

2021

การศึกษาประสิทธิภาพของยาอาร์โมดาอีนลินในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับ
จากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดัน
บวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและยังมีภาวะง่วงนอนมาก
ผิดปกติในเวลากลางวัน รวบรวมการศึกษาจากเหตุโยพลแบบไขว้ข้างหน้า

จิณห์จุฑา เกยวิจิตร

คณะ แพทยศาสตร์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd>

 Part of the [Medical Sciences Commons](#)

Recommended Citation

เกยวิจิตร, จิณห์จุฑา, "การศึกษาประสิทธิภาพของยาอาร์โมดาอีนลินในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและยังมีภาวะง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวัน รวบรวมการศึกษาจากเหตุโยพลแบบไขว้ข้างหน้า" (2021). *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)*. 5676.

<https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd/5676>

This Thesis is brought to you for free and open access by Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD) by an authorized administrator of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

การศึกษาประสิทธิภาพของยาอาร์โมดาฟินิลในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น
ระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้
เครื่องเกือบเหมาะสมและยังมีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน รูปแบบการศึกษาจากเหตุไป
ผลแบบไปข้างหน้า



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Efficacy of Armodafinil in Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea Patients with
Residual Excessive Daytime Sleepiness after Suboptimal Usage of Continuous
Positive Airway Pressure Treatment: A Prospective Cohort Study



Miss Jinjuta Ngeyvijit

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาประสิทธิภาพของยาอาร์โมดาฟินิลในผู้ป่วยที่มี
ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึง
มากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิด
ต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและยังมีภาวะ
ง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน รูปแบบการศึกษาจาก
เหตุไปผลแบบไปข้างหน้า

โดย

น.ส.จิณห์จุฑา เงยวิจิตร

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนฤชา จิรกาลวสาน

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ทนายท ดิสดิจิต

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงจันทนา ผลประเสริฐ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนฤชา จิรกาลวสาน)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ทนายท ดิสดิจิต)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ณัฐ พสุธารชาติ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ แพทย์หญิงกัลยา ปัญจพรผล)

ฉันทจุฬา เงยวิจิตร : การศึกษาประสิทธิภาพของยาอาร์โมดาฟินิลในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและยังมีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน รูปแบบการศึกษาจากเหตุไปผลแบบไปข้างหน้า. (Efficacy of Armodafinil in Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea Patients with Residual Excessive Daytime Sleepiness after Suboptimal Usage of Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Prospective Cohort Study) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. พญ.นฤชา จิรกาลวสาน, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. นพ.ทนายท ดิสดิจิต

บทนำ ผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกอย่างต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องอย่างเหมาะสมแล้วปริมาณมากยังมีอาการง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวันซึ่งนำไปสู่การลดลงของคุณภาพชีวิต ยาอาร์โมดาฟินิลซึ่งเป็นยากระตุ้นการตื่นตัวนั้นได้รับอนุญาตให้นำมาใช้ในผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกอย่างเหมาะสมแต่ยังมีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของการเริ่มใช้ยาอาร์โมดาฟินิลตั้งแต่ระยะเริ่มต้นในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกอย่างต่อเนื่องเกือบเหมาะสม ที่มีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน

ระเบียบวิธีวิจัย การศึกษาจากเหตุไปผลแบบไปข้างหน้าระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกอย่างต่อเนื่องเกือบเหมาะสม จำนวน 30 คน อาสาสมัครวิจัยที่เข้าเกณฑ์การวิจัยจะได้รับประทานยาอาร์โมดาฟินิล ขนาด 150 มิลลิกรัม ต่อเนื่องวันละ 1 ครั้งตอนเช้า โดยอาสาสมัครยังคงใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกต่อเนื่องเช่นเดิม ผู้วิจัยจะทำการเก็บรวบรวมข้อมูลประสิทธิภาพก่อนและหลังรับประทานยาอาร์โมดาฟินิล ได้แก่ แบบทดสอบระดับความง่วงนอนเอ็บเวิร์ด คะแนนแบบสอบถาม Clinical Global Impression (CGI) การทดสอบดัชนีออสเลอร์ (Osler error index) แบบประเมินคุณภาพการนอนหลับของพิตส์เบิร์ก (PSQI) แบบบันทึกคุณภาพการนอนหลับ และรายงานผลข้างเคียงตลอดการเข้าร่วมงานวิจัย

ผลการศึกษา อาสาสมัครจำนวน 17 คน จาก 30 คน รับประทานยาครบ 12 สัปดาห์ พบว่าค่าแบบทดสอบระดับความง่วงนอนเอ็บเวิร์ดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการเปรียบเทียบที่ 12 สัปดาห์หลังรับประทานยา จากค่าเริ่มต้น 13 ± 2.72 เหลือ 5 ± 3.50 คะแนน ($p < 0.001$) ค่าคะแนนแบบสอบถาม Clinical Global Impression (CGI) ให้คะแนนโดยผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัย ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากค่าเริ่มต้น 3.73 ± 0.70 เหลือ 1.57 ± 0.51 ($p \text{ value} < 0.001$) และ 3.35 ± 0.61 เหลือ 1.78 ± 0.69 ($p \text{ value} < 0.001$) ตามลำดับ ค่าคะแนนแบบประเมินคุณภาพการนอนหลับของพิตส์เบิร์ก (PSQI) พบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากค่าเริ่มต้น 9.76 ± 3.78 เหลือ 5.35 ± 3.49 ($p \text{ value} < 0.001$) จากการศึกษาไม่พบรายงานการเกิดผลข้างเคียงรุนแรง ซึ่งอาการทั้งหมดหายได้เองภายใน 1 สัปดาห์หลังเริ่มรับประทานยา

บทสรุป ผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและยังมีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน สามารถรับประทานยาอาร์โมดาฟินิลนาน 12 สัปดาห์ต่อเนื่องได้ดีและมีผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น และผลข้างเคียงทั้งหมดสามารถหายได้เอง ยาอาร์โมดาฟินิลช่วยลดอาการง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน ประเมินผลจากการลดลงค่าคะแนนแบบทดสอบระดับความง่วงนอนเอ็บเวิร์ดและการลดลงของคะแนนแบบสอบถาม Clinical Global Impression (CGI) และเพิ่มคุณภาพการนอนหลับจากคะแนนแบบประเมินคุณภาพการนอนหลับพิตส์เบิร์ก (PSQI) ที่ลดลง

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6370074830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Obstructive sleep apnea, Armodafinil, Residual Excessive daytime sleepiness, Suboptimal usage, continuous positive airway pressure, CPAP, OSA

Jinjuta Ngeyvijit : Efficacy of Armodafinil in Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea Patients with Residual Excessive Daytime Sleepiness after Suboptimal Usage of Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Prospective Cohort Study. Advisor: Assoc. Prof. NARICHA CHIRAKALWASAN, M.D. Co-advisor: Assoc. Prof. TAYARD DESUDCHIT, M.D.

Background: Large number of obstructive sleep apnea (OSA) patients treated with continuous positive airway pressure (CPAP) still experienced excessive daytime sleepiness (EDS) which affect quality of life. Armodafinil, wakefulness promoting agent, is approved for treating EDS in OSA patients who still experience EDS after adequately treated with CPAP. To date, there are no studies that investigated effectiveness of early administration of Armodafinil in OSA patient treated with suboptimal CPAP usage and still experience EDS.

Method: A 12-week prospective cohort study on 30 OSA patients with suboptimal CPAP usage who still experience EDS and naïve to armodafinil was conducted. Participants received 150 mg of Armodafinil per day and continued using CPAP while on treatment. Efficacy measurements included Epworth Sleepiness Scale (ESS), Clinical Global Impression (CGI), Osler error index, Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), and adverse events from treatment.

Results: 17 patients from 30 patients were analyzed for preliminary results after Armodafinil therapy in 12 weeks. ESS is significantly decreased from 13 ± 2.72 points at baseline therapy to 5.00 ± 3.50 points (p value < 0.001). CGI rated by investigator was significantly decreased from 3.73 ± 0.70 to 1.57 ± 0.51 (p value < 0.001) and CGI rated by patients was significantly decreased from 3.35 ± 0.63 to 1.78 ± 0.69 (p value < 0.001). PSQI was also significantly decreased from 9.67 ± 3.99 to 5.35 ± 3.49 (p value < 0.001). No serious side effects were observed and all of side effects are self-limited and subsided within 1 week after therapy initiation.

