

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาเมทฟอร์มินเสริม ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีกลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิก จากการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่

วันรับ : 12 เมษายน 2563

วันแก้ไข : 30 สิงหาคม 2563

วันตอบรับ : 31 สิงหาคม 2563

พงศ์ลดา ชื่นชูจิตร, พ.บ.

โรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ราชนครินทร์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาเมทฟอร์มินเสริมในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีกลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิกจากการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่

วิธีการ : เป็นการศึกษาเชิงทดลองไปข้างหน้าโดยวิธีการสุ่มแบบเปิดเป็นเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยจิตเภทอายุ 18-45 ปี ที่มีกลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิกจากการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ ณ โรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ราชนครินทร์ จำนวน 50 คน สุ่มผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานกับกลุ่มที่ได้รับยาเมทฟอร์มินเสริมขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ประเมินประสิทธิผลจากการเปลี่ยนแปลงค่าความผิดปกติทางเมตาบอลิก และติดตามความปลอดภัยจากการข้างเคียง ผลตรวจเลือดและความร่วมมือในการรับประทานยาที่ก่อนเริ่มการศึกษา และที่เวลาหนึ่ง สาม และ หก เดือน

ผล : เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มควบคุม พบว่ากลุ่มทดลองที่ได้รับยาเมทฟอร์มินเสริมมีระดับน้ำตาลในเลือดลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่เดือนแรกจนตลอดระยะเวลาการศึกษา และเมื่อสิ้นสุดการทดลองในเดือนที่ 6 มีขนาดรอบเอวลดลงและระดับ HDL คอเลสเตอรอลเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p = .04$ และ $p = .02$ ตามลำดับ) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับความดันเลือดและระดับไตรกลีเซอไรด์ ผู้ร่วมทดลองอาการข้างเคียงที่พบคือ ไม่สบายท้อง คลื่นไส้/อาเจียน และง่วงนอน พบมากที่สุดในเดือนแรกและลดลงได้เอง ตรวจพบเอนไซม์ตับสูงกว่าปกติเล็กน้อยโดยไม่พบอาการทางคลินิก ผู้ป่วยร้อยละ 76.2 สามารถทนต่อยาและมีความร่วมมือในการรับประทานยาในระดับดีมาก

สรุป : ยาเมทฟอร์มินมีประสิทธิผลและความปลอดภัย เป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้เสริมในการดูแลรักษาอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิกในผู้ป่วยจิตเภทที่ใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่

คำสำคัญ : กลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิก ยาเมทฟอร์มิน ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ โรคจิตเภท

ติดต่อผู้นิพนธ์ : พงศ์ลดา ชื่นชูจิตร; e-mail: ponglada51@gmail.com

Original article

Efficacy and safety of metformin as adjunctive treatment of metabolic syndrome caused by second generation antipsychotic (SGAs) in schizophrenia patients

Received : 12 April 2020

Revised : 30 August 2020

Accepted : 31 August 2020

Ponglada Chuenchoojit, M.D.

Nakhon Sawan Rajanagarindra Psychiatric Hospital

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of metformin as an adjunctive treatment of metabolic syndrome in schizophrenia patients using second-generation antipsychotics (SGAs).

Methods: This was a six months open-labelled, randomized, prospective trial at Nakhon Sawan Rajanagarindra Psychiatric Hospital. Fifty schizophrenia patients aged between 18 and 45 who were diagnosed with metabolic syndrome after receiving SGAs were selected and randomized into two groups with the control group received treatment- as- usual, while the experimental group receiving adjunctive treatment of 1,000 mg of metformin daily. The metabolic parameters as well as blood chemistry, self-reported of side effects and drug compliance were measured at baseline, one, three and six months.

Results: There were statistically significant reductions in fasting blood sugar (FBS) in the experimental group at all points of the evaluation compared to the control group. At the end of 6 months, the experimental group showed a significant reduction in waist circumference and an increase in high-density lipoprotein more than the control group. No significant change in blood pressure nor triglyceride were recorded. Abdominal discomfort, nausea/vomiting, and drowsiness were the most common side effects reported in the first month and abated on their own. In some participants, the liver enzymes were slightly higher than average, with no clinical symptoms, and 76.2% were tolerant and had good adherence.

Conclusion: Metformin is effective and safe. It is a possible alternative therapy for the treatment of metabolic disorders in schizophrenic patients taking newer antipsychotic drugs.

Keywords: metabolic syndrome, metformin, second generation antipsychotic, schizophrenia

Corresponding author: Ponglada Chuenchoojit; e-mail: ponglada51@gmail.com

บทนำ

การเกิดความผิดปกติทางเมตาบอลิกในผู้ป่วยโรคจิตเภทมีหลายสาเหตุ หนึ่งในนั้นเกิดจากตัวยารักษาโรคจิตเอง^{1,2} โดยเฉพาะยากกลุ่มใหม่ (second generation antipsychotic; SGAs) ซึ่งมีผลข้างเคียงทำให้อยากอาหารง่วงซึม และเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน³ ผู้ป่วยที่ใช้ยา SGAs จะเกิดความผิดปกติทางเมตาบอลิกมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยานี้สามเท่า และมากกว่าผู้ที่ได้รับยากกลุ่มเก่า (first generation antipsychotics; FGAs) สามเท่าเมื่อติดตามไปนาน 3 ปี⁴ ความผิดปกตินี้เริ่มเกิดตั้งแต่ 8-12 สัปดาห์หลังได้รับยารักษาโรคจิต⁵ โดยพบมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (มากกว่าร้อยละ 7) น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น และไขมันในเลือดแย่ง ยาที่มีผลมากคือ olanzapine, clozapine และ risperidone^{6,7} ผู้ป่วยโรคจิตเภทจึงมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าประชากรทั่วไป 2-3 เท่า⁸ ในขณะที่ตัวผู้ป่วยนั้นปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพเองได้ยาก⁹⁻¹¹ เช่นเดียวกับข้อมูลจากคลินิกให้การบริบาลเฉพาะโรคจิตเภทของโรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ราชนครินทร์ที่ดำเนินการในปี พ.ศ. 2559-2561 พบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีปัญหาความผิดปกติทางเมตาบอลิกหลังได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่เกิดผลสำเร็จของกระบวนการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพที่ค่อนข้างน้อย

ปัจจุบันมีการพัฒนายาที่รบกวนระบบเมตาบอลิกน้อย เช่น aripipazole, paliperidone¹² และมีการใช้มากขึ้น แต่ทางเลือกอื่นที่สามารถลดกลุ่มอาการนี้ได้ผลและน่าสนใจอีกทางหนึ่งคือยาเมทฟอร์มิน¹³⁻¹⁵ ซึ่งเป็นยาเบาหวานกลุ่ม biguanide ออกฤทธิ์ลดการสร้างกลูโคสที่ตับ นำกลูโคสกลับเข้าสู่เซลล์ เพิ่มการสะสมไกลโคเจนในกล้ามเนื้อ เพิ่มความไวของอินซูลิน และเพิ่มการแตกตัวของน้ำตาลแบบไม่ใช้ออกซิเจน จึงช่วยลดระดับน้ำตาลโดยไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและไม่เพิ่มความอยากอาหาร^{16,17} เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาน้อยและไม่ส่งผลต่อระดับยารักษาโรคจิตเพราะไม่ถูกกำจัดโดย CYP450¹⁸ ขนาดที่ใช้ทั่วไปคือ 500-3,000 มิลลิกรัม (มก.) ต่อวัน และต้องอยู่ในการควบคุมดูแลของแพทย์ ในต่างประเทศมีการใช้ยาเมทฟอร์มินรักษากลุ่มอาการความผิดปกติทาง

เมตาบอลิกจากการได้รับยารักษาโรคจิตพบว่าช่วยลดน้ำหนักในทั้งผู้ที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน¹⁹ ผู้ที่ใช้ยา olanzapine มีการเพิ่มของน้ำหนักตัวลดลง²⁰⁻²² ช่วยลดรอบเอวและ body mass index ในผู้ป่วยจิตเวชเด็กและวัยรุ่นที่มีน้ำหนักเกินร่วมกับน้ำตาลผิดปกติจากการได้รับยากกลุ่ม SGAs^{8,19} ยาเมทฟอร์มินขนาด 1,000 มก. ต่อวัน ป้องกันภาวะความผิดปกติทางเมตาบอลิกในผู้ที่ใช้ยา risperidone ได้ผล²⁴ แต่ไม่ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน¹⁹ ยานี้จึงเป็นทางเลือกสำหรับผู้ที่ไม่สามารถเปลี่ยนไปใช้ยาที่รบกวนระบบเมตาบอลิกน้อยกว่า²⁵ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อายุน้อยและเพิ่งเริ่มได้รับยา^{26,27} แต่ในประเทศไทยยาเมทฟอร์มินยังไม่ถูกนำมาศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีปัญหาความผิดปกติทางเมตาบอลิกจากการใช้ยา SGAs ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาดังกล่าว เพื่อเป็นทางเลือกในการดูแลผู้ป่วยโรคจิตเภทให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

วิธีการ

การศึกษานี้เป็น open-label, randomize, prospective, comparative, single centered, parallel group study ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคจิตเภทที่รับบริการในคลินิกให้การบริบาลเฉพาะโรคจิตเภท โรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ราชนครินทร์ และมีปัญหาความผิดปกติทางเมตาบอลิกหลังจากได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ โดยเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิกของ NCEP ATPIII (National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel guidelines) คือ มีความผิดปกติอย่างน้อย 3 ข้อใน 5 ข้อ ได้แก่ 1) อ้วนลงพุง โดยเส้นรอบเอวในผู้ชาย > 90 ซม. หรือผู้หญิง > 80 ซม. 2) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride; TGL) \geq 150 mg/dl 3) เอชดีแอลคอเลสเตอรอล (HDL cholesterol) ในผู้ชาย \leq 40 mg/dl หรือผู้หญิง \leq 50 mg/dl 4) ความดันเลือด \geq 130/85 mmHg หรือใช้ยาลดความดันเลือดอยู่ และ 5) น้ำตาลขณะอดอาหาร (fasting blood sugar; FBS) \geq 110 mg/dl

จำนวนกลุ่มตัวอย่างเทียบจากตารางของ Krejcie และ Morgan โดยกำหนดสัดส่วนของลักษณะที่สนใจใน

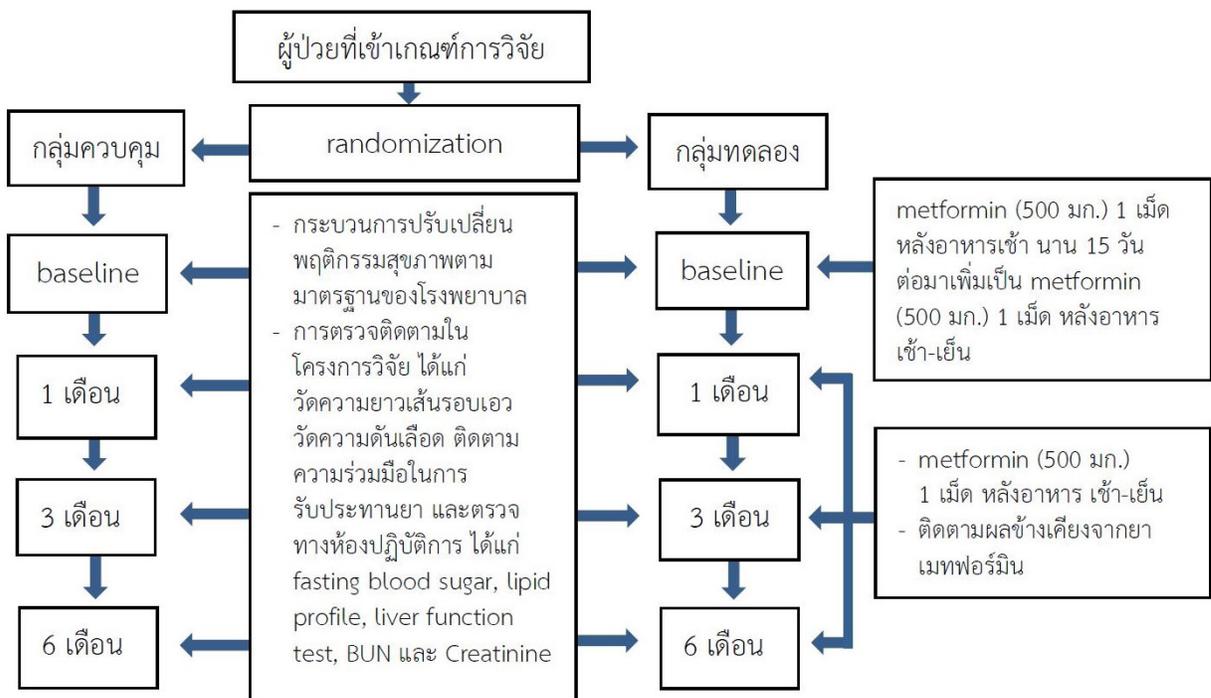
ประชากรเท่ากับ 0.5 ระดับความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้เท่ากับร้อยละ 5 และระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ได้ขนาดประชากรเท่ากับ 40 คน ซึ่งในการวิจัยนี้ได้เพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างขึ้นเป็น 50 คนเพื่อป้องกันการสูญเสียของสมาชิกกลุ่มในระหว่างการทดลอง แบ่งเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมอย่างละ 25 คน

ประชากรเป็นผู้ป่วยที่มารับบริการระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2561 - ตุลาคม พ.ศ. 2562 ที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ราชชนครินทร์ ใช้เกณฑ์ในการคัดเลือกคือ เป็นผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์ DSM-IV/ DSM-5 อายุ 18-45 ปี ทั้งหญิงและชาย ที่ได้รับยา SGAs (risperidone/olanzapine/quetiapine หรือ clozapine) มาไม่ต่ำกว่า 3 เดือน อาการทางจิตสงบ ร่วมกับความผิดปกติทางเมตาบอลิกตามเกณฑ์ของ NCEP ATPIII และสมัครใจเข้าร่วมการศึกษา เกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร มีโรคทางอายุรกรรมหรือมีการใช้สุรายาเสพติดที่ยังควบคุมไม่ได้ มีข้อห้ามหรือได้รับยาเมทฟอร์มิน

อยู่ก่อนแล้ว ได้รับยาอื่นที่มีผลต่อน้ำหนักตัว หรือมีภาวะบกพร่องทางการเรียนรู้ สุ่มตัวอย่างโดยผู้วิจัยจับฉลากแบบไม่ใส่กลับคืนจากฉลาก 50 ใบ ประกอบด้วยกลุ่มควบคุมจำนวน 25 ใบ (รหัส A01-A25) และกลุ่มทดลองจำนวน 25 ใบ (รหัส B01-B25) กลุ่มควบคุมได้รับการดูแลตามปกติด้วยกระบวนการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพตามมาตรฐาน และกลุ่มทดลองได้รับยาเมทฟอร์มิน 1,000 มก. ต่อวัน เสริมกับการดูแลตามกระบวนการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพตามมาตรฐาน นัดตรวจติดตามที่ระยะ 1, 3 และ 6 เดือน กระบวนการวิจัยแสดงดังภาพที่ 1

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาในการสรุปข้อมูลพื้นฐาน วิเคราะห์ข้อมูลที่มีการวัดซ้ำด้วย repeated measure ANOVA ตามแนวทางการวิเคราะห์ของ Greenhouse-Geisser จัดการข้อมูลสูญหาย (missing data) ด้วยวิธีการ Pairwise deletion

ประเมินประสิทธิผลของยาเมทฟอร์มินด้วยการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของกลุ่มอาการความผิดปกติทาง



ภาพที่ 1 แผนภูมิแสดงกระบวนการวิจัย

เมตาบอลิกระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดย independent t-test และภายในกลุ่มทดลองก่อนและหลัง รับประทานเมทฟอร์มินเสริมโดย paired sample t-test ติดตาม จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะความผิดปกติทางเมตาบอลิกตาม เกณฑ์ของแต่ละกลุ่มเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ด้านความปลอดภัย ใช้การบันทึกผลข้างเคียงจากยาด้วยรายงานด้วยตัวเอง (self-report) จำนวนครั้งที่พบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ ผิดปกติเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มโดยใช้การวิเคราะห์ chi-square test และ Fisher's exact test เมื่อจำนวนความถี่ ที่คาดหวังที่น้อยกว่า 5 มีจำนวนเกินร้อยละ 20 และติดตาม ความร่วมมือในการรับประทานยาโดยการนับเม็ดยาและ คำนวณเป็นร้อยละในการรับประทานยา ข้อมูลที่มีนัยสำคัญ ทางสถิติคือ p-value น้อยกว่าหรือเท่ากับ .05

โครงร่างวิจัยฉบับสมบูรณ์ได้รับการทบทวนและ เห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (ด้านสุขภาพจิต และจิตเวช) โรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ราชชนครินทร์ เลขที่ 05/2561 ลงวันที่ 1 พฤศจิกายน 2561

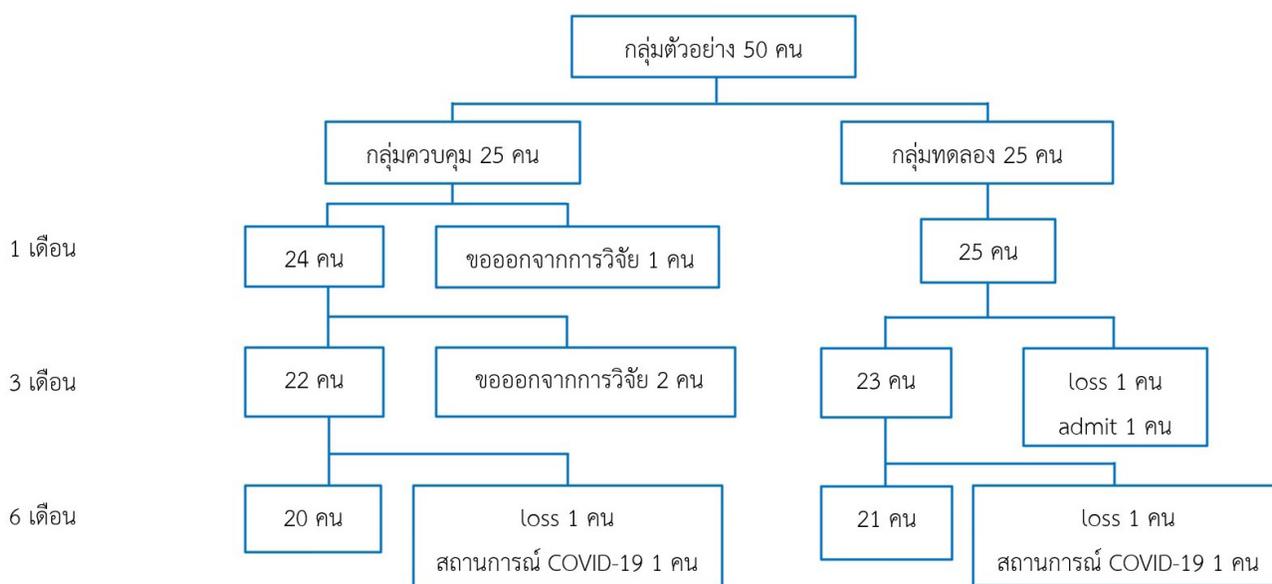
ผล

กลุ่มตัวอย่าง 50 คน เป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง กลุ่มละ 25 คน เมื่อสิ้นสุดการศึกษา กลุ่มควบคุมเหลือ 20 คน กลุ่มทดลองเหลือ 21 คน สาเหตุของการออกจากการวิจัย แสดงดังภาพที่ 2

กลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีกลุ่มตัวอย่างเพศชาย และเพศหญิงจำนวนเท่ากันคือ ชาย 16 คน และหญิง 9 คน อายุเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างใกล้เคียงกันคือ 34-35 ปี ข้อมูล พื้นฐานค่าเฉลี่ยขนาดรอบเอว ความดันเลือดตัวบนและตัวล่าง ระดับ HDL และระดับ FBS ของกลุ่มตัวอย่างควบคุมและกลุ่ม ทดลองไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แสดงดังตารางที่ 1

กลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิก

กลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิกระหว่าง กลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือน พบว่าค่าเฉลี่ยระดับน้ำตาลในเลือดของกลุ่มทดลองลดลง มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญตลอดการติดตามในการ ศึกษาในเดือนที่ 1, 3 และ 6 และในเดือนที่ 6 กลุ่มทดลอง มีขนาดรอบเอวลดลงและระดับ HDL เพิ่มขึ้นมากกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมี



ภาพที่ 2 แผนภูมิแสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างตั้งแต่เริ่มต้นและสิ้นสุดการวิจัย

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและค่าเมตาบอลิกของกลุ่มตัวอย่างก่อนให้การรักษาความผิดปกติทางเมตาบอลิก

ตัวแปร	กลุ่มควบคุม (n = 25)	กลุ่มทดลอง (n = 25)	P value ^a
เพศ	จำนวน (ร้อยละ)		
ชาย	16 (64)	16 (64)	1.00 ^b
หญิง	9 (36)	9 (36)	
	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน		
อายุ (ปี)	34.40 ± 6.7	35.36 ± 5.58	.58
ขนาดรอบเอว (ซม.)	90.68 ± 6.06	93.53 ± 8.1	.08
ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (fasting blood sugar; FBS): mg/dl	118.00 ± 35.33	126.88 ± 20	.25
ความดันเลือดตัวบน (systolic blood pressure; SBP): mmHg	138 ± 11.18	130.80 ± 14.12	.29
ความดันเลือดตัวล่าง (diastolic blood pressure; DBP): mmHg	92.40 ± 6.64	85.80 ± 9.1	.06
ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride): mg/dl	181.76 ± 58.87	199.80 ± 31.97	.09
High density lipoprotein (HDL): mg/dl	44.00 ± 11.88	42.64 ± 7.69	.08
คอเลสเตอรอล (Cholesterol): mg/dl	245.80 ± 50.36	260.84 ± 45.83	.96

^a Independent t-test, ^b Chi-square test

นัยสำคัญของการเปลี่ยนแปลงระดับ triglyceride และความดันเลือดระหว่างกลุ่มตัวอย่าง แสดงดังตารางที่ 2

ค่าเมตาบอลิกของกลุ่มทดลองก่อนและหลังได้รับยาเมทฟอร์มินพบว่า ค่าเฉลี่ยขนาดรอบเอว ระดับ triglyceride และ FBS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตลอดการติดตามในเดือนที่ 1, 3 และ 6 โดยเมื่อสิ้นสุดการวิจัยเดือนที่ 6 พบรอบเอวลดลงเฉลี่ย 5.9 ซม. ระดับ triglyceride ลดลงเฉลี่ย 16.9 mg/dl และระดับ FBS ลดลงเฉลี่ย 33.9 mg/dl ส่วนค่าเฉลี่ยระดับความดันเลือดตัวบน (SBP) ลดลงและค่าเฉลี่ยระดับ HDL เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในเดือนที่ 3 และ 6 โดยเมื่อสิ้นสุดการศึกษาระดับความดันเลือดตัวบนลดลงเฉลี่ย 3.7 มม.ปรอท และระดับ HDL เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 2.8 mg/dl แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับระดับความดันเลือดตัวล่าง (DBP) แสดงดังตารางที่ 3

เมื่อสิ้นสุดการศึกษา กลุ่มควบคุมยังคงมีผลการตรวจเข้าเกณฑ์ของการวินิจฉัยภาวะกลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิกตามเกณฑ์ NCEP III ในขณะที่กลุ่มทดลองมีผลการตรวจไม่เข้าเกณฑ์ของการวินิจฉัยภาวะกลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิกฯ จำนวน 5 คน คำนวณ absolute risk reduction (ARR) เท่ากับร้อยละ 20 มีค่า number need to treat (NNT) เท่ากับ 5

ความปลอดภัยในการใช้ยาเมทฟอร์มิน

อาการข้างเคียง การศึกษานี้พบการเกิดผลข้างเคียงจากยาเมทฟอร์มินมากที่สุดในเดือนที่ 1 อาการที่พบ 3 อันดับแรกได้แก่ ไม่สบายท้อง (ร้อยละ 64) คลื่นไส้/อาเจียน (ร้อยละ 40) และง่วงนอน (ร้อยละ 28) ผลข้างเคียงลดลงในเดือนต่อ ๆ มา ผู้ป่วย 1 ใน 3 มีอาการตลอดระยะเวลาที่ศึกษาแต่ไม่รุนแรง ในเดือนที่ 3 พบผู้ป่วย 1 รายแจ้งว่ารู้สึกไม่สบายตัว มีอัสติ ตัวสั่น วิดกกังวลมากขึ้น เป็นหลังจากที่ไปดื่มเบียร์

ตารางที่ 2 ค่าเมตาบอลิกของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ก่อนและหลังเข้าร่วมการวิจัย ณ ก่อนให้การรักษาและหลังรักษาแล้ว 1, 3 และ 6 เดือน

ตัวแปร	ระยะเวลา	ค่าเมตาบอลิก (Mean; SD)		Mean difference	P Value ^a
		กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง		
ขนาดรอบเอว (ซม.)	baseline	90.68 (5.80)	93.53 (8.10)	-2.85	.08
	1 เดือน	90.88 (7.49)	92.73 (7.64)	-1.85	.35
	3 เดือน	91.22 (6.11)	90.75 (6.77)	-0.47	.76
	6 เดือน	91.40 (6.35)	87.66 (6.26)	3.74	.04*
Fasting blood sugar (FBS); mg/dl	baseline	118.00 (35.32)	126.88 (20.01)	-8.88	.25
	1 เดือน	118.38 (34.62)	100.60 (16.62)	17.78	.04*
	3 เดือน	118.95 (36.52)	96.04 (12.88)	22.91	.03*
	6 เดือน	116.85 (35.04)	92.95 (9.28)	23.90	.03*
Systolic blood pressure (SBP); mmHg	baseline	138.00 (11.18)	130.80 (14.12)	7.20	.29
	1 เดือน	132.25 (29.66)	129.20 (17.06)	3.05	.35
	3 เดือน	134.55 (11.00)	125.21 (17.02)	9.33	.33
	6 เดือน	135.5 (12.76)	127.14 (14.54)	8.36	.45
Diastolic blood pressure (DBP); mmHg	baseline	92.40 (6.63)	85.80 (9.09)	6.60	.06
	1 เดือน	90.00 (9.78)	80.40 (16.45)	9.60	.24
	3 เดือน	88.64 (8.89)	81.52 (10.81)	7.11	.33
	6 เดือน	88.50 (8.75)	81.67 (10.64)	6.83	.15
Triglyceride (TGL); mg/dl	baseline	181.76 (58.57)	199.80 (31.97)	-18.04	.09
	1 เดือน	187.50 (55.19)	193.96 (30.61)	-6.46	.51
	3 เดือน	190.27 (54.27)	184.96 (32.17)	5.31	.61
	6 เดือน	188.25 (54.63)	182.90 (31.14)	5.35	.31
High density lipoprotein (HDL); mg/dl	baseline	44.00 (11.88)	42.64 (7.69)	1.36	.08
	1 เดือน	43.79 (10.75)	43.44 (7.36)	0.35	.48
	3 เดือน	45.41 (12.14)	44.56 (8.42)	0.84	.66
	6 เดือน	43.10 (12.83)	45.47 (7.78)	-2.38	.04*

* Statistically significant, ^a Independent t-test

ในงานวิจัย และได้รับไว้ในโรงพยาบาล ไม่พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือภาวะเลือดเป็นกรดเกิน อาการทางจิตสงบ ไม่พบภาวะถอนพิษสุรา ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามมาตรฐานและออกจากการวิจัย

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจเลือดที่ระยะเวลา 1 เดือน 3 เดือน และ 6 เดือน กลุ่มทดลองพบค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นเกินค่าปกติมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมี

นัยสำคัญ ผู้ป่วยกลุ่มทดลองมากกว่าร้อยละ 60 พบมีค่า SGOT และ SGPT สูงเกินกว่าค่ามาตรฐานอ้างอิง โดยแต่ละครั้งพบว่าสูงกว่าค่าปกติ 5-14 U/L (ไม่สูงเกิน 1.5 เท่า)

ความร่วมมือในการรับประทานยา ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการรับประทานยาอยู่ในระดับดีมากจำนวนเพิ่มขึ้นคือ ร้อยละ 36 ร้อยละ 47.8 และร้อยละ 76.2 ในเดือนที่ 1, 3 และ 6 ตามลำดับ

ตารางที่ 3 ค่าเมตาบอลิกของกลุ่มทดลองก่อนและหลังได้รับยาเมทฟอร์มินเสริม ณ เดือนที่ 1, 3 และ 6

ตัวแปร	ระยะเวลา	ค่าเมตาบอลิก (Mean; SD)	mean difference from baseline	CI		P value ^a
				Lower	Upper	
ขนาดรอบเอว (ซม.)	baseline	93.53 (8.10)	-	-	-	-
	1 เดือน	92.73 (7.64)	-0.80	-2.23	-0.51	.04*
	3 เดือน	90.75 (6.77)	-2.78	-3.96	-0.23	≤.01*
	6 เดือน	87.66 (6.26)	-5.87	-9.04	-1.73	≤.01*
Fasting blood sugar (FBS); mg/dl	baseline	126.88 (20.01)	-	-	-	-
	1 เดือน	100.60 (16.62)	-26.28	-33.42	-19.13	≤.01*
	3 เดือน	96.04 (12.88)	-30.84	-34.14	-22.37	≤.01*
	6 เดือน	92.95 (9.28)	-33.93	-38.36	-24.39	≤.01*
Systolic blood pressure (SBP); mmHg	baseline	130.80 (14.12)	-	-	-	-
	1 เดือน	129.20 (17.06)	-1.60	-3.98	4.17	.21
	3 เดือน	125.21 (17.02)	-5.58	-7.96	3.21	.01*
	6 เดือน	127.14 (14.54)	-3.66	-6.18	-0.78	.01*
Diastolic blood pressure (DBP); mmHg	baseline	85.80 (9.09)	-	-	-	-
	1 เดือน	80.40 (16.45)	-5.40	-7.31	11.11	.06
	3 เดือน	81.52 (10.81)	-4.28	-8.74	8.82	.06
	6 เดือน	81.67 (10.64)	-4.13	-7.20	9.68	.06
Triglyceride (TGL); mg/dl	baseline	199.80 (31.97)	-	-	-	-
	1 เดือน	193.96 (30.61)	-5.84	-11.64	-0.03	.04*
	3 เดือน	184.96 (32.17)	-14.84	-24.63	-2.68	.02*
	6 เดือน	182.90 (31.14)	-16.89	-27.18	-6.61	≤.01*
High density lipoprotein (HDL); mg/dl	baseline	42.64 (7.69)	-	-	-	-
	1 เดือน	43.44 (7.36)	0.80	-1.76	0.16	.10
	3 เดือน	44.56 (8.42)	1.92	0.86	2.69	≤.01*
	6 เดือน	45.47 (7.78)	2.83	1.03	3.12	≤.01*

* Statistically significant, ^a Paired sample t-test, SD-standard deviation; CI-Confidence Interval

วิจารณ์

การศึกษานี้ทำให้ทราบถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาเมทฟอร์มินเสริมในผู้ป่วยโรคจิตเภทคนไทยที่มีกลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิกจากการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ โดยพบว่ายาเมทฟอร์มินทำให้น้ำตาลในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่เดือนแรกของการได้รับยา ขนาดรอบเอวลดลงและ HDL เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

ในเดือนที่ 6 ของการได้รับยาเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และในการศึกษานี้พบว่ายาเมทฟอร์มินไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับความดันเลือดตัวล่าง (DBP) แม้จะให้ยานานถึงหกเดือน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Baptista²¹, Shin¹², Geerling²⁹ และ Vishnupriya²⁴ ในส่วนการลดลงของระดับน้ำตาลและรอบเอวนั้น Mannuci³⁰ ได้อธิบายถึงกลไกที่อาจเกี่ยวข้องว่า ยาเมทฟอร์มินมีผลเพิ่มระดับ glucagon-like peptide

(GLP-1) ทำให้ลดความอยากอาหาร ทำให้การบีบตัวของกระเพาะเพื่อดันอาหารลงสู่ลำไส้เล็กช้าลง เพิ่มความไวต่ออินซูลินและลดภาวะการหลั่งอินซูลินมากผิดปกติ แต่ผลการศึกษานี้ไม่สอดคล้องกับผลการสังเคราะห์งานวิจัยโดยใช้การวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Silva²⁶ ที่ไม่พบว่ายานี้มีผลกับระดับน้ำตาลหลังอดอาหารในภาพรวม แต่มีการตั้งข้อสังเกตกับการศึกษาที่ทำในประเทศจีนที่พบว่ายาเมทฟอร์มิน ช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญซึ่งอาจเป็นผลจากเชื้อชาติของกลุ่มตัวอย่าง ส่วนการลดลงของระดับ triglyceride นั้น การศึกษาของ Geerling²⁹ พบว่า ยาไปเพิ่มปฏิกิริยาของ AMP-dependent protein kinase (AMPK) และฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ lipase ของเซลล์ไขมัน สีสน้ำตาล จึงทำให้ very-low density lipoprotein (VLDL)-TGL กลับเข้าสู่เซลล์และย่อยสลาย ร่วมกับเกิด fatty acid oxidation ที่ไมโทคอนเดรียจึงทำให้ triglyceride ลดลง

ในด้านความปลอดภัยของยาเมทฟอร์มินพบว่าอาการข้างเคียง (ไม่สบายท้อง คลื่นไส้/อาเจียน ง่วงนอน) พบมากที่สุดในเดือนแรกและลดลงได้เอง มากกว่าร้อยละ 60 ของผู้ที่ได้รับยามีค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นเกินค่าปกติเล็กน้อย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Vishnupriya²⁴ ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน 3 ใน 4 สามารถทนต่อผลข้างเคียงและมีความร่วมมือในการรับประทานยาอยู่ในระดับดีมากเมื่อสิ้นสุดการศึกษา

ในระหว่างการศึกษาพบผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ ร่วมกับการใช้ยาเมทฟอร์มินจนมีอาการไม่พึงประสงค์ (ไม่สบายตัว มีกลิ่น ตัวสั่น วิดกกังวล) แต่ไม่พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือเลือดเป็นกรดเกิน อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินซึ่งสัมพันธ์กับการใช้

ยาเมทฟอร์มิน (Metformin-associated lactic acidosis: MALA) ซึ่งจะพบบ่อยในผู้ที่การทำงานของไตลดลง (eGFR น้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m²) โรคตับ หัวใจวาย ขาดน้ำ หรือติดเชื้อ ภาวะนี้ป้องกันได้โดยประเมินปัจจัยเสี่ยงในข้างต้นและติดตามค่าการทำงานของไตเป็นระยะ นอกจากนี้ในระยะยาวพบว่ายาเมทฟอร์มินทำให้เกิดการขาดวิตามิน B12 ซึ่งทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง หรือเกิดภาวะขาดแคลเซียมได้อีกด้วย³¹

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย โดยศึกษาในผู้ป่วยของโรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ ราชนครินทร์เพียงแห่งเดียวและใช้เวลาการศึกษาเพียง 6 เดือน จึงยังไม่สามารถใช้อ้างอิงได้ในวงกว้าง อีกทั้งยังไม่ทราบถึงผลข้างเคียงหรือประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นในระยะเวลายาวนานกว่านี้ และเป็นการศึกษาแบบเปิด การรายงานถึงผลข้างเคียงจากยามีแนวโน้มจะเกิดความไม่เที่ยงตรงได้มากกว่า กระบวนการศึกษาที่ใช้ยาหลอกร่วมด้วย

สรุป

ยาเมทฟอร์มิน ขนาด 1,000 มก. ต่อวัน สามารถนำมาใช้เสริมกับกระบวนการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพ เพื่อดูแลรักษาภาวะกลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิกที่เกิดในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่อย่างได้ผล และมีความปลอดภัยเช่นเดียวกับผลการศึกษาของต่างประเทศ ยาชนิดนี้จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งหากผู้ป่วยมีข้อจำกัดในการเปลี่ยนไปใช้ยารักษาโรคจิตที่มีฤทธิ์รบกวนระบบเมตาบอลิกน้อยกว่า แต่ผู้รักษาต้องติดตามผลตรวจเม็ดเลือด การทำงานของไตและตับ ระวังการใช้แอลกอฮอล์ อาการของภาวะขาดแคลเซียม รวมทั้งโรคแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นตลอดการให้การรักษาสเสริมด้วยยาดังกล่าว

ความรู้เดิม : ผู้ป่วยจิตเภทที่ใช้ยาโรคจิตกลุ่มใหม่เกิดกลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิกได้มาก การศึกษาในต่างประเทศพบว่ายาเมทฟอร์มินสามารถช่วยลดความเสี่ยงและรักษากลุ่มอาการนี้ได้

ความรู้ใหม่ : ยาเมทฟอร์มิน ขนาด 1,000 มก. ต่อวัน ใช้เสริมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพในการดูแลรักษากลุ่มอาการความผิดปกติทางเมตาบอลิกจากการใช้ยาโรคจิตกลุ่มใหม่ในผู้ป่วยจิตเภทไทยได้ผลและมีความปลอดภัย

ประโยชน์ที่จะนำไปใช้ : ยาเมทฟอร์มินเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทไทยที่มีปัญหาเมตาบอลิกเสริมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพในผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการปรับเปลี่ยนยา โดยควรให้ความรู้เกี่ยวกับอาการข้างเคียงงดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และตรวจเลือดติดตามภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ

เอกสารอ้างอิง

- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23. doi:10.1056/NEJMoa051688.
- Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J Nerv Ment Dis.* 1999;187:496-502. doi:10.1097/00005053-199908000-00006.
- Khalafian A, Tucker P. Current and future treatment option for preventing metabolic syndrome due to atypical antipsychotics. *Psychiatric times.* 2014 [cited 2018 Aug 13];1(6):[about 3 p.]. Available from: <https://www.psychiatrytimes.com/psychopharmacology/current-and-future-treatment-options-preventing-metabolic-syndrome-due-to-atypical-antipsychotics>
- De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Šinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res.* 2008;101:295-303. doi:10.1016/j.schres.2008.01.028.
- Nebhinani N, Grover S, Chakrabarti S, Kate N, Avasthi A. A longitudinal study of change in prevalence of metabolic syndrome and metabolic disturbances 3 months after clozapine therapy. *Journal of Mental Health and Human Behavior.* 2013 [cited 2018 Aug 13];18(1):9-17. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/303444151>
- Grover S, Kulhara P, Chakrabarti S, Malhotra N. Metabolic syndrome in schizophrenia. *Indian J Psychol Med.* 2013;35:227-40. doi:10.4103/0253-7176.119471.
- Meena P, Gautam S. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics. *Indian J Psychiatry.* 2011;53:128-33. doi:10.4103/0019-5545.82537.
- Pramyothin P, Khaodhlar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:460-6. doi:10.1097/MED.0b013e32833de61c.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23. doi:10.1056/NEJMoa051688.

10. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA. A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006;163:2072-9. doi:10.1176/ajp.2006.163.12.2072.
11. Correll CU, Manu P, Olshansky V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009;302:1765-73. doi:10.1001/jama.2009.1549.
12. Shin L, Bregman H, Breeze JL, Noyes N, Frazie JA. Metformin for weight control in pediatric patients on atypical antipsychotic medication. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:275-9. doi:10.1089/cap.2008.094.
13. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS, et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems (CAMP). *Am J Psychiatry*. 2011;168:947-56. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10111609.
14. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:185-93. doi:10.1001/jama.2007.56-b.
15. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacological interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res*. 2012;140:159-68. doi:10.1016/j.schres.2012.03.017.
16. Jesus C, Jesus I, Agius M. A review of the evidence for the use of metformin in the treatment of metabolic syndrome caused by antipsychotics. *Psychiatr Danub*. 2015;27 Suppl 1:S489-91. PubMed PMID: 26417824.
17. Chen CH, Huang MC, Kao CF, Lin SK, Kuo PH, Chiu CC, et al. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:e424-30. doi:10.4088/JCP.12m08186.
18. Brunton L, Chabner A, Knollman C. Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia: introduction. Goodman's and Gilman's the pharmacological basis of therapeutic. Mc Graw Hill publications, 12th edition. 2011. p. 1258-74.
19. Ellinger LK, Ipema HJ, Stachnik JM. Efficacy of metformin and topiramate in prevention and treatment of second-generation antipsychotic-induced weight gain. *Ann Pharmacother*. 2010;44:668-79. doi:10.1345/aph.1M550.
20. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacological interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res*. 2012;140:159-68. doi:10.1016/j.schres.2012.03.017.
21. Bepista T, Martinez J, Lacruz A, Rangel N, Beaulieu S, Serrano A, et al. Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry*. 2006;51:192-6. doi:10.1177/070674370605100310.

22. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:1520-30. doi:10.1038/npp.2010.21.
23. Chen CH, Chiu CC, Wu TH, Lui HC, Huang MC, Lu ML. Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:925-31. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.11.013.
24. Vishnupriya R, Ezhilramya J, Meenakshi B. Metformin in the prevention of metabolic syndrome with initiation of atypical antipsychotic therapy in adolescent and young adult-A randomized, open labeled, single center study. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016 [cited 2018 Aug 13];8:199-206. Available from: <https://innovarea-cademics.in/journals/index.php/ijpps/article/view/10625>
25. Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetic mellitus. *Drug saf*. 1999;20:489-503. doi:10.2165/00002018-199920060-00003.
26. De Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;16:341. doi:10.1186/s12888-016-1049-5.
27. Newall H, Myles N, Ward PB, Samaras K, Shiers D, Curtis J. Efficacy of metformin for prevention of weight gain in psychiatric populations. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(2):69-75. doi:10.1097/yic.0b013e32834d0a5b.
28. Boland CL, Harris JB, Harris KB. Pharmacological management of Obesity in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2015;49:220-32. doi:10.1177/1060028014557859.
29. Geerling JJ, Boon MR, van der Zon GC, van den Berg SAA, van den Hoek AM, Lombes M, et al. Metformin lowers plasma triglycerides by promoting VLDL-triglyceride clearance by brown adipose tissue in mice. *Diabetes*. 2014;63:880-91. doi:10.2337/db13-0194.
30. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001;24:489-94. doi:10.2337/diacare.24.3.489.
31. รจนา จักรเมธากุล. ภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกิน ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน [Metformin-associated lactic acidosis]. *วารสารสมาคมเวชศาสตร์ป้องกันแห่งประเทศไทย*. 2561;8:147-51.