สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย

Textbook of Bipolar Disorder

ตำราโรคไบโพลาร์

Mixed
Mania
Depression
Rapid-Cycling

ธวัชชัย ลีฬหานาจ
สรยุทธ วาสิกนานนท์
บรรณาธิการ

ความดีและคุณประโยชน์ของหนังสือเล่มนี้
ขออุทิศให้

บิดามารดา ที่เคารพรัก

คุณครู อาจารย์ ทุกท่านที่ได้สั่งสอนให้วิชาความรู้และความเป็นแพทย์จนถึงปัจจุบัน

เพื่อนร่วมงานและเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ร่วมกันดูแลช่วยเหลือผู้ป่วยจิตเวช

ผู้ป่วยทุกท่านที่เป็นครูที่มีความสำคัญที่สุด

ชื่อหนังสือ

ตำราโรคไบโพลาร์

(Textbook of Bipolar Disorder)

ISBN: 974-93177-2-6

บรรณาธิการ

ธวัชชัย ลีฬหานาจ

สรยุทธ วาสิกนานนท์

เจ้าของ

สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย

จำนวนหน้า 408 หน้า

จำนวน 800 เล่ม

พฤศจิกายน 2549

รูปเล่มและจัดพิมพ์

บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด

สงวนลิขสิทธิ์

WM 207
ธ 394
2549

ตำราโรคไบโพลาร์ / บรรณาธิการโดย ธวัชชัย ลีฬหานาจ, สรยุทธ วาสิกนานนท์
กรุงเทพฯ : สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย, 2549.
408 หน้า ; ภาพประกอบ
ISBN : 974-93177-2-6
1. โรคไบโพลาร์. 2. สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย
(1) ธวัชชัย ลีฬหานาจ (2) สรยุทธ วาสิกนานนท์ I. ชื่อเรื่อง

ราคา 500 บาท

คำปรารภ

สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทยได้จดทะเบียนจัดตั้งขึ้นเมื่อ พ.ศ. 2496 โดยมีวัตถุประสงค์ข้อหนึ่งของการจัดตั้งคือ เพื่อบำรุงและส่งเสริมการแพทย์สาขาจิตเวชศาสตร์ในประเทศไทย โดยมีกิจกรรมต่างๆ เพื่อตอบสนองต่อวัตถุประสงค์ในข้อนี้ เช่น การตีพิมพ์วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย การจัดประชุมวิชาการประจำปี การมอบทุนวิจัยศาสตราจารย์หลวงวิเชียรแพทยาคม การผลิตตำราจิตเวชศาสตร์ เป็นต้น

ทั้งนี้ในส่วนของตำราจิตเวชศาสตร์นั้น สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทยได้จัดพิมพ์มาแล้ว 2 ครั้ง คือ ฉบับพิมพ์ครั้งที่หนึ่งเมื่อ พ.ศ. 2520 และฉบับพิมพ์ครั้งที่ 2 เมื่อ พ.ศ. 2536 ซึ่งนับตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2536 เป็นต้นมา ทางสมาคมจิตแพทย์ฯ ยังไม่มีโอกาสได้จัดพิมพ์ตำราทางด้านจิตเวชศาสตร์ใดๆ ออกมาเลย ส่วนหนึ่งเป็นเพราะความก้าวหน้าในทางวิชาการด้านจิตเวชศาสตร์นั้นได้มีการเจริญเติบโตขึ้นอย่างรวดเร็ว จนแม้กระทั่งโรคแต่ละโรคก็มีรายละเอียดเนื้อหามากเกินกว่าที่จะมารวบรวมเป็นตำราจิตเวชศาสตร์ได้ เพราะจะทำให้ตำราจิตเวชศาสตร์มีความหนามาก และต้องแบ่งออกเป็นเล่มๆ หลายเล่ม อีกส่วนหนึ่งน่าจะเป็นเพราะความลำบากในการรวบรวมต้นฉบับจากผู้นิพนธ์หลายท่าน ซึ่งอยู่ต่างสถาบันกันในทั่วทุกภูมิภาคของประเทศไทย

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย วาระ พ.ศ. 2549-2550 จึงได้เล็งเห็นความสำคัญที่จะมีตำราทางด้านจิตเวชศาสตร์ภาษาไทยซึ่งมีเนื้อหาทันสมัยก้าวทันกับความรู้ทางวิชาการที่มีอยู่ในปัจจุบัน ประกอบกับเล็งเห็นว่าโรคไบโพลาร์หรือ bipolar disorder นั้น ปัจจุบันได้มีข้อมูลใหม่ๆ เพิ่มขึ้นมาก จนทำให้การรักษาเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม มียาใหม่ๆ ที่เป็นทางเลือกให้แพทย์ได้เลือกใช้มากขึ้น รวมทั้งการรักษาด้วยจิตบำบัด และการให้ความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วยและญาติ (psychoeducation) คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ จึงเห็นชอบให้สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทยเป็นผู้ดำเนินการจัดพิมพ์ตำราโรคไบโพลาร์เล่มนี้ขึ้น ทั้งนี้ทางสมาคมฯ ได้รับความอนุเคราะห์เป็นอย่างดียิ่งจากพันโทผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธวัชชัย ลีฬหานาจ และผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สรยุทธ วาสิกนานนท์ ที่ได้สละเวลาและอุทิศตัวเองมาทำหน้าที่เป็นบรรณาธิการของตำราเล่มนี้ ซึ่งสมาคมฯ ต้องขอขอบคุณอาจารย์ทั้งสองท่านเป็นอย่างสูง

ในที่สุดนี้สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า ตำราโรคไบโพลาร์เล่มนี้จะเป็นประโยชน์ให้กับผู้อ่านทุกท่าน ไม่ว่าจะเป็นจิตแพทย์ บุคลากรทางสุขภาพจิต แพทย์ประจำบ้าน และนักศึกษาแพทย์ ทั้งนี้ทางสมาคมฯ หวังว่าในอนาคตคงจะได้ผลิตตำราวิชาการทางด้านจิตเวชศาสตร์ในเรื่องอื่นๆ ให้กับผู้อ่านอีกต่อไป

ศาสตราจารย์นายแพทย์พิเชฐ อุดมรัตน์
นายกสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย

คำนำ

Bipolar disorder หรือโรคไบโพลาร์ เป็นโรคจิตเวชโรคหนึ่งที่มีความสำคัญมากเนื่องจากเป็นโรคเรื้อรัง มีการกำเริบของโรคได้บ่อย ส่งผลกระทบทั้งต่อตัวผู้ป่วยเอง ต่อญาติ และต่อสังคมเป็นอันมาก จากข้อมูลขององค์การอนามัยโรคพบว่า bipolar disorder ทำให้เกิดความพิการสูงเป็นอันดับ 6 จากโรคทั้งหมดและเป็นอันดับ 3 ของโรคจิตเวชรองจากโรคซึมเศร้าและการเสพแอลกอฮอล์

สิบกว่าปีที่ผ่านมา ความรู้เกี่ยวกับโรคนี้มีความก้าวหน้าเป็นอย่างมากไม่ว่าจะเป็นการวินิจฉัยโรคที่มีการปรับปรุงเกณฑ์การวินิจฉัยใหม่ การศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่องเกี่ยวกับสาเหตุของการเกิด และโดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาโรคที่มีการพัฒนาวิธีการรักษาเพิ่มขึ้นทั้งการพัฒนายาใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพในการรักษา ตลอดจนการพัฒนาวิธีการรักษาทางจิตสังคม ตำราเล่มนี้จึงถูกจัดทำขึ้นมาเพื่อรวบรวมองค์ความรู้ต่างๆ เหล่านี้เข้าไว้ด้วยกันเพื่อที่จะเป็นประโยชน์ต่อวงการจิตแพทย์ไทยและบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดูแลรักษาผู้ป่วยจิตเวช ตลอดจนผู้ที่สนใจทั่วไป

เนื้อหาของตำราเล่มนี้แบ่งเป็น 5 ส่วนได้แก่ ส่วนที่ 1 เป็นความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรค ซึ่งกล่าวถึงลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัยโรค การวินิจฉัยแยกโรค สาเหตุของการเกิดโรค ระบาดวิทยา ประสาทชีววิทยา ส่วนที่ 2 เกี่ยวกับการรักษาโรคทั้งการรักษาระยะเฉียบพลันและการรักษาระยะยาว โดยครอบคลุมชนิดต่างๆ ของโรค รวมทั้งการบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า psychoeducation และการทำจิตบำบัด ส่วนที่ 3 กล่าวถึงกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะได้แก่ ผู้หญิง ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคร่วม และผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติด ส่วนที่ 4 เป็นประเด็นเรื่องการฆ่าตัวตาย และเครื่องมือที่ใช้ประเมิน และส่วนที่ 5 ซึ่งเป็นภาคผนวกได้กล่าวถึงจิตเภสัชวิทยาของยาที่ใช้ในการรักษา

คณะผู้นิพนธ์หวังเป็นอย่างยิ่งว่า ตำราเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้อ่านในการดูแลรักษาผู้ป่วย bipolar disorder อย่างไรก็ดีความผิดพลาดต่างๆ ที่เกิดขึ้นและข้อเสนอแนะจากผู้อ่าน คณะผู้นิพนธ์ขอน้อมรับเพื่อนำไปปรับปรุงแก้ไขในโอกาสต่อไป

ธวัชชัย ลีฬหานาจ
สรยุทธ วาสิกนานนท์
บรรณาธิการ

ผู้นิพนธ์

ธวัชชัย ลีฬหานาจ
พ.บ., ว.ว. จิตเวชศาสตร์, ว.ว. เวชศาสตร์ครอบครัว,
วท.ม. ระบาดวิทยา
พันโท, ผู้ช่วยศาสตราจารย์
กองจิตเวชและประสาทวิทยา
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ
พ.บ., อ.ว. จิตเวชศาสตร์
Diplomate American Board of Psychiatry and Neurology
อาจารย์
หัวหน้าภาควิชาจิตเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พิเชฐ อุดมรัตน์
พ.บ., ว.ว. จิตเวชศาสตร์
ศาสตราจารย์
ภาควิชาจิตเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

มานิต ศรีสุรภานนท์
พ.บ., ว.ว. จิตเวชศาสตร์
ศาสตราจารย์
หัวหน้าภาควิชาจิตเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รณชัย คงสกนธ์
พ.บ., น.บ., ว.ว. จิตเวชศาสตร์, วท.ม. ระบาดวิทยา
รองศาสตราจารย์
รองผู้อำนวยการโรงพยาบาลรามาธิบดี

วรลักษณา ธีราโมกข์
พ.บ., ว.ว. จิตเวชศาสตร์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์
ผู้อำนวยการฝ่ายคลินิก โรงพยาบาลมนารมย์

สรยุทธ วาสิกนานนท์
พ.บ., ว.ว. จิตเวชศาสตร์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์
หัวหน้าภาควิชาจิตเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย
พ.บ., ว.ว. จิตเวชศาสตร์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์
ภาควิชาจิตเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุชาติ พหลภาคย์
พ.บ., ว.ว. จิตเวชศาสตร์, ว.ว. เวชศาสตร์ครอบครัว
ศาสตราจารย์
หัวหน้าภาควิชาจิตเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กิตติกรรมประกาศ

ตำราโรคไบโพลาร์ (Textbook of Bipolar Disorder) เล่มนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือจากหลายฝ่าย ขอขอบคุณผู้นิพนธ์ทุกท่านที่อุทิศเวลาอันมีค่า ทุ่มเทร่วมกันในการถ่ายทอดองค์ความรู้ที่มีและสั่งสมมาอย่างเต็มความสามารถจนสำเร็จออกมาเป็นตำราเล่มนี้ ทำให้ตำราเล่มนี้มีเนื้อหาครอบคลุมสมบูรณ์มากที่สุดเล่มหนึ่ง ขอขอบคุณบุคคลทุกท่านที่มีส่วนช่วยในการพิมพ์ ตรวจทาน แก้ไข ปรับปรุงรูปเล่มในมีความสมบูรณ์มากที่สุด

นอกจากนี้ ในการจัดพิมพ์ยังได้รับการสนับสนุนเป็นอย่างดีจากบริษัทต่างๆ ได้แก่ บริษัท ดีทแฮล์ม จำกัด (แผนกยา แกล็กโซสมิทไคล์น) บริษัท ซาโนฟี่-อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท แอสตร้าเซนเนก้า (ประเทศไทย) จำกัด เพื่อแจกจ่ายตำราเล่มนี้แก่สมาชิกสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย จึงขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

สารบัญ

ส่วนที่ 1 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ Bipolar disorder

บทที่ 1 ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัยโรค การวินิจฉัยแยกโรค การดำเนินโรค และการพยากรณ์โรค 3
สุชาติ พหลภาคย์

บทที่ 2 สาเหตุของการเกิดโรค 41
สุชาติ พหลภาคย์

บทที่ 3 ระบาดวิทยาและภาระโรค 63
สรยุทธ วาสิกนานนท์

บทที่ 4 ประสาทชีววิทยา 75
นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ

ส่วนที่ 2 การรักษา Bipolar disorder

บทที่ 5 หลักทั่วไปในการรักษา 91
ธวัชชัย ลีฬหานาจ

บทที่ 6 การรักษา Euphoric mania 107
ธวัชชัย ลีฬหานาจ

บทที่ 7 การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania 127
ธวัชชัย ลีฬหานาจ

บทที่ 8 การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต 141
ธวัชชัย ลีฬหานาจ

บทที่ 9 การรักษา Bipolar depression 155
มานิต ศรีสุรภานนท์

บทที่ 10 การรักษาระยะยาว 169
ธวัชชัย ลีฬหานาจ

บทที่ 11 การรักษา Rapid cycling bipolar disorder 187
สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย

บทที่ 12 การรักษา Bipolar II disorder ____ 205
สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย

บทที่ 13 การรักษาแบบยาผสม ____ 219
สรยุทธ วาสิกนานนท์

บทที่ 14 การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า ____ 235
สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย

บทที่ 15 Psychoeducation ใน Bipolar disorder ____ 241
พิเชฐ อุดมรัตน์

บทที่ 16 จิตบำบัดใน Bipolar disorder ____ 249
วรลักษณา ธีราโมกย์
ธวัชชัย ลีฬหานาจ

ส่วนที่ 3 กลุ่มผู้ป่วยเฉพาะ

บทที่ 17 Bipolar disorder ในผู้หญิง ____ 265
สรยุทธ วาสิกนานนท์

บทที่ 18 Bipolar disorder ในผู้สูงอายุ ____ 281
สรยุทธ วาสิกนานนท์

บทที่ 19 Bipolar disorder และภาวะโรคร่วม ____ 293
พิเชฐ อุดมรัตน์

บทที่ 20 Bipolar disorder และความผิดปกติของการใช้สารเสพติด ____ 303
ธวัชชัย ลีฬหานาจ

ส่วนที่ 4 ประเด็นอื่นๆ ที่น่าสนใจ

บทที่ 21 การฆ่าตัวตายใน Bipolar disorder ____ 327
สรยุทธ วาสิกนานนท์

บทที่ 22 เครื่องมือที่ใช้ประเมิน Bipolar disorder ____ 343
รณชัย คงสกนธ์

ส่วนที่ 5 ภาคผนวก

บทที่ 23 จิตเภสัชวิทยาของยาที่ใช้ในการรักษา Bipolar disorder ____ 363
สรยุทธ วาสิกนานนท์

ดัชนี / Index ____ 393

ส่วนที่ 1
ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ Bipolar disorder

บทที่ 1

ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัยโรค การวินิจฉัยแยกโรค การดำเนินโรค และการพยากรณ์โรค

สุชาติ พหลภาคย์

- บทนำ
- การจำแนกชนิดของความผิดปกติทางอารมณ์
  - การจำแนกของสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน
  - การจำแนกขององค์การอนามัยโลก
- ลักษณะสำคัญทางคลินิก
  - Major depressive episode
  - Manic episode
  - Hypomanic episode
  - Mixed episode
  - Bipolar I disorder
  - Bipolar II disorder
  - Cyclothymic disorder
  - พื้นอารมณ์และขั้วของการเกิดโรค
  - Rapid cycling bipolar disorder
  - Bipolar disorder ชนิดที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ
- การวินิจฉัยโรค
  - การวินิจฉัย Major depressive episode

การวินิจฉัย Manic episode
การวินิจฉัย Mixed episode
การวินิจฉัย Hypomanic episode
การวินิจฉัย Bipolar I disorder ชนิด single manic episode
การวินิจฉัย Bipolar I disorder ชนิด most recent episode manic
การวินิจฉัย Bipolar I disorder ชนิด most recent episode hypomanic
การวินิจฉัย Bipolar I disorder ชนิด most recent episode mixed
การวินิจฉัย Bipolar I disorder ชนิด most recent episode depressed
การวินิจฉัย Bipolar disorder ชนิด most recent episode unspecified
การวินิจฉัย Bipolar II disorder
การวินิจฉัย Bipolar disorder ที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ
การวินิจฉัย Cyclothymic disorder

- การวินิจฉัยแยกโรค
  การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Major depressive episode
  การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Manic episode
  การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Mixed episode
  การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Hypomanic episode
  การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Bipolar I disorder
  การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Bipolar II disorder
  การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Cyclothymic disorder
- การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค
  การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Major depressive episode
  การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Manic episode
  การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Mixed episode
  การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Hypomanic episode
  การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Bipolar II disorder
  การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Cyclothymic disorder
- การสร้างกราฟแสดงการดำเนินโรคระยะยาว
- บทสรุป

ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัยโรค การวินิจฉัยแยกโรค การดำเนินโรค และการพยากรณ์โรค

บทนำ

ความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorders) หมายถึง ความผิดปกติทางจิตเวชที่มีอารมณ์ผิดปกติร่วมกับมีการรบกวน (disturbance) ของอาการทาง vegetative และอาการทางจิตใจและการเคลื่อนไหว (psychomotor) เป็นอาการสำคัญ อารมณ์ที่ผิดปกติมีอยู่ 2 ชนิดคือ อารมณ์ซึมเศร้า (depression) และ mania อารมณ์ที่ผิดปกตินี้หมายถึง ความผิดปกติจนผู้ป่วยควบคุมไม่ได้ ทำให้ตนเองรู้สึกทุกข์ทรมาน ส่งผลกระทบกระเทือนต่อแง่มุมต่างๆ ดังต่อไปนี้คือ cognition คำพูด กิจกรรมทางด้านจิตใจและการเคลื่อนไหว กิจกรรมทางสรีรวิทยาที่ต้องดำเนินไปอย่างอัตโนมัติทุกวัน (vegetative functions) ซึ่งได้แก่ การนอน การรับประทานอาหาร การดูแลสุขภาพอนามัย ความสัมพันธ์กับคนอื่นและหน้าที่การงาน อาการที่เป็นจะไม่เป็นสัดส่วนหรือไม่สอดคล้องกับความรุนแรงของความเครียดหรือเหตุการณ์ในขณะนั้น บางครั้งแม้ไม่มีความเครียดเกิดขึ้นแต่อารมณ์ผิดปกติอาจเกิดขึ้นเองอารมณ์ที่ผิดปกติจะเป็นอยู่นานหลายสัปดาห์หรือหลายเดือนหรือหลายปี อารมณ์ที่ผิดปกติจะรบกวนผู้ป่วยและทำให้การตัดสินใจผิดพลาดได้[1] ความผิดปกติทางอารมณ์อาจจะมีลักษณะ endogenous คือเป็นเองโดยไม่ต้องมีตัวกระตุ้น และ endoreactive คือเมื่อเป็นแล้วก็จะเป็นอยู่นานโดยอัตโนมัติหรือเป็น episode ซึ่งจะสม่ำเสมอหรือไม่ก็ได้ อาการในแต่ละ episode เป็นเพียง subthreshold หรือเป็นวงรอบ (cycle) หรือมีอาการอารมณ์แปรปรวนอยู่เรื่อยๆ อย่างที่พบใน bipolar disorder ก็ได้[2] ความผิดปกติทางอารมณ์มีหลายชนิดแต่ในบทนี้จะกล่าวถึง bipolar disorder เท่านั้น

bipolar disorder หมายถึงความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดหนึ่ง ผู้ป่วยจะมีอาการของ manic episode, mixed episode หรือ hypomanic episode สลับกับ major depressive episode ตามระบบการวินิจฉัยโรคของ DSM-IV-TR ยังได้กำหนดว่า ผู้ป่วยที่ป่วยทางอารมณ์เพียงครั้งเดียวด้วย manic episode แม้จะยังไม่เคยป่วยด้วย major depressive episode มาก่อน และผู้ป่วยที่ป่วยด้วย manic episode ซ้ำอย่างเดียวเท่านั้น (unipolar manic) ก็ยังจัดเป็น bipolar disorder เพราะเชื่อว่าในที่สุดแล้วผู้ป่วยจะต้องป่วยด้วย major depressive episode อย่างน้อยที่สุด 1 ครั้ง[3]

ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในขณะที่เกิดความเครียดในคนปกติอาจจะมีความวิตกกังวลร่วมกับอาการจิตใจไม่สดชื่น ผู้ป่วยที่เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ก็มีปฏิกิริยาทำนองนี้เหมือนกัน แต่ปฏิกิริยาทางอารมณ์ในผู้ป่วยจะอยู่นานกว่าปกติ ในที่สุดปฏิกิริยาจะรุนแรงขึ้น คือเศร้ามากขึ้นหรือครึกครื้นมากขึ้นและไม่ยอมหาย จนเป็นความผิดปกติทางอารมณ์ขึ้น การเกิด depressive episode หรือ manic episode อาจจะเป็นครั้งเดียวแต่เป็นนานหลายๆ เดือนหรือหลายๆ ปี บางคนเป็นแล้วกลับเป็นซ้ำอีก ซึ่งอาจมีอาการกำเริบอย่างรวดเร็ว หรือกว่าจะเป็นอีกครั้งก็มีช่วงที่สบายดีเป็นเวลานานก็มีในผู้ป่วยบางรายช่วงเวลาที่คั่นอยู่ระหว่าง episodes ที่ติดต่อกันอาจจะไม่ถึงขั้นหายจากโรค (remission) เลยก็ได้ การป่วยครั้งแรกยิ่งอายุน้อยเท่าไร จะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้สูง ความบกพร่อง (impairment) จากการเป็นโรคอาจจะเกิดขึ้นในขณะที่เป็นโรคเท่านั้นหรืออาจจะลามเข้าไปในช่วงเวลาที่คั่นอยู่ระหว่าง episode ด้วย ผู้ป่วย bipolar I disorder และผู้ป่วย bipolar II disorder ถ้านับเวลา

ที่ไม่สบายรวมๆ กันจะกินเวลาประมาณร้อยละ 47 และร้อยละ 53 ของชีวิตตามลำดับ ระยะเวลาที่ไม่สบายนี้ส่วนใหญ่จะเป็นอารมณ์ซึมเศร้าที่ยังไม่ถึงเกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode ส่วนผู้ป่วย cyclothymia จะมีความบกพร่องอยู่ตลอดเวลา กล่าวคือ ทั้งๆ ที่กำลังอยู่ในช่วงที่อารมณ์เป็นปกติธรรมดาแล้ว แต่ผู้ป่วยมักจะควบคุมอารมณ์ไม่ค่อยได้ อาการนี้มักเป็นมาตั้งแต่อายุน้อยๆ ผู้ป่วย cyclothymia มักจะมีชีวิตแบบหยิบโหย่ง ไม่รู้จักว่าอะไรควรจะเอาจริงเอาจัง ได้แต่จับโน่นฉวยนี่อยู่เรื่อยๆ[4]

คำในภาษาอังกฤษสำหรับความผิดปกติทางอารมณ์คือ mood disorders นิยมใช้คำนี้มากกว่า affective disorders เพราะคำว่า mood มีความหมายว่าเป็นอารมณ์ที่อยู่ในใจและอยู่นานๆ (sustained) เนื่องจากกำลังกล่าวถึงเรื่องความผิดปกติของอารมณ์ที่อยู่ภายในจิตใจและเป็นความผิดปกติที่อยู่นาน mood จะทำให้คนนั้นมีโลกทัศน์ต่อทุกสิ่งทุกอย่างตาม mood ซึ่งอาจจะถึงขั้นทำให้คนเราปฏิเสธความเป็นจริง (denial) ได้ ส่วนคำว่า affect มีความหมายว่าเป็นสภาพอารมณ์ในขณะใดขณะหนึ่ง เป็นสภาพอารมณ์ที่แสดงออกภายนอกให้คนอื่นสังเกตได้ คำว่า affect จึงหมายถึงสีหน้า ท่าทาง ดังนั้น ความผิดปกติทางอารมณ์เป็นเพียงกลุ่มอาการไม่ใช่เป็นโรค กลุ่มอาการนี้เมื่อเป็นแล้วจะเป็นนานหลายสัปดาห์หรือเป็นเดือนๆ ก็ได้[5]

การจำแนกชนิดของความผิดปกติทางอารมณ์

การจำแนกของสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน[6]

คู่มือการวินิจฉัยและสถิติสำหรับความผิดปกติทางจิตครั้งที่ 4-TR (text revision) ของสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน (Diagnostic Statistical Manual of Mental disorders-IV-TR [DSM-IV-TR]) ได้กำหนดชนิดต่างๆ ของความผิดปกติทางอารมณ์ไว้ดังนี้

mood episode เป็นชื่อที่ใช้เรียกอารมณ์ที่ผิดปกติใน episode ใด episode หนึ่ง mood episode มีหลายชนิดได้แก่ 1. major depressive episode 2. manic episode 3. mixed episode และ 4. hypomanic episode

โดย mood episode ไม่ใช่คำที่ใช้ในการวินิจฉัยโรค เป็นเพียงคำที่ใช้เรียกสภาพอารมณ์ที่ผิดปกติไปในช่วงใดช่วงหนึ่งหรือในช่วงปัจจุบันก็ได้ เวลาใช้คำนี้อาจจะต้องมีคำเพิ่มเติมเพื่อระบุความเฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นไปอีก รายละเอียดจะได้กล่าวต่อไป

bipolar disorder เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดหนึ่ง ผู้ป่วยอาจจะป่วยด้วย manic episode, mixed episode, hypomanic episode, major depressive episode และ/หรือ cyclothymic episode ซึ่ง bipolar disorder ตาม DSM-IV-TR มี 4 ชนิดดังต่อไปนี้

1. Bipolar I disorder ซึ่งแบ่งเป็นชนิดต่างๆ ดังต่อไปนี้
   - 1.1 single manic episode
   - 1.2 most recent episode hypomanic
   - 1.3 most recent episode manic
   - 1.4 most recent episode mixed
   - 1.5 most recent episode depressed
2. Bipolar II disorder
3. Cyclothymic disorder
4. Bipolar disorder ที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ (Bipolar disorder not otherwise specified)

เวลาใช้คำเหล่านี้อาจจะต้องมีคำเพิ่มเติมเพื่อระบุความเฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นไปอีก รายละเอียดจะได้กล่าวต่อไป

การจำแนกของขององค์การอนามัยโลก[7]

การจำแนกโรคแบบสากลครั้งที่ 10 ขององค์การอนามัยโลก (International Classification of Diseases-10 [ICD-10]) ได้แบ่ง bipolar disorder เป็นชนิดต่างๆ ดังต่อไปนี้

ก. Manic episode ซึ่งมีชนิดต่างๆ ดังต่อไปนี้คือ

1. hypomania ข้อสังเกตคือ ICD-10 จัด hypomanic episode นี้เป็นหัวข้อย่อยหัวข้อหนึ่งของ manic episode
2. mania without psychotic symptoms
3. mania with psychotic symptoms

ข. Bipolar affective disorder ซึ่งมีชนิดต่างๆ ดังต่อไปนี้คือ

1. Bipolar affective disorder, current episode hypomanic

2. Bipolar affective disorder, current episode manic without psychotic symptoms

3. Bipolar affective disorder, current episode manic with psychotic symptoms

4. Bipolar affective disorder, current episode mild or moderate depression

4.1 without somatic symptoms

4.2 with somatic symptoms

5. Bipolar affective disorder, current episode severe depression without psychotic symptoms

6. Bipolar affective disorder, current episode severe depression with psychotic symptoms

7. Bipolar affective disorder, current episode mixed

8. Bipolar affective disorder, currently in remission

ค. Persistent mood (affective) disorders ซึ่งชนิดที่เป็น bipolar คือ cyclothymia

ง. Other mood (affective) disorders ได้แก่

1. Other single mood (affective) disorder หมายถึง mixed affective episode

2. อื่นๆ เป็นต้น

ลักษณะสำคัญทางคลินิก

การบรรยายลักษณะสำคัญทางคลินิกของ bipolar disorder จะประกอบด้วยการบรรยายลักษณะสำคัญทางคลินิกของแต่ละชนิด เกณฑ์การวินิจฉัยโรค การวินิจฉัยแยกโรค การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค

ในส่วนที่เป็นลักษณะสำคัญทางคลินิกจะได้บรรยายทั้งที่เป็น episode และ disorder โดยจะเรียงลำดับการบรรยายดังต่อไปนี้

Major depressive episode

Manic episode

Hypomanic episode

Mixed episode

Bipolar I disorder

Bipolar II disorder

Cyclothymic disorder

พื้นอารมณ์ (Temperament) และขั้วของการเกิดโรค (Polarity of episode)

Rapid cycling bipolar disorder

Bipolar disorder ชนิดที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ (Bipolar disorder not otherwise specified)

Major depressive episode

ลักษณะสำคัญทางคลินิก

ผู้ป่วย major depressive episode จะมีอาการสำคัญ คือ เศร้า ไม่สนใจไยดี (loss of interest) ไม่ร่าเริงไม่รู้สึกสนุกสนาน (loss of pleasure) ผู้ป่วยอาจจะรู้สึกสิ้นหวัง (hopeless) รู้สึกว่าตนเองไม่มีค่า (worthless) รู้สึกว่าจิตใจเจ็บปวด (emotional pain) รู้สึกว่าพลังงานลดลง (reduced energy) มีอาการเหนื่อยล้าอ่อนเพลีย ทำงานเสร็จยาก (difficult to finishing tasks) ขาดแรงจูงใจที่จะริเริ่มงานใหม่ๆ การเรียนและการงานถูกกระทบกระเทือน

อาการทาง vegetative ของผู้ป่วย major depressive episode จะผิดปกติ ได้แก่ การนอนหลับผิดปกติ ผู้ป่วยจะตื่นแต่เช้ามืด (terminal insomnia) ตื่นบ่อยๆ ในขณะที่ตื่นผู้ป่วยจะหมกมุ่นครุ่นคิดเกี่ยวกับปัญหา ผู้ป่วยจะไม่อยากอาหาร น้ำหนักตัวจะลดลง ผู้ป่วยบางรายกลับอยากอาหาร น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น นอนหลับมากขึ้น เช่นนี้เรียกว่า atypical depression การอยากอาหารและการพักผ่อนที่ผิดปกติอาจจะทำให้โรคทางกายที่เป็นอยู่แล้วรุนแรงขึ้น เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจ โรคความดันเลือดสูง โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง อาการผิดปกติอื่นๆ ทาง vegetative ได้แก่ ระดูผิดปกติ ความต้องการทางเพศและการมีกิจกรรมทางเพศลดลง

ผู้ป่วย major depressive episode จะมีอาการผิดปกติทาง cognition เช่น ไม่มีสมาธิ (concentrate) ไม่สามารถคิดหรือคิดไม่ออก ผู้ป่วยจำนวน 2 ใน 3 จะคิดเกี่ยวกับการฆ่าตัวตาย ร้อยละ 10-15 จะฆ่าตัวตายสำเร็จ ในขณะที่กำลังเศร้าอย่างรุนแรงผู้ป่วยมักจะขาด

แรงจูงใจหรือขาดพละกำลังที่จะกระทำการฆ่าตัวตายอย่างหุนหันพลันแล่น ขาดพละกำลังที่จะกระทำอะไรที่รุนแรง (violent) ช่วงที่ความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายสูงขึ้นจึงเป็นช่วงที่อารมณ์ซึมเศร้ากำลังดีขึ้นและมีพละกำลังมากขึ้นแล้วและมีมากเพียงพอที่จะทำการฆ่าตัวตายได้ การฆ่าตัวตายที่เกิดในช่วงนี้เรียกว่า paradoxical suicide ดังนั้นในขณะที่จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล แพทย์จึงไม่สมควรจ่ายยาแก้ซึมเศร้าจำนวนมากให้ผู้ป่วย อาการที่กล่าวข้างต้นทั้งหมดนี้ทำให้ major depressive episode แตกต่างจากอารมณ์เสียใจที่เกิดขึ้นตามปกติ

อาการอื่นๆ ในขณะที่ผู้ป่วยกำลังป่วยเป็น major depressive episode ได้แก่ อาการวิตกกังวล พบได้มากถึงร้อยละ 90 โดยเฉพาะผู้ป่วย atypical depression จะมีอาการวิตกกังวลอย่างรุนแรง ผู้ป่วย major depressive episode ที่มีอาการไม่รุนแรงจำนวนหนึ่งอาจจะไปพบแพทย์ตามโรงพยาบาลใกล้บ้านด้วยอาการปวดศีรษะ เจ็บจุกลิ้นปี่ แน่นหน้าอกและอื่นๆ อาการเหล่านี้เรียกว่า masked depression ถ้าสังเกตให้ละเอียดอาจพบว่าสีหน้า เสียงพูด และท่าทางโดยรวมจะเป็นแบบเศร้าๆ ผู้ป่วยบางรายจะไม่ตระหนักว่าตนเองกำลังอารมณ์ซึมเศร้าทั้งที่มีอาการแยกตัวเองออกจากครอบครัวและเพื่อน แยกตนเองออกจากกิจกรรมที่เคยสนใจ เด็กและวัยรุ่นที่ป่วยด้วยอารมณ์ซึมเศร้าอาจแสดง อาการเกาะติดบิดามารดา กลัวโรงเรียนจนผิดปกติ (school phobia) ผลการเรียนไม่ดี มีการเสพสารเสพติด (substance abuse) แสดงพฤติกรรมต่อต้านสังคม สำส่อนทางเพศ หนีโรงเรียน หนีออกจากบ้าน เป็นต้น[8]

