

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสามัญ risperidone solution กับยาต้นตำรับในการรักษาผู้ป่วย autism spectrum disorder

วันรับ : 30 ธันวาคม 2563
วันแก้ไข : 24 พฤษภาคม 2564
วันตอบรับ : 25 พฤษภาคม 2564

จินตนา ปรัชญาสันติ, ภ.ม., พัฒนพัฒน์ พรหมแผ้ว, ภ.ม.,
ชดาพิมพ์ เผ่าสวัสดิ์, พ.บ., อาภาภรณ์ พึ่งยอด, พ.บ.,
ศิริพรรณ แสนลัง, วท.บ., ภาวินี บุญสุวรรณศรี, พย.บ.
สถาบันราชานุกูล กรมสุขภาพจิต

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อประเมินและเปรียบเทียบประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาสามัญ risperidone solution กับยาต้นตำรับในการรักษาผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัม

วิธีการ : เป็นการวิจัยเปิดแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัม อายุระหว่าง 3 - 12 ปี ที่ได้รับยา risperidone solution ครั้งแรกจำนวน 60 คน ใช้ตารางเลขสุ่มแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่มเท่ากัน โดยกลุ่มทดลองได้รับยาสามัญ risperidone solution และกลุ่มควบคุมได้รับยาต้นตำรับ risperidone solution ประเมินประสิทธิผลของยาด้วย aberrant behavior checklist-community (ABC-C) ก่อนได้รับยา และหลังได้รับยา 4, 8 และ 24 สัปดาห์ และประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หลังได้รับยา 4, 8, และ 24 สัปดาห์

ผล : หลังจากได้รับยา 4 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด irritability ของกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มทดลองลดลงไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.7 ± 10.7 คะแนน และ 16.5 ± 8.6 คะแนน ตามลำดับ) ขนาดยาเฉลี่ยและอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น ปากแห้ง ท้องผูก และน้ำลายไหล ระหว่างทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ยกเว้นอาการง่วงนอนที่พบในกลุ่มที่ได้รับยาต้นตำรับมากกว่ายาสามัญ

สรุป : ประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ของยาสามัญ risperidone solution และยาต้นตำรับในการรักษาผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัมไม่แตกต่างกัน ยกเว้นอาการง่วงนอนซึ่งพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับมากกว่า

คำสำคัญ : ประสิทธิภาพ สเปกตรัม ออทิสติก อาการไม่พึงประสงค์ risperidone solution

ติดต่อผู้พิมพ์ : จินตนา ปรัชญาสันติ; e-mail: jintana300@yahoo.com

Original article

Effectiveness and adverse drug reactions between generic and original risperidone solution in patients with autism spectrum disorder

Received : 30 December 2020

Revised : 24 May 2021

Accepted : 25 May 2021

Jintana Prachayasunti, M.Pharm., Phannaphat Phanphaew, M.Pharm.,

Chadapim Phoasavasdi, M.D., Arpaporn Puengyod, M.D.,

Siripran Sanlung, B.Sc., Pawinee Bunsawonsung, B.N.S.

Rajanukul Institute, Department of Mental Health

Abstract

Objective: To evaluate and compare the effectiveness and adverse drug reactions (ADRs) between generic and original risperidone solution in patients with autism spectrum disorder (ASD).

Methods: This study was an open-label randomized controlled trial. Sixty ASD patients aged 3-12 who first prescribed antipsychotic drug were randomly assigned to generic or original risperidone solution. The effectiveness of treatment were assessed by aberrant behavior checklist- community (ABC-C) at baseline, week 4, week 8, and week 24. The ADRs were measured at week 4, week 8, and week 24.

Results: At week 4, the mean score of the irritability subscale in ABC-C showed a significant decrease for both groups (14.7 ± 10.7 scores for the generic group and 16.5 ± 8.6 scores for the original group). The average doses and frequented ADRs, such as increased appetite, dry mouth, constipation, and drooling, were not statistically different between these two groups. However, the original risperidone solution had a more significant rate of somnolence.

Conclusion: There were no differences in the effectiveness and adverse drug reactions between generic and original risperidone solution in patients with ASD, except for more somnolence from the original one.

Keywords: adverse drug reaction, autism spectrum disorder, effectiveness, risperidone solution

Corresponding author: Jintana Prachayasunti; e-mail: jintana300@yahoo.com

ความรู้เดิม : ยา risperidone ดันตำรับมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัม โดยเฉพาะอาการ irritability และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ เพิ่มความอยากอาหาร อ่อนล้า คัดจมูก ง่วงนอน

ความรู้ใหม่ : ยาสามัญและยาต้นตำรับ risperidone solution มีประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นอาการ ง่วงนอน ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับมากกว่า

ประโยชน์ที่จะนำไปใช้ : ในกรณีที่มีเหตุผลความจำเป็น ด้านต้นทุนการรักษา ยาสามัญ risperidone solution เป็นอีกทางเลือกการรักษาเพื่อควบคุมพฤติกรรมผิดปกติในผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัม

บทนำ

โรคออทิสติกสเปกตรัม (autism spectrum disorder) เป็นโรคที่มีความบกพร่องของพัฒนาการจากการพัฒนาของสมองที่ผิดปกติ ทำให้เกิดการแสดงออกทางพฤติกรรมที่ผิดปกติ 2 ด้านหลัก คือ ด้านความบกพร่องของปฏิสัมพันธ์ทางสังคม มีความบกพร่องด้านการสื่อสาร และด้านความผิดปกติของพฤติกรรมและความสนใจ โดยมีความสนใจหรือมีพฤติกรรมซ้ำ ๆ อยู่ไม่นิ่ง ก้าวร้าว ทำร้ายตนเอง มีปัญหาการกินและการนอนร่วมด้วย^{1,2}

ยา risperidone เป็นยาที่คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา³ แนะนำให้ใช้ในการควบคุมพฤติกรรมผิดปกติในผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัม โดยเฉพาะอาการหงุดหงิด (irritability) risperidone เป็นยาที่มีประสิทธิผลดีในการรักษาอาการหลักของผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัม^{4,5} ได้แก่ อาการก้าวร้าว หงุดหงิด ขาดสมาธิ อยู่ไม่นิ่ง ทำพฤติกรรมซ้ำ ๆ ขนาดยาที่แนะนำ คือ 0.25 ถึง 3 มิลลิกรัมต่อวัน⁶ และเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทย⁷ โดยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา risperidone ที่พบบ่อย^{5,8,9} ได้แก่ ความอยากอาหารมากขึ้น ง่วงซึม มึนงง คัดจมูก คลื่นไส้ อาเจียน นอนไม่หลับ เป็นต้น เมื่อการคุ้มครองสิทธิบัตรของยา risperidone หมดลงจึงมีการ

ผลิตยาสามัญขึ้น ปัจจุบันมีนโยบายนำยาสามัญมาใช้ทดแทนในโรงพยาบาลเพื่อลดค่าใช้จ่ายและเพิ่มโอกาสในการเข้าถึงยาแก่ผู้ป่วย ซึ่งการพิจารณานำยาสามัญเพื่อทดแทนยาต้นตำรับนั้นมักจะต้องผ่านการพิจารณาจากผลการศึกษาคือความเท่าเทียมกันของยา ไม่ว่าจะเป็นความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (pharmaceutical equivalence) การมีชีวประสิทธิผลที่เท่ากัน (bioavailability) การมีชีวสมมูล (bioequivalence) ตามที่คณะกรรมการอาหารและยาได้กำหนดไว้¹⁰ ได้แก่ สัดส่วนของปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด หรือค่า area under the curve (AUC) และความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือด หรือค่า maximum concentration (Cmax) โดยยอมรับให้มีค่าความแตกต่างได้ไม่เกินร้อยละ 20 หรืออยู่ในช่วงร้อยละ 80 ถึง 120 ตามแนวคิดระดับยาในเลือดที่เวลาต่าง ๆ อยู่ในระดับเดียวกัน ความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งการออกฤทธิ์ควรมีค่าใกล้เคียงกันด้วย อย่างไรก็ตาม มีบางกรณีที่สามารถยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้ (biowaver) โดยพิจารณาจากข้อมูลการจัดประเภทของยาตามระบบการจำแนกประเภทของตัวยาสำคัญตามชีวเภสัชกรรม หรือ biopharmaceutical classification system class (BCS class) การยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์จะพิจารณายกเว้นให้ยาที่จัดอยู่ในกลุ่มที่ 1 (BCS class 1) โดยเป็นกลุ่มยาที่มีค่าการละลายสูง และสามารถซึมผ่านเซลล์ได้สูง บ่งบอกว่ายาสามารถดูดซึมได้ดีและมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ที่ดีเมื่อให้ด้วยวิธีรับประทาน แม้ว่า risperidone จัดตาม BCS อยู่ในกลุ่มที่ 2 แต่เนื่องจากในรูปแบบยาน้ำรับประทานเป็นสารละลายใส (oral solution) มีความเท่าเทียมทางเภสัชกรรมกับยาต้นตำรับ จึงได้รับยกเว้นไม่ต้องยื่นผลการศึกษชีวสมมูลในมนุษย์⁸

ในการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสามัญเมื่อเทียบกับยาต้นตำรับ risperidone พบการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทเป็นหลัก โดยใช้ risperidone และ sulpiride ยาสามัญทดแทนยาต้นตำรับ¹¹ และเปรียบเทียบประสิทธิผลหลังผู้ป่วยได้รับยา

อย่างน้อย 6 เดือน พบว่าไม่แตกต่างกันในด้านการหยุดใช้ยา แต่พบว่าขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้แตกต่างกันคือ ผู้ป่วยที่ได้รับ ยาสามัญ risperidone มีขนาดยาต่อวันเฉลี่ย 2.61 ± 1.53 มิลลิกรัม สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นตำรับที่มีขนาดยาเฉลี่ย 2.14 ± 1.49 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .001$) และผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญ risperidone มีโอกาสที่ต้องเพิ่ม ยากลุ่มอื่น เมื่อรักษาที่ระยะเวลา 6 เดือน ส่วนการเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสามัญและ ยาต้นตำรับ risperidone มีเพียงกรณีศึกษารายงานผู้ป่วย 2 ราย¹² โดยรายแรกเป็นผู้ป่วยชายอายุ 6 ปี ได้รับการวินิจฉัย ว่าเป็นโรคออทิสติกสเปกตรัม หลังจากเปลี่ยนยา risperidone จากยาต้นตำรับเป็นยาสามัญ สัปดาห์ที่ 2 ของการใช้ยา มีอาการอยู่ไม่นิ่งและหงุดหงิดมากขึ้น หลังผู้ป่วยเปลี่ยนมา รับประทานยาต้นตำรับ 10 วัน อาการดีขึ้นสู่ภาวะปกติ รายที่สองเป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 14 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภท หลังจากเปลี่ยน risperidone ต้นตำรับเป็นยาสามัญพบว่า ยังสามารถควบคุมอาการหูแว่ว ประสาทหลอนได้แต่มีอาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้แก่ อ่อนแรงและง่วงนอน หลังจากเปลี่ยนกลับมารับประทานยาต้นตำรับ 7 วัน อาการ ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวหายไป

ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสามัญ และยาต้นตำรับ risperidone solution ทั้งที่เป็นยาที่ใช้หลัก ในการรักษาอาการหงุดหงิด วุ่นวายในผู้ป่วยออทิสติก สเปกตรัม การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสามัญและยาต้นตำรับ risperidone solution ในผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัมที่ได้รับ ยาครั้งแรก โดยผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้ คือ ค่าเฉลี่ย aberrant behavior checklist- community (ABC-C) หมวด irritability ที่เปลี่ยนแปลงเปรียบเทียบก่อนและ หลังการได้รับยา

วิธีการ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเปิดแบบสุ่มและมี กลุ่มควบคุม กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัม

ตามเกณฑ์ ICD-10 อายุระหว่าง 3 - 12 ปี มารับบริการที่ สถาบันราชานุกูล ระหว่างเดือนธันวาคม 2560 ถึงเดือน มีนาคม 2562 เกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยที่แพทย์สั่งจ่ายยา risperidone solution เป็นครั้งแรก โดยไม่เคยได้รับยารักษา อาการทางจิตเวชมาก่อน เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ปกครอง ไม่ให้ยาผู้ป่วย ผู้ป่วยมีโรคร่วมทางสมอง (neurological disorders) เช่น โรคลมชัก หรือเคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคทางจิตเวชอื่น ๆ

คำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรม n4 studies¹³ โดยสูตรที่ใช้ในการคำนวณกลุ่มตัวอย่างเป็นแบบ equivalent trial ใช้ค่าเฉลี่ยและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ABC-C ในหมวด irritability จากการศึกษา Shea และคณะ¹⁴ ได้ ขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่มจำนวน 27 คน และสำรองกลุ่มละ 3 คน กรณีมีผู้ออกจากงานวิจัยระหว่างการศึกษารวมตัวอย่าง ทั้งหมด 60 คน ผู้วิจัยชี้แจงข้อมูลแก่ผู้ปกครองที่ดูแล กลุ่มตัวอย่าง หากลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วม การวิจัย จะได้รับการสัมภาษณ์ข้อมูลทั่วไป และทำ แบบประเมิน ABC-C ฉบับภาษาไทย¹⁵ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูก สุ่มตัวอย่างโดยใช้ตารางเลขสุ่มแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลองซึ่งได้รับยาสามัญ risperidone solution (rispel®) และกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับยาต้นตำรับ risperidone solution (risperdal®)

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ประกอบด้วย 1) แบบสอบถามข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ ระดับการศึกษา น้ำหนัก ส่วนสูง ขนาดยา risperidone solution 2) แบบประเมิน CGI-S เพื่อวัดระดับความรุนแรงของอาการ ทางคลินิกที่แสดงออกถึงพฤติกรรมรุนแรงของผู้ป่วย แบ่งออกเป็น 7 ระดับ ได้แก่ 1 = ปกติ (normally); 2 = ก้ำกึ่ง (borderline); 3 = เล็กน้อย (mildly); 4 = ปานกลาง (moderately); 5 = เด่นชัด (markedly); 6 = รุนแรง (severely); 7 = รุนแรงที่สุด (among the most extremely)¹⁶ 3) แบบประเมิน aberrant behavior checklist-community (ABC-C) ฉบับภาษาไทย¹⁵ ประกอบด้วยข้อคำถาม 58 ข้อ แบ่งเป็น 5 หมวด ได้แก่

หมวด irritability, agitation, crying 15 ข้อ; หมวด lethargy, social withdrawal จำนวน 16 ข้อ; หมวด stereotypic behavior จำนวน 7 ข้อ; หมวด hyperactivity, noncompliance จำนวน 16 ข้อ; และหมวด inappropriate speech จำนวน 4 ข้อ มีค่า internal consistency = 0.92 และมี inter-rater และ test-retest reliability จากการหาค่า intraclass correlation coefficient (ICC) เท่ากับ 0.90 (95% CI = 0.81 - 0.95) และ 0.92 (95% CI = 0.86 - 0.96) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับเครื่องมือ clinical global impression - severity scale (CGI-S) เพื่อหา concurrent validity พบว่า เครื่องมือทั้งสองมีความสัมพันธ์เชิงบวกในระดับสูง ($r = .84$; $p < .01$) แบบประเมิน ABC-C ประเมินโดยผู้ปกครองที่เป็นผู้ดูแลหลัก และผู้ประเมินทราบว่าผู้ป่วยได้รับยาชนิดใด 4) แบบประเมิน *brief adherence rating scale (BARS)* เป็นแบบประเมินความร่วมมือในการใช้ยา¹⁷ ซึ่งประกอบไปด้วยข้อคำถาม 3 ข้อ ประเมินปริมาณยาที่ผู้ป่วยรับประทานต่อวัน ประเมินจำนวนครั้งของการไม่รับประทานยาใน 1 เดือนที่ผ่านมา และ visual analogue scale (VAS) ประเมินสัดส่วนของขนาดยาที่ผู้ป่วยรับประทานในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา และ 5) แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยใช้แบบตรวจสอบอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งพบบ่งชี้จากการใช้ยา risperidone⁵ ทั้งนี้ การสัมภาษณ์ข้อมูลทั่วไป การประเมิน CGI-S และ ABC-C จะดำเนินการก่อนผู้ป่วยได้รับยา และการประเมิน ABC-C, BARS และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จะดำเนินการในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 24 หลังจากได้รับยา

การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปใช้สถิติ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของคะแนน ABC-C ระหว่างกลุ่มที่ใช้สถิติ repeated measure ANOVA และ independent t-test การเปรียบเทียบความแตกต่างค่าเฉลี่ยของคะแนน ABC-C ของยาขนานเดียวกันในแต่ละช่วงเวลา ใช้สถิติ pair t-test กรณีที่ค่าเฉลี่ยของคะแนน ABC-C ในหมวดใดมีค่าแตกต่างกันตั้งแต่ก่อนได้รับยา ใช้สถิติ repeated measure ANCOVA และ ANCOVA การวิเคราะห์

ความแตกต่างของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใช้สถิติ chi-square test วิเคราะห์ข้อมูลแบบ intention-to-treat โดยกำหนดค่า $p < .05$

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันราชานุกูล เลขการรับรองที่ COA NO. 24/2560 วันที่รับรอง 27 กรกฎาคม 2560

ผล

กลุ่มตัวอย่าง 60 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญและยาต้นตำรับกลุ่มละ 30 คน เก็บข้อมูลครบถ้วนทุกครั้งในกลุ่มยาสามัญและยาต้นตำรับ 19 คน และ 21 คน ตามลำดับ กรณีที่ผู้ป่วยไม่มาพบแพทย์ในตามเวลาที่กำหนดจะใช้ข้อมูลค่า ABC-C ในการพบแพทย์ครั้งก่อนในการคำนวณรายละเอียดตามแผนภาพที่ 1

ค่าเฉลี่ย ABC-C รายหมวด ก่อนได้รับยาพบว่า ค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด irritability, lethargy, hyperactive และ inappropriate speech ไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด stereotypic behavior ในกลุ่มที่ได้รับยาต้นตำรับมีคะแนนหมวด stereotypic behavior สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสามัญอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .03$) ดังแสดงในตารางที่ 1 ขนาดยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับจำแนกตามระยะเวลาที่ได้รับยาไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 2

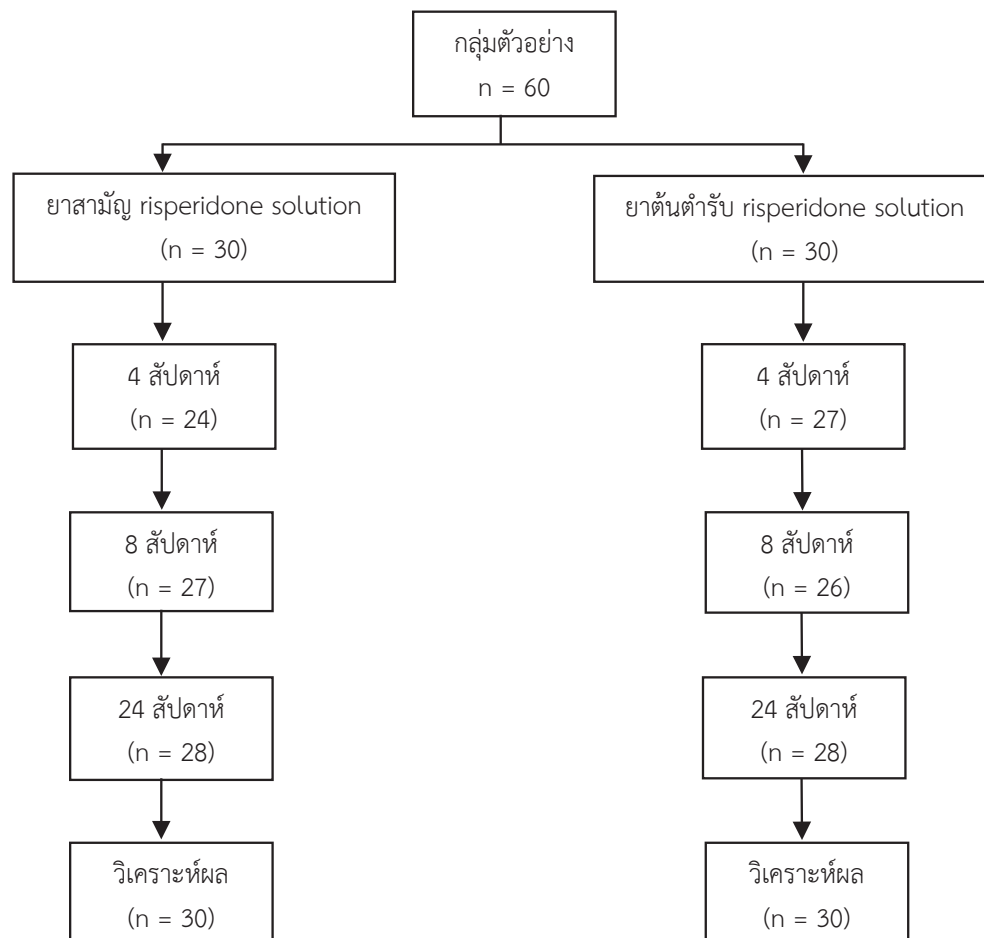
การเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ยาสามัญและยาต้นตำรับด้วยสถิติ repeated measures ANOVA พบว่า ยาทั้ง 2 ขนานสามารถลดค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด irritability, lethargy, hyperactivity, inappropriate speech ไม่แตกต่างกันหลังได้รับยาและเมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ independent t-test พบว่า ค่าเฉลี่ยคะแนน ABC-C ในแต่ละหมวด ในแต่ละช่วงเวลาที่รับการรักษาด้วยยาทั้ง 2 ขนาน ไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในแผนภาพที่ 2 สำหรับค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด stereotypic behavior ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันตั้งแต่ก่อนได้รับยา ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ repeated measure ANCOVA

เนื่องจากค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด stereotypic behavior อาจมีอิทธิพลต่อการเปลี่ยนแปลงของ ค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด stereotypic behavior ในช่วงเวลาต่อ ๆ ไป ผู้วิจัยจึง กำหนดให้ค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด stereotypic behavior ก่อนได้รับยาเป็น ปัจจัยร่วม (covariate) โดยยาทั้ง 2 ขนานมีค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด stereotypic behavior ไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ ACOVA ในแต่ละ ช่วงเวลา พบว่าค่าดังกล่าวในสัปดาห์ที่ 24 มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .01$) ดังแสดงในตารางที่ 3

อัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา risperidone solution ทางคลินิกโดยพิจารณาการลดลงของค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด irritability มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับมีอัตราการตอบสนองต่อการ

รักษาด้วยยา ร้อยละ 33.3 (10 คนใน 30 คน) ขณะที่ผู้ป่วย ที่ได้รับยาสามัญ มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ร้อยละ 20 (6 คน ใน 30 คน) ซึ่งไม่แตกต่างกัน หลังได้รับยา 24 สัปดาห์ ($p = .24$)

ประสิทธิภาพจากการรักษาด้วยยาสามัญและ ยาต้นตำรับ ผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญมีค่าเฉลี่ย ABC-C ในหมวด irritability, lethargy, hyperactivity ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบก่อนได้รับยากับหลังได้รับยา 4 สัปดาห์ ในขณะที่ค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด inappropriate speech ไม่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบก่อนได้รับยากับหลังได้รับยา 24 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด stereotypic behavior ไม่สม่ำเสมอ เมื่อเวลาผ่านไป ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา ต้นตำรับ มี ค่าเฉลี่ย ABC-C ทุกหมวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ



แผนภาพที่ 1 แผนภูมิแสดงกลุ่มตัวอย่างและผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญและยาต้นตำรับ risperidone

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปขณะเริ่มต้นรักษาของผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัม (n = 60)

	ยาสามัญ	ยาต้นตำรับ	p-value ^a
เพศ (จำนวน (ร้อยละ))			
ชาย	25 (83.3)	25 (83.3)	.64 ^b
หญิง	5 (16.7)	5 (16.7)	
อายุ (ปี)	4.2 ± 2.0	4.0 ± 1.2	.60
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	19.66 ± 11.44	18.61 ± 5.41	.65
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	107.15 ± 11.52	103.84 ± 20.62	.45
ขนาดยาครั้งแรก (มิลลิกรัม)	0.54 ± 0.25	0.6 ± 0.21	.31
ค่า ABC-C รายหมวด (คะแนน)			
หมวด irritability	17.9 ± 9.3	19.6 ± 10.1	.51
หมวด lethargy	17.9 ± 8.0	20.7 ± 8.70	.21
หมวด stereotypic	6.7 ± 4.40	9.4 ± 4.90	.03*
หมวด hyperactivity	30.80 ± 7.80	30.7 ± 9.10	.98
หมวด inappropriate	3.7 ± 3.20	4.0 ± 3.40	.73
ผลรวม ABC-C ทุกด้าน	77.2 ± 24.5	84.5 ± 28.9	.30
ค่า CGI-S (จำนวน (ร้อยละ))			
mildly ill	5 (16.7)	4 (13.3)	.69 ^c
moderately	19 (63.3)	22 (73.3)	
markedly	6 (20.0)	4 (13.3)	

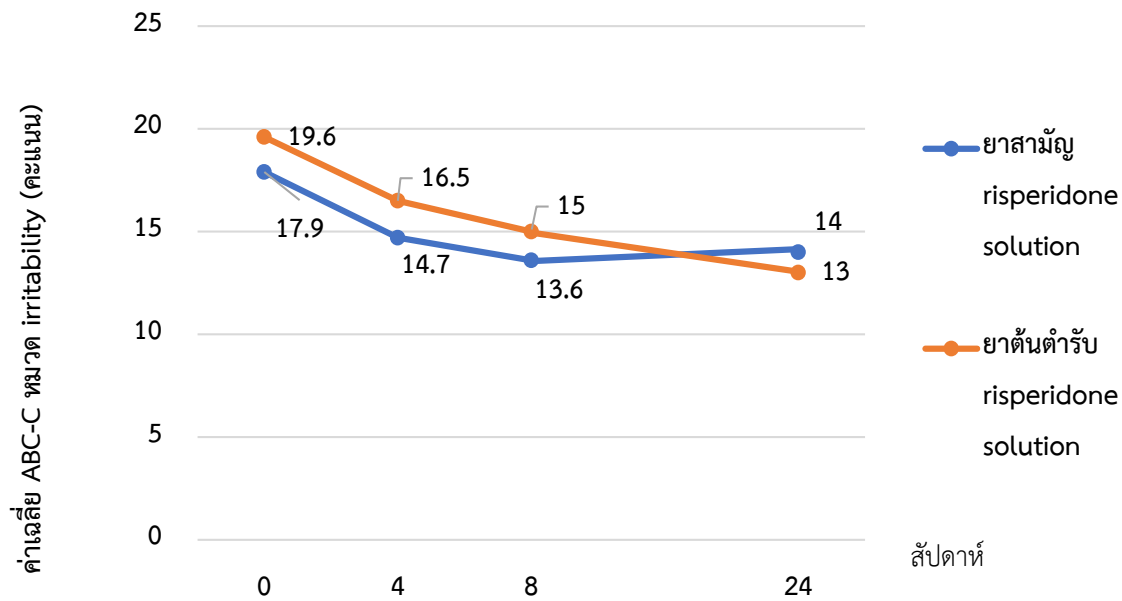
* แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p < .05

^a independent t-test^b chi-square test^c Fisher exact test

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยของขนาดยาสามัญและยาต้นแบบ risperidone solution ที่ผู้ป่วยได้รับ จำแนกตามระยะเวลาที่ได้รับยา

ยา	สัปดาห์ที่			
	0	4	8	24
ขนาดยาสามัญ (มิลลิกรัมต่อวัน)	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.2
ขนาดยาต้นแบบ (มิลลิกรัมต่อวัน)	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3
p-value ^a	.31	.21	.69	.49

^a independent t-test



แผนภาพที่ 2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด irritability จำแนกตามระยะเวลาที่ได้รับยาระหว่างยาสามัญและยาต้นตำรับ risperidone solution

เมื่อเปรียบเทียบก่อนได้รับยากับหลังได้รับยา 24 สัปดาห์

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อย ได้แก่ เพิ่มความอยากอาหาร ปากแห้ง ท้องผูก น้ำลายไหล พบได้ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญและยาต้นตำรับ ในขณะที่ยาต้นตำรับเกิดอาการง่วงนอนมากกว่ายาสามัญ คิดเป็นร้อยละ 53.3 และ 26.7 ตามลำดับ ($p < .01$) ดังแสดงในตารางที่ 4

วิจารณ์

ในการศึกษานี้ ค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด irritability ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังได้รับยา 4 สัปดาห์ ทั้งผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญและยาต้นตำรับ risperidone solution ก่อนได้รับยาผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีค่าเฉลี่ย ABC-C ในแต่ละหมวดไม่แตกต่างกัน ยกเว้นค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด stereotypic behavior ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .03$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับมีค่าคะแนนเฉลี่ย ABC-C หมวด stereotypic behavior ลดลงเมื่อได้รับยาเวลานานขึ้น ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญมีค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด stereotypic behavior เปลี่ยนแปลง

ไม่สม่ำเสมอ เมื่อได้รับยาเวลานานขึ้น แต่มีค่าเฉลี่ยแตกต่างกันหลังได้รับยา 24 สัปดาห์ ($p = .01$) การที่ค่าเฉลี่ย ABC-C หมวด stereotypic behavior ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับมีค่าลดลงมากกว่ายาสามัญ อาจเนื่องจากขนาดยาเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับสูงกว่าขนาดยาเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญในทุกช่วงเวลา แม้จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ขนาดยาเฉลี่ยไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับมีแนวโน้มการตอบสนองต่อยามากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นในอนาคตจึงควรทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น เพื่อยืนยันผลการรักษาต่อไป

ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่า ทั้งสองกลุ่มเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน ยกเว้นอาการง่วงนอน พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับมากกว่า อาจเนื่องจากขนาดยาเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับสูงกว่าขนาดยาเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญ แม้จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณาร้อยละของอาการไม่พึงประสงค์ 5 อันดับแรก คือ เพิ่มความอยากอาหาร ปาก

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ย ABC-C ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย risperidone solution ก่อนได้รับยา หลังได้รับยา 4 สัปดาห์ 8 สัปดาห์ และ 24 สัปดาห์

Parameter	T0	T1	T2	T3	p-value ^a				Significance ^c		
					T0-T1	T0-T2	T0-T3	T1-T2		T1-T3	T2-T3
1. irritability, agitation, crying (คะแนน)											
Risper solution	17.9 ± 9.3	14.7 ± 10.7	13.6 ± 9.5	14.0 ± 10.6	< .01	< .01	< .01	.26	.53	.64	F = 0.19
Risperdal solution	19.6 ± 10.1	16.5 ± 8.6	15.0 ± 8.4	13.0 ± 8.2	.02	< .01	< .01	.07	.01	.17	p = .67
p-value ^b	.51	.48	.55	.69							
2. lethargy, social withdrawal (คะแนน)											
Risper solution	17.9 ± 8.0	14.5 ± 8.7	13.4 ± 7.6	11.1 ± 7.9	.01	< .01	< .01	.23	.01	.03	F = 3.64
Risperdal solution	20.7 ± 8.7	19.2 ± 9.9	17.2 ± 9.7	14.9 ± 8.9	.24	.01	< .01	.07	.01	.19	p = .06
p-value ^b	.21	.06	.09	.08							
3. stereotypic behavior (คะแนน)											
Risper solution	6.7 ± 4.4	5.7 ± 5.1	5.8 ± 4.6	7.3 ± 5.3	.02	.19	.50	.87	.03	.05	F = 3.16 ^d
Risperdal solution	9.4 ± 4.9	7.7 ± 5.1	6.9 ± 5.4	5.7 ± 6.1	.01	.01	< .01	.27	.01	.30	p = .08
p-value ^e	.03*	.66	.59	.01*							
4. hyperactivity, noncompliance (คะแนน)											
Risper solution	30.8 ± 7.8	24.6 ± 10.6	25.1 ± 9.4	23.1 ± 11.7	< .01	< .01	< .01	.68	.41	.24	F = 0.25
Risperdal solution	30.7 ± 9.1	25.8 ± 10.7	22.9 ± 11.3	19.8 ± 11.6	< .01	< .01	< .01	.03	< .01	.20	p = .62
p-value ^b	.98	.68	.41	.28							
5. inappropriate speech (คะแนน)											
Risper solution	3.7 ± 3.2	3.6 ± 3.3	3.3 ± 3.0	3.3 ± 3.2	.84	.45	.58	.55	.65	1.00	F = 0.40
Risperdal solution	4.0 ± 3.4	3.3 ± 2.5	3.0 ± 2.2	3.0 ± 3.3	.05	.03	.03	.25	.41	.94	p = .84
p-value ^b	.73	.73	.70	.73							
6. Total (คะแนน)											
Risper solution	77.2 ± 24.5	63.3 ± 33.1	61.3 ± 27.9	58.8 ± 30.8	< .01	< .01	< .01	.52	.29	.46	F = 0.45
Risperdal solution	84.5 ± 28.9	72.7 ± 29.9	65.2 ± 32.2	56.5 ± 32.1	< .01	< .01	< .01	.03	< .01	.18	p = .50
p-value ^b	.30	.25	.62	.78							

* แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p < .05
a การวิเคราะห์ภายในกลุ่ม (intra-group analysis) ที่ก่อนได้รับยา (T0), 4 สัปดาห์ (T1), 8 สัปดาห์ (T2), 24 สัปดาห์ (T3), pair t-test
b การวิเคราะห์ระหว่างกลุ่ม (between- group analysis) ที่ก่อนได้รับยา (T0), 4 สัปดาห์ (T1), 8 สัปดาห์ (T2), 24 สัปดาห์ (T3), independent t-test
c repeated measure ANOVA
d repeated measure ANCOVA
e ANCOVA

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสามัญและยาต้นตำรับ risperidone solution

อาการ	ยาสามัญ risperidone		ยาต้นตำรับ risperidone		p-value ^a
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพิ่มความอยากอาหาร	18	60.0	24	80.0	.1
ปากแห้ง	8	26.7	13	43.3	.2
ง่วงนอน	8	26.7	16	53.3	< .01*
ท้องผูก	3	10.0	4	13.3	.7
น้ำลายไหล	2	6.7	3	10.0	.6
หน้ามืด, เวียนศีรษะ	1	3.3	0	0	.3
คัดจมูก	1	3.3	0	0	.3
สั่น	0	0	3	10.0	.1
ผดผื่นผื่น	0	0	2	6.7	.2
ปวดท้อง	0	0	1	3.3	.3

* แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$ ^a chi-square test

แห้ง ง่วงนอน ท้องผูก น้ำลายไหล ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับมีแนวโน้มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญ

ข้อจำกัดของการศึกษา คือ แม้ว่าการศึกษานี้จะมีการสุ่มตัวอย่างโดยใช้ตารางสุ่มและแพทย์ผู้รักษาไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับยาชนิดใด แต่ด้วยข้อจำกัดของบรรจภัณฑ์ที่แตกต่างกัน ทำให้ผู้ปกครองทราบว่าผู้ป่วยได้รับยาชนิดใด แต่ด้วยการประเมินจากข้อมูลที่วัดได้ (objective data) สามารถสอดคล้องต่อการประเมินประสิทธิผลจากการใช้ยาได้ ในการศึกษาเป็นการศึกษาในผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัมที่ได้รับยา risperidone solution ครั้งแรก ผลของการศึกษานี้จึงมีข้อจำกัดในการนำข้อมูลไปใช้กับผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone solution เป็นเวลานานหรือมีการใช้ยาทางจิตเวชอื่น ๆ ร่วมด้วย

สรุป

การรักษาด้วยยาสามัญและยาต้นตำรับ risperidone solution ในผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัม เป็นครั้งแรกมี

ประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นอาการง่วงนอนซึ่งพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นตำรับมากกว่า และมีแนวโน้มทางคลินิกที่ยาต้นตำรับมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยออทิสติกสเปกตรัม ที่มีภาวะ irritability มากกว่ายาสามัญ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รศ.ดร.ภก.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย อาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่กรุณาเป็นที่ปรึกษาด้านการคำนวณทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018;392(10146):508-20. doi:10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Virginia: American Psychiatric Association; 2013.
3. Guzman f. Risperidone indications: FDA approved and off label uses. [cited 2020 Feb 17]. Available from: <http://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics/risperidone/risperidone-indications-fda-approved-and-off-label-uses/>.
4. Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC, Curatolo P. Pharmacotherapy of autism spectrum disorders. *Brain Dev*. 2013;35(2):119-27. doi:10.1016/j.braindev.2012.03.015.
5. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002;347(5):314-21. doi:10.1056/NEJMoa013171.
6. Truven health analytics micromedex solutions. Risperidone [Internet]. Greenwood Village CO: Truven Health Analytics. 2020 [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>.
7. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563 [National list of essential medicines 2020] [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2563 [สืบค้นเมื่อวันที่ 17 ก.พ. 2563]. จาก: <http://ndi.fda.moph.go.th/>.
8. Martin A, Scahill L, Anderson GM, Aman M, Arnold LE, McCracken J, et al. Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1125-7. doi:10.1176/appi.ajp.161.6.1125.
9. Chavez B, Chavez-Brown M, Rey JA. Role of risperidone in children with autism spectrum disorder. *Ann Pharmacother*. 2006;40(5):909-16. doi:10.1345/aph.1G389.
10. กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือการศึกษาชีวประสิทธิผล และชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยา [ASEAN guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence studies 2009]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2552.
11. Hsu CW, Lee SY, Wang LJ. Comparison of the effectiveness of brand-name and generic antipsychotic drugs for treating patients with schizophrenia in Taiwan. *Schizophr Res*. 2018;193:107-13. doi:10.1016/j.schres.2017.06.020.
12. Hardan AY, Fung LK, Amin H. Risperidone: switching from brand name to generic. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(5):457-8. doi:10.1089/cap.2010.0013.
13. Ngamjarus C, Chongsuvivatwong V, McNeil E. n4Studies: sample size calculation for an epidemiological study on a smart device. *Siriraj Med J*. 2016;68(3):160-7.
14. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):e634-41. doi:10.1542/peds.2003-0264-F.
15. อัครวิน นาคพงศ์พันธุ์, ชวนันท์ ชาญศิลป์. การแปลแบบข้ามวัฒนธรรมและการศึกษาคุณสมบัติการวัดทางจิตวิทยาของแบบประเมิน Aberrant Behavior Checklist-Community (ABC-C) ฉบับภาษาไทย [Cross-Cultural translation and psychometric properties study of aberrant behavior checklist-community, Thai version]. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย*. 2562;64(2):197-206.

16. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.
17. Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ. The brief adherence rating scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2008;100(1-3):60-9. doi:10.1016/j.schres.2007.12.470.