

การเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ในผู้ป่วยโรคจิตเภท: บทความพินิจวิชาการ

พิมพ์กา สันธิ, ภ.บ.*, สุญาณี พงษ์ธนาภิกร, ศ.ค.**, ทิพวรรณ ศิริเกียรติทอง, ภ.ค.**

*สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา

**คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อทบทวนวรรณกรรมและประเมินผลของการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ต่อการป้องกันและควบคุมอาการของโรคจิตเภท

วัตถุประสงค์และวิธีการ : สืบค้นบทความต้นฉบับประเภทการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม แบบปกปิดสองทาง ที่ถูกตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษในฐานข้อมูล PubMed และ Embase โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้นคือ omega-3 fatty acid, ultra-high risk for psychosis, first-episode schizophrenia, chronic schizophrenia จากนั้นสังเคราะห์และอภิปรายข้อมูลจากงานวิจัยฉบับเต็ม

ผล : มีการศึกษาทั้งหมด 131 เรื่อง ตัดบทความซ้ำซ้อนและสังเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาที่มีเนื้อหาสอดคล้องกับเรื่องที่ศึกษาได้ 15 เรื่อง เป็นการศึกษาในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต 8 เรื่อง การศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก 4 เรื่อง และการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรัง 3 เรื่อง พบว่าการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ขนาด 1.2 กรัมต่อวันในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต มีอัตราการเกิดอาการทางจิตน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 4.9 และร้อยละ 27.5 ตามลำดับ, p -value 0.007) การเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ขนาด 1.14 - 2.2 กรัมต่อวัน ร่วมกับการใช้ยารักษาโรคจิตสามารถลดความรุนแรงของอาการทางจิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก แต่ไม่สามารถป้องกันอาการกำเริบได้ ในขณะที่การเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ขนาด 1 - 3 กรัมต่อวัน รับประทานต่อเนื่อง 8 - 16 สัปดาห์ ร่วมกับการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรังยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเนื่องจากผลการศึกษาที่ผ่านมาขัดแย้งกัน

สรุป : การเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 มีแนวโน้มช่วยลดอัตราการเกิดอาการทางจิตได้ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมาก และช่วยลดความรุนแรงของอาการทางจิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรกได้ แต่ประโยชน์ในผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรังยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

คำสำคัญ : กรดไขมันโอเมก้า 3 โรคจิตเภท การรักษาเสริม

OMEGA-3 FATTY ACID SUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA: REVIEW ARTICLE

Pimpaka Sunthi, B.Pharm.*, Suyanee Pongthananikorn, Ph.D.***, Tippawan Siritientong, Ph.D.**

**Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry*

***Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University*

Abstract

Objectives: To review the literature and evaluate the effects of omega-3 fatty acid supplementation on the prevention and control of schizophrenia symptoms.

Material and Methods: We searched for the original articles which were double-blind randomized controlled clinical trials published in English in the PubMed and Embase, using the following keywords: omega-3 fatty acid, ultra-high risk for psychosis, first-episode schizophrenia and chronic schizophrenia. Full texts were synthesized and discussed.

Results: A total of 131 studies were retrieved and screened. There were 8 studies from population at ultra-high risk for psychosis (UHR), 4 studies from patients with first-episode schizophrenia (FES) and 3 studies from patients with chronic schizophrenia. Omega-3 fatty acids supplementation at 1.2 g/day in UHR population could significantly lower the incidence of psychotic symptoms than the placebo group (4.9% and 27.5%, respectively, p -value 0.007). Daily supplementation of 1.14 - 2.2 g omega-3 fatty acids in combination with antipsychotic drugs reduced the severity of psychotic symptoms in patients with FES but it was ineffective to prevent relapse. Inconsistent results were reported when supplemented with 1 - 3 g/day of omega-3 fatty acids for 8 - 16 weeks, in combination with antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia.

Conclusion: Omega-3 fatty acid supplementation is likely to reduce the incidence of psychosis in population at ultra-high risk for psychosis and can reduce the severity of psychotic symptoms of patients with FES. Further studies are still required to confirm the benefit of omega-3 fatty acid supplementation in patients with chronic schizophrenia.

Key words: omega-3 fatty acid, schizophrenia, adjunctive treatment

บทนำ

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติของการทำหน้าที่ของสมองซึ่งสามารถแสดงออกได้ตั้งแต่วัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ช่วงต้น ทั้งอาการด้านบวก ได้แก่ หลงผิด ประสาทหลอน พฤติกรรมผิดไปจากปกติอย่างมากและไม่สามารถสื่อสารได้อย่างมีประสิทธิภาพ และด้านลบ ได้แก่ พุดน้อย เฉยเมย เก็บตัวหรือเฉื่อยชาที่รุนแรงกว่าคนปกติ โดยความชุกของโรคจิตเภทในประเทศไทยและทั่วโลกพบประมาณร้อยละ 1¹ แม้ว่าความชุกไม่มากนักแต่อาการแสดงของโรคมีระดับความรุนแรง ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อความพิการ ส่งผลเสียต่อความสัมพันธ์ระหว่างบุคคลหรือการทํานานที่ทางสังคม^{2,3} และเสี่ยงต่อการพยายามฆ่าตัวตายได้ถึง ร้อยละ 19.6⁴ นอกจากนี้ยังเป็นภาระในการดูแลของครอบครัวและเกิดความสูญเสียในด้านเศรษฐกิจและสังคมในระยะยาว³ ดังนั้นจึงมีการศึกษาหาแนวทางการป้องกันหรือรักษาโรคจิตเภทมากขึ้นเพื่อลดและป้องกันความสูญเสียที่จะเกิดขึ้นในอนาคต

กรดไขมันไม่อิ่มตัวที่มีพันธะคู่หลายตำแหน่ง (polyunsaturated fatty acid: PUFA) เป็นส่วนประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ โดยเฉพาะเยื่อหุ้มเซลล์สมองซึ่งประกอบด้วย PUFA สองชนิดคือ กรดไขมันโอเมก้า 3 (omega-3 fatty acid) และ กรดไขมันโอเมก้า 6 (omega-6 fatty acid) เป็นหลัก กรดไขมันโอเมก้า 3 ที่พบได้มากที่สุด ได้แก่ docosahexaenoic acid (DHA) และ eicosapentaenoic acid (EPA) ซึ่งเป็นกรดไขมันโอเมก้า 3 ชนิดสายยาว

นอกจาก PUFA จะเป็นสารที่จำเป็นในการพัฒนาของเซลล์ประสาทแล้ว ยังมีส่วนสำคัญในกระบวนการต่าง ๆ ภายในร่างกาย เช่น การจับกับตัวรับ (receptor) การส่งสัญญาณประสาท หรือเป็นสารตั้งต้นในการผลิตสารที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการอักเสบ ภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidation stress) หรือระบบต้านออกซิเดชัน (antioxidant defense system; AODS)⁵ การศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทมีระดับกรดไขมันโอเมก้า 3 ในพลาสมา เยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงและสมองลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ⁶⁻⁷ ซึ่งการพร่องของ PUFA นี้ อาจมีผลทำให้ภาวะเครียดออกซิเดชันเพิ่มขึ้น ส่งผลให้กรดนิวคลีอิก โปรตีน และไขมัน ถูกทำลายโดยปฏิกิริยาออกซิเดชัน ไปจนถึงมีการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน การส่งสัญญาณภายในเซลล์ การทำงานของเอนไซม์ที่สำคัญในร่างกาย ซึ่งอาจทำให้เซลล์ตายและนำมาสู่การทำลายโครงสร้างของสมองและเกิดโรคจิตเภท⁸

ข้อสันนิษฐานของสาเหตุการขาด PUFA ในผู้ป่วยโรคจิตเภท ได้แก่ (1) การได้รับกรดไขมันในปริมาณและอัตราส่วนที่ไม่เหมาะสม ร่างกายของมนุษย์ได้รับ DHA และ EPA โดยตรงจากการรับประทานอาหาร หรือสังเคราะห์ภายในร่างกายโดยใช้สารตั้งต้น คือ อัลฟา-ไลโนเลนิก (α -linolenic acid; ALA) ซึ่งเป็นกรดไขมันโอเมก้า 3 ชนิดสายสั้นที่ได้จากอาหาร จากการศึกษาพบว่าผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต (ultra-high risk for psychosis: UHR) มักได้รับกรด

ไขมันโอเมก้า 6 สูง และกรดไขมันโอเมก้า 3 ต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เกิดอาการทางจิต⁹⁻¹⁰ (2) ลดการสังเคราะห์กรดไขมันไม่อิ่มตัวที่มีพันธะคู่หลายตำแหน่งชนิดสายยาว (long-chain PUFA) ภายในร่างกาย โดยพบว่าในผู้ป่วยโรคจิตเภทจะมีความแปรผันทางพันธุกรรม เช่น ยีน fatty acid desaturase ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ DHA และ EPA จากกรดไขมันโอเมก้า 3 ชนิดสายสั้นมีความแปรผันไป ทำให้ผู้ป่วยโรคจิตเภทมีการสังเคราะห์ long-chain PUFA ภายในร่างกายลดลง¹¹ (3) โปรตีนขนส่งกรดไขมัน (fatty acid binding protein: FABP) ผิดปกติ ทั้งนี้ FABP ทำหน้าที่ขนส่งกรดไขมันในสมอง โดยจะขนส่งบริเวณไซโทพลาสซึมภายในเซลล์ มนุษย์จะมีโปรตีนนี้ 3 กลุ่ม คือ FABP3, FABP5 และ FABP7 จากการวิเคราะห์พบว่าในผู้ป่วยโรคจิตเภทมีความแปรผันของ FABP7 โดยเปลี่ยนความชอบจับจาก DHA เป็น linoleic acid (LA) ซึ่งเป็นกรดไขมันโอเมก้า 6 ส่งผลให้เกิดความไม่สมดุลของ DHA และกรดไขมันโอเมก้า 6 ในเยื่อหุ้มเซลล์สมอง¹²⁻¹⁴ แล้วสังเคราะห์เซลล์ประสาทในสมองที่ทำงานได้แย่ง (4) การทำงานของเอนไซม์ phospholipase A2 (PLA2) เพิ่มขึ้นสูงกว่าคนปกติ โดย PLA2 ทำหน้าที่สลายกรดไขมันออกจากฟอสโฟลิพิดของเยื่อหุ้มเซลล์ ได้เป็นกรดไขมันอิสระและสารที่กระตุ้นการอักเสบได้มากขึ้น ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต และผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก (first-episode schizophrenia: FES) มีการทำงานของ PLA2 เพิ่มขึ้น และยังมีความจำเพาะต่อ DHA มากขึ้น

ทำให้เพิ่มการสลาย DHA ออกจากฟอสโฟลิพิดของเยื่อหุ้มเซลล์สมองและเม็ดเลือดแดง โครงสร้างของสมองจึงเสื่อมสลายและทำให้การส่งสารสื่อประสาทผิดปกติ อาการของโรคจิตเภท โดยเฉพาะอาการด้านลบจึงมีความรุนแรงและผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาได้ลดลงอีกด้วย¹⁵

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่ากรดไขมันโอเมก้า 3 มีส่วนสำคัญต่อพัฒนาการ การป้องกัน หรือชะลอการทำลายสมองและระบบประสาท รวมถึงมีรายงานว่าผู้ป่วยจิตเภทมีระดับของกรดไขมันดังกล่าวต่ำกว่าคนปกติ และระดับที่ลดลงนั้นสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการของผู้ป่วย จึงนำมาสู่การวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ทั้งในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต ผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก และผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรัง วัตถุประสงค์บทความนี้จึงต้องการทบทวนวรรณกรรมและประเมินผลของการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ต่อการป้องกันและควบคุมอาการของโรคจิตเภทในงานวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เพื่อให้ได้ข้อมูลทางวิชาการที่น่าเชื่อถือสำหรับดูแลผู้ป่วยจิตเภทได้อย่างเหมาะสมมากที่สุด

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ทบทวนบทความต้นฉบับเกี่ยวกับการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต ผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก และผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรัง เป็นการวิจัยทางคลินิก

แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial: RCT) แบบปกปิดสองทาง (double-blinded) คือระหว่างการดำเนินการวิจัยทั้งคณะผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่ทราบการมอบหมายผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบ บทความที่คัดเลือกรู้อย่างดีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษในฐานข้อมูล PubMed และ Embase ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000-2020 กำหนดคำสำคัญในการสืบค้น คือ omega-3 fatty acid, ultra-high risk for psychosis, first-episode schizophrenia, chronic schizophrenia ได้ทั้งหมด 131 เรื่อง จากนั้นจึงตัดบทความที่ซ้ำซ้อน คัดกรองเบื้องต้นจากบทคัดย่อ ค้นหางานวิจัยฉบับเต็มและสังเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาที่มีเนื้อหาสอดคล้องกับเรื่องที่ศึกษาได้ 15 เรื่อง ประกอบด้วย การศึกษาในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต 8 เรื่อง ซึ่งมาจากการศึกษาใหญ่ 2 การศึกษา ได้แก่ Vienna High Risk study (VHR) และ NEURAPRO การศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก 4 เรื่อง และการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรัง 3 เรื่อง

ผล

การศึกษาในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต

งานวิจัยทางคลินิกที่มีการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 เพื่อป้องกันการเกิดอาการทางจิตในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต จะมีการพิจารณาผู้เข้าร่วมงานวิจัยด้วยเกณฑ์คะแนน positive and negative syndrome scale (PANSS)¹⁶ หรือเกณฑ์ comprehensive assessment of at-risk

mental states (CAARMS)¹⁷ ในการประเมินอาการทางด้านบวก ร่วมกับการประเมินความสามารถโดยรวมโดยใช้ global assessment of functioning scale (GAF) หรือการประเมินความสามารถทางสังคมและการประกอบอาชีพ โดยใช้ social and occupational functioning assessment scale (SOFAS) ซึ่งมีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1 ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิตถูกจัดเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 คือผู้ที่มีอาการด้านบวกเล็กน้อย และมีอาการเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ในปีที่ผ่านมา กลุ่มที่ 2 คือผู้ที่มีอาการเข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัยโรคจิตเภท แต่มีอาการไม่เกิน 1 สัปดาห์ และสามารถหายได้เองโดยไม่ใช้ยารักษาโรคจิต หากใช้เกณฑ์ CAARMS ประเมินทั้ง 2 กลุ่มนี้ จะพิจารณาพร้อมกับเกณฑ์ประเมินความสามารถ SOFAS คืออาการดังกล่าวต้องมีผลกระทบจนทำให้ความสามารถลดลงร้อยละ 30 เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือนในปีที่ผ่านมา หรือมากกว่าร้อยละ 50 ในปีที่ผ่านมาหรือนานกว่านั้น กลุ่มที่ 3 คือกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีความผิดปกติทางบุคลิกภาพแบบจิตเภท (schizotypal personality disorder) ตามเกณฑ์ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) หรือมีญาติใกล้ชิดลำดับที่ 1 ได้รับการวินิจฉัยว่ามีความผิดปกติทางจิตตามเกณฑ์ DSM-IV ร่วมกับมีระดับความสามารถลดลงร้อยละ 30 ตามเกณฑ์ประเมิน GAF หรือ SOFAS เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือนในปีที่ผ่านมาหรือระดับความสามารถตามเกณฑ์ SOFAS ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ในปีที่ผ่านมา

ตารางที่ 1 เกณฑ์พิจารณาผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต¹⁶⁻¹⁷

เกณฑ์พิจารณา ผู้ที่มีความเสี่ยงสูง ต่อการเกิดอาการ ทางจิต	PANSS/GAF				CAARMS/SOFAS			
	Delusion	Hallucination	Suspiciousness	Conceptual disorganization	Unusual thought content	Non-bizarre ideas	Perceptual abnormalities	Disorganized speech
1. Attenuated psychotic symptoms	3	2 - 3	3 - 4	3 - 4	3 - 5	3 - 5	3 - 4	4 - 5
	มากกว่า 2 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ไม่นานเกิน 5 ปี และมีอาการในปีที่ผ่านมา				มีอาการอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และมีอาการในปีที่ผ่านมา ร่วมกับระดับความสามารถตามเกณฑ์ SOFAS ลดลง ร้อยละ 30 เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน ในปีที่ผ่านมา หรือร้อยละ 50 ในปีที่ผ่านมาหรือนานกว่านั้น			
2. Transient psychosis หรือ Brief limited intermittent psychotic symptoms	≥ 4	≥ 4	ไม่ระบุ	≥ 5	6	6	5 - 6	6
	มีอาการไม่เกิน 1 สัปดาห์และหายได้โดยไม่ใช้ยา รักษาโรคจิตในปีที่ผ่านมา				มีอาการไม่เกิน 1 สัปดาห์และหายได้โดยไม่ใช้ยา รักษาโรคจิตในปีที่ผ่านมา ร่วมกับระดับความสามารถ ตามเกณฑ์ SOFAS ลดลงร้อยละ 30 เป็นระยะเวลาอย่าง น้อย 1 เดือน ในปีที่ผ่านมา หรือร้อยละ 50 ในปีผ่าน มาหรือนานกว่านั้น			
3. Trait plus state risk factors	ได้รับการวินิจฉัยเป็น schizotypal personality disorder ตามเกณฑ์ DSM-IV หรือมีญาติใกล้ชิดลำดับที่ 1 ได้รับการวินิจฉัยว่ามีความผิดปกติทางจิตตามเกณฑ์ DSM-IV				ร่วมกับมีระดับความสามารถลดลงร้อยละ 30 ตาม เกณฑ์ประเมิน GAF อย่างน้อย 1 เดือนในปีที่ ผ่านมา			
	ร่วมกับมีระดับความสามารถลดลงร้อยละ 30 ตามเกณฑ์ประเมิน GAF อย่างน้อย 1 เดือนในปีที่ ผ่านมา				ร่วมกับมีระดับความสามารถลดลงร้อยละ 30 ตาม เกณฑ์ประเมิน SOFAS อย่างน้อย 1 เดือนในปีที่ผ่านมา หรือระดับความสามารถตามเกณฑ์ SOFAS ลดลงมากกว่า ร้อยละ 50 ในปีที่ผ่านมาหรือนานกว่านั้น			

CAARMS; comprehensive assessment of at-risk mental states, DSM-IV; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, GAF; global assessment of functioning scale, PANSS; positive and negative syndrome scale, SOFAS; social and occupational functioning assessment scale

หรือนานกว่านั้น

จากการทบทวนวรรณกรรม พบการศึกษา
ใหญ่ 2 การศึกษาที่ออกแบบการทดลองแบบสุ่ม
และมีกลุ่มควบคุม แบบปกปิดสองทาง เกี่ยวกับการ
เสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 แก่ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมาก

ต่อการเกิดอาการทางจิต ได้แก่ Vienna High Risk
study (VHR) และ NEURAPRO (ตารางที่ 2)

การศึกษาของ Amminger และคณะ เริ่ม
ในปี ค.ศ. 2010¹⁸ เป็นการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3
เพื่อป้องกันการเกิดอาการทางจิตในผู้ที่มีความเสี่ยง

สูงมากต่อการเกิดอาการทางจิตช่วงอายุ 13 - 25 ปี แบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 ขนาด 1.2 กรัมต่อวัน (EPA 700 มิลลิกรัม และ DHA 480 มิลลิกรัม) และกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำมันมะพร้าว รับประทานติดต่อกัน 12 สัปดาห์ และติดตามผลการเกิดอาการทางจิตที่ 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 มีอัตราการเกิดอาการทางจิตน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 4.9 และ ร้อยละ 27.5 ตามลำดับ, p -value 0.007) ทีมวิจัยกลุ่มนี้ได้ติดตามอาสาสมัครต่อไปอีก 6.7 ปี พบว่าในกลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 มีอัตราการเกิดอาการทางจิตรวมน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 9.8 และ 40.0 ตามลำดับ, p -value 0.002)¹⁹ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับกรดไขมันโอเมก้า 3 ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงสูงและมีอาการเชิงลบรุนแรงในช่วงต้นของการรักษา ได้รับประโยชน์ด้านคะแนนความสามารถที่ดีขึ้นจากการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3²⁰ และอัตราส่วนของกรดไขมันโอเมก้า 6 ต่อกรดไขมันโอเมก้า 3 (n-6/3 ratio) ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงสูงมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดความคิดผิดปกติทางอารมณ์ที่เพิ่มขึ้นในคนหนุ่มสาวที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการทางจิต²¹

การศึกษาของ McGorry และคณะในปี 2017²² เป็นการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ขนาด 1.4 กรัมต่อวัน (EPA 840 มิลลิกรัม และ DHA 560 มิลลิกรัม) ควบคู่ไปกับการบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioural case management;

CBCM) เป็นระยะเวลา 6 เดือน และติดตามจนครบ 12 เดือน ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิตช่วงอายุ 13 - 40 ปี พบว่าอัตราการเกิดอาการทางจิตที่ 6 และ 12 เดือนไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ CBCM เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานผลิตภัณฑ์วิจัยถึงร้อยละ 57.9 ซึ่งเป็นจำนวนทั้งหมด 176 คน และนอกจากนี้การให้ CBCM เพียงอย่างเดียวก็มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดอาการทางจิตได้ระดับหนึ่ง²³ อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ระดับกรดไขมันในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง พบว่าอัตราส่วนของกรดไขมันโอเมก้า 6 ต่อกรดไขมันโอเมก้า 3 ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงแปรผันตรงกับความรุนแรงของอาการทางจิตและอาการซึมเศร้า²⁴ นอกจากนี้ผู้วิจัยยังพบว่าระดับกรดไขมัน EPA และ DHA ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงสามารถใช้ทำนายการเกิดอาการทางจิตหรือผลการรักษาได้²⁵

การศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก

การศึกษาการใช้กรดไขมันโอเมก้า 3 ในผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก มีวัตถุประสงค์ของการศึกษา 2 แบบ วัตถุประสงค์แรกเป็นการใช้กรดไขมันโอเมก้า 3 ร่วมกับยารักษาโรคจิตเพื่อลดความรุนแรงของอาการของผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก จะติดตามความรุนแรงของอาการทางจิตโดยใช้คะแนน brief psychiatric rating scale (BPRS)²⁶ ซึ่งประกอบด้วยการประเมินหลายด้าน ได้แก่ การรับรู้ทางกาย ความวิตกกังวล อารมณ์ซึมเศร้า ความมึนงง ประสาทหลอน เป็นต้น โดยคะแนน BPRS ที่สูง

ตารางที่ 2 การใช้กรดไขมันโอเมก้า 3 ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต

ชื่อการศึกษา	Vienna High Risk study ¹⁸⁻²¹	NEURAPRO ²²⁻²⁵
วัตถุประสงค์หลัก	เพื่อประเมินผลของการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ต่ออัตราการเกิดความผิดปกติทางจิตครั้งแรก	เพื่อประเมินผลของการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ร่วมกับการบำบัดทางความคิดและพฤติกรรมต่ออัตราการเกิดความผิดปกติทางจิตครั้งแรก
เกณฑ์คัดกลุ่มตัวอย่าง	ประเมินโดยใช้เกณฑ์ PANSS และ GAF	ประเมินโดยใช้เกณฑ์ CAARMS และ SOFAS
จำนวนผู้เข้าร่วม	81	304*
รูปแบบการแทรกแซง (intervention)	กรดไขมันโอเมก้า 3 ชนิด EPA 700 มิลลิกรัม ชนิด DHA 480 มิลลิกรัมและกรดไขมันโอเมก้า 3 อื่น ๆ อีก 220 มิลลิกรัม ที่ผสมวิตามินอี 7.6 มิลลิกรัม	กรดไขมันโอเมก้า 3 ชนิด EPA 840 มิลลิกรัม ชนิด DHA 560 มิลลิกรัม ที่ผสมวิตามินอี 5 มิลลิกรัม
กลุ่มควบคุม	น้ำมันมะพร้าว ที่ผสมวิตามินอี 7.6 มิลลิกรัม และน้ำมันปลาร้อยละ 1	น้ำมันพาราฟิน ที่ผสมวิตามินอี 5 มิลลิกรัม และน้ำมันปลาร้อยละ 1
ผลการศึกษาหลัก	- ณ เวลา 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 มีจำนวน 41 คน เกิดอาการทางจิต 2 คน (ร้อยละ 4.9) กลุ่มควบคุมมีจำนวน 40 คน เกิดอาการทางจิต 11 คน (ร้อยละ 27.5) - เมื่อติดตามต่อไปอีก 6.7 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 เกิดอาการทางจิตเพิ่มขึ้น 4 คน (รวมร้อยละ 9.8) กลุ่มควบคุมมีจำนวน 40 คน เกิดอาการทางจิต 16 คน (รวมร้อยละ 40) กลุ่มที่ได้รับโอเมก้า 3 มีคะแนนประเมินความสามารถที่สูงกว่ากลุ่มควบคุม	- ณ เวลา 6 เดือน กลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 มีจำนวน 153 คน เกิดอาการทางจิต ร้อยละ 6.7 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีจำนวน 151 คน เกิดอาการทางจิต ร้อยละ 5.1 - เมื่อครบ 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 เกิดอาการทางจิตรวมร้อยละ 11.5) ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีจำนวน 40 คน เกิดอาการทางจิต 16 คน (รวมร้อยละ 11.2) - ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีคะแนนประเมินความสามารถที่ดีขึ้นจากขณะเริ่มต้นการศึกษา ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

CAARMS; comprehensive assessment of at-risk mental states, DHA; docosahexaenoic acid, EPA; eicosapentaenoic acid, GAF; global assessment of functioning scale, PANSS; positive and negative syndrome scale, SOFAS; social and occupational functioning assessment scale

*ผู้เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 79 คน (ร้อยละ 26) ออกจากการวิจัย และผู้เข้าร่วมการวิจัยจำนวนทั้งหมด 176 คน (ร้อยละ 57.9) ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานผลิตภัณฑ์วิจัย

แสดงถึงอาการของโรคมีความรุนแรงมาก การศึกษาของ Berger และคณะ ในปี ค.ศ. 2007²⁷ เป็นการเสริม EPA ขนาด 2 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ร่วมกับการได้รับยารักษาโรคจิตในผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก จำนวน 35 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก จำนวน 34 คน พบว่าที่ 12 สัปดาห์ คะแนน BPRS และระดับความสามารถโดยประเมินจาก GAF และ SOFAS ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value>0.05) แต่พบว่าที่ 6 สัปดาห์กลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 มีจำนวนคนที่ตอบสนองต่อการรักษาในระดับสูงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.036) นอกจากนี้ผู้วิจัยยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 มีขนาดยารักษาโรคจิตที่ใช้น้อยกว่ากลุ่มควบคุมถึงร้อยละ 20

การศึกษาของ Pawelczyk และคณะ ในปี ค.ศ. 2016²⁸ เป็นการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ขนาด 2.2 กรัมต่อวัน (EPA 1,320 มิลลิกรัม และ DHA 880 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำมันมะกอก เป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ ติดตามความรุนแรงของอาการทางจิตโดยใช้คะแนน PANSS พบว่าที่ สัปดาห์ที่ 26 คะแนนรวม PANSS ของกลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 ลดลงมากกว่าคะแนนของกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.01) และที่สัปดาห์ที่ 6 มีผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา มากกว่าร้อยละ 50 ในจำนวนที่มากกว่ากลุ่มควบคุม (p -value 0.017) เช่นเดียวกับการศึกษาในปี ค.ศ.

2019 ของ Robinson และคณะ²⁹ เป็นการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ขนาด 1.14 กรัมต่อวัน (EPA 740 มิลลิกรัมและ DHA 400 มิลลิกรัม) รับประทานต่อเนื่อง 16 สัปดาห์ร่วมกับยา risperidone 3 - 6 มิลลิกรัมต่อวัน ติดตามความรุนแรงของอาการทางจิตโดยใช้คะแนน BPRS พบว่าที่สัปดาห์ที่ 16 กลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 มีแนวโน้มของคะแนน BPRS ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มที่ไม่ได้รับยา lorazepam ซึ่งอาจจะมีผลต่อคะแนน BPRS พบว่ากลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 มีคะแนน BPRS ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 14 และ 16 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.041)

วัตถุประสงค์ของการศึกษารูปแบบที่สอง เป็นการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ในการป้องกันอาการกำเริบ (relapse) ของผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรกที่ได้รับการรักษาจนอาการสงบ การศึกษาของ Emsley และคณะในปี ค.ศ. 2014³⁰ แบ่งผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรกที่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 - 3 ปี จนอาการสงบ ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกหยุดยารักษาโรคจิต กลุ่มที่สองหยุดยารักษาโรคจิตและรับประทานกรดไขมันโอเมก้า 3 ปริมาณ 3 กรัมต่อวัน (EPA 2 กรัม และ DHA 1 กรัม) ร่วมกับสารต้านอนุมูลอิสระ (α -lipoic acid 300 มิลลิกรัมต่อวัน) ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 2 ปี หรือจนกระทั่งมีอาการกำเริบ พบว่าหลังจากติดตามไป 2 ปี ทั้งสองกลุ่มมีอัตราอาการกำเริบไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.9)

โดยมีอัตราการกำเริบในกลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 และกลุ่มควบคุมเป็นร้อยละ 90 และ 75 ตามลำดับ และมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มศึกษาเกิดภาวะเลือดหยุดไหลช้า (prolonged bleeding time) จำนวน 2 คน (ร้อยละ 10) ในขณะที่กลุ่มควบคุม ไม่มีอาการดังกล่าว

การศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรัง

มีรายงานการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ชนิด EPA ในขนาดระหว่าง 1 - 3 กรัมต่อวัน รับประทานต่อเนื่อง 8 - 16 สัปดาห์ ร่วมกับยารักษาโรคจิตในผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรัง การศึกษาของ Emsley และคณะ ในปี ค.ศ. 2002³¹ เป็นการเสริม EPA ขนาด 3 กรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำมันพาราฟินในผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรังที่อาการคงที่และไม่มีการเปลี่ยนหรือปรับขนาดยาในช่วง 6 เดือนก่อนหน้า รับประทานต่อเนื่อง 12 สัปดาห์ ติดตามความรุนแรงของอาการทางจิตโดยใช้คะแนน PANSS พบว่าที่สัปดาห์ที่ 12 คะแนนรวม PANSS ของกลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.04) อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Fenton และคณะ ในปี ค.ศ. 2001³² ซึ่งเสริม EPA ขนาด 3 กรัมต่อวัน รับประทานต่อเนื่อง 16 สัปดาห์ และการศึกษาของ Jamilian และคณะ ในปี ค.ศ. 2014³³ ซึ่งเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 (ไม่ระบุชนิด) ขนาด 1 กรัมต่อวันเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรัง และติดตามระดับความรุนแรงของอาการโดยใช้คะแนน PANSS กลับพบว่าทั้งสองการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอาการทางจิต

ระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 กับกลุ่มควบคุม

อภิปราย

ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต การเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 (EPA/DHA) ขนาด 1.2 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ (การศึกษา VHR) ช่วยลดอัตราการเกิดอาการทางจิตได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งที่ 12 เดือน และติดตามไปอีก 6.7 ปี อย่างไรก็ตามการใช้กรดไขมันโอเมก้า 3 (EPA/DHA) ขนาด 1.4 กรัมต่อวัน ควบคู่ไปกับการทำ CBCM เป็นระยะเวลา 6 เดือน (การศึกษา NEURAPRO) กลับพบว่าอัตราการเกิดอาการทางจิตที่ 6 และ 12 เดือน ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ทำ CBCM เพียงอย่างเดียว เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการศึกษา เช่น ความร่วมมือในการรับประทานผลิตภัณฑ์วิจัยของอาสาสมัคร ซึ่งทั้งสองการศึกษามีการติดตามความร่วมมือในการรับประทานผลิตภัณฑ์วิจัยโดยการนับจำนวนเม็ดที่เหลืออยู่ทุกครั้งของการติดตาม พบว่าการศึกษา VHR อาสาสมัครกลุ่มวิจัยให้ความร่วมมือในการรับประทานผลิตภัณฑ์วิจัยร้อยละ 81.4 และวัดปริมาณกรดไขมันโอเมก้า 3 ที่เพิ่มขึ้นในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงจากการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 พบว่าแตกต่างจากก่อนรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีกรดไขมันโอเมก้า 3 เพิ่มขึ้นร้อยละ 1.10 (SD 1.53)¹⁸ ซึ่งสัมพันธ์กับระดับความสามารถ (GAF) ที่ดีขึ้น ในขณะที่การศึกษา

NEURAPRO กลุ่มวิจัยให้ความร่วมมือในการรับประทานผลิตภัณฑ์วิจัยเพียงร้อยละ 43.1 และมีกรดไขมันโอเมก้า 3 ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 0.46 (SD 1.67)²⁵ จึงอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้การศึกษา NEURAPRO ไม่เห็นประโยชน์ของการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามทั้งสองการศึกษาไม่ได้ติดตามชนิดและปริมาณอาหารที่รับประทานในช่วงที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยอยู่ในระหว่างการการศึกษา ซึ่งอาจรบกวนผลการการศึกษาได้ ดังนั้นจึงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมซึ่งควบคุมปัจจัยกวนต่าง ๆ เพื่อให้เห็นผลของการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิตต่อไป

ในผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรกการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ชนิดผสมระหว่าง EPA และ DHA ขนาด 2 - 2.2 กรัมต่อวัน รับประทานต่อเนื่อง 12 - 26 สัปดาห์ ผลที่สัปดาห์ที่ 6 พบว่ากลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 มีผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษาในระดับสูงมากกว่ากลุ่มควบคุมและขนาดยาที่ใช้รักษาโรคจิตน้อยกว่า²⁷ และนอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่เสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ในขนาดที่ต่ำลงมาเป็น 1.14 กรัมต่อวันร่วมกับยา risperidone 3 - 6 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ามีแนวโน้มของคะแนน BPRS ลดลงในสัปดาห์ที่ 16 แต่ไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุม เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะผู้ที่ไม่ได้รับยา lorazepam พบว่ากลุ่มที่เสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 มีคะแนนความรุนแรงของอาการทางจิตลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁹ แสดงให้เห็นว่าการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ใน

ผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรกอาจได้รับประโยชน์ในด้านการลดความรุนแรงของอาการทางจิตและลดขนาดยารักษาโรคจิตได้ อาจเนื่องจากในช่วงแรกๆ ที่เริ่มแสดงอาการของโรคจิตเภท เซลล์ประสาทและโครงสร้างสมองของผู้ป่วยยังไม่เปลี่ยนแปลงไปอย่างถาวร การเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ในช่วงแรกนี้อาจจะทำให้ระบบประสาทกลับมาทำงานได้ดีขึ้นซึ่งเสริมฤทธิ์กับยาต้านโรคจิต จึงใช้ขนาดยาไม่สูงมากนัก ส่งผลดีต่อการลดโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคจิต ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรกที่ได้รับการรักษาจนอาการสงบ พบว่าการใช้กรดไขมันโอเมก้า 3 ในระหว่างที่หยุดยารักษาโรคจิตไม่สามารถป้องกันอาการกำเริบได้³⁰

สำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรัง การศึกษาส่วนใหญ่ยังไม่เห็นประโยชน์ชัดเจนของการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ชนิด EPA ในแง่ของการลดระดับความรุนแรงของอาการทางจิต สันนิษฐานว่าศักยภาพการทำงานของสมองอาจลดลงจากการดำเนินไปของโรค การใช้กรดไขมันโอเมก้า 3 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม โดยอาจจะต้องใช้กรดไขมันโอเมก้า 3 ในรูปแบบผสมควบคู่กับการติดตามระดับกรดไขมันโอเมก้า 3 ในเม็ดเลือดแดงเพื่อให้เห็นผลที่ชัดเจนต่อไป

ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิตและผู้ป่วยโรคจิตเภทนั้น การเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ขนาด 1 - 3 กรัมต่อวัน รับประทานต่อเนื่อง 8 สัปดาห์ ถึง 2 ปี ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากกรดไขมันโอเมก้า 3 ที่แตกต่าง

จากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁷⁻³⁰ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยแต่ไม่รุนแรงในกลุ่มที่ได้รับกรดไขมันโอเมก้า 3 ได้แก่ อาการท้องเสีย นอกจากนี้กรดไขมันโอเมก้า 3 มีฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด เป็นผลทำให้เมื่อเกิดเลือดออก เลือดจะหยุดไหลช้าลง ซึ่งมีการศึกษารายงานการเกิดภาวะเลือดหยุดไหลช้าได้ร้อยละ 10 จากการใช้กรดไขมันโอเมก้า 3 ขนาด 3 กรัมต่อวัน ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 2 ปี³⁰ ในขณะที่กลุ่มควบคุมไม่มีรายงานของอาการดังกล่าว นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะและได้รับยา prednisolone เป็นระยะเวลานาน³⁴ โดยผู้ป่วยมีเลือดออกตามไรฟันและเลือดกำเดาไหล หลังจากรับประทานกรดไขมันโอเมก้า 3 เสริมในขนาด 1 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ซึ่งอาการดังกล่าวหายเป็นปกติหลังจากหยุดเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 เป็นระยะเวลา 2 - 3 วัน ดังนั้นอาจจะต้องเฝ้าระวังความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก เช่น อาการเลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล หรือมีจ้ำเลือด และติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องเป็นระยะในผู้ที่ใช้กรดไขมันโอเมก้า 3 เพื่อให้เกิดประโยชน์และความปลอดภัยสูงสุด

กรดไขมันโอเมก้า 3 มีจำหน่ายในประเทศไทยทั้งในรูปแบบน้ำมันปลาและกรดไขมันโอเมก้า 3 เข้มข้นซึ่งสามารถเข้าถึงได้ง่าย การเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 จึงอาจจะเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก ในการลดระดับความรุนแรงของอาการทางจิตและอาจช่วยลดขนาดยาโรคจิต

โดยควรอยู่ในความดูแลของบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อให้ได้รับประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมายังมีข้อจำกัดด้านปัจจัยกวนซึ่งในแต่ละการศึกษายังไม่ถูกควบคุมทั้งหมด เช่น ปริมาณกรดไขมันโอเมก้า 3 ที่ได้รับจากการรับประทานอาหาร ปริมาณกรดไขมันในเลือดขณะเริ่มต้นและหลังจากจบการศึกษา ความร่วมมือในการรับประทานผลิตภัณฑ์วิจัย หรือปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจจะมีผลต่อความปลอดภัยในการเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 ยังไม่มีรายละเอียดมากนัก เช่น โรคร่วมทางกายของผู้ป่วย หรือยาที่รับประทานร่วมด้วย ดังนั้นจึงต้องการการศึกษาที่ควบคุมและติดตามปัจจัยเหล่านี้ต่อไปในอนาคต

สรุป

กรดไขมันโอเมก้า 3 มีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาของเซลล์ประสาทและมีส่วนในกระบวนการต่าง ๆ ภายในร่างกาย ผู้ป่วยโรคจิตเภทมักมีระดับกรดไขมันโอเมก้า 3 ลดลงและสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการของผู้ป่วย จึงมีการศึกษาการใช้กรดไขมันโอเมก้า 3 ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการทางจิตและผู้ป่วยโรคจิตเภท การเสริมกรดไขมันโอเมก้า 3 (EPA หรือ DHA) ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดอาการทางจิต มีแนวโน้มช่วยลดอัตราการเกิดอาการทางจิตได้และช่วยลดความรุนแรงของอาการทางจิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรกได้ แต่ไม่สามารถป้องกันอาการกำเริบได้ ในขณะที่การเสริมกรด

ไขมันโอเมก้า 3 ในผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรังยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามการใช้กรดไขมันโอเมก้า 3 ในขนาดสูง หรือติดต่อกันเป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิดเลือดหยุดไหลซ้ำได้ ซึ่งควรติดตามตลอดระยะเวลาการใช้ของผู้ป่วย เพื่อให้เกิดประโยชน์และความปลอดภัยสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Volkan K. Schizophrenia: Epidemiology, Causes, Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment. *J Health Med Sci* 2020; 3(4).
2. Phanthunane P, Vos T, Whiteford H, Bertram M, Udomratn P. Schizophrenia in Thailand: prevalence and burden of disease. *Popul Health Metr* 2010; 8: 24.
3. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull* 2018; 44(6): 1195-203.
4. Woottitluk P, Maneeton B, Jaiyen N, Khemawichanurat W, Kawilapat S, Maneeton N. Prevalence and associated factors of suicide among hospitalized schizophrenic patients. *World J Clin Cases* 2020; 8(4): 757-70.
5. Hsu MC, Huang YS, Ouyang WC. Beneficial effects of omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenia: possible mechanisms. *Lipids Health Dis* 2020; 19: 159.
6. Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 13(3): 195-207.
7. Reddy RD, Keshavan MS, Yao JK. Reduced red blood cell membrane essential polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia at neuroleptic-naïve baseline. *Schizophr Bull* 2004; 30(4): 901-11.
8. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, Kazantseva DV, Vasilieva AR, Smirnova LP. Oxidative stress-related mechanisms in schizophrenia pathogenesis and new treatment perspectives. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 8881770.
9. Berger ME, Smesny S, Kim SW, et al. Omega-6 to omega-3 polyunsaturated fatty acid ratio and subsequent mood disorders in young people with at-risk mental states: a 7-year longitudinal study. *Transl Psychiatry* 2017; 7(8): e1220.
10. Pawełczyk T, Trafalska E, Pawełczyk A, Kotlicka-Antczak M. Differences in omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid consumption in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia, and in healthy controls. *Early Interv Psychiatry* 2017; 11(6): 498-508.
11. Jones HJ, Borges MC, Carnegie R, Mongan D, Rogers PJ, Lewis SJ, et al. Causal associations between fatty acid measures and schizophrenia – a two-sample Mendelian randomization study. *medRxiv*; 2021.
12. Iwayama Y, Hattori E, Maekawa M, Yamada K, Toyota T, Ohnishi T, et al. Association analyses between brain-expressed fatty acid binding protein (FABP) genes and schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2010; 153B: 484-93.
13. Shimamoto C, Ohnishi T, Maekawa M, Watanabe A, Ohba H, Arai R, et al. Functional characterization of FABP3, 5 and 7 gene variants identified in schizophrenia and autism spectrum disorder and mouse behavioral studies. *Hum Mol Genet* 2014; 23(24): 6495–511.
14. Shimamoto-Mitsuyama C, Ohnishi T, Balan S, Ohba H, Watanabe A, Maekawa M, et al. Evaluation of the role of fatty acid-binding protein 7 in controlling schizophrenia-relevant phenotypes using newly established knockout mice. *Schizophr Res* 2020; 217: 52-9.

15. Smesny S, Kunstmann C, Kunstmann S, Willhardt I, Lasch J, Yotter RA, et al. Phospholipase A2 activity in first episode schizophrenia: Associations with symptom severity and outcome at week 12. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12(8): 598-607.
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2): 261-76.
17. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39(11-12): 964-71.
18. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(2): 146-54.
19. Amminger GP, Schafer MR, Schlogelhofer M, Klier CM, McGorry PD. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nat Commun* 2015; 6: 7934.
20. Amminger GP, Mechelli A, Rice S, Kim SW, Klier CM, McNamara RK, et al. Predictors of treatment response in young people at ultra-high risk for psychosis who received long-chain omega-3 fatty acids. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e495.
21. Berger ME, Smesny S, Kim SW, Davey CG, Rice S, Sarnyai Z, et al. Omega-6 to omega-3 polyunsaturated fatty acid ratio and subsequent mood disorders in young people with at-risk mental states: A 7-year longitudinal study. *Transl Psychiatry* 2017; 7(8): e1220.
22. McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, et al. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: The NEURAPRO randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(1): 19-27.
23. Schlögelhofer M, McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schafer M, et al. The neurapro study: Adherence to study medication. *Schizophr Bull* 2018; 44(Suppl. 1): S132-S133.
24. Berger M, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schafer MR, Mossaheb N, et al. Relationship between polyunsaturated fatty acids and psychopathology in the NEURAPRO clinical trial. *Front Psychiatry* 2019; 10: 39.
25. Amminger GP, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Berger M, et al. The NEURAPRO biomarker analysis: long-chain omega-3 fatty acids improve 6-month and 12-month outcomes in youths at ultra-high risk for psychosis. *Biol Psychiatry* 2020; 87(3): 243-52.
26. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962; 10(3): 799-812.
27. Berger GE, Proffitt TM, McConchie M, Yuen H, Wood SJ, Amminger GP, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1867-75.
28. Pawelczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, Trafalska E, Pawelczyk A. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2016; 73: 34-44.
29. Robinson DG, Gallego JA, John M, Hanna LA, Zhang JP, Birnbaum ML, et al. A potential role for adjunctive omega-3 polyunsaturated fatty acids for depression and anxiety symptoms in recent onset psychosis: Results from a 16-week randomized placebo-controlled trial for participants concurrently treated with risperidone. *Schizophr Res* 2019; 204: 295-303.

30. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, du Plessis S, Phahladira L, van Niekerk E, et al. A randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids plus an antioxidant for relapse prevention after antipsychotic discontinuation in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 158(1-3): 230-5.
31. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosatetraenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159(9): 1596-8.
32. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158(12): 2071-4.
33. Jamilian H, Solhi H, Jamilian M. Randomized, placebo-controlled clinical trial of omega-3 as supplemental treatment in schizophrenia. *Glob J Health Sci* 2014; 6: 103-8.
34. Berliner AR, Fine DM. There's something fishy about this bleeding. *NDT Plus* 2011; 4(4): 270-2.