การตรวจสภาพจิต

*1. พฤติกรรมทั่วไป*พฤติกรรมทั่วไปที่พบมากที่สุด คือ มีการเชื่องช้าของอาการทางจิตใจและการเคลื่อนไหว (psychomotor retardation) หน้าเศร้า คอตก หลังมักจะค่อม การเคลื่อนไหวที่เกิดจากพละตนเอง (spontaneous) มีน้อยมาก หลบสายตา การที่ผู้ป่วย major depressive episode แสดงอาการช้าทั้งทางจิตและการเคลื่อนไหวทำให้คล้ายผู้ป่วยโรคจิตเภทชนิด catatonia อย่างมาก มีอาการกระวนกระวายของอาการจิตใจและการเคลื่อนไหว (psychomotor agitation) ก็พบได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีอาการกระวนกระวาย (agitation) มักจะบีบมือของตนเองและดึงผมตนเอง ผู้ป่วย bipolar depression อาจจะมีอาการ stupor ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยกว่าอาการหูแว่วและหลงผิด

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าไม่ว่าจะมีอาการนอนไม่หลับหรือนอนหลับมากเกินไปก็ตาม ผู้ป่วยจำนวนประมาณ 2 ใน 3 จะมี REM latency สั้นลง ถ้าผู้ป่วยเป็นโรคซึมเศร้าชนิดเป็นแล้วเป็นอีก ช่วงที่อารมณ์ค่อนข้างปกติจะยังมีการสั้นลงของ REM latency อยู่ ผู้ป่วยอาจนอนไม่หลับและตื่นนอนแต่เช้า มีอาการไม่สดชื่นทั้งทางกายและทางใจมาก (morning worsening) ผู้ป่วยบางรายอาจป่วยซ้ำตามฤดู พอเข้าฤดูใบไม้ร่วงและฤดูหนาวผู้ป่วยจะเศร้าหรือถ้ามีอารมณ์ซึมเศร้าเล็กๆ น้อยๆ อยู่ก่อนอารมณ์ซึมเศร้าจะรุนแรงขึ้น พอถึงฤดูใบไม้ผลิผู้ป่วยจะมีพลังเพิ่มขึ้น ขยันขันแข็ง บางรายอาจรุนแรงถึงขั้น hypomania ขณะที่เศร้าตามฤดูนี้ ผู้ป่วยจะมีอาการหิวของหวาน (อยากได้น้ำตาล) รับประทานมาก REM latency จะเลื่อนออกไป (delayed) ผู้ป่วยบางคนกลับเศร้าในฤดูร้อน ผู้หญิงที่อารมณ์ซึมเศร้ารุนแรง ระดูอาจจะไม่มา ผู้ป่วย major depressive episode จะมีความต้องการทางเพศลดลง ผู้หญิงที่เศร้าจะไม่ไยดีต่อการถูกโลมเล้าทางเพศและอาจจะถึงขั้นไม่ยอมมีกิจกรรมทางเพศเลยก็มี การที่ความต้องการทางเพศลดน้อยลงจะส่งผลให้องคชาตไม่แข็งตัว ผู้ป่วยบางคนกลับมีอารมณ์ทางเพศเพิ่มขึ้นหรือผู้ป่วยรู้สึกว่าเป็นกิจกรรมที่ต้องทำ ผู้ป่วยลักษณะนี้มักจะมีอาการ atypical อย่างอื่นด้วย ได้แก่ อาการซึมเศร้าจะยิ่งแย่ลงในช่วงหลังเวลาเย็นๆ เข้านอนแล้วหลับยาก นอนหลับมากเกินไป น้ำหนักตัวขึ้น อาการอารมณ์เพศเพิ่มขึ้นซึ่งจัดเป็น “the fifth vegetative signs” ตามหลังอาการสี่อย่างที่กล่าวข้างต้น ผู้ป่วยบางคนอารมณ์ซึมเศร้าจะดีขึ้นภายหลังการมีเพศสัมพันธ์ที่เข้มข้น ผู้ป่วย major depressive episode ที่มีแรงขับทางเพศเพิ่มขึ้นหรือ sexual intensity เพิ่มขึ้นอย่างใดอย่างหนึ่งหรือทั้ง 2 อย่างอาจจะเป็นผู้ป่วย mixed episode ก็ได้ ผู้ป่วยเช่นนี้มักเป็น cyclothymia หรือ hyperthymia อยู่ก่อน (premorbid) ประมาณร้อยละ 30-70 ของผู้ป่วยที่เศร้าแบบ atypical จะเป็น bipolar

disorder[9]

2. อารมณ์ (mood) และสีหน้า (affect) อารมณ์และสีหน้าจะเศร้า ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 50 จะปฏิเสธความรู้สึกเศร้า สีหน้าที่ปรากฏก็ไม่เศร้า ผู้ป่วยอย่างนี้มักถูกญาติหรือนายจ้างนำมาพบจิตแพทย์ด้วยเหตุผลว่าแยกตนเองออกจากสังคมและทำกิจกรรมต่างๆ ลดลง

3. ความผิดปกติทางการรับรู้สัมผัส โดยทั่วไปจะมีการรับรู้สัมผัสเป็นปกติ ผู้ป่วยที่เศร้ามากๆ อาจจะรู้สึกว่าตนเองถูกตัดขาดจากคนรอบด้าน (depersonalization) และรู้สึกว่าโลกภายนอกดูแปลก (derealization) อารมณ์ซึมเศร้าในผู้ป่วยบางคนอาจรุนแรงถึงขั้นเป็นโรคจิต คือนอกจากผู้ป่วยจะมีอารมณ์ซึมเศร้าแล้ว ผู้ป่วยยังมีอาการหลงผิด ประสาทหลอน หรือถดถอยวัยอย่างมาก เช่น เป็นใบ้ ไม่อาบน้ำ อุจจาระเปรอะเปื้อน เป็นต้น

4. cognition ผู้ป่วยจะมองโลกและมองตนเองในทางลบ ผู้ป่วยจะรำพึงรำพันเกี่ยวกับการสูญเสีย ผู้ป่วยจะคิดว่าตนเองขาด (deprive) สูญเสีย ไม่ภาคภูมิใจตนเอง ไม่เชื่อมั่นตนเอง ตำหนิตนเอง (self reproach) รู้สึกว่าไม่สามารถจะช่วยอะไรได้ (helplessness) สิ้นหวัง มองโลกในแง่ร้าย รู้สึกผิด ฆ่าตัวตายหรือคิดถึงความตาย เนื้อความของความคิดมักจะไม่ถึงขั้นหลงผิดยกเว้นในกรณีมีอาการโรคจิตร่วมด้วย (psychotic depression)

ผู้ป่วยอาจจะมีอาการหลงผิดและประสาทหลอนที่สอดคล้องกับอารมณ์ซึมเศร้า อาการนี้เรียกว่า mood congruent delusion or hallucination ตัวอย่างได้แก่ การหลงผิดว่าตนเองไม่มีค่า ตนเองมีความผิด (delusion of guilt) บาป (sinfulness) ยากจน ล้มเหลว หลงผิดว่าถูกฟ้องร้อง (prosecution) (เพราะตนเองทำไม่ดีหรือตนเองทำผิด) หลงผิดว่าตนเองไม่มีความสามารถใดๆ ผู้ป่วยอาจหลงผิดว่าคู่สมรสนอกใจ หลงผิดว่าตนเองเป็นโรคทางกายระยะท้ายเช่น เป็นมะเร็ง สมองเน่าเปื่อย (rotting brain) อาการหลงผิดและประสาทหลอนที่เนื้อหาไม่สอดคล้องกับกับอารมณ์ซึมเศร้าเรียกว่า mood-incongruent delusion or hallucination อาการหลงผิดอย่างนี้ ได้แก่ อาการหลงผิดว่าตนเองมีอำนาจและ/หรือมีความรู้มาก ตนเองมีค่ามาก เป็นต้น ผู้ป่วย psychotic depression อาจจะฆ่าผู้อื่นตาย ผู้ที่ถูกฆ่ามักจะถูกผู้ป่วยนำเข้าไปอยู่ในความคิดหลงผิดของตน ผู้ป่วย bipolar depression ทั้งๆ ที่กำลังเศร้าอย่างรุนแรงแต่ผู้ป่วยอาจจะมีอาการคิดได้อย่างรวดเร็วมาก (racing thought) และตื่นตัวทางเพศมากขึ้น อาการแบบนี้จะเป็นข้อเตือนไม่ให้แพทย์เพิ่มขนาดยาแก้ซึมเศร้า ควรจะหันไปใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizer) หรือการบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy, ECT) จะดีกว่า ผู้ป่วย bipolar depression จะมีอาการหลงผิดและประสาทหลอนน้อยกว่าผู้ป่วย manic และ mixed episode

cognition ของผู้ป่วย major depressive episode จะช้า สังเกตได้จากพูดช้าและพูดน้อย ตอบคำถามด้วยคำตอบสั้นๆ และใช้เวลานานกว่าจะตอบ แพทย์อาจจะต้องรอ 2-3 นาทีจึงจะได้คำตอบ การคิดของผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 จะผิดปกติอย่างรุนแรง เช่น มีอาการ thought blocking ความคิดหรือคำพูดมีเนื้อความน้อยมาก พูดลงรายละเอียดแวดล้อมมาก (circumstantiality) เป็นต้น

5. orientation ผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่จะมี orientation ดีต่อเวลา สถานที่และบุคคล ผู้ป่วยบางรายอาจไม่อยากตอบคำถามหรือไม่มีพละกำลังพอที่จะตอบคำถามก็มี

6. ความจำ ร้อยละ 50-75 ของผู้ป่วยจะมี cognition บกพร่อง คือ สมาธิไม่ดี และลืมง่าย เรียกภาวะ cognition ที่บกพร่องที่เกิดขึ้นในอารมณ์ซึมเศร้าว่า depressive pseudodementia

7. การตัดสินใจและความหยั่งเห็น (insight) การตัดสินใจในชีวิตประจำวันจะถูกครอบงำโดย cognition ที่ว่าตนเองไม่มีค่าและไม่มีแรงจูงใจจะตัดสินใจในเรื่องที่เกี่ยวกับหน้าที่การงาน ความหยั่งเห็นในการเจ็บป่วยของตนเองมักจะเป็นด้านลบมากเกินไป

8. ความเชื่อถือได้ของข้อมูลสนเทศที่ได้จากผู้ป่วย ผู้ป่วยจะเน้นให้ความสำคัญแก่ข้อมูลที่ไม่ดี ผู้ป่วยจะลดคุณค่าของความดี แม้กระทั่งยาแก้ซึมเศร้าที่ใช้ได้ผลในอารมณ์ซึมเศร้าครั้งก่อนผู้ป่วยก็ยังบอกว่าไม่ได้ผล แพทย์จึงควรสอบถามข้อมูลยืนยันจากญาติและผู้เกี่ยวข้อง แพทย์ไม่ควรมองการที่ผู้ป่วยให้ข้อมูลที่ผิดจากความจริงว่าเป็นการแสร้งแต่งเรื่องขึ้น ทั้งนี้เพราะผู้ป่วยมักจะมองไม่เห็นความหวังใดๆ อยู่แล้ว

9. เสกลจัดค่าอารมณ์ซึมเศร้าเชิงวัตถุวิสัย (objective rating scale of depression) การจัดค่าอารมณ์ซึมเศร้าเชิงวัตถุวิสัยมีประโยชน์ทางคลินิกคือ ใช้บอกสถานะของความรุนแรงของอารมณ์ซึมเศร้า เสกลเหล่านี้ได้แก่ Zung scale, Raskin scale, Hamilton scale เป็นต้น

Manic episode

ลักษณะสำคัญทางคลินิก

ผู้ป่วย mania จะมีอาการอารมณ์ร่าเริง (elevate) เบิกบานใจ (expansive) หรือหงุดหงิด (irritable) เป็นอาการสำคัญ อารมณ์ร่าเริงจะมีลักษณะเคลิบเคลิ้มและมีความสุข (euphoria) อาการมีความสุขของผู้ป่วย อาจจะชวนคนอื่นให้ครื้นเครงตามไปด้วยราวกับว่าเป็นโรคติดต่อ ญาติใกล้ชิดของผู้ป่วยจะยืนยันได้ว่าอารมณ์ของผู้ป่วยเปลี่ยนไปจากเดิมจนผิดปกติ manic episode อาจจะมีอารมณ์หงุดหงิดเป็นอาการสำคัญก็ได้ โดยเฉพาะถ้าโครงการที่ผู้ป่วยทะเยอทะยานจะทำถูกขัดขวาง ผู้ป่วย mania บางรายเมื่อเริ่มต้นป่วยอารมณ์จะเคลิบเคลิ้มมีความสุขมากจนผิดปกติและปิดท้ายการดำเนินโรคด้วยอารมณ์หงุดหงิดก็มี

ผู้ป่วย mania มักจะแสดงพฤติกรรมที่เกิดจากการยับยั้งชั่งใจไม่ได้ เช่น ดื่มสุรามากๆ โทรศัพท์ทางไกลมากๆ เล่นการพนัน หรือเสี่ยงโชคอย่างมากจนเป็นพยาธิวิทยา เปลื้องผ้าในที่สาธารณะ แต่งตัวและประดับร่างกายด้วยสีฉูดฉาดที่ประชาชนทั่วไปไม่นิยม ผู้ป่วย mania บางรายอาจจะถดถอยวัยอย่างมากถึงกับเล่นปัสสาวะและอุจจาระของตนเองก็มี

ผู้ป่วย mania มักจะมีความคิดหมกมุ่นกับเรื่องศาสนา ปรัชญา การเมือง การเงิน ทางเพศ หรือมีความคิดว่าจะถูกทำร้าย (persecutory) การหมกมุ่นมากๆ ในเรื่องใดจะนำไปสู่อาการหลงผิดในเรื่องนั้นๆ ผู้ป่วยอาจจะมีอาการย้ำคิดย้ำทำ มีปัญหาทางการเรียน มีการเสพสารเสพติด มีพฤติกรรมต่อต้านสังคม บ่นว่ามีอาการไม่สบายทางกายมากมายหลายอาการ พยายามฆ่าตัวตาย วัยรุ่นที่เป็น mania อาจถูกวินิจฉัยผิดพลาดว่าเป็น sociopathy หรือโรคจิตเภทได้ แม้จะพบอาการเหล่านี้ในวัยรุ่นที่ปกติได้บ้าง แต่ถ้าอาการรุนแรงและเป็นอยู่นานก็ควรจะได้คำนึงว่าผู้ป่วยอาจจะเป็น bipolar disorder

ผู้ป่วยที่มาด้วย manic episode มักจะเป็น cyclothymic disorder อยู่ก่อนแล้ว เข้าใจว่า cyclothymia เป็น subthreshold ของ bipolar disorder

การตรวจสภาพจิต[10]

อาการสำคัญทางคลินิกของ manic episode จะตรงกันข้ามกับ depressive episode แต่บางอาการจะคล้ายกันได้แก่ หงุดหงิด โกรธ นอนไม่หลับ มีอาการกระวนกระวาย ถ้าอาการเหล่านี้มีความรุนแรงมาก ผู้ป่วยมักจะเป็น mixed episode มากกว่า

อาการสำคัญทางคลินิกของ manic episode ประกอบด้วย

1. พฤติกรรมทั่วไป ผู้ป่วย mania จะแสดงอาการเร้า (excitement) พูดมาก ชวนขบขัน มีกิจกรรมและมีพละกำลังมากเกินไป วู่วาม ขาดการยับยั้งชั่งใจ คุ้นเคยหรือสนิทกับคนแปลกหน้าได้ง่าย เข้าไปยุ่งหรือไปเกี่ยวข้องกับคนอื่นง่าย วอกแวกง่าย เคลื่อนไหวเร็ว พูดเร็วและพูดอย่างเร่งรีบ (pressure of speech) พฤติกรรมดังกล่าวอาจจะมากเกินไปจนถึงขั้นเป็นโรคจิตและเป็นพฤติกรรมไม่มีระบบระเบียบจนต้องถูกยับยั้งด้วยวิธีทางกายภาพ เช่น การผูกมัด การฉีดยาสงบประสาท

2. อารมณ์และสีหน้า อารมณ์และสีหน้าของผู้ป่วย mania จะเป็นได้ทั้งแบบเคลิบเคลิ้มสุขอย่างมากหรือหงุดหงิดมากก็ได้ ความอดทนต่อความคับข้องใจต่ำทำให้ผู้ป่วยโกรธและเกลียดชัง ก้าวร้าว (hostile) อารมณ์อาจจะไม่เสมอต้นเสมอปลาย (labile) คือ อาจเปลี่ยนจากอารมณ์เคลิบเคลิ้มสุขและหัวเราะตลกขบขันเป็นอารมณ์หงุดหงิดและต่อไปเป็นอารมณ์ซึมเศร้าภายในนาทีหรือภายในชั่วโมงโดยควบคุมได้น้อยมาก ถ้าอารมณ์ซึมเศร้าไม่เสมอต้นเสมอปลาย และอารมณ์หงุดหงิด ก้าวร้าวมีมากจนเป็นอาการเด่นทางคลินิก จะเรียก mania ในขณะนั้นว่า dysphoric mania

3. ความผิดปกติของการรับรู้สัมผัส ผู้ป่วย mania อาจมีอาการประสาทหลอนที่สอดคล้องกับอารมณ์ เช่น ประสาทหลอนในลักษณะว่าตนเองมั่งคั่ง มีความสามารถมาก เป็นคนมีอำนาจ เป็นต้น ประสาทหลอนที่แปลกประหลาดและไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็นก็พบได้เช่นกัน

4. cognition ผู้ป่วยมักมี cognition เป็นทางบวกมากเกินความเป็นจริง มองโลกในแง่ดีเกินไป คึกคักร่าเริงเกินไป เชื่อมั่นในตนเองมากเกินไป เชื่อว่าตนเองสำคัญและยิ่งใหญ่ เนื้อความของความคิดอาจจะผิดปกติมากถึงขั้นหลงผิดว่าตนเองสำคัญหรือยิ่งใหญ่ (delusion of grandeur) เช่น หลงผิดว่าตนเองมั่งคั่ง มีความสามารถมาก มีอำนาจมาก และตนเองมีความสำคัญมาก เป็นต้น อาการหลงผิดข้างต้นจะสอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็นอาการหลงผิดที่ว่าตนเองเก่งมากๆ มีอำนาจมากๆ อาจทำให้เกิดอาการของ first rank schneiderian ได้จนจัดเป็นอาการหลงผิดชนิดไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็นอยู่ในขณะนั้น

ผู้ป่วยจะมีความคิดเร็วมากจนควบคุมไม่ได้ (flight of idea) คำพูดจึงเร็วตามและถูกขัดจังหวะได้ยาก มีอาการวอกแวก (distractibility) ได้ง่าย ยิ่งอาการ mania รุนแรงขึ้น คำพูดจะดังขึ้นและเร็วขึ้นอย่างมากจนยากต่อการเข้าใจ ผู้ป่วยจะเล่นคำเล่นสำนวน ตลกล้อเลียน ใช้คำคล้องจองสัมผัส ถ้าอาการ mania รุนแรงมากๆ ผู้ป่วยจะพูดไม่เกี่ยวเนื่องกัน (irrelevance) คำพูดเชื่อมความหมายกันอย่างหลวมๆ (loose association) ไม่มีสมาธิ นำไปสู่ flight of idea, word salad ถ้าอาการ mania กำลังเร้าเต็มที่คำพูดของผู้ป่วยอาจผิดปกติอย่างรุนแรงถึงขั้นไม่เชื่อมนัยกัน (incoherence) จนแยกได้ยากจากผู้ป่วยโรคจิตเภท

5. ความหุนหัน (impulse control) ร้อยละ 75 ของผู้ป่วย mania จะข่มขู่หรือทำร้ายร่างกายผู้อื่น ความหุนหันอาจนำไปสู่การฆ่าผู้อื่นหรือการฆ่าตัวตาย

6. orientation และความจำ จะยังดีอยู่แม้ว่าผู้ป่วยอาจจะเคลิบเคลิ้มมีความสุขมากจนตอบไม่ถูกบ้างก็ตาม

7. การตัดสินใจและความหยั่งเห็น การตัดสินใจบกพร่องเป็นอาการสำคัญของ manic episode ความบกพร่องเกิดจากผู้ป่วยมีความภาคภูมิใจในตนเอง (self-esteem) มากจนมีอาการพองขึ้น (inflated) เชื่อมั่นว่าตนเองมีความสามารถและจะมีสัมฤทธิผลสูงเป็นพิเศษ ผู้ป่วยอาจมีความหยั่งเห็นได้ว่าความเชื่อข้างต้นไม่เป็นความจริง แต่ก็มักเป็นชั่วระยะเวลาสั้นๆ ทั้งการประเมินตนเองและการหยั่งเห็นเกี่ยวกับการเจ็บป่วยมักจะผิดพลาด ผู้ป่วยมักใช้วิธีปฏิเสธความจริงเป็นกลไกทางจิต ผู้ป่วยอาจทำผิดกฎหมายที่เกี่ยวกับทางเพศ การเงิน การตัดสินใจอาจบกพร่องจนก่อให้เกิดความหายนะแก่ครอบครัว ผู้ป่วย mania จึงมีความหยั่งเห็นเกี่ยวกับการเจ็บป่วยของตนเองน้อยมาก

8. ความเชื่อถือได้ของข้อมูลสนเทศ ข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วย mania มักเชื่อถือไม่ได้ ผู้ป่วยมักจะพูดปดและมีอุบายหลอกลวง

Hypomanic episode

ลักษณะสำคัญทางคลินิก

ภาวะ hypomania เป็น mania ที่ความรุนแรงไม่ถึงขั้นเสียหายมากนัก (disruptive) และไม่มีอาการของโรคจิต ผู้ป่วยรู้สึกว่าตนเองมีความสุขมากกว่าปกติ ซึ่งผู้ป่วยเองก็รู้ตัว แต่ผู้ป่วยบางคนจะปฏิเสธความจริง ผู้ป่วยบางคนอาจมีอาการหงุดหงิดหรือ dysphoria แทนได้ hypomanic episode จะแตกต่างกับ manic episode ตรงที่ hypomania จะไม่ส่งผลกระทบต่อการทำหน้าที่มากนัก ยกเว้นเป็นผู้ป่วย hypomania ที่มีอาการหงุดหงิดมากๆ เป็นเวลานานก็อาจจะกระทบหน้าที่การงานและหน้าที่ทางสังคมได้ ในปัจจุบันการจะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น hypomanic episode ต่อเมื่อผู้ป่วยมีอาการอย่างน้อยที่สุดนาน 4 วันแล้ว แต่ในปัจจุบันเชื่อกันว่าครอบครัวที่เป็น bipolar disorder ภาวะ hypomanic episode ที่มีอาการนานอย่างน้อยที่สุด 4 วันจะไม่แตกต่างจากพวกที่มีอาการนานอย่างน้อยที่สุด 2-3 วันเท่านั้น ในขณะนี้จึงมีการพยายามที่จะตั้งเกณฑ์การวินิจฉัย hypomanic episode ว่าผู้ป่วยจะต้องมีอาการอย่างน้อยที่สุด 2 วัน hypomanic episode มักจะเป็นแล้วเป็นอีกและมักจะเป็นจะสลับกับ major depressive episode ความผิดปกติแบบนี้จะเรียกว่า bipolar II disorder ภาวะ hypomania ที่เกิดจากการรักษาอารมณ์ซึมเศร้าไม่จัดว่าเป็น bipolar disorder ผู้ป่วยที่เกิด hypomania จากการรักษา ต่อไปอาจมี hypomanic episode หรือ manic episode ตามธรรมชาติของผู้ป่วยได้ ทั้งผู้ป่วยที่เป็น hypomanic episode จากการรักษาอารมณ์ซึมเศร้าและ hypomanic episode ที่เป็นเองตามธรรมชาติจะมีประวัติครอบครัวป่วยเป็น bipolar disorder คล้ายกัน

ดังนั้น hypomanic episode ที่เกิดจากการใช้ยาแก้ซึมเศร้าอาจจะเป็น bipolar disorder ที่เกิดจากพันธุกรรมที่มีค่า penetrance ไม่สูงนัก และเรียก hypomanic episode ที่เกิดจากยาแก้ซึมเศร้าว่า bipolar III disorder

ภาวะ hypomania เป็นได้ทั้ง trait และ episode ภาวะ hypomanic episode อาจจะเป็นสลับกับอารมณ์ซึมเศร้าน้อยๆ อย่างที่พบใน cyclothymic disorder หรืออาจจะเป็นพื้นอารมณ์ของคนที่อารมณ์ดีมากๆ มีกิจกรรมมากและมี cognition แบบเลิศหรูอย่างที่พบใน chronic hypomanic trait หรือ hyperthymic trait[11]

Mixed episode

ลักษณะสำคัญทางคลินิก

ภาวะ mixed episode อาจถูกเรียกว่า mixed mania หรือ dysphoric mania ผู้ป่วยมีอาการ dysphorically excited moods คือมีอาการทั้ง mania และอารมณ์ซึมเศร้าเต็มรูปแบบอยู่ใน episode เดียวกัน ผู้ป่วยจะมีอาการหงุดหงิด โกรธ ตื่นตระหนก พูดเร็วมาก agitation มีความคิดเกี่ยวกับการฆ่าตัวตาย นอนไม่หลับ คิดว่าตนเองมีความสำคัญ มีความต้องการทางเพศมาก อาจมีอาการสับสน อาการหลงผิดชนิดหวาดระแวง

ในขณะที่อาการซึมเศร้าอาจมีเพียง 2 ถึง 4 อาการของอาการต่อไปนี้ คือ อารมณ์ซึมเศร้า รู้สึกว่าไม่มีใครช่วยได้ (helplessness) สิ้นหวัง อ่อนเพลีย anhedonia รู้สึกว่าตนเองมีความผิดมีบาป มีความคิดเกี่ยวกับการฆ่าตัวตาย พยายามฆ่าตัวตาย[12]

ภาวะ dysphoric mania พบได้ไม่บ่อย ผู้ป่วยมักจะเป็นผู้หญิงซึ่ง manic episode มักจะเกิดทับซ้อน (superimpose) บนพื้นอารมณ์ที่เป็นอารมณ์ซึมเศร้า (depressive temperament) หรือบน dysthymia ในขณะนี้มีกรอบแนวคิดใหม่ๆ เกิดขึ้นคือ mixed episode อาจจะเป็นภาวะ mania ที่เกิดทับซ้อนบน traits ของอารมณ์ซึมเศร้าที่เรื้อรัง mixed episode ในผู้ชายมักเกิดจากการใช้สารหรือการใช้สุราในผู้ป่วยที่เป็น bipolar I disorder อยู่แล้ว

ในขณะที่ผู้ป่วย mania กำลังมีอาการรุนแรงมาก ผู้ป่วยอาจมีอาการร้องไห้หรือเศร้าเป็นครั้งคราวได้ หรือมีอาการเศร้าในขณะที่อารมณ์กำลังจะเปลี่ยนจาก mania เป็นอารมณ์ซึมเศร้า แพทย์จะต้องไม่เข้าใจผิดว่าเป็น mixed episode ผู้ป่วย mixed episode ที่มีอาการของโรคจิต มีอาการหูแว่ว และมีอาการของ schneiderian ร่วมด้วยอาจมีโอกาสถูกวินิจฉัยผิดว่าเป็น schizoaffective disorder แพทย์จะต้องไม่วินิจฉัยผิดเพราะการใช้ยารักษาโรคจิตรักษาผู้ป่วย mixed episode อาจจะทำให้อารมณ์ซึมเศร้ากำเริบ และการไม่ใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ในการรักษา mixed episode ตั้งแต่แรกจะทำให้โรคหายช้า

Bipolar I disorder

ลักษณะสำคัญทางคลินิก

bipolar I disorder เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ที่ผู้ป่วยเคยป่วยด้วย manic episode หรือ mixed episode มักจะเริ่มเป็นในช่วงวัยรุ่นถึงอายุ 40 ปี episode แรกของ bipolar I disorder อาจจะเป็น manic, mixed หรือ depressive episode ที่พบมากคือ เริ่มป่วยด้วยอาการซึมเศร้า เชื่องช้าเล็กๆ น้อยๆ หรือนอนมากๆ นานเป็นสัปดาห์หรือหลายสัปดาห์หรือเป็นเดือน จากนั้นก็จะกลายเป็น manic episode ผู้ป่วยบางคนเริ่มต้นป่วยด้วย manic episode ชนิดที่มีอาการคล้ายโรคจิตเภทร่วมด้วย บางคนก็ป่วยด้วย depressive episode หลายๆ episodes ก่อน จากนั้นจึงค่อยป่วยเป็น manic episode ครั้งแรก ถ้าซักประวัติละเอียดก็มักจะพบว่าก่อนหน้าป่วยเป็น manic episode ผู้ป่วยมักมี trait แบบ hyperthymic หรือ cyclothymic นานหลายปี ถ้าป่วยเป็น manic episode ตั้งแต่แรกที่ป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์โดยที่ไม่เคยป่วยเป็น major depressive episode มาก่อน จะเรียกโรคนี้ว่า bipolar I disorder single manic ซึ่งส่วนใหญ่จะป่วย depressive episode ในภายหลัง[13]

อาการ mania มักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 1-2 สัปดาห์ ในรอบ 12 ปีของการป่วย bipolar I disorder ผู้ป่วยจะป่วยด้วยอารมณ์ซึมเศร้าเล็กๆ น้อยๆ (เป็นอาการ subthreshold) บ่อยกว่า เกือบครึ่งหนึ่งของจำนวนสัปดาห์ในรอบ 12 ปี ผู้ป่วยจะมีอาการไม่สบาย โดยเฉลี่ยแล้วคนหนุ่มสาวจะป่วยด้วย manic episode บ่อยกว่า พออายุมากขึ้นจะป่วยด้วย depressive episode บ่อยกว่า

เพศชายและเพศหญิงต่างก็ป่วยเป็น bipolar I disorder พอๆ กัน แต่เพศชายป่วยเป็น manic episode บ่อยกว่าเพศหญิง ขณะที่เพศหญิงป่วยเป็น mixed episode และ depressive episode บ่อยกว่าเพศชาย

bipolar I disorder สามารถพบในเด็กได้ด้วย โดยเฉพาะจะพบในเด็กผู้ชายบ่อยกว่า ในเด็กมักจะเป็น mixed-manic (dysphoric-explosive) และ rapid cycling จึงต้องตระหนักว่าการเริ่มป่วยเป็น depressive disorder ตั้งแต่วัยเด็กจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้คนนั้นเสี่ยงต่อการเป็น bipolar disorder ต่อไป

manic episode อาจจะเริ่มเป็นครั้งแรกหลังอายุ 65 ปี แต่อาจตรวจพบว่าผู้ป่วยเคยป่วยด้วย depressive disorder หรือ manic episode มาก่อนซึ่งผู้ป่วยอาจจะลืมไปแล้ว ผู้ป่วยที่เป็น mania เรื้อรังอาจมีอาการหลงผิดว่าตนเองสำคัญ ตนเองเก่ง จึงต้องไม่วินิจฉัยผิดพลาดว่าเป็นโรคจิตเภท

ร้อยละ 5 ของผู้ป่วย bipolar disorder จะมีอาการ mania เรื้อรัง ผู้ป่วยจะมีการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ของ manic episode บน trait ที่เป็น hyperthymic ไม่ร่วมมือกับการรักษา ดื่มสุราเป็นพักๆ หรือดื่มเรื้อรัง ถ้าผู้ป่วยสูงอายุสาเหตุที่อาจจะทำให้ป่วยเรื้อรังอาจจะเกิดจากการมีพยาธิสภาพในสมอง

Bipolar II disorder

ลักษณะสำคัญทางคลินิก

bipolar II disorder เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ที่ผู้ป่วยป่วยทั้ง major depressive episode และ hypomanic episode ผู้ป่วยจะป่วยทั้ง 2 ชนิด เป็นแล้วเป็นอีก และเป็น major depressive episode บ่อยกว่า hypomanic episode เมื่อเทียบกับ bipolar I disorder แล้วจะเห็นว่า bipolar II disorder มีลักษณะความเป็นสองขั้ว (bipolarity) อ่อนกว่า ความชุกของ bipolar II disorder มีมากกว่า bipolar I disorder ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่หน่วยผู้ป่วยนอกประมาณร้อยละ 50 จะเข้าได้กับ bipolar II disorder ภาวะ hypomanic episode ที่เกิดตามหลัง major depressive episode อาจจะเป็นนานเพียง 2 วันก็ได้ bipolar II disorder อีกชนิดหนึ่งที่พบบ่อยคือการที่ major depressive episode เกิดทับซ้อนไปบน cyclothymic disorder ผลก็คือผู้ป่วยอาจจะเป็น hypomanic episode ก่อนหน้า หรือตามหลัง major depressive episode ส่วนช่วงที่คั่นอยู่ตรงกลางระหว่าง episode ที่ติดต่อกันจะเป็น cyclothymia การดำเนินโรคจะไม่เสถียร ความสัมพันธ์กับคนอื่นจะลุ่มๆ ดอนๆ เป็น hypomanic episode บ่อย ขณะที่เป็น hypomania จะมีอาการหงุดหงิด hostile อาจทำให้สับสนกับบุคลิกภาพผิดปกติชนิด borderline การดำเนินโรคที่ไม่เสถียรทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงมากต่อการฆ่าตัวตาย เชื่อว่า bipolar II disorder เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ที่ความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายสูง bipolar II disorder ชนิดที่ major depressive episode เกิดทับซ้อนไปบน cyclothymia เรียกว่า cyclothymic bipolar II หรือ cyclical depression หรือ cyclothymic depression major depressive episode ใน bipolar disorder โดยเฉพาะใน bipolar II disorder จะมีลักษณะ depressive mixed state คือ มีความคิดเร็วมากจนควบคุมไม่ได้ มีแรงขับ ความวู่วามในเรื่องเพศ และเรื่องอื่นๆ เพิ่มขึ้น ภาวะนี้แม้จะไม่รุนแรงเท่ากับ dysphoric mixed state แต่ก็ดื้อต่อการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้า depressive mixed state พบได้ถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วย bipolar II disorder และร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดขั้วเดียว (unipolar) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ต่างมีลักษณะความเป็นสองขั้วในครอบครัวพอๆ กัน ทำให้เข้าใจว่าจำนวน 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดขั้วเดียวจะอยู่ในกลุ่ม bipolar II spectrum[14,15]

Cyclothymic disorder

ลักษณะสำคัญทางคลินิก

เป็น bipolar disorder ที่มีความรุนแรงน้อย มักจะค่อยๆ เป็นก่อนอายุ 21 ปี ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR cyclothymic disorder จะประกอบด้วยการป่วยด้วยอารมณ์ซึมเศร้าแบบ subsyndromal และการป่วยด้วย hypomania โดยการป่วยแต่ละอย่างจะเป็นวงรอบสั้นๆ การดำเนินโรคอาจเป็นแบบต่อเนื่องหรือเป็น episode นอกจากนี้บางช่วงอารมณ์เป็นปกติแต่มักเกิดขึ้นไม่บ่อย ความเครียดที่ไม่รุนแรงก็สามารถทำให้อารมณ์เปลี่ยนแปลงได้ ตัวอย่างได้แก่ ผู้ป่วยจะเศร้ามากๆ จน

