

ความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันทางพันธุกรรมของยีนซีพ2ดี6 ยีนเอบีซีบี1 และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้อง
กับพันธุกรรมกับการตอบสนองทางคลินิกต่อยาริสเพอริโดนในผู้ป่วยจิตเภทชาวไทย



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา ภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2559

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ASSOCIATION OF GENETIC VARIANTS IN *CYP2D6*, *ABCB1* GENES AND NON-
GENETIC FACTORS WITH CLINICAL RESPONSE TO RISPERIDONE IN THAI SCHIZOPHRENIC
PATIENTS

Captain Watcharadanai Traisuwan



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Pharmacology and
Toxicology

Department of Pharmacology and Physiology

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน ซีพี2ดี6 ยีนเอบีซีบี1 และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการตอบสนองทางคลินิกต่อยาริสเพอริโดนในผู้ป่วยจิต เภทชาวไทย
โดย	ร้อยเอกวัชรดนัย ไตรสุวรรณ
สาขาวิชา	เภสัชวิทยาและพิษวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรพิมล กิจสนา โยธิน
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รัชณี รอดศิริ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ธงชัย สุขเสวต)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรพิมล กิจสนาโยธิน)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รัชณี รอดศิริ)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง เรืออากาศโทหญิง ดร.ภัสราภา ไตวิวัฒน์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง พันตำรวจโทหญิง ดร.สมทรง ลาวัณย์ประเสริฐ)

วัชรดนัย ไตรสุวรรณ : ความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันทางพันธุกรรมของยีนซีพี2ดี6 ยีนเอบีซีบี1 และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการตอบสนองทางคลินิกต่อยาริสเพอริโดนในผู้ป่วยจิตเภทชาวไทย (ASSOCIATION OF GENETIC VARIANTS IN *CYP2D6*, *ABCB1* GENES AND NON-GENETIC FACTORS WITH CLINICAL RESPONSE TO RISPERIDONE IN THAI SCHIZOPHRENIC PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ภาณุ. ดร.พรพิมล กิจสนาโยธิน, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. ภาณุ. ดร.รัชณี รอดศิริ, 89 หน้า.

ริสเพอริโดนเป็นยาต้านโรคจิตรุ่นที่ 2 ซึ่งถูกบรรจุอยู่ในรายการยาบัญชียาหลักแห่งชาติ แม้ว่าริสเพอริโดนมีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคจิตเภท แต่มีผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อยา การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่ส่งผลต่อการตอบสนองยาริสเพอริโดนในผู้ป่วยจิตเภท การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบติดตามไปข้างหน้า โดยมีจำนวนผู้ป่วยจิตเภทที่ถูกวินิจฉัยตามเกณฑ์ของ DSM-IV 50 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาริสเพอริโดนจากแผนกผู้ป่วยใน ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตัวอย่างจีโนมิกดีเอ็นเอจากผู้ป่วยแต่ละรายถูกนำไปตรวจหาลักษณะพหุสัณฐานได้แก่ *CYP2D6**2 *CYP2D6**10 และ *ABCB1* 3435C>T การตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนประเมินโดย positive and negative syndrome scale (PANSS) ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนวิเคราะห์ด้วยสถิติ multiple linear regression และ multiple logistic regression ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยทางพันธุกรรมได้แก่ *CYP2D6**10 และ *ABCB1* T อัลลีล และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม คืออายุและระยะเวลาของการป่วยเป็นโรค มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนที่แสดงโดยร้อยละการลดลงของคะแนน PANSS ในหมวดอาการด้านบวก ปัจจัยดังกล่าวสามารถอธิบายความแตกต่างในการตอบสนองต่อยาได้ร้อยละ 48.3 ($R^2 = 0.483$, p -value <0.001) โดยพบว่าการตอบสนองที่ดีขึ้นมีความสัมพันธ์กับการมีจีโนไทป์แบบ *CYP2D6* *10 homozygous (adjusted OR = 16.135, p =0.019) *ABCB1* 3435 T อัลลีล (adjusted OR = 4.921, p =0.038) และอายุ (adjusted OR = 1.171, p =0.032) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าไม่เพียงแต่ปัจจัยที่ไม่ใช่พันธุกรรมที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาริสเพอริโดน ปัจจัยทางพันธุกรรมก็มีผลต่อความแตกต่างในการตอบสนองของยาในแต่ละบุคคลด้วย ผลการศึกษานี้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการรักษาเฉพาะบุคคลในโรคจิตเภท

ภาควิชา เกษศาสตร์วิทยาและสัตววิทยา

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา เกษศาสตร์วิทยาและพืชวิทยา

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2559

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5676216833 : MAJOR PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

KEYWORDS: CYP2D6 / ABCB1 / POLYMORPHISM / RISPERIDONE / SCHIZOPHRENIA / PANSS SCORE

WATCHARADANAI TRAISUWAN: ASSOCIATION OF GENETIC VARIANTS IN *CYP2D6*, *ABCB1* GENES AND NON-GENETIC FACTORS WITH CLINICAL RESPONSE TO RISPERIDONE IN THAI SCHIZOPHRENIC PATIENTS. ADVISOR: ASST. PROF. PORNPIMOL KIJSANAYOTIN, Ph.D., CO-ADVISOR: ASST. PROF. RATCHANEE RODSIRI, Ph.D., 89 pp.

Risperidone is an atypical antipsychotic drug which is included in the National List of Essential Medicine. Although risperidone has high efficacy in schizophrenia, some patients do not respond to risperidone treatment. The present study aimed to investigate the association between genetic and non-genetic factors and the response to risperidone treatment in schizophrenic patients. This was an observational prospective study. Fifty-schizophrenic in-patients of Phramongkutklo Hospital who were diagnosed according to the DSM-IV criteria and treated with risperidone were included in this study. Genomic DNA from each patient were examined for the polymorphisms of *CYP2D6*2*, *CYP2D6*10*, and *ABCB1* 3435C>T. The treatment response was evaluated by positive and negative syndrome scale (PANSS). The association between genetic and non-genetic factors and treatment response were statistically determined by multiple linear regression and multiple logistic regression. The findings showed that genetic factors including *CYP2D6*10* and *ABCB1* T allele and non-genetic factors including age and duration of illness were associated with patients' response to risperidone treatment, as shown by percentage of a decrease of PANSS positive subscale score. These factors could explain the variability of treatment response by 48.3% ($R^2 = 0.483$, p -value <0.001). The better response was related to the presence of *CYP2D6*10* homozygous genotypes (adjusted OR = 16.135, $p=0.019$), *ABCB1* 3435 T allele (adjusted OR = 4.921, $p=0.038$), and age (adjusted OR = 1.171, $p=0.032$). The study indicated that not only non-genetic factors influence the efficacy of risperidone treatment, but genetic factors also play a role in the inter-individual variability in risperidone response. The results from this study are the initial information for further study of personalized treatment in schizophrenia.

Department: Pharmacology and Physiology Student's Signature

Field of Study: Pharmacology and Toxicology Advisor's Signature

Academic Year: 2016 Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาของ ผศ.ภญ.ดร.พรพิมล กิจสนาโยธิน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ ผศ.ภญ.ดร.รัชณี รอดศิริ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ซึ่งได้ให้คำปรึกษา แนะนำ ข้อมูล ความรู้ และความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัยเป็นอย่างดี งานวิจัยอาจไม่สำเร็จลุล่วงไปได้หากไม่มีอาจารย์ทั้งสองท่านแนะนำแนวทาง ผู้วิจัยขอกราบของพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ พ.ท.นพ.ผดุงเกียรติ เขาวนกระแสนินทร์, พ.ต.นพ.ณัฐพล โชคไมตรี และ ร.ท.ญ.พญ.วนิดา รัตนสุมาวงศ์ จิตแพทย์กองจิตเวชและประสาทวิทยา ผู้วิจัยร่วมที่ให้ความกรุณาตรวจและประเมินคนไข้ในงานวิจัยให้กับผู้วิจัย จนกระทั่งการเก็บข้อมูลลุล่วงไปด้วยดี

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณนายแพทย์เกียรติศักดิ์ ปลัดกอง พยาบาลและเจ้าหน้าที่ประจำหอผู้ป่วยทุกท่านที่ติดตามและให้ข้อมูลผู้ป่วยรายใหม่แก่ผู้วิจัย ซึ่งเข้าใจว่าการหาผู้ป่วยรายใหม่ที่เข้าเกณฑ์การวิจัยนั้นมีความยาก หากไม่ได้รับความใส่ใจจากหอผู้ป่วยแล้ว การเก็บข้อมูลไม่อาจสามารถทำให้สำเร็จได้ทันเวลา ขอขอบพระคุณมา ณ ที่นี้อีกครั้งหนึ่ง

ขอขอบพระคุณผู้ป่วย และญาติของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในงานวิจัยทุกท่านที่เสียสละเวลา และให้ความร่วมมือในการเก็บตัวอย่างเลือดและข้อมูล จนกระทั่งงานวิจัยเสร็จสิ้นลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณคณาจารย์และบุคลากรทุกท่านในภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยาที่ได้ประสิทธิ์ประสาทความรู้พื้นฐานให้แก่ผู้วิจัยและชี้แนะผู้วิจัยมาตั้งแต่ต้นจนกระทั่งจบการศึกษา

ขอขอบพระคุณ พล.ท.หญิง สลิลลา วีระรัตน์, พ.อ.หญิง เพ็ญศรี ธงภักดี, พ.อ.หญิง กังสตาล แก้วภักดี, พ.อ.หญิง จริญญา เกตุแก้ว ที่ให้โอกาสแก่ผู้วิจัยในการศึกษาต่อจนกระทั่งจบการศึกษา

ขอขอบคุณ นางสาวกฤติกา แยมพยนต์, นายอัคร์ คำโพธิ์ ที่ให้ความช่วยเหลือผู้วิจัยในการศึกษาและดำเนินการทำวิทยานิพนธ์มาโดยตลอด

ท้ายที่สุดขอขอบพระคุณบิดามารดาและครอบครัวของผู้วิจัยที่ได้ให้ความช่วยเหลือ เป็นกำลังใจในการศึกษาจนสำเร็จในระดับมหาบัณฑิต และทำวิทยานิพนธ์ลุล่วงไปด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฐ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์	3
1.3 ขอบเขตของการวิจัย	3
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	4
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการทำวิทยานิพนธ์	4
1.6 คำสำคัญ.....	4
บทที่ 2	5
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	5
2.1 โรควิตกกังวล (Schizophrenia)	5
2.2 ยาริสเพอริโดน (Risperidone)	11
2.3 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระดับยา และการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน	12
2.3.1 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม.....	12
2.3.1.1 เอนไซม์ CYP2D6.....	12
2.3.1.2 P-glycoprotein	14

2.3.2 ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (non genetic factors).....	16
2.3.2.1 อายุ.....	16
2.3.2.2 เพศ.....	16
2.3.2.3 ระยะเวลาการป่วยเป็นโรค.....	17
บทที่ 3	18
วิธีดำเนินการวิจัย	18
3.1 ลักษณะตัวอย่างหรือประชากรที่ทำการศึกษา	18
3.1.1 ประชากรเป้าหมาย.....	18
3.1.2 การเลือกตัวอย่าง.....	18
3.1.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size).....	19
3.2 วิธีดำเนินงานวิจัย.....	20
3.2.1 แผนภูมิการดำเนินงาน.....	20
3.2.2 การดำเนินการวิจัย	22
3.2.2.1 การเก็บข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิก	22
3.2.2.2 การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Risperidone.....	22
3.2.2.3. การเก็บตัวอย่างเลือด	23
3.2.2.4 การเตรียมตัวอย่าง DNA.....	23
3.2.2.5 การตรวจลักษณะจีโนไทป์ของยีน CYP2D6 และ ABCB1	24
3.3 การวิเคราะห์ข้อมูล	25
บทที่ 4	27
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	27
4.1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย	27

4.2 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของพหุสัณฐานของยีน <i>CYP2D6</i> และ <i>ABCB1</i>	29
4.3 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน <i>CYP2D6</i> และ <i>ABCB1</i> กับขนาดยาริสเพอริโดน	32
4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกัพันธุกรรมกับขนาดยาริสเพอริโดน	33
4.5 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน	35
4.6 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกัพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน	42
4.7 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกัพันธุกรรมกับการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS.....	47
4.8 ความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมกับปัจจัยที่ไม่ใช่พันธุกรรมต่อการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน	51
บทที่ 5	59
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	59
อภิปรายผลการวิจัย	59
สรุปผลการวิจัย	64
ข้อจำกัดของการศึกษาและข้อเสนอแนะ	65
รายการอ้างอิง	66
ภาคผนวก.....	76
ภาคผนวก ก เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์	77
ภาคผนวก ข สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	80
ภาคผนวก ค การทดสอบสมดุลฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก	84
ภาคผนวก ง แบบประเมินในงานวิจัย	86
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	89

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดการทดสอบในแต่ละหัวข้อ	7
ตารางที่ 2 แสดงความถี่อัลลีลของบางพหุสัณฐานที่พบบ่อย <i>CYP2D6</i> ในประชากรกลุ่มต่างๆ.....	13
ตารางที่ 3 แสดงความถี่อัลลีลของยีน <i>ABCB1 3435C>T</i> ในประชากรกลุ่มต่างๆ.....	15
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย.....	28
ตารางที่ 5 แสดงความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของ <i>ABCB1 3435C>T</i> และ <i>CYP2D6</i>	29
ตารางที่ 6 แสดงความถี่จีโนไทป์ (Genotype frequencies).....	30
ตารางที่ 7 แสดงความถี่อัลลีลของพหุสัณฐานของยีน <i>CYP2D6</i> ในการศึกษาที่เปรียบเทียบกับ การศึกษาอื่น	31
ตารางที่ 8 แสดงความถี่อัลลีลของยีน <i>ABCB1 3435 C>T</i> ในการศึกษาที่เปรียบเทียบกับ การศึกษาอื่น	31
ตารางที่ 9 แสดงขนาดยาริสเพอริโดนที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ <i>CYP2D6*10</i> และ <i>ABCB1 3435C>T</i> เมื่อสิ้นสุดการติดตาม 2 สัปดาห์.....	32
ตารางที่ 10 แสดงขนาดยาริสเพอริโดนที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์โดยพิจารณา <i>CYP2D6*10</i> ร่วมกับ <i>ABCB1 3435C>T</i> เมื่อสิ้นสุดการติดตาม 2 สัปดาห์	33
ตารางที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาริสเพอริโดนที่ผู้ป่วยได้รับกับเพศ	33
ตารางที่ 12 แสดงผลการประเมินผู้ป่วยก่อนและหลังเข้ารับการรักษาโดยใช้แบบประเมิน PANSS .	36
ตารางที่ 13 แสดงผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนแสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของ คะแนนรวมของ PANSS ในการศึกษาที่เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น	36
ตารางที่ 14 แสดงสภาวะการป่วยของผู้ป่วยก่อนและหลังเข้าทำการรักษาด้วย CGI score	37
ตารางที่ 15 ผลการรักษาของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ <i>CYP2D6*10</i> และ <i>ABCB1 3435 C>T</i> วิเคราะห์จากคะแนนรวม (Total PANSS Score).....	38
ตารางที่ 16 แสดงผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score) ในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ <i>CYP2D6*10</i> และ <i>ABCB1 3435 C>T</i>	39

ตารางที่ 17 แสดงผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score) ในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ CYP2D6*10 และ ABCB1 3435C>T.....	40
ตารางที่ 18 แสดงผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score) ในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ CYP2D6*10 และ ABCB1 3435C>T.....	41
ตารางที่ 19 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score).....	42
ตารางที่ 20 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score).....	43
ตารางที่ 21 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score).....	44
ตารางที่ 22 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score).....	48
ตารางที่ 23 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score)	49
ตารางที่ 24 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score)	50
ตารางที่ 25 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไป ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Responder) และกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มไม่ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Non-Responder) เมื่อใช้เกณฑ์พิจารณาเฉพาะหมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score).....	51
ตารางที่ 26 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน เมื่อพิจารณาเฉพาะหมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score)	53

ตารางที่ 27 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไป ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มที่
 ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Responder) และกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มไม่
 ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Non-Responder) เมื่อใช้เกณฑ์พิจารณาเฉพาะหมวดอาการด้าน
 ลบ (Negative PANSS Score) 54

ตารางที่ 28 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับ
 ผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน เมื่อพิจารณาเฉพาะหมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS
 Score) 55

ตารางที่ 29 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไป ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มที่
 ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Responder) และกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มไม่
 ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Non-Responder) เมื่อใช้เกณฑ์พิจารณาจากคะแนนรวมของ
 PANSS (Total PANSS Score) 56

ตารางที่ 30 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับ
 ผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน เมื่อพิจารณาจากคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS
 Score) 58

ตารางที่ 31 แสดงความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ SNPs ในยีน *CYP2D6* และ
ABCB1 ในผู้ป่วย 50 ราย และการทดสอบสมมติฐานดี-ไวน์เบิร์กด้วย Chi-square test 85

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

CYP2D6	cytochrome P450 2D6
ABCB1	ATP-binding cassette subfamily B member 1
SNPs	Single-nucleotide polymorphisms
PANSS	Positive and Negative syndrome Scale
CGI	Clinical Global Impression Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
Mean \pm S.D.	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
OR	odds ratio
95% CI	95% confidence interval
มก.	มิลลิกรัม
กก.	กิโลกรัม
มก./วัน	มิลลิกรัมต่อวัน
มก./กก./วัน	มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบโดปามีนในสมอง ร่วมกับปัจจัยแวดล้อมเช่น พันธุกรรม ครอบครัวยุค ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติทางความคิด อารมณ์ การรับรู้และพฤติกรรม รวมถึงสัมพันธ์กับผู้อื่น ตลอดจนการดูแลตนเอง โดยมีอาการนำเป็นเวลายาวนานอย่างน้อย 6 เดือน โดยผู้ป่วยไม่มีโรคทางกาย โรคของสมอง หรือพิษจากยาที่เป็นสาเหตุของอาการดังกล่าว (1) ในประเทศไทยจากการสำรวจข้อมูลของกรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข พบโรคจิตเภทมีความถี่เป็นอันดับหนึ่งของกลุ่มโรคอาการทางจิต และมีปริมาณผู้ป่วยสูงขึ้นทุกปีเป็นลำดับ โดยมีอัตราความชุกตลอดชีพ (lifetime prevalence) ของโรคประมาณร้อยละ 1 ของประชากร (2) โดยข้อมูลดังกล่าวมีความสอดคล้องกับข้อมูลความชุกของโรคที่พบได้ในประชากรเชื้อชาติอื่น (3) กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคจะไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ องค์การอนามัยโลกระบุโรคจิตเภทเป็นโรคที่ทำให้ผู้ป่วยเสื่อมสมรรถภาพในการดำรงชีวิต ผู้มีการทำนายโรคที่ไม่ดีจะมีอาการรุนแรงขึ้นและนำมาสู่ภาวะความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายโดยพบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทจะมีความพยายามในการฆ่าตัวตายเป็นร้อยละ 50 ซึ่งร้อยละ 10 จะฆ่าตัวตายสำเร็จ (4)

การรักษาโรคจิตเภทประกอบไปด้วยการรักษาทางชีวภาพ และทางจิตสังคม สำหรับการรักษาโรคทางชีวภาพ (Biological treatment) มีทั้งการรักษาด้วยไฟฟ้า (Electroconvulsive therapy-ECT) และด้วยยา (Antipsychotic drugs) การรักษาด้วยยาเป็นที่นิยมกันมาก เนื่องจากใช้ง่ายและสะดวกกับการดูแลควบคุมอาการผู้ป่วย ปัจจุบันในท้องตลาดมียาใหม่ๆ ออกมามากมาย ซึ่งต่างก็มีจุดเด่นจุดด้อยแตกต่างกันไป (5)

ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการตอบสนองที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคลในการรักษาและควบคุมอาการโรคจิตเภทด้วยยา คือความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาในแต่ละบุคคล (6) ซึ่งอาจเกิดขึ้นจากความผิดปกติของอวัยวะสำคัญที่มีส่วนในการเปลี่ยนแปลงยาและกำจัดยา เช่น ตับ ไต หรือการเกิดอันตรกิริยาจากการใช้ยาอื่นร่วม (7) ผลของพันธุกรรมที่ส่งผลต่อ

ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงยาของเอนไซม์ ตัวนำส่งยา (drug efflux transporters) และความไวของตัวรับซึ่งเป็นจุดออกฤทธิ์ของยา (1)

Risperidone เป็นยาต้านโรคจิตกลุ่ม Atypical ในประเทศไทย Risperidone ได้บรรจุอยู่ในบัญชี ค ของบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556 ส่งผลให้ประชาชนมีการเข้าถึงยามากขึ้นและทำให้มีอัตราการใช้จ่ายสูงขึ้น องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา รับรองให้ใช้ Risperidone ในการรักษาโรคจิตเภท (schizophrenia) ในผู้ใหญ่หรือวัยรุ่นอายุ 13-17 ปี โรคอารมณ์สองขั้ว (Bipolar disorder) ในผู้ใหญ่หรือวัยรุ่นอายุ 10-17 ปี และภาวะหงุดหงิดในผู้ป่วยออทิสติก ในเด็กและวัยรุ่นอายุ 5-16 ปี (2) ด้วยประสิทธิภาพที่ดีในการควบคุมอาการโรคจิตเมื่อเทียบกับยากลุ่ม Typical Risperidone ลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคจิตเภทและเกิดอาการข้างเคียงทาง Extrapyrimal symptoms (EPSs) ต่ำกว่า haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3)

Risperidone เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) โดยมีเอนไซม์ CYP2D6 ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาเป็นหลัก (4) ได้เมแทบอไลต์ที่ยังมีฤทธิ์รักษา คือ 9-hydroxyrisperidone ฤทธิ์ในการรักษาโรคของยาเกิดจากผลรวมของระดับความเข้มข้นของยา Risperidone และ 9-hydroxyrisperidone ในเลือด (5) ขณะเดียวกันผลรวมของระดับยาในเลือดก็มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้วย (6) ในขณะที่เอนไซม์ CYP2D6 ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการเปลี่ยนแปลงยา Risperidone มีความแปรผันทางพันธุกรรมมาก และอาจส่งผลต่อระดับยาในเลือดของผู้ป่วยโดยตรง (7) นอกจากนี้พบว่าตัวนำส่งยา ชนิด p-glycoprotein (p-gp) ในบริเวณลำไส้เล็กซึ่งมีผลต่อการดูดซึมยาในระบบทางเดินอาหาร การกำจัดยาออกทางท่อน้ำดีและไต มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของยาในเลือด (8) p-glycoprotein จะถูกถอดรหัสพันธุกรรมจากยีน *ABCB1* โดยมีการศึกษาพบความสัมพันธ์ของระดับยา digoxin กับความแปรผันทางพันธุกรรมในยีน *ABCB1* (9) จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า Risperidone เป็นสับสเตรทที่ดีของ p-glycoprotein (10) และพบความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงระดับยา Risperidone ในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากความแปรผันทางพันธุกรรมของ *ABCB1* (11, 12) นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อระดับยาในเลือด เช่น อายุ (13) ระยะเวลาการดำเนินของโรค (14) ซึ่งปัจจัยอื่นๆ เหล่านี้อาจส่งผลให้ประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา Risperidone มีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล

จากปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้กล่าวมาในข้างต้นนั้น อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทด้วยยา Risperidone และทำให้การตอบสนองของผู้ป่วยต่อยาในทางคลินิกแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ดังนั้นการศึกษานี้ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับประสิทธิผลในการรักษาอาการจิตเภท และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลันจากการรักษาด้วยยา Risperidone ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และหาแบบจำลองเพื่ออธิบายความสัมพันธ์ดังกล่าว ซึ่งอาจนำมาใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการพิจารณาเริ่มต้นใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทแต่ละบุคคล

1.2 วัตถุประสงค์

1.2.1 เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทชาวไทยด้วยการใช้ยา Risperidone

1.2.2 ใช้ข้อมูลความสัมพันธ์ที่ได้วิเคราะห์และสร้างแบบจำลองเบื้องต้นที่ใช้ความสัมพันธ์ของความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม ในการอธิบายความแตกต่างในการควบคุมอาการของผู้ป่วยจิตเภทชาวไทยด้วยยา Risperidone

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้มีขอบเขตในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6**1 *CYP2D6**2 *CYP2D6**10 และ *ABCB1* 3435C>T และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับประสิทธิผลจากการใช้ยา Risperidone ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทชาวไทย และหาแบบจำลองของความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยดังกล่าว

1.4 สมมติฐานของการวิจัย

ความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6*1* *CYP2D6*2* *CYP2D6*10* และ *ABCB1* 3435 C>T และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม มีความสัมพันธ์กับประสิทธิผลของยา Risperidone ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทชาวไทย

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการทำวิทยานิพนธ์

1.5.1 ได้ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับประสิทธิผลในการรักษาของยา Risperidone ที่ใช้บำบัดอาการทางจิตของผู้ป่วย ซึ่งอาจนำมาใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการพิจารณาการรักษาผู้ป่วยจิตเภทชาวไทยได้ผลสูงสุดเหมาะสมในแต่ละราย

1.5.2 ได้แบบจำลองเบื้องต้นที่ใช้ความสัมพันธ์ของความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมในการอธิบายความแตกต่างในการควบคุมอาการของผู้ป่วยจิตเภทชาวไทยด้วยยา Risperidone

1.6 คำสำคัญ

CYP2D6, *ABCB1*, Polymorphism, Risperidone, Schizophrenia, PANSS score

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคจิตเภท (Schizophrenia)

โรคจิตเภทเป็นโรคที่เกิดขึ้นจากความผิดปกติของระบบโดปามีนในสมองร่วมกับสารสื่อประสาทชนิดอื่นๆ เช่น serotonin, acetylcholine, GABA และ glutamate ร่วมกับปัจจัยทางจิตใจ และสังคมส่งผลให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติทางความคิด อารมณ์ การรับรู้และพฤติกรรม โดยที่ผู้ป่วยไม่มีโรคทางกาย โรคของสมอง หรือพิษจากยาที่เป็นสาเหตุของอาการดังกล่าว

โรคจิตเภทเป็นโรคที่จัดอยู่ในกลุ่มอาการโรคทางจิต ความชุกตลอดชีวิตของโรคจิตเภทมีค่าประมาณร้อยละ 1 กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุขคาดการณ์ว่าปัจจุบันประเทศไทยมีผู้ป่วยประมาณ 600,000 ราย (15) โดยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกๆ ปีและกลายเป็นปัญหาที่หลบซ่อนอยู่ภายในสังคมไทย ด้านองค์การอนามัยโลกจัดให้ผู้ป่วยโรคจิตเภทเป็นผู้ป่วยที่ต้องได้รับการดูแล และไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ การดำเนินของโรคนำไปสู่ความสูญเสียทั้งทางหน้าที่การงาน ครอบครัว และสังคม ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ควบคุมอาการไม่ได้จำเป็นต้องเข้าพักรักษาในโรงพยาบาล ในประเทศไทยมีรายงานระยะเวลาการนอนรักษาภายในโรงพยาบาลเฉลี่ย 409 วันต่อคน โดยมีค่าใช้จ่ายเฉลี่ย 92,480 บาทต่อคนต่อครั้ง (15)

อาการแสดงของโรคมักเกิดขึ้นในช่วงวัยรุ่น ในเพศชายมีค่าเฉลี่ยอายุที่ 25 ปีและ 20 ปีสำหรับเพศหญิง (16) ผู้ชายมีโอกาสป่วยเป็นโรรมากกว่าผู้หญิง (17) ระยะดำเนินอาการของโรคมักใช้เวลานาน แบบค่อยเป็นค่อยไป ผู้ป่วยจะเริ่มด้วยอาการด้านลบ เช่น การแยกตัวและขาดการดูแล สุขอนามัย ระยะนี้บุคคลใกล้ชิดและญาติอาจไม่สามารถสังเกตเห็นความผิดปกติของผู้ป่วย ก่อนจะแสดงอาการด้านบวกที่เห็นได้ชัดกว่า เช่น หูแว่วและประสาทหลอน ในการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคจิตเภท American Psychiatric Association (APA) ได้กำหนดหลักเกณฑ์การพิจารณาผู้ป่วยโรคจิตเภทไว้ใน Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) จะพิจารณาวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทเมื่อผู้ป่วยแสดงอาการดังต่อไปนี้เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน

1. มีอาการหลงผิด (delusions) ผู้ป่วยจะมีความเชื่อและความคิด ที่ไม่เป็นจริง

2. ประสาทหลอน (hallucinations) ผู้ป่วยจะมีพฤติกรรมรับรู้จากสิ่งเร้าภายนอกที่ไม่มีอยู่จริง การรับรู้นี้อาจเกิดจากการได้มองเห็น ได้กลิ่น หรือได้ยินก็ได้

3. มีความผิดปกติของรูปแบบคำพูด (disorganized speech) ผู้ป่วยจะมีการพูดที่ช้าลงกว่าปกติ คำพูดและประโยคจะไม่สั่นไหวต่อเนื่อง

4. มีพฤติกรรมวุ่นวาย หรือ คาทาโทเนีย (grossly disorganized or catatonic behavior) ผู้ป่วยจะมีพฤติกรรมตื่นเต้นวุ่นวาย ไม่สามารถอยู่นิ่งเฉย ในทางกลับกันอาจไม่มีการเคลื่อนไหวและอยู่ในท่าใดท่าหนึ่งนานๆ

5. มีอาการแสดงทางด้านลบโดยผู้ป่วยไม่ได้มีอาการแสดงของโรคจิตชนิดอื่นให้เห็น อาการดังกล่าวไม่ได้เกิดจากการใช้สารเสพติด และอาการที่เกิดขึ้นส่งผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน การเข้าสังคมของผู้ป่วย

โรคจิตเภทสามารถจำแนกประเภทของผู้ป่วยตามหลักเกณฑ์ของ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) ออกมาได้ 5 กลุ่มอาการตามลักษณะทางคลินิกคือ

1. จิตเภทแบบเริ่มเกิดในวัยรุ่น (Disorganized type or hebephrenic) อาการในกลุ่มนี้มักเกิดกับวัยรุ่น ผู้ป่วยจะมีพฤติกรรมวุ่นวายและการแสดงออกที่ไม่เหมาะสม เพิกเฉยต่อสภาพแวดล้อมรอบข้าง

2. จิตเภทแบบนิ่งเกร็ง (Catatonic type) ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีอาการเด่นทางการเคลื่อนไหว อาจไม่มีการเคลื่อนไหวเลย หรืออาจเคลื่อนไหวด้วยท่าทางซ้ำๆ

3. จิตเภทแบบหวาดระแวง (Paranoid type) ลักษณะเด่นของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ จะมีอาการหูแว่ว ประสาทหลอนเด่นกว่าอาการอื่น

4. จิตเภทแบบแบ่งแยกไม่ชัดเจน (Undifferentiated type) เป็นผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นจิตเภทแต่ไม่สามารถแยกเข้าเกณฑ์ในสามกลุ่มแรกได้

5. จิตเภทที่ยังมีอาการหลงเหลืออยู่ (Residual type) ในกลุ่มนี้ผู้ป่วยจะต้องเคยถูกวินิจฉัยว่าป่วยเป็นจิตเภทมาก่อนอย่างน้อย 1 ครั้ง แต่อาการทางคลินิกเมื่อเข้ารับรักษาในปัจจุบันไม่มีอาการแสดงทางบวกหรือลบเด่นชัด

การวินิจฉัยโรคจะอาศัยการประเมินสภาพจิตของผู้ป่วย สาเหตุความผิดปกติทางกาย ประวัติการดำเนินของโรคก่อนพบแพทย์ ปัญหาทางจิตเวชในครอบครัว โดยแยกการใช้สารเสพติดหรือยาที่เป็นสาเหตุออกไป ซึ่งการรักษาผู้ป่วยจะประกอบไปด้วย การใช้ยาต้านโรคจิต ยาอื่นๆ เช่น ยาด้านซึมเศร้า การรักษาด้วยไฟฟ้า และการรักษาทางด้านจิตสังคม ที่มุ่งเน้นเรื่องพฤติกรรมบำบัด และ

ครอบครัวบำบัด เป้าหมายในการดูแลผู้ป่วยคือการควบคุมอาการผู้ป่วยให้ปกติและสามารถใช้ชีวิตอยู่ในสังคมได้ วิธีหลักที่ใช้ในการควบคุมอาการผู้ป่วยในปัจจุบันคือการใช้ยาต้านโรคจิต โดยการบริหารยาจำเป็นต้องคำนึงถึงการยอมรับการใช้ยาของผู้ป่วย ประวัติการตอบสนองต่อการรักษาในอดีต ผลข้างเคียงของยาและแผนการรักษาในระยะยาว โดยเริ่มใช้ในขนาดต่ำแล้วจึงปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นทีละน้อยเพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากการเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็ว และคงขนาดยาไว้อย่างน้อย 3 สัปดาห์ ก่อนที่จะประเมินผลการรักษา หากการรักษาด้วยยาเดี่ยวใช้ไม่ได้ผลอาจพิจารณาเพิ่มยาชนิดที่สอง อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยประมาณ 30% ยังไม่สามารถควบคุมอาการได้ (18)

วิธีการประเมินสภาพอาการทางจิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทมีความหลากหลายตามแต่แพทย์ผู้รักษาจะใช้ ทั้งนี้เพื่อใช้ในการระบุความรุนแรงและการดำเนินของโรค รวมถึงความก้าวหน้าและความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วย Positive and Negative syndrome Scale (PANSS) (19) เป็นเครื่องมือวัดอาการทางจิตของผู้ป่วยที่ถูกพัฒนาขึ้นให้เป็นมาตรฐานมีความละเอียดในการจำแนกชนิดอาการและความรุนแรงของโรคจิตเภทในผู้ป่วย นิยมใช้ในการศึกษาทางคลินิกและงานวิจัย โดยใช้ประเมินผลการรักษาจากคะแนนหลังให้การรักษาเปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษา PANSS ประกอบด้วยคำถาม 30 หัวข้อ ซึ่งแบ่งออกเป็นหัวข้อใหญ่ๆ สามหัวข้อคือ

- 1) แบบทดสอบอาการทางจิตด้านบวก (Positive Scale หรือ PANSS positive)
- 2) แบบทดสอบอาการทางจิตด้านลบ (Negative Scale หรือ PANSS negative)
- 3) แบบทดสอบอาการทางจิตเภททั่วไป (General Psychopathology Scale)

รายละเอียดในแต่ละหัวข้อดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดการทดสอบในแต่ละหัวข้อ

อาการ
Positive symptoms
P1 อาการหลงผิด (Delusions)
P2 ความคิดสับสน (Conceptual disorganisation)
P3 อาการประสาทหลอน (Hallucinatory behaviour)
P4 อาการตื่นเต้นกระวนกระวาย (Excitement)
P5 ความคิดว่าตนมีความสามารถเกินความเป็นจริง (Grandiosity)
P6 ความคิดอยู่รู้สึกระแวงว่ามีคนมุ่งร้าย (Suspiciousness/persecution)
P7 ความรู้สึกรังเกียจไม่เป็นมิตร (Hostility)

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดการทดสอบในแต่ละหัวข้อ (ต่อ)

อาการ
Negative symptoms
N1 การแสดงอารมณ์น้อยกว่าปกติ (Blunted affect)
N2 การแยกตัวทางอารมณ์ (Emotional withdrawal)
N3 มนุษยสัมพันธ์บกพร่อง (Poor rapport)
N4 อาการแยกตัวจากสังคม (Passive/apathetic social withdrawal)
N5 มีปัญหาในการใช้ความคิดนามธรรม (Difficulty in abstract thinking)
N6 การสนทนาไม่เกิดขึ้นอย่างเป็นธรรมชาติ และไม่ลื่นไหลอย่างต่อเนื่อง (Lack of spontaneity & flow of conversation)
N7 การคิดอย่างตายตัว (Stereotyped thinking)
General psychopathology
G1 ความกังวลเกี่ยวกับอาการทางกาย (Somatic concern)
G2 อาการวิตกกังวล (Anxiety)
G3 ความรู้สึกผิด (Guilt feelings)
G4 ความตึงเครียด (Tension)
G5 ท่าทาง และการเคลื่อนไหวผิดปกติ (Mannerisms & posturing)
G6 อาการซึมเศร้า (Depression)
G7 การเคลื่อนไหว เชื่องช้า (Motor retardation)
G8 การไม่ร่วมมือ (Uncooperativeness)
G9 เนื้อหาความคิดผิดปกติ (Unusual thought content)
G10 อาการไม่รู้เวลา สถานที่ และบุคคล (Disorientation)
G11 อาการสมาธิแสดงความสนใจเสีย (Poor attention)
G12 การตัดสินใจ และการหยั่งรู้ ตนเองเสีย (Lack of judgement & insight)
G13 การไม่สามารถควบคุม, ตัดสินใจ หรือริเริ่มสิ่งต่างๆ ด้วยตนเอง (Disturbance of volition)
G14 ความสามารถควบคุมแรงผลักดันไม่ดี (Poor impulse control)
G15 ความคิดหมกมุ่น (Preoccupation)
G16 หลีกเลี่ยงการเข้าสังคม (Active social avoidance)

ทุกหัวข้อมีการแบ่งคะแนนตั้งแต่ 1 ถึง 7 ตามระดับความรุนแรงของอาการ โดยคะแนน 1 หมายถึงไม่มีการแสดงของอาการ ไปจนถึง 7 มีอาการมากที่สุด โดยแต่ละหัวข้อจะมีเกณฑ์การให้คล้ายกันแต่แตกต่างกันไปตามอาการดังนี้

1. ไม่มีอาการ (absent) หมายถึงผู้ป่วยไม่มีอาการใดๆ
2. มีอาการต่ำสุด (minimal) หมายถึง สงสัยว่ามีความผิดปกติบ้าง แต่ยังไม่เกินเกณฑ์ของคนปกติ
3. มีอาการเล็กน้อย (mild) หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการแสดงให้เห็นบ้างแต่อาการดังกล่าวยังไม่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย
4. มีอาการปานกลาง (moderate) หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการแสดงในระดับที่เริ่มมีปัญหา เป็นบางครั้ง อาการดังกล่าวส่งผลต่อความสัมพันธ์ทางสังคมและการดำเนินชีวิตประจำวัน
5. มีอาการค่อนข้างรุนแรง (moderate severe) ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงให้เห็นอย่างเด่นชัด แปรปรวนในหัวข้อที่กำลังประเมินอย่างชัดเจนเป็นบางครั้ง
6. มีอาการรุนแรง (severe) ผู้ป่วยมีอาการแสดงอย่างชัดเจน และมีความถี่ มีผลต่อการดำรงชีวิตประจำวัน บางครั้งผู้ป่วยจะต้องการการดูแลอย่างใกล้ชิด
7. มีอาการรุนแรงมาก (extreme) ผู้ป่วยมีอาการเด่นชัด ตลอดเวลา หมดความสามารถในด้านที่ประเมินอย่างสิ้นเชิง อาจเป็นอันตรายต่อตนเองหรือผู้ใกล้ชิด จำเป็นต้องได้รับการดูแลตลอดเวลา บางครั้งอาจจำเป็นต้องกักแยกผู้ป่วยออกจากคนรอบข้าง

จากระดับการให้คะแนนในการประเมินตามความรุนแรงของอาการข้างต้นนั้นคะแนนต่ำสุดจนถึงสูงสุดที่จะเป็นไปได้ใน Positive และ Negative Scale คือ 7-49 คะแนน และสำหรับ General Scale คือ 16-112 คะแนน โดยสามารถพิจารณาผลต่างระหว่างคะแนน Positive และ Negative Scale ได้โดยใช้คะแนนกลุ่ม Positive ตั้งลบด้วย Negative คะแนนของกลุ่มอาการด้านใดมากกว่า แสดงว่าผู้ป่วยมาด้วยอาการเด่นทางด้านนั้น การคิดคะแนนแบบนี้เรียกว่า Composite Scale (20)

เครื่องมือที่นิยมใช้ในการประเมินอาการของผู้ป่วยอีกชนิดคือ Clinical Global Impression Scale (CGI) ซึ่งเป็นแบบประเมินที่ใช้โดยแพทย์เช่นเดียวกับ PANSS เนื่องจากเป็นเครื่องมือที่มีความหยابกว่าจึงมีการประเมินเพียง 3 หัวข้อในการประเมินคือ

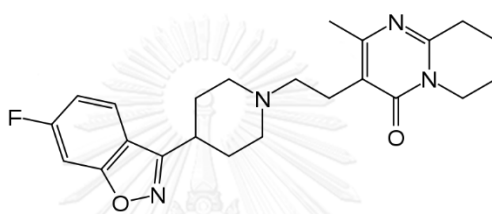
- A) ให้คะแนนความรุนแรงของอาการตั้งแต่คะแนน 1 คือปกติ ถึง 7 คืออาการรุนแรงมากที่สุด
- B) เป็นการเปรียบเทียบพัฒนาการของอาการก่อนและหลังการรักษา โดยคะแนน 1 คือ ดีขึ้นอย่างมาก, 2 คือ ดีขึ้น, 3 คือ ดีขึ้นเล็กน้อย, 4 คือ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง, 5 คือ มีอาการแย่ลงเล็กน้อย, 6 คือ มีอาการแย่ลง และ 7 คือ มีอาการแย่ลงมาก และ

C) แบบประเมินประสิทธิผลในการรักษาและผลข้างเคียงของการใช้ยา สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างคะแนน PANSS และ CGI คะแนน PANSS ที่ลดลงไป 20% เปรียบเทียบได้กับหัวข้อ B ของ CGI หรือ global improvement or change (CGI-C) 3 คะแนน ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา ในขณะที่คะแนน PANSS ที่ลดลงไป 50% เปรียบเทียบได้กับหัวข้อของ CGI-C 2 คะแนนคือผู้ป่วยอาการดีขึ้น (21)

เนื่องจากยาต้านโรคจิตมีอาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องติดตามตลอดการใช้ยาของผู้ป่วยเช่นอาการ extrapyramidal symptoms (EPS) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญซึ่งเกิดขึ้นจากการใช้ยาต้านโรคจิตและส่งผลกระทบต่อการทำงานของชีวิตของผู้ป่วย และเมื่อมีอาการรุนแรงอาจทำให้แพทย์พิจารณาหยุดใช้ยา อาการ EPS ที่เกิดในผู้ป่วยแบ่งออกเป็นสองกลุ่มคือ acute และ tardive สำหรับกลุ่มอาการ acute เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่จะเกิดขึ้นบ่อยที่สุดในช่วงสามเดือนแรกของการใช้ยา ประกอบไปด้วยสามกลุ่มอาการย่อยคือ akathisia, dystonia และ parkinsonism ในขณะที่กลุ่มอาการ tardive เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่จะพบในผู้ป่วยซึ่งใช้ยาเป็นเวลานานประกอบด้วย tardive dyskinesia และ perioral movement สำหรับการประเมินความรุนแรงของอาการ akathisia นิยมใช้ Barnes Scale (BAR) เป็นเครื่องมือประเมินประกอบด้วยสามหัวข้อคือ 1) การประเมินอาการทางกาย ตั้งแต่ 0 คือไม่มีอาการจนถึง 3 คือมีอาการแสดงชัดเจน 2) การประเมินความรู้สึกของผู้ป่วย แบ่งเป็นสองหัวข้อย่อย มีคะแนนตั้งแต่ 0-3 เช่นกัน 3) เป็นหัวข้อการประเมินอาการโดยรวมของผู้ป่วยมีคะแนน ตั้งแต่ 0 คือไม่มีอาการจนถึง 5 คือมีอาการรุนแรงที่สุด (22) สำหรับเครื่องมือวัดที่นิยมในการประเมินการเกิดและความรุนแรงของอาการ parkinsonism ในผู้ป่วยคือ Simpson Angus Scale (SAS) ซึ่งประกอบด้วยหัวข้อ 10 หัวข้อ มีคะแนน 0-4 (23) คะแนนรวมที่ได้ต้องหาร 10 ก่อนใช้ ผู้ป่วยที่มีคะแนนต่ำกว่า 0.3 ถือว่าปกติ ในกรณีที่เกิดอาการ คะแนนที่มากกว่า 1.2 จำเป็นต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด (24)

2.2 ยาริสเพอริโดน (Risperidone)

ยาริสเพอริโดน (Risperidone) เป็นอนุพันธ์ของ benzisoxazole จัดเป็นยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคือ $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ (ภาพที่ 1) มีคุณสมบัติจับกับตัวรับของโดปามีนชนิด D_2 (Dopamine D_2) ตัวรับซีโรโทนิน ชนิด $5-HT_2$ (Serotonin $5-HT_2$) รวมถึงตัวรับชนิดแอลฟาอะดรีเนอร์จิก (Alpha-adrenergic) และ ฮิสตามีน (Histamine) ด้วย (25, 26) ในปัจจุบันประเทศไทยมีการใช้ยา Risperidone มากขึ้นเนื่องจากการได้รับการสนับสนุนให้ผู้ป่วยมีการเข้าถึงยาจากทางภาครัฐ โดยมีการบรรจุเอาไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (27) มีการบริหารยาที่ง่ายและมีผลข้างเคียงต่ำกว่ายาต้านโรคจิตกลุ่ม typical (28)



Risperidone

ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้างของ Risperidone

ด้านคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Risperidone ยาถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหารหลังรับประทาน มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (Absolute bioavailability) ร้อยละ 70 เมื่อให้โดยการรับประทาน และร้อยละ 100 เมื่อฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อ ยามีค่าปริมาตรการกระจายตัว 1-2 ลิตร/กิโลกรัม การขจัดยา Risperidone ออกจากร่างกายเป็นแบบ two compartment model (29) โดยยาจะเข้าสู่กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาภายในตับด้วยเอนไซม์ CYP2D6 เป็นหลัก โดยเกิดปฏิกิริยา alicyclic hydroxylation ที่ตำแหน่งที่ 9 ของ tetrahydropyrido-pyrimidinone ring ได้เป็น 9-hydroxyrisperidone ที่ยังมีฤทธิ์รักษาร้อยละ 80 ก่อนถูกขับออกมาทางปัสสาวะ โดย Risperidone มีค่า clearance 8.7-14 mL/min ในขณะที่ 9-hydroxyrisperidone มีค่า clearance 40-50 mL/min (29) การขจัดยาในรูปแบบเมแทบอลิท์จึงเกิดขึ้นมากกว่าการขจัดออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง (30) โดยมีสัดส่วนน้อยจะถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP3A4 (4) เมแทบอลิท์ 9-hydroxyrisperidone ที่ได้แม้จะยังคงมีความสามารถในการจับกับตัวรับของโดปามีนชนิด D_2 เหมือน Risperidone แต่ก็มี affinity ที่น้อยกว่า และพบว่ายังมีความแตกต่างทาง affinity ในการจับกับตัวรับอื่นๆ (31) ในขณะเดียวกันก็พบว่า Risperidone มีความสามารถในการเข้าจับกับตัวรับ (% receptors occupancy) ตัวรับซีโรโทนิน ชนิด $5-HT_2$ สูงกว่าตัวรับของโดปามีนชนิด D_2 ทำให้การปล่อยตัวยาออกจากตัวรับ (dissociation) ซีโรโทนินช้ากว่า (32) กลไกการออกฤทธิ์ของ Risperidone ในการ

รักษาอาการจิตเภทไม่เป็นที่แน่ชัด แต่คาดว่าผลการจับกับ Dopamine D₂ receptor ทำให้มีความสามารถในการลดอาการจิตเภทด้านบวกได้ดี (33)

ผลรวมความเข้มข้นของยาและเมแทบอลิท์ที่ยังมีฤทธิ์นี้สามารถส่งผลในการออกฤทธิ์รักษา (34) และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (6) ความแปรผันทางพันธุกรรมของยีนที่ทำหน้าที่ในการ code เอนไซม์ CYP2D6 จึงส่งผลกระทบต่อระดับของยาและการรักษา (35)

2.3 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระดับยา และการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษาด้วยยารับประทานมีหลายปัจจัยด้วยกัน ทั้งปัจจัยโดยทั่วไปที่ส่งผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา ทั้งอาหาร อันตรกิริยาระหว่างยา ทั้งที่เกิดจากตัวยาเอง เช่นการตกตะกอนของยาจากไอออนของโลหะในอาหาร การเหนี่ยวนำของตัวยับยั้งเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมตัวยา การขจัดยา อายุ เพศ สามารถส่งผลกระทบต่อการกระจายตัวของยา ผลของปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในแต่ละชนิด เช่น ค่าปริมาตรการกระจายของตัวยา (Vd) ค่าอัตราเร็วของปฏิกิริยาเมื่อเอนไซม์จับตัวกับซับสเตรทจนอิ่มตัว (V_{max}) ค่าความเข้มข้นของสารเริ่มต้นที่ทำให้ความเร็วเป็นครึ่งหนึ่งของ V_{max} (K_m) การแยกตัวออกจากตัวรับเป้าหมาย การแปรผันทางพันธุกรรมที่ไปส่งผลกระทบต่อปัจจัยดังกล่าว เช่น เอนไซม์ หรือจะกล่าวสั้นๆ ว่าเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมและไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม

2.3.1 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม

การตอบสนองต่อยาเดียวกันในแต่ละบุคคลอาจมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับความแตกต่างทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลง โดย Risperidone เป็นยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงได้โดยเอนไซม์ CYP

2.3.1.1 เอนไซม์ CYP2D6

CYP2D6 เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยาที่มีการศึกษากันมาก เนื่องจากแม้จะมีปริมาณเพียง 2% ของปริมาณเอนไซม์ CYP ที่พบได้ในเซลล์ตับแต่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาถึงร้อยละ 25 ของยาที่มีอยู่ในท้องตลาด (36) โดยเฉพาะกลุ่มยาด้านโรคจิต ยาด้านซึมเศร้า ยาปิดกั้นตัวรับชนิดเบต้า ยารักษาการเต้นหัวใจผิดจังหวะและยาแก้ปวดกลุ่มมอร์ฟีน รหัสพันธุกรรมของยีน CYP2D6 มีความแปรผันมาก โดยส่งผลกระทบต่อการแสดงออกของฟีโนไทป์ของการเปลี่ยนแปลงยา คือ เอนไซม์ทำงานได้ เอนไซม์ไม่ทำงาน เอนไซม์ลดการทำงานลงหรือเอนไซม์ทำงานเพิ่มขึ้น ปัจจุบันมีการค้นพบความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน CYP2D6 มากกว่า 105 อัลลีล (37) โดยพบว่าความถี่ของอัลลีลจะมีความแตกต่างกันไปตามชาติพันธุ์ (ตารางที่ 2) ส่งผลให้สัดส่วนการแสดงออกของฟีโน

โทป์ของ ผู้ที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลงยาปกติ (extensive metabolizer : EM) ผู้ที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลงยาลดลง (intermediate metabolizer : IM) ผู้ที่มีอัตราการแปลงยาช้า (poor metabolizer : PM) และผู้ที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลงยาเร็วมาก (ultrapid metabolizer : UM) แตกต่างกันไปในแต่ละชนชาติ และเนื่องจากแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* ที่มีอยู่มาก ปฏิสัมพันธ์ระหว่างคู่อัลลีลก่อให้เกิดความสามารถในการเมแทบอลิซึมยาที่หลากหลายตามชนชาตินั้นๆ ด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าลักษณะทางฟีโนไทป์ที่เกิดขึ้นในแต่ละชาติพันธุ์ไม่ได้เกิดจากจีโนไทป์รูปแบบเดียวกันด้วย โดยพบว่าสัดส่วนของอัลลีลที่ทำให้เกิดฟีโนไทป์แบบ IM ในประชากรคอเคเซียนเกิดจาก *CYP2D6*9* และพบในปริมาณร้อยละ 1-2 ในขณะที่ประชากรเอเชียการเกิดฟีโนไทป์แบบ IM จากลักษณะทางพันธุกรรมแบบ *CYP2D6*10* ซึ่งพบปริมาณสูงตั้งแต่ร้อยละ 38 (38) ถึงร้อยละ 52 (39) สำหรับประเทศไทยมีการศึกษาพบว่า *CYP2D6*10* มีความถี่ในประชากรร้อยละ 44.6 (40) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* มีผลต่อระดับยา Risperidone และ 9-hydroxyrisperidone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (41) โดยเฉพาะความแตกต่างของระดับยาที่เกิดขึ้นจากฟีโนไทป์แบบ EM และ PM และส่งผลถึงประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาในผู้ป่วย (35, 42) Roh และคณะ (2001) ทำการศึกษาจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยชาวเกาหลีจำนวน 82 ราย พบว่า *CYP2D6*10* อัลลีล ถึงแม้จะเป็นอัลลีลที่ทำให้มีการแสดงออกแบบ IM แต่ก็ส่งผลต่อระดับของยา Risperidone ในเลือดสูงกว่ากลุ่ม wild type อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามก็ตีการศึกษานี้ไม่ได้ครอบคลุมถึงอัลลีลอื่นๆ (43)

ตารางที่ 2 แสดงความถี่อัลลีลของบางพหุสัณฐานที่พบบ่อย *CYP2D6* ในประชากรกลุ่มต่างๆ

เชื้อชาติ	<i>CYP2D6*1</i>	<i>CYP2D6*2</i>	<i>CYP2D6*10</i>	เอกสารอ้างอิง
Thai	35.0	7.8	45.6	Chamnanphon et al.(2013)(44)
Thai	34.54	-	54.12	Vanwong et al.(2017)(45)
Japanese	46.9	19.8	33.3	Kubota et al.(2000)(46)
Korean	32.3	10.1	45.6	Kim et al.(2010)(47)
US Caucasian	40.4	26.2	8.0	Wan et al.(2001)(48)
EU Caucasian	35.6	28.5	2.0	Griese et al.(1998)(49)
US African	35.3	4.5	3.6	Cai et al.(2006)(50)

2.3.1.2 P-glycoprotein

p-glycoprotein เป็นสมาชิกของ ATP-binding cassette transporters (ABC transporter) ทำหน้าที่เป็นกลไกป้องกัน toxic xenobiotic ที่ถูกดูดซึมทางระบบทางเดินอาหารโดยการขับสารเหล่านั้นออก ด้วยการทำงานนี้ p-glycoprotein จึงส่งผลโดยอ้อมต่อการออกฤทธิ์ของยา โดยควบคุมการดูดซึมของยา การกระจายตัวของยา และการกำจัดยาออกจากร่างกาย ทั้งนี้เนื่องจาก p-glycoprotein มีการกระจายตัวอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ ทั้งในบริเวณเยื่อ epithelial ของลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ บริเวณ biliary canalicular ของ hepatocyte และตลอดพื้นผิวของ biliary ductules และ proximal tubule ของไต (51) นอกจากนี้ยังพบ p-glycoprotein กระจายตัวอยู่มากที่บริเวณหลอดเลือด capillary ของแนวกันระหว่างเลือดกับสมอง (blood brain barrier) (52) ซึ่งตามธรรมชาติจะทำหน้าที่ในการเป็นกลไกป้องกันระบบประสาทส่วนกลางจาก toxic xenobiotic แต่ในขณะเดียวกันจะส่งผลต่อการกระจายตัวของสารที่มีคุณสมบัติเป็นสับสเตรทไม่ให้ผ่านเข้าไปยังสมองด้วย (53) ปัจจุบันมีการศึกษาพบว่า p-glycoprotein ทำหน้าที่ในการขนส่งยาหลายชนิด เช่น ยาต้านมะเร็ง ยารักษาโรคหัวใจ เช่น digoxin ยาต้านไวรัสกลุ่ม protease inhibitor

รหัสพันธุกรรมของยีน *ABCB1* มีลักษณะการเกิดความแปรผันทางพันธุกรรมของยีนได้ เช่นเดียวกับยีน *CYP* ส่งผลให้เกิด Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) ได้หลายตำแหน่งตลอดยีนทั้งในส่วนของ promoter ไปจนถึงบริเวณตำแหน่งของ exon และ intron (9) ทั้งนี้ความผันแปรดังกล่าวยังมีสัดส่วนที่แตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติด้วย (ตารางที่ 2) และจากการศึกษาของ Hoffmeyer และคณะ (2000) พบว่าการเกิด SNPs ในตำแหน่ง 3435C>T แม้จะเป็น silent mutation แต่พบมีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของ p-glycoprotein ในลำไส้เล็กโดยพบว่าจีโนไทป์ TT มีปริมาณการแสดงออกของ p-glycoprotein ที่ลำไส้เล็กต่ำกว่าจีโนไทป์ CC ถึง 2 เท่า ทำให้ส่งผลต่อระดับยาในเลือดได้มาก ในขณะที่ Kimchi-Sarfaty และคณะเสนอว่า SNPs ในตำแหน่ง 3435C>T จะส่งผลต่อความจำเพาะต่อสับสเตรทของ p-glycoprotein ผลการศึกษาดังกล่าวทำให้มีการศึกษา SNPs ที่ตำแหน่ง 3435C>T อีกหลายการศึกษาที่มุ่งเน้นผลของ 3435C>T ต่อระดับยาในเลือด

Risperidone เป็นสับสเตรทที่มีความจำเพาะกับ p-glycoprotein (10) และ 9-hydroxyrisperidone มีความจำเพาะกับ p-glycoprotein มากกว่า Risperidone ส่งผลให้ 9-hydroxyrisperidone ผ่านเข้าสมองได้น้อยกว่า Risperidone (54) เมื่อพิจารณาอิทธิพลของ p-glycoprotein ต่อระดับยา Risperidone มีการศึกษาในหนูเมาส์พบว่าหนู knock-out ที่ไม่มีการแสดงออกของ p-glycoprotein จะมีระดับของยา Risperidone และ 9-hydroxyrisperidone ในสมองสูงกว่า wild-type อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (54) แต่เมื่อมีการศึกษา Risperidone ในมนุษย์

พบผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน บางการศึกษาพบว่า SNPs ที่ตำแหน่ง 3435C>T ไม่ส่งผลกระทบต่อระดับยาในเลือดของผู้ป่วย (55) และประสิทธิภาพในการรักษา (56) ในขณะที่ Gunes และคณะ (2008) พบว่า SNPs ที่ตำแหน่ง 3435C>T มีความสัมพันธ์กับระดับของ 9-hydroxyrisperidone ในลักษณะตรงกันข้ามคือกลับทำให้ระดับ 9-hydroxyrisperidone ลดต่ำลงซึ่งไม่เป็นตามสมมติฐานที่ผู้วิจัยตั้งไว้ว่าการแสดงออกของ TT ควรส่งผลให้ระดับ 9-hydroxyrisperidone เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ wild type (12) ในขณะที่ Almoguera และคณะ (2013) พบว่า SNPs ที่ตำแหน่ง 3435C>T ของ p-glycoprotein มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาผู้ป่วยที่แสดงโดยคะแนน PANSS ดังนั้นอิทธิพลของความแปรผันทางพันธุกรรมใน p-glycoprotein ต่อผลการรักษาจึงยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่อย่างไรก็ดี ความถี่ของอัลลีล *ABCB1* 3435C>T ที่มีความแตกต่างไปในแต่ละเชื้อชาติ อาจส่งผลกระทบต่อความแตกต่างในการตอบสนองกับการรักษาด้วยยา Risperidone

ตารางที่ 3 แสดงความถี่อัลลีลของยีน *ABCB1* 3435C>T ในประชากรกลุ่มต่างๆ

เชื้อชาติ	C allele	T allele	เอกสารอ้างอิง
Thai	52	48	Buathet et al. (2013)(57)
Japanese	58	42	Tanabe et al. (2001)(58)
Chinese	53	47	Li et al. (2006)(59)
US Caucasian	52	48	Hoffmeyer et al. (2000)(9)
EU Caucasian	52.4	47.6	Jovanovic et al. (2010)(60)
US African	78	22	Schaeffeler et al. (2001)(61)

จากข้อมูลที่พบว่าความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* ต่างทำให้ระดับยาในเลือดของ Risperidone มีการเปลี่ยนแปลงไป มีการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าในผู้มีปัจจัยร่วมระหว่างความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* ชนิด homozygous*10 กับความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *ABCB1* 3435C>T มีความสัมพันธ์กับระดับยา Risperidone ในเลือดกลุ่มของ homozygous T allele มีระดับยาที่สูงกว่า homozygous wild type อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (62) นอกจากนี้เมื่อมีการศึกษาผลของความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* ต่อระดับยา Risperidone, 9-hydroxyrisperidone และผลรวมยาทั้งสองในเลือดพบว่าความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* มีความสัมพันธ์กับระดับยา Risperidone ในขณะที่ *ABCB1* มีความสัมพันธ์กับระดับ 9-hydroxyrisperidone และผลรวมยาทั้งสองในเลือด (63) การศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภท ชาวสเปนจำนวน 78 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เอนไซม์ *CYP2D6* มีอัตราการเปลี่ยนแปลงยาซ้ำมีแนวโน้มจะตอบสนองต่อยาดีกว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลงยาปกติ โดยหากพิจารณาร่วมกับลักษณะอัลลีลของ *ABCB1* ชนิด 3435C>T แล้ว ดูเหมือนว่าจีโนไทป์แบบ CC จะมีแนวโน้ม

จะทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาดีขึ้นไปอีก (35) และในการศึกษาผู้ป่วยโรคจิตเภทชาวโครเอเชีย จำนวน 83 ราย พบว่าผลของความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* จะส่งผลต่อระดับยา Risperidone และ 9-hydroxyrisperidone ในเลือดและทำให้คะแนน PANSS ในอาทิตย์ที่ 8 ของการรักษาหมวด PANSS positive ซึ่งแสดงถึงประสิทธิผลในการรักษาของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มแตกต่างกัน (42)

2.3.2 ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (non genetic factors)

ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมแต่อาจส่งผลต่อการรักษามีมากมาย อาจเป็นสิ่งที่สามารถพบได้ตามธรรมชาติ เช่น เพศ อายุ พยาธิสภาพของโรค หรือ อาจโดยปัจจัยภายนอก เช่น ยาที่ใช้ร่วมทั้งหมดอาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา Risperidone

2.3.2.1 อายุ

อายุเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาโดยทั่วไป เนื่องจากความสามารถในการทำงานของอวัยวะต่างๆ ของผู้สูงอายุมักมีการเสื่อมถอยลง สำหรับยา Risperidone Snoeck และคณะ (1995) พบว่าการขจัด 9-hydroxyrisperidone ลดลงร้อยละ 30 ในผู้ป่วยสูงอายุ และลดลงถึง 50% ในผู้ป่วยโรคไต (64) สอดคล้องกับการศึกษาของ Aichhorn และคณะ (2005) พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 42 ปี จะมีระดับยาในกระแสโลหิตต่อขนาดยาที่ได้รับต่อวัน เพิ่มขึ้นร้อยละ 34.8 ทุกๆ อายุที่เพิ่มขึ้น 10 ปี (65) โดย half-life ของผลรวมของ Risperidone และ active metabolite ในผู้ป่วยวัยรุ่นอยู่ที่ 18 ชั่วโมง และ 25 ชั่วโมงในผู้ป่วยสูงอายุ

2.3.2.2 เพศ

เพศเป็นปัจจัยที่มักมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา ทั้งนี้เนื่องจากขนาดร่างกายของเพศชายมีขนาดใหญ่กว่าเพศหญิง ขนาดตัวจะส่งผลต่อค่า V_d และการขจัดยาที่ได้รับเข้าไป ในขณะที่เพศหญิงมีปริมาณไขมันมากกว่ามวลกล้ามเนื้อ จึงอาจไปเพิ่มค่า V_d ของยาที่มีการละลายที่ดีในไขมัน การดูดซึมยามักไม่เกี่ยวกับปัจจัยทางเพศ อย่างไรก็ตามเพศหญิงอาจมีการดูดซึมยาที่ช้ากว่าเนื่องจากพฤติกรรมการเคลื่อนไหวของร่างกายน้อยกว่าเพศชาย โดยเฉพาะยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านทาง *CYP3A* พบว่าเพศหญิงมักมีค่าการขจัดยาที่สูงกว่าเพศชาย เช่น nifedipine ซึ่งเป็นสับสเตรทที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย *CYP3A* พบว่าเพศหญิงมีการขจัดยาที่รวดเร็วกว่าเพศชาย (66) เนื่องจาก Risperidone ถูกเปลี่ยนแปลงโดย *CYP3A4* เพศจึงอาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษา ถึงแม้ว่า Aichhorn และ Snoeck รายงานว่าเพศไม่มีผลต่อระดับยาของ Risperidone

2.3.2.3 ระยะเวลาการป่วยเป็นโรค

โรคหลายๆ ชนิดที่อาการของโรคมีความรุนแรงขึ้นจะทำให้รักษาได้ยากขึ้น มีรายงานว่า การตอบสนองของผู้ป่วยจิตเภทต่อการรักษามีแนวโน้มแย่ลงเมื่อระยะเวลาการป่วยเป็นโรคนานขึ้น (67) ซึ่งอาจเกิดจากพยาธิสภาพของโรคเอง จากการศึกษาพบว่าสมองของผู้ป่วยโรคนี้มักมีขนาดเล็กลงจากเดิมเมื่อเวลาผ่านไปนานขึ้น โรคที่ร่อยโรควัวที่สมองส่วน prefrontal cortex ซึ่งอาจเป็นเหตุผลให้ผู้ป่วยที่ป่วยเป็นโรคนานมีแนวโน้มที่จะมีอาการรุนแรงขึ้นและตอบสนองต่อยาได้แยกว่กว่าคนที่เพิ่งถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคได้ไม่นาน (68)

อย่างไรก็ดีจากการศึกษาที่ยังมีความไม่ชัดเจนในมุมมองของประสิทธิภาพที่ได้จากการใช้ยา Risperidone อันเป็นผลมาจากความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* ที่ยังมีอยู่ ประกอบกับการที่ประเทศไทยมีการใช้ยา Risperidone เพิ่มขึ้นจากการสนับสนุนการใช้ยาในบัญชียาหลักของทางภาครัฐ อีกทั้งความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* ที่แตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ รวมถึงยังไม่เคยมีการศึกษาผลของความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* ต่อประสิทธิภาพต่อการรักษาด้วยยา Risperidone ในประชากรไทยมาก่อน จึงทำให้ผู้วิจัยมีความสนใจที่จะศึกษาความสัมพันธ์ของ ความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* ในประชากรไทย และปัจจัยร่วมคือ ประวัติการป่วย และอายุ ต่อประสิทธิภาพทางคลินิกและอาการไม่พึงประสงค์จากยาในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทด้วยยา Risperidone เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการหาแบบจำลองอธิบายความแตกต่างในการตอบสนองต่อยาการใช้ยาเพื่อให้ได้ขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ได้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด โดยหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากการใช้ยา

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ลักษณะตัวอย่างหรือประชากรที่ทำการศึกษา

3.1.1 ประชากรเป้าหมาย

ประชากรที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือผู้ป่วยโรคจิตเภทที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในหอผู้ป่วยโรคจิตเภทโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

3.1.2 การเลือกตัวอย่าง

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย (Inclusion criteria) มีดังนี้

- ผู้ป่วยชาวไทย สัญชาติไทย เพศชายและหญิง
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีอาการของโรคจิตเภท (schizophrenia) ตามเกณฑ์ของ DSM-IV ได้รับการวางแผนว่าจะใช้ยา Risperidone เป็นยาการรักษา
- ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา Risperidone เป็นยาเดี่ยวหรืออาจได้รับยาอื่นที่ไม่ใช่ยารักษาอาการจิตเภทกลุ่ม typical และ atypical
- ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
- เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ หรือ ผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำ (relapse or recurrent)

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย

- ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา Risperidone
- ผู้ป่วยที่มีการใช้สารเสพติดในขณะที่กำลังเข้าร่วมงานวิจัย หรือมีการใช้สารเสพติดในห้วงระยะเวลา 1 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัยโดยสารนั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการทางจิต เช่น เมทแอมเฟตามีน โคเคน กัญชา
- ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาที่ยับยั้งหรือเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 และ p-glycoprotein

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตผิดปกติ
- ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็นโรคลมชัก โรคหัวใจ โรคเอดส์
- ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา

3.1.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

ในการศึกษาครั้งนี้มีตัวแปรอิสระที่สนใจศึกษาจำนวน 4 ตัวแปร ได้แก่ ความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* 2 ตัวแปร และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมอีกจำนวน 2 ตัวแปร คือ ประวัติการป่วย และ อายุ

การคำนวณขนาดตัวอย่างเบื้องต้นเพื่อเป็นกรอบในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย ใช้หลักเกณฑ์ของ Samuel B. Green (69) ซึ่งมีข้อตกลงเบื้องต้นว่า ตัวแปรอิสระและตัวแปรตามมีความสัมพันธ์กันในระดับปานกลาง โดยมีค่า $\alpha = 0.05$ และค่า $\beta = 0.20$ นำมาคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อหาแบบจำลองในการทำนายตัวแปรตามโดยใช้ Multiple linear regression สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล จะใช้จำนวนตัวอย่างมากกว่า $50+8m$ หรือ $(N > 50+8m)$ เมื่อกำหนดให้ m คือจำนวนตัวแปรอิสระในการศึกษา ดังนั้นกรอบขนาดตัวอย่างเบื้องต้นที่ใช้ในการศึกษานี้ จะเท่ากับ

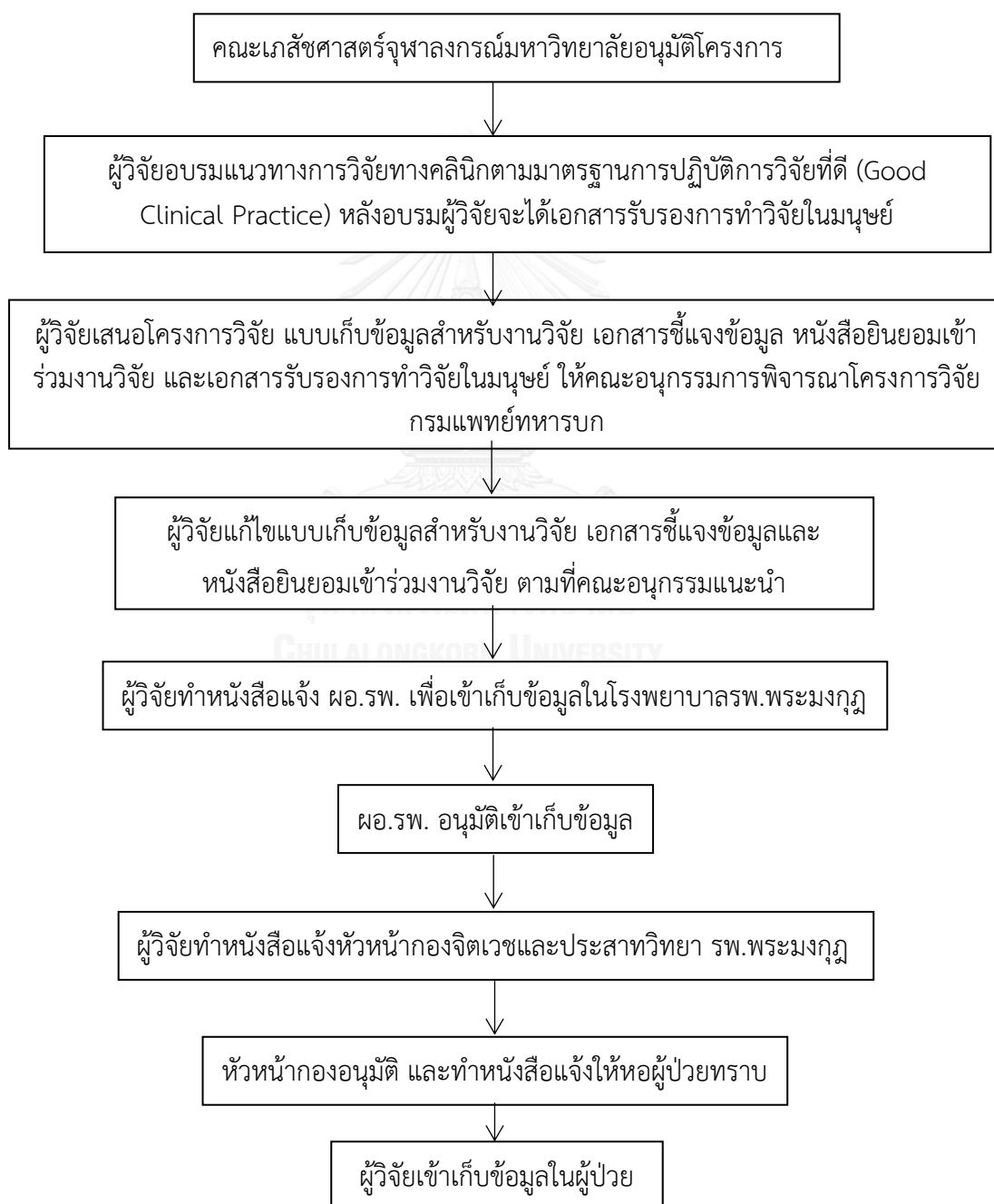
$$50 + (8 \times 4) = 82 \text{ คน}$$

3.2 วิธีดำเนินงานวิจัย

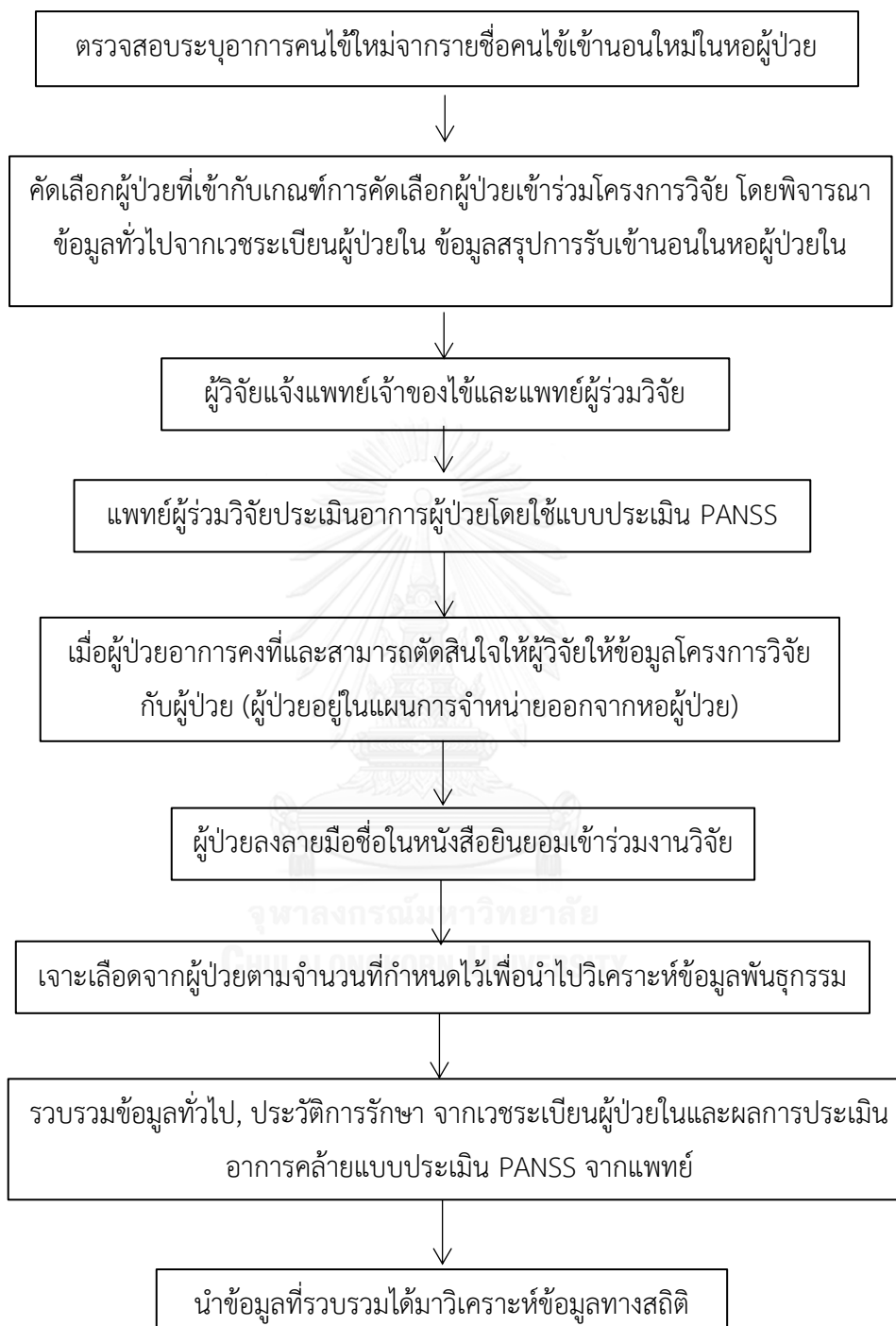
งานวิจัยนี้เป็นรูปแบบการวิจัยเชิงสังเกตแบบไปข้างหน้า observational prospective study

3.2.1 แผนภูมิการดำเนินงาน

3.2.1.1 การขออนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ก่อนเข้าเก็บข้อมูลผู้ป่วย



3.2.1.2 การเก็บข้อมูลผู้ป่วย



3.2.2 การดำเนินการวิจัย

3.2.2.1 การเก็บข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิก

รวบรวมข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ภูมิลำเนา ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ชนิดโรคจิตเภท ระยะเวลาการเจ็บป่วยเป็นโรค จากแฟ้มผู้ป่วยในขณะเข้าทำการรักษา หลังจากผู้ป่วยหรือตัวแทนโดยชอบธรรม ตัดสินใจและลงลายมือชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

3.2.2.2 การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Risperidone

การประเมินการตอบสนองต่อยา Risperidone ผู้ป่วยทุกรายที่อยู่ในงานวิจัยจะได้รับการประเมินความรุนแรงของอาการด้วยแบบประเมิน CGI และ PANSS Score ก่อนได้รับยา และหลังรับยา 2 สัปดาห์ การตอบสนองต่อยาจะดูได้จากการลดลงของคะแนน PANSS คิดเป็นร้อยละ จากสูตรการคำนวณ (70)

ร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS Score ที่ลดลง

$$= \frac{\text{PANSS สัปดาห์ที่ 2} - \text{PANSS ก่อนรักษา}}{(\text{PANSS ก่อนรับยา} - 30^*)} \times 100$$

*30 มาจากคะแนนรวมน้อยสุดของแบบประเมินทั้ง 30 หัวข้อ

เนื่องจากแบบประเมินยังประกอบไปด้วยอาการด้านบวกและอาการด้านลบจึงพิจารณาการลดลงของคะแนน PANSS Score เฉพาะในกลุ่มอาการด้านบวกและลบ โดยใช้สูตรคำนวณ

ร้อยละของคะแนน PANSS อาการด้านบวกที่ลดลง

$$= \frac{\text{PANSS ด้านบวกสัปดาห์ที่ 2} - \text{PANSS ด้านบวกก่อนการรักษา}}{(\text{PANSS ด้านบวกก่อนรักษา} - 7^*)} \times 100$$

ร้อยละของคะแนน PANSS อาการด้านลบที่ลดลง

$$= \frac{\text{PANSS ด้านลบสัปดาห์ที่ 2} - \text{PANSS ด้านลบก่อนการรักษา}}{(\text{PANSS ด้านลบก่อนรักษา} - 7^*)} \times 100$$

*7 มาจากคะแนนรวมน้อยสุดของแบบประเมินอาการด้านบวกและอาการด้านลบ 7 หัวข้อ

กำหนดให้ผู้ป่วยที่จัดเป็นกลุ่มที่มีการตอบสนองต่อยาดีจะต้องมีการลดลงของคะแนน PANSS มากกว่าร้อยละ 50 (21)

3.2.2.3. การเก็บตัวอย่างเลือด

เจ้าหน้าที่พยาบาลเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วยทางหลอดเลือดดำจำนวน 10 มิลลิลิตร ใน EDTA Tube เลือดจะถูกนำไปสกัด DNA ด้วยชุดสกัด QIAmp Blood Mini Kit ก่อนถูกนำไป genotype ด้วย Taqman SNP Genotyping Assays เพื่อหาลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2D6*1* *CYP2D6*2* *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435C>T*

3.2.2.4 การเตรียมตัวอย่าง DNA

ขั้นตอนการเตรียมโดยใช้ QIAamp DNA Blood Mini Kit ชุดสกัดนี้สามารถสกัด DNA ได้ เฉลี่ยราว 6 ไมโครกรัม จากตัวอย่างเลือด 200 ไมโครลิตร และสามารถสกัดได้ถึง 50 ไมโครกรัม จากตัวอย่างที่เป็น buffy coat

1. การเตรียม buffy coat

Buffy coat เตรียมจากการปั่นแยกเลือดด้วยเครื่อง centrifuges ที่ 2500 g เป็นเวลา 10 นาทีที่อุณหภูมิ 15-25 องศาเซลเซียส หลังการปั่นแยก ตัวอย่างจะแยกตัวออกเป็น 3 ชั้นที่แตกต่างกัน ชั้นบนเป็นชั้นของพลาสมาสีใส ด้านล่างเป็นชั้นที่ erythrocytes แยกตัวอยู่ ชั้นตรงกลางบางๆ คือ leukocyte ดูดส่วนนี้ออกมาใช้ buffy coat ที่ถูกแยกออกมาจะมีเม็ดเลือดแดงปะปนมา

2. การแยกเม็ดเลือดแดงออกจาก buffy coat

เพื่อแยกเม็ดเลือดแดงที่ปะปนออกมานำ buffy coat ที่ได้ผสมกับ Erythrocyte lysis buffer (RBC Lysis) โดยปรับปริมาตรรวมเป็นประมาณ 15 มิลลิลิตร แช่หลอดในน้ำเย็นอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลาประมาณ 5 นาที นำออกมาไว้ที่อุณหภูมิห้องครู่หนึ่งก่อนนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยความเร็วรอบ 400 g อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10 นาที เก็บแยกเอาตะกอนออกแล้วทำซ้ำอีกครั้ง จากนั้นนำตะกอนที่ได้จากขั้นตอนครั้งหลังเปลี่ยนมาเติม Phosphate Buffer Saline (PBS) แทนเพื่อล้าง RBC Lysis ออก นำไปปั่นเหวี่ยงเหมือนเดิมแยกเอาตะกอนไปใช้ในขั้นตอนการสกัด DNA

3. การสกัด DNA

กระบวนการสกัดเริ่มจากการใส่ QIAGEN Protease จำนวน 20 ไมโครลิตร ลงในตัวอย่าง การทำงานของเอนไซม์จะอยู่ในภาวะที่เหมาะสมเมื่อใส่ lysis buffer จำนวน 200 ไมโครลิตร กระบวนการนี้ทำใน microcentrifuge 1.5 มิลลิลิตร buffy coat ที่ใช้ไม่ควรเกิน 200 ไมโครลิตร จากนั้นใส่ AL buffer จำนวน 200 ไมโครลิตรลงไป เพื่อความมั่นใจว่ากระบวนการจะเกิดสมบูรณ์ จำเป็นจะต้องทำการปั่นโดยใช้ vortex เพื่อให้สารตัวอย่างผสมเป็นเนื้อเดียวกันก่อนนำไป incubate ที่ 56 องศาเซลเซียสเป็นเวลาอย่างน้อย 10 นาที ตัวอย่างที่เก็บมาเป็นเวลานานอาจใช้เวลามากกว่า

นั้นเพื่อให้เอนไซม์ทำงานเสร็จสมบูรณ์ จากนั้นใส่ ethanol (96-100%) ลงไปในตัวอย่างหลังผสมให้เข้ากันดีอีกที แล้วจึงนำส่วนผสมที่ได้ย้ายไปใส่ใน QIAamp Mini Spin column นำไปปั่นเครื่องขั้นต่ำ 8,000 rpm 1 นาทีหลังทิ้ง filtrate กรณีที่ยังมีตัวทำละลายคงเหลือใน Spin column ให้ปั่นเหวี่ยงซ้ำได้ เนื่องจากไม่ส่งผลกระทบต่อ DNA ที่จะเก็บ จากนั้นเติม buffer AW1 จำนวน 500 ไมโครลิตร หลังนำไปปั่นเหวี่ยงซ้ำอีกครั้งเพื่อชะล้างตัวทำละลายออก เปลี่ยนมาเติม Buffer AW2 แล้วจึงนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 14,000 rpm เป็นเวลา 3 นาที เพื่อให้ตัวอย่างถูกแยกออกจาก buffer ให้มากที่สุด จึงนำไปปั่นอีกครั้งที่ความเร็วรอบ 14,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที จากนั้นเตรียม microcentrifuge เพื่อเก็บตัวอย่าง DNA ที่กำลังจะถูกล้างโดย buffer AE กระบวนการล้าง DNA นี้สามารถเลือกใช้ Distilled water แทน Buffer AE ได้ กรณีใช้ Buffer AE จะเก็บตัวอย่าง DNA ไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส ได้นานหลายเดือน ปริมาตรของตัวทำละลายที่ใช้ล้าง DNA ออกจาก Spin column คือ 200 ไมโครลิตร แล้วใส่ Incubate ไว้ที่อุณหภูมิห้อง 15-25 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 1-5 นาที แล้วจึงนำไปปั่นเหวี่ยงที่ 8,000 รอบ เป็นเวลา 1 นาที filtrate ที่เก็บได้จะเป็นส่วนที่มี DNA อยู่พร้อมนำไปจีโนมไทป์

3.2.2.5 การตรวจลักษณะจีโนมไทป์ของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1*

การตรวจลักษณะจีโนมไทป์ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยต้องการตรวจหา SNP ของ *CYP2D6**2 *CYP2D6**10 และ *ABCB1* 3435C>T รวมทั้งหมด 3 SNP ผู้วิจัยเลือกใช้ชุดทดสอบของ Taqman® Genotyping assays (rs1135840 rs1065852 rs1045642) ในการทดสอบนี้จะทำปฏิกิริยาเพื่อระบุ SNP ที่เกิดขึ้นโดยใช้เครื่อง StepOnePlus™ Real-Time PCR Systems ของบริษัท Applied Biosystem ซึ่งเป็นเครื่องที่ทำหน้าที่เพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมแบบอัตโนมัติและสามารถวัดแสง fluorescence ได้ในขณะที่กำลังทำการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรม การวัดและเพิ่มจำนวนของสารพันธุกรรมนี้ทำใน MicroAmp™ Fast Optical 96-well Reaction Plate โดยในแต่ละ well จะถูกเตรียมสำหรับ 1 ปฏิกิริยา โดยในแต่ละปฏิกิริยาประกอบไปด้วย

- ตัวอย่าง DNA ที่ถูกปรับความเข้มข้นไว้ระหว่าง 10-30 นาโนกรัม/ไมโครลิตร จำนวน 6 ไมโครลิตร
- Taqman® Genotyping assays จำนวน 1 ไมโครลิตร rs number ตามที่จะระบุ
- Taqman® Genotyping Master Mix จำนวน 10 ไมโครลิตร
- และใช้ DNase Free Water ปรับปริมาตรรวมให้เป็น 20 ไมโครลิตร

สำหรับ 1 ปฏิบัติการที่ใช้สามารถตรวจแบ่งแยกระหว่าง wild type กับ SNP ได้ 1 ตำแหน่ง ดังนั้นจึงต้องเตรียมปฏิบัติการจำนวน 3 ปฏิบัติการต่อตัวอย่างจากผู้ป่วย 1 ราย การเตรียมเครื่องจำนวนรอบปฏิบัติการของการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมเป็นไปตามโปรโตคอลของบริษัท

3.3 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.3.1 ข้อมูลทั่วไป, ข้อมูลทางคลินิก, ข้อมูลผลการรักษาของผู้ป่วย

- ข้อมูลทั่วไป นำเสนอในรูปแบบจำนวนความถี่ (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) และร้อยละ
- ความแตกต่างระหว่างขนาดยาที่ใช้ในแต่ละเพศ กลุ่มอายุ ใช้ Independent-Sample T-test ในกรณีที่การกระจายข้อมูลเป็นปกติ
- คะแนนของ PANSS ก่อนและหลังในแต่ละหมวดการรักษา เปรียบเทียบโดยใช้ student T-test
- คะแนนของ PANSS ก่อนและหลังการรักษาของแต่ละกลุ่มใช้ Independent-Sample T-test และ One-way ANOVA

3.3.2 ข้อมูลความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ความถี่อัลลีลและจีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* รายงานผลเป็นความถี่จีโนไทป์ และ *ABCB1 3435C>T* รายงานผลเป็นความถี่อัลลีล โดยทดสอบสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก (Hardy-Weinberg equilibrium) กับทุก SNP ด้วยสถิติ Chi-square test

3.3.3 วิเคราะห์ความแตกต่างของขนาดยา และผลการตอบสนองต่อยาที่แสดงโดย PANSS Score ในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ด้วย Independent Sample T test หรือ One-way ANOVA test เมื่อข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ

3.3.4 วิเคราะห์ความแตกต่างของขนาดยา และผลการตอบสนองต่อยาที่แสดงโดย PANSS Score กับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกันกับพันธุกรรม เช่น เพศ โดยใช้ Independent Sample t-test และอายุโดยใช้ Pearson Correlation

3.3.5 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาที่แสดงโดย PANSS Score โดยใช้ multiple linear regression

3.3.6 วิเคราะห์ผลการตอบสนองต่อยาโดยใช้เกณฑ์แบ่งในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์และในแต่ละกลุ่มที่แบ่งโดยใช้ปัจจัยที่ไม่ใช่พันธุกรรมด้วยสถิติ Chi-Square test

3.3.7 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนโดยใช้เกณฑ์แบ่งด้วย multiple logistic regression แล้วแสดงผลเป็น odds ratio

ข้อมูลทั้งหมดวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม SPSS เวอร์ชัน 22.0 สำหรับระบบปฏิบัติการวินโดวส์ และพิจารณาว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p\text{-value} < 0.05$



บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

การวิจัยนี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยในแผนกจิตเวชระหว่างเดือน มิถุนายน 2558 ถึง ตุลาคม 2559 ผู้ป่วยจำนวน 50 ราย ลงลายมือชื่อเข้าร่วมการวิจัยเป็นเพศชาย 46 ราย เพศหญิง 4 ราย มีอายุตั้งแต่ 19.92 ปี ถึง 63 ปี อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 30 ปี ร้อยละ 84 อายุไม่เกิน 44 ปี เป็นผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทครั้งแรก 22 ราย และ 28 รายกลับมาเป็นซ้ำเนื่องจากหยุดการใช้ยาเป็นเวลานาน ผู้ป่วยทุกรายมีการทำงานของตับและไตเป็นปกติ โดยมีระยะเวลาการป่วยน้อยสุดสองสัปดาห์และมากที่สุด 30 ปี โดยมี 25 ราย ป่วยด้วยอาการจิตเภทชนิดหวาดระแวง (Paranoid type) โรควิตเภทชนิดเริ่มเกิดในวัยรุ่น (Disorganized type) 1 ราย ชนิดแบ่งแยกไม่ชัดเจน (Undifferentiated type) 2 ราย และ 22 ราย แพทย์ยังไม่ระบุว่าประเภใด

ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา Risperidone เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษาอาการจิตเภท โดยผู้ป่วยได้รับยาเฉลี่ย 5.06 ± 1.41 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อสิ้นสุดการติดตามที่ 2 สัปดาห์ ข้อมูลทั่วไปอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	ความถี่ (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	ร้อยละ (พิสัย)
จำนวนผู้ป่วย (ราย)	50	
เพศ		
ชาย	46	92.00
หญิง	4	8.00
อายุ (ปี)	(29.89±11.52)	(19.92-63.00)
ช่วงอายุ		
15-44	42	84.00
44-60	6	12.00
มากกว่า 60	2	4.00
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	(63.51±9.79)	(46.50-92.30)
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	(168.11±7.53)	(148.00-184.00)
ดัชนีมวลกาย	(22.61±4.15)	(15.90-42.14)
ระยะเวลาการป่วย (ปี)	(3.77±6.21)	(0.04-30.00)
ขนาดยาริสเพอริโดนที่ได้รับใน อาทิตย์ที่ 2 (มิลลิกรัม/วัน)	(5.06±1.41)	(2.00-8.00)
ระดับการศึกษา		
ประถมศึกษา	8	16.00
มัธยมศึกษา	34	68.00
อุดมศึกษา	8	16.00
ประวัติการสูบบุหรี่		
ไม่สูบบุหรี่	17	17 (34.00%)
สูบบุหรี่เป็นบางครั้ง	3	3 (6.00%)
บ่อยๆ (มากกว่า 10 มวน/วัน)	30	30 (60.00%)

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	ความถี่ (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	ร้อยละ(พิสัย)
ประเภทของโรคจิตเภท		
Paranoid	25	50.00
Disorganized	1	2.00
Undifferentiated	2	4.00
Unspecified	22	44.00

4.2 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของพหุสัณฐานของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1*

ผลการวิเคราะห์ความถี่อัลลีลและความถี่จีโนไทป์ของพหุสัณฐานของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* จากตัวอย่าง DNA ของผู้เข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 50 ราย แสดงในตารางที่ 5 และ ตารางที่ 6 ตามลำดับ ความถี่จีโนไทป์ของ *CYP2D6**2, *CYP2D6**10 และ *ABCB1* 3435 C>T อยู่ในสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก (Hardy-Weinberg equilibrium) (p-value > 0.05)

ตารางที่ 5 แสดงความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของ *ABCB1* 3435C>T และ *CYP2D6*

<i>ABCB1</i> 3435C>T	จำนวน	ความถี่อัลลีล
C allele	61	61
T allele	39	39
รวม	100	

<i>CYP2D6</i>	จำนวน	ความถี่อัลลีล
<i>CYP2D6</i> *1	27	27
<i>CYP2D6</i> *2	13	13
<i>CYP2D6</i> *10	60	60
รวม	100	

ตารางที่ 6 แสดงความถี่จีโนไทป์ (Genotype frequencies)

SNPs	จำนวน	ความถี่จีโนไทป์ (ร้อยละ)	Hardy-Weinberg equilibrium <i>p</i> -value
<i>CYP2D6*2</i>			
Wild-type (*-/*-)	37	74	0.2907
Heterozygous (*2/*-)	13	26	
Homozygous (*2/*2)	-	-	
รวม	50		
<i>CYP2D6*10</i>			
Wild-type(*-/*-)	9	18	0.5557
Heterozygous (*10/*-)	22	44	
Homozygous (*10/*10)	19	38	
รวม	50		
<i>ABCB1 3435C>T</i>			
CC	18	36	0.7191
CT	25	50	
TT	7	14	
รวม	50		

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย Chi-Square test

ในการศึกษาความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* นั้นเนื่องจากจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีจำนวนไม่มาก ผู้วิจัยจึงเลือกศึกษาเฉพาะ SNPs ที่มีหลักฐานรายงานว่าพบมากในประชากรไทย 3 อันดับแรก คือ *CYP 2D6*10*, *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* ตามลำดับ (44) โดยในการศึกษานี้พบความถี่ของ *CYP 2D6*10* อัลลีล ร้อยละ 60 ความถี่ที่พบใกล้เคียงกับการศึกษาในประชากรไทยที่มีมาก่อนหน้าและประชากรเอเชียอื่นๆ แต่มีความถี่สูงกว่าประชากรยุโรป และอเมริกันที่พบเพียงร้อยละ 2 และ 8 ตามลำดับ และนอกจากนี้ยังพบความถี่อัลลีลของ *CYP2D6*2* ร้อยละ 13 ใกล้เคียงกับความถี่ที่พบได้ในประชากรชาวเอเชียและแอฟริกันอเมริกันที่มีรายงาน จากการศึกษานี้ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงความถี่อัลลีลของพหุสัณฐานของยีน *CYP2D6* ในการศึกษาที่เปรียบเทียบกับ การศึกษาอื่น

เชื้อชาติ	N	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)		เอกสารอ้างอิง
		<i>CYP2D6*2</i>	<i>CYP2D6*10</i>	
Thai	50	13	60	การศึกษานี้
Thai	57	7.8	45.6	Chamnanphon et al. (2013)
Thai	194	-	55.9	Vanwong et al. (2017)
Japanese	162	19.8	33.3	Kubota et al. (2000)
Korean	758	10.1	45.6	Kim et al. (2010)
US Caucasian	143	26.2	8.0	Wan et al. (2001)
EU Caucasian	195	28.5	2.0	Griese et al. (1998)
US African	222	4.5	3.6	Cai et al. (2006)

สำหรับความถี่ของอัลลีล *ABCB1* 3435 C>T ของผู้ป่วยในการศึกษานี้ พบความถี่ของ T อัลลีล ร้อยละ 39 ใกล้เคียงกับการศึกษาในประชากรไทย เอเชีย อเมริกัน และยุโรป ที่มีมาก่อนหน้า ซึ่ง แตกต่างจากชาวแอฟริกันอเมริกันที่มีความถี่ของ T อัลลีลน้อยกว่า ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงความถี่อัลลีลของยีน *ABCB1* 3435 C>T ในการศึกษาที่เปรียบเทียบกับ การศึกษาอื่น

เชื้อชาติ	N	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)		เอกสารอ้างอิง
		C allele	T allele	
Thai	50	61	39	การศึกษานี้
Thai	104	52	48	Buathet et al. (2013)
Japanese	100	58	42	Tanabe et al. (2001)
Chinese	265	53	47	Li et al. (2006)
US Caucasian	21	52	48	Hoffmeyer et al. (2000)
EU Caucasian	83	52.4	47.6	Jovanovic et al. (2010)
US African	41	78	22	Schaeffeler et al. (2001)

4.3 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* กับขนาดยา ริสเพอริโดน

ผลจากการศึกษานี้พบว่าขนาดยา Risperidone เฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันเมื่อสิ้นสุดการติดตาม 2 สัปดาห์คือ 5.06 ± 1.41 มิลลิกรัมต่อวัน โดยไม่พบความแตกต่างของขนาดยาที่ได้รับในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *CYP2D6**10 และ *ABCB1* 3435C>T อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value > 0.05) แสดงว่าผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษาได้รับยา ริสเพอริโดนต่อวันในขนาดที่ไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงขนาดยาริสเพอริโดนที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *CYP2D6**10 และ *ABCB1* 3435C>T เมื่อสิ้นสุดการติดตาม 2 สัปดาห์

SNPs	จำนวน (ราย)	ขนาดยาที่ ได้รับ(มก./วัน)	p - value	ขนาดยาที่ได้รับ (มก./กก./วัน)	p - value
<i>CYP2D6</i> *10					
Wild-type (*-/*-)	9	5.22 ± 1.99	0.576	0.08 ± 0.03	0.835
Heterozygous (*10/*-)	22	5.23 ± 1.41		0.08 ± 0.03	
Homozygous (*10/*10)	19	4.79 ± 1.08		0.08 ± 0.02	
<i>ABCB1</i> 3435C>T					
CC	18	4.67 ± 0.91	0.139	0.08 ± 0.02	0.193
CT+TT	32	5.28 ± 1.59		0.08 ± 0.03	

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย One way ANOVA test

เมื่อพิจารณาถึงลักษณะทางพันธุกรรมร่วมกันระหว่าง *CYP2D6* *10 และ *ABCB1*3435C>T โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยได้เป็น 6 กลุ่มย่อยตามกลุ่มของจีโนไทป์ดังตารางที่ 10 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของขนาดยาที่ได้รับต่อน้ำหนักตัวในแต่ละกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value > 0.05) ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงขนาดยาริสเพอริโดนที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์โดยพิจารณา CYP2D6*10 ร่วมกับ ABCB1 3435C>T เมื่อสิ้นสุดการติดตาม 2 สัปดาห์

กลุ่ม	CYP2D6*10	ABCB1 3435C>T	จำนวน (ราย)	ขนาดยาที่ได้รับ (มก./กก./วัน)
ก	Wild-type	CC	3	0.06±0.01
ข	Heterozygous*10	CC	10	0.08±0.01
ค	Homozygous*10	CC	5	0.08±0.02
ง	Wild-type	CT+TT	6	0.09±0.04
จ	Heterozygous*10	CT+TT	12	0.09±0.03
ฉ	Homozygous*10	CT+TT	14	0.08±0.02
			<i>p</i> -value	0.443

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย One way ANOVA test

4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับขนาดยาริสเพอริโดน

เพื่อศึกษาว่าขนาดยามีความสัมพันธ์กับปัจจัยที่ไม่ใช่พันธุกรรม ได้แก่ เพศและอายุ ส่งผลต่อขนาดยา Risperidone ที่ได้รับหรือไม่

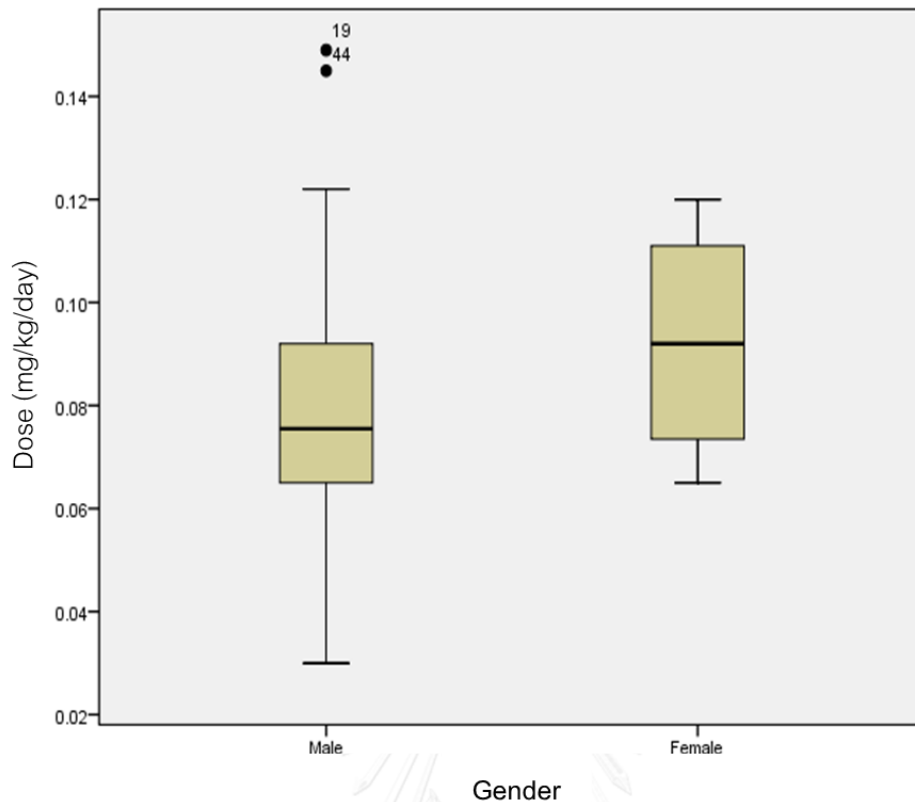
4.4.1 เพศ

เมื่อเปรียบเทียบขนาดยาริสเพอริโดนต่อน้ำหนักตัวระหว่างเพศชายและหญิงพบว่าขนาดยา Risperidone ที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าเพศชายและหญิงได้ขนาดยาที่ไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาริสเพอริโดนที่ผู้ป่วยได้รับกับเพศ

เพศ	จำนวน (ราย)	ขนาดยา (มก./กก./วัน)	<i>p</i> -value
ชาย	46	0.08±0.03	0.359
หญิง	4	0.09±0.02	

วิเคราะห์ข้อมูลโดย Independent Sample *t*-test

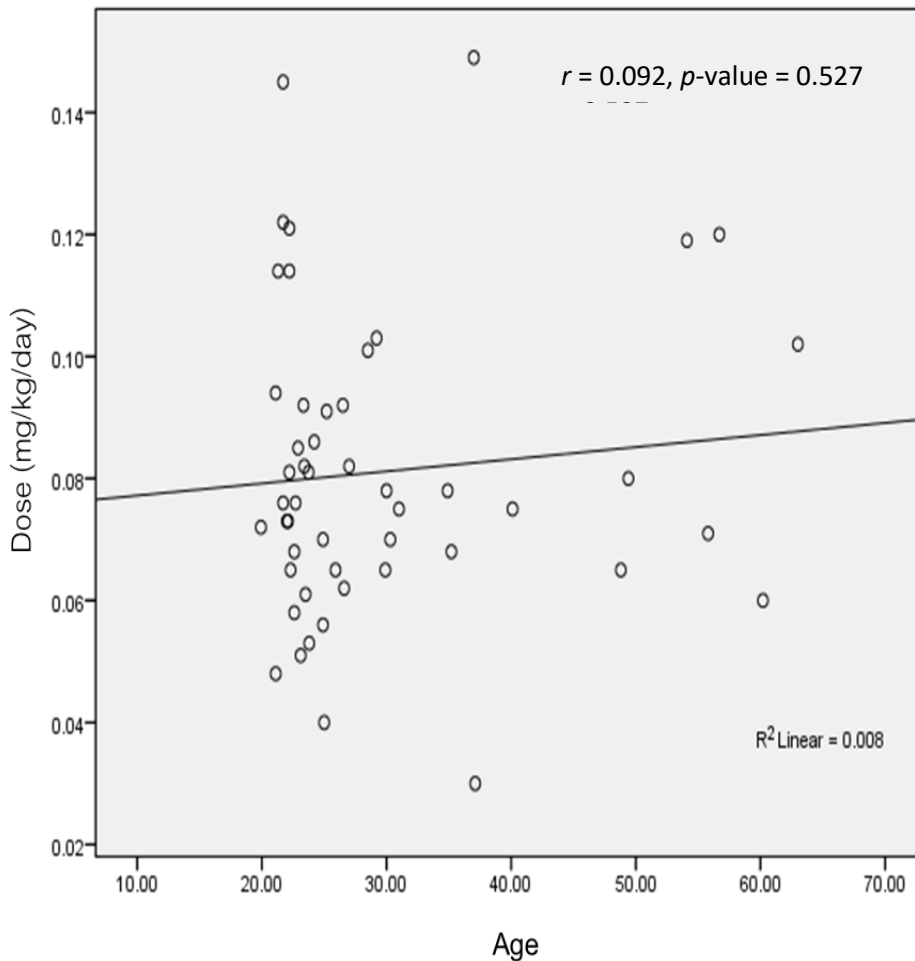


ภาพที่ 2 แสดง boxplot แสดงการกระจายของขนาดยา Risperidone ต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วย แบ่งตามเพศ

- หมายถึง outlier

4.4.2 อายุ

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ของอายุกับขนาดยา Risperidone ที่ได้รับของผู้เข้าร่วมการวิจัยพบว่าขนาดยาริสเพอริโดนต่อน้ำหนักตัวไม่มีความสัมพันธ์กับอายุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.092$, $p\text{-value} = 0.527$)



ภาพที่ 3 แสดง Scatter plot แสดงการกระจายของขนาดยา Risperidone ต่อน้ำหนักตัวกับอายุของผู้ป่วย
หมายเหตุ วิเคราะห์โดย Pearson correlation

4.5 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน

กลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ได้รับการวัดการเปลี่ยนแปลงของอาการโดยใช้ PANSS score โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนนรวมของ PANSS ขณะรับผู้ป่วยเข้านอนในโรงพยาบาล คือ 94.24 ± 21.25 ในรายที่มีอาการรุนแรงที่สุดมีคะแนนเท่ากับ 142 และรายที่มีอาการรุนแรงน้อยที่สุดมีคะแนนเท่ากับ 62 โดยการวัดมีการตรวจสอบคะแนน PANSS ในกลุ่มอาการด้านบวกและกลุ่มอาการด้านลบด้วย เมื่อวัดคะแนนหลังให้การรักษาไปสองสัปดาห์ พบว่าคะแนนเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยลดลงเหลือ 65.32 ± 21.19 โดยมีค่าเฉลี่ยของการลดลงของคะแนนรวมของ PANSS อยู่ที่ร้อยละ 30 ซึ่งค่าคะแนนก่อนและหลังการรักษา มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกับคะแนน PANSS ในกลุ่มอาการด้านบวกและกลุ่มอาการด้านลบดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 แสดงผลการประเมินผู้ป่วยก่อนและหลังเข้ารับการรักษาโดยใช้แบบประเมิน PANSS

ข้อมูลทางคลินิก	ความถี่ (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	พิสัย	p-value
PANSS Positive			
คะแนน PANSS วันเข้านอน รพ.	26.14±7.23	(41-10)	<0.001
คะแนน PANSS สัปดาห์ที่สอง	16.6±5.72	(34-7)	
คะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละ	34.28±21.57		
PANSS Negative			
คะแนน PANSS วันเข้านอน รพ.	23.58±6.77	(43-10)	<0.001
คะแนน PANSS สัปดาห์ที่สอง	16.54±6.09	(38-7)	
คะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละ	28.57±19.78		
PANSS Total			
คะแนน PANSS วันเข้านอน รพ.	94.24±21.25	(142-62)	<0.001
คะแนน PANSS สัปดาห์ที่สอง	65.32±21.19	(126-36)	
คะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละ	30.55±15.16		

วิเคราะห์ข้อมูลโดย Student's *t*-test

เมื่อเปรียบเทียบการลดลงของคะแนนรวมของ PANSS ในการศึกษาที่พบว่ามีความใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ที่มีการใช้คะแนนของ PANSS เพื่อวัดผลการตอบสนองต่อยา

ตารางที่ 13 แสดงผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนแสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS ในการศึกษาที่เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

การศึกษา	N	คะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS
การศึกษานี้	50	30.55
Emsley, Lambert et al. 1999	98	30.9
Glick, Lemmens et al. 2001	1056	20.9
Potkin, Saha et al. 2003	99	24.19
Zhong, Sweitzer et al. 2006	335	40.76

เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย พบว่าขณะเข้ารับการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการป่วยที่แสดงออกชัดเจน (CGI score =5) หลังการรักษาสองอาทิตย์ผู้ป่วยเหลืออาการทางจิตเภทอยู่เพียงเล็กน้อย (CGI score =3) ก่อนและหลังการรักษามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 แสดงสภาวะการป่วยของผู้ป่วยก่อนและหลังเข้าทำการรักษาด้วย CGI score

ข้อมูลทางคลินิก	ความถี่ (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	พิสัย	p-value
CGI			
คะแนน CGI วันเข้านอน รพ.	4.58±1.23	(7-3)	
คะแนน CGI สัปดาห์ที่สอง	2.96±1.28	(6-1)	<0.001

วิเคราะห์ข้อมูลโดย Student's t-test

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ของข้อมูลคะแนน PANSS ก่อนและหลังการรักษาของคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score) พบว่าก่อนการรักษาเมื่อแบ่งตามกลุ่ม CYP2D6 จีโนไทป์ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของคะแนน PANSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่ม wild-type และ CYP2D6*10 variant ก่อนการรักษาด้วยยาริสเพอริโดน แต่เมื่อได้รับยาครบสองสัปดาห์ ทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ Heterozygous CYP2D6*10 และ Homozygous CYP2D6*10 มีการลดลงของคะแนน PANSS เทียบกับกลุ่ม Homozygous wild-type อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.022) ในขณะที่ ABCB1 3435 C>T จีโนไทป์ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ผลการรักษาของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435 C>T* วิเคราะห์จากคะแนนรวม (Total PANSS Score)

SNPs	จำนวน (ราย) (N = 50)	คะแนน PANSS วันเข้านอน รพ.	p-value	คะแนนที่ลดลง คิดเป็นร้อยละ	p-value
<i>CYP2D6*10</i>					
Wild-type	9	99.22±18.55		19.33±16.09	
Heterozygous*10	22	99.73±24.25	0.998	30.50±14.90	0.129
Homozygous*10	19	85.53±16.13	0.235	35.93±12.56	0.016*
<i>ABCB1 3435 C>T</i>					
CC	18	92.61±18.47		27.13±15.00	
CT+TT	32	95.16±22.89	0.689	32.48±15.13	0.235

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย *post hoc* test significant Tukey HSD

และเมื่อศึกษาลักษณะของกลุ่มจีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435 C>T* ร่วมกัน โดยแบ่งเป็น 6 กลุ่ม พบว่าร้อยละของคะแนนที่ลดลงของคะแนน PANSS แยกตามหมวดของการประเมิน PANSS คือ กลุ่มอาการด้านบวก กลุ่มอาการด้านลบ และคะแนนรวมของ PANSS แม้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่แสดงให้เห็นแนวโน้มของคะแนนที่ลดลงเป็นลำดับตามจำนวน variants ที่เปลี่ยนแปลงไปจาก wild type โดยเมื่อเทียบเฉพาะกลุ่ม ก (homozygous wild-type) กับกลุ่ม ฉ (homozygous variants) พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งกลุ่มอาการด้านบวก กลุ่มอาการด้านลบ และคะแนนรวมของ PANSS ดังแสดงในตารางที่ 16 .1 ตารางที่ 17.1 และ ตารางที่ 18.1 ตามลำดับ

ตารางที่ 16 แสดงผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score) ในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435 C>T*

กลุ่ม	<i>CYP2D6*10</i>	<i>ABCB1 3435 C>T</i>	จำนวน (ราย)	คะแนนที่ลดลงคิด เป็นร้อยละ
ก	Wild-type	CC	3	13.35±18.51
ข	Heterozygous*10	CC	10	23.57±29.33
ค	Homozygous*10	CC	5	37.00±19.62
ง	Wild-type	CT+TT	6	28.88±16.73
จ	Heterozygous*10	CT+TT	12	38.25±18.21
ฉ	Homozygous*10	CT+TT	14	44.35±16.41
			<i>p</i> -value	0.092

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย One way ANOVA test

โดยเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเทียบเฉพาะกลุ่ม ก (homozygous wild-type) กับกลุ่ม ฉ (Homozygous variants) พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 16.1 แสดงผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score) ในแต่ละกลุ่ม homozygous wild-type และ homozygous variants ของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435C>T*

กลุ่ม	<i>CYP2D6*10</i>	<i>ABCB1 3435 C>T</i>	จำนวน (ราย)	คะแนนที่ลดลงคิด เป็นร้อยละ
ก	Wild-type	CC	3	13.35±18.51
ฉ	Homozygous*10	CT+TT	14	44.35±16.41
			<i>p</i> -value	0.011

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย Independent Samples *t*-test

ตารางที่ 17 แสดงผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score) ในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435C>T*

กลุ่ม	<i>CYP2D6*10</i>	<i>ABCB1 3435 C>T</i>	จำนวน (ราย)	คะแนนที่ลดลงคิด เป็นร้อยละ
ก	Wild-type	CC	3	3.99±18.52
ข	Heterozygous*10	CC	10	27.58±18.89
ค	Homozygous*10	CC	5	36.49±18.09
ง	Wild-type	CT+TT	6	22.65±20.71
จ	Heterozygous*10	CT+TT	12	28.68±20.66
ฉ	Homozygous*10	CT+TT	14	34.15±18.28
			<i>p</i> -value	0.212

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย One way ANOVA test

โดยเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเทียบเฉพาะกลุ่ม ก (homozygous wild-type) กับกลุ่ม ฉ (homozygous variants) พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 17.1 แสดงผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของ PANSS หมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score) ในกลุ่ม homozygous wild-type และ homozygous variants ของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435C>T*

กลุ่ม	<i>CYP2D6*10</i>	<i>ABCB1 3435 C>T</i>	จำนวน (ราย)	คะแนนที่ลดลงคิดเป็น ร้อยละ
ก	Wild-type	CC	3	3.99±18.52
ฉ	Homozygous*10	CT+TT	14	34.15±18.28
			<i>p</i> -value	0.021

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย Independent Samples *t*-test

ตารางที่ 18 แสดงผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score) ในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435C>T*

กลุ่ม	<i>CYP2D6*10</i>	<i>ABCB1 3435 C>T</i>	จำนวน (ราย)	คะแนนที่ลดลงคิด เป็นร้อยละ
ก	Wild-type	CC	3	9.00±16.05
ข	Heterozygous*10	CC	10	28.76±13.22
ค	Homozygous*10	CC	5	34.73±10.47
ง	Wild-type	CT+TT	6	24.50±14.66
จ	Heterozygous*10	CT+TT	12	31.94±16.62
ฉ	Homozygous*10	CT+TT	14	36.35±13.56
			<i>p</i> -value	0.075

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย One way ANOVA test

โดยเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเทียบเฉพาะกลุ่ม ก (homozygous wild-type) กับกลุ่ม ฉ (homozygous variants) พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS พบว่าทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 18.1 แสดงผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score) ในกลุ่ม homozygous wild-type และ homozygous variants ของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435C>T*

กลุ่ม	<i>CYP2D6*10</i>	<i>ABCB1 3435 C>T</i>	จำนวน (ราย)	คะแนนที่ลดลงคิด เป็นร้อยละ
ก	Wild-type	CC	3	9.00±16.05
ฉ	Homozygous*10	CT+TT	14	36.35±13.56
			<i>p</i> -value	0.007

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย Independent Samples *t*-test

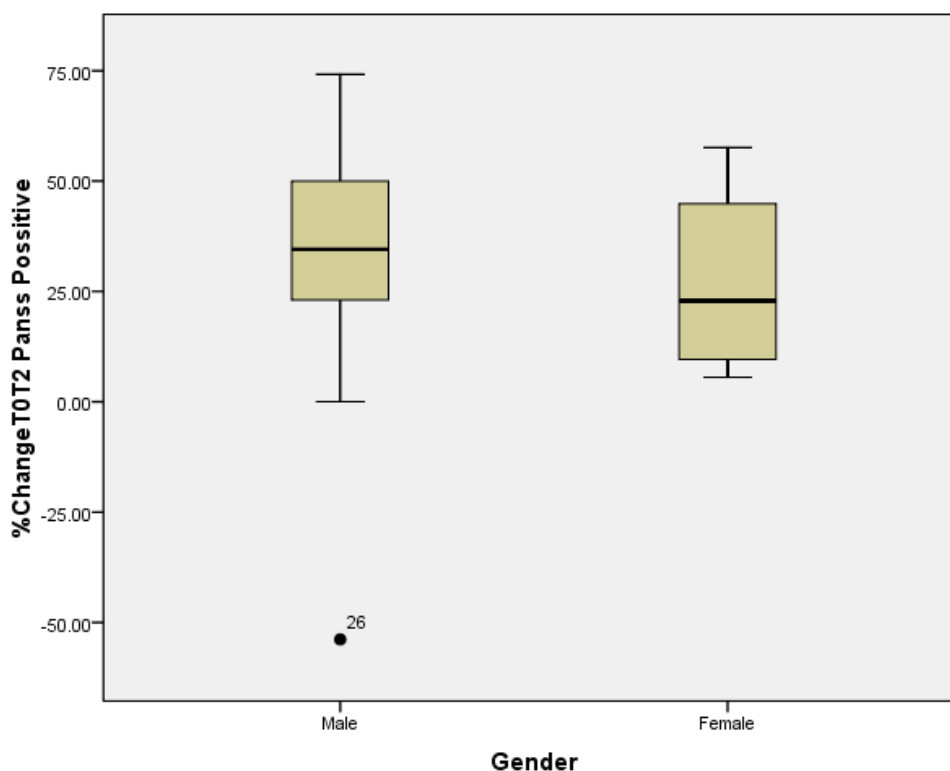
4.6 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยากับปัจจัยอื่นๆ เช่น เพศและอายุ ได้ผลดังนี้

4.6.1 เพศ

พบว่าเพศไม่มีความแตกต่างในการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนทั้ง หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score) หมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score) และคะแนนรวม (Total PANSS Score) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 19 ตารางที่ 20 และตารางที่ 21 ตารางที่ 19 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score)

เพศ	จำนวน (ราย)	คะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละ	p-value
ชาย	46	34.89±21.59	0.501
หญิง	4	27.23±23.09	

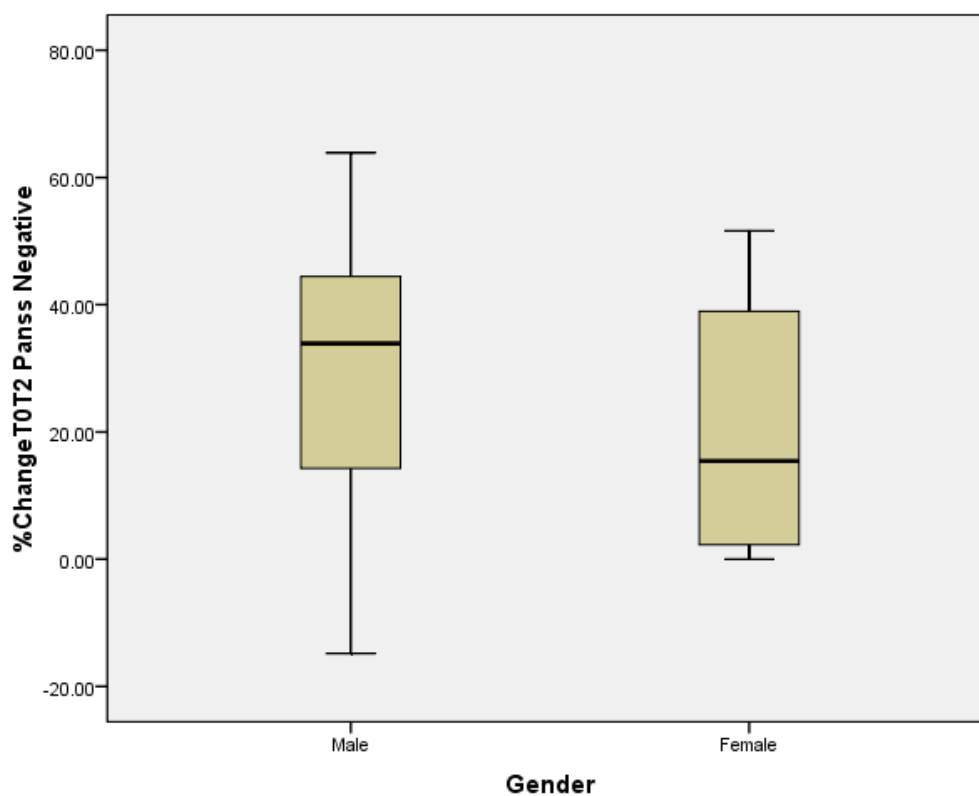


ภาพที่ 4 แสดง Boxplot การกระจายของผลการตอบสนองต่อยาแสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score) กับเพศ

- หมายถึง outlier

ตารางที่ 20 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลง คิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score)

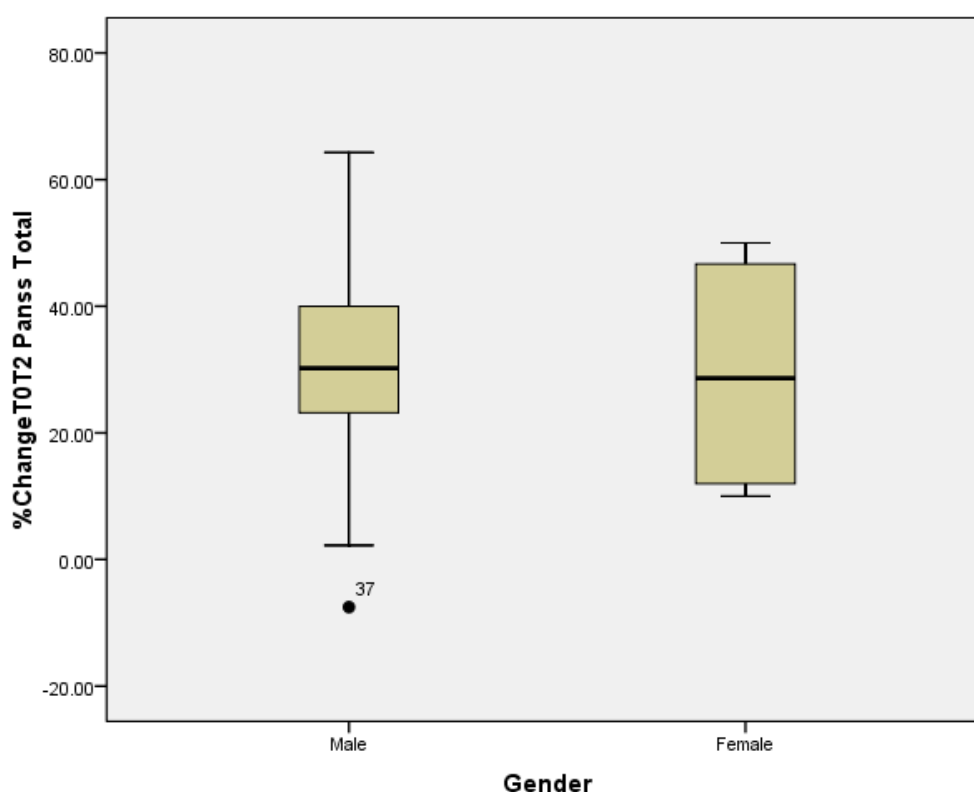
เพศ	จำนวน (ราย)	คะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละ	<i>p</i> -value
ชาย	46	29.25±19.57	0.408
หญิง	4	20.62±23.64	



ภาพที่ 5 แสดง Boxplot การกระจายของผลการตอบสนองต่อยาแสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็น ร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score) กับเพศ

ตารางที่ 21 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับผลการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลง คิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score)

เพศ	จำนวน (ราย)	คะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละ	p-value
ชาย	46	30.66±14.92	0.867
หญิง	4	29.31±20.28	



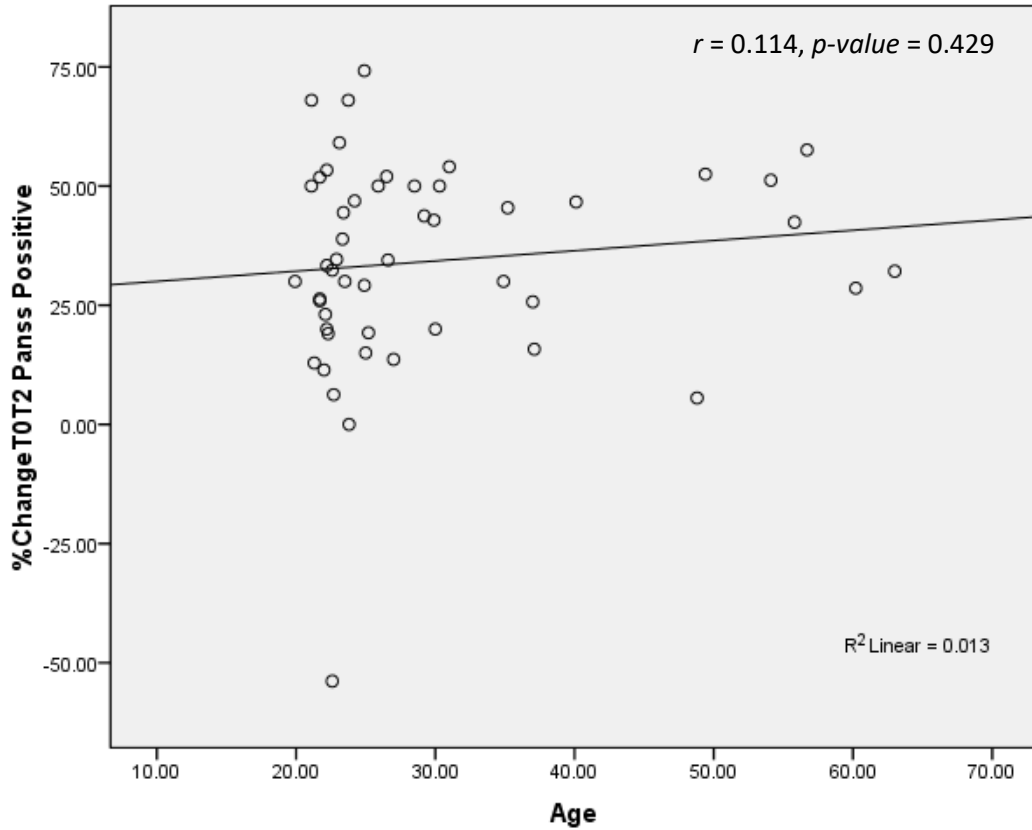
ภาพที่ 6 แสดง Boxplot การกระจายของผลการตอบสนองต่อยาแสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็น ร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score) กับเพศ

- หมายถึง outlier

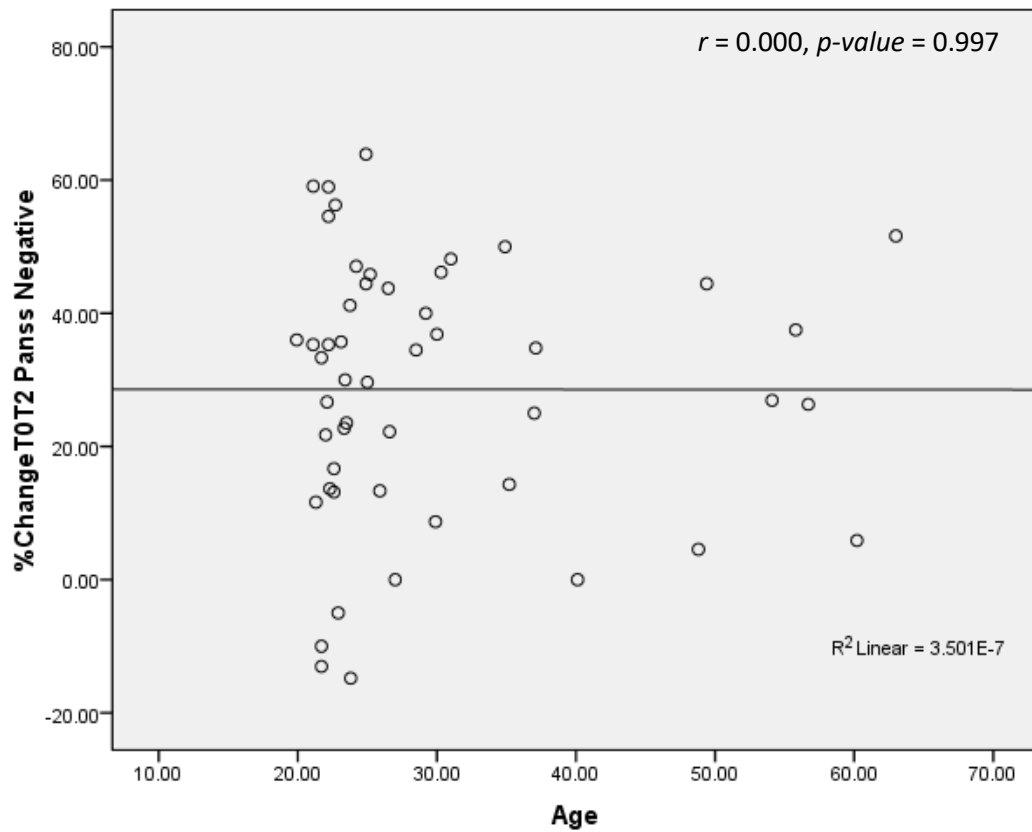
4.6.2 อายุ

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ของอายุกับการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลง คิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score) หมวดอาการ ด้านลบ (Negative PANSS Score) และคะแนนรวม (Total PANSS Score) กับอายุ พบว่า อายุไม่

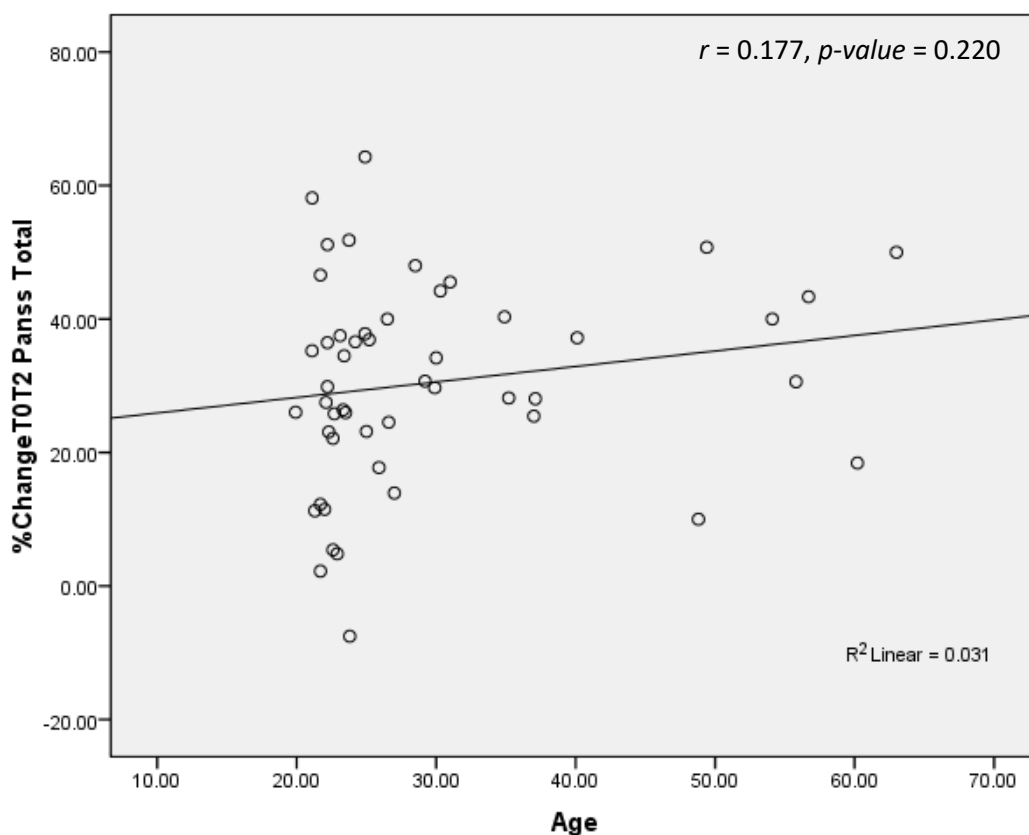
มีความสัมพันธ์กับการลดลงของคะแนนทั้ง 3 หมวดของ PANSS ดังแสดงในภาพที่ 7 ภาพที่ 8 และภาพที่ 9



ภาพที่ 7 แสดง Scatter plot แสดงการกระจายของ ผลการตอบสนองต่อยาแสดงโดย คะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score) กับอายุ
หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย Pearson Correlation



ภาพที่ 8 แสดง Scatter plot แสดงการกระจายของ ผลการตอบสนองต่อยาแสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score) กับอายุ
หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย Pearson Correlation



ภาพที่ 9 แสดง Scatter plot แสดงการกระจายของ ผลการตอบสนองต่อยาแสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score) กับอายุ
หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย Pearson Correlation

4.7 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยา แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยา Risperidone ที่แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS โดยใช้ multiple linear regression พบว่าปัจจัยทางพันธุกรรมทั้งสองคือ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435C>T* กับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยา คือ อายุและระยะเวลาการป่วยเป็นโรค สามารถอธิบายผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS ในกลุ่มอาการด้านบวกได้ โดย *CYP2D6*10* มีค่าสัมประสิทธิ์ความถดถอยของตัวแปร (regression coefficient) เท่ากับ 7.983 (p -value = 0.045) *ABCB1 3435C>T* มีค่าสัมประสิทธิ์ความถดถอยเท่ากับ 11.687 (p -value = 0.046) อายุมีค่าสัมประสิทธิ์ความถดถอยเท่ากับ 0.773 (p -

value = 0.022) โดยทั้งสามปัจจัยดังกล่าวมีผลต่อการตอบสนองต่อยาที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วย กล่าวคือ หากผู้ป่วยมีการแสดงออกของจีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435C>T* รวมทั้งอายุที่มากขึ้น จะส่งผลให้คะแนน PANSS และกลุ่มอาการด้านบวกในอาทิตย์ที่สองของการรักษาลดลง มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีปัจจัยดังกล่าว ในขณะที่ค่าสัมประสิทธิ์ความถดถอยของตัวแปรของระยะเวลาการป่วยเป็นโรคมียค่าเท่ากับ -1.260 (p -value = 0.048) ซึ่งหมายถึงระยะเวลาการป่วยเป็นโรคที่มีมากขึ้นส่งผลให้การตอบสนองของผู้ป่วยลดลง โดยตัวแปรทั้ง 4 ในโมเดลที่ได้นี้สามารถอธิบายความผันแปรของการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนได้ ร้อยละ 27.7 ($R^2 = 0.277$, p -value = 0.005) ดังแสดงในตารางที่ 21 และตารางที่ 22

ตารางที่ 22 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score)

ตัวแปรอิสระ	Unstandardized Coefficient	p -value	95%CI
(Constant)	-1.141	0.914	(-22.243)-19.962
<i>CYP2D6*10</i>	7.983	0.045	0.192-15.77
<i>ABCB1 3435C>T</i>	11.687	0.046	0.226-23.148
อายุ (ปี)	0.773	0.022	0.115-1.432
ระยะเวลาการป่วยเป็นโรค (ปี)	-1.260	0.048	(-2.509)-(-0.012)

$R^2 = 0.277$, p -value = 0.005

โดยแสดงโมเดลความสัมพันธ์ระหว่างผลการตอบสนองต่อยาแสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score) กับตัวแปร *CYP2D6*10*, *ABCB1 3435C>T*, อายุ และระยะเวลาการป่วยเป็นโรคได้ดังนี้

โมเดลความสัมพันธ์ของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวกที่ลดลงคิดเป็นร้อยละกับตัวแปรต่างๆ	R^2
%Change of PANSS Positive = $-1.141 + (7.983 \times CYP2D6*10) + (11.687 \times ABCB1 3435C>T) + (0.773 \times \text{อายุ}) - (1.260 \times \text{ระยะเวลาการป่วยเป็นโรค})$	0.277

หมายเหตุ %Change of PANSS Positive หมายถึง คะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านบวก

ในขณะที่หากวิเคราะห์ผลของปัจจัยทั้งสี่กับการตอบสนองตัวยาแสดงโดยคะแนน PANSS ที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบโดยใช้ multiple linear regression พบว่ามีเพียง *CYP2D6*10* เป็นปัจจัยเดียวที่สามารถอธิบายถึงการลดลงของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของตัวแปรเท่ากับ 8.440 (p -value = 0.037) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 21

ตารางที่ 23 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score)

ตัวแปรอิสระ	Unstandardized Coefficient	p -value	95%CI
(Constant)	12.960	0.230	(-8.489)-34.408
<i>CYP2D6*10</i>	8.440	0.037	0.522-16.359
<i>ABCB1</i> 3435C>T	2.529	0.664	(-9.119)-14.178
อายุ(ปี)	0.158	0.636	(-0.511)-0.828
ระยะเวลาการป่วยเป็นโรค (ปี)	- 0.231	0.716	(-1.500)-1.038

$R^2 = 0.112$, p -value = 0.243

โดยแสดงโมเดลความสัมพันธ์ระหว่างผลการตอบสนองต่อยาแสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score) กับตัวแปร *CYP2D6*10*, *ABCB1* 3435C>T อายุ และระยะเวลาการป่วยเป็นโรคได้ดังนี้

โมเดลความสัมพันธ์ของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบที่ลดลงคิดเป็นร้อยละกับตัวแปรต่างๆ	R^2
%Change of PANSS Negative = $12.960 + (8.440 \times CYP2D6*10) + (2.529 \times ABCB1\ 3435C>T) + (0.158 \times \text{อายุ}) - (0.231 \times \text{ระยะเวลาการป่วยเป็นโรค})$	0.112

หมายเหตุ %Change of PANSS Negative หมายถึง คะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน PANSS หมวดอาการด้านลบ

เมื่อพิจารณาการลดลงของคะแนนรวมของ PANSS กับปัจจัยข้างต้นแล้ววิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ multiple linear regression ในคะแนนรวมทั้งหมดของ PANSS พบว่า ปัจจัยที่สามารถอธิบายถึงการลดลงของคะแนน PANSS ในหัวข้อคะแนนรวม คือ การแสดงออกลักษณะของจีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* กับอายุที่มากขึ้นของผู้ป่วย กล่าวคือการเพิ่มขึ้นของปัจจัยทั้งสองมีผลทำให้การ

ตอบสนองต่อยา Risperidone เพิ่มสูงขึ้นโดย *CYP2D6*10* มีสัมประสิทธิ์การถดถอยของตัวแปรเท่ากับ 7.496 (p -value = 0.010) และอายุมีค่าเท่ากับ 0.506 (p -value = 0.037) โมเดลที่ได้สามารถอธิบายความผันแปรของการตอบสนองต่อยา Risperidone ได้ร้อยละ 23.9 (p -value = 0.014) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 23

ตารางที่ 24 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน แสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score)

ตัวแปรอิสระ	Unstandardized Coefficient	p -value	95%CI
(Constant)	5.812	0.445	(-9.394)-21.019
<i>CYP2D6*10</i>	7.496	0.010	1.882-13.109
<i>ABCB1</i> 3435C>T	4.198	0.331	(-4.061)-12.456
อายุ (ปี)	0.506	0.037	0.032-0.981
ระยะเวลาการป่วยเป็นโรค (ปี)	-0.550	0.224	(-1.450)-0.350

$R^2 = 0.239$, p -value = 0.014

โดยแสดงโมเดลความสัมพันธ์ระหว่างผลการตอบสนองต่อยาแสดงโดยคะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนน รวมของ PANSS (Total PANSS Score) กับตัวแปร *CYP2D6*10* *ABCB1* 3435C>T อายุ และระยะเวลาการป่วยเป็นโรคได้ดังนี้

โมเดลความสัมพันธ์ของคะแนนรวมของ PANSS ที่ลดลงคิดเป็นร้อยละกับตัวแปรต่างๆ	R^2
%Change of Total PANSS = + (7.496x <i>CYP2D6*10</i>) + (4.198 x <i>ABCB1</i> 3435C>T) + (0.506x อายุ) – (0.550x ระยะเวลาการป่วยเป็นโรค)	0.239

หมายเหตุ %Change of Total PANSS หมายถึง คะแนนที่ลดลงคิดเป็นร้อยละของคะแนนรวมของ PANSS

การแทนค่าในโมเดล; *CYP2D6*10*: เมื่อลักษณะจีโนไทป์ *CYP2D6*10* เป็น Homozygous*10 ให้แทนค่าด้วย 2 ถ้าเป็น Heterozygous*10 ให้แทนค่าด้วย 1 ถ้าเป็น Wild-type ให้แทนค่าด้วย 0, *ABCB1* 3435C>T: เมื่อลักษณะจีโนไทป์ของ *ABCB1* 3435C>T ของ CC ให้แทนค่าด้วย 0 ถ้าเป็น T carrier ให้แทนค่าด้วย 1 สำหรับเพศและระยะเวลาการป่วยเป็นโรค ให้แทนค่าด้วยจำนวนปี หากเป็นเดือนให้หารด้วย 12 ก่อนนำมาแทนค่า

4.8 ความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมกับปัจจัยที่ไม่ใช่พันธุกรรมต่อการตอบสนองต่อยา ริสเพอริโดน

ผลการศึกษากการตอบสนองต่อยา Risperidone ในกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยนี้จะถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อตัวยา โดยใช้เกณฑ์การลดลงของคะแนน PANSS ในแต่ละหมวด โดยหากคะแนนลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ถือว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองในหมวดนั้นๆ การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปเพื่อแบ่งการตอบสนองออกเป็นหมวดแสดงไว้ในตารางที่ 24 ตารางที่ 26 และ ตารางที่ 28

ตารางที่ 25 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไป ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Responder) และกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มไม่ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Non-Responder) เมื่อใช้เกณฑ์พิจารณาเฉพาะหมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score)

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	Responder	Non-Responder	p-value
จำนวนผู้ป่วย(ราย)	27	23	
เพศ			
ชาย	26	20	0.225
หญิง	1	3	
อายุ (ปี)	30.58±11.07	29.09±12.24	0.653
ช่วงอายุ			
15-44	23	20	0.618
44-60	4	1	
มากกว่า 60	0	2	
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	61.96±10.11	65.34±9.30	0.228
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	169.35±8.26	166.65±6.46	0.210
ดัชนีมวลกาย	21.63±3.37	23.76±4.72	0.070
ระยะเวลาการป่วย (ปี)	2.55±3.41	5.20±8.27	0.135
ขนาดยาริสเพอริโดนที่ได้รับใน อาทิตย์ที่ 2 (มิลลิกรัม/วัน)	5.00±1.33	5.13±1.52	0.747

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	Responder	Non-Responder	p-value
ประถมศึกษา	7	1	0.011
มัธยมศึกษา	18	16	
อุดมศึกษา	2	6	
ประวัติการสูบบุหรี่			0.902
ไม่สูบ	9	8	
สูบเป็นบางครั้ง	2	1	
บ่อยๆ (>10มวน/วัน)	16	14	
ประเภทของโรคจิตเภท			0.663
Paranoid	12	13	
Disorganized	1	0	
Undifferentiated	2	0	
Unspecified	12	10	

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมของ *CYP2D6* และ *ABCB1* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมโดยใช้ multiple logistic regression กับการตอบสนองของกลุ่มอาการด้านบวก พบว่า ปัจจัยที่สามารถอธิบายการตอบสนองได้คือ จีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1* กับอายุ กล่าวคือ การที่ปัจจัยทั้งสามมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองด้วยยา Risperidone ที่ดีขึ้นสำหรับกลุ่มอาการด้านบวกของผู้ป่วย ในขณะที่ระยะเวลาการป่วยเป็นโรคมี่ความสัมพันธ์กับการตอบสนองที่แย่ลง โดยโมเดลที่ได้สามารถอธิบายความผันแปรของผลการตอบสนองได้ร้อยละ 48.3 ($R^2 = 0.483$, $p\text{-value} < 0.001$)

ตารางที่ 26 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน เมื่อพิจารณาเฉพาะหมวดอาการด้านบวก (Positive PANSS Score)

	Logistic Coefficient (B)	p-value	Adjusted OR	95% CI
(Constant)	-5.665	0.008	0.003	
<i>CYP2D6</i> Homozygous (*10/*10)	2.781	0.019	16.135	1.571-165.712
<i>CYP2D6</i> Heterozygous (*10/*-)	0.911	0.406	2.488	0.289-21.400
<i>CYP2D6</i> Wild-type (*-/*-)		0.028		
<i>ABCB1</i> 3435 T carrier	1.594	0.038	4.921	1.095-22.113
อายุ (ปี)	0.158	0.032	1.171	1.014-1.353
ระยะเวลาป่วยเป็นโรค (ปี)	-0.356	0.052	0.701	0.489-1.003

วิเคราะห์ข้อมูลโดย multiple logistic regression analysis, p -value = <0.001

โดยแสดงโมเดลความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสการตอบสนองต่อยา ริสเพอริโดนในหมวดอาการด้านบวกกับตัวแปร *CYP2D6**10 Homozygous *CYP2D6**10 Heterozygous *ABCB1* 3435 T carrier อายุ และระยะเวลาการป่วยเป็นโรคได้ดังนี้

โมเดลความสัมพันธ์ของโอกาสการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนกับตัวแปรต่างๆ	R ²
$\text{Prob (Response)} = 1/1+e^{-z}$ <p>เมื่อ $Z = -5.665 + (2.781 \times \text{CYP2D6 Homozygous (*10/*10)}) + (0.911 \times \text{CYP2D6 Heterozygous (*10/*-)}) + (1.594 \times \text{ABCB1 3435 T carrier}) + (0.158 \times \text{อายุ}) - (0.356 \times \text{ระยะเวลาการป่วยเป็นโรค})$</p>	0.483

หมายเหตุ Response หมายถึงโอกาสที่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Risperidone

ตารางที่ 27 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไป ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Responder) และกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มไม่ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Non-Responder) เมื่อใช้เกณฑ์พิจารณาเฉพาะหมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score)

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	Responder	Non-Responder	<i>p</i> -value
จำนวนผู้ป่วย(ราย)	24	26	
เพศ			
ชาย	23	23	0.337
หญิง	1	3	
อายุ (ปี)	29.43±11.37	30.12±11.88	0.790
ช่วงอายุ			
15-44	21	22	0.618
44-60	2	3	
มากกว่า 60	1	1	
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	64.13±9.56	62.95±10.16	0.676
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	169.79±7.25	166.56±7.59	0.131
ดัชนีมวลกาย	22.33±3.27	22.87±4.87	0.646
ระยะเวลาการป่วย (ปี)	3.29±5.68	4.21±6.75	0.603
ขนาดยาริสเพอริโดนที่ได้รับใน อาทิตย์ที่ 2 (มิลลิกรัม/วัน)	5.08±1.25	5.04±1.56	0.912
ระดับการศึกษา			
ประถมศึกษา	5	3	1.000
มัธยมศึกษา	14	20	
อุดมศึกษา	5	3	
ประวัติการสูบบุหรี่			
ไม่สูบ	5	12	0.041
สูบเป็นบางครั้ง	1	2	
บ่อยๆ (>10มวน/วัน)	18	12	

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	Responder	Non-Responder	p-value
ประเภทของโรคจิตเภท			
Paranoid	12	13	0.834
Disorganized	0	1	
Undifferentiated	1	1	
Unspecified	11	11	

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมของ *CYP2D6* และ *ABCB1* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมโดยใช้ multiple logistic regression กับการตอบสนองของกลุ่มอาการด้านลบ พบว่า ปัจจัยที่สามารถอธิบายการตอบสนองได้คือ จีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* เพียงอย่างเดียว กล่าวคือ *CYP2D6*10* มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองด้วยยา Risperidone ที่ดีขึ้นสำหรับกลุ่มอาการด้านลบของผู้ป่วย โดยโมเดลที่ได้สามารถอธิบายความผันแปรของผลการตอบสนองได้ร้อยละ 22.0 ($R^2 = 0.220$, p -value = 0.109)

ตารางที่ 28 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน เมื่อพิจารณาเฉพาะหมวดอาการด้านลบ (Negative PANSS Score)

	Logistic Coefficient (B)	p-value	Adjusted OR	95% CI
(Constant)	-1.417	0.270	0.242	
<i>CYP2D6</i> Homozygous (*10/*10)	2.258	0.022	9.566	1.375-66.531
<i>CYP2D6</i> Heterozygous (*10/*-)	0.641	0.510	1.898	0.282-12.776
<i>CYP2D6</i> Wild-type (*-/*-)		0.023		
<i>ABCB1</i> 3435 T carrier	-0.016	0.981	0.985	0.269-3.606
อายุ (ปี)	0.008	0.824	1.009	0.936-1.087
ระยะเวลาป่วยเป็นโรค (ปี)	-0.012	0.870	0.988	0.851-1.147

วิเคราะห์ข้อมูลโดย multiple logistic regression analysis, p -value = 0.109

โดยแสดงโมเดลความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสการตอบสนองต่อยา ริสเพอริโดนในหมวดอาการด้านลบ กับตัวแปร *CYP2D6**10 Homozygous *CYP2D6**10 Heterozygous *ABCB1* 3435 T carrier อายุ และระยะเวลาการป่วยเป็นโรคได้ดังนี้

โมเดลความสัมพันธ์ของโอกาสการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนกับตัวแปรต่างๆ	R ²
$\text{Prob (Response)} = 1/1+e^{-z}$ เมื่อ $Z = -1.417 + (2.258 \times \text{CYP2D6 Homozygous}(*10/*10)) + (0.641 \times \text{CYP2D6 Heterozygous}(*10/*-)) + (-0.016 \times \text{ABCB1 3435 T carrier}) + (0.008 \times \text{อายุ}) + (-0.012 \times \text{ระยะเวลาการป่วยเป็นโรค})$	0.220

หมายเหตุ Response หมายถึงโอกาสที่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Risperidone

ตารางที่ 29 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไป ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Responder) และกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ถูกจัดเป็นกลุ่มไม่ตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน (Non-Responder) เมื่อใช้เกณฑ์พิจารณาจากคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score)

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	Responder	Non-Responder	p-value
จำนวนผู้ป่วย(ราย)	23	27	
เพศ			
ชาย	21	25	0.867
หญิง	2	2	
อายุ(ปี)	31.39±12.51	28.62±10.68	0.403
ช่วงอายุ			
15-44	19	24	0.369
44-60	3	2	
มากกว่า 60	1	1	
น้ำหนักตัว(กิโลกรัม)	63.37±9.95	63.64±9.84	0.922
ส่วนสูง(เซนติเมตร)	168.87±8.68	167.46±6.50	0.516
ดัชนีมวลกาย	22.28±3.13	22.90±4.89	0.603

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	Responder	Non-Responder	p-value
ระยะเวลาการป่วย(ปี)	3.16±5.28	4.29±6.97	0.529
ขนาดยาริสเพอริโดนที่ได้รับใน สัปดาห์ที่ 2 (มิลลิกรัม/วัน)	5.34±1.19	4.81±1.55	0.184
ระดับการศึกษา			
ประถมศึกษา	5	3	1.000
มัธยมศึกษา	13	21	
อุดมศึกษา	5	3	
ประวัติการสูบบุหรี่			
ไม่สูบบุหรี่	7	10	0.761
สูบบุหรี่เป็นบางครั้ง	1	2	
บ่อยๆ (>10มวน/วัน)	15	15	
ประเภทของโรคจิตเภท			
Paranoid	13	12	0.507
Disorganized	0	1	
Undifferentiated	1	1	
Unspecified	9	13	

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมของ *CYP2D6* และ *ABCB1* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมโดยใช้ multiple logistic regression กับการตอบสนองเมื่อพิจารณาจากคะแนนรวมของ PANSS พบว่า ไม่มีปัจจัยใดที่สามารถใช้อธิบายการตอบสนองได้ โดยโมเดลที่ได้สามารถอธิบายความผันแปรของผลการตอบสนองได้ร้อยละ 21.2 ($R^2 = 0.212$, p -value = 0.124)

ตารางที่ 30 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผลการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดน เมื่อพิจารณาจากคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score)

	Logistic Coefficient (B)	p- value	Adjusted OR	95% CI
(Constant)	-3.098	0.032	0.045	
CYP2D6 Homozygous (*10/*10)	1.672	0.091	5.325	0.766- 37.037
CYP2D6 Heterozygous (*10/*-)	0.586	0.553	1.797	0.260- 12.435
CYP2D6 Wild-type (*-/*-)		0.138		
ABCB1 3435 T carrier	0.300	0.646	1.350	0.374- 4.869
อายุ (ปี)	0.076	0.082	1.079	0.990- 1.176
ระยะเวลาป่วยเป็นโรค (ปี)	-0.124	0.189	0.883	0.734- 1.063

วิเคราะห์ข้อมูลโดย multiple logistic regression analysis, p -value = 0.124

โดยแสดงโมเดลความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนในหมวดคะแนนรวมของ PANSS (Total PANSS Score) กับตัวแปร CYP2D6*10 Homozygous CYP2D6*10 Heterozygous ABCB1 3435 T carrier อายุ และระยะเวลาการป่วยเป็นโรคได้ดังนี้

โมเดลความสัมพันธ์ของโอกาสการตอบสนองต่อยาริสเพอริโดนกับตัวแปรต่างๆ	R ²
$\text{Prob (Response)} = 1/1+e^{-z}$ เมื่อ $Z = -3.098 + (1.672 \times \text{CYP2D6 Homozygous (*10/*10)}) + (0.586 \times \text{CYP2D6 Heterozygous(*10/*-)}) + (0.300 \times \text{ABCB1 3435 T carrier}) + (0.076 \times \text{อายุ}) - (0.124 \times \text{ระยะเวลาการป่วยเป็นโรค})$	0.212

หมายเหตุ Response หมายถึงโอกาสที่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Risperidone

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

โรคจิตเภทเป็นหนึ่งในโรคของอาการทางจิต ในประเทศไทยโรคจิตเภทพบได้ร้อยละหนึ่งของประชากรไทย ปัญหาที่สำคัญในการรักษาโรคทางจิตเภทคือการควบคุมอาการให้อยู่ในสภาวะปกติโดยเร็ว ปัจจุบันมียารักษาโรคจิตเภทหลากหลายชนิด ทั้งยารักษาอาการจิตเภทกลุ่มเก่า (typical antipsychotic) และกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotic) ทำให้แพทย์มีตัวเลือกหลากหลายให้เลือกใช้ เพื่อควบคุมอาการของผู้ป่วย ดังนั้นในการรักษาจึงพบว่าแพทย์มักเลือกเปลี่ยนยาหากยังไม่สามารถควบคุมอาการได้หลังให้ยาและสังเกตผู้ป่วยเป็นระยะเวลาหนึ่ง Risperidone เป็นหนึ่งในบัญชียาหลักที่ถูกแพทย์เลือกใช้ หลายการศึกษายืนยันถึงประสิทธิผลที่ดีในการควบคุมอาการของยา (71-73) แต่ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งก็ยังไม่ตอบสนองต่อยา การตอบสนองที่แตกต่างกันนี้เป็นที่น่าสนใจว่าเกิดขึ้นเพราะเหตุใด ทำไมผู้ป่วยส่วนหนึ่งจึงหายจากอาการได้อย่างรวดเร็ว ในขณะที่บางส่วนภาวะของโรคกลับดูไม่ดีขึ้นจนแพทย์ต้องตัดสินใจปรับเปลี่ยนยา ซึ่งน่าจะเกิดจากปัจจัยต่างๆ ที่อาจเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมของผู้ป่วย และปัจจัยอื่นที่ไม่ใช่พันธุกรรม ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจไปส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาและพยาธิสภาพของโรคก็เป็นได้ จึงนำไปสู่ความสนใจว่าปัจจัยดังกล่าวจะส่งผลต่อการรักษาด้วยยา Risperidone หรือไม่

Risperidone เป็นยารักษาอาการจิตเภทกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ผ่านการปิดกั้นตัวรับโดปามีนชนิด D₂ และ ตัวรับซีโรโทนินชนิด 5-HT₂ (74) เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการวัดผลการตอบสนองต่อยา Risperidone ภายในสองสัปดาห์แรกสามารถใช้เป็นตัวชี้วัดผลการตอบสนองในระยะยาวได้ดี (75) งานวิจัยจึงเลือกที่ใช้ระยะเวลาสองสัปดาห์หลังจากเริ่มใช้ยาครั้งแรกซึ่งสอดคล้องกับลักษณะทางคลินิกที่ปฏิบัติอยู่จริงเนื่องจากแพทย์มักใช้เวลาในการติดตามอาการผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาล ระยะเวลาก่อนพิจารณาเปลี่ยนยาหรือให้ผู้ป่วยกลับบ้าน ขณะเดียวกันการติดตามผู้ป่วยในขณะที่อยู่ในความดูแลของบุคลากรการแพทย์ช่วยลดปัญหาเรื่องความร่วมมือในการใช้ยาได้ เพื่อเป็นการควบคุมปัจจัยเรื่องขนาดยาของผู้ป่วย ทั้งนี้เนื่องจากปัญหาที่มักพบคือผู้ป่วยจิตเภทจะไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาตามที่ควร

จากการศึกษาและข้อมูลที่มีทำให้ทราบว่าปัจจัยทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP และ P-gp มีผลต่อลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา Risperidone ระดับยาที่เปลี่ยนแปลงไปและอาจมีผลต่อ

การตอบสนองต่อยา Risperidone ซึ่งเป็นที่มาของการศึกษานี้ ผู้วิจัยเลือกตรวจสอบเอนไซม์และตัวนำส่งยาที่มีข้อมูลแน่ชัดว่าส่งผลกับระดับยาริสเพอริโดนในกระแสโลหิตคือ CYP2D6 และ P-gp มาศึกษาผลกระทบจากปัจจัยทางพันธุกรรมต่อการรักษา

การศึกษาก่อนหน้าทำให้ทราบว่าความถี่ของ CYP2D6*10 เป็น SNP ที่พบได้มากในประชากรชาวเอเชีย ในขณะที่พบได้น้อยในประชากรชาวยุโรป ผู้วิจัยจึงเลือก CYP2D6*10 เป็น candidate SNP โดยตรวจ CYP2D6*2 เนื่องจาก CYP2D6*2 เป็นยีนที่ถอดรหัสพันธุกรรมได้เอนไซม์ที่มีการทำงานเหมือนกลุ่ม wild type และพบความถี่เป็นอันดับที่สามในการศึกษาที่มีมาก่อนหน้า หลังการวิเคราะห์จีโนไทป์พบความถี่อัลลีลของ CYP2D6*10 และ CYP2D6*2 ร้อยละ 60 และ 13 ตามลำดับ ในขณะที่ความถี่อัลลีลของ ABCB1 3435 C>T มีความถี่ร้อยละ 39 ทุก SNP ในงานวิจัยนี้อยู่ในสมดุลงของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก ไม่มีอัลลีลใดมีความแตกต่างออกอย่างมีนัยสำคัญ แสดงถึงความถี่ที่คงที่ในกลุ่มประชากรและตัวอย่างที่ทำการศึกษามีความเป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneity) โดยเมื่อเปรียบเทียบกับงานศึกษาอื่นที่มีในประชากรไทยและเอเชียที่มีมาก่อนหน้า (44, 45) พบว่ามีความสอดคล้องกัน และดังที่กล่าวข้างต้นความแตกต่างของอัลลีลที่พบในกลุ่มประชากรชาวเอเชียและยุโรปอาจทำให้ผลการตอบสนองต่อยา Risperidone ต่างกัน

เพื่อตรวจสอบผลของยา Risperidone ที่มีต่อการรักษาในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย ผู้วิจัยจึงทดสอบความแตกต่างของขนาดยาโดยแบ่งเป็นกลุ่มตามปัจจัยต่างๆ เพื่อทดสอบผลของปัจจัยทางพันธุกรรมโดยแบ่งตามจีโนไทป์ที่ตรวจได้ ทดสอบผลของปัจจัยที่ไม่ใช่พันธุกรรมโดยการแบ่งตาม เพศ และทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงสุดท้ายของการติดตาม พบว่าปัจจัยทั้งหมดไม่ส่งผลต่อขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อควบคุมอาการ

งานวิจัยนี้วัดการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ PANSS ดังที่ได้กล่าวไว้ในช่วงต้น ค่าเฉลี่ยของคะแนนที่ลดลงของคะแนนรวมของ PANSS คิดเป็นร้อยละที่ได้ มีแนวโน้มใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นที่ใช้ Risperidone คือร้อยละ 30.55 และคะแนนหลังให้การรักษา 2 สัปดาห์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญก่อนการรักษา ในขณะที่ถ้าแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามลักษณะจีโนไทป์ของ CYP2D6 ก่อนการรักษา ผู้ป่วยมีคะแนนเริ่มต้นที่ไม่แตกต่างกัน ในขณะที่หลังการรักษา กลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะจีโนไทป์ของ CYP2D6*10 แตกต่างกัน จะมีคะแนนแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.022) สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าระดับยาจะมีการเปลี่ยนแปลงไปหากยีนที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยในการเมแทบอลิซึม Risperidone สร้างเอนไซม์มีความสามารถในการทำงานลดลง ผลที่ได้จึงสอดคล้องกับการศึกษาของ Scordo และคณะ (1999) พบว่า CYP2D6 มีผลกับระดับยา Risperidone ในเลือด (76)

กลุ่มผู้ป่วยได้ยารักษาในขนาดที่ไม่แตกต่างกัน แต่ระดับยาอาจมีความแตกต่างกันเนื่องจากความผันแปรของปัจจัยทางพันธุกรรม อาจทำให้กลุ่มผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกัน เมื่อมี

การแบ่งกลุ่มออกเป็นหกกลุ่มตามลักษณะจีโนไทป์ที่ได้ พบว่าผลการรักษาของผู้ป่วยที่แสดงโดยการลดลงของคะแนนรวมของ PANSS มีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม และมีแนวโน้มตอบสนองดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ Homozygous *CYP2D6*10* และมี *ABCB1* T อัลลีล สอดคล้องกับการศึกษาระดับยาในเลือดของ Yoo และคณะ (2011) ซึ่งพบว่า *CYP2D6*10* จีโนไทป์ และ *ABCB1* T อัลลีล จะส่งผลให้ระดับยาในกระแสเลือดของผู้ป่วยสูงกว่ากลุ่ม wild type (77)

ปัจจัยด้านเพศ โดยปกติแล้วความแตกต่างด้านเพศอาจส่งผลต่อการกระจายตัวของยาเนื่องจากเพศหญิงมีลักษณะทางกายที่แตกต่างจากเพศชาย (78) ซึ่งอาจส่งผลให้การขจัดยาเกิดขึ้นช้ากว่า แต่ผลการศึกษานี้พบว่าทั้งขนาดยาที่ให้ ($p = 0.359$) และการตอบสนอง ($p = 0.359$) ต่อยาในสองเพศไม่มีความแตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Aichhorn และคณะ (2005) ที่พบว่าเพศไม่ใช่ปัจจัยที่ทำให้ระดับยาในเลือดของ Risperidone มีความแตกต่างกัน (65)

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Risperidone กับปัจจัยทางพันธุกรรมของ *CYP2D6*, *ABCB1* และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม โดยใช้สถิติ multiple linear regression ในงานวิจัยนี้แบ่งออกเป็น 3 ด้าน โดยเมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มอาการด้านบวกของผู้ป่วย จะพบว่า *CYP2D6*10*, *ABCB1* T carrier, อายุ และระยะเวลาการป่วยเป็นโรค เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการลดลงของคะแนน PANSS เป็นร้อยละของกลุ่มอาการด้านบวกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.05) แต่เมื่อวิเคราะห์กับกลุ่มอาการด้านลบของผู้ป่วยแล้วพบว่ามีเพียง *CYP2D6*10* ที่ส่งผลต่อการลดลงของร้อยละของคะแนน PANSS ของกลุ่มอาการด้านลบ โดยโมเดลที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.243) ซึ่งอาจเป็นด้วยเหตุผลจากการที่กลุ่มผู้ป่วยของการศึกษานี้ 34 รายมาด้วยอาการเด่นของกลุ่มอาการด้านบวก (Composite Scale เป็นบวก) ในขณะที่ Risperidone ซึ่งเป็นยาที่มีคุณสมบัติในการลดอาการด้านบวกได้ดี เพราะมีลักษณะเป็นยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้น Dopamine D_2 (79) ซึ่งอาการด้านบวกของกลุ่มผู้ป่วยจะถูกกดลงได้เร็วจากความสามารถดังกล่าว ในขณะที่อาการด้านลบต้องใช้เวลานานกว่าในการรักษา และการศึกษานี้เป็นการดูการตอบสนองแบบ early response ของผู้ป่วย ผลของอาการด้านลบจึงยังไม่เห็นผลชัดเจน ประกอบกับจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการด้านลบมีจำนวนน้อย อย่างไรก็ตามอาการด้านลบเป็นอาการที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (80) และเมื่อพิจารณาในหมวดคะแนนรวมพบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการลดลงของคะแนนมีเพียง *CYP2D6*10* (p -value = 0.01) และอายุ (p -value = 0.037) ทั้งนี้อาจเนื่องจากผลของกลุ่มอาการด้านลบมาดบังผลการวิเคราะห์

เมื่อพิจารณาปัจจัย *CYP2D6* พบว่ามีความสัมพันธ์กับการตอบสนองซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Berta Almoquera และคณะ (2013) ซึ่งพบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP2D6* มีผลต่อการตอบสนองของผู้ป่วย (81) อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาดังกล่าวไม่ได้จำกัดการใช้ยาของผู้ป่วย มีการให้ยา antipsychotic ชนิดที่สองในผู้ป่วยบางรายและมีการใช้ยาที่อาจมีอันตรกิริยา

ระหว่างยา ซึ่งอาจบดบังผลของการรักษา ผู้ป่วยมีระยะการนอนในโรงพยาบาลที่แตกต่างกันมาก และเนื่องจากงานวิจัยเก็บผลการรักษาในตอนเช้าและออกจากโรงพยาบาล ทำให้ในบางตัวอย่างอาจไม่ถึงระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ได้เต็มที่ (75, 82, 83) จึงทำให้งานดังกล่าวเห็นผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับเฉพาะกลุ่มที่มีการแสดงออกของฟีโนไทป์แบบ poor metabolizer ความสัมพันธ์ดังกล่าวยืนยันถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดจากอิทธิพลของ *CYP2D6* (76, 77) ในขณะที่การศึกษาของ Kastelic (2008) พบว่าระดับยาของริสเพอริโดนในกระแสโลหิตมีความสัมพันธ์กับลักษณะทางจีโนไทป์ของ *CYP2D6* แต่เมื่อทดสอบหาความสัมพันธ์กับการตอบสนองทางคลินิกด้วยแบบประเมิน Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) แล้วกลับไม่พบความสัมพันธ์กับการตอบสนอง (84) ผู้วิจัยคาดว่าอาจเป็นเพราะงานดังกล่าวมีการใช้แบบประเมิน BPRS ซึ่งเป็นแบบประเมินแบบเก่าที่ยังไม่มีการแยกกลุ่มอาการด้านบวกและลบออกจากกัน จึงทำให้ไม่สามารถพบผลการรักษาที่ชัดเจนได้ เนื่องจากแบบประเมินด้านลบถูกใช้เพื่อประเมินอาการความรุนแรงของโรคมากกว่าการดูผลการรักษา การรวมอาการด้านลบเข้าไปอาจทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ ในขณะที่การศึกษาของ Barteczek และคณะ (2011) พบว่าเมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มอาการด้านบวกของแบบประเมิน PANSS ก็พบว่าการตอบสนองต่อยา Risperidone มีความสัมพันธ์กับพหุสัณฐานของยีน *CYP2D6* และระดับยาในกระแสโลหิต (85)

อย่างไรก็ดีการพบความสัมพันธ์ของพหุสัณฐานของ *CYP2D6* ในงานวิจัยนี้กับการปรับปรุงกลุ่มอาการด้านบวกอาจเกิดจากพยาธิสภาพของโรคในกลุ่มผู้ป่วยด้วย กล่าวคือผู้ป่วยส่วนใหญ่ในงานวิจัยนี้มีพยาธิสภาพการเกิดโรคมาจาก drug induce psychosis ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติเสพยาเมทแอมเฟตามีน, กัญชา ถึงแม้ว่าจะเลิกยาแล้วแต่การทำงานที่มากขึ้นของ dopaminergic neuron อาจเป็นสาเหตุของการเกิดโรค (79) ปริมาณโดปามีนที่มากขึ้นนี้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยรายที่ไม่เคยได้รับการรักษาจะส่งผลต่อการตอบสนองยาที่ดีของผู้ป่วย (86) สอดคล้องกับการศึกษาของ Kakiyama และคณะ (2005) ที่พบว่า PANSS มีความสัมพันธ์กับเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ dopamine สูงก่อนเริ่มใช้ยา โดยไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ Cotinine (87) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ที่พบว่าการสูบบุหรี่ไม่มีผลต่อการตอบสนองของยา

เมื่อพิจารณาจากปัจจัยของ *ABCB1* 3435 T carrier ในงานศึกษานี้ พบว่าในการทดสอบการตอบสนองในกลุ่มอาการด้านบวก *ABCB1* 3435 T carrier มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา Risperidone ที่แสดงโดยร้อยละการลดลงของคะแนน PANSS กลุ่มอาการด้านบวก สอดคล้องกับงานวิจัยของ Nikisch (2011) ที่พบว่าการเกิดความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *ABCB1* 3435C>T ส่งผลต่อการตอบสนองของผู้ป่วยที่แสดงโดยการลดลงของคะแนนกลุ่มอาการด้านบวก (88) สนับสนุนผลการศึกษาก่อนหน้าของ Yoo และคณะ กับ Yong-bok และคณะ ซึ่งพบว่าหากพิจารณาเฉพาะ *CYP2D6**10 ค่า Cmax และ AUC ของยา Risperidone มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อจีโนไทป์ของ *ABCB1* 3435C>T แตกต่างกัน (77) ถึงแม้ว่าการศึกษาของ Xing และคณะ (2006) มีความขัดแย้งโดย พบว่าการผันแปรทางพันธุกรรมของ *ABCB1* 3435C>T ไม่ส่งผลกับการรักษา (56) อย่างไรก็ตามการประเมินผลการรักษาในงานวิจัยถูกประเมินในเวลา 8 สัปดาห์อาจเป็นระยะเวลาที่เข้าไป เนื่องจาก Zhu และคณะ (2007) พบว่า Risperidone นอกจากจะเป็นสับสเตรทของ p-gp แล้ว ยังมีฤทธิ์เป็น p-gp inhibitor ด้วย (89) การประเมินที่ระยะเวลาอาจเป็นระยะเวลาที่ p-gp ถูกหยุดยั้งการแสดงออกจึงทำให้ไม่เห็นความแตกต่างของ wild type CC และ T carrier ของ p-gp

เมื่อพิจารณาปัจจัยการตอบสนองของยา Risperidone กับเพศพบว่า เพศไม่มีความต่างของการตอบสนองต่อยา อาจเกิดขึ้นจากการที่การศึกษานี้มีตัวอย่างประชากรเพศหญิงน้อย อย่างไรก็ตามการตอบสนองที่ไม่แตกต่างนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Aichhorn ที่พบว่าเพศไม่ส่งผลต่อระดับยาริสเพอริโดนต่อขนาดยาที่ได้รับในเลือดผู้ป่วย (65)

ในขณะที่เมื่อพิจารณาปัจจัยทางด้านอายุ งานวิจัยนี้มีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยอายุ ตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปเนื่องจากอาการของโรคจิตเภทจะแสดงเมื่อผู้ป่วยย่างเข้าสู่วัยรุ่น ดังนั้นโดยปกติแล้วจึงไม่พบอาการของโรคนี้ในเด็ก และเนื่องจากอายุเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อค่า pharmacokinetic ของยา เนื่องจากอายุที่มากขึ้นร่างกายมักสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ การลดปริมาณของอัลบูมินและเอนไซม์ที่ทำให้หน้าทีในการขจัด ยางานวิจัยจึงไม่จำกัดอายุที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วย คงจำกัดไว้เพียงอายุต่ำสุดที่จะเริ่มมีอาการแสดงของโรคจิตเภทเท่านั้น การศึกษาของ Klotz และคณะ (2009) รายงานว่าการ clearance ของยาในผู้ป่วยสูงอายุจะลดลง (90) สำหรับยา Risperidone การศึกษาของ Aichhorn พบว่าอายุทำให้ระดับยาในเลือดของยา Risperidone ต่อขนาดยาที่ได้รับมีความแตกต่างกัน (65) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ โดยผลการศึกษาเมื่อใช้สถิติ multiple linear regression พบว่าอายุเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองของผู้ป่วยต่อยาริสเพอริโดนในหมวดอาการด้านบวก

เมื่อพิจารณาระยะเวลาการป่วยเป็นโรคเมื่อทดสอบด้วยสถิติ multiple linear regression ในการประเมินกลุ่มอาการด้านบวก พบว่า ระยะเวลาการป่วยเป็นโรคเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองของยา โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการป่วยเป็นโรคนานจะมีการตอบสนองต่อยาที่ลดลง ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Lieberman และคณะ (1996) ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการป่วยมาเป็นระยะเวลานานจะมีการตอบสนองต่อยารักษาโรคจิตเภทลดลง (67) ในขณะที่พิจารณาจากอาการด้านลบแล้วไม่พบความสัมพันธ์กับระยะเวลาป่วย ทั้งนี้อาจเป็นจากเหตุผลคือ โดยปกติกลุ่มอาการด้านลบของผู้ป่วยเป็นลักษณะของโรคที่ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษา ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการลบรุนแรงมักมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (80) และการรักษาจำเป็นต้องใช้หลายปัจจัยควบคู่กันไม่เหมือนอาการด้านบวกที่สามารถบรรเทาได้จากการใช้ยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นโดปามีน

เป็นที่ทราบกันดีว่าอาการด้านลบมักบอถึงความรุนแรงของโรคในผู้ป่วย เนื่องจาก first episode หรือระยะอาการกำเริบซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ผู้ป่วยจะถูกนำตัวมารักษาในโรงพยาบาล มักมา

ด้วยอาการด้านบวก จากนั้นหลังให้การรักษาไปเป็นระยะเวลาหนึ่งผู้ป่วยจึงแสดงอาการด้านลบออกมา การประเมินอาการด้านลบนั้นจึงอาจไม่สามารถใช้เป็นตัววัดความก้าวหน้าในการรักษาได้ แต่สามารถใช้บอกความรุนแรงของโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ได้ ดังนั้นในการศึกษานี้ ผู้วิจัยจึงมุ่งเน้นไปที่การตอบสนองหาความสัมพันธ์ของอาการด้านบวก เนื่องจากเป็นอาการแสดงของผู้ป่วยซึ่งทำให้ต้องมานอนพักรักษาในโรงพยาบาล และเวลาการรักษาโดยใช้ยามีระยะสั้น มีความเหมาะสมที่จะประเมินผลโดยอาการด้านบวกมากกว่า

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อยา Risperidone กับปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่ใช่พันธุกรรมโดยใช้สถิติ multiple logistic regression ผู้วิจัยใช้เกณฑ์การตอบสนองต่อยาเมื่อคะแนน PANSS ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ทั้งนี้อ้างอิงจากการลดลงของคะแนน 50 มีความสัมพันธ์กับการลดลงของคะแนน CGI 2 คะแนน (21) พบว่าในกลุ่มอาการด้านบวกของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับปัจจัยทางพันธุกรรม *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435 T carrier* และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องพันธุกรรม คืออายุและระยะเวลาการป่วยเป็นโรค กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าจะตอบสนองต่อยา Risperidone ดีกว่าจะมีลักษณะจีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* มากกว่า โดยผลการตอบสนองเพิ่มขึ้นตามจำนวนอัลลีลของ *CYP2D6*10* และผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ *ABCB1 3435 T* อัลลีลจะมีการตอบสนองดีกว่า ผู้ป่วยที่อายุมากจะมีการตอบสนองที่ดีกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย ในทางกลับกันผู้ป่วยที่เป็นโรคนานจะมีการตอบสนองต่อยาน้อยกว่า

สรุปผลการวิจัย

จากผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา Risperidone ในกลุ่มอาการด้านบวกของผู้ป่วย คือการที่ผู้ป่วยมีลักษณะจีโนไทป์ของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435 T carrier* โดยปัจจัยที่ไม่ใช่พันธุกรรมซึ่งส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา Risperidone คือ อายุและระยะเวลาการป่วยเป็นโรค โดยปัจจัยทั้งหมดสามารถอธิบายผลการตอบสนองต่อยา Risperidone ที่ประเมินโดยใช้แบบประเมินกลุ่มอาการด้านบวกได้ร้อยละ 48.3

โดยการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยา Risperidone ในทางคลินิกกับปัจจัยทางพันธุกรรมของ *CYP2D6*10* และ *ABCB1 3435C>T* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่ใช่ปัจจัยทางพันธุกรรม ในผู้ป่วยจิตเภทชาวไทยซึ่งน่าจะสามารถใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการศึกษาต่อไปเพื่อพิจารณาเริ่มต้นใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทแต่ละบุคคล และก่อนจะพิจารณาเปลี่ยนยาใหม่โดยไม่ให้ผู้ป่วยต้องเสียโอกาสในการใช้ยา Risperidone ซึ่งมีราคาถูกกว่าเพื่อควบคุมอาการของโรค

ข้อจำกัดของการศึกษาและข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ติดตามผลการรักษาในลักษณะการติดตามผู้ป่วยใหม่แบบไปข้างหน้า ด้วยเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัยที่ค่อนข้างมากทำให้ต้องใช้ระยะเวลาในการเก็บตัวอย่าง และส่งผลให้ได้จำนวนผู้ป่วยน้อยกว่าที่ผู้วิจัยได้คำนวณขนาดตัวอย่างไว้ในเบื้องต้น ทำให้ได้กลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กและอาจทำให้ผลการคำนวณทางสถิติไม่มีความสามารถเพียงพอที่จะตรวจพบความแตกต่างของปัจจัยในแบบประเมินทุกด้าน ในขณะที่การเก็บตัวอย่างจากผู้ป่วยในโรงพยาบาลแหล่งเดียว แม้จะได้ผู้ป่วยที่มีภูมิลำเนาจากหลากหลายภาคในประเทศไทย แต่ก็ไม่สามารถใช้เป็นตัวแทนของประชากรไทยทั้งหมดได้ ทั้งนี้เนื่องจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้ารับการรักษาทหารเป็นหลักทำให้กลุ่มตัวอย่างเพศชายจึงมีมากกว่าเพศหญิง การกระจายทางเพศอาจไม่เพียงพอ จากข้อมูลที่ได้ผู้วิจัยเสนอว่าควรมีการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้นจากหลายโรงพยาบาล และเนื่องจากงานวิจัยนี้ตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหวาดระแวงดังนั้นเพื่อให้ตรวจพบผลการรักษาอย่างชัดเจนในอนาคตควรเลือกทำในกลุ่มคนไข้จิตเภทชนิดอาการหวาดระแวงเพียงอย่างเดียว

รายการอ้างอิง

1. Cacabelos R, Cacabelos P, Aliev G. Genomics of schizophrenia and pharmacogenomics of antipsychotic drugs. *Open Journal of Psychiatry*. 2013;3(01):46.
2. USFDA. Risperidone Label Information: JANSSEN PHARMS; 2014. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory.
3. Davies A, Adena MA, Keks NA, Catts SV, Lambert T, Schweitzer I. Risperidone versus haloperidol: I. Meta-analysis of efficacy and safety. *Clinical therapeutics*. 1998 Jan-Feb;20(1):58-71. PubMed PMID: 9522104.
4. Fang J, Bourin M, Baker GB. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 1999 Feb;359(2):147-51. PubMed PMID: 10048600.
5. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Furukori H, Suzuki A, Kondo T, et al. Clinical response to risperidone in relation to plasma drug concentrations in acutely exacerbated schizophrenic patients. *Journal of psychopharmacology*. 2010 Jul;24(7):987-94. PubMed PMID: 19477882.
6. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Muller-Arends A, Weber K, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2005 Aug;255(4):261-8. PubMed PMID: 15565299.
7. Scordo MG, Spina E, Facciola G, Avenoso A, Johansson I, Dahl ML. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology*. 1999 Dec;147(3):300-5. PubMed PMID: 10639689.
8. Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2003;43:285-307. PubMed PMID: 12359865.
9. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple

sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 28;97(7):3473-8. PubMed PMID: 10716719. Pubmed Central PMCID: 16264.

10. Boulton DW, DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. *Life sciences*. 2002 May 31;71(2):163-9. PubMed PMID: 12031686.

11. Gunes A, Spina E, Dahl ML, Scordo MG. ABCB1 polymorphisms influence steady-state plasma levels of 9-hydroxyrisperidone and risperidone active moiety. *Therapeutic drug monitoring*. 2008 Oct;30(5):628-33. PubMed PMID: 18708991.

12. Gunes A, Spina E, Dahl M-L, Scordo MG. ABCB1 polymorphisms influence steady-state plasma levels of 9-hydroxyrisperidone and risperidone active moiety. *Therapeutic drug monitoring*. 2008;30(5):628-33.

13. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Hinterhuber H, Stuppaeck C, et al. Age and gender effects on olanzapine and risperidone plasma concentrations in children and adolescents. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2007 Oct;17(5):665-74. PubMed PMID: 17979586.

14. Lieberman JA, Alvir JM, Koreen A, Geisler S, Chakos M, Sheitman B, et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1996 Mar;14(3 Suppl):13S-21S. PubMed PMID: 8866739.

15. Office of the Permanent Secretary. Ministry of Public Health, Royal Thai Government 2014. Available from: http://pr.moph.go.th/iprg/include/admin_hotnew/show_hotnew.php?idHot_new=689.

16. Maurer K, Riecher-R A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 1993;162(1):80-6.

17. Okkels N, Vernal D, Jensen SOW, McGrath JJ, Nielsen R. Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013;127(1):62-8.

18. Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1995;21(4):567-77. PubMed PMID: 8749885.

19. Guy W. Clinical global impression scale. The ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised Volume DHEW Publ No ADM 76. 1976;338:218-22.
20. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76. PubMed PMID: 3616518.
21. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(10):2318-25.
22. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 1989 May;154:672-6. PubMed PMID: 2574607.
23. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum.* 1970;212:11-9. PubMed PMID: 4917967.
24. Hawley C, Fineberg N, Roberts A, Baldwin D, Sahadevan A, Sharman V. The use of the Simpson Angus Scale for the assessment of movement disorder: a training guide. *International journal of psychiatry in clinical practice.* 2003;7(4):349-2257.
25. Megens AAHP, Awouters FHL, Schotte A, Meert TF, Dugovic C, Niemegeers CJE, et al. Survey on the pharmacodynamics of the new antipsychotic risperidone. *Psychopharmacology.* 1994 (114):9-23.
26. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology.* 1996 Mar;124(1-2):57-73. PubMed PMID: 8935801.
27. National List of Essential Medicine [Internet]. 2017. Available from: <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/node/10628>.
28. Malla AK, Norman RM, Kotteda V, Zirul S. Switching from therapy with typical antipsychotic agents to risperidone: long-term impact on patient outcome. *Clinical therapeutics.* 1999 May;21(5):806-17. PubMed PMID: 10397376. Epub 1999/07/09. eng.
29. Huang ML, Peer AV, Woestenborghs R, De Coster R, Heykants J, Jansen AA, et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 1993;54(3):257-68.

30. Sheehan JJ, Sliwa JK, Amatniek JC, Grinspan A, Canuso CM. Atypical antipsychotic metabolism and excretion. *Current drug metabolism*. 2010 Jul;11(6):516-25. PubMed PMID: 20540690.
31. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life sciences*. 2000 Nov 24;68(1):29-39. PubMed PMID: 11132243.
32. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(3):360-9.
33. He H, Richardson J. A pharmacological, pharmacokinetic and clinical overview of risperidone, a new antipsychotic that blocks serotonin 5-HT₂ and dopamine D₂ receptors. *International clinical psychopharmacology*. 1995;10(1):19-30.
34. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Furukori H, Suzuki A, Kondo T, et al. Clinical response to risperidone in relation to plasma drug concentrations in acutely exacerbated schizophrenic patients. *Journal of psychopharmacology*. 2010;24(7):987-94.
35. Almoguera B, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Castroman J, Dorado P, Vaquero-Lorenzo C, Fernandez-Piqueras J, et al. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. *Pharmacogenetics and genomics*. 2013 Nov;23(11):627-30. PubMed PMID: 24026091.
36. Bertz RJ, Richard Granneman G. Use of In Vitro and In Vivo Data to Estimate the Likelihood of Metabolic Pharmacokinetic Interactions. *Clio Pharmacokinetic*. 1997;32(3):210-58.
37. Gaedigk A. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database 2013 [cited 2014]. Available from: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>.
38. Nishida Y, Fukuda T, Yamamoto I, Azuma J. CYP2D6 genotypes in a Japanese population: low frequencies of CYP2D6 gene duplication but high frequency of CYP2D6*10. *Pharmacogenetics and genomics*. 2000;10(6).
39. Wang G, Zhang H, He F, Fang X. Effect of the CYP2D6*10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006 2006/11/01;62(11):927-31. English.

40. Suwannasri P, Thongnoppakhun W, Pramyothin P, Assawamakin A, Limwongse C. Combination of multiplex PCR and DHPLC-based strategy for CYP2D6 genotyping scheme in Thais. *Clinical biochemistry*. 2011 Sep;44(13):1144-52. PubMed PMID: 21763299.
41. Mihara K, Kondo T, Yasui-Furukori N, Suzuki A, Ishida M, Ono S, et al. Effects of Various CYP2D6 Genotypes on the Steady-State Plasma Concentrations of Risperidone and Its Active Metabolite, 9-Hydroxyrisperidone, in Japanese Patients With Schizophrenia. *Therapeutic drug monitoring*. 2003;25(3):287-93.
42. Jovanovic N, Bozina N, Lovric M, Medved V, Jakovljevic M, Peles AM. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naive patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;66(11):1109-17. PubMed PMID: 20563569.
43. Roh H-K, Svensson J-O, Bertilsson L. Risperidone metabolism in relation to CYP2D6*10 allele In Korean schizophrenia patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:671-5.
44. Chamnanphon M, Pechatanan K, Sirachainan E, Trachu N, Chantratita W, Pasomsub E, et al. Association of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms and disease-free survival of Thai post-menopausal breast cancer patients who received adjuvant tamoxifen. *Pharmgenomics Pers Med*. 2013;6:37-48.
45. Vanwong N, Ngamsamut N, Medhasi S, Puangpetch A, Chamnanphon M, Tan-Kam T, et al. Impact of CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in thai children and adolescents with Autism spectrum disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2017;27(2):185-91.
46. Kubota T, Yamaura Y, Ohkawa N, Hara H, Chiba K. Frequencies of CYP2D6 mutant alleles in a normal Japanese population and metabolic activity of dextromethorphan O-demethylation in different CYP2D6 genotypes. *British journal of clinical pharmacology*. 2000;50(1):31-4.
47. Kim E-Y, Lee S-S, Jung H-J, Jung H-E, Yeo C-W, Shon J-H, et al. Robust CYP2D6 genotype assay including copy number variation using multiplex single-base extension for Asian populations. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(23):2043-8.

48. Wan Y-JY, Poland RE, Han G, Konishi T, Zheng Y-P, Berman N, et al. Analysis of the CYP2D6 gene polymorphism and enzyme activity in African-Americans in southern California. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2001;11(6):489-99.
49. Griese E-U, Zanger UM, Brudermanns U, Gaedigk A, Mikus G, Mörike K, et al. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics and Genomics*. 1998;8(1):15-26.
50. Cai W, Nikoloff D, Pan R, De Leon J, Fanti P, Fairchild M, et al. CYP2D6 genetic variation in healthy adults and psychiatric African-American subjects: implications for clinical practice and genetic testing. *The pharmacogenomics journal*. 2006;6(5):343-50.
51. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2004 Jan;75(1):13-33. PubMed PMID: 14749689.
52. Fromm MF. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2000 Feb;38(2):69-74. PubMed PMID: 10706193.
53. Schinkel AH. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Advanced drug delivery reviews*. 1999 Apr 5;36(2-3):179-94. PubMed PMID: 10837715.
54. Wang JS, Ruan Y, Taylor RM, Donovan JL, Markowitz JS, DeVane CL. The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2004 Dec;7(4):415-9. PubMed PMID: 15683552.
55. Yasui-Furukori N, Mihara K, Takahata T, Suzuki A, Nakagami T, De Vries R, et al. Effects of various factors on steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: lack of impact of MDR-1 genotypes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;57(5):569-75.
56. Xing Q, Gao R, Li H, Feng G, Xu M, Duan S, et al. Polymorphisms of the ABCB1 gene are associated with the therapeutic response to risperidone in Chinese schizophrenia patients. *Pharmacogenomics*. 2006;7(7):987-93.

57. Buathet K, Chinvarun Y, Towanabut S, Kijsanayotin P. Association of ABCB1 polymorphism with lamotrigine-resistant epilepsy in Thais. *Thai J Pharm Sci.* 2013;37:146-51.
58. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2001;297(3):1137-43.
59. Li Y, Wang Y, Sun J, Li Y, Yang L. Distribution of the functional MDR1C3435T polymorphism in the Han population of China. *Swiss medical weekly.* 2006;136(23/24):377.
60. Jovanović N, Božina N, Lovrić M, Medved V, Jakovljević M, Peleš AM. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naive patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *European journal of clinical pharmacology.* 2010;66(11):1109-17.
61. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U, Penger A, Asante-Poku S, Zanger UM, et al. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *The Lancet.* 2001;358(9279):383-4.
62. Yoo H-D, Lee S-N, Kang H-A, Cho H-Y, Lee I-K, Lee Y-B. Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone in healthy subjects with CYP2D6*10/*10. *British Journal of Pharmacology.* 2011;164(2b):433-43.
63. Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Ono S, et al. Impact of the ABCB1 Gene Polymorphism on Plasma 9-Hydroxyrisperidone and Active Moiety Levels in Japanese Patients With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2013;33(3):411-4 10.1097/JCP.0b013e31828ecd52.
64. Snoeck E, Van Peer A, Mannens G, Woestenborghs R, Heykants J, Sack M, et al. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology.* 1995;122(3):223-9.
65. Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Walch T, Zernig G, et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *Journal of psychopharmacology.* 2005;19(4):395-401.

66. Krecic-Shepard ME, Park K, Barnas C, Slimko J, Kerwin DR, Schwartz JB. Race and sex influence clearance of nifedipine: results of a population study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000;68(2):130-42.
67. Lieberman JA, Alvir JM, Koreen A, Geisler S, Chakos M, Sheitman B, et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(3):135-215.
68. Brans RG, van Haren NE, van Baal GCM, Schnack HG, Kahn RS, Pol HEH. Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2008;65(11):1259-68.
69. Green SB. How Many Subjects Does It Take To Do A Regression Analysis. *Multivariate Behavioral Research*. 1991 1991/07/01;26(3):499-510.
70. Obermeier M. The Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia: An Established Rating Instrument in Need of Clarification: Citeseer; 2012.
71. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Gompel Pv, Lesage A, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology*. 1996;124(1):57-73.
72. Rossi A, Mancini F, Stratta P, Mattei P, Gismondi R, Pozzi F, et al. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1997;95(1):40-3. 
73. Davies A, Adena MA, Keks NA, Catts SV, Lambert T, Schweitzer I. Risperidone versus haloperidol: I. Meta-analysis of efficacy and safety. *Clinical therapeutics*. 1998;20(1):58-71.
74. Janssen P, Niemegeers C, Awouters F, Schellekens K, Megens A, Meert T. Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-5₂ and dopamine-D₂ antagonistic properties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1988;244(2):685-93.
75. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kollack-Walker S, Zhou W, et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(2):581.

76. Scordo MG, Spina E, Facciola G, Avenoso A, Johansson I, Dahl M-L. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology*. 1999;147(3):300-5.
77. Yoo HD, Lee SN, Kang HA, Cho HY, Lee IK, Lee YB. Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone in healthy subjects with CYP2D6* 10/* 10. *British journal of pharmacology*. 2011;164(2b):433-43.
78. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Journal of women's health*. 2005;14(1):19-29.
79. Farde L, Nyberg S, Oxenstierna G, Nakashima Y, Halldin C, Ericsson B. Positron emission tomography studies on D2 and 5-HT2 receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1995;15(1):19S-23S.
80. Kay SR, Lindenmayer J-P. Outcome predictors in acute schizophrenia: Prospective significance of background and clinical dimensions. *The Journal of nervous and mental disease*. 1987;175(3):152-60.
81. Almoguera B, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Castroman J, Dorado P, Vaquero-Lorenzo C, Fernandez-Piqueras J, et al. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. *Pharmacogenetics and genomics*. 2013;23(11):627-30.
82. Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu FC. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *Journal of neuroscience research*. 2002;69(1):72-9.
83. Kippin TE, Kapur S, van der Kooy D. Dopamine specifically inhibits forebrain neural stem cell proliferation, suggesting a novel effect of antipsychotic drugs. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(24):5815-23.
84. Kastelic M, editor *Impact of CYP 2D6 Polymorphisms on Risperidone Plasma Levels and Response to Acute Antipsychotic Treatment*. 10th European ISSX Meeting; 2008.
85. Barteczek R, Jurica J, Zrustova J, Kasperek T, Pindurova E, Zourkova A. Relevance of CYP2D6 variability in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone. *Neuro endocrinology letters*. 2011;33(2):236-44.

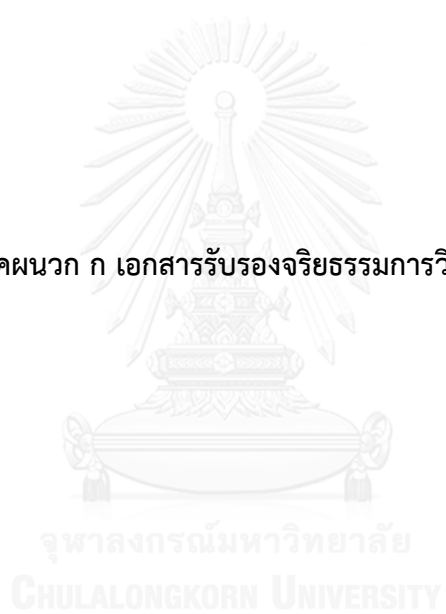
86. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(14):8104-9.
87. Kakihara S, Yoshimura R, Shinkai K, Matsumoto C, Goto M, Kaji K, et al. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *International clinical psychopharmacology*. 2005;20(2):71-8.
88. Nikisch G, Baumann P, Oneda B, Kiessling B, Weisser H, Mathé AA, et al. Cytochrome P450 and ABCB1 genetics: association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia. A pilot study. *Journal of psychopharmacology*. 2011;25(7):896-907.
89. Zhu H-J, Wang J-S, Markowitz JS, Donovan JL, Gibson BB, DeVane CL. Risperidone and paliperidone inhibit p-glycoprotein activity in vitro. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(4):757-64.
90. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug metabolism reviews*. 2009;41(2):67-76.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์



ที่ IRB/RTA ๐๕๕./2558



RL 01_2555

คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก

317 ถนนราชวิถี เขต ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

รหัสโครงการ: Q012h/58

ชื่อโครงการวิจัย : "ความสัมพันธ์ระหว่างแปรผันทางพันธุกรรมของยีนซีพ 2 ดี 6 ยีนเอบีซีบี 1 และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมตอบสนองทางคลินิกต่อยาริสเพอริโดนในผู้ป่วยจิตเภทชาวไทย"
[ASSOCIATION OF GENETIC VARIANTS IN CYP2D6, ABCB1 GENES AND NON-GENETIC FACTORS WITH CLINICAL RESPONSE TO RISPERIDONE IN THAI PATIENT.]

เลขที่โครงการวิจัย : -

ชื่อผู้วิจัยหลัก: ร้อยเอกวัชรดนัย ไตรสุวรรณ

สังกัดหน่วยงาน: คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานที่ทำการวิจัย: โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เอกสารรับรอง :

1. โครงร่างการวิจัยฉบับภาษาไทย ฉบับที่ 2 วันที่ 30 เมษายน 2558
2. เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ฉบับที่ 3 วันที่ 25 พฤษภาคม 2558
3. หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย ฉบับที่ 3 วันที่ 25 พฤษภาคม 2558
4. เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (สำหรับผู้ปกครอง) ฉบับที่ 3 วันที่ 25 พฤษภาคม 2558
5. หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (สำหรับผู้ปกครอง) ฉบับที่ 3 วันที่ 25 พฤษภาคม 2558
6. เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย(สำหรับเด็กอายุ 15-18ปี) ฉบับที่ 3 วันที่ 25 พฤษภาคม 2558
7. หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (สำหรับเด็กอายุ 15-18ปี) ฉบับที่ 3 วันที่ 25 พฤษภาคม 2558
8. แบบบันทึกข้อมูลสำหรับการวิจัย (Case Record Form) ฉบับที่ 2 วันที่ 30 เมษายน 2558
9. ประวัติย่อ ร.อ.วัชรดนัย ไตรสุวรรณ ฉบับที่ 1 วันที่ 16 มีนาคม 2558
10. ประวัติย่อ พ.ท.ผดุงเกียรติ เชาวกระแสนันท์ ฉบับที่ 1 วันที่ 16 มีนาคม 2558
11. ประวัติย่อ ผศ.ภญ.ดร.พิมล กิจสนาโยธิน ฉบับที่ 1 วันที่ 16 มีนาคม 2558

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก ว่าสอดคล้องกับปฏิญญาเฮลซิงกิ และแนวปฏิบัติ ICH GCP

วันที่รับรองด้านจริยธรรมของโครงร่างการวิจัย: 27 พฤษภาคม 2558

วันสิ้นสุดการรับรอง: 26 พฤษภาคม 2559

ความถี่ของการส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย: 1 ปี

พลตรีหญิง.....

(เยาวนา ธนะพัฒน์)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

พันเอก.....

(สหพล อนันต์นำเจริญ)

เลขานุการและอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.



คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก

ชั้น 5 อาคารพระมงกุฎเกล้าเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

317/5 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทรศัพท์, (662) 763-4297, (662) 763-4270 โทรสาร (662) 354-9011

www.irbrta.pmk.ac.th, www.amed.go.th/rtamed/irbrta/ E-mail; irbrta@yahoo.com, irbrta@amed.go.th

ที่ IRBRTA 0623 /2559

19 พฤษภาคม 2559

เรื่อง ตอบรับรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย และการขอต่ออายุการรับรองโครงร่างการวิจัย
เรียน ร้อยเอก วัชรดนัย ไตรสุวรรณ
อ้างถึง บันทึกข้อความ ภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ กวพ 20/2559 ลง 22 เมษายน 2559

ตามที่ ท่านได้ส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย และขอต่ออายุการรับรองโครงร่างการวิจัย เรื่อง “ความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันทางพันธุกรรมของยีนซีพี2ดี6 ยีนเอซีซีบี 1 และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการตอบสนองทางคลินิกต่อยาริสเพอริโดนในผู้ป่วยจิตเภทชาวไทย” [ASSOCIATION OF GENETIC VARIANTS IN CYP2D6, ABCB1 GENES AND NON-GENETIC FACTORS WITH CLINICAL RESPONSE TO RISPERIDONE IN THAI PATIENT] (Q012h/58) นั้น คณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก ได้ทบทวนแล้ว จึงขอตอบรับรายงานดังกล่าว และต่ออายุการรับรองต่อโครงร่างการวิจัย 1 ปี

วันที่รับรองต่อโครงร่างการวิจัย:	19 พฤษภาคม 2559
วันสิ้นสุดการรับรอง:	18 พฤษภาคม 2560
ความถี่ในการส่งรายงานความก้าวหน้า	1 ปี

จึงเรียนมาเพื่อกรุณาทราบ

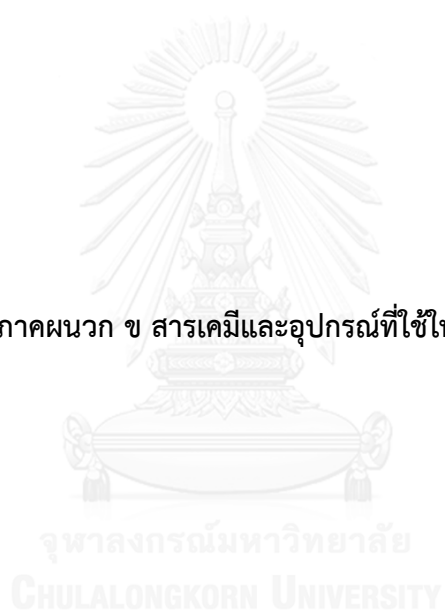
ขอแสดงความนับถือ

พลตรีหญิง

(เยาวนา ธนะพัฒน์)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย
กรมแพทยทหารบก

ภาคผนวก ข สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย



รายการสารเคมีและบริษัทผู้ผลิต

สารเคมี

Erythrocyte lysis buffer

Phosphate Buffer Saline (PBS)

QIAmp DNA Blood Mini Kit*

Taqman Genotyping assay

(rs1135840 rs1065852 rs1045642)

Taqman Universal PCR Master Mix without UNG

DNase free water

บริษัทผู้ผลิต

QIAGEN, Germany

Life technologies, USA

QIAGEN, Germany

Applied Biosystem, USA

Applied Biosystem, USA

Applied Chem, Germany



รายละเอียดชุดสกัด DNA

QIAamp DNA Blood Mini Kit* (Kit Contents)

QIAamp DNA Kits	Blood Mini (250)
Catalog no.	51106
Number of pages	250
QIAamp Mini Spin Columns	250
Collection Tubes (2 ml)	750
Buffer AL*	2 x 33 ml
Buffer ATL	-
Buffer AW1* (concentrate)	98 ml
Buffer AW2 [†] (concentrate)	66 ml
Buffer AE	60 ml
QIAGEN [®] Protease	1 vial
Protease Solvent [†]	5.5 ml
Proteinase K	-
Selection Guide	1

* Contains chaotropic salt. Not compatible with disinfecting agents containing bleach

[†] Contains sodium azide as preservative

รายการอุปกรณ์ เครื่องมือและบริษัทผู้ผลิต

อุปกรณ์และเครื่องมือ

K3EDTA tube

Serum clot activator tube

เครื่อง centrifuge Hemle Z283K

เครื่อง centrifuge Mikro 120

เครื่อง Vortex mixer

เครื่อง NanoDrop™ 1000 spectrophotometer

MicroAmp Optical 96-well reaction plate

MicroAmp Optical Adhesive Film kit

StepOnePlus™ Real-Time PCR System

ARCHITECT รุ่น i1000SR

บริษัทผู้ผลิต

BD vacutainer, USA

BD vacutainer, USA

Hemle Laboratory GmbH, Germany

Hettich Zentrifugen, USA

Labnet International Inc., USA

Thermo Scientific, USA

Applied Biosystem, USA

Applied Biosystem, USA

Applied Biosystem, USA

Abbott, USA



ตารางที่ 31 แสดงความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ SNPs ในยีน *CYP2D6* และ *ABCB1* ในผู้ป่วย 50 ราย และการทดสอบสมมติฐานไค-สแควร์ด้วย Chi-square test

SNPs	Genotypes	Observed	%	Expected
<i>CYP2D6</i> *2	(-/-)	37	74	37.85
	(-/*2)	13	26	11.31
	(*2/*2)	0	0	0.85
	total	50		
$\chi^2 = 1.1164, p = 0.2907, \text{d.f.} = 1$				
<i>CYP2D6</i> *10	(-/-)	9	18	8
	(-/*10)	22	44	24
	(*10/*10)	19	38	18
	total	50		
$\chi^2 = 0.3472, p = 0.5557, \text{d.f.} = 1$				
<i>ABCB1</i> 3435 C>T	CC	18	36	18.61
	CT	25	50	23.79
	TT	7	14	7.61
	total	50		
$\chi^2 = 0.1293, p = 0.7191, \text{d.f.} = 1$				



ภาคผนวก ง แบบประเมินในงานวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

PANSS RATING FORM

		<u>absent</u>	<u>minimal</u>	<u>mild</u>	<u>moderate</u>	<u>moderate severe</u>	<u>severe</u>	<u>extreme</u>
P1	Delusions	1	2	3	4	5	6	7
P2	Conceptual disorganisation	1	2	3	4	5	6	7
P3	Hallucinatory behaviour	1	2	3	4	5	6	7
P4	Excitement	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosity	1	2	3	4	5	6	7
P6	Suspiciousness/persecution	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostility	1	2	3	4	5	6	7
N1	Blunted affect	1	2	3	4	5	6	7
N2	Emotional withdrawal	1	2	3	4	5	6	7
N3	Poor rapport	1	2	3	4	5	6	7
N4	Passive/apathetic social withdrawal	1	2	3	4	5	6	7
N5	Difficulty in abstract thinking	1	2	3	4	5	6	7
N6	Lack of spontaneity & flow of conversation	1	2	3	4	5	6	7
N7	Stereotyped thinking	1	2	3	4	5	6	7
G1	Somatic concern	1	2	3	4	5	6	7
G2	Anxiety	1	2	3	4	5	6	7
G3	Guilt feelings	1	2	3	4	5	6	7
G4	Tension	1	2	3	4	5	6	7
G5	Mannerisms & posturing	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depression	1	2	3	4	5	6	7
G7	Motor retardation	1	2	3	4	5	6	7
G8	Uncooperativeness	1	2	3	4	5	6	7
G9	Unusual thought content	1	2	3	4	5	6	7
G10	Disorientation	1	2	3	4	5	6	7
G11	Poor attention	1	2	3	4	5	6	7
G12	Lack of judgement & insight	1	2	3	4	5	6	7
G13	Disturbance of volition	1	2	3	4	5	6	7
G14	Poor impulse control	1	2	3	4	5	6	7
G15	Preoccupation	1	2	3	4	5	6	7
G16	Active social avoidance	1	2	3	4	5	6	7

Clinical Global Impression (CGI)

1. Severity of Illness

Considering your total clinical experience with this particular population, how mentally ill is the patient at this time?

- 0 = Not assessed 4 = Moderately ill
 1 = Normal, not at all ill 5 = Markedly ill
 2 = Borderline mentally ill 6 = Severely ill
 3 = Mildly ill 7 = Among the most extremely ill patients

2. Global Improvement: Rate total improvement whether or not, in your judgement, it is due entirely to drug treatment. Compared to his condition at admission to the project, how much has he changed?

- 0 = Not assessed 4 = No change
 1 = Very much improved 5 = Minimally worse
 2 = Much improved 6 = Much worse
 3 = Minimally improved 7 = Very much worse

3. Efficacy Index: Rate this item on the basis of drug effect only.

Select the terms which best describe the degrees of therapeutic effect and side effects and record the number in the box where the two items intersect.

EXAMPLE: Therapeutic effect is rated as 'Moderate' and side effects are judged 'Do not significantly interfere with patient's functioning'.

Therapeutic effect		Side effects			
		None	Do not significantly interfere with patient's functioning	Significantly interferes with patient's functioning	Outweighs therapeutic effect
Marked	Vast improvement. Complete or nearly complete remission of all symptoms	01	02	03	04
Moderate	Decided improvement. Partial remission of symptoms	05	06	07	08
Minimal	Slight improvement which doesn't alter status of care of patient	09	10	11	12
Unchanged or worse		13	14	15	16
Not assessed = 00					

Reproduced from Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ร้อยเอก วัชรดนัย ไตรสุวรรณ เกิดวันที่ 15 มิถุนายน 2524 ที่กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาในระดับเกสัชศาสตรบัณฑิต จากคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2546 เข้าทำงานที่บริษัทโนโวโนร์ดีสค์ ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด ในตำแหน่งผู้แทนขาย ก่อนเข้ารับราชการในตำแหน่งเภสัชกร ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าจนถึงปัจจุบัน โดยลาราชการเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา ภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2556

