Sleep problems and stroke: the bidirectional effects

Sippanont Samchai, MD*

**Neurology Clinic, Phyathai Sriracha Hospital, Chon Buri 20110 Thailand*

Abstract

There is the bidirectional association between stroke and sleep. Some sleep disorders may act as a risk factor of stroke, especially sleep apnea that has a strong relationship with stroke and other cardiovascular diseases. Sleep disorders increase cardiovascular events by increasing sympathetic tone, vascular inflammation, and thrombosis. Conversely, stroke may cause sleep disorders and affect breathing patterns during sleep. Meanwhile post-stroke sleep disorders also impact stroke outcomes and quality of life. Treatment to reduce sleep problems may be important in both primary and secondary stroke prevention and stroke outcomes.

Keywords: Sleep, Sleep Disorders, Stroke, Sleep Apnea (J Thai Stroke Soc. 2023;22(3): 16-24)

Corresponding author: ***Sippanont Samchai, MD*** *(Email: zippa@outlook.com)*

Received 6 September 2021 Revised 7 December 2022 Accepted 20 December 2022

ผลกระทบที่มีต่อกันระหว่างปัญหาการนอนหลับและโรคหลอดเลือดสมอง

นพ.สิปปนนท์ สามไชย*

**ศูนย์สมองและระบบประสาท โรงพยาบาลพญาไทศรีราชา ชลบุรี 20110 ประเทศไทย*

บทคัดย่อ

การนอนหลับและโรคหลอดเลือดสมองมีความสัมพันธ์และส่งผลซึ่งกันและกัน ความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างนอนหลับบางภาวะสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะหยุดหายใจขณะหลับนั้นพบว่ามีความสัมพันธ์และส่งผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอย่างชัดเจน โดยผ่านกลไกจากความผิดปกติระหว่างการนอนทำให้มีการเพิ่ม sympathetic tone ส่งผลให้เกิด vascular inflammation ซึ่งสุดท้ายแล้วทำให้มีโอกาสเกิด thrombosis สูงขึ้น ในขณะเดียวกันโรคหลอดเลือดสมองเองยังส่งผลต่อการนอนหลับ โดยสามารถตรวจพบความผิดปกติระหว่างการนอนหลับภายหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ การให้การดูแลรักษาความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างนอนหลับจึงมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองทั้งในครั้งแรกและเกิดขึ้นซ้ำ รวมทั้งยังส่งผลต่อการรักษาโรคหลอดเลือดสมองด้วย

คำสำคัญ: นอนหลับ, ความผิดปกติระหว่างการนอนหลับ, โรคหลอดเลือดสมอง, ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ (J Thai Stroke Soc. 2023;22(3): 16-24)

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการตายอันดับต้น ๆ ในหลายประเทศ[1,2,3] รวมทั้งในประเทศไทย[4,5] มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและความผิดปกติระหว่างการนอนหลับ ไม่ว่าจะเป็น Restless Legs Syndrome (RLS), Periodic Limb Movements of Sleep (PLMS), Insomnia, Sleep-Disordered Breathing (SDB), Excessive Daytime Sleepiness (EDS) รายงานออกมาอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Obstructive Sleep Apnea (OSA) นั้น มีการศึกษายืนยันว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ทั้งยังส่งผลกระทบต่อการฟื้นตัวจากโรคหลอดเลือดสมองด้วย[6]

เนื่องจากบางช่วงเวลาของวันสามารถเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้บ่อยกว่าช่วงอื่น อาจเนื่องด้วยการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดที่มีการเปลี่ยนแปลงไปตาม circadian rhythm ดังนั้นช่วงเวลาที่แตกต่างกัน ทั้งช่วงหลับตื่นจึงส่งผลต่อโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง รวมทั้งโรคหลอดเลือดสมองเองก็ยังส่งผลต่อความผิดปกติระหว่างการนอนหลับด้วยเช่นเดียวกัน

