



# การดำเนินโรคติดสุราหลังการถอนพิษสุรา ในผู้ป่วยที่ใช้ยา topiramate : ติดตาม การรักษา 1 ปี

กัญญา เลิศเกียรติกร พบ.\*, พิเชฐ อุดมรัตน์ พบ.\*

## บทคัดย่อ

ความเป็นมา โรคติดสุรา เป็นปัญหาสำคัญทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย ในปัจจุบัน มีการศึกษาหลายรายงาน ในต่างประเทศที่พบว่า topiramate มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการกลับมาใช้สุรา แต่ยังไม่ชัดเจนในเรื่องขนาดยาที่เหมาะสม และมีการศึกษาในประเทศไทยหนึ่งรายงานที่ไม่พบความแตกต่างระหว่าง topiramate กับยาหลอก ในเรื่องเวลาที่กลับไปดื่มหนัก

**วัตถุประสงค์** เพื่อติดตามผู้ป่วยโรคติดสุราที่กินยา topiramate เป็นเวลา 1 ปี แล้วดูระยะเวลาที่ยังไม่กลับไปดื่มซ้ำ จะได้ทราบข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับประสิทธิผลของ topiramate กับระยะเวลาที่ยังไม่กลับไปดื่มซ้ำในผู้ป่วยชาวไทย

**วัสดุและวิธีการ** เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยในที่หอผู้ป่วยจิตเวชของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในช่วงระหว่าง พ.ศ. 2547 - 2551 และได้รับ topiramate ขณะอยู่ในโรงพยาบาลจนถึงวันจำหน่ายและยังได้รับยาต่อเนื่องไปอย่างน้อยหนึ่งปี ในระหว่างที่รักษาเป็นผู้ป่วยนอกโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ตามขนาดยาที่ได้รับคือขนาดต่ำ (75 มก.ต่อวัน) ปานกลาง (100 มก.ต่อวัน) และสูง (150-200 มก.ต่อวัน) ใช้แบบเก็บข้อมูลที่สร้างขึ้นประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลการรักษา ขณะเป็นผู้ป่วยใน และข้อมูลการรักษาภายหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล วิเคราะห์ ข้อมูลทั่วไปโดยค่าเฉลี่ยหรือร้อยละ และวิเคราะห์ผลการรักษา ด้วยการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) โดย Kaplan-Meier survival curve และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในผู้ป่วยที่ได้ยา 3 กลุ่ม ด้วย Wilcoxon test

**ผลการศึกษา** มีผู้ป่วยทั้งหมด 57 คน แต่มารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน จำนวน 75 ครั้ง ส่วนใหญ่ติดสุรามานานเฉลี่ย 23.3 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71.9) ในวันจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้ topiramate ในขนาด 100 มก.ต่อวัน เมื่อตามผู้ป่วยไปเป็นเวลาหนึ่งปี พบว่ากลุ่มที่ได้ยาในขนาดต่ำกลับไปดื่มซ้ำ 6 ใน 7 คน (ร้อยละ 85.7), กลุ่มที่ได้ในขนาดปานกลาง กลับไปดื่มซ้ำ 19 ใน 41 คน (ร้อยละ 46.3) และกลุ่มที่ได้ในขนาดสูงกลับไปดื่มซ้ำ 5 ใน 9 คน (ร้อยละ 55.6) ส่วนการกลับไปดื่มซ้ำแบบติดสุรานั้น พบว่า กลุ่มขนาดต่ำ ปานกลาง และสูง พบร้อยละ 71.4, 31.7 และ 44.4 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดปานกลาง จะมีระยะเวลาที่ยังไม่กลับไปดื่มซ้ำเฉลี่ย นานประมาณ 8 เดือน รองมาคือกลุ่มที่ได้ยาในขนาดต่ำ และขนาดสูง คือ 5 เดือน และ 4 เดือน ตามลำดับ

**สรุป** topiramate ควบคุมไปกับการรักษาแบบจิตสังคม ช่วยให้ผู้ป่วยโรคติดสุรา มีระยะเวลาที่ยังไม่กลับไปดื่มซ้ำเฉลี่ย 4-8 เดือน อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ จึงควรจะได้ มีการวิจัยในเรื่องนี้เพิ่มเติมอีกต่อไป

**คำสำคัญ** โรคติดสุรา topiramate การกลับไปดื่มซ้ำ ระยะเวลาที่ยังไม่กลับไปดื่มซ้ำ

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2555; 57(1): 97-110

\* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110



# Course of Alcohol Dependence in Patients Undergoing Alcohol Detoxification with Topiramate: Naturalistic Study of a 1 - year Follow Up

Kanya Lerdkittikorn M.D\*, Pichet Udomratn M.D.\*

## ABSTRACT

**Background:** Alcohol dependence is a serious problem in the world, including in Thailand. Several studies have reported that topiramate is effective in reducing the rate of drinking relapse, but there has been no evidence for its appropriateness in Thai patients. Moreover, one study from Thailand has found no significant difference between topiramate and placebo regarding time to first heavy drinking.

**Objective:** the aim of this study was to determine whether treating alcohol dependence with topiramate could prolong the drinking-free period for those who had taken topiramate for 1 year.

**Materials and methods:** This is a retrospective descriptive study of alcohol-dependent inpatients receiving topiramate since discharge from the hospital and who were followed during the outpatient treatment for a period of 1 year. Our subjects were divided to three groups depending on the dosage of topiramate; low dose, intermediate dose, and high dose were defined as 75 mg, 100 mg, and 150-200 mg per day, respectively. Data was collected and it consisted of demographic, inpatient treatment, and outpatient treatment data. The demographic data was analyzed in terms of mean and percentage and the treatment data was analyzed using the Kaplan-Meier survival curve for survival analysis. The analysis of the association between the three groups employed the Wilcoxon test.