แยกตัวเองจากสังคมสัก 2-3 วันแล้วเปลี่ยนขั้ว (switch) ไปเป็นอาการร่าเริงมาก สมาคมกับเพื่อนมาก เป็นราว 2-3 วัน เป็นต้น ปัจจัยทาง circadian อาจเป็นสาเหตุของอารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงง่าย (liability) และเปลี่ยนแปลงได้อย่างสุดขีด เช่น ตอนเช้านอนอารมณ์ยังเป็นปกติ แต่พอตื่นนอนเช้าเกินไปผู้ป่วยก็อาจมีอาการมากจนถึงขั้นอยากจะฆ่าตัวตาย อารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงใน cyclothymia มีสภาพเป็น endoreactive หมายความว่าอารมณ์และพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงเกิดจากชีวภาพในร่างกายมีปฏิกิริยามากเกินไป (endogenous over reactivity) ทำให้เกิดพฤติกรรมรักก็รักเร็วทั้งที่เพิ่งจะคบกัน และนึกจะเลิกก็เลิกอย่างรวดเร็วการที่อารมณ์สลับไปมาทำให้ชีวิตของผู้ป่วย cyclothymia สับสนอลหม่าน (chaos) ขัดแย้งกับคนอื่น สำส่อนทางเพศเป็นพักๆ ความรักมักจะแตกหัก ชีวิตสมรสมักจะล้มเหลว ผลการเรียนและผลการทำงานมักจะไม่เสมอต้นเสมอปลาย มักจะหยิบโหย่ง ผู้ป่วยอาจจะเก่งในหลายๆ เรื่อง แต่ก็ไม่มีเรื่องใดที่นำไปสู่ความสำเร็จ ชีวิตมักจะเลินเล่อ รักง่าย เบื่อง่าย ย้ายถิ่นฐานบ่อย ย้ายที่ทำงานบ่อย เปลี่ยนคนรักง่าย จิตใจเปลี่ยนบ่อย สักพักก็เกิดอาการไม่อยากได้และไม่พึงพอใจ เป็นต้น ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 จะมีการเสพสารเสพติด สาเหตุอย่างหนึ่งของการเสพสารเสพติดคือการพยายามรักษาตนเอง[1,16]

พื้นอารมณ์และขั้วของการเกิดโรค

พื้นอารมณ์

ผู้ป่วย bipolar II disorder มักมีพื้นอารมณ์ชนิด hyperthymic หรือ cyclothymic ส่วน bipolar I disorder นั้นมีบางส่วนที่มีพื้นอารมณ์เป็นอารมณ์ซึมเศร้า ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่เปลี่ยนขั้วไปเป็น bipolar II disorder จะมี trait ทางอารมณ์แบบ energetic-active ที่เรียกว่า hyperthymia หรือแบบเปราะบาง (labile) ที่เรียก cyclothymia

ขั้วของการเกิดโรค

ความหมายดั้งเดิมของคำว่า bipolarity หมายถึงการผลัดกันเป็นระหว่าง manic (หรือ hypomanic) episode และอารมณ์ซึมเศร้า แต่ bipolarity ที่เกิดกับพื้นอารมณ์จะหมายถึงการที่พื้นอารมณ์กลับไปกลับมาระหว่างขั้วที่ตรงข้ามกันเช่นเปลี่ยนจากhyperthytmia เป็น major depression สภาพ bipolarity ทำให้อารมณ์ไม่เสถียร เช่น คนที่ป่วยด้วย depressive episode การมี cyclothymic trait และ hyperthymic trait จะทำให้ bipolar II disorder ไม่เสถียร อาการในขณะที่เป็น depressive episode อาจมีลักษณะปะปนกัน (mixed) ดังนั้นบุตรของผู้ป่วย bipolar disorder ถ้าป่วยครั้งแรกด้วย depressive episode ซึ่งมักจะได้รับการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าจะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงกว่าเด็กที่เริ่มป่วยครั้งแรกเป็น mania หรือ mixed episode ซึ่งมักจะได้รับการรักษาด้วยลิเทียม (lithium) ซึ่งทำหน้าที่ยาทำให้อารมณ์คงที่ได้ดีกว่ายาแก้ซึมเศร้า โดยสรุป การมีพื้นอารมณ์ที่ไม่เสถียรในผู้ป่วย major depressive episode จะชักนำ (predispose) หรือเปิดโอกาสให้ยาแก้ซึมเศร้าได้แสดงฤทธิ์ที่ทำให้อารมณ์แสดงอาการเป็นวงรอบออกมาให้เห็น[17-19]

Rapid cycling bipolar disorder

ลักษณะสำคัญทางคลินิก

rapid cycling bipolar disorder หมายถึง bipolar disorder ที่มีอาการอย่างน้อยปีละ 4 episodes โดย episode ที่เป็นมักจะเป็น major depressive episode และ hypomanic episode อาจมี manic episode ได้ด้วย โอกาสที่อารมณ์เป็นปกติมีน้อย ส่งผลกระทบกระเทือนต่อการงานและความสัมพันธ์กับคนอื่น ลิเทียมและยารักษาโรคจิต (antipsychotics) จะช่วยรักษาโรคนี้ได้บ้าง แต่ยาแก้ซึมเศร้าสามารถชักนำให้เกิด hypomania หรือ manic episode และยิ่งทำให้เกิด rapid cycling ในการบริหารยาแต่ละตัวเพื่อทำให้อารมณ์ของผู้ป่วยเสถียร ได้แก่ ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ยาแก้ซึมเศร้า และยาทำให้อารมณ์คงที่มักบริหารยาได้ยาก จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาแก้ซึมเศร้าเพราะ hypomania ที่ถูกชักนำให้เกิดขึ้นมักจะตามด้วย major depressive episode สำหรับ lamotrigine ซึ่งเป็นยาทำให้อารมณ์คงที่ชนิดใหม่จะช่วยทำให้อารมณ์ซึมเศร้าดีขึ้นและเสถียรขึ้น

ภาวะ rapid cycling มักไม่เกิดใน bipolar I disorder แต่มักเกิดจากพื้นอารมณ์ชนิด cyclothymic ผู้ป่วย

rapid cycler จึงมักเป็น bipolar II disorder ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เป็น rapid cycler ได้แก่ เพศหญิง, ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำอย่างกำกึ่ง (borderline hypothyroidism), ภาวะหมดประจำเดือน (menopause), temporal lobe dysrhythmia, การดื่มสุรา, การใช้ยาคลายความวิตกกังวล, การใช้ยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง, การเสพคาเฟอีน (caffeine abuse), การใช้ยาแก้ซึมเศร้าเป็นเวลานานและใช้มากจนเกินไป[20,21]

Bipolar disorder ชนิดที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ

ลักษณะสำคัญทางคลินิก

bipolar disorder ชนิดที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะเป็น bipolar disorder ที่ยังรู้จักไม่ละเอียด วรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับเรื่องนี้ยังมีน้อย bipolar disorder ที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ ได้แก่

1. ultrarapid cycling หมายถึง bipolar disorder ที่ hypomanic หรือ manic episode กับ depressive episode เปลี่ยนขั้วกันอย่างรวดเร็วแต่ละช่วงอาจจะนานเพียง 2-3 วัน การเปลี่ยนขั้วอาจจะเป็นระเบียบสม่ำเสมอ อาการที่เป็นจะรุนแรงกว่า cyclothymia ผลกระทบด้านต่างๆ จะรุนแรงกว่า แต่ไม่รุนแรงถึงขั้น rapid cycling ความผิดปกติชนิด ultra rapid cycling bipolar รักษาได้ยาก ผู้ป่วยบางคนถึงกับเปลี่ยนแปลงเวลาทำงานโดยจะทำงานในช่วงที่เป็น hypomania ก็มี[22]

2. recurrent brief hypomania หมายถึง cyclothymic depression โดยช่วง hypomania เป็นช่วงสั้นๆ ระยะเวลาน้อยกว่า 4 วัน

3. bipolar III disorder ในขณะนี้คำนี้ยังไม่เป็นคำที่ใช้ในการจำแนกโรคอย่างเป็นทางการ (nosological term) ความเป็น bipolar ของโรคนี้จะอ่อนลง อารมณ์ของผู้ป่วยจะถูกเปลี่ยนขั้วโดยยาแก้ซึมเศร้า ยาทำให้เกิดอารมณ์ hypomania ขึ้น โดยเป็นช่วงสั้นๆ ผู้ป่วยมักจะมีประวัติ bipolar disorder ในครอบครัว พื้นอารมณ์ก่อนป่วยมักจะเป็นแบบเศร้าๆ ยาเป็นปัจจัยที่คอยกระตุ้นทำให้ bipolar diathesis แสดงออก[11]

4. bipolar IV disorder ในขณะนี้คำนี้ยังไม่เป็นคำที่ใช้ในการจำแนกโรคอย่างเป็นทางการ ผู้ป่วยจะมีพื้นอารมณ์แบบสนุกสนาน มีพละกำลังมาก (overenergetic) มองโลกในแง่ดีมากเกินไป (overoptimistic) หรือ hyperthymia ผู้ป่วยมักจะเป็น narcissistic trait ร่วมด้วย ประมาณว่าร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วย major depressive disorder จะเป็น bipolar IV disorder ร่วมด้วย

การวินิจฉัยโรค[6]

ในที่นี้จะบรรยายเกณฑ์การวินิจฉัยความผิดปกติทางอารมณ์ตามเกณฑ์ของ DSM-IV เท่านั้น หากผู้อ่านสนใจเกณฑ์การวินิจฉัยของ ICD-10 โปรดค้นคว้าจากหนังสือที่เกี่ยวข้อง

การวินิจฉัยโรคตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV-TR ประกอบด้วย

1. การวินิจฉัย mood episodes ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์การวินิจฉัย mood episode ชนิดต่างๆ ดังต่อไปนี้คือ major depressive episode, manic episode, mixed episode และ hypomanic episode

2. การวินิจฉัย mood disorders ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์การวินิจฉัย mood disorder ชนิดต่างๆ ดังต่อไปนี้คือ bipolar disorder ชนิด single manic, bipolar disorder ชนิด most recent episode hypomanic, bipolar disorder ชนิด most recent episode manic, bipolar disorder ชนิด most recent episode mixed, bipolar disorder ชนิด most recent episode depressed, bipolar II disorder, cyclothymic disorder และ bipolar disorder ชนิดที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ

3. สำหรับการป่วยครั้งปัจจุบันหรือครั้งล่าสุด (the current หรือ the most recent episode) จะต้องใส่คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้น (specifier) เพื่อบอกลักษณะต่างๆ ดังต่อไปนี้ คือ

3.1 เพื่อบอกสภาพของ mood episode ในขณะนั้น (current) หรือ episode ล่าสุด คำที่ใช้ในการระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้น ได้แก่ ระดับเป็นเล็กน้อย (mild) หรือปานกลาง (moderate) หรือรุนแรงแต่ว่าไม่มีอาการที่เป็นอาการโรคจิต (severe without psychotic

feature) หรือเป็นอย่างรุนแรงและมีอาการโรคจิต (severe with psychotic feature) หรืออยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วน (in partial remission) หรืออยู่ในสภาพหายจากโรคอย่างเต็มที่แล้ว (in full remission) ยกเว้น hypomanic episode และ unspecified mood episode ไม่ต้องระบุด้วยคำข้างต้นนี้

3.2 เพื่อบอกลักษณะสำคัญของ episode ในขณะนั้นหรือ episode ล่าสุด ถ้าในขณะนั้นอยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วนหรือหายจากโรคเต็มที่แล้ว คำที่ใช้ในการระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นได้แก่ เรื้อรัง (chronic) มีอาการ catatonia (with catatonic features) มีอาการ melancholia (with melancholic features) มีอาการไม่เป็นไปตามแบบฉบับ (with atypical features) เริ่มเป็นหลังคลอด (with postpartum onset)

3.3 สำหรับการป่วยที่เป็นการกลับเป็นซ้ำ(recurrent episode) จะต้องมีคำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกลักษณะต่างๆ ดังต่อไปนี้คือ ถ้าการดำเนินโรคยาวนาน (longitudinal) ต้องบอกว่ามีการหายเต็มที่ก่อนจะเป็นครั้งใหม่หรือไม่ (with or without full interepisode recovery) มีอาการตามฤดู (with seasonal pattern) มีวงรอบของการเป็นเร็ว (with rapid cycling) หรือไม่

การบรรยายเกี่ยวกับคำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นจะแทรกตามที่ต่างๆที่เกี่ยวข้อง

ตัวอย่างการเขียนคำวินิจฉัยโรคได้แก่ Bipolar I disorder, most recent episode depressed, severe with psychotic features, with melancholic features, with rapid cycling

ต่อไปนี้จะได้กล่าวถึงเกณฑ์การวินิจฉัย mood episode แต่ละชนิดตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR พร้อมกับคำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้น

การวินิจฉัย Major depressive episode

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. มีอาการดังจะกล่าวต่อไปนี้ 5 ข้อหรือมากกว่า อาการทั้งหมดที่เกิดขึ้นจะต้องเป็นในระยะเวลาเดียวกันและนาน 2 สัปดาห์ติดต่อกันเป็นอย่างน้อย อาการที่เป็นจะต้องทำให้การทำหน้าที่ด้านต่างๆ ของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงไป อาการที่เป็น 5 ข้อหรือมากกว่าดังจะกล่าวนั้นอย่างน้อย 1 ข้อจะต้องเป็นอาการอารมณ์ซึมเศร้า (depressed mood) หรือไม่สนใจไยดี (loss of interest) หรือไม่ดีใจไม่สนุกสนานใดๆ (loss of pleasure) ก็ได้ ทั้งนี้ต้องไม่นับรวมอาการที่เกิดจากโรคทางกายและอาการที่เกิดจากการหลงผิดที่ไม่สอดคล้องอารมณ์ซึมเศร้า (mood-incongruent delusion) หรือประสาทหลอนที่ไม่สอดคล้องอารมณ์ซึมเศร้า (mood-incongruent hallucination) อาการต่างๆ ที่จะนับรวมกันเพื่อให้เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยมีดังต่อไปนี้คือ

1.1 อารมณ์ซึมเศร้าโดยเป็นส่วนใหญ่ของแต่ละวัน และเป็นเกือบทุกวัน โดยผู้ป่วยเป็นผู้บอกความรู้สึกนี้ด้วยตนเอง (เช่น บอกว่าฉันรู้สึกเศร้าหรือรู้สึกอ้างว้าง) หรือบุคคลอื่นสังเกตพบ (เช่น สังเกตพบว่าผู้ป่วยร้องไห้บ่อยมากในพักนี้) ก็ได้ ถ้าผู้ป่วยเป็นเด็กหรือวัยรุ่นอาการในข้อนี้อาจเป็นเพียงอารมณ์หงุดหงิดก็ได้

1.2 ความสนใจไยดีและความรู้สึกดีใจสนุกสนานลดลงอย่างมากในทุกกิจกรรมหรือเกือบทุกกิจกรรมโดยเป็นส่วนใหญ่ของแต่ละวันและเป็นเกือบทุกวันผู้ป่วยเป็นผู้บอกอาการนี้ด้วยตนเองหรือบุคคลอื่นสังเกตพบอาการนี้ก็ได้

1.3 น้ำหนักตัวลดลงโดยไม่ได้เกิดจากการตั้งใจจะลดน้ำหนัก หรือน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงนั้นต้องมากกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักตัวภายในระยะเวลา 1 เดือน อาการในข้อนี้อาจจะเป็นความอยากอาหารลดลงหรือเพิ่มขึ้นก็ได้โดยต้องเป็นเกือบทุกวัน ในผู้ป่วยเด็กอาจจะเป็นน้ำหนักตัวไม่เพิ่มขึ้นตามวัยหรือตามที่คาดว่าจะต้องเพิ่มขึ้น

1.4 นอนไม่หลับหรือนอนมากเกินไปเกือบทุกวัน

1.5 มีอาการกระวนกระวายหรือมีการเชื่องช้าของอาการทางจิตใจและการเคลื่อนไหว โดยเป็นเกือบทุกวัน โดยบุคคลอื่นจะต้องสังเกตได้ด้วยมิใช่เพียงแต่ผู้ป่วยรู้สึกว่าตนเองกระสับกระส่ายหรือทำอะไรช้าลงเท่านั้น

1.6 อ่อนเพลียหรือไม่มีพละกำลัง (loss of

energy) โดยเป็นเกือบทุกวัน

1.7 รู้สึกว่าตนเองไม่มีค่า (worthlessness) หรือรู้สึกว่าตนเองผิด (guilt) อย่างมาก หรือรู้สึกว่าตนเองผิดอย่างมากทั้งที่ไม่สมควรจะรู้สึกอย่างนั้น (inappropriate) ซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นหลงผิดก็ได้ โดยเป็นเกือบทุกวัน อาการในข้อนี้จะต้องไม่ใช่เป็นเพียงการตำหนิตนเองหรือรู้สึกผิดที่ตนเองป่วยเท่านั้น

1.8 ความสามารถในการคิดหรือการมีสมาธิอยู่ที่เรื่องใดเรื่องหนึ่งลดลง หรือไม่สามารถตัดสินใจได้ โดยเป็นเกือบทุกวัน โดยผู้ป่วยเป็นผู้บอกอาการนี้ด้วยตนเองหรือบุคคลอื่นสังเกตพบอาการนี้ก็ได้

1.9 มีความคิดวนเวียนเกี่ยวกับความตาย แต่ไม่ใช่เพียงกลัวตายเท่านั้น อาจจะเป็นความคิดวนเวียนเกี่ยวกับการฆ่าตัวตายโดยยังไม่มีแผนการที่เฉพาะเกิดขึ้น หรือมีการพยายามจะฆ่าตัวตายหรือมีการวางแผนการอย่างเฉพาะเจาะจงเพื่อจะฆ่าตัวตายสำเร็จให้สำเร็จ

2. อาการต่างๆ จะต้องไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย mixed episode

3. อาการต่างๆ ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกทุกข์ทรมานอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกหรือกระทบกระเทือนต่อการทำหน้าที่ทางสังคม ทางอาชีพ หรือหน้าที่ด้านอื่นๆ ที่สำคัญ

4. อาการต่างๆ มิได้เกิดจากฤทธิ์โดยตรงทางสรีรวิทยาของสาร (เช่น ยาและสารเสพติดบางชนิด) หรือโรคทางกาย (เช่น ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ)

5. อาการต่างๆ มิได้เกิดจากความเศร้าโศกอันเนื่องมาจากการตายของคนที่ตนเองรัก (bereavement) ความเศร้าโศกแบบนี้จะต้องหายไปภายใน 2 เดือน ถ้าเป็นนานกว่า 2 เดือน หรืออาการต่างๆ มีความรุนแรงมากจนกระทบกระเทือนการทำหน้าที่ หรือผู้ป่วยมีอาการหมกมุ่นจนถึงขั้นเป็นพยาธิสภาพ โดยเป็นการหมกมุ่นอยู่กับความรู้สึกที่ว่าตนเองไร้ค่า หมกมุ่นเกี่ยวกับความคิดจะฆ่าตัวตาย หรือมีอาการของโรคจิต หรือมีอาการทางจิตใจและการเคลื่อนไหวเชื่องช้าไปหมด เช่นนี้จะเป็น major depressive episode

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกความรุนแรงของโรค/ว่ามีอาการโรคจิต/สภาพการหายจากโรคของโรคสำหรับ major depressive episode ที่เป็น episode ปัจจุบันหรือที่เป็น episode ใหม่ล่าสุด ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยคำต่อไปนี้คือ

1. เป็นเล็กน้อย หมายความว่า ถ้าจำนวนอาการที่ผู้ป่วยเป็นเกินเกณฑ์ที่ต้องการในการวินิจฉัย major depressive episode ไปเพียงเล็กน้อย อาการที่เป็นจะส่งผลกระทบกระเทือนต่อการทำหน้าที่ทางอาชีพหรือทางสังคมหรือต่อความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

2. เป็นปานกลาง หมายความว่า อาการและการส่งผลกระทบกระเทือนต่อการทำหน้าที่ด้านต่างๆ อยู่ระหว่างเป็นเล็กน้อยและเป็นรุนแรง

3. เป็นรุนแรงแต่ไม่มีอาการโรคจิต (severe without psychotic features) หมายความว่ามีอาการเกินเกณฑ์ที่ต้องการในการวินิจฉัยหลายๆ อาการ อาการไม่สบายส่งผลกระทบกระเทือนต่อการทำหน้าที่ทางอาชีพหรือทางสังคม หรือต่อความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นอย่างรุนแรง

4. เป็นรุนแรงและมีอาการโรคจิต (severe with psychotic features) หมายความว่ามีอาการหลงผิด และประสาทหลอนร่วมด้วย ถ้าเป็นไปได้ให้ระบุชนิดดังนี้

4.1 อาการโรคจิตสอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น (mood-congruent psychotic features) หมายความว่า อาการหลงผิดหรือประสาทหลอนมีรายละเอียดที่สอดคล้องกับความนึกคิดที่เป็นแบบฉบับของอารมณ์ซึมเศร้า เช่น รายละเอียดที่เป็นเรื่องเกี่ยวกับตนเองไม่ดี สำนึกผิด ควรถูกลงโทษ หรือมีรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเป็นโรคเกี่ยวกับความตาย nihilism เป็นต้น

4.2 อาการโรคจิตไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น (mood-incongruent psychotic features) หมายความว่า รายละเอียดของอาการหลงผิดหรือประสาทหลอนไม่สอดคล้องกับความนึกคิดที่เป็นแบบฉบับของอารมณ์ซึมเศร้า คือไม่มีรายละเอียดที่เกี่ยวกับสิ่งต่อไปนี้ คือ ตนเองไม่ดี สำนึกผิด ควรถูกลงโทษ หรือไม่มีรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเป็นโรค ความตายหรือ nihilism เป็นต้น อาการหลงผิดหรือประสาทหลอนกลับมีลักษณะต่อไปนี้คือ อาการหลงผิดว่าถูกปองร้ายซึ่งไม่สัมพันธ์หรือไม่เกี่ยวข้องกับความนึกคิดของอารมณ์ซึมเศร้า, หลงผิดว่ามีความคิดของคนอื่นแปลกปลอมเข้าไปอยู่ในความคิด

ของตนเอง (thought insertion), หลงผิดว่าความคิดของตนเองถ่ายทอดออกอากาศได้ (thought broadcasting) และอาการหลงผิดว่าถูกควบคุม (delusion of control) เป็นต้น

5. อยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วน หมายความว่า ยังคงมีอาการของ major depressive episode อยู่ แต่อาการไม่ครบเกณฑ์สำหรับการวินิจฉัยโรค หรือเมื่อสิ้นสุด major depressive episode แล้วช่วงต่อจากนี้ไปผู้ป่วยไม่มีอาการใดๆ ที่มีนัยสำคัญของ major depressive episode อีก แต่ยังนานไม่เกิน 2 เดือน ถ้าเป็น major depressive episode ที่เกิดซ้อนทับไปบน dysthymic disorder เมื่ออาการต่างๆ ไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode ต่อไปอีกแล้ว ก็จะเหลือคำวินิจฉัย dysthymic disorder ไว้เพียงอย่างเดียวเท่านั้น

6. อยู่ในสภาพหายจากโรคเต็มที่ หมายความว่า ช่วง 2 เดือนที่ผ่านไปผู้ป่วยไม่มีอาการและอาการแสดงใดๆ ของ major depressive episode อีก

สามารถใช้คำระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นต่อไปนี้ เป็นเล็กน้อย เป็นปานกลาง เป็นรุนแรงแต่ไม่มีอาการโรคจิต เป็นรุนแรงและมีอาการของโรคจิต ได้เฉพาะกรณีที่อาการในปัจจุบันมีครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode แล้ว สามารถใช้คำระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นต่อไปนี้ อยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วน อยู่ในสภาพหายจากโรคเต็มที่ กับ major depressive episode ที่เป็น episode ล่าสุดใน major depressive disorder และใช้กับ major depressive episode ที่กำลังเป็นอยู่ใน bipolar I disorder และ bipolar II disorder

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกการเป็นเรื้อรัง (chronic) สำหรับ major depressive episode ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

การเป็นเรื้อรัง หมายความว่า มีอาการครบเกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode อย่างต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อยที่สุด 2 ปี

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกว่าเป็นเรื้อรังอย่างนี้ใช้สำหรับ major depressive episode ครั้งปัจจุบันหรือครั้งใหม่ล่าสุดทั้งใน major depressive disorder และใน bipolar I disorder และ bipolar II disorder

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกว่ามีลักษณะของ melancholia (with melancholic features) ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. มีอาการข้อใดข้อหนึ่งเกิดขึ้นในช่วงที่มีอาการรุนแรงที่สุดของ episode ครั้งปัจจุบัน อาการดังกล่าวคือ

ก. ไม่รู้สึกสนุกกับกิจกรรมทุกอย่างหรือเกือบทุกอย่าง

ข. ไม่ตอบสนองใดๆต่อสิ่งเร้าซึ่งแต่เดิมสิ่งเร้าเหล่านั้นสามารถทำให้ผู้ป่วยรู้สึกสนุก หมายความว่า แม้มีบางสิ่งบางอย่างที่ดีๆ เกิดขึ้น ผู้ป่วยก็ไม่รู้สึกดีขึ้นแม้จะเป็นการชั่วคราวก็ตาม

2. มีอาการต่อไปนี้ 3 ข้อหรือมากกว่า

ก. อารมณ์ซึมเศร้ามีลักษณะเฉพาะอย่างชัดเจน (หมายความว่า อารมณ์ซึมเศร้ามีลักษณะที่แตกต่างไปจากความรู้สึกที่เกิดขึ้นภายหลังจากบุคคลที่ผู้ป่วยรักถึงแก่กรรม)

ข. อาการอารมณ์ซึมเศร้ามักจะมีอาการทรุดลงในตอนเช้า

ค. มีอาการตื่นนอนเช้ากว่าปกติ (หมายความว่า ตื่นนอนเช้ากว่าที่เคยตื่นอย่างน้อยที่สุด 2 ชั่วโมง)

ง. มีอาการกระวนกระวายหรือมีการเชื่องช้าของอาการทางจิตใจและการเคลื่อนไหว

จ. เบื่ออาหารหรือน้ำหนักลดอย่างมีนัยสำคัญ

ฉ. รู้สึกผิดหรือสำนึกผิดอย่างมากหรืออย่างไม่สมควรจะเป็น

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกว่ามีลักษณะของ melancholia อย่างนี้ใช้สำหรับ major depressive episode ที่เป็น episode ปัจจุบันหรือ episode ใหม่ล่าสุดใน major depressive disorder และสำหรับ major depressive episode ล่าสุดใน bipolar I disorder และใน bipolar II disorder

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกว่ามีลักษณะอาการที่ไม่เป็นไปตามแบบฉบับ (with atypical

features) ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้

1. มีการตอบสนองทางอารมณ์ (mood reactivity) หมายความว่า ถ้ามีเหตุการณ์ดีๆ เกิดขึ้นหรือทำท่าว่าจะเกิดขึ้นอารมณ์ของผู้ป่วยจะแจ่มใสขึ้น

2. มีอาการต่อไปนี้ 2 ข้อหรือมากกว่า

ก. น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหรืออยากอาหารเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

ข. นอนหลับมากเกินไป

ค. มีอาการหนักตัวหรือหนักตามแขนขา (leaden paralysis)

ง. มีความอ่อนไหวต่อความรู้สึกถูกเกลียดจากบุคคลอื่น โดยอาการอย่างนี้เป็นมานานแล้ว ความรู้สึกอย่างนี้ได้ส่งผลกระทบกระเทือนต่อการทำหน้าที่ทางสังคมหรือทางอาชีพ

3. อาการต่างๆ ต้องไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยว่า มีลักษณะของ melancholia หรือมีลักษณะของ catatonia

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นว่ามีลักษณะอาการที่ไม่เป็นไปตามแบบฉบับจะใช้ต่อเมื่ออาการตามที่บรรยายข้างต้นเป็นอาการเด่นๆ ในช่วง 2 สัปดาห์ที่เพิ่งผ่านไปใหม่ๆ ของ major depressive episode ที่เป็น episode ในขณะปัจจุบันของ major depressive disorder และของ major depressive episode ใน bipolar I disorder, bipolar II disorder แต่ major depressive episode ต้องเป็น mood episode ในขณะนั้น ถ้า mood episode ในขณะปัจจุบันไม่ใช่ major depressive episode จะใช้คำระบุเพื่อให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นข้างต้นกับช่วง 2 สัปดาห์ใดก็ได้ที่อาการไม่เป็นไปตามแบบฉบับเป็นอาการเด่นหรืออาการตามที่บรรยายข้างต้นเป็นอาการเด่นในช่วง 2 ปีที่เพิ่งผ่านไปใหม่ๆ ของ dysthymic disorder

การวินิจฉัย Manic episode

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. เป็นระยะเวลาที่ชัดเจนขึ้นมา (คือเปลี่ยนไปจากเดิม) ที่ผู้ป่วยมีอารมณ์ร่าเริง เบิกบานใจหรือหงุดหงิดผิดปกติและอาการดังกล่าวเป็นอยู่เรื่อยๆ โดยเป็นนานอย่างน้อย 1 สัปดาห์ (หรือเป็นนานเท่าใดก็ได้ถ้ามีความจำเป็นต้องรับผู้ป่วยไว้รักษาภายในโรงพยาบาล)

2. ในระยะเวลาที่อารมณ์ผิดปกติ ผู้ป่วยต้องมีอาการต่อไปนี้ร่วมด้วย 3 ข้อ (หรือมากกว่า) และถ้าอาการในข้อ 1 เป็นอาการหงุดหงิด อาการในข้อนี้จะต้องมี 4 ข้อ อาการจะต้องเป็นอยู่เรื่อยๆ และต้องมีความรุนแรงถึงขั้นมีนัยสำคัญระดับหนึ่ง อาการในข้อนี้ได้แก่

2.1 ความภาคภูมิใจในตนเองมีอาการพองขึ้นหรือรู้สึกว่าตนเองเก่งตนเองสำคัญ

2.2 ความต้องการนอนหลับลดลง เช่น นอนหลับเพียง 3 ชั่วโมงก็รู้สึกว่าได้พักผ่อนเพียงพอแล้ว

2.3 พูดมากกว่าปกติหรือรู้สึกว่ามีความกดดันให้พูดอยู่เรื่อยๆ

2.4 ความคิดแล่นและเปลี่ยนเรื่องเร็วมากจนแต่ละความคิดมีความยาวเพียงสั้นๆ หรือกระท่อนกระแท่น (flight of idea) หรือผู้ป่วยรู้สึกว่าความคิดแล่นฉิว

2.5 วอกแวก หมายความว่า ความสนใจของผู้ป่วยมักจะถูกดึงไปสู่สิ่งเร้าภายนอกที่ไม่เกี่ยวข้องและไม่สำคัญได้ง่าย

2.6 มีกิจกรรมเพิ่มขึ้นโดยเป็นกิจกรรมที่มีเป้าประสงค์ (ไม่ว่าจะเป็นกิจกรรมทางสังคม ทางการงาน ทางการเรียนหรือทางเพศ) หรือมีอาการกระวนกระวายของอาการทางจิตใจและการเคลื่อนไหว

2.7 เข้าไปเกี่ยวข้องกับกิจกรรมที่ชวนให้มีความสุขแต่ก็เกี่ยวข้องมากจนเกินไปและเป็นไปได้อย่างมากที่จะทำให้เกิดผลตามมาที่เจ็บปวด เช่น ซื้อของอย่างเมามันอย่างปราศจากการยับยั้งชั่งใจ มีความต้องการทางเพศมากอย่างโดยไม่ยับยั้งชั่งใจ ลงทุนค้าขายโดยไม่รอบคอบ เป็นต้น

3. อาการต่างๆ จะต้องไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย mixed episode

4. อารมณ์ที่ผิดปกติต้องมีความรุนแรงถึงขั้นกระทบกระเทือนอย่างชัดเจนต่อการทำหน้าที่ทางอาชีพหรือต่อกิจกรรมทางสังคมตามปกติ หรือต่อความสัมพันธ์กับบุคคลอื่น หรือรุนแรงถึงขั้นต้องให้อยู่รับการรักษาภายในโรงพยาบาลเพื่อป้องกันอันตรายต่อตัวผู้ป่วยเองหรือต่อบุคคลอื่นหรือเพราะผู้ป่วยมีอาการโรคจิต

5. อาการต่างๆ มิได้เกิดจากฤทธิ์โดยตรงทางสรีรวิทยาของสาร (เช่น การเสพสารเสพติด หรือยาทางการแพทย์หรือการรักษาอย่างอื่น) หรือโรคทางกาย (เช่น ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง)

ข้อสังเกต ถ้ามีความชัดเจนว่าอาการที่คล้าย mania (manic-like episode) เกิดจากการรักษาทางกายเพื่อรักษาโรคซึมเศร้า เช่น เกิดจากยา ECT หรือเกิดจากการบำบัดด้วยแสง (light therapy) ก็จะไม่นำอาการที่คล้าย mania นั้นไปสู่การวินิจฉัย bipolar I disorder

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกความรุนแรงของโรค/มีอาการโรคจิต/สภาพการหายจากโรคของโรคสำหรับ manic episode ครั้งปัจจุบันหรือที่เป็นครั้งใหม่ล่าสุด ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยคำต่อไปนี้คือ

1. เป็นเล็กน้อย หมายความว่า มีอาการเพียงเข้าเกณฑ์ที่น้อยที่สุดของการวินิจฉัย manic episode เท่านั้น หรือมีอาการเพียง 3-4 อาการเท่านั้น

2. เป็นปานกลาง หมายความว่า มีกิจกรรมเพิ่มขึ้นอย่างสุดขีด หรือการตัดสินใจเสียไป (impaired)

3. เป็นรุนแรงแต่ไม่มีอาการโรคจิต หมายความว่า ต้องคอยควบคุมดูแลเกือบตลอดเวลาเพื่อป้องกันอันตรายทางกายภาพต่อตัวผู้ป่วยเองหรือต่อบุคคลอื่น

4. เป็นรุนแรงและมีอาการโรคจิต หมายความว่า มีอาการหลงผิดและประสาทหลอน (มักจะเป็นประสาทหูหลอน) ร่วมด้วย ถ้าเป็นไปได้ให้ระบุชนิดดังนี้

4.1 อาการโรคจิตสอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น หมายความว่า รายละเอียดของอาการหลงผิด หรือประสาทหลอนสอดคล้องกับความนึกคิดที่เป็นแบบฉบับของ manic episode เช่น พองตนเองว่ามั่งคั่ง พองตนเองว่ามีอำนาจ พองตนเองว่ามีความรู้ พองในเอกลักษณ์ของตนเองหรือว่าตนเองมีความสัมพันธ์เป็นพิเศษกับพระเจ้าหรือบุคคลที่มีชื่อเสียง