โรคหลอดเลือดสมองและช่วงเวลาหลับตื่น

แต่เดิมเชื่อว่าการเกิดโรคหลอดเลือดสมองนั้นมักเกิดขึ้นในช่วงเวลากลางคืนมากกว่ากลางวัน ผู้ป่วยหรือญาติจึงอาจสังเกตเห็นอาการผิดปกติได้หลังจากตื่นนอนช่วงเช้า[7] แต่จากผลการศึกษาในระยะหลังกลับพบว่าโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจสามารถเกิดขึ้นได้หลากหลายช่วงเวลา[8,9,10] บางการศึกษารายงานว่าโรคหลอดเลือดสมองกลับเกิดขึ้นในช่วงเวลากลางวันบ่อยกว่าด้วยซ้ำ โดยพบผู้ป่วยเพียง 25% เท่านั้นที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขึ้นในช่วงกลางคืนระหว่างนอนหลับ[11,12] ซึ่งส่วนใหญ่การนอนหลับอยู่ในระยะ Rapid Eyes Movement (REM) Sleep สาเหตุอาจเนื่องจากช่วง REM Sleep นั้นมีโอกาสกระตุ้นให้เกิด thrombotic events ได้มากกว่า[13] สามารถอธิบายได้โดยเริ่มต้นจากเมื่อเข้าสู่การหลับระยะ Non-rapid eye movement (NREM) จะมีการยับยั้งการทำงานของ Sympathetic Nervous System (SNS) ทำให้เพิ่ม vagal tone ซึ่งส่งผลให้หัวใจเต้นช้าลง[13,14] ต่อมาเมื่อการนอนหลับเข้าสู่ระยะ REM Sleep ในบางช่วงของระยะนี้จะมีการทำงานของ SNS เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว[13,15] ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ autonomic function ส่งผลให้ความดันโลหิต อัตราการเต้นหัวใจ และอัตราการหายใจเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วขึ้นด้วยเช่นเดียวกัน[15,16] การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้จะไปกระตุ้น Renin-Angiotensin-Aldosterone system (RAAS) ทำให้มีการสร้าง Renin และ Angiotensin II เพิ่มขึ้น[17] เกิด vascular inflammation ส่งผลให้มีการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด thrombosis ตามมา[18] อีกทั้งในผู้ป่วย OSA ที่ความดันโลหิตช่วงกลางคืนไม่ลดลงตามปกติ (non-dippers) นั้นสามารถกระตุ้นการทำงานของ SNS และ RAAS ได้รวดเร็วกว่าเดิม ทำให้ความดันโลหิตตอนเช้าสูงมากขึ้น[19] และการหยุดหายใจระหว่างการนอนหลับยังทำให้มีการเปลี่ยนแปลงแรงดันในช่องอก ส่งผลให้เกิด intermittent hypoxia และทำให้มีการกระตุ้นการทำงานของ SNS ส่งผลให้เกิด endothelial dysfunction และ thrombosis ได้มากขึ้น[20] อีกทั้งการทำงานของเกล็ดเลือดจะสูงที่สุดในช่วงเวลา 6.00 – 9.00 น.[21] โดยการทำงานของเกล็ดเลือดที่เพิ่มขึ้นนั้นยังสัมพันธ์กับท่านั่งหรือยืนหลังจากตื่นนอน[21] ร่วมกับ blood viscosity ซึ่งจะมีค่าสูงสุดในช่วงเวลา 8.00 – 12.00 น.[23] อีกด้วย ซึ่งนั่นยิ่งเป็นการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในช่วงเวลานั้นขึ้นไปอีก

จากเหตุผลข้างต้นทั้งหมด จึงใช้อธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่าง circadian rhythm หรือช่วงเวลาหลับตื่นกับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองนั่นเอง

ความผิดปกติระหว่างการนอนหลับและผลต่อโรคหลอดเลือดสมอง

ความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างการนอนหลับสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยความผิดปกติดังกล่าวประกอบด้วยภาวะดังต่อไปนี้

Restless Legs Syndrome มักเกิดขึ้นในช่วงอยู่นิ่ง ไม่ค่อยได้ขยับร่างกาย พบได้บ่อยในช่วงเย็นถึงหัวค่ำ อาการจะดีขึ้นหากได้เคลื่อนไหว โดย RLS นั้นมักพบร่วมกับ Periodic Leg Movements of Sleep (PLMS) ซึ่งอาจทำให้คุณภาพการนอนแย่ลง[24] และสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจโดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีอาการของ RLS บ่อยกว่า 16 วันต่อเดือน[25]

Parasomnia คือความผิดปกติของพฤติกรรมและการเคลื่อนไหวที่เกิดขึ้นระหว่างนอนหลับ แบ่งออกเป็นกลุ่มตาม International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3) ได้เป็น NREM-related parasomnias (เช่น confusional arousals และ sleepwalking), REM-related parasomnias (เช่น REM sleep behavior disorder (RBD) และ nightmare disorder) และ Other parasomnias (เช่น Exploding head syndrome)[52] ซึ่งผู้ป่วย RBD นั้นมักมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอื่นร่วมด้วย เช่น เบาหวาน[26] ไขมันในเลือดสูง และสูบบุหรี่27 แต่ถึงแม้ว่าได้ควบคุมปัจจัยเสี่ยงเหล่านั้นแล้ว บางการศึกษายังพบว่าผู้ป่วย RBD มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 1.5 เท่า[28]

Insomnia และ **hypersomnia** การนอนน้อยกว่า 7.5 ชั่วโมงและนานกว่า 8 ชั่วโมงเป็นประจำนั้น นับเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง[29, 30] ส่วนการนอนที่มากกว่า 7 ชั่วโมงสามารถเพิ่มโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมองให้มากขึ้น 13% ในทุก 1 ชั่วโมงที่มากขึ้น[31] โดยผู้ป่วยที่อดนอนจะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น 1.05 เท่าในทุก 1 ชั่วโมงที่น้อยกว่า 7 ชั่วโมง[32] ในเพศชายนั้นมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหากใช้เวลานอน 5 ชั่วโมงหรือน้อยกว่าหรือมากตั้งแต่ 10 ชั่วโมงขึ้นไป ในขณะเดียวกันในเพศหญิงที่นอนนานกว่า 7 ชั่วโมงกลับเพิ่มความเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง[33] บางการศึกษาพบว่าโรคหลอดเลือดสมองตีบสัมพันธ์กับการนอนน้อยส่วนโรคหลอดเลือดสมองแตกสัมพันธ์กับการใช้เวลานอนมากกว่าปกติ[34] และยังพบว่า ผู้ที่งีบในเวลากลางวันตั้งแต่ 30 นาทีขึ้นไปเป็นประจำนั้น สามารถเพิ่มโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง[35] ด้วยเช่นกัน ข้อสังเกตคือ 1.ข้อมูลการศึกษา insomnia จากกลุ่มตัวอย่างนั้นใช้เวลาติดตามนานกว่า 3 เดือน จึงใช้อธิบาย chronic insomnia เท่านั้น 2.EDS และ hypersomnia เป็นคำที่บางครั้งอาจใช้แทนกันได้ ความหมายแตกต่างกันเล็กน้อย ขึ้นกับแหล่งอ้างอิงที่ใช้ โดย ICSD-3 กำหนดให้ hypersomnia เป็นชื่อกลุ่มอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างนอนหลับ ซึ่งมี EDS เป็นอาการแสดง ในขณะเดียวกัน The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) ได้จัดให้ hypersomnia เป็นเพียงแค่อาการแสดงหนึ่งเท่านั้น[36]

Sleep-Disordered Breathing (SDB) คือกลุ่มความผิดปกติทางการหายใจที่เกิดขึ้นระหว่างนอนหลับ ซึ่งสามารถทำให้เกิดความผิดปกติของการแลกเปลี่ยนอากาศ เช่น hypoxemia และ hypercapnia ตามมา โดย SDB สามารถแบ่งออกได้เป็น Obstructive Sleep Apnea (OSA), Central Sleep Apnea (CSA) และ Cheyne-Stokes Breathing (CSB) ภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองนั้นสามารถตรวจพบ OSA ได้บ่อยกว่า CSA และ CSB37 อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันนั้นมีภาวะ SDB ร่วมด้วยอยู่แล้วประมาณ 72% ในผู้ป่วยที่มี Apnea Hypopnea Index (AHI) มากกว่าหรือเท่ากับ 5 และเพิ่มขึ้นเป็น 38% ในผู้ป่วยที่มี AHI มากกว่าหรือเท่ากับ 20 เหตุการณ์ต่อชั่วโมง[38] โดยพบ SDB ร่วมด้วยบ่อยในเพศชาย cryptogenic stroke และในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดขึ้นซ้ำ[39] นอกจากนี้ AHI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 20 เหตุการณ์ต่อชั่วโมงจะเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในอีก 4 ปีข้างหน้า โดยเฉพาะเพศชายที่ได้รับการวินิจฉัย moderate to severe OSA นั้นจะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่ากลุ่มประชากรปกติถึง 3 เท่า คิดเป็นความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น 6% ในทุก 1 เหตุการณ์ต่อชั่วโมงของ AHI ที่เพิ่มขึ้นระหว่าง 5 ถึง 25 เหตุการณ์ต่อชั่วโมง ต่างจากเพศหญิงที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นเฉพาะในกลุ่มที่มีค่า AHI มากกว่า 25 เหตุการณ์ต่อชั่วโมงเท่านั้น[40] นอกจากนี้ยังพบว่า OSA มีความสัมพันธ์กับโรคความดันโลหิตสูงซึ่งจะส่งผลให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองมากขึ้นได้อีก โดยผู้ป่วย moderate OSA มีความเสี่ยงในการเกิดโรคความดันโลหิตสูงภายใน 4 ปีมากกว่าประชากรปกติ (AHI เท่ากับ 0) ถึง 3 เท่า[41] และในผู้ป่วย OSA ยังพบว่ามี nondipping blood pressure pattern ดังกลไกที่กล่าวมาแล้วซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งในการเกิด thrombotic events ได้อีกประมาณ 48-84% ขึ้นกับความรุนแรงของ OSA[42]

ความผิดปกติระหว่างการนอนหลับดังกล่าวนี้สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้จากคุณภาพการนอนที่ลดลง ส่งผลให้มีการเพิ่มการทำงานของ sympathetic activity ทำให้เกิด nocturnal

hypertension ซึ่งสุดท้ายจะส่งผลให้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองสูงขึ้น[43] (ภาพที่ 1.) ดังกล่าวไปแล้ว

ความผิดปกติระหว่างการนอนหลับที่เกิดขึ้นหลังจากโรคหลอดเลือดสมอง

โรคหลอดเลือดสมองส่งผลให้ sleep architecture เปลี่ยนแปลงไป เช่น total sleep time และ sleep efficiency ลดลง ระยะเวลา REM sleep สั้นกว่าเดิม44 พบปริมาณ sleep spindles ลดลงในผู้ป่วย paramedian thalamic strokes[45] และยังมีรายงาน RBD และ Cataplexy ร่วมกับ RBD หลังจากเกิด pontine strokes ด้วย[46]

