

ประสิทธิผลของ โดนิเพซิด ในการลดการเสียความสามารถทางพุทธิปัญญา  
จากการรักษาด้วยไฟฟ้าในโรคจิตเภท



นางสาว รัศมน กัลยาศิริ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาจิตเวชศาสตร์ ภาควิชาจิตเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1619-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFICACY OF DONEPEZIL IN THE REDUCTION OF COGNITIVE  
IMPAIRMENT FROM ECT IN SCHIZOPHRENIA

Miss Rasmon Kalayasiri

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Psychiatry

Department of Psychiatry

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-1619-2

หัวข้อวิทยานิพนธ์      ประสิทธิภาพของ โดนิเพซิด ในการลดการเสียความสามารถทางพุทธิปัญญา  
 จากการรักษาด้วยไฟฟ้าในโรคจิตเภท

โดย                              นางสาว รัชมน กัลยาศิริ

สาขาวิชา                      จิตเวชศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา              รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทิกา ทวิชาชาติ

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม      อาจารย์นายแพทย์ สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย  
    ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พวงสร้อย วรรณกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
 ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
 (ศาสตราจารย์นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
 (อาจารย์นายแพทย์ เอม อินทกรณ์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา  
 (รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทิกา ทวิชาชาติ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
 (อาจารย์นายแพทย์ สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
 (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พวงสร้อย วรรณกุล)

.....กรรมการ  
 (อาจารย์แพทย์หญิง ศิริลักษณ์ ศุภปิติพร)

รัศมน กัลยาศิริ : ประสิทธิภาพของ โดเนเปซิล ในการลดการเสียความสามารถทางพุทธิปัญญา จากการ

รักษาด้วยไฟฟ้าในโรคจิตเภท อ.ที่ปรึกษา: ร.ศ.พญ. นันทิกา ทวิชาชาติ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ.นพ.สุขเจริญ  
ตั้งวงษ์ไชย , ผศ.พวงสร้อย วรกุล, 78 หน้า ISBN 974-17-1619-2

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาประสิทธิผลของ Donepezil ในการลด cognitive impairment จากการทำ ECT ใน  
ผู้ป่วย schizophrenia

**วิธีการศึกษา** เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคจิตเภทจำนวน 20 คนที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้  
Electroconvulsive therapy (ECT) ในการรักษา ซึ่งผู้ป่วยจะถูกจัดสรรเป็นกลุ่มทดลองให้ได้รับยา donepezil และ  
กลุ่มควบคุมโดยได้รับยาหลอก ตาม block of four เรียงตามลำดับการเข้าร่วมศึกษา วัดประสิทธิผลด้วยมาตรวัด  
Mini Mental State Examination(MMSE), word recall และ delay recall subtests จาก Alzheimer 's Disease  
Assessment Scale (ADAS) ,digit span และ logical memory I,II subtests จากWechsler Memory Scale ,  
reaction time และ trailmaking A ,B ก่อนการทำ ECT และหลังการทำ ECT ครั้งที่ 6 และ 12

**ผลการศึกษา** ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม การทำ ECT ทำให้มีการลดลงของค่าคะแนน MMSE ( time  
orientation ), delay recall และ logical memory II เมื่อเทียบกับคะแนนเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม  
placebo มีการลดลงของค่าคะแนน digit backward หลังจาก ECT ครั้งที่ 2 , 8, 10 , 12 และ MMSE( object  
recall )หลัง ECT ครั้งที่ 12 เมื่อเทียบกับคะแนนเริ่มต้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติร่วมด้วย กลุ่มDonepezil มีค่า  
คะแนน MMSE(object recall) หลังจากทำ ECT ครบ 12 ครั้งสูงกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  
นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มในการเกิด severe cognitive impairment (MMSE น้อยกว่า 24  
ติดต่อกันเกิน 1 วัน) ( $p=0.0492$ ) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มของ ค่าคะแนน word recall  
, delay recall , logical memory I และ II , trailmaking A และ B , reaction time และ digit span

**สรุป** ยา Donepezil มีประสิทธิผลในการลดการเกิด memory impairment จาก ECT ในผู้ป่วยโรคจิต  
เภท เมื่อทำ ECT ไปทั้งหมด 12 ครั้ง เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ และมีแนวโน้มในการช่วยลด  
attention impairment ได้ นอกจากนี้ Donepezil ยังสามารถป้องกันการเกิด severe cognitive impairment ใน  
ผู้ป่วย schizophrenia ที่ได้รับการทำ ECT เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยา

ภาควิชา จิตเวชศาสตร์

ลายมือชื่อผู้คิด \_\_\_\_\_

สาขาวิชา จิตเวชศาสตร์

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา \_\_\_\_\_

ปีการศึกษา 2545

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม \_\_\_\_\_

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม \_\_\_\_\_

## 4475260730 : MAJOR MEDICINE

Keywords : ECT /schizophrenia / cognitive function / donepezil

Rasmon Kalayasiri:Efficacy of Donepezil in The Reduction of Cognitive Impairment from ECT in Schizophrenia .Thesis Advisor : Assoc. Prof. Nantika Thavichachart M.D.,Thesis co-advisor:Sookcharoen Tangwongchai,M.D.,Assist.Prof. Puangsoy Worakul ,78 pp.  
ISBN974-17-1619-2

**Objective** To evaluate the efficacy of donepezil in the reduction of cognitive impairment of ECT in comparison to placebo in schizophrenic patients.

**Method** Prospective clinical study was performed on 20 schizophrenic patients for whom Electroconvulsive therapy(ECT) was the treatment of choice . Patients were assigned to take donepezil or placebo as indicated in block of four orderly . Outcome measurements and efficacy were assessed by Mini Mental State Examination(MMSE), word recall and delay recall subtests from Alzheimer 's Disease Assessment Scale (ADAS) ,digit span and logical memory I,II subtests from Wechsler Memory Scale , reaction time and trailmaking A ,B before ECT and after the sixth and twelfth ECT.

**Results**There was statistically significant reduction in the MMSE(time orientation) , delay recall and logical II memory scores in both groups comparing to baseline after 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> ECT . There was reduction in digit backward score after 2<sup>nd</sup> ,8<sup>th</sup> ,10<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> ECT and MMSE (object recall) after 12<sup>th</sup> ECT comparing to baseline in placebo group. Donepezil's MMSE score (object recall) after 12<sup>th</sup> ECT was significantly higher than placebo's . Moreover , there was statistical difference in the prevention of severe cognitive impairment ( MMSE < 24 for at least one day ) between groups(p=0.0492). However ,there was no statistical difference of word recall , delay recall , logical memory I and II , trailmaking A and B , reaction time and digit span scores between groups .

**Conclusion** The results suggest that Donepezil is effective in the reduction of memory impairment from ECT in schizophrenic patients after 12<sup>th</sup> ECT comparing to placebo and has tendency to be effective in the reduction of attention impairment. Moreover, Donepezil is effective in the prevention of severe cognitive impairment from ECT in schizophrenic patients .

Department Psychiatry

Field of study Psychiatry

Academic year 2002

Student 's signature\_\_\_\_\_

Advisor 's signature\_\_\_\_\_

Co-advisor 's signature\_\_\_\_\_

Co-advisor's signature\_\_\_\_\_

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี โดยได้รับความกรุณาจาก รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทิกา ทวิชาชาติ , อาจารย์นายแพทย์ สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย , ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พวงสร้อย วรรณ และ อาจารย์ในภาควิชาจิตเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่าน ที่ได้ให้ข้อเสนอแนะ , ข้อคิด และ กำลังใจในการทำวิจัย ตลอดจนแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆอย่างดียิ่งเสมอมา ผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านในภาควิชาจิตเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่กรุณา อนุญาตให้ทำวิจัยในผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในหอผู้ป่วยจิตเวช ขอขอบคุณแพทย์ประจำบ้านภาควิชาจิตเวชศาสตร์ทุกท่านที่ส่งผู้ป่วยในการเข้าร่วมการวิจัย ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่แผนกผู้ป่วยนอกจิตเวช เจ้าหน้าที่หอผู้ป่วยจิตเวชทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัย ขอขอบคุณผู้ป่วย และญาติผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัยในการให้เงินทุนที่ได้นำมาใช้สำหรับงานวิจัยนี้

ขอขอบคุณบริษัท เอไอ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด และ บริษัท แอสตราเซนเนกา (ประเทศไทย) จำกัด ที่ให้ยาสันับสนุนในการวิจัย

รัศมน กัลยาศิริ

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย ( Background and Rationale ).....	1
คำถามของการวิจัย ( Research Question ).....	4
วัตถุประสงค์ของการวิจัย ( Objective ).....	4
สมมติฐาน ( Hypothesis ).....	4
กรอบแนวความคิดในการวิจัย ( Conceptual Framework ).....	5
ข้อตกลงเบื้องต้น ( Assumption ).....	6
คำสำคัญ ( Key words).....	6
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่จะใช้ในการวิจัย ( Operational Definition ).....	6
รูปแบบการวิจัย ( Research Design ).....	7
ปัญหาทางจริยธรรม ( Ethical considerations ).....	7
ข้อจำกัดในการวิจัย ( Limitation ).....	7
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย( Expected benefit and Application )...	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ( Review of Related Literatures).....	9
Mechanism การเกิด cognitive adverse effect จากการทำ ECT.....	9
ผลของยาที่เกี่ยวข้องกับ cholinergic system ต่อ cognitive adverse effect จาก ECT..	11
ยา Acetylcholinesterase inhibitor.....	11
ยา Quetiapine.....	12
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย ( Research Methodology ).....	13
ประชากรและตัวอย่าง (Population and Sample).....	13
การวัด (Measurement).....	16
วิธีการศึกษา.....	19
การรวบรวมข้อมูล ( Data Collection ).....	22
การวิเคราะห์ข้อมูล ( Data Analysis ).....	24
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข	
(Obstacles and Strategies to solve the problems ).....	26
การบริหารงานและตารางการปฏิบัติงาน( Administration and Time Schedule ).....	26

## สารบัญ(ต่อ)

	หน้า
งบประมาณ ( Budget ).....	27
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	28
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	28
Efficacy.....	32
Adverse effect.....	47
Concomitant medication use.....	51
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	52
รายการอ้างอิง .....	63
ภาคผนวก.....	69
ใบอนุญาตรับการรักษาด้วยไฟฟ้า.....	70
ใบอนุญาตเข้าร่วมการศึกษาการป้องกันภาวะหลงลืมจากการรักษาด้วยไฟฟ้า.....	72
แบบประเมินผู้ป่วยเบื้องต้น.....	74
แบบประเมิน word recall ,delayed recall task (ADAS).....	75
แบบประเมิน logical memory I,II (Wechsler Memory Scale).....	76
Study protocol and Consent Form Approval.....	77
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	78

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนการรักษา.....	29
2 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนการรักษา.....	30
3 Between-treatment group comparison of various cognitive means after 6 <sup>th</sup> ECT..	32
4 Between-treatment group comparison of various cognitive means after 12 <sup>th</sup> ECT..	34
5 Intention-to-treat analysis between-treatment group comparison of various cognitive means after 12 <sup>th</sup> ECT.....	38
6 Within-treatment group comparison of various cognitive means after 6 <sup>th</sup> ECT.....	41
7 Within-treatment group comparison of various cognitive means after 12 <sup>th</sup> ECT.....	42
8 แสดงค่า reaction time ,digit span score ของกลุ่ม Donepezil ที่เวลาต่างๆเปรียบเทียบกับ baseline .....	44
9 แสดงค่า reaction time ,digit span score ของกลุ่ม placebo ที่เวลาต่างๆเปรียบเทียบกับ baseline .....	44
10 Intention-to-treat analysis within-treatment group comparison of various cognitive means after 12 <sup>th</sup> ECT .....	45
11 Intention-to-treat analysis แสดงค่า reaction time ,digit span score ของกลุ่ม Donepezil ที่เวลาต่างๆเปรียบเทียบกับ baseline.....	46
12 Intention-to-treat analysis แสดงค่า reaction time ,digit span score ของกลุ่ม placebo ที่เวลาต่างๆเปรียบเทียบกับ baseline.....	46
13 Between-treatment group comparison of mean BPRS score after 6 <sup>th</sup> and 12 <sup>th</sup> ECT.....	47
14 Within-treatment group comparison of mean BPRS scores after 6 <sup>th</sup> and 12 <sup>th</sup> ECT .....	47
15 Between-treatment group comparison of number of patients with side effect (according to UKU scale).....	49
16 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ concomitant medication.....	51

## สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
1 แสดง reaction time หลังทำ ECT แต่ละครั้งเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม.....	36
2 แสดง digit span score หลังทำ ECT แต่ละครั้งเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม..	36
3 survival curves แสดงความสัมพันธ์ของเวลากับสัดส่วนจำนวนผู้ป่วย ที่ยังไม่มี severe cognitive impairment.....	37
4 Intention-to-treat analysis แสดง reaction time หลังทำ ECT แต่ละครั้งเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม.....	40
5 Intention-to-treatแสดง digit span score หลังทำ ECT แต่ละครั้ง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม .....	40

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย ( Background and Rationale )

ECT เป็นการรักษาที่มีมานาน ตั้งแต่ ค.ศ.1938 เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรค schizophrenia ระยะเฉียบพลัน ( Active –phase schizophrenia ) โดยพบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ active psychotic ส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย ECT (1,9,10,12,27,28, 30, 49, 52,56, 59, 65,66, 67, 75 )เมื่อทำ ECT ไปประมาณ 8-12 ครั้ง (5) และยังเป็นการรักษาที่ดีมากแทนการรักษาทางยาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรครุนแรงมาก จำเป็นต้องได้รับผลการรักษา รวดเร็ว ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ยา ผู้ป่วยที่ทนต่อการใช้ยาไม่ได้ หรือไม่ได้ผลในการรักษาด้วยยา (24,26,33,72 )

อย่างไรก็ตาม เป็นที่ทราบกันดีว่า ECT ทำให้เกิด cognitive adverse effect เช่น memory loss ที่เป็นทั้ง anterograde และ retrograde amnesia (7, 14,16,17,18,38,40,51 ,63,70, 71,72 ) แม้ว่ามีรายงานหลายรายงานที่บอกว่า side effect ด้านนี้จะค่อยๆลดลงได้ตามระยะเวลาที่ผ่านไป ( 11, 62, 62,72) แต่ผู้ป่วยบางรายมีการสูญเสียความจำถาวรต่อเหตุการณ์ บางอย่างที่เกิดขึ้นก่อน ระหว่างหรือ หลังทำ ECT ( 62 ) ทั้งนี้ cognitive impairment ที่ลดลงนี้ ไม่ได้เป็นผลมาจากตัวโรค schizophrenia เอง เนื่องจากมีการศึกษา neuropsychological impairment ในผู้ป่วย schizophrenia พบว่ามีระดับคงที่เมื่อมา follow-up ทั้งระยะสั้น และระยะยาว(25)

ผู้วิจัยได้ทำการ review แฟ้มประวัติผู้ป่วยในของผู้ป่วย schizophrenia ที่ได้รับการรักษาด้วยการทำ ECT เพื่อลดอาการ psychotic ในระยะเฉียบพลัน ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ.2544 ถึงมีนาคม พ.ศ.2545 จากแผนกเวชระเบียน ทั้งหมด 25 คน พบว่ามีผู้ป่วย 23 คนที่มีการลงบันทึกไว้ในแฟ้มประวัติว่ามีอาการหลงลืมหลังการทำ ECT ทั้งนี้แม้จะไม่ได้มีการประเมินภาวะหลงลืมนี้ด้วยแบบประเมินใดๆ แต่จะเห็นได้ว่ามีผู้ป่วย schizophrenia จำนวนสูงที่มีอาการหลงลืมหลังทำ ECT พบว่าจำนวนครั้งโดยเฉลี่ยที่ทำ ECT คือ 14 ครั้ง (range ตั้งแต่ 6-25 ครั้ง) ซึ่งส่วนใหญ่ของผู้ที่ทำ ECT จำนวนน้อยเนื่องจากมีภาวะ amnesia ทำให้แพทย์ต้องเปลี่ยน

วิธีการรักษาจาก bilateral ECT เป็น single ECT อาการ amnesia จะได้รับการบันทึกไว้เมื่อผู้ป่วยทำ ECT ไปเฉลี่ย 9 ครั้ง

ดังนั้นแม้ว่าการทำ ECT จะทำให้ อาการ psychotic ลดลง แต่การที่มีผลกระทบต่อ cognitive function นี้ อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยช่วยเหลือตนเองได้น้อยลง ซึ่งผู้ป่วยและญาติบางรายกังวลว่าอาการหลงลืมที่เกิดขึ้น จะไม่หาย หรือทำให้อาการเป็นมากขึ้น จึงขอให้แพทย์สั่งเลิกการทำ ECT นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุให้แพทย์จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงวิธี ในการทำ ECT เช่น เปลี่ยนจากการทำแบบ bilateral เป็น right unilateral หรือ เปลี่ยนจากการทำ แบบ multiple เป็น single หรือลด intensity ของการทำ ECT หรือ ลดขนาดยา psychotropics หรือ ลดความถี่ในการทำไปจนถึง สั่งหยุดการรักษาด้วย ECT

จากการศึกษาที่ผ่านมาในการพยายามลด cognitive adverse effect จาก ECT โดยการเปลี่ยนแปลง วิธีการทำ ECT เช่น การ เปลี่ยนจากการทำ bilateral เป็น unilateral พบว่าการ modify ด้วยวิธีนี้ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงผลการรักษาตัวโรค ( 71 ) และ สามารถลดการเกิด memory loss แต่ก็ยังเกิด memory loss ได้อยู่แม้ว่าจะ เปลี่ยนแปลงวิธีการทำ ECT แล้วก็ตาม ( 21, 29, 46, 54, 60, 61, 72 ) นอกจากนี้ยังมีแพทย์บางท่านที่ยืนยันว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย bilateral ECT เท่านั้น และพบว่า bilateral มีประสิทธิผลในการรักษาอาการทางจิต มากกว่า unilateral (20, 22, 46, 71) อีกวิธีหนึ่งที่ใช้ในการลดผลข้างเคียงนี้คือ การใช้ปริมาณไฟที่ลดลง ซึ่งพบว่าลดผลข้างเคียงได้จริง แต่ประสิทธิผลในการรักษาอาการทางจิตไม่เท่ากับการใช้ปริมาณไฟที่สูงกว่า (8, 20, 22, 43) และวิธีสุดท้ายที่มักจะใช้กันในการลดผลข้างเคียงด้าน cognitive adverse effect คือ การเพิ่มระยะห่างของการทำ ECT เช่น จากอาทิตย์ละสามวัน เป็นอาทิตย์ละสองวัน ซึ่งผลที่ได้พบว่าแม้ว่าการเปลี่ยนวิธีดังกล่าวจะสามารถลดผลข้างเคียงได้ แต่ประสิทธิผลของการรักษาอาการทางจิตก็ลดลงเช่นกัน (58) ดังนั้นหากสามารถป้องกันการเกิด cognitive adverse effect โดยยังใช้วิธีการทำ ECT แบบเดิมได้ จะทำให้สามารถใช้ ECT ที่ได้ทั้งประสิทธิผล และมีข้อจำกัดที่น้อยลง

ได้มีรายงานการใช้ยาหลายชนิดในการป้องกันและรักษา cognitive adverse effect จาก ECT นี้ เช่น การให้ high dose Naloxone ซึ่งเป็น opiate antagonist ในการป้องกัน การเกิด cognitive adverse effect พบว่าสามารถป้องกันการเกิด anterograde amnesia ได้ แต่ไม่มีผลต่อ retrograde amnesia (48) และไม่สามารถ reverse memory deficit จาก ECT ได้ (45) นอกจากนี้ การให้ thyroid hormone (T3) สามารถป้องกันการเกิด cognitive impairment จาก

ECT ได้ ( 68 ) แต่ยังไม่มียาในงานในเรื่องการรักษา cognitive adverse effect ส่วนการให้ inositol ซึ่งเป็น cholinergic agonist ยังไม่พบว่าสามารถป้องกันการเกิด cognitive impairment ได้ (36) ส่วนการให้ Physostigmine สามารถทำให้ memory disturbance ที่เกิดจากECT ดีขึ้น (37) แต่ทั้งหมดนี้ยังไม่มียาตัวใดที่นำมาใช้ป้องกันการเกิด cognitive adverse effect ทางคลินิก ได้อย่างเหมาะสม จึงเห็นได้ว่าในปัจจุบันยังไม่มียาตัวใดที่สามารถป้องกันและรักษา cognitive adverse effect นี้ได้อย่างเหมาะสมทางคลินิก(2,32) นอกจากรอเวลาให้อาการดีขึ้นเอง (72)

สำหรับกลไกการเกิด cognitive change จาก ECT เท่าที่ทราบในขณะนี้ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอน มีการพยายามทำความเข้าใจถึงกลไกการทำงานของ ECT เช่นการศึกษาในผู้ป่วย Parkinson 's disease ซึ่งเป็นโรคที่ทราบแน่ชัดแล้วว่ามีความผิดปกติของ dopaminergic transmission ที่ nigrostriatal pathway ยาที่เพิ่ม dopamine function และลด muscarinic cholinergic function ได้จะทำให้อาการทาง motor ของโรค Parkinson ดีขึ้น ซึ่งพบว่า ECT ในผู้ป่วย Parkinson's disease ก็สามารถทำให้ อาการทาง motor นี้ดีขึ้นด้วย ดังนั้นจึงมีสมมติฐานที่ว่า ECT อาจทำให้มีการเพิ่ม dopaminergic function และ ลด muscarinic cholinergic function จึงมีฤทธิ์ antiparkinson ได้ (28) นอกจากนี้ พบว่ายาที่รบกวนการทำงานของ cholinergic system จะทำให้เกิด cognitive impairment ได้ ดังนั้น จึงเป็นไปได้ว่า cognitive adverse effect จาก ECT อาจเกิดจากกลไกเดียวกับยาในกลุ่มนี้ คือมี ฤทธิ์ antimuscarinic cholinergic นั่นเอง (28) โดยได้มีการทดลองในสัตว์ เช่นหนูเพื่อศึกษาผลของ ECS (electroconvulsive shock - เป็นการให้กระแสไฟฟ้าแก่หนูด้วยกลไกเดียวกับการทำ ECT ในผู้ป่วย )ต่อ muscarinic receptor ได้ผลเป็นไปตามสมมติฐานที่คาดไว้ นั่นคือ ECS ทำให้เกิด downregulation ของ muscarinic cholinergic receptor (34)

ดังนั้น ถ้าอิงตามสมมติฐานดังกล่าวว่า cognitive adverse effect จาก ECT เป็นผลมาจากการที่ ECT มีฤทธิ์ antimuscarinic cholinergic การให้ยาในกลุ่ม acetylcholinesterase inhibitor อันจะทำให้มี acetylcholine มากขึ้นจึงน่าจะนำมาใช้ในการป้องกัน cognitive impairment ในผู้ป่วยที่เกิด cognitive dysfunction หลังได้รับการทำ ECT ได้ ซึ่งยาที่เหมาะสมในกลุ่ม Acetylcholinesterase inhibitor ควรจะเป็นยาที่ไม่ต้องใช้เวลาในการ titrate dose สามารถให้ยาในขนาดที่มี therapeutic effect ตั้งแต่เริ่มแรก เนื่องจากต้องการการออกฤทธิ์ที่ค่อนข้างเร็ว และไม่ควรจะมีผลข้างเคียงมาก ดังนั้นยาตัวหนึ่งที่เหมาะสม น่าจะเป็น Donepezil ที่จะนำมาใช้ในการศึกษาการป้องกันภาวะ amnesia จาก ECT

## คำถามของการวิจัย ( Research Question )

Donepezil สามารถช่วยลด cognitive impairment จากการทำ ECT ในผู้ป่วย schizophrenia ได้หรือไม่

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย( Objective )

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของ Donepezil ในการลด cognitive impairment จากการทำ ECT ในผู้ป่วย schizophrenia

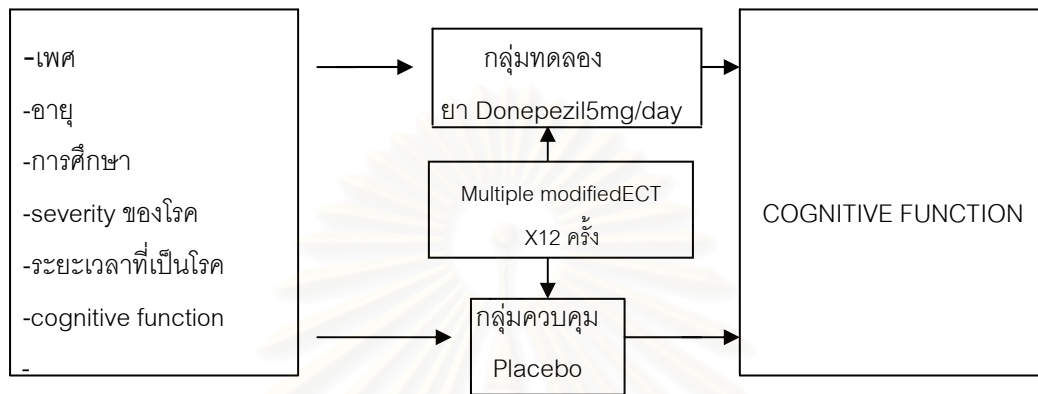
## สมมติฐาน ( Hypothesis )

ยา Donepezil มีประสิทธิผลในการลด cognitive impairment จากการทำ ECT ในผู้ป่วย schizophrenia

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



- ก่อนเริ่มการศึกษาประเมินผู้ป่วยโดยใช้ Brief Psychiatric Rating scale (BPRS), Hamilton Rating Scale for Depression Thai version (HAM-D), Mini Mental State Exam (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale –cognitive part (ADAS-cog.) ส่วน word recall และ delay recall, Wechsler Memory Scale (WMS) ส่วน logical memory และ digit span, Reaction time test, Trailmaking test, UKU Side effect rating scale
- หลังการทำ ECT ครั้งที่ 2,4,8,10 ประเมินผู้ป่วยโดยใช้ reaction time และ digit span
- หลังการทำ ECT ครั้งที่ 6,12 ประเมินผู้ป่วยโดยใช้ BPRS, MMSE, ADAS-cog. ส่วน word recall และ delay recall, WMS ส่วน logical memory และ digit span, Trailmaking test, Reaction time และ UKU Side effect rating scale

## ข้อตกลงเบื้องต้น ( Assumption )

ผู้ป่วยโรคจิตเภทระยะเฉียบพลัน(active - phase schizophrenia)หมายถึงผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นschizophrenia ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของDiagnostic&Statistical Manual of Mental Disorder,Forth Edition(DSM IV)ในระยะอาการกำเริบ

## คำสำคัญ ( Key Words )

- ECT
- Schizophrenia
- Cognitive function
- Donepezil

## การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

- 1.ผู้ป่วยโรคจิตเภท ( schizophrenia )หมายถึงผู้ป่วยที่มีอาการของ schizophrenia ครอบคลุมเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM IV
- 2.อาการซึมเศร้า หมายถึงผู้ป่วยที่มีคะแนนHamilton Rating Scale for Depression Thai version  $\geq 8$  คะแนน
- 3.Electroconvulsive therapy (ECT) หมายถึง การรักษาผู้ป่วยด้วยไฟฟ้าโดยการทำให้ชัก โดยในการศึกษาใช้วิธี bilateral modified multiple ECT (MMECT)
- 4.การชักที่อาจสมบูรณ์ หมายถึง การชักที่มีระยะเวลาการชักเท่ากับหรือมากกว่า 15 วินาที ตาม EEG graph
- 5.การชักที่อาจไม่สมบูรณ์ (Abortive ECT) หมายถึง การชักที่มีระยะเวลาการชักน้อยกว่า 15 วินาที ตาม EEG graph
6. severe cognitive impairment หมายถึงภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการสับสนหรือหลงลืมมากติดต่อกันเกิน1วันโดยคะแนนรวมของ MMSE $<24$ คะแนน



## รูปแบบการวิจัย ( Research Design )

การศึกษาวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) แบบ open- label ที่มีกลุ่มควบคุม  
หนึ่งกลุ่ม

## ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาทดลองทางคลินิกในผู้ป่วย ผู้ป่วยหรือญาติจะได้รับ  
การชี้แจงวิธีการ วัตถุประสงค์ ผลดีผลเสียของการเข้าร่วมศึกษา ผลข้างเคียงจากการรักษา โดย  
จะทำการศึกษาต่อเมื่อผู้ป่วยหรือญาติยินยอม และมีการเซ็นคำยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร  
ผู้ป่วยหรือญาติมีสิทธิที่จะถอนตัวออกจากการศึกษาเมื่อไรก็ได้ ซึ่งยังคงได้รับการรักษาใน  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ต่อไปตามมาตรฐานโดยไม่เกิดอคติจากการถอนตัวนี้ ระหว่างการวิจัย  
ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามประเมินอาการและอาการแสดงอย่างใกล้ชิด ตลอดจนมีแนวทางในการ  
จัดการกับอาการหรือผลข้างเคียงที่รุนแรงของผู้ป่วยไว้แล้ว หรือถ้าผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากจน  
จำเป็นต้องได้รับการรักษาชนิดอื่น ก็ะยุติการศึกษาในผู้ป่วยรายนั้น และผู้ป่วยจะได้รับการดูแลที่  
เหมาะสมในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ต่อไป ข้อมูลและผลการวิจัยที่ได้ จะเก็บเป็นความลับ และ  
นำเสนอในภาพรวม

## ข้อจำกัดในการวิจัย( Limitation )

การทำ ECT ในการทดลองครั้งนี้ยังไม่สามารถหาวิธีที่จะกำหนด frequency ,pulse  
width และ pulse duration ได้อย่างแม่นยำต่อ ระดับ seizure threshold ของผู้ป่วยแต่ละราย  
ดังนั้นจึงต้องใช้วิธี titrate dose ซึ่งเป็นวิธีปฏิบัติที่พำอยู่ในปัจจุบัน เพื่อให้เกิดระดับการชักที่  
สมบูรณโดยหวังว่า frequency ,pulse width และ pulse duration ที่ใช้แล้วทำให้เกิดระดับการชัก  
ที่สมบูรณนี้ไม่น่าจะทำให้เกิดความแตกต่างในระดับ ความจำของผู้ป่วยมากเท่าไรนัก

การศึกษานี้เป็นการศึกษา ประสิทธิภาพของยา Donepezil อันเป็นยาในกลุ่ม  
Acetylcholinesterase inhibitor ดังนั้น ระหว่างการศึกษา หากผู้ป่วยได้รับยาใดที่มีผลกับ  
acetylcholine โดยตรง จึงจำเป็นที่จะต้องยุติการศึกษาในผู้ป่วยรายนั้น

การไม่สามารถใช้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ในการศึกษานี้ เนื่องจากฤทธิ์ของยาจะไปยับยั้งฤทธิ์ acetylcholine enhancement ของ Donepezil อันจะมีผลแทรกแซงต่อการศึกษานี้ จึงจำเป็นต้องใช้ atypical antipsychotic เพื่อหลีกเลี่ยงฤทธิ์ anticholinergic ซึ่งเป็นผลข้างเคียงของยากลุ่ม conventional antipsychotics และลดอุบัติการณ์การเกิด EPS อันจะมีผลให้ต้องใช้ยา anticholinergic drug โดยไม่จำเป็น ในการศึกษานี้เลือกใช้ Quetiapine เป็น antipsychotics ที่เหมาะสมในการเป็น co-intervention และเนื่องจากลักษณะภายนอกของ placebo แตกต่างจากยา Donepezil อย่างเห็นได้ชัด ทำให้ผู้จ่ายยา หรือแม้แต่ตัวผู้ป่วยเองอาจทราบได้ว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มการศึกษาใด ทำให้ไม่สามารถออกแบบการศึกษาเป็น double blind control trial ได้ จึงทำการศึกษาเป็นแบบ open-label trial ที่มีการเปรียบเทียบกับกลุ่ม control แทน

### **ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย ( Expected Benefit and Application)**

1. ได้ทราบถึงประสิทธิผล ของการ ใช้ Donepezil ในการลดการเกิด cognitive impairment anterograde amnesia ในผู้ป่วย schizophrenia
2. ฤทธิ์ของยา Donepezil ในการลด cognitive impairment จะทำให้การใช้ ECT ซึ่งเป็น การรักษาที่มีประสิทธิภาพสูง ในคนไข้ schizophrenia ทำได้อย่างมีข้อจำกัดลดลง และ ก่อให้เกิดคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในผู้ป่วย schizophrenia ที่ได้รับการรักษาด้วย ECT
3. เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการป้องกันและกลไกการเกิด cognitive impairment จาก ECT ต่อไปในอนาคต

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ( Review of the Related Literatures )

#### Mechanism การเกิด Cognitive adverse effect จากการทำ ECT

กลไกการเกิด cognitive adverse effect จาก ECT ยังไม่ทราบแน่ชัด มีหลายสมมติฐานที่มีในขณะนี้ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า มีผู้ตั้งสมมติฐานว่า ECT อาจมีฤทธิ์ antimuscarinic cholinergic effect อันเป็นผลให้เกิด cognitive adverse effect เพราะ มียาหลายตัวที่มีฤทธิ์ anticholinergic แล้วทำให้เกิด cognitive adverse effect ได้ และ ผู้ป่วย parkinson's disease ที่ได้รับการทำ ECT มีอาการทาง motor ดีขึ้นเหมือนกับที่ได้รับยา anticholinergic (28)

จากการศึกษาของ Weeks D, Freeman CPL และ Kendell RE (72) ในปี 1980 ได้ศึกษาผู้ป่วย depressive illness ที่ได้รับ ECT 2 ครั้งต่ออาทิตย์ แบ่งเป็น bilateral ECT 15 ราย เฉลี่ยทั้งหมด 7.2 ครั้ง เทียบกับที่ได้รับ unilateral ECT จำนวน 15 ราย เฉลี่ย 7.4 ครั้งพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม bilateral ECT มี verbal memory, visual design paired-associate learning , delayed recall และ auditory verbal paired-associate learning ที่ 1 อาทิตย์หลังทำ ECT ครบ course ต่ำกว่ากลุ่ม unilateral ECT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการ review literature ของ Rami-Gonzalez et al .(50) ในปี ค.ศ.2001 ซึ่งได้ทำการ review การศึกษาที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1975 จำนวน 110 ฉบับพบว่า retrograde and anterograde memory impairment เป็น cognitive adverse effect ที่พบได้บ่อยมาก สำหรับการอธิบาย mechanism ของ ECT ในการทำให้เกิด memory impairment นี้ พบว่า ECT ยับยั้ง activity ของ cerebral cholinergic system ซึ่งอาจจะเป็นการอธิบายสาเหตุของการเกิด memory dysfunction

Lerer B. et al (34) ได้ทำการ review การศึกษาเกี่ยวกับ mechanism ของECTในปี 1983 มีการทดลองในสัตว์ พบว่า electroconvulsive shock (ECS) ซึ่งเป็นการ shock ไฟฟ้าในหนูโดยใช้หลักการเดียวกับการทำ ECT ในคน ทำให้เกิดการเพิ่ม choline acetyltransferase activity ในสมองหลายๆส่วน แต่เป็นชั่วคราวเท่านั้น(Atterwill 1980,1983) จากการศึกษาผลของ ECS ต่อ muscarinic receptor ในสมองหนู พบว่า มี 3H Quinuclidinyl benzylate (QNB) binding ซึ่งเป็นตัวบ่งถึงจำนวนของ muscarinic cholinergic receptor มีจำนวนลดลง (Dashieff et al. 1982) อีกทั้ง ECS ยังสามารถ reverse ผลของ atropine ที่ทำให้ QNB binding เพิ่มขึ้น เมื่อทำ ECS หลายครั้ง แต่ไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงการ binding หลังทำ single ECS จากการทดลองในสัตว์นี้สรุปได้ว่า multiple ECS ทำให้เกิด downregulation ของ muscarinic cholinergic receptor ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเกิด memory dysfunction จากการทำ ECT

Lerer B. et al ในปี 1984 (35) ได้ทำการทดลองในหนูเพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างการทำ ECS และ brain muscarinic receptor ต่อการเกิด anterograde amnesia โดยการฆ่าหนูที่ได้รับ การทำ ECS วันละครั้งเป็นเวลา 7 วัน เพื่อดู QNB binding พบว่ามีการลดลงของ QNB binding หนูอีกกลุ่มที่ได้รับ ECS ลักษณะเดียวกันจะได้รับการฝึก passive avoidance task และทดสอบสิ่งที่ฝึกไปใน 24 ชั่วโมงหลังจากนั้น พบว่าหนูกลุ่มนี้มี amnesia อย่างมาก แต่หนูที่ได้รับการทดสอบสิ่งที่ฝึกไป 1 ชั่วโมงหลังฝึก ไม่พบว่ามี amnesia แสดงถึงว่าไม่ได้มีการเสีย learning ได้มีการฝึกหนูอีกกลุ่มหนึ่งใน 7 วันหลังทำ ECS ครบ 7 ครั้งไม่พบว่ามี amnesia ในหนูกลุ่มนี้และไม่มีการเปลี่ยนแปลงใน QNB binding ในหนูกลุ่มนี้ ส่วนการทำ single ECS ไม่ทำให้เกิด amnesia และไม่มีการเปลี่ยนแปลงใน QNB binding เช่นกัน จึงสรุปได้ว่า ECS-induced muscarinic receptor downregulation และ ECS -induced anterograde amnesia อาจจะมี causative relationship ต่อกัน

## ผลของยาที่เกี่ยวข้องกับcholinergic system ต่อ cognitive adverse effect จาก ECT

Levin Y, Elizur A, Korczyn AD ปี1987 (37) ทำการทดลองให้ physostigmine ซึ่งเป็น Acetylcholinesterase inhibitor แบบฉีด เพื่อศึกษาว่า physostigmine สามารถ ทำให้ ECT – induced memory disturbance ดีขึ้นได้หรือไม่ ทำในผู้ป่วย 17 คนที่ป่วยเป็น schizophrenia หรือ depression ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย ECT แบบ bilateral ECT อาทิตย์ละสองครั้ง โดยใช้ pentothal ร่วมกับ succinylcholine ในการดมยา ใช้เครื่อง Siemens instrument Model 2077 ซึ่งมีการปรับ intensity และ duration ตามความเหมาะสมเพื่อให้เกิด weak convulsion ได้ให้ physostigmine หรือ saline แบบ crossover ผู้ป่วย 9 คนได้รับ saline ก่อน และอีก 8 คนได้รับ physostigmine 0.5 mg ทางเส้นเลือดก่อน โดยให้ก่อนการทำ ECT 10 นาที การทดสอบ memory ที่ใช้คือ orientation (สถานที่, วันที่, วันเกิด, ประเทศที่เกิด, ชื่อแพทย์ ผู้รักษา), digit repetition, visual memory test (ให้ผู้ป่วยดูรูป 12 รูปครั้งเดียวเป็นเวลา 15 วินาที หลังจากนั้นให้อธิบายรูปเท่าที่จำได้), story repetition test (recall story ที่ประกอบด้วย 20 items ที่ต่างกัน) และ grouping (บอกรายชื่อสิ่งของที่อยู่ในกลุ่มให้ได้มากที่สุดเช่น ผลไม้) ทำการทดสอบทั้งหมดสามครั้งคือ ก่อน ECT, หลัง ECT ครั้งที่ห้า และ หก ซึ่งทำหลัง ECT ที่ 30, 50 และ 90 นาที

พบว่า orientation, story recall, visual memory และ group test ในกลุ่ม saline เสียมากกว่ากลุ่ม physostigmine โดยพบการเสียมากที่สุด ใน 30 นาทีแรก และค่อยๆ ดีขึ้น แต่ก็ยังไม่สามารถดีขึ้นมาถึง baseline หลังจากทำไปแล้ว 90 นาที พบว่า physostigmine สามารถลด impairment จาก ECT ได้ 30-50% ส่วน digit repetition ไม่ได้รับผลกระทบในทั้งสองกลุ่ม

## ยา acetylcholinesterase inhibitor

ยา acetylcholinesterase inhibitor ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ enzyme acetylcholinesterase ส่งผลให้มีปริมาณ ของ acetylcholine มากขึ้น ให้ไปออกฤทธิ์กับ nicotinic และ muscarinic receptor มากขึ้น (69,57) ยาที่ใช้กันทางคลินิก ในปัจจุบันมีอยู่ 3 ชนิด คือ Donepezil, Rivastigmine และ Galantamine พบว่า ยาสองตัวหลังคือ Rivastigmine และ Galantamine จำเป็นต้องมีการ titrate dose เป็นระยะเวลาหลายอาทิตย์ ในระยะเริ่มแรก จึงจะได้ therapeutic effect จึงไม่เหมาะกับการนำมาใช้ในการศึกษานี้ เนื่องจากต้องการผลการออกฤทธิ์ที่เร็ว ดังนั้น Donepezil จึงน่าจะเป็นยาที่เหมาะสมที่สุดในการนำมาศึกษาการป้องกันการเกิด



anterograde amnesia ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ ECT เนื่องจากไม่ต้อง titrate dose และมีผลข้างเคียงที่น้อย ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดี

Donepezil เป็น noncompetitive reversible cholinesterase inhibitor ที่เป็นอนุพันธ์ของ piperidine ซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะต่อ enzyme acetylcholinesterase ในสมองสูง ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือวันละ 1 เม็ดก่อนนอน(5-10mg) ถูกดูดซึมได้ดีโดยไม่มีผลกระทบจากอาหาร ระดับยาขึ้นสูงสุดใน plasma ใน 3-5 ชั่วโมง มีระยะเวลาออกฤทธิ์นาน HL 70-80 ชั่วโมง ความเข้มข้นจะถึงระดับคงที่หลังจากเริ่มรับประทานยา (2-10mg)ไม่เกิน 15วันถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย cytochrome P450 isoenzyme 2D6 และ 3A4 แล้วจึงผ่านขบวนการ glucuronidation ส่วนใหญ่ขับออกทางไต และขับออกทางอุจจาระเพียงเล็กน้อย ผลข้างเคียงส่วนใหญ่พบไม่รุนแรง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อ่อนเพลีย วิงเวียนศีรษะ นอนไม่หลับ และไม่มีพิษต่อตับ (19,74) นอกจากนี้ donepezil ไม่มีปฏิกริยาระหว่างยาที่ร้ายแรงกับยาอื่นที่ใช้อยู่ เช่น cimetidine ,ketoconazole, digoxin, theophylline และ warfarin (69)

## ยา Quetiapine

เนื่องจากยา antipsychotic หลายชนิดทำให้เกิด extrapyramidal side effect (EPS) ทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยา anticholinergic ในการแก้ไขผลข้างเคียงนี้ ซึ่งจะทำให้เกิดผลแทรกแซงการศึกษาได้

Quetiapine (31) เป็นยา serotonergic dopaminergic antagonist ที่มี high affinity ต่อ serotonin type 2 และ 6 , histamine type 1 และ alpha 1,alpha 2 adrenergic receptor มี moderate affinity ต่อ dopamine type 2 และ sigma receptor มี low affinity ต่อ dopamine type 1 receptor และมี very low affinity ต่อ dopamine type 4 และ muscarinic type 1 receptor จึงมีฤทธิ์ antimuscarinic น้อย นอกจากนี้ยังเป็นยาที่ไม่ค่อยมีแนวโน้มที่จะทำให้เกิด extrapyramidal side effect(EPS) เมื่อเทียบกับยา antipsychoticกลุ่มอื่น ทำให้ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับ ยา anticholinergic drug เพื่อรักษา EPS ฉะนั้น Quetiapineจึงเหมาะที่จะนำมาใช้เป็นantipsychotic drugในการศึกษานี้

## บทที่ 3

### ระเบียบวิธีวิจัย ( Research Methodology )

#### ประชากรและตัวอย่าง (Population and Sample)

##### ประชากร(Population)

ผู้ป่วย schizophrenia ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน

##### ประชากรที่ศึกษา(Target population)

ผู้ป่วย schizophrenia ระยะเฉียบพลัน (active phase) อายุ 15-60 ปี ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ซึ่งแพทย์เลือกใช้ ECT ในการรักษาอาการทางจิต

##### ประชากรตัวอย่าง (Population to be sample)

มีหลักเกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างดังนี้

##### Inclusion criteria ได้แก่

1. ไม่ได้รับการบำบัดด้วย ECT อย่างน้อยภายใน 6 เดือนก่อนเริ่มทำการวิจัย
2. ไม่มีอาการซึมเศร้าโดยการประเมินด้วย Hamilton Rating Scale for Depression Thai version คะแนนน้อยกว่า 8 คะแนน
3. ระดับความรุนแรงของอาการ psychotic ไม่มากโดยมีค่า BPRS score ไม่เกิน 37 คะแนน

##### Exclusion criteria ได้แก่

1. มีปัญหา cognitive impairment จากโรคอื่น ๆ ได้แก่ dementia ,mental retardation,neurological diseaseที่มี cognitive impairment
2. มีโรคทางกายที่ร้ายแรง หรือมีภาวะการทำงานของตับบกพร่องจากประวัติ หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ EKG,CBC,BUN,Cr,LFT
3. ไม่สามารถอ่านหนังสือ หรือทำแบบทดสอบได้
4. มีประวัติเป็นโรคภูมิแพ้รุนแรง หรือมีปฏิกิริยาแพ้ยาหลายชนิด
5. เป็นสตรีมีครรภ์ หรือให้นมบุตร

## ตัวอย่าง ( Sample )

### ขนาดตัวอย่าง ( Sample size )

คำนวณจากสูตรต่อไปนี้

$$n/\text{group} = 2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 Sp^2 / d^2$$

n = ขนาดตัวอย่าง

$Z_{\alpha/2}$  = ค่า Z ที่ได้จากตารางแจกแจงปกติ เมื่อกำหนดขนาดของ type I error( $\alpha$ ) คือ 0.05  
มีค่าเท่ากับ 1.64 (one-tailed)

$Z_{\beta}$  = ค่า Z ที่ได้จากตารางแจกแจงปกติ เมื่อกำหนดขนาดของ type II error( $\beta$ ) คือ 0.10  
มีค่าเท่ากับ 1.28

Sp = pool variance

d = ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยด้าน memory จาก Wechsler Memory Scale ของทั้งสองกลุ่ม

จากการศึกษาของ Jackson B (29) ในปี 1978 ได้ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการทำ bilateral ECT จำนวน 11 ราย ประเมิน memory โดยใช้ Wechsler memory scale 30 นาทีหลังทำ ECT ครั้งที่ 6 พบว่าคะแนน baseline ก่อนทำ ECT เท่ากับ  $47.3 \pm 9.4$  และเมื่อทำ ECT ครบ course แล้ว เท่ากับ  $32.2 \pm 6.8$  ตามลำดับ ใช้คะแนนนี้เป็นค่าคะแนนที่ได้ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา Donepezil (กลุ่มควบคุม) เนื่องจากเป็นผลที่เป็นไปตามธรรมชาติของการได้รับ bilateral ECT

เนื่องจากการทดลองโดยใช้ donepezil ในการลด cognitive dysfunction นี้ยังไม่มีผู้ใดเคยทำการศึกษา จึงขอกำหนด ความสามารถของยา Donepezil ในการลดการเกิด cognitive dysfunction โดยเมื่อทำ ECT แล้ว ให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Donepezil (กลุ่มทดลอง) มีค่าคะแนนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา donepezil (กลุ่มควบคุม) ที่ 80% ของคะแนนความต่างเมื่อทำ ECT แล้วในกลุ่มทดลอง

ฉะนั้น กลุ่มควบคุมมีค่าคะแนนลดลง = คะแนน baseline - คะแนนเมื่อทำ ECT แล้ว

$$= 47.3 - 32.2$$

$$= 15.1 \text{ คะแนน}$$

$$\text{กลุ่มทดลองมีค่าคะแนนลดลง} = 15.1 - \frac{80 \times \text{ความต่างของคะแนนในกลุ่มควบคุม}}{100}$$

$$= 15.1 - (0.8 \times 15.1)$$

$$= 3.02 \text{ คะแนน}$$



$$\begin{aligned}
 \text{กลุ่มทดลองได้คะแนนเมื่อทำ ECT แล้ว} &= \text{คะแนน baseline} - \text{คะแนนที่ลดลง} \\
 &= 47.3 - 3.02 \\
 &= 44.28 \text{ คะแนน}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{ดังนั้น ค่าแตกต่างของทั้งสองกลุ่มเมื่อทำ ECT แล้ว} &= \text{คะแนนของกลุ่มทดลอง} - \text{คะแนนของกลุ่มควบคุม} \\
 &= 44.28 - 32.2 \\
 &= 12.08 \text{ คะแนน}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{แทนค่า } S_p &= 6.8 \\
 d &= 12.08
 \end{aligned}$$

$$\text{แทนค่าในสูตร } n/\text{group} = \frac{2(1.64+1.28)^2 \times (6.8)^2}{(12.08)^2} = 5.40 \text{ คน}$$

ขนาดตัวอย่างที่จะทำการศึกษา ต้องคำนวณรวมจำนวนตัวอย่างที่จะ drop out ด้วย ดังนั้นจึงกำหนดจำนวนตัวอย่างต่อกลุ่มเท่ากับ 10 คน รวมจำนวนตัวอย่างที่จะศึกษาทั้งหมด 20 คน

การเลือกตัวอย่าง ( Sampling selection technique )

ไม่มีการ สุ่มตัวอย่าง โดยเก็บตัวอย่างจากผู้ป่วยทุกรายที่ญาติสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย

การแบ่งกลุ่มตัวอย่าง(Randomization)

จัดผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาตาม block of four เรียงตามลำดับก่อนหลังที่เข้าร่วมการศึกษา เพื่อจัดเข้ากลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม

ศูนย์บริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## การวัด ( Measurement )

เครื่องมือที่ใช้ มีดังนี้

### *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*

ใช้เพื่อประเมินระดับความผิดปกติทางจิตของผู้ป่วย(47) ซึ่งรวมทั้ง positive และ negative symptoms มีทั้งหมด 18 ข้อ แต่ละข้อมีการ rate ระดับความรุนแรงตั้งแต่ 0-6 จากไม่มีอาการ จนถึง มีอาการรุนแรงมาก ประเมินโดยอาศัยการสังเกตและการสัมภาษณ์ผู้ป่วย การวิจัยนี้จะใช้ BPRS เพื่อประเมิน baseline ของระดับความผิดปกติทางจิตของผู้ป่วยก่อนทำ ECT ว่ามีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มเป็นเช่นไร และ เมื่อได้รับ ECT ไปแล้วผู้ป่วยมีระดับความผิดปกติทางจิตเปลี่ยนแปลงเป็นเช่นไร แตกต่างกันหรือไม่ระหว่างสองกลุ่ม นอกจากนี้ยังใช้เป็นเกณฑ์ในการตัดผู้ป่วยออกถ้าผู้ป่วยมีระดับของความผิดปกติทางจิตมาก คือมีค่า BPRS score มากกว่า 37 คะแนน

### *Mini Mental State Exam(MMSE)*

เป็นแบบทดสอบเพื่อใช้ประเมินระดับ general cognitive function มีความแม่นยำและเชื่อถือได้ ใช้เวลาในการทำแบบทดสอบน้อย ใช้ได้ดีในการประเมินขนาดความรุนแรงของ cognitive function ที่บกพร่องไป ซึ่งในการศึกษานี้ใช้เพื่อประเมิน cognitive impairment ของผู้ป่วย แบบทดสอบ MMSE นี้มีทั้งหมด 19 ข้อ คะแนนรวมทั้งหมด 30 คะแนน ซึ่งในการทำแบบทดสอบนี้ไม่ใช้เวลาเป็นตัววัดว่าทำได้เสร็จเร็ว หรือช้า ค่าคะแนนที่กำหนดไว้ว่าผู้ป่วยมี severe cognitive impairment อยู่ที่น้อยกว่า 24 คะแนนหลังทำ ECT เกิน 1 วัน

### *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive part (ADAS-COG)*

เพื่อประเมิน memory ในผู้ป่วยก่อนการทำ ECT และระหว่างการทำ ECT ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยเลือก subtest ที่นำมาใช้ดังนี้

#### word recall task

ให้ผู้ป่วยดูชุดคำ 10 คำ ทีละคำ พร้อมอ่านออกเสียงดัง ไม่กำหนดระยะเวลา จากนั้นให้ผู้ป่วยบอกคำที่ได้ดูไปให้มากที่สุดเท่าที่จะได้ และให้คะแนนตามจำนวนที่ได้ ทำซ้ำทั้งหมด 3 ชุด ชุดละ 10 คำ โดยแต่ละชุดเป็นคำเดิม แต่สลับตำแหน่ง นำคะแนนที่ได้ทั้งหมดหาร 3 เป็นค่าคะแนน word recall มีคะแนนสูงสุดเท่ากับ 10 คะแนน

### delay recall

เมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 30 นาทีให้ผู้ป่วยบอกชุดคำใน word recall task ให้มากที่สุดเท่าที่จำได้ เป็นคะแนน delay recall มีค่าคะแนนสูงสุดเท่ากับ 10 คะแนน

### *Wechsler Memmory Scale*

เพื่อประเมิน memory และ attention span ในผู้ป่วยก่อนการทำ ECT และระหว่างการทำ ECT ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยเลือก subtest ที่นำมาใช้ดังนี้

#### Digit span

เป็นชุดของตัวเลขที่ให้ผู้ป่วยพูดตัวเลขซ้ำตามที่ผู้ทดสอบอ่านให้ฟัง แบบทดสอบแบ่งออกเป็นสองส่วน ส่วนแรก ให้ผู้ป่วยบอกตัวเลขตามผู้ทดสอบ (digit forward) ซึ่งมีจำนวนตัวเลขตั้งแต่ 3-8 ตัว สองชุด และส่วนที่สองให้บอกตัวเลขทวนย้อนกลับ (digit backward) ซึ่งมีจำนวนตัวเลข 2-7 ตัวสองชุด เป็นการวัด attention span ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มก่อนการทำ ECT และหลังการทำ ECT คะแนนได้จากผลรวมของ digit forward และ digit backward สูงสุด 24 คะแนน

#### Logical memory I,II

เป็นการวัดความจำจากการได้ยิน (verbal memory) ประกอบด้วยเรื่องสั้นๆ 2 เรื่อง คือ A และ B ซึ่งดัดแปลงเป็นเรื่องในเมืองไทยโดยใช้เค้าโครงเดิม ซึ่งได้รับการตรวจทานโดยผู้ทรงคุณวุฒิจิตแพทย์ 3 ท่านและนักจิตวิทยา 1 ท่าน ผู้ทดสอบจะอ่านเรื่องให้ผู้ป่วยฟัง หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยเล่าเรื่องที่ได้อ่านจากความทรงจำ (Logical memory I) และเล่าเรื่องเดิมซ้ำอีกครั้งเมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 30 นาที เป็นการทดสอบ delayed recall (Logical memory II) คะแนนเต็มแต่ละครั้งเท่ากับ 50 คะแนน ตาม keyword ที่ผู้ป่วยตอบถูก

### *Reaction time*

เป็นการวัด sustained attention ในผู้ป่วยก่อนและหลังการทำ ECT โดยใช้ computerized software Sermion Train The Brain ซึ่งพัฒนาโดย Prof. S. Giaquinto จากบริษัท ADA s.r.l. เป็นการให้ผู้ผู้ป่วยดูภาพที่หน้าจอคอมพิวเตอร์ และกดแป้นคอมพิวเตอร์ทันทีที่เห็นแสงปรากฏขึ้นแต่ละครั้งในระยะเวลาที่กำหนด จับเวลาทั้งหมดที่ผู้ป่วยใช้หลังจากแสงปรากฏขึ้นจนกดแป้นแต่ละครั้ง ถ้ามีการใช้เวลาที่น้อยแสดงถึงการมี sustained attention ที่ดี

### *Trailmaking test*

เป็น subtest หนึ่งใน Halstead-Reitan Battery of Neuropsychological Test (55) พัฒนาโดย Ward Halstead และ Ralph Reitan เมื่อต้น ค.ศ.1940s แบ่งเป็นสองส่วนคือ A และ

B โดย trail making A เป็นการให้ผู้ป่วยลากเส้นเรียงตัวเลขจาก 1 ถึง 25 และ trail making B ทำโดยการให้ผู้ป่วยลากเส้นสลับตัวตัวเลขกับตัวอักษรตามลำดับ จำนวนทั้งหมด 25 ตัว และจับเวลาที่ทำเป็นวินาทีเมื่อผู้ป่วยทำ test เสร็จในแต่ละ test เป็นการวัด ความสามารถในการ sequencing ,visuomotor perception, executive control และ motor speedของผู้ป่วย

### *UKU Side Effect Rating Scale*

พัฒนาโดย Scandinavian Society of Psychopharmacological Committee of Clinical Investigation (39) เป็น rating scale เพื่อประเมินผลข้างเคียงจาก psychotropics ด้วยวิธีการสังเกตและสัมภาษณ์ผู้ป่วย ประกอบด้วยผลข้างเคียงทางด้านจิตใจ 10 ข้อ ,ระบบประสาท 8 ข้อ ,ระบบประสาทอัตโนมัติ 11 ข้อ และ อื่นๆที่อาจพบได้อีก 19 ข้อ รวม 48 ข้อ แต่ละข้อมีการ rate ระดับการมีผลข้างเคียงเป็น 0-3 จากไม่มี หรือไม่แน่ใจ จนถึงมีอาการมาก

*Hamilton Rating Scale for Depression Thai version (HAM-D)* พัฒนาโดย นายแพทย์ มาโนชย์ หล่อตระกูล และ คณะ ใช้เป็นเกณฑ์ในการตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา เพราะถ้าผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้าขณะเข้าร่วมการศึกษา จะทำให้มีผลต่อการทำแบบประเมินด้าน cognitive function อื่นๆได้ แบบทดสอบนี้ประกอบด้วยคำถาม 17 ข้อ และมีการทดสอบความเชื่อถือได้ของวัด(reliability)และความสอดคล้องของการวัด(consistency)ได้ค่าสัมประสิทธิ์อัลฟ่า คอนนวดเท่ากับ 0.738 ในแต่ละข้อคำถามมีระดับคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 2 และ 0 ถึง 4 สามารถแบ่งระดับความรุนแรงได้ดังนี้คือ 0-7 ไม่มีความเศร้า ,8-12 มีความเศร้าเล็กน้อย , 13-17 มีความซึมเศร้าปานกลาง ,18-29 มีความซึมเศร้ารุนแรง และมากกว่า 30 ขึ้นไป มีความซึมเศร้าและมีอาการทางจิต โดยในการศึกษานี้ ถ้าผู้ป่วยได้คะแนนน้อยกว่า 8 คะแนนจึงจะพิจารณาให้เข้าร่วมการศึกษา

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## วิธีการศึกษา

### การเตรียมความพร้อม

นำผู้ป่วยรับการประเมินเบื้องต้นจากประวัติ การตรวจสภาพจิต การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นเช่น EKG,CBC,BUN,Cr,LFT

อธิบายให้ญาติ และ/หรือผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ inclusion และ exclusion criteria และยินดีเข้าร่วมการศึกษา ได้เข้าใจเหตุผลและวิธีการทำ ECT โดยละเอียด อธิบายถึงข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษา เช่น วิธีการรับประทานยา ,ผลของยา, ผลข้างเคียงจากยา,สิทธิต่างๆที่จะได้รับตลอดช่วงการศึกษา ,วิธีการการศึกษา ,เบอร์โทรติดต่อของผู้วิจัยหากมีปัญหาตลอดช่วงการศึกษา จากนั้นให้ญาติเซ็นยินยอมรับการรักษาดูด้วยไฟฟ้า และ เซ็นยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

### การประเมินเบื้องต้น

ผู้ป่วยจะได้รับการเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ ชื่อ,นามสกุล,สถานภาพสมรส,เพศ, อายุ, เชื้อชาติ ,ศาสนา, อาชีพ ,การศึกษา (0-4ตั้งแต่ ไม่ได้เรียน,ประถม, มัธยม,เทคนิค/วิทยาลัย, มหาวิทยาลัยหรือสูงกว่า) ,ชื่อญาติที่สามารถติดต่อได้,เบอร์โทรศัพท์,น้ำหนัก,อายุที่เริ่มป่วยเป็น schizophrenia ,ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มป่วย ,ระยะเวลาที่ป่วยของ episode ปัจจุบัน ,subtype ของ schizophrenia ,ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ,จำนวนครั้งที่เคยทำ ECT , ระยะเวลาการทำ ECT ครั้งสุดท้าย

### การเตรียมผู้ป่วยและการให้ยาantipsychotic

ให้ผู้ป่วยหยุดยา anticholinergic drug ที่ได้รับอยู่ก่อนการศึกษา และเปลี่ยนยา antipsychotic เป็น Quetiapineโดยวันแรกให้ขนาด 50 mg วันที่สองให้ 100mg วันที่สามให้ 200 mg และวันที่สี่ให้ 300 mg โดยแบ่งให้วันละสองครั้ง คงขนาดยาไว้จนสิ้นสุดการศึกษา ถ้าผู้ป่วยได้รับยาที่เป็นข้อห้ามในการทำ ECT เช่น anticonvulsant ,Lithium ,benzodiazepine ให้หยุดยาก่อนการศึกษา

### การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยและการบริหารยา Donepezil

ใช้ block of four จัดผู้ป่วยเข้าเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมตามลำดับก่อนหลังที่ผู้ป่วยเข้าร่วมศึกษา โดยกลุ่มทดลอง ให้ยา Donepezil ขนาด 5 mg วันละ 1 เม็ดก่อนนอน ให้ยาเริ่มแรกก่อนการทำ ECT ครั้งแรกภายใน 1 วัน และให้ต่อเนื่องไปทุกวันจนทำ ECT ครบ 12 ครั้ง กลุ่มควบคุม ให้ placebo วันละ 1 เม็ด ก่อนนอน จนทำ ECT ครบ 12 ครั้งเช่นกัน ในกรณีผู้ป่วยใน

ให้พยาบาลเป็นผู้ควบคุมการรับประทานยา กรณีเป็นผู้ป่วยนอกให้มีญาติ 1 คนควบคุมการกินยา และหากผู้ป่วยมีอาการทางจิตหรือมีผลข้างเคียงจากยา มีแนวทางปฏิบัติดังนี้

#### ผลข้างเคียงจากยา Donepezil

กรณีผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากยา Donepezil เช่นคลื่นไส้ อาเจียนรุนแรง ให้ยาบรรเทาอาการโดยผู้ป่วยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย ถ้ายังมีผลข้างเคียงที่รุนแรงอยู่ ให้ยุติการศึกษาในผู้ป่วยรายนั้น

#### อาการ extrapyramidal side effect

กรณีผู้ป่วยมีอาการ extrapyramidal side effect พิจารณาให้ benzodiazepine ก่อนเพื่อรักษาอาการ EPS ถ้าไม่ดีขึ้น พิจารณาให้ anticholinergic drug และให้ยุติการศึกษาในผู้ป่วยรายดังกล่าว

#### อาการ agitation /excitation

กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการ agitation /excitation หรือ aggression ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างอื่นเพิ่มเติม เพื่อควบคุมอาการโดยเร็วที่สุด ให้พิจารณาการรักษาเพิ่มเติมเท่าที่จำเป็นเรียงตามลำดับดังนี้

1. ให้ยา Quetiapine 50-100 mg ทางปากทันที รอผล 1 ชั่วโมง
2. หากให้ Quetiapine 100 mg แล้วยังไม่สงบ พิจารณาให้ oral หรือ intravenous benzodiazepine เช่น lorazepam 2 mg ทางปาก, diazepam 5-20 mg ทางเส้นเลือดทันที
3. หากทำตามข้อ 1,2 โดยให้ diazepam ถึง 20 mg แล้วยังไม่สงบ พิจารณาให้ haloperidol 5-10 mg เข้าเส้นเลือด หรือเข้ากล้ามเนื้อทันที

#### การเตรียมผู้ป่วยทำ ECT

ให้ผู้ป่วยงดน้ำและอาหารหลังเที่ยงคืนก่อนวันทำการรักษาด้วยไฟฟ้าโดยให้พยาบาลในหอผู้ป่วย หรือ ญาติเป็นผู้ดูแลในการงดน้ำและอาหาร

#### การให้ยา Anesthetic agents

ให้ยา thiopental ขนาด 3-4 mg/kg ทางเส้นเลือดปรับขนาดตามความเหมาะสม จนผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ตัว เมื่อผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ตัวให้ Succinylcholine 0.75 mg/kg ทางเส้นเลือดและทดสอบการคลายตัวของกล้ามเนื้อเมื่อ fasciculation ที่กล้ามเนื้อหายไปจากการตรวจ reflex และ barbinski's sign



## การทำ ECT

ทำ bilateral multiple modified ECT ทุกวัน จันทร์ พุธ ศุกร์ โดยทำให้เกิดการชัก วันละ 2 ครั้ง จนครบจำนวนการชักที่สมบูรณ์ 12 ครั้ง

ใช้เครื่อง MECTA SR1 โดยใช้ brief pulse stimulus ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการทำ ECT มาก่อนให้ใช้ frequency , pulse width ,pulse duration ตามขนาดที่เคยได้ผลการชักที่สมบูรณ์ ส่วนผู้ที่ทำ ECT ครั้งแรกกำหนดให้มี frequency 60-80 Hz , pulse width 1.4 ms และ pulse duration 1-2 ms โดยเริ่มต้นที่ขนาดน้อยที่สุดก่อน จากนั้นทำการบันทึก EEG โดยใช้กราฟ เพื่อดู seizure duration และบันทึกระดับการชัก รวมถึงลักษณะการชัก แล้วทำ ECT ครั้งที่สองในขนาดมากกว่าครั้งแรกโดยใช้ระยะเวลาห่างจากครั้งแรก 30 วินาที

กรณีการชักที่อาจไม่สมบูรณ์ ( abortive seizure ) ให้เว้นระยะ 30 วินาที หลังหยุดชัก ครั้งแรก แล้วเพิ่ม frequency ครั้งละ 10Hz หรือเพิ่ม pulse duration ครั้งละ 0.5 วินาที จนได้การชักที่สมบูรณ์ ระหว่างนี้ให้ดูการเคลื่อนไหว และระดับการรู้ตัวของผู้ป่วย ถ้าผู้ป่วยเริ่มเคลื่อนไหวให้เพิ่มยา anesthetic agent ตามวิธีข้างต้น

## การประเมิน cognitive function

ผู้ทำการศึกษาเป็นผู้ประเมินอาการเอง โดยใช้ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), HAM-D, Mini Mental Status Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale ( ADAS -ส่วน word recall task, word delay ) ,Wechsler Memory Scale (WMS-ส่วน digit span,logical memory I,II) ,Reaction time test, Trailmaking test และ UKU Side Effect Rating Scale ก่อนเริ่มการศึกษาวิจัย

หลังการทำ ECT ในแต่ละวันให้ทำการทดสอบ Reaction time และ digit span ที่ 60 นาทีหลัง ECT

หลังการทำ ECT ครบ 6 ,12 ครั้งให้ทำการทดสอบ BPRS,MMSE,ADAS,WMS, Trailmaking test ,reaction time และ UKU Side Effect Rating Scale ที่ 60 นาทีหลัง ECT

## การยุติการศึกษา

เมื่อมีกรณีดังต่อไปนี้

1. ขาดนัดและขาดการติดต่อ ไม่กลับมารับการรักษ ECT ตามที่กำหนด
2. ไม่รับประทานยา donepezil หรือ placebo ติดต่อกันเกิน 2 วัน
3. มี severe cognitive impairment ติดต่อกันเกิน 1 วันโดยประเมินจาก MMSE น้อยกว่า 24 คะแนน

4. ผู้ป่วยได้รับ anticholinergic drug ระหว่างทำการศึกษา

5. ผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงจากยา Donepezil ได้

ทั้งนี้ เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ให้หยุดยา Donepezil ส่วนยา Quetiapine สามารถคงรักษา ต่อ หรือเปลี่ยนเป็น antipsychotic ชนิดอื่น แล้วแต่ความต้องการของผู้ป่วยหรือญาติ และความคิดเห็นของแพทย์ผู้รักษา และหากผู้ป่วยรายใดอาการทางจิตยังไม่ดีขึ้น สามารถเข้ารับการรักษาด้วย ECT ต่อเนื่องหลังสิ้นสุดการศึกษาได้

## การรวบรวมข้อมูล ( Data Collection )

### ข้อมูลการประเมินผู้ป่วยเบื้องต้น

ผู้ทำการศึกษาให้ผู้ป่วยหรือญาติเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาใน ใบยินยอมเข้าร่วม การศึกษา และ ทำการเก็บข้อมูลการประเมินผู้ป่วยเบื้องต้น บันทึกในแบบประเมินผู้ป่วยเบื้องต้น ซึ่งประกอบด้วยชื่อ ,นามสกุล, เลขที่ผู้ป่วย,เพศ, อายุ,สถานภาพสมรส, เชื้อชาติ ,ศาสนา, การศึกษา ,อาชีพ ชื่อญาติที่สามารถติดต่อได้,เบอร์โทรศัพท์,น้ำหนัก,ประวัติการแพ้ยา ,ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น,อายุที่เริ่มป่วยเป็น schizophrenia ,ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มป่วย , ระยะเวลาที่ป่วยของ episode ปัจจุบัน ,subtype ของschizophrenia,ยาที่ใช้ในปัจจุบัน,จำนวน ครั้งที่เคยทำ ECT , ระยะเวลาการทำ ECT ครั้งสุดท้าย ,คะแนนจากHAM-Dนอกจากนี้ยังมีข้อมูล เกี่ยวกับการทำ ECT ครั้งนี้ดังนี้ คือ กลุ่มการศึกษาที่ผู้ป่วยเข้าร่วม(กลุ่ม A หรือ B) ,วันที่เริ่มการทำ ECT ,วันสุดท้ายที่ทำ ECT ,จำนวนครั้งที่ทำ MMECT,ยาอื่นที่ใช้ร่วมในระหว่างการศึกษา, ระยะเวลาทั้งหมดที่ใช้ในการทำ ECTครั้งนี้,ขนาดยาQuetiapineที่ได้รับโดยเฉลี่ยต่อวัน

### ข้อมูลการให้ยา Anesthetic agents และ การทำ ECT

บันทึกลงใน ECT report sheet โดยมีข้อมูลด้าน ปริมาณยา Thiopental, Succinylcholine ที่ใช้ , ชนิดการทำ ECT (single or multiple ) ,frequency , pulse width , pulse duration ,seizure duration , ลักษณะที่ชัก , ความรุนแรงของการชัก

### ข้อมูลด้านการประเมิน memory จาก WMS

ส่วน logical memory I,II บันทึกลงในใบประเมิน Wechsler Memory Scale ส่วน digit span บันทึกลงในแบบประเมินผู้ป่วยเบื้องต้น



ข้อมูลด้านmemory จาก ADAS ส่วน *word recall task, delayed recall*  
บันทึกลงในใบworksheet (ADAS)

ข้อมูลด้านการประเมินความรุนแรงของโรคโดยใช้ *BPRS*  
บันทึกลงในแบบประเมิน BPRS

ข้อมูลด้านผลข้างเคียงจากยาจาก *UKU Side Effect Rating Scale*  
บันทึกลงในใบ UKU Side Effect Rating Scale

ข้อมูลด้านการประเมิน *cognitive function* จากMMSE  
บันทึกลงในใบประเมิน MMSE

ข้อมูลจาก *Reaction time test*  
บันทึกลงในแบบประเมินผู้ป่วยเบื้องต้น

ข้อมูลจาก *Trailmaking test* บันทึกลงในใบประเมิน Trailmaking test

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

### การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน

#### Descriptive statistics

นำข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ, อายุที่เริ่มป่วยเป็น schizophrenia ,ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มป่วย ,ระยะเวลาที่ป่วยของ episode ปัจจุบัน , ระยะเวลาการทำ ECT ครั้งสุดท้าย ,ค่าคะแนนของแบบประเมินทั้งหมดก่อนการทำ ECT มาวิเคราะห์หาค่า mean  $\pm$  SD ของกลุ่ม นำเสนอในรูปแบบตาราง

นำข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ,การศึกษา,อาชีพ,subtype ของ schizophrenia ,จำนวนครั้งที่เคยทำ ECT มาวิเคราะห์หาค่า proportion ของกลุ่ม

#### Inferential statistics

วิเคราะห์ความแตกต่างของค่า means ที่ได้จากข้อมูลเชิงปริมาณ ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยใช้ unpaired t-test นำเสนอค่า p value ในรูปแบบตาราง

วิเคราะห์ความแตกต่างของ proportion ที่ได้จากข้อมูลเชิงคุณภาพระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยใช้ chi square นำเสนอค่า p value ในรูปแบบตาราง

### การวิเคราะห์ประสิทธิผลของการให้ยา Donepezil

วัดจาก ADAS score (แยกตามคะแนน word recall task ,delayed recall) , Wechsler Memory Scale (แยกตามคะแนน digit span, logical memory I,II),Reaction time score, trailmaking score และวัดจากMMSE score โดยสรุปข้อมูลในรูปแบบ mean  $\pm$  SD

วิเคราะห์ความแตกต่างของ ADAS score (แยกตามคะแนน word recall task , delayed recall) ,Wechsler Memory Scale (logical memory I,II) ,trailmaking score , และ MMSE score ในแต่ละกลุ่ม ก่อนการให้ยา donepezil หรือ placebo และเมื่อให้ยาไปจน ECT ครบ 6 และ 12 ครั้ง ตามลำดับ ด้วย paired t-test นำเสนอข้อมูลในรูปแบบตาราง

วิเคราะห์ความแตกต่างของ ADAS score (ตามคะแนน word recall task , delayed recall) ,Wechsler Memory Scale (logical memory I,II) ,trailmaking score และ MMSE score ระหว่างกลุ่มทั้งสอง เมื่อทำ ECT ครบ 6 และ 12 ครั้ง ด้วย ANCOVAนำเสนอในรูปแบบตาราง

วิเคราะห์ความแตกต่างของ reaction time และ digit spanในแต่ละกลุ่ม ก่อนการให้ยา donepezil หรือ placebo และเมื่อได้รับ ECT ไปครบ 2,4,6,8,10,12 ครั้ง ด้วย paired t-test นำเสนอในรูปแบบกราฟ

วิเคราะห์ความแตกต่างของ reaction time และ digit span ระหว่างสองกลุ่มเมื่อทำ ECT ครบ 2,4,6,8,10,12 ครั้งด้วย ANCOVAนำเสนอในรูปแบบตาราง

วิเคราะห์การมี severe cognitive impairmentจากการทำECTตามMMSE score ที่น้อยกว่า 24 จนต้องยุติการศึกษาโดยใช้ survival curveและวิเคราะห์ความแตกต่างของsurvival curveระหว่างสองกลุ่มโดยใช้ Tarone Ware analysis

#### การวัดประสิทธิผลของการรักษาอาการทางจิต

วิเคราะห์ความแตกต่างของ BPRS score ในแต่ละกลุ่ม ก่อนการทำ ECT และเมื่อทำ ECTจน ครบ 6 และ 12 ครั้ง ตามลำดับ ด้วย paired t-test นำเสนอข้อมูลในรูปแบบตาราง

วิเคราะห์ความแตกต่างของBPRS scoreระหว่างกลุ่มเมื่อ ECTครบ6 และ12 ครั้งด้วย unpaired t-test นำเสนอในรูปแบบตาราง

#### การวิเคราะห์ผลข้างเคียง

วัดจากThe UKU Side Effects Rating Scaleโดยวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงแต่ละชนิด ระหว่างสองกลุ่มโดยใช้ chi square นำเสนอข้อมูลในรูปแบบตาราง

#### ยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมในระหว่างการศึกษา

สรุปขนาดยา Quetiapineโดยเฉลี่ย ที่ผู้ป่วยใช้ในระหว่างการศึกษาในรูปแบบ mean  $\pm$  SD วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มโดย unpaired t-test

สรุปข้อมูลยาอื่นแต่ละชนิดที่ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มใช้ ในรูปสัดส่วนของผู้ป่วยนำเสนอในรูปแบบตาราง



## งบประมาณ ( Budget )

### หมวดค่าใช้สอย

ค่าสื่อสาร	500	บาท
ค่าถ่ายเอกสาร	1,000	บาท
ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ และ ECT	43,600	บาท

### หมวดค่าวัสดุ

ยา Donepezil (5mg)	ได้รับสนับสนุนจากบริษัท Eisai	
ยา Seroquel (200 mg)	ได้รับสนับสนุนจากบริษัท AstraZeneca	
ยา placebo (เม็ดละ 3บาท จำนวน 252 เม็ด)	756	บาท
ค่าเครื่องเขียน กระดาษ และแบบพิมพ์	1,500	บาท

รวม 47,356 บาท

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

#### ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยโรคจิตเภทในระยะ active phase ที่แพทย์เลือกใช้ ECT ในการรักษาและญาติยินยอมที่จะให้ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา จำนวนทั้งหมด 20 คน เป็นกลุ่มทดลองจำนวน 10 คน และกลุ่มควบคุม จำนวน 10 คน ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกก่อนการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงไว้ดังตารางที่ 1 และตารางที่ 2 ตามลำดับ

มีผู้ป่วยหนึ่งรายในกลุ่มทดลองที่ได้รับ Donepezil เป็นโรคความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยรายอื่นๆไม่พบว่ามีโรคประจำตัวทางกายใดๆ และไม่พบว่ามีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดๆที่ผิดปกติ

ระหว่างการศึกษามีผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง 1 ราย ที่ต้องออกจากการศึกษาที่กำหนดหลังจากทำ ECT ไปแล้ว 8 ครั้ง เนื่องจากมี severe cognitive impairment และมีผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 5 ราย ที่ต้องออกจากการศึกษาที่กำหนด เนื่องจากมี severe cognitive impairment เช่นกัน โดยออกจากการศึกษาหลังจากทำ ECT ไปแล้ว 6 ครั้งจำนวน 2 คน , 8 ครั้ง จำนวน 3 คน

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนการรักษา

Characteristics	Donepezil	Placebo	p Value between group
	(n=10)	(n=10)	
	คน/ร้อยละ mean±SD	คน/ร้อยละ mean±SD	
เพศ			1.00 <sup>a</sup>
ชาย	5/50	4/40	
หญิง	5/50	6/60	
อายุ(ปี)	29.6±8.03	35.5±8.55	0.129 <sup>b</sup>
สถานภาพสมรส			1.00 <sup>a</sup>
โสด	9/90	10/100	
มีคู่	1/10	0/0	
เชื้อชาติ			1.00 <sup>a</sup>
ไทย	9/90	9/90	
จีน	1/10	1/10	
อาชีพ			1.00 <sup>a</sup>
ไม่ประกอบอาชีพ	7/70	7/70	
ประกอบอาชีพ	3/30	3/30	
การศึกษา			1.00 <sup>a</sup>
ประถม	1/10	1/10	
มัธยมขึ้นไป	9/90	9/90	

a. Fisher's exact test, two-tailed

b. Unpaired t-test, two-tailed

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนการรักษา

Characteristics	Donepezil		Placebo		p Value between group
	(n=10)		(n=10)		
	คน/ร้อยละ	mean±SD	คน/ร้อยละ	mean±SD	
ประเภทผู้ป่วย					1.00 <sup>a</sup>
ผู้ป่วยนอก	2/20		3/30		
ผู้ป่วยใน	8/80		7/70		
schizophrenic subtype					1.00 <sup>a</sup>
paranoid	9/90		9/90		
disorganized	1/10		1/10		
age of onset		21.90±4.70		26.60±6.34	0.076 <sup>b</sup>
ระยะเวลาที่เริ่มป่วย (ปี)		7.75±8.18		8.90±6.15	0.727 <sup>b</sup>
ระยะเวลาป่วยปัจจุบัน (วัน)		33.50±29.40		95.8±114.60	0.116 <sup>b</sup>
จำนวนครั้งที่เคยทำ ECT(ครั้ง)		12.00±0.00(n=2)		18 (n=1)	
เวลาหลัง ECTครั้งสุดท้าย(เดือน)		6.50±7.10 (n=2)		13 (n=1)	
ค่า BPRS		18.30±5.19		18.50±4.09	0.925 <sup>b</sup>
ค่า HAM-D		4.80±1.75		5.10±1.52	0.688 <sup>b</sup>
ค่า MMSE		24.50±3.34		24.90±3.93	0.809 <sup>b</sup>
Time orientation		4.1±1.3		3.5±1.7	0.388 <sup>b</sup>
Place orientation		5.0±0.0		4.9±0.3	0.343 <sup>b</sup>
Immediate memory		3.0±0.0		3.0±0.0	-
Concentration		2.3±1.6		2.6±1.9	0.709 <sup>b</sup>
Naming object		2.0±0.0		2.0±0.0	-
Recall object		1.4±1.3		1.6±1.2	0.728 <sup>b</sup>
Repeat phrase		1.0±0.0		1.0±0.0	-
Praxis		4.0±0.0		4.0±0.0	-
Writing		0.9±0.3		0.7±0.5	0.200 <sup>b</sup>
Visuospatial		0.8±0.4		0.7±0.5	0.100 <sup>b</sup>
ค่า word recall		6.50±1.61		6.03±1.75	0.543 <sup>b</sup>
ค่า delay recall		5.30±2.71		4.60±2.01	0.520 <sup>b</sup>
ค่า logical memory I		11.00±8.27		12.10±7.67	0.761 <sup>b</sup>
ค่า logical memory II		8.20±7.84		7.10±6.47	0.736 <sup>b</sup>
ค่า trailmaking A		73.90±28.19		57.50±32.94	0.247 <sup>b</sup>
ค่า trailmaking B		175.50±125.97		195.50±114.95	0.715 <sup>b</sup>

ตารางที่ 2 (ต่อ) ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนการรักษา

Characteristics	Donepezil		Placebo		p Value between group
	(n=10)		(n=10)		
	คน/ร้อยละ	mean±SD	คน/ร้อยละ	mean±SD	
ค่า reaction time		384.70±160.69		510.30±411.28	0.387 <sup>b</sup>
ค่า digit forward		10.00±1.82		11.2±1.23	0.102 <sup>b</sup>
ค่า digit backward		4.30±1.49		5.6±2.12	0.130 <sup>b</sup>

a. Fisher's exact test, two-tailed

b. Unpaired t-test, two-tailed

จากตารางที่ 1 และ 2 ซึ่งแสดง ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกทั้งหมดก่อนการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ทั้งในด้านเพศ, อายุ, สถานภาพสมรส, เชื้อชาติ, อาชีพ, การศึกษา, ประเภทผู้ป่วยนอกหรือใน, schizophrenic subtype, age of onset, ระยะเวลาที่ป่วย และค่า cognitive score ต่างๆ

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## Efficacy

### *Between-treatment group comparison(complete case)*

#### Cognitive function ด้านต่างๆ

เปรียบเทียบ cognitive function ด้านต่างๆ ระหว่างกลุ่มทดลอง และ กลุ่มควบคุม โดยใช้ค่า MMSE, MMSE แต่ละ item , word recall, delay recall ,logical memory I และ II ,trailmaking A และ B เมื่อทำ ECT ครบ 6 และ 12 ครั้ง แสดงดังตารางที่ 3 และ 4 ตามลำดับ

**ตารางที่ 3** Between-treatment group comparison of various cognitive means after 6<sup>th</sup> ECT

Measure	Donepezil(n=10)	Placebo(n=10)	P value between group
	Mean± SD	Mean± SD	
<b>MMSE score(all)</b>			
Baseline	24.50±3.34	24.90±3.93	0.809 <sup>a</sup>
6 <sup>th</sup> ECT	21.30±3.47	21.80±3.39	0.415 <sup>b</sup>
<b>MMSEscore(item)6<sup>th</sup>ECT</b>			
Time orientation	2.2±1.5	1.9±1.1	0.404 <sup>b</sup>
Place orientation	4.7±0.9	4.6±0.7	0.358 <sup>b</sup>
Immediate memory	3.0±0.0	3.0±0.0	-
Concentration	1.8±1.5	2.6±2.1	0.158 <sup>b</sup>
Naming object	2.0±0.0	2.0±0.0	-
Recall object	0.7±1.1	0.9±1.3	0.379 <sup>b</sup>
Repeat phrase	1.0±0.0	1.0±0.0	-
Praxis	4.0±0.0	4.0±0.0	-
Writing	1.0±0.0	0.8±0.4	0.171 <sup>b</sup>
Visuospatial	0.9±0.3	1.0±0.0	0.105 <sup>b</sup>
<b>Word recall</b>			
Baseline	6.50±1.61	6.03±1.75	0.543 <sup>a</sup>
6 <sup>th</sup> ECT	5.36±1.65	5.80±1.62	0.208 <sup>b</sup>
<b>Delay recall</b>			
Baseline	5.30±2.71	4.60±2.01	0.520 <sup>a</sup>
6 <sup>th</sup> ECT	1.70±1.77	2.30±2.11	0.193 <sup>b</sup>

ตารางที่3(ต่อ) Between-treatment group comparison of various cognitive means after 6<sup>th</sup>ECT

Measure	Donepezil(n=10)	Placebo(n=10)	P value between group
	Mean± SD	Mean± SD	
Logical memory I			
Baseline	11.00±8.27	12.10±7.66	0.761 <sup>a</sup>
6 <sup>th</sup> ECT	8.30±7.41	9.70±6.73	0.375 <sup>b</sup>
Logical memory II			
Baseline	8.20±7.84	7.10±6.47	0.736 <sup>a</sup>
6 <sup>th</sup> ECT	2.10±5.13	2.50±4.38	0.325 <sup>b</sup>
Trailmaking A			
Baseline	73.90±28.19	57.5±32.93	0.247 <sup>a</sup>
6 <sup>th</sup> ECT	86.50±59.49	59.00±24.59	0.216 <sup>b</sup>
Trailmaking B			
Baseline	175.50±125.97	195.50±114.95	0.715 <sup>a</sup>
6 <sup>th</sup> ECT	297.00±205.71	184.00±103.59	0.035 <sup>b,*</sup>

a. unpaired t- test , two tailed

b. ANCOVA ,one tailed

\* p< 0.05 between treatment group comparison

จากตารางที่ 3 พบว่า หลัง ECT ครบ 6 ครั้ง กลุ่มทดลองมีค่า trailmaking B สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) โดยค่า cognitive score อื่นๆไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ( $p \geq 0.05$ )

ศูนย์บริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 Between-treatment group comparison of various cognitive means  
after 12<sup>th</sup> ECT

Measure	Donepezil(n=9)	Placebo(n=5)	P value between group
	Mean± SD	Mean± SD	
<b>MMSE score</b>			
Baseline	24.50±3.34	24.90±3.93	0.809 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	22.33±3.35	18.60±3.97	0.022 <sup>b,*</sup>
<b>MMSE score(item) 12<sup>th</sup> ECT</b>			
Time orientation	2.1±1.1	0.83±1.2	0.056 <sup>b</sup>
Place orientation	4.56±1.3	4.5±0.8	0.411 <sup>b</sup>
Immediate memory	3.0±0.0	3.0±0.0	-
Concentration	2.1±1.8	1.3±1.9	0.214 <sup>b</sup>
Naming object	2.0±0.0	2.0±0.0	-
Recall object	1.4±1.3	0.5±1.2	0.077 <sup>b</sup>
Repeat phrase	1.0±0.0	1.0±0.0	-
Praxis	4.0±0.0	4.0±0.0	-
Writing	1.0±0.0	0.7±0.5	0.156 <sup>b</sup>
Visuospatial	1.0±0.0	1.0±0.0	-
<b>Word recall</b>			
Baseline	6.50±1.61	6.03±1.75	0.543 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	6.44±1.72	5.33±3.27	0.372 <sup>b</sup>
<b>Delay recall</b>			
Baseline	5.30±2.71	4.60±2.01	0.520 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	1.89±1.90	1.20±1.79	0.435 <sup>b</sup>
<b>Logical memory I</b>			
Baseline	11.00±8.27	12.10±7.66	0.761 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	10.77±7.77	6.20±8.76	0.213 <sup>b</sup>
<b>Logical memory II</b>			
Baseline	8.20±7.84	7.10±6.47	0.736 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	1.33±2.91	1.60±3.58	0.175 <sup>b</sup>



ตารางที่ 4 (ต่อ) Between-treatment group comparison of various cognitive means after 12<sup>th</sup> ECT

Measure	Donepezil(n=9)	Placebo(n=5)	P value between group
	Mean± SD	Mean± SD	
Trailmaking A			
Baseline	73.90±28.19	57.5±32.93	0.247 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	65.44±24.07	131.00±134.65	0.042 <sup>b,*</sup>
Trailmaking B			
Baseline	175.50±125.97	195.50±114.95	0.715 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	250.00±176.41	353.00±249.46	0.341 <sup>b</sup>

a. unpaired t- test , two tailed

b. ANCOVA ,one tailed

\* p< 0.05 between treatment group comparison

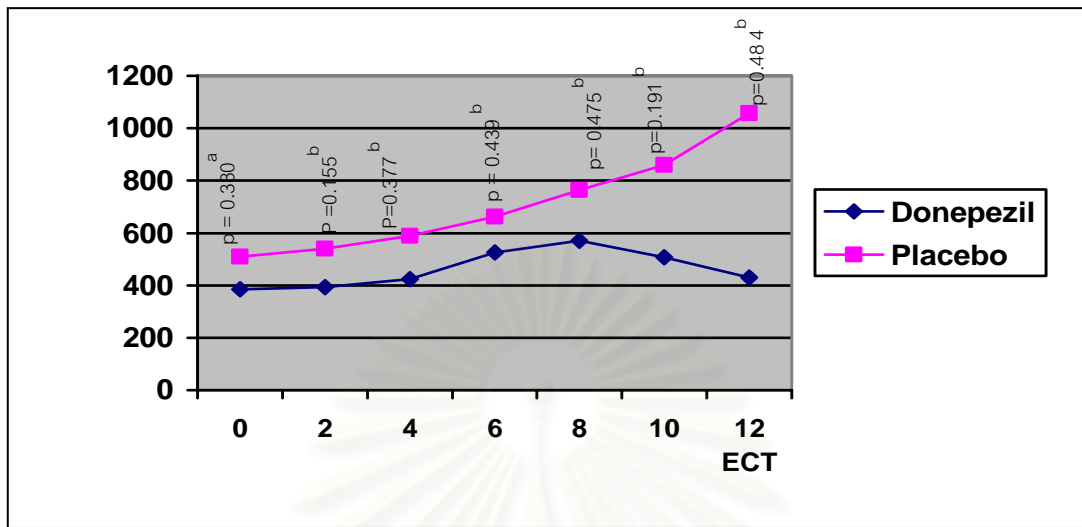
จาก ตารางที่ 4 พบว่า หลัง ECT ครั้งที่ 12 กลุ่มทดลองมีค่า MMSE สูงกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) และมีค่า trailmaking A ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติเช่นกัน (p<0.05) โดยที่ค่า cognitive score อื่นๆไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม

#### Attention

เมื่อเปรียบเทียบค่า reaction time และ digit span หลัง ECTครั้งที่ 2,4,6,8,10 และ 12 ได้ผลดังรูปที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

ศูนย์วิจัยนวัตกรรมการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

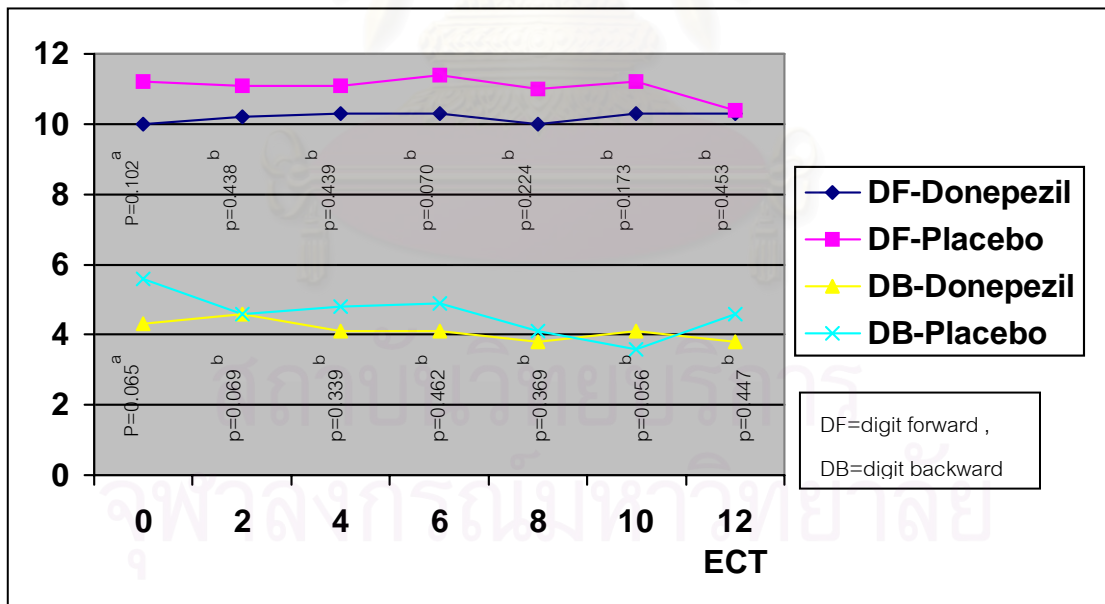
รูปที่ 1 แสดง reaction time หลังทำ ECT แต่ละครั้งเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม  
Reaction time(seconds)



a. Unpaired t-test ,two tailed

b. ANCOVA ,one tailed , between treatment after 2<sup>nd</sup>,4<sup>th</sup>,6<sup>th</sup>,8<sup>th</sup>,10<sup>th</sup>,12<sup>th</sup> ECT

รูปที่ 2 แสดง digit span score หลังทำ ECT แต่ละครั้งเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม  
Digit span score



a. Unpaired t-test ,two tailed

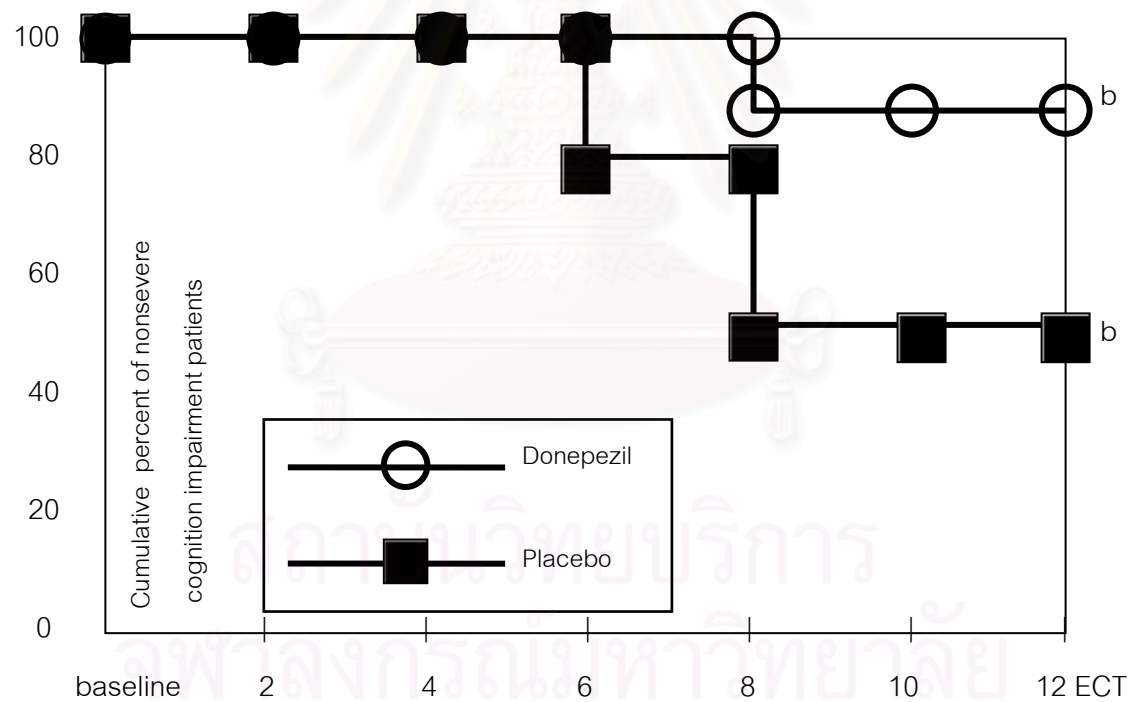
b. ANCOVA , one tailed , between treatment after 2<sup>nd</sup>,4<sup>th</sup>,6<sup>th</sup>,8<sup>th</sup>,10<sup>th</sup>,12<sup>th</sup> ECT

จากรูปที่ 1 และ 2 พบว่า ค่า reaction time และ ค่า digit span หลังทำ ECT แต่ละครั้งไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p \geq 0.05$ )

### Survival analysis, between- treatment group comparison

ในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่สามารถอยู่จนจบการศึกษา คือทำ ECT ครบ 12 ครั้งได้เนื่องจากมี severe cognitive impairment ที่ระยะเวลาต่างๆกันไป โดยใช้เกณฑ์การภาวะสับสน หรือหลงลืมมากติดต่อกันเกิน 1 วัน โดย ค่า MMSE น้อยกว่า 24 คะแนน ผลปรากฏว่ามีผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง 1 ราย ที่ต้องออกจากการศึกษาที่กำหนดหลังจากทำ ECT ไปแล้ว 8 ครั้ง และมีผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 5 ราย ที่ต้องออกจากการศึกษาที่กำหนด โดยออกจากการศึกษาหลังจากทำ ECT ไปแล้ว 6 ครั้งจำนวน 2 คน , 8 ครั้ง จำนวน 3 คน เมื่อนำผลที่ได้มาสร้างเป็น survival curve แสดงความสัมพันธ์ของเวลากับสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่มี severe cognitive impairment ดังแสดงในรูปที่ 3

**รูปที่ 3** survival curves<sup>a</sup> แสดงความสัมพันธ์ของเวลากับสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่มี severe cognitive impairment



- a. Kaplan-Meier survival curves  
 b. The two survival curves are significantly different (Tarone Ware statistic = 3.87, df=1, p=0.0492)

จากรูปที่ 3 พบว่า survival curve ของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

*Intention-to-treat analysis ,between-treatment group comparison*

Cognitive function ด้านต่างๆ

เมื่อทำ intention to treat analysis โดยนำ cognitive score ครั้งสุดท้ายก่อนออกจาก การศึกษาของผู้ป่วยที่มี severe cognitive impairment มาวิเคราะห์ร่วมด้วย เปรียบเทียบผล cognitive score ระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม เมื่อทำ ECT ครบ 12 ครั้ง โดยใช้ ANCOVA ได้ผลดังตารางที่ 5

**ตารางที่ 5** Intention-to-treat analysis between-treatment group comparison of various cognitive means after 12<sup>th</sup> ECT

Measure	Donepezil(n=10)	Placebo(n=10)	P value between group
	Mean± SD	Mean± SD	
<b>MMSE score</b>			
Baseline	24.50±3.34	24.90±3.93	0.809 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	22.33±3.35	18.60±3.31	0.002 <sup>b,*</sup>
<b>MMSE score (item) 12<sup>th</sup> ECT</b>			
Time orientation	1.9±1.2	1.0±1.4	0.122 <sup>b</sup>
Place orientation	4.6±1.3	4.3±1.1	0.249 <sup>b</sup>
Immediate memory	3.0±0.0	3.0±0.0	-
Concentration	2.0±1.7	1.2±1.6	0.086 <sup>b</sup>
Naming object	2.0±0.0	2.0±0.0	-
Recall object	1.3±1.3	0.4±0.9	0.018 <sup>b,*</sup>
Repeat phrase	1.0±0.0	1.0±0.0	-
Praxis	4.0±0.0	4.0±0.0	-
Writing	0.9±0.3	0.8±0.4	0.467 <sup>b</sup>
Visuospatial	0.9±0.3	1.0±0.0	0.105 <sup>b</sup>
<b>Word recall</b>			
Baseline	6.50±1.61	6.03±1.75	0.543 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	6.44±1.72	5.73±2.30	0.477 <sup>b</sup>
<b>Delay recall</b>			
Baseline	5.30±2.71	4.60±2.01	0.520 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	1.89±1.90	0.60±1.35	0.107 <sup>b</sup>

ตารางที่ 5 (ต่อ) Intention-to-treat analysis between-treatment group comparison of various cognitive means after 12<sup>th</sup> ECT

Measure	Donepezil(n=10)	Placebo(n=10)	P value between treatment
	Mean± SD	Mean± SD	
Logical memory I			
Baseline	11.00±8.27	12.10±7.66	0.761 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	10.77±7.77	8.00±7.09	0.212 <sup>b</sup>
Logical memory II			
Baseline	8.20±7.84	7.10±6.47	0.736 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	1.33±2.91	0.80±2.53	0.423 <sup>b</sup>
Trailmaking A			
Baseline	73.90±28.19	57.5±32.93	0.247 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	65.44±24.07	92.00±99.53	0.156 <sup>b</sup>
Trailmaking B			
Baseline	175.50±125.97	195.50±114.95	0.715 <sup>a</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	250.00±176.41	262.00±207.63	0.287 <sup>b</sup>

a. unpaired t- test , two tailed

b. ANCOVA, one tailed

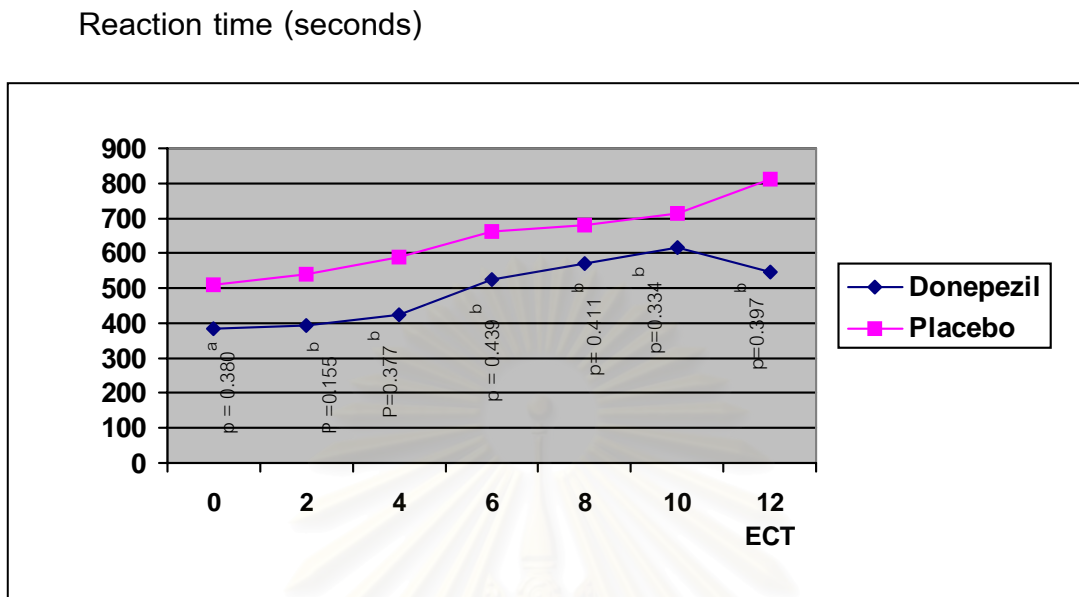
\* p< 0.05 between treatment group comparison

จากตารางที่ 5 โดย intention- to -treat analysis พบว่า กลุ่มทดลอง มีค่า MMSE score สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( p<0.05) โดย item ของ MMSE ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ คือ ค่า recall object เท่านั้น ในขณะที่ ค่า word recall, delay recall , logical memory I , logical memory II , trailmaking A และ trailmaking B ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม

#### Attention

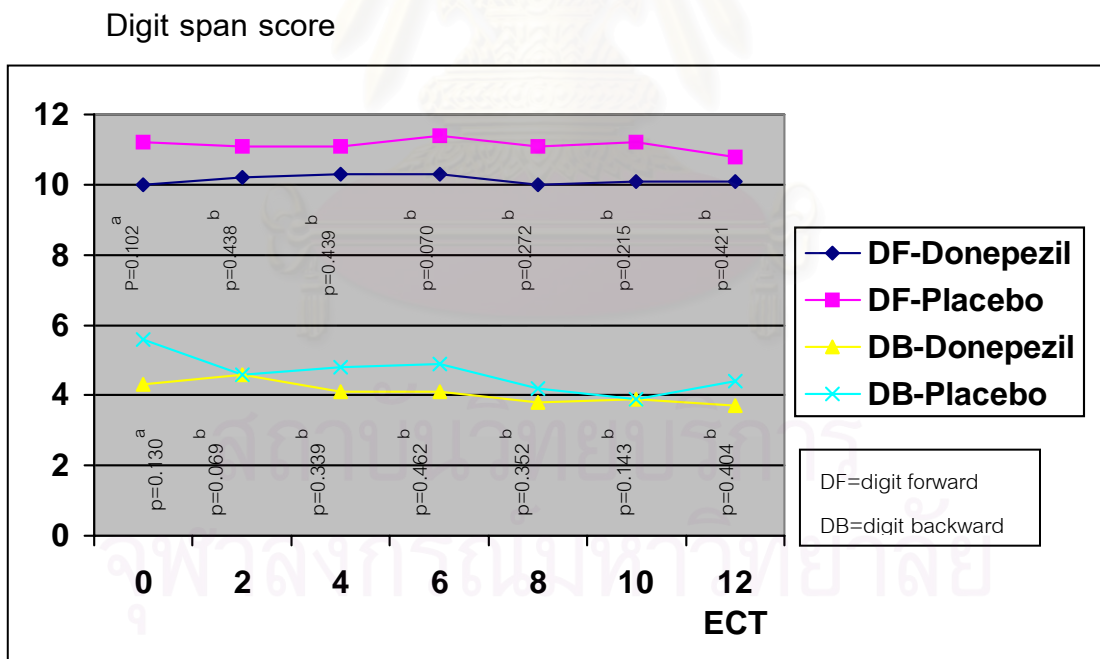
เมื่อเปรียบเทียบค่า reaction time และ digit span ระหว่างสองกลุ่มหลังทำ ECT 2,4,6,8,10 และ 12 ครั้ง ได้ผลดังรูปที่ 4 และ 5 ตามลำดับ

รูปที่ 4 Intention-to-treat analysis แสดง reaction time หลังทำ ECT แต่ละครั้งเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม



- a. Unpaired t-test ,two tailed
- b. ANCOVA, one tailed , between treatment after 2<sup>nd</sup>,4<sup>th</sup>,6<sup>th</sup>,8<sup>th</sup>,10<sup>th</sup>,12<sup>th</sup> ECT

รูปที่ 5 Intention-to-treat แสดง digit span score หลังทำ ECT แต่ละครั้งเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม



- a. Unpaired t-test ,two tailed
- b. ANCOVA ,one tailed , between treatment after 2<sup>nd</sup>,4<sup>th</sup>,6<sup>th</sup>,8<sup>th</sup>,10<sup>th</sup>,12<sup>th</sup> ECT

จากรูปที่ 4 และ 5 intention-to-treat analysis พบว่า ค่า reaction time และ digit span หลังทำ ECT แต่ละครั้งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ( $p \geq 0.05$ )



*Within-treatment group comparison(complete case)*

Cognitive functionด้านต่างๆ

การเปลี่ยนแปลงของ cognitive score ต่างๆ ระหว่างก่อนได้รับยา และเมื่อได้รับยาไปจน ECT ครบ 6 และ 12 ครั้ง ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มนั้น แสดงในตารางที่ 6 และ 7 ตามลำดับดังนี้

**ตารางที่ 6** Within-treatment group comparison of various cognitive means after 6<sup>th</sup> ECT

Measure	Donepezil , n=10 (mean±SD)		Placebo,n=10 (mean±SD)	
	Baseline	6 <sup>th</sup> ECT	Baseline	6 <sup>th</sup> ECT
MMSE (all)	24.50±3.34	21.30±3.47**	24.90±3.93	21.8±3.39**
Time orientation	4.1±1.3	2.2±1.5 **	3.5±1.7	1.9±1.1*
Place orientation	5.0±0.0	4.7±0.9	4.9±0.3	4.6±0.7
Immediate memory	3.0±0.0	3.0±0.0	3.0±0.0	3.0±0.0
Concentration	2.3±1.0	1.8±1.5	2.6±1.9	2.6±2.1
Naming object	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0
Recall object	1.4±1.3	0.7±1.1	1.6±1.2	0.9±1.3
Repeat phrase	1.0±0.0	1.0±1.0	1.0±0.0	1.0±1.0
Praxis	4.0±0.0	4.0±4.0	4.0±0.0	4.0±4.0
Writing	0.9±0.3	1.0±0.0	0.7±0.5	0.8±0.4
Visuospatial	0.8±0.4	0.9±0.3	0.7±0.5	1.0±0.0
Word recall	6.49±1.61	5.36±1.65	6.03±1.75	5.80±1.62
Delay recall	5.30±2.71	1.70±1.77**	4.60±2.01	2.30±2.11**
Logical memoryI	11.00±8.27	8.30±7.41	12.10±7.67	9.70±6.73
Logical memoryII	8.20±7.84	2.10±5.13*	7.10±6.47	2.50±4.38*

ตารางที่ 6(ต่อ) Within-treatment group comparison of various cognitive means after 6<sup>th</sup> ECT

Measure	Donepezil , n=10 (mean±SD)		Placebo,n=10 (mean±SD)	
	Baseline	6 <sup>th</sup> ECT	Baseline	6 <sup>th</sup> ECT
Trailmaking A	73.90±28.19	86.50±59.49	57.50±32.94	59.00±24.59
Trailmaking B	175.50±125.97	297.00±205.71	195.50±114.95	184.00±103.06

\* Paired t-test ,  $p < 0.05$  compared with baseline

\*\* Paired t-test ,  $p < 0.01$  compared with baseline

จากตารางที่ 6 พบว่า หลัง ECT ครั้งที่ 6 ผู้ป่วยกลุ่มทดลอง มีค่า MMSE ,time orientation item ของ MMSE ,delay recall และ logical memory II score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ baseline (  $p < 0.05$ ) เช่นเดียวกับกลุ่มควบคุม ที่มีค่า MMSE ,time orientation item ของ MMSE ,delay recall และ logical memory II score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ baseline เช่นกัน (  $p < 0.05$ )

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 Within-treatment group comparison of various cognitive means after 12<sup>th</sup> ECT

Measure	Donepezil , n=9 (mean±SD)		Placebo,n=5 (mean±SD)	
	Baseline	12 <sup>th</sup> ECT	Baseline	12 <sup>th</sup> ECT
MMSE	24.78±3.42	22.33±3.35**	23.60±4.10	18.60±3.94*
Time orientation	4.0±1.3	2.11±1.1 **	3.0±0.2	0.8±1.2 *
Place orientation	5.0±0.0	4.6±1.3	4.8±0.4	4.5±0.8
Immediate memory	3.0±0.0	3.0±0.0	3.0±0.0	3.0±0.0
Concentration	2.4±1.7	2.1±1.8	2.3±1.8	1.3±1.9
Naming object	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0
Recall object	1.6±1.3	1.4±1.3	1.3±1.2	0.5±1.2
Repeat phrase	1.0±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0
Praxis	4.0±0.0	4.0±0.0	4.0±0.0	4.0±0.0
Writing	0.9±0.3	1.0±0.0	0.5±0.5	0.7±0.5
Visuospatial	0.9±0.3	1.0±0.0	0.7±0.5	1.0±0.0
Word recall	6.74±1.51	6.44±1.72	5.60±0.98	5.33±3.27
Delay recall	5.56±2.74	1.89±1.90**	3.60±1.82	1.20±1.79**
Logical memory I	11.67±8.49	10.78±7.77	9.40±6.73	6.20±8.76
Logical memory II	8.78±8.09	1.33±2.92*	4.40±4.98	1.60±3.58
Trailmaking A	71.00±28.27	65.44±24.07	64.00±41.74	131.00±134.65
Trailmaking B	142.79±76.20	250.00±176.41	227.00±157.27	353.00±249.46

\* Paired t-test , p<0.05 compared with baseline

\*\* Paired t-test , p<0.01 compared with baseline

จากตารางที่ 7 พบว่าหลังทำ ECT 12 ครั้ง กลุ่มทดลองมีค่า MMSE ,time orientation item ของ MMSE, delay recall และ logical memory II score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ baseline (p<0.05) ในขณะที่ กลุ่มควบคุมมีค่า MMSE ,time orientation item ของ MMSE และ delay recall ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ baseline (p<0.05)

### Attention

เมื่อวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของ reaction time และ digit span ระหว่างก่อนการให้ยา และเมื่อให้ยาไปจน ECT ครบ 2,4,6,8 ,10 และ 12 ครั้ง ได้ผลดังตารางที่ 8 , 9

**ตารางที่ 8** แสดงค่า reaction time ,digit span score ของกลุ่ม Donepezil ที่เวลาต่างๆ เปรียบเทียบกับ baseline \*

Measure	ECT						
	baseline	2	4	6	8	10	12
Reaction time	384.7±160.7	393.1±133.4	423.9±223.9	525.3±412.6	569.5±462.7	506.6±496.2	429.0±234.7
Digit forward	10.0±1.8	10.2±1.5	10.3±1.6	10.3±1.3	10.0±1.4	10.3±1.5	10.3±1.4
Digit backward	4.3±1.5	4.6±1.4	4.1±1.4	4.1±1.7	3.8±1.1	4.1±0.9	3.9±0.9

\* Paired t-test ,  $p \geq 0.05$  compared with baseline

**ตารางที่ 9** แสดงค่า reaction time ,digit span score ของกลุ่ม placebo ที่เวลาต่างๆ เปรียบเทียบกับ baseline

Measure	ECT						
	baseline	2	4	6	8	10	12
Reaction time	510.3±411.3	539.9±369.4	587.8±502.0	662.7±602.5	764.4±643.0	859.2±774.4	1058.4±1096.2
Digit forward	11.2±1.2	11.1±1.4	11.1±1.4	11.4±0.8	11.0±1.1	11.2±1.3	10.4±1.3
Digit backward	5.6±2.1	4.6±1.5 *	4.8±2.3	4.9±2.3	4.1±1.8	3.6±0.9	4.6±3.1

\* Paired t-test ,  $p < 0.05$  compared with baseline

จากตารางที่ 8 และ 9 พบว่าทั้งกลุ่มทดลอง และ กลุ่มควบคุม ไม่มีการลดลงของค่า reaction time และ digit span ที่มีความสำคัญทางสถิติ ( $p \geq 0.05$ ) หลังทำ ECT ในแต่ละครั้ง ยกเว้น ค่า digit backward หลัง ECT ครั้งที่ 2 ของกลุ่ม placebo ที่มีค่าลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

*Intention-to-treat, within-treatment group comparison*

Cognitive function ด้านต่างๆ

เมื่อทำ intention to treat analysis โดยนำ cognitive score ครั้งสุดท้ายก่อนออกจาก การศึกษาของผู้ป่วยที่มี severe cognitive impairment มาวิเคราะห์ร่วมกับด้วย เปรียบเทียบผล cognitive score เมื่อทำ ECT ครบ 12 ครั้ง กับค่า baseline โดยใช้ paired t-test ได้ผลดังตาราง ที่ 10

**ตารางที่ 10** Intention-to-treat analysis within-treatment group comparison of various cognitive means after 12<sup>th</sup> ECT

Measure	Donepezil , n=10 (mean±SD)		Placebo,n=10 (mean±SD)	
	Baseline	12 <sup>th</sup> ECT	Baseline	12 <sup>th</sup> ECT
MMSE	24.50±3.34	1.70±3.74 **	24.90±3.93	18.6±3.31**
Time orientation	4.1±1.3	1.9±1.2**	3.5±1.7	1.0±1.4**
Place orientation	5.0±0.0	4.6±1.3	4.9±0.3	4.3±1.1
Immediate memory	3.0±0.0	3.0±0.0	3.0±0.0	3.0±0.0
Concentration	2.3±1.6	2.0±1.7	2.6±1.9	1.2±1.6
Naming object	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0
Recall object	1.4±1.3	1.3±1.3	1.6±1.2	0.4±1.0 *
Repeat phrase	1.0±0.0	1.0±1.0	1.0±0.0	1.0±1.0
Praxis	4.0±0.0	4.0±4.0	4.0±0.0	4.0±4.0
Writing	0.9±0.3	0.9±0.3	0.7±0.5	0.8±0.4
Visuospatial	0.8±0.4	0.9±0.3	0.7±0.5	1.0±0.0
Word recall	6.49±1.61	6.10±1.96	6.03±1.75	5.73±2.30
Delay recall	5.30±2.71	1.70±1.89 **	4.60±2.01	0.60±1.35**
Logical memory I	11.00±8.27	9.90±7.84	12.10±7.67	8.00±7.09
Logical memory II	8.20±7.84	1.20±2.78 **	7.10±6.47	0.80±2.53*
Trailmaking A	73.90±28.19	82.90±59.68	57.50±32.94	92.00±99.53
Trailmaking B	175.50±125.97	291.00±210.88	195.50±114.95	262.00±207.63

\* Paired t-test , p<0.05 compared with baseline

\*\* Paired t-test , p<0.01 compared with baseline

จากตารางที่ 10 โดยใช้ intention-to-treat analysis พบว่าหลัง ECT ครั้งที่ 12 ผู้ป่วย กลุ่มทดลอง มีค่า MMSE ,time orientation item ของ MMSE ,delay recall และ logical memory II score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ baseline ( $p<0.05$ ) ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีค่า MMSE ,time orientation ของ MMSE ,recall object ของ MMSE ,delay recall และ logical memory II score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ baseline ( $p<0.05$ )

#### Attention

เมื่อทำ intention -to -treat analysis วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของ reaction time และ digit span ก่อนการให้ยาและเมื่อให้ยาไปจน ECT ครบ 2,4,6,8 ,10 และ 12 ครั้ง ได้ผลดัง ตารางที่ 11 , 12

**ตารางที่ 11** Intention-to-treat analysis แสดงค่า reaction time ,digit span score ของกลุ่ม Donepezil ที่เวลาต่างๆเปรียบเทียบกับ baseline

Measure	ECT						
	baseline	2	4	6	8	10	12
Reaction time	384.7±160.7	393.1±133.4	423.9±223.9	525.3±412.6	569.5±462.7	384.7±160.7	545.1±428.7
Digit forward	10.0±1.8	10.2±1.5	10.3±1.6	10.3±1.3	10.0±1.4	10.1±1.6	10.1±1.5
Digit backward	4.3±1.5	4.6±1.4	4.1±1.4	4.1±1.7	3.8±1.1	3.9±1.1	3.7±1.1

\* Paired t-test ,  $p < 0.05$  compared with baseline

**ตารางที่ 12** Intention-to-treat analysis แสดงค่า reaction time ,digit span score ของกลุ่ม placebo ที่เวลาต่างๆเปรียบเทียบกับ baseline

Measure	ECT						
	baseline	2	4	6	8	10	12
Reaction time	510.3±411.3	539.9±369.4	587.8±502.0	662.7±602.5	680.9±593.9	714.5±655.6	813.0±848.5
Digit forward	11.2±1.2	11.1±1.4	11.1±1.4	11.4±0.8	11.1±1.0	11.2±1.0	10.8±1.1
Digit backward	5.6±2.1	4.6±1.5 *	4.8±2.3	4.9±2.3	4.2±1.6*	3.9±0.9*	4.4±2.2*

\* Paired t-test ,  $p < 0.05$  compared with baseline

จากตารางที่ 11 และ 12 พบว่ากลุ่มทดลอง ไม่มีการลดลงของค่า reaction time และ digit spanที่มีความสำคัญทางสถิติ ( $p\geq 0.05$ ) หลังทำ ECT ในแต่ละครั้ง ในขณะที่กลุ่มควบคุม มีค่า digit backward หลัง ECT ครั้งที่ 2 , 8 , 10 และ 12 ลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ )



## Adverse effect

### อาการทางจิต

การประเมินว่า Donepezil ทำให้มีผลต่ออาการทางจิตหรือไม่นั้น ใช้การเปรียบเทียบค่าคะแนน BPRS ระหว่างสองกลุ่ม เมื่อทำ ECT ครบ 6 และ 12 ครั้ง ดังตารางที่ 13 และเปรียบเทียบค่า BPRS ระหว่างก่อนทำ ECT และหลังการทำ ECT ไปแล้ว 6 และ 12 ครั้ง ในแต่ละกลุ่ม ดังตารางที่ 14

**ตารางที่ 13** Between-treatment group comparison of mean BPRS score after 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> ECT

Measure	Donepezil(n=10)	Placebo(n=10)	P value between group
	Mean± SD	Mean± SD	
BPRS score			
Baseline	18.30±5.19	18.5±1.29	0.925 <sup>a</sup>
6 <sup>th</sup> ECT	10.20±5.09	5.90±3.63	0.050 <sup>b</sup>
12 <sup>th</sup> ECT	4.33±3.12	4.80±1.10	0.772 <sup>b</sup>

a. Unpaired -test , two tailed

b. ANCOVA

จากตารางที่ 13 พบว่า ค่า BPRS หลังทำ ECT 6 และ 12 ครั้ง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ( $p \geq 0.05$ )

**ตารางที่ 14** Within-treatment group comparison of mean BPRS scores after 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> ECT

group	BPRS score (mean±SD)		P value * compared with baseline
	Baseline	after ECT	
6 <sup>th</sup> ECT			
Donepezil , n=10	18.30+5.19	10.2+5.09	0.008
Placebo, n=10	18.50+4.09	5.90+3.63	0.000
12 <sup>th</sup> ECT			
Donepezil , n=9	18.67+5.36	4.13+3.12	0.000
Placebo , n=5	19.20+3.56	4.80+1.10	0.000

\* Paired t-test , compared with baseline

จากตารางที่ 14 พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการลดลงของ BPRS score หลังทำ ECT 6 และ 12 ครั้ง เปรียบเทียบกับ baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

การประเมินผลข้างเคียงของยา Donepezil ที่มีผลต่อประสิทธิผลของ ECT และ Quetiapine ในการรักษาอาการ psychotic อีกอย่างโดยทางอ้อม คือการเปรียบเทียบขนาดยา Quetiapine ที่ใช้ในการรักษาอาการ psychotic ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่ากลุ่มทดลองได้รับยา Quetiapine โดยเฉลี่ย  $350 \pm 84.98$  mg/day (mean  $\pm$  SD) กลุ่มควบคุมได้รับยา Quetiapine โดยเฉลี่ย  $330 \pm 67.49$  mg/day (mean  $\pm$  SD) ทั้งนี้ ไม่มีความแตกต่างของขนาดยา Quetiapine ที่ได้รับระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ( $p=0.567$ )

### *UKU side effect rating scale*

การประเมินผลข้างเคียงของการรักษาโดยใช้ UKU side effect scale พบผู้ป่วยมีผลข้างเคียงแต่ละชนิดในสัดส่วนแตกต่างกันไป แสดงให้เห็นดังตารางที่ 15

ผู้ป่วยกลุ่ม Donepezil 3 คนมี rigidity ในจำนวนนี้พบว่ามี 1 คน ที่ได้รับ Haloperidol แบบฉีดระหว่างการศึกษา และมี 1 คนที่ได้รับ Haloperidol decanoate ก่อนการศึกษา 1 อาทิตย์ ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับ Haloperidol แบบฉีดนี้มีอาการ dystonia ร่วมด้วย

ผู้ป่วยกลุ่ม Donepezil 3 คนมี nausea ในจำนวนนี้พบว่ามี 2 คนที่มีอาการตั้งแต่ก่อนได้รับยา Donepezil ซึ่งหลังได้รับยาผู้ป่วยทั้งสองคนมี severity ของอาการ nausea ลดลงทั้งคู่ ( baseline nausea score =3 ,3 ; 6<sup>th</sup> ECT score =2,1 ; 12<sup>th</sup> ECT score =0,0 ตามลำดับผู้ป่วย)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 15 Between-treatment group comparison of number of patients with side effect (according to UKU scale)

Side effect	Donepezil	Placebo	p Value* between treatment
	(n=10) คน/ร้อยยละ	(n=10) คน/ร้อยยละ	
<b>Psychic side effect</b>			
Concentration difficulties	7/70	3/30	0.081
Asthenia/Lassitude	3/30	2/20	0.628
Sleepiness/sedation	5/50	4/40	0.673
Failing memory	10/100	10/100	1.000
Depression	2/20	0/0	0.168
Tension/restlessness	3/30	2/20	0.628
Increased duration of sleep	3/30	2/20	0.628
Reduced duration of sleep	1/10	0/0	0.343
Increased dream activity	3/30	2/20	0.628
Emotional Indifference	0/0	1/10	0.343
<b>Neurological side effect</b>			
Dystonia	1/10	0/0	0.343
Rigidity	3/30	0/0	0.081
Hypokinesia	0/0	0/0	
Hyperkinesia/tardive	0/0	0/0	
Tremor	3/30	0/0	0.081
Akathisia	0/0	0/0	
Epileptic seizure	0/0	0/0	
Paresthesia	0/0	0/0	
<b>Autonomic side effect</b>			
Accommodation disturbance	2/20	1/10	0.556
Reduced salivation	1/10	3/30	0.290
Nausea	3/30	0/0	0.081
Diarrhea	1/10	0/0	0.343
Constipation	1/10	0/0	0.343
Micturation disturbance	1/10	1/10	1.000
Polyuria/polydipsia	2/20	2/20	1.000
Orthostatic dizziness	4/40	3/30	0.779

**ตารางที่ 15 (ต่อ)** Between-treatment group comparison of number of patients with side effect (according to UKU scale)

Side effect	Donepezil	Placebo	p Value* between treatment
	(n=10) คน/ร้อยละ	(n=10) คน/ร้อยละ	
Palpitation/tachycardia	3/30	1/10	0.290
Increased tendency to sweat	0/0	0/0	
Other side effect			
Rash	1/10	0/0	0.343
Pruritis	1/10	0/0	0.343
Photosensitivity	1/10	0/0	0.343
Increased pigmentation	0/0	0/0	
Weight gain	2/20	2/20	1.000
Weight loss	0/0	0/0	
Menorrhagia	0/0	0/0	
Amenorrhea	0/0	0/0	
Galactorrhea	0/0	0/0	
Gynecomastia	1/10	0/0	0.343
Increased sexual desire	1/10	1/10	1.000
Deminished sexual desire	1/10	0/0	0.343
Erectile dysfunction	0/0	0/0	
Ejaculatory dysfunction	0/0	0/0	
Orgasmic dysfunction	0/0	0/0	
Dry vagina	0/0	0/0	
Headache	9/90	9/90	1.000
Physical dependence	0/0	0/0	
Psychic dependence	0/0	0/0	

\*Fisher's exact test , two – tailed

จากตารางที่ 15 แสดงให้เห็นว่า ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ failing memory(100%) , headache (90%),concentration difficulties (50%), sleepiness(45%) และ orthostatic dizziness (35%)ตามลำดับ โดยอาการข้างเคียงทั้งหมดนี้ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม (  $p \geq 0.05$  )

## Concomitant medication use

ในระหว่างการศึกษามีผู้ป่วยได้รับ concomitant medication เพื่อควบคุมอาการทางจิต หรือเพื่อรักษาผลข้างเคียงจากยา antipsychotic ทั้งหมด 7 คน เป็นกลุ่มทดลอง 4 คน และ กลุ่มควบคุม 3 คน แยกตามชนิดยาที่ได้รับตามตารางที่ 16

ผู้ป่วยในกลุ่ม Donepezil และ กลุ่ม placebo ได้รับ Antipsychotic ชนิดฉีด และ Dormicum tablet เพื่อควบคุมอาการ agitation

ผู้ป่วยในกลุ่ม Donepezil ได้รับ Diazepam ชนิดฉีดเพื่อรักษาอาการ dystonia

ผู้ป่วยที่ได้รับ Diazepam tablet, Lorazepam tablet และ Rivotril tablet เพื่อช่วย อาการนอนไม่หลับ และ rigidity

ตารางที่ 16 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ concomitant medication

Medication	Donepezil (n=10) คน/ร้อยละ	Placebo (n=10) คน/ร้อยละ	p Value * between treatment
Antipsychotic drug			
Haloperidol injection	1/10	0	0.343
Clopixol acuphase injection	0	1/10	0.343
Benzodiazepine			
Diazepam tablet	2/20	0	0.168
Diazepam injection	1/10	0	0.343
Lorazepam tablet	2/20	3	0.628
Dormicum tablet	2/20	0	0.168
Rivotril tablet	1/10	0	0.343

\* Fisher 's exact test ,two tailed

จากตารางที่ 6 พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการให้ยา concomitant medication อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ( $p \geq 0.05$ )

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลทางคลินิกของ Acetylcholinesterase inhibitor ในการป้องกัน cognitive impairment จากการทำ ECT วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ เพื่อประเมินประสิทธิผลของ Acetylcholinesterase inhibitor ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย ECT ซึ่งหากยาได้ผลทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ECT มีผลข้างเคียงด้าน cognitive ลดลง จะส่งผลให้สามารถใช้ ECT รักษาผู้ป่วยได้อย่างกว้างขวางมากยิ่งขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบ baseline characteristics ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ Donepezil กับกลุ่มที่ได้ placebo ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ แสดงถึงว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้มีความคล้ายคลึง ทำให้ข้อมูลที่ได้นำมาเปรียบเทียบกันได้และได้ผลที่น่าเชื่อถือ

จากการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่ม Donepezil 1 คน และ ผู้ป่วยในกลุ่ม placebo 5 คน รวมเป็น 6 คนที่มี severe cognitive impairment จนต้องยุติการศึกษาหลังการทำ ECT ครั้งที่ 6 ซึ่งถือเป็นจำนวนที่สูง จึงจำเป็นต้องทำ intention-to-treat analysis นำเอาผล cognitive function score ครั้งสุดท้ายที่ได้ มาวิเคราะห์ร่วมด้วย และผลจาก intention-to-treat analysis นี้ น่าจะเป็นผลที่เป็นจริงมากกว่าการวิเคราะห์โดยไม่นำผลสุดท้ายมาคิดเพราะ severe cognitive impairment ที่เกิดขึ้นจนต้องยุติการศึกษานี้เป็นส่วนสำคัญต่อ cognitive score ทั้งหมดที่ได้เป็นอย่างดี



## ผลของ Donepezil ในการป้องกันการเกิด cognitive impairment จาก ECT

### General cognitive function จากค่า MMSE

จาก intention-to-treat between-treatment group comparison เมื่อทำ ECT ครบ 12 ครั้งพบว่า กลุ่มทดลอง มีค่า MMSE score สูงกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) และเมื่อแยก item ของ MMSE ที่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มนี้ พบว่า กลุ่มทดลอง มีค่า recall object item ที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) โดยไม่พบผลแตกต่างกันนี้เมื่อทำ ECT ครบ 6 ครั้ง นอกจากนี้ จากผลการศึกษาจาก intention-to-treat analysis within-treatment group comparison พบว่า แม้ว่า MMSE หลัง ECT ครั้งที่ 6 และ 12 ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะมีค่าลดลงจากค่า baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ time orientation เป็น item หนึ่งจาก MMSE ที่พบว่า มีค่าลดลงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมเท่านั้นที่มีการลดลงของค่า recall object item ร่วมด้วยหลังทำ ECT 12 ครั้ง โดยไม่พบการลดลงของ recall object item จากค่า MMSE ในกลุ่มทดลอง อีกทั้งผลการศึกษาจาก survival analysis วิเคราะห์การเกิด severe cognitive impairment จากค่า MMSE เมื่อระยะเวลาผ่านไป พบว่า กลุ่มทดลอง มีโอกาสเกิด severe cognitive impairment น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

ผลการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่า แม้ว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะดูเหมือนว่ามี general cognitive function ที่แตกต่างกันหลังทำ ECT ครบ 12 ครั้ง จากค่า MMSE แต่เมื่อแยก item ในแต่ละส่วนของ MMSE แล้วพบว่า memory function เป็น cognitive function ด้านเดียวที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม โดยกลุ่มทดลองมีปัญหา memory impairment หลัง ECT 12 ครั้ง น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่า Donepezil สามารถลดการเกิด memory impairment จาก ECT ได้เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยา นอกจากนี้จาก survival analysis แสดงให้เห็นว่าผู้ที่ได้รับยา Donepezil มีโอกาสเกิด severe cognitive impairment จาก ECT ได้น้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา

ผลการศึกษาข้างต้นยังแสดงให้เห็นอีกว่ายา Donepezil สามารถช่วยลด memory impairment ได้เมื่อให้ไปเป็นระยะเวลาสั้นหลังทำ ECT ประมาณ 12 ครั้ง การที่ยาได้ผลในระยะหลังอาจเป็นเพราะยาต้องใช้เวลาในการออกฤทธิ์ ดังจะเห็นได้จากการใช้ยา Donepezil ใน

การรักษาผู้ป่วย Alzheimer's disease ซึ่งต้องใช้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์จึงจะเห็นผลเช่นกัน (57) อย่างไรก็ตาม ผลของ cognitive impairment จาก ECT จะเพิ่มระดับความรุนแรงขึ้นเมื่อทำ ECT จำนวนครั้งมากขึ้น ดังนั้นการที่ไม่เห็นผลความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มเมื่อทำ ECT ครบ 6 ครั้ง อาจเป็นเพราะระดับความรุนแรงของ cognitive impairment จาก ECT ยังไม่รุนแรงมากนัก ในระยะแรก ผลที่ได้จึงไม่แตกต่างกัน

ผลการศึกษานี้ได้มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Levin Y , Elizur A , Korczyn AD (37) ที่ทำการทดลองโดยให้ physostigmine ซึ่งเป็น Acetylcholinesterase inhibitor ในรูปแบบฉีด เพื่อลด ECT –induced memory disturbance ในแง่ที่ว่า physostigmine สามารถลด impairment จาก ECT ในด้าน memory เทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo แต่สิ่งที่แตกต่างกับการศึกษานี้คือ Levin Y และคณะพบว่า physostigmine ช่วยลด impairment ด้าน orientation ร่วมด้วย ในขณะที่การศึกษานี้ไม่พบว่า orientation ทั้ง time และ place จะมีความแตกต่างกัน ระหว่างกลุ่ม

#### *Immediate memory จากค่า word recall และ logical memory I*

ผลการศึกษาจาก intention-to-treat analysis between –treatment group comparison (complete case ) หลัง ECT ครั้งที่ 6 และ 12 ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ( $p \geq 0.05$ ) ของค่า word recall และ logical memory I และจาก intention-to-treat analysis within-treatment group comparison พบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่า word recall และ logical memory I หลัง ECT ครั้งที่ 6 และ 12 ไม่แตกต่างจาก baseline

จากผลการศึกษา แสดงให้เห็นว่าผู้ที่ได้รับยา Donepezil มี immediate memory impairment ไม่แตกต่างกับผู้ที่ไม่ได้รับยา และ ECT ไม่ได้ทำให้เกิด immediate memory impairment ซึ่งเหมือนกับ ผลที่ได้จาก MMSE ที่ไม่พบความแตกต่างของ immediate memory ระหว่างกลุ่มหลังทำ ECT ครั้งที่ 6 และ 12 และไม่พบความแตกต่างของ immediate memory หลังทำ ECT เปรียบเทียบกับ baseline เช่นกัน

### *Recent memory จากค่า delay recall และ logical memory II*

ผลการศึกษาจาก intention-to-treat analysis between-treatment group comparison (complete case) หลัง ECT ครั้งที่ 6 และ 12 พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมี ค่า delay recall และ logical memory II ไม่แตกต่างกัน และ จาก intention-to-treat analysis within-treatment group comparison พบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่า delay recall และ logical memory II ลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลัง ECT ครั้งที่ 6 และ 12

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าเมื่อใช้ delay recall จาก ADAS –cognitive part และ logical memory II จาก Wechsler memory scale(WMS) พบว่ายา Donepezil ไม่สามารถลดการเกิด recent memory impairment ได้ ซึ่งแตกต่างกับการใช้แบบทดสอบ MMSE ส่วน recall object ในการศึกษาที่พบว่ามีความแตกต่างของ memory function ระหว่างกลุ่ม โดย กลุ่มทดลอง สามารถลด memory impairment ได้หลังการทำ ECT ครั้งที่ 12 ความแตกต่างของผลที่เกิดจากการใช้แบบทดสอบที่ต่างกันนี้ สามารถอธิบายได้ว่า การทำการวัด memory โดยใช้ ADAS และ WMS นั้นเป็นการวัดแบบละเอียดกว่าการทำ MMSE มาก ดังนั้น ADAS และ WMS จึงน่าจะมี sensitivity สูงกว่า MMSE ในขณะที่เดียวกัน MMSE น่าจะมี specificity ในการดู memory impairment มากกว่า ADAS และ WMS ดังนั้น ผลที่ได้จาก MMSE จึงเป็นการบอกแนวโน้มของการเกิด memory impairment ว่า Donepezil สามารถลดการเกิด memory impairment จาก ECT เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ยา อย่างไรก็ตาม การที่พบว่ากลุ่มทดลอง มีค่า delay recall และ logical memory II สูงกว่า กลุ่มควบคุม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิตินั้นอาจเป็นเพราะจำนวน N ที่น้อยเกินไปจึงทำให้ไม่พบความแตกต่างทางสถิตินี้ดังกล่าว

### *Sequencing จากค่า trailmaking A และ B*

ผลการศึกษาจาก intention-to-treat analysis between-treatment group comparison (complete case) หลัง ECT ครั้งที่ 6 และ 12 พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมี ค่า trailmaking A และ B ไม่แตกต่างกัน และ จาก intention-to-treat analysis within-treatment group comparison พบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่า trailmaking A และ B ไม่แตกต่างจาก baseline หลัง ECT ครั้งที่ 6 และ 12

จากผลการศึกษาที่แสดงว่า การทำ ECT ไม่ทำให้เสีย sequencing ability และ การได้รับยา Donepezil ไม่ได้ทำให้มีความแตกต่างของ sequencing ability เมื่อเทียบกับการไม่ได้รับยา

## Attention จากค่า reaction time และ digit span

ผลการศึกษาจาก intention-to-treat analysis between-treatment group comparison (complete case) พบว่า ค่า reaction time , digit forward และ digit backward หลัง ECT ทั้ง 6 และ 12 ครั้งไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม และผลจากการศึกษา intention-to-treat analysis within-treatment group comparison พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีค่า reaction time และ digit forward ไม่แตกต่างจาก baseline ในขณะที่กลุ่ม placebo มีค่า digit backward หลังทำ ECT ไป 2 , 8 , 10, 12 ครั้ง ลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) โดยที่กลุ่ม Donepezil ไม่มีการลดลงของค่า digit backwardแต่อย่างใด

จากผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ECT ทำให้ attention span ลดลงหลังทำ ECT 2,8,10 และ 12 ครั้ง จากค่า digit backward ซึ่งพบผลนี้เฉพาะในกลุ่ม placebo เท่านั้น อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณา cognitive function ด้าน attention จากค่า score อื่นๆ เช่น reaction time , digit forward และ attention item ของ MMSE score กลับไม่พบว่ามี การลดลงของค่าเหล่านี้ จึงเป็นไปได้ว่า ค่า digit backward ในกลุ่ม placebo ที่มีค่าลดลงจาก baseline นี้ อาจเกิดจาก ECT ทำให้มี attention impairment เพียงเล็กน้อย จึงได้ค่าที่มีนัยสำคัญเป็นบาง score เท่านั้น และการที่กลุ่ม Donepezil ไม่มีการลดลงของ attention เมื่อเทียบกับ baseline อาจแสดงว่า ยา Donepezil มีแนวโน้มที่จะลดการเกิด attention impairment ได้ เพียงแต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา

ผลการศึกษาด้าน attention ที่ได้นี้ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Calev A, et al.(7)ที่พบว่า ECT ไม่ได้ทำให้เสีย attention อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Calev A ,et al. เป็นการศึกษาหลัง ECT ไปแล้ว 1 วัน ต่างจากการศึกษาที่ทำหลังจาก ECT 60 นาที ดังนั้นระยะเวลาต่างกันในการศึกษาจึงเป็นเหตุผลที่ทำให้ผลการศึกษาที่ได้ต่างกันได้ เพราะเมื่อวัด attention ในระยะเวลาหลัง ECT ที่นานกว่าย่อมทำให้ attention ดีขึ้นโดยลำดับ

## กลไกของ Donepezil ในการลด cognitive impairment จาก ECT

ผลของECT ต่อ cognitive function จากการศึกษาพบว่า การทำ ECT 6 และ 12 ครั้ง ทำให้มีผลกระทบต่อ memory อย่างชัดเจน โดยที่ cognitive function ด้านอื่น( sequencing ,attention ,visuospatial )ไม่ได้รับผลกระทบอย่างชัดเจน ชนิดของmemory ที่เสีย คือ recent memory จากการทดสอบโดยใช้ ADAS-cog ส่วน delay memory และ WMS ส่วน logical memory II ในขณะที่ immediate memory ยัง intact อยู่ เนื่องจากimmediate memory เป็น function ของสมองที่ต้องอาศัย working memory ที่ prefrontal lobe เป็นส่วนรับผิดชอบ ร่วมกับ trailmaking A และ B ซึ่งเป็นแบบทดสอบที่ต้องอาศัย sequencing ability และ executive function ในการทำงาน อันเป็นส่วนที่ frontal lobe รับผิดชอบอยู่เช่นกัน (55) จึงสรุปได้ว่า การทำ ECT ไม่ได้มีผลต่อการทำงานของ frontal lobe function โดยส่วนของสมองที่น่าจะได้รับผลกระทบจาก ECT มากที่สุดคือ temporal lobe เนื่องจากเป็นบริเวณที่ทำหน้าที่ในการเกิด recent memory

จากการศึกษาของ Lerer B. et al. (34,35) พบว่า การกระตุ้นด้วยไฟฟ้าที่สมองหลายครั้ง ทำให้เกิด down regulation ของ muscarinic cholinergic receptor ในสมองของหนู ซึ่งส่งผลให้เกิด anterograde amnesia ดังนั้น การเกิด recent memory impairment ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ ECT นี้ อาจเกิดจากกลไกเดียวกันคือ เกิดการ down regulation ของ muscarinic receptor ในสมอง ซึ่งยังไม่ชัดเจนว่าเกิดที่สมองส่วนใดมากที่สุด แต่หากรวมผลที่พบนี้เข้าด้วยกัน อาจเป็นไปได้ว่าสมองส่วน temporal lobe น่าจะเป็นบริเวณที่เกิด down regulation ของ muscarinic receptor มากที่สุด เพราะผลการทดสอบที่พบว่า recent memory อันเป็นหน้าที่ของ temporal lobe เป็นส่วนที่ได้รับผลกระทบจาก ECT

ยา Donepezil มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ Acetylcholinesterase ซึ่งเป็น cholinesterase ที่พบมากในสมอง ทำให้มี Acetylcholine activity มากขึ้น (69) ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับการทำECT ได้รับยานี้ ยาจึงสามารถเข้าไปเพิ่มการทำงานของ acetylcholine ที่สมองได้โดยตรง ซึ่งจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาDonepezil มี recent memory impairment ลดลงเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยา ดังนั้นจึงเป็นไปได้ที่ยาอาจจะเข้าไปออกฤทธิ์ที่ down regulated- muscarinic receptor บริเวณ temporal lobe อันเป็นส่วนทำหน้าที่เกี่ยวกับ recent memory ได้ อย่างไรก็ตามคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อที่จะแสดงถึงกลไกของ Donepezil ในการลด memory impairment จากการทำ ECT ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น



## ผลข้างเคียง

จากผลการศึกษาด้าน side effect ของยาพบว่า การรักษาที่ให้ในผู้ป่วย ไม่ได้ทำให้อัตราส่วนผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงของการรักษามากขึ้นทั้งในด้าน psychic side effect , neurological side effect , autonomic side effect หรือ side effect ด้านอื่นๆ โดยพบ side effect เรียงตามลำดับในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจากมากไปน้อยดังนี้ failing memory (100%) , headache (90%), concentration difficulties (50%), sleepiness(45%) และ orthostatic dizziness (35%) ซึ่งอาการข้างเคียงทั้งหมดนี้ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม ( $p \geq 0.05$ ) โดยแบ่งอาการ side effect ต่างๆที่เกิดขึ้นจากการรักษาได้ดังนี้

### Side effect จาก ECT

การที่ผู้ป่วยมี side effect ด้าน failing memory 100% นั้นเป็นผลจากการทำ ECT อันเป็นผลข้างเคียงที่ใช้เป็นหลักในการศึกษานี้ ซึ่งได้มีการอภิปรายไว้อย่างละเอียด ในหัวข้อผลของ Donepezil ในการป้องกันการเกิด cognitive impairment จาก ECT

การเกิด headache เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ECT ซึ่งจากการศึกษาก่อนๆพบว่าอาการปวดศีรษะเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง และส่วนใหญ่อาการดีขึ้นหลังได้รับยา symptomatic treatment เช่น paracetamol , sumatriptan ,propranolol หรือเมื่อระยะเวลาผ่านไปอาการนี้จะดีขึ้นเอง(17,42)

### Side effect จากยา Quetiapine

การเกิด sleepiness และ orthostatic dizziness เป็น side effect ที่พบได้บ่อย ในผู้ป่วยที่ได้รับ Quetiapine (22,44,64) เนื่องจาก Quetiapine เป็นยาที่มี high affinity ต่อ histamine type 1 ,alpha 1 และ alpha 2 adrenergic receptor จึงทำให้มีฤทธิ์ง่วง และ วิงเวียนศีรษะได้ ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิด sleepiness และ orthostatic dizziness ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

### Side effect จากยา Donepezil

ในด้าน nausea/vomiting พบว่ามีผู้ป่วยกลุ่มทดลอง 3 คนมีอาการ nausea ในขณะที่กลุ่มควบคุม ไม่พบว่ามีผู้ใดมี side effect นี้ ในจำนวนผู้ป่วย 3 คนนี้ พบว่ามี 2 คนที่มีอาการ nausea ตั้งแต่ก่อนได้รับยา Donepezil และเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อหลังได้รับยาผู้ป่วยทั้งสองคนมี severity ของอาการ nausea ลดลงทั้งคู่ ( baseline nausea score =3 ,3 ; 6<sup>th</sup> ECT score =2,1

; 12<sup>th</sup> ECT score =0,0 ตามลำดับผู้ป่วย) ดังนั้นเป็นไปได้ว่าการเกิดอาการ nausea นี้ น่าจะเป็น จากอาการเดิมของผู้ป่วยก่อนได้รับยา หรืออาจเป็น side effect จากยา Donepezil จริงแต่เป็น เพียงระยะแรก จากนั้นเมื่อเวลาผ่านไปอาการ side effect นี้ก็ค่อยๆดีขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งตรงกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Roger S.L. et al. (53) อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันในอัตรา การเกิด nausea อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ( $p \geq 0.05$ )

ในด้าน rigidity พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม Donepezil 3 คนมีอาการ rigidity ในขณะที่กลุ่ม placebo ไม่พบ side effect นี้ ในจำนวนผู้ป่วยทั้ง 3 คนนี้ มี 1 คนที่ได้รับยา Haloperidol injection ขณะเข้าร่วมการศึกษาเพื่อรักษาอาการทางจิต และเกิดอาการ rigidity ตามมาหลังจากนั้น และสามารถแก้อาการได้ด้วย benzodiazepine และมี 1 คนที่ได้รับ Haldol decanoate injection ก่อนหน้าเข้าร่วมการศึกษา 1 อาทิตย์ ดังนั้นผล rigidity ที่เกิดขึ้นจึงน่าจะเกิดจาก concomitant medication เหล่านี้ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผลข้างเคียงอย่าง หนึ่งของ Donepezil คือ muscle cramp และอาจทำให้ผู้ที่มีอาการ extrapyramidal symptom อยู่แล้วมีอาการรุนแรงขึ้นได้(57) ดังนั้นความผิดปกติของ rigidity นี้ จึงเป็นผลข้างเคียงที่ควร ระวังไว้

ในด้านผลต่ออาการทางจิต ทำโดยเปรียบเทียบ ค่าคะแนน BPRS ระหว่างผู้ป่วย สองกลุ่ม เมื่อทำ ECT ครบ 6 และ 12 ครั้ง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p \geq 0.05$ ) และเมื่อเปรียบเทียบขนาดยา Quetiapine ที่ใช้ในการรักษาอาการ psychotic ระหว่าง ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่ากลุ่มทดลองได้รับยา Quetiapine โดยเฉลี่ย  $350 \pm 84.98$  mg/day (mean±SD) กลุ่มควบคุมได้รับยา Quetiapine โดยเฉลี่ย  $330 \pm 67.49$  (mean±SD) ทั้งนี้ไม่มีความ แตกต่างของขนาดยา Quetiapine ที่ได้รับระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ( $p < 0.05$ ) อย่างไรก็ตาม เมื่อ ดูจากค่า mean BPRS score ของแต่ละกลุ่มแล้วพบว่า กลุ่มทดลอง มีค่า BPRS score เมื่อทำ ECT 6 ครั้ง ( $10.2 \pm 5.09$  คะแนน) สูงกว่ากลุ่มควบคุม ( $5.90 \pm 3.63$  คะแนน) ทั้งที่ค่า baseline ไม่แตกต่างกันมากนัก ( $18.3 \pm 5.19$  และ  $18.5 \pm 1.29$  ในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ตามลำดับ) จึงอาจเป็นไปได้ว่า Donepezil อาจจะมีผลทำให้เกิดอาการทางจิต ดังเช่นการศึกษาของ Dunn N.R. et al. (19) ที่พบว่า Donepezil อาจจะมีผลทำให้เกิด psychiatric disturbance แต่ไม่พบว่ามี นัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกับการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาอื่นที่พบว่า Donepezil ช่วย ทำให้อาการ psychotic ดีขึ้น (5,6,41) สิ่งหนึ่งที่ต้องให้ความสำคัญ คือ drug interaction ระหว่าง Donepezil กับ Quetiapine เพราะ Donepezil อาจจะมีผลทำให้ Seroquel ได้ผลในการ รักษาอาการทางจิตลดลง แต่จากการศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่สามารถบอกได้ชัดเจนเกี่ยวกับ drug



interaction ของยาทั้งสอง (4,15) ถึงแม้ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนเกี่ยวกับเรื่องนี้ ก็อาจเป็นไปได้ว่า drug interaction อาจเกี่ยวข้องกับ enzyme CYP -450 isoenzyme 3A4 ที่ยาทั้งคู่ใช้ในการ metabolized ดังนั้นอาจทำให้เกิดการเพิ่มระดับยาของกันและกัน แต่ไม่สามารถนำใส่ใช้อธิบายผลที่เกิดขึ้นได้ว่าเหตุใดผู้ที่ได้รับยา Donepezil จึงมีค่า BPRS หลัง ECT 6 ครั้งสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาอย่างเห็นได้ชัด แม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ซึ่งเป็นประเด็นที่คงต้องมีการศึกษาต่อเนื่องต่อไป

## Concomitant medication

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยได้รับ concomitant medication เพื่อควบคุมอาการทางจิต หรือเพื่อรักษาผลข้างเคียงจากยา antipsychotic ทั้งหมด 7 คน เป็นกลุ่ม Donepezil 4 คน และ กลุ่ม placebo 3 คน ยาทั้งหมดที่ได้รับเป็นยา antipsychotic และ Benzodiazepine ไม่พบว่ามีผลแตกต่างของอัตราการให้ยาเหล่านี้ระหว่างทั้งสองกลุ่ม

อย่างไรก็ตาม ยาทั้งสองชนิดที่ให้เพิ่มเข้ามา คือ antipsychotic และ benzodiazepine นั้น เป็นยาที่มีผลต่อ cognitive function โดยทำให้ cognitive function แย่ลง แต่เนื่องจากการที่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการให้ยาเหล่านี้ระหว่างสองกลุ่ม ผล cognitive function ที่วัดได้จากการศึกษานี้จึงน่าจะเป็นผลที่สามารถนำไปใช้สรุปผลได้จริง

## Limitation

เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละคนมีระดับ seizure threshold แตกต่างกัน และการศึกษานี้ไม่สามารถควบคุม ระดับการชักให้เหมาะกับ seizure threshold ของผู้ป่วยแต่ละคนได้ โดยการมีระดับการชักที่ไม่เท่ากันนี้อาจก่อให้เกิดระดับ cognitive impairment ต่างกันในผู้ป่วย ซึ่งถือเป็น confounder ของการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามได้พยายามควบคุมให้ระดับการชักอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกันในผู้ป่วยแต่ละรายโดยใช้วิธี titrate dose ซึ่งเป็นวิธีที่ปฏิบัติกันอยู่ในปัจจุบัน

การที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยา anesthetic agent คือ thiopental และ succinylcholine ถือเป็น concomitant medication อย่างหนึ่งที่ผู้ป่วยได้รับ และเป็น confounder ของการศึกษา เนื่องจากเป็นยาที่มีผลต่อ cognitive function อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทุกคนได้รับยาชนิดนี้ และมีการปรับ dose ยาตามน้ำหนักตัว โดยหวังว่ายา anesthetic agent เหล่านี้จะก่อให้เกิดความแตกต่างของ cognitive function ระหว่างกลุ่มไม่มากนัก

เนื่องจากมีผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องได้รับยารักษาอาการทางจิตเพิ่มเติมระหว่างอยู่ในการศึกษาเช่น Haloperidol แบบฉีด หรือแม้แต่การได้รับ Haldol decanoate ก่อนเข้าการศึกษา ซึ่งยาดังกล่าวเป็น confounder ของการศึกษาได้เนื่องจากมีฤทธิ์ anticholinergic แม้จะน้อยเมื่อเทียบกับ conventional antipsychotics กลุ่มอื่นก็ตาม

การมีจำนวนตัวอย่างที่น้อย(N=20)ทำให้ค่า score บางอย่างยังไม่ significant อย่างไรก็ตามแม้ว่ากลุ่มตัวอย่างจะมีจำนวนตัวอย่างที่น้อยแต่มีค่า score บางตัวที่มีความ significant

ผลการศึกษาที่ได้สามารถนำไปใช้ได้เฉพาะกับผู้ป่วยที่มีลักษณะใกล้เคียงกับตัวอย่างที่นำมาศึกษา คือเป็นโรค schizophrenia , ได้รับการรักษาด้วยbilateral ECT แบบ multiple modified 3 วันต่ออาทิตย์ ทั้งหมด 6 วันรวมเป็น 12 ครั้ง และต้องไม่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ร่วมด้วย อันจะทำให้มีผลกระทบต่อการทำงานของยา Donepezil ได้

## สรุป

สรุปแล้ว การได้รับยา Donepezil 5 mg วันละครั้ง โดยเริ่มก่อนการทำ ECT 1 วัน ไปตลอดระยะเวลาการทำ ECT มีประสิทธิผลในการลด memory impairment จาก ECT ในผู้ป่วยโรคจิตเภท หลังทำ ECT ครบ 12 ครั้ง เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ และมีแนวโน้มในการลด attention impairment นอกจากนี้ ยา Donepezil ยังมีผลในการป้องกันการเกิด severe cognitive impairment เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา โดย ไม่พบความแตกต่างของการเกิดผลข้างเคียงเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา

อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดในการนำผลการศึกษานี้ไปใช้ กล่าวคือ ใช้ได้กับผู้ป่วยที่เป็นโรค schizophrenia ที่จำเป็นต้องได้รับการทำ bilateral MMECT 3 วันต่ออาทิตย์ ทั้งหมด 6 วัน รวมเป็น 12 ครั้ง และ ผู้ป่วยเหล่านี้ต้องไม่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ร่วมด้วย

ดังนั้น จากประสิทธิผลของ donepezil ในการลด cognitive impairment นี้ ทำให้แพทย์ไม่ต้องเปลี่ยนวิธีการทำ ECT หรือหยุดการทำ ECT ในผู้ป่วยซึ่งจะเป็นการลดประสิทธิภาพในการรักษาอาการทางจิตของ ECT นอกจากนี้ประโยชน์โดยรวมที่อาจเกิดขึ้นต่อไปคือ ลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล เป็นผลให้เสียค่าใช้จ่ายในการรักษาตลอด course ลดลง ทั้งนี้จำเป็นต้องมีการศึกษาถึง cost effectiveness ในอนาคตต่อไป ว่า Donepezil สามารถช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายตลอด course หรือ ลดระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลในผู้ป่วย schizophrenia ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย ECT มากกว่า 12 ครั้งได้จริงหรือไม่ อย่างไรก็ตาม ผลที่ดีทางด้านจิตใจย่อมเกิดขึ้นต่อผู้ป่วยและญาติ จากการมี cognitive impairment จาก ECT ที่ลดลง

สถาบันนวัตกรรมการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

1. Abraham ,K.R., Kulhara ,P. The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of schizophrenia. A comparative study. Br. J. Psychiatry 151(August 1987):152-155.
2. Andrade ,C. ,Joseph ,J.,Chandra ,J.S., Vankataraman ,B.V.,Rani ,M.A. ECT-induced anterograde amnesia. Can the deficits be minimized? Convuls. Ther. 10,1 ( March 1994):59-64.
3. Arbuthnott ,K., Frank ,J.Trail making ,part B as a measure of executive control:validation using a set-switching program. Journal of Clinical and experimental Neuropsychology 22,4 (2000) :518-528.
4. Barner ,E.L.,Gray , S.L. Donepezil use in Alzheimer's disease. Ann. Pharmacother. 32,1 (January 1998):70-77.
5. Bergman ,J., Lerner ,V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. Clin. Neuropharmacol. 25,2 (March -April 2002):107-110.
6. Burt ,T. Donepezil and related cholinesterase inhibitors as mood and behavioral controlling agents. Curr. Psychiatry Rep. 2,6 (December 2000) :473-478.
7. Calev, A. , Nigal, D. , Shapira, B. , Tubi, N. , Chazan ,S., Ben-Yehuda, Y., Kugelmess, S., Lerer, B. Early and long -term effects of electroconvulsive therapy and depression on memory and other cognitive functions. J. nerv. Ment. Dis. 179, 9 (September 1991) : 526-533.
8. Chanpattana ,W., Chakrabhand ,M.L., Buppanharun ,W., Sackeim ,H.A. Effect of stimulus intensity on the efficacy of bilateral ECT in schizophrenia : a preliminary study. Biol. Psychiatry 48,3 (August 2000) :222-228.
9. Chanpattana, W., Chakrabhand ,M.L., Kongsakon ,R., Techakasem ,P., Buppanharun ,W. Short – term effect of combined ECT and neuroleptic therapy in treatment –resistant schizophrenia . J. ECT 15,2 (June 1999):129-139.
10. Chanpattana, W., Chakrabhand ,M.L., Sackeim ,H.A. ,Kitaroonchai , W., Kongsakon ,R., Techakasem ,P., Buppanharun ,W., Tuntirungsee ,Y., Kirdcharoen ,N. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia : a controlled study. J. ECT 15,3 ( September 1999) : 178-192.
11. Chanpattana, W. Maintenance ECT in schizophrenia :a pilot study. J. Med. Assoc. Thai 81,1 ( January 1998 ) :17-24.
12. Cohen ,D., Paillere-Martinot ,M.L.,Basquin ,M. Use of electroconvulsive therapy in adolescents . Convuls. Ther. 13,1 ( March 1997):25-31.

13. Cohen ,D.,Taieb ,O., Flament ,M., Benoit ,N.,Chevret ,S., Corcos ,M., Fossati ,P.,Jeammet ,P.,Allilaire ,J.F., Basquin ,M. Absence of cognitive impairment at long-term follow-up in adolescents treated with ECT for severe mood disorder. Am. J. Psychiatry 157,3 (March 2000) :460-462.
14. Coleman ,E. A. , Sackeim , H. A. , Prudic ,J. , Devanand ,D.P. , McElhiney , M.C. , Moody, B.J. Subjective memory complaints prior to and following electroconvulsive therapy. Biol. Psychiatry 39 ,5 ( March 1996) :346-356.
15. Crimson ,M.L.,Pharmacokinetics and drug interactions of cholinesterase inhibitors administered in Alzheimer's disease. Pharmacotherapy 18 (March-April 1998) 47-54.
16. Datto ,C.J., Levy ,S., Miller ,D.S., Katz ,I.R. Impact of maintenance ECT on concentration and memory. J. ECT 17,3 (September 2001):170-174.
17. Datto ,C.J. Side effect of electroconvulsive therapy. Depression Anxiety 12,3(2000):130-134.
18. Donahue ,A.B. Electroconvulsive therapy and memory loss:a personal journey. J. ECT 16,2 (June 2000):133-143.
19. Dunn ,N.R.,Pearce ,G.L.,Shakir ,S.A . Adverse effect associated with the use of donepezil in general practice in England. J. Psychopharmacol. 14,4 (2000):406-408.
20. Frukacz ,A., Mitchell ,P. Fitting the treatment to the patient:recent advances in the practice of electroconvulsive therapy. Aust. N.Z.J. Psychiatry 29,3 (September 1995):484-491.
21. Galletly ,C.A.,Field ,C.D.,Ormond ,C.L. Changing patterns of electroconvulsive therapy use : results of a five-year survey. Aust. N.Z.J. Psychiatry 25,4(December 1991):535-540.
22. Geddes ,J. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorder: a systematic and meta-analysis. Lancet 361,9360 (March 2003):799-808.
23. Ghaemi ,S.N.,Katzow ,J.J. The use of quetiapine for treatment-resistance bipolar disorder : a case series. Ann. Clin. Psychiatry 11,3 (September 1999) : 137-140.
24. Gill ,D., Lambourn ,J. Indications for electric convulsion therapy and its use by senior psychiatrists. Br. Med. J. 5,1 (May 1979) :1169-1671.
25. Gladsjo ,J. A., Heaton, R.K., Jeste, D.V. , Kuck, J., Marcotte, T.D.,Palmer, B.W. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 58 (January 2001) :24-32.
26. Hamilton ,M. Electroconvulsive therapy.Indication and contraindication . Ann. N.Y. Acad. Sci. 462 (1986):5-11.

27. Ikeji ,O.C., Ohaeri ,J.U., Osahon ,R.O., Agidee, R.O. Naturalistic comparative study of outcome and cognitive effects of unmodified electroconvulsive therapy in schizophrenia ,mania and severe depression in Nigeria. East Afr. Med. J. 76,11(November 1999):644-650.
28. Isenberg, E.K. , Zorumski , F.C. Electroconvulsive Therapy . In H. I. Kaplan , B. J. Sadock (eds.), Comprehensive Textbook of Psychiatry ,7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ,1999 .
29. Jackson, B. The effect of unilateral and bilateral ECT on verbal and visual spatial memory. J. Clin. Psychology 34 (January 1978 ): 4-13.
30. Kales ,H.C., Dequardo ,J.R. , Tandon ,R. Combined electroconvulsive therapy and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 23,3 (April 1999):547-556.
31. Kammen, P. V. D. , Marder, R. S. Serotonin –dopamine antagonists . In H.I. Kaplan , B. J. Sadock (eds), Comprehensive textbook of psychiatry ,7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ,1999.
32. Krueger ,R.B.,Sackeim ,H.A., Gamzu ,E.R. Pharmacological treatment of the cognitive side effect of ECT:a review . Psychopharmacol. Bull. 28,4 (1992):409-424.
33. Kupchik ,M.,Spivak ,B., Mester ,R., Reznik,I.,Gonen ,N.,Weizman, A., Kotler,M. Combined electroconvulsive-clozapine therapy. Clin. Neuropharmacol. 23,1 (January-February 2000):14-16.
34. Lerer ,B., Sitaram ,N .Clinical strategies for evaluating ECT mechanisms- pharmacological, biochemical and psychophysiological approaches . Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 7 (1983):309-333.
35. Lerer ,B., Stanley, M., McIntyre, I., Altman, H. Electroconvulsive shock and brain muscarinic receptors:relationship to anterograde amnesia. Life Sci. 35,26(December 1984):2659-2664.
36. Levine ,J., Pomerantz, T. , Stier, S., Belmaker, R.H. Lack of effect of 6 g inositol treatment of post-ECT cognitive function in humans. J. Psychiatr. Res. 29,6 (November-December 1995):487-489.
37. Levine, Y., Elizur, A., Korczyn, A.D. Physostigmine improves ECT-induced memory disturbances.Neurology 37,5 ( May 1987):871-875.
38. Lewis ,P., Kopelman ,M.D. Forgetting rates in neuropsychiatric disorder. J. Neurosurg. Psychiatry 65,6 (December 1998):890-898.
39. Lingjaerde ,O., Sykehus ,G.,The UKU side effects rating scale:scale for the registration of unwanted effects of psychotropics. Acta Psychiatrica Scandinavica76(1987):81-94.



40. Lisanby, S.H., Maddox, J.H., Prudic, J., Devanand, D.P., Sackeim, H.A. The effect of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. Arch. Gen. Psychiatry 57,6 ( June 2000) :581-590.
41. Mactawan ,G.W.,Ehmann ,T.S.,Khanbhai ,I., Wrixon ,C. Donepezil in schizophrenia-is it helpful? An experimental design case study. Acta Psychiatr. Scand. 104,6 (December 2001):469-472.
42. Markowitz ,J.S., Keller , C.H., Devane ,C.L. , Beale ,M.D.,Folk ,J.,Burns ,C.,Liston ,H.L. Intranasal sumatriptan in post-ECT headache:results of an open-label trial .J.ECT 17,4 (December 2001):280-283.
43. McCall ,W.V.,Reboussin ,D.M., Weiner ,R.D. , Sackeim ,H. A. Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy:acute antidepressant and cognitive effects . Arch. Gen. Psychiatry 57,5 (May2000) :438-444.
44. Misia ,L.K., Erpenbach ,J.E.,Hamlyn ,H.,Fuller ,W.C. Quetiapine : a new atypical antipsychotic. S.D.J. Med. 51,6 (June 1998) :189-193.
45. Nasrallah ,H. A., Varney, N. , Coffman, J. A., Bayless, J., Chapman, S. Opiate antagonism fail to reverse post-ECT cognitive deficits. J. Clin. Psychiatry 47,11( November 1986):555-556.
46. Ng ,C.,Schweitzer ,I., Alexo ,P.P., Celi ,E., Wong ,L., Tuckwell ,V., Sergejew ,A.,Tiller ,J. Efficacy and cognitive effects of right unilateral electroconvulsive therapy. J.ECT 16,4 (December 2000):370-379.
47. Overall ,J.E.,Gorham,D.R. The brief psychiatric rating scale. Psychol. Rep. 76(1987):81-94.
48. Prudic, J., Fitzsimons, L., Nobler, M.S., Sackeim, H. A .Naloxone in the prevention of the adverse cognitive effects of ECT: a within-subject, placebo controlled study. Neuropsychopharmacology 21,2 ( August 1999):285-293.
49. Rabheru ,K., Persad ,E. A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. Can. J. Psychiatry 42,5 (June 1997) : 476-484.
50. Rami-Gonzalez, L., Bernado, M., Boget ,T., Salamero, M., Gil-Verona, J. A., Junque , C. Subtypes of memory dysfunction associated with ECT:characteristics and neurobiological bases. J. ECT 17,2 (June 2001):129-135.
51. Rami-Gonzalez, L.,Salamero ,M.,Boget ,T., Catalan ,R.,Ferrer ,J., Bernado ,M. Pattern of cognitive dysfunction in depressive patients during maintenance electroconvulsive therapy. Psychol. Med. 33,2 (February 2003) :345-350.



52. Rey ,J.M.,Walter ,G. Half a century of ECT use in young people . Am. J. Psychiatry 154,5 (May 1997):595-602.
53. Roger ,S.L., Farlow , M.R., Doody ,R.S.,Mohs , R., Friedhoff ,L.T. A 24-week double-blind,placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease,Donepezil study group. Neurology 50,1 (January 1998): 136-145.
54. Sackeim ,H.A., Prudic ,J.,Devanand ,D.P., Nobler ,M.S.,Lisanby ,S.H. ,Peysers ,S.,Fitzsimons ,L., Moody ,B.J., Clark ,J. A prospective ,randomized,double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities . Arch. Gen. Psychiatry 57,5 (May 2000) :425-434.
55. Sadock ,B.J., Sadock ,V.L. Clinical neuropsychological testing. Kaplan and Sadock's synopsis of Psychiatry,9<sup>th</sup> ed. New York :Lippincott William & Wilkin,2002.
56. Salzman ,C. The use of ECT in the treatment of schizophrenia . Am. J. Psychiatry 137,9 (September 1980) : 1032-1041.
57. Schneider ,L.S. Donepezil in the treatment of Alzheimer's disease .In Qizilbash ,N.,Schneider ,L.S., Chui,H., Tariot,P., Brodaty,H.,Kaye ,J., Erkinjuntti ,T.(eds.) Evidence-based dementia practice ,Oxford : Blackwell Publishing Company,2002.
58. Shapira ,B.,Tubi,N., Drexler ,H.,Lidsky ,D., Calev ,A.,Lerer ,B. Cost and benefit in the choice of ECT schedule.Twice versus three times weekly ECT. Br. J. Psychiatry 172 (January 1998) :44-48.
59. Small ,J.G. Efficacy of electroconvulsive therapy in schizophrenia,mania and other disorders. I .schizophrenia. Convuls. Ther. 1,4 (1985):263-270.
60. Squire, L.R., Chace, P.M. Memory functions six to nine months after electroconvulsive therapy. Arch. Gen. Psychiatry 32,12 (December 1975):1557-1564.
61. Squire ,L.R. ECT and memory loss . Am. J. Psychiatry 134,9 (September 1977) :997-1001.
62. Squire, L.R. ,Slater, P.C. , Miller, P.L. Retrograde amnesia and bilateral electroconvulsive therapy.Long –term follow-up . Arch. Gen. Psychiatry 38,1(January 1981) :89-95.
63. Steif, B.L.,Sackeim, H. A., Portnoy, S., Decina, P. ,Malitz, S. Effects of depression and ECT on anterograde memory. Biol. Psychiatry 21,10 ( August 1986) : 921-930.
64. Stigler , K.A.,Potenza ,M.N., McDougale ,C.J. Tolerability profile of atypical antipsychotics in children and adolescents. Paediatr. Drugs 3,12 (2001) : 927-942.
65. Tancer ,M.E., Golden ,R.N.,Ekstrom ,R.D., Evans ,D.L.Use of electroconvulsive therapy at a university hospital:1970 and 1980-81. Hospital community Psychiatry 40,1 (January 1989):64-68.

66. Tang ,W.K., Ungvari ,G.S. Efficacy of electroconvulsive therapy combined with antipsychotic medication in treatment-resistant schizophrenia:a prospective,open trial. J. ECT 18,2 (June 2002):90-94.
67. Tharyan ,P. Electroconvulsive therapy for schizophrenia,Cochrane Database Syst. Rev. 2(2000):CD002076.
68. Tremont, G. ,Stern, R.A. Use of thyroid hormone to diminish the cognitive side effects of psychiatric treatment. Psychopharmacol. Bull. 33,2 (1997): 273-280.
69. Unchern, S. Donepezil. Thai J. Pharmacol. 20,3 (September –December 1998): 215-225.
70. Vakil ,E.,Grunhaus ,L., Nagar, I.,Ben-Chaim,Dolberg,O.T.,Dannon ,P.N., Schreiber ,S. The effect of electroconvulsive therapy(ECT) on implicit memory:skill learning and perceptual priming in patients with major depression. Neuropsychologia. 38,10 (2000) :1405-1414.
71. Varghese ,F.T. , Singh, B.S. Electroconvulsive therapy in 1985-a review . Med. J. Aust. 143,5 (September 1985) :192-196.
72. Weeks ,D., Freeman ,C.P. , Kendell, R.E. ECT: III :Enduring cognitive deficits? Br. J. Psychiatry 137(July 1980 ):26-37.
73. Weiner,R.D., Fink,M. , Hammersley, D.W., Small, I.F. , Moench, L.A.,Sackeim,H. The Practice of electroconvulsive therapy: Recommendation for treatment,training and privilegedging : A task force report of the American Psychiatric Association ,2<sup>nd</sup> ed. Washington ,DC : American Psychiatric Association ,2000.
74. Wilkinson ,D.G.The pharmacology of donepezil : a new treatment of Alzheimer's disease .Expert opinion. Pharmac. Ther. 1,1 (November 1999):121-135.
75. Yudofsky ,S.C. Electroconvulsive therapy in general hospital psychiatry: a focus onnew indication and technologies . Gen. Hosp. Psychiatry 3,4 (December 1981):242-246.



## ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ใบยินยอมรับการรักษาด้วยไฟฟ้า

### ฝ่ายจิตเวชศาสตร์ ร.พ.จุฬาลงกรณ์

ชื่อ-นามสกุล (แพทย์) : \_\_\_\_\_

ชื่อ-นามสกุล (ผู้ป่วย): \_\_\_\_\_

แพทย์ที่ทำการรักษาข้าพเจ้าได้แนะนำให้ข้าพเจ้าทำการรักษาด้วยไฟฟ้า (Electroconvulsive Therapy : ECT) ตามธรรมชาติของการรักษาชนิดนี้ ข้าพเจ้าอาจได้รับทั้งคุณและโทษ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ได้รับคำอธิบายจากบุคลากรทางการแพทย์แล้ว และข้าพเจ้ายินยอมที่จะรับการรักษาด้วยไฟฟ้า

ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาด้วยไฟฟ้า เพื่อช่วยให้สภาพความเจ็บป่วยทางจิตของข้าพเจ้าดีขึ้น ข้าพเจ้าเข้าใจว่ายังมีวิธีการรักษาชนิดอื่นสำหรับความเจ็บป่วยของข้าพเจ้า อย่างเช่น การรักษาด้วยยา และการทำจิตบำบัด ซึ่งประวัติการรักษาและธรรมชาติของโรคทางจิตของข้าพเจ้า จะเป็นตัวชี้แนะในการเลือกวิธีการรักษา ระหว่าง การรักษาด้วยไฟฟ้า, ด้วยยา, และด้วยการทำจิตบำบัด ข้าพเจ้าได้รับคำอธิบายถึงเหตุผลที่การรักษาด้วยไฟฟ้าเหมาะกับข้าพเจ้าแล้ว

การรักษาด้วยไฟฟ้านิยมทำเป็นชุด ในการรักษาแต่ละครั้ง ข้าพเจ้าจะถูกนำเข้าสู่ห้องที่มีอุปกรณ์การรักษามากมาย ส่วนใหญ่แล้วการรักษาจะทำให้ตอนเช้าก่อนอาหารเช้า เนื่องจากการรักษาชนิดนี้ต้องการให้ยานอนหลับ ฉะนั้นข้าพเจ้าจึงไม่สามารถดื่มน้ำหรือบริโภคทางปากได้เลย เป็นเวลาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ก่อนรับการรักษาแต่ละครั้ง หลังจากที่ข้าพเจ้าได้เข้าไปยังห้องรักษาแล้ว ข้าพเจ้าจะได้รับยาทางเส้นโลหิตดำ ซึ่งจะเป็นยานอนหลับที่จะทำให้ข้าพเจ้าหลับอย่างรวดเร็ว และยาตัวที่สองจะเป็นยาช่วยคลายกล้ามเนื้อของข้าพเจ้า เนื่องจากข้าพเจ้าได้หลับไปแล้ว ข้าพเจ้าจึงไม่สามารถรู้สึกถึงความเจ็บปวด หรือกระแสไฟฟ้าที่ได้รับ และเมื่อข้าพเจ้าตื่นขึ้นมา ข้าพเจ้าจะไม่สามารถจำการรักษาได้

ในการเตรียมการรักษา จะมีเครื่องวัดติดไว้ที่ศีรษะของข้าพเจ้า และตามส่วนต่างๆของร่างกาย รวมทั้งที่วัดความดันโลหิตซึ่งจะติดไว้ที่แขนข้างใดข้างหนึ่งของข้าพเจ้า เครื่องวัดเหล่านี้จะทำการวัดคลื่นสมอง คลื่นหัวใจ และความดันโลหิตของข้าพเจ้า ในการติดอุปกรณ์เหล่านี้จะไม่ได้รับความเจ็บปวดใดๆ เมื่อข้าพเจ้าได้หลับไปแล้ว กระแสไฟฟ้าจากการควบคุมของเครื่อง จะเดินทางผ่านสื่อนำที่ติดอยู่ตรงศีรษะของข้าพเจ้า ทั้ง 2 ข้าง ในขณะที่กระแสไฟฟ้าผ่านเข้าตัวข้าพเจ้าจะทำให้เกิดอาการชัก แต่เนื่องจากข้าพเจ้าได้รับยาคลายกล้ามเนื้อก่อนทำให้อาการชักปรากฏให้เห็นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น เป็นเวลาประมาณ 1 นาที และในเวลาไม่กี่นาทีหลังจากนั้นยาสลบก็จะหมดฤทธิ์ ทำให้ข้าพเจ้าตื่นขึ้นมา ในขั้นตอนของการรักษานั้น การเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และระบบอื่นๆของข้าพเจ้า จะถูกวัดตลอดเวลา ข้าพเจ้าจะได้สูดออกซิเจนทางหน้ากาก ขณะรับการรักษา ระหว่างที่ข้าพเจ้ากำลังนอนพักฟื้น จะมีพยาบาลคอยดูแลตลอด จนกว่าข้าพเจ้าพร้อมจะลุกจากเตียง จำนวนครั้งของการรักษาด้วยไฟฟ้า ไม่สามารถบอกได้ล่วงหน้า เพราะขึ้นอยู่กับสภาพความเจ็บป่วยทางจิตของข้าพเจ้า การตอบรับต่อการรักษา และวิจรรณญาณของจิตแพทย์ผู้รักษาข้าพเจ้า โดยปกติประมาณ 6-12 ครั้ง แต่ผู้ป่วยบางรายที่มีการตอบสนองต่อการรักษาช้า ทำให้อาจได้รับการรักษาด้วยไฟฟ้ามากกว่าปกติ

ผลที่ข้าพเจ้าจะได้รับจากการรักษาด้วยไฟฟ้านั้นคือ โอกาสที่ความเจ็บป่วยทางจิตของข้าพเจ้าจะดีขึ้น เนื่องจากการรักษาด้วยไฟฟ้านั้นได้แสดงให้เห็นว่าเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ต่อความเจ็บป่วยทางจิตหลายประเภท แต่ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยทุกรายจะตอบสนองอย่างดีกับการรักษานี้เสมอไป เช่นเดียวกับการรักษาอื่นๆ ซึ่งผู้ป่วยบางรายมีอาการดีขึ้นทันที บางรายดีขึ้นเพื่อที่จะกลับมาป่วยอีกครั้ง และในบางรายอาการอาจจะไม่ดีขึ้นเลย

ในการรักษาต่างๆย่อมมีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย และการรักษาด้วยไฟฟ้าก็ได้แตกต่างไปจากการรักษาชนิดอื่น เพราะเมื่อข้าพเจ้าตื่นขึ้นจากการรักษาแต่ละครั้ง ข้าพเจ้าอาจจะมีอาการสับสน ซึ่งอาการนี้จะหายไปภายในไม่กี่ชั่วโมง และข้าพเจ้าอาจจะรู้สึกปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หรือรู้สึกคลื่นไส้ได้ ผลข้างเคียงที่ร้ายแรงสำหรับการรักษาด้วยไฟฟ้าพบได้น้อยมาก เนื่องจากเครื่องมือที่ถูกพัฒนาอย่างทันสมัย

เพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียง ข้าพเจ้าจะได้รับการตรวจประเมินทางร่างกายก่อนจะทำการรักษาด้วยไฟฟ้า แต่หากข้าพเจ้าได้ประสบต่อผลข้างเคียงของการรักษา ข้าพเจ้าก็จะได้รับการรักษาช่วยเหลือจากแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์อย่างรวดเร็ว ด้วยเครื่องมือที่เตรียมไว้สำหรับเหตุฉุกเฉิน

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยในการรักษาด้วยไฟฟ้าคือการสูญเสียความจำ ซึ่งความจำส่วนนั้นขึ้นอยู่กับจำนวนครั้งที่ทำการรักษา ความจำส่วนหนึ่งจะสูญเสียไปทันทีหลังการรักษา และเมื่อเวลาผ่านไปความจำก็จะดีขึ้น การสูญเสียความทรงจำส่วนใหญ่ จะกลับคืนมาภายในเวลาไม่กี่เดือนหลังการรักษาด้วยไฟฟ้า และบางครั้งข้าพเจ้าอาจมีความลำบากที่จะเรียนรู้หรือจดจำสิ่งใหม่ๆซึ่งอาการนี้จะหายไปภายในไม่กี่สัปดาห์หลังการรักษาด้วยไฟฟ้า

การที่จะประสบกับผลข้างเคียงต่างๆ เช่น อาการสับสนและปัญหาด้านความจำนั้นแตกต่างกันในแต่ละคน แต่เนื่องจากความเจ็บป่วยทางจิตทำให้มีความบกพร่องในการเรียนรู้และในความทรงจำอยู่แล้วนั้น ผู้ป่วยบางรายเมื่อเปรียบเทียบกับอาการเดิม มีการเรียนรู้และความจำที่ดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาด้วยไฟฟ้า และมีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่สูญเสียความทรงจำเป็นเดือนหรือเป็นปี ซึ่งยังไม่มีสาเหตุที่แน่ชัด

เนื่องจากอาการสับสน และ/หรือ สูญเสียความทรงจำที่อาจเกิดขึ้นกับข้าพเจ้าหลังทำการรักษา ทำให้ข้าพเจ้ามีความกังวลใจในเรื่องสำคัญต่างๆในขณะที่รับการรักษาทันทีหลังได้รับการรักษาด้วยไฟฟ้า จึงควรเลื่อนการตัดสินใจในเรื่องสำคัญไปก่อน ข้าพเจ้าสามารถที่จะถามคำถามเกี่ยวกับการรักษาได้กับแพทย์และทีมงานที่ให้การรักษาได้ทุกเมื่อ ข้าพเจ้าเข้าใจว่าการตัดสินใจรับการรักษาด้วยไฟฟ้า เกิดขึ้นด้วยความสมัครใจของข้าพเจ้าเอง

บิดา มารดา สามี ภรรยา หรือผู้แทนโดยชอบธรรม \_\_\_\_\_

ลายเซ็น

วัน/เดือน/ปี

พยาน : \_\_\_\_\_

ลายเซ็น

วัน/เดือน/ปี

## ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาการป้องกัน การเกิดภาวะหลงลืมจากการรักษาด้วยไฟฟ้า

### คำชี้แจงเกี่ยวกับการศึกษา

การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อพัฒนาวิธีการป้องกันภาวะหลงลืมจากการรักษาด้วยไฟฟ้า โดยท่านจะได้รับ ยาโดนิเพซิล ซึ่งเป็นยาที่สามารถบรรเทาภาวะหลงลืมในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมได้อย่างได้ผล ใ้รับประทานทางปากวันละหนึ่งเม็ดก่อนนอน และยา คิวไทอาป็นซึ่งเป็นยาต้านอาการทางจิต ใ้รับประทานทางปากขนาด 1-3 เม็ดต่อวัน วันละสองครั้ง ตั้งแต่ 1วันก่อนเริ่มการรักษาด้วยไฟฟ้าจนถึงสิ้นสุดการรักษา

ในการรักษาต่างๆย่อมมีผลข้างเคียง การรักษาด้วยยาโดนิเพซิล และคิวไทอาป็น อาจทำให้ท่านมีอาการข้างเคียงเช่น คลื่นไส้ , อาเจียน , ท้องเสีย , วิงเวียนศีรษะ , ง่วงนอน , ความดันต่ำเวลาเปลี่ยนท่าทาง , น้ำหนักเพิ่ม , เอนไซม์ตับสูงขึ้น อันเป็นอาการที่เกิดขึ้นชั่วคราว โดยอาการต่างๆจะอยู่ในความดูแลของแพทย์และพยาบาลอย่างใกล้ชิดเทียบเท่าผู้ป่วยรายอื่น ซึ่งในช่วงระหว่างการรักษาที่ท่านยังคงได้รับการรักษาด้วยไฟฟ้านั้น แพทย์ประจำบ้านผู้ทำการรักษา จะทำการประเมินผลทางด้านความจำ,อาการของโรค,ผลข้างเคียงจากยา เมื่อทำการรักษาด้วยไฟฟ้าครบ 6 ครั้ง (ประมาณ 7 วัน) และเมื่อครบ 12 ครั้ง (ประมาณ 14 วัน) ใช้เวลาครั้งละประมาณ 45 นาที และประเมินผลด้านสมาธิเมื่อหลังการรักษาด้วยไฟฟ้าทุกครั้งใช้เวลาครั้งละประมาณ 10 นาที กรณีมีผลข้างเคียงมากท่านจะได้รับการเปลี่ยนแปลงวิธีการรักษาตามความเหมาะสม ซึ่งถ้าท่านเกิดปัญหาเกี่ยวกับยาที่ให้ในช่วงระหว่างการรักษา สามารถติดต่อได้ที่เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4121 ในเวลาราชการ หรือ วิทยุติดตามตัวเบอร์ 1500 เรียก 502207 นอกเวลาราชการ

ท่านจะ ได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน และ ได้รับการรักษาด้วย ECT, ยา คิวไทอาป็น และยาโดนิเพซิลโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายตลอดระยะเวลาการศึกษา 14 วัน และ เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ท่านจะได้รับการหยุดยา โดนิเพซิล ส่วนยา คิวไทอาป็นท่านสามารถคงการรับยา คิวไทอาป็นต่อ หรือ เปลี่ยนเป็นยาด้านอาการทางจิตชนิดอื่น ขึ้นอยู่กับการเลือกของท่านหรือญาติ และความคิดเห็นของแพทย์ผู้รักษา ซึ่งท่านจำเป็นต้องเสียค่าใช้จ่ายด้านยาตามสิทธิการรับบริการเดิมก่อนเข้าการศึกษา และหากอาการทางจิตของท่านยังไม่ดีขึ้นจำเป็นต้องได้รับการทำ ECT ต่อเนื่องหลังสิ้นสุดการศึกษา ท่านจำเป็นต้องเสียค่าใช้จ่ายในการทำ ECT ตามสิทธิการรับบริการเดิมก่อนเข้าศึกษาเช่นกัน



## ประโยชน์ที่ท่านจะได้รับเมื่อเข้าร่วมการศึกษา

- มีโอกาสได้รับการป้องกันภาวะหลงลืมจากการรักษาด้วยไฟฟ้า
- ได้รับการดูแล และประเมินอาการอย่างละเอียด
- ได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน และ ได้รับการรักษาด้วย ECT, ยาคิวโทอาป็น และ ยาโดนิเพซิลโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายตลอดระยะเวลาการศึกษา 14 วัน
  - ผู้ป่วยได้มีส่วนร่วมในการตัดสินใจทางวิชาการ อันเป็นประโยชน์ต่อวงการแพทย์

## คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิผู้ป่วย

เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยในการป้องกันการเกิดภาวะหลงลืมด้วยยา โดนิเพซิล จะนำมาศึกษาในการทำวิทยานิพนธ์ของแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดังนั้นท่านจึงไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการทำ ECT , ยาโดนิเพซิล , ยาคิวโทอาป็น และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องตลอดช่วงการศึกษา เป็นระยะเวลา 14 วันนอกจากนี้ท่านมีสิทธิที่จะปฏิเสธในการเข้าร่วมการศึกษา โดยยังได้รับสิทธิในการรับการดูแลจากแพทย์ได้ตามปกติ

## คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้าได้อ่าน และทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมด้วยความสมัครใจที่จะเข้าร่วมการศึกษารักษาด้วย ยา โดนิเพซิลป้องกันภาวะหลงลืมจากการรักษาด้วยไฟฟ้า โดยไม่มีบังคับ หรืออามิสสินจ้างใดๆ

บิดา มารดา สามี ภรรยา หรือผู้แทนโดยชอบธรรม.....(ลายเซ็น) วัน/เดือน/ปี.....  
(.....)

พยาน .....(ลายเซ็น) วัน/เดือน/ปี.....  
(.....)

แพทย์ประจำบ้านผู้ทำการศึกษา.....(ลายเซ็น) วัน/เดือน/ปี.....  
(.....)



## แบบประเมินผู้ป่วยเบื้องต้น

ชื่อ \_\_\_\_\_ นามสกุล \_\_\_\_\_ เลขที่ผู้ป่วย \_\_\_\_\_

เพศ \_\_\_\_\_ อายุ \_\_\_\_\_ ปี สถานภาพสมรส \_\_\_\_\_ เชื้อชาติ \_\_\_\_\_

ศาสนา \_\_\_\_\_ การศึกษา \_\_\_\_\_ ( ) น้ำหนัก \_\_\_\_\_ กก.

ประวัติการแพ้ยา \_\_\_\_\_

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น \_\_\_\_\_

ชื่อญาติที่สามารถติดต่อได้ \_\_\_\_\_ เบอร์โทรศัพท์ \_\_\_\_\_

อายุที่เริ่มป่วยเป็น schizophrenia \_\_\_\_\_ ปี ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มป่วย \_\_\_\_\_ ปี

ระยะเวลาที่ป่วยของ episode ปัจจุบัน \_\_\_\_\_ ปี

subtype ของschizophrenia \_\_\_\_\_

ยาที่ใช้ในปัจจุบัน \_\_\_\_\_

จำนวนครั้งที่เคยทำ ECT \_\_\_\_\_ ครั้ง ,ระยะเวลาการทำECTครั้งสุดท้าย \_\_\_\_\_ ปี \_\_\_\_\_ เดือน

### ข้อมูลเกี่ยวกับการทำ ECT ครั้งนี้

กลุ่มการศึกษาที่ผู้ป่วยเข้าร่วม (กลุ่ม A หรือ B) \_\_\_\_\_

วันที่เริ่มการทำ ECT \_\_\_\_\_ วันสุดท้ายที่ทำ ECT \_\_\_\_\_

จำนวนครั้งที่ทำ MECT \_\_\_\_\_ ครั้ง

จำนวนครั้งที่ทำ single ECT \_\_\_\_\_ ครั้ง วันที่เริ่มทำsingle ECT \_\_\_\_\_

ยาอื่นที่ใช้ร่วมในระหว่างการศึกษา \_\_\_\_\_

ระยะเวลาทั้งหมดที่ใช้ในการทำ ECT ครั้งนี้ \_\_\_\_\_ วัน

คะแนนHAM-D \_\_\_\_\_

คะแนนBPRS ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

คะแนนMMSE ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

คะแนน trailmaking A ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

คะแนน trailmaking B ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

คะแนน word recall ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

คะแนน delay recall ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

คะแนนlogical memory I ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

คะแนนlogical memory II ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

คะแนนreaction time ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_ 4 \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_ 6 \_\_\_\_\_ 7 \_\_\_\_\_

คะแนนdigit span(DF/DB)ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ 4 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ 6 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ 7 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

คะแนน UKU side effect ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

## แบบประเมิน word recall ,delayed recall(ADAS)

ชื่อ.....HN.....วันเดือนปี.....

### 1.Word Recall Task

### 5.Delayed Recall

ชุดที่ 1		ชุดที่ 2		ชุดที่ 3		delayed recall(30min)		
	ถูก	ผิด/ไม่ตอบ		ถูก	ผิด/ไม่ตอบ		ถูก	ผิด/ไม่ตอบ
เลือด			เด็กชาย			เลือด		
ค่าย			ตึก			ลำลี้		
ไฟ			เลือด			ค่าย		
ตึก			ลำลี้			เด็กชาย		
เด็กชาย			ค่าย			ของเล่น		
ต้นไม้			ของเล่น			ไฟ		
แม่น้ำ			ต้นไม้			แม่น้ำ		
ไอน้ำ			แม่น้ำ			ตึก		
ของเล่น			ไฟ			ต้นไม้		
รวม								

ครั้งที่ 1

ชุดที่ 1		ชุดที่ 2		ชุดที่ 3		delayed recall(30min)		
	ถูก	ผิด/ไม่ตอบ		ถูก	ผิด/ไม่ตอบ		ถูก	ผิด/ไม่ตอบ
เลือด			เด็กชาย			เลือด		
ค่าย			ตึก			ลำลี้		
ไฟ			เลือด			ค่าย		
ตึก			ลำลี้			เด็กชาย		
เด็กชาย			ค่าย			ของเล่น		
ต้นไม้			ของเล่น			ไฟ		
แม่น้ำ			ต้นไม้			แม่น้ำ		
ไอน้ำ			แม่น้ำ			ตึก		
ของเล่น			ไฟ			ต้นไม้		
รวม								

ครั้งที่ 2

ชุดที่ 1		ชุดที่ 2		ชุดที่ 3		delayed recall(30min)		
	ถูก	ผิด/ไม่ตอบ		ถูก	ผิด/ไม่ตอบ		ถูก	ผิด/ไม่ตอบ
เลือด			เด็กชาย			เลือด		
ค่าย			ตึก			ลำลี้		
ไฟ			เลือด			ค่าย		
ตึก			ลำลี้			เด็กชาย		
เด็กชาย			ค่าย			ของเล่น		
ต้นไม้			ของเล่น			ไฟ		
แม่น้ำ			ต้นไม้			แม่น้ำ		
ไอน้ำ			แม่น้ำ			ตึก		
ของเล่น			ไฟ			ต้นไม้		
รวม								

ครั้งที่ 3

## Logical memory I,II

ชื่อ \_\_\_\_\_ HN \_\_\_\_\_ วันที่ทำครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_ ครั้งที่ 2 \_\_\_\_\_ ครั้งที่ 3 \_\_\_\_\_

Maximum score 50 คะแนน

### เรื่อง A (25 คะแนน)

กัลยา / ทองดี / จากทางใต้ / ของจังหวัดนครราชสีมา / ทำงาน / เป็นแม่ครัว / ในโรงอาหาร / ของโรงเรียน /  
 แจ็งความ / ที่สถานีตำรวจ / ภูธรอำเภอเมือง / ว่าถูกปล้น / บนถนนสายหลัก / คีนวาน / โดนมยเงิน/ แปร้อย  
 บาท / เธอมีลูกเล็ก / สี่คน / ค้างค่าเช่าบ้าน / และไม่ได้กินข้าว / มาสองวันแล้ว / ตำรวจ / ที่รับฟังเรื่องนี้ / รวบรวม  
 เงิน / ให้เธอ

คะแนนที่ได้ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ ครั้งที่ 2 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ ครั้งที่ 3 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ (0,30นาที)

### เรื่อง B (25 คะแนน)

สมศักดิ์ / แก้วกลาง/ กำลั้งขับ / รถบรรทุก / หนักสิบตัน / ตามทางหลวง / ตอนกลางคืน / ในแม่สาย /  
 เชียงราย / ขนไข่ไก่ / ไปแม่ฮ่องสอน / เกิดเพลารถ / หัก / รถลื่น / ตกถนน / ลงไปในคูน้ำ / เขาถูกเหวี่ยง / ไปชน  
 พวงมาลัย / รู้สึกตกใจกลัวมาก / ไม่มีรถผ่านมาเลย / เขาสงสัยว่าจะมีคนมาช่วยเขาไหม / ทันใดนั้นวิทยุรับ-ส่ง  
 ของเขา / ก็ดังขึ้น / เขาตอบอย่างรวดเร็ว / “นี่ผม หนุ่มตึกแตนพุด “

คะแนนที่ได้ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ ครั้งที่ 2 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ ครั้งที่ 3 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

รวม คะแนนที่ได้ครั้งที่ 1 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ ครั้งที่ 2 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ ครั้งที่ 3 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

สถาบันวิทยบริการ  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



No. 259/2002

## Study Protocol and Consent Form Approval

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand has approved the following study to be carried out according to the protocol and informed consent dated and/or amended as follows:

Study Title :Efficacy of Donepezil in The Reduction of Cognitive Impairment of ECT in Schizophrenia

Study Code :-

Centre :Chulalongkorn University

Principle Investigator :Mrs. Rasmon Kalayasiri

Protocol Date :June 8, 2002

Document Reviewed :-

This letter certifies that the aforementioned documents were reviewed and approved by Committee in compliance with the ICH/GCP.

Chairman of Ethics Committee:.....  
(Professor Dr. Anek Aribarg)

Associate Dean for Research Affairs:.....  
(Associate Professor Dr. Tada Sueblinvong)

Date of Approval :August 15, 2002

Approval Expire :August 15, 2004

- A list of the Ethics Committee members (names and positions) present at the Ethics Committee meeting on the date of approval of this study has been attached. This Study Protocol Approval Form will be forwarded to the Principal Investigator.

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว รัชมน กัลยาศิริ เกิดเมื่อวันที่ 2 กรกฎาคม พ.ศ. 2517 ที่จังหวัด กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต จาก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2540 หลังสำเร็จการศึกษาได้ทำงานเป็นแพทย์ฝึกหัดที่โรงพยาบาลสงขลา เป็นเวลา 1 ปี (พ.ศ. 2540-2541) จากนั้นไปทำงานที่ โรงพยาบาลเทพา ซึ่งเป็นโรงพยาบาลอำเภอในจังหวัด สงขลาเป็นระยะเวลา 2 ปี(พ.ศ. 2541-2543) และได้ศึกษาต่อเป็นแพทย์ประจำบ้าน ที่ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 จนถึงปัจจุบัน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย