



การใช้ยากันชักในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder

สรยุทธ วาลิกนันท์ พ.บ.*

บทคัดย่อ

โรค bipolar disorder เป็นโรคความผิดปกติทางอารมณ์ที่พบได้บ่อยทางจิตเวช ลิเทียมจัดว่าเป็นยาหลักและเป็นยาชนิดแรกของกลุ่มยาปรับสภาพอารมณ์ (mood stabilizers) ในการรักษาอาการช่วงภาวะแมนี (manic episode) อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยโรค bipolar disorder จำนวนมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียมชนิดเดี่ยว ยากันชักรุ่นเดิมทั้ง valproate และ carbamazepine ต่างเป็นที่ยอมรับว่าสามารถใช้รักษาช่วงภาวะแมนีและใช้ป้องกันการเป็นซ้ำได้ กลไกการออกฤทธิ์การปรับสภาพอารมณ์ของยากันชักอาจเกิดจากการเพิ่มการยับยั้งของระบบ GABAergic ในสมอง และ/หรือ อาจเกิดจากการยับยั้ง voltage-sensitive sodium channels ซึ่งยากันชักรุ่นใหม่ เช่น lamotrigine, gabapentin, topiramate และ tiagabine ต่างก็มีกลไกการออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทดังกล่าวมาด้วยเช่นกัน จากการศึกษาผลการรักษาโรค bipolar disorder ด้วย lamotrigine พบหลักฐานการศึกษาพอที่จะสนับสนุนการใช้รักษาโรคนี้สำหรับการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute treatment) โดยมีข้อจำกัดที่ความจำเป็นต้องค่อยๆปรับขนาดยาเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียง. gabapentin เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง จากการศึกษาแบบ open trial พบว่าอาจเป็นยาที่เหมาะสมสำหรับใช้เป็นยาเสริมการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบเดิม เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาให้ดีขึ้น สำหรับ topiramate เริ่มมีรายงานขั้นต้นในลักษณะยาเสริมการรักษาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยในช่วงภาวะแมนีที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น ส่วน tiagabine เป็นยาที่มีศักยภาพในการรักษาที่ควรจะได้รับการศึกษาเพิ่มเติม วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2544; 46(3): 233-246.

คำสำคัญ แมนี ยากันชัก ลิเทียม การรักษา

*ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110

บทนำ

โรคความผิดปกติทางอารมณ์ชนิด bipolar disorder เป็นโรคทางจิตเวชที่พบได้บ่อย ประมาณร้อยละ 0.5 ถึง 1.5 ของประชากรมีความเสี่ยงตลอดช่วงชีวิตที่จะป่วยด้วยโรคนี้อัน (lifetime risk) และอายุเฉลี่ยที่เกิดอาการครั้งแรกประมาณ 21 ปี¹ และเนื่องจากการดำเนินโรคนี้นักมีกลุ่มอาการแมนีย์ และ/หรือ ซึมเศร้า และ/หรืออาการของทั้งสองกลุ่มร่วมกันเป็นช่วงๆ (episodes) เข้าได้หลายครั้งตลอดชีวิต โดยเฉลี่ยเกิด 9 ช่วง และร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมีจำนวนครั้งที่เป็นมากกว่า 10 ช่วง² เป้าหมายในการรักษาโรคนี้นี้จึงเป็นทั้งการลดอาการในการรักษาระยะเฉียบพลัน และการรักษาระยะยาว (maintenance treatment) เพื่อป้องกันการเป็นซ้ำ ลิเทียมจัดว่าเป็นยาหลักในการรักษาช่วงที่มีอาการแมนีย์มากกว่า 30 ปี³ โดยเป็นยาชนิดแรกของกลุ่มยาปรับสภาพอารมณ์ที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาอาการแมนีย์เฉียบพลัน ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 และในการรักษาระยะยาวตั้งแต่ปี ค.ศ. 1974⁴ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าลิเทียมไม่สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรค bipolar disorder ได้ทุกรายจึงได้มีการศึกษาทางเลือกในการรักษาช่วงที่มีอาการและการรักษาระยะยาวด้วยยาและวิธีการรักษาอื่นร่วมด้วย

บทความนี้จึงได้ทบทวนผลประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง และข้อจำกัด ของการรักษาโรค bipolar disorder ด้วยลิเทียมกับยากันชักชนิดเดิม ได้แก่ carbamazepine, valproate และยากันชักชนิดใหม่ซึ่งได้แก่ lamotrigine, gabapentin, topiramate, และ tiagabine เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการเลือกยารักษาโรค bipolar disorder ได้อย่างเหมาะสม

ข้อจำกัดในการใช้ลิเทียมในการรักษาโรค bipolar disorder

กลไกการออกฤทธิ์ของลิเทียม ในการรักษาและป้องกันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด พบว่าลิเทียมมีผลต่อการทำงานของ secondary messenger ภายในเซลล์เมื่อสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitter) จับกับตัวรับ (receptor) โดยยับยั้งการสร้าง cAMP ลดการสร้าง inositol ดังนั้นลิเทียมอาจออกฤทธิ์โดยยับยั้งระบบสารส่งผ่านประสาทที่ทำงานมากเกินไป⁵

แม้ว่าลิเทียมจะได้รับการยอมรับว่าใช้รักษาอาการช่วงภาวะแมนีย์ ไฮโปแมนีย์ และป้องกันการเป็นซ้ำทั้งช่วงภาวะแมนีย์และซึมเศร้าได้⁶ แต่ข้อด้อยของยานี้ก็คือ ให้ผลการรักษาช้า มีค่าดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) และมีผลข้างเคียงมาก³

การรักษาในระยะเฉียบพลัน การรักษาอาการช่วงภาวะแมนีย์เฉียบพลันด้วยลิเทียม ต้องใช้เวลา 5-10 วันหลังจากได้ระดับยาในเลือดที่เหมาะสม (therapeutic level) แล้วจึงจะเห็นผลของการรักษา⁶ และพบอัตราการตอบสนองต่อยาเพียงร้อยละ 60 ถึง 80⁷ โดยผู้ป่วยประมาณร้อยละ 60 เท่านั้นที่ตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้เพียงลิเทียมชนิดเดียว⁶ ผู้ป่วยร้อยละ 30 ตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาหรือทนผลข้างเคียงไม่ได้⁸ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดีมักเป็นผู้ป่วยช่วงภาวะแมนีย์ที่มีอารมณ์ครึกครื้น (euphoric manic) อาการไม่รุนแรงมาก มีจำนวนครั้งที่เป็นมาก่อนน้อย มีประวัติครอบครัวที่ตอบสนองต่อลิเทียมมาก่อน⁴ ส่วนผู้ป่วยช่วงภาวะแมนีย์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามักมีอาการหงุดหงิด (dysphoric mania) มีอาการชนิด mixed episode, rapid cycling มีจำนวนครั้งที่เป็นมาก่อนมาก มีการใช้สารเสพติดร่วมด้วยหรือมีพยาธิสภาพทางสมองนำมาก่อน^{4,6} พบว่าการตอบสนองต่อลิเทียมจะลดลงเมื่อผู้ป่วยเคยมีช่วงภาวะซึมเศร้า

อย่างน้อย 4 ครั้ง หรือช่วงภาวะเมเนียร์ตั้งแต่ 12 ครั้ง มาก่อน⁹

การรักษาอาการในช่วงภาวะซึมเศร้า พบว่า ลิเทียมออกฤทธิ์รักษาอาการเศร้าได้บ้าง แต่จะให้ผลรักษาอาการซึมเศร้าเต็มที่ ต้องใช้เวลา 3 ถึง 4 สัปดาห์ ทำให้ในทางปฏิบัติจึงมักต้องให้ยาแก้ซึมเศร้าอื่นร่วมด้วย⁹

การรักษาในระยะยาวเพื่อป้องกันการเป็นซ้ำโดยใช้ลิเทียมชนิดเดียวพบว่า จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เคยตอบสนองต่อลิเทียมในช่วงการรักษาระยะเฉียบพลันนั้น เมื่อให้ลิเทียมต่อไปอีก 3 ปี พบว่าร้อยละ 55 กลับไม่ตอบสนองต่อยา มีเพียงร้อยละ 33 เท่านั้นที่ลิเทียมสามารถป้องกันการเป็นซ้ำได้ในเวลา 2 ปี⁴

ผลข้างเคียงของลิเทียม แม้ระดับของลิเทียมในเลือดปกติ ก็อาจเกิดผลข้างเคียงที่ไม่เป็นอันตราย เช่น อากาศ มีอ้วน หิวน้ำบ่อย ปัสสาวะบ่อย น้ำหนักตัวเพิ่ม อ่อนเพลีย เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น ฯลฯ⁵ แต่ผลข้างเคียงที่อาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยโดยเฉพาะเมื่อต้องใช้ลิเทียมในระยะยาว ที่สำคัญคือ

- ผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ พบว่าประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่ใช้ลิเทียมเกิดอาการของภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroid) และอีกร้อยละ 3 พบว่ามีระดับฮอร์โมน TSH สูงขึ้นผิดปกติ⁶

- ผลต่อการทำงานของไต พบว่าแม้ระยะแรกของการรักษาจะพบอาการหิวน้ำบ่อย ปัสสาวะบ่อยได้มาก แต่มีผู้ป่วยเพียงประมาณร้อยละ 10 ที่ไตไม่สามารถเพิ่มความเข้มข้นของปัสสาวะ (concentrating ability) และบางรายอาจเกิดผลข้างเคียง nephrogenic diabetes insipidus หรือแม้แต่ chronic tubulointerstitial nephropathy เมื่อผู้ป่วยได้รับลิเทียมนานติดต่อกันหลายปี^{5,6}

เนื่องจากลิเทียมมีค่าดัชนีการรักษาแคบ และในระยะยาวอาจเกิดผลข้างเคียงที่อันตรายจึงจำเป็น

ต้องมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการในระหว่างติดตามการรักษาอย่างเหมาะสม ในตำราจิตเวชศาสตร์⁶ แนะนำให้วัดระดับยาในเลือดทุก 4-8 สัปดาห์ วัดระดับฮอร์โมน thyroxin, free T₄ และ TSH ทุก 6 เดือน วัดระดับ creatinine ทุก 12 เดือน ตรวจ urinalysis ทุก 12 เดือน เป็นอย่างน้อย และควรวัดปริมาณปัสสาวะหาระดับ creatinine clearance และ urine osmolarity ทุก 6-12 เดือนด้วย แต่จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม ร้อยละ 36.5 ไม่ได้รับการตรวจระดับยาในเลือดในรอบ 12 เดือน ร้อยละ 54.1 ไม่ได้รับการตรวจ thyroid function test และมีเพียงร้อยละ 4.2 เท่านั้นที่ได้รับการตรวจดูการทำงานของไต¹⁰ ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาจึงควรตระหนักถึงความสำคัญในการติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียงของยาอย่างละเอียดเมื่อเลือกใช้ลิเทียมในการรักษาในระยะยาว

การใช้ยากันชักในการรักษาโรค bipolar disorder

เนื่องจากครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรค bipolar disorder ตอบสนองต่อลิเทียมได้ไม่ดีพอ และมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่ร่วมมือในการกินยาในระยะยาว ขณะที่พบว่ายากันชักบางชนิดสามารถลดอาการก้าวร้าว พฤติกรรมรุนแรง และอารมณ์ไม่คงที่ (mood instability) ในผู้ป่วยอื่นๆ ที่ไม่เป็นโรคในกลุ่มผิดปกติทางอารมณ์ลงได้ ยากันชักเหล่านี้จึงน่าจะมีคุณสมบัติของการปรับสภาพอารมณ์ด้วย¹¹

คุณสมบัติของการปรับสภาพอารมณ์ อาจออกฤทธิ์โดยการเพิ่มกระบวนการยับยั้งของระบบ GABAergic ของสมองในขณะที่ excitatory amino acid transmission เช่น glutamate และ aspartate ทำงานมากเกินไป¹¹ และ/หรือ อาจเกิดจากการยับยั้ง voltage-sensitive sodium channels และเพิ่ม potassium conductance^{11,12} จากการศึกษาแบบ controlled trial พบว่ายา carbamazepine และ sodium valproate ได้ผลในการรักษาอาการเมเนียร์

เฉียบพลัน^{13,14} และถูกจัดว่าเป็นยาที่ใช้รักษาทางจิตเวชมากกว่า 10 ปี¹⁴

1. Carbamazepine

พบว่า carbamazepine ได้ผลในการรักษาอาการแมเนียตั้งแต่ต้นทศวรรษ 1980 โดยมีรายงานแบบ controlled studies ถึงกว่า 19 รายงานที่พบว่า carbamazepine มีฤทธิ์รักษาอาการแมเนียได้⁴ จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ meta-analysis เปรียบเทียบผลการรักษาอาการแมเนียด้วยลิเทียมกับ carbamazepine พบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มที่จะใช้ยากันชักมากกว่าเนื่องจากผลข้างเคียงน้อยกว่า¹⁵ กลไกการออกฤทธิ์ของ carbamazepine คาดว่าเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง voltage-sensitive sodium channels เป็นผลให้เกิด stabilization ของ neuronal membrane และยับยั้ง repetitive firing ของเซลล์ประสาท¹⁶

การรักษาในระยะเฉียบพลัน ด้วยขนาดยา 600-1600 มก./วัน¹¹ หรือให้ระดับยาในเลือด 8-12 ไมโครกรัม/มล.⁴ พบว่าจะให้ผลดีในการรักษาโรค bipolar disorder โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการชนิด mixed episode, rapid cycling¹¹ ซึ่งตอบสนองต่อลิเทียมได้ไม่ดีรวมทั้งใช้รักษาผู้ป่วยโรค bipolar disorder ที่มีประวัติการใช้สารเสพติดร่วมด้วยพบว่าได้ผลดีกว่าลิเทียม¹⁷ ยา carbamazepine ให้ผลการรักษาเร็วตั้งนั้นเมื่อให้ยาจนระดับยาถึงขนาดการรักษาเกิน 1 สัปดาห์แล้วยังไม่เห็นผล ก็อาจพิจารณาเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่นในการรักษา⁴

การรักษาในระยะยาว carbamazepine สามารถป้องกันการเป็นซ้ำทั้งช่วงภาวะแมเนียและซึมเศร้า^{4,5} จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาในระยะยาว 2.5 ปีระหว่างลิเทียมกับ carbamazepine แบบ randomized controlled trial พบว่าไม่มีความแตกต่างของการเป็นซ้ำ การเข้าอยู่โรงพยาบาลและผลข้างเคียงที่รุนแรง¹⁸

ผลข้างเคียง carbamazepine อาจเกิดผลข้างเคียงที่พบบ่อยแต่ไม่รุนแรง เช่น ง่วง เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ทำให้ระดับเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย หรือจำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงเล็กน้อย⁶ ผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น agranulocytosis ซึ่งพบได้ 1 ต่อ 10,000 ถึง 1 ต่อ 125,000 ของผู้ได้รับยา⁵ thrombocytopenia อาการผื่นแพ้ยาพบได้ประมาณร้อยละ 5 ถึง 10 และบางรายอาจเกิดอาการรุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome ขึ้นได้⁵ ระดับเอนไซม์ของตับที่ขึ้นสูงมากจนเกิดอาการดีซ่าน หรือภาวะตับวายพบได้น้อยมาก⁶ อาจพบอาการ hyponatremia จนเป็นผลให้สภาพจิต (mental status) เปลี่ยนแปลงได้โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ⁴

ปฏิกิริยาระหว่างยา carbamazepine สามารถกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ cytochrome P450 3A4⁴ ซึ่งทำให้เกิดการเพิ่ม metabolism ของยาอื่นได้มาก เช่น ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic, benzodiazepines, haloperidol, ยาคูมก้าเนด, tyroxine, warfarin และยากันชักชนิดอื่นรวมทั้งตัวยา carbamazepine เองได้^{4,5}

2. Valproate

Valproate เป็นยากันชักชนิดเดียวที่องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้รักษาอาการแมเนียระยะเฉียบพลันได้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1995¹¹ จากการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบจำนวนวันที่ต้องอยู่โรงพยาบาลของผู้ป่วยโรค bipolar disorder ที่รักษาด้วยลิเทียมชนิดเดียวกับยา valproate ชนิดเดียว พบว่าไม่มีความแตกต่างของจำนวนวันที่รักษาตัวในโรงพยาบาล¹⁹ จากการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลแบบ meta-analysis เปรียบเทียบผลการรักษาอาการแมเนียด้วยลิเทียมกับ valproate พบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างกัน¹⁵ กลไกการออกฤทธิ์ของยา valproate คาดว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่ม GABA-mediated

inhibition โดยการเพิ่มระดับ GABA ทำให้เพิ่มการตอบสนองต่อ GABA ที่ postsynaptic receptors รวมทั้งออกฤทธิ์ยับยั้ง voltage-sensitive sodium channels ด้วยเช่นกัน¹⁶ ซึ่งยากลุ่มปรับสภาพอารมณ์ ทั้งลิเทียม, valproate, และ carbamazepine ต่างให้ผลการไหลเข้า (influx) และการสะสมโซเดียมในเซลล์ ทำให้เกิดข้อสมมติฐานว่าการออกฤทธิ์รักษาอาการแมเนียเกิดจากการปรับการไหลเข้าของ ion และความเข้มข้นของ ion ที่สะสมในเซลล์²⁰

การรักษาในระยะเฉียบพลัน สามารถเริ่มต้นให้ valproate ด้วยวิธี loading dose ในขนาด 20-30 มก./กก. สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง แล้วตามด้วย ขนาดยา 250-500 มก.วันละ 2 ครั้ง ให้ได้ระดับยาในเลือด 50-120 ไมโครกรัม/มล.⁴ ซึ่งวิธี loading dose นี้จะช่วยให้อาการดีขึ้นเร็วใน 5 วัน¹¹ จากการศึกษาแบบ placebo controlled study ในผู้ป่วยที่มีอาการแมเนียระยะเฉียบพลัน พบว่า valproate มีประสิทธิภาพการรักษาดีกว่า ให้ผลการรักษาเร็วกว่า โดยสามารถลดอาการแมเนียได้ตั้งแต่ช่วง 1 ถึง 4 วันหลังได้ระดับยาในเลือดที่เหมาะสม⁸ นอกจากนี้ยา valproate ยังเหมาะที่จะใช้รักษาผู้ป่วยที่ตอบสนองไม่ดีต่อลิเทียม และ valproate ให้ผลดีกว่าลิเทียมในผู้ป่วยโรค bipolar disorder ชนิด rapid cycling, mixed episode, dysphoric mania ผู้ป่วยที่มีประวัติมีการใช้สารเสพติดร่วมด้วย^{4,7,17} ผู้ป่วยที่มีอาการแพนิคร่วมด้วย และผู้ป่วยที่มีอาการแมเนียจากสาเหตุโรคทางร่างกาย³ จากการศึกษาแบบ double-blind randomized controlled study เปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการแมเนียที่มีและไม่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย โดยใช้ valproate เปรียบเทียบกับลิเทียม พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร่าก่อนการรักษาจะตอบสนองไม่ดีต่อลิเทียม แต่จะตอบสนองได้ดีกว่ากับ valproate²¹ จากการศึกษาแบบ randomized controlled study เปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการแมเนีย ที่มี

จำนวนช่วงที่มีอาการหลายครั้งมาก่อน โดยใช้ valproate เปรียบเทียบกับลิเทียม พบว่าผู้ป่วยที่เคยมีช่วงอาการแมเนีย ตั้งแต่ประมาณ 10 ครั้งมาก่อน หรือมีช่วงอาการซึมเศร่าตั้งแต่ 4 ครั้งมาก่อนจะไม่ตอบสนองต่อลิเทียม แต่จะตอบสนองต่อ valproate ได้ดีกว่า^{9,22} จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาอาการแมเนียโดยใช้ valproate ชนิดเดียวกับ carbamazepine ชนิดเดียวพบว่าทั้งสองชนิดสามารถใช้เป็นยาหลักในการลดอาการแมเนียได้ดี แต่ valproate สามารถลดอาการได้เร็วตั้งแต่หลังสัปดาห์แรก ในขณะที่ carbamazepine ลดอาการได้อย่างมีนัยสำคัญหลังสัปดาห์ที่ 2²³

การรักษาในระยะยาว ในขณะที่การศึกษาผลของ valproate ในการรักษาอาการแมเนียของ valproate มีมาก แต่ข้อมูลด้านประสิทธิภาพในการป้องกันการเป็นซ้ำยังมีค่อนข้างน้อย⁶ valproate สามารถใช้เสริมฤทธิ์กับลิเทียมในการรักษาในระยะยาวเพื่อป้องกันการเป็นซ้ำได้¹ จากการศึกษาแบบ open trial พบว่า valproate สามารถลดความรุนแรงและจำนวนครั้งที่ เป็นซ้ำทั้งช่วง ภาวะแมเนียและซึมเศร่าได้ เมื่อให้การรักษาระยะยาว³

ผลข้างเคียง valproate อาจเกิดผลข้างเคียงที่พบบ่อยแต่ไม่รุนแรง เช่น มือสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ทำให้ระดับเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ง่วงอ่อนเพลีย น้ำหนักตัวเพิ่ม^{5,6} ผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น fatal hepatotoxicity พบได้น้อย มักพบในเด็กที่กินยากันชักหลายชนิด⁵ ประมาณว่าพบ 2.5 ต่อผู้ป่วยที่ใช้ยา 100,000 ราย และพบเพียง 0.85 ต่อผู้ป่วย 100,000 รายที่ใช้ valproate เพียงชนิดเดียว⁸ ผลข้างเคียงต่อเกร็ดเลือด ได้แก่ platelet dysfunction, thrombocytopenia ซึ่งจำนวนเกร็ดเลือดลดลงเล็กน้อยพบได้บ่อย ประมาณร้อยละ 20 ถึง 30 ของผู้ป่วยซึ่งมักไม่ทำให้เกิดความผิดปกติทางคลินิก¹⁶ ผลข้างเคียงชนิด hypersensitivity reactions รวมถึง Stevens-Johnson syndrome พบได้น้อย¹⁶ ซึ่งกลุ่ม

ผลข้างเคียง (side effect profile) ที่พบนับว่าดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผลข้างเคียงของลิเทียมและ carbamazepine^{2,4}

ปฏิกริยาระหว่างยา ระดับ valproate ในเลือดจะสูงขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ของตับ เช่น fluoxetine, diazepam, rifampin และระดับยา valproate ในเลือดจะต่ำลงเมื่อใช้ร่วมกับยาที่กระตุ้นเอนไซม์ของตับ เช่น phenytoin, carbamazepine, phenobarbital¹¹

บทบาทของยากันชักรุ่นใหม่ในโรค bipolar disorder

แม้ว่าลิเทียม carbamazepine และ valproate ต่างมีการศึกษาและถูกใช้ในการรักษาโรค bipolar disorder อย่างแพร่หลายก็ตาม แต่ยังมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแม้จะได้รับยาทั้ง 3 ชนิดก็ตาม Denicoff และคณะ²⁴ ได้ศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยโรค bipolar disorder ที่ต้องการรักษา (refractory) พบว่าการใช้ valproate ร่วมกับลิเทียมช่วยให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นปานกลางถึงมากชัดเจนเพียง 6 ใน 18 ราย และเมื่อให้การรักษาโดยใช้ยา 3 ชนิดอีก 1 ปี พบว่ามี 3 ใน 7 รายที่ตอบสนองต่อการรักษา และมีเพียง 1 รายเท่านั้นที่ตอบสนองดีมาก ในขณะที่ยากันชักรุ่นใหม่ เช่น lamotrigine, gabapentin, topiramate และ tiagabine ต่างก็ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทผ่านระบบ GABA-ergic และ/หรือ ยับยั้ง voltage-sensitive sodium channels^{11,16} เช่นเดียวกับ carbamazepine และ valproate จึงมีผู้ศึกษาถึงผลการรักษาโรค bipolar disorder ด้วยยากันชักรุ่นใหม่

1. Lamotrigine

Lamotrigine สามารถดูดซึมได้ดีโดยการกิน ร้อยละ 55 ของยาจับกับโปรตีนในเลือด ถูก

metabolize โดยตับเป็น inactive glucuronide conjugated และถูกขับออกทางปัสสาวะ²⁵ กลไกการออกฤทธิ์ของยากันชักยั้ง voltage-sensitive sodium channels ทำให้ลด neuronal excitability¹⁶ โดยการปรับ (modulate) การปลดปล่อย excitatory amino acid¹¹ รวมทั้งการยับยั้งที่ calcium channels^{26,27} lamotrigine ออกฤทธิ์ต่างจาก carbamazepine ที่ค่อนข้างจะมีผลต่อเซลล์ประสาทเฉพาะที่สร้าง glutamate และ aspartate ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitters²⁵

การรักษาในระยะเฉียบพลัน lamotrigine อาจเหมาะที่จะใช้รักษาผู้ป่วยโรค bipolar disorder ทั้งในช่วงภาวะแมนีและซึมเศร้า รวมทั้งชนิด rapid cycling และ mixed episode ที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น^{4,28}

จากรายงานผลการศึกษาแบบ open-trial ในการรักษาผู้ป่วยโรค rapid cycling bipolar disorder 5 รายซึ่งส่วนใหญ่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นโดย Fatemi และคณะ²⁹ ได้ใช้ lamotrigine ทั้งเสริมและชนิดเดี่ยว ในขนาดยาเฉลี่ย 185 มก./วัน นานเฉลี่ย 7.5 เดือน พบว่า lamotrigine ให้ผลทั้งเป็นการปรับสภาพอารมณ์และรักษาอาการเศร้าได้ดี ในการรักษาผู้ป่วยโรค bipolar disorder ที่ต้องการรักษา 75 ราย โดย Calabrese และคณะ³⁰ ใช้วิธีเสริมยา lamotrigine 60 ราย และใช้ lamotrigine ชนิดเดี่ยว 15 ราย เป็นเวลา 48 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการช่วงภาวะซึมเศร้าร้อยละ 48 มีผลตอบสนองดีชัดเจน อีกร้อยละ 20 ตอบสนองปานกลาง ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการไฮโปแมนี แมนี หรือ mixed episodes ร้อยละ 81 ให้ผลตอบสนองดีชัดเจน อีกร้อยละ 3 ให้ผลตอบสนองปานกลาง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในการรักษาผู้ป่วยโรค bipolar disorder ที่ต้องการรักษา 17 ราย โดย Suppes และคณะ³¹ ที่ใช้วิธีเสริมยา lamotrigine ขนาด 50-600 มก./วัน นาน 14-455 วัน พบว่าร้อยละ 65 ตอบสนองต่อการรักษาปานกลางถึงดีชัดเจน

จากรายงานการศึกษาแบบ randomized-controlled study ของ Calabrese และคณะ³² ซึ่งศึกษาผลของใช้ lamotrigine ชนิดเดี่ยวเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder, ช่วงภาวะซึมเศร้าด้วยขนาดยา 50-200 มก./วัน เป็นเวลา 7 สัปดาห์ พบว่าให้ผลการรักษาดีกว่ากลุ่มยาหลอก ในขณะที่ Berk²⁶ ได้รายงานผลการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ช่วงภาวะแมนีจำนวน 45 ราย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วย lamotrigine, ลิเทียม, และ olanzapine เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าตอบสนองต่อการรักษาได้ดีทั้ง 3 กลุ่มเช่นเดียวกับ Ichim และคณะ³³ ได้รายงานผลการรักษาผู้ป่วยโรค bipolar disorder ในช่วงภาวะแมนีจำนวน 30 ราย เปรียบเทียบผลของ lamotrigine กับลิเทียม โดยใช้ lamotrigine 25 มก./วันในสัปดาห์แรก 50 มก./วันในสัปดาห์ที่ 2 และให้ 100 มก./วันอีก 2 สัปดาห์ ส่วนกลุ่มที่ได้รับลิเทียมใช้ขนาด 800 มก./วันตลอด 4 สัปดาห์ พบว่าทั้ง 2 กลุ่มให้ผลการรักษาที่ตีเท่ากัน

การรักษาในระยะยาว จากการศึกษา open-trial การใช้ lamotrigine ระยะยาวในผู้ป่วยโรค rapid cycling bipolar disorder 7 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มใช้ลิเทียม 7 รายเป็นเวลา 1 ปี พบว่ากลุ่มที่ใช้ lamotrigine เกิดช่วงการเป็นซ้ำน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ลิเทียมอย่างชัดเจน³⁴ Calabrese และคณะ³⁵ ได้ศึกษาผลการป้องกันการเป็นซ้ำของผู้ป่วย rapid cycling bipolar disorder ในช่วงที่ไม่มีอาการจำนวน 506 ราย โดย 324 ราย ได้ open-label lamotrigine และอีก 182 ราย ได้ randomized double-blind เทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ใช้ lamotrigine ร้อยละ 41 ไม่เกิดอาการซ้ำใน 6 เดือนเทียบกับร้อยละ 26 ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งแสดงว่าการใช้ lamotrigine เพียงชนิดเดียวสามารถป้องกันการเป็นซ้ำได้ในผู้ป่วยบางราย

ผลข้างเคียง lamotrigine อาจเกิดผลข้าง

เคียงที่ไม่รุนแรงเช่น นอนไม่หลับ ง่วงนอนกลางวัน เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ เดี๋ยวเซ²⁵ อาการผื่นที่ไม่รุนแรงอาจพบได้ประมาณร้อยละ 10 ซึ่งมักเป็นในช่วงต้น 1 ถึง 2 เดือนของการรักษา^{11,25,30} และมักเกิดจากการปรับขนาดยาเพิ่มอย่างรวดเร็ว ดังนั้น การที่เพิ่มขนาดยาได้บ่อยจึงทำให้ต้องปรับยาซ้ำและเป็นข้อจำกัดในการรักษา อย่างไรก็ตามอาการผื่นที่เป็นชนิดรุนแรงเช่น erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome ฯลฯ พบในผู้ใหญ่เพียงร้อยละ 0.3 และในเด็กร้อยละ 1²⁵

ปฏิกริยาระหว่างยา ระดับยาในเลือดของ lamotrigine จะสูงขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยา valproate ซึ่งยับยั้งกระบวนการ glucuronidation²⁵ และอัตราการกำจัด (clearance) ของ lamotrigine จะสูงขึ้นเป็น 2 เท่าเมื่อใช้ร่วมกับ carbamazepine¹¹

2. Gabapentin

Gabapentin เป็น amino acid ที่มีโครงสร้างสัมพันธ์กับ GABA โดยการเติม cyclohexyl group เข้าที่ GABA เพื่อให้ยาผ่าน blood brain barrier ได้⁵ แม้นี้จะมีโครงสร้างคล้าย GABA แต่ยานี้ไม่จับกับ GABA receptors โดยตรง กลไกการออกฤทธิ์คาดว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่ม GABAergic transmission และ/หรือเพิ่มการสร้าง GABA ในเซลล์ประสาท^{16,25} gabapentin เหมาะในการรักษาอาการแมนีที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น สามารถปรับขนาดยาได้เร็ว มีค่าดัชนีการรักษากว้าง ผลข้างเคียงน้อย และไม่มีปฏิกริยากับยาจิตเวชอื่น^{4,28}

การรักษาในระยะเฉียบพลัน การศึกษาผลของยา gabapentin แบบ open-trial โดยใช้วิธีให้ gabapentin เสริมเข้าไปกับยาอื่นในการรักษาโดย Altshuler และคณะ³⁶ ศึกษาในผู้ป่วยโรค bipolar disorder ช่วงภาวะแมนี 18 ราย, rapid cycling 5 ราย ช่วงภาวะซึมเศร้า 5 ราย ที่ไม่ตอบสนองต่อกลุ่มยาปรับสภาพอารมณ์อย่างน้อย 1 ชนิดพบว่าผู้ป่วย

ภาวะซึมเศร้าทั้ง 5 คนตอบสนองต่อการรักษา ขณะที่ร้อยละ 78 ของผู้ป่วยภาวะแมเนีย และร้อยละ 20 ของผู้ป่วย rapid cycling ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งดูเหมือน gabapentin จะมีฤทธิ์รักษาอาการแมเนียและอาการซึมเศร้า เช่นเดียวกับการศึกษาของ Young และคณะ³⁷ ที่ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder ทั้งช่วงภาวะแมเนีย และซึมเศร้า เป็นเวลา 6 เดือน พบว่า gabapentin ลดอาการได้ใน ช่วงภาวะทั้ง 2 ชนิด

จากการศึกษาแบบ open-trial ถึงผลของ gabapentin เฉพาะในผู้ป่วย bipolar disorder, mixed episode 21 รายที่ไม่ตอบสนองกับยาอื่นโดยเสริมยา gabapentin นาน 8 สัปดาห์ ในขนาดยาเฉลี่ย 1130 มก./วัน พบว่ามี 2 รายอาการเลวลง, 10 รายอาการดีขึ้นชัดเจน, 6 รายอาการดีขึ้นปานกลาง gabapentin จึงน่าจะเป็นยาที่สามารถเพิ่มประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วย mixed episode ที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น³⁸

มีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการแมเนียเฉียบพลัน 2 รายที่รักษาโดยใช้ gabapentin ชนิดเดี่ยวและได้ผลดีปานกลางในเวลา 2 สัปดาห์³⁹ ซึ่งแสดงว่ายานี้เพียงชนิดเดียวอาจใช้รักษาอาการแมเนียได้ แต่จากการศึกษาแบบ open-trial ในผู้ป่วยที่มีอาการแมเนียเฉียบพลัน 14 ราย โดย 6 รายรักษาแบบเสริมยา gabapentin อีก 8 รายใช้ชนิดเดี่ยว โดยใช้ขนาดยา 1,200 ถึง 4,800 มก./วันนาน 21 วัน พบว่าผู้ป่วยทุกรายในกลุ่มที่เสริมยาอาการดีขึ้นมาก ในขณะที่ผู้ป่วยที่ใช้ยาชนิดเดี่ยวมีเพียง 4 ใน 8 รายที่อาการดีขึ้นมาก ผู้รายงานได้สรุปว่า การใช้ gabapentin ชนิดเดี่ยวรักษาอาจได้ผลในผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง และการเสริมยา gabapentin สามารถเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาในรายที่อาการรุนแรง⁴⁰

การรักษาในระยะยาว ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอถึงผลของยา gabapentin ในการป้องกันการเป็นซ้ำในระยะยาว

ผลข้างเคียง gabapentin อาจเกิดผลข้าง

เคียง ที่พบบ่อย เช่น ง่วง วิงเวียน เดินเซ และ nystagmus ที่พบน้อยกว่านั้นคือ มือสั่น สมาธิหรือความจำไม่ดี และอ่อนเพลีย¹⁵ อย่างไรก็ตามยานี้จัดว่าเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง⁴

ปฏิกริยาระหว่างยา เนื่องจากยา gabapentin ไม่ถูก metabolize ไม่กระตุ้นหรือยับยั้งเอนไซม์ของตับ จึงไม่เป็นปัญหาในเรื่องปฏิกริยาระหว่างยา²⁵ และแม้ว่าทั้ง gabapentin กับลิเทียมต่างถูกขับออกทางปัสสาวะด้วยกัน แต่จากการศึกษาทางเภสัช-จลนศาสตร์ไม่พบผลกระทบจากการใช้ยาร่วมกัน⁴¹

3. Topiramate

Topiramate มีโครงสร้างเป็น sulphamate-substituted monosaccharide ถูก metabolize ที่ตับด้วย cytochrome P450 enzymes และถูกขับออกทางไตร้อยละ 70 ถึง 80²⁵ ยานี้ผ่าน blood-brain barrier ได้เร็ว ระดับความเข้มข้นของยาใน CSF จะเท่ากับร้อยละ 40 ของความเข้มข้นของยาในเลือด⁴² กลไกการออกฤทธิ์ของยา คือ ยับยั้ง voltage-sensitive sodium และ calcium channels เพิ่มการทำงานของ GABA โดยจับกับ GABA-A receptors และ antagonist ที่ glutamate receptors^{16,25} และอาจยับยั้ง protein kinase-A และ -C ในเซลล์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับ second messenger pathway เช่นเดียวกับที่พบจากผลของ carbamazepine และ valproate ที่ทำให้เกิด down-regulation neuronal excitability⁴²

การรักษาในระยะเฉียบพลัน ข้อดีของ topiramate คือ มีปฏิกริยากับยากลุ่มปรับสภาพอารมณ์น้อยจึงเหมาะที่จะใช้เป็นยาเสริมการรักษา⁴ จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรค rapid cycling bipolar disorder 44 ราย ในจำนวนนี้ 18 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแม้จะใช้ lamotrigine หรือ gabapentin เข้าไปเสริมกับยากลุ่มปรับสภาพอารมณ์เดิมอยู่แล้วก็ตาม แต่เมื่อใช้ยา topiramate เสริมใน

ขนาดประมาณ 200 มก./วัน ระยะเวลาศึกษาเฉลี่ย นาน 16 สัปดาห์ พบว่าร้อยละ 52 ของผู้ป่วยมีอาการ ดีขึ้นปานกลางถึงดีขึ้นชัดเจน⁴³

จากการศึกษาแบบ open-trial ในผู้ป่วยโรค bipolar disorder 18 ราย และ schizoaffective disorder, bipolar type 2 ราย ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการ รักษาด้วยยากกลุ่มปรับสภาพอารมณ์อื่น โดยใช้วิธี เสริมยา topiramate ใน 1 สัปดาห์ ให้ได้ขนาดยา 100 ถึง 300 มก./วัน แล้วให้คงที่ต่ออีก 5 สัปดาห์ พบ ว่าร้อยละ 60 ของผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นถึงดีขึ้นมาก⁴⁴

จากการศึกษาแบบ open-trial ในผู้ป่วยโรค bipolar disorder, ช่วงภาวะแมนีเย หรือ mixed episode 30 ราย และ bipolar disorder ช่วงภาวะซึม เศร้า 11 ราย โดยใช้ topiramate เสริมเข้ากับยาเดิม พบว่ากลุ่มที่เริ่มจากช่วงภาวะแมนีเยอาการลดลงอย่าง มีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 4 และ 10 ในขณะที่กลุ่มที่เริ่ม ด้วยช่วงภาวะซึมเศร้าไม่พบอาการลดลง⁴⁵ ซึ่งแสดง ว่า topiramate อาจเสริมฤทธิ์การต้านอาการแมนีเย โดยไม่ได้ช่วยลดอาการซึมเศร้า

เพื่อเป็นการยืนยันประสิทธิผลของการเสริม topiramate ในการรักษาผู้ป่วยโรค bipolar disorder ช่วงภาวะแมนีเย ได้มีการศึกษาแบบ open-trial โดยเสริมยาเพียงบางช่วงพบว่าช่วงที่เสริมยาครั้งแรก ผู้ป่วย 7 ใน 11 รายอาการดีขึ้นชัดเจน และเมื่อถอย ยา 5 วัน ผู้ป่วยทั้งหมดที่เคยตอบสนองต่อการ รักษาอาการเลวลง และเมื่อเสริมยาเข้าอีกครั้งพบว่า ผู้ป่วย 8 ใน 9 ราย อาการดีขึ้นชัดเจนใน 1 สัปดาห์⁴²

การรักษาระยะยาว ไม่มีข้อมูลเพียงพอถึง ผลของ topiramate ในการป้องกันการเป็นซ้ำใน ระยะยาว

ผลข้างเคียง topiramate อาจเกิดผลข้างเคียง ที่พบบ่อย เช่น ทำอะไรช้าลง สมาธิไม่ดี ง่วง และ อ่อนเพลีย²⁵

ปฏิกริยาระหว่างยา topiramate มีปฏิกริยา ระหว่างกลุ่มยาปรับสภาพอารมณ์ยาแก้อาการโรคจิต

ยาแก้ซึมเศร้าชนิดอื่นน้อยมาก นอกจากเมื่อใช้ร่วมกับ carbamazepine อาจลดระดับยา topiramate ใน เลือดได้ประมาณร้อยละ 40⁴² และอาจลดลงร้อยละ 15 เมื่อใช้ร่วมกับ valproate¹⁶

4. Tiagabine

Tiagabine มีโครงสร้างสัมพันธ์กับ nipecotic acid ในสมองซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง GABA reuptake โดย เติม lipophilic side chain เพื่อให้ผ่านเข้า blood brain barrier ได้ ร้อยละ 96 ของยาจับกับโปรตีนใน เลือด ถูก metabolize ที่ตับด้วย cytochrome P450 3A enzymes ร้อยละ 63 ถูกขับออกทางอุจจาระและ ร้อยละ 25 ถูกขับออกทางปัสสาวะ⁴⁶ tiagabine ออก ฤทธิ์ยับยั้ง GABA reuptake โดยการยับยั้ง GAT-1 ซึ่งเป็นสารนำ GABA กลับเข้าเซลล์โดยเฉพาะที่ cortex และ hippocampus ทำให้มีระดับความเข้มข้น ของ GABA ที่ synapse สูงขึ้น ซึ่งทำให้การยับยั้งที่ postsynaptic นานขึ้น^{46,47}

การรักษาในระยะเฉียบพลัน มีรายงานการ ใช้ tiagabine เสริมการรักษาผู้ป่วยโรค bipolar disorder 2 ราย และผู้ป่วยโรค schizoaffective disorder 1 ราย พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 รายอาการดีขึ้น⁴⁸ แต่จากการศึกษาแบบ open-trial โดยใช้ tiagabine ชนิดเดี่ยว หรือใช้เป็นยาเสริมในผู้ป่วย bipolar disorder ช่วงภาวะแมนีเยเฉียบพลัน 8 ราย นาน 2 สัปดาห์ไม่พบว่ายาช่วยลดอาการแมนีเยได้ ชัดเจน⁴⁹ซึ่งผลการรักษาอาการแมนีเยคงต้องรอข้อมูล การศึกษาเพิ่มเติมโดยเฉพาะผู้ป่วยโรค bipolar disorder บางกลุ่มที่ตอบสนองไม่ดีกับการรักษาอื่น

การรักษาระยะยาว ยังไม่มีข้อมูลของยาใน ด้านนี้

ผลข้างเคียง tiagabine อาจเกิดผลข้างเคียง ที่พบได้ คือ ง่วง อ่อนเพลีย วิงเวียน มือสั่น ปวดท้อง และซึมเศร้า^{15,25}

ปฏิกริยาระหว่างยา tiagabine ไม่กระตุ้น

หรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ตับจึงไม่มีผลต่อระดับยาในเลือดของ carbamazepine, phenytoin, theophylline, warfarin, digoxin เมื่อใช้ร่วมกับยานี้²⁵ แต่อาจลดระดับยาในเลือดของ valproate ลงได้ถึงร้อยละ 10 ถึง 12 เมื่อใช้ร่วมกับ tiagabine⁴⁶

สรุป

Bipolar disorder เป็นโรคที่พบได้ไม่น้อยและมีโอกาสเป็นซ้ำได้มากครั้งตลอดชีวิตของผู้ป่วยลิเทียมซึ่งเป็นยาชนิดแรกในกลุ่มปรับสภาพอารมณ์ไม่สามารถใช้รักษาได้ผลดีในผู้ป่วยทุกราย มีรายงานการศึกษาถึงวิธีการรักษาผู้ป่วยโรค bipolar disorder ช่วงภาวะแมนีย์ 96 ราย พบว่าร้อยละ 30.21 รักษาด้วยลิเทียมชนิดเดียว ร้อยละ 17.71 รักษาด้วยยากันชักชนิดเดียว ร้อยละ 43.75 รักษาโดยใช้ยากลับปรับสภาพอารมณ์หลายชนิด และเพียงร้อยละ 8.33 ที่ไม่ใช้ยากลับปรับสภาพอารมณ์⁵⁰ ดังนั้นผู้ป่วยกว่าร้อยละ 60 จำเป็นต้องใช้ยากันชักเป็นหลักหรือร่วมในการรักษา

กลุ่มผู้เชี่ยวชาญได้เสนอแนวทางการรักษาโรค bipolar disorder⁵¹ ไว้ดังนี้ คือ

1. ในการรักษาและป้องกันช่วงภาวะแมนีย์ขึ้นต้นให้ใช้ลิเทียม หรือ valproate (โดยเฉพาะถ้าเป็นชนิด mixed, dysphoric subtype) ชนิดเดียวก่อน ถ้าไม่ได้ผลจึงใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน หรืออาจใช้ carbamazepine เป็นทางเลือกร่วม ถ้าไม่ได้ผลอีกให้พิจารณาใช้ยากันชักรุ่นใหม่เป็นทางเลือกชั้นที่สอง
2. ในกรณีมีอาการซึมเศร้าไม่รุนแรง ให้ใช้ลิเทียมชนิดเดียวก่อน หรืออาจใช้ valproate และ lamotrigine เป็นทางเลือก
3. ในกรณีมีอาการซึมเศร้ารุนแรงให้ใช้ยาแก้ซึมเศร้าร่วมกับลิเทียม หรือ valproate (ยาแก้ซึมเศร้านิยมใช้ bupropion, SSRIs และ venlafaxine)

แนะนำให้ใช้ยา valproate ชนิดเดียวในการรักษาขึ้นต้นสำหรับช่วงภาวะซึมเศร้า หรือ ช่วงภาวะ

แมนีย์ใน rapid cycling และใช้ยารักษาโรคจิตร่วมถ้าผู้ป่วยมีอาการโรคจิตด้วย (ยารักษาโรคจิตนิยมใช้ olanzapine และ risperidone)

ในขณะที่ยากันชักมีบทบาทต่อการรักษาโรค bipolar disorder มากขึ้น บทบาทกลุ่มยากันชักรุ่นใหม่ยังเป็นเรื่องที่ควรศึกษาติดตามข้อมูลต่อไป lamotrigine อาจเหมาะที่จะใช้รักษาผู้ป่วยโรค bipolar disorder ทั้งช่วงภาวะแมนีย์ และซึมเศร้า รวมทั้ง rapid cycling และ mixed episode ที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น โดยมีข้อจำกัดในเรื่องที่ต้องปรับขนาดยาอย่างช้าๆ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยาโดยเฉพาะผื่นแพ้ยา ในขณะที่ gabapentin เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง สามารถปรับขนาดยาได้เร็ว อาจได้ผลในผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง หรือใช้ในลักษณะเสริมกับยาอื่นเพื่อเพิ่มประสิทธิผลของการรักษา และเหมาะที่ใช้รักษาอาการแมนีย์ที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น อย่างไรก็ตามควรได้มีการศึกษาแบบ controlled trial ถึงประสิทธิผลของยาให้มากขึ้นสำหรับ topiramate เริ่มมีรายงานขึ้นต้นในลักษณะยาเสริมการรักษาเพื่อเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยในช่วงภาวะแมนีย์ที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น ส่วน tiagabine ก็เป็นยาที่มีศักยภาพในการรักษาที่ควรจะได้รับการศึกษาเพิ่มเติม

เอกสารอ้างอิง

1. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P. Mood disorders. In: Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P, eds. Oxford textbook of psychiatry. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1996: 197-245.
2. Kaplan HI, Sadock BJ. Mood disorders. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Synopsis of psychiatry, behavioral science/clinical psychiatry. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:524-80.
3. Lennkh C, Simhandi C. Current aspects of valproate in bipolar disorder. Int Clin Psycho pharmacol 2000; 15: 1-11.

4. Nemeroff CB. An ever-increasing pharmacopeia for the management of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 13):19-25.
5. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P. Drugs and other physical treatments. In: Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P, eds. *Oxford textbook of psychiatry*. 3rd.ed. Oxford: Oxford University Press, 1996:532-99.
6. Loosen PT, Beyer JL, Sells SR, Gwritsman HE, Shelton RC, Baird RP, et al. Mood disorders. In: Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B, eds. *Current diagnosis & treatment in psychiatry*. New York: McGraw-Hill, 2000:290-327.
7. Walden J, Normann C, Langosch J, Berger M, Grunze H. Differential treatment of bipolar disorder with old and new antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology* 1998; 38:181-4.
8. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania : a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:62-8.
9. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Mania: differential effects of previous depressive and manic episodes on response to treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:444-51.
10. Marcus SC, Olfson M, Pincus HA, Zarin DA, Kupfer DJ. Therapeutic drug monitoring of mood stabilizers in medicaid patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1014-8.
11. Goldberg JF. Psychiatric emergencies: new drugs in psychiatry. *Emer Med Clin North Am* 2000; 18: 211-31.
12. Mishory A, Taroslavsky Y, Bersudsky, Belmaker RH. Phenytoin as an antimanic anticonvulsant : a controlled study. *Am J Psychiatry* 2000; 157:463-5.
13. Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 6):74-81.
14. Kotler M, Mater MA. Lamotrigine in the treatment of resistant bipolar disorder. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21:65-7.
15. Emilien G, Maloteaux JM, Seghers A, Charles G. Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania: a statistical meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6:245-52.
16. Holland KD. Efficacy, pharmacology and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurol Clin* 2001; 19: 313-45.
17. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:733-40.
18. Greil W, Kleindienst N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorders and bipolar disorder not otherwise specified. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 283-5.
19. Dalkilie A, Diaz E, Baker CB, Pearsall HR, Woods SW. Effects of divalproex versus lithium on length of hospital stay among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2000; 51:1184-6.
20. El-Mallakh RS, Huff MO. Mood stabilizers and ion regulation. *Harv Rev Psychiatry* 2001; 9: 23-32.
21. Swann AC, Bowden CL, Morris DD, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:37-42.
22. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1264-6.

23. Vasudev K, Groswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology (berl)* 2000; 150:15-23.
24. Denicoff KD, Smith-Johnson EE, Bryan AL, Ali SO, Post RM. Valproate prophylaxis in prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1456-8.
25. Schachter SC. Epilepsy. *Neurologic Clinics* 2001; 19: 57-78.
26. Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(Suppl 4):S119-23.
27. Xie X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanism of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 1998; 38:119-30.
28. Botts SR, Raskind J. Gabapentin and lamotrigine in bipolar disorder. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 1934-44.
29. Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, Thuras P. Lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:522-7.
30. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE Jr, et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1019-23.
31. Suppes T, Brown ES, McElroy SL, Keck PE, Nolen W, Kupka R, et al. Lamotrigine for the treatment of bipolar disorder: a clinical case series. *J Affect Disord* 1999; 53:95-8.
32. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:79-88.
33. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compare with lithium in mania: a double blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12:5-10.
34. Walden J, Schaerer L, Schloesser S, Grunze H. An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. *Bipolar Disord* 2000; 2:336-9.
35. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 study group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:841-50.
36. Altshuler LL, Keck PE Jr, McElroy SL, Suppes T, Brown ES, Denicoff K, et al. Gabapentin in acute treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1999; 1:61-5.
37. Young LT, Robb JC, Hasey GM, MacQueen GM, Patelis-Siotis I, Marriott M, et al. Gabapentin as adjunctive treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; 55:71-3.
38. Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Sartini S, Simonini E, Akiskal H. Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 136-41.
39. Hatzimanolis J, Lykousas L, Oulis P, Christodoulou GN. Gabapentin as monotherapy in the treatment of acute mania. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 257-8.
40. Erfurth A, Kammerer C, Grunze H, Normann C, Walden J. An open label study of gabapentin in the treatment of acute mania. *J Psychiatr Res* 1998; 32:261-4.
41. Frye MA, Kimbrell TA, Dunn RT, Piscitelli S, Grothe D, Vanderham E, et al. Gabapentin does not alter single-dose lithium pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:461-4.

42. Grunze HCR, Normann C, Langosch J, Schaefer M, Amann B, Sterr A, et al. Antimanic efficacy of topiramate in 11 patients in open trial with on-off-on design. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:464-8.
43. Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord* 1998; 50:245-51.
44. Chengappa KN, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Parepally H, et al. Topiramate as ad-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord* 1999; 1: 42-53.
45. McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 47:1024-33.
46. Adkins JC, Noble S. Tiagabine. *Drugs* 1998; 55:437-60.
47. Meldrum BS, Chapman AG. Basic mechanism of gabitril (tiagabine) and future potential developments. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 9): S2-6.
48. Kaufman KR. Adjunctive tiagabine treatment of psychiatric disorders: three cases. *Ann Clin Psychiatry* 1998; 10:181-4.
49. Grunze H, Erfurth A, Marcuse A, Amann B, Normann C, Walden J. Tiagabine appears not to be efficacious in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:759-62.
50. Sajatovic M, Gerhart C, Semple W. Association between mood stabilizing medication and mental health resource use in the management of acute mania. *Psychiatr Serv* 1997; 48:1037-41.
51. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med* 2000; 76(special issue Apr):1-104.



Antiepileptic Drugs Treatment in Bipolar Disorder

Sorayut Vasiknanonte, M.D.*

Abstract

Bipolar disorder is a common psychiatric illness. Lithium has been the drug of choices for the acute and maintenance treatment for a long time. However, many of bipolar disorder patients do not respond to lithium. The conventional antiepileptic drugs such as valproate and carbamazepine have been accepted as mood stabilizers. Mechanism of actions of antiepileptic drugs may be due to the enhanced inhibition of GABAergic system in the brain and/or inhibition of voltage-sensitive sodium channels. The newer antiepileptic drugs such as lamotrigine, gabapentin, topiramate, and tiagabine have shared these common actions and may have some mood stabilizing properties. Some controlled studies have shown that lamotrigine is effective in acute treatment in bipolar disorder. Slow adjusting dosage to avoid side effects is one of the limitation for using lamotrigine. Gabapentin is relatively safer and may be suitable to be used as an adjunct drug in refractory cases which have been reported by some open trials. Few early reports have shown that topiramate was effective in adjunctive treatment for manic episode. Tiagabine has some potential antimanic properties in few reported cases. **J Psychiatr Assoc Thailand 2001; 46(3):233-246.**

Key words: bipolar disorder, mood stabilizers, antiepileptic drugs, lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, gabapentin, topiramate, tiagabine

* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Prince of Songkhla University, Hat-Yai, Songkhla 90110