Obstructive Sleep Apnea สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ เพิ่มอัตราการตาย และทำให้การฟื้นฟูความเจ็บป่วยจากโรคหลอดเลือดสมองช้าลง ถึงแม้ว่าในขณะนี้ยังไม่ทราบกลไกที่เป็นสาเหตุอย่างแน่ชัด แต่เชื่อว่าสมองส่วนที่ได้รับบาดเจ็บอยู่แล้วนั้นจะแย่ลงอีกจากการนอนหลับไม่ต่อเนื่อง (fragmented sleep) ซึ่งการนอนหลับไม่ต่อเนื่องสามารถนั้นทำให้เกิด intermittent hypoxia ทั้งในบริเวณ ischemic penumbra และในบริเวณที่เกิด neuronal plasticity[47] โดยสามารถตรวจพบ OSA ภายหลังการได้รับวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองได้ถึง 70%[38] พบเป็นผู้ป่วยที่มี AHI มากกว่า 15 เหตุการณ์ต่อชั่วโมงสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 30%[40] โดยสาเหตุอาจเนื่องมาจาก 1.บริเวณสมองส่วนที่ขาดเลือดนั้นใช้ควบคุมการหายใจ 2.จาก upper airway tone ที่ลดลงจากโรคหลอดเลือดสมอง 3.เป็นผู้ป่วย OSA เดิมที่ไม่เคยรับการวินิจฉัยรักษามาก่อน 4.ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีความเสี่ยงในการเกิด OSA ร่วมกันอยู่แล้ว[48] โดยเชื่อว่าเนื่องจากเมื่อเวลาผ่านไปผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองนั้นจะมีอาการทางระบบประสาทดีขึ้น มีการทำงานของปอดดีขึ้น มีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจลดลง ทำให้ผู้ป่วยใช้เวลาในการนอนน้อยลง[49] จึงส่งผลให้ภาวะ SDB ที่พบภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองนั้นดีขึ้นตามเวลา โดย CSA จะมีพยากรณ์โรคดีกว่า OSA[38, 50]

Insomnia คือภาวะที่ผู้ป่วยมีความลำบากในการเข้าสู่การหลับ หรือไม่สามารถนอนหลับได้อย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติอื่นตามมา[51] สามารถพบ insomnia ได้ในประชากรปกติได้ประมาณ 10%[52] และอาจมากถึง 38.2% ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองโดยเฉพาะอย่างยิ่งเพศหญิง[53] พบสาเหตุได้จากหลายปัจจัย ส่วนหนึ่งเชื่อว่าจากสิ่งแวดล้อม เช่นสิ่งแวดล้อมภายใน stroke unit ที่ใช้ดูแลผู้ป่วย จากโรคประจำตัวอื่นที่เป็นอยู่ด้วย หรือจากการที่ผู้ป่วยต้องนอนรักษาตัวอยู่บนเตียงตลอดเวลา รวมทั้งจากตำแหน่งการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยหากเกิดรอยโรคบริเวณ dorsal/tegmental brainstem, paramedian หรือ lateral thalamus หรือ subcortical area นั้นอาจส่งผลต่อการหลับได้[49] (ตารางที่ 1.)

Excessive Daytime Sleepiness คือภาวะที่ผู้ป่วยง่วงมากระหว่างวัน ไม่สามารถฝืนให้ตื่นได้อย่างต่อเนื่อง ถึงแม้ว่าจะใช้เวลาในการนอนหลับอย่างเพียงพอแล้ว และส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน[54] สามารถพบ EDS ตามมาจากโรคหลอดเลือดสมองได้ราว 10.5%[55] เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น จากตำแหน่งบริเวณสมองที่เกิดความผิดปกติ (เช่น bilateral thalamic lesions, thalamo-mesencephalic lesions, upper และ medial pontomedullary regions ซึ่งส่งผลต่อ RAS[56]) จากความผิดปกติอื่นที่พบร่วมกัน เช่น depression หรือ SDB ที่เกิดขึ้นจากผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการรักษา[57] และจากการที่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีกิจกรรมประจำวันลดลง ซึ่งสามารถประเมินความรุนแรงภาวะ EDS ได้จาก Epworth Sleepiness Scale (ESS) และ Multiple Sleep Latency Test (MSLT)[48] โดยความรุนแรงของ EDS นั้นสัมพันธ์กับภาวะร่วมอื่น ๆ เช่น RLS, Body Mass Index (BMI) และโรคเบาหวาน แต่ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง[58]

หลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขึ้น จะมีการเปลี่ยนแปลง circadian profile ของความดันโลหิต โดยจะสูญเสีย biphasic circadian variation ซึ่งในช่วงระหว่างนอนหลับ ความดันโลหิตปกติจะลดลงประมาณ 10% หรือมากกว่านั้น ภายหลังจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ร่างกายอาจสูญเสียภาวะ nocturnal dipping นี้ไป[39] ซึ่งส่งผลเสียอื่น ๆ ตามมาดังที่กล่าวไปแล้ว นอกจากนี้ ปัญหาเกี่ยวกับการหลับตื่นหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมอง อาจเป็นผลมาจาก post-stroke apathy ซึ่งเป็น syndrome ที่เกิดจากการลดลงของ goal-directed behavior จากการขาด motivation, emotion และ interest อีกด้วย[59]

ที่ผ่านมามีจำนวนการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติระหว่างการนอนกับโรคหลอดเลือดสมองตีบ มากกว่าโรคหลอดเลือดสมองแตก ส่วนหนึ่งอาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบมีปริมาณมากกว่า อย่างไรก็ตาม บางการศึกษาอาจพบอุบัติการณ์ความผิดปกติของการนอนหลับในกลุ่มผู้ป่วยหลอดเลือดสมองแตกมากกว่าเล็กน้อย แต่กลับไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติระหว่างนอนหลับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดสมองแตกอย่างมีนัยสำคัญ[60] ความผิดปกติระหว่างนอนหลับจึงอาจเป็นความเสี่ยงหนึ่ง หรืออาจเป็นผลที่ตามมาจากโรคหลอดเลือดสมองแตกก็ได้[24] จึงควรให้ความสำคัญกับภาวะนี้ในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองแตกเช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ

ความสัมพันธ์ระหว่างการรักษา OSA และโรคหลอดเลือดสมอง

หนึ่งในทางเลือกการรักษา OSA ที่เป็นมาตรฐานคือการใช้ Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) ส่วนทางเลือกอื่นเช่น oral mandibular advancement appliance, upper airway surgery นั้นยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง และยังอาจไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้กับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอีกด้วย[48] สำหรับการใช้ CPAP เพื่อรักษา OSA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองนั้น ผลการศึกษาเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองยังไม่ได้ผลสรุปแน่ชัด อีกทั้งยังพบปัญหาความร่วมมือในการใช้งาน CPAP ของผู้ป่วยเพื่อให้ได้ประโยชน์มากเพียงพอที่จะสรุปผลการศึกษา อย่างไรก็ตามจากข้อมูลเท่าที่มีการรายงาน พบว่าการใช้ CPAP เพียง 3.5 ชั่วโมงต่อคืนนั้น ไม่สามารถป้องกันการเกิด major cardiovascular events ได้อย่างมีนัยสำคัญ จำเป็นต้องใช้ CPAP นานกว่าหรือเท่ากับ 4 ชั่วโมงต่อคืนจึงอาจสามารถลดการเกิด events ดังกล่าวได้[61] บางการศึกษาพบว่าการใช้ CPAP ช่วยฟื้นฟูอาการทางระบบประสาทในระยะสั้นได้ดีกว่า[62] ดังนั้นความร่วมมือในการใช้งาน CPAP จึงส่งผลต่อผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองด้วย[63] อย่างไรก็ตามยังคงต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การรักษาความผิดปกติระหว่างนอนหลับในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

ผู้ป่วย insomnia ควรได้นอนหลับในห้องนอนที่เงียบและมืด การรักษาโดยใช้ Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) พบว่าได้ผลดี[64, 65] สำหรับการรักษาด้วยยา แนะนำให้หลีกเลี่ยง benzodiazepine เนื่องจากจะยิ่งทำให้ภาวะ SBD แย่ลง ส่วน antidepressant นั้นมีสามารถทำให้ insomnia ที่เกิดขึ้นภายหลังโรคหลอดเลือดสมองดีขึ้น[66, 67] สำหรับ zolpidem ซึ่งส่งผลต่อ cognition น้อยกว่า และยังอาจช่วยเพิ่ม brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ซึ่งส่งผลให้อาการโรคหลอดเลือดสมองนั้นดีขึ้นเช่นกัน[68, 69, 70] แต่อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่ม hypnotic เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอุบัติเหตุ หกล้ม ในผู้ป่วยสูงอายุ[71]

การรักษา hypersomnia มีรายงานการใช้ modafinil หรือ methylphenidate ในกลุ่มผู้ป่วย thalamic stroke[72] ส่วน methylphenidate และ levodopa ยังได้ผลดีในการช่วยฟื้นฟูอาการทางระบบประสาท ส่วนหนึ่งอาจเกิดจากผลการรักษาที่ทำให้ผู้ป่วยมีช่วงเวลาตื่นนานขึ้น[73] อย่างไรก็ตามยังคงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการศึกษาดังกล่าว

RBD ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองนั้นสามารถใช้ clonazepam ขนาดตั้งแต่ 0.25-2 มิลลิกรัม หรือ fluoxetine ในการรักษา ซึ่งพบว่าได้ผลดี[46, 64, 74] ควรหลีกเลี่ยง alcohol และยาในกลุ่ม SSRIs, seligeline ซึ่งอาจทำให้ RBD แย่ลง[71]

สำหรับผู้ป่วย RLS/PLMS ที่เป็นโรคหลอดเลือดสมอง ยังคงตอบสนองต่อการรักษาด้วย levodopa, dopamine agonists (pramipexole และ ropinirole) และ gabapentin เช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไป[75] และควรให้ iron supplement ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวที่มีภาวะ iron deficiency ร่วมด้วย[71]

สรุป

โรคหลอดเลือดสมองและการนอนหลับมีความสัมพันธ์กัน และสามารถส่งผลซึ่งกันและกัน[76] ความผิดปกติระหว่างการนอนหลับ เช่น insomnia, RLS หรือ EDS สามารถส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง อีกทั้งผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองนั้นมักจะได้รับการวินิจฉัย

ภาวะ SDB ร่วมด้วย ดังนั้นการรักษาความผิดปกติของการนอนหลับรวมถึงการวินิจฉัยและรักษาภาวะ SDB ร่วมกับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบไปด้วยในทันทีนั้น สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาโรคหลอดเลือดสมอง และสามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำได้ดีกว่า[48] แต่อย่างไรก็ตามสำหรับการใช้ CPAP ในผู้ป่วย OSA โดยมีจุดประสงค์เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมองครั้งแรก หรือเพื่อป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองตีบซ้ำนั้น ยังคงต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อยืนยันประสิทธิภาพของการใช้ CPAP ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวให้ชัดเจนขึ้น

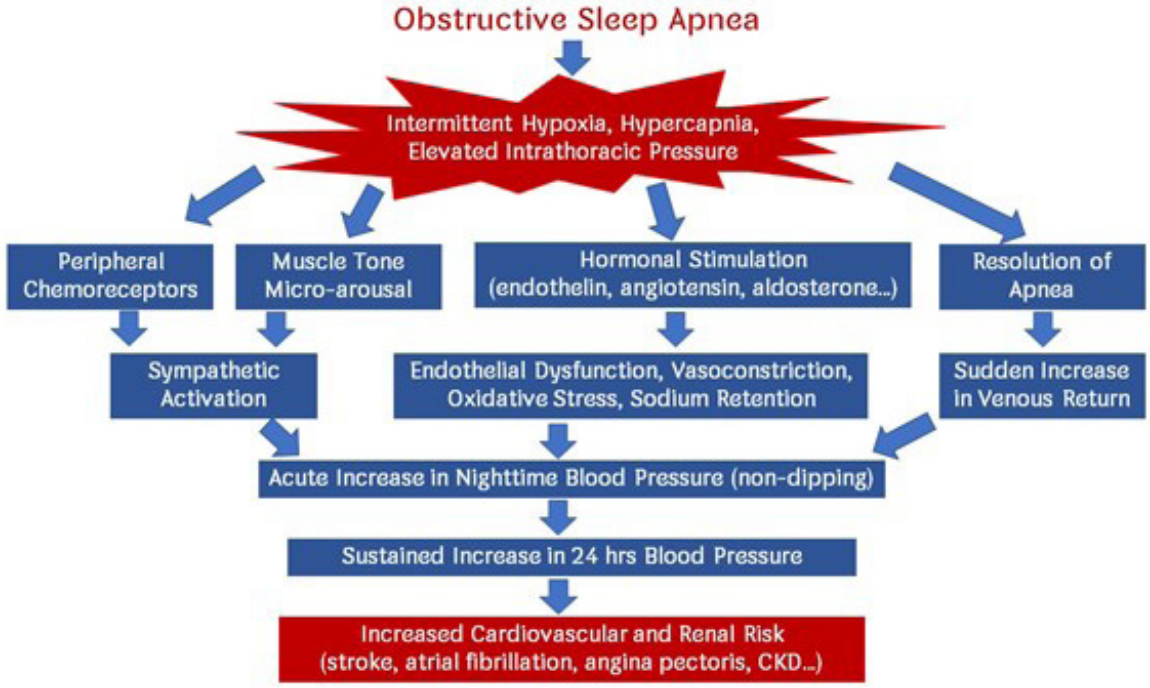
เอกสารอ้างอิง

1. Karen L, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke. 2011;42:227–76.
2. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The global stroke initiative. Lancet Neurol 2004; 3: 391–3.
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2014;383:245–54.
4. Bundhamcharoen K, Odton P, Phulkerd S, Tangcharoensathien V. Burden of disease in Thailand: changes in health gap between 1999 and 2004. BMC Public Health. 2011 Jan 26;11:53.
5. Poungvarin N. Burden of stroke in Thailand. Int J Stroke 2007; 2: 127–8.
6. Duss SB, Seiler A, Schmidt MH, et al. The role of sleep in recovery following ischemic stroke: a review of human and animal data. Neurobiol Sleep Circadian Rhythms 2016;2:94–105.
7. Marshall J. Diurnal variation in occurrence of strokes. Stroke 1977;8:230–1.
8. Argentino C, Toni D, Rasura M, et al. Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. Stroke 1990;21:387–9.
9. Marler JR, Price TR, Clark GL, et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. Stroke 1989;20:473–6.
10. Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, et al. Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire community stroke project. BMJ 1992;304:155–7.
11. Fink JN, Kumar S, Horkan C, et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. Stroke 2002;33:988–93.
12. Lago A, Geffner D, Tembl J, et al. Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. Stroke 1998;29:1873–5.
13. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med 1993;328:303–7.
14. Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. N Engl J Med 1993;328:347–9.
15. Okada H, Iwase S, Mano T, et al. Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. Neurology 1991;41:1961–6.
16. Catcheside PG, Chiong SC, Orr RS, et al. Acute cardiovascular responses to arousal from non-REM sleep during normoxia and hypoxia. Sleep 2001;24:895–902.
17. Portaluppi F, Bagni B, degli Uberti E, et al. Circadian rhythms of atrial natriuretic peptide, renin, aldosterone, cortisol, blood pressure and heart rate in normal and hypertensive subjects. J Hypertens 1990;8:85–95.
18. Strawn WB, Ferrario CM. Mechanisms linking angiotensin II and atherogenesis. Curr Opin Lipidol 2002;13:505–12.
19. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. Stroke 1998;29:992–6.
20. Birkbak, J., A.J. Clark, and N.H. Rod, The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. J Clin Sleep Med, 2014. 10(1): p. 103–8.
21. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. N Engl J Med 1987;316:1514–8.
22. Brezinski DA, Tofler GH, Muller JE, et al. Morning increase in platelet aggregability. Association with assumption of the upright posture. Circulation 1988;78:35–40.
23. Ehrly AM, Jung G. Circadian rhythm of human blood viscosity. Biorheology 1973;10:577–83.
24. Hepburn M, Bollu PC, French B, Sahota P (2018). Sleep Medicine: Stroke and Sleep. Mo Med, 115:527–532.
25. Winkelman, J.W.; Shahar, E.; Sharief, I.; Gottlieb, D.J. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. Neurology 2008, 70, 35–42.
26. Wong, J. C. et al. Risk factors for probable REM sleep behavior disorder. Neurology 86, 1306–1312 (2016).
27. Postuma RB, Montplaisir JY, Pelletier A, et al. Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. Neurology 2012;79:428–434.
28. Ma, C. et al. Probable REM sleep behavior disorder and risk of stroke. Neurology 88, 1849–1855 (2017).
29. Eguchi K, Hoshide S, Ishikawa S, et al. Short sleep duration is an independent predictor of stroke events in elderly hypertensive patients. J Am Soc Hypertens 2010;4:255–62.
30. von Ruesten A, Weikert C, Fietze I, et al. Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. PLoS One 2012;7:e30972.
31. He Q, Sun H, Wu X, et al. Sleep duration and risk of stroke: a dose-response meta analysis of prospective cohort studies. Sleep Med 2017;32:66–74.
32. Yin J, Jin X, Shan Z, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose-response metaanalysis of prospective cohort studies. J Am Heart Assoc 2017;6:e005947.
33. Svensson T, Saito E, Svensson AK, Melander O, Orho-Melander M, Mimura M, Rahman S, Sawada N, Koh WP, Shu XO, Tsuji I, Kanemura S, Park SK, Nagata C, Tsugane S, Cai H, Yuan JM, Matsuyama S, Sugawara Y, Wada K, Yoo KY, Chia KS, Boffetta P, Ahsan H, Zheng W, Kang D, Potter JD, Inoue M. Association of Sleep Duration With All- and Major-Cause Mortality Among Adults in Japan, China, Singapore, and Korea. JAMA Netw Open. 2021 Sep 1;4(9):e2122837.
34. Leng Y, Cappuccio FP, Wainwright NW, et al. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: a prospective study and meta-analysis. Neurology 2015;84:1072–9.
35. Yan B, Li J, Li R, et al. Association of daytime napping with incident cardiovascular disease in a community-based population. Sleep Med 2019;57:128–34.

36. Gandhi, K.D.; Mansukhani, M.P.; Silber, M.H.; Kolla, B.P. Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review. Mayo Clin. Proc. 2021, 96, 1288–1301.
37. Alexiev P, Brill A, Ott S, et al. Sleep-disordered breathing and stroke: chicken or egg? J Thorac Dis 2018;10:S4244e52.
38. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. J Clin Sleep Med 2010;6:131-7.
39. Quan, S.F., et al., The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. Sleep, 1997. 20(12): p. 1077-85.
40. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:269-77.
41. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342:1378-84.
42. Wolf J, Hering D, Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. Hypertens Res. 2010;33:867-871.
43. Fodor, D.M., I. Babiciu, and L. Perju-Dumbrava, Circadian Variation of Stroke Onset: A Hospital-Based Study. Clujul Medical, 2014. 87(4): p. 242-249.
44. Terzoudi A, Vorvolakos T, Heliopoulos I, et al. Sleep architecture in stroke and relation to outcome. Eur Neurol 2009;61:16-22.
45. Hermann DM, Siccoli M, Brugger P, et al. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke. Stroke 2008;39:62-8.
46. Reynolds TQ, Roy A. Isolated cataplexy and REM sleep behavior disorder after pontine stroke. J Clin Sleep Med 2011;7:211-3.
47. Ryan CM, Bayley M, Green R, Murray BJ, Bradley TD. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. Stroke. 2011;42:1062-1067.
48. Khot SP, Morgenstern LB (2019) Sleep and stroke. Stroke 50, 1612-1617.
49. Pérez-Carbonell, L., and Bashir, S. (2020). Narrative review of sleep and stroke. J. Thorac. Dis. 12(Suppl. 2), S176-S190.
50. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:375-80.
51. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, USA, 5th edition, 2013.
52. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res 2017;26:675-700.
53. Baylan S, Griffiths S, Grant N, et al. Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2020;49:101222.
54. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: Author; 2014.
55. Šiarnik P, Klobučníková K, Šurda P, et al. Excessive daytime sleepiness in acute ischemic stroke: association with restless legs syndrome, diabetes mellitus, obesity, and sleep-disordered breathing. J Clin Sleep Med 2018;14:95-100.
56. Ferre A, Ribo´ M, Rodr´guez-Luna D, et al. Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders. Neurologia 2013;28(2):103-18.
57. Ding Q, Whittemore R, Redeker N. Excessive daytime sleepiness in stroke survivors: an integrative review. Biol Res Nurs 2016;18:420-31.
58. Šiarnik P, Klobučníková K, Šurda P, et al. Excessive daytime sleepiness in acute ischemic stroke: association with restless legs syndrome, diabetes mellitus, obesity, and sleep-disordered breathing. J Clin Sleep Med 2018;14:95-100.
59. Arzt, M., et al., Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172(11): p. 1447-51.
60. Li Pi Shan RS, Ashworth NL (2004). Comparison of lorazepam and zopiclone for insomnia in patients with stroke and brain injury: a randomized, crossover, double-blinded trial. Am J Phys Med Rehabil, 83:421-427.
61. Khan SU, Duran CA, Rahman H, Lekkala M, Saleem MA, Kaluski E. A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. Eur Heart J. 2018;39:2291–2297.
62. Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Katsanos AH, Barlinn K, Mikulik R, Lambadiari V, et al. Noninvasive ventilatory correction in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2017;48:2285–2288.
63. Khot S, Barnett H, Davis A, et al. Intensive continuous positive airway pressure adherence program during stroke rehabilitation. Stroke. 2019(50):00-00.
64. Duss SB, Brill AK, Bargiotas P, Facchin L, Alexiev F, Manconi M, et al. (2018). Sleep-Wake Disorders in Stroke-Increased Stroke Risk and Deteriorated Recovery? An Evaluation on the Necessity for Prevention and Treatment. Curr Neurol Neurosci Rep, 18:72.
65. Nguyen S, Wong D, McKay A, Rajaratnam SMW, Spitz G, Williams G, et al. (2019). Cognitive behavioural therapy for post-stroke fatigue and sleep disturbance: a pilot randomised controlled trial with blind assessment. Neuropsychol Rehabil, 29:723-738.
66. Palomaki H, Berg A, Meririnne E, Kaste M, Lonnqvist R, Lehtihalmes M, et al. (2003). Complaints of poststroke insomnia and its treatment with mianserin. Cerebrovasc Dis, 15:56-62.
67. Kim JS, Lee EJ, Chang DI, Park JH, Ahn SH, Cha JK, et al. (2017). Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. Lancet Psychiatry, 4:33-41.
68. Hermann DM, Bassetti CL (2016). Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. Neurology, 87:1407-1416.
69. Hiu T, Farzampour Z, Paz JT, Wang EH, Badgely C, Olson A, et al. (2016). Enhanced phasic GABA inhibition during the repair phase of stroke: a novel therapeutic target. Brain, 139:468-480.
70. Oh MK, Yoon KJ, Lee YT, Chae SW, Choi HY, Shin HS, et al. (2018). Effect of zolpidem on functional recovery in a rat model of ischemic stroke. J Int Med Res, 46:249-257.
71. Cai H., Wang X.P., Yang G.Y. Sleep Disorders in Stroke: An Update on Management. Aging Dis. 2021;12:570-585.
72. Bassetti C, Mathis J, Gugger M, Lovblad KO, Hess CW (1996). Hypersomnia following paramedian thalamic stroke: a report of 12 patients. Ann Neurol, 39:471-480.
73. Hermann DM, Bassetti CL (2009). Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. Neurology, 73:1313-1322.
74. Hermann DM, Bassetti CL (2016). Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. Neurology, 87:1407-1416.
75. Lee SJ, Kim JS, Song IU, An JY, Kim YI, Lee KS (2009). Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations. Mov Disord, 24:77-84.
76. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. Eur J Neurol 2020;27:1117-36.

77. Burnier M., Bonny O., Wuerzner G. Physiologic Control of the Circadian Variability in Blood Pressure. In: Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. White W. (ed). 2016. Humana Press. Switzerland: 149–64.

ภาพที่ 1. *แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง OSA และการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตที่สัมพันธ์กับ circadian rhythm ส่งผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular events (ดัดแปลงจาก Ref. 77)*



ตารางที่ 1. *แสดงการเปลี่ยนแปลงของ Sleep Macrostructure และ Sleep Microstructure ที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองในตำแหน่งแตกต่างกัน (ดัดแปลงจาก Ref. 56)*

Lesion Locations	Macrostructure Changes	Microstructure Changes
Supratentorial	↓REM, SWS, TST ↓Sleep Efficiency	↓Ipsilateral/bilateral SS ↓Sawtooth waves
Infratentorial		
- Bilateral Paramedial Pontine Tegmentum	↓↓REM, ↓NREM	K complexes, SS and Sleep Vertex Spikes may be absent
- Ventral Pontine Tegmentum	↓↓REM, ↓NREM	
- Pontine Tegmentum	No Changes	No Changes
- Pontomesencephalic Junction	↓↓NREM, REM preserved	
- Raphe Nucleus	↓↓NREM, REM preserved	
- Paramedial Thalamus Infarct	No SWS, REM preserved, SOREM or selective ↓ REM	
- Mesencephalic Tegmentum	↑REM	
- Pontomedullary Junction	↑REM	
Mesencephalic	↑↑ NREM and REM	

SWS: Slow Wave Sleep; **TST**: Total Sleep Time; **SS**: Sleep Spindle; **SOREM**: REM Sleep at Onset Sleep; ↑: More; ↓: Less