Conclusion: In moderate to severe OSA patients with residual excessive daytime sleepiness after suboptimal usage of CPAP treatment, Armodafinil administered at 12 weeks period is generally well tolerated and have very small side effects that is self-limited. Armodafinil significantly improved daytime sleepiness indicated by reduction in ESS and CGI score, also significantly improved quality of sleep by decreased PSQI score.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2021

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้เกี่ยวข้องทุกท่านและหน่วยงานต่างๆที่มีส่วนร่วม ทำให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงตามวัตถุประสงค์

หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนฤชา จิรกาลวสาน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
2. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ทนายาท ดีสุดจิต อาจารย์ที่ให้คำปรึกษางานวิจัย
3. คุณดิษพล หมั่นธรรม สำหรับคำแนะนำเรื่องสถิติตลอดงานวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณกองทุนรัชดาภิเษกสมโภชที่ให้การสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการศึกษา

และขอขอบคุณอาสาสมัครผู้ร่วมวิจัยทุกท่านที่สละเวลาและให้ความร่วมมือในการศึกษานี้จน

สำเร็จ

จิณห์จุฑา เกยวิจิตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามงานวิจัย.....	2
คำถามหลัก (PRIMARY RESEARCH QUESTION).....	2
คำถามรอง (SECONDARY RESEARCH QUESTION).....	2
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐาน	3
1.5 กรอบความคิดงานวิจัย.....	4
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	4
1.7 ขอบพิจารณาด้านจริยธรรม	5
1.8 ข้อยกเว้นงานวิจัย	6
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....	7

บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย	9
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	9
<u>ประชากร</u>	9
ประชากรกลุ่มเป้าหมาย (Target population).....	9
ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)	9
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา (Inclusion criteria)	9
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากศึกษา (Exclusion criteria).....	10
3.2 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในงานวิจัย (Operational definition)	10
3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง	11
3.4 การดำเนินการวิจัย.....	11
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis and statistics)	13
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	14
4.1 ข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย	14
4.2 ผลค่าความเปลี่ยนแปลงคะแนนแบบทดสอบระดับความง่วงนอนเอ็บบเวิร์ด, ผลค่าความเปลี่ยนแปลงคะแนน Clinical Global Impression (CGI), ผลค่าความเปลี่ยนแปลงคะแนนแบบประเมินคุณภาพการนอนหลับของพิตส์เบิร์ก (PSQI) และค่าดัชนีออสเลอร์ (Osler error index).....	15
4.3 รายงานผลข้างเคียงจากการรับประทานยา	16
4.4 ผลการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง	17
4.5 ข้อมูลสาเหตุที่ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่สามารถใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกได้อย่างเหมาะสม	17
บทที่ 5 สรุปผลงานวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	18
5.1 สรุปผลการวิจัย	18
5.2 อภิปรายผลการวิจัย	18
5.3 ข้อจำกัด	20

5.4 ประโยชน์ในการนำไปใช้.....	21
บรรณานุกรม	22
ประวัติผู้เขียน	26



สารบัญตาราง

	หน้า
Table 1 ข้อมูลประชากรและข้อมูลพื้นฐานประชากรเบื้องต้น.....	14
Table 2 ผลข้างเคียง.....	16



สารบัญรูปภาพ

	หน้า
Figure 1 สมมติฐานงานวิจัย.....	3
Figure 2 กรอบความคิดงานวิจัย	4
Figure 3 วิธีดำเนินงานวิจัย	5
Figure 4 การดำเนินงานวิจัย	12
Figure 5 คะแนนเฉลี่ยผู้เข้าร่วมวิจัยก่อนรับประทานยา และระหว่างรับประทานยาครบ 12 สัปดาห์	16
Figure 6 สาเหตุที่ไม่สามารถใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกได้อย่างเหมาะสม	17

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น หรือ obstructive sleep apnea พบได้ในประชากรมากถึง 17% จากประชากรทั้งหมด และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้น หนึ่งในผลกระทบจากภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นนั้น ทำให้เกิดภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน (excessive daytime sleepiness) แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยการรักษามาตรฐาน ซึ่งคือเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (continuous positive airway pressure) แล้วก็ตาม เนื่องจากภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน มักเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมาปรึกษาเพื่อเข้ารับการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น และผู้ป่วยหลายรายแม้จะได้รับการรักษามาตรฐานแล้วแต่ยังคงมีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวันเหลืออยู่ ซึ่งก่อให้เกิดความไม่สุขสบายแก่ผู้ป่วยส่งผลกระทบต่อสุขภาพโดยรวมเพิ่มเติม ปัจจุบันมีการใช้ยากลุ่มช่วยกระตุ้นให้อาการง่วงผิดปกติเหล่านี้ดีขึ้น หนึ่งในนั้นคือยาอาร์โมดาฟินิล ที่พบว่าให้ผลการรักษาที่ดี อีกทั้งผลข้างเคียงน้อย โดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์ รวมถึงคำแนะนำจากสมาคมโรคการหลับแห่งประเทศไทยและสมาคมโรคการหลับอเมริกา (American Academy of Sleep Medicine หรือ AASM) สามารถพิจารณาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องอย่างเหมาะสม

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานการนำยาอาร์โมดาฟินิลมาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสม ซึ่งพบว่าเป็นกลุ่มประชากรที่พบปริมาณมาก คาดการณ์ว่าสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ใช้เครื่องอย่างเหมาะสมนั้นส่วนหนึ่งเกิดจากผู้ป่วยไม่เห็นประโยชน์อย่างชัดเจนจากการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องในแง่การลดระดับอาการง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวันที่เป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์เพื่อเข้ารับการรักษา ดังนั้นหากพิจารณานำยาอาร์โมดาฟินิลมาใช้รักษาควบคู่กันในประชากรกลุ่มนี้จะสามารถช่วยให้อาการง่วงนอนของผู้ป่วยดีขึ้น ทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น เนื่องจากช่วยบรรเทาความไม่สุขสบายจากภาวะง่วงผิดปกติในเวลากลางวันลงได้ โดยที่ผลข้างเคียงของยานั้นมีไม่มาก อีกทั้งอาจช่วยให้ผู้ป่วยเล็งเห็นความสำคัญและผลดีทางคลินิกหลังการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องจนอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมในที่สุด

1.2 คำถามงานวิจัย

คำถามหลัก (PRIMARY RESEARCH QUESTION)

- ยา Armodafinil ขนาด 150 mg/day ช่วยลด Epworth sleepiness scale ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่?

คำถามรอง (SECONDARY RESEARCH QUESTION)

- ยา Armodafinil ขนาด 150 mg/day ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่?
- ยา Armodafinil ขนาด 150 mg/day ช่วยลดค่า Osler error index จากการทดสอบ The Oxford Sleep Resistance Test (OSLER) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่?
- ยา Armodafinil ขนาด 150 mg/day ช่วยลด Clinical global impression (CGI) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่?
- ยา Armodafinil ขนาด 150 mg/day ช่วยลดคะแนน Pittsburgh sleep quality index จากแบบสอบถามได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่?

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาอาร์โมดาฟินิลในการลด Epworth sleepiness scale ในกลุ่มผู้ป่วยหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและมีภาวะง่วงมากกว่าปกติในเวลากลางวัน
2. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาอาร์โมดาฟินิลในการเปลี่ยนแปลงค่า Osler error index จากการทดสอบ The Oxford Sleep Resistance Test (OSLER) และ Clinical global assessment (CGI) ในกลุ่มผู้ป่วยหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและมีภาวะง่วงมากกว่าปกติในเวลากลางวัน
3. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาอาร์โมดาฟินิลในการเพิ่มความร่วมมือในการใช้เครื่องอัดอากาศอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง ในกลุ่มผู้ป่วยหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและมีภาวะง่วงมากกว่าปกติในเวลากลางวัน
4. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาอาร์โมดาฟินิลในแง่การเพิ่มคุณภาพการนอนหลับ โดยประเมินจากคะแนน Pittsburgh sleep quality index จากการทำแบบสอบถามในกลุ่มผู้ป่วยหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่อง

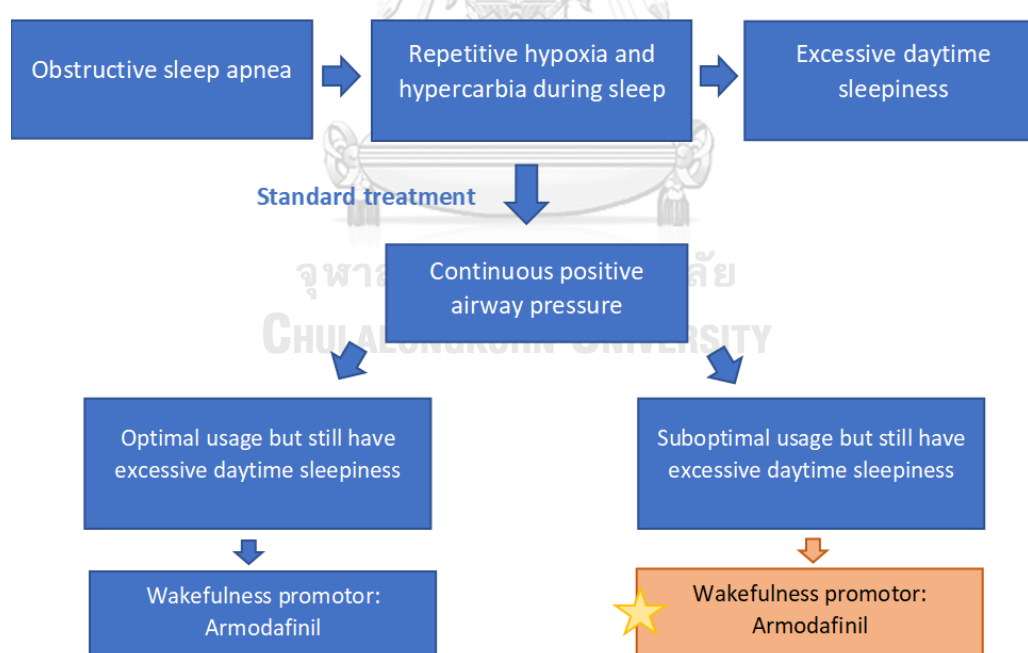
อัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและมีภาวะง่วงมากกว่าปกติในเวลากลางวัน

5. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างได้รับยาอาร์โมดาฟินิลขนาด 150 mg/day ในกลุ่มผู้ป่วยหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและมีภาวะง่วงมากกว่าปกติในเวลากลางวัน

1.4 สมมติฐาน

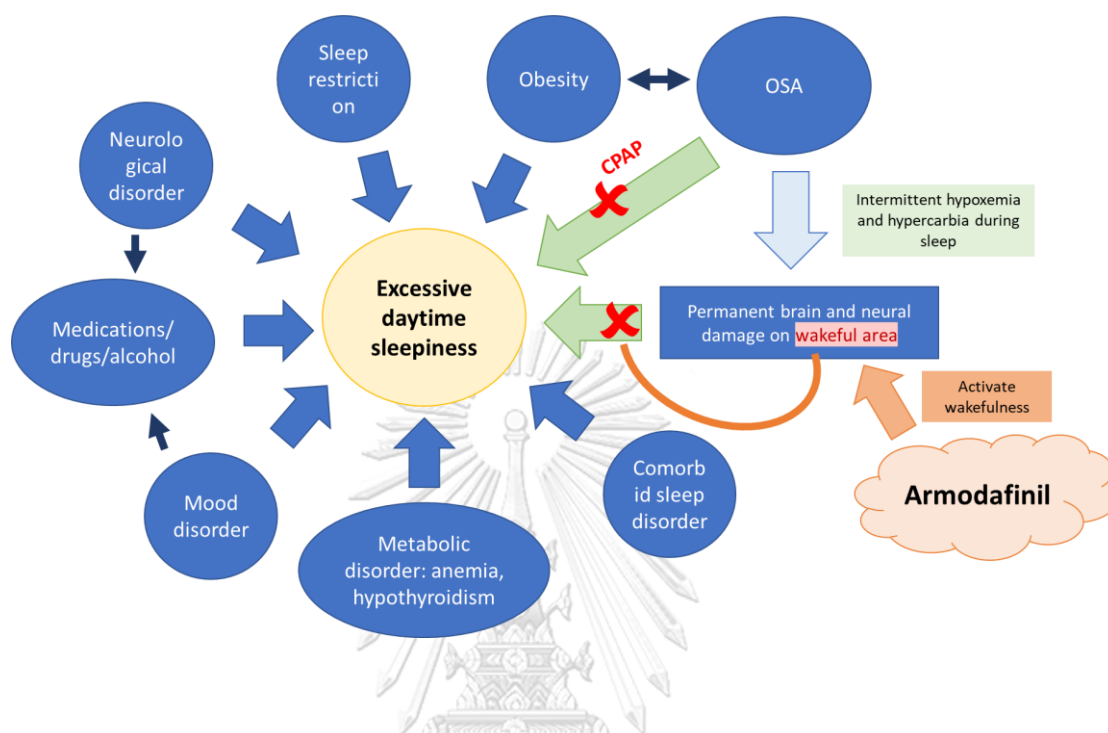
- ยาอาร์โมดาฟินิลมีประสิทธิภาพในการลด Epworth sleepiness scale ในกลุ่มผู้ป่วยหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องเกือบเหมาะสมและมีภาวะง่วงมากกว่าปกติในเวลากลางวัน

Figure 1 สมมติฐานงานวิจัย



1.5 กรอบความคิดงานวิจัย

Figure 2 กรอบความคิดงานวิจัย



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

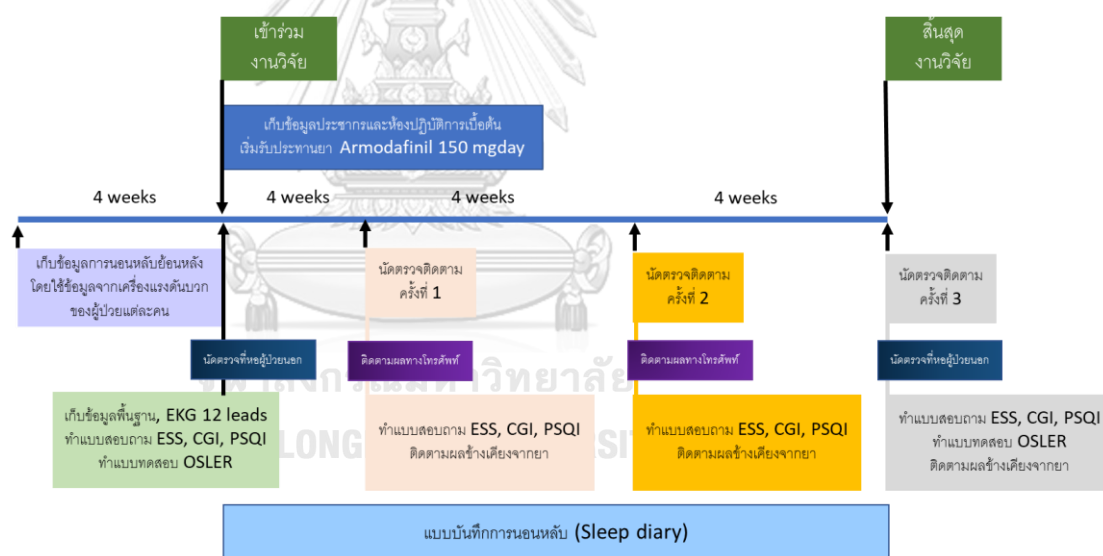
ผู้วิจัยจะทำแบบทดสอบระดับความง่วงนอนเอ็ปเวิร์ธ (Epworth sleepiness scale questionnaire) และวิเคราะห์ข้อมูลจากเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่ใช้ในช่วงระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนหน้านี้เพื่อคัดกรองว่าผู้เข้าร่วมวิจัยมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย หากมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับเข้าร่วมงานวิจัยภายใน วันที่รับทราบข้อมูลงานวิจัย เพื่อ

- ตรวจร่างกายอย่างละเอียด
- ทำแบบทดสอบออสเลอร์ (Osler test) โดยใช้เวลาในการทดสอบครั้งละไม่เกิน 40 นาที โดยทำทั้งหมด 1 รอบต่อการทำแบบทดสอบ กำหนดในเวลา 9.00 โดยมีการทดสอบเบื้องต้นในครั้งแรก และในนัดหมายครั้งที่ 3 รวมทั้งหมด 2 ครั้ง
- ทำแบบประเมินคุณภาพการนอนหลับของพิตส์เบิร์กฉบับภาษาไทยจำนวน 1 ชุด คำถามทั้งหมด 10 หัวข้อต่อการนัดหมาย 1 ครั้ง รวมทั้งหมด 4 ครั้ง โดยเป็นการประเมินที่หอผู้ป่วยนอก 2 ครั้ง คือ ขณะแรกพบและการนัดหมายครั้งที่ 3 เป็นการประเมินผ่านการสอบถามทางโทรศัพท์ 2 ครั้ง คือ การนัดหมายครั้งที่ 1 และ 2

- รับการประเมินแบบสอบถาม Clinical global impression (CGI) เป็นการประเมินการรักษาของท่านจะมีการประเมินรวมทั้งหมด 4 ครั้ง โดยแพทย์ผู้รักษาท่านต่อเนื่องและตัวท่านเองผ่านทางการสอบถามทางโทรศัพท์
- รับแบบบันทึกการนอนหลับ (sleep diary) เพื่อจดบันทึกต่อเนื่องระหว่างเข้ารับงานวิจัย
- ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาเม็ดอาร์โมดาฟินิล ขนาด 150 มิลลิกรัม วันละ 1 เม็ด รับประทานวันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า ต่อเนื่องทุกวัน เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์

โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 12 สัปดาห์ และผู้เข้าร่วมวิจัยจะมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 2 ครั้ง ได้แก่ ครั้งที่เข้าร่วมงานวิจัย นัดหมายติดตามการรักษาครั้งที่ 3 และการติดตามจากผู้วิจัยทางโทรศัพท์ ทั้งสิ้น 2 ครั้ง ได้แก่ การติดตามการรักษาครั้งที่ 1 และ 2

Figure 3 วิธีดำเนินงานวิจัย



1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

หลักการเคารพในบุคคล

ก่อนที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับเอกสารชี้แจงรายละเอียดของงานวิจัยอย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ข้อดีและข้อเสีย รวมทั้งผลที่อาจเกิดขึ้นได้จากการได้รับยาที่ใช้ในงานวิจัย หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อสงสัยเพิ่มเติม สามารถซักถามจากทีมงานของแพทย์

ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้

หลักผลประโยชน์

ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจได้รับประโยชน์จากการเข้าร่วมการวิจัย เนื่องจากยาที่ใช้ในการวิจัยอาจมีประโยชน์ลดอาการง่วงนอนผิดปกติได้ ตลอดการวิจัยจะมีการรักษาความลับของผู้ป่วย โดยในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยจะไม่มีการระบุชื่อของผู้ป่วย แต่บันทึกเป็นรหัสที่เข้าร่วมการวิจัย