4.2 อาการโรคจิตไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น หมายความว่า รายละเอียดของอาการหลงผิดหรือประสาทหลอนไม่สอดคล้องกับความนึกคิดที่เป็นแบบฉบับของ manic episode คือ ไม่มีรายละเอียดที่เกี่ยวกับการพองตนเองว่ามั่งคั่ง พองตนเองว่ามีอำนาจ พองตนเองว่ามีความรู้ พองในเอกลักษณ์ของตนเองหรือพองว่าตนเองมีความสัมพันธ์เป็นพิเศษกับพระเจ้าหรือบุคคลที่มีชื่อเสียง แต่อาการหลงผิดหรือประสาทหลอนกลับมีลักษณะต่อไปนี้ อาการหลงผิดว่าถูกปองร้ายซึ่งไม่สัมพันธ์กับความนึกคิดสำคัญตนเอง หลงผิดว่ามีความคิดของคนอื่นแปลกปลอมเข้าไปอยู่ในความคิดของตนเอง และอาการหลงผิดว่าตนเองถูกควบคุม เป็นต้น

5. อยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วน หมายความว่ายังคงมีอาการของ manic episode อยู่ แต่อาการไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยหรือเมื่อสิ้นสุด manic episode แล้วช่วงต่อจากนี้ผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการของ manic episode อีก แต่ยังนานไม่เกิน 2 เดือน

6. อยู่ในสภาพหายจากโรคเต็มที่ หมายความว่าช่วง 2 เดือนที่ผ่านไป ผู้ป่วยไม่มีอาการและอาการแสดงใดๆ ของ manic episode อีก

การระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นว่าเป็นเล็กน้อย เป็นปานกลาง เป็นรุนแรงแต่ไม่มีอาการของโรคจิต เป็นรุนแรงและมีอาการของโรคจิต ใช้ได้กับ manic episode ครั้งปัจจุบันที่มีอาการครบเกณฑ์ ส่วนคำว่าอยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วน อยู่ในสภาพหายจากโรคเต็มที่ให้ใช้กับ manic episode ที่กำลังเป็นอยู่และใน bipolar disorder

การวินิจฉัย Mixed episode

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. มีอาการที่เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง manic episode และ major depressive episode (ยกเว้นระยะเวลา) โดยเป็นเกือบทุกวันนานอย่างน้อย 1 สัปดาห์

2. อารมณ์ที่ผิดปกติมีความรุนแรงถึงขั้นกระทบกระเทือนอย่างชัดเจนต่อการทำหน้าที่ทางอาชีพ หรือต่อกิจกรรมทางสังคมตามปกติ หรือต่อความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นหรือรุนแรงถึงขั้นต้องให้อยู่รับการรักษาภายในโรงพยาบาลเพื่อป้องกันอันตรายต่อตัวผู้ป่วยเองหรือต่อบุคคลอื่น หรือเพราะผู้ป่วยมีอาการโรคจิต

3. อาการต่างๆ มิได้เกิดจากฤทธิ์โดยตรงทางสรีรวิทยาของสาร (เช่น ยาที่ใช้แล้วทำร้ายสุขภาพหรือยาทางการแพทย์หรือการรักษาอย่างอื่น) หรือโรคทาง

กาย (เช่น ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง)

ข้อสังเกต ถ้าหากมีความชัดเจนว่าอาการที่คล้าย mixed episode (mixed-like episode) เกิดจากการรักษาทางกายเพื่อรักษาโรคซึมเศร้า (เช่น เกิดจากยา เกิดจาก ECT หรือเกิดจากการบำบัดด้วยแสง) ก็จะไม่นำอาการที่คล้าย mixed episode นั้นไปสู่การวินิจฉัยว่าเป็น bipolar I disorder

คำที่ใช้ในระบุเพื่อให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกความรุนแรงของโรค/มีอาการที่เป็นโรคจิต/สภาพการหายจากโรคของโรคสำหรับ mixed episode ที่เป็น episode ปัจจุบัน (หรือ episode ล่าสุด) ประกอบด้วยคำต่อไปนี้คือ

1. เป็นเล็กน้อย หมายความว่า ทั้ง manic episode และ major depressive episode ต่างก็มีจำนวนอาการเข้ากับเกณฑ์ที่น้อยที่สุดสำหรับการวินิจฉัยโรคแต่ละชนิด

2. เป็นปานกลาง หมายความว่าจำนวนอาการและความบกพร่องในหน้าที่อยู่ระหว่างระดับเล็กน้อยกับรุนแรง

3. เป็นรุนแรงแต่ไม่มีอาการโรคจิต หมายความว่าต้องคอยควบคุมดูแลเกือบตลอดเวลาเพื่อป้องกันอันตรายทางกายภาพต่อตัวผู้ป่วยเองหรือต่อบุคคลอื่น

4. เป็นรุนแรงและมีอาการโรคจิต หมายความว่ามีอาการหลงผิดและประสาทหลอน (มักจะเป็นประสาทหูหลอน) ร่วมด้วย ส่วนใหญ่รายละเอียดของอาการหลงผิดหรือประสาทหูหลอนจะสอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็นอยู่ในขณะนั้น

4.1 อาการโรคจิตสอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น หมายความว่า รายละเอียดของอาการหลงผิด หรือประสาทหูหลอนจะสอดคล้องกับการนึกคิดที่เป็น manic episode หรือ depressive episode กล่าวคือ ผู้ป่วยมักจะมีอาการของโรคจิตที่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น ตัวอย่างผู้ป่วยได้ยินเสียงจากสิ่งศักดิ์สิทธิ์คอยบอกผู้ป่วยว่าจะมีงานพิเศษให้ผู้ป่วยทำ ถ้าผู้ป่วยมีอาการหลงผิดหวาดระแวง อาการหวาดระแวงอาจจะเกิดจากการหลงผิดว่ามีคนคอยจะทำร้ายผู้ป่วย ผู้ป่วยเองก็ปักใจเชื่อว่าตัวผู้ป่วยก็สมควรถูกลงโทษเช่นเดียวกัน หรือผู้ป่วยปักใจเชื่อว่าคนคอยจะทำร้ายเพราะว่าผู้ป่วยมีความสัมพันธ์ที่พิเศษอย่างใดอย่างหนึ่งหรือเป็นเพราะว่าผู้ป่วยมีคุณสมบัติที่พิเศษอย่างใดอย่างหนึ่ง

4.2 อาการโรคจิตไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น หมายความว่า รายละเอียดของอาการหลงผิดหรือประสาทหลอนไม่สอดคล้องความนึกคิดที่เป็นแบบฉบับของที่เป็น manic episode หรือ depressive episode ได้แก่ หลงผิดว่ามีความคิดของคนอื่นแปลกปลอมเข้าไปอยู่ในความคิดของตนเอง หลงผิดว่าความคิดของตนเองถ่ายทอดออกอากาศได้ หรือหลงผิดว่าตนเองถูกอิทธิพลที่อยู่นอกตัวควบคุม เป็นต้น อาการเหล่านี้ชี้ว่าการพยากรณ์โรคไม่ดี

5. อยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วน หมายความว่ายังคงมีอาการของ mixed episode อยู่ แต่อาการไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยหรือเมื่อสิ้นสุด mixed episode แล้วช่วงต่อจากนี้ผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการของ mixed episode อย่างมีนัยสำคัญ แต่ยังนานไม่เกิน 2 เดือน

6. อยู่ในสภาพหายจากโรคเต็มที่ หมายความว่าช่วง 2 เดือนที่ผ่านไป ผู้ป่วยไม่มีอาการและอาการแสดงใดๆ ของทั้ง manic episode และ major depressive episode อย่างมีนัยสำคัญ

ข้อสังเกต การระบุอย่างเฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นว่าเป็นเล็กน้อย เป็นปานกลาง เป็นรุนแรงแต่ไม่มีอาการของโรคจิต เป็นรุนแรงแต่มีอาการที่เป็นโรคจิต จะใช้ได้ต่อเมื่อมีอาการต่างๆ จนครบเกณฑ์การวินิจฉัย mixed episode ส่วนคำระบุอย่างเฉพาะเจาะจงว่าอยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วน อยู่ในสภาพหายจากโรคเต็มที่ ใช้ได้กับ mixed episode ใน bipolar I disorder ต่อเมื่อ mixed episode นั้นเป็น mood episode ในขณะปัจจุบันนั้น

การวินิจฉัย Hypomanic episode

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. เป็นช่วงเวลาที่ชัดเจนขึ้นมา (คือเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม) ที่ผู้ป่วยมีอาการอารมณ์ร่าเริง เบิกบานใจหรือหงุดหงิดมากจนผิดปกติเป็นอาการดังกล่าวอยู่เรื่อยๆ นานอย่างน้อยที่สุด 4 วัน ช่วงเวลาอย่างนี้ต้องมีความชัดเจนขึ้นมาจากตอนที่อารมณ์ยังเป็นปกติธรรมดาและ

ไม่เศร้า

2. ในช่วงที่อารมณ์ผิดปกติดังในข้อ 1 ผู้ป่วยจะต้องมีอาการในข้อนี้ 3 ข้อหรือมากกว่า แต่ถ้าอาการในข้อที่ 1 เป็นอาการหงุดหงิด อาการในข้อนี้ควรจะมี 4 ข้อ อาการในข้อนี้จะต้องเป็นอยู่เรื่อยๆ และต้องรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญระดับหนึ่ง อาการต่างๆ ในข้อนี้ ได้แก่

2.1 ความภาคภูมิใจในตนเองมีการพองตนหรือรู้สึกว่าตนเองเก่งหรือสำคัญ (grandiosity)

2.2 ความต้องการนอนหลับลดลง เช่น นอนหลับเพียง 3 ชั่วโมงก็รู้สึกว่าได้พักผ่อนเพียงพอแล้ว

2.3 พูดมากกว่าปกติหรือรู้สึกว่ามีความกดดันให้พูดอยู่เรื่อยๆ

2.4 ความคิดแล่นและเปลี่ยนเรื่องเร็วมากจนแต่ละความคิดมีความยาวเพียงสั้นๆ หรือกระท่อนกระแท่น หรือผู้ป่วยรู้สึกว่าความคิดแล่นฉิวมากๆ

2.5 วอกแวก หมายความว่า ความสนใจของผู้ป่วยมักจะถูกดึงไปสู่สิ่งเร้าภายนอกที่ไม่เกี่ยวข้องและไม่สำคัญได้ง่าย

2.6 มีกิจกรรมเพิ่มขึ้นโดยเป็นกิจกรรมที่มีเป้าประสงค์ (ไม่ว่าจะเป็นกิจกรรมทางสังคม ทางการงาน ทางการเรียนหรือทางเพศ) หรือมีอาการกระวนกระวายของอาการจิตใจและการเคลื่อนไหว

2.7 เข้าไปเกี่ยวข้องจนมากเกินไปกับกิจกรรมที่ชวนให้มีความสุขแต่และเป็นไปได้อย่างมากที่จะทำให้เกิดผลตามมาที่เจ็บปวด เช่น ซื้อของอย่างเมามันปราศจากการยับยั้งชั่งใจ มีความต้องการทางเพศมากโดยไม่ยับยั้งชั่งใจ ลงทุนค้าขายโดยไม่รอบคอบ เป็นต้น

3. ช่วงที่มีอาการตามข้อ 1 และข้อ 2 ทำให้การทำหน้าที่ด้านต่างๆ ของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงไปอย่างไม่ต้องสงสัย ซึ่งไม่ต้องด้วยอัตลักษณ์ของผู้ป่วยในขณะที่ยังเป็นปกติดีอยู่

4. ผู้อื่นสังเกตได้ว่าอารมณ์และการทำหน้าที่ด้านต่างๆ ของผู้ป่วยผิดปกติไป

5. episode ที่เป็นนี้ต้องไม่รุนแรงพอที่จะกระทบกระเทือนอย่างมากมายต่อการทำหน้าที่ทางด้านสังคม หรือการทำหน้าที่ทางอาชีพหรือถึงขั้นทำให้ต้องอยู่รับการรักษาภายในโรงพยาบาลและไม่มีอาการโรคจิต

6. อาการต่างๆ มิได้เกิดจากฤทธิ์โดยตรงทางสรีรวิทยาของสาร (เช่น ยาที่ใช้แล้วทำร้ายสุขภาพ ยาทางการแพทย์หรือการรักษา) หรือโรคทางกาย (เช่น ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง)

ข้อสังเกต ถ้าหากมีความชัดเจนว่าอาการคล้าย hypomania (hypomanic-like episode) เกิดจากการรักษาทางกายเพื่อรักษาโรคซึมเศร้า (เช่น เกิดจากยา เกิดจาก ECT หรือเกิดจากการบำบัดด้วยแสง) ก็จะไม่นำไปสู่การวินิจฉัยการเป็น bipolar II disorder

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นสำหรับ mood episode บางชนิดเพื่อบอกว่ามีลักษณะของ catatonia (with catatonic features) ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

ลักษณะสำคัญทางคลินิกประกอบด้วยอาการต่อไปนี้อย่างน้อยที่สุด 2 อาการคือ

1. มีอาการ motoric immobility เช่น มีอาการ catalepsy (ซึ่งรวมอาการ waxy flexibility ด้วย) หรือมีอาการ stupor

2. motor มีการเคลื่อนไหวมากเกินไปโดยไม่มีวัตถุประสงค์และไม่อยู่ภายใต้อิทธิพลของสิ่งเร้าภายนอกตัว

3. negativism อย่างรุนแรง หมายความว่าต่อต้านหรือดื้อต่อคำสั่งหรือคำชี้แจงทุกกรณีโดยไม่มีวัตถุประสงค์ หรือทำตัวเองให้อยู่ในสภาพแข็งทื่อต่อต้านแรงทั้งหลายที่จะมาเคลื่อนไหวตัวผู้ป่วย หรือมีอาการเป็นใบ้ (mutism)

4. ผู้ป่วยตั้งใจเคลื่อนไหวอย่างพิกลหรือประหลาด เช่น มีอาการ posturing (ตั้งใจอยู่ในท่าที่ไม่เหมาะสมหรือท่าที่วิตถาร) หรือมีอาการเคลื่อนไหวแบบเดิมซ้ำๆ หรือมีอาการ mannerism อย่างเด่นชัด หรือมีอาการ grimace อย่างเด่นชัด

5. มีอาการ echolalia หรือ echopraxia

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกว่ามีลักษณะของ catatonia นี้ใช้สำหรับ major depressive episode, manic episode หรือ mixed episode ที่เป็น episode ปัจจุบันหรือ episode ล่าสุดใน major depressive disorder, bipolar I disorder และ bipolar II disorder

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นสำหรับ mood episode บางชนิดเพื่อบอกว่าเริ่มเป็นหลังคลอด ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ episode นั้นๆ เริ่มเป็นภายใน 4 สัปดาห์หลังคลอด

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นว่าเริ่มเป็นหลังคลอดอย่างนี้ใช้สำหรับ major depressive episode, manic episode, หรือ mixed episode ใน major depressive disorder, bipolar I disorder, bipolar II disorder หรือ brief psychotic disorder

ต่อไปนี้จะได้กล่าวถึงเกณฑ์การวินิจฉัย bipolar disorder แต่ละชนิดพร้อมกับคำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้น

การวินิจฉัย Bipolar I disorder ชนิด single manic episode

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. เป็น manic episode เพียงครั้งเดียว และก่อนหน้านี้ไม่เคยเป็น major depressive episode มาก่อน

2. manic episode ที่เกิดขึ้นจะต้องไม่สามารถอธิบายได้ว่าเกิดจาก schizoaffective disorder และต้องไม่เกิดทับซ้อนไปบนโรคจิตเภท, schizophreniform disorder, delusional disorder หรือโรคจิตที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะเจาะจง

ให้ระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นในกรณีต่อไปนี้

1. mixed ถ้าอาการเข้าได้กับ mixed episode จะเขียนคำวินิจฉัยว่า bipolar I disorder, single manic episode, mixed

2. ถ้าอาการในปัจจุบันครบเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็น manic หรือ mixed episode ก็ให้ระบุสภาพทางคลินิกและ/หรืออาการสำคัญในขณะนั้น ได้แก่

2.1 ระบุว่ารุนแรงน้อย รุนแรงปานกลาง รุนแรงแต่ไม่มีอาการของโรคจิต หรือรุนแรงและมีอาการของโรคจิต

2.2 มีอาการแบบ catatonia

2.3 เริ่มเป็นตอนหลังคลอด

3. ถ้าอาการในปัจจุบันไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็น manic หรือ mixed episode แล้วก็ให้ระบุสภาพทางคลินิกของ bipolar I disorder ในขณะนั้น ได้แก่

3.1 อยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วนหรือหายจากโรคเต็มที่

3.2 มีอาการแบบ catatonia

3.3 เริ่มเป็นตอนหลังคลอด

การวินิจฉัย Bipolar I disorder ชนิด most recent episode manic

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. ปัจจุบันกำลังเป็น manic episode (หรือล่าสุดเป็น manic episode)

2. ก่อนหน้านี้จะต้องเคยเป็น major depressive episode, manic episode, หรือ mixed episode อย่างใดอย่างหนึ่งอย่างน้อยที่สุด 1 ครั้ง

3. mood episode ตามเกณฑ์ข้อ 1 และข้อ 2 จะต้องไม่สามารถอธิบายได้ว่าเกิดจากschizoaffective disorder และต้องไม่เกิดทับซ้อนไปบนโรคจิตเภท, schizophreniform disorder, delusional disorder หรือโรคจิตที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะเจาะจง

4. ถ้าอาการในปัจจุบันครบเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็น manic episode ก็ให้ระบุสภาพทางคลินิกและหรืออาการสำคัญในขณะนั้น

4.1 ระบุว่ารุนแรงน้อย รุนแรงปานกลาง รุนแรงแต่ไม่มีอาการของโรคจิต หรือรุนแรงและมีอาการของโรคจิต

4.2 มีอาการแบบ catatonia

4.3 เริ่มเป็นตอนหลังคลอด

5. ถ้าอาการในปัจจุบันไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็น manic episode แล้วก็ให้ระบุสภาพทางคลินิกของ bipolar I disorder และ/หรืออาการสำคัญของ manic episode ล่าสุดดังนี้

5.1 อยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วนหรือหายจากโรคเต็มที่

5.2 มีอาการแบบ catatonia

5.3 เริ่มเป็นตอนหลังคลอด

6. ให้ระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นดังต่อไปนี้

6.1 ระบุการดำเนินโรคระยะยาวว่าช่วงที่คั่นอยู่ระหว่าง episode ของ 2 episodes สุดท้ายนั้นผู้ป่วยหายดีหรือไม่หายดี

6.2 มีการเป็นตามฤดูกาล (ใช้กับ major depressive episode เท่านั้น)

6.3 วงรอบของการเป็นเร็ว

การวินิจฉัย Bipolar I disorder ชนิด most recent episode hypomanic

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. ปัจจุบันกำลังเป็น hypomanic episode (หรือล่าสุดเป็น hypomanic episode)

2. ก่อนหน้านี้อย่างน้อยที่สุดจะต้องเคยเป็น manic episode 1 ครั้งหรือ mixed episode อย่างน้อย 1 ครั้ง

3. อาการทางอารมณ์ทำให้เกิดความทุกข์ทรมานทางคลินิกจนมีนัยสำคัญหรือส่งผลกระทบต่อการทำหน้าที่ทางสังคม อาชีพ หรือการทำหน้าที่ด้านอื่นๆ ที่สำคัญ

4. mood episode ตามเกณฑ์ข้อ 1 และข้อ 2 จะต้องไม่สามารถอธิบายได้ว่าเกิดจาก schizoaffective disorder และต้องไม่เกิดทับซ้อนไปบนโรคจิตเภท schizophreniform disorder, delusional disorder หรือโรคจิตที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะเจาะจง

5. ให้ระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นดังต่อไปนี้

5.1 ระบุการดำเนินโรคระยะยาวว่าช่วงที่คั่นอยู่ระหว่าง episode ของ 2 episodes สุดท้ายว่าผู้ป่วยหายดีหรือไม่หายดี

5.2 มีการเป็นตามฤดูกาล (ใช้กับ major depressive episode เท่านั้น)

5.3 วงรอบของการเป็นเร็ว

การวินิจฉัย Bipolar I disorder ชนิด most recent episode mixed

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. ปัจจุบันกำลังเป็น mixed episode (หรือล่าสุดเป็น mixed episode)

2. ก่อนหน้านี้ อย่างน้อยที่สุดเคยเป็น major depressive episode 1 ครั้ง หรือ manic episode 1 ครั้ง หรือ mixed episode 1 ครั้ง

3. mood episode ตามเกณฑ์ข้อ 1 และข้อ 2 จะต้องไม่สามารถอธิบายได้ว่าเกิดจาก schizoaffective disorder และต้องไม่เกิดทับซ้อนไปบนโรคจิตเภท schizophreniform disorder, delusional disorder หรือโรคจิตที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะเจาะจง

4. ถ้าอาการในปัจจุบันครบเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็น mixed episode ก็ให้ระบุสภาพทางคลินิกและ/หรืออาการสำคัญในขณะนั้น ดังนี้

4.1 ระบุว่ารุนแรงน้อย รุนแรงปานกลาง รุนแรงแต่ไม่มีอาการของโรคจิต หรือรุนแรงและมีอาการของโรคจิต

4.2 มีอาการแบบ catatonia

4.3 เริ่มเป็นตอนหลังคลอด

5. ถ้าอาการในปัจจุบันไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็น mixed episode แล้วก็ให้ระบุสภาพทางคลินิกของ bipolar disorder และ/หรืออาการสำคัญของ mixed episode ล่าสุดดังนี้

5.1 อยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วนหรือหายจากโรคเต็มที่

5.2 มีอาการแบบ catatonia

5.3 เริ่มเป็นตอนหลังคลอด

6. ให้ระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นดังต่อไปนี้

6.1 ระบุการดำเนินโรคระยะยาวว่าช่วงที่คั่นอยู่ระหว่าง episode ของ 2 episodes สุดท้ายนั้นผู้ป่วยหายดีหรือไม่หายดี

6.2 มีการเป็นตามฤดูกาล (ใช้กับ major depressive episode เท่านั้น)

6.3 วงรอบของการเป็นเร็ว

การวินิจฉัย Bipolar I disorder ชนิด most recent episode depressed

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. ปัจจุบันกำลังเป็น major depressive epi-

sode (หรือล่าสุดเป็น major depressive episode)

2. ก่อนหน้านี้ อย่างน้อยที่สุดเคยเป็น manic episode 1 ครั้งหรือ mixed episode 1 ครั้ง

3. mood episode ตามเกณฑ์ข้อ 1 และข้อ 2 จะต้องไม่สามารถอธิบายได้ว่าเกิดจาก schizoaffective disorder และต้องไม่เกิดทับซ้อนไปบนโรคจิตเภท, schizophreniform disorder, delusional disorder หรือโรคจิตที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะเจาะจง

4. ถ้าอาการในปัจจุบันครบเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็น major depressive episode ก็ให้ระบุสภาพทางคลินิกและ/หรือในขณะนั้นดังนี้

4.1 ระบุว่ารุนแรงน้อย รุนแรงปานกลาง รุนแรงแต่ไม่มีอาการของโรคจิต หรือรุนแรงและมีอาการของโรคจิต

4.2 เป็นเรื้อรัง

4.3 มีอาการแบบ catatonia

4.4 มีอาการแบบ melancholia

4.5 มีอาการไม่เป็นไปตามแบบฉบับ

4.6 เริ่มเป็นตอนหลังคลอด

5. ถ้าอาการในปัจจุบันไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็น major depressive episodeแล้วก็ให้ระบุสภาพทางคลินิกของ bipolar I disorder และ/หรืออาการสำคัญของ major depressive episode ล่าสุดดังนี้

5.1 อยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วนหรือหายจากโรคเต็มที่

5.2 เป็นเรื้อรัง

5.3 มีอาการแบบ catatonia

5.4 มีอาการแบบ melancholia

5.5 มีอาการไม่เป็นไปตามแบบฉบับ

5.6 เริ่มเป็นตอนหลังคลอด

6. ให้ระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นดังต่อไปนี้

6.1 ระบุการดำเนินโรคระยะยาวว่าช่วงที่คั่นอยู่ระหว่าง episode ของ 2 episodes สุดท้ายนั้นผู้ป่วยหายดีหรือไม่หายดี

6.2 มีการเป็นตามฤดูกาล (ใช้กับ major depressive episode เท่านั้น)

6.3 วงรอบของการเป็นเร็ว

การวินิจฉัย Bipolar disorder ชนิด most recent episode unspecified

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. ปัจจุบัน (หรือล่าสุด) มีการอาการตามเกณฑ์ของ manic episode หรือ hypomanic episode หรือ mixed episode หรือ major depressive episode อย่างใดอย่างหนึ่ง ยกเว้นระยะเวลาที่มีอาการยังไม่เข้าเกณฑ์

2. ก่อนหน้านี้ อย่างน้อยที่สุดเคยเป็น manic episode 1 ครั้งหรือ mixed episode 1 ครั้ง

3. อาการของอารมณ์ทำให้เกิดความทุกข์ทรมานทางคลินิกจนมีนัยสำคัญหรือส่งผลกระทบต่อการทำหน้าที่ทางสังคม อาชีพ หรือการทำหน้าที่ด้านอื่นๆ ที่สำคัญ

4. อาการทางอารมณ์ตามเกณฑ์ข้อ 1 และข้อ 2 จะต้องไม่สามารถอธิบายได้ว่าเกิดจาก schizoaffective disorder และต้องไม่เกิดทับซ้อนไปบนโรคจิตเภท, schizophreniform disorder, delusional disorder หรือโรคจิตที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะเจาะจง

5. อาการทางอารมณ์ตามเกณฑ์ข้อ 1 และข้อ 2 จะต้องไม่เกิดจากฤทธิ์โดยตรงทางสรีรวิทยาของสาร (เช่น ยาที่ใช้แล้วทำร้ายสุขภาพหรือยาทางการแพทย์หรือการรักษาอื่นๆ) หรือโรคทางกาย (เช่น ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง)

6. ให้ระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นดังต่อไปนี้

6.1 ระบุการดำเนินโรคระยะยาวว่าช่วงที่คั่นอยู่ระหว่าง episode ของ 2 episodes สุดท้ายนั้นผู้ป่วยหายดีหรือไม่หายดี

6.2 มีการเป็นตามฤดูกาล (ใช้กับ major depressive episode เท่านั้น)

6.3 วงรอบของการเป็นเร็ว

การวินิจฉัย Bipolar II disorder

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประด้วยด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. เป็น (หรือมีประวัติว่าเคยเป็น) major depressive episode 1 episode หรือมากกว่านี้

2. เป็น (หรือมีประวัติว่าเคยเป็น) hypomanic episode อย่างน้อยที่สุด 1 episode

3. ไม่เคยเป็น manic episode หรือ mixed episode มาก่อน

4. อาการทางอารมณ์ตามข้อ 1 และข้อ 2 จะต้องไม่สามารถอธิบายได้ว่าเกิดจาก schizoaffective disorder และต้องไม่เกิดทับซ้อนไปบนโรคจิตเภท, schizophreniform disorder, delusional disorder หรือโรคจิตที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะเจาะจง

5. อาการที่เป็นทำให้เกิดความทุกข์ทรมานทางคลินิกจนมีนัยสำคัญหรือส่งผลกระทบต่อการทำหน้าที่ทางสังคม อาชีพ หรือการทำหน้าที่ด้านอื่นๆ ที่สำคัญ

6. ให้ระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นดังต่อไปนี้

6.1 hypomanic ถ้าปัจจุบัน (หรือล่าสุด) กำลังเป็น hypomanic episodes

6.2 depressed ถ้าปัจจุบัน (หรือล่าสุด) กำลังเป็น major depressive episode

7. ถ้าอาการในปัจจุบันครบเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็น major depressive episode ก็ให้ระบุสภาพทางคลินิกและ/หรืออาการสำคัญในขณะนั้นดังนี้

7.1 ระบุว่ารุนแรงน้อย รุนแรงปานกลาง รุนแรงแต่ไม่มีอาการของโรคจิต หรือรุนแรงและมีอาการของโรคจิต

7.2 เป็นเรื้อรัง

7.3 มีอาการแบบ catatonia

7.4 มีอาการแบบ melancholia

7.5 มีอาการไม่เป็นไปตามแบบฉบับ

7.6 เริ่มเป็นตอนหลังคลอด

8. ถ้าอาการในปัจจุบันไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็น hypomanic episode หรือ major depressive episode แล้วก็ให้ระบุสภาพทางคลินิกของ bipolar II disorder และ/หรือระบุอาการสำคัญของ major depressive episode ล่าสุด (กรณีที่เป็น mood episode ล่าสุดเท่านั้น)

8.1 อยู่ในสภาพหายจากโรคบางส่วนหรือหายจากโรคเต็มที่

8.2 เป็นเรื้อรัง

8.3 มีอาการแบบ catatonia

8.4 มีอาการแบบ melancholia

8.5 มีอาการไม่เป็นตามแบบฉบับ

8.6 เริ่มเป็นตอนหลังคลอด

9. ให้ระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นดังต่อไปนี้

9.1 ระบุการดำเนินโรคระยะยาวว่าช่วงที่คั่นอยู่ระหว่าง episode ของ 2 episodes สุดท้ายนั้นผู้ป่วยหายดีหรือไม่หายดี

9.2 มีการเป็นตามฤดูกาล (ใช้กับ major depressive episode เท่านั้น)

9.3 วงรอบของการเป็นเร็ว

การวินิจฉัย Bipolar disorder ที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

bipolar disorder ที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะเป็นความผิดปกติที่มีลักษณะของ bipolar แต่ก็ไม่เข้าเกณฑ์ว่าจะเป็น bipolar disorder ชนิดใดชนิดหนึ่ง ตัวอย่างได้แก่

1. มีการเปลี่ยนขั้วกันระหว่างอาการ mania และอารมณ์ซึมเศร้าอย่างรวดเร็ว (หลายวัน) อาการเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยอยู่แต่ระยะเวลาที่เป็นไม่เข้ากับ manic episode หรือ hypomanic episode หรือ major depressive episode

2. เป็น hypomanic episode เป็นๆ หายๆ โดยไม่มีช่วงที่มีอาการเศร้าคั่นอยู่

3. เป็น manic episode หรือ mixed episode ที่เกิดทับซ้อนไปบน delusional disorder, residual schizophrenia, หรือโรคจิตที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ

4. ความบ่อยของ hypomanic episodeและอาการเศร้าอย่างเรื้อรังมีน้อยมากจนไม่เหมาะที่จะวินิจฉัยว่าเป็น cyclothymic disorder

5. แพทย์สรุปว่าผู้ป่วยเป็น bipolar disorder แต่ไม่สามารถระบุได้ว่าเป็นปฐมภูมิ (primary) หรือเกิดจากโรคทางกาย หรือเกิดจากสาร

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกการ ดำเนินโรคแบบระยะยาว (longitudinal course) ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไป

นี้คือ

1. มีการหายเต็มที่ก่อนเป็นครั้งใหม่ (with interepisode recovery) หมายความว่า mood episodes 2 ครั้งใหม่ล่าสุดถูกคั่นด้วยช่วงที่หายจากโรคเต็มที่

2. ไม่หายเต็มที่ก่อนเป็นครั้งใหม่ (without full interepisode recovery) หมายความว่า mood episodes 2 ครั้งใหม่ล่าสุดถูกคั่นด้วยช่วงที่ไม่หายจากโรคเต็มที่

ซึ่งสามารถใช้คำระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นข้างต้นกับ recurrent major depressive disorder หรือ bipolar I disorder และ bipolar II disorder

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกว่ามีการเป็นโรคตามฤดูกาล ตามเกณฑ์ของ DSM-IV ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. มีความสัมพันธ์ด้านเวลาอย่างสม่ำเสมอระหว่างการเริ่มเป็น major depressive episode ใน major depressive disorder, recurrent, หรือ bipolar I disorder หรือ bipolar II disorder กับเวลาใดเวลาหนึ่งในรอบปี ตัวอย่างเช่น เป็น major depressive episode อย่างสม่ำเสมอในฤดูใบไม้ร่วงหรือฤดูหนาว เป็นต้น

ข้อนี้จะไม่ได้หมายถึงการเป็น major depressive episode ที่เกิดจากความเครียดทางจิตสังคมที่มีความสัมพันธ์กับฤดูกาล เช่น major depressive episode ที่เกิดจากการว่างงานที่มักเกิดขึ้นในฤดูหนาว

2. เวลาหายก็หายอย่างเต็มที่ (หรืออาการเปลี่ยนจาก depressive episode เป็น manic episode หรือเป็น hypomanic episode) ณ เวลาที่เฉพาะในรอบปี ตัวอย่างเช่น major depressive episode หายไปในฤดูใบไม้ผลิ เป็นต้น

3. ในรอบ 2 ปีที่แล้วมีการป่วยด้วย major depressive episode จำนวน 2 episodes ที่สัมพันธ์ทางด้านเวลากับฤดูกาล ตามที่กำหนดไว้ในข้อที่ 1 และข้อที่ 2 และต้องไม่มีการป่วยด้วย major depressive episode ที่ไม่สัมพันธ์กับฤดูกาลอยู่ในช่วง 2 ปีที่ว่านี้

4. ในชีวิตของคนนั้นจะต้องป่วยด้วย seasonal major depressive episode (ตามที่บรรยายไว้ข้างต้น) ด้วยจำนวน episode ที่มากกว่า nonseasonal major depressive episode

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกว่ามีการเป็นโรคตามฤดูกาลอย่างนี้ใช้สำหรับการบอกรูปแบบการป่วยของ major depressive episode ใน major depressive disorder, recurrent และใน bipolar I disorder และ bipolar II disorder

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกว่าวงรอบของการเป็นเร็ว ตามเกณฑ์ของ DSM-IV ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

อย่างน้อยที่สุดจะต้องป่วยด้วยความผิดปกติทางอารมณ์ 4 episodes ในรอบ 12 เดือนที่แล้ว ความผิดปกติทางอารมณ์จะเป็นแบบใดก็ได้ แต่จะต้องมีอาการครบตามเกณฑ์ของการวินิจฉัยความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดนั้น เช่น major depressive episode, manic episode, mixed episode หรือ hypomanic episode ความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดต่างๆ จะเรียงกันอย่างไรก็ได้และที่คั่นอยู่ระหว่าง episode คือช่วงที่มีการหายจากโรคอย่างเต็มที่หรือหายจากโรคบางส่วนก็ได้ โดยช่วงอย่างนี้นานอย่างน้อยที่สุด 2 เดือน หรือเป็นการเปลี่ยนจาก episode หนึ่งไปสู่ episode ที่ตรงกันข้าม เป็นต้น

คำที่ใช้เพื่อระบุให้เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นเพื่อบอกว่ารอบของการเป็นเร็วนี้ ใช้สำหรับ bipolar I disorder และ bipolar II disorder

การวินิจฉัย Cyclothymic disorder

ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR ประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้คือ

1. เป็นเวลานานอย่างน้อยที่สุด 2 ปี (หรืออย่างน้อยที่สุด 1 ปี สำหรับเด็กและวัยรุ่น) ที่หลายช่วงในรอบ 2 ปีนั้นผู้ป่วยเป็น hypomanic episode และหลายช่วงในรอบ 2 ปี เดียวกันนั้นที่ผู้ป่วยมีอาการอารมณ์ซึมเศร้าแต่ยังไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode

2. ในช่วง 2 ปีที่ไม่สบายในข้อ 1 (หรือ 1 ปีสำหรับเด็กและวัยรุ่น) ผู้ป่วยอาจมีบางช่วงที่ไม่เป็นทั้ง hypomania และไม่เป็นอารมณ์ซึมเศร้าตามข้อ 1 แต่ว่าแต่ละช่วงที่สบายอย่างนี้ต้องไม่นานเกิน 2 เดือน

3. ในช่วง 2 ปีแรก (หรือ 1 ปีสำหรับเด็กและวัยรุ่น) ที่ไม่สบายจะต้องไม่มีช่วงใด ที่มีอาการถึงขั้น ma-

jor depressive episode หรือ manic episode หรือ mixed episode

ภายหลังการเป็น cyclothymic disorder 2 ปีแรกผ่านไป ผู้ป่วยอาจจะเป็น manic episode หรือ mixed episode ซ้อนทับ เช่นนี้ให้วินิจฉัยทั้ง bipolar I disorder และ cyclothymic disorder หรืออาจเป็น major depressive episode ซ้อนทับ กรณีอย่างนี้ให้วินิจฉัย bipolar II disorder และ cyclothymic disorder

4. อาการตามเกณฑ์การวินิจฉัยข้อแรกต้องไม่เกิดจาก schizoaffective disorder และต้องไม่เกิดซ้อนทับไปบนจิตเภท schizophreniform disorder, delusional disorder หรือโรคจิตที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ อาการมิได้เกิดจากฤทธิ์โดยตรงทางสรีรวิทยาของสาร (ยาที่ใช้แล้วทำร้ายสุขภาพหรือยาในทางการแพทย์) หรือโรคทางกาย (เช่น ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง)

5. อาการทำให้เกิดความทุกข์ทรมานอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก หรือกระทบกระเทือนต่อการทำหน้าที่ทางสังคม ทางอาชีพ หรือการทำหน้าที่ที่สำคัญด้านอื่นๆ

การวินิจฉัยแยกโรค[1,6]

การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Major depressive episode

1. โรคทางกายและยา อาการไม่สบายทางกายพบในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าได้บ่อย ตัวอย่างได้แก่ การที่ hypothalamus ผิดปกติไปในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะทำให้เกิดการรบกวนของอาการทาง vegetative การมีการตื่นตัวของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic arousal) ทำให้ผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีอาการใจสั่น เหงื่อออก และปวดศีรษะ เป็นต้น จึงต้องใส่ใจว่าอาการทางกายในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะเกิดจากโรคทางกายได้หรือไม่ แต่ถ้าอารมณ์ซึมเศร้าเกิดในขณะที่มีโรคทางกาย การวินิจฉัยว่าอารมณ์ซึมเศร้านั้นเป็นโรคซึมเศร้าแท้ๆ จะไม่ง่ายเสมอไป ก่อนที่จะวินิจฉัยว่าเป็นโรคซึมเศร้า แพทย์จะต้องแน่ใจว่า 1. การที่ผู้ป่วยทำหน้าที่ด้านต่างๆ ไม่ได้นั้น ไม่ได้เกิดจากโรคทางกาย 2. อาการแสดงต่างๆ ทาง vegetative เช่น รับประทานอาหารไม่ได้ น้ำหนักตัวลด ไม่ได้เกิดจากโรคทางกาย 3. อาการเจ็บปวดและไม่สบายตัว ไม่สบายใจ ไม่ได้เกิดจากโรคทางกายและไม่ได้เกิดจากทุกข์ที่ไม่พึงประสงค์จากความเครียด และ 4. สภาพขวัญและกำลังใจที่หายไปไม่ได้เกิดจากการที่ต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล

อารมณ์ซึมเศร้าต่อไปนี้ ควรตระหนักว่าผู้ป่วยที่มีโรคทางกายนั้นอาจจะกำลังเป็น depressive episode ด้วย ได้แก่ อาการ anhedonia ชนิดที่คงอยู่นาน อารมณ์ซึมเศร้าร่วมกับร้องไห้บ่อย มีการเชื่องช้าหรืออาการกระวนกระวายของอาการทางจิตใจและการเคลื่อนไหว ไม่สามารถตัดสินใจอะไรได้ ปักใจเชื่อว่าตนเองล้มเหลว รู้สึกว่าตนเองไม่มีค่า รู้สึกผิด มีความคิดว่าจะฆ่าตัวตาย ไม่ร่วมมือร่วมใจกับการรักษา ผู้ป่วยสูงอายุที่พร่ำบ่นว่าวิตกกังวล อ่อนเพลีย จำไม่ได้ ปวดตามเนื้อตามตัว มีอาการต่างๆ ของ hypochondriacal ดื้อ (negativistic) ชวนทะเลาะ ไม่ยอมรับประทานอาหาร และไม่ยอมดื่มน้ำแม้ว่าโรคทางกายจะยังดีพอใช้อยู่ ผู้ป่วยที่เคยเป็น major depressive episode และเคยดีขึ้นด้วยยาแก้ซึมเศร้า อยู่ต่อมาถ้าอาการซึมเศร้ากลับไม่ดีขึ้นแม้จะรักษาด้วยยาขนาดเดียวกัน หรือให้ยาในขนาดเล็กน้อยก็ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการกระวนกระวาย มึนงง depersonalization และ illusion ก็ควรตระหนักว่าในขณะนั้นผู้ป่วยอาจจะเป็นโรคมะเร็งในที่ใดที่หนึ่งซึ่งโดยมากมักในช่องท้องหรือสมอง

การแยกแยะว่าอารมณ์ซึมเศร้าเกิดจากสาเหตุอะไรจึงต้องอาศัยการสัมภาษณ์ประวัติ ตรวจร่างกาย รวมทั้งการตรวจร่างกายทางระบบประสาท การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เป็นปกติกิจ เช่น CBC การตรวจปัสสาวะ การตรวจทางห้องปฏิบัติการเฉพาะ เช่น การทดสอบหน้าที่ของต่อมไทรอยด์ ต่อมหมวกไต เป็นต้น

ในที่นี้จะแยกบรรยายในโรคทางกายและยาที่อาจจะทำให้เกิดอารมณ์ซึมเศร้าร่วมด้วย ดังต่อไปนี้

1.1 โรคทางระบบประสาท ที่มีอาการอารมณ์ซึมเศร้าร่วมด้วยบ่อยที่สุด คือ โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) โรคสมองเสื่อม (dementia) เช่น โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) โรคลมชัก (epilepsy) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และโรคเนื้องอกสมอง

- โรคพาร์กินสัน ร้อยละ 50-75 ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันมีอารมณ์ซึมเศร้าอย่างชัดเจน อารมณ์ซึมเศร้านี้มักจะหายดีด้วยยาแก้ซึมเศร้าหรือ ECT

• โรคสมองเสื่อม ภาวะ pseudodementia ในอารมณ์ซึมเศร้าต่างจากโรคสมองเสื่อมดังนี้ อาการ cognition บกพร่องในอารมณ์ซึมเศร้าจะเริ่มเป็นอย่างปัจจุบัน อาการจะแปรผันระหว่างวัน (diurnal variation) ซึ่งโรคสมองเสื่อมจริงๆ จะไม่แปรผัน ผู้ป่วย major depressive episode ที่มีอาการ cognition บกพร่องจะไม่พยายามตอบคำถาม มักตอบเพียงว่าไม่ทราบ ขณะที่ผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมจะ confabulate นอกจากนี้ ผู้ป่วย major depressive episode มักจะบกพร่องทั้งความจำเก่าและความจำใหม่ แต่ผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมจะบกพร่องที่ความจำใหม่มากกว่าความจำเก่า นอกจากนี้ผู้ป่วย major depressive episode มักจะมีอาการอื่นๆ ของอารมณ์ซึมเศร้าร่วมด้วย เช่น อาการตำหนิตนเอง เป็นต้น

• โรคลมชัก ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะระหว่างชัก (interictal phase) ของโรคลมชักชนิดกลีบขมับ (temporal lobe epilepsy) อาจจะมีอาการที่คล้ายโรคซึมเศร้าโดยเฉพาะถ้าจุดที่ทำให้เกิดของการชักอยู่ที่สมองซีกขวา

• โรคหลอดเลือดสมอง อารมณ์ซึมเศร้าเป็นอาการแทรกซ้อนที่พบบ่อยโดยเฉพาะโรคหลอดเลือดสมองที่เป็นกับสมองส่วนหน้าและซีกซ้าย อารมณ์ซึมเศร้ามักเกิดภายใน 2 ปี หลังจากเริ่มเป็นโรคหลอดเลือดสมอง อารมณ์ซึมเศร้าที่เป็นตามหลังโรคหลอดเลือดสมองมักหายดีด้วยยาแก้ซึมเศร้า

• โรคเนื้องอกสมอง เนื้องอกสมองกลีบขมับและส่วน diencephalon มักทำให้เกิดอารมณ์ซึมเศร้า

1.2 โรคทางกายอื่นๆ ที่ทำให้เกิดอารมณ์ซึมเศร้าร่วมด้วย ได้แก่ mononucleosis, acquired immune deficiency syndrome (AIDS) general paresis, toxoplasmosis, influenza, viral pneunonia

1.3 ยา ยาที่ทำให้เกิดอารมณ์ซึมเศร้ามีมากมายหลายชนิด ได้แก่ ยาคุมกำเนิดชนิด steroidal, reserpine, α-methyldpa, ยาฆ่าแมลงชนิด anticholinesterase, ภาวะที่กำลังถอนแอมเฟตามีนหรือโคเคน, ภาวะที่กำลังถอนสุราหรือยาสงบประสาทหรือยานอนหลับ, cimetidine, indomethacin, ยารักษาโรคจิตกลุ่ม phenothiazine, thallium, ปรอท, cycloserine vincristine, vinblastine, interferon

1.4 โรคต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ได้แก่ ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ, ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง, ภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูง (hyperparathyroidism), hypopituitarism, Addison's disease, Cushing's syndrome และเบาหวาน

1.5 โรคที่เกี่ยวกับ collagen ได้แก่ rheumatoid arthritis และ systemic lupus erythrematosus (SLE)

1.6 โรคที่เกี่ยวกับโภชนาการ ได้แก่ pellagra และโลหิตจางชนิด pernicious (pernicious anemia)

2. โรคทางจิตเวช โรคทางจิตเวชหลายชนิดมีอาการอารมณ์ซึมเศร้าร่วมด้วย ได้แก่

2.1 โรควิตกกังวลที่มีอารมณ์ซึมเศร้าร่วมด้วย (anxiety disorder with depression) การวินิจฉัยแยกโรคซึมเศร้าที่มีความวิตกกังวลรุนแรง (depressive disorder with marked anxiety) ออกจากโรควิตกกังวลที่มีอารมณ์ซึมเศร้าอาจจะกระทำได้ยากและต้องอาศัยการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ กล่าวคือ โรคซึมเศร้าจะให้ผลการทดสอบ dexamethasone suppression test ผิดปกติ ระยะ REM latency สั้นลง การทดสอบ lactate infusion test ให้ผลลบ

2.2 uncomplicated bereavement เป็นภาวะเศร้าสลดที่ได้สัดส่วนกับการสูญเสียบุคคลที่เป็นที่รัก ภาวะนี้เป็นปฏิกิริยาปกติไม่จัดเป็นความผิดปกติทางจิต แต่อย่างไร อาการที่เกิดขึ้นคือ อารมณ์ซึมเศร้าและอาการร่วมอย่างอื่น เช่น ไม่อยากอาหาร น้ำหนักลด นอนไม่หลับ มีบุคคลบางคนที่อาการ bereavement มีความรุนแรงและนานจนเป็นโรคซึมเศร้า เช่นนี้ให้เรียกว่า bereavement complicated with major depressive episode ถ้าถึงขั้นนี้ผู้ป่วยจะมีอาการหมกมุ่นอยู่กับความคิดที่ว่าตนเองไม่มีค่า มีความคิดจะฆ่าตัวตาย มีการเชื่องช้าของอาการทางจิตใจและการเคลื่อนไหว กระทบกระเทือนต่อการทำงานอย่างรุนแรง มีความรู้สึกว่าตนเองเป็นสาเหตุทำให้บุคคลที่ตนรักถึงแก่กรรม บุคคลบางคนจะรักษาศพไว้ เก็บรักษาทรัพย์สมบัติของผู้ตายไว้เคยวางอย่างไรก็ให้วางอยู่อย่างนั้นเหมือนเดิม มีปฏิกิริยา

รุนแรงต่อวันครบรอบการถึงแก่กรรม จนกระทั่งพยายามฆ่าตัวตาย อาการตามที่กล่าวมาแสดงว่าอาการเศร้าโศก (grief) ไม่ได้หายไปแต่กลับมีความรุนแรงและมีระยะเวลานานจนต้องวินิจฉัยว่ามีภาวะ major depressive episode แทรกซ้อนไปบน bereavement

2.3 โรคจิตเวชอื่นๆ โรคที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคออกจากโรคซึมเศร้า ได้แก่ adjustments disorder with depressed mood, dysthymia, bipolar disorder, cyclothymic, anorexia nervosa, การเสพสารเสพติด, schizoaffective disorder, โรคจิตเภท, schizophreniform disorder, somatization disorder โรคเหล่านี้อาจจะมีอารมณ์ซึมเศร้าร่วมด้วยการวินิจฉัยแยกโรคต้องอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยที่เคร่งครัด

การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Manic episode

1. โรคทางกายและยา โรคทางกายหลายชนิดที่ทำให้เกิดอารมณ์ซึมเศร้าก็สามารถทำให้เกิด mania ได้ โรคทางกายเหล่านี้ ได้แก่

1.1 โรคทางระบบประสาท ได้แก่ โรคลมชักชนิด complex partial, โรคหลอดเลือดสมอง, โรคติดเชื้อของระบบประสาท ซึ่งรวม HIV และ neurosyphilis, โรคไมเกรน, multiple sclerosis, เนื้องอกสมอง, บาดเจ็บที่ศีรษะ, Wilson's disease, Huntington's chorea, Fahr's disease ผู้ป่วยโรคทางกายข้างต้นมักจะพบการเป็น mania ในญาติได้น้อย genetic predisposition จึงมีน้อย โอกาสจะเป็นอีกจึงมีน้อย ถ้าเป็น mania ครั้งแรกในคนอายุมากแล้ว จะต้องตรวจหาสาเหตุต่างๆ ข้างต้นนี้

1.2 โรคต่อมไร้ท่อ ได้แก่ Cushing's disease ความผิดปกติของต่อมหลั่งภายในที่เกี่ยวข้องกับระดูภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง

1.3 โรคติดเชื้อและโรคที่เกิดจากการอักเสบ ได้แก่ acquired immune deficiency syndrome (AIDS) และ SLE

1.4 โรคอื่นๆ เช่น ภาวะ uremia ภาวะขาดวิตามินต่างๆ เช่น บี 12, folate, niacin และ thiamine

1.5 ยา ยาหลายชนิดทำให้เกิด mania ได้ ได้แก่ ยาแก้ซึมเศร้า, ECT, bromocriptine, levodopa, cimetidine, corticosteroid, captopril, hydralazine, isoniazid, methylphenidate, แอมเฟตามีน, โคเคน, opiate และ opioid เป็นต้น

2. โรคทางจิตเวช โรคทางจิตที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคออกจาก manic episode ได้แก่

2.1 โรคจิตเภท ในขณะนี้ยังไม่มีอาการและอาการแสดงที่เป็น pathognomonic ที่จะช่วยบอกว่าผู้ป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์หรือโรคจิตเภท แต่มีเพียงข้อสังเกตดังนี้ อารมณ์ที่สนุกสนาน สรวลเสเฮฮา อารมณ์ร่าเริง อารมณ์ของผู้ป่วยที่ชวนผู้ตรวจจะเป็นตามเหล่านี้จะชี้ไปทาง mania มากกว่าโรคจิตเภท มักเกิดร่วมกับอาการ pressured speech และกิจกรรมมากเกินไป ความคิดมักจะไม่ fragmented มักเป็นอย่างรวดเร็วเปลี่ยนจากบุคลิกภาพเดิมอย่างชัดเจน ร้อยละ 50 ของผู้ป่วย bipolar disorder จะมีความผิดปกติทางอารมณ์ในครอบครัว ควรระมัดระวังว่าอาการ catatonia อาจจะเป็นอาการของ depressive episode ใน bipolar disorder ดังนั้นการประเมินผู้ป่วย catatonia แพทย์พึงสอบถามประวัติ depressive episode และ manic episode ในอดีต และประวัติความผิดปกติทางอารมณ์ในครอบครัว

2.2 บุคลิกภาพผิดปกติ ขณะที่ผู้ป่วยป่วยด้วยความผิดปกติทางอารมณ์ ในขณะนั้นเราไม่ควรวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นบุคลิกภาพผิดปกติร่วมด้วย เพราะการเป็นโรคความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดเรื้อรังหรือชนิด sub-threshold อาจจะทำให้การปรับตัวด้านบุคลิกภาพไม่ดี การวินิจฉัยโรคว่าผู้ป่วยเป็นบุคลิกภาพผิดปกติ อาจจะทำให้ละเลยความผิดปกติทางอารมณ์ไปทำให้ความผิดปกติทางอารมณ์ไม่ได้รับการรักษาอย่างเต็มที่ ถ้ามีอาการทั้งบุคลิกภาพผิดปกติ และความผิดปกติทางอารมณ์ เราควรจะ defer คำวินิจฉัยบุคลิกภาพผิดปกติไว้ก่อนและทุ่มเทการรักษาความผิดปกติทางอารมณ์ให้เต็มที่ ทั้งความผิดปกติทางอารมณ์และบุคลิกภาพผิดปกติชนิดที่ทำให้สับสนกับความผิดปกติทางอารมณ์บ่อยๆ คือ บุคลิกภาพผิดปกติชนิด borderline ทั้งความผิดปกติทางอารมณ์และบุคลิกภาพผิดปกติชนิด borderline ต่างก็มีประวัติการเป็นความผิดปกติทางอารมณ์ในครอบครัว ผู้ป่วยทั้ง 2 ชนิดนี้จะมีอาการที่คล้ายคลึงกัน ได้แก่

แต่ละชนิดอาจจะมี dysthymia disorder, cyclothymia disorder, bipolar II disorder และแบบผสมปนๆ กัน ยาแก้ซึมเศร้าจะทำให้ความผิดปกติทั้ง 2 ชนิดทรุดลง ส่วนยากันชักจะทำให้ความผิดปกติทั้ง 2 ชนิดเสถียร ความผิดปกติทั้ง 2 ชนิดนี้ต่างอาจมี mood episode ที่รุนแรงขึ้น รวมทั้งอาจจะมีการฆ่าตัวตายเกิดขึ้น

2.3 major depressive disorder ที่จริงแล้วไม่มีปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งที่จะบ่งชี้ว่าผู้ป่วย major depressive disorder คนใดในอนาคตจะกลายเป็น bipolar disorder แต่ปัจจัยต่อไปนี้ปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งหรือยิ่งมีหลายปัจจัยรวมกันจะเตือนให้ตระหนักว่าผู้ป่วยอาจจะกลายเป็น bipolar disorder ในอนาคต ปัจจัยดังกล่าวได้แก่ การเริ่มป่วยตั้งแต่อายุยังน้อย มี psychotic depression ก่อนอายุ 25 ปี มีอาการซึมเศร้าหลังคลอดบุตร (postpartum depression) โดยเฉพาะที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย เป็น depressive episode เร็วและหายเร็ว (เป็นนานน้อยกว่า 3 เดือน) เป็น depressive episode เป็นแล้วเป็นอีกเกิน 5 episodes ขณะซึมเศร้ามีการเชื่องช้าของอาการทางจิตใจและการเคลื่อนไหวรุนแรง อาการไม่เป็นไปตามแบบฉบับ มีการเป็นฤดูกาล พื้นอารมณ์อ่อนไหวง่าย (cyclothymia) หรือมีพื้นอารมณ์เป็น hyperthymic มีอาการ hypomania ในขณะที่ได้ยาแก้ซึมเศร้า อาการมักจะดีขึ้นในตอนแรกๆ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าแต่นานเข้าก็มักจะไม่ได้ผล depressive mixed state หมายความว่า ขณะที่เศร้าผู้ป่วยมีความตื่นเต้นทางจิตใจและการเคลื่อนไหว (psychomotor excitement) หงุดหงิด ก้าวร้าว มีความคิดแล่นเร็ว และรู้สึกกระตุ้นเร้าทางเพศ (sexual arousal)

2.4 schizoaffective disorder เป็นโรคจิตที่เป็นๆ หายๆ ในแต่ละ episode อาการทางด้านอารมณ์และอาการโรคจิตเภทจะเป็นพร้อมๆ กันและหายเกือบพร้อมๆ กัน แต่ช่วงที่คั่นอยู่ระหว่าง episode ทางอารมณ์คู่ที่ติดต่อกันจะมีอาการหลงผิดหรือได้ยินเสียงแว่วและอาการทางอารมณ์ไม่ชัดเจนนัก

2.5 ความผิดปกติทางจิตชนิดอื่นๆ เช่น บุคลิกภาพผิดปกติชนิด borderline, narcissistic, histrionic, antisocial, cyclothymia, การเสพสารเสพติด, schizoaffective disorder เป็นต้น

การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Mixed episode

1. โรคทางกายและยา โรคทางกายที่อาจจะทำให้เกิดอาการคล้าย mixed episode ได้แก่ multiple sclerosis เนื้องอกสมอง Cushing's syndrome การแยกแยะจะต้องอาศัยประวัติการเจ็บป่วย การตรวจร่างกาย การตรวจสภาพจิตและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ยาที่ทำให้เกิดอาการคล้าย mixed episode ได้แก่ โคเคน (ในขณะกำลังเมา) ยาแก้ซึมเศร้า รวมทั้ง ECT การบำบัดด้วยแสง เป็นต้น อย่างไรก็ตามจะต้องแยกแยะว่า mixed episode ที่เกิดขึ้นเกิดจากการรักษาหรือเป็น mixed episode ของผู้ป่วยจริงๆ เพียงแต่มาเริ่มแสดงอาการในตอนที่รับการรักษาอารมณ์ซึมเศร้าพอดี นอกจากนี้ major depressive episode ที่มีอาการหงุดหงิดเป็นอาการเด่นและ manic episode ที่มีอาการหงุดหงิดเป็นอาการเด่น การวินิจฉัยทั้ง 2 episodes นี้แยกจาก mixed episode อาจจะทำได้ยาก การวินิจฉัยแยกโรคจำเป็นต้องอาศัยการประเมินอย่างรอบคอบว่ามีอาการครบเกณฑ์ทั้ง manic episode และ major depressive episode หรือไม่ สิ่งที่ไม่เข้าเกณฑ์มีเพียงช่วงเวลาที่เป็นเท่านั้น

2. attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) ความผิดปกติชนิดนี้ต่างจาก mixed episode ดังต่อไปนี้ ผู้ป่วยมักเริ่มเป็น ADHD ตั้งแต่เด็กคือ ก่อนอายุ 7 ขวบ โรคนี้มักเป็นเรื้อรัง ไม่เป็น episode จุดเริ่มต้นของการป่วยและจุดที่อาการป่วยเริ่มหายไปมักจะไม่ชัดเจนเท่ากับ mood episode อารมณ์ของผู้ป่วยจะไม่เบิกบานเกินไป และจะไม่มีอาการของโรคจิต อย่างไรก็ตามเด็กที่เป็น ADHD อาจจะมีอาการเศร้า เช่น ความภาคภูมิใจตนเองต่ำ ทนความความคับข้องใจได้น้อย ดังนั้น ถ้าผู้ป่วยมีอาการครบเกณฑ์การวินิจฉัยทั้งโรคเดิมและความผิดปกติทางอารมณ์ ก็สามารถวินิจฉัยทั้ง 2 โรคพร้อมกันได้

การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Hypomanic episode

1. โรคทางกายและยา โรคทางกายที่อาจจะทำให้เกิดอาการคล้าย hypomanic episode ได้แก่ multiple

sclerosis เนื้องอกสมอง Cushing's syndrome การแยกแยะจะต้องอาศัยประวัติการเจ็บป่วย การตรวจร่างกาย การตรวจสภาพจิตและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ยาที่ทำให้เกิดอาการคล้าย hypomanic episode ได้แก่ โคเคน (ในขณะกำลังเมา) ยาแก้ซึมเศร้า รวมทั้ง ECT การบำบัดด้วยแสง อย่างไรก็ตามจะต้องแยกแยะว่า hypomanic episode ที่เกิดขึ้นเกิดจากการรักษา หรือเป็น mixed episode ของผู้ป่วยจริงๆ เพียงแต่มาเริ่มแสดงอาการในตอนที่รับการรักษาอารมณ์ซึมเศร้าพอดี

2. manic episode แม้ว่า manic episode และ hypomanic episode จะมีอาการที่คล้ายๆ กัน แต่อาการใน hypomanic episode จะไม่รุนแรงจนกระทั่งทำให้เกิดความเสียหายอย่างรุนแรงต่อการทำหน้าที่ทางอาชีพหรือทางสังคม หรือไม่ถึงกับต้องนอนรับการรักษาภายโรงพยาบาล อย่างไรก็ตามผู้ป่วย hypomanic episode บางคนอาจจะพัฒนาไปเป็น manic episode ได้

3. ADHD ความผิดปกติชนิดนี้ต่างจาก mixed episode ดังต่อไปนี้ ผู้ป่วยมักเริ่มเป็น ADHD ตั้งแต่เด็กคือก่อนอายุ 7 ขวบ โรคนี้มักเป็นเรื้อรัง ไม่เป็น episode ตรงที่เริ่มเป็นและตรงที่เริ่มหายไปมักจะไม่ชัดเท่ากับ mood episode อารมณ์ของผู้ป่วยจะไม่เบิกบานเกินไป

การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Bipolar I disorder

1. ความผิดปกติทางอารมณ์ที่เกิดจากโรคทางกาย major depressive episode, manic episode, mixed episode และ hypomanic episode อาจจะเกิดจากโรคทางกายได้ เช่น multiple sclerosis, โรคหลอดเลือดสมอง, ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ การแยกแยะจะต้องอาศัยประวัติการเจ็บป่วย การตรวจร่างกาย การตรวจสภาพจิตและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

2. ความผิดปกติทางอารมณ์ที่เกิดจากสารหรือยา สารหรือยาหลายชนิดทำให้เกิด major depressive episode, manic episode, และ mixed episode ได้ ยาเหล่านี้ได้แก่ ยาที่ใช้ในทางที่ผิด (a drug of abuse) ยาทางการแพทย์ หรือรับสารพิษ อาการแบบ manic, mixed หรือ hypomanic episode อาจจะเกิดในขณะที่กำลังเมาสารหรือเกิดในขณะที่กำลังถอนสารก็ได้ ตัวอย่างเช่น ในขณะที่กำลังเมาโคเคน ผู้ป่วยอาจมีอาการ mania ได้ ยาแก้ซึมเศร้า ECT หรือการรักษาด้วยยาอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการของ manic หรือ mixed episode ได้ ซึ่งจะไม่นำ manic, mixed episode เหล่านี้ไปเป็นองค์ประกอบเพื่อการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar I disorder แต่ถ้าไม่สามารถอธิบายได้อย่างเต็มที่ว่า mood episode นั้นน่าจะเกิดจากยาหรือสาร เช่น อาการของ mood episode ยังคงดำเนินต่อไปอย่างอัตโนมัติทั้งที่ได้หยุดใช้สารหรือยานั้นๆ ไปนานแล้ว ก็จะสามารถนำ mood episode นี้ไปนับเป็น bipolar I disorder ได้

3. major depressive disorder และ dysthymia การวินิจฉัยแยก bipolar I disorder ออกจาก major depressive disorder และ dysthymia ได้โดย bipolar I disorder จะมี manic หรือ mixed episode อย่างน้อยที่สุด 1 ครั้ง

4. bipolar II disorder การวินิจฉัยแยก bipolar I disorder ออกจาก bipolar II disorder ได้โดย bipolar I disorder จะมี manic หรือ mixed episode อย่างน้อยที่สุด 1 ครั้ง ผู้ป่วย bipolar II disorder ถ้าเกิดอาการ manic หรือ mixed episode การวินิจฉัยโรคจะเปลี่ยนเป็น bipolar I disorder

5. cyclothymic disorder การวินิจฉัยแยก bipolar I disorder ออกจาก cyclothymic disorder โดย bipolar I disorder จะมี manic หรือ mixed episode อย่างน้อยที่สุด 1 ครั้ง ถ้าเกิดอาการ manic หรือ mixed episode ภายหลังการเป็น cyclothymic disorder ผ่านไปแล้ว 2 ปี ก็จะต้องเพิ่มคำวินิจฉัย bipolar I disorder อีก 1 ชนิด

6. โรคจิต ได้แก่ โรคจิตเภท, schizoaffective disorder, delusional disorder การวินิจฉัยแยก bipolar I disorder ออกจากโรคจิตเหล่านี้โดยโรคจิตข้างต้นนี้จะมีอาการโรคจิตโดยมีอาการทางอารมณ์ไม่เด่นชัด ประเด็นอย่างอื่นที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ อาการที่เป็นร่วมกัน การดำเนินโรคก่อนหน้านี้ ประวัติการเป็นโรคทางจิตเวชในครอบครัว ในขณะที่ผู้ป่วยเป็น

โรคจิตเภท, schizoaffective disorder และ delusional disorder ผู้ป่วยอาจมีอาการ mania หรืออารมณ์ซึมเศร้าได้ แต่จำนวนอาการและระยะเวลาที่เป็น และความแผ่ซ่านของอารมณ์ (pervasiveness) มักจะมีไม่ถึงเกณฑ์ของการวินิจฉัยว่าเป็น manic หรือ major depressive episode แต่ถ้ามีอาการจนครบเกณฑ์ของการวินิจฉัยหรืออาการทางอารมณ์นั้นมีความสำคัญทางคลินิก ก็จะวินิจฉัยว่าเป็น bipolar disorder ชนิดที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ

7. bipolar disorder ชนิดที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ ถ้ามีการเปลี่ยนขั้วกันระหว่างอาการ mania และอารมณ์ซึมเศร้าอย่างรวดเร็ว (แต่ละชนิดเป็นหลายวัน) โดยจำนวนอาการเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยอยู่ แต่ระยะเวลาที่เป็นไม่เข้ากับ manic episode หรือ hypomanic episode หรือ major depressive episode ก็จะวินิจฉัยว่าเป็น bipolar disorder ชนิดที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ

การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Bipolar II disorder

1. โรคทางกายและยา โรคทางกายที่อาจจะทำให้เกิดอาการคล้าย hypomanic episode และ major depressive episode ใน bipolar II disorder ได้แก่ multiple sclerosis, โรคหลอดเลือดสมอง, ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ การแยกแยะจะต้องอาศัยประวัติการเจ็บป่วย การตรวจร่างกาย การตรวจสภาพจิตและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ยาหลายชนิดทำให้เกิดอาการคล้าย hypomanic episode และ major depressive episode ใน bipolar II disorder ได้ เช่น ในขณะที่กำลังถอนโคเคน ผู้ป่วยอาจจะเกิดอาการ major depressive-like episode ได้ อาการ hypomania อาจจะเกิดจากกำลังเมาโคเคน ยาแก้ซึมเศร้า ECT การรักษาด้วยแสง ซึ่งจะไม่นำ mood episode ที่เกิดจากสารไปเป็นตัวประกอบในการวินิจฉัยโรคว่าเป็น bipolar II disorder ยกเว้นว่าสารนั้นหรือยานั้นๆ ไม่สามารถอธิบายความเป็นสาเหตุของ mood episode นั้นได้อย่างเต็มที่ เช่น mood episode ยังคงเป็นอย่างต่อเนื่องอยู่นานแม้ว่าผู้ป่วยได้หยุดการใช้สารนั้นนานพอสมควรแล้ว

2. major depressive disorder การวินิจฉัยแยก bipolar II disorder ออกจาก major depressive disorder ได้โดย bipolar II disorder จะมี hypomanic episode อย่างน้อยที่สุด 1 episode

3. bipolar I disorder การวินิจฉัยแยก bipolar I disorder ออกจาก bipolar II disorder โดย bipolar I disorder จะมี manic episode หรือ mixed episode 1 ครั้งหรือมากกว่า

4. cyclothymic disorder การวินิจฉัยแยก cyclothymic disorder ออกจาก bipolar II disorder โดย cyclothymic disorder จะมี manic episode หลายครั้งร่วมกับมีอาการเศร้าที่ทั้งจำนวนอาการและระยะเวลาไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode ส่วน bipolar II disorder จะมี major depressive episode อย่างน้อยที่สุด 1 ครั้ง ถ้า major depressive episode เกิดขึ้นหลังจากเป็น cyclothymic disorder ผ่านไปแล้ว 2 ปี ก็สามารถเพิ่มคำวินิจฉัย bipolar II disorder ได้

5. โรคจิต การวินิจฉัยแยกโรคจิตออกจาก bipolar II disorder โดยโรคจิต เช่น โรคจิตเภท, schizoaffective disorder, delusional disorder ต่างก็มีอาการที่เป็นโรคจิต จะมีอาการทางอารมณ์ไม่เด่นชัด ประเด็นอย่างอื่นที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้แก่อาการที่เป็นร่วมกัน การดำเนินโรคก่อนหน้านี้ ประวัติการเป็นโรคทางจิตเวชในครอบครัว

การวินิจฉัยแยกโรคสำหรับ Cyclothymic disorder

1. ความผิดปกติทางอารมณ์ที่เกิดจากโรคทางกาย โรคทางกาย เช่น ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูงอาจจะทำให้เกิดอาการคล้าย cyclothymic disorder ได้ ซึ่งจะวินิจฉัยว่าเป็น mood disorder due to a general medical condition, with mixed features การแยกโรคต้องอาศัยประวัติการเจ็บป่วย การตรวจร่างกาย การตรวจสภาพจิตและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ถ้าเชื่อว่าอารมณ์ซึมเศร้าไม่ได้เกิดจากโรคทางกาย เช่นนี้ให้วินิจฉัย primary mood disorder คือ cyclothymia

