



ประสิทธิผลของ olanzapine เปรียบเทียบกับ olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine ในโรคจิตเภท ระยะปรากฏอาการ

วรวัดน์ ไชยชาญ พ.บ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทระยะปรากฏอาการด้วย olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine เปรียบเทียบกับ olanzapine เพียงอย่างเดียว วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคจิตเภทระยะปรากฏอาการ 20 คน ซึ่งผ่านการจัดสรรแบบสุ่มให้ได้รับยา olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine หรือ olanzapine เพียงอย่างเดียว วัดประสิทธิผลการรักษาด้วยมาตรวัด Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) และวัดผลข้างเคียงด้วยมาตรวัด UKU side effect scale ทุกระยะ 2 สัปดาห์

ผลการศึกษา ยา olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine มีประสิทธิภาพในการลดค่าคะแนน BPRS ในผู้ป่วยจิตเภท ทั้งคะแนน BPRS โดยรวม ($p=0.037$) และ BPRS general psychopathology scale ($p=0.045$) ได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเฉพาะยา olanzapine อย่างเดียว ยิ่งไปกว่านั้นการให้ fluvoxamine ร่วมกับ olanzapine ยังช่วยลดระยะเวลาที่ใช้ก่อนเริ่มมีการตอบสนองทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย ($p=0.015$) ส่วนในแง่ของผลข้างเคียงตลอดระยะเวลา 6 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการรักษาสองกลุ่มสรุป ในช่วง 6 สัปดาห์แรกของการรักษา fluvoxamine ร่วมกับ olanzapine มีประสิทธิภาพดีกว่า olanzapine เพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทระยะปรากฏอาการ โดยไม่พบการเพิ่มผลข้างเคียงแต่อย่างใด วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2544; 46(4):275-287.

คำสำคัญ olanzapine fluvoxamine ประสิทธิผล ผลข้างเคียง โรคจิตเภท

*โรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ อำเภอพยุหะคีรี จังหวัดนครสวรรค์ 60130

บทนำ

โรคจิตเภท (schizophrenia) ถือเป็นความผิดปกติทางจิตที่รุนแรงที่สุดรูปแบบหนึ่ง การรักษาโรคจิตเภทด้วยยาทำให้ผู้ป่วยเรื้อรังในโรงพยาบาลจำนวนมากสามารถกลับเข้าไปใช้ชีวิตในสังคมได้อย่างไรก็ดี มีผู้ป่วยอยู่อย่างน้อยร้อยละ 30 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยารักษาโรคจิตในกลุ่มเดิม (conventional antipsychotic)² และยังพบอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) ที่สูงโดยเฉลี่ยร้อยละ 15-20 ต่อปี¹

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาการรักษาโรคจิตในกลุ่มนใหม่หลายชนิด ยาเหล่านี้มีผลข้างเคียงน้อยกว่ายารักษาโรคจิตในกลุ่เดิม จึงส่งผลดีต่อการยอมรับและความต่อเนื่องในการรักษาของผู้ป่วย นอกจากนี้ การศึกษาพบว่าทั้ง risperidone และ olanzapine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ใหม่ มีประสิทธิผลโดยรวมเทียบเท่ากับ haloperidol และยังดีกว่าในแง่ของการรักษา negative symptoms อีกด้วย¹

Olanzapine มีคุณสมบัติเป็นทั้ง serotonin (5HT_{2A}) และ dopamine (D₂) antagonist² ขนาดที่ใช้ในการรักษาเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวันหรือมากกว่า^{3,4} ระดับความเข้มข้นในพลาสมาของ olanzapine ที่จะทำให้ผู้ป่วยจิตเภทระยะปรากฏอาการ (acute-phase schizophrenia) ตอบสนองได้ดี คือ ระดับยามากกว่า 9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร⁵ นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรง ระหว่างขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับและระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาอีกด้วย⁶

Olanzapine ไม่ส่งผลทางคลินิกต่อยาที่ถูกทำลายที่ดับโดย cytochrome P450 อย่างไรก็ดี การให้ olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP1A2 อย่างมาก (potent CYP1A2 inhibitor) อาจนำไปสู่การเพิ่มระดับความเข้มข้นในพลาสมาของ olanzapine ได้⁶ เนื่องจากการทำลายยา olanzapine ในร่างกายต้องอาศัย CYP1A2⁷

Ring และคณะทำการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า CYP1A2 ทำหน้าที่ในการเปลี่ยน NdM olanzapine และทำให้เกิด 7-OH olanzapine⁸

ดังนั้น เมื่อคำนึงถึงผลของปฏิกริยาระหว่างกันของยา (drug interaction) แล้ว ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับ olanzapine อาจต้องปรับเปลี่ยนไปจาก 10 มิลลิกรัมต่อวัน ก็ได้⁶

ค่ายารักษาโรคจิตในกลุ่ใหม่ที่ผู้ป่วยและญาติต้องรับภาระมีราคาสูงกว่ายารักษาโรคจิตในกลุ่เดิมมาก ค่าใช้จ่ายสัมพัทธ์ (relative cost) ของยา olanzapine ต่อ haloperidol ในขนาดที่ใช้กันตามปกติ (olanzapine 10 มิลลิกรัมต่อวัน และ haloperidol 10 มิลลิกรัมต่อวัน) เท่ากับ 132:1 การศึกษาของบริษัท Eli Lilly เกี่ยวกับความคุ้มค่าของการรักษา (cost-effectiveness) เมื่อใช้ยา olanzapine เทียบกับ haloperidol พบว่าในระยะเวลา 5 ปี olanzapine ช่วยประหยัดค่าใช้จ่าย (cost-savings) ได้ถึง 1,460 ดอลลาร์สหรัฐ เมื่อเทียบกับ haloperidol อย่างไรก็ดี ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันถึงความคุ้มค่าในการรักษาของยาทั้งสองชนิดมากกว่านี้⁹

ยาในกลุ่อื่นที่มีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยจิตเภท ได้แก่ ยาในกลุ่ benzodiazepine และยาด้านเศร้า (antidepressant) McEvoy และคณะได้แนะนำให้เพิ่มยาแก้มึนเศร้าในกรณีผู้ป่วยตอบสนองไม่ดีพอต่อยารักษาโรคจิตที่ใช้อยู่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ายังมี negative symptoms, วิตกกังวล หรือมีอาการเศร้า¹⁰ มีหลักฐานพบว่า การเพิ่มยาในกลุ่ selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เพื่อรักษาผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยารักษาโรคจิตอยู่แล้วจะช่วยลด negative symptoms ได้ Silver และคณะ พบว่าการให้ fluvoxamine เพิ่มในผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคจิตอยู่แล้ว จะช่วยลดอาการ negative symptoms อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ผลนี้เกี่ยวข้องกับระบบสาร serotonin แต่ไม่ได้เป็นผล

จากฤทธิ์ลดอาการเศร้า (antidepressant effect) ของยา fluvoxamine¹¹

เนื่องจากการให้ยา fluvoxamine ร่วมกับ olanzapine อาจนำไปสู่การเพิ่มระดับของยา olanzapine ในพลาสมาได้⁶ ดังนั้นการให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันอาจช่วยเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยจิตเภทได้เนื่องจากระดับของยา olanzapine ในเลือดสูงขึ้น และผลของ fluvoxamine ที่ช่วยลด negative symptoms นอกจากนี้การใช้ยาร่วมกันอาจจะช่วยเพิ่มความคุ้มค่าของการรักษาผู้ป่วยจิตเภทด้วยยา olanzapine เนื่องจากน่าจะทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยา olanzapine ในขนาดที่ต่ำลงได้

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการใช้ยา olanzapine และ fluvoxamine ร่วมกัน เทียบกับยา olanzapine เพียงอย่างเดียว ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทระยะปรากฏอาการ เพื่อนำผลที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิก หรือเพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาเกี่ยวกับผลของ fluvoxamine ในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับ olanzapine ต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบไปข้างหน้า นาน 6 สัปดาห์ (6 weeks prospective clinical trial) ทำการศึกษาในผู้ป่วยของภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมแล้ว ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth edition (DSM-IV)¹² อายุระหว่าง 15-70 ปี และมีความสมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษา โดยต้องมีค่าคะแนน Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)¹³ ก่อนเข้าร่วมการศึกษา มากกว่าหรือเท่ากับ 24 และไม่มีคุณสมบัติใดๆ ที่ระบุไว้ตามเกณฑ์การคัดออก

(ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ดังกล่าวจะได้รับการเก็บข้อมูลพื้นฐานส่วนตัว และข้อมูลทางคลินิกก่อนเริ่มต้นการศึกษา ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคจิตชนิดกินมาก่อนจะต้องหยุดยานั้นอย่างน้อย 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มเป็นสองกลุ่ม เพื่อรับการรักษาดังด้วยยาเป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 6 สัปดาห์ โดยกลุ่มแรกจะได้รับยา olanzapine ในขนาดเริ่มต้น 5 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาหลอก (placebo) กลุ่มที่สองจะได้รับยา olanzapine ในขนาดเริ่มต้น 5 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ fluvoxamine 50 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้นผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการปรับขนาดยา olanzapine เพิ่มขึ้นเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่สอง เป็น 10 มิลลิกรัมต่อวัน และเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่สี่ เป็น 15 มิลลิกรัมต่อวัน

ในระหว่างการศึกษา ถ้าผู้ป่วยมีพฤติกรรมวุ่นวาย หรือก้าวร้าวรุนแรง ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างอื่นเพิ่มเติมเพื่อควบคุมอาการของผู้ป่วย ไม่ให้เกิดอันตรายร้ายแรง อาจพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติมเท่าที่จำเป็นด้วยยา diazepam ชนิดกินหรือฉีด หรือยา haloperidol ชนิดฉีดเป็นครั้งคราว ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยเกิด extrapyramidal side effect อาจให้ trihexyphenidyl HCl ได้ไม่เกินวันละ 6 มิลลิกรัม

ระหว่างการศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินอาการทางคลินิก โดยใช้ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)¹³ แบบคะแนน 0-6 และ UKU side effects rating scale¹⁴ ในวันก่อนเริ่มกินยา และหลังจากนั้นทุกๆ สองสัปดาห์ จนครบ 6 สัปดาห์

ข้อมูลที่ได้จะนำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม SPSS for Window version 10.0 นำเสนอในรูปของ mean หรือ proportion การวิเคราะห์ความแตกต่างของข้อมูลทั้งสองกลุ่มใช้ Mann-Whitney test สำหรับข้อมูลแบบ continuous และใช้ Fisher's exact test หรือ Chi square สำหรับข้อมูลแบบ category

ตารางที่ 1 เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ จะไม่ได้รับคัดเลือกให้เข้าร่วมการศึกษา

1. มีความผิดปกติทางจิตดังต่อไปนี้ร่วมด้วย mood disorder, psychotic disorder อื่น ๆ, mental retardation หรือ dementia
2. มีความเสี่ยงที่จะฆ่าตัวตายสูง จากการประเมินทางคลินิก
3. เป็นสตรีมีครรภ์หรือให้นมบุตร
4. มีประวัติเป็นโรคภูมิแพ้ที่รุนแรงหรือมีปฏิกิริยาแพ้ยาหลาย ๆ ชนิด หรือเคยแพ้ยา olanzapine หรือ fluvoxamine
5. มีหลักฐานจากประวัติการตรวจร่างกาย หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นว่าผู้ป่วยเป็นโรคทางกายที่ร้ายแรง โรคลมชัก มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือมีการทำงานของตับบกพร่อง
6. ได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์ของ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition (DSM-IV) ว่าเป็น substance abuse หรือ substance dependence ภายในช่วง 3 เดือนก่อน
7. ได้รับ depot form ของยารักษาโรคจิตมายังไม่เกิน 6 สัปดาห์

นอกจากนี้ยังวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลา กับจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ survival analysis อีกด้วย การวิเคราะห์ความแตกต่างทั้งหมด เป็นแบบ two-tailed ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ในส่วนของการวิเคราะห์คะแนน BPRS นั้น คะแนนย่อย (subscale) ด้าน positive symptoms จะรวมถึง conceptual disorganization, grandiosity, hostility, suspiciousness, hallucination และ excitement คะแนนย่อยด้าน negative scale รวมถึง emotional withdrawal และ blunted affect ส่วนคะแนนย่อยด้าน general psychopathology คือ ผลรวมของ somatic concern, anxiety, guilty feeling, tension, mannerism/posturing, depressed mood, motor retardation, uncooperativeness, unusual thought content และ disorientation

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 20 ราย ได้รับการสุ่มเพื่อได้รับการรักษาด้วยยา olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine จำนวน 10 ราย และได้รับการรักษาด้วย olanzapine กับ placebo จำนวน 10 ราย ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกก่อนการศึกษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2 ระหว่างการศึกษาผู้ป่วยรายหนึ่งในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับ placebo ไม่มาติดตามการรักษาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 เป็นต้นไป จึงเหลือผู้ป่วยทั้งหมด 19 รายที่ร่วมมือในการศึกษาจนครบ 6 สัปดาห์ ผลคะแนนรวม BPRS ได้สรุปไว้เป็นคะแนนต่ำสุด-สูงสุดในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ดังตารางที่ 3

ประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วย วัดจากการเปลี่ยนแปลงลดลงของค่า BPRS เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา แสดงให้เห็นว่าค่า BPRS โดยรวมในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย olanzapine ร่วมกับ

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนการรักษา

ข้อมูลพื้นฐาน/ ลักษณะทางคลินิก	Olanzapine+Fluvoxamine (N=10)		Olanzapine+Placebo (N=10)		p value between treatment
	N	Mean±SD	N	Mean±SD	
เพศ					1.000 ^a
ชาย	5		6		
หญิง	5		4		
อายุ (ปี)		35.70±12.69		35.70±13.74	0.970 ^b
สถานภาพสมรส					0.474 ^a
โสด	8		10		
แต่งงานอยู่ด้วยกัน	2		0		
เชื้อชาติ					1.000 ^a
ไทย	9		8		
จีน	1		2		
อาชีพก่อนป่วย					0.991 ^c
ไม่มี	2		3		
ธุรกิจส่วนตัว	1		1		
รับราชการ	2		1		
ลูกจ้าง	2		2		
กำลังศึกษา	2		2		
อื่นๆ	1		1		
การศึกษา (ปี)		11.80±4.37		11.60±1.51	0.597 ^b
ประเภทผู้ป่วย					1.000 ^a
ผู้ป่วยนอก	7		7		
ผู้ป่วยใน	3		3		
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มป่วย (เดือน)		105.00±105.20		163.80±138.16	0.225 ^b
ระยะเวลาของ episode ปัจจุบัน (วัน)		82.80±106.66		97.70±74.95	0.446 ^b
schizophrenic subtype					1.000 ^a
paranoid	10		9		
disorganized	0		1		
จำนวนครั้งของการนอนรักษาใน ร.พ.		3.10±3.54		2.80±5.18	0.296 ^b
จำนวนญาติที่เป็น schizophrenia		0.10±0.32		0.60±0.97	0.121 ^b
ค่า BPRS ก่อนเริ่มต้นรักษา		39.90±6.45		37.30±8.04	0.425 ^b

a = Fisher's exact test, two-tailed

b = Mann-Whitney test, two-tailed

c = Chi square test

ตารางที่ 3 คะแนนรวม BPRS ต่ำสุด-สูงสุด ของกลุ่มผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ที่ช่วงเวลาต่างๆ

สัปดาห์ที่	Olanzapine+Fluvoxamine (N=10)	Olanzapine (N=10)
	ต่ำสุด-สูงสุด	ต่ำสุด-สูงสุด
0	31-50	24-49
2	23-38	16-48
4	14-27	12-49
6	14-33	11-35

ตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของคะแนน BPRS เปรียบเทียบกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

คะแนน/Week	Olanzapine+Fluvoxamine (N=10)	Olanzapine (N=9)	p value ^a between treatment
	Mean±SD	Mean±SD	
BPRS total score			
baseline	39.90±6.45	36.22±7.73	0.250
week 2 reduction ^b	9.50±4.17	8.00±5.70	0.252
week 4 reduction ^b	19.60±8.87	9.67±8.51	0.025
week 6 reduction ^b	20.20±7.98	14.78±3.73	0.037
BPRS positive score			
baseline	11.30±5.70	11.56±5.36	0.838
week 2 reduction ^b	4.40±4.33	5.56±3.68	0.411
week 4 reduction ^b	6.60±6.42	5.67±4.44	0.869
week 6 reduction ^b	8.10±4.72	7.11±4.26	0.538
BPRS negative score			
baseline	4.80±1.75	4.22±0.97	0.471
week 2 reduction ^b	0.00±2.05	0.22±2.11	1.000
week 4 reduction ^b	1.00±2.00	0.11±2.15	0.364
week 6 reduction ^b	0.90±1.91	0.89±1.83	0.836
BPRS general score			
baseline	23.80±3.68	20.44±3.28	0.049
week 2 reduction ^b	5.10±4.09	2.22±2.82	0.119
week 4 reduction ^b	12.00±3.65	3.89±6.19	0.002
week 6 reduction ^b	11.20±5.47	6.78±3.31	0.045

a = Mann-Whitney test, two-tailed

b = reduction from baseline

ตารางที่ 5 อัตราส่วนการตอบสนอง (response rate)^a ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ลักษณะทางคลินิก	Olanzapine+Fluvoxamine (n=10)		Olanzapine (n=9)		p value ^b between treatment
	n	%	n	%	
≥20% improvement	9	90	9	100	1.000
≥30% improvement	9	90	7	78	0.582
≥40% improvement	8	80	5	50	0.350
≥50% improvement	8	80	3	33	0.070
≥60% improvement	2	20	0	0	0.474

n = จำนวนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนครบตามเกณฑ์

a = อัตราส่วนการตอบสนองคำนวณจากร้อยละของผู้ป่วยที่มีคะแนน BPRS เปลี่ยนแปลงไปครบตามเกณฑ์เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 6

b = Fisher's exact test, two-tailed

fluvoxamine ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งสองระยะ คือ เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 4 ($p=0.025$) และเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 6 ($p=0.037$) ดังตารางที่ 4

เมื่อพิจารณาความแตกต่างของรายละเอียดผลการรักษา พบว่าค่า BPRS general psychopathology scale ในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่สิ้นสุดสัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นไป ($p=0.002$ เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 4 และ $p=0.045$ เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 6) ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ BPRS positive scale และ BPRS negative scale นั้นไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม

สำหรับอัตราส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (response rate) พิจารณาโดยใช้เกณฑ์การเปลี่ยนแปลงของค่า BPRS ที่ระดับต่างๆ นั้น ไม่พบความแตกต่างของอัตราส่วนการตอบสนองในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 5 อย่างไรก็ตามการเปรียบเทียบเมื่อใช้

เกณฑ์การตอบสนองการรักษาคือ BPRS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 แล้วพบว่าอัตราส่วนการตอบสนองในกลุ่มที่รักษาด้วย olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine มีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มที่รักษาด้วย olanzapine เพียงอย่างเดียว ($p=0.070$)

ในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ขณะที่ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาก็มีการตอบสนองที่ระยะเวลาต่างๆ กันไป เมื่อใช้เกณฑ์การตอบสนองที่ BPRS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ขึ้นไปเป็นเกณฑ์ แล้วนำมาสร้างเป็น survival curve แสดงความสัมพันธ์ของระยะเวลา กับสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยสะสมที่ยังไม่เริ่มตอบสนองต่อการรักษา ดังภาพที่ 1 พบว่า survival curve ของการรักษาทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.015$) โดยผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาด้วย olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine มีสัดส่วนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตลอดระยะ 6 สัปดาห์น้อยกว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วย olanzapine อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 6 อุบัติการณ์ของผลข้างเคียงตลอดระยะเวลา 6 สัปดาห์ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ตาม UKU scale)

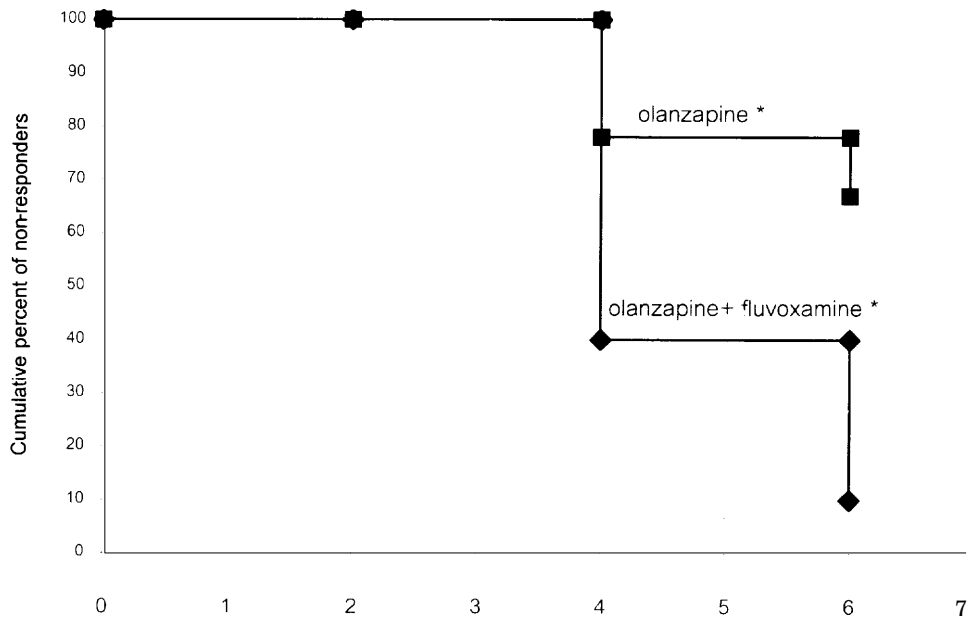
ผลข้างเคียง	Olanzapine+Fluvoxamine	Olanzapine	p value ^a between treatment
	(n=10)	(n=9)	
	n	n	
Psychic side effects			
Concentration difficulties	4	5	0.656
Asthenia/Lassitude	4	7	0.170
Sleepiness/Sedation	6	5	1.000
Failing memory	8	4	0.170
Depression	7	8	0.582
Tension/inner unrest	3	6	0.179
Increased duration of sleep	7	6	1.000
Reduced duration of sleep	2	1	1.000
Emotional indifference	6	6	1.000
Neurological side effects			
Dystonia	0	1	0.474
Rigidity	1	0	1.000
Hypokinesia/akinesia	2	5	0.170
Tremor	3	0	0.211
Akathisia	3	5	0.370
Autonomic side effects			
Accommodation disturbance	1	1	1.000
Increased salivation	0	1	0.474
Reduced salivation	4	2	0.628
Nausea/vomiting	0	1	0.474
Diarrhoea	0	1	0.474
Constipation	3	2	1.000
Orthostatic dizziness	3	1	0.582
Palpitations/Tachycardia	1	0	1.000
Other side effects			
Pruritus	1	0	1.000
Weight gain	10	6	0.087
Amenorrhoea	2	0	0.474
Diminished sexual desire	5	2	0.350
Erectile dysfunction	1	1	1.000
Ejaculatory dysfunction	0	1	0.474
Headache	4	5	0.656

a = Fisher's exact test, two-tailed

ตารางที่ 7 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นร่วมด้วย

ชนิดของยา	Olanzapine+Fluvoxamine (n=10)	Olanzapine (n=9)
Antipsychotic drug		
Haloperidol injection	1	1
Benzodiazepine		
Diazepam tablet	1	2
Diazepam injection	0	1
Anticholinergic drug		
Trihexyphenidyl tablet	1	1

ภาพที่ 1 Survival curve^a แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลา กับสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่เริ่มตอบสนองต่อการรักษา เปรียบเทียบกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม



a = Kaplan-Meier survival curves

* The two survival curves are significantly different. (Log Rank statistic = 5.96, df = 1, p = 0.015)

การประเมินผลข้างเคียงของการรักษาโดยใช้ UKU side effect scale พบอุบัติการณ์ตลอดระยะเวลา 6 สัปดาห์ของผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงแต่ละชนิดในสัดส่วนแตกต่างกันไป แสดงให้เห็นดังตารางที่ 6 ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยมากกว่าร้อยละ 50 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ได้แก่ อ่อนเพลียง่วงนอน ความจำไม่ดี อารมณ์เศร้า อารมณ์เฉยชา และน้ำหนักขึ้น โดยที่อาการและอาการแสดงบางข้อของ UKU side effect scale อาจแยกยากว่าเกิดจากผลของโรคจิตเภท หรือผลของยาที่ใช้รักษา อย่างไรก็ตามสัดส่วนการเกิดผลข้างเคียงในผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine นั้นไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ olanzapine เพียงอย่างเดียว

ในระหว่างการรักษา มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วย เพื่อควบคุมอาการทางจิตของผู้ป่วยหรือเพื่อรักษาผลข้างเคียงของยา ดังตารางที่ 7 ในวันแรกของการรักษา ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine เพียงอย่างเดียวรายหนึ่งได้รับยานิต haloperidol และ diazepam และผู้ป่วยอีกหนึ่งรายในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine ได้รับยานิต haloperidol เพื่อควบคุมอาการ agitation นอกจากนี้แล้วไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับยานิตหรือได้รับยารักษาโรคจิตชนิดอื่นนอกจาก olanzapine อีกเลย

วิจารณ์

ผลการศึกษาพบว่า olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine มีประสิทธิภาพดีกว่า olanzapine เพียงอย่างเดียวในการรักษาอาการทางจิตโดยรวม โดยเห็นความแตกต่างของผลการรักษาได้ เมื่อรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 4 ($p=0.025$) และสัปดาห์ที่ 6 ($p=0.037$) นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบว่า ความแตกต่างของผลการรักษาเกิดจากผลของ fluvoxamine ต่อ general psychopathology เป็นสำคัญ โดยที่ไม่ได้ส่งผลต่อ positive symptoms หรือ negative

symptoms

ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า fluvoxamine มีประโยชน์ในผู้ป่วยจิตเภทระยะปรากฏอาการเมื่อให้ร่วมกับ olanzapine โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะช่วยลดอาการ general psychopathology ได้ดี จากการศึกษาที่แม้ค่า BPRS general psychopathology scale ก่อนการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine จะสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine เพียงอย่างเดียว ($p=0.049$) แต่เมื่อรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 4 และ 6 ก็ยังพบว่า กลุ่มที่ได้รับ fluvoxamine มีค่า BPRS general psychopathology scale ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของ fluvoxamine ต่อการรักษาผู้ป่วยจิตเภทในระยะยาว ควรจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม เนื่องจากการตอบสนองของผู้ป่วยจิตเภทต่อยารักษาโรคจิตอย่างเต็มที่ใช้เวลาหลายสัปดาห์¹

ประโยชน์ของ fluvoxamine ต่อผลการรักษาดังกล่าว อาจอธิบายได้ว่า fluvoxamine มีฤทธิ์โดยตรงต่ออาการทางจิตของผู้ป่วยจิตเภท หรืออาจจะเป็นผลทางอ้อมที่เกิดจากปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างกันของยาทำให้ระดับยา olanzapine เพิ่มขึ้น แล้วส่งผลทำให้อาการทางจิตของผู้ป่วยลดลงไปกว่าเดิม แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้วัดระดับยา olanzapine ในเลือด จึงไม่สามารถอธิบายกลไกการตอบสนองต่อยาในกรณีนี้ได้ชัดเจน

การศึกษาของ Silver และคณะ¹¹ ก็พบว่า fluvoxamine ช่วยให้อาการทางจิตในผู้ป่วยจิตเภทที่รักษาด้วยยารักษาโรคจิตดีขึ้น โดยสามารถลดอาการ negative symptoms ได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ ผู้ป่วยที่ได้ยารักษาโรคจิตอย่างเดียว แต่ไม่ได้ส่งผลต่อ positive symptoms และอาการวิตกกังวล-ซึมเศร้าเลย ขณะที่การศึกษาผลของ fluvoxamine ร่วมกับยา olanzapine ของผู้วิจัยครั้งนี้ negative symptoms ในผู้ป่วยที่ได้ fluvoxamine ร่วมกับ olanzapine ไม่ได้มีความแตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้

olanzapine เพียงอย่างเดียว เพราะ Silver ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรคจิตกลุ่มเดิม (typical antipsychotic drug) ในขณะที่มีหลักฐานยืนยันว่า olanzapine เองก็ช่วยลด negative symptoms ได้ดีกว่า haloperidol อย่างมีนัยสำคัญอยู่แล้ว^{6,15} การเพิ่ม fluvoxamine ให้แก่ผู้ป่วยที่ได้ olanzapine จึงไม่ช่วยให้ negative symptoms เกิดความแตกต่างกันขึ้น

ถึงแม้การเปรียบเทียบอัตราส่วนการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยเมื่อสิ้นสุดระยะการทดลอง (6 สัปดาห์) จะไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ แต่ก็พบว่าแนวโน้มว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับ fluvoxamine มีโอกาสที่จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine เพียงอย่างเดียว (80% VS 33%, $p=0.070$) เมื่อใช้เกณฑ์การตอบสนองที่ BPRS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 นอกจากนี้ยังพบข้อสังเกตที่สำคัญ คือ survival curve แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่เริ่มตอบสนองของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มก็มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.015$) เมื่อใช้เกณฑ์การตอบสนองที่ BPRS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 แสดงให้เห็นว่าการให้ fluvoxamine ร่วมไปกับ olanzapine จะทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้เร็วขึ้นกว่าการให้ olanzapine เพียงอย่างเดียว จึงเหมาะที่จะใช้ในผู้ป่วยจิตเภทระยะปรากฏอาการ ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตรุนแรงและจำเป็นต้องมีการควบคุมอาการให้สงบโดยเร็วที่สุด ผลดังกล่าวของ fluvoxamine จะเป็นจากการทำให้ระดับยา olanzapine เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วหรือไม่ จำเป็นต้องมีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ต่อไป

ในแง่ของผลข้างเคียง ก็พบว่า fluvoxamine ร่วมกับ olanzapine ไม่ได้ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่มี

อันตรายร้ายแรงใดๆ และไม่ได้เพิ่มอัตราการเกิดผลข้างเคียงให้กับผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine อยู่แล้วแต่อย่างใด

อย่างไรก็ดี แม้ผลการศึกษานี้จะพบว่า fluvoxamine มีประโยชน์และปลอดภัยในผู้ป่วยจิตเภทเมื่อให้ร่วมกับ olanzapine แต่เนื่องจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษามีขนาดเล็ก และยังไม่มีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่มาขึ้น จึงควรระมัดระวังในการนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิก

สรุป

ผลการรักษาด้วย fluvoxamine ร่วมกับ olanzapine ในผู้ป่วยจิตเภทระยะปรากฏอาการในช่วงระยะ 6 สัปดาห์โดยมีการปรับขนาดยา olanzapine เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตั้งแต่ 5 ถึง 15 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ olanzapine เพียงอย่างเดียว พบว่าการให้ fluvoxamine ร่วมไปกับ olanzapine จะช่วยให้มีอาการทางจิตของผู้ป่วยลดลงได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในด้าน general psychopathology และยังช่วยให้ผู้ป่วยระยะปรากฏอาการตอบสนองต่อการรักษาเร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ได้ทำให้อัตราการเกิดผลข้างเคียงเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ คณะอาจารย์ภาควิชาจิตเวช-ศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำแนะนำและให้การสนับสนุนในการทำวิจัย และขอขอบคุณบริษัทเบอร์ลีย์คเกอร์จำกัดและบริษัท อีไลลิสี่แห่งประเทศไทย จำกัด ที่ให้ยาสันับสนุนการวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Sharif ZA. Common treatment goals of antipsychotics: acute treatment. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl 19):5-8.
2. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:407-18.
3. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-465.
4. Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry Monograph* 1997;15:24-6.
5. Perry PJ, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:472-7.
6. Tollefson GD, Kuntz AJ. Review of recent clinical studies with olanzapine. *Br J Psychiatry* 1999; 174(Suppl 37):30-5.
7. Lucas RA, Gilfillan DJ, Bergstrom RF. A pharmacokinetic interaction between carbamazepine and olanzapine: observations on possible mechanism. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:639-43.
8. Ring BJ, Catlow J, Lindsay TJ, et al. Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. *J Pyarmacol Exp Ther* 1996; 276:658-66.
9. Zito JM. Pharmacoeconomics of the new antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 1998;21:181-202.
10. Frances A, Docherty JP, Kahn DA. Treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 12B):15-58.
11. Silver H, Shmugliakov N. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:208-11.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC:American Psychiatric Association,1994:273-315.
13. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1987;76:81-94.
14. Lingjaerde O, Sykehus G. The UKU side effects rating scale: scale for the registration of unwanted effects of psychotropics. *ACTA Psychiatrica Scandinavica* 1987; 7(suppl): 81-94.
15. Bealsey CM. Efficacy of olanzapine: an overview of pivotal clinical trials. *J Clin Psychiatry Monograph* 1997;15:16-8.



Efficacy of Olanzapine versus Olanzapine Combined with Fluvoxamine in Acute-Phase Schizophrenia

Warawat Chaichan, M.D.*

Abstract

Objective To evaluate the efficacy and adverse effects of combination of olanzapine and fluvoxamine in comparison to olanzapine alone in acute-phase schizophrenic patients.

Method Prospective 6-week clinical study was performed on 20 schizophrenic patients. Patients were randomly assigned to the treatment with olanzapine and fluvoxamine or olanzapine alone. Outcome measurements and efficacy were assessed by Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and adverse effects were evaluated by UKU side effect scale every 2 weeks.

Results Fluvoxamine combined with olanzapine significantly improved BPRS total scale ($p=0.037$) and BPRS general psychopathology scale ($p=0.045$) more than olanzapine alone in treatment of schizophrenic patient. Moreover, combination of olanzapine and fluvoxamine shortened time from the beginning to clinical response ($p=0.015$). In considering the adverse effects during 6-week period, there was no statistical difference between two groups.

Conclusions The results suggest that fluvoxamine combined with olanzapine is more effective than olanzapine alone in the treatment of acute-schizophrenic patient during the first six weeks of treatment without increasing any adverse effects. **J Psychiatr Assoc Thailand 2001; 46(4):275-287.**

Key words: olanzapine, fluvoxamine, efficacy, adverse effect, schizophrenia

* Nakhonsawan Psychiatric Hospital, Phayuhakiri, Nakhonsawan 60130