**Results:** There were a total of 57 patients included in the study, but the number of admissions was 75. The mean duration of alcohol dependence was 23.3 years. Most patients (71.9%) received 100 mg of topiramate per day when discharged. At the end of the 1-year follow-up, 6 of 7 patients in the low-dose group relapsed to alcohol drinking (85.7%), while that number was 19 of 41 (46.3%) and 5 of 9 patients (55.6%) in the intermediate-dose group and the high-dose group, respectively. The relapse rates of alcohol dependent drinking were 71.4%, 31.7%, and 44.4% in the low-dose, intermediate-dose and high-dose group accordingly. The intermediate-dose patients had the longest relapse-free period; 8 months on average. The low-dose and high-dose groups averaged 5-month and 4-month relapse-free periods, respectively. **Conclusions:** Topiramate, as an adjunct to psychosocial treatment, assisted in achieving relapse-free periods averaging 4-8 months. However, this study had some limitations, so further study is recommended.

**Keywords:** alcohol dependence, topiramate, relapse, relapse-free period

J Psychiatr Assoc Thailand 2012; 57(1): 97-110

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

## บทนำ

การติดสุราเป็นโรคที่พบบ่อยทางจิตเวช และเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก โดยมีความชุก (prevalence) ประมาณร้อยละ 8-14<sup>1</sup> สำหรับในประเทศไทย พบว่าสุราเป็นสาเหตุอันดับที่ 4 ของความสูญเสียปีสุขภาวะ (DALYs) ในผู้ชายไทย คิดเป็นร้อยละ 5.8 ของทั้งหมด<sup>2</sup> เพราะสุราเพิ่มทั้งอัตราพิการและการเสียชีวิต<sup>3, 4</sup> และการใช้สุราเรื้อรังยังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลายอย่าง รวมทั้งมีความสัมพันธ์กับโรคทางจิตเวชอื่นๆ ด้วย เช่น กลุ่มโรคอารมณ์แปรปรวน (mood disorders) โรคแพนิค (panic disorder) โรคซึมเศร้า (major depressive disorder) บุคลิกภาพผิดปกติแบบ antisocial<sup>1,5</sup> และโรคสมาธิสั้น (ADHD)<sup>6</sup> เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจใช้สุราเพื่อควบคุมความเครียดที่เกี่ยวข้องกับความวิตกกังวล<sup>7</sup> และสุรายังทำให้ขาดงานหรือมาทำงานสายอีกด้วย<sup>8</sup>

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของการติดสุราที่แน่ชัด แต่พบว่ามีหลายปัจจัยที่สัมพันธ์กัน เช่น ปัจจัยด้านชีวเคมี ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมและปัจจัยด้านพันธุกรรม<sup>9,10</sup> เป็นต้น

สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่ติดสุราด้วยยานั้น ในขณะนี้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้ให้การยอมรับยาเพียง 3 ชนิดคือ disulfiram, acamprosate และ naltrexone<sup>11,12</sup> แต่พบว่ายาดังกล่าวมีข้อจำกัดบางประการ เช่น มีผลข้างเคียง<sup>1,11,12,13,14</sup> เกิดปฏิกิริยากับยาตัวอื่น<sup>12,13</sup> และมีบางรายงานที่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาเหล่านี้กับยาหลอกในเรื่องระยะเวลาของการหยุดสุรา (abstinence)<sup>15</sup> ระยะเวลาในการกลับไปดื่มซ้ำ จำนวนวันที่ดื่มหนัก ปริมาณสุราที่ดื่มเฉลี่ยในแต่ละครั้งและระดับเอนไซม์ GGT ในเลือด<sup>16</sup>

นอกจากนี้ยังมียาตัวอื่นๆ ที่แม้จะไม่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา แต่กลับพบว่ามีส่วนเพิ่มอัตราการหยุดสุราและลดการดื่มสุราลงได้ เช่น กลุ่มยา serotonergic<sup>12</sup> quetiapine<sup>17</sup> และ topiramate<sup>18</sup> เป็นต้น

สำหรับกลุ่มยา selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เช่น fluoxetine นั้น ได้มีการใช้ยาชนิดนี้ในผู้ป่วยโรคติดสุราโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีโรคอารมณ์แปรปรวนหรือโรควิตกกังวลร่วมด้วย โดยพบว่าผู้ป่วยโรคติดสุราจะมีปริมาณและความถี่ในการดื่มสุราลดลง<sup>19,20</sup>

ส่วน quetiapine นั้น Kampman KM และคณะ<sup>17</sup> ได้รายงานการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยโรคติดสุราชนิดเริ่มเมื่ออายุน้อย พบว่าผู้ป่วยที่ได้ quetiapine มีจำนวนวันที่ดื่มสุราน้อยกว่าและมีจำนวนวันที่ดื่มหนักน้อยกว่า มีความรู้สึกอยากสุราน้อยกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับ topiramate เป็นยากันชัก ที่มีกลไกการออกฤทธิ์หลายแบบ โดยจะยับยั้ง voltage-gated Na<sup>+</sup> - Ca<sup>2+</sup> channels และ antagonist excitatory GABA-A receptors มีผลทำให้ยับยั้งการหลั่งของ dopamine ใน mesocorticolimbic pathway<sup>13,21</sup> ระดับ dopamine ที่ลดลงจะมีผลต่อการดื่มสุรา ผลต่อ reward circuit และลดอาการถอนสุรา

นอกจากนี้ยังมีหลักฐานจากหลายการศึกษาที่พบว่า topiramate มีประสิทธิภาพในการลดความรู้สึกอยากสุรา ลดปริมาณการดื่มต่อวัน ลดจำนวนวันที่ดื่มหนัก ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต<sup>13,18,22</sup> รวมทั้งลดอัตราการกลับมาใช้สุราอีกด้วย<sup>22</sup>

มีการวิเคราะห์แบบ meta-analysis ใน 5 การศึกษา<sup>23</sup> โดยรวบรวมการศึกษาจากประเทศสหรัฐอเมริกา 2 รายงานและจากประเทศบราซิล

1 รายงานที่ได้เปรียบเทียบกับ topiramate กับยาหลอก พบว่า topiramate มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในเรื่องจำนวนวันที่ดื่มหนัก เพิ่มจำนวนวันในการหยุดสุราและลดระดับ GGT<sup>23</sup> ใน meta-analysis นี้ยังกล่าวถึงการศึกษ่อีก 1 รายงานที่เปรียบเทียบ disulfiram กับ topiramate แบบไม่ปกปิดแล้วพบว่า disulfiram ดีกว่า topiramate และมีอีก 1 รายงาน ที่มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบไม่ปกปิดแล้วพบว่า topiramate ดีกว่า naltrexone<sup>23</sup> นอกจากนี้ยังมีอีกสองการศึกษาที่นอกเหนือจาก meta - analysis ดังกล่าวโดยเป็นการศึกษาแบบเปิด<sup>24</sup> กับการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม<sup>25</sup> ที่พบว่า topiramate มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดสุรา

สำหรับในประเทศไทย เท่าที่ผู้นิพนธ์ทราบ พบว่ามีเพียงการศึกษาของสุรินทร์พร ลิขิตเสถียรและคณะ<sup>26</sup> ที่ใช้ topiramate ขนาด 100-300 มก.ต่อวันแบบสุมและปกปิดในผู้ป่วยในที่ติดสุราใน 3 สถานพยาบาลของจังหวัดเชียงใหม่เป็นเวลา 12 สัปดาห์เพื่อดูร้อยละของวันที่มีการดื่มหนัก ปรากฏว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของร้อยละของวันที่มีการดื่มหนัก ระหว่าง 2 กลุ่ม

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ได้กล่าวมาข้างต้น จึงเห็นได้ว่าการรักษาโรคติดสุราด้วยยานั้น แม้ว่าจะมี ยา disulfiram, acamprostate และ naltrexone ให้เลือกใช้ แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในการใช้และมีหลายการศึกษาที่พบว่า topiramate เป็นยาขนานหนึ่งที่มีประสิทธิภาพ แต่ยังคงมีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ในประเทศไทย น้อยมาก คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาการดำเนินโรคติดสุราหลังการถอนพิษสุราในผู้ป่วยที่ใช้ยา topiramate เป็นระยะเวลาหนึ่งปี เพื่อจะได้เป็นข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับประสิทธิผลของ topiramate กับ

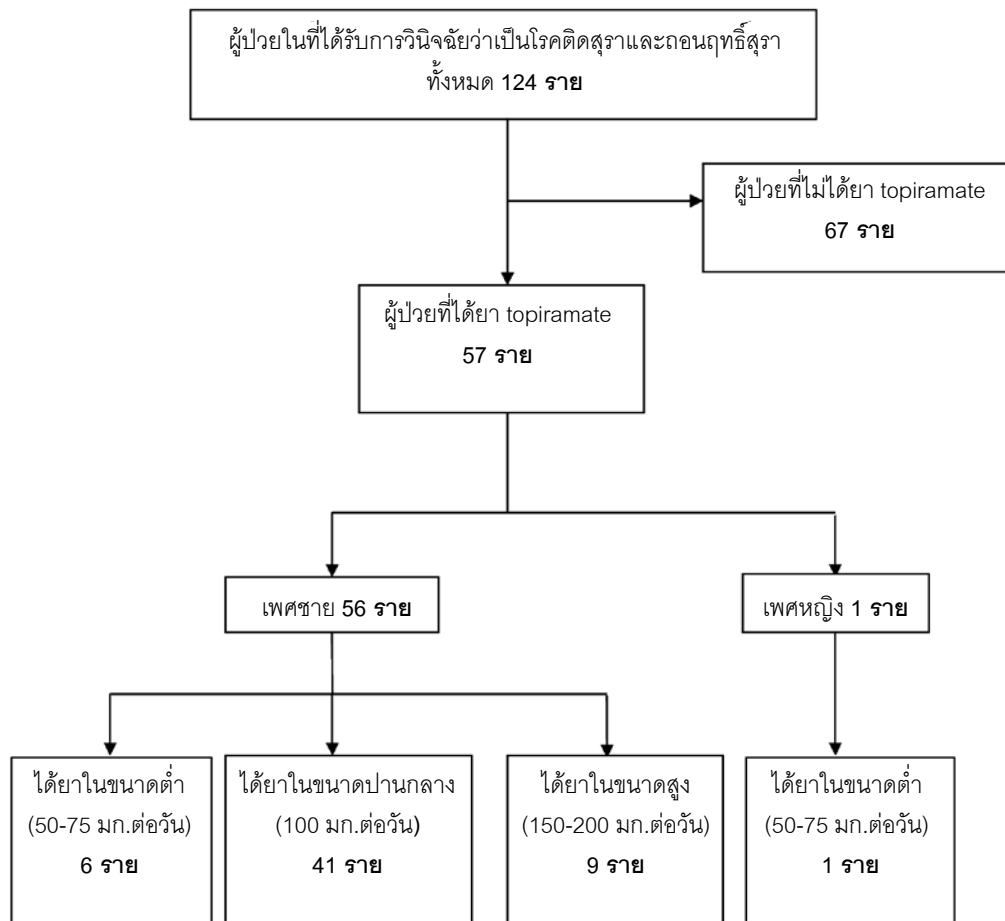
ระยะเวลาที่ยังไม่กลับไปดื่มซ้ำ (relapse free period) ในผู้ป่วยชาวไทย

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นแบบ retrospective descriptive study กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์การวินิจฉัย ICD-10 ขององค์การอนามัยโลกว่าเป็นโรคติดสุรา (alcohol dependence) และถอนฤทธิ์สุรา (alcohol withdrawal) ทั้งผู้ป่วยเก่าและผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในที่หอผู้ป่วยจิตเวชของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในช่วงระหว่าง พ.ศ.2547 - 2551 และได้รับยา topiramate ขณะอยู่ในโรงพยาบาลจนถึงวันจำหน่ายและยังได้รับยานี้ต่อเนื่องไปอย่างน้อยหนึ่งปีในระหว่างที่รักษาเป็นผู้ป่วยนอก

