin BZNA	✓	✓	⚠	✗	⚠	✗

Thuốc	Nhóm	Phân loại mất ngủ		Đặc điểm lâm sàng			
		Khó đi vào giấc ngủ	Khó duy trì giấc ngủ hay hỗn hợp	Ưu tiên tránh tác dụng an thần vào sáng hôm sau	Tuổi cao, suy giảm nhận thức	Đang sử dụng opioid	Rối loạn sử dụng chất gây nghiện mắc kèm
Zolpidem ER	Non benzodiazepin BZNA	✓	✓	✗	✗	⚠	✗
Zolpidem MON	Non benzodiazepin BZNA	✗	✓	✗	✗	⚠	✗
Temazepam	BZNA	✓*	✓	✗	✗	✗	✗
Triazolam	BZNA	✓	✓	⚠	✗	✗	✗
Ramelteon	MRA	✓	✗	✓	✓	✓	✓
Melatonin	MRA	✓	✗	✓	✓	✓	✓
Trazodon	SAND	✓	✓	⚠	⚠	✓	✓
Mirtazapin	SAND	✓	✓	⚠	⚠	✓	✓
Amitriptylin	TCA	✓	✓	⚠	⚠	✓	✓
Gabapentin	ASD	✗	✓	⚠	⚠	✗	✓

✓ Lựa chọn ưu tiên

✓* Nếu sử dụng trong trường hợp bệnh nhân khó đi vào giấc ngủ, cần cảnh giác nguy cơ thuốc gây buồn ngủ vào sáng hôm sau lớn hơn so với những thuốc lựa chọn ưu tiên

⚠ Có thể sử dụng nhưng phải thận trọng

✗ Chống chỉ định hoặc lựa chọn thuốc khác

✓ Off-label hoặc thuốc không kê đơn. Kê đơn off-label thuốc an thần cho bệnh nhân mất ngủ nên được xem xét một cách kỹ lưỡng đối với bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc first line, khi mong muốn có cơ chế tác dụng khác hoặc có lý do để tránh sử dụng BZRA. Liều dùng các thuốc này với mục đích điều trị mất ngủ thường không có tác dụng điều trị các bệnh đi kèm có liên quan.



TCA: Thuốc chống trầm cảm ba vòng; HRA: Thuốc đối kháng thụ thể histamin; IR: Thuốc giải phóng tức thời; ER: Thuốc giải phóng kéo dài; MON: Giữa đêm; MRA: Thuốc chủ vận thụ thể melatonin; SAND: Thuốc chống trầm cảm serotonin; ASD: Thuốc chống co giật

Không nên chỉ sử dụng liệu pháp dược lý để điều trị chứng mất ngủ. Liệu pháp hành vi nhận thức cho chứng mất ngủ (CBT-I) là phương pháp điều trị đầu tay được khuyến nghị cho mất ngủ mạn tính.

Một điều quan trọng cần lưu ý là trong khi có nhiều bằng chứng ủng hộ hiệu quả của thuốc điều trị mất ngủ, hầu hết các triệu chứng mất ngủ không thuyên giảm hoàn toàn và phải song hành với các chiến lược không dùng thuốc. Một nghiên cứu đã xem xét các đánh giá chủ quan của bệnh nhân mất ngủ mạn tính được điều trị bằng thuốc ngủ BZRA và phát hiện ra rằng trong khi phần lớn bệnh nhân có một số mức độ đáp ứng điều trị nhất định, chưa đến một nửa đáp ứng các tiêu chí thuyên giảm chứng mất ngủ của nghiên cứu. Tỷ lệ thuyên giảm thấp nhất ở những bệnh nhân có bệnh mắc kèm về mặt y khoa và tâm thần.

Nên cân nhắc sử dụng các thuốc an thần khác để điều trị mất ngủ cho những bệnh nhân không có đáp ứng điều trị đầy đủ với các thuốc điều trị đầu tay nếu muốn sử dụng thuốc có cơ chế tác dụng khác hoặc có lý do cụ thể tránh sử dụng BZRA. Các thuốc có tác dụng an thần, chẳng hạn như trazodon, mirtazapin và gabapentin, được sử dụng ở liều thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu trước đó và được chấp thuận cho các chỉ định khác, có thể là một phương án thay thế tương đối an toàn cho BZRA ngay cả khi bằng chứng về hiệu quả không quá mạnh. Đối với những bệnh nhân không đáp ứng với CBT-I, nguy cơ mất ngủ không được điều trị cũng là yếu tố ảnh hưởng đến việc ra quyết định lựa chọn thuốc.

Thuốc hỗ trợ giấc ngủ không kê đơn (OTC) và thực phẩm bổ sung thường được sử dụng trước khi tìm kiếm sự chăm sóc y tế cho chứng mất ngủ. Ngoại trừ melatonin có vai trò tương tự như ramelteon nhưng bằng chứng yếu hơn, các liệu pháp không kê đơn hiếm khi là lựa chọn đầu tiên khi bệnh nhân cần tư vấn y tế.

Bệnh nhân khó đi vào giấc ngủ

Đối với bệnh nhân khó đi vào giấc ngủ (ví dụ: Khó ngủ vào thời điểm mong muốn, mất hơn 30 phút để đi vào giấc ngủ, nhưng một khi đã ngủ, không khó để duy trì giấc ngủ vào ban đêm), có thể lựa chọn trong số các loại thuốc sau: một non-benzodiazepin BZRA (zaleplon, zolpidem, eszopiclon và zopiclon), một DORA (daridorexant, lemborexant và suvorexant) hoặc chất chủ vận melatonin, ramelteon (bảng 3). Trong số này, thuốc có chỉ định kép cho các trường hợp khó đi vào giấc ngủ và duy trì giấc ngủ (DORA, zolpidem giải phóng kéo dài, eszopiclon và zopiclon) nên được sử dụng thận trọng do nguy cơ gây an thần tồn dư vào sáng hôm sau cao hơn các thuốc khác.

Nếu muốn tránh các tác dụng phụ và nguy cơ của BZRA, ví dụ bệnh nhân lớn tuổi hoặc bị rối loạn chức năng nhận thức, thường bắt đầu điều trị bằng DORA, ramelteon hoặc melatonin (bảng 1 và hình 1). Ramelteon và melatonin có tác dụng không quá mạnh và chủ yếu được sử dụng để tăng cường tín hiệu nhịp sinh học nội sinh, cho phép các cơ chế cân bằng nội môi tự nhiên phát huy tác dụng và sẽ không giúp duy trì giấc ngủ vào ban đêm. Tuy nhiên, đối với một số cá nhân, đặc biệt là những người có nhịp sinh học chậm nhẹ (xu hướng "cú đêm"), sử dụng ramelteon là đủ và đây là lựa chọn an toàn hàng đầu.

Đối với bệnh nhân người lớn trẻ tuổi có ít bệnh mắc kèm, non benzodiazepin BZRA là lựa chọn đầu tay hợp lý cho chứng khó đi vào giấc ngủ nếu không có lý do chính nào tránh sử dụng (ví dụ: sử dụng opioid, rối loạn sử dụng chất gây nghiện) và có thể tuân thủ các biện pháp phòng ngừa tác dụng không mong muốn còn lại vào sáng hôm sau (hình 1). Thuốc và các lựa chọn điều trị cụ thể có thể được cá nhân hóa dựa trên dược động học, sở thích của bệnh nhân và các hạn chế về chi phí/thuốc.

Bệnh nhân khó duy trì giấc ngủ hoặc mất ngủ hỗn hợp

Đối với bệnh nhân có các triệu chứng chủ yếu là khó duy trì giấc ngủ (tức là thức giấc giữa đêm trong hơn 30 phút, thức dậy trước thời gian mong muốn hơn 30 phút) hoặc các triệu chứng hỗn hợp (cả vấn đề về khó bắt đầu ngủ và duy trì giấc ngủ), có thể lựa chọn trong số các loại thuốc có thời gian tác dụng dài thích hợp: một non-benzodiazepin BZRA (tất cả trừ zaleplon) (bảng 2), một DORA hoặc doxepin liều thấp (chỉ để duy trì giấc ngủ) (bảng 3). Đối với bệnh nhân chỉ có vấn đề duy trì giấc ngủ, dùng thuốc vào giữa đêm cũng là một lựa chọn đối với một số non-benzodiazepin BZRA (zaleplon, zolpidem vào giữa đêm), đặc biệt nếu không bắt buộc hoặc không muốn dùng thuốc vào buổi tối trước khi đi ngủ. Việc lựa chọn được cá nhân hóa, với các ví dụ như sau:

- Nếu muốn tránh các tác dụng phụ và nguy cơ của BZRA, doxepin liều thấp và DORA đều là những lựa chọn hợp lý với dược động học phù hợp để bao phủ toàn bộ thời gian buổi đêm (Hình 1). Khi sử dụng liều thấp được chấp thuận cho chứng mất ngủ, doxepin có thể là lựa chọn ban đầu an toàn cho những bệnh nhân này. Mặc dù không đặc biệt mạnh, nhưng thuốc có thể là liệu pháp hiệu quả ở một số bệnh nhân dựa trên tác dụng kháng histamin.
- Tùy thuộc vào bệnh mắc kèm, một số bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ các loại thuốc khác có tác dụng phụ an thần, chẳng hạn như trazodon hoặc gabapentin để duy trì giấc ngủ. Tuy nhiên, việc kê đơn không theo chỉ định phải được thực hiện thận trọng vì tỷ lệ nguy cơ - lợi ích trong điều trị rối loạn giấc ngủ có thể rất khác so với chỉ định chính.
- DORA có lẽ có hiệu lực tương tự như BZRA đối với trường hợp khó duy trì giấc ngủ, nhưng hồ sơ an toàn tốt hơn vì dường như thuốc không có nguy cơ suy hô hấp. Chi phí có thể là yếu tố hạn chế đối với một số bệnh nhân.
- Đối với bệnh nhân người lớn trẻ tuổi có ít bệnh mắc kèm nghiêm trọng, non-benzodiazepin BZRA cũng là lựa chọn đầu tay hợp lý cho trường hợp khó duy trì giấc ngủ nếu không có lý do chính nào để tránh sử dụng (ví dụ: sử dụng opioid, rối loạn sử dụng chất gây nghiện) và bệnh nhân có thể tuân thủ các biện pháp phòng ngừa đối với các tác dụng phụ của thuốc vào sáng hôm sau.
- Đối với những bệnh nhân có tình trạng lo âu không được kiểm soát tốt dẫn đến cảm giác đau khổ, thuốc benzodiazepin có thời gian bán hủy trung bình và tác

dụng giảm lo âu (ví dụ: lorazepam) thường là lựa chọn tốt hơn so với thuốc non-benzodiazepin BZRA.

CÁC THUỐC ĐƯỢC PHÊ DUYỆT ĐIỀU TRỊ MẤT NGỦ

Thuốc chủ vận thụ thể benzodiazepin

Thuốc chủ vận thụ thể benzodiazepin (BZRA) điều trị mất ngủ bao gồm năm loại benzodiazepin cũ (dựa trên vòng benzen và diazepin đặc trưng) và ba loại không phải benzodiazepin, có cấu trúc thay thế nhưng cơ chế tác dụng tương tự.

Thuốc ngủ benzodiazepin

Benzodiazepin thường không được lựa chọn để điều trị chứng mất ngủ vì thời gian bán hủy dài, nguy cơ phụ thuộc, quen thuốc cao hơn và có các lựa chọn an toàn hơn. Điều này đặc biệt đúng đối với estazolam, flurazepam và quazepam. Các loại thuốc benzodiazepin được chấp thuận để điều trị chứng mất ngủ tại Hoa Kỳ là estazolam, flurazepam, quazepam, temazepam và triazolam. Trong số này, temazepam có hồ sơ an toàn tốt nhất để sử dụng trong mất ngủ. Một số loại khác được sử dụng điều trị mất ngủ ngoài Hoa Kỳ (ví dụ: brotizolam, camazepam, flunitrazepam, loprazolam, lormetazepam và nitrazepam). Thuật ngữ benzodiazepin "gây ngủ" được sử dụng để phân biệt các loại benzodiazepin được chấp thuận để điều trị chứng mất ngủ với các loại được sử dụng cho các mục đích khác, chẳng hạn như lo âu.

Cơ chế tác dụng: Benzodiazepin gây tác dụng an thần bằng cách tăng cường tác dụng ức chế của axit gamma-aminobutyric (GABA) tại phức hợp thụ thể GABA-A. Thuốc gắn không chọn lọc với vị trí dị lập thể của phức hợp thụ thể GABA-A, vị trí nhận dạng riêng biệt với GABA. Benzodiazepin gắn lên receptor làm tăng dòng ion clorua đi vào tế bào và gây tác dụng ức chế (an thần lớn hơn).

Chuyển hóa và tương tác: Ngoại trừ triazolam, thuốc ngủ benzodiazepin có thời gian bán hủy từ trung bình đến rất dài, có khả năng đến vài ngày trong một số trường hợp. Tránh dùng cùng các chất ức chế CYP3A4 mạnh như ketoconazol, thận trọng khi dùng với chất ức chế CYP3A4 trung bình do nguy cơ tăng đáng kể nồng độ thuốc ngủ trong máu.

Tác dụng phụ: Các tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn ngủ, ngủ gà, chóng mặt và nguy cơ mất điều hòa vận động cũng nên được xem xét. Cảnh báo đặc biệt trên nhãn của benzodiazepin là sử dụng đồng thời với thuốc opioid làm tăng nguy cơ an thần, suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Có thể xảy ra cai thuốc khi ngừng thuốc nhanh hoặc đột ngột. Phản ứng phản vệ và phản ứng dạng phản vệ nghiêm trọng hiếm gặp cũng đã được báo cáo.

Hiệu quả: Phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược chỉ ra rằng benzodiazepin làm giảm thời gian đi vào giấc ngủ và số lần thức giấc, đồng thời cải thiện thời gian ngủ và chất lượng giấc ngủ. Những thay đổi điển hình

liên quan đến các loại thuốc này bao gồm giảm thời gian bắt đầu ngủ khoảng 10 phút và tăng tổng thời gian ngủ từ 30 đến 60 phút.

Bảng 3: Benzodiazepin trong điều trị mất ngủ ở người lớn

Thuốc	Chỉ định trên lâm sàng *	Liều dùng cho người lớn (thông thường)**	Liều dùng cho người lớn tuổi (≥ 65 tuổi)	Thời gian bán hủy (giờ)	Tương tác thuốc
Estazolam	Bệnh nhân khó đi vào giấc ngủ hoặc duy trì giấc ngủ	1-2mg	0,5mg	Trung bình (10-24 giờ)	Chuyển hoá qua CYP3A4 thành chất chuyển hoá có hoạt tính tối thiểu
Flurazepam		15-30mg	15mg	Dài (40-114 giờ, 120-160 giờ ở người lớn tuổi)	Chuyển hoá qua Glucuronidation, không phải qua CYP. Chất chuyển hoá có hoạt tính
Temazepam		7,5-30mg	7,5-15mg	Trung bình (8-15 giờ)	Chuyển hoá qua Glucuronidation, không phải qua CYP. Chất chuyển hoá không có hoạt tính. Chuyển hoá qua CYP3A4 thành chất chuyển hoá có hoạt tính (tỷ lệ nhỏ, không có ý nghĩa)
Quazepam		7,5-15mg	7,5mg	Dài (39 giờ)	CYP3A4, CYP2C9/19. Chất chuyển hoá có hoạt tính.
Triazolam	Bệnh nhân khó đi vào giấc ngủ	0,125-0,25mg	0,125-0,25mg	Ngắn (2-5 giờ)	Chuyển hoá qua CYP3A4. Không có chất chuyển hoá có hoạt tính

**Mục đích sử dụng lâm sàng phù hợp có thể khác với chỉ định được FDA chấp thuận cho một thuốc*

***Bắt đầu điều trị bằng liều thấp nhất cho những bệnh nhân nhẹ cân, suy nhược và những bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc giảm đau opioid hoặc thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương hoặc thuốc ức chế tim mạch*

BZRA không phải benzodiazepin

Các thuốc điều trị mất ngủ ở Hoa Kỳ là eszopiclon, zaleplon và zolpidem (bảng 4).

