



Valproate ในการรักษา Bipolar Disorders

ธวัชชัย ลิฬหานาจ พบ. วทม.*

วัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนบทความเกี่ยวกับการใช้ valproate ในการรักษา bipolar disorder โดยเน้นที่หลักฐานข้อมูลต่าง ๆ ที่สนับสนุนประสิทธิภาพของยาและการทนต่อยาได้

วิธีการศึกษา เป็นการทบทวนความรู้เกี่ยวกับยา valproate ในด้านต่างๆ ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพของยา การบริหารยา และอาการไม่พึงประสงค์

ผลการศึกษา กลไกการออกฤทธิ์หลายอย่างต่อระบบประสาทส่วนกลางซึ่งอาจสอดคล้องกับฤทธิ์ในการรักษา bipolar disorder ของ valproate เพิ่งจะถูกรายงานเมื่อไม่นานมานี้ กลไกการออกฤทธิ์เหล่านี้ได้แก่ การยับยั้ง glycogen synthase kinase และ histone deacetylase valproate มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania และยังมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาบางชนิดเล็กน้อยในผู้ป่วยกลุ่มย่อยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วย mixed episode และผู้ป่วย mania ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ในการรักษาระยะยาว valproate มีประสิทธิภาพไม่ต่างจากลิเทียมและ olanzapine และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีกว่าเล็กน้อย การศึกษาหลายชิ้นแสดงให้เห็นว่า การใช้ valproate ร่วมกับยารักษาโรคจิตหรือยาชนิดอื่น ๆ เป็นสิ่งที่มีประโยชน์ในการรักษา bipolar disorder การให้ valproate ขนาดสูงในเวลาอันรวดเร็วเป็นสิ่งที่ทำได้และเป็นวิธีที่ปลอดภัยเพื่อให้ระดับยาในซีรัมถึงระดับที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอย่างรวดเร็ว ระดับยาในซีรัมที่สูงโดยเฉพาะถ้าสูงกว่า 110 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะสัมพันธ์กับการมีน้ำหนักตัวเพิ่ม อาการง่วงนอน และการลดลงของเกร็ดเลือด valproate ทำให้ระดับโคเลสเตอรอลและ low density lipoprotein ลดลง valproate มีส่วนสำคัญต่อการทำให้เกิดภาวะประจำเดือนผิดปกติ ความเสี่ยงต่อการเกิด polycystic ovarian syndrome จากการให้ valproate ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

สรุป ยังคงมีการศึกษาอย่างต่อเนื่อง เกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของ valproate ประสิทธิภาพ ความเสี่ยงต่างๆ และประโยชน์ในการรักษา กลุ่มโรคต่างๆ ของ bipolar disorder โดย valproate ยังคงเป็นยาหลักชนิดหนึ่งในการรักษา bipolar disorder ทั้งการรักษาด้วยการใช้ยาชนิดเดียว และการรักษาด้วยการใช้ยาแบบผสม

คำสำคัญ bipolar disorder, valproate, การรักษา, ประสิทธิภาพ, อาการไม่พึงประสงค์

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2549; 51(3): 238-253.

* กองจิตเวชและประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400



Valproate in the Treatment of Bipolar Disorders

Thawatchai Leelahanaj MD., M.Sc.*

Objective: To review the literatures on the use of valproate in the treatment of bipolar disorder and highlight the evidence base supporting its efficacy and tolerability.

Method: The literatures were reviewed and subdivided into the following sections: mechanism of action, efficacy, drug administration and adverse reaction.

Results: Several mechanisms of action of valproate on central nervous system neuron that may be relevant to its actions in bipolar disorder have been recently reported. These include inhibition of glycogen synthase kinase and histone deacetylase. Valproate is effective in treatment of mania, and somewhat more effective in certain patient subgroups than the other treatments, e.g. mixed episode, and mania with rapid cycling course. Valproate is comparable with lithium and olanzapine in maintenance treatment, and somewhat better tolerated. Several studies indicate that valproate can be beneficially combined with antipsychotic drugs and other treatments for bipolar disorder. Accelerated oral loading with valproate is a feasible and safe method to bring serum valproate concentrations to effective levels rapidly. Higher serum levels, particular above 110 g/ml, are associated with more reports of weight gain, sedation, and reduction of platelet count. Valproate reduces total cholesterol levels and low density lipoprotein. Valproate contributes significantly to the development of menstrual abnormalities. The risk of developing polycystic ovarian syndrome with valproate use requires further study.

Conclusion: Valproate treatment continues to be studied for further clarification of its mechanisms, efficacy, risks, and spectrum of benefits in bipolar disorder. In the meantime, it is a major treatment for bipolar disorder, both in monotherapy and combination therapy regimens.

Keywords bipolar disorder, valproate, treatment, efficacy, adverse reaction

J Psychiatr Assoc Thailand 2006; 51(3): 238-253.

* Department of Psychiatry and Neurology, Phramongkutklao Hospital, Rachvitee Road, Bangkok 10400.

บทนำ

จากรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1966 ว่า valproate มีฤทธิ์ในการรักษาอาการทางจิตเวชชนิดต่าง ๆ¹ นับแต่นั้นก็ได้มีการศึกษาวิจัยตามมาเป็นจำนวนมากถึงการใช้ valproate ในการรักษา bipolar disorder ผลการศึกษาสนับสนุนว่า valproate มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania^{2,3} และได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 1994 ให้เป็นยาที่ใช้รักษาภาวะ mania ปัจจุบันนี้ valproate เป็นยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizer) ที่นิยมใช้มากชนิดหนึ่งในการรักษา bipolar disorder ซึ่งไม่เพียงแต่การใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reaction) จากลิเทียมเท่านั้น แต่ยังใช้เป็นยาอันดับแรกในการรักษาอีกด้วย

บทความนี้เป็นบททบทวนรายงานที่สำคัญเกี่ยวกับการใช้ valproate ในการรักษา bipolar disorder ในหัวข้อต่างๆ ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพของยาในการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute treatment) และการรักษาระยะยาว (long-term treatment หรือ maintenance treatment) ทั้งการรักษาด้วยการใช้ยาชนิดเดียว (monotherapy) และการรักษาด้วยการใช้ยาแบบผสม (combination treatment) แนวทางการบริหารยา และอาการไม่พึงประสงค์

กลไกการออกฤทธิ์

ขนาดของยา valproate (ระดับยาในซีรัม) ที่ใช้ในการรักษาจะออกฤทธิ์ยับยั้ง glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) เช่นเดียวกับลิเทียม⁴ ฤทธิ์ในการลดการทำงานของ GSK-3 อาจเป็นผลทางอ้อมจากการ up-regulate การแสดงออกของจีน (gene expression) โดยผ่านการยับยั้งของ histone deacetylase⁵ การค้นพบเมื่อเร็วๆ นี้พบว่า histone deacetylase เป็นเป้าหมายของ valproate โดยการยับยั้ง histone deacetylase ของ valproate ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ในกระบวนการ

phosphorylation ของ Akt และ GSK-3 β แม้ว่าทั้ง valproate และลิเทียมจะมีผลต่อ GSK-3 β โดยกระบวนการ phosphorylation แต่ลิเทียมไม่มีผลต่อ histone deacetylase⁵

GSK-3 มีความสัมพันธ์กับบทบาทใน neuroprotection และ circadian rhythms ขณะที่ผู้ป่วย bipolar disorder มีการเปลี่ยนแปลงของ circadian rhythm activity (ซึ่งสัมพันธ์กับ motor activity, ความสนใจต่อสิ่งแวดล้อม และการนอน) การออกฤทธิ์ต่อ GSK-3 β ดังกล่าวจึงเป็น pathway ของ valproate และลิเทียมในการควบคุมอาการต่างๆ ของภาวะ mania⁶ นอกจากนี้ valproate ยังเพิ่มการแสดงออกของจีนที่ถูกควบคุมโดย extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway ซึ่ง pathway นี้จะส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์อ่อนของสมอง (neurite) ที่กำลังเติบโตและช่วยการอยู่รอดของเซลล์⁷

เมื่อถึงจุดอิ่มตัว valproate จะถูกรวมเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์สมอง (neuronal membranes) ในรูปแบบที่มีฤทธิ์ (active) และเข้าไปทดแทน phospholipids ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ ซึ่ง phospholipids นี้เองมีความเกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ที่แข็งแกร่ง (integrity) ของเยื่อหุ้มเซลล์สมองและ ion-channel⁸

ประสิทธิภาพของยา

1. ประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania (ตารางที่ 2)
 - 1.1 การรักษาด้วยการใช้ยาชนิดเดียว
 - ก. การรักษา euphoric mania

การศึกษาขนาดใหญ่โดย Bowden และคณะ³ เป็นการศึกษาแบบปกปิดสองด้าน (double-blind) ด้วยวิธีการสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial หรือ RCT) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ valproate กับลิเทียมและยาหลอกในการรักษาภาวะ mania (N=179) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ valproate (N=69) มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate)

ร้อยละ 48 ซึ่งใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม (N=36) คือร้อยละ 49 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=69) มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 25 ก่อนหน้านี้มีการศึกษาขนาดเล็ก 2 ชิ้น^{2,9} ที่ศึกษาประสิทธิภาพของ valproate ในการรักษาผู้ป่วย mania ผลการศึกษาพบว่า valproate มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก² และไม่แตกต่างจากลิเทียม⁹

Tohen และคณะ¹⁰ ศึกษาเปรียบเทียบ olanzapine กับ valproate ในการรักษาผู้ป่วย mania (N=126) เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์พบว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษาของ olanzapine ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจาก valproate (ร้อยละ 54 เทียบกับร้อยละ 42, $p=0.058$) แต่กลุ่มที่ได้รับ olanzapine มีอัตราการหายจากโรค (remission rate) มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 42 เทียบกับร้อยละ 34, $p<0.04$) อย่างไรก็ตาม วิธีการบริหารยาสำหรับ valproate ในการศึกษานี้เป็นวิธีแบบปกติคือค่อยๆปรับขนาดยาขึ้น โดยเริ่มที่ขนาด 750 มก.ต่อวัน ไม่ใช่การบริหารยาโดยวิธีเริ่มในขนาดสูงซึ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพของ valproate ได้ อย่างไรก็ตาม Zajacka และคณะ¹¹ ศึกษาเปรียบเทียบ valproate (N=63) กับ olanzapine (N=57) เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยให้ valproate ด้วยวิธีการเริ่มในขนาดสูง (20 มก.ต่อ กก.ต่อวัน) พบว่า การลดลงของค่าคะแนน Mania Rating Scale (MRS) (-14.8 สำหรับ valproate และ -17.2 สำหรับ olanzapine) และอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 53 สำหรับ valproate และร้อยละ 62 สำหรับ olanzapine) ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ข. การรักษา mixed episode และ dysphoric mania

นอกจากมีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะ euphoric mania แล้ว valproate ยังมีประสิทธิภาพในการรักษา mixed episode และ dysphoric mania อีกด้วย จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย mania ที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ valproate มีการดีขึ้นของอาการซึมเศร้ามากกว่า

ผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม² Calabrese และคณะ¹² ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ valproate ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling จำนวน 78 รายโดยที่ 14 รายเป็น mixed episode ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย mixed episode เกือบทั้งหมด (ร้อยละ 94) มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลบางส่วนที่ชี้ให้เห็นว่า ความรุนแรงของอาการซึมเศร้าในผู้ป่วย mixed episode สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อ valproate¹³ สำหรับการให้ valproate ในการรักษา mixed episode นั้นควรปรับขนาดยาโดยเร็ว (เริ่มที่ 20 มก.ต่อวัน) เพื่อให้ได้ขนาดสูงสุดภายใน 2-3 วันจะทำให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดสำหรับ valproate ในการรักษา mixed episode¹⁴

ค. การรักษา mania ที่มีอาการโรคจิต

แม้ว่า valproate มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิต (psychotic mania) และมีประสิทธิภาพไม่ต่างจากลิเทียม¹⁵ แต่ valproate สามารถบริหารยาโดยการให้ยาขนาดสูงในเวลาอันรวดเร็ว (loading dose) โดยผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ทำให้ valproate มีระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์ (onset of action) ที่ค่อนข้างเร็ว ผู้ป่วยจึงมักจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย valproate ได้เร็วกว่าเมื่อเทียบกับลิเทียม หากบริหารยาด้วยวิธีดังกล่าว ทำให้เป็นจุดเด่นของ valproate ในการรักษาภาวะ mania เพื่อให้สามารถควบคุมอาการได้อย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีอาการรุนแรง รวมทั้งในรายที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดอันตราย ทั้งต่อผู้ป่วยและญาติหรือบุคคลรอบข้าง

McElroy และคณะ¹⁶ ศึกษาผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตจำนวน 36 ราย เปรียบเทียบการให้ valproate ขนาด 20 มก.ต่อ กก.ต่อวัน กับ haloperidol ขนาด 0.2 มก.ต่อ กก.ต่อวัน ต่อเนื่องเป็นเวลา 6 วัน ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน โดยอาการป่วยดีขึ้นมากที่สุดภายใน 3 วันแรก เกิดอาการข้างเคียงน้อย ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ยกเว้น haloperidol ที่ทำให้

เกิดอาการข้างเคียงชนิด extrapyramidal ดังนั้นการให้ valproate ขนาดสูงในเวลาอันรวดเร็ว นอกจากจะทำให้ฤทธิ์ในการรักษาอาการ mania เกิดขึ้นเร็วแล้วยังมีฤทธิ์รักษาอาการโรคจิตที่เกิดร่วมด้วยโดยเทียบเท่ากับ haloperidol แต่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีกว่า นอกจากนี้ การศึกษาเปรียบเทียบ valproate (N=52) กับ olanzapine (N=62) ในการรักษาผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิต พบว่าประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ชนิดไม่แตกต่างกัน¹⁰

แม้ valproate เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการโรคจิตในผู้ป่วย mania แต่มักพบอยู่เสมอว่ามีการใช้ยารักษาโรคจิต (antipsychotics) ร่วมกับ valproate ในการรักษา เช่นเดียวกับการใช้ยารักษาโรคจิตร่วมกับลิเทียม อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้ valproate เพียงชนิดเดียวเปรียบเทียบกับการใช้ valproate ร่วมกับยาด้านโรคจิตในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตว่ามีประสิทธิภาพแตกต่างกันหรือไม่

ง. การรักษา mania ที่มีอาการดำเนินโรคเป็น rapid cycling

จากการศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการดำเนินโรคเป็น rapid cycling จำนวน 78 รายซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียม พบว่ามีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 54 สำหรับ manic episode ร้อยละ 87 สำหรับ mixed episode และร้อยละ 19 สำหรับ depressive episode¹² ข้อมูลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการดำเนินโรคเป็น rapid cycling นั้น valproate มีประสิทธิภาพชัดเจนใน manic หรือ mixed episode แต่ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา major depressive episode (หรือ bipolar depression)

จ. ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อ valproate ในการรักษาภาวะ mania (ตารางที่ 1)

ประสิทธิภาพของ valproate ไม่ขึ้นกับจำนวน episode ที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้านี้ไม่ว่าจะเป็น manic episode, depressive episode หรือทั้งสองภาวะ ซึ่งต่างจากลิเทียมที่หากจำนวน episode ที่เกิดขึ้นมาก่อน

หน้ายิ่งมาก ประสิทธิภาพก็จะยิ่งลดลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งคือการเกิด depressive episode¹⁸ กล่าวโดยสรุปคือ นอกจาก euphoric mania แล้ว ผู้ป่วยที่มีปัจจัยตามตารางที่ 1 การพิจารณาเลือกใช้ valproate ถือเป็นแนวทางที่เหมาะสมในการรักษา ซึ่งนอกจากจะมีประสิทธิภาพดีโดยการใช้ยาเพียงชนิดเดียวแล้ว การใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นพบว่ามีประสิทธิภาพที่ดีเช่นกัน

1.2 การรักษาด้วยการใช้ยาแบบผสม

ก. การใช้ valproate ร่วมกับลิเทียม

การศึกษานี้เบื้องต้นพบว่าการใช้ valproate ร่วมกับลิเทียมมีความปลอดภัย ไม่มีปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (drug interaction) ที่ชัดเจน²⁰ และอาจมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นในการรักษาผู้ป่วย rapid cycling ที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ลิเทียมเพียงชนิดเดียว^{21,22}

ข. การใช้ valproate ร่วมกับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่

ลิเทียม valproate หรือยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ชนิดใดชนิดหนึ่งล้วนมีประสิทธิภาพในการรักษา mania และได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาแล้ว แต่ถ้าวินิจฉัยหรือ valproate ร่วมกับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่พบว่าทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาเพิ่มขึ้นยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ 3 ชนิดคือ olanzapine, risperidone และ quetiapine ได้รับการรับรองให้เป็นยาที่ใช้เสริมกับลิเทียมหรือ valproate ในการรักษา mania อีกด้วย

ค. การใช้ valproate ร่วมกับ olanzapine

Tohen และคณะ²³ ศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ olanzapine (ขนาด 5-20 มก.ต่อวัน) ร่วมกับ valproate หรือลิเทียมในผู้ป่วย mania 344 รายที่ได้รับ valproate หรือลิเทียมมาแล้วเป็นเวลามากกว่า 2 สัปดาห์แต่ยังมีการตอบสนองต่อการรักษาไม่เพียงพอ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วยมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่ได้ valproate หรือลิเทียมเพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 68 เทียบกับ

ร้อยละ 45) เมื่อทำการวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วย mixed episode (N=175) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วย (N=121) มีการลดลงของค่าคะแนน Young Mania Rating Scale (YMRS) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเพียง valproate หรือลิเทียม (N=54) อย่างมีนัยสำคัญ (12.92 คะแนน เทียบกับ 7.46 คะแนน) สำหรับผู้ป่วย mixed episode ที่มีอาการซึมเศร้าระดับปานกลางถึงมาก (ค่าคะแนนของ 21-item Hamilton Depression Rating Scale [HAM-D-21] \geq 20) พบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วย (N=51) มีการลดลงของค่า HAM-D ถึง 10.31 คะแนน ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเพียงลิเทียมหรือ valproate (N=21) ที่มีการลดลงของค่า HAM-D-21 เพียง 1.57 คะแนน เมื่อพิจารณาในแง่ของการตอบสนองต่อการรักษา (ค่า HAM-D-21 ดีขึ้น \geq ร้อยละ 50) กลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วย มีการตอบสนองร้อยละ 43 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาเพียงชนิดเดียวตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 9.5

ง. การใช้ valproate ร่วมกับ risperidone

Sachs และคณะ²⁷ ทำการศึกษาแบบ RCT และ ปกปิดสองด้านเปรียบเทียบการใช้ risperidone (N=52) กับ การใช้ haloperidol (N=53) และยาหลอก (N=51) เป็น ยาเสริมให้กับยาทำให้อารมณ์คงที่ (valproate หรือ ลิเทียม) ในการรักษาผู้ป่วย bipolar mania เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ผลการศึกษาแม้จะพบว่า กลุ่มที่ได้รับ risperidone และ haloperidol เป็นยาเสริมมีประสิทธิภาพ ในการลดอาการของผู้ป่วย euphoric mania ได้ดีกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่สำหรับผู้ป่วย mixed episode แล้วกลับพบว่าการมีอารมณ์ป่วยดีขึ้น ของทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ส่วนผู้ป่วย mania ที่มีอาการ โรคจิตพบว่า ค่าคะแนน YMRS เฉลี่ยที่ลดลงเท่ากับ -15.4, -16.8 และ -9.3 สำหรับกลุ่มที่ได้รับ risperidone, haloperidol และยาหลอก ตามลำดับ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ risperidone ร่วมกับยาทำให้อารมณ์ คงที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย mania ที่มี

อาการโรคจิตไม่แตกต่างจากการใช้ haloperidol ร่วมกับ ยาทำให้อารมณ์คงที่และมีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้ยา ทำให้อารมณ์คงที่เพียงอย่างเดียว Yatham และคณะ²⁵ ทำการศึกษาแบบ RCT และปกปิดสองด้านระยะเวลา 3 สัปดาห์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ risperidone (N=75) กับยาหลอก (N=76) ในการใช้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (ได้แก่ ลิเทียม valproate หรือ carbamazepine) รักษาภาวะ mania พบว่า กลุ่มที่ได้รับ risperidone ร่วมด้วยมีการลดลงของค่าคะแนน YMRS แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญตั้ง แต่สัปดาห์แรก และเมื่อทำการวิเคราะห์ post hoc โดยการตัดกลุ่มที่ได้รับ carbamazepine ออกไป (เพื่อเปรียบเทียบเฉพาะ valproate หรือลิเทียมในการใช้ร่วมกับ risperidone) พบว่า การใช้ยา แบบผสมด้วยการใช้ risperidone ร่วมกับ valproate หรือลิเทียมมี ประสิทธิภาพในการรักษาอาการ mania ดีกว่าการใช้ valproate หรือลิเทียมเพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อถึงจุดสิ้นสุด (endpoint) ของการศึกษา

จ. การใช้ valproate ร่วมกับ quetiapine

Sachs และคณะ²⁶ ศึกษาถึงการให้ quetiapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (ลิเทียมหรือ valproate, N=91) เทียบกับการใช้ยาหลอกร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (N=100) ในการรักษาผู้ป่วย mania (N=191) เป็นเวลา 3 สัปดาห์พบว่า การใช้ quetiapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทั้งการลดลงของค่าคะแนน YMRS (-13.76 เทียบกับ -9.93) และ อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 54 เทียบกับ ร้อยละ 33) และเมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเฉพาะผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิต (N=72) พบว่า เมื่อครบ 21 วัน กลุ่มที่ได้รับ quetiapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (N=34) มีการลดลงของคะแนน The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ทั้งคะแนนรวม (total PANSS) และคะแนนด้านบวก (positive subscale scores)

อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (N=38) การศึกษาของ Yatham และคณะ²⁷ ที่มีรูปแบบการวิจัยเหมือนกันกับการศึกษาของ Sachs และคณะ²⁶ พบว่า เมื่อครบ 21 วัน กลุ่มที่ได้รับ quetiapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate (N=197) มีการลดลงของค่าคะแนน YMRS มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับลิเทียมหรือ valproate (N=205) อย่างมีนัยสำคัญ (-15.29 เทียบกับ -12.19) โดยพบความแตกต่างตั้งแต่สัปดาห์แรก นอกจากนี้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่ม quetiapine สูงกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (ร้อยละ 56 เทียบกับร้อยละ 42)

2. ประสิทธิภาพในการรักษาในระยะยาว

2.1 การรักษาด้วยการใช้ยาชนิดเดียว

จากการที่ valproate มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะเฉียบพลันของ bipolar disorder ไม่ว่าจะเป็น euphoric mania, mixed episode หรือแม้แต่ว่า rapid cycling ทำให้มีความคาดหวังว่า valproate น่าจะมีประสิทธิภาพเด่นชัดในการรักษาในระยะยาว แต่จากการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพของ valproate ไม่ได้แตกต่างจากลิเทียมอย่างมีนัยสำคัญนักสำหรับการรักษาในระยะยาว

ก. valproate เปรียบเทียบกับลิเทียม

Bowden และคณะ²⁸ ได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพ valproate (N=187) กับลิเทียม (N=90) และยาหลอก (N=92) ในการรักษาในระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder เป็นเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่า ทั้ง valproate ลิเทียมและยาหลอกไม่มีความแตกต่างกันสำหรับ primary outcome คือระยะเวลาที่จะเกิด mood episode ครั้งต่อไป เมื่อเทียบ valproate กับยาหลอกพบว่า valproate เห็นอกกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในแง่ของสัดส่วนของผู้ป่วยที่ยังคงตอบสนองต่อการรักษาหลังจากครบ 1 ปี (ร้อยละ 41 เทียบกับร้อยละ 13) จำนวนวันที่รับการรักษา (209 วันเทียบกับ 143 วัน) สัดส่วนของผู้ป่วยที่สิ้นสุดการรักษาเนื่องจากมีการกลับเป็นซ้ำ

(ร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 71) อัตราการออกจากการศึกษาเนื่องจากการเกิด depressive episode (ร้อยละ 6.4 เทียบกับร้อยละ 16) เมื่อเทียบ valproate กับลิเทียมพบว่าผู้ป่วย euphoric mania ที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่สามารถทนต่อยาได้ (intolerance) ในกลุ่มที่ได้รับ valproate น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับลิเทียม (ร้อยละ 7.1 เทียบกับร้อยละ 18.2) สำหรับ secondary outcome ซึ่งได้แก่ระยะเวลาในการเกิด manic episode หรือ depressive episode มีแนวโน้มว่า valproate มีระยะเวลาในการเกิด depressive episode ที่นานกว่า มีอาการซึมเศร้าน้อยกว่า และมีคะแนน Global Assessment Scale ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับลิเทียม (p=0.06) แต่จาก Cochrane analysis สรุปว่ายังไม่อาจกล่าวได้ว่ามีความแตกต่างของประสิทธิภาพระหว่าง valproate กับลิเทียมสำหรับการรักษาในระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder²⁹

อย่างไรก็ตาม ต่อมาได้มีการวิเคราะห์ post hoc พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย valproate มาก่อนที่จะถูกส่งเข้าสู่การศึกษา และหลังจากการสุ่มแล้วยังคงได้รับ valproate ต่อประสิทธิภาพของ valproate ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีกว่ากลุ่มที่หลังการสุ่มแล้วได้รับลิเทียมหรือยาหลอกในทุกการวัดผล เช่น ระยะเวลาที่จะเกิด mood episode ครั้งต่อไปในกลุ่มที่ได้รับ valproate ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p=0.04) และกลุ่มที่ได้รับลิเทียม (p=0.05) อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมมาก่อนที่จะถูกส่งเข้าสู่การศึกษาและหลังจากการสุ่มแล้วยังคงได้รับลิเทียมต่อ กลับไม่พบความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอกหรือ valproate นอกจากนี้ระยะเวลาในการเกิดอาการซึมเศร้า (ประเมินจาก time to intervention สำหรับอาการซึมเศร้าที่เกิดขึ้นด้วย selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs]) ในผู้ป่วยที่ได้รับ valproate นานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมหรือยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (103 วันสำหรับ valproate, 59 วันสำหรับลิเทียม และ 68 วันสำหรับยาหลอก)³⁰

ข. valproate เปรียบเทียบกับ olanzapine

จากการศึกษาต่อเนื่องเป็นเวลา 47 สัปดาห์ของการศึกษาเปรียบเทียบ valproate กับ olanzapine โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาทั้งสองชนิดในช่วง 3 สัปดาห์แรกของ manic episode ได้รับการรักษาต่อด้วยยา valproate (500-2500 มก.ต่อวัน) หรือ olanzapine (5-20 มก.ต่อวัน) ผลการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง valproate กับ olanzapine สำหรับอัตราการหายจากโรคเมื่อครบ 47 สัปดาห์ (ร้อยละ 45.5 สำหรับ valproate เทียบกับร้อยละ 56.8 สำหรับ olanzapine, $p=0.10$) และอัตราการกลับเป็นซ้ำด้วยอาการของ mood episode (ร้อยละ 56.5 สำหรับ valproate เทียบกับร้อยละ 41 สำหรับ olanzapine, $p=0.42$)³¹

ค. valproate เปรียบเทียบกับลิเทียมในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling

Calabrese และคณะ³² ทำการศึกษาแบบ RCT ปกปิดสองด้านเป็นระยะเวลา 20 เดือนเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ valproate กับลิเทียมในการรักษาผู้ป่วย bipolar I disorder และผู้ป่วย bipolar II disorder ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ผลการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง valproate ($N=28$) กับลิเทียม ($N=32$) ในระยะเวลาที่ใช้กว่าจะเกิดการกำเริบของโรค (time to relapse) อัตราการกำเริบ (relapse rate) ด้วย mood episode เท่ากับร้อยละ 50 สำหรับ valproate และร้อยละ 56 สำหรับลิเทียม อัตราการกำเริบเป็น mania/hypomania เท่ากับร้อยละ 22 ทั้งสองกลุ่ม ส่วนอัตราการกำเริบเป็น depressive episode ในกลุ่มที่ได้รับลิเทียมสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ valproate (ร้อยละ 34 เทียบกับร้อยละ 29) การออกจากการศึกษาที่กำหนดเนื่องจากอาการข้างเคียงของยาพบร้อยละ 4 ในกลุ่มที่ได้รับ valproate และร้อยละ 16 ในกลุ่มที่ได้รับลิเทียม

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจะเห็นว่า การใช้ valproate เพียงชนิดเดียวมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญนักเมื่อเทียบกับลิเทียมและ olanzapine ในการรักษา

ระยะยาวสำหรับผู้ป่วย bipolar disorder อย่างไรก็ตาม valproate ก็ยังนิยมใช้ในการรักษาในระยะยาวโดยเป็นการใช้ต่อเนื่องมาจากการรักษาในระยะเฉียบพลัน ซึ่งผู้ที่มีการตอบสนองที่ดีต่อ valproate ในการรักษาในระยะเฉียบพลันจะตอบสนองดีต่อ valproate ในการรักษาในระยะยาวด้วย³⁰

2.2 การรักษาด้วยการใช้ยาแบบผสม

ก. การใช้ valproate ร่วมกับลิเทียม

ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนถึงประสิทธิภาพของการใช้ valproate ร่วมกับลิเทียมในการรักษาในระยะยาว มีเพียงการศึกษานำร่องในผู้ป่วย 12 รายโดยเปรียบเทียบ valproate กับยาหลอกในการให้ร่วมกับลิเทียมเป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ valproate ร่วมกับลิเทียมมีการกำเริบ (relapse) และการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับลิเทียมอย่างมีนัยสำคัญ³³

ข. การใช้ valproate ร่วมกับ olanzapine

Tohen และคณะ³⁴ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ olanzapine ร่วมกับ valproate หรือลิเทียม เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอกร่วมกับ valproate หรือลิเทียม ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่หายจากโรคหลังจากที่ได้รับการรักษาในระยะเฉียบพลันเป็นเวลา 6 สัปดาห์ โดยติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 18 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ระยะเวลาของการเกิด symptomatic relapse ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาผสม ($N=51$) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาชนิดเดียว ($N=48$) ไม่แตกต่างกัน (94 วันเทียบกับ 41 วัน, $p=0.74$) แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระยะเวลาของการเกิด symptomatic relapse (163 วันสำหรับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาผสม และ 42 วันสำหรับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาชนิดเดียว, $p=0.023$)

ค. การใช้ valproate ร่วมกับ risperidone

การศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วย bipolar disorder มากกว่า 500 ราย โดยการให้ risperidone เสริมกับยาทำให้

อารมณ์คงที่ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder และ schizoaffective disorder เป็นระยะเวลา 6 เดือนพบว่า การใช้ risperidone เป็นยาเสริมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ ช่วยลดค่าคะแนน YMRS และ HAM-D ลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์แรกและคงอยู่ตลอดระยะเวลา 6 เดือนโดยไม่กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนซ้ำเป็น depressive episode³⁵

การศึกษาประสิทธิภาพของ valproate ในการรักษา bipolar disorder ทั้งการรักษาระยะเฉียบพลันและการรักษาระยะยาว การใช้ยาชนิดเดียวและการใช้ยาแบบผสม สรุปได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อ valproate ในการรักษา manic episode^{15,17-19}

มีการตอบสนองที่ดีต่อ valproate	ไม่ค่อยตอบสนองต่อ valproate
- มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling	- มีบุคลิกภาพผิดปกติร่วมด้วย
- เป็น mixed episode หรือ dysphoric mania	- มีอาการรุนแรงมาก
- มีจำนวนครั้งของ episode มาก	- มีปัญหาการเสพยาเสพติดร่วมด้วย

ตารางที่ 2 การศึกษาประสิทธิภาพของ valproate ในการรักษา bipolar disorder

งานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย	กลุ่มเปรียบเทียบ	รูปแบบวิธีวิจัย	ระยะเวลา (สัปดาห์)	ผลการศึกษา
การรักษา bipolar mania ด้วยการใช้ยาชนิดเดียว					
Pope และคณะ 1991 ²	139	valproate กับยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	3	valproate เหนือกว่ายาหลอก
Bowden และคณะ 1994 ³	179	valproate กับลิเทียมและยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	3	valproate ไม่ต่างจากลิเทียม และเหนือกว่ายาหลอก
Freeman และคณะ 1992 ⁹	36	valproate กับลิเทียม	สุ่มปกปิดด้านเดียว	3	valproate ไม่ต่างจากลิเทียม
Tohen และคณะ 2002 ¹⁰	248	valproate กับ olanzapine	สุ่มปกปิดสองด้าน	3	valproate ไม่ต่างจาก olanzapine
Zajack และคณะ 2002 ¹¹	120	valproate กับ olanzapine	สุ่มปกปิดสองด้าน	12	valproate ไม่ต่างจาก olanzapine
Calabrese และคณะ 1992 ¹²	78	ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ	การศึกษาแบบเปิด	66	ผู้ป่วย mixed episode เกือบทั้งหมด (ร้อยละ 94) และผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ

แนวทางการบริหารยา

1. การบริหารยาในการรักษาภาวะ mania

ก. การให้ยาขนาดสูงในเวลาอันรวดเร็ว

valproate เป็นยาที่มี therapeutic window กว้าง ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยและสามารถให้ยาด้วยการเริ่มในขนาดสูงได้โดยผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี^{16,36,37} มีการศึกษาการให้ valproate ในขนาดสูงโดยเริ่มที่ 30 มก.ต่อกก.ต่อวันใน 2 วันแรกแล้วตามด้วย 20 มก.ต่อกก.ต่อวันในวันที่ 3 ถึงวันที่ 10 ทำให้ได้ระดับยาในซีรัมสูงกว่า 50 ไมโครกรัม (มคก.) ต่อมล. ภายในวันที่ 3³⁷ ซึ่งเป็นระดับยาในซีรัมที่ใช้ในการรักษาของ valproate นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย mania³³ รายที่ได้รับ valproate ขนาด 20 มก.ต่อกก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับ haloperidol ขนาด 0.2 มก.ต่อกก.ต่อวัน มีอัตราการดีขึ้นของอาการป่วยเกิดสูงสุดใน 3 วันแรกของการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิด³⁶ ดังนั้น การใช้ valproate ในการรักษา manic episode จึงควรเริ่มยาในขนาดสูงโดยเริ่มที่ขนาด 20-30 มก.ต่อกก.ต่อวัน จนได้ระดับยาในซีรัมที่ 45 ถึง 125 มคก.ต่อมล.ซึ่งเป็นช่วง

ตารางที่ 2 การศึกษาประสิทธิผลของ valproate ในการรักษา bipolar disorder (ต่อ)

งานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย	กลุ่มเปรียบเทียบ	รูปแบบวิธีวิจัย	ระยะเวลา (สัปดาห์)	ผลการศึกษา
Swann และคณะ 2002 ¹⁵	254	valproate กับลิเทียม	สุ่มปกปิดสองด้าน	3	ประสิทธิผลในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตไม่ต่างจากลิเทียม
McElroy และคณะ 1996 ¹⁶	150	valproate กับ haloperidol	สุ่มปกปิดสองด้าน	1	ประสิทธิผลของยาทั้งสองตัวไม่แตกต่างกัน
การรักษา bipolar mania ด้วยการใช้ยาแบบผสม					
Sharma และคณะ 1993 ²²	9	valproate ร่วมกับลิเทียม	การศึกษาแบบเปิดและไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ	-	มีประสิทธิผลเพิ่มขึ้นในการรักษาผู้ป่วย rapid cycling ที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ลิเทียมเพียงชนิดเดียว
Tohen และคณะ 2002 ²³	191	valproate ร่วมกับ olanzapine กับ valproate ร่วมกับ ยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	6	valproate ร่วมกับ olanzapine มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า
Sachs และคณะ 2002 ²⁴	156	risperidone, haloperidol, ยาหลอก ในการให้ร่วมกับ valproate	สุ่มปกปิดสองด้าน	3	กลุ่มที่ได้รับ risperidone และ haloperidol เป็นยาเสริมมีประสิทธิผลในการลดอาการได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ
Yatham และคณะ 2003 ²⁵	151	risperidone กับยาหลอก ในการให้ร่วมกับ valproate	สุ่มปกปิดสองด้าน	3	กลุ่มที่ได้รับ risperidone ร่วมด้วยมีการลดลงของค่าคะแนน YMRS แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ
Sachs และคณะ 2004 ²⁶	191	quetiapine กับยาหลอก ในการให้ร่วมกับ valproate	สุ่มปกปิดสองด้าน	3	quetiapine ร่วมกับ valproate ให้ร่วมกับ valproate มีประสิทธิผลเหนือกว่าการใช้ valproate เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญ
Yatham และคณะ 2004 ²⁷	402	quetiapine กับยาหลอก ในการให้ร่วมกับ valproate	สุ่มปกปิดสองด้าน	3	quetiapine ร่วมกับ valproate มีการลดลงของค่าคะแนน YMRS มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ valproate การรักษาในระยะยาวด้วยการใช้ยาชนิดเดียว

ตารางที่ 2 การศึกษาประสิทธิภาพของ valproate ในการรักษา bipolar disorder (ต่อ)

งานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย	กลุ่มเปรียบเทียบ	รูปแบบวิธีวิจัย	ระยะเวลา (สัปดาห์)	ผลการศึกษา
Bowden และคณะ 2000 ²⁸	369	valproate กับลิเทียมและยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	52	valproate ลิเทียมและยาหลอก ไม่มีความแตกต่างกันสำหรับ ระยะเวลาที่จะเกิด mood episode ครั้งต่อไป
Tohen และคณะ 2003 ³¹	251	valproate กับ olanzapine	สุ่มปกปิดสองด้าน	47	valproate ไม่ต่างจาก olanzapine
Calabrese และคณะ 2005 ³²	60	valproate กับลิเทียม	สุ่มปกปิดสองด้าน	84	ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง valproate กับลิเทียมในระยะเวลาที่ใช้กว่าจะเกิดการกำเริบของโรค
การรักษาระยะยาวด้วยการใช้ยาแบบผสม					
Solomon และคณะ 1997 ³³	12	valproate ร่วมกับลิเทียม เทียบกับ valproate ร่วมกับยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	52	valproate ร่วมกับลิเทียมมี การกำเริบ (relapse) และการ กลับเป็นซ้ำ (recurrence) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับลิเทียมอย่างมีนัยสำคัญ
Tohen และคณะ 2004 ³⁴	99	valproate ร่วมกับ olanzapine เทียบกับ valproate ร่วมกับยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	78	ระยะเวลาของการเกิด symp- tomatic relapse ของกลุ่ม valproate ร่วมกับ olanzapine นานกว่ากลุ่ม valproate ร่วมกับยาหลอก
Vieta และคณะ 2001 ³⁵	>500	risperidone ร่วมกับ valproate	การศึกษาแบบเปิด และไม่มีกลุ่ม เปรียบเทียบ	24	ค่าคะแนน YMRS และ HAM-D ลงอย่างมีนัยสำคัญ

ระดับยาที่ให้การตอบสนองได้ดี³⁸ ส่งผลให้ valproate มีการตอบสนองเร็วกว่าลิเทียม อีกทั้งยังอาจมีผลให้อัตราการตอบสนองเพิ่มขึ้นและช่วยรักษาอาการโรคจิต (psychotic mania) ได้ด้วย มีรายงานว่าระดับยา valproate ในซีรัมที่ต่ำกว่านี้ก็มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย bipolar spectrum disorders³⁹ ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องให้ระดับยาในซีรัมสูงกว่าปกติ (เช่นเดียวกับลิเทียม) เพื่อให้มีอาการป่วยดีขึ้นอย่างเต็มที่แม้ว่าจะต้องเสี่ยงกับอาการ ไม่พึงประสงค์ที่อาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถ

ยอมรับได้ก็ตาม โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยมักทนต่อยา valproate ได้ดีกว่าลิเทียมและ carbamazepine

ข. ระดับยาในซีรัมที่เหมาะสม

Allen และคณะ⁴⁰ ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ valproate ในซีรัมกับการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วย mania โดยแบ่งผู้ป่วย 374 รายออกเป็น 6 กลุ่มตามระดับ valproate ในซีรัมได้แก่ กลุ่มที่ 1 ระดับยา ≤ 55.0 มคก.ต่อมล. (N=35) กลุ่มที่ 2 ระดับยา 55.1-71.3 มคก.ต่อมล. (N=32) กลุ่มที่ 3 ระดับยา 71.4-

85.0 มก.ต่อมล. (N=36) กลุ่มที่ 4 ระดับยา 85.1-94.0 มก.ต่อมล. (N=34) กลุ่มที่ 5 ระดับยา 94.1-107.0 มก.ต่อมล. (N=33) และกลุ่มที่ 6 ระดับยา >107.0 มก.ต่อมล. (N=33) แล้วทำการเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=171) ผลการศึกษาพบว่า ระดับ valproate ในซีรัมมีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับการตอบสนองต่อการรักษา ระดับยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญจะเริ่มตั้งแต่ระดับยาที่ 71.4-85.0 มก.ต่อมล. เป็นต้นไป นอกจากนี้กลุ่มที่มีระดับยา 94.1-107.0 มก.ต่อมล. และกลุ่มที่มีระดับยา >107.0 มก.ต่อมล. มีประสิทธิภาพเหนือกว่ากลุ่มที่มีระดับยาต่ำสุดอย่างมีนัยสำคัญ effect size (ES) ที่สัมพันธ์กับระดับยาในซีรัมขนาดสูง (>94 มก.ต่อมล.) มีค่าเท่ากับ 1.06 (หลังจากปรับแก้โดยเทียบกับยาหลอกมีค่าเท่ากับ 0.59) ซึ่งเทียบเท่ากับการลดลงของค่าคะแนน YMRS เท่ากับ 12 คะแนน ผู้ป่วยที่มี ES เท่านี้หรือมากกว่านี้ (N=84) มีระดับยาในซีรัมเฉลี่ยเท่ากับ 87.5 มก.ต่อมล. ในกลุ่มระดับยาต่ำสุดมีประสิทธิภาพเหนือกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 60 และในกลุ่มระดับยาสูงมีประสิทธิภาพเหนือกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 120 โดยที่การทนต่อยาได้ (tolerability) ในทุกกลุ่มไม่แตกต่างกัน (รายละเอียดดังตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ระดับยาในซีรัมของ valproate ในการรักษา bipolar disorder

	ระดับซีรัม valproate (มก.ต่อมล.)		หมายเหตุ
	ระดับต่ำสุด	ระดับสูงสุด	
การรักษาภาวะ mania	45-50	125	ระดับยาสูงสุดขึ้นกับการ
การรักษาภาวะ bipolar	75	100	ทนต่อยาของผู้ป่วย

หมายเหตุ ให้เจาะเลือด 12 ชั่วโมงหลังจากได้รับ valproate ครั้งล่าสุด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 41)

2. การบริหารยาในการรักษาภาวะ bipolar

การศึกษาโดย Bowden และคณะ²⁸ เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ valproate กับลิเทียมและยาหลอกในการรักษาภาวะ bipolar เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยปรับระดับยาในซีรัมของ valproate ให้อยู่ระหว่าง 71-125 มก.ต่อมล. ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 84.8 (± 29.9) มก.ต่อมล. ค่ามัธยฐานเท่ากับ 83.9 มก.ต่อมล. พบว่า ระดับยาดังกล่าวมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับค่าคะแนน YMRS ดังนั้นในการรักษาภาวะ bipolar ผู้ป่วยที่มีระดับยา ระหว่าง 75-100 มก.ต่อมล. มี time to intervention เนื่องจากการเกิด mood episode ขึ้นมาครั้งใหม่ นานกว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำกว่าหรือสูงกว่านี้ อีกทั้งผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี^{32,34} (ตารางที่ 3)

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระดับยาในซีรัมในการรักษาภาวะ bipolar ระดับยาที่สูงกว่า 125 มก.ต่อมล. เพิ่มอุบัติการณ์ของอาการคลื่นไส้ อาเจียน มึนงง ง่วงนอน³⁵ ในการรักษาภาวะ bipolar จะสัมพันธ์กับการลดลงของเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว²⁹ ส่วนระดับยาที่สูงกว่า 110 มก.ต่อมล. ทำให้มีน้ำหนักตัวเพิ่มและง่วงนอนมากกว่าระดับที่ต่ำกว่า 110 มก.ต่อมล.²⁹

น้ำหนักตัวเพิ่ม

น้ำหนักตัวเพิ่มพบได้ประมาณร้อยละ 3-20 ตลอดระยะเวลา 3 สัปดาห์ถึง 12 เดือนของการรักษา⁴² จากการศึกษาระยะเวลา 47 สัปดาห์เปรียบเทียบ valproate กับ olanzapine³² พบว่า ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ mania และได้รับการรักษาด้วย valproate (ขนาดยาระหว่าง 500-2500 มก.ต่อวัน) มีน้ำหนักตัวเพิ่มน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย olanzapine (1.22 กก. เทียบกับ 2.79 กก.) ในการศึกษาระยะเวลา 12 สัปดาห์ของการรักษาภาวะ mania พบว่า การมีน้ำหนักตัวเพิ่มพบได้ร้อยละ 10 ใน

กลุ่มที่ได้รับ valproate และร้อยละ 25 ในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine น้ำหนักตัวเพิ่มเฉลี่ยเท่ากับ 2.5 กก. สำหรับ valproate และ 4.0 กก. สำหรับ olanzapine ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ¹¹

ระดับไขมันในเลือด

จากการศึกษาพบว่า valproate ลดระดับโคเลสเตอรอลและ low density lipoprotein (LDL) เมื่อเทียบกับ phenobarbital และ carbamazepine ในการใช้รักษาผู้ป่วย โรคลมชัก⁴³ ส่วนการใช้ valproate ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder เป็นระยะเวลา 47 สัปดาห์พบว่า ระดับโคเลสเตอรอลในผู้ป่วยที่ได้รับ valproate ลดลงเล็กน้อย (-2.33 มก.ต่อดล.) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับผู้ป่วย ที่ได้รับ olanzapine ซึ่งมีระดับโคเลสเตอรอลเพิ่มขึ้น (9.68 มก.ต่อดล.)³² การศึกษาระยะเวลา 12 สัปดาห์พบว่า ระดับโคเลสเตอรอลและ LDL ลดลงในกลุ่มที่ได้รับ valproate ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ olanzapine มีระดับไขมันทั้ง 2 ชนิดเพิ่มขึ้น¹¹

Polycystic ovarian syndrome

ผู้หญิงที่เป็น bipolar disorder มีความผิดปกติของระดูมากกว่าผู้หญิงทั่วไปและมีความเสี่ยงต่อการเกิด polycystic ovarian syndrome (PCOS) มากกว่าผู้หญิงทั่วไป Rasgon และคณะ⁴⁴ ทำการศึกษาผู้หญิงที่เป็น bipolar disorder ที่ไม่ได้รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดจำนวน 80 ราย พบว่า 52 ราย (ร้อยละ 65) มีระดูผิดปกติ โดย 40 ราย (ร้อยละ 50) มีระดูผิดปกติก่อนจะป่วยเป็น bipolar disorder ผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 38) มีระดูผิดปกติหลังจากการรักษาโรค bipolar disorder โดย 14 ราย (จาก 15 ราย) เกิดหลังจากการรักษาด้วย valproate ดังนั้น valproate จึงมีส่วนในการทำให้ระดูผิดปกติเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับ PCOS พบว่า ผู้ป่วย 3 รายจาก 50 ราย (ร้อยละ 6) ที่ได้รับการรักษาด้วย valproate ตรวจพบว่าเป็น PCOS

ในขณะที่ตรวจไม่พบว่าเป็นโรคนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ valproate (0 รายจาก 22 ราย, ร้อยละ 0) อย่างไรก็ตามการพบ PCOS ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.20$) นอกจากนี้เราพบความชุกของ PCOS ในผู้หญิงทั่วไปคือร้อยละ 4-12⁴⁵ การศึกษานี้ก็พบความชุกอยู่ในเกณฑ์นี้เหมือนกัน ดังนั้นจึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่า valproate สามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด PCOS ในผู้ป่วย bipolar disorder หรือไม่ ต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบน้อยมาก

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบน้อยมากจาก valproate มี 2 อย่างคือ ตับอ่อนอักเสบและ fatal hepatotoxicityอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบคือร้อยละ 0.0008 ผู้ป่วยบางรายเสียชีวิตจากภาวะนี้ ส่วนภาวะ fatal hepatotoxicity พบได้เพียง 1 คนจากผู้ป่วยที่ใช้ยานี้เพียงชนิดเดียว 1 แสนคน ปัจจัยที่ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้ได้แก่ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 2 ขวบ ไข้ยา กันชักหลายชนิดพร้อมๆ กัน ผู้ป่วยมีโรคทางระบบประสาท เช่นโรคลมชัก เซาวนบีญญาอ่อนและ inborn error of metabolism⁴⁶

บทสรุป

valproate เป็นยาที่สำคัญในการรักษา bipolar disorder ทั้งการรักษาในระยะเฉียบพลันและการรักษา ระยะยาว สามารถใช้ทั้งการให้ยาเพียงชนิดเดียวและให้ร่วมกับยาชนิดอื่นได้ ในการรักษาในระยะเฉียบพลันการให้ยาขนาดสูงในเวลาอันรวดเร็วจะทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาเร็วขึ้น ควบคุมอาการได้อย่างรวดเร็วโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีอาการรุนแรง โดยทั่วไป ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงไม่ว่าจะเป็นการรักษาในระยะ

เจ็บปวดด้วยการให้ยาในขนาดสูงอย่างรวดเร็วหรือการรักษาในระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์บางอย่าง เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม ความผิดปกติของกระดูก อาจมีผลต่อความร่วมมือในการรักษาในระยะยาวได้

เอกสารอ้างอิง

- Lambert PA, Carraz G, Borselli S, Carbel S. [Neuropsychotropic action of a new anti-epileptic agent: depamide]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1966;124:707-10.
- 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.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994;271:918-24.
- Gould TD, Chen G, Manji HK. In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:32-8.
- Harwood AJ, Agam G. Search for a common mechanism of mood stabilizers. *Biochem Pharmacol* 2003;66(2):179-89.
- Gray NA, Zhou R, Du J, Moore GJ, Manji HK. The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (Suppl 5):3-17.
- Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Gutkind JS, Manji HK, Chen G. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem* 2001;276: 31674-83.
- Siafaka-Kapadai A, Patiris M, Bowden C, Javors M. Incorporation of [3H]valproic acid into lipids in GT1-7 neurons. *Biochem Pharmacol* 1998;56:207-12.
- Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992;149:108-11.
- Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011-7.
- Zajacka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1148-55.
- Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(Suppl):53S-56S.
- Clothier J, Swann AC, Freeman T. Dysphoric mania. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(Suppl): 13S-16S.
- Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Rapid titration of mood stabilizers predicts remission from mixed or pure mania in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59:151-8.
- Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:530-6.
- McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. A randomized comparison of divalproex oral loading versus

- haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996;57:142-6.
17. 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.
 18. Kusumakar V, Yatham LN, Haslam DR, Parikh SV, Matte R, Silverstone PH, et al. Treatment of mania, mixed state, and rapid cycling. *Can J Psychiatry* 1997;42 (Suppl 2):79-86.
 19. 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; discussion 82.
 20. Granneman GR, Schneck DW, Cavanaugh JH, Witt GF. Pharmacokinetic interactions and side effects resulting from concomitant administration of lithium and divalproex sodium. *J Clin Psychiatry* 1996;57:204-6.
 21. Sharma V, Persad E. Augmentation of valproate with lithium in a case of rapid cycling affective disorder. *Can J Psychiatry* 1992;37:584-5.
 22. Sharma V, Persad E, Mazmanian D, Karunaratne K. Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry* 1993;38:137-9.
 23. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, Jr., Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62-9.
 24. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002;159: 1146-54.
 25. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:141-7.
 26. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004;6:213-23.
 27. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero AM. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:599-606.
 28. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-9.
 29. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD003196.
 30. Bowden CL, Singh V. Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005: 13-20.

31. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1263-71.
32. Calabrese JR, Shelton MD, Rappaport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:2152-61.
33. Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Kazim A, et al. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:95-9.
34. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004;184:337-45.
35. Viet E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martinez G, et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:818-25.
36. Keck PE, Jr., McElroy SL, Tugrul KC, Bennett JA. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1993;54:305-8.
37. Hirschfeld RM, Allen MH, McEvoy JP, Keck PE, Jr., Russell JM. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60:815-8.
38. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, Swann AC, Davis JM, Calabrese JR, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:765-70.
39. Jacobsen FM. Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 1993;54:229-34.
40. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry* 2006;163:272-5.
41. Kaneria RM, Patel NC, Keck PE. Bipolar disorder: new strategies for checking serum valproate. *Current Psychiatry* 2005;12:31-44.
42. Bowden CL. Valproate. *Bipolar Disord* 2003;5:189-202.
43. Calandre EP, Rodriguez-Lopez C, Blazquez A, Cano D. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991;83:250-3.
44. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L, Elman S, Bitran J, Labarca R, et al. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:246-59.
45. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001;52:401-19.
46. สุชาติ พหลภาคย์. ความผิดปกติทางอารมณ์. *ขอนแก่น: โรงพิมพ์ศิริภรณ์, 2542:262-3.*