## วิธีการเก็บข้อมูล

คณะผู้วิจัยใช้วิธีการทบทวนประวัติการรักษาของผู้ป่วยจากข้อมูลผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่ถูกบันทึกไว้ในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โดยจะเก็บข้อมูลที่ผู้ป่วยได้มาติดตามการรักษาเป็นระยะเวลาหนึ่งปีหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล และแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา topiramate ออกเป็น 3 กลุ่มตามปริมาณขนาดยาที่ได้รับ คือ กลุ่มแรกได้ยาในขนาดต่ำ (50-75 มก.ต่อวัน) กลุ่มที่สองได้ยาในขนาดปานกลาง (100 มก.ต่อวัน) และกลุ่มที่สามได้ยาในขนาดสูง (150-200 มก.ต่อวัน) ดังแสดงเป็นแผนภูมิในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงแผนภูมิที่มาของผู้ป่วยในการศึกษา

### เครื่องมือในการเก็บข้อมูล

ใช้แบบเก็บข้อมูลที่คณะผู้วิจัยสร้างขึ้นจำนวนทั้งหมด 3 ชุดประกอบด้วยชุดแรกเป็นข้อมูลทั่วไป ชุดที่สองเป็นข้อมูลการรักษาในโรงพยาบาลและ ชุดที่สามเป็นข้อมูลการรักษาภายหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปนำเสนอในรูปแบบตาราง เชงพรรณนา และแสดงค่าเป็นร้อยละหรือค่าเฉลี่ย ส่วนข้อมูลการรักษานั้นใช้การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) และนำเสนอด้วย Kaplan-Meier survival curve นอกจากนี้จะวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการไม่กลับไปดื่มซ้ำระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา topiramate ในขนาดที่แตกต่างกัน 3 กลุ่ม ด้วย Wilcoxon test for quality of survivor function

## ผลการศึกษา

### ข้อมูลทั่วไป

พบว่า มีผู้ป่วยถอนฤทธิ์สุรา (alcohol withdrawal) ที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน โดยได้รับยา topiramate ทั้งหมด 57 คน แต่มารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในจำนวน 75 ครั้ง

ในจำนวนนี้พบว่าเป็นเพศชาย 56 คน (ร้อยละ 98.3) เพศหญิง 1 คน (ร้อยละ 1.8) อายุเฉลี่ย 47.6 ปี ส่วนใหญ่เชื้อชาติไทย (ร้อยละ 98.3) นับถือศาสนาพุทธ (ร้อยละ 96.5) สถานภาพสมรสส่วนใหญ่เป็นคู่ คิดเป็นร้อยละ 80.7 และมีอาชีพรับราชการหรือเป็นพนักงานรัฐวิสาหกิจ (ร้อยละ 36.8) และติดสุรามาเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 23.3 ปี (280 เดือน) โดยผู้ป่วยที่ติดสุราเป็นเวลานานที่สุด คือ 50 ปี และน้อยที่สุด คือ 3 ปี

ยา topiramate ที่ได้รับเมื่อออกจากโรงพยาบาล พบว่า ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71.9) ได้รับในขนาด 100 มก.ต่อวัน รองลงมาเป็น 200 มก.ต่อวัน (ร้อยละ 15.8) และ 50 มก.ต่อวัน (ร้อยละ 12.3) ตามลำดับ

ส่วนยาควบคุมการชัก (antiepileptic drug) อื่นๆ ที่ใช้นั้น พบว่ามีการใช้ sodium valproate ในผู้ป่วย 2 รายคือ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคลมชักและมีบุคลิกภาพผิดปกติแบบ borderline โดยได้ยาในขนาด 750 มก.ต่อวันและมีผู้ป่วยโรคจิตเภท schizophrenia หนึ่งรายที่ได้ยาในขนาด 1,500 มก.ต่อวัน

สำหรับยารักษาโรคจิตนั้นพบว่ามีการใช้ perphenazine ในผู้ป่วย 2 ราย คือขนาด 12 มก.ต่อวัน ในผู้ป่วยโรคหลงผิด (delusional disorder) และ 16 มก.ต่อวันในผู้ป่วยโรคจิตเภท ส่วนยา thioridazine มีใช้ในผู้ป่วยโรคจิตเภท 1 ราย ในขนาด 200 มก.ต่อวัน สำหรับยา risperidone มีการใช้ในผู้ป่วย 6 ราย และ olanzapine 1 ราย โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองขนานนั้นเพื่อใช้ควบคุมภาวะสับสนจากอาการถอนพิษสุรา และได้ลดขนาดยาจนหมดภายใน 1 เดือน โดยขนาดยา

เฉลี่ยของ risperidone และ olanzapine คือ 1.6 และ 5 มก. ต่อวันตามลำดับ นอกจากนี้ พบว่ามีผู้ป่วย 52 ราย (ร้อยละ 91.2) ที่ได้รับ lorazepam ในช่วงที่ถอนฤทธิ์สุรา ขณะที่ผู้ป่วยบางรายได้รับ lorazepam เพื่อช่วยเรื่องปัญหาการนอน โดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 50.9) ได้ยาในขนาด 2 มก.ต่อวัน

ส่วนยาแก้ซึมเศร้านั้นพบว่ามีการใช้ fluoxetine, mianserin และ mirtazapine เพื่อรักษาอาการซึมเศร้าที่พบร่วมด้วยในผู้ป่วยที่ติดสุรา โดยมีหนึ่งรายที่ได้รับยาทั้ง fluoxetine กับ mianserin และอีกหนึ่งราย ซึ่งได้เฉพาะยา mirtazapine

จากการติดตามผู้ป่วยภายหลังออกจากโรงพยาบาลเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่า มีผู้ป่วยกลับไปดื่มสุราซ้ำ 30 คน (ร้อยละ 52.6) และไม่กลับไปดื่ม 27 คน (ร้อยละ 47.4) ระยะเวลาปลอดการกลับไปดื่มซ้ำโดยเฉลี่ยเท่ากับ 7 เดือน (95%CI=3.2-11.9) ซึ่งหมายความว่าถ้าติดตามผู้ป่วยไป 100 คน-เดือน จะมีการกลับไปดื่มซ้ำ 10.6 ครั้ง

ส่วนการกลับไปดื่มซ้ำแบบติดสุรา หมายถึงการกลับไปดื่มสุราทุกวัน โดยการติดตามผู้ป่วยทั้งหมด 57 คนภายหลังออกจากโรงพยาบาลเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่า มีผู้ป่วยกลับไปติดสุรา 22 คน (ร้อยละ 38.6) ระยะเวลาปลอดการกลับไปดื่มซ้ำแบบติดสุราโดยเฉลี่ยเท่ากับ 12 เดือน ซึ่งหมายความว่า ถ้าติดตามผู้ป่วยไป 100 คน-เดือน จะมีการกลับไปดื่มซ้ำแบบติดสุรา 6.3 ครั้ง

### การจำแนกผู้ป่วยตามขนาดยา topiramate ที่ได้รับ

หากแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามขนาดยา topiramate ที่ได้รับโดยกลุ่มแรกได้ยาในขนาดต่ำ (50 -75 มก.ต่อวัน) กลุ่มที่สองได้ยาในขนาดปานกลาง (100 มก.ต่อวัน) และกลุ่มที่สามได้ยาในขนาดสูง (150-200 มก.ต่อวัน) แล้วดูตัวแปรในด้านต่างๆ ตามกลุ่มขนาดยาที่ได้รับ จะมีรายละเอียดดังปรากฏในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเมื่อแบ่งเป็นกลุ่มตามขนาดยา topiramate ที่ได้รับ

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)		
	ขนาดต่ำ (n=7)	ขนาดปานกลาง (n=41)	ขนาดสูง (n=9)
<b>เพศ</b>			
• ชาย	6 (85.7)	41 (100)	9 (100)
• หญิง	1 (14.3)	0	0
<b>อายุเฉลี่ยที่รับรักษาตัวในรพ. (ปี)</b> (mean)	50	44	57
<b>สถานภาพสมรส</b>			
• โสด	1 (14.3)	7 (17.1)	1 (11.1)
• คู่/อยู่ด้วยกัน	5 (71.4)	33 (80.5)	8 (88.9)
• หย่าร้าง	1 (14.3)	1 (2.4)	0
<b>เชื้อชาติ</b>			
• ไทย	7 (100)	40 (97.6)	9 (100)
• ไทย-มุสลิม	0	1 (2.4)	0
<b>ศาสนา</b>			
• พุทธ	7 (100)	39 (95.1)	9 (100)
• อิสลาม	0	2 (4.9)	0
<b>อาชีพ</b>			
• รัฐบาล/พนักงานรัฐวิสาหกิจ	3 (42.9)	14 (34.2)	4 (44.4)
• ทำนา/ทำสวน	0	12 (29.3)	3 (33.3)
• ลูกจ้าง	1 (14.2)	8 (19.5)	0
• แม่บ้าน/งานบ้าน/ไม่ประกอบอาชีพอื่นๆ	3 (42.9)	3 (7.3)	0
• ค้าขาย	0	3 (7.3)	2 (22.2)
• นักเรียน/นักศึกษา	0	1 (2.4)	0
<b>การวินิจฉัยโรคหลัก</b>			
• Alcohol, Acute intoxication, - Uncomplicated (F1000)	0	1 (2.4)	0
- Pathological intoxication (F1007)	0	0	1 (11.1)
• Mental and behavioral disorders due to use of alcohol, dependence syndrome (F102)	3 (42.8)	3 (7.3)	0
• Alcohol dependence syndrome, - Currently abstinent (F1020)	0	1 (2.4)	0
- Continuous use (F1025)	1 (14.3)	11 (26.8)	0

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเมื่อแบ่งเป็นกลุ่มตามขนาดยา topiramate ที่ได้รับ (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)		
	ขนาดต่ำ (n=7)	ขนาดปานกลาง (n=41)	ขนาดสูง (n=9)
<b>การวินิจฉัยโรคหลัก</b>			
• Mental and behavioral disorders due to use of alcohol, Withdrawal state (F103)	1 (14.3)	11 (26.8)	5 (55.6)
- Uncomplicated (F1030)	0	4 (9.8)	0
- With Convulsion (F1031)	0	0	1 (11.1)
• Mental and behavioral disorders due to use of alcohol, Withdrawal state with delirium (F104)	0	3 (7.3)	2 (22.2)
- Without Convulsion (F1040)	1 (14.3)	6 (14.6)	0
- With Convulsion (F1041)	0	1 (2.4)	0
ค่าเฉลี่ยระยะเวลา (mean) ในการติดสุรา (เดือน)	279.4	269.9	332
<b>ประวัติเคยรับการรักษาเป็นผู้ป่วยในด้วยเรื่องสุรา</b>			
• ไม่มี	4 (57.1)	25 (61)	4 (44.4)
• มี	3 (42.9)	16 (39)	5 (55.6)
<b>ประวัติชักหลังหยุดดื่มสุรา</b>			
• ไม่มี	7 (100)	34 (83)	7 (77.8)
• มี	0	7 (17)	2 (22.2)
<b>ประวัติสืบสนจากอาการถอนสุรา</b>			
• ไม่มี	5 (71.4)	25 (61)	8 (88.9)
• มี	2 (28.6)	16 (39)	1(11.1)
<b>ประวัติเคยได้รับอุบัติเหตุที่เกี่ยวกับสุรา</b>			
• ไม่มี	5 (71.4)	33 (80.5)	6 (66.7)
• มี	2 (28.6)	8 (19.5)	3 (33.3)
<b>คะแนนของ GAF ก่อนรับการรักษาในโรงพยาบาล</b>			
• Inadequate information.	0	1 (2.4)	0
• < 41	1 (14.3)	11 (26.8)	1 (11.1)
• 41-50	5 (71.4)	16 (39)	5 (55.6)
• 51-60	1 (14.3)	9 (22)	2 (22.2)
• > 60	0	4 (9.8)	1 (11.1)



ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา topiramate กับการกลับไปดื่มซ้ำ

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)		
	ขนาดต่ำ (n=7)	ขนาดปานกลาง (n=41)	ขนาดสูง (n=9)
<b>สถานะโรค</b>			
• ยังไม่กลับไปดื่มซ้ำ	1 (14.3)	22 (53.7)	4 (44.4)
• กลับไปดื่มซ้ำ	6 (85.7)	19 (46.3)	5 (55.6)
- กลับไปดื่มซ้ำแบบติดสุรา	5 (71.4)	13 (31.7)	4 (44.4)

พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ topiramate ขนาดต่ำ มีจำนวน 7 คน กลุ่มที่ได้รับในขนาด 100 มก.ต่อวัน มีจำนวน 41 คนและกลุ่มที่ได้ขนาดยาสูง มีจำนวน 9 คน ในทั้ง 3 กลุ่มนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย สถานภาพคู่ เชื้อชาติไทย นับถือศาสนาพุทธ รับราชการ หรือเป็นพนักงานรัฐวิสาหกิจ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ topiramate ในขนาดสูงมีระยะเวลาในการติดสุราเฉลี่ย 332 เดือน ซึ่งสูงกว่า กลุ่มที่ได้รับ topiramate ในขนาดต่ำ (279.4 เดือน)และกลุ่มที่ได้รับในขนาดปานกลาง (269.9 เดือน)แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.4)

ด้านการประเมินคุณภาพชีวิต ความสุข และความสามารถในการใช้ชีวิตด้วย global assessment of functioning scale (GAF) ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ได้ยาในทุกขนาดจะได้คะแนนอยู่ในระดับ 41-50 คือ มีอาการรุนแรงหรือมีความบกพร่องรุนแรงในหน้าที่ทางสังคม อาชีพ พบร้อยละ 71.4 ,39.0 และ 55.6 ในกลุ่มที่ได้ยาในขนาดต่ำ ปานกลาง และขนาดสูง ตามลำดับ

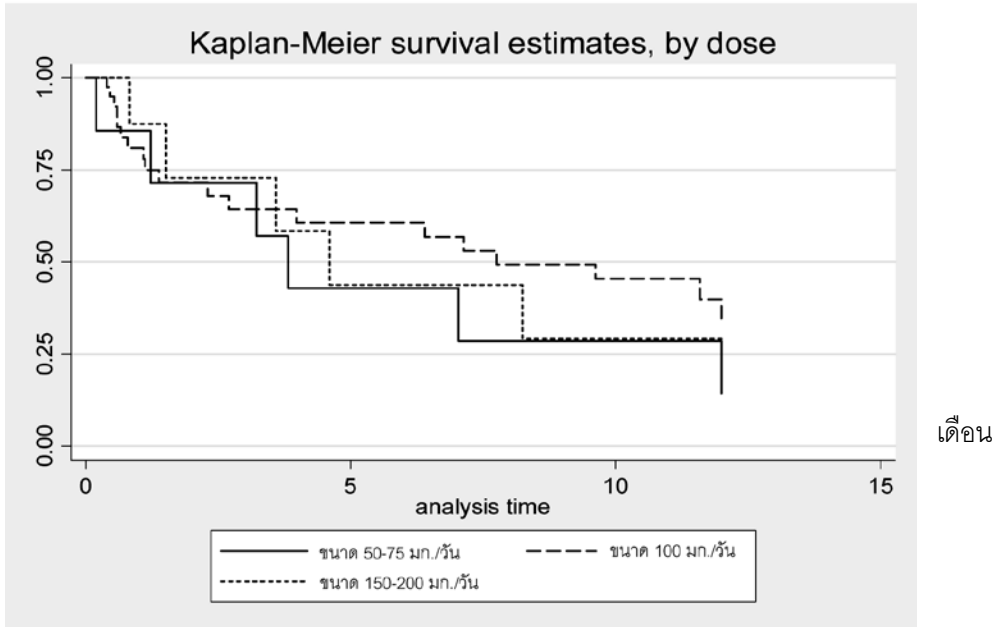
โดยผู้ป่วยที่ได้ยา topiramate ในขนาดต่ำ มีการกลับไปดื่มซ้ำสูงสุด (ร้อยละ 85.7) ส่วนผู้ป่วยที่ได้ยาในขนาดปานกลางและขนาดสูง มีการกลับไปดื่มซ้ำ

ร้อยละ 46.3 และ ร้อยละ 55.6 ตามลำดับ แต่จากการวิเคราะห์ด้วย Wilcoxon test พบว่า การไม่กลับไปดื่มซ้ำของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.79)

เมื่อดูในแง่การกลับไปดื่มซ้ำแบบติดสุรา พบว่าผู้ป่วยที่ได้ topiramate ในขนาดต่ำ มีการกลับไปดื่มซ้ำแบบติดสุรา (ร้อยละ 71.4) รองลงมาคือ ผู้ป่วยที่ได้ยาในขนาดปานกลางและสูง (ร้อยละ 31.7 และ 44.4 ตามลำดับ) แต่จากการวิเคราะห์ Wilcoxon test พบว่า การไม่กลับไปดื่มซ้ำแบบติดสุราของผู้ป่วยที่ได้รับยา 3 กลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.41) เช่นกัน

ในกลุ่มที่ได้ยาในขนาดต่ำ ถ้าติดตามผู้ป่วยไป 100 คน-เดือน จะมีการกลับไปดื่มซ้ำ 15.2 ครั้ง (95%CI=6.8-33.8) คือ ถ้าติดตามผู้ป่วยไป 100 คน เป็นระยะเวลา 1 เดือนจะมีคนกลับไปดื่มซ้ำประมาณ 15 คน ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา ในขนาดปานกลางถ้าติดตามผู้ป่วยไป 100 คน-เดือน จะมีการกลับไปดื่มซ้ำ 9.5 ครั้ง (95%CI=6.1-14.9) และกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดสูง ถ้าติดตามผู้ป่วยไป 100 คน-เดือน จะมีการกลับไปดื่มซ้ำ 11.2 ครั้ง (95%CI=4.7-26.9)

โอกาสปลอดการกลับไปดื่มซ้ำ



รูปที่ 2 แสดงระยะเวลาปลอดการกลับไปดื่มซ้ำของผู้ป่วยที่ได้รับยา topiramate แยกเป็นสามกลุ่ม

สำหรับระยะเวลาที่ยังไม่กลับไปดื่มซ้ำนั้นพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาขนาดปานกลาง มีระยะเวลาที่ยังไม่กลับไปดื่มซ้ำเฉลี่ยนานมากที่สุดคือประมาณ 8 เดือน รองลงมาเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ขนาดยาสูงและกลุ่มที่ได้ขนาดยาต่ำ คือ 5 เดือนและ 4 เดือนตามลำดับ โดยในช่วงประมาณ 1 เดือนแรกที่ออกจากโรงพยาบาล กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาในขนาดสูง จะมีโอกาสไม่กลับไปดื่มซ้ำสูงกว่าอีก 2 กลุ่ม แต่เมื่อผ่านเดือนที่ 4 ไปแล้วการไม่กลับไปดื่มซ้ำของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่มนั้นกลับไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.79$ ) ดังรูปที่ 2

## วิจารณ์

งานวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้ topiramate ในขนาดต่ำเพียง 50-75 มก.ต่อวัน ก็มีประสิทธิผลในการเพิ่มระยะเวลาที่ไม่กลับไปดื่มซ้ำ ซึ่งคล้ายคลึงกับที่ Paparrigopoulos T. และคณะ<sup>24</sup> ได้ศึกษาไว้ในประเทศกรีซ แล้วพบว่า ผู้ป่วยซึ่งได้ topiramate ในขนาด 75 มก. จะมีระยะเวลาที่ไม่กลับไปดื่มซ้ำ เฉลี่ย 10 สัปดาห์ ขณะที่ผู้ป่วยซึ่งได้ยาหลอก จะมีระยะเวลาเฉลี่ยที่ไม่กลับไปดื่มซ้ำ เพียง 4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มีระยะเวลาที่ไม่กลับไปดื่มซ้ำเฉลี่ยสูงถึง 4 เดือน ซึ่งนานกว่าที่ Paparrigopoulos T. และคณะ<sup>24</sup> ได้ศึกษาไว้ อาจเป็นเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ได้รับการรักษาทางจิตสังคมร่วมด้วย ทั้งขณะอยู่ในโรงพยาบาลและเมื่อมาติดตามการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกในรูปแบบของกลุ่มบำบัด (Alcoholic Anomymous group, AA) และจิตบำบัดรายบุคคล และเป็นผู้ป่วยที่กิน topiramate สม่ำเสมอรวมทั้งมารักษาตามนัดอย่างต่อเนื่อง จัดว่าเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือดีในการรักษา

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาพบว่า ยังไม่มีความชัดเจนในเรื่องขนาดยา topiramate ที่เหมาะสม Arbaizar B และคณะ<sup>23</sup> สรุปว่า topiramate ขนาด 150 -300 มก.ต่อวัน ให้ผลเป็นที่น่าพอใจและการศึกษาของ Johnson BA และคณะ<sup>25</sup> ก็ใช้วิธีปรับเพิ่มขนาดยา topiramate ไปเรื่อยๆ จนสูงสุด ที่ 300 มก.ต่อวัน และผลข้างเคียงของ topiramate ในช่วงที่ titrate ขนาดยานั้น ส่งผลให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่ง เลิกกินยา topiramate กลางคัน จนทำให้ Paparrigopoulos T และคณะ<sup>24</sup> ได้ศึกษาถึงการให้ topiramate ในขนาดต่ำ (สูงสุดที่ 75 มก.ต่อวัน ) แล้วพบว่าได้ผลทั้งในการลดความอยากดื่มสุรา และลดอาการซึมเศร้าและวิตกกังวลที่พบร่วมด้วย

การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่พบว่า สำหรับผู้ป่วยชายไทยที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์นั้น topiramate ในขนาด 100 มก.ต่อวัน น่าจะเป็นขนาดยาที่เหมาะสมมากกว่า เนื่องจากจะให้ระยะเวลาที่ยังไม่กลับไปดื่มซ้ำ เฉลี่ยนานถึง 8 เดือน ขณะที่กลุ่มที่ได้ขนาดยา 150-200 มก.ต่อวัน กับกลุ่มที่ได้ขนาดยา 50-75 มก.ต่อวัน จะมีระยะเวลายังไม่กลับไปดื่มซ้ำเฉลี่ยเพียงแค่ 5 เดือน และ 4 เดือนตามลำดับ อย่างไรก็ตามความแตกต่างนี้ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.79$ ) และ จำนวนผู้ป่วยที่ได้ยา ในแต่ละกลุ่มก็มีความแตกต่างกันมาก จึงควรจะได้มีการศึกษาถึงเรื่องนี้ อย่างละเอียดต่อไป

ผลจากงานวิจัยนี้แตกต่างจากงานวิจัยของ สุรินทร์พร ลิขิตเสถียร และคณะ<sup>26</sup> ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของจุดเริ่มต้นของเวลาที่กลับไปดื่มหนัก (time to first heavy drinking) ระหว่างกลุ่มที่กิน topiramate กับกลุ่มที่กินยาหลอก เพราะงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยใช้ข้อมูลจาก เวชระเบียนเป็นระยะเวลานานถึง 52 สัปดาห์ขณะที่งานวิจัยของ สุรินทร์พร ลิขิตเสถียร และคณะ<sup>26</sup> ได้ติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้าเป็นระยะเวลาแค่ 12 สัปดาห์

อย่างไรก็ตามการวิจัยนี้ก็ยังมีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ เป็นการศึกษาแบบ retrospective ไม่ได้ควบคุมตัวแปรอื่นๆ ที่อาจจะมีผลต่อการกลับไปดื่มสุราอีก เช่น การได้รับ psychosocial intervention, supporting system, โรคร่วม, ยาอื่นที่ได้รับเช่น ยาแก้ซึมเศร้าหรือยารักษาโรคจิต เป็นต้น อย่างไรก็ตามยาแก้ซึมเศร้าที่มีผลต่อการดื่มสุราคือ fluoxetine นั้นพบว่ามีเพียงผู้ป่วยหนึ่งรายเท่านั้นที่ได้รับยาดังกล่าวและยารักษาโรคจิตที่มีรายงานว่ามีผลต่อการกลับไปดื่มสุราคือ quetiapine นั้นปรากฏว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดในงานวิจัยนี้ที่ได้รับยาดังกล่าว นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มขนาดยาก็มีจำนวนไม่เท่ากัน และบางกลุ่มก็มีจำนวนค่อนข้างน้อยซึ่งอาจจะมีผลในการวิเคราะห์ข้อมูลได้ คณะผู้วิจัยจึงเสนอให้มีการศึกษาเรื่องนี้เป็นแบบ prospective ต่อไปในอนาคตและควรควบคุมปัจจัยอื่นๆ เช่น ขนาดยา ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย และเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาวิจัยให้มากขึ้นรวมทั้งควรมีกลุ่มเปรียบเทียบด้วย เพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่ชัดเจนยิ่งขึ้น

## สรุป

ได้ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยติดสุราของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ที่ได้รับ topiramate ในขนาดยาที่แตกต่างกันเป็นเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ

ยาในขนาดปานกลาง (100 มก.ต่อวัน) จะให้ระยะเวลาที่ไม่กลับไปดื่มซ้ำเฉลี่ยนานที่สุดคือ 8 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาในขนาดต่ำกว่าหรือสูงกว่า แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจกล่าวได้ว่าการใช้ topiramate เป็น adjunct therapy ร่วมไปการรักษาทางจิตสังคมอื่นๆ ช่วยให้มีระยะเวลาที่ยังไม่กลับไปดื่มซ้ำเฉลี่ยตั้งแต่ 4 -8 เดือน อย่างไรก็ตามควรจะได้มีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมอีกในอนาคต โดยควรศึกษาแบบชนิดติดตามไปข้างหน้า ปกปิดสองด้าน และเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ที่ได้มอบทุนสนับสนุนการวิจัยในครั้งนี้ และขอขอบคุณคุณณิศานต์ สำอางศรี นักวิชาการสถิติ ที่ให้คำแนะนำรวมทั้ง คุณศุภวรรณ คณะภิกษุ และคุณกัลยรัตน์ วงศ์สุวรรณ ที่ช่วยประสานงานมา ณ ที่นี้ด้วย

### เอกสารอ้างอิง

1. Enoch MA, Goldman D. Problem drinking and alcoholism: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2002; 65(3):441-8.
2. The burden of disease and injury of the population of Thailand, B.E. 2547 [update September 4,2007]. Available from: <http://www.thaibod.org/>.(accessed on August 22,2011)
3. Freitas E, Mendes I, Oliveira L. Alcohol consumption among victims of external causes in a university general hospital. Rev Saúde Pública 2008; 42(5):813-21.
4. Zaridze D, Brennan P, Boreham J, Boroda A, Karpov R, Lazarev A, et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48 557 adult deaths. Lancet 2009; 373(9682):2201-14.
5. Goldstein RB, Compton WM, Pulay AJ, Ruan WJ, Pickering RP, Stinson FS, et al. Antisocial behavioral syndromes and DSM-IV drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. Drug Alcohol Depend 2007; 90(2-3):145-58.
6. Ohlmeier MD, Peters K, Kordon A, Seifert J, Wildt BT, Wiese B, et al. Nicotine and alcohol dependence in patients with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Alcohol Alcohol 2007; 42(6):539-43.
7. Gonzalez VM, Bradizza CM, Collins RL. Drinking to cope as a statistical mediator in the relationship between suicidal ideation and alcohol outcomes among underage college drinkers. Psychol Addict Behav 2009; 23(3):443-5.
8. Consequence of alcohol use. Available from: [http://www.searo.who.int/LinkFiles/Facts\\_and\\_Figures\\_ch5.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/Facts_and_Figures_ch5.pdf). (accessed on August 22,2011)
9. Enoch MA. The role of GABA<sub>A</sub> receptors in the development of alcoholism. Pharmacol Biochem Behav 2008; 90(1):95-104.

10. Moussas G, Christodoulou C, Douzenis A. A short review on the aetiology and pathophysiology of alcoholism. *Ann Gen Psychiatry* 2009;8:10. doi:10.1186/1744-859X-8-10 (accessed on August 22, 2011)
11. Kevin AS, Treatment of substance use disorders. Available from: [http://books.google.com.gt/books?id=zX1aH7EbVb4C&printsec=frontcover&hl=en&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.gt/books?id=zX1aH7EbVb4C&printsec=frontcover&hl=en&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false). (accessed on August 22,2011)
12. Williams SH. Medications for treating alcohol dependence. *Am Fam Physician* 2005; 72(9):1775-80.
13. Collins GB, Mcallister MS, Adury K. Drug adjuncts for treating alcohol dependence. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(7):641-56.
14. Graham R, Wodak AD, Whelan G. New pharmacotherapies for alcohol dependence. *Med J Aust* 2002; 177(2):103-7.
15. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA* 1986; 256(11):1449-55.
16. Namkoong K, Lee BO, Lee PG, Choi MJ, Lee E. Acamprosate in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2003; 38(2):135-41.
17. Kampman KM, Pettinati, HM, Lynch KG, Whittingham T, Macfadden, W, Dackis C, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of type A and type B alcoholism. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(4):344-51.
18. Kenna GA, Lomastro TL, Schiesl A, Leggio L, Swift RM. Review of topiramate: an antiepileptic for the treatment of alcohol dependence. *Curr Drug Abuse Rev* 2009; 2(2):135-42.
19. Gorelick DA, Paredes A. Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16(2):261-5.
20. Kabel DI, Petty F. A placebo-controlled, double blind study of fluoxetine in severe alcohol dependence: adjunctive pharmacotherapy during and after inpatient treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(4):780-4.
21. Gass JT, Olive MF. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(1):218-65.
22. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168(11):1188-99.
23. Arbaizar B, Dierssen-Sotos T, Gomez-Acebo I, Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38(1):8-12.

24. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Kourlaba G, Liappas I. Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study. BMC Psychiatry 2011; 11:41.
25. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence : a randomized controlled trial. JAMA 2007; 298(14):1641-51.
26. Likhitsatien S, Uttawichai K, Booncharoen H, Wittayanukullak A, Srisurapanont M. Topiramate for hospitalized patients with alcoholism : a 12-week study. Abstract book and proceeding of the 39<sup>th</sup> annual academic meeting of the Royal college of Psychiatrists of Thailand and the Psychiatric Association of Thailand. Bangkok; 38.