Trong số ba loại thuốc và các dạng bào chế khác nhau, zolpidem (giải phóng tức thời) thường là lựa chọn đầu tiên có hiệu quả tốt cho các trường hợp khó bắt đầu giấc ngủ hoặc duy trì giấc ngủ. Mặc dù thời gian bán hủy tương đối ngắn, nhưng tác dụng thay đổi trên các bệnh nhân khác nhau và theo kinh nghiệm của các nhà nghiên cứu, nhiều bệnh nhân có tác dụng kéo dài cả đêm. Đối với những bệnh nhân dung nạp thuốc nhưng vẫn tiếp tục thức dậy vào giữa đêm hoặc quá sớm vào buổi sáng, bệnh nhân có thể chuyển sang zolpidem giải phóng kéo dài hoặc eszopiclon. Đối với những bệnh nhân bị tác dụng nôn nao dai dẳng vào buổi sáng nhưng vẫn hài lòng với hiệu quả, có thể sử dụng zaleplon, thuốc có thời gian bán hủy ngắn nhất trong ba lựa chọn.

Cơ chế tác dụng: Thuốc gây tác dụng an thần bằng cách tăng tác dụng ức chế của GABA tại phức hợp thụ thể GABA-A. So với benzodiazepin, non-benzodiazepin dường như có tính chọn lọc cao hơn đối với một số phân nhóm tiểu đơn vị GABA-A, điều này có thể hạn chế tác dụng phụ cũng như tác dụng điều trị (ví dụ, tác dụng giảm lo âu ít hơn).

Bảng 4: BZRA không phải benzodiazepin trong điều trị mất ngủ ở người lớn

Thuốc	Chỉ định trên lâm sàng *	Dạng bào chế	Liều cho người lớn (ban đầu)**	Liều cho người lớn (tối đa)	Liều cho người lớn tuổi (≥ 65 tuổi)	Thời gian bán hủy (giờ)	Khả năng tương tác thuốc
Eszopiclon	Khó bắt đầu giấc ngủ hoặc duy trì giấc ngủ	Viên nén	1mg	3mg	1-2mg	Trung bình (6 giờ)	Trung bình Thuốc được chuyển hoá một phần qua CYP3A4
Zaleplon	Khó đi bắt đầu giấc ngủ	Viên nang	5mg	20mg	5mg	Ngắn (1 giờ)	Thấp
Zolpidem	Khó bắt đầu giấc ngủ hoặc duy trì giấc ngủ	Viên nén, viên nén ngậm dưới	Nam: 5-10mg Nữ: 5mg	10mg	5mg	Ngắn (1.4-4.5 giờ)	Thấp đến trung bình Thuốc được chuyển hoá một phần bởi CYP 3A4

Thuốc	Chỉ định trên lâm sàng *	Dạng bào chế	Liều cho người lớn (ban đầu)**	Liều cho người lớn (tối đa)	Liều cho người lớn tuổi (≥ 65 tuổi)	Thời gian bán hủy (giờ)	Khả năng tương tác thuốc
		lưỡi, viên nang, dung dịch uống					Được chuyển hoá chậm hơn ở phụ nữ, đặc biệt là theo tuổi tác
Zolpidem giải phóng kéo dài	Khó bắt đầu giấc ngủ hoặc duy trì giấc ngủ	Viên nén bao phim	Nam: 6,25-12,5 mg Nữ: 6.25mg	12,5mg	6,25mg	Trung bình (1,6-4 giờ)	
Zolpidem MON (tác dụng nhanh, liều thấp)	Khó duy trì giấc ngủ (nửa đêm)	Viên ngậm dưới lưỡi	Nam: 3,5mg Nữ: 1,75mg	3,5mg	1,75mg	Ngắn (1,4-4,5 giờ)	
Zopiclon	Khó bắt đầu giấc ngủ hoặc duy trì giấc ngủ	Viên nén	3,75mg	7,5mg	3,75mg	Trung bình (5-7 giờ)	Trung bình Thuốc được chuyển hoá qua CYP2C8 và 3A4

*Mục đích sử dụng lâm sàng có thể khác với chỉ định được FDA chấp thuận cho một loại thuốc nhất định

**Bắt đầu điều trị bằng liều thấp nhất được chỉ định cho những bệnh nhân nhẹ cân, suy nhược và những bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc giảm đau opioid hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương hoặc thuốc ức chế tim mạch.

Chuyển hóa và tương tác: Thời gian bán thải của non-benzodiazepin ngắn hơn đáng kể so với thời gian bán thải của benzodiazepin (trừ triazolam), dao động từ khoảng 1 giờ đến khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải ngắn hơn làm giảm nguy cơ gây buồn ngủ và suy giảm hoạt động vào ban ngày so với benzodiazepin. Sử dụng đồng thời với chất ức chế CYP3A mạnh có thể cần phải giảm liều của thuốc không phải benzodiazepin.

Tác dụng phụ: Các tác dụng phụ phổ biến nhất là ngủ gà, buồn ngủ và chóng mặt. Nguy cơ mất điều hòa vận động cũng cần được xem xét. Mặc dù cần thận trọng khi dùng đồng thời opioid với thuốc non-benzodiazepin, nhưng không có cảnh báo đặc biệt về vấn đề này. Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã thêm một cảnh báo vào năm 2019 về nguy cơ mắc các hành vi phức tạp liên quan đến giấc

ngủ hiếm gặp nhưng nghiêm trọng. Cảnh báo đã được thêm vào tờ hướng dẫn sử dụng tất cả các dạng bào chế của zolpidem, zaleplon và eszopiclon, cùng với thông tin và hướng dẫn sau đây:

- Những nguy cơ này có thể xảy ra chỉ với một liều thuốc hoặc sau một thời gian điều trị dài hơn. Các nguy cơ đã được báo cáo ở các trường hợp có và không có tiền sử sử dụng rượu hoặc thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác. Những nguy cơ này có thể xảy ra mà không có tiền sử mắc các biến cố tương tự.
- Eszopiclon, zaleplon và zolpidem chống chỉ định ở những bệnh nhân có biểu hiện rối loạn giấc ngủ phức tạp sau khi dùng các loại thuốc điều trị mất ngủ này.
- Yêu cầu bệnh nhân ngừng dùng thuốc điều trị mất ngủ nếu gặp phải tình trạng rối loạn giấc ngủ phức tạp ngay cả khi tình trạng này không gây ra vấn đề nghiêm trọng.
- Khi bắt đầu dùng eszopiclon, zaleplon hoặc zolpidem, hãy thực hiện theo khuyến cáo về liều dùng trong thông tin kê đơn và bắt đầu với liều thấp nhất có thể.

Hiệu quả: Phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược chỉ ra rằng non benzodiazepin BZRA làm giảm thời gian bắt đầu giấc ngủ và số lần thức giấc, đồng thời cải thiện thời gian ngủ và chất lượng giấc ngủ. Các tác dụng điển hình bao gồm giảm thời gian bắt đầu ngủ từ 5 đến 15 phút so với giả dược, tăng tổng thời gian ngủ từ 30 đến 60 phút và cải thiện chất lượng giấc ngủ chủ quan từ trung bình đến lớn.

Thuốc đối kháng thụ thể orexin kép

Daridorexant, lemborexant và suvorexant là thuốc đối kháng thụ thể orexin kép (DORA). Cả ba đều được chỉ định cho chứng mất ngủ đặc trưng bởi triệu chứng khó khăn khi bắt đầu ngủ và/hoặc duy trì giấc ngủ.

Cơ chế tác dụng: Hệ thống orexin (còn gọi là hypocretin) thúc đẩy và ổn định trạng thái tỉnh táo bằng cách tăng dẫn truyền thần kinh từ vùng dưới đồi đến vỏ não và nhân não của nhiều hệ thống chất dẫn truyền thần kinh thúc đẩy sự tỉnh táo (histamin, acetylcholin, dopamin, serotonin và norepinephrin). DORA có hoạt tính đối kháng ở cả hai thụ thể orexin (OX1R và OX2R), do đó tạo điều kiện duy trì giấc ngủ bằng cách giảm tỉnh dậy giữa giấc.

Chuyển hóa và tương tác: Trong số các DORA, lemborexant có thời gian bán thải xấp xỉ dài nhất (17-19 giờ), tiếp theo là suvorexant (12 giờ) và daridorexant (8 giờ). Đối với cả ba loại thuốc, không khuyến cáo sử dụng đồng thời với chất ức chế CYP3A mạnh. Đối với lemborexant, cũng nên tránh các chất ức chế CYP3A trung bình và khuyến cáo liều tối đa 5mg nếu dùng cùng các chất ức chế CYP3A nhẹ; đối với suvorexant và daridorexant, khuyến cáo sử dụng liều thấp với chất ức chế CYP3A trung bình để giảm

nguy cơ độc tính. Tránh dùng daridorexant với chất cảm ứng CYP3A mạnh hoặc trung bình. Tất cả các DORA đều nên tránh sử dụng ở bệnh nhân suy gan nặng.

Tác dụng phụ: Tác dụng phụ phổ biến nhất của DORA là ngủ gà. Một số bệnh nhân có thể bị suy giảm khả năng lái xe vào buổi sáng sau khi dùng thuốc trước khi đi ngủ. Bệnh nhân không nên lái xe nếu không cảm thấy hoàn toàn tỉnh táo. Bệnh nhân rất hiếm khi có thể bị tê liệt khi ngủ (tỷ lệ gộp giữa các thử nghiệm là 0,6%), ảo giác thôi miên buồn ngủ hoặc ảo giác thôi miên nửa thức nửa ngủ (0,5%) và/hoặc các triệu chứng giống như chứng mất trương lực. DORA chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc chứng ngủ rũ. Thuốc dường như không gây ức chế hô hấp và trong các nghiên cứu ngắn hạn, lemborexant không gây ra những thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng trong chức năng hô hấp ở những bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính từ trước hoặc chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

Hiệu quả: Phân tích tổng hợp bốn thử nghiệm bao gồm 3076 bệnh nhân (tuổi trung bình 56) bị mất ngủ nguyên phát cho thấy suvorexant làm giảm thời gian ngủ khoảng 7 phút sau 1 và 3 tháng, tăng thời gian ngủ chủ quan khoảng 18 phút sau 1, 3 và 12 tháng và cải thiện chất lượng giấc ngủ chủ quan sau 1, 3 và 12 tháng. Suvorexant cũng đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer từ nhẹ đến trung bình.

Lemborexant đã được chứng minh là cải thiện cả kết quả khách quan và chủ quan về thời gian bắt đầu và duy trì giấc ngủ khi so sánh với giả dược cũng như với zolpidem giải phóng kéo dài ở người lớn từ 55 tuổi trở lên. Đối với lemborexant, dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn chỉ có trong tối đa 12 tháng sử dụng liên tục. Tác dụng đối với giấc ngủ được duy trì khi sử dụng lâu dài, không có bằng chứng rõ ràng về tình trạng cai thuốc hoặc tái phát trong hai tuần sau khi ngừng thuốc.

Daridorexant đã được nghiên cứu trong hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên giai đoạn 3 bao gồm hơn 1800 người trưởng thành bị mất ngủ trong độ tuổi từ 18 đến 88 với liều lượng 10, 25 và 50 mg. Các thử nghiệm đã chỉ ra hiệu quả lâm sàng phụ thuộc vào liều lượng trong các đánh giá khách quan (bắt đầu ngủ và thức dậy sau khi bắt đầu ngủ) và chủ quan (bắt đầu ngủ và tổng thời gian ngủ) với liều lượng 25 và 50 mg so với giả dược, mà không làm tăng rõ ràng các tác dụng phụ với liều lượng lên đến 50 mg. Dựa trên một nghiên cứu nhãn mở trên 801 bệnh nhân, hiệu quả và tính an toàn dường như được duy trì khi sử dụng liên tục lên đến 12 tháng.

Doxepin liều thấp

Doxepin ở liều rất thấp (3 và 6 mg) được chấp thuận để điều trị mất ngủ duy trì giấc ngủ ở người lớn (Bảng 5).

Cơ chế tác dụng: Doxepin là thuốc chống trầm cảm ba vòng, có hoạt tính đối kháng thụ thể histamin, giúp tăng cường duy trì giấc ngủ. Doxepin có hoạt tính đối kháng chọn lọc rất mạnh đối với thụ thể histamin H1 sau synap, hoạt động như một chất đối kháng histamin, do đó tạo ra tác dụng an thần. Ở liều rất thấp, tác dụng lên

các thụ thể khác bị hạn chế và do đó làm giảm tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng doxepin ở liều cao hơn, bao gồm cả những liều được chấp thuận cho chứng rối loạn trầm cảm nặng (lên đến 300 mg mỗi ngày).

Chuyển hóa và tương tác: Thời gian bán thải của doxepin là khoảng 15 giờ. Không nên dùng thuốc này với thuốc ức chế monoamine oxidase.

Tác dụng phụ: Các tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn ngủ/an thần, buồn nôn và nhiễm trùng đường hô hấp trên. Là thuốc chống trầm cảm ba vòng, nên tránh sử dụng ở những bệnh nhân bị bệnh tăng nhãn áp góc đóng chưa được điều trị hoặc bí tiểu nặng. Thuốc không có khả năng gây lạm dụng.

Hiệu quả: Một đánh giá có hệ thống về doxepin liều thấp để điều trị chứng mất ngủ bao gồm năm thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so với giả dược ở 867 người lớn bị mất ngủ mạn tính. Trong hai thử nghiệm trên người trưởng thành ≥ 64 tuổi ($n = 296$), doxepin đã cải thiện tổng thời gian ngủ khách quan lần lượt là 25 và 30 phút đối với liều 3 mg và 6 mg so với giả dược. Tương tự như vậy, trong ba thử nghiệm ở người lớn ≥ 65 tuổi ($n = 571$), tổng thời gian ngủ được cải thiện lần lượt là 30 và 38 phút đối với liều 3 mg và 6 mg. Những cải thiện về duy trì giấc ngủ đã được ghi nhận vào một phần tư cuối của đêm. Các báo cáo chủ quan do bệnh nhân đánh giá song song với các phát hiện của nghiên cứu về giấc ngủ.

Ramelteon

Ramelteon là chất chủ vận thụ thể melatonin được chấp thuận để điều trị mất ngủ ở Hoa Kỳ và Nhật Bản nhưng không được chấp thuận ở Châu Âu (Bảng 5). Thuốc được chỉ định cho chứng mất ngủ đặc trưng bởi khó khăn khi bắt đầu giấc ngủ. Ramelteon không có khả năng cải thiện việc duy trì giấc ngủ.

Cơ chế tác dụng: Ramelteon có hoạt tính chủ vận tại các thụ thể melatonin MT1 và MT2, nổi bật trong hạt nhân giao thoa chéo của vùng dưới đồi (SCN; chịu trách nhiệm đối với nhịp sinh học). Giống như melatonin, ramelteon tạo điều kiện bắt đầu giấc ngủ bằng cách làm giảm sự thức giấc bởi kích thích điển hình vào buổi tối do SCN điều khiển (MT1) và giúp điều hòa nhịp điệu sinh học (MT2). Chất chuyển hóa có hoạt tính (M-II) có ái lực và tác dụng trên thụ thể thấp hơn nhiều, mặc dù phân bố tốt hơn so với hợp chất gốc.

Chuyển hóa và tương tác: Thời gian bán thải của thuốc từ 1 - 2,6 giờ. Ramelteon không nên dùng cùng với fluvoxamin, một chất ức chế CYP1A2 mạnh có thể làm tăng đáng kể nồng độ ramelteon trong máu. Tránh dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng.

Tác dụng phụ: Các tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn ngủ, chóng mặt, mệt mỏi, buồn nôn và làm trầm trọng thêm chứng mất ngủ. Có một số báo cáo hiếm hoi về tình trạng giảm testosterone và tăng prolactin. Thuốc không có khả năng gây lạm dụng.

Hiệu quả: Trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, việc sử dụng ramelteon trong thời gian ngắn có liên quan đến tác dụng cải thiện thời gian bắt

đầu ngủ ở những bệnh nhân bị mất ngủ, nhưng quy mô hiệu quả tương đối nhỏ và có thể không có ý nghĩa lâm sàng. Một phân tích tổng hợp bao gồm 11 thử nghiệm và hơn 5700 bệnh nhân cho thấy ramelteon có liên quan đến việc cải thiện thời gian bắt đầu ngủ chủ quan (- 4,6 phút) và tổng thời gian ngủ (7,3 phút) so với giả dược nhưng không có sự khác biệt đáng kể trong các thông số khác, bao gồm tổng thời gian ngủ chủ quan, số lần thức giấc và trạng thái tỉnh táo sau khi ngủ dậy. Mặc dù hầu hết các nghiên cứu đều xem xét trong thời gian điều trị ngắn hạn và kết quả ở người lớn tuổi trung niên, một số ít thử nghiệm riêng lẻ đã chứng minh lợi ích chủ quan vẫn tồn tại trong ít nhất sáu tháng và cải thiện ở người lớn tuổi. Hiệu quả chủ quan kéo dài đến một năm trong một thử nghiệm nhãn mở.

Bảng 5: Các loại thuốc khác để điều trị mất ngủ ở người lớn

Thuốc	Cơ chế tác dụng	Chỉ định trên lâm sàng *	Liều cho người lớn (ban đầu)	Liều cho người lớn ≥ 65 tuổi	Thời gian bán hủy (giờ)	Tương tác thuốc
Doxepin	Đối kháng thụ thể Histamin H1**	Khó duy trì giấc ngủ	3-10mg***	3-6mg	Dài (Thuốc: 15 giờ Chất chuyển hoá có hoạt tính: 31 giờ)	Vừa phải Độ thanh thải doxepin phụ thuộc phần lớn vào CYP2D6 Tránh sử dụng trong vòng hai tuần sau khi dùng thuốc MAOI
Ramelteon	Chất chủ vận thụ thể melatonin	Khó đi vào giấc ngủ	8mg	8mg	Ngắn (Thuốc: 1-2,6 giờ Chất chuyển hoá có hoạt tính: 2-5 giờ)	Vừa phải Độ thanh thải Ramelteon phụ thuộc phần lớn vào CYP1A2 và CYP2C9
Lemborexant	Thuốc đối kháng thụ thể orexin kép (DORA)	Khó đi vào giấc ngủ hoặc duy trì giấc ngủ	5-10mg	5mg	Dài (17-19 giờ)	Tương tác thuốc đáng kể Độ thanh thải của Lemborexant phụ thuộc vào CYP3A4 Nếu dùng kết hợp với thuốc ức chế nhẹ CYP3A4, liều khuyến cáo là 5 mg Tránh sử dụng lemborexant với các chất ức chế và cảm ứng CYP3A4 vừa và mạnh
Suvorexant			10-20mg	10-15mg	Trung bình (12 giờ)	Tương tác thuốc đáng kể Độ thanh thải của suvorexant phụ thuộc phần lớn vào CYP3A Nếu dùng kết hợp với thuốc ức chế CYP3A vừa phải, liều khuyến cáo là 5 mg; có thể tăng lên 10 mg

Thuốc	Cơ chế tác dụng	Chỉ định trên lâm sàng *	Liều cho người lớn (ban đầu)	Liều cho người lớn ≥ 65tuổi	Thời gian bán hủy (giờ)	Tương tác thuốc
						Tránh sử dụng suvorexant với chất ức chế hoặc chất gây cảm ứng mạnh của CYP3A
Daridorexant			25-50mg	25-50mg	Trung bình (8 giờ)	Tương tác thuốc đáng kể Độ thanh thải của daridorexant phụ thuộc phần lớn vào CYP3A Nếu dùng kết hợp với thuốc ức chế CYP3A vừa phải, liều khuyến cáo là 25 mg Tránh sử dụng daridorexant với chất ức chế mạnh hoặc chất gây cảm ứng CYP3A vừa/mạnh
Trazodon ^{\$}	Serotonin 5-HT2A, alpha-1 adrenergic và đối kháng thụ thể histamin H1**		50-100mg	25-100mg	Trung bình (10-12 giờ)	Vừa phải Trazodon được chuyển hóa bởi CYP3A4 thành chất chuyển hóa hoạt động; sử dụng thận trọng khi kết hợp với các thuốc serotonergic khác

Liều dùng trong bảng dành cho bệnh nhân trưởng thành, có chức năng gan thận bình thường;

CYP: cytochrome P450; MAOI: chất ức chế monoamine oxidase;

* Chỉ định trên lâm sàng có thể khác với chỉ định được FDA chấp thuận cho một loại thuốc nhất định; ** Mặc dù được phân loại là thuốc chống trầm cảm, nhưng những loại thuốc này không có tác dụng điều trị trầm cảm ở liều dùng cho chứng mất ngủ;*** Được FDA chấp thuận để điều trị chứng mất ngủ với liều lượng 3 và 6 mg mỗi ngày dưới dạng viên nén;

\$ Không được FDA chấp thuận để chỉ định điều trị chứng mất ngủ.

THUỐC ĐƯỢC KÊ OFF-LABEL CHO BỆNH NHÂN MẤT NGỦ

Nhiều loại thuốc an thần không được chỉ định cụ thể để điều trị mất ngủ được sử dụng khá rộng rãi ở những bệnh nhân có vấn đề về khởi phát giấc ngủ và/hoặc duy trì giấc ngủ. Ngay cả khi bệnh nhân có tình trạng bệnh mắc kèm được chỉ định thuốc an (ví dụ, trầm cảm hoặc động kinh) thì thuốc thường chỉ dùng để điều trị các triệu chứng mất ngủ và được sử dụng ở liều lượng có thể không có tác dụng điều trị đối với bệnh lý đi kèm có liên quan.

Như đã thảo luận ở trên, không có loại thuốc nào trong số này được khuyến cáo thường quy để sử dụng đầu tay do không có bằng chứng hiệu quả và đánh giá an toàn không đầy đủ cho bệnh nhân mất ngủ. Thuốc nên được xem xét chủ yếu cho những bệnh nhân không có hiệu quả điều trị đầy đủ với các loại thuốc đầu tay được chấp thuận theo quy định đối với trường hợp mất ngủ, khi mong muốn một cơ chế tác dụng khác hoặc khi có lý do cụ thể để tránh các chất chủ vận thụ thể benzodiazepin (BZRA).