ไว้ในแกนที่ 1 (axis I) และวินิจฉัยโรคทางกายไว้ในแกนที่ 3 (axis III) ตัวอย่างได้แก่ อารมณ์ที่ผิดปกติเกิดจากจิตใจมีปฏิกิริยาต่อการเป็นโรคทางกาย หรืออารมณ์ที่ผิดปกติกับโรคทางกายไม่มีความเกี่ยวข้องกัน

2. ความผิดปกติทางอารมณ์ที่เกิดจากสาร สารโดยเฉพาะสารกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางอาจจะทำให้เกิดอารมณ์ผิดปกติแกว่งไปแกว่งมาที่คล้ายกับ cyclothymic disorder ได้ แต่ถ้าหยุดใช้สารอารมณ์ที่ผิดปกติแกว่งไปแกว่งมาจะหายตามกันไป

3. bipolar I disorder ชนิด rapid cycling และ bipolar II disorder ชนิด rapid cycling ความผิดปกติทั้ง 2 ชนิดนี้จะคล้ายกับ cyclothymic disorder ตรงที่อารมณ์แกว่งไปมาเร็ว ซึ่งสามารถวินิจฉัยแยกแยะออกจากกันได้โดยที่ cyclothymic disorder จะไม่เคยป่วยถึงขั้นเป็น major depressive episode, manic episode และ mixed episode แต่ถ้าเกิด major depressive episode, manic หรือ mixed episode หลังจากป่วยเป็น cyclothymic disorder แล้ว ก็จะวินิจฉัยเป็น bipolar I disorder หรือ bipolar II disorder เพิ่มเติมแล้วแต่กรณี

4. บุคลิกภาพผิดปกติชนิด borderline บุคลิกภาพผิดปกติชนิดนี้มีการแกว่งของอารมณ์เร็วเช่นเดียวกัน ถ้าหากว่าเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 2 อย่างก็ให้วินิจฉัยความผิดปกติทั้ง 2 ชนิดพร้อมกัน

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค[6]

บุคลิกภาพทุกชนิดมีความเสี่ยงต่อการเป็น bipolar disorder อายุที่เริ่มเป็น bipolar I disorder คือวัยอายุ 20 ปี ร้อยละ 75 ของผู้ป่วย bipolar disorder ที่เป็นผู้หญิงจะเริ่มต้นป่วยเป็น bipolar disorder ด้วยอารมณ์ซึมเศร้า ร้อยละ 67 ของผู้ป่วย bipolar disorder ที่เป็นผู้ชายจะเริ่มต้นป่วยเป็น bipolar disorder ด้วยอารมณ์ซึมเศร้า bipolar disorder จึงมักจะเริ่มต้นด้วยอารมณ์ซึมเศร้าและมักจะกลับเป็นอีก ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วย single manic episode จะเป็น manic episode ครั้งต่อไป โดยส่วนใหญ่จะเป็นทั้ง major depressive episode และ manic episode มีเพียงร้อยละ 10 ถึง 20 ที่เป็นเพียง manic episode การเกิด manic episode ในผู้ป่วยแต่ละรายอาจจะเกิดก่อนหรือเกิดตามหลัง major depressive episode ก็ได้ โดยมีรูปแบบเป็นการเฉพาะของผู้ป่วยรายนั้นๆ ช่วงที่สบายดีมักจะสั้นลงเรื่อยๆ ประมาณร้อยละ 5-15 ของผู้ป่วย bipolar I disorder จะมีวงรอบของการเป็นเร็วในรอบปีใดปีหนึ่ง พบบ่อยในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย แต่ว่าไม่เกี่ยวข้องกับรอบระดู ความเป็น rapid cycling มักเกิดจากการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclics ผู้ป่วยชนิดนี้มักหายดีด้วยลิเทียมและ monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) ผู้ป่วยบางคนเป็น manic episode หรือ mixed episode ไปสักพักก่อน แล้วจึงเกิดอาการโรคจิตก็มี และเป็นปัจจัยที่ใช้ทำนายได้ว่า manic episode ครั้งต่อไปอาจมีอาการโรคจิตร่วมด้วยอีกได้ ถ้า episode ปัจจุบันมีอาการโรคจิตชนิดไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็นมักจะพบว่าช่วงที่คั่นอยู่ก่อนหน้านั้นหายไม่สมบูรณ์

manic episode ที่ไม่รับการรักษาจะเป็นอยู่นาน 3 เดือนจึงไม่ควรหยุดยาก่อนครบ 3 เดือน เมื่อรับการรักษาอาการของ bipolar I disorder โดยส่วนใหญ่จะลดลงมาก แต่ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20-30 จะยังคงมีอาการอารมณ์อ่อนไหวง่ายและมีอาการทางอารมณ์อย่างอื่นหลงเหลืออยู่ การพยากรณ์โรค bipolar disorder จะด้อยกว่าโรคซึมเศร้า ขณะที่ใน bipolar disorder ด้วยกัน manic episode จะมีการพยากรณ์โรคดีกว่า major depressive episode การมีอาการถึงขั้นโรคจิตใน manic episode ไม่ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี การเป็น manic episode ช่วงสั้น การเริ่มเป็นเมื่ออายุมาก การมีความคิดฆ่าตัวตายน้อย การไม่มีความผิดปกติทางจิตเวชชนิดอื่นร่วมด้วย หรือการไม่มีโรคทางกายร่วมด้วยเหล่านี้เป็นปัจจัยทำให้การพยากรณ์โรคดี

ร้อยละ 7 ของผู้ป่วย bipolar disorder จะเป็นครั้งเดียวในชีวิต ร้อยละ 45 เป็นมากกว่า 1 ครั้ง ร้อยละ 40 เป็นเรื้อรัง ผู้ป่วยอาจจะเป็น manic episode 2-30 ครั้งในชีวิต โดยเฉลี่ยเท่ากับ 9 ครั้ง ในระยะท้ายๆ ร้อยละ 15 ของผู้ป่วย bipolar disorder จะเหมือนคนทั่วไป ร้อยละ 45 จะเหมือนคนทั่วไปแต่อาการกำเริบหลายครั้ง ร้อยละ 30 มีอาการสงบเป็นบางส่วน ร้อยละ 10 จะป่วยอย่างเรื้อรัง

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Major depressive episode

major depressive episode อาจจะมีอาการที่นำมาก่อน (prodrome) เป็นอาการวิตกกังวลและอารมณ์ซึมเศร้าเล็กๆ น้อยๆ นานเป็นสัปดาห์หรือนานเป็นเดือนก่อนที่จะเริ่มเป็น major depressive episode อย่างเต็มที่ ระยะเวลาที่เป็น major depressive episode จะแตกต่างกัน โดยทั่วไปถ้าไม่ได้รับการรักษา major depressive episode จะเป็นนาน 4 เดือนหรือนานกว่านี้ ผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่จะหายจากโรคเต็มที่ ผู้ป่วยมักจะกลับไปทำหน้าที่เดิมได้ มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20-30 ที่อาการอารมณ์ซึมเศร้าอาจจะยังคงอยู่นานเป็นเดือนหรือเป็นปีก็มีและอาจจะรบกวนการทำหน้าที่ในชีวิตประจำวันหรือทำให้รู้สึกทรมาน สภาพหายจากโรคบางส่วนเป็นตัวทำนายต่อไปได้ว่า ในอนาคตถ้าเป็นอีกจะเกิดสภาพทำนองเดียวกัน ผู้ป่วยบางคนมีอาการเต็มเกณฑ์ของการวินิจฉัยว่าเป็น major depressive episode อย่างต่อเนื่องนานเกิน 2 ปี (เรื้อรัง) ก็มี

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Manic episode

อายุเฉลี่ยที่เริ่มเป็น manic episode ครั้งแรกคืออายุต้นๆ ของวัย 20-30 ปี บางคนก็เริ่มเป็นตอนวัยรุ่น บางคนก็เริ่มเป็นเมื่ออายุมากกว่า 50 ปีก็มี manic episode มักจะมีความเครียดทางจิตสังคมเป็นตัวกระตุ้น อาการจะเริ่มเป็นอย่างรวดเร็ว อาการจะรุนแรงขึ้นภายในเวลาเป็นวัน manic episode มักจะเป็นนาน 2-3 สัปดาห์หรือหลายๆ เดือนก็ได้ โดยทั่วไป manic episode มักจะเป็นช่วงสั้นกว่าและหายอย่างรวดเร็วกว่า major depressive episode ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50-60 จะมี major depressive episode เกิดก่อนเป็น manic episode ชนิดที่เป็นต่อกัน หรือบางคนเป็นตามหลัง manic episode ชนิดที่เป็นต่อกัน โดยไม่มีช่วงที่อารมณ์เป็นปกติเลยก็มี ถ้าเป็น manic episode ชนิดเป็นหลังคลอดจะทำให้เกิดความเสี่ยงที่จะเป็นทำนองเดียวกันในหลังคลอดครั้งต่อไป

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Mixed episode

mixed episode อาจจะพัฒนามาจาก manic episode หรือจาก major depressive episode หรือเป็นด้วยตัวของมันเองก็ได้ ตัวอย่างได้แก่ ถ้าผู้ป่วยป่วยด้วย manic episode นาน 3 สัปดาห์แล้วต่อด้วยอาการ mania ผสมกับอาการอารมณ์ซึมเศร้านาน 1 สัปดาห์ คำวินิจฉัยจะต้องเปลี่ยนจาก manic episode ในตอนแรกเป็น mixed episode ในตอนหลัง ระยะเวลาที่ป่วยเป็น mixed episode อาจจะนานเป็นหลายๆ สัปดาห์หรือหลายๆ เดือนก็ได้ และอาจจะพัฒนาเป็น major depressive episode ต่อไปก็ได้ แต่พบน้อยที่ mixed episode จะพัฒนาเป็น manic episode

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Hypomanic episode

hypomanic episode มักจะเริ่มเป็นอย่างรวดเร็ว อาการจะทวีความรุนแรงขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 1-2 วัน hypomanic episode อาจจะเป็นอยู่นานเป็นหลายสัปดาห์หรือหลายเดือนก็ได้ ตอนเริ่มเป็นและตอนหายมักจะรวดเร็วชัดเจนกว่า major depressive episode ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งจะมี major depressive episode เกิดก่อนหรือตามหลัง hypomanic episode ผู้ป่วย hypomanic episode ประมาณร้อยละ 5-10 จะเป็น manic episode ในโอกาสต่อไป

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Bipolar II disorder

ประมาณร้อยละ 60-70 ของ hypomanic episode ใน bipolar II disorder จะเป็นก่อนหรือเป็นตามหลัง major depressive episode ชนิดเป็นต่อกันเลย การเป็นก่อนหรือเป็นตามหลังมักจะมีรูปแบบที่แน่นอนสำหรับคนใดคนหนึ่ง จำนวนของ mood episode ตลอดชีวิตนับรวมทั้งที่เป็น hypomanic และ major depressive episode ใน bipolar II disorder จะมากกว่า major depressive disorder, recurrent เมื่ออายุมากขึ้นช่วงที่คั่นอยู่ระหว่าง 2 episodes ที่ติดกันจะสั้นลง ผู้ป่วย bipolar II disorder ประมาณร้อยละ 5-15 จะ

เป็น rapid cycling และทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี

ในช่วงที่สบายดีผู้ป่วย bipolar II disorder ส่วนใหญ่จะสามารถกลับไปทำหน้าที่ได้ตามปกติ มีเพียงร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการอารมณ์อ่อนไหวง่ายและมีปัญหาในเรื่องอาชีพและในเรื่องปฏิสัมพันธ์กับคนอื่น ซึ่งจะไม่พบอาการโรคจิตในขณะที่เป็น hypomanic episode ทำนองเดียวกัน อาการโรคจิตในขณะที่เป็น major depressive episode ใน bipolar II disorder พบได้น้อยกว่าใน bipolar I disorder เป็นที่น่าสังเกตว่าประมาณร้อยละ 5-15 ของผู้ป่วยที่เป็น bipolar II disorder นานเกิน 5 ปีไปแล้วจะเกิดอาการ manic episode และเป็นสาเหตุทำให้ต้องเปลี่ยนคำวินิจฉัยโรค

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคสำหรับ Cyclothymic disorder

ผู้ป่วยมักเริ่มเป็น cyclothymic disorder ในวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ตอนต้น อาการจะค่อยๆ เป็น การดำเนินโรคจะเรื้อรัง ความเสี่ยงต่อการพัฒนาไปเป็น bipolar I disorder หรือ bipolar II disorder มีร้อยละ 15-50 ถ้าเริ่มเป็นในวัยผู้ใหญ่แล้วอาจจะเกิดจากโรคทางกาย เช่น multiple sclerosis เป็นต้น

การสร้างกราฟแสดงการดำเนินโรคระยะยาว[1]

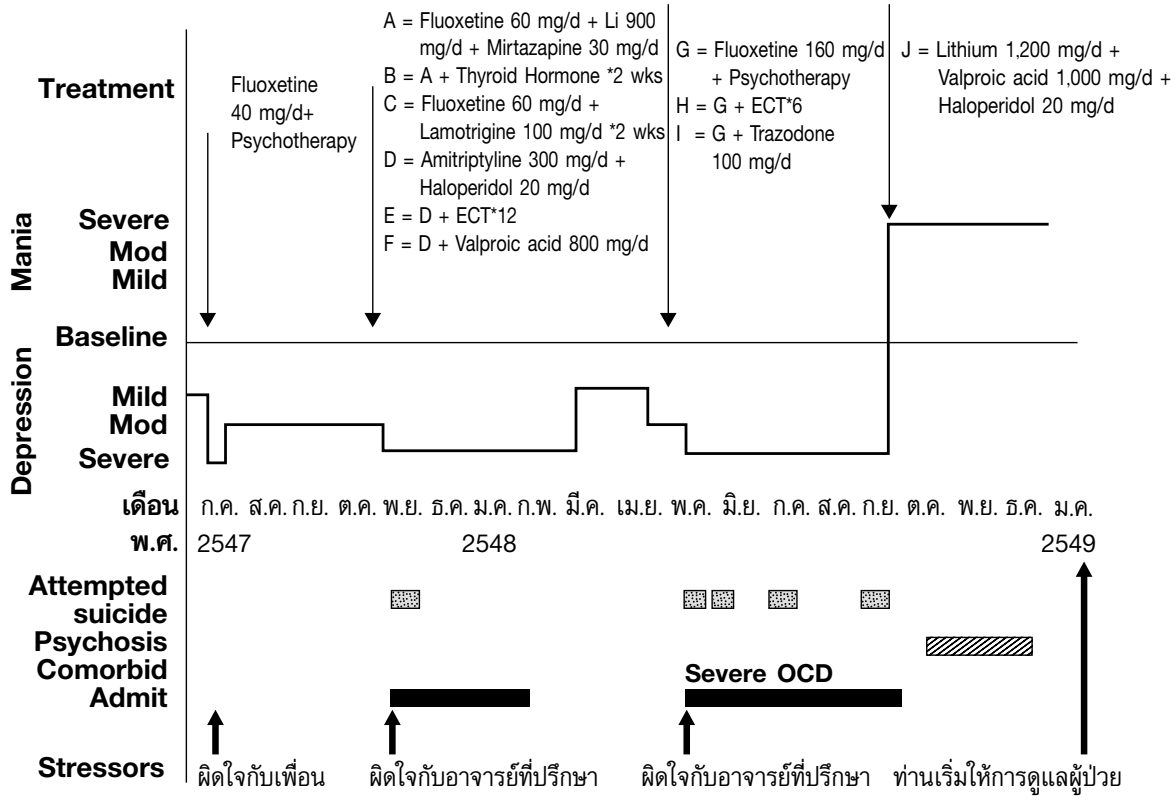
เป็นการสร้างกราฟแสดงการดำเนินโรคความผิดปกติทางอารมณ์ของผู้ป่วยจากอดีตจนถึงปัจจุบัน อาจทำได้โดยขอให้ผู้ป่วยต่อเส้นกราฟแสดงอารมณ์เป็นรายวันต่อไปได้ด้วย กราฟจะช่วยให้เห็นภาพการดำเนินโรคก่อนหน้านี้เพื่อใช้ทำนายอนาคตต่อไป ช่วยทำให้ทราบการตอบสนองต่อยาและจิตบำบัดชนิดต่างๆ ช่วยทำให้ประวัติการเจ็บป่วยและกระบวนการจัดการกับโรคของผู้ป่วยกลายเป็นข้อมูลทางการแพทย์ขึ้นมา ช่วยรวบรวมและสรุปประเด็นต่างๆ ที่เกี่ยวกับการรักษา ช่วยกระตุ้นผู้ป่วยให้ร่วมมือกับการรักษาเป็นการสานความสัมพันธ์ระหว่างแพทย์กับผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยกระฉับกระเฉงกระตือรือร้นที่จะร่วมมือกับการรักษา ไม่ใช่เป็นฝ่ายรับฝ่ายเดียว

ข้อมูลที่ปรากฏในกราฟจะแสดงการดำเนินโรคระยะยาว โดยแกน Y จะแสดงความรุนแรงของโรคซึ่งจะระบุว่ารุนแรงเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรงมาก episode ที่เป็นอารมณ์ซึมเศร้าให้อยู่ใต้แกน X episode ที่เป็น hypomania และ mania ให้อยู่เหนือแกน X ปัจจัยต่อไปนี้จะระบุไว้ใต้แกน X สาเหตุการเจ็บป่วย เหตุการณ์สำคัญ ภาวะโรคร่วม (comorbidity) อาการแรกๆ ของ episode ปัจจัยต่อไปนี้จะระบุไว้เหนือแกน X ได้แก่ ยาที่ใช้ในการรักษา ขนาดของยา ระยะเวลาที่ใช้ยาแต่ละชนิด

ถ้าผู้ป่วยเคยเป็นหลาย episode แล้วและขณะปัจจุบันก็กำลังป่วยอยู่หรือไม่หาย หรือป่วยชนิดซับซ้อนควรจะขอให้ผู้ป่วยสร้างกราฟรายวัน การบันทึกรายวันให้บันทึกสภาพอารมณ์ (เศร้าหรือครื้นเครงหรือปกติ) การนอนหลับ อาการอื่นๆ ที่เป็นร่วมด้วย อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา รวมทั้งให้ผู้ป่วยให้คะแนนความรุนแรงแก่อารมณ์ที่เกิดขึ้นด้วย (mood rating)

ภาพที่ 1.1 เป็นตัวอย่างกราฟแสดงการดำเนินโรคทางอารมณ์ระยะยาวของหญิงไทยโสด อายุ 22 ปี อาชีพนักศึกษา ได้รับการวินิจฉัยโรคเป็น bipolar I disorder, current episode manic severe with psychosis

คำบรรยาย ผู้ป่วยหญิงไทยโสด อายุ 22 ปี อาชีพนักศึกษา ในขณะที่ท่านเวียนมารับตำแหน่งจิตแพทย์ประจำหอผู้ป่วย ผู้ป่วยเป็น bipolar I disorder current episode manic, severe with psychosis ผู้ป่วยเริ่มมีอาการซึมเศร้าเล็กน้อยตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2547 ในเดือนกรกฎาคมผู้ป่วยผิดใจกับเพื่อนทำให้อาการซึมเศร้ารุนแรงขึ้นมากเป็น major depressive disorder, single severe ความรุนแรงของอารมณ์ซึมเศร้าได้ลดลงเป็นเศร้าระดับปานกลางตั้งแต่เดือนสิงหาคมเรื่อยไป สภาพอารมณ์ไม่ดีขึ้นไปกว่านี้ พอถึงเดือนพฤศจิกายนผู้ป่วยได้ผิดใจกับอาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ป่วยได้พยายามฆ่าตัวตาย ผู้ป่วยเป็น major depressive disorder, recurrent severe ผู้ป่วยต้องนอนรับการรักษาภายในโรงพยาบาล เป็นการพักในโรงพยาบาลที่ยาวนานจนถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2548 แพทย์ได้เปลี่ยนแผนการรักษาหลายครั้ง ระดับยาและระยะเวลาที่ใช้ในแต่ละแผนถูกต้อง ผู้ป่วยเป็นโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา อาการเศร้า



ภาพที่ 1.1 *ตัวอย่างกราฟแสดงการดำเนินโรคทางอารมณ์ระยะยาว*

ของผู้ป่วยดีขึ้นด้วยยาต่อไปนี้ amitriptyline วันละ 300 มก. haloperidol วันละ 20 มก. การทำ ECT และ valproate วันละ 800 มก. นับตั้งแต่เดือนมีนาคม อาการซึมเศร้าได้ลดน้อยลงอย่างมาก แต่ก็ไม่ถึงกับเป็นปกติ เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2548 ผู้ป่วยผิดใจกับอาจารย์ที่ปรึกษาอีก คราวนี้ผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้ามาก ผู้ป่วยได้พยายามฆ่าตัวตาย ผู้ป่วยเป็น major depressive disorder, recurrent severe ผู้ป่วยต้องรับการรักษาภายในโรงพยาบาล ครั้งนี้ผู้ป่วยมีภาวะโรคร่วมคือ obsessive compulsive disorder (OCD) ในระดับรุนแรง แพทย์ได้เปลี่ยนยาเป็น fluoxetine ในขนาดสูง ทำจิตบำบัด ทำ ECT และให้ยา trazodone วันละ 100 มก. อาการซึมเศร้ายังคงไม่ดีขึ้นจนกระทั่งเดือนตุลาคม พ.ศ. 2548 การป่วยทางอารมณ์ได้กลายเป็น manic episode ครั้งแรกของผู้ป่วยและเป็นเหตุให้ต้องเปลี่ยนคำวินิจฉัยโรคเป็น bipolar I disorder ครั้งนี้มีอาการโรคจิตด้วย แพทย์ได้เปลี่ยนยาเป็นลิเทียมวันละ 1,200 มก. valproic acid วันละ 1,200 มก. และ haloperidol วันละ 20 มก. อาการ mania ไม่ดีขึ้น เป็นตลอดตั้งแต่เดือนตุลาคมจนถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2549 ท่านจึงได้เริ่มให้การดูแลผู้ป่วย ตลอดเวลาของการอยู่รักษาภายในโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้พยายามฆ่าตัวตายทั้งหมด 4 ครั้ง รายละเอียดการใช้ยาโปรดดูจากรูป

บทสรุป

bipolar disorder เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดหนึ่ง ผู้ป่วยจะมีอาการได้ทั้ง manic episode, mixed episode, hypomanic episode และ major depressive episode สาเหตุของความผิดปกติมีทั้งพันธุกรรมและปัจจัยทางจิตสังคม พื้นอารมณ์มักจะอ่อนแอ ความผิดปกติชนิดนี้มักจะรุนแรงและเป็นเรื้อรัง มีโอกาสเป็นซ้ำมาก ยาที่ใช้ในการรักษาไม่ว่าทั้งยาแก้ซึมเศร้าและยารักษาโรคจิตอาจจะทำให้อารมณ์ของผู้ป่วยเปลี่ยนขั้วได้ การรักษาอาจจะไม่ง่ายแต่ก็ไม่ยากเกินไปนัก เพียงต้องการความรู้ในการรักษาที่ดี ละเอียด รอบคอบ ความสัมพันธ์เชิงการรักษาพยาบาลที่ดี และต้องการการให้ความรู้เกี่ยวกับโรคนี้ทั้งแก่ผู้ป่วยและญาติ

เอกสารอ้างอิง

1. Akiskal HS. Mood disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 1559-623.
2. Leboyer M, Henry C. Pathogenesis of bipolar disorders: genetic vulnerability and environmental factors. Rev Prat 2005;55(5): 487-92.
3. Tsuang MT, Faraone SV. The inheritance of mood disorders. In: Hall LL, editor. Genetics and mental illness: evolving issues for research and society. New York: Plenum; 1996, 79-109.
4. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. Arch Gen Psychiatry 2005;62(12):1322-30.
5. สุชาติ พหลภาคย์. ความผิดปกติทางอารมณ์. ขอนแก่น: โรงพิมพ์ศิริภัณฑ์ออฟเซ็ท; 2542.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000, 345-428.
7. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geniva: World Health Organization; 1992, 110-31.
8. Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998, 524-80.
9. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Agitated depression in bipolar I disorder: prevalence, phenomenology, and outcome. Am J Psychiatry 2003;160(12):2134-40.
10. Montgomery SA, Cassano GB. Management of bipolar disorder. London: Martin Dunitz; 1996, 13-6.
11. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D, Bourgeois ML, Azorin JM, et al. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). J Affect Disord 2003;73(1-2): 65-74.
12. Cassidy F, Ahearn E, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Diagnostic depressive symptoms of the mixed bipolar episode. Psychol Med 2000;30(2):403-11.
13. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. Compr Psychiatry 2000;41(1):13-8.

14. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. J Affect Disord 2000;59 Suppl 1:S5-S30.

15. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? J Affect Disord 2003;73(1-2):19-32.

16. Signoretta S, Maremmani I, Liguori A, Perugi G, Akiskal HS. Affective temperament traits measured by TEMPS-I and emotional-behavioral problems in clinically-well children, adolescents, and young adults. J Affect Disord 2005;85(1-2): 169-80.

17. Akiskal HS. The temperamental borders of affective disorders. Acta Psychiatr Scand Suppl 1994;379:32-7.

18. Kochman FJ, Hantouche EG, Ferrari P, Lancrenon S, Bayart D, Akiskal HS. Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. J Affect Disord 2005; 85(1-2):181-9.

19. Chiaroni P, Hantouche EG, Gouvernet J, Azorin JM, Akiskal HS. [Hyperthymic and depressive temperaments study in controls, as a function of their familial loading for mood disorders.]. Encephale 2004;30(6):509-15.

20. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Suppes T, Altshuler LL, Keck PE, Jr., et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. Am J Psychiatry 2005;162(7):1273-80.

21. Papadimitriou GN, Calabrese JR, Dikeos DG, Christodoulou GN. Rapid cycling bipolar disorder: biology and pathogenesis. Int J Neuropsychopharmacol 2005;8(2):281-92.

22. Erkwoh R, Braunig P. Biological findings in rapid cycling syndromes. Fortschr Neurol Psychiatr 1991;59(1):1-11.

บทที่ 2

สาเหตุของการเกิดโรค

สุชาติ พหลภาคย์

- บทนำ
- สาเหตุของการเกิดโรค
  - สาเหตุทางชีวภาพ
  - สาเหตุทางพันธุศาสตร์
  - พื้นอารมณ์ (Temperament)
  - สาเหตุทางจิตสังคม
- บทสรุป

สาเหตุของการเกิดโรค

บทนำ

ขณะนี้ยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorder) ทราบแต่เพียงว่าความผิดปกติชนิดนี้ประกอบด้วยผู้ป่วยหลายชนิด (heterogeneous) มิใช่ชนิดเดียว (homogeneous) สาเหตุต่างๆ ที่อาจจะทำให้เกิดความผิดปกติทางอารมณ์จึงอาจจะมีได้หลายสาเหตุ ส่วนของสมองที่ทำหน้าที่ควบคุมอารมณ์คือ limbic diencephalic center โดย limbic cortex จะเชื่อมโยงกับสมองหลายส่วน ได้แก่ neocortex (ซึ่งทำหน้าที่ higher symbolic center), midbrain และ lower brain center (ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ การผลิตฮอร์โมน การนอนหลับและการตื่น) ใน limbic diencephalic center มีเซลล์ประสาทหลายชนิด ได้แก่ เซลล์ประสาทชนิด norepinephrine (NE), dopamine (DA), serotonin (5-HT) และชนิด choline เป็นต้น เซลล์ประสาทชนิด NE จะทำหน้าที่ควบคุมอารมณ์ การตื่นตัว การเจริญอาหาร แรงขับ และการรู้สึกว่าได้รับรางวัล เซลล์ประสาทชนิด DA ทำหน้าที่คล้ายกับเซลล์ประสาทชนิด NE แต่จะเน้นการทำหน้าที่เกี่ยวกับแรงขับ ความรู้สึกสนุกสนาน (pleasure) และ psychomotor activity เซลล์ประสาทชนิด 5-HT จะควบคุมการแสดงออกของอารมณ์ (affect) ความก้าวร้าว การนอนหลับ และการเจริญอาหาร เซลล์ประสาทชนิด cholinergic จะทำหน้าที่ขัดกับเซลล์ประสาทชนิด catecholamine ซึ่งที่จริงแล้วในสมองยังมีเซลล์ประสาทชนิดอื่นอีกมาก ได้แก่ เซลล์ประสาทชนิด opioid, glutamate และชนิด gamma aminobutyric acid (GABA) แต่ความรู้เกี่ยวกับหน้าที่ของเซลล์ประสาทเหล่านี้ยังมีน้อย[1-3]

สาเหตุของการเกิดโรค

สาเหตุทางชีวภาพ

ตามที่ทราบกันมานานแล้วว่าการที่ชีวภาพผิดปกติไปจะเป็นสาเหตุทำให้อารมณ์ผิดปกติ แต่เพิ่งจะทราบวิธีการตรวจหรือวิธีวิจัยหาสาเหตุในระยะหลังเท่านั้นคือทราบมาตั้งแต่ทศวรรษ 1960 ความรู้ความเชี่ยวชาญในการหาสาเหตุได้รับการพัฒนาเรื่อยมา นับตั้งแต่แรกที่ค้นพบวิธีการตรวจหาระดับของ metabolite ของสาร monoamine ในเลือด[4-6] ต่อมาจึงค้นพบวิธีการตรวจหาเมตาบอลิซึมของสมอง[7-10] ในขณะนี้นักวิทยาศาสตร์ได้กำลังค้นหาจีน (genes) ที่ทำให้คนเราเกิดความผิดปกติทางอารมณ์[11-14]โดยความรู้เกี่ยวกับสาเหตุของอารมณ์ผิดปกติมักจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอารมณ์เศร้ามากกว่าอาการ mania ในภาพรวมอาการแสดงและความรู้สึกต่างๆ ที่พบในผู้ป่วยที่มีอารมณ์เศร้าเกิดจากกระบวนการพื้นฐาน (basic processes) ของระบบประสาทส่วนกลางผิดปกติไป กล่าวคือ เกิดการประมวลข้อมูลผิดปกติ (information processing) การตีความหรือการเข้าใจเหตุการณ์ต่างๆ จะเป็นไปในทางลบอย่างอัตโนมัติ การเข้าถึงความทรงจำมีอคติในทางลบ (negatively biased) ในขณะภาวะซึมเศร้ารุนแรง cognition และความสามารถในการแก้ปัญหาจะถูกลดทอนลงไปจากการที่สมาธิไม่ดีและจากความสามารถในการใช้ความคิดแบบนามธรรมลดลง ยิ่งถ้ามีอาการถึงขั้นโรคจิต การเข้าถึงความจริงของเรื่องราวต่างๆ (reality testing) จะยิ่งบกพร่อง อาการข้างต้นจะดำเนินไปอย่างอัตโนมัติ[15] อาการเหล่านี้เกิดจากมีความผิดปกติใน hippocampus, prefrontal cortex (PFC) และ limbic structure อื่นๆ ต่อไปจะได้กล่าวถึงอาการต่างๆ ของภาวะซึมเศร้า และสมองส่วนที่เกี่ยวข้องในเชิงสมุฏฐานวิทยา

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะมีอาการไม่อยากจะสนใจอะไร (loss of interest) ไม่อยากจะตอบสนองใดๆ (loss of mood reactivity) พฤติกรรมบริโภคไม่ว่าจะเป็นอาหารหรือทางเพศก็ลดน้อยลง อาการเหล่านี้เกิดจากวงจรประสาท (neural circuit) ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการคาดการณ์ล่วงหน้า (anticipation) และการบริโภครางวัล (consummation of reward) ผิดปกติ วงจรนี้ประกอบด้วย hypothalamus, nucleus accumbens และ PFC[16,17]

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้ารุนแรงจะไม่อยากริเริ่มทำอะไร ไม่อยากแสดงออก ไม่ค่อยอยากเคลื่อนไหว (lack of spontaneity) ไม่มีชีวิตชีวา เชื่องช้า (บางครั้งอาจจะพลุ่งพล่าน) เดินไปเดินมา เปลี่ยนท่าทางบ่อย หน้านิ่วคิ้วขมวด กัดริมฝีปาก ขบเล็บ ชอบเกา ยิ่งอายุมากจะยิ่งมีอาการข้างต้นนี้ ส่วนอาการ agitation จะพบในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้ารุนแรง อาการเหล่านี้แสดงถึงความผิดปกติใน subcortical circuit ที่เชื่อมโยง thalamus, basal ganglia และ striatum[18,19]

อาการอ่อนล้า ไม่สดชื่นแม้ว่าจะได้นอนหลับมาแล้ว (ไม่ว่าจะนอนไม่หลับหรือนอนหลับมาก) ผู้ป่วยที่นอนไม่หลับจะไม่สามารถนอนหลับได้อย่างต่อเนื่อง (maintaining sleep) จะตื่นแต่เช้ามืด (morning awakening หรือ terminal insomnia) อาการ terminal insomnia มักจะสัมพันธ์กับ diurnal mood variation หมายความว่าอาการซึมเศร้าจะเป็นมากที่สุดในตอนเช้า อาการข้างต้นนี้แสดงว่า circadian rhythm ผิดปกติ จึงเกิดจาก thalamus และก้านสมอง (brain stem) ผิดปกติ[20-22]

อาการข้างต้นอาจจะจับกลุ่มกันเป็นกลุ่มๆ ทำให้ภาวะซึมเศร้ามีชนิดย่อยได้หลายชนิด เช่นชนิด melancholia (หรือ autonomous, biological, psychotic หรือ endogenous) ซึ่งประกอบด้วยอาการ anhedonia, loss of reactivity, psychomotor disturbance, น้ำหนักตัวลด นอนไม่หลับตื่นแต่เช้ามืด diurnal mood disturbance ภาวะซึมเศร้าชนิด melancholia มักกลับเป็นซ้ำได้บ่อยโดยไม่จำเป็นจะต้องมีความเครียดที่รุนแรงเป็นตัวกระตุ้น ถ้าปล่อยให้ภาวะซึมเศร้าชนิดนี้หายเองจะหายช้า แต่ถ้ารักษาด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy หรือ ECT) จะหายได้เร็ว ลักษณะต่างๆ เหล่านี้ช่วยกันเสริมความจริงที่ว่าความผิดปกติทางอารมณ์เกิดจากชีวภาพแปรปรวน[23-25]

