

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Olanzapine ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทไทย

เชียรชัย งามทิพย์วัฒนา พ.บ.*

สุชีรา ภัทรายุทธวรรณ์ ปร.ด.*

เรื่องย่อ : ผู้วิจัยสนใจศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Olanzapine ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทไทย วิธีการศึกษาเป็นแบบ open label study ในผู้ป่วยโรคจิตเภทจากโรงพยาบาลศิริราช จำนวน 10 รายที่มีช่วงอายุ 23-55 ปี โดยได้รับยา Olanzapine 10-20 มก.ต่อวัน ติดต่อกัน 6 สัปดาห์ และติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่อง โดยใช้แบบวัด PANSS, BPRS และ CGI เพื่อดูประสิทธิภาพของการรักษา และใช้ UKU side effect rating scale และการตรวจทางเคมีของเลือด เพื่อตรวจสอบผลข้างเคียงของยาทั้งก่อนและหลังการรักษา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดีต่อยา จากการทดสอบความแตกต่างโดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test และ Kruskal Wallis H Test พบว่า CGI score มีการเปลี่ยนแปลงลดลงอยู่ในช่วง 40.38-76.22 เปอร์เซนต์ ในส่วนของอาการด้านบวก และอาการด้านลบ พบว่าค่าของ positive และ negative scale จาก PANSS และ BPRS มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 0.05 ผลข้างเคียงที่พบคือ น้ำหนักเพิ่ม, อาการง่วงนอน และคอแห้ง ไม่พบว่ามีอาการเปลี่ยนแปลงของระดับ liver enzyme หรือผลการตรวจทางเคมีเลือดอื่นๆ และไม่พบอาการข้างเคียงทางด้าน Extrapyrarnidal สรุปผลการศึกษา Olanzapine เป็นยารักษาโรคจิตเภทที่ให้ผลการรักษาดีต่ออาการด้านบวกและอาการด้านลบ โดยไม่พบผลข้างเคียงทางด้าน Extrapyrarnidal และผลข้างเคียงที่รุนแรงอย่างอื่น

Abstract : Efficacy and Safety of Olanzapine in the Treatment of Thai Schizophrenic Patients
Thienchai Ngamthipwatthana, M.D.,* Sucheera Phatatharayuttawat, Ph.D.*
*Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University,
Bangkok 10700, Thailand.
Siriraj Hosp Gaz 1999; 51: 337-345.

Olanzapine is a thienobenzodiazepine derivative which displays efficacy in patients with schizophrenia and related psychoses. It has structural and pharmacological properties resembling those of atypical antipsychotic (clozapine) and an improved tolerability profile compared with the classical

antipsychotic drugs. The purpose of this study was to evaluate the efficacy, tolerability and safety of olanzapine in chronic schizophrenic patients. In an open-label study, 10 patients with schizophrenia (DSM-IV), who met the inclusion criteria (CGI score of at least 3, 18 to 65 years of age, no serious unstable medical illnesses), were assigned to receive olanzapine for six weeks after a wash-out period of at least these drugs. Dosages were started at 10 mg/day for at least five days and then adjusted according to each patient's response, but not increased to no more than 20 mg/day. Treatment efficacy, safety and tolerability were evaluated with several well-known rating scales and blood chemistry. Olanzapine significantly reduced the severity of psychotic symptoms (score on clinical global improvement, brief psychiatric rating scale, and positive and negative syndrome scales) from baseline. At the end point, all the subjects were found to have clinically improved (a reduction in total positive and negative syndrome scale and reduction of 40.38 - 76.22 percent in Clinical global improvement). The only side-effects of Olanzapine appeared to be weight gain and drowsiness that was mild in severity with no reports of extrapyramidal side-effects. It was concluded that Olanzapine was well tolerated and effective in treating either positive or negative symptoms in patients with schizophrenia.

บทนำ

โรคจิตเภทเป็นโรคที่พบได้ในประชากรทั่วไป โดยมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1 ในอดีตมีการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่มดั้งเดิม (Conventional antipsychotic) เช่น Haloperidol ในการรักษาโรคนี้ พบว่าประมาณร้อยละ 30 ที่ไม่ตอบสนองต่อยาที่รักษา^{1,2,4} เนื่องจากยาต้านโรคจิตกลุ่มดั้งเดิม ซึ่งออกฤทธิ์ต้านโดปามีนรีเซปเตอร์ (Dopamine receptor antagonist) มีข้อจำกัดในเรื่องประสิทธิภาพ ซึ่งครอบคลุมได้เฉพาะอาการด้านบวก (Positive symptoms) อันได้แก่ อาการความคิดหลงผิด อาการหูแว่ว แต่ไม่สามารถครอบคลุมอาการด้านลบ (Negative symptoms) เช่น อาการแยกตัว ไม่ยินดียินร้าย และขาดแรงจูงใจในการดำเนินชีวิต นอกจากนี้ยาต้านโรคจิตกลุ่มดั้งเดิมมีข้อจำกัดในการรักษาภาวะความเสื่อมในการดำเนินชีวิตในด้านต่างๆ (Deterioration of function) ซึ่งเป็นผลจากภาวะการป่วยเรื้อรังของโรค^{3,4,5,6} นอกจากนี้ผลข้างเคียงจากยา เช่น อาการ Extrapyramidal symptoms, Akathisia, ผลข้างเคียงชนิด anticholinergic และกลุ่มอาการ Neuroleptic malignant syndrome ยังทำให้ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาหรือรับประทานยาไม่ต่อเนื่อง ส่งผลให้เกิดการกลับเป็นซ้ำ และการรักษาเป็นไปอย่างไม่ต่อเนื่อง ก่อให้เกิดการสูญเสียค่าใช้จ่ายทางเศรษฐกิจเป็นอย่างมาก

ปัจจุบัน ได้มีการพัฒนายาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ คือกลุ่ม Atypical antipsychotic โดยยาในกลุ่มนี้มีลักษณะสำคัญ

คือออกฤทธิ์ต้านซีโรโตนิน และ โดปามีนรีเซปเตอร์ (Serotonin-dopamine receptor antagonist) มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการด้านบวกเหมือนยาต้านโรคจิตกลุ่มดั้งเดิม ในขณะที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการด้านลบ และผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบดั้งเดิมสูงกว่า⁸ รวมถึงการเกิดผลข้างเคียงแบบ Extrapyramidal ต่ำ⁹ ยาต้านโรคจิต Clozapine ซึ่งมีรายงานว่าประมาณ ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Treatment resistant schizophrenia) ตอบสนองดีต่อยาตัวนี้ แต่ Clozapine ก็มีข้อจำกัดในเรื่องความปลอดภัย เนื่องจากทำให้เกิดผลข้างเคียงที่สำคัญคือ Agranulocytosis^{1,2,9,10} ผู้ป่วยที่ใช้ยาตัวนี้จึงจำเป็นต้องตรวจเลือดหาระดับของเม็ดเลือดขาวทุกสัปดาห์ ทำให้ไม่สะดวกในการใช้ ดังนั้นจึงได้มีการพัฒนายาใหม่ๆ ขึ้นมาเพื่อให้ได้ทั้งประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท

ยา Olanzapine เป็นอนุพันธ์ของ Thienobenzodiazepine ที่มี Affinity ต่อ 5HT_{2A/2C} receptor, D1, D2 และ D4 receptors, Histamine, Alpha1 และ Muscarinic cholinergic receptors ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คล้ายคลึงกับ Clozapine มีประสิทธิภาพในการรักษาทั้งอาการด้านบวกและอาการด้านลบ¹¹ อีกทั้งมีความปลอดภัยในการใช้และเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาน้อย¹² อีกทั้งมีความสะดวกในการบริหารยา คือ รับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง ทำให้มี compliance สูงและให้ผลในการรักษา

แบบต่อเนื่องดี จากการศึกษที่ผ่านมาพบว่า Olanzapine มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยโรค Schizophrenia ที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน และถึงแม้จะมีรายงานในต่างประเทศเกี่ยวกับผลการรักษาโรค Schizophrenia ด้วยยา Olanzapine ว่าได้ผลดีแล้วก็ตาม¹³⁻¹⁷ คณะผู้วิจัยเห็นควรทำการศึกษาศักยภาพและความปลอดภัยของยานี้ในกลุ่มคนไทย ทั้งนี้เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้มาประยุกต์ใช้ในการจัดการเรียนการสอนแก่นักศึกษาแพทย์และแพทย์ประจำบ้าน อีกทั้งเป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรค Schizophrenia อีกทางหนึ่งด้วย

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Olanzapine ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทไทย

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการสิทธิมนุษยชนเกี่ยวกับการวิจัยในคนจากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ตารางที่ 1. Exclusion criteria

Exclusion criteria

Patients will be excluded from the study for any of the following reasons:

- [1] Female patients who are either pregnant or lactating.
- [2] Serious, unstable illnesses including hepatic, renal, gastroenterological, respiratory, cardiovascular (including ischemic heart disease), endocrinological, neurological, immunological, or haematological disease such that hospitalization for the disease is anticipated within three months or death is anticipated within three years.
- [3] Narrow-angle glaucoma.
- [4] Leukopenia or history of leukopenia without a clear and resolved etiology.
- [5] Current jaundice, positive hepatitis B surface antigen (HBsAg) or positive IgM fraction of the hepatitis B core antibody (anti-HBc[IgM]). Note: positive total hepatitis B core antibody (anti-HBc) is not exclusionary.
- [6] History of severe allergies or multiple adverse drug reactions.
- [7] DSM-IV substance (alcohol or other drugs) abuse or dependence within the previous three months.
- [8] Judged clinically to be a serious suicidal risk.
- [9] One or more seizures without a clear and resolved etiology.
- [10] Participation in a clinical trial of another investigational drug within one month (30 days) prior to study entry.
- [11] Treatment with an injectable depot neuroleptic within less than one dosing interval between depot neuroleptic injections prior to visit 1.

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบวิธีเปิด 6 สัปดาห์ (6 weeks pilot prospective clinical open trial, non-comparative, one sample study) โดยใช้ผู้ป่วยจำนวน 10 ราย เป็นเพศหญิง และเพศชายที่มีอายุตั้งแต่ 23-55 ปี และมีความสนใจที่จะเข้าร่วมการศึกษา โดยการเซ็นหนังสือยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทตามเกณฑ์การวินิจฉัยของสมาคมจิตแพทย์แห่งอเมริกา (DSM- IV Criteria) มีอาการระดับความรุนแรง ตาม Clinical global Impression (CGI score) โดยกำหนดเกณฑ์ที่มีค่ามากกว่า 3 และจะต้องไม่มีประวัติของการแพ้ยาอย่างรุนแรง และอื่นๆ ตามที่ระบุไว้ใน Exclusion criteria (ตารางที่ 1)

วิธีดำเนินการวิจัย มีขั้นตอนดังนี้

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจร่างกายและวินิจฉัยตาม DSM - IV ว่าเป็นโรคจิตเภท รวมทั้งการตรวจเคมีเลือดเพื่อหาความผิดปกติต่างๆ ของร่างกาย และเมื่อได้รับการวินิจฉัยแล้ว ผู้ป่วยจะได้รับคำอธิบายและข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษาครั้งนี้ รวมถึงสิทธิของผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยเห็นด้วยและสมัครเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยจะต้องเซ็นหนังสือ

ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ผู้ป่วยจะได้รับยา Olanzapine ชนิด 10 มิลลิกรัม ในขนาด 10-20 มิลลิกรัม รับประทานติดต่อกัน เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ โดยที่ผู้ป่วยจะต้องมารับการติดตามผลการรักษา โดยการตรวจร่างกายรวมทั้งประเมินผลการรักษาโดยใช้แบบประเมินต่างๆ ทุกสัปดาห์ ซึ่งประกอบด้วยเครื่องมือ Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) และ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) เพื่อ

พิจารณาการเปลี่ยนแปลงของอาการด้านบวกและอาการด้านลบ, Clinical global impression (CGI scale) เพื่อพิจารณาอาการโดยรวมของผู้ป่วย, และ UKU side effect rating scale ซึ่งจะเป็นการประเมินผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นหลังการใช้ยา

การประเมินผลของการศึกษาหลังจากรับประทานยาจนครบ 6 สัปดาห์แล้ว (visit ที่ 8) ให้ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์อีกครั้งเพื่อทำการตรวจร่างกาย ตรวจเคมีเลือดเพื่อ

ตารางที่ 2. แผนการศึกษา

Visit	การปฏิบัติ	Intervention
1	- คัดเลือกผู้เข้าร่วมศึกษาตามเกณฑ์ที่ตั้งไว้ - อธิบายวิธีการศึกษาและทำ inform consent - ตรวจทางห้องปฏิบัติการ - ตรวจประเมินด้วยเครื่องมือที่ทำการวัด (PANSS, BPRS, CGI, UKU side effect)	Wash-out period
2	- ตรวจประเมินด้วยเครื่องมือที่ทำการวัด (PANSS, BPRS, CGI, UKU side effect) - ประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา	ให้ยาครั้งที่ 1
3	- ตรวจประเมินด้วยเครื่องมือที่ทำการวัด (PANSS, BPRS, CGI, UKU side effect) - ประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา	ให้ยาครั้งที่ 2
4	- ประเมินเฉพาะ CGI - ประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา	ให้ยาครั้งที่ 3
5	- ตรวจประเมินด้วยเครื่องมือที่ทำการวัด (PANSS, BPRS, CGI, UKU side effect) - ประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา	ให้ยาครั้งที่ 4
6	- ประเมินเฉพาะ CGI - ประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา	ให้ยาครั้งที่ 5
7	- ประเมินเฉพาะ CGI - ประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา	ให้ยาครั้งที่ 6
8	- ตรวจทางห้องปฏิบัติการ - ตรวจประเมินด้วยเครื่องมือที่ทำการวัด (PANSS, BPRS, CGI, UKU side effect)	ให้ยาครั้งที่ 7 สิ้นสุดการศึกษาและประเมินผลการศึกษา

ประเมินผลการรักษาทั้งด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัย โดยวางแผนการศึกษาไว้ดังตารางที่ 2

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยนี้วิเคราะห์ข้อมูลด้วย โปรแกรม SPSS for Window version 7.5 โดยใช้สถิติแบบพรรณนา สำหรับ baseline และ output data และทำการเปรียบเทียบ outcome variables โดยการวิเคราะห์ด้วย Wilcoxon Signed Ranks Test การวิเคราะห์ครั้งนี้เป็นแบบ intention to treat analysis กำหนดค่านัยสำคัญของความแตกต่างที่ 0.05 สำหรับค่าความเปลี่ยนแปลงของ scales ต่างๆ ในแต่ละช่วงของการศึกษานั้น ทำการวิเคราะห์ด้วย Kruskal Wallis H Test โดยกำหนดค่านัยสำคัญของความแตกต่างที่ 0.05

ผล

ผู้ป่วยจำนวน 10 ราย แยกเป็นเพศชาย 4 และเพศหญิง 6 ราย ช่วงอายุระหว่าง 23-55 ปี ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 36.5 ปี สมัครเข้าร่วมในการศึกษานี้ตลอดจนครบ 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยมาตามนัดทุกครั้งและอยู่ร่วมจนถึงสิ้นสุดการศึกษา

ประสิทธิภาพของยา

ผู้ป่วยทั้งหมดตอบสนองดีต่อยา Olanzapine ทั้งอาการด้านบวกและอาการด้านลบโดยมีความแตกต่างระหว่าง scale เมื่อเริ่มต้นการศึกษา และภายหลังสิ้นสุดการศึกษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น .05 จากแบบประเมิน PANSS, BPRS ทั้งในด้าน positive และ negative scores รวมทั้ง CGI Score โดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test ดังปรากฏในตารางที่ 3

ตารางที่ 3. Mean improvement from baseline in psychopathology rating scales after six weeks of Olanzapine treatment

Measurement	Baseline (visit 2)		Final visit (visit 8)		P-value
	Mean	SD	Mean	SD	
BPRS-total	29.67	11.75	9.67	7.09	.008
BPRS-positive	11.56	2.88	4.00	3.00	.007
BPRS-negative	6.56	3.74	1.56	1.94	.007
BPRS-anxiety	4.56	3.61	2.56	2.13	.050
PANSS-total	89.11	21.92	49.78	13.02	.008
PANSS-general	41.56	11.74	24.78	5.89	.008
PANSS-positive	22.89	6.09	12.33	4.72	.007
PANSS-negative	24.67	7.55	12.67	5.24	.008
CGI-severity	4.78	0.83	2.78	0.83	.007

จากการศึกษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงในส่วนของการด้านบวกและอาการด้านลบลดลงอยู่ในช่วง 40.38-76.22 เปอร์เซ็นต์ ดังปรากฏในตารางที่ 4

ตารางที่ 4. Mean, SD change in score and percentage change from baseline in psychopathology rating scales after six weeks of Olanzapine treatment

Measurement	Change in score		% change
	Mean	SD	
BPRS-total	20.00	7.84	67.41
BPRS-positive	7.56	1.74	65.40
BPRS-negative	5.00	2.87	76.22
BPRS-anxiety	2.00	2.40	43.86
PANSS-total	39.33	13.11	44.14
PANSS-general	16.78	7.56	40.38
PANSS-positive	10.59	3.75	46.13
PANSS-negative	12.00	4.58	48.64
CGI-severity	2.00	0.71	41.84

เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างในแต่ละช่วงของการให้ยา กล่าวคือระหว่าง baseline (visit 2) กับ visit 3, visit 5 และ final visit (visit 8) พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากแบบประเมิน

PANSS, BPRS ทั้งในด้าน positive และ negative scores รวมทั้ง CGI Score โดยใช้ Kruskal Wallis H Test ทดสอบ ดังปรากฏในตารางที่ 5

ตารางที่ 5. Change in severity in psychopathology rating scales for each visit

Measurement	Baseline Mean	(Visit 2) SD	Visit Mean	3 SD	Visit Mean	5 SD	Final Mean	(Visit 8) SD	P-value .000
BPRS-total	29.67	11.75	24.90	13.17	16.90	12.77	9.67	7.09	.000
BPRS-positive	11.56	2.88	9.10	4.07	6.40	4.30	4.00	3.00	.000
BPRS-negative	6.56	3.74	5.90	3.54	3.10	2.99	1.56	1.94	.000
BPRS-anxiety	4.56	3.61	3.70	3.20	3.30	3.13	2.56	2.13	.000
PANSS-total	89.11	21.92	80.10	22.92	63.90	24.31	49.78	13.02	.000
PANSS-general	41.56	11.74	37.20	11.89	31.00	12.16	24.76	5.89	.000
PANSS-positive	22.89	6.09	20.10	6.92	16.00	6.86	12.33	4.72	.000
PANSS-negative	24.67	7.55	22.80	6.89	16.90	7.26	12.67	5.24	.000
CGI-severity	4.78	0.83	4.50	1.08	3.40	1.07	2.78	0.83	.000

ผลข้างเคียงของยา

ตารางที่ 6 แสดงถึงผลข้างเคียงที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่เป็นอาการข้างเคียง ที่ไม่รุนแรง ส่วนใหญ่อยู่ในระดับเล็กน้อยถึง ปานกลาง ผู้ป่วยทั้งหมดสามารถทนต่ออาการข้างเคียงและร่วมมือต่อการรักษาต่อจนจบการศึกษา อาการที่พบมากที่สุดคือน้ำหนักเพิ่ม และง่วงนอนมากกว่าปกติ ไม่พบมีความเปลี่ยนแปลงของ vital sign ตลอดช่วงการศึกษา รวมทั้งอาการ extrapyramidal symptom ซึ่งพบ

ได้น้อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต ไม่ปรากฏพบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยที่ผู้ป่วยหลายรายมีประวัติ เคยมีอาการดังกล่าวมาก่อน จากยาด้านโรคจิตเดิมที่เคยได้รับมาก่อน

จากการเปรียบเทียบ ผล Laboratory test ระหว่างเริ่มต้นการศึกษากับผลภายหลังครบระยะเวลาการศึกษาไม่พบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของเลือด

ตารางที่ 6. Incidence of spontaneously reported treatment-emergent adverse events

Event	n	%
Weight	10	100
Decreased salivation	1	10
Increase duration of sleep	2	20
Blood chemistry		
- CBC	-	-
- Change in SGPT and SGOT	-	-

หมายเหตุ: การตรวจเคมีเลือดไม่พบการเปลี่ยนแปลงผิดไปจากค่าปกติ หรือค่าเปลี่ยนแปลงสูงเป็น 3 เท่าจากค่า baseline ในกรณีของ SGOT และ SGOT

วิจารณ์

จากผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่า การตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยจิตเภทไทยไม่แตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ ในรายงานของ Beasley และคณะ ซึ่งได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ olanzapine ในขนาดต่างๆ กัน กับยาหลอกในช่วง 6 สัปดาห์ของการรักษา พบว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มจะตอบสนองต่อยาในขนาดสูง (12.5 - 17.5 มก./วัน) โดยค่า BPRS ใน subscale บวก ลดลงจากค่าเริ่มต้น

65.40 เปอร์เซนต์ ส่วน subscale ลบ ลดลงจากค่าเริ่มต้น 76.22 เปอร์เซนต์¹⁴ ในขณะที่การศึกษานี้ขนาดยาเฉลี่ยอยู่ที่ 15 - 20 มก./วัน และ ค่า PANSS ในส่วนของอาการด้านบวกและอาการด้านลบลดลง 46.13 และ 48.64 เปอร์เซนต์ตามลำดับเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ส่วนในเรื่องของผลข้างเคียงก็เช่นเดียวกัน จากการศึกษานี้พบว่าผลข้างเคียงในผู้ป่วยไทยไม่มาก และไม่รุนแรง ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ ปัญหาในเรื่องของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นมาก

ง่วงนอน และอาการปากคอแห้ง เหมือนเช่นการศึกษาในต่างประเทศ¹⁴ น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น โดยทั่วไปประมาณ 2 กิโลกรัม และจะเกิดขึ้นในช่วง 6 สัปดาห์แรก โดยหลังจากนั้นน้ำหนักตัวของผู้ป่วยจะคงที่ในระดับนั้น¹⁸ ในขณะที่ผลข้างเคียงแบบ Extrapyramidal ซึ่งปกติจะพบบ่อยในผู้ป่วยซึ่งใช้ยาในกลุ่มเดิม (Conventional or typical antipsychotic drugs) ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบในผู้ป่วยไทย ซึ่งผลไม่แตกต่างจากการศึกษาของ Beasley และคณะ¹⁷

ส่วนการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของเลือดนั้น ในขณะที่การศึกษาของ Beasley และคณะ พบว่า 9.2 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงมีการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ตับคือ alanine aminotransferase (ALT)¹⁴ ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ตับผิดปกติจากค่าปกติ

สรุป

จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า Olanzapine มีประสิทธิภาพต่ออาการด้านบวกและอาการด้านลบ โดยมีการเปลี่ยนแปลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 0.05 จาก PANSS, BPRS ทั้งในด้าน positive และ negative scores รวมทั้ง CGI Score โดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test และ Kruskal Wallis H Test ผลโดยรวมจากเริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดการรักษาในช่วง 6 สัปดาห์ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของอาการในทางดีขึ้นอยู่ในช่วง 40.38 - 76.22 %

ผลข้างเคียงที่พบคือ น้ำหนักเพิ่ม, อาการง่วงนอน, คอแห้ง และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ liver enzyme หรือผลการตรวจเคมีของเลือด รวมทั้งไม่พบ

อาการข้างเคียงทางด้าน EPS ที่ชัดเจน ความร่วมมือต่อการรักษาอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่ในเกณฑ์ดีมาก ซึ่งอาจมีสาเหตุจาก การรับประทานยาที่ง่าย คือ เพียงวันละครั้ง และที่สำคัญผลข้างเคียงพบน้อยมากผลโดยรวมของอาการความเจ็บป่วยดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัด โดยที่ผู้ป่วยทั้งหมดได้ประเมินผลการรักษาด้วยตนเองว่าดีขึ้นอย่างชัดเจน

ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ open trial จึงควรมีการศึกษาแบบ controlled trial ต่อไป เพื่อเปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของกลุ่มยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ และยาในกลุ่มดั้งเดิม
2. การศึกษาใน Cost-benefit analysis ยังเป็นข้อที่ควรคำนึงเพราะราคาขายในกลุ่มนี้มีราคาสูงกว่ายาในกลุ่มดั้งเดิมมาก
3. โรคจิตเภทเป็นความเจ็บป่วยที่เรื้อรังระยะยาว การนำผลจากการวิจัยระยะสั้นไปปรับใช้ คงต้องพิจารณาอย่างรอบคอบ

ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย

1. เพื่อเป็นข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Olanzapine ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทไทย
2. เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้มาประยุกต์ใช้ในการจัดการเรียนการสอนแก่นักศึกษาแพทย์และแพทย์ประจำบ้าน
3. เพื่อนำผลการศึกษามาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patients. J Clin Psychiatry 1996; 57: 35-40.
2. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry, 8th eds. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1998: 456-91.
3. Sartorius N, deGirolamo G. Preface. Schizophr Bull 1991; 17: 371-3.
4. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Washington DC., 1997: 18-19.

5. Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bull* 1991; **17**: 263-97.
6. Andersson C, Chakos M, Mailman R, Lieberman J. Emerging roles for novel antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* Mar 1998; **21**:151-79.
7. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National institute of mental health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; : 239-46.
8. Chouinard G, Vainer JL, Belanger MC, et al. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; **18**:1129-41.
9. Coward DM, Imperato A, Urwyler S, White TG. Biochemical and behavioural properties of clozapine. *Psychopharmacology* 1989; **99**: 6-12.
10. Alvir JM, Lieberman JA, and Safferman AZ. Do white-cell count spikes predict agranulocytosis in clozapine recipients? *Psychopharmacol Bull* 1995; **31**: 311-4.
11. Fulton B, Karen LG. Olanzapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drug* 1997; **53**: 281-98.
12. Beasley Jr. CM, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P. Olanzapine versus placebo : result of a double-blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996; **124**:159-67.
13. Beasley Jr CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of North America double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996; **14**:111-23.
14. Beasley Jr. CM, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996; **124**:159-67.
15. Tollefson GD, Beasley Jr CM, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; **154**: 457-65.
16. Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1997; **154**: 466-74.
17. Beasley Jr CM, Hamilton SH, Crawford AM, et al. Olanzapine versus haloperidol : acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; :125-37.
18. Beasley Jr CM, Tollefson G, Wood A, et al. Safety overview of olanzapine (abstract). Presented at the X World Congress of Psychiatry, 1996: 232.