หลักยุติธรรม

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการให้ข้อมูล การวิจัยนี้มีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกอย่างชัดเจน ผู้ป่วยที่ตัดสินใจเข้าร่วมหรือไม่เข้าร่วมการศึกษาจะไม่กระทบต่อการรักษามาตรฐานอื่นที่ควรได้รับ

1.8 ข้อจำกัดงานวิจัย

- ไม่มี

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- ทราบประสิทธิภาพของยาอาร์โมดาฟินิลในการลดอาการง่วงนอนผิดปกติในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและมีภาวะง่วงมากกว่าปกติ ซึ่งสามารถใช้เป็นทางเลือกเพิ่มเติมในผู้ป่วยและพัฒนาต่อยอดไปสู่แนวทางการปฏิบัติได้ในอนาคต

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น หรือ obstructive sleep apnea (OSA) คือ ภาวะที่มีมีการอุดกั้นของทางเดินอากาศส่วนบนเป็นครั้งคราวในระหว่างการนอนหลับ ส่งผลให้เกิดการลดลงหรือการหยุดไหลของอากาศเข้าสู่ปอด ตามมาด้วยภาวะพร่องออกซิเจน ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง และภาวะการตื่นตัวของสมองระหว่างนอน¹ โดยผู้ป่วยมักไม่รู้สึถึงภาวะที่เกิดขึ้นนี้ขณะหลับ แต่จะมีการแสดงของอาการง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวัน อาการเหนื่อยล้าผิดปกติ อาการปวดศีรษะตอนเช้าหลังตื่นนอน หรืออาจไม่มีการแสดงได้ในผู้ป่วยบางราย^{2, 3} ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นเป็นภาวะที่พบได้มากที่สุดในกลุ่มโรคความผิดปกติจากการนอนหลับ โดยพบได้ร้อยละ 6-17 ในกลุ่มประชากรและพบได้เพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 49 ในผู้สูงอายุ⁴ และพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะสมองขาดเลือด⁵ หัวใจขาดเลือด หัวใจล้มเหลว⁶ ความดันโลหิตสูง⁷ ความดันหลอดเลือดปอดสูง⁸ เบาหวาน⁹ มะเร็ง¹⁰ และโรคซึมเศร้า¹¹

อาการแสดงในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์เพื่อเข้ารับการรักษา คืออาการง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวัน ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย¹² การรักษามาตรฐานในปัจจุบันคือ การให้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องขณะนอนหลับ¹³ ซึ่งพบว่าให้ผลการรักษาที่ดี สามารถลดอาการง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวัน เพิ่มสมรรถภาพและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ แต่อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 5-55 แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยการให้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องอย่างเหมาะสมแล้วกลับพบว่ายังมีภาวะง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวันอยู่¹⁴ ทำให้ยังคงมีผลกระทบจากภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น

ปัจจุบันยังไม่ทราบสรีระวิทยาการเกิดที่ชัดเจนของภาวะง่วงนอนผิดปกติ ในเวลากลางวัน แต่มีการศึกษาเพิ่มเติม เชื่อว่าสาเหตุหนึ่งเกิดจากภาวะสมองขาดออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์คั่งระหว่างการนอนหลับ^{15, 16} เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารเคมีในสมองและเกิดความเสียหายต่อระบบประสาทในบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการตื่นตัว นอกจากนี้ยังมีหลักฐานเรื่องการเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคของสมองที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการง่วงนอนผิดปกติ ที่ทำให้การใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องเพียงอย่างเดียวอาจไม่สามารถแก้ไขอาการเหล่านี้ให้หมดไปได้¹⁷

ยาอาร์โมดาฟินิล มีฤทธิ์เป็นยากระตุ้นการตื่นตัวในรูปแบบการรับประทาน ผ่านการกระตุ้นระบบประสาทสั่งการซิมพาเทติก เช่นเดียวกับกับยากลุ่มแอมเฟตามีน และเมทิลฟีนีเดท แต่ไม่มีฤทธิ์ต่อการเสพติด โดยตัวยานี้ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของสารโดปามีน ผ่านการยับยั้งการดูดกลับสารโดปามีน

บริเวณ Presynapse ทำให้เกิดการกระตุ้น arousal pathway และลดอาการง่วงนอน ผ่านการยับยั้ง sleep-promoting neurons บริเวณสมองส่วนไฮโปทาลามัส

จากการศึกษาของ Roth และคณะ¹⁸ พบว่ายารโมดาฟินิล สามารถช่วยลดอาการง่วงนอน ผิดปกติได้ดีในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องอย่างเหมาะสม คือมีการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องขณะหลับมากกว่า ≥ 4 ชั่วโมงต่อคืน และมีค่า Apnea hypopnea index ≤ 10 พบว่าเห็นผลความแตกต่างเรื่องอาการง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวันได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 หลังรับประทานยาและยังให้ผลต่อเนื่องไปจนถึงสัปดาห์ที่ 12 หลังรับประทานยา โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถรับประทานยาได้โดยไม่พบผลเสียหรือผลข้างเคียงจากยา นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมของ Hirshkowitz และคณะ¹⁹ รวมทั้ง Schwartz JR และคณะ²⁰ พบว่ายารโมดาฟินิลสามารถช่วยลดอาการง่วงนอน ผิดปกติในเวลากลางวัน ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพทางคลินิกโดยรวมได้ดี และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับผลเสียจากการใช้ยาเช่นกัน

ปัจจุบันยารโมดาฟินิลจึงมีข้อบ่งชี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ที่ยังคงมีภาวะง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวัน ที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องอย่างเหมาะสม ควบคู่กันในการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดอาการง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวันของยารโมดาฟินิลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมมาก่อน (การใช้เครื่องอยู่ที่ 2 ชม ขึ้นไป แต่ไม่ถึง 4 ชั่วโมงต่อวัน) โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ถือเป็นกลุ่มประชากรที่พบได้มากทางคลินิก และยังได้รับผลกระทบจากอาการง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวันเช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นทั่วไป การนำยารโมดาฟินิลมาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีแนวโน้มที่จะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตและลดอาการง่วงนอนผิดปกติให้แก่ผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพเช่นกัน

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยแบบ Clinical intervention, experimental prospective cohort study เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาอาร์โมดาฟินิลในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (Obstructive Sleep Apnea) ที่มีการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องอย่างไม่เหมาะสมและยังมีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน

ประชากร

ประชากรกลุ่มเป้าหมาย (Target population)

กลุ่มผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (Obstructive Sleep Apnea) ที่มีการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องอย่างไม่เหมาะสมและยังมีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

กลุ่มผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (Obstructive Sleep Apnea) ที่มีการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องอย่างไม่เหมาะสมและยังมีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน ที่เข้ารับการรักษาคือเนื่อง ณ ศูนย์ความเป็นเลิศด้านความผิดปกติจากการนอนหลับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยอายุระหว่าง 18-65 ปี
2. วินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมาก ตามเกณฑ์ของ American Academy of Sleep Medicine (AASM)
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน พิจารณาจากค่าคะแนนแบบทดสอบระดับความง่วงนอนเอ็บบเวิร์ด (ESS) มากกว่า 10 คะแนนขึ้นไป
4. ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกต่อเนื่องอย่างมีประสิทธิภาพ โดยประเมินจากค่า apnea-hypopnea index (AHI) ≤ 10 และไม่มีการปรับเปลี่ยนค่าแรงดันบวกที่ใช้ ในช่วงอย่างน้อย 1 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย

5. ผู้เข้าร่วมงานวิจัยต้องมีเวลาการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกต่อเนื่องเกือบเหมาะสม คือ 2- <4 ชั่วโมงต่อคืน จากการประเมินเวลาการใช้งานรวมทั้งหมดในช่วงอย่างน้อย 4 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
6. ผู้เข้าร่วมงานวิจัยต้องไม่เคยรับประทานยาอาร์โมดาฟินิลมาก่อน

