

(Original Article)

Randomized Controlled Trial of Fluoxetine or Placebo on Quality of Life After Acute Ischemic Stroke

Flt.Lt. Sirikanya Lorwatanapongsa MD., Flt.Lt. Supachat Chompoonuch MD.

Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Directorate of Medical Service, RTAF, Bangkok, Thailand

Correspondence to : sirikanyalor@yahoo.com

(Received : 21 May 24, Revised : 23 June 24, Accepted : 24 July 24)

Abstract

Introduction : Acute ischemic stroke is a leading cause of life-altering disability and death among the Thai population. Depression is a significant sequela of stroke which negatively impacts not only physical recovery, but also the quality of life of stroke survivors. Fluoxetine has been involved in numerous studies in improving functional recovery and preventing post-stroke depression, but with limited findings on the quality of life of stroke patients receiving fluoxetine. This current study strived to ascertain the effects of fluoxetine on the quality of life of patients with acute ischemic stroke following discharge.

Methods : A prospective, double blinded, randomized controlled trial was conducted at Bhumibol Adulyadej Hospital (Bangkok, Thailand) among patients of consenting age admitted with acute ischemic stroke between April 2019-March 2020. Patients with a diagnosed mental illness, complications following ischemic stroke, inability to communicate, or had high scores on depression screening tools were excluded. Enrolled patients were given either fluoxetine or a matching placebo upon discharge to take once daily for 90 days. They were also scheduled for assessments of quality of life, depression screening, and stroke evaluation at one month and three months following discharge. As of December 2019, 34 patients have been enrolled and followed up at the outpatient department. The primary outcome is the proportion of patients who have a clinically significant improvement (≥ 0.1) of quality of life at 3 months as measured by EQ-5D-5L. Quality of life as measured by the modified Rankin score (mRS) and incidence of depression as monitored by the 9Q questionnaire were studied as secondary outcomes. Proportional variables were compared using Chi-squared test and Fisher's exact test and continuous variables were compared using T-test or Mann Whitney U test where appropriate. Statistical analyses were carried out using SPSS version 19.

Results : A total of 34 patients were enrolled in which 3 patients were lost to follow up (1 from the fluoxetine group and 2 from the placebo group). Patient baseline characteristics including age, sex, body mass index, and alcohol and tobacco usage were not significantly different between the two groups. Baseline EQ-5D-5L, EQ-VAS, hospital anxiety and depression scale (Thai-HADS), and modified Rankin score (mRS) were similar between the two groups, while 9Q scores in the placebo group (mean=4) was significantly greater although not exceeding the cut-off point for a positive screening of depression ($p=0.015$). Improvements of EQ-5D-5L scores at the final follow up for patients receiving fluoxetine were higher than those receiving

placebo (75 % vs. 46.7 %), but were not statistically significant ($p=0.106$). Proportions of patients with mRS ≤ 2 at 3 months were not significantly different between the placebo and the fluoxetine group ($p=1.0$). A greater proportion of patients in the placebo group had a 9Q score of > 7 at the final visit as compared to the Fluoxetine group (33.5 % vs. 18.75 %). No major adverse effects accountable to fluoxetine were observed.

Conclusion : In this study, prescribing fluoxetine to patients after acute ischemic stroke revealed a potential for positive improvement of quality of life compared to placebo, although improvements of functional outcomes were equivocal. The incidence of higher depression screening scores was greater in patients who received placebo, suggesting fluoxetine as a potential agent for the prevention of post-stroke depression.

Keywords : paralysis, ischemic stroke, depression

Royal Thai Air Force Medical Gazette, Vol. 70 No.70 January - June 2024

(นิพนธ์ต้นฉบับ)

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มของยา Fluoxetine หรือยาหลอกต่อคุณภาพชีวิต ในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

พญ.สิริกัญญา หล่อวัฒนพงษ์ พบ., ร.อ.ศุภชาติ ชมภูษ พบ.
กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา : หลอดเลือดสมองตีบเป็นสาเหตุของความทุพพลภาพและการเสียชีวิตหลักในประชากรไทย ภาวะซึมเศร้าเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ไม่เพียงส่งผลเสียต่อการฟื้นฟูทางร่างกาย แต่ยังมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้รอดชีวิต ยา fluoxetine ได้มีการนำมาศึกษาอย่างแพร่หลายในการวิจัยและพบว่า มีผลดีต่อการฟื้นฟูสมรรถภาพร่างกายและการป้องกันการเกิดภาวะซึมเศร้าภายหลังการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบ แต่ยังคงมีข้อจำกัดในแง่ของผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การศึกษานี้มุ่งเน้นที่จะศึกษาผลกระทบบของยา fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบภายหลังการออกจากโรงพยาบาล

ระเบียบวิธีวิจัย : ผู้วิจัยทำการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยอำพรางสองฝ่าย ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรุงเทพมหานคร ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระหว่าง เมษายน 2562 ถึง มีนาคม 2563 ผู้ป่วยจะถูกคัดออกหากมีภาวะทางจิตที่ผิดปกติ มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ ไม่สามารถสื่อสารได้ หรือมีคะแนนคัดกรองโรคซึมเศร้าเกินเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ของงานวิจัยได้รับยา fluoxetine หรือยาหลอกที่คล้ายคลึงกันเมื่อได้รับการจำหน่ายจากโรงพยาบาลไปรับประทานต่อเนื่องเป็นเวลา 90 วัน และมีการนัดหมายมาที่ 1 เดือน และ 3 เดือนเพื่อประเมินแบบสอบถามคุณภาพชีวิต คัดกรองโรคซึมเศร้า และประเมินการฟื้นฟูโรคหลอดเลือดสมองตีบ

มีผู้ป่วยทั้งหมด 34 ราย ได้รับการคัดเข้าร่วมการวิจัยและติดตามที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกโดยเสร็จสิ้น ณ เดือนธันวาคม 2562 วัดทุประสงค์หลักคือสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีคะแนนคุณภาพชีวิตที่ 3 เดือน ดีขึ้นอย่างน้อยมีนัยสำคัญทางคลินิก (≥ 0.1) โดยวัดด้วยแบบสอบถาม EQ-5D-5L วัดทุประสงค์รองได้แก่การประเมินคุณภาพชีวิตด้วย modified Rankin score

(mRS) และการวัดอุบัติการณ์การเกิดโรคซึมเศร้าโดยใช้แบบสอบถาม 9Q เปรียบเทียบตัวแปรจัดกลุ่ม ด้วย Chi-squared หรือ Fisher's exact test และเปรียบเทียบตัวแปรต่อเนื่องด้วย T-test หรือ Mann Whitney U test การวิเคราะห์ทางสถิติ ใช้ SPSS version 19

ผลการศึกษา : มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 34 ราย โดยมี 3 รายที่ขาดการติดตาม (1 รายจากกลุ่มยา fluoxetine และ 2 รายจากกลุ่มยาหลอก) ข้อมูลและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย การดื่มแอลกอฮอล์ และการสูบบุหรี่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คะแนน EQ-5D-5L, EQ-VAS, hospital anxiety and depression scale (Thai-HADS) และ modified Rankin score (mRS) ที่แรกเริ่ม ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มเช่นกัน แต่พบว่า คะแนนเฉลี่ย 9Q ในกลุ่มยาหลอกสูงกว่าในกลุ่มยา fluoxetine ที่แรกเริ่ม แต่ไม่สูงไปกว่าค่าปกติ ผลการศึกษาที่สามเดือน พบว่าคะแนน EQ-5D 5L ของกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.106$) ส่วนผู้ป่วยที่มีคะแนน mRS < 2 ที่สามเดือนไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่มเช่นกัน ($p=1.0$) พบสัดส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีคะแนน 9Q > 7 ที่สูงกว่าในกลุ่มยา fluoxetine เมื่อติดตามที่สามเดือน (ร้อยละ 33.5 กับ 18.75) ไม่พบภาวะแทรกซ้อน อันตรายจากการได้รับยา fluoxetine ในการศึกษาครั้งนี้

สรุป : ผลการวิจัยพบว่าการให้ยา fluoxetine แก่ผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบมีแนวโน้มทำให้เกิดผลดีต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่ผลต่อการฟื้นฟูสมรรถภาพทางร่างกายไม่ชัดเจน อุบัติการณ์ของการคัดกรองโรคซึมเศร้าที่ผิดปกติมีความชุกมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ fluoxetine ซึ่งอาจบ่งบอกว่ายา fluoxetine อาจมีบทบาทในการป้องกันการเกิดโรคซึมเศร้าภายหลังการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบได้

คำสำคัญ : อัมพาต, โรคหลอดเลือดสมองตีบ, ภาวะซึมเศร้า

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบัน โรคหลอดเลือดสมองตีบเป็นสาเหตุการตายอันดับสามของคนไทย และเป็นหนึ่งในสาเหตุหลักของความทุพพลภาพทั้งทางร่างกายและจิตใจของผู้ป่วย⁽¹⁾ สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่รอดชีวิต นอกจากจะเสียการใช้งานของร่างกาย ยังเกิดความลำบากในการใช้ชีวิตประจำวันซึ่งกระทบต่อคุณภาพชีวิตและความสามารถในการกลับไปทำงาน เป็นที่ทราบกันดีว่าโรคหลอดเลือดสมองตีบสามารถทำให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหว กสืน และพูด ได้ลำบากมากขึ้น แต่นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบยังมีผลต่อจิตใจและอารมณ์ของผู้ป่วยได้อีกด้วย

โรคหลอดเลือดสมองตีบและโรคซึมเศร้ามีความเกี่ยวข้องกันอย่างลึกซึ้ง โดยโรคหลอดเลือดสมองตีบนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคซึมเศร้า และโรคซึมเศร้าเองก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคอัมพาตได้เช่นกัน⁽²⁾ จากหลายการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยเป็นโรคซึมเศร้าตามหลังการเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ มากถึงร้อยละ 20-79^(3, 4) โดยอาจมีอีกหลายรายที่ไม่ได้กับการตรวจพบเนื่องจากมีข้อจำกัดทางการ

สื่อสารและความเข้าใจภายหลังการเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ โดยการที่เป็นโรคซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองตีบนั้นส่งผลทำให้การฟื้นฟูร่างกายและคุณภาพชีวิตแย่ลง การเป็นโรคซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองตีบยังสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นอีกด้วย⁽⁵⁾ ในอดีตที่ผ่านมาอาจเชื่อกันว่าข้อจำกัดทางกายนั้นนำไปสู่อารมณ์ที่ซึมเศร้า โกรธ หงุดหงิดหรือเครียด แต่ในปัจจุบันพบว่าภาวะหลอดเลือดสมองตีบอาจทำให้เกิดโรคซึมเศร้าผ่านทางหลายกลไก เช่น การทำลายเนื้อสมองในส่วนที่ผลิตสารสื่อประสาทที่ควบคุมอารมณ์ การทำให้เกิดการหลั่งสารเคมีในสมองที่ทำให้เกิดการอักเสบและเกิดความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ⁽²⁾

EQ-5D-5L เป็นแบบประเมินคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพที่จัดทำโดย EuroQol group สามารถให้ผู้ป่วยประเมินด้วยตนเอง และใช้เวลาไม่มากในการทำ ซึ่งสามารถใช้ในการติดตามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังการรักษา ใช้ในงานวิจัยทางคลินิก และประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ แบบสอบถาม EQ-5D-5L ประกอบไปด้วย 2 ส่วน ในส่วนแรกเป็นการประเมินมิติทางสุขภาพ 5 ด้าน ได้แก่ การเคลื่อนไหว

การดูแลตนเอง กิจกรรมที่จำเป็นประจำ อาการเจ็บปวด/ อาการไม่สบายตัว และความวิตกกังวล/ความซึมเศร้า ผู้ตอบแบบสอบถามจะให้คะแนนตนเองในแต่ละหัวข้อจาก 1 ถึง 5 โดย 1 หมายถึงไม่มีปัญหา 2 หมายถึงมีปัญหาน้อย 3 หมายถึงมีปัญหามาก 4 หมายถึงมีปัญหามาก และ 5 หมายถึงไม่สามารถทำกิจกรรมนั้นได้หรือมีปัญหามากที่สุด คะแนนในส่วนนี้สามารถนำไปคิดคำนวณคะแนนรรถประโยชน์ (utility) ได้ ในส่วนที่สอง เป็นแบบประเมินสุขภาพทางตรง หรือ visual analog scale (VAS) ให้ผู้ตอบประเมินสุขภาพของตนเองตั้งแต่ 0 ถึง 100 โดย 0 คือสุขภาพที่แย่ที่สุด และ 100 คือสุขภาพที่ดีที่สุด

Minimal clinically important difference (MCID) คือคะแนนคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไปที่น้อยที่สุด ที่ถือว่าเป็นนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งมีผลต่อสุขภาพของผู้ป่วย ไม่ว่าจะในทางดีหรือไม่ดี การทราบค่า MCID มีความสำคัญ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางสถิติไม่ได้หมายความว่า การเปลี่ยนแปลงนั้นนัยสำคัญทางคลินิกเสมอไป โดยเฉพาะในการแปลความข้อมูลที่ได้จากแบบสอบถามที่ผู้ป่วยตอบเอง จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า MCID ในการศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบอยู่ที่ 0.1 (ร้อยละ 10) ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงยึดค่านี้เป็นค่าคะแนนคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไปน้อยที่สุดที่เกิดนัยสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วย⁽⁶⁾

ยาโรคซึมเศร้าหลายตัวมีบทบาทในการวิจัย ผู้ป่วยอัมพาตโดยเชื่อว่าลดอัตราการเกิดโรคซึมเศร้าและทำให้ฟื้นฟูผู้ป่วยทางร่างกายได้ดียิ่งขึ้น รวมถึงสมรรถภาพ การเคลื่อนไหว และป้องกันการเกิดโรคซึมเศร้าในมนุษย์ ในบรรดาหลายตัวจากการศึกษาต่าง ๆ fluoxetine เป็นยาที่ได้รับการศึกษามากที่สุดและได้แสดงศักยภาพในการฟื้นฟูระบบประสาทในผู้ป่วยอัมพาตและในสัตว์ทดลอง โดยอาจผ่านกลไกหลายทาง เช่น ผ่านการกระตุ้นสารสื่อประสาทที่เหนี่ยวนำให้เกิดการฟื้นฟูการเคลื่อนไหวและการลดการอักเสบของสมองหลังเกิดภาวะโรคหลอดเลือดสมองตีบ⁽²⁾ ในการศึกษาของ Chollet et.al⁽⁷⁾ ได้นำยา fluoxetine มาใช้กับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา fluoxetine ร่วมกับการทำกายภาพบำบัดมีการฟื้นฟูทางการเคลื่อนไหวและแรงดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอาจมีผลในทางที่ตัดขวางการปรับเปลี่ยนพันธุ

ของระบบสมองหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ ซึ่งนำมาสู่การทำงานของกล้ามเนื้อและการเคลื่อนไหวที่ดีขึ้น โดยไม่ได้มีผลดีต่ออารมณ์ของผู้ป่วยเพียงอย่างเดียวตามที่อาจคาดไว้ นอกจากนี้ ยังพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine นั้นต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา จึงอาจเป็นไปได้ว่าการให้ยา fluoxetine ในช่วงแรกหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบอาจมีผลในการป้องกันการเกิดโรคซึมเศร้า fluoxetine ยังเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และมีราคาถูกจึงสะดวกต่อการนำมาใช้กับผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ จากการค้นคว้าและทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ยังไม่พบการวิจัยที่ศึกษาผลของการใช้ยา fluoxetine ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเพื่อศึกษาผลต่อคุณภาพชีวิต หลังออกจากโรงพยาบาลในประชากรชาวไทย การวิจัยนี้จึงมีจุดมุ่งหมายในการศึกษาผลของยา fluoxetine ที่มีต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับการรักษาจากโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อทราบผลของยา fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยวัดสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก โดยใช้แบบประเมินคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L โดยถือว่าการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกหากคะแนนเทียบกับตอนตั้งต้นเพิ่มขึ้น ≥ 0.1

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาผลการบำบัดฟื้นฟูในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยา fluoxetine กับผู้ที่ไม่ได้รับยา ทราบลักษณะการดำเนินโรคของผู้ป่วยอัมพาตหลังจากออกจากโรงพยาบาล รวมถึงผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและอัตราการเกิดโรคซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองตีบ

ระเบียบวิธีวิจัย

ขอบเขตการวิจัย

ศึกษาผลของยา fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยประเมินจากความเปลี่ยนแปลงของคะแนน

คุณภาพชีวิตที่วัดโดยใช้แบบสอบถาม EQ-5D-5L และศึกษาผลการบำบัดฟื้นฟูในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยา fluoxetine กับผู้ที่ไม่ได้รับยา โดยใช้ modified Rankin score (mRS) รวมถึงทราบลักษณะการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหลังจากออกจากโรงพยาบาล และอัตราการเกิดโรคซึมเศร้าหลังอัมพาตโดยประเมินด้วยแบบประเมินโรคซึมเศร้า 9 คำถาม (9Q)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

เพื่อศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหลังออกจากโรงพยาบาล รวมไปถึงผลของยา fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เพื่อพิจารณาถึงความเป็นไปได้ของการใช้ยา fluoxetine ร่วมกับการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ท่ายู่ในปัจจุบัน

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบ prospective randomized, double blind, controlled trial

ประชากรกลุ่มตัวอย่างและเกณฑ์การคัดเลือก

ผู้ป่วยที่เป็นอัมพาตชนิดเส้นเลือดสมองตีบ วินิจฉัยโดยอาการแสดง และ การทำ brain computer tomography ที่มารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

เกณฑ์รับเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

- ได้รับการวินิจฉัยเป็นอัมพาตชนิดเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

- อายุตั้งแต่ 18 ปี
- ได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยโดยสมัครใจ

เกณฑ์ไม่รับเข้าศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคซึมเศร้าหรือโรคทางจิตเวชอยู่เดิม โดยกำหนดว่ามีคะแนนแบบประเมินโรคซึมเศร้า Thai-HADS > 11 แต้ม หรือ 9Q > 7 แต้ม
- มีภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมอง
- ผู้ป่วยที่มีอุปสรรคในการสื่อสารและเข้าใจภาษา
- ผู้ป่วยที่มีผลการประเมิน EQ-5D-5L สูงกว่า 0.9

การกำหนดขนาดตัวอย่างที่จะศึกษา (Sample size)

การจากสำรวจคะแนน EQ-5D-5L ในผู้ป่วยที่ก้ำด้วยภาวะเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันพบว่าผู้ป่วยที่อาจเข้าได้กับเกณฑ์ประมาณร้อยละ 70 โดยมีค่าคะแนน 70.6 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 12.86 จากการทบทวนวรรณกรรมการเพิ่มขึ้นของค่า EQ-5D-5L น้อยสุดที่มีความสำคัญต่อผู้ป่วยคือ 10 ดังนั้นสามารถคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร

$$k = \frac{n_2}{n_1} = 1$$

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/K)(z_1 - \alpha/2 + z_1 - \beta)^2}{\Delta^2}$$

$$n_1 = \frac{(12.86^2 + 12.86^2/1)(1.96 + 0.84)^2}{10^2}$$

$$n_1=26$$

$$n_2=K*n_1=26$$

$\Delta = |\mu_2 - \mu_1|$ = absolute difference between two means

σ_1, σ_2 = variance of mean #1 and #2

n_1 = sample size for group #1

n_2 = sample size for group #2

α = probability of type I error = 0.05

β = probability of type II error = 0.2

z = critical Z value for a given α or β

k = ratio of sample size for group #2 to group #1 = 1

ต้องการจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาน้อย 52 ราย โดยจะทำการรับเข้าการศึกษาทั้งสิ้น 60 ราย โดยคิดเผื่อการขาดหายระหว่างการติดตามร้อยละ 10

ขั้นตอนการวิจัย

1. ขึ้นเตรียมการ

- ทบทวนวรรณกรรมและโครงร่างงานวิจัย
- เตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล
- จัดทำยาหลอก ร่วมกับเตรียมยา fluoxetine

ใส่ลงในถุงยาสุ่มและติดฉลากหน้าซองยาตามรวมถึงวิธีการกั้นยา

- แบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้วิธีสุ่มเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine กับกลุ่มที่ได้รับยา สิ่งแทรกแซง (intervention) คือการให้ยา fluoxetine แก่ผู้ป่วยอัมพาต โดยยาที่ใช้เป็นยี่ห้อ Oxetine 20 ผลิตโดย บริษัท The Medicpharma Co., Ltd ซึ่งเป็นยาในบัญชี ยาหลักแห่งชาติ บัญชี ก. สามารถเบิกได้สำหรับทุกสิทธิ์ การรักษาผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับยา fluoxetine จะถูก กำหนดให้รับประทานยาวันละ 1 เม็ดเป็นเวลา 3 เดือน นับจากวันที่ออกจากโรงพยาบาล กลุ่มควบคุม (control) คือ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยจะใช้อาหลอกที่มีลักษณะภายนอก เหมือนยา fluoxetine เพื่อเป็นการอำพราง

2. ขั้นตอนปฏิบัติงาน

- รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยอัมพาตชนิดเส้นเลือด สมองตีบที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โดยใช้แบบสอบถาม หลังได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย

- ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดออกจะถูกแบ่งตัวอย่างเป็น สองกลุ่มโดยใช้การสุ่มด้วยวิธี block of 4 randomization

- จ่ายยาทดลองหรือยาหลอกตามที่ได้รับการสุ่ม มาก่อนกลับบ้าน

- นัดผู้ป่วยที่ 1 เดือน และ 3 เดือนหลังเกิดอัมพาต ซึ่งเป็นการนัดตามมาตรฐานปกติอยู่แล้วเพื่อประเมินคุณภาพชีวิต และภาวะซึมเศร้าโดยใช้แบบสอบถาม และความคืบหน้าในการฟื้นฟู โดยระหว่างการดำเนินการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการ รักษาอัมพาต ได้แก่ ยา กายภาพบำบัด การฝึกพูดฝึกกลืน และการรักษาอื่น ๆ ตามแนวทางการรักษาของโรงพยาบาล ภูมิพลอดุลยเดช ตามปกติ

3. เก็บรวบรวมข้อมูล

ประเมินระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาล

a) Patient baseline characteristics (อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว พฤติกรรมเสี่ยง)

b) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

c) QoL questionnaire : EQ5D5L

d) Modified Rankin Score (mRS)

e) 9Q questionnaire

f) NIHSS

g) Oxfordshire stroke classification

ประเมินที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกอายุรกรรม ณ 1 เดือน และ 3 เดือนหลังเกิดโรค

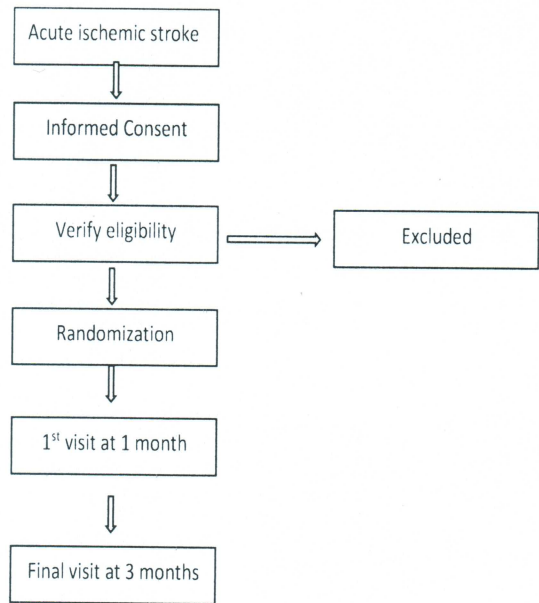
a) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

b) QoL questionnaire : EQ-5D-5L

c) Modified Rankin Score (mRS)

d) 9Q questionnaire

แผนผังการดำเนินงานวิจัย



นิยามของตัวแปรต่าง ๆ ในการศึกษา

นิยามของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ คือ ผู้ป่วย ที่ได้รับการวินิจฉัยโดยมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับ ภาวะหลอดเลือดสมองตีบ โดยอาจมีหรือไม่มีผลทาง รังสีวิทยายืนยันก็ได้

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

- ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ ชนิดของอัมพาต โรคประจำตัว ความรุนแรงของโรค วิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้ จำนวนและร้อยละ

- ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย คะแนนคุณภาพชีวิต และ คะแนนแบบสอบถามโรคซึมเศร้า

- ทาคความสัมพันธ์ของการให้ยา fluoxetine กับ คะแนนคุณภาพชีวิต และการวินิจฉัยโรคหลังอัมพาต

- วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้การวิเคราะห์ข้อมูลผ่านระบบคอมพิวเตอร์ Statistical Package for Social Science (SPSS) version 19

งบประมาณในการวิจัย

ได้รับทุนการวิจัยซึ่งเป็นค่าบริหารโครงการจากโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

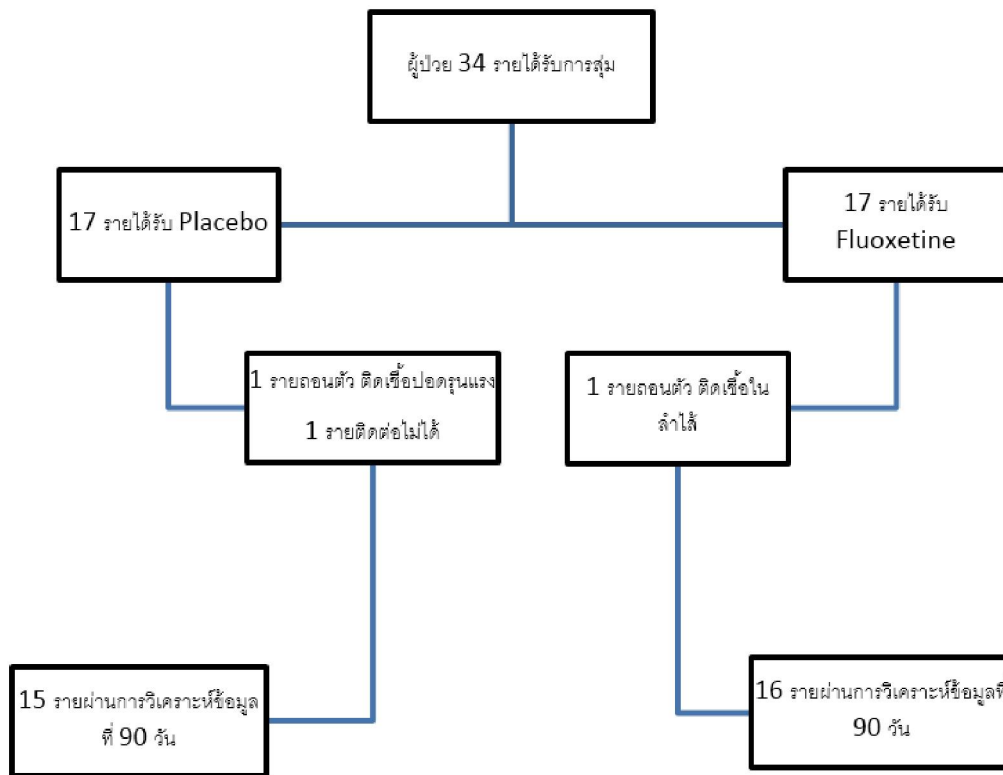
จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ ได้รับอนุญาตให้ทำวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรม (Ethics Committee) โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ในการทำวิจัย

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน

จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบ (double blinded, randomized controlled trial) ของผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดสมองตีบในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ตั้งแต่เดือน เมษายน 2562 ถึง ธันวาคม 2562 ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลขั้นตอนแรกก่อนการวิจัยสิ้นสุดลงหลังมีผู้เข้าร่วมเกินครึ่งของจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่คาดการณ์ไว้ ทั้งนี้มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์งานวิจัยทั้งหมด 34 ราย โดยมี



แผนผังงานวิจัย

ผู้ป่วยขาดการติดตามไป 3 ราย ด้วยสาเหตุทางสุขภาพหรือติดต่อกไม่ได้ (1 รายจากกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine และอีก 2 ราย จากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ผู้ป่วยที่ได้รับยา fluoxetine มีทั้งสิ้น 17 ราย โดยมีผู้ชาย 14 ราย (ร้อยละ 82.4) ค่าเฉลี่ยของอายุคือ 66.41 ปี โดยค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายคือ 26.47 จากกลุ่มนี้ มีผู้ป่วยที่เป็น Stroke FAST track ที่ได้รับยา

rtPA ทั้งหมด 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.2 ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีทั้งสิ้น 17 ราย โดยมีผู้ชาย 14 ราย (ร้อยละ 82.4) ค่าเฉลี่ยของอายุคือ 62.02 ปี โดยค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายคือ 24.76 จากกลุ่มนี้ มีผู้ป่วยที่เป็น Stroke FAST track ที่ได้รับยา rtPA ทั้งหมด 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.8

ผู้ป่วยส่วนมากในทั้งสองกลุ่มเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบชนิด lacunar infarction (LACS) โดยในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine นั้น มีสัดส่วนมากกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย (ร้อยละ 88.2 เทียบกับ ร้อยละ 76.5) ส่วนในกลุ่มควบคุมนั้น มีผู้เป็นโรคหลอดเลือดสองชนิด posterior circulation อยู่ 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.6 ซึ่งมากกว่าสัดส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine

จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มการศึกษาทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย การดื่มแอลกอฮอล์ และการสูบบุหรี่ ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งสองกลุ่มมีผู้ป่วย

ที่มีโรคประจำตัวได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเส้นเลือดสูง โรคหัวใจ และ โรคหลอดเลือดสมองตีบในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน

คะแนน EQ-5D-5L, EQ-VAS, Hospital Anxiety and Depression Scale ฉบับภาษาไทย และ modified Rankin score (mRS) ของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีเพียงคะแนนแบบสอบถาม 9Q ของกลุ่มควบคุมที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Fluoxetine (median 4, IQR 2.5-6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.015) แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้สูงไปกว่าค่าที่ถือว่าผิดปกติสำหรับการคัดกรองโรคซึมเศร้า

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

	Placebo (n=17)	Fluoxetine (n=17)	p-value
Age, mean±SD.	62.06±10.37	66.41±12.16	0.270
Men, no (%)	14 (82.4)	14 (82.4)	1.0
Body-mass index (kg/m²)	24.76±4.54	26.47±4.50	0.279
Vascular risk factors			
* Diabetes, no. (%)	5 (29.4)	10 (58.8)	0.084
* Hypertension, no. (%)	10 (58.8)	13 (76.5)	0.271
* Dyslipidemia, no. (%)	9 (52.9)	10 (58.8)	0.730
* Previous cardiac disease, no. (%)	2 (11.8)	1 (5.9)	0.545
* Atrial fibrillation, no. (%)	3 (17.6)	1 (5.9)	0.287
* Previous stroke, no. (%)	4 (23.5)	2 (11.8)	0.368
* Smoker, no. (%)	7 (41.2)	8 (47.1)	0.730
* Alcohol drinking, no. (%)	8 (47.1)	10 (58.8)	0.492
Stroke characteristics			
* Total anterior circulation syndrome (TACS)	0	0	-
* Partial anterior circulation syndrome (PACS)	1 (5.9)	1 (5.9)	1.0
* Posterior circulation syndrome (POCS)	3 (17.6)	1 (5.9)	1.0
* Lacunar syndrome (LACS)	13 (76.5)	15 (88.2)	0.368
EQ-5D-5L, median (IQR)	0.795 (0.538-0.828)	0.714 (0.524-0.824)	0.863
EQ-VAS, mean (SD)	61.67 (18.97)	63.44 (15.71)	0.845
9Q questionnaire, median (IQR)	4 (2.5-6)	2 (0-4.5)	0.015*
Modified Rankin score, median (IQR)	3 (2-4)	3 (2-3)	0.654
Intravenous thrombolysis	10 (58.8)	7 (41.2)	0.303

ผลของยา Fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

จากการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบในทั้งสองกลุ่มไปเป็นเวลา 90 วัน และทำการประเมินแบบสอบถาม EQ-5D-5L เปรียบเทียบกับ

ครั้งแรก พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine มีคะแนนคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (75 % เทียบกับ 46.7 %) แต่ผลที่พบนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.106)

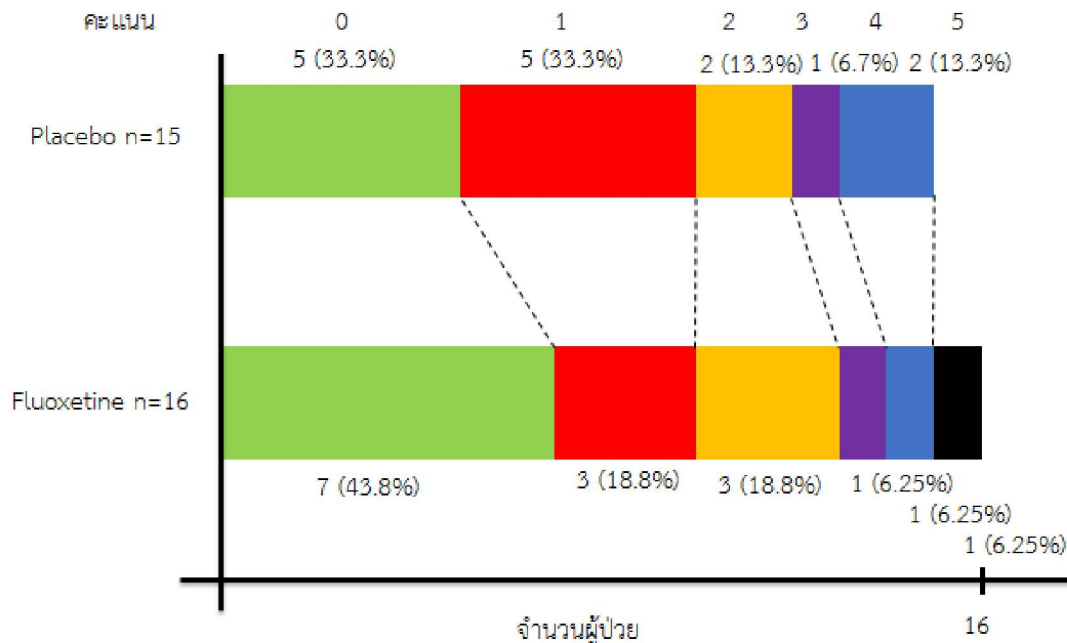
ตารางที่ 2 คะแนน EQ-5D-5L และ EQ-VAS และความเปลี่ยนแปลง

	Placebo (n=15)	Fluoxetine (n=16)	p-value
Day 90			
EQ-5D-5L, median (IQR)	0.814 (0.610-0.944)	0.863 (0.719-0.960)	0.487
EQ-VAS	74.33 (15.80)	77.50 (14.83)	0.569
Change from day 0 to day 90			
EQ-5D-5L, % change	7 (46.7)	12 (75)	0.106
EQ-5D-5L, median (IQR)	0.076 (-0.041-0.352)	0.183 (0.044-0.277)	0.406
EQ-VAS, mean (SD)	12.67 (22.90)	14.06 (19.43)	0.856

ผลการรักษาฟื้นฟูโรคเส้นเลือดสมองตีบและอุบัติการณ์การเกิดโรคซึมเศร้า

ในส่วนของผลการวิเคราะห์วัตถุประสงค์รอง พบว่าเมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่มีคะแนน modified Rankin score (mRS) น้อยกว่า 2 ตั้งแต่ ที่ 90 วัน จากทั้งสองกลุ่ม พบว่าความแตกต่างในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine เทียบกับ

กลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=1.0) โดยกลุ่มควบคุมนั้น มีผู้ป่วยที่มีคะแนน modified Rankin score ตั้งแต่ 0-2 อยู่ 12 ราย (ร้อยละ 80) และกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine มีผู้ป่วยที่มีคะแนน modified Rankin score ตั้งแต่ 0-2 อยู่ 13 ราย (ร้อยละ 81.3)



รูปที่ 1 แสดงสัดส่วนคะแนน modified Rankin score ของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มการศึกษาที่ 90 วัน

นอกจากนี้ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนน modified Rankin score จากช่วงเวลาผู้ป่วยอยู่ใน โรงพยาบาลไปจนถึง การติดตามครั้งสุดท้ายที่ 90 วัน สำหรับทั้งสองกลุ่มการศึกษา นั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p=0.677$)

ในการวิเคราะห์อุบัติการณ์ของการเกิดโรคซึมเศร้า ด้วยการทำแบบสอบถามคัดกรองโรคซึมเศร้า 9Q ที่ 90 วัน พบว่ามีสัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีคะแนน 9Q > 7 แต่มี มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine (ร้อยละ 33.5 เทียบกับ ร้อยละ 18.75)

ภาวะแทรกซ้อนจากการวิจัย

ที่ 30 วัน และ 90 วัน ผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มการศึกษา ได้มาติดตามการรักษาตามนัดเพื่อติดตามอาการด้านระบบ ประสาทและตรวจหาผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการรักษา นอกจากนี้ยังตรวจคัดกรองโรคซึมเศร้าเพื่อหาผู้ป่วยที่อาจ มีความจำเป็นต้องรักษาโรคซึมเศร้าร่วมกับจ่ายยาที่ใช้ในงาน วิจัยต่อเนื่อง จากการติดตามครั้งแรกที่ 30 วัน และครั้งสุดท้าย 90 วัน ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดมีผลข้างเคียงผิดปกติจากการได้ รับยาในการวิจัย เช่น ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) อาการชัก เลือดออกในสมอง อาการนอนไม่หลับ อาการ คลื่นไส้อาเจียน หรืออุบัติเหตุที่เกิดจากการใช้ยาแต่อย่างใด

อภิปรายผลการศึกษา

ในงานวิจัยนี้มีความตั้งใจในการคัดผู้ป่วยเข้าร่วม เป็นจำนวน 60 ราย ใหทันในเวลาที่กำหนดไว้ แต่สามารถ มีผู้เข้าร่วมได้เพียง 34 ราย สาเหตุที่การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมเป็น ไปด้วยความยากลำบากมีปัจจัยทั้งความสมัครใจในการเข้าร่วม และปัจจัยด้านการโดนคัดออก พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมาก ที่มีคะแนนคัดกรองภาวะซึมเศร้าสูงผิดปกติ (Thai Hospital Anxiety and Depression Scale >11 แต่มี หรือ 9Q >7 แต่มี) หรือคะแนนคุณภาพชีวิตที่ต่ำเกินไป (EQ-5D-5L ≥ 0.9) ซึ่งเป็นหนึ่งใน exclusion criteria ของงานวิจัยนี้ นอกจากนี้ ยังมีผู้ป่วยที่การวินิจฉัยสุดท้ายมีโรคหลอดเลือดสมองตีบ จึงได้รับการคัดออกจากการวิจัยในที่สุดในการพัฒนางานวิจัยนี้ โดยหากมีการศึกษาต่อให้ครบตามจำนวนที่วางแผนไว้ อาจได้ ข้อมูลที่สมบูรณ์ขึ้นและอาจพบนัยสำคัญทางสถิติก็เป็นได้

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นเพศชายเป็นส่วนใหญ่ และมีโรคประจำตัวอยู่เดิมร่วมกับมีอัตราการสูบบุหรี่และ

ดื่มสุราค่อนข้างมากดังนั้นเมื่อเทียบประชากรทั่วไปอาจมีปัจจัย เสี่ยงต่อการเกิดโรค หลอดเลือดสมองตีบค่อนข้างมาก ในการ ศึกษาของ Guajardo et al. ในปี 2015⁽⁸⁾ มีการเปรียบเทียบ คุณภาพชีวิต (health related quality of life) ของผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมองตีบระหว่างทั้งสองเพศ พบว่าเพศหญิง มีคะแนนคุณภาพชีวิตที่ต่ำกว่าเพศชาย โดยคณะผู้เขียน ได้ตั้งสมมุติฐานว่าอาจเป็นเพราะเพศหญิงมีแนวโน้มที่จะเป็น ผู้ดูแลผู้ป่วยที่เป็นเพศชาย ในขณะที่หากผู้หญิงเป็นผู้ป่วยเอง อาจไม่มีผู้ดูแลเสมอไป ในการศึกษาปัจจุบัน มีผู้ป่วยที่เข้าร่วม เป็นเพศชายเป็นส่วนใหญ่ร่วมกับมีผู้ดูแลทุกราย ดังนั้นอาจ มีผลต่อคะแนนคุณภาพชีวิตเมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรอื่น ในการศึกษาวินิจฉัยที่ผ่านมา

ชนิดของโรคหลอดเลือดสมองที่พบมากที่สุด ใน ทั้งสองกลุ่มการศึกษาได้แก่ lacunar infarction ซึ่งคาดว่า นอกจากจะเป็นชนิดที่มีความชุกสูงแล้ว⁽⁹⁾ ยังอาจมีแนวโน้มใน การคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัยได้มากกว่าโรคหลอดเลือดสมอง ชนิดอื่น เนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงมากจนไม่ สามารถสื่อสารกับผู้ดำเนินวิจัยได้ แต่ก็ยังพอมีความผิดปกติ ทางร่างกายที่เพียงพอต่อการผ่านเกณฑ์คัดเลือก

ปัจจุบันมีงานวิจัยหลายเรื่องที่น่ายักรักษาโรคซึมเศร้า มาใช้ร่วมกับการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเพื่อ ศึกษาผลต่อการฟื้นฟูการทำงานของร่างกาย⁽¹⁰⁾ และเพื่อลด อุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าภายหลังการเป็นโรคหลอดเลือด สมองตีบ⁽³⁾ แต่ยังไม่ม้งานวิจัยหลักที่ศึกษาความสัมพันธ์ ของการใช้ยา fluoxetine ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือด สมองตีบ

จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่ามีผู้ป่วยโรคหลอดเลือด สมองตีบที่ได้รับยา fluoxetine ควบคู่กับการรักษาตาม มาตรฐานเป็นเวลา 90 วัน มีความเปลี่ยนแปลงของคุณภาพ ชีวิตไปในทางที่ดีเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ผลดังกล่าวนี้ วัดโดยการประเมินแบบสอบถามด้านคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L จาก EuroQoL Research Foundation ซึ่งเป็นแบบสอบถาม ที่ให้ผู้ป่วยประเมินสุขภาพของตนเองใน 5 มิติ ร่วมกับให้ คะแนนสุขภาพประจำวัน ถึงแม้ผลที่พบนี้จะยังไม่แตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม แต่ก็เป็นจุดเริ่มต้นที่น่าสนใจ ในการจะนำ fluoxetine มาใช้ร่วมกับการรักษาโรคหลอดเลือด สมองตีบในปัจจุบัน

การศึกษาหลักที่เกี่ยวกับการใช้ยา fluoxetine ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเช่น FLAME study⁽¹⁰⁾ นั้นมุ่งประเด็นไปที่การศึกษาผลดีต่อการฟื้นฟูทางแรงและการใช้ชีวิต โดยประเมินการเปลี่ยนแปลงของ Fugl-Meyer motor scale (FMMS) และ modified Rankin score (mRS) และพบว่าตัวชี้วัดทั้งสองอย่างนี้มีการพัฒนาดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา fluoxetine เทียบกับผู้ที่ได้รับ placebo ที่ 90 วัน

ในการศึกษาปัจจุบัน ได้มีการประเมิน modified Rankin score (mRS) เพื่อประเมินความสามารถของผู้ป่วยในการใช้ชีวิตอย่างอิสระภายหลังการออกจากโรงพยาบาล (mRS<2) แต่พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ modified Rankin score ที่ 90 วัน และความเปลี่ยนแปลงของ modified Rankin score ระหว่างช่วงที่รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลกับที่ 90 วัน ของทั้งสองกลุ่มก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลที่พบนี้ไม่สอดคล้องกับผลที่งานวิจัยในการทบทวนวรรณกรรมศึกษาพบ แต่อาจเนื่องด้วยจำนวนกลุ่มประชากรที่น้อยกว่ามาก และความหลากหลายของกลุ่มประชากรที่ไม่เทียบเท่าทั้งในแง่ของชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง ความรุนแรงของผู้ป่วยที่เข้าร่วมและจำนวนศูนย์ที่ทำการศึกษา เป็นต้น

การคัดกรองผู้ป่วยด้วยแบบประเมินโรคซึมเศร้า 9 คำถาม (9Q) เมื่อแรกเข้าร่วมการวิจัยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่มีคะแนนค่ามัธยฐานของการคัดกรองโรคซึมเศร้าสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.015) แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้สูงไปกว่าค่าที่ถือว่าผิดปกติสำหรับการคัดกรองโรคซึมเศร้า ดังนั้นจึงคาดว่าความแตกต่างของคะแนน 9Q พื้นฐานนี้ไม่น่ามีผลต่อคะแนนคุณภาพชีวิตที่วัดโดย EQ-5D-5L แต่อย่างใด

การคัดกรองผู้ป่วยด้วยแบบประเมินโรคซึมเศร้า 9 คำถาม (9Q) ที่ 90 วันพบว่ามีส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ยาหลอกมีคะแนน 9Q > 7 แต่มีมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าการได้รับยา fluoxetine นั้นมีผลช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าได้ โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าอุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าภายหลังการเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบราว 1 ใน 3 ของผู้ป่วย^(6,11) ซึ่งใกล้เคียงผลที่พบในการศึกษาครั้งนี้ (ร้อยละ 33.5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา fluoxetine)

การศึกษาส่วนใหญ่ยังไม่ทราบผลที่แน่ชัดของการใช้ยารักษาโรคซึมเศร้ากับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในระยะยาว

เนื่องจากรูปแบบการศึกษาของงานวิจัยที่ผ่านมามีไม่เกินช่วงเวลา 3 เดือน^(10,12) นอกจากนี้ยังไม่มียุทธศาสตร์ที่แน่ชัดว่าควรเริ่มยารักษาโรคซึมเศร้าเพื่อป้องกันภาวะซึมเศร้าภายหลังภาวะหลอดเลือดสมองตีบเมื่อใด แต่มีงานวิจัยสนับสนุนว่าการเริ่มยาภายใน 4-6 สัปดาห์หลังการเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบอาจมีผลดีในการป้องกันอุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าได้ และการให้ยารักษาโรคซึมเศร้าเป็นระยะเวลานานขึ้นอาจช่วยลดอาการซึมเศร้าได้ดีกว่าการให้ในระยะสั้น⁽³⁾ ในแง่ของการศึกษาวิจัยอาจเริ่มไม่ช้าไปแต่ก็ไม่เร็วจนเกินไป เนื่องจากหากเริ่มเร็วมากอาจมีผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างนอนโรงพยาบาล เช่น เลือดออกในสมอง หรือ ติดเชื้อ ซึ่งนอกจากจะเป็นผลเสียแก่ผู้ป่วยแล้ว อาจทำให้การติดตามและเก็บข้อมูลการวิจัยเป็นไปอย่างลำบาก ซึ่งในการศึกษาปัจจุบันครั้งนี้ ได้กำหนดให้เริ่มยา fluoxetine เมื่อผู้ป่วยอาการคงที่และได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลแล้ว

ในแง่ของความปลอดภัยของงานวิจัยปัจจุบันเทียบกับงานวิจัยที่ได้ทบทวนมา พบว่าความปลอดภัยดี เนื่องจากไม่พบภาวะแทรกซ้อนอันตรายที่การศึกษาอื่นได้กล่าวถึง เช่น ภาวะโซเดียมต่ำ ภาวะชัก⁽¹⁰⁾ ผู้ป่วยของการศึกษานี้ที่ถอนตัวเพราะสาเหตุทางสุขภาพและสามารถติดต่อได้พบว่ามีส่วนเกิดมาจากโรคที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับผลข้างเคียงของยา fluoxetine แต่อย่างใด มีบางการศึกษาตั้งข้อสงสัยว่าการหยุดยารักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรค หลอดเลือดสมองตีบ อาจเพิ่มโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำ⁽³⁾ ดังนั้นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับยารักษาโรคซึมเศร้ามควรต้องได้รับการติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

การคัดกรองโรคซึมเศร้ามควรทำทุกรายเนื่องด้วยเป็นภาวะที่พบบ่อยและสามารถรักษาได้ไม่ยาก แต่กลับมีผลกระทบในทางที่ติดต่อการบำบัดรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบอย่างมาก อย่างไรก็ตามผลดีของการให้ยารักษาซึมเศร้านั้นย่อมจะมีประโยชน์สูงสุดเมื่อทำร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานในทั้งการรักษาด้วยยาและการรักษาด้วยการกายภาพบำบัด⁽²⁾ ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยได้รับการนอนรักษาตัวในหน่วย Stroke Unit และได้ยารักษาโรคหลอดเลือดสมองตามมาตรฐานร่วมกับกายภาพบำบัด ฝึกพูด และฝึกกลืน ตามความจำเป็นของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาเบื้องต้นและติดตามการรักษา ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชทั้งสิ้น ดังนั้นจึงอาจพออนุมานได้ว่าความแตกต่างในมาตรฐานการ

รักษาระหว่างผู้ป่วยแต่ละรายอาจไม่ต่างกันมาก นอกจากนี้คะแนนคุณภาพชีวิต (health related quality of life) ยังอาจเป็นตัวชี้วัดในการพยากรณ์อุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าอีกด้วย⁽⁸⁾ ดังนั้นการประเมิน health related quality of life อาจเป็นอีกหนึ่งแนวทางในการคัดกรองโรคซึมเศร้าภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบได้อีกหนึ่งทาง

สรุปผลการวิจัย

จากการวิจัยนี้ พบว่าการให้ยา fluoxetine แก่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบทำให้มีแนวโน้มว่าจะเกิดผลดีต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแต่ผลต่อการฟื้นฟูสมรรถภาพทางร่างกายไม่ชัดเจน อุบัติการณ์ของการคัดกรองโรคซึมเศร้าที่ผิดปกติมีความชุกมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ fluoxetine ซึ่งอาจบ่งชี้ว่ายา fluoxetine อาจมีบทบาทในการป้องกันการเกิดโรคซึมเศร้าภายหลังการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบได้

ข้อจำกัดของการศึกษา

- 1) จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยไม่เท่ากับจำนวนที่คาดการณ์ไว้ เนื่องจากมีผู้ป่วยที่โดนคัดออกจำนวนมาก ร่วมกับมีผู้ป่วยปฏิเสธในการเข้าร่วมจำนวนหนึ่ง ดังนั้นผลงานวิจัยที่ยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติอาจเป็นจากอำนาจการทดสอบของงานวิจัยที่ไม่เพียงพอ
- 2) การเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยมีทั้งที่สอบถามจากผู้ป่วยโดยตรงร่วมกับการให้ญาติของผู้ป่วยช่วยสอบถาม ซึ่งอาจมีผลต่อคำตอบที่ประเมินได้
- 3) ผู้ดำเนินวิจัยไม่สามารถมั่นใจได้เต็มที่ว่าผู้ป่วยยินยอมถูกต้องและครบตามจำนวนที่กำหนดทุกราย เนื่องจากอาศัยเพียงการสอบถามปากเปล่าเมื่อผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่โรงพยาบาล
- 4) ชนิดของโรคหลอดเลือดสมองตีบในผู้ป่วยส่วนมากเป็นชนิด small vessel disease ซึ่งอาจทำให้ผลการวิจัยมีข้อจำกัดสำหรับการนำไปใช้กับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบชนิดอื่น ๆ
- 5) ช่วงเวลาการติดตามอาการของผู้ป่วยหลังจากออกจากโรงพยาบาลเป็นเวลา 90 วัน นั้นอาจไม่ยาวนานเพียงพอที่จะสามารถทราบถึงผลระยะยาวของการใช้ยา fluoxetine

ต่อคุณภาพชีวิตได้ ทั้งนี้ผู้ป่วยโรคเส้นเลือดสมองตีบเองก็ยังคงอยู่ในช่วงของการฟื้นฟูอย่างต่อเนื่องด้วยเช่นกัน ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่รบกวนการศึกษารายของยา fluoxetine ต่อผู้ป่วยโดยตรง

6) การศึกษาที่ทำในครั้งนี้เป็นการศึกษาที่ทำในสถานพยาบาลแห่งเดียวและผู้เข้าร่วมเป็นชาวไทยทั้งหมด ดังนั้นอาจมีข้อจำกัดหากจะนำไปปรับใช้ในวงกว้างหรือกับผู้ป่วยเชื้อชาติอื่น ๆ

ข้อเสนอแนะ

- 1) เพื่อที่จะมีผู้เข้าร่วมวิจัยที่เพียงพอ อาจใช้เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาที่หย่อนกว่าที่ใช้ในการศึกษาปัจจุบัน เพื่อให้มีกลุ่มประชากรที่กว้างขึ้น
- 2) ในการศึกษาปัจจุบันไม่ได้กล่าวถึงระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลหรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นก่อนที่ผู้ป่วยจะได้ออกจากโรงพยาบาล หากทางนวิจัยในครั้งต่อไป อาจเก็บข้อมูลเพิ่มเติมในส่วนนี้ร่วมด้วย เพื่อลดปัจจัยที่แปรปรวนผลของงานวิจัย
- 3) หากมีกลุ่มประชากรที่ใหญ่พอและมีความหลากหลายของชนิดของโรคหลอดเลือดสมองที่มากการศึกษาความเชื่อมโยงของตำแหน่งของพยาธิสภาพในสมองกับอุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าก็เป็นหัวข้อที่น่าศึกษาต่อยอดเพิ่มเติม
- 4) คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับความพร้อมของผู้ดูแลและสังคมรอบข้าง การศึกษาผู้ดูแลและปัจจัยทางสังคมที่ช่วยสนับสนุนการฟื้นฟูของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในหลาย ๆ มิติอาจทำให้มีความสมบูรณ์มากขึ้นของการประเมินคุณภาพชีวิต

เอกสารอ้างอิง

1. Rachpukdee S, Howteerakul N, Suwannapong N, Tang-aroonsin S. Quality of Life of Stroke Survivors: A 3-Month Follow-up Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22(7):e70-8.
2. Villa R, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. Pharmacol Ther. 2018;184:131-44.

3. Chen Y, Patel NC, Guo J, Zhan SS. Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(3):159-66.
4. Yi ZM, Liu F, Zhai SS. Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2010;64(9):1310-7.
5. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen D, Sorensen K, Qvitzau S, Bech P. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sertraline in the Prevention of Depression in Stroke Patients. *Psychosomatics.* 2003;44(3):216-21.
6. Chen P, Lin KC, Liing RJ, Wu YC, Chen CL, Chang KC. Validity, responsiveness, and minimal clinically important difference of EQ-5D-5L in stroke patients undergoing rehabilitation. *Qual Life Res.* 2016;25(6):1585-96.
7. Chollet F, Tardy J, Albucher J, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011;10(2):123-30.
8. Guajardo VD, Terroni L, Sobreiro M, Zerbini M, Tinone G, Scaff M, et al. The Influence of Depressive Symptoms on Quality of Life after Stroke: A Prospective Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(1):201-9.
9. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th ed. New York: McGraw-Hill, Professional Publishing; 2015. p.2559-84.
10. Gaillard R, Mir O. Fluoxetine and motor recovery after ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2011;10(6):499; author reply 500-1.
11. Bergersen H, Frosli KF, Stibrant Sunnerhagen K, Schanke AK. Anxiety, Depression, and Psychological Well-being 2 to 5 years Poststroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;19(5):364-9.
12. He YT, Tang BS, Cai ZL, Zeng SL, Jiang X, Guo Y. Effects of Fluoxetine on Neural Functional Prognosis after Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Study in China. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(4):761-70.