



ผลลัพธ์ทางการรักษาด้วยยา Topiramate อย่างน้อย 6 เดือน ในผู้ป่วยติดสุราที่มาติดตาม การรักษาอย่างต่อเนื่องที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ Outcome of Topiramate Treatment More Than 6 Months in Outpatients with Alcohol Dependence at Srinagarind Hospital

ปุ่นพร กมลมนูชีโชติ*, สุวรรณนา อรุณพงศ์ไพศาล*, ศิริริษา อภิสิตพิญโญ*

Punnaporn Kamonmuneechot*, Suwanna Arunpongpaisal*, Sirina Aphisitpinyo*

* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* Department of psychiatry, Faculty of medicine, Khon Kaen University

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ ศึกษาเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยโรคติดสุราที่ได้รับยา topiramate และไม่ได้รับยา ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับจำนวนวันที่หยุดดื่มสุรา

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบสังเกตการณ์ มีกลุ่มเปรียบเทียบ เก็บข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกแบบไปข้างหน้า เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโรคติดสุราที่วินิจฉัยตามเกณฑ์ DSM-IV-TR ที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกจิตเวชโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ผลลัพธ์คือร้อยละของจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุราและระดับความอยากสุรา

ผลการศึกษา กลุ่มตัวอย่างแบ่งเป็นกลุ่มได้รับยา topiramate 12 ราย และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา 20 ราย พบว่า ร้อยละจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุราในกลุ่มที่ได้รับยา topiramate เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาเฉลี่ย 27.42 วัน กับ 25.05 วัน ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.380$) ระดับความอยากสุราไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติทั้งในช่วงก่อนเข้าการศึกษาและวันสิ้นสุดการศึกษา ($p > 0.05$) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับจำนวนวันที่หยุดดื่มสุรา ($p < 0.05$) ได้แก่จำนวนเดือนที่ไม่ดื่มสุราก่อนเข้าวิจัย เหตุการณ์กระตุ้นให้ดื่มสุรา มีโรคประจำตัว ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคติดสุรา การเปลี่ยนแปลงระดับความอยากสุรา

สรุป ผลของยา topiramate ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดสุราที่ได้ยามานานกว่า 6 เดือนเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านร้อยละจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุราและระดับความอยากสุรา แต่ระดับความอยากสุรามีแนวโน้มลดลงเมื่อเทียบระหว่างวันที่เริ่มเข้าการศึกษาและวันสิ้นสุดการศึกษา

คำสำคัญ โรคติดสุรา ยาโทพิรามेट ความอยากสุรา

Corresponding author: สุวรรณนา อรุณพงศ์ไพศาล

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2561; 63(4): 349-358

ABSTRACT

Objective : The primary objective is to compare the clinical outcomes of topiramate treatment more than 6 months with another drugs without topiramate in patients with alcohol dependence. The secondary objective is to identify factors associated with the percentage of abstinence day.

Method : An observational analytic study with prospective data collection was conducted. Participants were Thai patients with alcohol dependence according to DSM-IV-TR who visited at psychiatric out-patient clinic at Srinagarind Hospital during January 2016 to December 2016. Primary outcome measures were the mean difference of the percentage of abstinence day and mean difference of the craving score.

Result : Participants were recruited in this study which divided in to 2 groups. The group of taken topiramate more than 6 months consisted of 12 participants. Another group of no taken topiramate consisted of 20 participants. By using Mann whitney U test to compare the mean difference of abstinence day between the topiramate group and no topiramate group showed no statistical significant difference ($p > 0.005$). Mean of abstinence day in topiramate group was 27.42 days, while no topiramate group was 25.05 days. There was no statistical significant difference between groups on mean difference of craving score ($p > 0.05$). Factors associated with the percentage of abstinence day with statistical significant ($p < 0.05$) were the previous abstinence month, stressful life events, presence of comorbidity, no family member of alcoholic and degree of craving.

Conclusion : This study could not show the effect of long term use of topiramate to increase the percentage of abstinence day and reduce craving score in statistically significant due to small sample size. However, the craving score trend to decrease more in topiramate group than another

Keywords : alcohol dependence, topiramate, craving

Corresponding author: Suwanna Arunpongpaisal

J Psychiatr Assoc Thailand 2018; 63(4): 349-358

บทนำ

สุราเป็นสารเสพติดที่คนนิยมดื่มกันทั่วโลก ซึ่งก็มีประชากรที่ดื่มสุราแบบหนักและทำให้เกิดปัญหาต่างๆ มากมาย องค์การอนามัยโลกประมาณว่าการดื่มสุราเฉลี่ยต่อหัวประชากรอายุ 15 ปีขึ้นไปในปี พ.ศ. 2553 เท่ากับ 6.2 ลิตรต่อปี นอกจากนี้ในปี พ.ศ. 2553 การดื่มสุราจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงอันดับสามของภาระโรคทั่วโลก (global burden of disease) จากรายงานขององค์การอนามัยโลก (WHO, 2004) พบว่าการติดสุราเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในเขตเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ผลกระทบจากการเป็นโรคติดสุรามีหลายด้าน ได้แก่ ผลกระทบด้านร่างกาย ผลกระทบด้านจิตใจ ผลกระทบด้านสังคมและเศรษฐกิจ ในไทยนั้นในการศึกษาภาระของโรคของประเทศไทยในปี พ.ศ.2552 พบว่าความผิดปกติจากการดื่มสุรา (alcohol dependence และ harmful use) เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการสูญเสียปีสุขภาวะจากทุกโรค จากการสำรวจระดับวิทยาสุขภาพจิตระดับชาติปี พ.ศ.2551 ของกรมสุขภาพจิต พบว่าความชุกของความผิดปกติจากการดื่มสุราสูงถึงร้อยละ 10.9 หรือประมาณ 5.3 ล้านคน แบ่งเป็นความชุกของภาวะดื่มสุราแบบผิดปกติแบบแผนเท่ากับร้อยละ 4.2 และภาวะติดสุราร้อยละ 6.6

การบำบัดผู้ป่วยโรคติดสุราประกอบด้วยวิธีการทางเภสัชบำบัดและจิตสังคมบำบัด ซึ่งการบำบัดด้วยยาจะช่วยลดความทุกข์ทรมานจากการถอนพิษสุรา และลดอาการอยากสุรา ซึ่งการรักษาผู้ป่วยโรคติดสุราจะประกอบด้วย 3 ขั้นตอนคือ การถอนพิษสุรา (detoxification) การบำบัดรักษาระยะยาวเพื่อฟื้นฟู (psychosocial rehabilitation) การป้องกันการติดซ้ำ (relapse prevention) ซึ่งยาที่ใช้เพื่อควบคุมการดื่มที่ได้การรับรองจากองค์การอาหารและยา (food and drug administration) ของประเทศสหรัฐอเมริกาคือ disulfiram naltrexone และ acamprosate แต่ใน

ปัจจุบันประเทศไทยมีเพียงยา disulfiram เท่านั้น ซึ่งยาดังกล่าวมีข้อจำกัดในการใช้ จึงมีการนำยา topiramate มาใช้แทน topiramate เป็นยากันชักในกลุ่มอนุพันธ์ของ sulphate fructopyranose ยานี้จะออกฤทธิ์โดยเสริมการทำงานของสารสื่อประสาท GABA โดยกระตุ้นตัวรับชนิด non-benzodiazepine ที่อยู่บนตัวรับ GABA_A ซึ่งทำให้การหลั่งสารสื่อประสาท dopamine ที่สมองส่วน midbrain ลดลง นอกจากนี้ topiramate ยังลดการทำงานของสารสื่อประสาท glutamate โดยออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับสารสื่อประสาท glutamate ชนิด AMPA/karate glutamate receptor จากคุณสมบัติดังกล่าว topiramate จึงน่าจะมียาบทบาทในการรักษาผู้ป่วยโรคติดสุราโดยลดอาการอยากสุรา ช่วยให้ผู้ป่วยหยุดสุราได้นาน

จากการทบทวนวรรณกรรมของผู้นิพนธ์พบว่ามีการศึกษา ในคนไทยของ Likhitsuathian และคณะ¹ เรื่องประสิทธิผลของยา topiramate ในผู้ป่วยติดสุราเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านการลดจำนวนวันในการดื่มสุราหนักและจำนวนวันแรกที่กลับไปดื่มหนักเนื่องจากขาดกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษามีน้อย จากการศึกษาของ De Sousa และคณะ² พบว่า disulfiram สามารถลดการกลับมาดื่มสุรา (relapse) และมีจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุรา (abstinence day) ได้มากกว่า topiramate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดของการศึกษาคือผู้เก็บข้อมูลมีการย้ายเดือนเรื่องความสม่ำเสมอในการทำงาน disulfiram ซึ่งอาจมีผลต่อการรักษา จากการศึกษาของ Baltiel และคณะ³ พบว่า topiramate มีประสิทธิภาพดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านจำนวนวันที่กลับไปดื่มสุราครั้งแรก (time to first relapse) จำนวนสัปดาห์ที่ไม่ดื่มสุรา (cumulative abstinence duration) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับ topiramate กับ naltrexone พบว่าไม่มี

ความแตกต่างทางสถิติ แต่มีแนวโน้มว่า naltrexone มีผลลัพธ์ไม่ดีเท่า topiramate จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในการศึกษาที่ผ่านมามีข้อจำกัดในหลายๆ ด้าน ได้แก่ ขนาดประชากรที่ศึกษามีจำนวนน้อย บางการศึกษาไม่มีการประเมินความสม่ำเสมอในการทานยา นอกจากนี้การศึกษามากกว่ามีการติดตามผลการรักษาในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา มีเพียงการศึกษาเดียวที่ติดตามผลที่ระยะ 6 เดือนของการรักษา ดังนั้นจึงยังไม่มีการศึกษาประสิทธิผลของยาในระยะเวลายาวนานกว่า 6 เดือน จึงนำมาสู่การศึกษานี้

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบสังเกตการณ์ (observational analytical study) มีกลุ่มเปรียบเทียบ เก็บข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกแบบไปข้างหน้า (prospective data collection)

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา ประชากรในการศึกษาคือผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกแผนกจิตเวชของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในช่วงเดือน มกราคม ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2559 และได้รับประทาน ยา topiramate เป็นเวลานานกว่า 6 เดือน กับกลุ่มที่ไม่ได้ยา topiramate แต่ได้รับยาอื่นตามแผนการรักษาตามปกติ โดยมีเกณฑ์คัดเข้าคือ ผู้ป่วยทุกเพศที่มีอายุ 18-60 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคติดสุรา (alcohol dependence) ได้รับการวินิจฉัยโดย จิตแพทย์โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคของสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน ฉบับที่ 4 (Diagnostic and Statistical Manual Disorder Forth Edition-IV-TR) และมีเกณฑ์การคัดออกคือ มีโรคทางจิตเวชอย่างอื่นที่ไม่สามารถสื่อสารได้คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภท (schizophrenia) ผู้ป่วยที่มีการใช้สารเสพติด

อื่นร่วมด้วยเช่น แอมเฟตามีน กัญชา ฝิ่น เฮโรอีน ยกเว้นบุหรี่

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยและแปลผล

1. แบบสอบถามข้อมูลทั่วไป

ประกอบด้วย เพศ อายุ การศึกษา อาชีพ รายได้ สถานภาพสมรส โรคประจำตัวทางกาย โรคประจำตัวทางจิตเวช ประวัติป่วยเป็นโรคติดสุราในครอบครัว ประวัติการใช้สารเสพติด ผู้ดูแลหลัก อายุที่เริ่มดื่มสุรา อายุที่เริ่มติดสุรา อายุที่เริ่มรักษาโรคติดสุรา จำนวนครั้งที่เคยหยุดสุรา ผู้ที่เกี่ยวข้องช่วยเหลือผู้ป่วยเวลามีปัญหาสิทธิการรักษา เหตุการณ์ในชีวิตที่ทำให้เกิดความเครียด วันที่เริ่มได้รับยา topiramate ขนาดยา topiramate รวมถึงมีการบันทึกยาชนิดอื่นที่ผู้ป่วยได้รับทั้งชนิดของยาและขนาดของยา

2. สมุดบันทึกพฤติกรรมกรรมการหยุดดื่มและการรับประทานยา ซึ่งในสมุดบันทึกจะประกอบด้วยหัวข้อ วันที่ พฤติกรรมการเลิกดื่มสุรา (ดื่ม และไม่ดื่ม) เหตุกระตุ้นหรือสถานการณ์เสี่ยง การรับประทานยาครบตามแพทย์สั่ง (ครบ หรือ ไม่ครบ)

3. แบบวัดความภูมิใจรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง Rosenberg self-esteem scale ฉบับภาษาไทย¹¹ ซึ่งมีค่า alpha coefficient เท่ากับ 0.849 ซึ่งในแบบสอบถามจะให้อาสาสมัครเป็นผู้ตอบแบบสอบถามด้วยตนเอง ค่าคะแนนรวมจะอยู่ในช่วงระหว่าง 10-40 คะแนน คะแนนที่มีค่ามากแสดงถึงความภูมิใจรู้สึกมีคุณค่าในตัวเองสูง

4. แบบคัดกรองภาวะซึมเศร้า KKU-DI¹³ โดยความเที่ยงของแบบคัดกรองภาวะซึมเศร้า KKU-DI พบว่ามีความสอดคล้องภายในของข้อคำถามสูงได้ค่า Cronbach's alpha 0.895 ซึ่งแบบสอบถามนี้เป็นแบบสอบถามอาการในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา การแปลผล ค่าคะแนนรวม 5-12 คะแนน ในเพศชาย และ 6-12 คะแนน ในเพศหญิง หมายถึง มีภาวะซึมเศร้าระดับ

เล็กน้อย 13-14 หมายถึง มีภาวะซึมเศร้าระดับปานกลาง ตั้งแต่ 15 คะแนนขึ้นไป หมายถึง มีภาวะซึมเศร้าระดับรุนแรง

5. Visual analog scale ซึ่ง มีค่า 0-10 โดย 0=ไม่มีความอยาก 5 มีความอยากปานกลางพอควบคุมตัวได้ 10 มีความอยากสูงมากที่สุดจนต้องไปดื่ม

สถิติวิเคราะห์

ในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น ข้อมูลลักษณะประชากรศาสตร์ ใช้ค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) สำหรับการวิเคราะห์เชิงอนุมานเปรียบเทียบ 2 กลุ่มใช้สถิติ Mann Whitney U test

ผลการศึกษา

ข้อมูลด้านประชากรศาสตร์ของกลุ่มตัวอย่าง

ในการศึกษาครั้งนี้มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 32 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา topiramate 12 ราย และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา 20 ราย ซึ่งในจำนวนนี้เสียชีวิตจากอุบัติเหตุ 1 รายก่อนการสิ้นสุดการศึกษา พบว่ากลุ่มตัวอย่างในทั้งสองกลุ่มเป็นเพศชาย มีอายุเฉลี่ย 50 ปี และสมรสแล้ว ในกลุ่มที่ได้รับยา topiramate ส่วนใหญ่มีการศึกษาระดับปริญญาตรี ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา topiramate ส่วนใหญ่มีการศึกษาต่ำกว่าระดับปริญญาตรี ด้านอาชีพนั้นกลุ่มที่ได้รับยา topiramate ส่วนใหญ่ประกอบอาชีพรับราชการขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยา topiramate ส่วนใหญ่ประกอบอาชีพรับจ้าง

ข้อมูลปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการติดสุรา พบว่าอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวทางกายและโรคประจำตัวทางจิตเวช ประวัติติดสุราในครอบครัวพบว่าครึ่งหนึ่งของแต่ละกลุ่มจะมีประวัติติดสุราในครอบครัว อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่จะมีคนช่วยเหลือเกื้อกูลเวลามีปัญหาและมีผู้ดูแลหลักอายุที่เริ่มดื่มสุราในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา topiramate มีอายุ

เฉลี่ย 25.9 ปี ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา topiramate ที่อายุเฉลี่ย 19 ปี แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.195$) อายุที่เริ่มติดสุราในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา topiramate มีอายุเฉลี่ย 31.6 ปี ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา topiramate ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 38.25 ปี แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.197$) จำนวนครั้งที่เคยหยุดดื่มสุราในกลุ่มที่ได้รับยา topiramate น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา ($p = 0.084$)

ความสม่ำเสมอในการทานยาพบว่าทั้งสองกลุ่มที่ศึกษาส่วนใหญ่มีความสม่ำเสมอในการทานยาเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 100 แต่กลุ่มที่ได้รับยา topiramate มีความสม่ำเสมอในการทานยาร้อยละ 100 ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา ในด้านข้อมูลของชนิดและขนาดยานั้นพบว่าขนาดยา topiramate ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันก่อนเข้าการวิจัย และวันที่เข้าการวิจัยมีขนาดเท่ากัน โดยขนาดยาเฉลี่ย 112.5 มิลลิกรัม (SD 52.76) ยาในกลุ่ม benzodiazepine นั้นกลุ่มที่ไม่ได้รับยา topiramate มีจำนวนอาสาสมัครที่ได้รับยาร้อยละ 90 ซึ่งมีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา topiramate สำหรับขนาดยาในกลุ่ม benzodiazepine ที่ได้รับนั้นมีขนาดยาที่ใกล้เคียงกันในทั้ง 2 กลุ่มซึ่งขนาดยา benzodiazepine จะมีการเทียบขนาดยากับ diazepam⁸ ยาต้านเศร้าที่อาสาสมัครส่วนใหญ่ไม่ได้รับยาด้านเศร้า โดยขนาดยาต้านเศร้าได้มีการเทียบขนาดยากับ fluoxetine⁹ ในการศึกษาครั้งนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยเพียง 1 คนที่ได้รับยากันชัก โดยผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา topiramate ซึ่งผู้ป่วยได้รับยา sodium valproate ปริมาณ 1,500 มิลลิกรัม ในส่วนของยารักษาโรคจิต (antipsychotic drug) พบว่ามีเพียงกลุ่มที่ได้รับยา topiramate ที่ได้รับกลุ่มยารักษาโรคจิต โดยมีจำนวน 4 คน (ร้อยละ 33.3) โดยปริมาณยาเฉลี่ยที่ได้รับโดยการเปรียบเทียบขนาดยาในกลุ่มยารักษาโรคจิตต่างๆ เป็นขนาดยา haloperidol¹⁰ โดยยารักษาโรคจิตที่ได้รับมีปริมาณยาเฉลี่ย 4.38 มิลลิกรัม (SD 1.97) กลุ่มได้ยา

topiramate มีการใช้ยากลุ่ม benzodiazepine และ ยาต้านเศร้าเล็กน้อยกว่า แต่ได้ยากลุ่มรักษาโรคจิต (antipsychotic) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางการรักษา ระหว่างผู้ป่วยโรคติดสุราที่ได้รับยา topiramate และ ไม่ได้รับยา topiramate จากการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา topiramate มีจำนวนวันที่หยุดดื่มสุรามากกว่า กลุ่มที่ไม่ได้ยา การเปรียบเทียบจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุรา โดยใช้สถิติ Mann Whitney U test พบว่าทั้งสองกลุ่มมีจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุราใกล้เคียงกัน และไม่ต่างกันอยาง

มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.380$) (ตารางที่ 1) จากการคำนวณผลลัพธ์ทางคลินิกในด้านระดับความอยากสุรา โดยใช้วิธีการทางสถิติ ซึ่งสถิติที่ใช้คือ Mann Whitney U test พบว่าระดับความอยากสุราระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา topiramate และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา topiramate ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติทั้งในช่วงก่อนเข้าการศึกษา และวันสิ้นสุดการศึกษา ($p\text{-value} > 0.05$) อย่างไรก็ตาม ทั้งสองกลุ่มที่ศึกษานั้นแนวโน้มระดับความอยากสุรามีแนวโน้มลดลงเมื่อเทียบในวันที่เข้าการวิจัยและวันสิ้นสุดการวิจัย (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 จำนวนวันที่ไม่ดื่มสุราในช่วง 30 วัน

จำนวนวันที่ไม่ดื่มสุราในช่วง 30 วัน	Mean (SD)	Median (SD)	mean rank	p-value
กลุ่มที่ได้รับยา topiramate	27.42 (5.40)	30 (16,30)	17.54	0.380
กลุ่มที่ไม่ได้รับยา topiramate	25.05 (8.82)	30 (2,30)	15.03	

ตารางที่ 2 ระดับความอยากสุรา

ระดับความอยากสุรา	Mean (SD)	Median (min,max)	mean rank	p-value
วันที่เข้าวิจัย				
กลุ่มที่ได้รับยา topiramate	0.83 (1.75)	0 (0,5)	13.96	0.245
กลุ่มที่ไม่ได้รับยา topiramate	1.95 (2.50)	0 (0,5)	17.29	
วันสิ้นสุดวิจัย				
กลุ่มที่ได้รับยา topiramate	0.67 (1.61)	0 (0,5)	15.04	0.524
กลุ่มที่ไม่ได้รับยา topiramate	1.11 (2.18)	0 (0,5)	16.61	

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับจำนวนวันที่หยุดดื่มสุรา

จากการคัดกรองภาวะซึมเศร้าในอาสาสมัคร ทั้งสองกลุ่มค่าพบว่าไม่มีภาวะซึมเศร้า โดยค่าคะแนนคัดกรองภาวะซึมเศร้าซึ่งวัดโดยแบบสอบถาม KKU-DI ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา topiramate มีค่าคะแนนเฉลี่ย 4.5 คะแนนซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาที่มีค่าคะแนนเฉลี่ย 3.67 คะแนน แต่อย่างไรก็ตามพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} 0.276$)

สำหรับคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองซึ่งวัดโดยแบบสอบถามความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง rosenberg self-esteem scale ฉบับภาษาไทยนั้นในอาสาสมัคร ทั้งสองกลุ่มมีค่าคะแนนความรู้สึกมีคุณค่าในตนเองที่ใกล้เคียงกัน ด้านเหตุกระตุ้นให้ดื่มสุรานั้นพบว่าอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับยา topiramate ส่วนใหญ่ไม่มีเหตุกระตุ้นให้ดื่มสุรา ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยานั้นพบว่า มีจำนวนอาสาสมัครร้อยละ 36.87 ที่มีเหตุกระตุ้น

ให้ดื่มสุรามากกว่าหรือเท่ากับ 1 ขวด ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.017$) กลุ่มที่ได้รับยา topiramate มีการรับรู้เหตุการณ์รุนแรงน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา ในด้านเหตุการณ์ชีวิตที่กระตุ้นความเครียดนั้นพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา topiramate มีน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา แต่อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.263$)

ได้มีการนำตัวแปรที่มีค่า $p < 0.20$ มาศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับจำนวนวันที่หยุดดื่มสุราโดยสถิติที่ใช้คือ poisson regression analysis พบว่าการได้รับยา topiramate ไม่มีความสัมพันธ์กับจำนวนวันที่หยุดดื่มสุรา ($p > 0.05$) แต่พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับจำนวนวันที่หยุดดื่มสุราคือ จำนวนเดือนที่หยุดดื่มสุราก่อนเข้าการวิจัย โดยถ้าหยุดดื่มมานานมีโอกาสที่จะมีจำนวนวันที่หยุดดื่มสุราเพิ่มขึ้นร้อยละ 1 (95%CI: 0.1%-1%) เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่มีจำนวนเดือนที่หยุดดื่มสุราน้อย ประวัติโรคประจำตัวทางกาย โดยถ้าอาสาสมัครมีโรคประจำตัวทางกายมีโอกาสที่จะมีจำนวนวันที่หยุดดื่มสุราเพิ่มขึ้นร้อยละ 25 (95% CI 8%-45%) ประวัติโรคติดสุราในครอบครัวพบว่าอาสาสมัครที่ไม่มีประวัติโรคติดสุราในครอบครัวมีโอกาสที่จะมีจำนวนวันที่หยุดดื่มสุราเพิ่มขึ้นร้อยละ 18 (95%CI 2%-37%) เหตุกระตุ้นให้ดื่มสุราพบว่าถ้าจำนวนเหตุการณ์ให้ดื่มสุราเพิ่มขึ้นจะมีโอกาสทำให้จำนวนวันที่หยุดดื่มสุราลดลงร้อยละ 18 (95%CI 8%-27%) ระดับความอยากสุราที่เปลี่ยนไปเมื่อเทียบระหว่างวันที่เข้าการศึกษาและวันสิ้นสุดการศึกษาพบว่าการที่มีระดับความอยากสุราที่เปลี่ยนแปลงมากมีโอกาสที่จะมีจำนวนวันที่หยุดดื่มสุราเพิ่มขึ้นร้อยละ 8 (95%CI 3%-13%) เมื่อเทียบกับการที่มีระดับความอยากสุราที่เปลี่ยนแปลงน้อย

วิจารณ์

ร้อยละของจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุรา (percentage of abstinence day)

จากการศึกษาวิจัยครั้งนี้พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา topiramate มีร้อยละจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุราเฉลี่ย 27.42 วัน ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา มีจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุราเฉลี่ย 25.05 วัน ซึ่งจะเห็นว่ากลุ่มที่ได้รับยา topiramate มีจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุราเฉลี่ยมากกว่า แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Johnson และคณะ⁶ ซึ่งพบว่าร้อยละของจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุรา (days abstinence, %) พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mean difference -13.39, $p < 0.01$) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา topiramate ช่วยลดร้อยละของจำนวนวันที่ดื่มสุราหนัก (percentage of heavy drinking day) และลดร้อยละของจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุรา (percentage of abstinence day) ซึ่งผลของการศึกษาที่ต่างกันอาจเกิดจากระยะเวลาที่หยุดดื่มสุราก่อนเข้าการศึกษา เนื่องจากในการศึกษานี้ผู้ป่วยโรคติดสุราที่เข้าร่วมการวิจัยมีระยะเวลาที่มารับการดูแลรักษาก่อนเข้าวันวิจัยเฉลี่ย 8.9 เดือน ซึ่งเป็นระยะเวลานานกว่าในการศึกษาของ Johnson และคณะ⁶ ที่ประชากรที่ศึกษาทั้งหมดยังมีการดื่มสุรา ซึ่งจากการที่ผู้เข้าการศึกษาครั้งนี้ส่วนใหญ่หยุดสุรามานแล้วเป็นส่วนใหญ่ในทั้ง 2 กลุ่มจึงอาจส่งผลให้มีความมั่นใจในการเลิกดื่มสุราที่ค่อนข้างมั่นคงเนื่องจากระยะเวลาดูแลรักษาในการเลิกสารเสพติดอยู่ในช่วง 6 เดือนแรก ซึ่งสิ่งที่ต้องต่อสู้อย่างมากคืออาการอยากสารเสพติด (craving)

ระดับความอยากสุรา

ระดับความอยากสุราในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา topiramate และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา topiramate ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.524$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Likhitsathian และ

คณะ¹ ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านร้อยละของจำนวนวันที่ดื่มสุราหนัก (percentage of heavy drinking day) [1.96 (-1.62 to 5.54), p=.28] นอกจากนี้ในด้านระดับความอยากสุราซึ่งวัดระดับความอยากสุราโดยใช้ eleven-point Likert-type questionnaire ก็ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม (p = 0.42) ซึ่งถึงแม้ในการศึกษาจะใช้เครื่องมือวัดระดับความอยากสุราที่ต่างกันแต่ให้ผลการรักษาที่คล้ายกัน

การศึกษาของ De Sousa และคณะ² ซึ่งศึกษา An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence โดยมีการศึกษานาน 9 เดือนพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา topiramate มีระดับความอยากสุราน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รับยา disulfiram (p = 0.0023)

จากผลการศึกษาในครั้งนี้และผลการศึกษาที่ผ่านมาอาจบอกได้ว่าความอยากสุราที่ลดลงอาจไม่ได้เกิดจากผลของยา topiramate แต่เกิดจากการที่หยุดสุราเป็นเวลานานจึงทำให้ระดับความอยากสุราลดลง

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับจำนวนวันที่หยุดดื่มสุรา

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับจำนวนวันที่หยุดดื่มสุราคือจำนวนเดือนที่หยุดดื่มสุราก่อนเข้าการศึกษา ประวัติโรคประจำตัวทางกาย ประวัติโรคติดสุราในครอบครัว จำนวนข้อของเหตุกระตุ้นให้ดื่มสุรา รวมถึงระดับความอยากสุราที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบระหว่างวันที่เข้าการศึกษาและวันสิ้นสุดการศึกษาพบว่าการที่มีระดับความอยากสุราที่เปลี่ยนแปลงมากมีโอกาสที่จะมีจำนวนวันที่หยุดดื่มสุราเพิ่มขึ้นร้อยละ 8 เมื่อเทียบกับการที่มีระดับความอยากสุราที่เปลี่ยนแปลงน้อย ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่ความอยากสุราที่มากมีแนวโน้มที่จะกลับไปเสพติดซ้ำ จากการศึกษาของ Bottlender และคณะ¹² เรื่อง impact of craving on alcohol relapse during, and 12 months following, outpatient treatment

พบว่าร้อยละ 31 ของผู้ที่เข้าร่วมศึกษามีการกลับมาดื่มสุราซ้ำในช่วงของการรักษา ซึ่งกลุ่มที่กลับมาดื่มสุรานั้นนั้นจากการวัดระดับความอยากสุราโดยใช้เครื่องมือ obsessive compulsive drinking scale (OCDS) พบว่ามีค่าคะแนนที่สูงกว่ากลุ่มที่สามารถหยุดดื่มสุราได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาในด้านปัจจัยที่สัมพันธ์กับจำนวนวันที่หยุดดื่มสุราในการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากการศึกษานี้มีจำนวนประชากรที่ศึกษาน้อย

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. ขาด biomarker ที่แสดงถึงการหยุดดื่มสุราอย่างแท้จริง เช่น LFT,GGT, carbohydrate deficient transferrin
2. ความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่บ้านที่กจำนวนวันที่หยุดดื่มสุราจากผู้ป่วยโดยตรงอาจมีข้อจำกัด ควรจะมีข้อมูลจากญาติร่วมด้วย
3. กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาคั้งนี้เป็นผู้ป่วยชายเท่านั้น ดังนั้นการอ้างอิงไปสู่กลุ่มประชากรผู้ป่วยหญิงอาจทำได้จำกัด
4. การศึกษาด้านปัจจัยที่สัมพันธ์กับจำนวนวันที่หยุดดื่มสุรานั้นในการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากการศึกษานี้มีจำนวนประชากรที่ศึกษาน้อย

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการวัด biomarker ที่แสดงถึงการหยุดดื่มสุราอย่างแท้จริง
2. รูปแบบการศึกษาที่เหมาะสมควรเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial)
3. กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาควรมีการเพิ่มจำนวนประชากรที่ใช้ศึกษาเพื่อให้สามารถเป็นตัวแทนของผู้ป่วยโรคติดสุราทั่วไปได้

สรุป

ผลลัพธ์ทางคลินิกของยา topiramate ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดสุราที่ได้รับยามานานกว่า 6 เดือนเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา topiramate พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านของร้อยละจำนวนวันที่ไม่ดื่มสุราและระดับความอยากสุรา แต่มีแนวโน้มว่าระดับความอยากสุราจะลดลงเมื่อเทียบระหว่างวันที่เข้าการศึกษาและวันสิ้นสุดการศึกษา สำหรับปัจจัยที่สัมพันธ์กับจำนวนวันที่หยุดดื่มสุราคือจำนวนเดือนที่หยุดดื่มสุราก่อนเข้าการวิจัย ประวัติโรคติดสุราในครอบครัว โรคประจำตัวทางกาย จำนวนเหตุกระตุ้นในการดื่มสุรา และระดับความอยากสุราที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบระหว่างวันที่เข้าการศึกษาและวันสิ้นสุดการศึกษา

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนทุนในการวิจัยครั้งนี้ ขอขอบพระคุณคุณจิตรจิรา ไชยฤทธิ์ นักชีวิสถิติ หน่วยระบาดวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้คำปรึกษาและวิเคราะห์สถิติในการทำวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Likhitsathian S , Uttawichai K, Booncharoen H, Wittayanookulluk A, Angkurawaranon C, Srisurapanont M. Topiramate treatment for alcohol outpatients recently receiving residential treatmentprogram: A 12-week, randomized, placebo-controlled trail. Elsevier 2013;133: 440-6.
2. De Sousa AA, De Sousa J, Jaya A. Kapoor H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. J Subst Abuse Treat 2008; 34: 460-3.
3. Baltieli DA, Daro FR, Ribeiro PL, et al. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Addiction 2008; 103: 2035-44.
4. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Kourlaba G, Liappas I. Treatment of alcohol dependence with low dose topiramate: an open-label controlled study. BMC Psychiatry 2001; 14: 11-4.
5. Florez G, Saiz PA, Garcia-Portilla P, Nogueiras L, Bobes J. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with Naltrexone. Eur Addict Res 2011; 17: 26-36.
6. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Weigand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 298: 1641-51.
7. Arbaizar B, Diersen Sotos T, Gomez Acebo I. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. Actas Esp Psiquiatr 2010; 38: 8-12.
8. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. editors. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/ clinical psychiatry. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.

9. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affective Disorder* 2015; 180: 179- 84.
10. Berkshire healthcare NHS foundation trust. Antipsychotic guideline treatment of schizophrenia and psychosis. 6thed. n.p., 2011.
11. Piyavhatkul N, Aroonpongpaisal S, Patjanasontorn N, RongButsri S, Maneeganondh S, Pimpanit W. Validity and reliability of Rosenberg Self-esteem scale-Thai Version as compared to the Self-esteem Visual analog scale. *J Med Asso Thai* 2011; 94: 857-62.
12. Bottlender M, Sokya M. Impact of craving on alcohol relapse during and 12 months following outpatient treatment. *Alcohol* 2004; 39: 357-61.
13. Arunpongpaisal S, Rungreangkulkij S. Revision of the KKU-DI, Depression test for gender sensitivity. *Journal of the Psychiatric Association of Thailand* 2010; 55(2): 177-189.