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการวินิจฉัยโรคหรือภาวะทางการแพทย์นอกเหนือจากภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยมีกลุ่มอาการทางการแพทย์ที่ยังรุนแรงหรือยังไม่สามารถควบคุมอาการได้ หรือความผิดปกติทางร่างกายที่รบกวนการดูดซึม กระจาย กระบวนการเมตาบอลิซึม ของยา และกำจัดยาออกจากร่างกาย หรือทำให้เกิดอาการง่วงนอนมากผิดปกติ
3. ผู้ที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ (ความดัน > 180/110 มิลลิเมตรปรอท) หรือ ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ
4. ผู้ที่มีความผิดปกติทางอารมณ์หรือโรคทางจิตระดับรุนแรง
5. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกคัดออกหากรับประทานยาที่ห้ามใช้ในตามระเบียบการวิจัย ได้แก่ modafinil, melatonin, sodium oxybate, lithium, St. John's wort, methylphenidate, amphetamines, pemoline, antipsychotic agents, benzodiazepines, zolpidem, monoamine oxidase inhibitors, anticoagulants, anticonvulsants, and barbiturates หรือมีการใช้ยาที่มีการซื้อขาย โดยตรงไม่ต้องการใบรับรองแพทย์ในช่วง 7 วันต่อเนื่องกันก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
6. ผู้ที่รับประทานแอลกอฮอล์ ยาเสพติด หรือยาคลายเครียด
7. ผู้ที่รับประทานคาเฟอีนประมาณมากผิดปกติ โดยระดับคาเฟอีนมากกว่า 600 มิลลิกรัม ต่อวัน หรือกาแฟมากกว่า 8 แก้วต่อวัน
8. หญิงตั้งครรภ์หรือมีโอกาสดังครรภ์หรือผู้ใช้ยาคุมกำเนิดที่ผสมสารสเตียรอยด์
9. ผู้ที่มีประวัติหรือตรวจพบโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดรุนแรง รวมถึงประวัติแสดงว่ามีหัวใจห้องล่างซ้ายโตผิดปกติ ลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้ที่มีประวัติอาการของโรคลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้ หลังได้รับสารกระตุ้น

3.2 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในงานวิจัย (Operational definition)

- ผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (Obstructive sleep apnea) : ผู้ป่วยที่มีประวัติและความเสี่ยงเข้าได้กับโรคทางเดินหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น และได้รับ

การตรวจยืนยันโดย Polysomnography พบว่าเข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยของ AASM (American Academy of Sleep Medicine)

- ผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมาก (Moderate to severe obstructive sleep apnea) : ผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่มีค่า Apnea-hypopnea index (AHI) จากการทำ Polysomnography ≥ 15
- การรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสม : มีการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกต่อเนื่องขณะหลับที่ทำให้ค่า AHI ≤ 10 และใช้ต่อเนื่อง 2-3.9 ชั่วโมงต่อคืน ของการใช้เครื่อง จากข้อมูลย้อนหลังใน 4 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
- อาการง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวัน (Excessive daytime sleepiness) : ผู้ป่วยที่มีค่า Epworth Sleepiness Scale ≥ 10 คะแนน

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

อ้างอิงจากงานวิจัย ” Tolerability and Efficacy of Armodafinil in Naïve Patients with Excessive Sleepiness Associated with Obstructive Sleep Apnea, Shift Work Disorder, or Narcolepsy: A 12-Month, Open- Label, Flexible-Dose Study with an Extension Period “

$$n = \left[\frac{(Z_{1-\beta/2} + Z_{1-\alpha/2})\sigma_d}{\Delta} \right]^2$$

$$n = \left[\frac{(0.842 + 1.96)3.8}{2} \right]^2$$

$$n = 28.34$$

Estimate 10% loss, total population = 30

3.4 การดำเนินการวิจัย

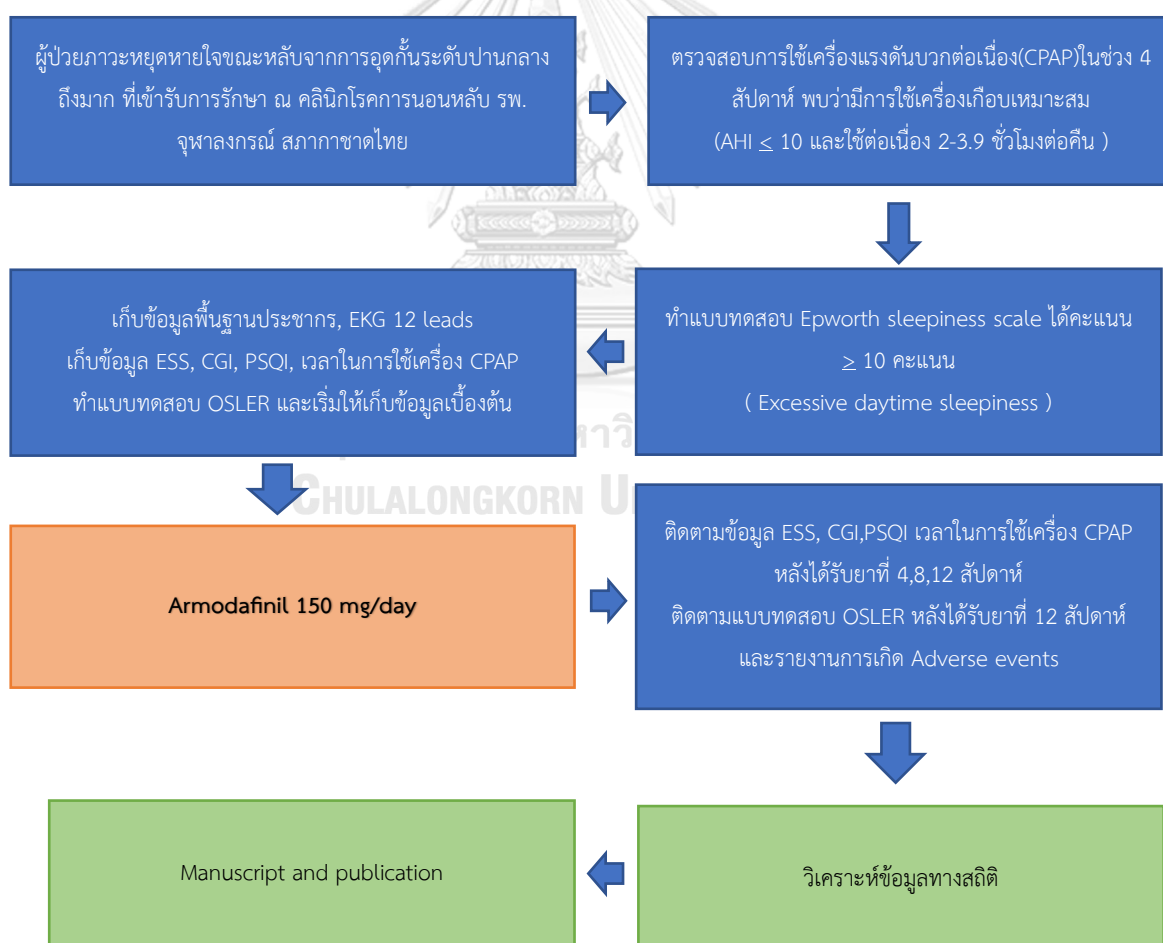
ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้ารับการเก็บข้อมูลพื้นฐาน ค่าแรงดันจากเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกต่อเนื่อง และทบทวนประวัติการรักษาทั้งหมดว่าเข้าเกณฑ์คัดออกของงานวิจัยหรือไม่ หากไม่พบข้อคัดออกจากงานวิจัย ผู้วิจัยจะทำการอธิบายแนวทางการดำเนินงานวิจัยและข้อกำหนดในการเข้าร่วมงานวิจัยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยรับทราบร่วมกัน จึงเซ็นรับรองเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาอาร์โมดาฟินิลขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน (1 เม็ด) วันถัดมาหลังจากเข้าร่วมวิจัยและเก็บข้อมูลเบื้องต้นทั้งหมดแล้ว ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่สะดวกหรือจำเป็นต้องเลื่อน

กำหนดการรับประทานยาออกไป จะมีการนัดหมายวันเริ่มรับประทานยากับทางผู้วิจัยโดยตรงและ รายงานยืนยันการรับประทานยาเม็ดแรกกลับมายังผู้วิจัยอีกครั้ง ผู้เข้าร่วมวิจัยเริ่มรับประทานยาละ 1 ครั้ง ครั้งละ 1 เม็ดในเวลาเช้า ก่อนเริ่มรับประทานอาหารเช้า โดยห่างจากมื้ออาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง เพื่อลดตัวกวนจากการลดการดูดซึมยาที่เกิดจากอาหาร และจะมีการรายงานหากเกิดผลข้างเคียงใด ๆ ระหว่างการเข้าร่วมวิจัยแก่ผู้วิจัยตลอดการเข้ารับการวิจัย ไม่ว่าจะเป็นทางการโทรศัพท์ จดหมายอิเล็กทรอนิกส์ หรือมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาล

กรณีที่พบผลข้างเคียงจากการรับประทานยา ต้องเป็นการตกลงความเห็นร่วมกันระหว่างผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมงานวิจัยลงความเห็นตรงกันว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเกิดจากยาอาร์โมดาฟินิล ได้ทำการสืบค้นสาเหตุอื่นใดแล้วไม่พบสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาอาร์โมดาฟินิลและไม่สามารถรับประทานยาต่อเนื่องได้อีก จึงทำการหยุดรับประทานยา

Figure 4 การดำเนินงานวิจัย



3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis and statistics)

- Demographic data and baseline characteristics – Descriptive statistics

Primary outcome:

- ประเมินผลการเปลี่ยนแปลงของ ESS – Pair t-test

Secondary outcomes:

- ประเมินผลการเปลี่ยนแปลงของ OSLE error index – Pair t-test
- ประเมินผลการเปลี่ยนแปลงของ CGI-I – Pair t-test
- ประเมินผลการเปลี่ยนแปลงของความร่วมมือในการใช้เครื่องอัดอากาศอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง – Pair t-test
- ประเมินผลการเปลี่ยนแปลงคุณภาพการนอนจากแบบสอบถาม Pittsburgh sleep quality index – Pair t-test
- รายงานผลข้างเคียงจากการได้รับยาอาร์โมดาฟินิล – Descriptive statistics



บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 17 คนจากกลุ่มประชากรคาดหมาย 30 คน เข้ารับวิจัยและได้ข้อมูลประสิทธิภาพการรับประทานยาครบที่ 12 สัปดาห์ นำมาวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิภาพเบื้องต้น งานวิจัยยังคงดำเนินการต่อและผลข้อมูลประสิทธิภาพการรับประทานยาทั้งหมดยังมีการเก็บข้อมูลต่อเนื่องในขณะนี้

รายงานข้อมูลประชากรและข้อมูลพื้นฐานประชากรเบื้องต้น ดัง Table 1 พบว่าค่าเฉลี่ยเวลาการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (จากข้อมูลการใช้เครื่องทุกวัน) อยู่ที่ 3.14 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยพื้นฐานคะแนนแบบสอบถามระดับความง่วงนอนเอ็บเวิร์ดอยู่ที่ 13 ± 2.72 คะแนน Clinical Global Impression (CGI) อยู่ที่ 3.35 ± 0.63 คะแนนแบบประเมินคุณภาพการนอนหลับของพิตส์เบิร์ก (PSQI) อยู่ที่ 9.67 ± 3.99

Table 1 ข้อมูลประชากรและข้อมูลพื้นฐานประชากรเบื้องต้น

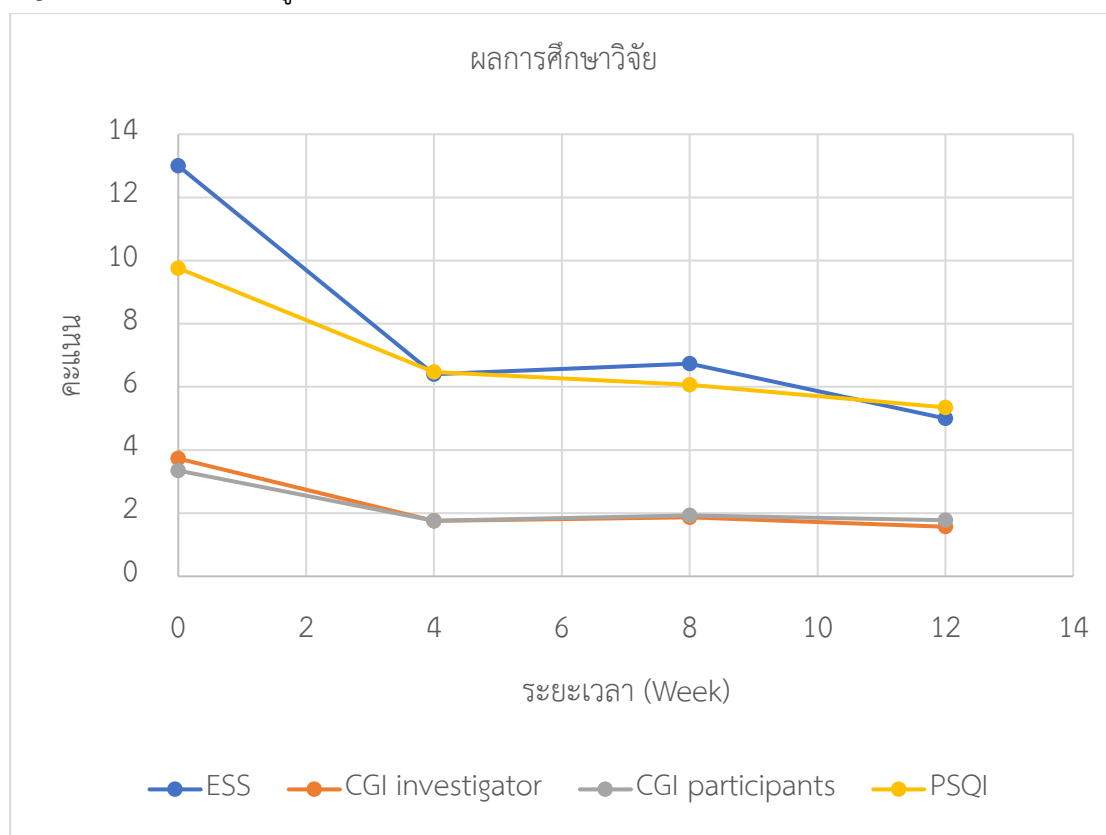
ลักษณะ	จำนวนประชากร (17)
อายุ, ปี	44.23
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	12.96
ช่วงความถี่	29 - 63
เพศ, ราย (%)	
ชาย	10 (58.82%)
หญิง	7 (41.18%)
ดัชนีมวลกาย, กิโลกรัม/เมตร ²	27.91
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	3.69
เวลาเฉลี่ยการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวก, ชั่วโมง	3.14
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.73
แรงดันอากาศ, cmH ₂ O	8
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.37
ช่วงความถี่	6 - 10
คะแนนเฉลี่ยแบบสอบถามระดับความง่วงนอนเอ็บเวิร์ด	13

ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	2.72
คะแนน Clinical Global Impression (CGI)	
ผู้วิจัย, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.73 ± 0.70
ผู้เข้าร่วมวิจัย, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.35 ± 0.63
คะแนนแบบประเมินคุณภาพการนอนหลับของพิตส์เบิร์ก (PSQI)	9.67
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	3.99
ค่าดัชนีออสเลอร์ (Osler error index)	4.68
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	8.06

4.2 ผลค่าความเปลี่ยนแปลงคะแนนแบบทดสอบระดับความง่วงนอนเอ็บเวิร์ด, ผลค่าความเปลี่ยนแปลงคะแนน Clinical Global Impression (CGI), ผลค่าความเปลี่ยนแปลงคะแนนแบบประเมินคุณภาพการนอนหลับของพิตส์เบิร์ก (PSQI) และค่าดัชนีออสเลอร์ (Osler error index)

หลังรับประทานยาอาร์โมดาฟินิลต่อเนื่องนาน 12 สัปดาห์ พบว่ามีการลดลงของค่าคะแนนแบบสอบถามระดับความง่วงนอนเอ็บเวิร์ดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหลือ 5.00 ± 3.28 (p value < 0.001) คะแนน Clinical Global Impression ให้คะแนนโดยผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหลือ 1.57 ± 0.51 (p value < 0.001) และ 1.78 ± 0.69 (p value < 0.001) ตามลำดับ คะแนนแบบประเมินคุณภาพการนอนหลับของพิตส์เบิร์ก (PSQI) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหลือ 5.35 ± 3.49 (p value < 0.001) ดังแสดงใน figure 5 และค่าดัชนีออสเลอร์ (Osler error index) มีค่าลดลงจาก 4.68 ± 8.06 เหลือ 3.69 ± 7.23 (p value = 0.72)

Figure 5 คะแนนเฉลี่ยผู้เข้าร่วมวิจัยก่อนรับประทานยา และระหว่างรับประทานยาครบ 12 สัปดาห์



4.3 รายงานผลข้างเคียงจากการรับประทานยา

รายงานผลข้างเคียงระหว่างเข้าร่วมงานวิจัย ได้แก่ อาการใจสั่น ปวดศีรษะเล็กน้อย หงุดหงิดง่าย และนอนหลับยาก ดังแสดงใน Table 2 ผลข้างเคียงทั้งหมดเกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์แรกหลังรับประทานยาและอาการลดลงจนหายสนิทภายใน 1 สัปดาห์หลังเริ่มมีอาการ ผู้เข้าร่วมวิจัยที่รายงานผลข้างเคียงทุกคนยังเข้าร่วมงานวิจัยต่อเนื่องและรับประทานยาต่อเนื่องได้และไม่พบรายงานการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือต้องพบแพทย์เพื่อเข้ารับการรักษาด้วยอาการจากผลข้างเคียง

Table 2 ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียง	จำนวน, คน (17, %)
ใจสั่น	2 (11.76)
ปวดศีรษะเล็กน้อย	2 (11.76)
หงุดหงิดง่าย	1 (5.88)
นอนหลับยาก	2 (11.76)

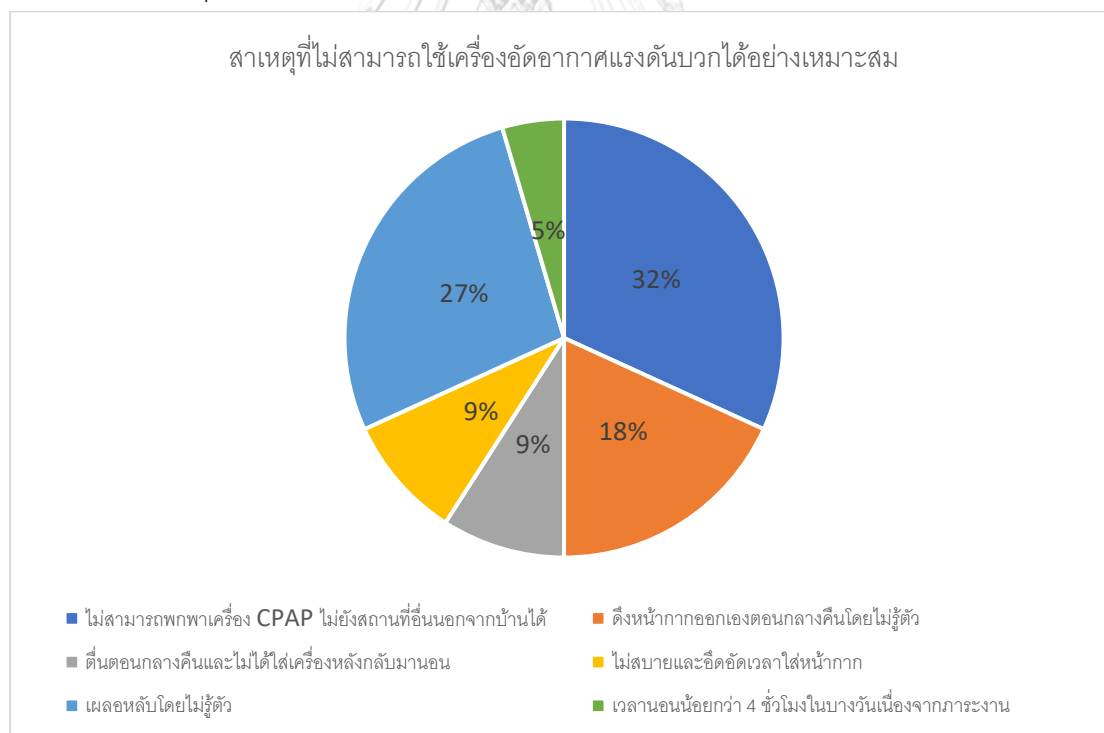
4.4 ผลการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง

ข้อมูลเบื้องต้นของผู้เข้าร่วมวิจัยด้านจำนวนเวลาในการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกจำนวน 14 คน พบว่ามี ค่าเฉลี่ยการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง มีการเพิ่มขึ้นจาก ค่าเฉลี่ยตั้งต้น 3.14 ± 0.74 ชั่วโมง เพิ่มขึ้นเป็น 3.58 ± 1.43 แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.221$)

4.5 ข้อมูลสาเหตุที่ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่สามารถใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกได้อย่างเหมาะสม

ผู้วิจัยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมสาเหตุที่ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่สามารถใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องได้อย่างเหมาะสมนั้นพบว่า สาเหตุหลักอันดับแรกเกิดจาก ไม่สามารถพกพาเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องติดตัวไปนอกสถานที่อื่นได้นอกจากที่บ้าน สาเหตุรองลงมา ได้แก่ ไม่มีพื้นที่เหมาะสมในการจัดวางเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องในบางสถานที่ที่เดินทางไปนอกจากที่บ้าน และ ดึงหน้ากากออกเองตอนกลางคืนขณะหลับโดยไม่รู้ตัว โดยสาเหตุอื่นๆ เพิ่มเติม ดังแสดงใน Figure 6

Figure 6 สาเหตุที่ไม่สามารถใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกได้อย่างเหมาะสม



บทที่ 5

สรุปผลงานวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

หลังรับประทานยาอาร์โมดาฟินิลนาน 12 สัปดาห์ พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยซึ่งมีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและยังมีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน มีอาการง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวันลดลงจากการประเมินด้วยคะแนนแบบสอบถามระดับความง่วงนอนเอ็บเวิร์ตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก 13 ± 2.72 เหลือ 5 ± 3.50 คะแนน (p value < 0.001) และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น จากการประเมินแบบทดสอบ Clinical Global Impression (CGI) ให้คะแนนโดยผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัย ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากค่าเริ่มต้น 3.73 ± 0.70 เหลือ 1.57 ± 0.51 (p value < 0.001) และ 3.35 ± 0.61 เหลือ 1.78 ± 0.69 (p value < 0.001) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีคุณภาพการนอนหลับที่ดีขึ้นจากการประเมินด้วยแบบประเมินคุณภาพการนอนหลับของพิตส์เบิร์ก (PSQI) พบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากค่าตั้งต้น 9.76 ± 3.78 เหลือ 5.35 ± 3.49 (p value < 0.001) แต่พบว่าค่าดัชนีออสเลอร์ซึ่งแสดงถึงการผล็อยหลับระหว่างวันมีแนวโน้มลดลง แต่ไม่พบความสำคัญทางนัยสำคัญทางสถิติ เวลาเฉลี่ยในการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องพบว่ามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น จากค่าเฉลี่ยตั้งต้นที่ 3.14 ± 0.74 ชั่วโมง เพิ่มขึ้นเป็น 3.58 ± 1.43 แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.221$) และไม่พบรายงานการเกิดผลข้างเคียงรุนแรงและอาการทั้งหมดหายได้เองภายใน 2 สัปดาห์หลังรับประทาน

5.2 อภิปรายผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่ศึกษาประสิทธิภาพของอาร์โมดาฟินิลในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและยังมีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน งานวิจัยนี้มีจุดประสงค์ประเมินหาหลักฐานทางวิชาการอย่างเป็นระบบที่สามารถแสดงประสิทธิภาพการใช้ยาอาร์โมดาฟินิลตั้งแต่แรกเริ่มเพื่อลดอาการง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวันและยังต้องการได้รับการรักษาต่อเนื่อง แนวทางการรักษาปัจจุบันแนะนำเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องเป็นการรักษาหลักของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น และประโยชน์ที่ได้รับนั้นมากกว่าเพียงการรักษาอาการง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวนมากยังคงมีภาวะง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวันแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันชนิดต่อเนื่องอย่างเหมาะสม (≥ 4 ชั่วโมงต่อวัน) การรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดัน

บวชนิดต่อเนื่องได้อย่างเหมาะสมนั้นอาจเป็นไปได้ยากในผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นทุกคนที่เข้ารับการรักษา ผู้ป่วยบางส่วนขาดความสนใจต่อการรักษาต่อเนื่อง เนื่องจากหลังเริ่มรักษาแล้วยังพบว่ามีอาการง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวันหลงเหลืออยู่ หรือในบางรายพบว่าอาการง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวันที่เหลืออยู่แล้วยังส่งผลต่อคุณภาพชีวิตประจำวัน หรือทำให้เกิดอุบัติเหตุระหว่างวันอยู่ในช่วงที่เข้ารับการรักษา การศึกษาวิจัยในปัจจุบันเรื่องยากระตุ้นการตื่นตัว ได้แก่ ยา Solriamfetol²¹ พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดอาการง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน โดยไม่คำนึงถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกต่อเนื่องร่วมด้วย และยา Pitolisant²² นั้นก็พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดง่วงนอนและภาวะอ่อนล้าในเวลากลางวัน รวมถึงลดความรุนแรงของโรคจากการนอนหลับ ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่ไม่สามารถใช้หรือปฏิเสธการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง ณ ปัจจุบัน ยาอาร์พินิลเป็นยาในกลุ่มกระตุ้นการตื่นตัวเพียงชนิดเดียวที่มีใช้ในประเทศไทย คาดหวังผลว่าจะมีประสิทธิภาพและประโยชน์หากนำมาใช้ในผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่พบปัญหาเรื่องการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องได้เช่นเดียวกับยาทั้ง 2 ชนิดข้างต้นที่กล่าวไป

งานศึกษาวิจัยของเราแสดงให้เห็นว่ายาอาร์โมติฟินิลมีประสิทธิภาพในการลดอาการง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน โดยวัดจากการลดลงของค่าคะแนนแบบสอบถามระดับความง่วงนอน เอ็บบีร์ดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่ภายใน 4 สัปดาห์แรกหลังเริ่มรับประทานยาอาร์โมติฟินิล และให้ผลดีต่อเนื่องจนถึงสัปดาห์ที่ 8 และ 12 หลังรับประทานยา นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าการลดลงของค่าคะแนนแบบสอบถาม CGI ทั้งจากการประเมินโดยผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงถึงการลดลงของความรู้สึกไม่สบายกายและใจต่ออาการและตัวโรคที่ผู้ป่วยกำลังเผชิญ ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับยาอาร์โมติฟินิลยังแสดงให้เห็นว่าการลดลงของค่าคะแนนแบบประเมินคุณภาพการนอนหลับของพิตส์เบิร์ก ซึ่งสามารถอนุมานได้ว่าผู้เข้าร่วมวิจัยมีคุณภาพการนอนหลับที่ดีขึ้นหลังเริ่มรักษาด้วยยาเทียบกับก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา ผู้วิจัยคาดว่าสาเหตุที่ทำให้คุณภาพการนอนหลับของผู้เข้าร่วมวิจัยดีขึ้นนั้น อธิบายได้จากเพิ่มขึ้นของคุณภาพชีวิตในเวลากลางวัน ทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยมีความเครียดสะสมระหว่างวันลดลงและลดความกังวลที่เกิดขึ้นตามมาในเวลานอน จึงทำให้คุณภาพการนอนหลับดีขึ้น

อย่างไรก็ตาม การวัดผลอาการง่วงนอนในเวลากลางวันด้วยค่าดัชนีออสเลอร์ (Osler error index) พบว่ามีแนวโน้มลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังรับประทานยาอาร์โมติฟินิลที่ 12 สัปดาห์ แต่ระดับลดลงไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้วิจัยคาดว่าสาเหตุหนึ่งเกิดจากผู้ป่วยเข้ารับการทดสอบออสเลอร์ในวันแรกเข้าโครงการวิจัยและผู้วิจัยในวันแรก โดยไม่เคยทดสอบค่าออสเลอร์มาก่อน ทำให้มีความตั้งใจในการทำการทดสอบมากกว่าปกติ ทำให้ค่าดัชนีออสเลอร์ตั้งต้นผู้เข้าร่วมวิจัยได้น้อยกว่าที่ควรจะเป็น ซึ่งอาจไม่ได้สอดคล้องกับการใช้ชีวิตประจำวันและอาการ

ง่วงนอนในเวลากลางวันในสถานการณ์ที่แตกต่างกันออกไปในปัจเจกบุคคลที่รายงานในค่าคะแนนแบบสอบถามระดับความง่วงนอนเอ็บบีร์ดดังกล่าวได้ รวมทั้งการที่งานวิจัยนี้ไม่ได้คำนวณจำนวนของผู้ป่วยเพื่อที่จะดูการเปลี่ยนแปลงของค่าออกสเลอร์ ทำให้จำนวนผู้ป่วยอาจไม่เพียงพอที่จะเห็นความแตกต่างของค่าออกสเลอร์

การติดตามประสิทธิภาพในการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องก่อนและหลังรับประทานยาอาร์โมดาฟินิลครบ 12 สัปดาห์ พบว่ามีแนวโน้มเวลาเฉลี่ยการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มรับประทานยา แต่ไม่พบความสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการศึกษารื่องประสิทธิภาพการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกนี้สอดคล้องไปกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเวลาการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกไม่เหมาะสมนั้น มีแนวโน้มที่จะใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกในระดับคงที่เท่าเดิมไม่เปลี่ยนแปลง เปลี่ยนแปลง รวมทั้งมีข้อมูลวิจัยที่พบว่าการใช้ยาอาร์โมดาฟินิล ทำให้ผู้ป่วยใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องลดลง¹⁸ ซึ่งอาจจะเกิดจากการที่อาการง่วงนอนดีขึ้นแล้วจากการใช้ยา ทำให้ผู้ป่วยไม่เห็นความจำเป็นของการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง ฉะนั้นการที่ผลการวิจัยนี้ไม่พบการลดลงของการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง แต่กลับมีแนวโน้มที่ผู้ป่วยจะใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องเพิ่มขึ้น จึงสนับสนุนว่าการใช้ยาอาร์โมดาฟินิลไม่ได้มีผลเสียต่อการรักษาหลัก คือการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามเนื่องจากงานวิจัยยังคงดำเนินการเก็บข้อมูลต่อเนื่องอยู่ในขณะนี้ จะมีการรายงานผลการวิจัยเรื่องเวลาในการใช้เครื่องให้ครบถ้วนอีกครั้งหลังผู้ป่วยรับประทานยาครบ 12 สัปดาห์อีกครั้งหนึ่ง

ผลข้างเคียงจากยาอาร์โมดาฟินิลระหว่างการศึกษาวิจัยพบเพียงจำนวนเล็กน้อย อาการที่พบมากที่สุดคือ ใจสั่น นอนหลับยากและปวดศีรษะ โดยผลข้างเคียงทั้งหมดหายได้เองภายใน 1 สัปดาห์หลังเริ่มรับประทานยา ไม่พบรายงานผู้เข้าร่วมวิจัยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือต้องพบแพทย์ไม่ว่าจะเป็นที่แผนกผู้ป่วยนอกหรือห้องฉุกเฉิน และรายงานผลข้างเคียงเหล่านี้เข้าได้กับรายงานผลข้างเคียงก่อนหน้าในกลุ่มผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยาอาร์โมดาฟินิล

5.3 ข้อจำกัด

การศึกษานี้ยังคงมีข้อจำกัด เนื่องจากเป็นงานวิจัยที่ทำในช่วงโรคระบาด COVID-19 ทำให้ผู้ป่วยปริมาณมากไม่สามารถมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลได้ตามปริมาณที่คาดการณ์ไว้ตอนเริ่มต้น รวมถึงข้อกำหนดทางสุขภาพในสถานการณ์โรคระบาดส่งผลให้การผลิตยาหลอกมีแนวโน้มล่าช้า ทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถใช้งานวิจัยที่มีกลุ่มยาหลอกเพื่อเปรียบเทียบได้ นอกจากนี้การประเมินผลคะแนนแบบสอบถาม CGI ที่ตั้งใจให้คะแนนจากแพทย์ผู้ติดตามการรักษาผู้เข้าร่วมวิจัยต่อเนื่องไม่สามารถทำได้ จึงมีการปรับเปลี่ยนแนวทางการวิจัยเป็นการให้คะแนนจากผู้วิจัยทดแทน ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิด

อคติต่อผลการทดลองได้ อย่างไรก็ตามทางผู้วิจัยพยายามลดอคติในส่วนนี้ด้วยการเพิ่มการให้คะแนนแบบทดสอบ CGI จากทางผู้เข้าร่วมวิจัย ซึ่งพบว่าคะแนนนั้นไปในทิศทางเดียวกัน นอกจากนี้ด้วยสถานการณ์การระบาดของไวรัส COVID-19 ทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยบางส่วนปฏิเสธที่จะเข้ารับการทดสอบและเก็บข้อมูลวิจัยที่ต้องเดินทางมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาล ในขณะที่การดำเนินงานวิจัยจึงยังคงต้องเพิ่มเวลาและรอผลรายงานประสิทธิภาพทั้งหมดเมื่อได้จำนวนประชากรเป้าหมายครบตามกำหนดและประเมินผลเมื่อสิ้นสุดงานวิจัยทั้งหมดอีกครั้งหนึ่ง

5.4 ประโยชน์ในการนำไปใช้

จากผลการศึกษาพบว่ายาอาร์โมดาฟินิลมีประสิทธิภาพในการลดอาการง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวันในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องที่มีเวลาการใช้เครื่องเกือบเหมาะสมและมีภาวะง่วงมากกว่าปกติ สามารถต่อยอดใช้เป็นทางเลือกเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ยังมีการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกเกือบเหมาะสมได้ โดยพบผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย บริหารยาได้ง่ายและให้ประสิทธิภาพที่ดีในกลุ่มผู้ป่วยตั้งแต่แรกเริ่ม ส่งเสริมให้ผู้ป่วยได้มีคุณภาพชีวิตที่ดีตั้งแต่แรกเริ่มโดยไม่เสียโอกาสในการพัฒนาคุณภาพชีวิตจากการรักษาที่มีในปัจจุบันและสามารถเข้าถึงได้

บรรณานุกรม

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
3. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA, Benediktsdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J*. 2016;47(1):194-202.
4. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.
5. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269-77.
6. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
7. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
8. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J*. 1996;9(4):787-94.
9. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):218-25.
10. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ*. 2014;186(13):985-92.
11. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, Young T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med*. 2006;166(16):1709-15.

12. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(7):618-22.
13. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
14. Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT, Dimitrokalli P, Vagiakis E, Roussos C, et al. Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2009;34(3):687-93.
15. Veasey SC, Davis CW, Fenik P, Zhan G, Hsu YJ, Pratico D, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep*. 2004;27(2):194-201.
16. Vernet C, Redolfi S, Attali V, Konofal E, Brion A, Frija-Orvoen E, et al. Residual sleepiness in obstructive sleep apnoea: phenotype and related symptoms. *Eur Respir J*. 2011;38(1):98-105.
17. Chapman JL, Serinel Y, Marshall NS, Grunstein RR. Residual Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea After Continuous Positive Airway Pressure Optimization: Causes and Management. *Sleep Med Clin*. 2016;11(3):353-63.
18. Roth T, White D, Schmidt-Nowara W, Wesnes KA, Niebler G, Arora S, et al. Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults. *Clin Ther*. 2006;28(5):689-706.
19. Hirshkowitz M, Black JE, Wesnes K, Niebler G, Arora S, Roth T. Adjunct armodafinil improves wakefulness and memory in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Respir Med*. 2007;101(3):616-27.
20. Schwartz JR, Khan A, McCall WV, Weintraub J, Tiller J. Tolerability and efficacy of armodafinil in naive patients with excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea, shift work disorder, or narcolepsy: a 12-month, open-label, flexible-dose study with an extension period. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(5):450-7.
21. Schweitzer PK, Mayer G, Rosenberg R, Malhotra A, Zammit GK, Gotfried M, et al. Randomized Controlled Trial of Solriamfetol for Excessive Daytime Sleepiness in OSA: An

Analysis of Subgroups Adherent or Nonadherent to OSA Treatment. *Chest*. 2021;160(1):307-18.

22. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, et al.

Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*.

2020;201(9):1135-45.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล

JINJUTA NGEYVIJIT

วัน เดือน ปี เกิด

30 DEC 1988

วุฒิการศึกษา

Chulalongkorn university

ที่อยู่ปัจจุบัน

Payathai Bangkok



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY