

รายงานผลการวิจัย

โครงการวิจัย เปรียบเทียบการรักษาโรคจิตเภทที่ต่อการรักษาด้วยยา clozapine ระหว่างการเสริมการรักษาด้วยยา haloperidol กับการเสริมด้วยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้า (Treatment of clozapine-resistant schizophrenia : comparison between augmentation with haloperidol and electroconvulsive therapy)

รายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย ประกอบด้วย

1. หน่วยงานที่รับผิดชอบงานวิจัยและที่อยู่ :

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

123 หมู่ 16 ต.ในเมือง อ.เมือง จ. ขอนแก่น 40002

โทร. 043-348384 Fax: 043-348384

คณะผู้วิจัยและสัดส่วนที่ทำงานวิจัย

3.1	ศ.นพ.สุชาติ	พหลภาคย์	หัวหน้าโครงการ	30
3.2	รศ.พญ.สุวรรณา	อรุณพงศ์ไพศาล	ผู้ร่วมโครงการ	10
3.3	รศ.พญ.พูนศรี	รังษิณี	ผู้ร่วมโครงการ	10
3.4	รศ.พญ.นวนันท์	ปิยะวัฒน์กุล	ผู้ร่วมโครงการ	10
3.5	รศ.นพ.สุรพล	วีระศิริ	ผู้ร่วมโครงการ	10
3.6	รศ.พญ.นิรมล	พัจนสุนทร	ผู้ร่วมโครงการ	10
3.7	อ.พญ.อัจฉรา	รวมเจริญเกียรติ	ผู้ร่วมโครงการ	5
3.8	อ.พญ.ภัทรี	พหลภาคย์	ผู้ร่วมโครงการ	5
3.9	อ.นพ.พงศธร	พหลภาคย์	ผู้ร่วมโครงการ	5
3.10	ผศ.จิราพร	เขียวอยู่	ผู้ร่วมโครงการ	5

2. ประเภทของงานวิจัย : เป็นการวิจัยประยุกต์

3. สาขาวิชาการและกลุ่มวิชาการที่ทำการวิจัย : วิทยาศาสตร์การแพทย์ จิตเวชศาสตร์ ระบาดวิทยาทางการแพทย์

สาขาวิชาการที่เกี่ยวข้องได้แก่การพยาบาลศาสตร์ จิตวิทยา สังคมศาสตร์การแพทย์

4. คำสำคัญของเรื่องที่ทำการวิจัย : resistant schizophrenia , clozapine -resistant schizophrenia , haloperidol ,augmentation with haloperidol, electroconvulsive therapy ,augmentation with electroconvulsive therapy

5. ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย และทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้อง (reviewed literature)

อัตราการป่วยด้วยโรคจิตในประเทศไทยคือร้อยละ 0.8¹ เมื่อติดตามผู้ป่วยโรคจิตเภทนานประมาณ 15 ปี จำนวนผู้ป่วยที่หายเป็นปกติมีเพียงร้อยละ 8 เท่านั้น มากกว่าร้อยละ 50 จะได้รับผลกระทบทางสังคมอย่างรุนแรง² ร้อยละ 35 ของผู้ป่วยจะมีอารมณ์ซึมเศร้า³ ร้อยละ 28 จะมีการพยายามฆ่าตัวตาย⁴ การรักษาโรคจิตเภทจะต้องใช้หลายวิธี ได้แก่การพิจารณาว่าควรจะรักษาผู้ป่วยด้วยการรับผู้ป่วยไว้รับการรักษากายในโรงพยาบาลหรือไม่ การรักษาด้วยยารักษาโรคจิต การทำให้ชักด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy หรือ ECT) การทำจิตบำบัด ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 74 จะหยุดยาก่อนกำหนด⁵ ผู้ป่วยจำนวนมากกว่าร้อยละ 5-25 จะต่อการรักษาทำให้อาการเรื้อรัง อาการอาจจะเรื้อรังนานมากกว่า 2 ปี⁶ การรักษาผู้ป่วยที่ต่อการรักษาคือการเปลี่ยนไปใช้ยารักษาโรคจิตที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีต่างออกไป และต้องให้ในขนาดสูงที่สุดเท่าที่จะทำได้ในเวลานานอย่างน้อยที่สุด 6 สัปดาห์ ถ้ายังไม่ได้ผลดี เราจะจัดผู้ป่วยคนนั้นเป็นผู้ป่วยที่ต่อการรักษา (treatment-resistant

schizophrenia) การรักษารักษาขึ้นต่อไปคือการรักษาด้วยยา clozapine หรือการรักษาด้วยการทำให้ผู้ป่วยชักด้วยไฟฟ้า อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine จำนวนมากกว่าร้อยละ 40-70 จะต้องตายนี้⁷

ขณะนี้ยังไม่มี practice guideline ว่าถ้าผู้ป่วยโรคจิตเภทต้องการรักษาด้วยยา clozapine แล้วจะรักษาอย่างไรต่อ แต่มีการวิจัยที่ได้ผลว่าถ้ารักษาด้วยการเสริมฤทธิ์ให้แก่ยา clozapine (augmentation) ด้วยยาอื่นๆจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ยาอื่นๆที่ใช้ในการเสริมฤทธิ์ได้แก่ aripiprazole⁸ amisulpride ,quetiapine⁹, risperidone¹⁰ , olanzapine¹¹ และยา ziprasidone¹² อัตราการได้ผลมีความแตกต่างกัน มีตั้งแต้อายุ 45 ถึง ร้อยละ 77.8 ยาทุกชนิดที่กล่าวมาราคาแพงมาก และไม่ใช่ว่าในบัญชียาหลักแห่งชาติ ประชาชนไทยจำนวนมากจะไม่สามารถเข้าถึงการใช้ยานี้

เนื่องจากยา haloperidol และการรักษาด้วยการทำให้ผู้ป่วยชักด้วยไฟฟ้าเป็นการรักษาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นการรักษาที่ราคาไม่แพง ระบบประกันสุขภาพทั้งระบบสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ ระบบประกันสังคม ระบบประกันสุขภาพแห่งชาติต่างครอบคลุมการรักษาพยาบาลด้วยวิธีทั้ง 2 นี้ หรือแม้กระทั่งหากจะต้องจ่ายค่ารักษาพยาบาลเอง ค่ารักษาพยาบาลทั้ง 2 วิธีนี้ราคาไม่แพง ประชาชน สามารถรับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลได้ ผู้วิจัยจึงดำเนินการวิจัยเพื่อศึกษาความแตกต่างในผลของการรักษาระหว่างการรักษาร่วมกันระหว่างระหว่างยา (combination therapy) clozapine ด้วยยา haloperidol กับเสริมฤทธิ์ clozapine ด้วยการทำให้ผู้ป่วยชักด้วยไฟฟ้า การรักษาทั้ง 2 วิธีเป็นการรักษาที่สามารถทำได้ในบริบทของการแพทย์ไทย ถ้าหากมีการนำไปใช้ก็ไม่ต้องมีการสร้างเครื่องมือใหม่ เพียงแต่นายาที่มีอยู่และเครื่องทำ ECT ที่แต่ละหน่วยงานมีอยู่มาประยุกต์ใช้ร่วมกัน

6. วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

เพื่อหาแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทชนิดที่ต้องการรักษาด้วยยา clozapine เพื่อจะสร้างเป็น practice guideline ในระดับชาติ และเพื่อตีพิมพ์ผลงานวิจัยในวารสารนานาชาติ

7. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

ผลการรักษาที่ดีกว่าจะถูกนำไปสร้าง practice guideline สำหรับการรักษาโรคจิตเภทชนิดเรื้อรังหรือชนิดที่ต้องการรักษาด้วยยา clozapine จะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมากและเป็นการรักษาที่เหมาะสมแก่สภาพเศรษฐกิจของประเทศไทย

หน่วยงานที่จะนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจิตเวช หน่วยจิตเวชในโรงพยาบาลทั่วไป และหน่วยจิตเวชนานาชาติ

8. ระเบียบวิธีวิจัย

วิธีการดำเนินการวิจัย และสถานที่ทำการทดลอง/เก็บข้อมูล

8.1 เป็นการวิจัยที่ภาควิชาจิตเวชศาสตร์

8.2 ค้นหาผู้ป่วยจากห้องจ่ายยา โดยค้นหารายชื่อผู้ป่วยโรคจิตเภทที่กำลังรักษาด้วยยา clozapine เมื่อผู้ป่วยตามรายชื่อมาติดตามการรักษาที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกจิตเวช จิตแพทย์ผู้วิจัยและมีความชำนาญในการใช้แบบสัมภาษณ์ Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) จะขอสัมภาษณ์ผู้ป่วยด้วยแบบสอบถามนี้ เพื่อตรวจสอบว่าผู้ป่วยเป็นโรคจิตเภทตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV-TR หรือ ICD-10 หรือไม่

8.3 เมื่อการตรวจสอบพบว่าผู้ป่วยเป็นโรคจิตเภทจริงๆ จิตแพทย์ผู้วิจัยจะตรวจสอบต่อไปว่าผู้ป่วยเป็นโรคจิตเภทชนิดที่ต้องการรักษาด้วยยา clozapine คือมีอาการของโรคจิตเภทเรื้อรังแม้ว่าได้ผ่านการรักษาด้วยยา รักษาโรคจิตชนิดหนึ่งขนาดสูงสุดเท่าที่ผู้ป่วยจะทนได้นานไม่น้อยกว่า 6 สัปดาห์ที่ไม่ได้ผล ผู้ป่วยได้รับการแก้ไขโดยเปลี่ยนเป็นการรักษาด้วยยารักษาโรคจิตอีกชนิดหนึ่งที่มีโครงสร้างทางโมเลกุลต่างจากชนิดแรกขนาดสูงสุดเท่าที่ผู้ป่วยจะทนได้นานไม่น้อยกว่า 6 สัปดาห์ก็ยังไม่ได้ผล จึงแก้ไขโดยเปลี่ยนเป็นการรักษาด้วยยา clozapine ขนาดสูงที่สุดเท่าที่ผู้ป่วยจะทนได้นานไม่น้อยกว่า 6 สัปดาห์ก็ยังไม่ได้ผล ผู้ป่วยยังคงมีอาการของโรคจิต (คะแนน PANSS ไม่น้อยกว่า 60 คะแนน) และรบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน

8.4 ผู้ป่วยต้องเป็นคนไทย ฟังภาษาไทยเข้าใจ

8.5 ผู้ป่วยจะต้องไม่มีโรคจิตเวชหลักชนิดอื่น ไม่มีประวัติการใช้สารเสพติด ไม่มีโรคทางกายที่เป็นอุปสรรคต่อการรักษาด้วยยา clozapine ยา haloperidol และการรักษาด้วยECT ได้แก่โรคหัวใจในขั้นรุนแรง

เบาหวาน ลมบ้าหมู ความดันโลหิตสูงในระยะปานกลางถึงรุนแรง ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ต้อหิน โรคอ้วน ไม่กำลังตั้งครรภ์หรือตั้งใจว่าจะตั้งครรภ์ภายใน 2 ปี ไม่ได้กำลังให้นมตนเองแก่บุตรผู้ป่วยจะต้องไม่มีประวัติการแพ้ยาที่จะต้องใช้ในโครงการวิจัย การแพ้ยา clozapine จนเกิด agranulocytosis จะทำให้มีโอกาสเกิดใหม่ได้ ในขณะที่อยู่ในโครงการวิจัยจะขอให้ผู้ป่วยงดสูบบุหรี่และงดดื่มสุราหากผู้ป่วยมีอาการเศร้าจำเป็นต้องใช้ยารักษาอารมณ์เศร้าจิตแพทย์จะต้องใช้ยารักษาอารมณ์เศร้าอย่างระมัดระวัง เพราะว่ายารักษาอารมณ์เศร้าส่วนใหญ่จะเพิ่มระดับยา clozapine

8.6 เมื่อผู้ป่วยตอบยินดีเข้าร่วมกับโครงการวิจัยโดยลงลายมือพร้อมผู้ดูแลแสดงความยินยอม

8.7 จะจัดผู้ป่วยเข้าสู่โครงการวิจัยด้วยวิธี block of four เพื่อจัดผู้ป่วยอาสาสมัครเข้ากลุ่มดังนี้

8.7.1 ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการรักษาต่อยาเข้าร่วมกันระหว่างยา clozapine กับยา haloperidol

8.7.2 ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการรักษาด้วยยา clozapine และเสริมการรักษาด้วย ECT 1 course (6-12 ครั้ง) จากนั้นรักษาต่อยา clozapine

8.8 ประเมินความรุนแรงของอาการด้วยแบบสอบถามอาการโรคจิต (Positive and Negative Syndrome Scale ภาคภาษาไทยหรือ PANSS) , แบบสอบถามอาการเศร้า (THE HAMILTON RATING SCALE FOR DEPRESSION ภาคภาษาไทยหรือ HAM-D), แบบประเมินโดยจิตแพทย์เกี่ยวกับความรุนแรงในภาพรวม (Clinical Global Impression - Severity scale หรือ CGIS), แบบประเมินการทำหน้าที่ในภาพรวม (Global Assessment of Functioning หรือ GAF) และแบบประเมินฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์จากยาและ ECT

8.9 ในการมาติดตามการรักษาภายใต้โครงการวิจัยซึ่งกำหนดเป็นรายเดือนผู้ป่วยจะได้รับค่ารถครั้งละ 200 บาท

9. ขอบเขตของการวิจัย

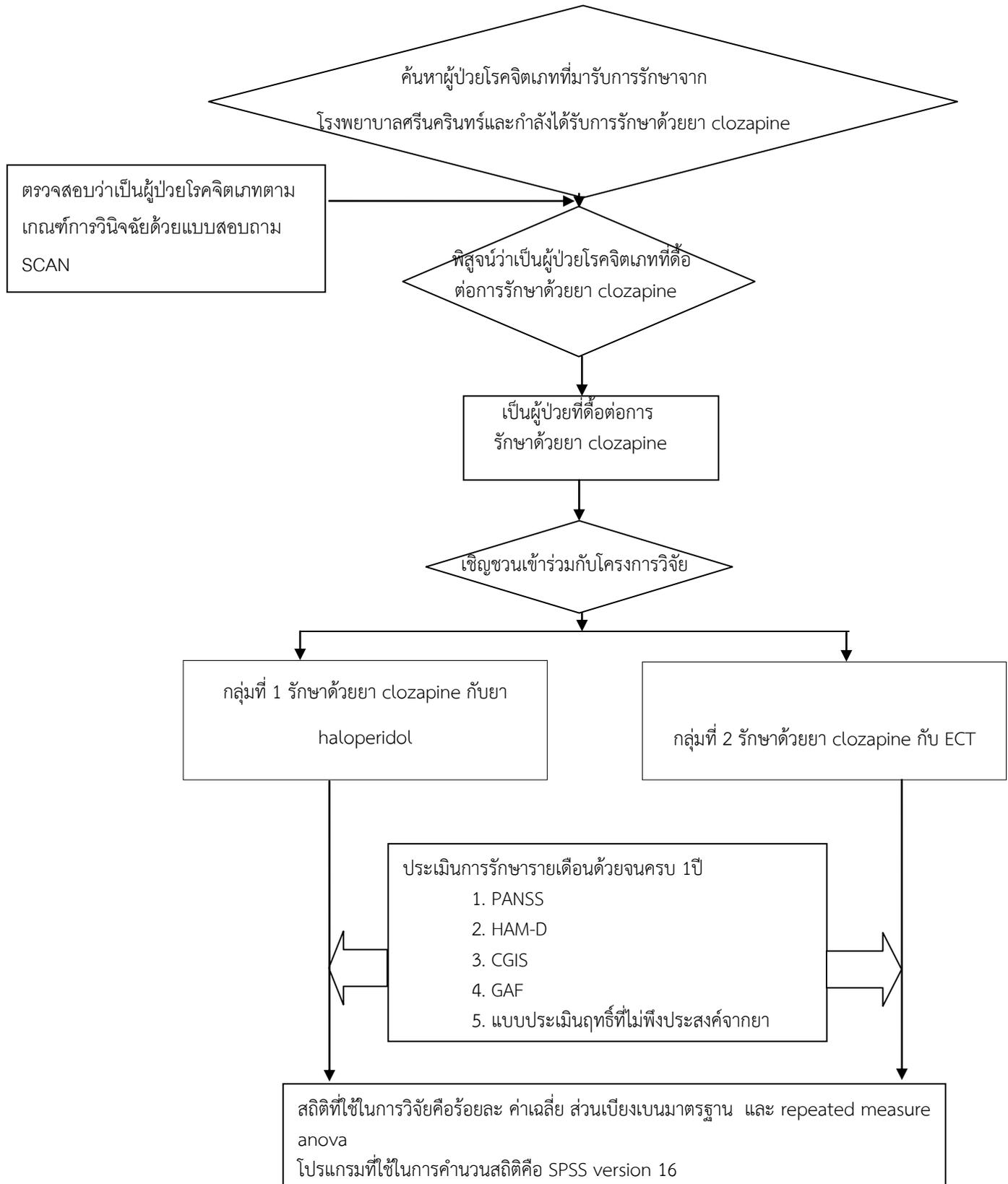
9.1 เป็นการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มารับการรักษาจากโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2551- 30 กันยายน 2553

9.2 ผู้ป่วยเป็นโรคจิตเภทที่ต่อการรักษาด้วยยา clozapine ยานี้จัดว่าเป็นยาลำดับที่ 3 ในการรักษาโรคจิตเภท โดยที่ผู้ป่วยต้องไม่สูบบุหรี่

9.3 ผู้ป่วยสมัครใจและยินดีเข้าร่วมกับโครงการวิจัย ก่อนตัดสินใจผู้ป่วยและญาติจะได้รับการชี้แจงเหตุผลที่เชิญเข้าร่วมกับโครงการวิจัยและจะได้รับฟังรายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย ถ้าผู้ป่วยมีญาติที่คอยให้การดูแลเช่นมีบิดามารดาผู้วิจัยจะขอคำยินยอมจากทั้งผู้ดูแลและผู้ป่วย ภายหลังการสมัครใจผู้ป่วยยังคงสามารถถอนตัวจากการเข้าร่วมโครงการได้

9.4 โครงการวิจัยจะต้องได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยขอนแก่น (HE501122 ลงวันที่ 24 มกราคม 2551)

แผนผังแสดงระเบียบวิธีการวิจัย



10. ระยะเวลาทำการวิจัย และแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย (ให้ระบุขั้นตอนอย่างละเอียด)

ระยะเวลาที่ทำการวิจัย 2 ปี ต้องใช้เวลา 2 ปีเพราะในแต่ละปีจะมีผู้ป่วยโรคจิตเภทมารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ประมาณ 120 คน จัดเป็นผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ต้องการรักษาด้วยยา clozapine ประมาณ 27 คน โครงการวิจัยนี้จะใช้ผู้ป่วยประมาณ 57 คน

11. แผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย ประกอบด้วย

กิจกรรม	ปี 2551			ปี 2552				ปี 2553			
	ตค	พย	ธค	มค- มีค	เมย- มิย	กค- กย	ตค- ธค	มค- มีค	เมย- มิย	กค- กย	ตค- ธค
เตรียมการวิจัยและขออนุมัติ จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์	←→										
ทำการทดลอง		←→									
รวบรวมข้อมูล								←→	←→	←→	←→
วิเคราะห์ข้อมูล								←→	←→	←→	←→
รายงาน										←→	←→

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

1. การทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ (information) ที่เกี่ยวข้อง

ในปัจจุบัน เรายังไม่ทราบว่าโรคจิตเภทเกิดจากสาเหตุอะไร สมมติฐานเกี่ยวกับสาเหตุมีหลายสมมติฐาน ได้แก่ พันธุกรรม prenatal development, early environment, neurobiology เช่นสมองมีสาร dopamine มากเกินไป psychological and social processes แท้ที่จริงแล้วการเข้าใจง่าย ๆ เพียงว่าความผิดปกติแบบง่าย ๆ ในสมอง เช่น simple neurodevelopment model เป็นสาเหตุของโรคจิตเภทการเข้าใจอย่างนี้จะทำให้ไม่สามารถอธิบายได้อย่างสมบูรณ์ว่าโรคจิตเภทเกิดขึ้นได้อย่างไร ที่ถูกต้องคือเราควรเข้าใจว่าจีน (gene) ที่ผิดปกติ ร่วมกับการพัฒนาการที่ผิดปกติช่วยกันทำให้คนนั้นเสี่ยงต่อการเกิด dopamine dysregulation ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเข้าใจหรือตีความ (interpretation) ปรากฏการณ์ในสิ่งแวดล้อมผิดไปจากความเป็นจริงจนเกิดเป็นโรคจิตขึ้นมา¹³⁻⁵

ลักษณะสำคัญทางคลินิกของโรคจิตเภท ประกอบด้วย

1. อาการก่อนเกิดโรค (Premorbid symptom) ก่อนป่วยมักจะมีอาการผิดปกติทางจิตเล็กๆ น้อยๆ เช่น เป็นเด็กว่องไว เชื่องช้า ไม่ซุกซน ไม่ชอบเล่นกีฬาที่ต้องแข่งขัน ชอบดูภาพยนตร์และหรือชอบฟังเพลงตามลำพัง มีเพื่อนสนิทน้อย ไม่ชอบการสังคม เมื่อโตขึ้นบุคลิกภาพของผู้ป่วยจิตเภทมักจะเป็นแบบ schizoid หรือ schizotypal คือเป็นคนเงียบ สมยอม มีเพื่อนน้อยมาก ชอบฝันกลางวัน พลังงานส่วนใหญ่จะใช้กับตนเอง ชอบเก็บตัว (introvert)

2. สภาพจิตขณะป่วย^{16,17} ก่อนจะมีอาการป่วยรุนแรงผู้ป่วยมักจะมี prodromal phase ในระยะนี้ อาการของโรคจะพัฒนาอย่างช้าๆ อาจจะเป็นเดือนเป็นปีหรือหลายปี ผู้ที่จะป่วยเป็นโรคจิตเภทในอนาคตอาจจะเริ่มบ่นความไม่สบายทางกายเช่น ปวดศีรษะ ปวดหลัง ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย บ่นว่ามีปัญหาทางระบบย่อยอาหาร ผู้ป่วยเริ่มทำหน้าที่ทางการงาน ทางสังคม ทางครอบครัวไม่ดี แม้กระทั่งการดูแลตนเองก็อาจจะทำไม่ได้ดี ผู้ป่วยอาจจะมีอาการวิตกกังวล ฉงนงงงวย (perplex) สนใจเรื่องปรัชญา เรื่องลึกลับ เรื่องทางศาสนา เริ่มมีพฤติกรรมพิกลประหลาด คำพูดผิดปกติ มีความคิดวิตถาร สีหน้าผิดปกติ การรับรู้สัมผัส อาจจะผิดปกติ

ต่อไปผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะที่มีอาการเต็มๆ เป็นอาการของโรคจิตโดยมีความคิดผิดปกติเป็นอาการสำคัญ ความผิดปกติอย่างอื่นที่มักเป็นร่วมด้วยคือความผิดปกติของการรับรู้สัมผัส ความผิดปกติของอารมณ์และความผิดปกติของพฤติกรรม ต่อไปนี้จะบรรยายความผิดปกติแต่ละชนิดโดยเรียงตามขั้นตอนการตรวจสภาพจิต

2.1 พฤติกรรมทั่วไป ผู้ป่วยอาจจะพูดมาก (talkative) หรือพูดน้อยมาก ๆ หรือไม่พูดเลย (mute) การพูดจาและการเคลื่อนไหวไม่เป็นตามและตนเอง คือ ไม่ spontaneous ถามคำตอบคำและเชิงซ้ำอย่างมา

พฤติกรรมเคลื่อนไหว พฤติกรรมการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยไม่มีเป้าหมายหรือมีเป้าหมายที่วิตถาร ผู้ป่วยอาจจะอยู่ในสภาพ catatonic excitement คือมีพฤติกรรมที่ไม่มีระเบียบ (disorganization) เดิน

วุ่นวายอย่างไร้จุดหมาย agitate รุนแรง (violent) หรือมีท่าทางที่วิตถาร ผู้ป่วยอาจจะมีอาการแบบตรงกันข้ามคือ เป็นแบบ catatonic stupor บางทีก็เรียกสั้นๆ ว่า catatonia ในลักษณะนี้ผู้ป่วยจะแสดงเหมือนหนึ่งไม่มีชีวิต อาจจะไม่พูด (mute) ต่อด้าน (negativism) หรือเชื่อฟังอย่างอัตโนมัติ (automatic obedience) ผู้ป่วยบางคนมีอาการ waxy flexibility ซึ่งปัจจุบันพบได้น้อยลงมากแล้ว ผู้ป่วยบางคนเคลื่อนไหวอย่างงุ่มง่ามและประหลาดๆ หรือไม่ก็เคลื่อนไหวแบบแข็งทื่อ บางคนมี tic แบบประหลาด บางคนมี stereotype บางคนมี mannerism บางคนมี echopraxia เป็นต้น

การพยายามฆ่าตัวตายพบได้ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจิตเภท ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยจิตเภท ฆ่าตัวตายสำเร็จ การฆ่าตัวตายเกิดจากความรู้สึกว่างเปล่า อารมณ์เศร้าหรือต้องการหนีความทุกข์ทรมานจากโรค หรือกระทำตามเสียงแว่วที่สั่งให้ฆ่าตัวตาย

ผู้ป่วยจิตเภทมีอัตราการฆ่าผู้อื่นตายไม่มากกว่าประชากรโดยทั่วไป การฆ่าผู้อื่นตายอาจจะเกิดขึ้นอย่างไม่คาดคิดหรือไม่สามารถทำนายได้ เหตุผลที่ฆ่าผู้อื่นตายก็เป็นเหตุผลที่วิตถารโดยมีรากฐานจากประสาทหลอนหรือหลงผิด ผู้ป่วยจิตเภทบางคนที่กำลังก้าวร้าวรุนแรงต่อผู้ป่วยอื่นภายในโรงพยาบาลเกิดจากขณะนั้นมีอาการทางจิตที่รุนแรง และระดับความเข้มข้นของยาต้านโรคจิตในร่างกายต่ำ ผู้ป่วยเช่นนี้มักจะเคยมีประวัติว่าเคยมีพฤติกรรมรุนแรงมาก่อน

2.2 อารมณ์ ความรู้สึกและสีหน้า สีหน้าที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยจิตเภทมีอยู่ 2 ประเภท

2.2.1 การตอบสนองทางอารมณ์ลดลงหรือไม่มีอารมณ์ใดๆเลย (anhedonia) ผู้ป่วยจะมีสีหน้าที่อ้อหรือเฉยเมยหรือสองฝักสองฝ่าย (ambivalent)

2.2.2 ประเภทตอบสนองทางอารมณ์เกินไปและไม่เหมาะสม (overactive and inappropriate) ผู้ป่วยอาจจะแสดงอารมณ์เดือดดาลอย่างสุดขีด มีความสุขมากอย่างไม่เหมาะสม เช่น มีความสุขว่าตนเองมีความสามารถและมีอำนาจทุกอย่าง (omnipotent) วิตกกังวลและตกใจกลัวอย่างสุดขีดว่าขวัญของตนเองกำลังแตกสลาย หรือวิตกกังวลจนทำอะไรไม่ถูกว่าเอกภพนี้กำลังถูกทำลายหรือผู้ป่วยอาจจะแสดงอาการฉงนงงวย (perplexity) ก็ได้

2.3 ความผิดของการรับรู้สัมผัส (Disorder of perception) ผู้ป่วยจิตเภทอาจจะมีประสาทหลอน (hallucination) ในประสาทสัมผัสอย่างใดอย่างหนึ่ง ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ประสาทหูหลอน (auditory hallucination) ผู้ป่วยได้ยินเสียงแว่วเป็นเสียงพูดหนึ่งเสียงหรือมากกว่า เสียงนั้นอาจจะกำลังคุกคามข่มขู่ผู้ป่วย กล่าวหาผู้ป่วย ถูกหมิ่นประมาทผู้ป่วยหรือกำลังพูดลามกใส่ผู้ป่วย ประสาทหลอนทางการเห็นภาพก็พบได้แต่ไม่บ่อย ประสาทหลอนทางประสาทสัมผัสทางการดมกลิ่นและการรู้สึกก็พบได้แต่ถ้าพบแพทย์จะต้องสืบค้นให้แน่ใจว่าไม่ได้มีสาเหตุจากทางอินทรีย์ (organic)

ผู้ป่วยจิตเภทอาจจะมีอาการ cenesthetic hallucination คือการที่ผู้ป่วยรู้สึกว่าอวัยวะภายในร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงไป ตัวอย่างได้แก่ ผู้ป่วยรู้สึกแสบร้อนในสมอง รู้สึกว่าเลือดมีการฉีด

ภาวะ illusion ก็พบได้แต่น้อยมาก

2.4 ความผิดปกติของความคิด (Disorder of thought) มีอยู่ 2 ชนิดคือ

2.4.1 ความผิดปกติของเนื้อความ อาการที่พบคือ การหลงผิด (delusion) ซึ่งมีหลายชนิด ได้แก่ การหลงผิดว่าถูกข่มเหงรังแก (persecutory delusion) การหลงผิดว่าตนเองสำคัญหรือสูงศักดิ์ (delusion of grandeur) การหลงผิดทางด้านศาสนา (delusion of religion) การหลงผิดทางด้านร่างกาย (somatic delusion)

การหลงผิดว่าถูกข่มเหงรังแกได้แก่ การหลงผิดว่าถูกคนชอบชิบนิหนาทว่าร้าย มีคนประสงค์ร้ายต่อผู้ป่วยหรือแม้กระทั่งมีคนปองร้ายจะฆ่าผู้ป่วย อาการหลงผิดอาจจะรุนแรงถึงขั้นที่ผู้ป่วยสูญเสียการรับรู้ขอบเขตของอัตตา (loss of ego boundary) ผู้ป่วยจึงหลงผิดว่าบุคคลอื่นหรือโทรทัศน์หรือหนังสือพิมพ์กำลังพาดพิงตัวผู้ป่วย ผู้ป่วยบางคนก็สับสนว่าแท้จริงแล้วตนเองเป็นเพศชายหรือเพศหญิง ผู้ป่วยบางคนก็หมกมุ่นอย่างมากกับเรื่องที่ลึกลับ เรื่องนามธรรม เรื่องที่เป็นสัญลักษณ์ เรื่องทางจิตวิทยาและเรื่องทางปรัชญา

การหลงผิดว่าตนเองสำคัญหรือสูงศักดิ์เป็นการหลงผิดว่าผู้ป่วยมีอำนาจพิเศษที่บุคคลธรรมดาไม่มีหรือเป็นบุคคลที่มีความสำคัญ เช่น เป็นพระเจ้า พระพุทธเจ้า ประธานาธิบดี พระมหากษัตริย์ เป็นต้นผู้ป่วยอาจจะหลงผิดว่าตนเองกำลังทำงานที่สำคัญต่อสังคมประเทศชาติหรือต่อโลก

การหลงผิดทางด้านศาสนาเป็นการที่ผู้ป่วยเชื่อในศาสนาอย่างมากๆเกินความเป็นจริง(exaggerate) ผู้ป่วยจะนำคำสอนทางศาสนาไปอธิบายเรื่องราวต่างๆในชีวิตประจำวันจนเกินความเป็นจริง

การหลงผิดเกี่ยวกับร่างกายเป็นการหลงผิดว่าตนเองมีโรคทางกายหรือมีแมลงหรือพยาธิอยู่ในร่างกาย

2.4.2 ความผิดปกติของรูปแบบของความคิด เราตรวจความผิดปกติของรูปแบบของความคิดจากภาษาพูดและภาษาเขียนและรูปร่างของผู้ป่วย ความผิดปกติที่พบ ได้แก่ คำพูดเชื่อมกันอย่างหลวมๆ (loosening of association) คำพูดตกๆ หล่นๆ (derailment), คำพูดไม่เชื่อมกันเลย (incoherence), เพียงสัมผัสประเด็น (tangentiality), การพูดแบบลงรายละเอียดแวดล้อม (circumstantiality), neologism, echolalia, verbigeration, word salad mutism, flight of ideas, thought blocking, มีความคิดน้อยมาก (poverty of thought) คำพูดมีเนื้อความน้อยมาก ความสามารถในการคิดอย่างนามธรรมบกพร่อง perseveration, idiosyncratic association, ความคิดไม่ถูกต้องตามหลักตรรก-ศาสตร์ (illogical thinking) ความคิดของผู้ป่วยคลุมเครือ เป็นต้น

2.5 Orientation และ Memory ผู้ป่วยจิตเภทมักจะรู้เวลา สถานที่ และบุคคลเป็นปกติ ความจำของผู้ป่วยก็เป็นปกติ

2.6 การตัดสินใจและความหยิ่งเห็น ผู้ป่วยจิตเภท มีความหยิ่งเห็นในความเจ็บป่วยของตนเองน้อยมาก เราจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยไม่สามารถพูดถึงกระบวนการของโรคของตนเองและไม่สามารถบรรยายปฏิกิริยาทางอารมณ์ต่อโรค ส่วนการตัดสินใจของผู้ป่วยนั้นพึงประเมินจากพฤติกรรมของผู้ป่วยในขณะสัมภาษณ์และญาติของผู้ป่วย

การรักษาโรคจิตเภท จะใช้ยารักษาโรคจิตเป็นหลัก ยารักษาโรคจิตมีพัฒนาการหลายรุ่น แต่ละรุ่นมีหลายชนิด ในขณะนี้ยังไม่มียารักษาโรคจิตชนิดใดชนิดหนึ่งที่รักษาโรคจิตเภทได้ผลถึงร้อยละร้อย และแม้จะมียาใหม่ๆถูกพัฒนาออกมาเพื่อรักษาโรคจิตเภทจนทำให้ทั้ง positive และ negative symptoms ดีขึ้น แต่ก็ยังมีผู้ป่วยร้อยละ 40 ที่ต้องการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการวิจัยหาวิธีการรักษาเพื่อทำให้ผู้ป่วยหายเป็นปกติและสามารถใช้ชีวิตอยู่ในสังคมต่อไปได้

ยา haloperidol เป็น typical antipsychotic ยานี้ช่วยลดอาการของโรคจิตเภทด้วยการยับยั้ง dopamine จับกับ D₂ receptor¹⁰ ยา haloperidol จะเป็น dopamine antagonist ชนิดแรง ยา clozapine เป็นยา novel antipsychotic ชนิดแรก ยานี้ออกฤทธิ์ D₂ antagonist อย่างอ่อน แต่เป็น D₄ และ 5-HT₂ antagonist ชนิดแรง ทำให้ผลการรักษาโรคจิตเภทดีขึ้น ฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นน้อยกว่า¹⁸ อย่างไรก็ตาม ก็ยังมีผู้ป่วยอีกประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา clozapine ที่ต้องต่อยา clozapine จึงเป็นสาเหตุของการวิจัยครั้งนี้

การรักษาด้วยการทำให้ผู้ป่วยชักด้วยไฟฟ้า [Electroconvulsive therapy (ECT)] ยังคงเป็นการรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ต้องการรักษา¹⁹ แต่เรายังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของ ECT ความรู้เท่าที่ประมวลได้จากวรรณกรรมได้รายละเอียดว่า ECT ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน gene transcription ทั้งใน hippocampus และ frontal cortex โดยการเปลี่ยนแปลงเกิดใน hippocampus มากกว่าและผลการเปลี่ยนแปลงอยู่ได้นานกว่าใน frontal cortex pathway ที่เกิดการเปลี่ยนแปลงใน gene transcription ได้แก่ BDNF-MAP kinase-cAMP-response element-binding protein pathway (จีน 15 ชนิด), the arachidonic acid pathway (จีน 5 ชนิด), และยังเกิดการเปลี่ยนแปลงใน gene transcription มากกว่า 10 ชนิดใน d จีนต่อไปใน immediate-early gene, neurogenesis และ exercise response gene groups การเปลี่ยนแปลงใน gene transcription อาจจะทำให้อาการของจิตเภทดีขึ้น^{20,21} อาการทางจิตที่ดีขึ้นอาจจะเกิดจากการที่ ECT ไปกระตุ้นการทำงานของ brain neurotrophin ซึ่งมีความสำคัญต่อ neural plasticity^{22,23} การที่สมองมีสภาพที่สมบูรณ์ขึ้นจะทำให้อาการโรคจิตหายไป

ผลการวิจัย ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษา

ในช่วงของการวิจัยตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2550 – 30 กันยายน 2552 จากการค้นหาผู้ป่วยโรคจิตเภทที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยา clozapine เป็นยาหลักจากระบบการจ่ายยาของห้องจ่ายยาพบว่าผู้ป่วยดังกล่าวจำนวน 73 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่ติดต่อกับการรักษาด้วย clozapine 18 คน เมื่อผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกผู้ป่วยทุกคนได้รับการยืนยันว่าเป็นโรคจิตเภทตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคของ DSM-IV-TR โดยใช้แบบสอบถาม Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry ภาษาไทย (SCAN Thai version) ช่วยในการสอบถามอาการ แต่มีผู้ป่วย 1 คน ไม่สมัครใจเข้าร่วมกับโครงการวิจัย และผู้ป่วยอีก 1 คน ขอถอนความสมัครใจในการร่วมกับโครงการวิจัยหลังจากรักษาไปได้เพียง 2 สัปดาห์ จึงมีผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ติดต่อกับการรักษาด้วย clozapine และสมัครใจเข้าร่วมกับโครงการวิจัยเพียง 16 คน ก่อนเข้าร่วมกับโครงการวิจัยผู้ป่วยและญาติสายตรงจะได้รับการเชิญชวนและได้รับคำชี้แจงต่อไปนี้ คำชี้แจงเกี่ยวกับความสำคัญของโครงการวิจัย ประโยชน์และความเสี่ยงจากการเข้าร่วมกับโครงการวิจัยนี้จนทั้งผู้ป่วยและญาติสายตรงยินดียินดีเข้าร่วมกับโครงการวิจัย โดยได้ลงนามแสดงความยินยอมมอบไว้เป็นหลักฐาน

โครงการวิจัยได้ randomized ผู้ป่วยที่เข้าร่วมกับโครงการวิจัยทีละคนด้วย block design of four ทำให้มีผู้ป่วยที่ถูก random ไปอยู่ในกลุ่มรับการรักษาด้วยยาาร่วมกันระหว่าง clozapine กับยา haloperidol จำนวน 8 ราย เป็นผู้ป่วยที่ถูก random ไปอยู่ในกลุ่มรับการรักษาด้วยยา clozapine เสริมด้วยการรักษาด้วยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้าจำนวน 8 ราย

ข้อมูลประชากรศาสตร์และข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่เข้าสู่โครงการวิจัย

ข้อมูลประชากรศาสตร์

กลุ่มที่ 1 รักษาด้วยยาาร่วมกันระหว่าง clozapine กับยา haloperidol

ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มรับการรักษาด้วยยาาร่วมกันระหว่าง clozapine กับ haloperidol มี 8 คนมีรายละเอียดเกี่ยวกับข้อมูลประชากรศาสตร์ดังนี้ เป็นผู้ชาย 4 คน ผู้หญิง 4 คน อายุตั้งแต่ 24-46 ปี อายุเฉลี่ย (mean) \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation หรือ SD) คือ 33.25 ± 7.36 ปี เป็นผู้ป่วยที่มีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดขอนแก่น 5 คน กาฬสินธุ์ 1 คน อุตรธานี 1 คน และสกลนคร 1 คน เป็นผู้ป่วยที่จบการศึกษาชั้นประถมศึกษาปีที่ 4 (ป.4) 1 คน ป.6 1 คน มัธยมศึกษาปีที่ 6 (ม.6) 3 คน ประกาศนียบัตรวิชาชีพ (ปวช.) 1 คน ปริญญาตรี (ป.ตรี) 2 คน สถานภาพสมรสเป็นโสด 7 คน หย่า 1 คน อาชีพอาศัย 5 คน นักบวช 2 คน รับจ้าง 1 คน อายุที่เริ่มเป็นโรคจิตเภทอยู่ระหว่าง 18-35 ปี mean \pm SD = 24.63 ± 5.21 ปี ระยะเวลาที่เป็นโรคจิตเภทก่อนเข้าร่วมกับโครงการวิจัยอยู่ระหว่าง 1-21 ปี mean \pm SD = 8.75 ± 5.90 ปี (ตารางที่ 1) ระดับยา clozapine และ haloperidol ที่ใช้ในการรักษาขณะที่อยู่ในโครงการวิจัยจะขึ้นกับการตัดสินใจทางคลินิกของจิตแพทย์เจ้าของไข้

กลุ่มที่ 2 รักษาด้วยยา clozapine และเสริมด้วยการรักษาด้วยการทำให้ชักด้วยไฟฟ้า

ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มรับการรักษาด้วยยา clozapine และเสริมการรักษาด้วย electroconvulsive therapy (ECT) มี 8 คน รายละเอียดเกี่ยวกับข้อมูลประชากรศาสตร์ดังนี้ เป็นผู้ชาย 5 คน ผู้หญิง 3 คน อายุตั้งแต่ 19-54 ปี อายุเฉลี่ย (mean) \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation หรือ SD) คือ 35.00 ± 11.94 ปี เป็นผู้ป่วยที่มีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดขอนแก่น 2 คน ร้อยเอ็ด 1 คน ชัยภูมิ 1 คน เพชรบูรณ์ 1 คน กาฬสินธุ์ 1 คน อุตรธานี 1 คน และศรีสะเกษ 1 คน เป็นผู้ป่วยที่จบการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 3 (ม.3) 3 คน มัธยมศึกษาปีที่ 6 (ม.6) 3 และปริญญาตรี (ป.ตรี) 2 คน สถานภาพเป็นโสด 6 คน สมรส 2 คน อาชีพอาศัย 5 คน ทานา 1 คน คำขาย 1 คน และรับราชการ 1 คน อายุที่เริ่มเป็นโรคจิตเภทอยู่ระหว่าง 16-49 ปี mean \pm SD = 24.63 ± 10.78 ปี ระยะเวลาที่เป็นโรคจิตเภทก่อนเข้าร่วมกับโครงการวิจัยอยู่ระหว่าง 3-25 ปี mean \pm SD = 10.88 ± 6.90 ปี ระดับยา clozapine ที่ใช้ในการรักษาขณะที่อยู่ในโครงการวิจัยจะขึ้นกับการตัดสินใจทางคลินิกของจิตแพทย์เจ้าของไข้ การรักษาด้วย ECT จะต้องทำภายหลังจากถูก random ให้อยู่ในกลุ่มนี้ทันที การรักษาด้วย ECT ทำเพียง 1 ชุด (course) ใน 1 ชุด จะรักษาด้วย ECT ก็ครั้ง (session) ก็ขึ้นอยู่กับอาการตัดสินใจทางคลินิกของจิตแพทย์เจ้าของไข้ (ตารางที่ 2)

เมื่อเข้าสู่โครงการวิจัยผู้ป่วยอาสาสมัครจะได้รับการประเมินความรุนแรงของอาการจิตเภทด้วยแบบสอบถาม Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Hamilton rating scale for depression

(HAM-D), แบบสอบถาม Clinical Global Impressions- severity (CGI-S) และ Global assessment of functioning scale (GAF) ตามคู่มือ Diagnostic and Statistical Manual IV Text Revision (DSM-IV TR) โดยประเมินตั้งแต่ก่อนเข้าสู่โครงการวิจัย (baseline) และประเมินหลังจากเข้าร่วมกับโครงการทุก 4 สัปดาห์ เมื่อผ่าน 48 สัปดาห์ไปแล้วการประเมินรอบต่อไปคือเมื่อครบ 96 สัปดาห์ ระยะเวลาที่กำหนดไว้มีการคลาดเคลื่อนบ้าง แต่คณะผู้วิจัยพยายามที่จะให้อยู่ในเกณฑ์ดังกล่าว

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลประชากรศาสตร์และข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับการ random ให้ได้รับการรักษาด้วยยาร่วมกันระหว่าง clozapine กับ haloperidol

ลำดับที่	คำนำหน้าชื่อ	ชื่อ	อายุ	ภูมิภาค	การศึกษา	สถานะภาพสมรส	อาชีพ	อายุที่เริ่มป่วยเป็นโรคจิตเภท	ระยะเวลาที่เป็นโรคจิตเภทก่อนเข้าร่วมโครงการ (ปี)	วิธีการรักษา
1	นส	ศศม	24	ชก	ม.6	โสด	อาศัย	18	6	Clozapine+Haloperidol
2	นส	อาร	31	ชก	ป.6	โสด	อาศัย	20	12	Clozapine+Haloperidol
3	นส	กรว	35	ชก	ม.6	โสด	อาศัย	25	10	Clozapine+Haloperidol
4	นาย	ถรพ	30	กส	ม.6	โสด	อาศัย	23	7	Clozapine+Haloperidol
5	พระ	สมพ	29	อด	ปวช.	โสด	นักบวช	23	6	Clozapine+Haloperidol
6	นาย	บลธ	42	ชก	ป.ตรี	โสด	อาศัย	35	7	Clozapine+Haloperidol
7	พระ	สุต	46	ชก	ป.4	หย่า	นักบวช	25	21	Clozapine+Haloperidol
8	นส	จพล	29	สก	ป.ตรี	โสด	รับจ้าง	28	1	Clozapine+Haloperidol

อักษรย่อชื่อจังหวัด ชก = ขอนแก่น กส = กาฬสินธุ์ อด = อุดรธานี สก = สกลนคร

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลประชากรศาสตร์และข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับการ random ให้ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine เสริมด้วย electroconvulsive therapy (ECT)

ลำดับที่	คำนำหน้าชื่อ	ชื่อ	อายุ	ภูมิภาค	การศึกษา	สถานะภาพสมรส	อาชีพ	อายุที่เริ่มป่วยเป็นโรคจิตเภท	ระยะเวลาที่เป็นโรคจิตเภทก่อนเข้าร่วมโครงการ (ปี)	วิธีการรักษา
1	นาย	สร	54	ชก	ม. 3	สมรส	ค้าขาย	49	5	ECT+Clozapine
2	นส	บสว	36	รอ	ป.ตรี	โสด	รับราชการ	28	8	ECT+Clozapine
3	นส	นพ	32	ชก	ม. 6	โสด	ทำนา	22	14	ECT+Clozapine
4	นาย	พม	51	ชก	ป.ตรี	สมรส	อาศัย	26	25	ECT+Clozapine
5	นส	สพด	30	พบ	ม. 6	โสด	อาศัย	16	14	ECT+Clozapine
6	นาย	ศภฤ	32	กส	ม. 3	โสด	อาศัย	22	10	ECT+Clozapine
7	นาย	ฉมค	19	อด	ม. 3	โสด	อาศัย	16	3	ECT+Clozapine
8	นาย	รณฤ	26	ศก	ม. 6	โสด	อาศัย	18	8	ECT+Clozapine

อักษรย่อชื่อจังหวัด ชก = ขอนแก่น รอ = ร้อยเอ็ด ชก = ชัยภูมิ พบ = เพชรบูรณ์ กส = กาฬสินธุ์ อด = อุดรธานี ศก = ศรีสะเกษ

ข้อมูลทางคลินิก

ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาาร่วมกันระหว่าง clozapine กับ haloperidol มีรายละเอียดการเจ็บป่วยก่อนที่จะเข้าร่วมกับโครงการวิจัยนี้และรายละเอียดการเจ็บป่วยด้วยโรคจิตภายในรอบคร้วดังนี้ จำนวน episode ที่เป็นโรคจิตก่อนหน้าจะเข้าร่วมกับโครงการวิจัย 3 ครั้ง 1 คน 4 ครั้ง 3 คน 5 ครั้ง 1 คน 6 ครั้ง 1 คน ค่าเฉลี่ย \pm SD คือ 4.63 ± 1.06 เคยได้รับการรักษาภายในโรงพยาบาลมาก่อน 1 ครั้ง 2 คน 3 ครั้ง 1 คน 4 ครั้ง 1 คน ที่เหลืออีก 4 คน ไม่เคยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ค่าเฉลี่ยของจำนวนครั้ง \pm SD ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนคือ 1.13 ± 1.55 ครั้ง มีประวัติเคยได้รับการรักษาด้วย ECT มาก่อน 2 ครั้ง 3 คน อีก 5 คนไม่เคยได้รับการรักษาด้วย ECT มีประวัติทำร้ายผู้อื่น 1 ครั้ง 3 คน อีก 5 คนที่เหลือไม่เคยทำร้ายผู้อื่นมาก่อน ผู้ป่วย 1 คนเคยมีประวัติพยายามฆ่าตนเอง อีก 7 คน ไม่มีประวัติเคยพยายามฆ่าตัวตาย ผู้ป่วย 3 คน มีญาติสายตรงป่วยเป็นโรคจิต อีก 5 คน ที่เหลือไม่มีญาติสายตรงป่วยเป็นโรคจิต ผู้ป่วย 1 คน มีญาติที่ไม่ใช่ญาติสายตรงป่วยเป็นโรคจิต อีก 7 คน ที่เหลือไม่มีญาติที่ไม่ใช่ญาติสายตรงป่วยเป็นโรคจิต (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine และเสริมด้วย electroconvulsive Therapy (ECT) กับ มีรายละเอียดการเจ็บป่วยก่อนที่จะเข้าร่วมกับโครงการวิจัยนี้และรายละเอียดการเจ็บป่วยด้วยโรคจิตภายในรอบคร้วดังนี้ จำนวน episode ก่อนหน้าที่จะเข้าร่วมกับโครงการวิจัย 3 ครั้ง 3 คน 4 ครั้ง 2 คน 5 ครั้ง 2 คน 7 ครั้ง 1 คน ค่าเฉลี่ย \pm SD คือ 4.25 ± 1.39 เคยได้รับการรักษาภายในโรงพยาบาลมาก่อน 3 ครั้ง 4 คน 9 ครั้ง 1 คน ที่เหลืออีก 3 คน ไม่เคยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ค่าเฉลี่ยของจำนวนครั้ง \pm SD ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนคือ 2.63 ± 2.97 ครั้ง มีประวัติเคยได้รับการรักษาด้วย ECT มาก่อน 2 ครั้ง 3 คน ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย ECT มีประวัติทำร้ายผู้อื่น 1 ครั้ง 4 คน อีก 4 คนที่เหลือไม่เคยทำร้ายผู้อื่นมาก่อน มีประวัติเคยพยายามฆ่าตัวตายมาก่อน 1 ครั้ง 1 คน อีก 7 คนที่เหลือไม่มีประวัติเคยพยายามฆ่าตัวตาย ผู้ป่วย 5 คนมีญาติสายตรงป่วยเป็นโรคจิต อีก 3 คนที่เหลือไม่มีญาติสายตรงป่วยเป็นโรคจิต ผู้ป่วยทั้ง 8 คน ไม่มีญาติที่ไม่ใช่ญาติสายตรงป่วยเป็นโรคจิต (ตารางที่ 4)

ลำดับที่	ค่านำหน้าชื่อ	ชื่อย่อ	มีประวัติโรคจิตในญาติสายตรง (ครั้ง)	มีประวัติโรคจิตในญาติที่ไม่ใช่ญาติสายตรง (ครั้ง)	จำนวน episode ก่อนหน้าเข้าสู่โครงการวิจัย	เคยได้รับการรักษาภายในโรงพยาบาลมาก่อน (ครั้ง)	มีประวัติทำร้ายผู้อื่น (ครั้ง)	มีประวัติเคยพยายามฆ่าตัวตายมาก่อน (ครั้ง)	มีประวัติเคยได้รับการรักษาด้วย Electroconvulsive Therapy (ECT) มาก่อน
1	นส	ศศม	1	0	4	0	0	0	0
2	นส	ฮาร	0	0	5	1	1	0	0
3	นส	กรว	0	0	6	3	0	0	2
4	นาย	ถรพ	1	1	4	1	1	1	2
5	พระ	สมพ	0	0	4	0	0	0	0
6	นาย	บุญธ	1	0	5	0	0	0	0
7	พระ	สุต	0	0	6	4	1	0	2
8	นส	จฬล	0	0	3	0	0	0	0

ลำดับที่	ค่านำหน้าชื่อ	ชื่อย่อ	มีประวัติโรคจิตในญาติสายตรง (ครั้ง)	มีประวัติโรคจิตในญาติที่ไม่ใช่ญาติสายตรง (ครั้ง)	จำนวน episode ก่อนหน้าเข้าสู่โครงการวิจัย	เคยได้รับการรักษาภายในโรงพยาบาลมาก่อน (ครั้ง)	มีประวัติทำร้ายผู้อื่น (ครั้ง)	มีประวัติเคยพยายามฆ่าตัวตายมาก่อน (ครั้ง)	มีประวัติเคยได้รับการรักษาด้วย Electroconvulsive Therapy (ECT) มาก่อน
1	นาย	สร	1	0	3	3	0	0	2
2	นส	บสว	1	0	5	3	1	0	0
3	นส	นพ	1	0	4	3	0	0	2
4	นาย	พม	1	0	3	0	0	1	2
5	นส	สพต	0	0	3	3	1	0	0
6	นาย	ศภฤ	1	0	7	0	1	0	0
7	นาย	ฉมค	0	0	4	0	0	0	0
8	นาย	รณฤ	0	0	5	9	1	0	

การรักษาด้วยยา clozapine ระยะ baseline และระยะที่อยู่ในโครงการวิจัย

ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาร่วมกันระหว่าง clozapine กับ haloperidol มีรายละเอียดเกี่ยวกับการรักษา ดังนี้ ก่อนหน้าจะเข้าสู่โครงการวิจัยกำลังรับการรักษาด้วยยา clozapine คนละวันละ 300-500 มิลลิกรัม ค่าเฉลี่ย \pm SD คือ 350 ± 75.60 มิลลิกรัม ภายหลังเข้าสู่โครงการวิจัยมีผู้ป่วย 2 คน สามารถลดระดับยา clozapine ได้ มีผู้ป่วย 3 คน ต้องเพิ่มระดับยา clozapine ผู้ป่วยอีก 3 คน รับประทานยา clozapine ขนาดเท่าเดิม โดยรวมขณะที่อยู่ในโครงการวิจัยระดับยา clozapine อยู่ที่คนละวันละประมาณ 360 มิลลิกรัม บางเดือนก็สามารถลดระดับยา clozapine ลงไปได้บ้าง (ตารางที่ 5 และกราฟที่ 1) เป็นที่น่าสังเกตว่าขนาดยา clozapine ในระยะ baseline ไม่ได้แตกต่างจากขณะที่อยู่ในโครงการวิจัยตลอดโครงการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (pairwise comparison repeated measure) (ตารางที่ 5, 7 และ 8 และกราฟที่ 1)

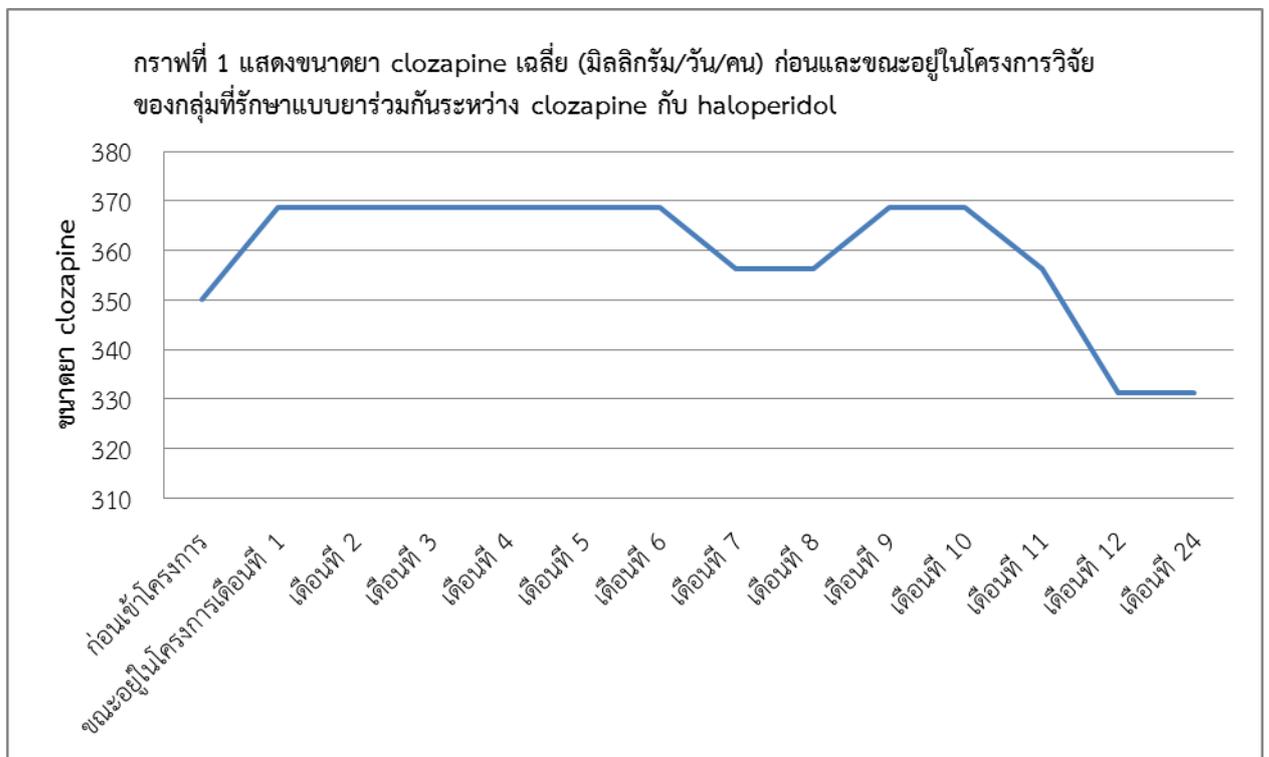
ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine และเสริมด้วย ECT มีรายละเอียดของการรักษา ดังนี้ ก่อนหน้าจะเข้าสู่โครงการวิจัยกำลังรับการรักษาด้วยยา clozapine คนละ วันละ 300-500 มิลลิกรัม ค่าเฉลี่ย \pm SD คือ 387.50 ± 64.09 มิลลิกรัม ภายหลังเข้าสู่โครงการวิจัยการรักษาหลักยังเป็นยา clozapine แต่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาเสริมด้วย ECT ตั้งแต่ครั้งแรกที่เข้าสู่โครงการวิจัย ผู้ป่วยแต่ละคนจะได้รับ ECT 1 ชุด ในแต่ละชุดมีการทำ ECT ด้วยจำนวนครั้งที่แตกต่างกัน มีตั้งแต่ 4 จนถึง 12 ครั้ง ค่าเฉลี่ย \pm SD คือ 7.63 ± 2.62 ครั้ง สำหรับยา clozapine ขนาดยาที่ใช้มีตั้งแต่คนละวันละ 200-600 มิลลิกรัมต่อวัน ในเดือนหลัง ๆ ของการอยู่ในโครงการวิจัยผู้ป่วยบางคนสามารถลดขนาดยา clozapine ลงได้ บางคนก็ต้องเพิ่มขนาดยา clozapine ขึ้น ระดับยา clozapine ในเดือนที่ 12 และเดือนที่ 24 จะน้อยกว่าเดือนที่ 1 อยู่วันละ 35 มิลลิกรัม (ตารางที่ 6 และกราฟที่ 3) เป็นที่น่าสังเกตว่าขนาดยา clozapine ในระยะ baseline ไม่ได้แตกต่างจากขณะที่อยู่ในโครงการวิจัยตลอดโครงการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (pairwise comparison repeated measure) (ตารางที่ 6,9 และ 10 และกราฟที่ 2)

เมื่อเปรียบเทียบขนาดยา clozapine ตลอดโครงการวิจัยทั้ง baseline จนถึงเดือนที่ 24 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาร่วมกันระหว่าง clozapine กับ haloperidol กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine และเสริมด้วย ECT ปรากฏว่าขนาดยาตลอดการวิจัยของทั้ง 2 กลุ่มมิได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (pairwise comparison repeated measure) Mean Difference ระหว่างกลุ่มแรกกับกลุ่มที่สองคือ -9.385 มิลลิกรัม 95% Confidence Interval for Difference = (-97.84) - 79.07 p = .82 (ตารางที่ 11)

ตารางที่ 5 แสดงขนาดยา clozapine ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยร่วมกันระหว่างยา clozapine กับ haloperidol

ลำดับที่	คำนำหน้าชื่อ	ชื่อย่อ	ขนาดยา clozapine (มิลลิกรัม/วัน) ก่อนและขณะอยู่ในโครงการวิจัย														
			ก่อนเข้าสู่โครงการวิจัย	เดือนที่อยู่ในโครงการวิจัย													
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24	
1	นส	ศศม	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	399	300	300	300
2	นส	อาร	300	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
3	นส	กรว	300	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450
4	นาย	ถรพ	400	300	300	300	300	300	300	300	300	300	500	400	400	400	400
5	พระ	สมพ	400	600	600	600	600	600	600	600	500	500	400	400	400	400	400
6	นาย	บุญร	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
7	พระ	สุด	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500
8	นส	จพล	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	100	100
เฉลี่ย			350	368.75	368.75	368.75	368.75	368.75	368.75	368.75	356.25	356.25	368.75	368.625	356.25	331.25	331.25

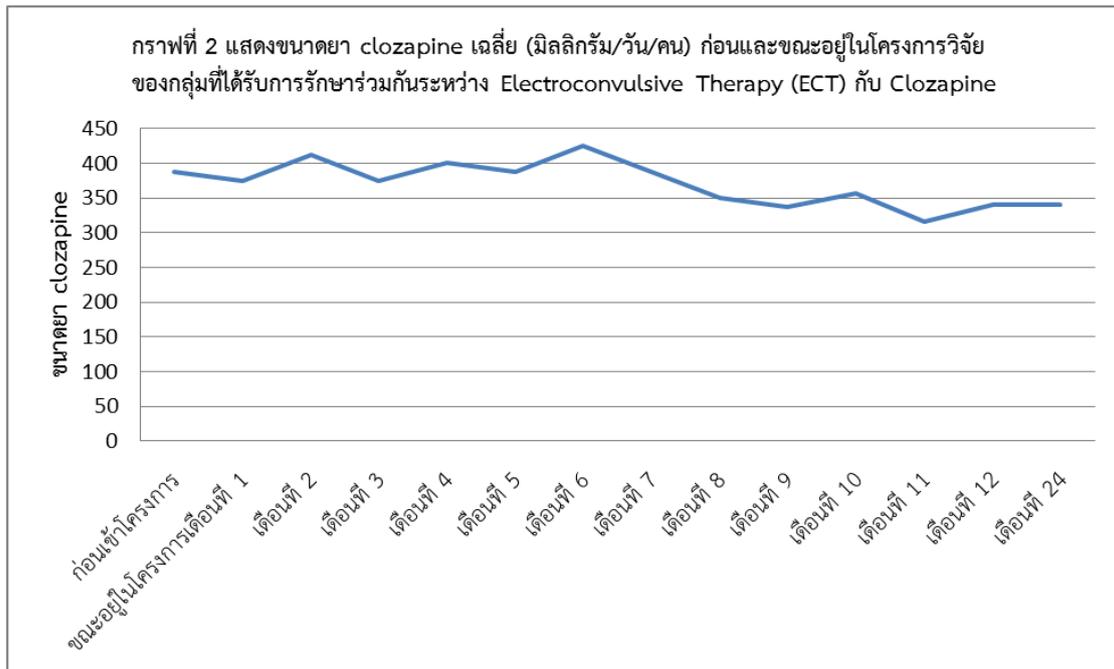
กราฟที่ 1 แสดงขนาดยา clozapine เฉลี่ย (มิลลิกรัม/วัน/คน) ก่อนและขณะอยู่ในโครงการวิจัยของกลุ่มที่รักษาแบบยาร่วมกันระหว่าง clozapine กับ haloperidol



ตารางที่ 6 แสดงขนาดยา clozapine ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine เสริมด้วย ECT

ลำดับที่	คำนำหน้าชื่อ	ชื่อย่อ	ขนาดยา clozapine (มิลลิกรัม/วัน) ก่อนและขณะอยู่ในโครงการวิจัยและจำนวนครั้งของ ECT ที่ได้รับในครั้งแรกที่เข้าสู่โครงการวิจัย														
			ก่อนเข้าสู่โครงการวิจัย	จำนวนครั้งของ ECT ที่ได้รับ	เดือนที่อยู่ในโครงการวิจัย												
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24
1	นาย	สร	400	8	600	600	600	600	400	400	300	300	200	125*	125	125	125
2	นส	บสว	400	9	400	400	400	400	400	400	400	400	400	400	400	400	400
3	นส	นพ	400	4	400	400	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
4	นาย	พม	400	6	300	300	300	300	300	600	400	400	400	400	300	300	300
5	นส	สพต	300	6	200	300	400	400	500	500	500	400	400	400	400	400	400
6	นาย	ศภฤ	300	12	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
7	นาย	ธมค	500	6	400	600	300	300	500	500	500	300	300	300	300	500	500
8	นาย	รณฤ	400	10	400	400	400	400	400	400	400	400	400	400	400	400	400
เฉลี่ย			387.50	7.63	375.00	412.50	375.00	400.00	387.50	425.00	387.50	350.00	337.50	357.14	315.63	340.63	340.63

หมายเหตุ : * หมายความว่ามีการรักษาด้วย ECT ซ้ำ



ตารางที่ 7 ขนาดยา clozapine เฉลี่ย หน่วยมิลลิกรัม ในแต่ละช่วงในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาพร้อมกันระหว่าง clozapine กับ haloperidol พร้อมสถิติ descriptive

weeks	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Baseline	8	350.00	75.59	26.73	286.80	413.20
4	8	368.75	133.46	47.19	257.17	480.33
8	8	368.75	133.46	47.19	257.17	480.33
12	8	368.75	133.46	47.19	257.17	480.33
16	8	368.75	133.46	47.19	257.17	480.33
20	8	368.75	133.46	47.19	257.17	480.33
24	8	368.75	133.46	47.19	257.17	480.33
28	8	356.25	111.60	39.46	262.95	449.55
32	8	356.25	111.60	39.46	262.95	449.55
36	8	368.75	109.99	38.89	276.79	460.71
40	8	368.63	96.08	33.97	288.30	448.95
44	8	356.25	97.97	34.64	274.35	438.16
48	8	331.25	133.46	47.19	219.67	442.83
96	8	331.25	133.46	47.19	219.67	442.83

ตารางที่ 8 แสดงความแตกต่างขนาดยา clozapine ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาพร้อมกันระหว่าง clozapine กับ haloperidol เป็นการเปรียบเทียบขนาดยาระหว่าง baseline กับภายหลังเข้าสู่โครงการวิจัย pairwise comparisons repeated measure

ขนาด ยา Clozapine		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a	95% Confidence Interval for Difference ^a	
Week(s)					Lower Bound	Upper Bound
Baseline	4	-18.75	37.72	1.00	-244.59	207.09
	8	-18.75	37.72	1.00	-244.59	207.09
	12	-18.75	37.72	1.00	-244.59	207.09
	16	-18.75	37.72	1.00	-244.59	207.09
	20	-18.75	37.72	1.00	-244.59	207.09
	24	-18.75	37.72	1.00	-244.59	207.09
	28	-6.25	30.53	1.00	-189.01	176.51
	32	-6.25	30.53	1.00	-189.01	176.51
	36	-18.75	26.62	1.00	-178.13	140.63
	40	-18.63	26.57	1.00	-177.68	140.43
	44	-6.25	23.98	1.00	-149.78	137.28
	48	18.75	35.28	1.00	-192.44	229.94
96	18.75	35.28	1.00	-192.44	229.94	

Based on estimated marginal means. a. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

ตารางที่ 9 ขนาดยา clozapine เฉลี่ย หน่วยมิลลิกรัม ในแต่ละช่วงในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine เสริมด้วย ECT พร้อมสถิติ descriptive						
weeks	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Baseline	8	387.50	64.09	22.66	333.92	441.08
4	8	375.00	116.50	41.19	277.61	472.39
8	8	412.50	124.64	44.07	308.30	516.70
12	8	375.00	103.51	36.60	288.46	461.54
16	8	400.00	106.90	37.80	310.63	489.37
20	8	387.50	83.45	29.51	317.73	457.27
24	8	425.00	103.51	36.60	338.46	511.54
28	8	387.50	83.45	29.51	317.73	457.27
32	8	350.00	53.45	18.90	305.31	394.69
36	8	337.50	74.40	26.31	275.30	399.70
40	8	328.13	95.84	33.88	248.00	408.25
44	8	315.63	91.55	32.37	239.09	392.16
48	8	340.63	111.75	39.51	247.20	434.05
96	8	340.63	111.75	39.51	247.20	434.05

ตารางที่ 10 แสดงความแตกต่างของขนาดยา clozapine ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine เสร็จด้วย ECT เป็นการเปรียบเทียบขนาดยา ระหว่าง baseline กับภายหลังเข้าสู่โครงการวิจัย (pairwise comparisons repeated measure)

ขนาด ยาClozapine Week(s)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a	95% Confidence Interval for Difference ^a	
				Lower Bound	Upper Bound
4	12.500	35.038	1.000	-197.267	222.267
8	-25.000	31.339	1.000	-212.621	162.621
12	12.500	44.068	1.000	-251.325	276.325
16	-12.500	35.038	1.000	-222.267	197.267
20	.000	32.733	1.000	-195.964	195.964
24	-37.500	37.500	1.000	-262.005	187.005
28	.000	32.733	1.000	-195.964	195.964
32	37.500	32.390	1.000	-156.412	231.412
36	50.000	37.796	1.000	-176.280	276.280
40	59.375	43.798	1.000	-202.834	321.584
44	71.875	43.156	1.000	-186.491	330.241
48	46.875	39.652	1.000	-190.512	284.262
96	46.875	39.652	1.000	-190.512	284.262

Based on estimated marginal means a. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

ตารางที่ 11 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดยา clozapine ตลอดการวิจัยตั้งแต่ base line จนถึงเดือนที่ 24 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา ร่วมกับกันระหว่าง clozapine กับ haloperidol กับ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine เสร็จด้วย ECT (pairwise comparisons repeated measure anova)

กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a	95% Confidence Interval for Difference ^a	
Clo+	Clo+				Lower Bound	Upper Bound
halo	ECT					
1.00	2.00	-9.385	41.243	.823	-97.842	79.073
2.00	1.00	9.385	41.243	.823	-79.073	97.842

Based on estimated marginal means

a. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

การรักษาด้วยยา haloperidol ระยะ baseline และระยะที่อยู่ในโครงการวิจัยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาร่วมกันระหว่างยา clozapine กับยา haloperidol

ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบยาร่วมกันระหว่าง clozapine กับ haloperidol มีรายละเอียดเกี่ยวกับขนาดยา haloperidol ดังนี้ ก่อนเข้าสู่โครงการวิจัยผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยา haloperidol เมื่อเข้าสู่โครงการวิจัยแล้วผู้ป่วยจึงได้รับยา haloperidol เพื่อการรักษาพร้อมกับยา clozapine ตามการวิจัยพบว่าขนาดยา haloperidol หน่วยมิลลิกรัมต่อวันในแต่ละคนมีความแตกต่างกันตั้งแต่คนละวันละ 4 มิลลิกรัมต่อวันจนถึงวันละ 15 มิลลิกรัม ในเดือนหลัง ๆ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ใช้ขนาดยา haloperidol ที่น้อยอยู่แล้วก็สามารถใช้ยาในขนาดน้อยนั้นต่อไป ผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดสูงก็สามารถลดขนาดยาลงไปได้บ้าง (ตารางที่ 12 และกราฟที่ 3)

ตารางที่ 12 แสดงขนาดยา haloperidol ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาร่วมกันระหว่าง clozapine กับ haloperidol

ลำดับที่	คำนำหน้าชื่อ	ชื่อย่อ	ขนาดยา haloperidol (มิลลิกรัม/วัน) ขณะอยู่ในโครงการวิจัย												
			เดือนที่อยู่ในโครงการวิจัย												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24
1	นส	ศศม	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
2	นส	อาร	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
3	นส	กรว	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	10	10
4	นาย	กรพ	10	10	10	10	10	10	10	10	10	20	10	10	10
5	พระ	สมพ	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	4	0	0
6	นาย	บุญธ	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
7	พระ	สุด	5	5	5	5	2	2	2	2	2	2	2	2	2
8	นส	จพล	15	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5
เฉลี่ย			6.38	6.50	6.50	6.50	6.13	6.13	6.13	6.13	7.38	5.38	4.88	5.00	5.00



