



โรคจิตเภท (Schizophrenia) : ระบาดวิทยา และการรักษา

ศิริจิต สุทธิจิตต์ พบ.* มานิต ศรีสุรภานนท์ พบ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนบทความเกี่ยวกับระบาดวิทยาและการรักษาโรคจิตเภท จากการศึกษาทั้งในต่างประเทศและในประเทศไทย

วิธีการศึกษา บทความเกี่ยวกับระบาดวิทยาและการรักษาโรคจิตเภทในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา (พ.ศ. 2543-พ.ศ. 2552) ถูกสืบค้นผ่าน Ovid MEDLINE, ฐานข้อมูลงานวิจัยของประเทศไทย, ฐานข้อมูลบรรณานุกรม รายงานวิจัยและวิทยานิพนธ์ โดยใช้คำสำคัญว่า schizophrenia, epidemiology, treatment, thai*, จิตเภท ระบาดวิทยา การรักษา

ผลการศึกษา อุบัติการณ์ของโรคจิตเภทมีค่าประมาณ 15.2 ต่อ 100,000 คนต่อปี และผู้ชายมีแนวโน้มที่จะป่วยเป็นโรคจิตเภทได้มากกว่าผู้หญิง 1.4 เท่า ความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) ประมาณ 4 ต่อ 1,000 คน ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ทุกตัวมีประสิทธิภาพเหนือยาหลอก แต่ยาในกลุ่มนี้อาจมีประสิทธิภาพในการรักษาที่แตกต่างกัน ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่บางตัวอาจมีประสิทธิภาพมากกว่า ยารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิม โดยยา clozapine มีประสิทธิภาพสูงกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยจิตเภทไม่ตอบสนองต่อยาในกลุ่มดั้งเดิม นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยา clozapine ยังมีอัตราการตาย (mortality rate) ต่ำสุดเมื่อเทียบกับยารักษาโรคจิตตัวอื่นๆ ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่จะมีผลข้างเคียงแบบ extrapyramidal น้อยกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิม แต่ยาในกลุ่มใหม่นี้ก็มีผลข้างเคียงอื่นๆ ที่หลากหลาย โดยเฉพาะผลข้างเคียงด้าน metabolic ผลการศึกษาในประเทศไทยพบว่า อัตราการเกิด agranulocytosis ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา clozapine อาจต่ำกว่า ผลการศึกษาในต่างประเทศ โดยพบเพียงร้อยละ 0-0.7 เท่านั้น การรักษาโดยทำให้ชักด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy) ร่วมกับการให้ยารักษาโรคจิตในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาได้ผลดีกว่า การให้ยาเพียงอย่างเดียว และการรักษาทางจิตสังคมแบบต่างๆ สามารถลดอาการทางจิต เพิ่มการรับรู้ ความเจ็บป่วย (insight) ของผู้ป่วยและทำให้ผู้ป่วยมารับการอย่างสม่ำเสมอได้

สรุป ความรู้เกี่ยวกับโรคจิตเภทก้าวหน้าไปอย่างมากในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา งานวิจัยทางด้านระบาดวิทยา บ่งชี้ว่าความชุกและอุบัติการณ์ของโรคจิตเภทมีน้อยกว่าที่คาดการณ์ไว้ งานวิจัยทางด้านการรักษาบ่งชี้ว่า ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่นั้น แท้จริงแล้วประกอบด้วยยาชนิดต่างๆ ที่มีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน และการรักษาทางจิตสังคมบางชนิดมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทอย่างชัดเจน

คำสำคัญ โรคจิตเภท ระบาดวิทยา การรักษา

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2552; 54(ฉบับผนวก 1): 21S-37S

* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200



Schizophrenia : Epidemiology and Treatment

Sirijit Suttajit M.D.*, Manit Srisurapanont M.D.*

Abstract

Objective: To review relevant literature in respect of epidemiology and treatment of schizophrenia, including the studies carried out in Thailand and other countries.

Method: The Ovid MEDLINE, the Thai research databases and the reference databases for research and theses were searched for literature regarding epidemiology and treatment of schizophrenia in the past 10 years by using the following keywords: schizophrenia, epidemiology, treatment (in both Thai and English) and thai*.

Results: Approximately, the incidence of schizophrenia is 15.2 per 100,000 persons per year. Males are more likely to develop schizophrenia than females (male to female risk ratio of 1.4). Lifetime prevalence of schizophrenia is 4 per 1,000 persons. All newer antipsychotics are superior to placebo. Some newer antipsychotics may be more effective than classical antipsychotics in which clozapine was significantly superior to all other antipsychotics, especially for schizophrenic patients refractory to classical antipsychotics. In addition, the mortality rate of schizophrenic patients is also lowest in those receiving clozapine treatment. In comparison to classical antipsychotics, newer antipsychotics have a lower propensity to induce extrapyramidal side effects. However, these agents still have other side effects, especially metabolic side effects. Thai studies have shown that the incidence rate of agranulocytosis in Thai schizophrenic patients given clozapine might be as low as 0-0.7 per cent, which was lower than those reported previously. For refractory patients, electroconvulsive therapy combined with an antipsychotic is superior to antipsychotic treatment alone. Psychosocial treatment also can attenuate psychotic symptoms, improve patients' insight and increase patients' adherence to treatment.

Conclusions: The knowledge on schizophrenia has increased tremendously in the past 10 years. Epidemiological studies reveal that the incidence and the prevalence of schizophrenia may be lower than those reported previously. The intervention studies suggest that a drug group called 'newer antipsychotic' or 'atypical antipsychotic' is actually a diverse group of drugs with various efficacy and side effects. Some psychosocial interventions are clearly helpful for treating schizophrenic patients.

Keywords: schizophrenia, epidemiology, treatment.

J Psychiatr Assoc Thailand 2009; 54(Supplement 1): 21S-37S

* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand 50200

โรคจิตเภทเป็นโรคทางจิตเวชที่รุนแรงติดอันดับหนึ่งในสามของโรคที่มีผลทำให้สูญเสียสมรรถภาพ (disabling effect) มากที่สุด¹ และทำให้เสียชีวิตก่อนเวลาอันควร² ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มีความก้าวหน้าที่ทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคจิตเภทมากขึ้น ผู้นิพนธ์จึงประสงค์ที่จะรวบรวมงานวิจัยที่เกี่ยวข้องด้านระบาดวิทยาและการรักษาโรคจิตเภท ทั้งต่างประเทศและในประเทศไทย เพื่อให้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทชาวไทย

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

อุบัติการณ์และความชุก

McGrath และคณะ (ค.ศ. 2004)³ ได้ทำการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) โดยรวบรวมงานวิจัยเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของโรคจิตเภท (incidence) รวม 161 งานวิจัยจาก 33 ประเทศ พบว่าค่ามัธยฐาน (median) ของอุบัติการณ์โรคจิตเภทอยู่ที่ 15.2 ต่อ 100,000 คนต่อปี (10%-90% quantile ที่ 7.7-43.0 ต่อ 100,000 คนต่อปี) และพบว่าผู้ชายมีแนวโน้มที่จะป่วยเป็นโรคจิตเภทได้สูงมากกว่าผู้หญิงประมาณ 1.4 เท่า (ตารางที่ 1) ผู้ที่พบบ่อยมีแนวโน้มที่จะป่วยเป็นโรคจิตเภทได้มากกว่าผู้ที่เกิดและอยู่ในท้องถิ่นของตนราว 4.6 เท่า และคนที่อยู่ในเมืองมีความเสี่ยงในการเกิดโรคจิตเภทมากกว่าคนที่อยู่ชานเมือง ในปีต่อมา (ค.ศ. 2005) Saha และคณะ⁴ ได้รวบรวมงานวิจัยเกี่ยวกับความชุก (prevalence) ของโรคจิตเภทรวม 188 งานวิจัย จาก 46 ประเทศ พบว่าค่ามัธยฐาน (median) ของความชุกที่จุดหนึ่งของเวลา (point prevalence) เท่ากับ 4.6 ต่อ 1,000 คน (10%-90% quantile ที่ 1.9-10.0 ต่อ 1,000 คน) ค่าความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) ประมาณ 4.0 ต่อ 1,000 คน (10%-90% quantile ที่ 1.9-11.6 ต่อ 1,000 คน) และ Lifetime morbid risk หรือความเสี่ยงที่บุคคลหนึ่งป่วยเป็นโรคจิตเภทในช่วงชีวิตอยู่ที่ 7.2 ต่อ 1,000 คน (10%-90% quantile ที่ 3.10-27.10 ต่อ 1,000 คน)

(ตารางที่ 1) การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของความชุกระหว่างเพศชายและหญิง แม้ว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ของ McGrath และคณะ จะพบว่าผู้ชายมีความเสี่ยงในการป่วยเป็นโรคจิตเภทมากกว่า ผู้หญิงก็ตาม ความไม่ไปด้วยกันของความชุกและอุบัติการณ์โรคอาจเกิดจากความแตกต่างในการดำเนินโรคระหว่างผู้ชายและผู้หญิง²

ในประเทศไทย ช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการสำรวจความชุกของโรคจิตเวชในกลุ่มประชากรทั่วไป ดังนี้

1. นันทิกา ทิวาชาติ และคณะ (พ.ศ. 2544)⁵ ได้สำรวจความชุกของโรคทางจิตเวชในเขตกรุงเทพมหานคร โดยใช้รูปแบบการวิจัยเชิงพรรณนา แบบตัดขวาง สุ่มเลือกประชากรตัวอย่างจำนวน 2,948 ราย อายุ 15-60 ปี โดยคัดกรองด้วยแบบคัดกรอง และให้การวินิจฉัยโดยใช้แบบสอบถามซึ่งดัดแปลงมาจาก Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorder-fourth edition (DSM-IV) และ The Composite International Diagnostic Interview (CIDI) การศึกษานี้พบว่าความชุกชั่วชีวิตของโรคจิตเภทมีค่าราวร้อยละ 1.3 หรือ 13 ต่อ 1,000 คน

2. อนุรักษ์ บัณฑิตยชาติ และคณะ (พ.ศ. 2544)⁶ ได้สำรวจทางระบาดวิทยาของโรคจิตเวชและความรู้เจตคติ ทักษะการปฏิบัติตัวด้านสุขภาพจิตคนไทย โดยใช้เครื่องมือที่ดัดแปลงมาจาก Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorder-fourth edition (DSM-IV) และ The Composite International Diagnostic Interview (CIDI) เช่นกัน ในประชากรตัวอย่างอายุ 15-60 ปี จำนวน 7,157 รายทั่วทุกภาคที่ได้มาจากการสุ่มแบบ multi-stage cluster sampling การศึกษานี้พบว่าโรคจิตเภทมีความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) อยู่ที่ ร้อยละ 0.2 หรือ 2 ต่อ 1,000 คน แม้ว่าผลการสำรวจครั้งนี้จะพบว่าความชุกของโรคจิตเภทต่ำกว่าการสำรวจในประเทศไทยครั้งอื่นมาก แต่ก็ยังอยู่ในช่วง 10%-90% quantile จาก systematic review ของ Saha และคณะ⁴

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ ความชุก และ Lifetime morbid risk ของโรควิตเภทแบ่งตามเพศ^{3,4}

กลุ่ม	Quantile					Mean	SD
	10%	25%	Median	75%	90%		
<u>อุบัติการณ์ (ต่อ 100,000 คน ต่อปี)</u>							
รวม	7.7	10.2	15.2	22.0	43.0	23.7	30.3
ชาย	6.6	11.4	15.0	24.8	34.1	21.8	27.4
หญิง	3.0	6.3	10.0	21.8	30.2	21.3	45.1
<u>ความชุกที่จุดหนึ่งของเวลา (ต่อ 1,000 คน)</u>							
รวม	1.90	2.90	4.56	6.40	10.00	5.98	5.85
ชาย	1.68	2.60	4.31	9.00	11.00	8.06	10.43
หญิง	0.26	1.49	2.99	8.55	12.50	5.81	6.65
<u>ความชุกชั่วชีวิต (ต่อ 1,000 คน)</u>							
รวม	1.86	3.00	4.00	6.55	11.55	5.53	4.47
ชาย	1.29	2.59	3.70	5.00	12.80	4.93	4.54
หญิง	0.71	1.59	3.80	7.00	11.40	4.76	3.78
<u>Lifetime morbid risk (ต่อ 1,000 คน)</u>							
รวม	3.10	4.70	7.20	17.20	27.10	11.88	10.80
ชาย	1.46	3.15	4.05	7.10	14.80	6.23	5.85
หญิง	0.86	3.00	4.56	6.10	12.40	5.61	4.86

3. พรเทพ ศิริวนารังสรรค์ และคณะ (พ.ศ. 2547)⁷ ได้ศึกษาความชุกและการกระจายตามเพศและกลุ่มอายุของโรควิตเภทในประเทศไทยทั้ง 4 ภาคยกเว้นกรุงเทพมหานคร โดยใช้แบบคัดกรอง และให้การวินิจฉัยโดยใช้ Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) ผู้วิจัยสุ่มเลือกประชากรตัวอย่างจำนวน 11,700 ราย อายุ 15-59 ปี ที่ได้มาจากการสุ่มแบบ Stratified two-stage cluster sampling ผลการศึกษาพบว่าความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) ของโรควิตเภท (psychotic disorders) มีค่าประมาณร้อยละ 1.2 และความชุกที่จุดหนึ่งของเวลา (point prevalence) เท่ากับร้อยละ 0.6 หรือ 6 ต่อ 1,000 คน โดยพบความชุกในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือสูงที่สุด การศึกษานี้ไม่ได้แยกชนิดของโรควิตเภท (psychotic disorders) ทำให้ค่าที่ได้เป็นผลรวมของผู้ป่วยหลายโรค เช่น schizophrenia, delusional

disorders, organic psychosis, schizoaffective disorder และ acute psychotic disorder

ผลการศึกษาด้านระบาดวิทยาของโรควิตเภทในประเทศไทยยังมีความแตกต่างกันอยู่มาก ความแตกต่างนี้อาจเกิดจากความแตกต่างของกลุ่มประชากรที่ทำการสำรวจ (เช่น ประชากรในเมืองกับประชากรทั่วไป) และเครื่องมือที่ใช้ในการสำรวจ

การสำรวจความชุกของโรควิตเภทในโรงพยาบาลพบว่า

1. พงษ์ศักดิ์ สมใจ และคณะ (พ.ศ. 2550)⁸ ศึกษาโดยสุ่มเลือกเพิ่มประวัติผู้ป่วยนอก 8,876 ราย จาก 106,512 รายที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นศรีนครินทร์ ในปี พ.ศ. 2548 พบว่าเป็นผู้ป่วยโรควิตเภท (รหัส F20 ตาม ICD-10) มากที่สุดเป็นจำนวน 3,788 ราย (ร้อยละ 42.7)

2. จูทามาส โกสิยกุล (พ.ศ. 2551)⁹ ศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนของพระสงฆ์ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสงฆ์ทั้งแผนกผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกของกลุ่มงานจิตเวช ในช่วงปี พ.ศ. 2546 ถึง 2550 โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม ICD-10 พบว่าความชุกของโรคจิตเภท (รหัส F20) ในพระสงฆ์ที่มารับการรักษาทางจิตเวช เท่ากับ 1,160 ราย (ร้อยละ 15.28) โดยพบสูงเป็นอันดับสองรองจากโรควิตกกังวล (รหัส F41) (ร้อยละ 45.38) และสูงกว่าภาวะซึมเศร้า (รหัส F32) ซึ่งอยู่อันดับสาม (ร้อยละ 13.43)

ภาวะ Metabolic syndrome ในผู้ป่วยจิตเภท

ตามเกณฑ์ของ International Diabetes Federation (IDF) ผู้ที่มีภาวะ metabolic syndrome จะมีภาวะอ้วนลงพุง (central obesity) ร่วมกับปัจจัยอีกสองอย่าง (หรือมากกว่า) ดังต่อไปนี้ ไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง, ไขมัน HDL ในเลือดต่ำ ความดันโลหิตสูง หรือน้ำตาลในเลือดสูง¹⁰ ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา ภาวะ metabolic syndrome ได้รับการสนใจกันมากขึ้น จากการศึกษา Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)¹¹ พบว่า ความชุกของภาวะ metabolic syndrome ในผู้ป่วยจิตเภทมีค่าสูงถึงร้อยละ 40.9 และ 42.7 ตามเกณฑ์วินิจฉัยของ National Cholesterol Education Program (NCEP) และ American Heart Association (AHA) ตามลำดับ ซึ่งค่าความชุกดังกล่าวสูงกว่าความชุกที่พบในประชากรทั่วไปประมาณ 2.3 เท่าในเพศชาย และ 3.2 เท่าในเพศหญิง ในปัจจุบัน ยังไม่ทราบสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยโรคจิตเภทเสี่ยงต่อภาวะ metabolic syndrome มากกว่าคนทั่วไป แต่ปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้อง คือ ยารักษาโรคจิตเภท และรูปแบบการใช้ชีวิตของผู้ป่วย เช่น การสูบบุหรี่ และทำกิจกรรมต่างๆ น้อยกว่าคนทั่วไป¹¹

ในประเทศไทยมีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ metabolic syndrome ในผู้ป่วยจิตเภทดังนี้

1. พรพรรณ ตัณฑ์ศุภศิริ และคณะ (พ.ศ. 2551)¹² ได้ศึกษาความชุกของ metabolic syndrome ในผู้ป่วยจิตเภทที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกจิตเวช โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยใช้เกณฑ์ของ International Diabetes Federation (IDF) และ updated Adult Treatment Panel III (ATP III) ผู้วิจัยพบว่าความชุกของภาวะ metabolic syndrome มีค่าร้อยละ 15.4 และร้อยละ 20.5 ตามเกณฑ์ IDF และ updated ATP III ตามลำดับ ปัจจัยที่พบว่าสัมพันธ์กับภาวะ metabolic syndrome ได้แก่ การได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (OR 3.3, 95%CI 1.1-10.1) และการมีประวัติญาติสายตรงเป็นโรคความดันโลหิตสูง (OR 3.2, 95%CI 1.1-9.8)

2. มานิต ศรีสุรภานนท์ และคณะ (พ.ศ. 2550)¹³ ศึกษาอุบัติการณ์ของ metabolic syndrome ที่ระยะเวลา 6 และ 12 เดือน พบว่า เมื่อแรกเริ่มมีผู้ป่วยจิตเภทจำนวน 13 รายจาก 57 ราย (ร้อยละ 22.8) เข้าได้กับภาวะ metabolic syndrome ตามเกณฑ์ของ IDF และเมื่อติดตามผู้ป่วย 35 จาก 44 รายที่เหลือ พบว่า 7 (ร้อยละ 20.0) เกิดภาวะ metabolic syndrome ภายใน 12 เดือน ผู้วิจัยไม่พบว่ามีความแตกต่างในด้านเพศ อายุ อายุที่เริ่มเป็นโรค จำนวนการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือโรคเกี่ยวกับ metabolic ในญาติสายตรง ระหว่างทั้งสองกลุ่มแต่อย่างใด อย่างไรก็ตาม การไม่พบความแตกต่างดังกล่าวอาจเกิดจากขนาดตัวอย่างที่เล็กเกินไปก็ได้

ความชุกและอุบัติการณ์ของภาวะ metabolic syndrome ในผู้ป่วยจิตเภทชายไทย^{12,13} มีค่าต่ำกว่าอัตราที่พบในต่างประเทศ¹¹ เนื่องจากเกณฑ์การวินิจฉัยที่ใช้ในการวิจัยได้รับการปรับให้เหมาะสมกับชาวเอเชียแล้ว จึงน่าจะเชื่อได้ว่าผู้ป่วยจิตเภทชาวไทยเสี่ยงต่อภาวะ metabolic syndrome น้อยกว่าผู้ป่วยจิตเภทอเมริกันจริง อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างดังกล่าวอาจเกิดจากปัจจัยอื่นได้ด้วยเช่นกัน เช่น เชื้อชาติ พันธุกรรม อัตราการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ หรือรูปแบบการดำเนินชีวิต

การรักษา

การรักษาทางชีวภาพ (Biological treatment)

งานวิจัยเกี่ยวกับยารักษาโรคจิตในต่างประเทศ

ในปี ค.ศ. 1988 John Kane ได้รายงานประสิทธิผลของยา clozapine ในการรักษาโรคจิตเภทที่ไม่ตอบสนองต่อยา ซึ่งจัดเป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (newer antipsychotic) ตัวแรก¹⁴ หลังจากนั้น ก็ได้มีการพัฒนา ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ขึ้นอีกหลายขนาน และเริ่มเป็นที่นิยมใช้มากขึ้นเรื่อยๆ โดยผลงานวิจัยจำนวนไม่น้อยที่แสดงให้เห็นว่า ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มีผลข้างเคียงแบบ extrapyramidal น้อยลง ช่วยลดอาการด้านลบ ช่วยลดอาการซึมเศร้า และเพิ่มคุณภาพชีวิต ได้ดีกว่า ยารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิม (typical antipsychotic) แม้ว่า ยากลุ่มใหม่จะมีราคาแพงกว่ายากลุ่มดั้งเดิมหลายเท่าตัว แพทย์จำนวนมากก็พิจารณาเลือกใช้โดยคำนึงถึงประโยชน์ดังกล่าว ในระยะหลัง ได้มีความพยายามที่จะศึกษาเปรียบเทียบยารักษาโรคจิตชนิดต่างๆ ให้เหมือนกับโลกความเป็นจริง (real-world setting) มากที่สุด โดยมีงานวิจัยขนาดใหญ่ 3 เรื่อง ดังนี้

1. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)

1.1 CATIE phase1^{15,16}

ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ. 2001-2004 Lieberman และคณะ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยารักษาโรคจิต โดยในระยะที่ 1 ทำการศึกษาแบบ double-blinded trial ในผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรังจำนวน 1,493 ราย จาก 57 สถาบันทั่วประเทศสหรัฐอเมริกา อาสาสมัครวิจัยถูกสุ่มให้ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone) หรือ perphenazine ซึ่งเป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิมแบบ medium potency โดยมีจุดประสงค์ที่จะเปรียบเทียบประสิทธิผล (effectiveness) ของ ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ กับ perphenazine ในสภาพที่ใกล้เคียงกับการรักษาผู้ป่วยในเวชปฏิบัติประจำวัน เกณฑ์

การคัดเลือก (inclusion criteria) ของงานวิจัยนี้จึงเปิดกว้าง เพื่อให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถเข้าร่วมได้ ผู้วิจัยพบว่าร้อยละ 74 ของผู้ป่วยหยุดการรักษาในช่วง 18 เดือนของการศึกษา โดยระยะเวลาเฉลี่ยในการคงการรักษาอยู่ที่ 4.6 เดือนเท่านั้น ยา olanzapine มีอัตราการหยุดการรักษาต่ำสุดที่ร้อยละ 64 ในแง่ของประสิทธิผล (effectiveness) ผู้วิจัยไม่พบว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ดีกว่ายา perphenazine ทั้งในแง่ของประสิทธิผลโดยรวม การลดกลุ่มอาการด้านลบ การรักษาอาการด้าน cognition คุณภาพชีวิต หรือการทำงานด้านจิตสังคม (psychosocial functioning)

งานวิจัยดังกล่าวยังพบอีกด้วยว่า ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่แต่ละตัวทำให้เกิดผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน โดยยา olanzapine ทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นและทำให้เกิดไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) มากที่สุด ยา quetiapine ทำให้เกิดผลข้างเคียงชนิด anticholinergic มากที่สุด ยา risperidone ทำให้เกิด hyperprolactinemia และ sexual side effects มากที่สุด ในขณะที่ยา perphenazine ทำให้ผู้ป่วยหยุดรับการรักษาจากผลข้างเคียงแบบ extrapyramidal มากที่สุด เป็นที่น่าสังเกตว่างานวิจัยนี้ไม่พบความแตกต่างของผลข้างเคียงแบบ extrapyramidal รวมทั้ง akathisia หรือ movement disorders ระหว่างยาขนานต่างๆ อย่างมีนัยสำคัญ

1.2 CATIE phase2

1.2.1 Efficacy arm (phase 2E)¹⁷

ในระยะที่ 2 นี้ อาสาสมัครวิจัยที่หยุดยาในระยะที่ 1 เนื่องจากขาดประสิทธิภาพ (lack of efficacy) จะเข้าสู่ phase 2E (efficacy arm) ซึ่งผู้ป่วย จะได้รับการสุ่มอีกครั้งเพื่อให้ได้รับยา clozapine หรือ ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวที่สองซึ่งไม่ซ้ำกับตัวเดิม โดยผู้ป่วยและแพทย์จะทราบหากได้รับยา clozapine (open-label) มีผู้เข้าร่วมในระยะ 2E นี้ 99 ราย ผลการศึกษาพบว่ายา clozapine มีประสิทธิผลสูงกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีระยะ

เวลาก่อนที่จะผู้ป่วยจะหยุดรับการรักษานี้เนื่องจากขาดประสิทธิผล (time to discontinuation for lack of efficacy) นานถึง 10 เดือน ซึ่งนานเป็นสองเท่าของระยะเวลาของยา olanzapine ที่มีประสิทธิผลตามมาเป็นอันดับสอง

1.2.2 Tolerability arm (phase 2T)¹⁸

ผู้ที่หยุดยาเนื่องจากทนผลข้างเคียงของยารักษาโรคจิตในระยะที่ 1 ไม่ได้ รวมทั้งผู้ป่วยที่ไม่ต้องการได้รับยา clozapine จะเข้าสู่ระยะ 2T (tolerability arm) ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับยา olanzapine, quetiapine, risperidone หรือ ziprasidone ที่ไม่ซ้ำกับตัวเดิม ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone และ olanzapine คงอยู่ในการรักษาที่นานที่สุด ที่ 7.0 และ 6.3 เดือน ตามลำดับ ในแง่ของผลข้างเคียงด้าน metabolic พบว่ายา olanzapine ทำให้น้ำหนักเพิ่มและไขมันในเลือดเพิ่มขึ้นมากที่สุด ในขณะที่ยา risperidone และ quetiapine ไม่ทำให้น้ำหนักเปลี่ยนแปลงและยา ziprasidone ทำให้น้ำหนักลดมากที่สุด

1.3 CATIE phase3¹⁵

ในระยะที่ 3 ผู้ป่วยจำนวน 270 รายที่หยุดยาในระยะที่ 2 สามารถเลือกยารักษาโรคจิตด้วยตนเอง โดยได้รับคำแนะนำจากแพทย์ ยาที่เลือกได้มีดังนี้ aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone, perphenazine, ยาฉีด fluphenazine decanoate หรือยาร่วมสองตัวของยาข้างต้น ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่เลือกยา fluphenazine decanoate และ perphenazine โดยมีเพียง 9 รายและ 4 ราย ตามลำดับ และแม้ว่าผลการศึกษาในระยะที่ 2 จะพบว่ายา clozapine มีประสิทธิผลดีในการรักษาโรคจิตเภทที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น แต่ก็มีผู้ป่วยเพียง 37 รายเท่านั้นที่เลือกรับยา clozapine อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมีอาการทางจิตมากมีแนวโน้มที่จะเลือกยา clozapine หรือยาร่วมสองตัว ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย (body mass index) สูงมีแนวโน้มที่จะเลือกยา aripiprazole และ ziprasidone ผลการศึกษาหลังได้รับยาตัวที่เลือกไปพบว่า

ยา olanzapine และ risperidone ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่จัดอยู่ในระดับกลางถึงสูง (moderate or severe adverse effects) น้อยที่สุดในขณะที่ยา quetiapine, clozapine และ ยาร่วมสองตัว ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่จัดอยู่ในระดับกลางถึงสูงมากที่สุด โดยยา quetiapine ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากฤทธิ์ anticholinergic สูงสุด และยา clozapine ทำให้เกิดภาวะกลั้นปัสสาวะไม่ได้ (incontinence) น้ำลายไหล และหน้ามืด ได้บ่อยที่สุดเมื่อเทียบกับยารักษาโรคจิตตัวอื่นๆ

2. The Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS)

2.1 CUtLASS 1

ที่ประเทศสหราชอาณาจักร Jones และคณะ (ค.ศ. 2006)¹⁹ ได้ทำการวิจัยเปรียบเทียบการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้ป่วยโรคจิตเภทโดยที่เน้นออกวิวิจัยให้ใกล้เคียงกับการรักษาในชีวิตจริงเช่นกัน แต่การงานวิจัยแตกต่างจาก CATIE คือ CUtLASS เป็น open randomized trials (ไม่ได้ปกปิดชนิดของยาต่อผู้ป่วยหรือแพทย์) และวิเคราะห์ข้อมูลแบบรวมกลุ่ม ไม่ได้แยกชนิดของยารักษาโรคจิตในกลุ่มใหม่และดั้งเดิมเป็นรายชื่อนานใน CUtLASS 1 ผู้วิจัยศึกษาเปรียบเทียบยารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิม (chlorpromazine, droperidol, flupenthixol, flupenthixol decanoate, fluphenazine decanoate, haloperidol, haloperidol decanoate, loxapine, methotrimeprazine, pipotiazine palmitate, sulpiride, thioridazine, trifluoperazine hydrochloride, zuclopenthixol, zuclopenthixol decanoate) กับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (amisulpride, olanzapine, quetiapine, risperidone) ในผู้ป่วยจิตเภทจำนวน 277 ราย เป็นเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ไม่ได้ดีกว่ากลุ่มดั้งเดิม ในแง่ของการลดอาการทางจิตหรือการเพิ่มคุณภาพชีวิต และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของผลข้างเคียงแบบ extrapyramidal ระหว่างยารักษาโรคจิตทั้งสองกลุ่ม ซึ่งผลการศึกษาที่ใกล้เคียงกับผลการศึกษา ระยะที่ 1 ของ CATIE

2.2 CUtLASS 2

ในระบะที่ 2 ของ CUtLASS²⁰ เปรียบเทียบยา clozapine กับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ (amisulpride, olanzapine, quetiapine, risperidone) ในผู้ป่วย 136 ราย ซึ่งไม่ตอบสนองต่อยารักษาโรคจิตอย่างน้อย 2 ตัว พบว่าผลการศึกษาก็คล้ายคลึงกับผลการศึกษาในระบะที่ 2 CATIE เช่นกัน โดยยา clozapine ทำให้อาการดีขึ้นมากกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ และยังก่อให้เกิดผลข้างเคียงแบบ extrapyramidal น้อยกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ อีกด้วย

3. The Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (EUFEST)

Kahn และคณะ (ค.ศ. 2008)²¹ ทำการศึกษาแบบ open randomized controlled trial เพื่อเปรียบเทียบยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่กับ haloperidol ในผู้ป่วยโรคจิตเภท schizophreniform disorder และ schizoaffective disorder ซึ่งป่วยเป็นโรคจิตครั้งแรกจำนวน 498 ราย การศึกษานี้ทำใน 50 สถาบันจาก 13 ประเทศในทวีปยุโรปและประเทศอิสราเอล โดยผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับยา haloperidol, amisulpride, olanzapine, quetiapine หรือ ziprasidone ผลการศึกษานี้แตกต่างไปจากผลการศึกษาก่อนหน้า โดยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (ยกเว้น quetiapine) หยุดรับการรักษาจากการขาดประสิทธิผลของยาน้อยกว่ายากลุ่มดั้งเดิม (haloperidol) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างระหว่างยาแต่ละตัวในแง่ประสิทธิผลที่วัดจาก positive and negative syndrome scale (PANSS), depressive score และคุณภาพชีวิต ส่วนผลข้างเคียงนั้นแตกต่างกันไปในยาแต่ละชนิดคือ ยา ziprasidone ทำให้เกิด akathisia มากที่สุด ยา haloperidol ทำให้มี parkinsonism มากที่สุด และยา olanzapine ทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นมากที่สุด โดยมีค่าเฉลี่ยที่ 13.9 กิโลกรัมใน 1 ปี นอกจากนี้ ยา olanzapine ยังทำให้เกิด ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia)

และไขมันในเลือดสูง (hypercholesterolemia และ LDL สูง) มากกว่ายารักษาโรคจิตตัวอื่นๆ อีกด้วย

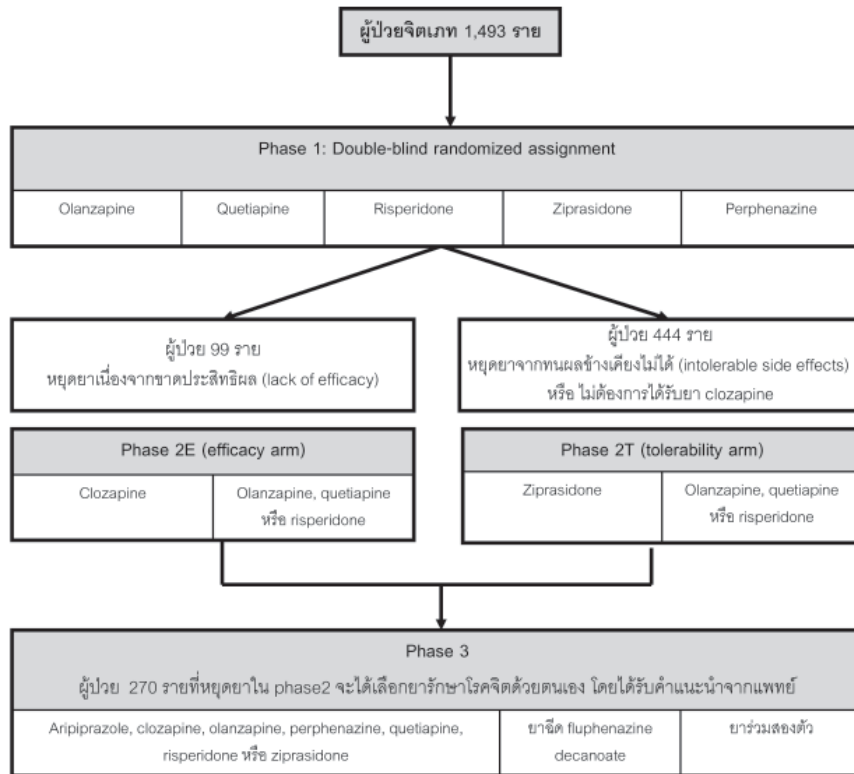
ในปี ค.ศ. 2009 Leucht และคณะ ได้นำเสนอการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) ที่รวบรวมงานวิจัยในด้านต่างๆ 3 ด้าน ดังนี้

1. การเปรียบเทียบยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่กับยาหลอก (placebo)²²

งานวิจัยแบบ randomized controlled trial ที่เปรียบเทียบยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่กับยาหลอกจำนวน 38 งานวิจัย มีผู้เข้าร่วมรวม 7,323 ราย ได้ถูกทบทวนอย่างเป็นระบบ ในด้านประสิทธิผล (efficacy) พบว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ทุกตัวมีประสิทธิผลเหนือยาหลอก และยา haloperidol มีประสิทธิผลในการรักษาอาการซึมเศร้าและกลุ่มอาการด้านลบใกล้เคียงกับของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ ซึ่งตรงกันข้ามกับความเชื่อเดิมที่ว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิมจะกระตุ้นให้เกิดอาการซึมเศร้า ในด้านผลข้างเคียง พบว่า ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงแบบ extrapyramidal น้อยไม่แตกต่างไปจากยาหลอก แม้ว่ายา risperidone จะมีแนวโน้มที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงดังกล่าวมากกว่าตัวอื่นก็ตาม

2. การเปรียบเทียบยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่กับยารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิม²³

งานวิจัยแบบ double-blind randomized control trials ที่เปรียบเทียบยารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิมกับกลุ่มใหม่จำนวน 150 งานวิจัย รวมผู้เข้าร่วม 21,533 ราย ได้ถูกนำมาทบทวนอย่างเป็นระบบ ด้านประสิทธิผล (efficacy) มียากกลุ่มใหม่เพียง 4 ตัว (amisulpride, clozapine, olanzapine และ risperidone) จาก 9 ตัวที่พบว่ามีประสิทธิผลสูงกว่ายากลุ่มดั้งเดิมอย่างมีนัยสำคัญ ประสิทธิภาพที่ดีกว่านั้นเป็นประสิทธิผลในการรักษาทั้งกลุ่มอาการทางด้านบวกและด้านลบ (รูปที่ 2) ส่วนยากกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ ที่เหลือไม่ได้มีประสิทธิผลดีกว่ากลุ่มดั้งเดิมแต่อย่างใด ทั้งในด้านการรักษาอาการด้านบวกและด้านลบ

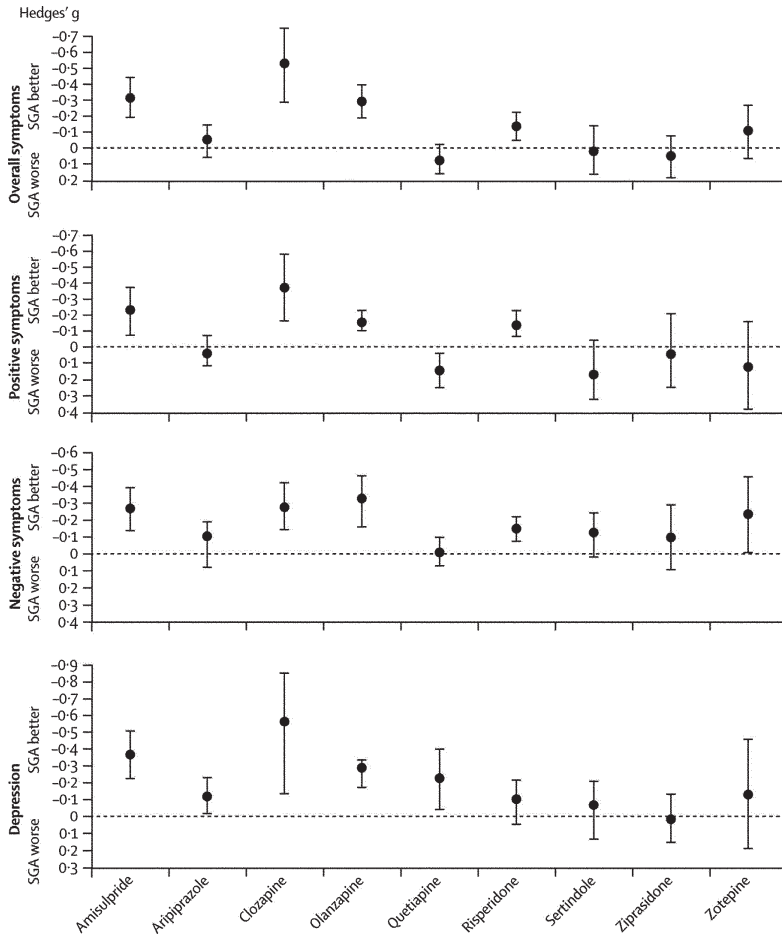


รูปภาพที่ 1 รูปแบบการวิจัยในระยะเวลาต่างๆ ในการศึกษา Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)

ในด้านผลข้างเคียง ผู้วิจัยพบว่ายา clozapine, olanzapine, sertindole และ zotepine ทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยา haloperidol ในขณะที่ยา quetiapine และ risperidone ทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นปานกลาง ส่วนยา aripiprazole และ ziprasidone ไม่ทำให้น้ำหนักเพิ่มแต่อย่างใด อย่างไรก็ตาม พบว่า ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ทุกตัวทำให้เกิดผลข้างเคียงแบบ extrapyramidal น้อยกว่ายา haloperidol มาก แม้จะเปรียบเทียบกับ haloperidol ที่ขนาดต่ำกว่า 7.5 มิลลิกรัม ต่อวันก็ตาม ในด้านการง่วงนอน (sedation) พบว่า ยา clozapine, quetiapine และ zotepine ทำให้ง่วงนอนมากกว่ายา haloperidol ในขณะที่ยา aripiprazole ทำให้ง่วงนอนน้อยกว่ายา haloperidol

3. การนำยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่แต่ละตัวมาเปรียบเทียบกัน (head-to-head comparison)²⁴

การศึกษานี้เป็นการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบ ผู้วิจัยรวบรวมผลงานวิจัยที่ศึกษาแบบ randomized, blinded studies with head-to-head comparison จำนวน 78 งานวิจัย ผู้เข้าร่วมในงานวิจัยทั้งหมดเท่ากับ 13,558 คน ผลการศึกษาพบว่ายา olanzapine มีประสิทธิภาพในระดับเดียวกับยา amisulpride และ clozapine และมีประสิทธิภาพ (efficacy) เหนือกว่ายา aripiprazole, quetiapine, risperidone และ ziprasidone อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ยา risperidone มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา quetiapine และ ziprasidone ส่วนยา clozapine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา zotepine และ risperidone



รูปภาพที่ 2 เปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่และกลุ่มดั้งเดิมในด้านต่างๆ (ผลจะมีนัยสำคัญที่ $p < 0.05$ หากค่า 95% confidence interval ไม่ตัดแกน x ที่ 0) (23) (รูปภาพนี้ได้รับการอนุญาตตีพิมพ์แล้ว)

(ที่ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน) ความแตกต่างเหล่านี้มาจากประสิทธิผลในการรักษาอาการด้านบวกมากกว่าด้านลบ ซึ่งก็ตรงกับผลการศึกษาในระยะที่ 1 ของ CATIE ที่พบว่ายา olanzapine มีประสิทธิผลสูงกว่ายา risperidone, quetiapine หรือ ziprasidone เช่นกัน ผลการศึกษานี้ยังเข้าได้กับการทบทวนอย่างเป็นระบบก่อนหน้านี้อันที่ศึกษาเปรียบเทียบยารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิมกับกลุ่มใหม่ และพบว่ายา clozapine, amisulpride, olanzapine และ risperidone มีประสิทธิผลเหนือกว่ายากลุ่มดั้งเดิมอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ยา aripiprazole,

quetiapine, ziprasidone, sertindole และ zotepine มีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากยากลุ่มดั้งเดิม

จากผลการศึกษาในรูปแบบต่างๆ อาจสรุปได้ว่ายา clozapine มีประสิทธิผลสูงกว่ายารักษาโรคจิตตัวอื่นๆ อย่างชัดเจน ซึ่งผลการศึกษานี้ในระยะหลังเหล่านี้ก็ยังสนับสนุนแนวทางการใช้ยารักษาโรคจิตเภทที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ที่จัดทำโดย จำลอง ดิษยวณิช และคณะ²⁵ ในปี พ.ศ. 2543 โดยทบทวนบทความใน MEDLINE และเสนอว่าผู้ป่วยจิตเภทที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิมสองตัว

ควรได้รับการพิจารณารักษาด้วยยา clozapine เป็นอันดับแรก นอกจากนี้ ในการศึกษาข้อมูลฐานผู้ป่วยโรคจิตเภทซึ่งติดตามผู้ป่วยนาน 11 ปี ก็ยังพบอีกด้วยว่ายาน clozapine สัมพันธ์กับอัตราการตายต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับยารักษาโรคจิตตัวอื่น ๆ²⁶

ส่วนยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นนั้นอาจมีความแตกต่างกันมากทั้งในแง่ของประสิทธิผลและผลข้างเคียงของยา โดยงานวิจัยบางชิ้นที่กล่าวมาข้างต้นพบว่ายา olanzapine มีประสิทธิผลสูงกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ แต่ก็ทำให้น้ำหนักเพิ่มและไขมันในเลือดสูงได้มากกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ ด้วยเช่นกัน

งานวิจัยเกี่ยวกับยารักษาโรคจิตในประเทศไทย

ในประเทศไทย ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้ป่วยจิตเภท ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา ดังนี้

1. วันชัย กิจอรุณชัย (พ.ศ. 2548)²⁷ ได้เปรียบเทียบอัตราการกลับเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลของผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่กับผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่จำหน่ายจากโรงพยาบาลศรีธัญญา จำนวน 197 ราย ในช่วงปี พ.ศ. 2545 พบว่าอัตราการกลับเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลภายในระยะเวลา 1 ปีหลังจำหน่าย ของผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิมและยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยเหตุผลหลักในการกลับเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลเกิดจากการไม่ยอมรับความเจ็บป่วยและไม่ร่วมมือในการรักษา ซึ่งพบสูงถึงร้อยละ 40.6

2. พงษ์ศักดิ์ สมใจ และคณะ (พ.ศ. 2550)⁸ ได้ศึกษาอัตราการใช้ยาและขนาดยา clozapine ที่ใช้ในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นศรีนครินทร์ โดยสุ่มเลือกแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก 8,876 ราย จาก 106,512 รายที่มาได้รับการรักษาในปี พ.ศ. 2548 พบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทร้อยละ 15.8 ใช้ยา clozapine

ขนาดยาที่ใช้โดยเฉลี่ยเท่ากับ 155.0 ± 105.7 โดยเพศชายมีขนาดยาสูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$) และขนาดยาที่ใช้ต่อวันในแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$) ผู้วิจัยยังพบอีกด้วยว่าผู้ป่วยในกลุ่ม 21-30 ปี มีอัตราการใช้ยา clozapine สูงกว่ากลุ่มอายุอื่น แต่ผู้ป่วยช่วงอายุ 41-60 ปีมีการใช้ยาในขนาดที่สูงกว่ากลุ่มอายุอื่น

3. ศรีนทร์ มาศเกษม และคณะ (พ.ศ. 2550)²⁸ ได้ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia, neutropenia และ agranulocytosis) ในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกจิตเวช ในปี พ.ศ. 2546 ถึง พ.ศ. 2548 จากผู้ป่วย 65 ราย พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (ร้อยละ 1.5) ที่เกิด neutropenia โดยไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ leucopenia และ agranulocytosis เลย

4. จันทรเพ็ญ ตั้งตระกูล และคณะ (พ.ศ. 2545)²⁹ ได้ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด agranulocytosis ในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าพระยา โดยการวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังจากประวัติการรักษาของผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538 ถึง พ.ศ. 2544 จำนวน 273 ราย พบว่ามีภาวะ agranulocytosis 2 ราย (ร้อยละ 0.7), neutropenia 6 ราย (ร้อยละ 2.2) และ leucopenia 7 ราย (ร้อยละ 2.6) การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศ อายุเมื่อเริ่มกินยา การกินยา clozapine อย่างเดียวหรือร่วมกับยาตัวอื่นๆ การกินยา clozapine ไม่ต่อเนื่อง กับการเกิด agranulocytosis แต่อย่างใด

5. วรวัฒน์ ชัยชาญ (พ.ศ. 2547)³⁰ ได้เปรียบเทียบประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการให้ยา olanzapine ร่วมกับยา fluvoxamine เทียบกับการให้ยา olanzapine เพียงตัวเดียว ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการกำเริบ โดยศึกษาแบบ randomized, placebo-controlled trial เป็นเวลา 6 สัปดาห์ โดยใช้ตัววัด คือ Brief Psychiatric

Rating Scale (BPRS) และ Udvalg for Kliniske Undersogelser side-effect scale พบว่าคะแนน BPRS รวมและ BPRS general psychopathology score ลดลงในกลุ่มที่ได้ยา olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา olanzapine เพียงตัวเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (p เท่ากับ 0.037 และ 0.045 ตามลำดับ) ในขณะที่ผลข้างเคียงที่พบบ่อยในทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ อ่อนเพลีย ง่วงนอน ความจำลดลง ซึมเศร้า นอนหลับนานขึ้น อารมณ์เฉยชา และน้ำหนักเพิ่ม อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผลข้างเคียงของทั้งสองกลุ่ม ผลงานวิจัยนี้คล้ายคลึงกับงานวิจัยในต่างประเทศที่พบว่าการใช้ยากลับ selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ร่วมกับยารักษาโรคจิตมีประโยชน์ในการรักษากลุ่มอาการด้านลบ³¹

การศึกษาของ พงษ์ศักดิ์ สมใจ และคณะ⁸ ที่พบว่าผู้ป่วยชาวไทยมีการใช้ยา clozapine ในขนาดต่ำมาก เมื่อเทียบกับขนาดที่แนะนำในต่างประเทศ³² จึงอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยชาวไทยตอบสนองต่อยา clozapine ที่ขนาดต่ำกว่าชาวต่างประเทศ นอกจากนี้ ในต่างประเทศพบภาวะ leucopenia (เม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 3500 ต่อมิลลิลิตร) ได้ร้อยละ 2.8 และ agranulocytosis (เม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 500 ต่อมิลลิลิตร หรือ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า 100 ต่อมิลลิลิตร) ได้ร้อยละ 1-2 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย clozapine³³ ในขณะที่ในประเทศไทยพบภาวะ agranulocytosis เพียง 0-0.7 เท่านั้น^{28,29} อย่างไรก็ตาม ยังไม่เป็นที่ชัดเจนนักว่าการศึกษาในประเทศไทยที่กล่าวมาแล้วได้ทำการศึกษาแบบสุ่มและติดตามผู้ป่วยที่ถูกสุ่มทุกรายเป็นอย่างดีหรือไม่

งานวิจัยเกี่ยวกับการรักษาโดยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้า (Electroconvulsive therapy: ECT)

นอกเหนือไปจากการรักษาด้วยยาแล้ว ในประเทศไทยมีการรักษาโดยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้ากันอย่าง

แพร่หลาย วรวิวัฒน์ จันทรพัฒนะ (พ.ศ. 2547)³⁴ ได้ทำการสำรวจการรักษาโดยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้าในประเทศไทยโดยส่งแบบสอบถามไปยังสถาบันที่ดูแลผู้ป่วยจิตเวชทั่วประเทศ 67 สถาบัน พบว่าการรักษาโดยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้าส่วนใหญ่ทำในโรงพยาบาลจิตเวช (ร้อยละ 93.6) และทำแบบ unmodified ECT (ร้อยละ 94.2) ผู้ป่วยโรคจิตเภทได้รับการรักษาด้วยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้าบ่อยที่สุด (ร้อยละ 74) ตามมาด้วยภาวะมาเนีย (ร้อยละ 8) และโรคซึมเศร้า (ร้อยละ 7) ตามลำดับ ซึ่งเข้าได้กับผลการศึกษาของ เดชา ลลิตอนันต์พงศ์ (2548)³⁵ ที่รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 51 ราย และพบว่าโรคจิตเภทเป็นโรคที่ได้รับการวินิจฉัยบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้าและพบว่าการทำให้ชักด้วยไฟฟ้าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลสามารถทำได้โดยไม่ได้เพิ่มระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลแต่อย่างใด

นอกจากนี้ ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา วรวิวัฒน์ จันทรพัฒนะ และคณะ ได้ศึกษาเกี่ยวกับการทำให้ชักด้วยไฟฟ้า ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทในอีกหลายๆ ด้าน ดังนี้

1. วรวิวัฒน์ จันทรพัฒนะ (พ.ศ. 2543)³⁶ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไฟฟ้าต่ำสุดที่ใช้ในการรักษา (seizure threshold) ในผู้ป่วยจิตเภท 93 ราย โดยใช้วิธี dose-titration พบว่าร้อยละ 92 มีการเพิ่มขึ้นของ threshold โดยมี magnitude of increment ที่ร้อยละ $269+244$ ปัจจัยที่ทำนายการเพิ่มขึ้น ได้แก่ จำนวนการทำให้ชักด้วยไฟฟ้า ระดับ seizure threshold เริ่มแรก และระยะเวลาการชัก (EEG seizure duration) โดยปัจจัยเหล่านี้สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของ seizure threshold ได้ 42 เปอร์เซ็นต์

2. วรวิวัฒน์ จันทรพัฒนะ (พ.ศ. 2543)³⁷ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไฟฟ้าต่ำสุดที่ใช้ในการรักษา (seizure threshold) ในผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรัง 41 รายด้วยเกณฑ์

ปรับปริมาณไฟฟ้าของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ตั้งแต่ระยะเฉียบพลันตั้งแต่เริ่มรักษาจนอาการโรคจิตสงบลง (acute ECT treatment) และรักษาด้วยไฟฟ้าอย่างต่อเนื่องอีก 1 ปี (maintenance ECT) พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีการเพิ่มขึ้นของของ seizure threshold ถึงร้อยละ 213 ± 179 ในการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute ECT treatment) โดยปัจจัยที่ทำนายการเพิ่มขึ้น ได้แก่ จำนวนการทำให้ชักด้วยไฟฟ้า และเวลาที่เริ่มป่วย ส่วนในระยะรักษาต่อเนื่องนั้น มีการเพิ่มขึ้นของ seizure threshold โดยเฉลี่ยน้อยกว่าในระยะเฉียบพลัน โดยมีเพียงร้อยละ 17 ± 43 ดังนั้นแพทย์ควรประเมิน seizure threshold ของผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับการรักษาด้วยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้าอย่างสม่ำเสมอตลอดช่วงการรักษา

3. วรวัฒน์ จันทร์พัฒนา และคณะ (พ.ศ. 2543)³⁸ ศึกษาเกี่ยวกับผลของการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าที่ระดับความเข้มข้น (intensity) กับความเร็วในการตอบสนองและประสิทธิภาพของการรักษาด้วย bilateral ECT ในผู้ป่วยโรคจิตเภท 62 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย bilateral ECT และยา flupenthixol โดยศึกษาแบบ randomized, double-blind เปรียบเทียบระดับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า 3 ระดับ ได้แก่ ระดับที่สูงกว่าการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไฟฟ้าต่ำสุดที่ใช้ในการรักษา (seizure threshold) เล็กน้อย ระดับสูงกว่า seizure threshold 2 เท่า และระดับสูงกว่า seizure threshold 4 เท่า และวัดการตอบสนองที่ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 ผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับระดับไฟฟ้าสูงตอบสนองเร็วกว่าผู้ป่วยที่ได้รับระดับไฟฟ้าที่ต่ำ โดยไม่พบความแตกต่างเกี่ยวกับระดับ cognition ซึ่งประเมินโดย mini-mental status exam ระหว่างกลุ่มแต่อย่างใด

4. วรวัฒน์ จันทร์พัฒนา และคณะ (พ.ศ. 2546)³⁹ ศึกษาผลของการทำให้ชักด้วยไฟฟ้า ร่วมกับการให้ยารักษาโรคจิตในผู้ป่วยจิตเภทที่ไม่ตอบสนองต่อยารักษาโรคจิตอย่างน้อยสองตัว (refractory schizophrenia)

จำนวน 46 ราย โดยประเมินทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะคงสภาพ (maintenance) เป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าในระยะเฉียบพลัน การทำให้ชักด้วยไฟฟ้าร่วมกับการให้ยา flupenthixol ได้ผลดีในการลดอาการทางจิต และสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต การทำงานทางสังคม (social functioning) แม้ว่าในระยะคงสภาพจะทำให้อาการทางลบเพิ่มมากขึ้น แต่ก็ยังน้อยกว่าในระยะเริ่มต้น (baseline) อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น การทำให้ชักด้วยไฟฟ้าร่วมกับให้ยา flupenthixol จึงมีประสิทธิผลที่ดีในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเพียงอย่างเดียว

การรักษาทางจิตสังคม (Psychosocial treatment)

Cognitive Behavior Therapy (CBT)

ยุทธนา งามอาจสกุลมื่น (พ.ศ. 2548)⁴⁰ ได้รายงานการทำจิตบำบัดแบบ cognitive behavior therapy ในผู้ป่วยจิตเภทจำนวน 4 ราย โดยทำหลังจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลได้ 1 วัน มีการพบผู้ป่วยสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ครั้งละ 15-60 นาที ผู้ป่วยทั้งหมดอายุค่อนข้างน้อย (17-31 ปี) มีการศึกษาดี และมีอาการด้านบวก (positive symptom) ผู้วิจัยพบว่าการรักษาด้วยยา ร่วมกับ cognitive behavior therapy มีประสิทธิผลที่ดีในการลดความรุนแรงของอาการทางจิต และสามารถลดความคิดหลงผิด รวมทั้งเพิ่มการรับรู้ความเจ็บป่วย (insight) ของผู้ป่วยได้

Adherence therapy

Maneesakorn และคณะ (ค.ศ. 2007)⁴¹ ศึกษาเกี่ยวกับ adherence therapy ซึ่งเป็น brief intervention ที่รวมเทคนิคของ cognitive behavioral therapy ร่วมกับ motivation interviewing โดยเน้นการแลกเปลี่ยนข้อมูล (exchanging information) สร้างข้อโต้แย้ง (developing discrepancy) และการจัดการกับ resistance การศึกษาเป็นแบบ single-blind randomized controlled trial ในผู้ป่วยจิตเภทในจังหวัดเชียงใหม่จำนวน 32 ราย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ adherence therapy

เป็นจำนวน 8 สัปดาห์ กับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาตามปกติ ผู้วิจัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ adherence therapy มีอาการทางจิตโดยรวมลดลง ทักษะคิดและความพึงพอใจต่อชีวิตขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยไม่พบความแตกต่างในด้านการทำงานทั่วไป (general functioning) หรือผลข้างเคียงระหว่างสองกลุ่ม

Psycho-education

อำเภอพิษณุโลก สภามหาวิทยาลัย (2544)⁴² ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการรับการรักษาอย่างสม่ำเสมอของผู้ป่วยจิตเภท จำนวน 800 คน ที่โรงพยาบาลศรีธัญญา ผู้วิจัยพบว่าปริมาณของการได้รับข้อมูลเกี่ยวกับโรคจิตเภท ระดับความรู้เกี่ยวกับโรคจิตเภท การได้รับข้อมูลเกี่ยวกับภรรยา รวมทั้งการได้รับการศึกษาระดับปริญญาตรีหรือเทียบเท่าขึ้นไป สัมพันธ์กับการมารับการรักษาอย่างสม่ำเสมออย่างมีนัยสำคัญ

Symptom management program

Kanungpairn และคณะ (ค.ศ. 2007)⁴³ ได้ศึกษาการใช้โปรแกรมการจัดการอาการ (symptom management program) ในผู้ป่วยนอกโรคจิตเภทที่มีอาการหูแว่ว จำนวน 18 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการรักษาตามปกติ และกลุ่มที่ได้เข้าโปรแกรมเป็นจำนวน 10 ครั้ง เทคนิคที่ใช้ในโปรแกรมมีตั้งแต่ การให้ความรู้เกี่ยวกับอาการทางจิตและการรักษา การกระตุ้นให้ผู้ป่วยแบ่งปันประสบการณ์เกี่ยวกับหูแว่วกับเพื่อนในกลุ่มและวิเคราะห์เกี่ยวกับสิ่งกระตุ้นและผลของอาการหูแว่ว ให้ผู้ป่วยจดบันทึกอาการหูแว่วทุกวันที่บ้าน แนะนำให้พูดคุยกับคนอื่น พูดออกมาว่า หูแว่ว ไม่สนใจเสียงหูแว่วหรือเสียงสั่ง หันเหตความสนใจไปดูโทรทัศน์ อ่านหนังสือ หรือร้องเพลง และสอนเทคนิคการผ่อนคลายโดยการหายใจ (breathing relaxation) ผู้วิจัยพบว่ากลุ่มที่เข้าร่วมโปรแกรมมีอาการและความรุนแรงของหูแว่วลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

ผลงานวิจัยเกี่ยวกับการรักษาทางจิตสังคมในประเทศไทยข้างต้น พบว่า cognitive behavior therapy

รวมถึง adherence therapy ซึ่งใช้เทคนิคของ cognitive behavior therapy ด้วยเช่นกัน มีประโยชน์ในการรักษาโรคจิตเภท ผลการศึกษาดังกล่าวเป็นไปในทิศทางเดียวกับที่ NICE guideline แนะนำ⁴⁴ อย่างไรก็ตาม การรักษาทางจิตสังคมอีกรูปแบบหนึ่งที่มีหลักฐานจากงานวิจัยจำนวนมากและถูกแนะนำโดย NICE guideline เช่นกันก็คือ ครอบครัวบำบัด (family therapy) ซึ่งจากการทบทวนบทความในขณะนี้ยังไม่พบว่ามีการศึกษาในประเทศไทย

สรุป

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีการวิจัยเกี่ยวกับโรคจิตเภทที่ก้าวหน้าขึ้นอย่างมากและมีความหลากหลายในแง่มุมมองต่างๆ การวิจัยในแต่ละเรื่องมีการทำวิจัยโดยการทำการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) เพิ่มมากขึ้น ทำให้สามารถวิเคราะห์คุณภาพของงานวิจัยต่างๆ และรวบรวมข้อมูลให้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น งานวิจัยทางด้านระบาดวิทยาบ่งชี้ว่าความชุกและอุบัติการณ์ของโรคจิตเภทอาจมีค่าต่ำกว่าที่เคยประมาณการณ์ไว้ และผู้ชายมีความเสี่ยงที่จะป่วยเป็นโรคจิตเภทมากกว่าผู้หญิง แม้ความชุกในทั้งสองเพศจะใกล้เคียงกัน งานวิจัยทางด้านการรักษาบ่งชี้ว่า ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่นั้น แท้จริงแล้วประกอบด้วยยาชนิดต่างๆ ที่มีประสิทธิผลและผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่บางตัวอาจมีประสิทธิผลเหนือกว่ายากลุ่มดั้งเดิม และแม้ว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่จะมีผลข้างเคียงแบบ extrapyramidal น้อยกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิม แต่ก็มีผลข้างเคียงแบบ metabolic ที่มากกว่า อย่างไรก็ตาม ในการรักษาผู้ป่วยในชีวิตจริง ผู้ป่วยแต่ละรายย่อมมีการตอบสนองต่อยาและความไวต่อผลข้างเคียงแตกต่างกันไป ดังนั้น นอกจากแพทย์จะต้องพิจารณาถึงประสิทธิผลและผลข้างเคียงของยาแล้ว แพทย์ยังควรคำนึงถึงลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย รวมทั้งระบบสาธารณสุขของสถานพยาบาลและพื้นที่ที่ทำงานด้วย

References

1. Ustun TB, Rehm J, Chatterji S, Saxena S, Trotter R, Room R, et al. Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. WHO/NIH Joint Project CAR Study Group. *Lancet* 1999; 354(9173): 111-5.
2. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med J Aust* 2009; 190(4 Suppl): S7-9.
3. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004; 2:13.
4. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2(5):e141.
5. นันทิกา ทวีชาชาติ, ปรีชา อินโท, ธงชัย ทวีชาชาติ, อรรถพรณ เมฆสุภะ, สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย, อรรถพล สุนธนาภิรมย์ และคณะ. การสำรวจทางระบาดวิทยาของความผิดปกติทางจิตและความรู้ เจตคติ ทักษะทางการปฏิบัติงานเกี่ยวกับสุขภาพจิตของประชาชนในเขตกรุงเทพมหานคร. *จดหมายเหตุทางการแพทย์* 2544;84 (ฉบับพิเศษ 1):S118-S26.
6. อนุรักษ์ บัณฑิตยชาติ, ธรณินทร์ กองสุข, พนมศรี เสาร์สาร, สุนันท์ จำรูญสวัสดิ์, ภคนพิน กิตติรักษ์นนท์, วรวรรณ จุฑา. รายงานจากวิจัยการสำรวจทางระบาดวิทยาของความผิดปกติทางจิตและความรู้ เจตคติ ทักษะการปฏิบัติตนเกี่ยวกับสุขภาพจิตของประชาชนไทย ปี 2544. *กรมสุขภาพจิต*; 2544.
7. พรเทพ ศิริวนารังสรรค์, ธรณินทร์ กองสุข, สุวรรณณา อรุณพงศ์ไพศาล, พันธินภา กิตติรัตนไพบูลย์, อัจฉรา จรัสสิงห์. ความชุกของโรคจิตเวชในประเทศไทย: การสำรวจระดับชาติ ปี 2546. *วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย* 2547; 12(3): 177-88.
8. พงษ์ศักดิ์ สมใจ, เพ็ญศิริ สุขอ้วน. การใช้ยาโคลชาปิ่นในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นแก่นราชนครินทร์. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย* 2550; 52(2): 162-71.
9. จุฑามาส โกสิยกุล. สภาวะสุขภาพจิตของพระสงฆ์ ปี พ.ศ. 2546-50. *จดหมายเหตุทางการแพทย์* 2551; 91(1): S37-S40.
10. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf
11. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80(1): 19-32.
12. พรธนา ตันต์ศุภศิริ, สุวรรณณา อรุณพงศ์ไพศาล, วิจิตรา พิมพ์นิตย์, จิราพร เขียวอยู่. ความชุกของภาวะ Metabolic Syndrome ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกจิตเวชโรงพยาบาลศรีนครินทร์. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย* 2551; 53(1): 98-113.
13. Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V, Charnsilp C, Jarusuraisin N. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2007; 7:14.
14. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(9): 789-96.

15. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RS, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2009; 107(1): 1-12.
16. Lewis S, Lieberman J. CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *Br J Psychiatry* 2008; 192(3): 161-3.
17. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4): 600-10.
18. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4): 611-22.
19. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(10): 1079-87.
20. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32(4): 715-23.
21. Kahn RS, Fleischacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371(9618): 1085-97.
22. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009; 14(4): 429-47.
23. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31-41.
24. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166(2): 152-63.
25. Disayavanish C, Srisurapanont M, Udomratn P, Disayavanish P, Kasantikul D, Netrakom P, et al. Guideline for the pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia. Royal College of Psychiatrists of Thailand. *J Med Assoc Thai* 2000; 83(6): 579-89.
26. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374(9690): 620-7.
27. วันชัย กิจอรุณชัย. การกลับเข้ารับการรักษาซ้ำในโรงพยาบาลของผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่และยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม. *วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย* 2548; 13(1): 17-27.
28. ศรีรินทร์ มาศเกษม, ธวัชชัย กฤษณะประกรกิจ, จิราพร เขียวอยู่. อุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการใช้ยาโคลซาปีนในผู้ป่วยจิตเภทในโรงพยาบาลศรีนครินทร์. *จดหมายเหตุมหาวิทยาลัยแพทยฯ* 2550; 90(10): 2175-80.

29. จันทร์เพ็ญ ตั้งตระกูล. การศึกษาย้อนหลังของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ agranulocytosis ของผู้ป่วยที่ใช้ยา clozapine ในโรงพยาบาลสมเด็จพระยา. วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย 2545; 10(2): 89-98.
30. Chaichan W. Olanzapine plus fulvoxamine and olanzapine alone for the treatment of an acute exacerbation of schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2004; 58:364-8.
31. Silver H. Selective serotonin re-uptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5:2053-8.
32. American Psychiatric Association. APA Practice guideline for schizophrenia. 2nd ed 2004.
33. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related comorbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl3): 3-7.
34. Chanpattana W, Karmner BA. Electroconvulsive therapy practice in Thailand. *J ECT* 2004; 20(2): 94-8.
35. เดชา ลลิตอนันต์พงศ์. การรักษาผู้ป่วยจิตเวชด้วยไฟฟ้าและระยะเวลาครองเตียงของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย. *จดหมายเหตุทางการแพทย์* 2548; 88(4): S142-S8.
36. Chanpattana W, Buppanharun W, Raksakietisak S, Chakrabhand ML. Seizure threshold rise during electroconvulsive therapy in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2000; 96:21-40.
37. วรวัฒน์ จันทร์พัฒนะ. การเปลี่ยนแปลงของปริมาณไฟฟ้าต่ำสุดที่ใช้ในการรักษาระหว่างรักษาด้วยไฟฟ้าในผู้ป่วยจิตเภท. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย* 2543; 45(2): 129-44.
38. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Buppanharun W, Sackeim HA. Effects of stimulus intensity on the efficacy of bilateral ECT in schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2000; 48(3): 222-8.
39. Chanpattana W, Kramer BA. Acute and maintenance ECT with flupenthixol in refractory schizophrenia: sustained improvements in psychopathology, quality of life, and social outcomes. *Schizophr Res* 2003; 63(1-2): 189-93.
40. ยุทธนา อองอาจสกุลมั้น. การทำจิตบำบัดแบบ Cognitive behavior therapy ในผู้ป่วยโรคจิตเภท: รายงานผู้ป่วย 4 ราย. *วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย* 2548; 13(2): 114-23.
41. Maneesakorn S, Robson D, Gournay K, Gray R. An RCT of adherence therapy for people with schizophrenia in Chiang Mai, Thailand. *J Clin Nurs* 2007; 16(7): 1302-12.
42. อัมไพชนิษฐ สมานวงศ์ไทย. ปัจจัยที่มีผลต่อการมารับการรักษาอย่างสม่ำเสมอของผู้ป่วยจิตเภทกรณีศึกษา:โรงพยาบาลศรีวิบูลญา. *วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย* 2544; 9(3): 128-39.
43. Kanungpairn T, Sitthimongkol Y, Wattanapailin A, Klainin P. Effects of a symptom management program on auditory hallucinations in Thai outpatients with a diagnosis of schizophrenia: a pilot study*. *Nurs Health Sci* 2007; 9(1): 34-9.
44. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE guideline: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). 2009.

หน้าว่าง