ภาวะซึมเศร้าในคนหนุ่มสาวมักจะสัมพันธ์กับการมีปัญหากับบุคคลคนอื่น (interpersonal problems) และปัญหาทางจิตสังคมชนิดอื่นๆ ภาวะซึมเศร้าชนิดนี้เรียกว่า nonendogenous หรือ reactive depression ผู้ป่วยมักจะมีอาการวิตกกังวลร่วมด้วย (comorbid anxiety) บางทีเรียกภาวะซึมเศร้าชนิดนี้ว่า neurotic depression ผู้ป่วยมักจะเริ่มเป็นตั้งแต่อายุน้อย เป็นเรื้อรัง มีอาการประสาท (neurotic) ภาวะซึมเศร้าชนิดนี้จะไม่ดีขึ้นด้วย ECT และยาแก้ซึมเศร้าชนิดสามวง (tricyclic antidepressant หรือ TCA) การไม่ดีขึ้นด้วยการรักษาด้วยวิธีที่กล่าวนี้เป็นการย้ำว่าภาวะซึมเศร้าชนิดนี้เกี่ยวข้องกับสาเหตุทางจิตสังคมภาวะซึมเศร้าที่เป็นตั้งแต่อายุยังน้อยจะทำให้พัฒนาการของบุคลิกภาพบิดเบือน ทักษะในการรับมือกับปัญหาต่างๆ (repertoire of coping skills) ลดลง การตอบสนองต่อยาลดลง (pathoplasty) ผู้ป่วยภาวะซึมเศร้าชนิด nonendogenous บางคนจะมีอาการ reverse neurovegetative symptoms ได้แก่ อยากอาหารมากกว่าเดิม น้ำหนักตัวเพิ่ม นอนหลับมาก ซึ่งเรียกภาวะซึมเศร้าชนิดย่อยนี้ว่าเศร้าชนิดไม่เป็นไปตามแบบฉบับ (atypical depression) ที่เรียกเช่นนี้เพราะผู้ป่วยภาวะซึมเศร้าที่ต้องนอนรักษาในโรงพยาบาลมักจะไม่เป็นแบบนี้ แต่หน่วยบริการทางจิตเวชชนิด ambulatory อาจจะพบผู้ป่วยชนิดนี้เป็นจำนวนมากก็ได้ ผู้ป่วยภาวะซึมเศร้าชนิดไม่เป็นไปตามแบบฉบับนี้อาการจะไม่ดีขึ้นด้วย ECT หรือ TCA ดังกล่าวแล้วแต่จะดีขึ้นด้วยยา monoamine oxidase inhibitors (MAOI) ซึ่งเป็นการย้ำให้เห็นการไม่เป็นไปตามแบบฉบับอีกครั้งหนึ่ง[23,26,27]

ในการวิจัยเพื่อหาสาเหตุของภาวะซึมเศร้ามักเป็นการวิจัยในสัตว์ทดลอง โดยเริ่มต้นค้นหาคำตอบตั้งแต่สัตว์เกิดความเครียดอย่างเฉียบพลัน (แม้จะเป็นเรื่องของความกลัวและกังวลก็ตาม แต่ถ้าเป็นกังวลเกี่ยวกับการถูกคุกคาม ก็หมายถึงการสูญเสีย ซึ่งในที่สุดสัตว์จะเกิดอาการเศร้า) ว่ามีปฏิกิริยาอะไรบ้าง ปฏิกิริยา มีพัฒนาการอย่างไรจึงนำไปสู่ภาวะซึมเศร้าในที่สุด ซึ่งพบว่าความ

เครียดอย่างเฉียบพลันจะกระตุ้นการทำงานใน psychoneuroendocrine systems ทั้งในส่วนกลาง (cortical hypothalomopituitaryadrenal axis หรือ HPA axis) และส่วนปลาย (sympathomedullary axis หรือ SM axis) ความเครียดชนิดเฉียบพลันยังกระตุ้นเซลล์ประสาทชนิด NE ใน locus ceruleus เซลล์ประสาทชนิดนี้มี axon ทอดขึ้นไปทาง cortex ไปกระตุ้นให้ cortex ทำงานเพิ่มขึ้น ส่วน axon ที่ทอดลงจะไปกระตุ้นระบบประสาท sympathetic และต่อมหมวกไตให้ทำงานเพิ่มขึ้น ในภาพรวมการที่ร่างกายรับทราบว่าเกิดความเครียดอย่างเฉียบพลันจะทำให้เกิดพฤติกรรมระแวดระวัง เตรียมพร้อมที่จะตอบโต้ กิจกรรมที่เกี่ยวกับการบริโภค ได้แก่ การหาอาหารและการมีกิจกรรมทางเพศจะถูกยับยั้งไว้ ความเครียดชนิดเฉียบพลันจะกระตุ้นการหลั่ง corticotrpin-releasing hormone (CRH) จากทั้ง hypothalamus และ cerebral cortex โดย CRH จะกระตุ้นการหลั่ง adrenocorticotrophic hormone (ACTH) จากต่อม pituitary ซึ่งจะไปกระตุ้นให้มีการหลั่ง cortisol และ glucocorticoids จาก adrenal cortex อีกทีหนึ่ง นอกจากนี้ CRH ยังไปเสริมการกระตุ้น locus ceruleus และกระตุ้นการสร้าง stress reactive gene product อื่นๆ รวมทั้งกระตุ้น anti-inflammatory responses การตอบสนองอย่างเฉียบพลันข้างต้นนี้จะถูกต้านทานด้วยกลไกการปรับตัวของร่างกาย หรือกระบวนการทำให้กลับสู่สมดุล (homeostatic mechanism) การต้านทานเกิดขึ้นเพื่อพาร่างกายกลับสู่สภาพสมดุล (counterbalance) กระบวนการต้านทานต่างๆ ได้แก่ feedback inhibition จาก glucocorticoid receptor ใน hippocampus และในต่อม pituitary, กระบวนการ down regulation ของ postsynaptic noradrenergic receptors, กระบวนการยับยั้งการทำงานของ presynaptic NE neuron โดย inhibitory auto- และ heteroreceptors รวมทั้งการยับยั้งจากระบบประสาทชนิด seotonergic, GABA และ glycine

การต้องพบกับความเครียดนานๆ โดยหลีกเลี่ยงไม่ได้ จะทำให้ร่างกายและจิตใจต้องปรับตัว แม้ว่า CRH ในสมองและระดับความเข้มข้นของ corticosteroid ในเลือดยังคงสูงอยู่ แต่ระดับของ NE, 5-HT, DA และ GABA ใน brainstem และ forebrain จะลดลง ทำให้สัตว์ทดลองเริ่มไม่พยายามต่อต้านหรือไม่หนี แม้ว่าจะเลิกทดลองกับสัตว์นั้นแล้วก็ตามแต่พฤติกรรมไม่ต่อสู้และไม่หนีก็ยังคงเป็นอยู่ เป็นพฤติกรรมที่แสดงว่าหมดหนทางแล้ว ช่วยไม่ได้แล้ว ที่แสดงพฤติกรรมแบบนี้เพราะเคยประสบแบบนี้มาก่อน ในตอนนั้นดิ้นรนอย่างไรก็ไม่ประสบความสำเร็จ จึงหมดอาลัยแต่เพียงเท่านี้ (learned helplessness) การแสดงพฤติกรรมหมดหนทางที่จะต่อสู้ต่อไปอีกตามที่เคยประสบมาก่อนแบบนี้จะมีได้หลายแบบขึ้นกับชนิดของสัตว์ทดลอง เทือกเถาเหล่ากอและความเครียด

การศึกษาในสัตว์ป่าทำให้เราทราบ 2 ประเด็นด้วยกัน เรื่องแรกกิจกรรมบางส่วนของ 5-HT ในระบบประสาทส่วนกลางจะถูกถ่ายทอดทางพันธุกรรม เรื่องที่ 2 การทำงานของระบบ 5-HT ในสัตว์ที่สูญเสียตำแหน่งจ่าฝูงจะลดลงแต่การทำงานของ HPA axis จะเพิ่มขึ้น สัตว์ป่าที่ระดับของ 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) ต่ำจะก้าวร้าวกว่าตัวอื่น มักจะเป็นลูกน้องตัวอื่น กิจกรรมทางเพศจะน้อยกว่าปกติ ถ้าสัตว์ป่าได้ตำแหน่งหัวหน้ากลับคืนมาแม้จะเป็นหัวหน้าของฝูงใหม่ก็ตาม การทำงานของระบบ 5-HT จะเพิ่มขึ้น แต่พอถึงฤดูแล้งและเวลาอดอยาก กิจกรรมของ HPA ในสัตว์ตัวที่เป็นจ่าฝูงจะเพิ่มมากกว่าตัวอื่น

การถูกทำร้ายทางกาย วาจาและทางเพศจะส่งผลเสียต่อชีวิตจิตใจที่ลบไม่ออก การถูกทำร้ายข้างต้นนอกจากจะทำให้เกิดความผิดปกติชนิดเครียดที่เป็นตามหลังเหตุการณ์สะเทือนใจ (posttraumatic stress disorder หรือ PTSD) และบุคลิกภาพผิดปกติชนิด borderline แล้วยังทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะซึมเศร้าเป็น 2-3 เท่าของคนปกติ ในขณะที่มีภาวะซึมเศร้า อาการและชีวภาพก็ยังแตกต่างกันออกไปอีกด้วย การศึกษาในสัตว์ทดลองทำให้ทราบว่าความเครียดที่รุนแรงในวัยเด็กจะทำให้ gene expression เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ยากจะกลับคืนเป็นปกติได้ ทำให้ระบบ neuroendocrine และการตอบสนองผิดปกติไป ยกตัวอย่างความเครียดที่เรื้อรังทำให้จีนชนิดหนึ่งทำหน้าที่ลดลงจนกระทั่ง neurokinin ชนิดหนึ่งคือ brain-derived neurotrophic growth factor (BDNF) ลดจำนวนลง ความเครียดที่เรื้อรังจึง

สามารถทำให้สมรรถนะในการทำงานของเซลล์ประสาทลดน้อยลง ในที่สุดทำให้เซลล์ตาย ในปัจจุบันนี้พบว่า การเกิดความสะเทือนใจในวัยเด็กจะทำให้กิจกรรมของ HPA ลดลงและโครงสร้างของ cortex มีการเปลี่ยนแปลง

สาเหตุทางชีวภาพที่ทำให้อารมณ์ผิดปกติ แบ่งเป็นสาเหตุต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. สาเหตุจากสารสื่อประสาท (neurotransmitters) สารสื่อประสาท ที่อาจจะผิดปกติจนทำให้เกิดความผิดปกติชนิดอารมณ์เศร้า ได้แก่

1.1 สาเหตุจากสารสื่อประสาทชนิด monoamine (monoamine neurotransmitter)[28-31] สาร monoamine ได้แก่ สารกลุ่ม catecholamine, indole amine และกลุ่ม quaternary amine สารสื่อประสาทในกลุ่ม catecholamine ได้แก่ NE และ DA กลุ่ม indole amime ได้แก่ 5-HT กลุ่ม quaternary amine ได้แก่ acetylcholine (ACh) เซลล์ประสาทชนิด NE จะทำหน้าที่เกี่ยวกับอารมณ์ การตื่นตัว (arousal) ความอยากอาหาร การรู้สึกว่าได้รับรางวัล และแรงขับ เซลล์ประสาทชนิด DA จะทำหน้าที่เกี่ยวกับแรงขับ (drive) การรู้สึกว่ามีความสุข เพศ และ psychomotor activity เซลล์ประสาทชนิด 5-HT จะทำหน้าที่เกี่ยวกับการแสดงสีหน้าท่าทาง การนอนหลับ ความอยากอาหาร การควบคุมตนเองไม่ดี มีอาการก้าวร้าว มีอาการย้ำคิดย้ำทำ อาการ panic, bulimia nervosa ติดสุรา วู่วาม ส่วนเซลล์ประสาทชนิด ACh จะทำหน้าที่ต้านการทำงานของเซลล์ประสาทชนิด catecholaminergic สมมติฐานเกี่ยวกับสาเหตุของอารมณ์เศร้าคือสมมติฐาน biogenic amine ซึ่งกล่าวว่า biogenic amine ที่ผิดปกติเป็นสาเหตุของความผิดปกติชนิดอารมณ์เศร้า สมมติฐานนี้มีหลายทฤษฎีด้วยกันได้แก่ ภาวะซึมเศร้าเกิดจากปริมาณของ biogenic amine (โดยเฉพาะ NE) ลดลงหรือไม่สมดุลกัน ทฤษฎี permissive biogenic amine hypothesis กล่าวว่า การที่ 5-HT ลดลงจะทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าหรือ mania ที่ถูกควบคุมด้วย catecholamine แสดงอาการออกมา ทฤษฎีนี้ให้ความสำคัญแก่ 5-HT คือระบบ 5-HT ต้องเป็นปกติจึงจะทำให้ระบบ NE ทำงานได้ดี ทฤษฎี cholinergic-noradrenergic imbalance กล่าวว่าโรคซึมเศร้าเกิดจากระบบ cholinergic และระบบ NE ทำงานไม่สมดุลกัน นอกจากนี้ยังพบว่าระบบ cholinergic ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าบางคนอาจจะทำงานเพิ่มขึ้น

โดยสรุปภาวะซึมเศร้าเกิดจากระบบ adrenergic ทำงานลดน้อยลง ขณะเดียวกันการที่ความเข้มข้นของ 5-HT ลดลงเป็นปัจจัยชักนำ (predispose) ให้เกิดภาวะซึมเศร้า อย่างไรก็ตามความเข้มข้นของ metabolite ของ biogenic amine ชนิดต่างๆ เช่น 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), 5-HIAA และ homovalinic acid (HVA) ในเลือด ปัสสาวะ และใน cerebrospinal fluid (CSF) ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะมีได้หลายๆ แบบแตกต่างกัน ข้อมูลนี้แสดงว่าการควบคุมที่ผิดปกติ (dysregulation) ในระบบ biogenic amine ในผู้ป่วยความผิดปกติทางอารมณ์จะมีได้หลายแบบ (heterogeneous) ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าบางคนอาจจะเกิดจาก monoamine transmission ผิดปกติไป 1 ชนิด บางคนอาจจะผิดปกติมากกว่า 1 ชนิดก็ได้ การตรวจระดับ monoamine จึงให้ผลแตกต่างกัน ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่เกิดจากระดับของ NE ในสมองลดน้อยลง การตรวจระดับ MHPG ซึ่งเป็น metabolite ของ NE ก็จะน้อยลงไปด้วย แต่ก็มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ระดับของ NE และ MHPG กลับเพิ่มขึ้น ที่เป็นอย่างนี้อาจจะเกิดจากระดับการทำงานของ NE ใน medial forebrain bundle และ SM ไม่สอดคล้องกัน

แม้การตั้งข้อสังเกตเกี่ยวกับสาเหตุของภาวะซึมเศร้า ก็ยังไม่พบว่าจะมีสมองส่วนใดส่วนหนึ่งที่เมื่อ biogenic amine น้อยไปหรือมากไปแล้วจะเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดอารมณ์ผิดปกติขึ้นมา อย่างไรก็ตามยาแก้ซึมเศร้าชนิดใหม่ๆ บางชนิดที่ออกฤทธิ์ dual action คือออกฤทธิ์ทั้งต่อ receptor ชนิด 5-HT และ NE และรักษาความผิดปกติชนิดอารมณ์เศร้าชนิด melancholia ได้ด้วยจึงเป็นการช่วยชี้นำให้เข้าใจว่าความผิดปกติทางอารมณ์เกิดจาก dysregulation ที่สลับซับซ้อน ไม่ใช่เกิดจาก neurotransmitter เพียงชนิดใดชนิดหนึ่งผิดปกติไปเท่านั้น[32,33] นักวิจัยบางท่านกลับเชื่อว่าเรื่องที่เกี่ยวกับ monoamine เพียงช่วยทำให้เข้าใจว่ายาแก้ซึมเศร้าทำหน้าที่ช่วยเร่งให้ผู้ป่วยหายจากอาการมากกว่าจะช่วยให้เข้าใจสาเหตุของโรคซึมเศร้า ในปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับชีวภาพที่ผิดปกติในความผิดปกติทาง

อารมณ์ได้หันไปศึกษาเกี่ยวกับพันธุกรรมที่ผิดปกติแทน การศึกษาเกี่ยวกับกระบวนการทางพันธุกรรมที่ผิดปกติ ได้แก่การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องต่างๆ ดังต่อไปนี้คือ second messenger system (ได้แก่ cyclic nucleotide [cAMP และ cGMP], phosphatidylinositol [inositol triphosphate และ diacylglycerol] และ calcium calmodulin), signal transduction, deoxyribonucleic acid (DNA) transcription และ messenger ribonucleic acid (RNA) translation รวมทั้ง brain-derived neurotrophic factor (BDNF) อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้ก็ยังเป็นการศึกษาแบบย้อนกลับไปหาสาเหตุที่ผิดปกติจริงๆ (backward logic)[28]

1.2 สาเหตุจากสารสื่อประสาทชนิดอื่นๆ ได้แก่ สารสื่อประสาท ชนิด amino acid โดยเฉพาะ GABA โดย GABA hypothesis กล่าวว่าภาวะอารมณ์เศร้าจะมีระดับ GABA ลดลง หลักฐานที่สนับสนุนสมมติฐานนี้ก็คือการตรวจพบว่าระดับความเข้มข้นของ GABA ลดลงทั้งใน plasma และใน CSF[1]

2. สาเหตุจากสารเคมีประสาท (neurochemical substance) อื่นๆ มี neuropeptide จำนวนมากภายในร่างกายที่เชื่อกันว่าจะเป็นสรีรพยาธิวิทยาของอารมณ์ผิดปกติ แต่ผลการศึกษาที่ได้ยังมีความขัดแย้งกันอย่างมากจนไม่สามารถหาข้อสรุปได้อย่างแน่นอน neuropeptide ที่ได้รับการศึกษากันอย่างกว้างขวางว่าอาจจะเป็นสาเหตุของอารมณ์ผิดปกติได้แก่ vasopressin, somatostatin และ endogenous opioid ซึ่งหมายถึง β-endorphin, second messenger system เช่น adenylate cyclase, phosphatidylinositol และ calcium regulation สารเหล่านี้อาจจะเป็นสมุฏฐานวิทยาของความผิดปกติทางอารมณ์ ตามปกติการจับกันระหว่าง neurotransmitter กับ postsynaptic receptor จะทำให้เกิดกระบวนการอีกหลายกระบวนการเป็นขั้นเป็นตอน (cascade phenomenon) ตามมา receptor ที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์จะทำปฏิกิริยากับสิ่งแวดล้อมที่อยู่ภายในเซลล์ผ่านโปรตีนที่มีชื่อว่า guanine nucleotide (G protein) G protein จะจับกับเอ็นไซม์หลายชนิดที่อยู่ภายในเซลล์ (ได้แก่ adenylate cyclase, phospholipase C และ phosphodiesterase) เอ็นไซม์เหล่านี้ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างพลังงานและ second messengers สารที่เป็น second messengers ได้แก่ cyclic nucleotide (เช่น cAMP และ cyclic guanosine monophosphate [cGMP]), phosphatidylinositols (inositol triphosphate และ diacylglycerol) และ calcium calmodulin สาร second messengers จะคอยกำกับการทำงานของสิ่งต่างๆ ต่อไปนี้ เช่น เยื่อหุ้มเซลล์ ion channel การสังเคราะห์และการปล่อย neurotransmitter และกิจกรรมของ protein kinase สาร protein kinase มีหน้าที่ catalyze phosphorylation ซึ่งเป็นกระบวนการปล่อยพลังงานที่ต้องนำไปใช้ในการสังเคราะห์และ degradation ของ neuroreceptor, ion channel, G protein, gene transcription และ translation factor การเปลี่ยนแปลงบางอย่างต่อไปนี้ยังพบในเกร็ดเลือดได้ด้วย ยกตัวอย่าง adenylate cyclase activity, phosphoinositide hydrolysis, calcium metabolism ชนิดที่อยู่ภายในเซลล์ ยารักษาอารมณ์ซึมเศร้าอาจจะกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาต่างๆ ภายในเซลล์จนกระทั่งลดการสร้าง CRH และ monoamine receptor แต่ทำให้ peptide บางอย่างเช่น BDNF กลับทำงานเพิ่มขึ้น ยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizer) จะออกฤทธิ์ที่ G protein หรือ second messengers ชนิดอื่น[28]

โดยสรุป ระบบสารสื่อประสาทชนิดต่างๆ มีความสัมพันธ์กันอย่างซับซ้อน ทั้งภาวะซึมเศร้าและฤทธิ์ของยาแก้ซึมเศร้าเกี่ยวข้องกับปฏิสัมพันธ์กัน (interaction) ของสารสื่อประสาทหลายๆ ชนิด ความสมดุลหรือปฏิสัมพันธ์กันระหว่างสารสื่อประสาท ระบบต่างๆ จะมีความสำคัญต่อการภาวะซึมเศร้า ยาแก้ซึมเศร้าทำให้การทำหน้าที่ของ adrenergic ทั้งระบบ 5-HT ทั้งระบบ และ DA ทั้งระบบเพิ่มขึ้น แต่ยาแก้ซึมเศร้าแต่ละชนิดมีฤทธิ์ต่อ metabolite ขั้นต่างๆ ของสารสื่อประสาทแต่ละชนิดได้แตกต่างกัน ยาแก้ซึมเศร้าไม่เปลี่ยนแปลงความไวที่เพิ่มขึ้นของระบบ cholinergic และไม่เปลี่ยนแปลงการทำหน้าที่ของ GABA

3. สาเหตุจาก neuroendocrine regulation การควบคุมระบบ neuroendocrine ในผู้ที่ป่วยด้วยความผิดปกติทางอารมณ์จะผิดปกติ (dysregulation) ด้วย

hypothalamus เป็นศูนย์กลางของการควบคุม neuroendocrine axis ชนิดต่างๆ (เช่น thyroid axis, adrenal axis) hypothalamus รับ neuronal input หลายชนิดที่ใช้สารสื่อประสาทชนิด amine จึงเป็นไปได้ว่าการขาดสารสื่อประสาทข้างต้นจะเป็นสาเหตุที่ทำให้ neuroendocrine axis มีการทำงานที่ผิดปกติไปด้วย[35-40]

3.1 HPA activity ระบบ neuroendocrine ที่ผิดปกติจนทำให้เกิดโรคซึมเศร้าได้แก่limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal (LHPA) axis มีการทำงานมากเกินไป (hyperactivity) กล่าวคือ ผู้ป่วยอารมณ์เศร้าบางรายมีการหลั่ง cortisol มากเกินไป มีการทดสอบที่เรียกว่า dexamethasone-suppression test (DST) ทดสอบด้วยการให้ dexamethasone ซึ่งเป็น exogenous steroid แก่ร่างกาย ซึ่งในคนปกติการมีสาร steroid มากเกินไปจะย้อนกลับไปยังยั้งการหลั่ง cortisol ทำให้ระดับความเข้มข้นของ cortisol ในเลือดลดลง การกดการหลั่งจะเป็นอยู่นาน 24 ชั่วโมง แต่ LHPA axis ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีความผิดปกติคือทำงานมากเกินไปอยู่แล้ว จึงไม่เกิดการกดการหลั่ง cortisol (nonsuppression) ทำให้ระดับความเข้มข้นของ cortisol ในเลือดยังคงสูงอยู่ ซึ่งเรียกผลการทดสอบอย่างนี้ว่าผลบวกซึ่งถือว่าผิดปกติ ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าบางรายได้ผลการทดสอบ DST บวก ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่หน่วยผู้ป่วยนอกประมาณร้อยละ 20-40 จะมี HPA activity เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่รับการรักษาที่หอผู้ป่วยในประมาณร้อยละ 40-60 จะมี HPA activity เพิ่มขึ้น ยิ่งผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วย psychotic depressive disorder ผู้ป่วยที่ภาวะซึมเศร้าหลายครั้งจะมี HPA activity เพิ่มขึ้น น่าเสียดายที่ DST ที่ผิดปกติอย่างนี้มีความสัมพันธ์กับภาวะ hypersecretion ของ cortisol เพียงร้อยละ 60 ภาวะ nonsuppression อาจจะแสดงว่ามีการสูญหายของ inhibitory hippocampal glucocorticoid receptor มากกว่าจะเป็น HPA hyperactivity ก็ได้ ทำให้พบภาวะนี้ได้มากในผู้ป่วยสูงอายุ และยังมักพบภาวะ nonsuppression ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เคยสะเทือนใจในวัยเด็กจนทำให้การสร้าง glucocorticoid receptor ลดจำนวนลงอย่างถาวร หรือเซลล์ประสาทเหล่านี้ซึ่งอยู่ที่ hippocampus ต้องตายก่อนเวลาอันควร (premature death) ไม่ใช่ว่าภาวะ dexamethasone nonsuppression จะพบได้อย่างจำเพาะเจาะจงกับภาวะอารมณ์เศร้าเท่านั้น แต่ยังพบได้ในโรคย้ำคิดย้ำทำ eating disorders ความผิดปกติทางจิตที่เกิดจากสมองผิดปกติ (organic mental disorders) เช่น โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) ผู้ป่วยจิตเภทบางราย เป็นต้น ในปัจจุบันนี้จึงไม่ได้ใช้ DST เป็นการตรวจประจำแล้ว ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มี HPA activity เพิ่มขึ้นจะไม่ดีขึ้นด้วยจิตบำบัด ต้องรักษาด้วยยาหรือ ECT ถ้ารักษาจนดีขึ้นแล้วแต่ยังมี hypercortisolism อย่างต่อเนื่อง โอกาสที่โรคจะกำเริบมีมาก ภาวะ hypercortisolism อย่างต่อเนื่องแสดงว่าจิตพยาธิสรีรวิทยายังไม่สามารถกลับเข้าสู่ปกติ ความรู้เกี่ยวกับ LHPA axis ยังคงก้าวหน้าต่อไปคือ พบว่าใน CSF ของผู้ป่วยโรค major depression จะมี corticotrophin-releasing factor (CRF) มากเกินไป และหน้าที่ของ receptors ชนิด glucocorticoid และ mineralocorticoid ก็ผิดปกติไปด้วย อย่างไรก็ตามทั้ง CRF และการทำงานของ receptor ที่ผิดปกติข้างต้น ก็ได้พบในโรคจิตเวชอื่นได้อีกด้วย ได้แก่ panic disorder และ PTSD เป็นต้น

3.2 neuroendocrine axis อื่นๆ ผิดปกติ เช่น

3.2.1 thyroid axis activity ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าประมาณร้อยละ 5-10 จะมี thyroid dysfunction ผู้ป่วยจะมีระดับความเข้นข้นของ thyroid stimulating hormone (TSH) เพิ่มขึ้น การตอบสนองต่อการฉีด thyroid releasing hormone (TRH) จำนวน 500 มิลลิกรัมจะเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยมักจะมี antithyroid antibody เพิ่มขึ้น การรักษาภาวะซึมเศร้าจะได้ผลต่อเมื่อได้ให้ฮอร์โมนทดแทนแล้ว ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าอีกกลุ่มหนึ่งจำนวนประมาณร้อยละ 20-30 เมื่อได้รับ thyrotropin-releasing hormone (TRH) การปล่อย thyroid-stimulating hormone เพิ่มขึ้นไม่ชัน (blunted response) แสดงว่าผู้ป่วยเป็นภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง (hyperthyroidism) แต่ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูงกลับมีจำนวนน้อยคนที่อยู่ในภาวะ euthyroid แต่กลับมี blunted TSH response แสดงว่าเกิด pituitary downregulation ที่เป็นผลมาจาก TRH มีปริมาณเพิ่มขึ้น TRH มีอยู่ในเซลล์ของ cerebral cortex หลายแห่ง ภาวะ TRH มากเกินไปอาจจะแสดงว่าสาเหตุอยู่

เหนือตำแหน่งของ hypothalamus และอาจจะแสดงว่าเป็นการพยายามกลับเข้าสู่ homeostasis ต่อภาวะ noradrenergic neurotransmission ที่ลดลง ในทางคลินิกพบว่าภาวะ blunted TSH response ต่อ TRH จะไม่กลับเข้าสู่ปกติแม้จะได้รับการรักษาจนดีขึ้นแล้ว และผู้ป่วยที่มี blunted TSH response โอกาสที่โรคจะกำเริบได้มากแม้ว่าจะได้รับการป้องกันด้วยยาแก้ซึมเศร้าอย่างเต็มที่ก็ตาม นอกจากนี้ยังพบภาวะ blunted TSH ได้ในโรคทางจิตชนิดอื่นอีกด้วย เช่น พบในภาวะ mania

3.2.2 growth hormone ถ้ากระตุ้นการหลั่ง growth hormone ด้วยยา clonidine การปล่อย growth hormone ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะเพิ่มขึ้นไม่ชัน คนปกติจะหลั่ง growth hormone เพิ่มขึ้นภายหลังเริ่มนอนหลับไปแล้ว แต่ผู้ป่วยโรคซึมเศร้ากลับหลั่งลดลง ภาวะนี้แสดงว่าเกิดอาการผิดปกติใน limbic diencephalons ผลการทดสอบอย่างนี้พบใน panic disorder ได้อีกด้วย

3.2.3 ฮอร์โมนอื่นๆ ที่ผิดปกติ ได้แก่ ภาวะซึมเศร้ามีการหลั่ง melatonin ในตอนกลางคืนลดลง เมื่อให้ tryptophan แก่ผู้ป่วยภาวะซึมเศร้า ระดับความเข้มข้นของ prolactin, follicle stimulating hormone (FSH) และ leutenizing hormone (LH) จะลดลง ถ้าเป็นผู้ชายระดับความเข้มข้นของ testosterone จะลดลงด้วย

การทดสอบ 3 ชนิดประกอบกัน ได้แก่ การทดสอบ DST การทดสอบด้วยยา clonidine และการทดสอบด้วย TRH จะบอกได้อย่างมากว่าคนนั้นกำลังซึมเศร้าและเศร้าจนมีอาการทางคลินิกแล้ว และเป็นการแสดงว่า midbrain ของผู้ป่วยภาวะซึมเศร้าผิดปกติไป สำหรับคนที่มีพันธุกรรมชนิดที่ง่ายที่จะเกิดภาวะซึมเศร้าจะเป็นคนที่ serotonin transporter gene มี polymorphism คนเหล่านี้ในขณะที่ยังเป็นเด็กเล็กและกำลังเติบโต เหตุการณ์ทางจิต เช่น การสูญเสียหรือเหตุการณ์ที่ทำให้สะเทือนใจอาจจะทำให้สภาพ neurochemistry ใน midbrain หรือ limbic diencephalons โดยเฉพาะ hippocampus รวนได้ง่าย และเมื่อโตขึ้นต้องประสบกับการสูญเสียหรือเหตุการณ์ที่ทำให้สะเทือนใจซ้ำอีกก็จะเกิดอารมณ์เศร้า แต่ถ้าเด็กคนนั้นมี polymorphism ใน monoamine oxidase gene การถูกทุบตีในวัยเด็กจะทำให้เด็กคนนั้นเมื่อโตขึ้นกลายเป็น sociopath

4. การนอนหลับที่ผิดปกติ ผู้ป่วยภาวะซึมเศร้าจะมีการนอนหลับที่ผิดปกติ คือมีระยะเวลาเริ่มหลับจนถึงการเกิด rapid eye movement หรือ REM (REM latency) ลดลง ซึ่งพบได้ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยภาวะซึมเศร้า การนอนหลับชนิด REM ในแต่ละคาบ (period) จะนานขึ้น ครึ่งคืนแรกของการนอนหลับจะมีการหลับชนิด REM มากขึ้น การนอนหลับมักจะไม่ติดต่อกันคือ หลับๆ ตื่นๆ เพิ่มขึ้น การนอนหลับลึก (slow wave sleep) จะน้อยลง ขณะนอนหลับอุณหภูมิของร่างกายสูงกว่าปกติ ผู้ป่วยภาวะซึมเศร้ามักจะตื่นแต่เช้ามืด การนอนหลับที่ผิดปกติข้างต้นนี้บางส่วนจะถูกถ่ายทอดทางพันธุกรรม ดังนั้นภาวะ REM latency สั้นและ slow wave sleep น้อยอาจยังคงติดตัวอย่างต่อเนื่องแม้ว่าอาการซึมเศร้าจะดีขึ้นแล้ว การไม่สามารถนอนหลับอย่างต่อเนื่องและการมี REM sleep เพิ่มขึ้นในครึ่งแรกของคืนจะเกิดพร้อมกับภาวะ hypercortisolism และ limbic blood flow, glucose metabolism เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยซึมเศร้าที่มีลักษณะการนอนหลับที่ผิดปกติ มักจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีจิตบำบัดน้อย อาการมักดีขึ้นด้วยยาแต่ก็มักจะกลับเป็นซ้ำได้บ่อยๆ ยาแก้ซึมเศร้าโดยส่วนใหญ่จะกดการนอนหลับระยะ REM การกดเกิดจากการที่ยาออกฤทธิ์กระตุ้น postsynaptic 5-HT1A receptor ทั้งทางตรงและทางอ้อม แต่ยา nefazodone และ bupropion กลับไม่กดการนอนหลับระยะ REM[41-43]

5. kindling เป็นขบวนการทางไฟฟ้าสรีรวิทยาอย่างหนึ่ง เป็นการกระตุ้นเซลล์ประสาทด้วยตัวกระตุ้นที่มีความแรงระดับ subthreshold แต่เมื่อกระตุ้นซ้ำๆ ในที่สุดจะทำให้เกิด action potential ขึ้น ความเครียดหรือการสูญเสียที่มีความแรงระดับ subthreshold จะกระตุ้นสมองส่วน temporal lobe และถ้ากระตุ้นซ้ำๆ ในที่สุด temporal lobe จะตอบสนองอย่างเต็มที่จนมีอาการอารมณ์ผิดปกติได้ยากันชัก เช่น ยา carbamazepine และยา valproic acid สามารถรักษาความผิดปกติทางอารมณ์ได้โดยเฉพาะ bipolar disorder ผู้ป่วยภาวะซึมเศร้าที่มีการกลับเป็นซ้ำหลายครั้ง สภาพร่างกายอาจ

จะเป็น cyclothymic, dysthymic หรืออารมณ์ไม่มั่นคงชนิด neurotic สภาพร่างกาย ตามที่กล่าวนี้ไม่เสถียร ทำให้เป็นโรคได้ง่าย และเมื่อเป็นโรคแล้ว ตัวโรคจะสามารถดำเนินโรค (kindle) ไปได้เอง อย่างอัตโนมัติโดยมีสิ่งแวดล้อมทำหน้าที่คอยเปิดปิดช่วงที่เป็นอย่างรุนแรง โดยเรียกสภาพอารมณ์ที่ไม่คงที่นี้ว่า affective dysregulation สภาพทางอารมณ์อย่างนี้จะเป็นพื้นฐานในผู้ป่วยความผิดปกติทางอารมณ์และจะถูก kindle ได้ง่าย หมายความว่าในขณะเริ่มป่วยใหม่ๆ การป่วยจะเกิดจากความเครียดกระตุ้น affective dysregulation ที่มีอยู่แล้วจนทำให้เป็นความผิดปกติชนิดอารมณ์แปรปรวนเมื่อ affective dysregulation ถูกกระตุ้นจนเกิดอารมณ์แปรปรวนครั้งหนึ่งแล้วต่อไปความผิดปกติชนิดอารมณ์แปรปรวนจะเกิดได้ใหม่อย่างอัตโนมัติและเกิดเป็น episode ได้อีกหลายๆ ครั้ง เข้าใจว่าระบบประสาทที่แปรปรวนตั้งแต่ถูกกระตุ้นตอนแรกๆ นั้นได้ถูก incorporate เข้าไปใน DNA จนทำให้แสดงผลอยู่เรื่อยๆ[44,45]

6. ความผิดปกติของการควบคุม circadian rhythm แสงสว่างและเหตุการณ์ในสิ่งแวดล้อมจะทำให้วงรอบของสรีรวิทยาต่างๆ ภายในร่างกายเข้าจังหวะเดียวกัน (synchronize) กับสิ่งแวดล้อม คือ มีวงรอบ 1 รอบเท่ากับ 24 ชั่วโมงเรียกว่า circadian rhythm ในผู้ป่วยอารมณ์เศร้าตัวควบคุมจังหวะที่อยู่ภายในร่างกายจะทำงานเร็วขึ้น (advance) ทำให้วงรอบ 24 ชั่วโมงของสรีรวิทยาหลายชนิดๆ สั้นกว่าปกติ (phase advance) เช่น ทำให้ระยะ REM latency สั้นเข้า เป็นต้น แต่ในขณะนี้เชื่อว่าภาวะ REM latency ที่สั้นเข้าเป็น trait marker สำหรับอารมณ์เศร้ามากกว่า เพราะสามารถพบภาวะ REM latency สั้นกว่าปกติในความผิดปกติทางจิตชนิดอื่นอีกหลายชนิด ได้แก่ dysthymia ความผิดปกติของบุคลิกภาพชนิด borderline บุตรของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่แม้จะมีสุขภาพจิตดี เป็นต้น ที่จริงแล้วสรีรวิทยาอย่างอื่นใน circadian rhythm ได้แก่ อุณหภูมิร่างกาย activity ประจำวัน วงรอบของการนอนหลับ การปล่อยฮอร์โมน melatonin ก็ผิดปกติด้วย อย่างไรก็ตามเรายังไม่สามารถนำผลการทดลองมาใช้ในทางคลินิกได้ ยกเว้นการให้ผู้ป่วยอดนอน (sleep deprivation) การให้พบ (expose) กับแสงจ้าสีขาวจะช่วยแก้วงรอบเวลาที่ผิดปกติและทำให้หายซึมเศร้าได้ การแนะนำผู้ป่วยไม่อดนอนจึงเป็นการป้องกันการเกิดภาวะ hypomania[46-48]

7. ความผิดปกติของระบบวิทยาภูมิคุ้มกัน ได้มีการค้นพบว่าผู้ป่วยภาวะซึมเศร้าและผู้ที่กำลังเศร้าโศกเสียใจจากการสูญเสียจะมีความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน สาเหตุอาจจะเกิดจากการกำกับที่ผิดปกติของ cortisol axis หรือการกำกับของ hypothalamus ผิดปกติจนกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ความผิดปกติของระบบวิทยาภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยภาวะซึมเศร้าได้แก่ leukocytosis ความเข้มข้นของ circulating neutrophils เพิ่มขึ้น แต่ mitogen-stimulated lymphocyte proliferation และ neutrophil phagocytosis ลดลง ระดับของสิ่งต่างๆ ต่อไปนี้เพิ่มขึ้นได้แก่ serum basal cortisol, acute phase proteins, specific antibodies ที่คอยต่อต้าน herpes simplex virus type 1 และ Epstein Barr virus, ความเข้มข้นของ interleukins IL-1, IL-6 และ TNF-alphaในพลาสม่า ผู้ป่วยภาวะซึมเศร้าจะมีการ shift ของสมดุลระหว่าง Th1 กับ Th2 immune response และกิจกรรมของ cytotoxic T-cell และ natural killer cell activities ในการทำหน้าที่เป็น immune surveillance ต่อสิ่งต่างๆ ต่อไปนี้ลดลงได้แก่ การเป็นมะเร็ง การสะสม somatic mutations การคอยป้องกัน genomic instability[49]

8. ความผิดปกติทาง neurophysiology เซลล์ประสาททั้งในภาวะซึมเศร้าและภาวะ mania ต่างอยู่ในสภาพ hyperexcitability สภาพนี้เกิดจากโซเดียมเข้าสู่เซลล์ประสาทมากเกินไป (intraneural sodium leakage) การซึมของโซเดียมเข้าสู่เซลล์ในภาวะ mania จะมากกว่าภาวะอารมณ์เศร้า ข้อมูลนี้อาจจะทำให้รู้สึกว่าขัดแย้งกับสภาพอารมณ์ที่เป็นจริงคือ อารมณ์เศร้าและ mania น่าจะมีลักษณะตรงข้ามกัน ลิเทียม (lithium) ทำให้อารมณ์ดีขึ้นเพราะยาไปแทนที่โซเดียมภายในเซลล์ ทำให้ excitability กลับสู่ปกติ ทำให้ภาวะซึมเศร้าใน bipolar และภาวะ mania ต่างก็ดีขึ้นด้วยลิเทียม เป็นการยืนยันว่าผู้ป่วยความผิดปกติชนิดอารมณ์เศร้าบางชนิดและ mania บางชนิดอาจเกิดจากโซเดียมเข้าสู่เซลล์มากเกินไป

9. brain imaging ผลการศึกษาสมองของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าด้วยวิธี brain imaging ทั้งวิธี computed

tomography (CT) scan และ magnetic resonance imaging (MRI) อาจจะได้ผลที่ไม่สอดคล้องกันเสมอไป ที่พบสอดคล้องกันบ่อยคือผู้ป่วยโรคซึมเศร้ารุนแรงกลุ่มย่อยกลุ่มหนึ่งโดยเฉพาะ major depressive disorder ชนิดที่เริ่มเป็นตอนที่อายุมากแล้ว (late onset) lateral ventricle จะโตขึ้นทั้ง 2 ข้าง ภาพ MRI โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อายุมากแล้วจะพบ hyperintensity ใน subcortical white matter และ white matter รอบๆ ventricle ผู้ป่วย unipolar depression อาจจะมีสมองผิดปกติเป็นส่วนๆ ได้ ที่พบบ่อยได้แก่ ขนาดของ caudate, putamen และ cerebellum จะเล็กลง สมองส่วน frontal lobe ของผู้ป่วยบางคนอาจจะมีขนาดเล็กลงด้วย อย่างไร ก็ตามมักจะพบว่า amygdala และ hippocampus ของผู้ป่วยความผิดปกติทางอารมณ์ มีขนาดไม่เปลี่ยนแปลง แต่ถ้าขนาดของ hippocampus เปลี่ยนแปลงไป ถ้าเป็นการป่วยไม่ว่าจะเป็นความผิดปกติชนิด unipolar หรือ bipolar ก็ตาม เมื่อหายจากโรคใน episode แรกๆ ขนาดก็มักจะกลับคืนเป็นปกติได้ แต่ถ้าเป็นหลายครั้งแล้วขนาดจะไม่กลับคืน ผู้ป่วย bipolar disorder ทุกอายุมี third ventricle โต มี hyperintensity ในบริเวณ white matter ของ periventricular region และ subcortex ยิ่งอายุมากจะยิ่งเป็น โดยพบสภาพ hyperintensity ในผู้ป่วย bipolar disorder ได้มากกว่า unipolar depression สภาพ hyperintensity เกิดจากการเป็นความผิดปกติทางอารมณ์ซ้ำแล้วซ้ำอีกจนส่งผลเสียทำให้เซลล์ประสาทเกิด neurodegeneration ถ้าผู้ป่วย bipolar disorder มีอาการที่เป็นโรคจิตร่วมด้วยก็มักจะตรวจพบว่าขนาดของ lateral ventricle จะโตขึ้น (ventricle โตขึ้นจะสัมพันธ์กับการเป็นโรคจิต) ภาพ MRI ของสมองของผู้ป่วย bipolar disorder สมองส่วน frontal cortex จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ

การศึกษาด้วย PET scan พบว่าสมองกลีบหน้าผากของผู้ป่วยซึมเศร้าทั้งที่เป็นของความผิดปกติชนิด unipolar และ bipolar disorder สมองส่วนกลีบขมับจะมี metabolic activity ลดลง (หรือ cerebral blood flow ลดลง) สภาพที่สมองด้านหน้าทำหน้าที่ลดลงเรียกว่า hypofrontality

เมื่อนำอาการของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและผลการศึกษาทางชีวภาพทั้งหมดมาประมวลเข้าด้วยกันจะได้สมมติฐานที่สนับสนุนว่าความผิดปกติทางอารมณ์เกิดจากความผิดปกติของ limbic system, basal ganglia และ hypothalamus มีตัวอย่างที่พอจะทำให้เห็นภาพลักษณ์ได้ดังนี้ โรคทางระบบประสาทของ basal ganglia และ limbic system โดยเฉพาะการมี excitatory lesion ของสมองด้าน non-dominant hemisphere มักจะมีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย ส่วนการที่ผู้ป่วยภาวะซึมเศร้ามีความผิดปกติในการนอนหลับ ความอยากอาหาร พฤติกรรมทางเพศ และมีความผิดปกติในชีวภาพ เช่น มีความผิดปกติในระบบต่อมไร้ท่อ ในระบบภูมิคุ้มกัน และใน chronobiology เหล่านี้ชี้แนะให้ตั้งสมมติฐานว่าความผิดปกติทางอารมณ์เกิดจากพยาธิสภาพที่ hypothalamus

สาเหตุทางพันธุศาสตร์

เป็นที่ทราบกันว่า bipolar disorder และความผิดปกติชนิด major depression ต่างก็เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรม แต่ไม่ทราบอย่างแน่นอนว่าความผิดปกติที่ถูกถ่ายทอดคืออะไรแน่ และก็ยังไม่สามารถกำหนดได้ว่า biological endophenotype ของโรคความผิดปกติทางอารมณ์นั้นเป็นอย่างไร แต่ถ้าพิจารณาเพียงด้าน behavioral endophenotype จะพบว่าการควบคุมอารมณ์ที่ติด ตัวเป็นพื้นอารมณ์ในผู้ป่วยผิดปกติ (temperamental dysregulation) กล่าวคือ พันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะซึมเศร้าจะทำให้คนนั้นมีอารมณ์แปรปรวนเป็นพื้นจนรับมือกับปัญหาต่างๆ ได้ไม่ดี พันธุกรรมที่ทำให้เป็น bipolar disorder จะทำให้คนนั้นมีอารมณ์แปรปรวน (affective dysergulation เช่น cyclothymia) จนคนเหล่านั้นตอบสนองต่อ circadian events ความเครียดทางชีวภาพและความเครียดทางจิตใจได้ไม่ดี ภาวะ affective dysregulation อาจจะเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรมที่มีลักษณะ genetic heterogeneity โดยมีจีน (gene) ชนิดหนึ่งที่ทำหน้าที่ dominant เพียงแต่ค่า penetrance จะมีหลายค่า นอกจากนี้การที่ความผิดปกติทางอารมณ์มีหลายชนิดอาจจะเกิดจากกลไกทางจีนที่แตกต่างกันก็ได้[50-54]

bipolar disorder มีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับปัจจัย

ทางพันธุศาสตร์รุนแรงกว่า major depression ร้อยละ 50 ของผู้ป่วย bipolar disorder จะมีบิดาหรือมารดาอย่างน้อยหนึ่งคนป่วยด้วยความผิดปกติทางอารมณ์ ซึ่งมักจะเป็น major depression การศึกษาในครอบครัวพบว่าถ้าบิดามารดาคนใดคนหนึ่งป่วย bipolar disorder บุตรแต่ละคนจะมีโอกาสป่วยด้วยความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดใดชนิดหนึ่งร้อยละ 27 ถ้าบิดามารดาทั้ง 2 คนป่วยด้วย bipolar disorder บุตรแต่ละคนจะมีโอกาสป่วยด้วยความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดใดชนิดหนึ่งร้อยละ 50-75 ญาติสายตรงของผู้ป่วย bipolar disorder มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคนี้ร้อยละ 3-8 หรือเป็น 7 เท่าของประชากรทั่วไป ส่วนญาติสายตรงของผู้ป่วยความผิดปกติชนิด unipolar จะมีความเสี่ยงต่อการเป็นความผิดปกติชนิด unipolar ด้วยเป็น 2-3 เท่าของประชากรทั่วไป อีกทั้งยังมักจะพบผู้ป่วยความผิดปกติชนิด unipolar ได้มากขึ้นในครอบครัวที่มีผู้ป่วย bipolar disorder และพบผู้ป่วย bipolar disorder ได้มากขึ้น ภายในครอบครัวของผู้ป่วยความผิดปกติชนิด unipolar การเหลื่อมกันอาจจะเกิดจากความผิดปกติทั้ง 2 ชนิดนี้มีพันธุกรรมที่ผิดปกติร่วมกันบางส่วน การศึกษาในครอบครัวให้คำตอบเพียงว่าอาจพบความผิดปกติทางอารมณ์ได้มากภายในครอบครัวหนึ่งๆ เท่านั้น แต่ยังไม่สามารถแยกแยะสาเหตุได้ว่าน่าจะเป็นสาเหตุทางพันธุกรรม หรือวิธีการเลี้ยงดูหรือสิ่งแวดล้อมภายในครอบครัว (ได้แก่ พฤติกรรม การติดเชื้อ สารพิษและอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง)

การศึกษาในแฝดพบว่า อัตราการป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์ทั้งคู่ในคู่แฝดจากไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twin หรือ MZ) เป็น 2-4 เท่าของแฝดจากไข่คนละใบ (dizygotic twin หรือ DZ) ข้อมูลนี้ยืนยันว่าพันธุกรรมเป็นสาเหตุหนึ่งของความผิดปกติทางอารมณ์ อย่างไรก็ตาม concordance rate ใน MZ ก็ไม่เท่ากับร้อยละ 100 เป็นการยืนยันอีกครั้งหนึ่งว่าสิ่งแวดล้อมที่ไม่ใช่พันธุกรรมเป็นสาเหตุหนึ่งด้วย มีการวิจัยหนึ่งที่ให้ผลว่าการเป็น bipolar disorder ในคู่แฝด MZ ทั้งคู่จะมากกว่าใน DZ ข้อมูลนี้ชี้ว่า bipolar disorder เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมรุนแรงกว่าความผิดปกติชนิด unipolar

การศึกษาในบุตรบุญธรรมพบว่าญาติทางสายเลือดของผู้ป่วย bipolar disorder มีอัตราการป่วยเป็น bipolar disorder เป็น 3 เท่า และมีอัตราการป่วยเป็นความผิดปกติชนิด unipolar เป็น 2 เท่าของประชากรทั่วไป ญาติทางสายเลือดของผู้ป่วยความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดใดก็ได้จะมีอัตราการป่วยเป็นความผิดปกติชนิด unipolar เป็น 3 เท่า และมีอัตราการฆ่าตัวตายสำเร็จเป็น 6 เท่าของประชากรทั่วไป ข้อมูลนี้ยืนยันว่าพันธุกรรมเป็นสาเหตุหนึ่งของความผิดปกติทางอารมณ์

ในขณะนี้เรายังไม่ทราบวิธีการถ่ายทอดจีนที่ทำให้ป่วยมีความผิดปกติทางอารมณ์ สรุปได้แต่เพียงว่าความผิดปกติทางอารมณ์ถูกควบคุมโดยจีนหลายจีน แต่ละจีนมีการถ่ายทอดแตกต่างกัน จีนบางชนิดเป็นตัวกำหนดแนวโน้มที่จะป่วยเป็นโรค (predisposition) จีนชนิดนี้จะเป็น autosomal dominant หรือ x-link

คนที่ป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์มักจะแต่งงานกับคนที่ป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์ด้วยกัน (assortative mating) การศึกษาเกี่ยวกับครอบครัวพบว่าอัตราการป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์จะเพิ่มขึ้นตามกาลเวลา (cohort effect) ภายในครอบครัวของผู้ป่วย bipolar disorder คนที่เกิดทีหลังจะมีความเสี่ยงต่อการเป็น bipolar disorder เพิ่มขึ้นและเป็นเร็วขึ้น cohort effect อาจเกิดจากความเครียดในสังคมเปลี่ยนแปลงไป หรือเป็นผลจากความจำหรือเกิดจากผลของพันธุกรรมที่เรียกว่า anticipation หมายความว่าถ้าเป็นโรคทางพันธุกรรม คนรุ่นหลังๆ จะเป็นโรคนั้นเร็วขึ้น ซึ่งอาจจะเกิดจากการที่สามารถค้นหาผู้ป่วยได้เก่งขึ้นหรือในยุคหลังๆ โรคนั้นมีมากขึ้นจริงๆ

ในเชิงพันธุกรรม bipolar disorder และ unipolar ไม่ได้แตกต่างกันโดยสิ้นเชิงและไม่ได้เหมือนกันทั้งหมด แต่เหมือนกันเพียงบางส่วน เช่น จีนที่ทำให้เป็นความผิดปกติชนิด unipolar อาจจะมาจากจีนที่ทำให้เป็น bipolar I disorder อ่อนแรง แต่ก็ยังมีจีนอีกกองหนึ่งซึ่งมีจำนวนมากกว่าทำให้เป็นความผิดปกติชนิด unipolar เท่านั้น ดังนั้นจึงพบการป่วยเป็นความผิดปกติชนิด unipolar มากขึ้นในครอบครัวของผู้ป่วย bipolar disorder แต่พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder มีเพียงจำนวนน้อยที่มาจากจีนชนิด unipolar จึงทำให้พบ bipolar disorder ในญาติของผู้ป่วยความผิดปกติชนิด unipolar ได้น้อย

การถ่ายทอดทางพันธุกรรมของความผิดปกติทางอารมณ์ไม่ได้ถ่ายทอดแบบง่ายๆ (simple genetic trait) ยังไม่พบว่ามีจีนใดจีนหนึ่งที่ทำให้ทุกคนที่มีจีนนั้นเป็นโรคตรงไปตรงมาเหมือนการเป็นสาเหตุและผลแบบง่ายๆ จนสามารถทำนายได้ ความผิดปกติทางอารมณ์เกิดจากพันธุกรรมที่ผิดปกติและเป็นความผิดปกติที่มีความซับซ้อน (complex genetic disorder) การที่ concordance ของความผิดปกติทางอารมณ์ใน MZ ไม่ใช่ร้อยละ 100 จะหมายความว่ายังมีปัจจัยอื่นที่ไม่ใช่ปัจจัยทางพันธุกรรมเข้าร่วมเป็นสาเหตุด้วยและเข้าใจว่าสิ่งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมคือแนวโน้มที่จะเป็นโรค (predisposition หรือ susceptibility) ค่า penetrance ของความผิดปกติทางอารมณ์ไม่เท่ากับ 100 ค่า penetrance จะเพิ่มขึ้นตามอายุเด็กจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคน้อย ผู้ใหญ่มีความเสี่ยงมากที่สุด ปัจจัยเรื่องอายุยังมีปัจจัยเรื่อง cohort effect เข้ามาเกี่ยวข้องทำให้ค่า penetrance ที่เกี่ยวข้องกับอายุเกิดความซับซ้อนขึ้นไปอีก ทำให้ค่า penetrance เปลี่ยนแปลงตามเวลาที่คลอด ภายในครอบครัวผู้ป่วยความผิดปกติทางอารมณ์จึงมีคนที่มีจีนที่ทำให้เป็นโรคแต่กลับไม่มีอาการแต่อย่างใด (nonpenetrance carrier) ในทางกลับกันกลับมีคนที่เป็นโรคทั้งที่ไม่มีจีน (phenocopy) สาเหตุที่ทำให้ประเภทหลังเป็นโรคคือสาเหตุจากสิ่งแวดล้อมนั้นเอง

จีนชนิดเดียวกันหรือจีนกลุ่มเดียวกันอาจจะทำให้เกิดโรคได้หลายแบบ (variable expressively) จีนสำหรับความผิดปกติทางอารมณ์ก็เป็นแบบนี้ ดังนั้นทั้งๆ ที่แฝดคนหนึ่งของ MZ ป่วยเป็น bipolar disorder แต่แฝดอีกคนหนึ่งอาจจะป่วยเป็นความผิดปกติชนิด unipolar ก็ได้ จีนสำหรับความผิดปกติทางอารมณ์ยังมีลักษณะ heterogeneity หมายความว่ามีจีนหลายๆ จีนมาช่วยกันทำให้เกิดโรค เพียงแต่ว่ายังไม่ทราบว่าจีนที่เป็นสาเหตุของโรคนี้มีเท่าไรและแต่ละจีนมีอิทธิพลเท่าไร แต่ละจีนมีปฏิสัมพันธ์กันแบบใด ถ้ามีจีนเพียง 2-3 จีนแต่ละจีนอาจจะมีอิทธิพลมาก (major loci) แต่ถ้าเป็น polygenic หรือ oligogenic inheritance จะหมายความว่าจีนหลายๆ จีนมาช่วยกันทำให้เป็นโรคโดยแต่ละจีนมีอิทธิพลเพียงเล็กๆ น้อยๆ เข้าใจว่าจีนที่ทำให้เป็นความผิดปกติทางอารมณ์จะมีทั้ง major loci และ polygenic inheritance การถ่ายทอดไปสู่รุ่นบุตรก็มีหลายแบบอีกด้วย ความผิดปกติทางอารมณ์อาจจะเกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ imprinting คือ ถ่ายทอดผ่านแม่ได้ง่ายกว่าถ่ายทอดผ่านพ่อ ทำให้เข้าใจว่า penetrance ของโรคนี้จะเกี่ยวข้องกับ imprinting มากกว่าเป็น phenocopy genes ที่ทำให้เป็น bipolar disorder ยังอาจจะมีลักษณะ anticipation คือในรุ่นหลังๆ โรคจะรุนแรงขึ้น แต่การเริ่มเป็นโรคครั้งแรกจะเร็วขึ้น สาเหตุเกิดจาก genetic mutation ตรง trinucleotide repeat expansion คือในรุ่นหลัง three-nucleotide sequence มีการซ้ำ (repeat) เกิดขึ้นซ้ำจนจีนทำงานรวน (disrupted) จนทำให้เป็นโรค

โดยสรุป ความรู้เกี่ยวกับตำแหน่งของจีนที่ทำให้เป็น bipolar disorder มีมากกว่าชนิด unipolar พบว่าจีนที่ทำให้เป็น bipolar disorder อาจจะอยู่บนโครโมโซม 5,11, 18 และ X ในจำนวนนี้มีที่น่าสังเกตคือ D_2 receptor gene จะอยู่บนโครโมโซมที่ 5 และจีนที่ควบคุม tyrosine hydroxylase ซึ่งเป็น rate-limiting enzyme ในการสังเคราะห์ catecholamine จะอยู่บนโครโมโซมที่ 11

การให้คำปรึกษาเกี่ยวกับพันธุกรรม (genetic counseling) ในขณะนี้ยังไม่มีวิธีการหาจีนที่ทำให้เป็นโรค ความจริงที่สามารถบอกได้มีเพียงว่าความผิดปกติทางอารมณ์เป็นโรคทางพันธุกรรม แต่ก็เป็นเพียงบางส่วน (partly) สิ่งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมคือแนวโน้มที่จะเป็นโรค (predisposition) การจะเป็นโรคหรือไม่ predisposition ยังต้องไปมีปฏิสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่ใช่ปัจจัยทางพันธุกรรมอีก ถ้าพ่อแม่คนใดคนหนึ่งเป็นความผิดปกติทางอารมณ์ บุตรจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรคด้วยร้อยละ 10-15 ถ้าพ่อแม่ทั้ง 2 คน เป็นโรคนี้บุตรจะมีโอกาสเสี่ยงเป็น 2 เท่า ถ้าในครอบครัวมีญาติสายตรงเป็นโรคหลายคน ความเสี่ยงของบุตรก็จะมากขึ้น ถ้าครอบครัวป่วยด้วย bipolar disorder คนในครอบครัวจะมีโอกาสป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดทั่วๆ ไป แต่โอกาสป่วยเป็น bipolar disorder จะมากขึ้น ถ้าครอบครัวเป็นความผิดปกติทางอารมณ์อย่างรุนแรง โอกาสที่คนในครอบครัวจะเป็นโรคด้วยจะเพิ่มขึ้น การให้คำปรึกษาจึงควรบอกรายละเอียดคือ ความเสี่ยงซึ่ง

หมายถึง predisposition เท่านั้น ไม่ใช่บอกการเป็นโรคเลย ควรจะให้รายละเอียดของโรคได้แก่ ชนิด ความรุนแรง การรักษา ผู้ที่จะตัดสินใจนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการวางแผนครอบครัวจะเป็นเรื่องของส่วนบุคคลมากกว่า สำหรับบุตรที่เกิดมาแล้ว การให้คำปรึกษาแก่พ่อแม่ควรจะเป็นอายุที่เริ่มเป็นครั้งแรก อาการและวิธีการสังเกตอาการแรกเริ่ม การรักษา การให้คำปรึกษาจะต้องไม่ถึงกับชี้ชัดลงไปเลยว่าบุตรคนไหนจะต้องเป็นแน่ๆ หรือถึงกับให้ดูแลปกป้องบุตรมากๆ

พื้นอารมณ์ (Temperament)

คนที่มีแนวโน้มจะป่วยเป็น mania และภาวะซึมเศร้ามักจะมีพื้นอารมณ์บางอย่างโดยเฉพาะ เช่น เป็น cyclothymia หรือ dysthymia เก็บกดความวิตกกังวล มีอาการ neuroticism แบบเจ้าอารมณ์มาก นิสัยทางอารมณ์เหล่านี้จะถูกถ่ายทอดไปสู่ลูกหลานได้และทำให้คนนั้นอ่อนแอทางอารมณ์มีแนวโน้มที่จะเป็นโรค พื้นอารมณ์นี้จะเป็นอยู่นานหลายๆ ปีก่อนที่จะป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์จริงๆ พื้นอารมณ์ที่ไม่เหมาะสมทำให้ปฏิสัมพันธ์กับคนอื่นเกิดความขัดแข้งเกิดการกระตุ้นทางอารมณ์ นอนไม่หลับ พอมีความเครียดเกิดขึ้นความเครียดจะเป็นตัวกระตุ้นให้ป่วยด้วยความผิดปกติทางอารมณ์ ยิ่งไปใช้ยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ยาก็จะกระตุ้นให้ความผิดปกติทางอารมณ์แสดงอาการออกมา คนที่เป็น dysthymia ตั้งแต่เด็กพอผ่านวัย puberty ไป ส่วนหนึ่งจะกลายเป็น major depressive disorder ซึ่งจะมีส่วนหนึ่งของ major depressive disorder นี้สลับขั้วไปเป็น bipolar disorder[55-57]

สาเหตุทางจิตสังคม

ทฤษฎีทางจิตสังคมที่อธิบายสาเหตุของความผิดปกติทางอารมณ์มีหลายทฤษฎี แต่ละทฤษฎีมีทั้งประโยชน์และข้อจำกัด ทฤษฎีช่วยทำให้สามารถเรียบเรียงความคิดหรือสร้างกรอบแนวคิดว่าอารมณ์ซึมเศร้าเกิดขึ้นได้อย่างไร จะรักษาอย่างไร กลไกการรักษา และการพยากรณ์โรคเป็นอย่างไร ทฤษฎีควรมีรายละเอียดที่ใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากที่สุด ต้องพิสูจน์ได้ เนื่องจากในขณะนี้ทราบแต่เพียงว่าสาเหตุที่ทำให้อารมณ์ผิดปกติมีความสลับซับซ้อน สาเหตุอีกหลายอย่างก็ยังไม่เป็นที่ทราบกันอย่างชัดเจน ในขณะนี้ยังไม่มีทฤษฎีใดทฤษฎีหนึ่งที่สามารถอธิบายสาเหตุที่ทำให้อารมณ์ผิดปกติได้อย่างเบ็ดเสร็จ ดังนั้นการยึดติดกับทฤษฎีใดทฤษฎีหนึ่งอย่างแน่นหนาจะเป็นผลเสียมากกว่าผลดี สิ่งที่ดีที่สุดคือแพทย์ควรจะเข้าใจหลายๆ ทฤษฎีและสามารถตัดสินใจเลือกทฤษฎีต่างๆ เพื่อจะใช้กับผู้ป่วย เมื่อเลือกแล้วก็จะต้องดำเนินการรักษาตามกรอบที่วางไว้อย่างพากเพียร สาเหตุทางจิตสังคมที่ทำให้อารมณ์เศร้ามีหลายชนิดดังนี้

1. เหตุการณ์ชีวิต (life event) ไม่ใช่ว่าทุกคนที่ประสบกับเหตุการณ์ในชีวิตที่สะเทือนใจแล้วจะต้องเกิดอารมณ์เศร้าจนต้องรับการรักษา (clinical depression) คนที่มีความอ่อนแอทางด้านอารมณ์ (affective diathesis) หรือมีพันธุกรรมที่อ่อนแอ หรือมี short alleles ของ serotonin transporter gene ผิดปกติอยู่แล้วจึงจะเกิดโรคขึ้น ความผิดปกติชนิดอารมณ์เศร้า episode แรกเท่านั้นที่เหตุการณ์ในชีวิตที่ทำให้สะเทือนใจจะเป็นตัวกระตุ้นให้เป็นโรค ส่วนจะกระตุ้นให้เป็น mania หรือไม่ยังไม่ทราบแน่นอน คนที่มีพันธุกรรมที่จะป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์มักจะเป็นคนที่อารมณ์ไม่เสถียร คนนั้นมักเป็นคนทำให้เกิดเหตุการณ์ในชีวิต หรือเหตุการณ์ในชีวิตอาจจะกลายเป็นเหตุการณ์ที่มีความสำคัญ (ส่วนคนอื่นไม่รู้สึกถึงขั้นนี้) แก่คนที่มีแนวโน้มจะป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์อยู่แล้ว เหตุการณ์ในชีวิตที่มักจะทำให้เกิดอารมณ์เศร้าคือการสูญเสียบิดามารดาก่อนอายุ 11 ปี การสูญเสียเช่นนี้เป็นเหตุการณ์ในชีวิตที่อาจจะทำให้ป่วยเป็นความผิดปกติชนิดอารมณ์เศร้าในอนาคตได้บ่อยที่สุด ส่วนเหตุการณ์ในชีวิตในวัยผู้ใหญ่ที่มักจะทำให้เกิดอารมณ์เศร้าอย่างรวดเร็วได้แก่การสูญเสียคู่สมรส ที่จริงแล้วมีปัจจัยหลายๆ อย่างที่คอยกำกับผลกระทบของการสูญเสียในวัยผู้ใหญ่ ปัจจัยเหล่านี้ได้แก่วิถีชีวิตที่จะต้องเปลี่ยนไป การไม่มีแรงสนับสนุนทางสังคมอื่นๆ ทักษะทางสังคมไม่เก่ง การให้ความหมายแก่การสูญเสียนั้นๆ[58-61] เป็นต้น

2. บุคลิกภาพก่อนเกิดโรค (premorbid personality) พบว่าไม่มีบุคลิกภาพแบบใดแบบหนึ่งเป็นการเฉพาะที่ชักนำให้เกิดอารมณ์เศร้า ทุกคนมีโอกาสเกิดอารมณ์เศร้าภายใต้เหตุการณ์ที่เหมาะสม อย่างไรก็ตาม

บุคลิกภาพชนิด oral-dependent ย้ำคิดย้ำทำ introverted ยึดติดกับบรรทัดฐานทางสังคม และ histrionic จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นอารมณ์เศร้ามากกว่าบุคลิกภาพชนิดต่อต้านสังคม บุคลิกภาพชนิดระแวงและบุคลิกภาพชนิดอื่นๆ ที่ใช้กลไกทางจิตชนิด projection และชนิดที่คอยผันความเครียดออกไปสู่ภายนอกตัว[62-64]

3. ทัศนะทางจิตวิเคราะห์[15] นักจิตวิเคราะห์เชื่อว่าความรู้สึกทั้งรักและเกลียดสิ่งเดียวกันหรือที่เรียกว่าความรู้สึกสองฝักสองฝ่าย (ambivalent) ความรู้สึกหลงรักตนเอง (narcissistic) ความรู้สึกอยากรุกราน (aggression) ได้เกิดก่อนอายุ 3 ขวบ ในระยะ oral-sadistic ของการพัฒนาการบุคลิกภาพ ทารกจะหลงรักตนเอง ที่เรียกว่า infantile narcissism ดังนั้นถ้ามีเหตุการณ์ที่ทำให้ทารกต้องประสบกับความผิดหวัง เช่น บิดามารดามีความสัมพันธ์ที่ไม่ดีกับทารกจะทำให้ทารกเกิดบาดแผลทางใจที่เรียกว่า infantile trauma และเกิดอารมณ์เศร้าเป็นครั้งแรกของชีวิต โดยเรียกอารมณ์เศร้าเช่นนี้ว่า อารมณ์เศร้าปฐมภาพ (primal depression) ถ้าหากความขัดแย้งกับบิดามารดามิได้รับการแก้ไข ทารกจะเกิดความรู้สึกสองฝักสองฝ่ายติดตามมา ทั้งอารมณ์เศร้าปฐมภาพและความรู้สึกสองฝักสองฝ่ายจะมีผลต่อสภาพจิตใจในวัยต่อๆ ไป

Sigmund Freud กล่าวว่าอารมณ์เศร้าเกิดจากกลไกทางจิตชนิดที่คอยไปหันเอาความโกรธกลับเข้ามาหาตนเอง (introjection) กล่าวคือ เมื่อบุคคลต้องสูญเสียสิ่งที่ตนเองรักไม่ว่าจะเป็นการสูญเสียจริง (in reality) หรือจินตนาการ (fantasy) ว่าตนเองสูญเสียก็ตาม ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นคือทั้งยอมรับและโกรธต่อสิ่งที่ตนเองสูญเสียไป (ambivalent) ที่โกรธเพราะผู้ป่วยพึ่งพิงสิ่งที่ตนเองสูญเสียมากเกินไป (excessive dependency) ในขณะที่ยังไม่มีการสูญเสียผู้ป่วยอาศัยความสัมพันธ์กับสิ่งนั้นเป็นที่ทำให้ตนเองพบกับความพึงพอใจมากