



การใช้ aripiprazole ทดแทน methylphenidate ในการรักษาโรคสมาธิสั้น

วรวัฒน์ ไชยชาญ, พ.บ.*

มันทนา กิตติพิรชล, พ.บ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา aripiprazole ในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้น

วัสดุและวิธีการ ผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นอายุ 6-15 ปี ที่มารับบริการที่โรงพยาบาลจิตเวช-นครสวรรค์ราชชนรินทร์ ตั้งแต่ เดือนมกราคม ถึง เดือนกรกฎาคม 2553 ทั้งที่เคยได้รับยา methylphenidate หรือไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน สมัครใจรับการรักษายาทดแทน aripiprazole เป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์ วัดประสิทธิผลของการรักษาด้วยแบบประเมินอาการโรคสมาธิสั้น Swanson, Nolan and Pelham version IV (SNAP-IV), Clinical Global Impression-Severity scale (CGI-Severity), และการทดสอบสมาธิต่อเนื่อง วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและ Friedman's test

ผล มีผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นทั้งหมด 29 คน เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้ยาใดๆ ก่อนเริ่มการศึกษา 17 คน พบว่าอาการของโรคสมาธิสั้นเมื่อได้รับยา aripiprazole ลดลงจากก่อนเริ่มการศึกษามาก่อนอย่างมีนัยสำคัญทั้งอาการด้านสมาธิไม่ดี และด้านอยู่นิ่งหรือขาดความยับยั้งชั่งใจ มีผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยา methylphenidate ก่อนเริ่มการศึกษา 12 คน พบว่าอาการของโรคสมาธิสั้นเมื่อได้รับยา aripiprazole ไม่แตกต่างจากเมื่อได้รับยา methylphenidate อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

สรุป ยา aripiprazole ลดอาการของผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้น และสามารถใช้ทดแทนยา methylphenidate เพื่อควบคุมอาการของโรคในระยะเวลา 10 สัปดาห์ได้ โดยไม่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการรักษาต่อไป

คำสำคัญ : ยาทดแทน ยาอะริพิพราโซล โรคสมาธิสั้น

*โรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ราชชนรินทร์



The use of aripiprazole as an alternative medication to methylphenidate for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder

Warawat Chaichan, M.D.*

Mantana Kittipeerachon, M.D.*

Abstract

Objective To evaluate efficacy and adverse events of the use of aripiprazole for treatment of pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

Materials and methods Pediatric patients, ages 6-15 years, with ADHD who visited Nakhonsawan Rajanakarindra Psychiatric Hospital during January to July 2010, and had received methylphenidate or had not received any treatment volunteered to receive an alternative medication, aripiprazole, for a period of 10 weeks. Outcomes were evaluated by using the Swanson, Nolan and Pelham version IV (SNAP-IV), Clinical Global Impression - Severity scale (CGI-Severity), and Continuous Performance Test (CPT). Statistical analysis was performed using descriptive statistics and Friedman's test.

Results The sample included a total of 29 pediatric patients with ADHD. There were 17 patients who did not receive any treatment at the baseline. Results showed a significantly decrease from baseline in their ADHD symptoms, both inattentive symptoms and hyperactive/impulsivity symptoms, when receiving aripiprazole. There were 12 patients who used to received methylphenidate before the study. No difference from baseline in their ADHD symptoms were seen when receiving aripiprazole. The commonly observed adverse event was weight gain, and no serious adverse event was observed.

Conclusion Aripiprazole reduced ADHD symptoms in pediatric patients, and can be used as an alternative medication to methylphenidate for controlling their symptoms during 10 weeks without any serious adverse events. However, due to a number of limitations, further studies are warranted to confirm.

Key words : alternative medication, aripiprazole, attention-deficit/hyperactivity disorder

* Nakhonsawan Rajanakarindra Psychiatric Hospital

บทนำ

โรคสมาธิสั้น (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) เป็นความผิดปกติของพัฒนาการทางระบบประสาท ที่สมาธิและความสามารถในการควบคุมความต้องการภายในของผู้ป่วยมีน้อยกว่าเด็กในวัยเดียวกัน จนทำให้เกิดผลกระทบต่อการเรียนหรือหน้าที่การงาน โดยความผิดปกติดังกล่าวไม่ได้เป็นผลจากยาหรือโรคทางจิตเวชอื่น¹ ความชุกของโรคสมาธิสั้นทั่วโลกพบได้ร้อยละ 5.3² ในประเทศไทยมีรายงานความชุกตั้งแต่ร้อยละ 2 ถึงร้อยละ 6³

การรักษาโรคสมาธิสั้นมีสองรูปแบบ ได้แก่ การรักษาด้วยยา และพฤติกรรมบำบัด ยาที่ได้ผลดีและนิยมใช้ในการรักษามากที่สุดในปัจจุบัน คือ ยาในกลุ่มกระตุ้นสมอง (stimulants)¹ ในประเทศไทยมีใช้เพียงชนิดเดียวคือ methylphenidate⁴ ยาอีกชนิดที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยารักษาโรคสมาธิสั้น⁴ เป็นยาในกลุ่มที่ไม่กระตุ้นสมอง (non-stimulants) คือ atomoxetine⁵ ยา methylphenidate เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางทำให้การทำงานของ dopamine ในสมองเพิ่มขึ้น⁵ เด็กที่เป็นโรคสมาธิสั้นจะตอบสนองต่อยานี้ประมาณร้อยละ 60-70 ของผู้ที่ได้รับยา¹ ที่ผ่านมามี methylphenidate จะจัดเป็นวัตถุออกฤทธิ์ประเภท 2 ตามกฎหมาย⁶ และมีโอกาสพบอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อย เช่น เบื่ออาหาร น้ำหนักลด นอนไม่หลับ แต่ก็ไม่รุนแรง⁵ จนเมื่อปี 2549 มีรายงาน⁷ และผลการวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง⁸ พบว่าเด็กและวัยรุ่นที่เสียชีวิตอย่างเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุมีความสัมพันธ์กับประวัติการได้รับยา methylphenidate ในปี 2552 สำนักงานคณะ

กรรมการอาหารและยาของไทย (อย.) ได้ควบคุมปริมาณการนำเข้าและการกระจายยาให้สถานพยาบาลไม่ให้เกิดอัตราที่เหมาะสม⁴ ช่วงเวลาเดียวกันนี้พบปรากฏการณ์ขาดแคลนยาของสถานพยาบาลทั่วประเทศหลายครั้ง ทำให้เด็กโรคสมาธิสั้นขาดยารักษา⁹ ในขณะที่โรคสมาธิสั้นเป็นโรคเรื้อรังซึ่งต้องการการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่อง⁵ แต่ยา atomoxetine มีปัญหาในการเข้าถึงยาเนื่องจากมีราคาสูง⁴

ยา aripiprazole เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในสมองต่อระบบสารสื่อประสาท dopamine โดยในภาวะที่มีการทำงานของ dopamine น้อย จะออกฤทธิ์กระตุ้น dopamine receptor¹⁰ และอาจเพิ่มการหลั่งของ dopamine บริเวณสมองส่วน prefrontal cortex ด้วย¹¹ กลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวอาจเป็นประโยชน์ในการรักษาโรคสมาธิสั้นซึ่งพบความบกพร่องของการทำงานของสมองส่วน prefrontal cortex¹³ เช่นเดียวกัน ยา aripiprazole ชี้น้ำราคา 23 บาทต่อมิลลิกรัม¹⁴ Findling และคณะได้ทำการศึกษาในเด็กโรคสมาธิสั้นจำนวน 23 คน¹⁵ พบว่า aripiprazole ช่วยลดอาการของโรคสมาธิสั้นได้ แต่มีรายงานอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างมาก แม้จะไม่รุนแรง

จากเหตุผลข้างต้นทั้งหมด โดยเฉพาะปัญหาการขาดแคลนยา methylphenidate ทำให้เกิดความจำเป็นที่จะต้องใช้อยาอื่นทดแทน methylphenidate ในการรักษาโรคสมาธิสั้น เมื่อพิจารณาถึงคุณสมบัติของยา aripiprazole ดังกล่าวมาแล้ว และโดยคำนึงถึงความปลอดภัยของการใช้ยาในเด็ก ผู้วิจัยจึงได้จัดวิธีการบริหารยา aripiprazole ให้

เหมาะสม แล้วนำมาใช้ในผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นครั้งนี้ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา aripiprazole ทดแทนยา methylphenidate ในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้น ในสถานการณ์ที่ไม่มียา methylphenidate จำหน่ายให้ผู้ป่วย

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการพัฒนางานบริการ ปกติสู่งานวิจัย ด้วยความสมัครใจของผู้รับบริการที่เป็นผู้ปกครองและผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นที่ไม่มียา methylphenidate รับประทาน และประสงค์จะได้รับการรักษา ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมองค์การและสิทธิผู้ป่วยของโรงพยาบาลซึ่งทำหน้าที่พิจารณาโครงร่างการศึกษา ก่อนเริ่มต้นทำการศึกษา เริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนมกราคม 2553 ถึงเดือนกรกฎาคม 2553

กลุ่มตัวอย่างและการให้ยา

การคัดเลือกตัวอย่างทำโดยวิธีการเลือกแบบเจาะจง (purposive sampling) จากผู้รับบริการแบบผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์-ราชนครินทร์ ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยจิตแพทย์ว่าเป็นโรคสมาธิสั้น ตามเกณฑ์การวินิจฉัย attention-deficit/hyperactivity disorder ของสมาคมจิตแพทย์ อเมริกันฉบับที่ 4 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth edition: DSM-IV)¹⁶ เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา methylphenidate มาก่อนหรือไม่เคยได้รับการรักษาใด ๆ มาก่อน มีอายุตั้งแต่ 6 ถึง 15 ปี น้ำหนักตัวไม่ต่ำกว่า 20 กิโลกรัม มีระดับความ

สามารถทางสติปัญญา (IQ) ไม่ต่ำกว่า 80 ไม่เป็นโรคทางจิตอื่นที่สำคัญ (major psychiatric disorder) อันได้แก่ โรคจิต โรคอารมณ์สองขั้ว โรคออทิสติก ไม่มีประวัติใช้สารเสพติด ไม่มีโรคประจำตัวที่รุนแรง รวมถึงโรคลมชัก ไม่เคยประสบอุบัติเหตุทางสมองอย่างรุนแรง ผู้ป่วยและผู้ปกครองทุกรายจะได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการศึกษา และให้คำยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาเป็นหนังสือก่อนเริ่มต้นทำการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จะได้รับการเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว ส่วนสูง การศึกษา และเก็บข้อมูลทางคลินิก ก่อนเริ่มทำการศึกษา ได้แก่ การวินิจฉัยทางจิต โรคประจำตัวหรือโรคทางกายที่เป็นอยู่ คะแนนระดับความสามารถทางสติปัญญา (IQ) ระยะเวลาที่มีอาการของโรคสมาธิสั้น ระยะเวลาที่เริ่มต้นรักษาโรคสมาธิสั้น ยาที่ใช้อยู่และวิธีใช้ และประวัติการรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัด

เมื่อเริ่มต้นการศึกษา ทั้งผู้ป่วยที่รับประทานยา methylphenidate หมดพอดี ผู้ป่วยที่ขาดยา methylphenidate มาระยะหนึ่งแล้ว และผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน จะได้รับยา aripiprazole ชนิดน้ำ ในขนาดเริ่มต้น 0.04 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน แต่เริ่มต้นไม่เกิน 1.5 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับรับประทานหลังอาหารเย็น วันละครั้งเดียว และนัดติดตามผู้ป่วย 3 ครั้ง เมื่อให้ยาครบระยะ 2, 6 และ 10 สัปดาห์ ในการติดตามผู้ป่วย จิตแพทย์ผู้วิจัยสามารถลดขนาดยา aripiprazole ได้ในกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา หรือเพิ่มขนาดยาขึ้นได้ตามอาการของโรคสมาธิสั้น กรณีเพิ่มขนาดยาจะเพิ่มไม่เกินครึ่งละ 0.02

มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน ในช่วงระยะเวลาของการศึกษา ถ้ามีอาการไม่พึงประสงค์จากยา ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยวิธีการตามมาตรฐานการดูแลรักษาของโรงพยาบาล

การประเมินประสิทธิผล

ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินอาการโรคสมาธิสั้น ด้วยแบบประเมิน Swanson, Nolan and Pelham version IV (SNAP-IV) ฉบับภาษาไทย¹⁷, Clinical Global Impression-Severity scale (CGI-Severity)¹⁸ และทดสอบด้วยแบบทดสอบสมาธิต่อเนื่อง (Continuous Performance Test : CPT)¹⁹ โดยประเมิน SNAP-IV และ CGI-Severity ก่อนเริ่มให้ยา aripiprazole และเมื่อให้ยาครบระยะ 2, 6 และ 10 สัปดาห์ และทดสอบด้วย CPT ก่อนเริ่มให้ยา aripiprazole และเมื่อให้ยาครบระยะ 6 และ 10 สัปดาห์

SNAP-IV เป็นแบบประเมินอาการโรคสมาธิสั้น ฉบับที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นฉบับภาษาไทยซึ่งแปลมาจากฉบับที่ใช้ในการศึกษา Multimodal Treatment Study of ADHD²⁰ โดยฉัตรพิทยรัตน์เสถียร¹⁷ เป็นฉบับที่มี 26 ข้อ ประกอบด้วยข้อที่สัมพันธ์กับอาการของโรคสมาธิสั้น 18 ข้อ และข้อที่สัมพันธ์กับอาการของโรคต่อต้าน (Oppositional Defiant Disorder: ODD) 8 ข้อ ในส่วนของอาการที่สัมพันธ์กับโรคสมาธิสั้น ยังแบ่งได้เป็นอาการด้านสมาธิไม่ตั้งใจ (inattention) 9 ข้อ อาการด้านอยู่นิ่ง/ขาดความยับยั้งชั่งใจ (hyperactivity/impulsivity) 9 ข้อ ซึ่งสอดคล้องกับเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV¹⁶ แต่ละข้อให้ประเมินอาการตามความรุนแรงเป็น 4 ระดับ ตั้งแต่

ไม่มีอาการเลยจนถึงมีอาการมาก (คะแนน 0-3 ตามลำดับ) แบบประเมินนี้มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากการรักษา²¹ ในการศึกษาครั้งนี้จะให้ผู้ปกครองที่ดูแลเด็กโรคสมาธิสั้นเป็นผู้ประเมินอาการตามแบบประเมิน SNAP-IV แต่ถ้าผู้ปกครองอ่านหนังสือไม่ออก ผู้วิจัยจะอ่านแบบประเมินให้ฟัง

CGI-Severity¹⁸ เป็นการประเมินความรุนแรงของอาการโรคของผู้ป่วยจากความเห็นโดยรวมของแพทย์ผู้รักษา โดยให้ความเห็นเป็น 7 ระดับ ตั้งแต่ 1 หมายถึงปกติ/ไม่มีอาการเลย จนถึง 7 หมายถึงมีอาการรุนแรงมากที่สุด การประเมินในการศึกษานี้แพทย์ผู้วิจัยทราบประวัติของผู้ป่วยว่า เป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน หรือเคยได้รับการรักษาด้วยยา methylphenidate มาก่อน และก่อนเริ่มต้นทำการรักษาขาดยาหรือไม่

Continuous Performance Test¹⁹ (CPT) เป็นรูปแบบการทดสอบทางจิตประสาทวิทยา (neuropsychological test) ที่ใช้วัดระดับความใส่ใจ (attention) และระดับความยับยั้งชั่งใจ (impulse control) CPT เป็นรูปแบบการทดสอบที่นิยมใช้กันมากและแพร่หลายที่สุดในการประเมินอาการของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น และมีความไวในการใช้ติดตามการเปลี่ยนแปลงของอาการผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา²² CPT ที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นแบบทดสอบสมาธิด้วยรูปภาพบนโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งพัฒนาโดยฉัตรพิทยรัตน์เสถียร¹⁹ ผู้รับการทดสอบจะต้องตอบสนองด้วยการกดปุ่มบนแป้นพิมพ์เฉพาะเมื่อรูปที่กำหนดไว้ปรากฏขึ้นจำนวน 30 ครั้ง จากรูปต่างๆ ที่จะปรากฏขึ้นทั้งหมด 200 ครั้ง การทดสอบใช้เวลาทั้งสิ้น 5.67 นาที วัดผล

การทดสอบจากจำนวนครั้ง ระยะเวลาและความถูกต้อง ของการตอบสนอง ได้เป็นจำนวนครั้งที่ตอบสนองถูกต้อง (commission correct) และจำนวนครั้งที่ละเว้นผิดพลาด (omission error) ซึ่งแสดงถึงระดับความใส่ใจ จำนวนครั้งที่ตอบสนองผิดพลาด (commission error) และจำนวนครั้งที่ละเว้นถูกต้อง (omission correct) ซึ่งแสดงถึงระดับความสามารถ ในการยับยั้งชั่งใจ ระยะเวลาการตอบสนองที่ถูกต้อง (reaction time of correct commission) ซึ่งแสดงถึงความเร็วในการประมวลผลข้อมูลและการตอบสนอง และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะเวลาตอบสนองที่ถูกต้อง (standard deviation of reaction time) ซึ่งแสดงถึงความคงเส้นคงวาของการตอบสนองแต่ละครั้ง^{19,22} การทดสอบ CPT จะทำภายใน 24 ชั่วโมง หลังได้รับยาเมื่อสุดท้าย การทดสอบนี้ล้มเหลวในกรณีผู้ป่วยได้รับคำอธิบาย แล้วหรือได้ทดลองใช้โปรแกรมแล้ว ไม่เข้าใจคำสั่ง การทดสอบ ปฏิเสธที่จะทำการทดสอบ หรือไม่สามารถนั่งทำการทดสอบได้^{23,24}

การประเมินความปลอดภัย

ในช่วงก่อนทำการศึกษา และทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาติดตามรักษาเมื่อครบ 2, 6 และ 10 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินภาวะไม่พึงประสงค์จากยาด้วยแบบประเมินอาการ the Udvalg for Kliniske Undersogelser side effect rating scale (UKU)²⁵ ซึ่งประกอบด้วยอาการด้านจิตใจ 10 ข้อ อาการด้านการเคลื่อนไหวและการรับสัมผัส 8 ข้อ อาการด้านระบบประสาทอัตโนมัติ 11 ข้อ และอาการด้านอื่นอีก 19 ข้อ มีระดับความรุนแรงของอาการจากไม่มีอาการไปจนถึงมีอาการมาก 4 ระดับ ตั้งแต่ 0 ถึง 3²⁵ และจะได้รับการวัดสัญญาณชีพ

ซึ่งน้ำหนัก ตรวจร่างกายเพื่อประเมิน extrapyramidal side effects ตามแนวทางการประเมินของ UKU (ประเมิน dystonia, rigidity, tremor แบ่งระดับความรุนแรงของอาการจากไม่มีอาการไปจนถึงมีอาการมาก 4 ระดับ ตั้งแต่ 0 ถึง 3)²⁵ บันทึกอาการอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยและผู้ปกครองรายงาน ตรวจร่างกายเพิ่มเติมตามอาการที่ได้จาก UKU หรือจากรายงานของผู้ป่วยและผู้ปกครอง (เช่น ถ้ามีอาการคัน จะตรวจผิวหนังบริเวณที่คัน) เพื่อให้ได้อาการแสดงที่ชัดเจนมาประกอบการประเมินความรุนแรงของอาการ และสำหรับการรักษา (ถ้าจำเป็นต้องรักษา) และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการถ้าอาการที่พบมีข้อบ่งชี้เพื่อหาสาเหตุ (เช่น ถ้าตัวบวม จะส่งตรวจ liver function test, BUN, creatinine) เมื่อสิ้นสุดการศึกษาผู้ปกครองของผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย methylphenidate มาก่อนจะได้รับการสอบถาม เพื่อให้ความเห็นโดยรวมเกี่ยวกับประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ของยารว่า ระหว่าง aripiprazole กับ methylphenidate ยาอะไรดีกว่ากัน หรือไม่แตกต่างกัน

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิกก่อนเริ่มทำการศึกษาของกลุ่มตัวอย่าง ได้นำเสนอด้วยค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่าความถี่ และร้อยละ สำหรับประสิทธิผลของการรักษา นำเสนอด้วยการเปรียบเทียบคะแนนที่ได้จากแบบประเมิน SNAP-IV, CGI-Severity, จำนวนครั้งและระยะเวลาของการตอบสนองที่ได้จากการทดสอบ CPT โดยใช้สถิติ Friedman's test ส่วนภาวะไม่พึงประสงค์จากการรักษา นำเสนอด้วยความถี่และร้อยละ

เนื่องจากมีความแตกต่างกันภายในกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา กลุ่มแรกเป็นผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นไม่เคยได้รับการรักษา หรือเคยรักษาด้วย methylphenidate แต่ขาดยามาก่อนที่จะได้รับยาทดแทน aripiprazole (กลุ่มที่ไม่ได้ยาก่อนเริ่มการศึกษา) ผู้ป่วยกลุ่มหลังเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา methylphenidate อยู่ก่อนเริ่มการศึกษาจนมาเปลี่ยนเป็นยาทดแทน aripiprazole (กลุ่มที่ได้ยา methylphenidate ก่อนเริ่มการศึกษา) ทำให้อาการโรคสมาธิสั้นที่วัดได้ก่อนเริ่มการศึกษาโดยใช้ SNAP-IV, CGI-Severity, และ CPT ของกลุ่มแรกเป็นอาการขณะที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาใดๆ เลย แต่ของกลุ่มหลังเป็นอาการขณะที่ได้รับยา methylphenidate อยู่ การวิเคราะห์ประสิทธิผลของยาทดแทน aripiprazole จึงต้องแยกวิเคราะห์เป็นสองกลุ่ม โดยมีสมมุติฐานเดียวกันว่า อาการของโรคสมาธิสั้นเมื่อได้รับยา aripiprazole ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการศึกษา

ผล

ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจำนวน 34 คน ได้รับการคัดเลือกเข้าสู่การศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 5 คน ไม่มาติดตามการรักษาเลยตั้งแต่วันครบนัดครั้งแรกโดยเป็นผู้ป่วยที่ย้ายที่อยู่ 2 คน ผู้ป่วยที่ผู้ปกครองอีกฝ่ายไม่ต้องการให้รักษาใดๆ เลย 1 คน ผู้ป่วยที่ผู้ปกครอง

ไปหายา methylphenidate ได้จากอีกโรงพยาบาล 1 คน และผู้ป่วยที่ผู้ปกครองหยุดยาเพราะเห็นว่าได้ยาแล้วว่าง 1 คน จึงเหลือผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้จำนวน 29 คน อายุตั้งแต่ 6.2-14.3 ปี (เฉลี่ย 9.1 ปี) เป็นผู้ชาย 26 คน (ร้อยละ 89.7) กำลังศึกษาอยู่ในระดับชั้นประถมศึกษา 25 คน (ร้อยละ 86.2) ประเภทของโรคสมาธิสั้นเป็น combined type 19 คน (ร้อยละ 65.5) มีอาการของโรคสมาธิสั้นมานานเฉลี่ย 3.4 ปี ระดับสติปัญญา (IQ) เฉลี่ยเท่ากับ 91.9 มีภาวะบกพร่องของการเรียนรู้ (learning disability) 4 คน มีโรคประจำตัวอื่น 1 คน (เป็นโรคมะเร็งของจมูกไม่ได้รับประทานยา) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ผู้ป่วยที่คงอยู่ในการศึกษาทั้งหมด 29 คน เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับยา methylphenidate และขาดยาไปแล้วระยะหนึ่ง จำนวน 6 คน เป็นผู้ป่วยใหม่ที่ไม่เคยได้รับการรักษาจำนวน 11 คน และเป็นผู้ป่วยที่รับประทานยา methylphenidate อยู่ก่อนเริ่มการศึกษาแล้วขาดพอดีจำนวน 12 คน การนำเสนอและวิเคราะห์ผลจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ยาก่อนเริ่มการศึกษา (ผู้ป่วยที่ขาดยา methylphenidate หรือผู้ป่วยใหม่ที่ไม่เคยได้รับการรักษา) จำนวน 17 คน กลุ่มที่สองคือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา methylphenidate อยู่ก่อนเริ่มการศึกษา จำนวน 12 คน ลักษณะผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนเริ่มการศึกษา

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย (SD)		
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n = 29)	ผู้ป่วยที่ไม่ได้ยา ก่อนเริ่มการศึกษา (n = 17)	ผู้ป่วยที่ได้ยา methylphenidate ก่อนเริ่มการศึกษา (n = 12)
เพศ: ชาย	26 (89.7)	16 (94.1)	10 (83.3)
อายุ (ปี)	9.1 (2.0)	8.5 (1.6)	9.8 (2.3)
น้ำหนัก (กก.)	31.4 (10.7)	31.0 (8.4)	32.0 (13.7)
ส่วนสูง (ซม.)	134.6 (11.3)	133.2 (11.4)	136.8 (11.4)
การศึกษา			
อนุบาล	2 (6.9)	1 (5.9)	1 (8.3)
ประถมศึกษา	25 (86.2)	16 (94.1)	9 (75.0)
มัธยมศึกษาตอนต้น	2 (6.9)	0	2 (16.7)
ประเภทของโรคสมาธิสั้น			
combined type	19 (65.5)	12 (70.6)	7 (58.3)
inattentive type	7 (24.1)	4 (23.5)	3 (25.0)
hyperactive-impulsive type	3 (10.3)	1 (5.9)	2 (16.7)
ระยะเวลาที่มีอาการของโรคสมาธิสั้น (ปี)	3.4 (1.8)	2.9 (1.6)	4.1 (2.0)
ระดับสติปัญญา	91.9 (9.2)	91.0 (9.0)	93.1 (9.8)
ภาวะ learning disability	4 (13.8)	3 (17.6)	1 (8.3)

ประสิทธิภาพของยา aripiprazole

ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นกลุ่มที่ไม่ได้ยาก่อนเริ่มการศึกษามีจำนวนทั้งหมด 17 คน ผู้ป่วย 11 คน เป็นผู้ป่วยใหม่ที่ไม่เคยได้รับการรักษาใด ๆ มาก่อนเลย และผู้ป่วย 6 คน เคยได้รับการรักษาด้วยยา methylphenidate ขนาดตั้งแต่ 5-30 มิลลิกรัมต่อวัน (เฉลี่ย 14.2 มิลลิกรัมต่อวัน) มาก่อน แต่ขาดยาไปเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 3 สัปดาห์ ถึง 8 เดือน

(เฉลี่ย 3.3 เดือน) ในจำนวนนี้เคยได้รับการรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัดจนครบโปรแกรมไปแล้ว 3 คน ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้ยาก่อนเริ่มการศึกษาทั้งหมดมีระดับความรุนแรงของอาการโรคสมาธิสั้นก่อนเริ่มการศึกษาวัดจากคะแนน SNAP-IV เฉลี่ยเท่ากับ 48.8 และคะแนน CGI-Severity เฉลี่ยเท่ากับ 5.8 ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยา aripiprazole เริ่มต้นที่ขนาดเฉลี่ย 0.96 มิลลิกรัมต่อวัน (SD=0.23) และได้รับการปรับ

ขนาดยาเพิ่มขึ้นจนเมื่อสิ้นสุดการศึกษาได้รับขนาดยาเฉลี่ย 1.26 มิลลิกรัมต่อวัน (SD=0.27) คิดเป็นขนาดยาต่อน้ำหนักตัวเมื่อเริ่มต้นการศึกษาเท่ากับ 0.03 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (SD=0.01) และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาเท่ากับ 0.04 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (SD=0.01) ขนาดยาต่ำสุด-สูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อสิ้นสุดการศึกษายู่ที่ 0.8-2.0 มิลลิกรัมต่อวัน (0.02-0.05 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน)

ผลการเปรียบเทียบอาการโรคสมาธิสั้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้ยาก่อนเริ่มการศึกษาพบว่า คะแนนเฉลี่ยของ SNAP-IV เมื่อสิ้นสุดการศึกษาลดลงจากเมื่อเริ่มการศึกษาย่างมีนัยสำคัญทั้งคะแนนรวม คะแนน ADHD และคะแนน ODD ในส่วนคะแนน ADHD ของ SNAP-IV นั้นลดลง 16.8 คะแนน (ร้อยละ 46.5 ของคะแนนก่อนรักษา) สำหรับอาการที่ประเมินได้จากคะแนน CGI-Severity พบว่าลดลงเช่นเดียวกัน เมื่อเปรียบเทียบแบบจับคู่ (pairwise comparison) พบว่า คะแนน SNAP-IV รวม คะแนน SNAP-IV แต่ละด้าน และคะแนน CGI-Severity ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่เมื่อครบสัปดาห์ที่ 2 เป็นต้นไป ส่วนการเปรียบเทียบผลการทดสอบสมาธิต่อเนื่อง พบว่า เมื่อสิ้นสุดการศึกษาค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งของ commission correct และ omission correct เพิ่มขึ้น และจำนวนครั้งของ commission error และ omission error ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา ส่วนระยะเวลาการตอบสนองที่ถูกต้องเมื่อสิ้นสุดการศึกษาไม่มีความแตกต่างจากเมื่อเริ่มการศึกษา แต่พบว่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะเวลาการตอบสนองลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 2

ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นกลุ่มที่ได้ยา methylphenidate ก่อนเริ่มการศึกษา มีจำนวนทั้งหมด 12 คน ได้รับยา methylphenidate 5-20 มิลลิกรัมต่อวัน (เฉลี่ย 14.8 มิลลิกรัมต่อวัน) มีผู้ป่วย 2 คน ได้รับยา fluoxetine ร่วมกับ methylphenidate และผู้ป่วย 9 คน เคยได้รับการรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัดจนครบโปรแกรมไปแล้ว อาการก่อนเริ่มการศึกษาของผู้ป่วยกลุ่มนี้วัดจากคะแนน SNAP-IV เฉลี่ยเท่ากับ 34.3 และคะแนน CGI-Severity เฉลี่ยเท่ากับ 3.5 เมื่อเริ่มการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยา aripiprazole ขนาดเฉลี่ย 1.09 มิลลิกรัมต่อวัน (SD=0.28) และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาได้รับยาขนาดเฉลี่ย 1.33 มิลลิกรัมต่อวัน (SD=0.52) คิดเป็นขนาดยาต่อน้ำหนักตัวเมื่อเริ่มต้นการศึกษาเท่ากับ 0.04 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (SD=0.01) และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาเท่ากับ 0.04 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (SD=0.01) ขนาดยาต่ำสุด-สูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อสิ้นสุดการศึกษายู่ที่ 0.8 - 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน (0.02-0.07 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน)

ผลการเปรียบเทียบอาการโรคสมาธิสั้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา methylphenidate ก่อนเริ่มการศึกษาพบว่า คะแนนเฉลี่ยอาการ ADHD และอาการ ODD ของ SNAP-IV และคะแนนเฉลี่ย CGI-Severity เมื่อผู้ป่วยได้รับยา aripiprazole ไม่แตกต่างจากขณะที่ผู้ป่วยได้รับยา methylphenidate ก่อนเริ่มการศึกษา สำหรับการเปรียบเทียบผลการทดสอบสมาธิต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่พบว่ามีความแตกต่างจากก่อนเริ่มการศึกษา ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ผลการประเมินอาการโรคสมาธิสั้นและการทดสอบสมาธิต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้ยาก่อนเริ่มการศึกษา (n=17)

	ค่าเฉลี่ย (SD)				p-value ^a
	เริ่มการศึกษา	หลังรักษา 2 สัปดาห์	หลังรักษา 6 สัปดาห์	หลังรักษา 10 สัปดาห์	
คะแนน SNAP-IV					
ADHD + ODD	48.8 (10.5)	37.7(13.8)	31.9 (13.2)	27.0 (10.7)	<.01
ADHD	36.1 (6.5)	27.1 (9.1)	23.8 (9.7)	19.3 (7.6)	<.01
- ด้าน inattention	19.2 (3.7)	14.7 (4.3)	12.8 (5.3)	10.3 (4.3)	<.01
- ด้าน hyperactivity/ impulsivity	16.8 (4.3)	12.4 (5.3)	11.0 (4.67)	9.0 (3.8)	<.01
ODD	12.8 (5.4)	10.5 (5.1)	8.1 (4.4)	7.7 (4.0)	<.01
คะแนน CGI-Severity	5.8 (0.8)	4.5 (0.8)	3.7 (0.7)	2.9 (0.6)	<.01
ผลทดสอบ CPT					
commission correct	22.9 (5.6)		26.1 (5.2)	27.2 (4.2)	<.01
commission error	32.6 (36.3)		11.8 (12.7)	10.1 (14.6)	<.01
omission correct	138.0 (35.3)		158.2 (12.7)	159.9 (14.6)	<.01
omission error	7.1 (5.6)		3.9 (5.2)	2.8 (4.2)	<.01
reaction Time (มิลลิวินาที)	609.8(164.8)		567.1(132.1)	558.7(118.7)	0.48
SD ของ reaction time	269.6(188.5)		186.2(130.1)	139.7 (87.5)	<.01

^a Friedman's test

ตารางที่ 3 ผลการประเมินอาการโรคสมาธิสั้นและการทดสอบสมาธิต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา methylphenidate ก่อนเริ่มการศึกษา (n=12)

	ค่าเฉลี่ย (SD)						p-value ^a	
	เริ่มการศึกษา	หลังรักษา	หลังรักษา	หลังรักษา				
	2 สัปดาห์	6 สัปดาห์	10 สัปดาห์					
คะแนน SNAP-IV								
ADHD + ODD	34.3 (11.1)	29.0 (7.7)	28.6 (10.6)	29.3 (10.6)			0.33	
ADHD	26.8 (8.6)	22.4 (5.3)	22.3 (6.9)	22.9 (7.3)			0.46	
- ด้าน inattention	14.0 (4.3)	11.8 (2.4)	12.9 (3.0)	13.1 (3.3)			0.26	
- ด้าน hyperactivity/impulsivity	12.8 (5.0)	10.6 (3.8)	9.3 (4.4)	9.8 (4.8)			0.19	
ODD	7.5 (3.8)	6.6 (3.4)	6.3 (4.0)	6.3 (4.0)			0.26	
คะแนน CGI-Severity	3.5 (0.8)	3.3 (0.7)	3.2 (0.6)	3.0 (0.6)			.09	
ผลทดสอบ CPT								
commission correct	21.4 (10.5)		24.4 (9.2)	23.7 (9.7)			0.28	
commission error	11.8 (13.8)		9.3 (14.3)	13.8 (20.6)			0.34	
omission correct	158.3 (13.8)		160.8 (14.3)	156.2 (20.6)			0.34	
omission error	8.6 (10.5)		5.6 (9.2)	6.3 (9.7)			0.28	
reaction time (มิลลิวินาที)	505.5 (230.4)		489.6 (227.0)	489.4 (213.7)			0.34	
SD ของ reaction time	160.9 (119.8)		136.9 (123.5)	160.5 (160.4)			0.44	

^a Friedman's test

ในจำนวนผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา methylphenidate 18 คนมาก่อน ทั้งที่ขาดยาไปก่อนเริ่มการรักษา (6 คน) และยังได้ยาอยู่ก่อนเริ่มการศึกษา (12 คน) ผู้ปกครอง ให้ความเห็นโดยรวมต่อประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ว่า aripiprazole ดีกว่า methylphenidate 9 คน (ร้อยละ 50.0), aripiprazole ไม่แตกต่างกับ methylphenidate 8 คน (ร้อยละ 44.4) และ methylphenidate ดีกว่า aripiprazole 1 คน (ร้อยละ 5.6) เมื่อวิเคราะห์ด้วย McNemar's test แล้วพบว่า ผู้ปกครองเด็กเห็นว่า aripiprazole ดีกว่า methylphenidate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=.02$)

อาการไม่พึงประสงค์ของยา aripiprazole

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดของการได้รับยา aripiprazole ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยทั้งหมด คือ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเพิ่มเกินสองกิโลกรัมเมื่อสิ้นสุดการศึกษา 19 คน (ร้อยละ 65.5) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา methylphenidate ก่อนเริ่มการศึกษามีแนวโน้มที่จะมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มไม่ได้รับยา methylphenidate ก่อนเริ่มการศึกษา 4.2 กิโลกรัม (SD =2.8) และ 2.5 กิโลกรัม (SD=2.3) ตามลำดับ $p=.07$, Mann-Whitney U test) อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ เช่น ง่วงนอน เวียนศีรษะ มีความรุนแรงในระดับน้อย ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จนต้องได้รับยาอื่นเพื่อรักษาอาการดังกล่าว

วิจารณ์

การใช้ยา aripiprazole ในผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นที่ไม่ได้รับยา methylphenidate ก่อนการศึกษาพบว่า ทำให้อาการที่ประหม่นโดยผู้ปกครองและแพทย์ ทั้งอาการโดยรวมของโรคอาการด้านสมาธิไม่ดี และอาการด้านอยู่ไม่นิ่งหรือขาดความยับยั้งชั่งใจดีขึ้น ประสิทธิภาพดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของ Findling และคณะ¹⁵ ซึ่งเป็นการศึกษาที่ผ่านมาเพียงการศึกษาเดียวที่ใช้ยา aripiprazole รักษาเด็กโรคสมาธิสั้น

ผลการทดสอบด้วย CPT ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา methylphenidate ก่อนการศึกษา เมื่อได้รับการรักษาด้วยยา aripiprazole อาการไม่ใส่ใจลดลง อาการขาดความยับยั้งชั่งใจลดลง ความคงเส้นคงวาของการตอบสนองระหว่างการทดสอบดีขึ้น ผลการทดสอบดังกล่าวแสดงว่า aripiprazole ไม่ได้ทำให้อาการโรคสมาธิสั้นดีขึ้นเพียงเพราะทำให้เด็กที่เคยช่นอยู่นิ่งได้มากขึ้นเท่านั้น แต่ aripiprazole ยังมีผลต่อความสามารถของสมอง ในส่วนของความใส่ใจและความยับยั้งชั่งใจด้วย เช่นเดียวกับกับผลของ methylphenidate ต่อความสามารถดังกล่าวของเด็กโรคสมาธิสั้น^{19,26}

ในด้านความปลอดภัยของยา aripiprazole ในผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้น นอกจากน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นแล้ว อาการไม่พึงประสงค์ของยา aripiprazole ในการศึกษาพบได้น้อย เมื่อจำแนกตามแบบประหม่น UKU พบอาการไม่พึงประสงค์ด้านจิตใจคือง่วง ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ด้านการเคลื่อนไหวและการสัมผัส รวมถึงไม่พบ extrapyramidal side effect พบอาการไม่พึงประสงค์ด้านระบบประสาท

อัตโนมติคือเวียนศีรษะเมื่อเปลี่ยนท่า สำหรับ น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาใน เด็กโรคสมาธิสั้นของ Findling และคณะ¹⁵ พบว่า น้ำหนักเฉลี่ยเพิ่มขึ้นใกล้เคียงกัน และพบความ แตกต่างของน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกันว่าเด็กที่เคย ได้รับยา methylphenidate ก่อนเริ่มการศึกษา จะมีน้ำหนักเพิ่มมากกว่าเด็กที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว ก่อนเริ่มการศึกษา การที่เด็กที่ได้รับยา methylphenidate ก่อนเปลี่ยนมาเป็น aripiprazole มี น้ำหนักเพิ่มขึ้นมากนั้น อาจอธิบายได้ว่า ส่วนหนึ่ง ของน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นเป็นเพราะน้ำหนักที่ลดลงไป จากผลข้างเคียงของ methylphenidate ได้เพิ่ม กลับขึ้นมาเมื่อหยุดยา methylphenidate ไป การ ศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นของ Safer และคณะ²⁷ ก็พบเช่นเดียวกันว่า เมื่อหยุดยา methylphenidate ไป 3 เดือน น้ำหนักตัวกลับเพิ่มขึ้นเกินกว่าน้ำหนัก ปกติที่ควรจะเป็น

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ในการ ศึกษาของ Findling และคณะ¹⁵ พบบ่อยกว่าการ ศึกษาครั้งนี้มาก โดยเฉพาะอาการง่วงพบถึงร้อยละ 78.3 อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Findling ไม่พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกระทบต่อความ สามารถด้าน cognitive function และการ ศึกษาครั้งนี้ก็ไม่พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น กระทบต่อความสามารถด้านความใส่ใจ ความเร็ว การประมวลผลข้อมูลและตอบสนองทางการ เคลื่อนไหว ซึ่งวัดจากความถูกต้องของการตอบสนอง และระยะเวลาของการตอบสนองในการทดสอบ CPT

อัตราการพบอาการไม่พึงประสงค์จากยา aripiprazole ที่น้อยกว่าการศึกษาของ Findling และ คณะ¹⁵ เป็นเพราะการศึกษาค้นคว้านี้ได้มีการ ออกแบบวิธีการบริหารยา aripiprazole โดยใช้ยา

ในรูปแบบยาน้ำซึ่งทำให้สามารถปรับขนาดยาได้ ละเอียด เริ่มต้นที่ขนาดยาต่ำ ปรับขนาดยา ทีละน้อย และให้รับประทานหลังอาหารเย็นเพื่อ หลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่ทำให้หิว ขนาดยาเมื่อสิ้นสุด การศึกษาที่เด็กโรคสมาธิสั้นได้รับเฉลี่ยเท่ากับ 0.04 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน ในขณะที่ Findling และคณะ¹⁵ ใช้ยา aripiprazole ในรูปแบบ ยาเม็ด เริ่มต้นให้ยาในขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นครั้งละ 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน ให้รับประทานยาตอนเช้า และขนาดยาเมื่อสิ้นสุด การศึกษาเฉลี่ยเท่ากับ 0.18 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก ตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือไม่มีกลุ่ม เปรียบเทียบที่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา methylphenidate อย่างไรก็ดี อาการของโรคสมาธิสั้น ในกลุ่มผู้ป่วย ที่ได้รับยา methylphenidate ก่อน เริ่มการศึกษา ไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปภายหลังที่ได้รับยา aripiprazole แสดงว่าผลของยา aripiprazole ใน การลดความรุนแรงของอาการโรคสมาธิสั้นอาจอยู่ ในระดับเดียวกับยา methylphenidate ซึ่งสอดคล้อง กับการศึกษาของ Steele และคณะ²⁸

จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ค่อนข้างน้อยซึ่ง อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนประเภท type II มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งออกจากการศึกษาไปตั้งแต่วันนัด ติดตามเมื่อครบสองสัปดาห์ โดยผู้ป่วยที่ออกไป อาจมีลักษณะและการตอบสนองต่อยาไม่เหมือนกับ ผู้ป่วยที่คงอยู่ในการศึกษา และการศึกษานี้ไม่ได้ ควบคุมปัจจัยอื่นบางประการที่อาจส่งผลต่อการรักษา เช่น ลักษณะการเลี้ยงดูของผู้ปกครอง และระยะเวลา การศึกษา 10 สัปดาห์ ทำให้ไม่ทราบประสิทธิผล และผลข้างเคียงของการให้ยาในระยะยาว

แม้ว่าจะมีความกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัย แต่ในทางปฏิบัติพบว่ามีการใช้ยาในกลุ่ม antipsychotic เพิ่มขึ้นอย่างมากในเด็กและวัยรุ่น²⁹ รวมถึงการใช้ยา aripiprazole ในโรคสมาธิสั้นด้วย³⁰ จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในรูปแบบของการทดลองแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม ในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ และใช้ระยะเวลานานขึ้น เพื่อยืนยันผลการศึกษาครั้งนี้เกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา aripiprazole ในเด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคสมาธิสั้นต่อไป

การนำยา aripiprazole ไปใช้ทดแทน methylphenidate ในการรักษาโรคสมาธิสั้นในเด็กและวัยรุ่น อาจเลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยา methylphenidate ได้ กรณีที่ผู้ป่วยมีโรคหรือมีความเสี่ยงของโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด กรณีที่ใช้ยา methylphenidate แล้วยังไม่สามารถควบคุมอาการของโรคสมาธิสั้นได้ กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของโรคติดต่อด้านาร่วมด้วย และกรณีที่ไม่มียา methylphenidate ให้ใช้ การบริหารยา aripiprazole ในเด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคสมาธิสั้นควรเริ่มต้นด้วยขนาดต่ำ โดยคำนึงถึงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยร่วมด้วย ควรให้รับประทานยาในมื้อเย็นหรือก่อนนอน การปรับขนาดยาควรปรับเพิ่มทีละน้อย และยังไม่ควรใช้ยา aripiprazole รักษาอาการโรคสมาธิสั้นต่อเนื่องในระยะยาว

สรุป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ยา aripiprazole ลดอาการของผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นได้ทั้งอาการด้านสมาธิไม่ดี และด้านอยู่ไม่นิ่งหรือขาดความยับยั้งชั่งใจ และสามารถใช้ทดแทนยา methyl-

phenidate เพื่อควบคุมอาการของโรคในระยะ 10 สัปดาห์ ได้ทั้งในกรณีของผู้ป่วยใหม่ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และกรณีผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วยยา methylphenidate มาก่อน ประสิทธิภาพดังกล่าวของยา aripiprazole แสดงให้เห็นได้จากทั้งผลการประเมินอาการโรคสมาธิสั้นโดยผู้ปกครอง แพทย์ และจากผลการทดสอบสมาธิต่อเนื่อง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น โดยไม่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการศึกษาต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนจาก aripiprazole สำหรับผู้ป่วยจำนวน 7 คน จากบริษัทไทยโอซูก้า จำกัด ค่าตอบแทนเป็นมูลค่า 20,544 บาท

เอกสารอ้างอิง

1. Pliszka SR. Attention-deficit/hyperactivity disorder, In: Dulcan MK, editors. Dulcan's textbook of child and adolescent psychiatry. Arlington: American Psychiatric; 2010: p.205-21.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatr 2007;164:942-8.
3. จตุพร แสงกุล. โรคสมาธิสั้น, ใน: พิเศษ อุดมรัตน์, บรรณาธิการ. ระบาดวิทยาของปัญหาสุขภาพจิตและโรคทางจิตเวชในประเทศไทย (ฉบับ

- พิเศษและปรับปรุงเนื้อหา). สงขลา: ลิบบราเดอรั
การพิมพ์; 2547. หน้า 207-21.
4. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. อย.เผยแพร่ข้อเท็จจริงเกี่ยวกับยาสมาธิสั้น. อย. Report ธันวาคม 2552;1:8.
 5. Scahill L, Oosterheld JR, Martin A. General principles, specific drug treatments, and clinical practice, In: Martin A, Volkmar FR, eds. Lewis's Child and Adolescent Psychiat: A comprehensive textbook. 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p.754-88.
 6. พระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. 2518. ราชกิจจานุเบกษา. เล่ม 92 ตอนที่ 5 วันที่ 9 มกราคม 2518.
 7. Rapapley MD, Moore JW, Dokken D. ADHD drugs and cardiovascular risk. N Engl J Med 2006;354:2296-8.
 8. Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. Am J Psychiat 2009;166:992-1001.
 9. สกู๊ปแนวหน้า: ยาสมาธิสั้นขาดแคลนหนัก พ่อแม่ควรดูแลสุขภาพต้องกินยาหมดอายุ. หนังสือพิมพ์แนวหน้า 25 พฤศจิกายน 2552.
 10. Hirose T, Kikuchi T. Aripiprazole, a novel antipsychotic agent: dopamine D2 receptor partial agonist. J Med Invest 2005;52 suppl:284-90.
 11. Li Z, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain. Eur J Pharmacol 2004;493:75-83.
 12. Seidman LJ, Doyle A, Fried R, Valera E, Crum K, Matthews L. Neuropsychological function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiat Clin North Am 2004;27:261-82.
 13. Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2002;52:785-94.
 14. กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจิตเวชนครสวรรค์ ราชนครินทร์. บัญชีราคา ยา โรงพยาบาลจิตเวช นครสวรรค์ราชนครินทร์. นครสวรรค์, 2553.
 15. Findling RL, Short EJ, Leskovec T, Townsend LD, Demeter CA, McNamara NK et al. Aripiprazole in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008;18:347-54.
 16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric, 1994.
 17. จันวรจันน์ บุณนสุสกุล, ภัทรธร พิทยรัตน์เสถียร. ความเที่ยงตรงของแบบสอบถาม Swanson, Nolan and Pelham version IV (SNAP-IV) ฉบับภาษาไทย ในการวินิจฉัยโรคสมาธิสั้นและโรคติดต่อด้าน. กรุงเทพมหานคร: โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, 2551.

18. Guy. Clinical Global Impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976;p.218-22.
19. จิตวี แก้วพรสวรรค์, สมร อริยานุชิตกุล. การวัดสมาธิต่อเนื่องของเด็กไทยที่เป็นโรคสมาธิสั้น. สารศิริราช 2543;52:452-55.
20. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:168-79.
21. Swanson JM. School-based assessments and interventions for ADD students. Irvine, CA: KC, 1992.
22. Riccio CA, Reynolds CR, Lowe P. Clinical application of Continuous Performance Tests: measuring attention and impulsive responding in children and adults. New York: John Wiley & Sons; 2001.
23. The NICHD Study of Early Child Care and Youth Development. Procedures for Continuous Performance Test (CPT). Retrieved from https://secc.rti.org/display.cfm?t=m&i=Chapter__61__9. [23 November 2010].
24. ชดาพิมพ์ เผ่าสวัสดิ์, ชนิสา เวชวิรุฬห์, ปราณี ต๊ะวิไล. การศึกษาอำนาจจำแนกของเครื่องมือ computerized continuous performance test โดย
การเปรียบเทียบค่าสมาธิต่อเนื่องระหว่างเด็กปกติและเด็กสมาธิสั้น. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2553;53:97-108.
25. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatr Scand Suppl 1987;334:1-100.
26. Riccio CA, Waldrop JJ, Reynolds CR, Lowe P. Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): implications for CPT use and interpretation. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001;13:326-35.
27. Safer DJ, Allen RP, Barr E. Growth rebound after termination of stimulant drugs. J Pediatr 1975;86:113-6.
28. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. Can J Clin Pharmacol 2006;13:e50-62.
29. Carey B. Use of antipsychotics by the young rose fivefold. New York Times 2006 June 6; Sect. A:18.
30. Constantine R, Tandon R. Changing trends in pediatric antipsychotic use in Florida's Medicaid program. Psychiat Serv 2008; 59:1162-8.