Cần hết sức cẩn thận khi kê đơn thuốc off-label cho chứng mất ngủ vì tỷ lệ nguy cơ - lợi ích trong điều trị chứng rối loạn giấc ngủ có thể rất khác so với tỷ lệ của chứng rối loạn được chỉ định. Với tất cả các loại thuốc an thần này, một tác dụng phụ chung có thể xảy ra là buồn ngủ vào ban ngày và suy giảm khả năng hoạt động. Ngoài ra còn có các chống chỉ định, cảnh báo và tác dụng phụ phổ biến cho từng loại thuốc.

Thuốc chống trầm cảm

Mặc dù tác dụng thúc đẩy giấc ngủ khá khiêm tốn, việc sử dụng thường xuyên các thuốc chống trầm cảm an thần khác ngoài doxepin liều thấp không được khuyến cáo để điều trị chứng mất ngủ ở những bệnh nhân không bị trầm cảm vì tác dụng an thần có xu hướng kéo dài trong thời gian ngắn và các tác dụng phụ phổ biến khác. Ngoài ra, liều lượng thuốc chống trầm cảm được sử dụng để điều trị chứng mất ngủ thường thấp hơn nhiều so với liều điều trị cho chứng trầm cảm.

Hướng dẫn thực hành của Viện Y học Giấc ngủ Hoa Kỳ (AASM) bao gồm doxepin trong số các loại thuốc được liệt kê là các lựa chọn để quản lý duy trì giấc ngủ trong chứng mất ngủ mạn tính nhưng khuyến cáo không nên sử dụng trazodon dựa trên dữ liệu còn thiếu và quy mô tác dụng nhỏ được quan sát thấy trong một thử nghiệm ngẫu nhiên duy nhất ở những bệnh nhân bị mất ngủ nguyên phát.

Tuy nhiên, thuốc chống trầm cảm có tác dụng phụ an thần là thuốc được chỉ định off-label phổ biến nhất cho chứng mất ngủ. Ví dụ bao gồm trazodon, mirtazapin và amitriptylin.

Trazodon

Trazodon được nêu ở đây do thuốc được sử dụng rộng rãi để điều trị chứng mất ngủ (Bảng 5), mặc dù hướng dẫn thực hành của AASM khuyến cáo không nên sử dụng cho mục đích này.

Mirtazapin

Mirtazapin là thuốc chống trầm cảm được cơ quan quản lý chấp thuận để điều trị chứng rối loạn trầm cảm nặng. Tuy nhiên, thuốc này thường được kê đơn để điều trị các triệu chứng mất ngủ do tác dụng an thần của thuốc. Có rất ít bằng chứng ủng hộ việc sử dụng thuốc này để điều trị chứng mất ngủ, mặc dù thuốc thường được kê đơn và một số chuyên gia thấy hữu ích ở một số bệnh nhân nhất định. Thuốc này cũng không được xem xét trong hướng dẫn thực hành của AASM về chứng mất ngủ mạn tính.

Amitriptylin

Amitriptylin là thuốc chống trầm cảm được cơ quan quản lý chấp thuận để điều trị chứng rối loạn trầm cảm nặng; tuy nhiên, thuốc này thường được kê đơn để điều trị các triệu chứng mất ngủ do đặc tính an thần của thuốc, mặc dù hiện nay thuốc được sử dụng ít phổ biến hơn so với những thập kỷ trước. Có rất ít bằng chứng ủng hộ việc sử dụng thuốc này để điều trị mất ngủ, mặc dù một số chuyên gia vẫn thấy thuốc này hữu ích ở một số bệnh nhân nhất định. Thuốc này cũng không được xem xét trong hướng dẫn thực hành của AASM về mất ngủ mạn tính.

Thuốc chống động kinh

Bằng chứng hạn chế cho thấy thời gian ngủ được cải thiện với gabapentin. Việc sử dụng phù hợp nhất có thể dành cho những bệnh nhân mắc chứng rối loạn sử dụng chất như rối loạn sử dụng rượu và hội chứng đau mạn tính.

Thuốc chống tăng huyết áp

Có một số bằng chứng dựa trên kinh nghiệm cá nhân ủng hộ việc sử dụng clonidin để ngủ, đặc biệt là ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Thuốc chống loạn thần

Quetiapin là thuốc chống loạn thần phổ biến nhất được kê đơn cho các triệu chứng mất ngủ. Liều tương đối thấp (25 đến 100 mg) thường được kê đơn khi dùng cho chứng khó ngủ ở những bệnh nhân không mắc chứng rối loạn sức khỏe tâm thần đi kèm. Tuy nhiên, các chuyên gia thường khuyên không nên sử dụng thuốc chống loạn thần để điều trị chứng mất ngủ ở những bệnh nhân không mắc chứng rối loạn tâm thần đi kèm (ví dụ: tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực do có sẵn các lựa chọn an toàn hơn).

Thuốc giải lo âu

Các thuốc benzodiazepin giải lo âu như alprazolam, clonazepam và lorazepam chưa được nghiên cứu kỹ về tính an toàn và hiệu quả để chỉ

định điều trị chứng mất ngủ. Việc sử dụng thích hợp nhất của chúng là liệu pháp bổ trợ hoặc bắc cầu ở những bệnh nhân bị mất ngủ do lo âu hoặc trầm cảm.

Tài liệu tham khảo

https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?source=mostViewed_widget.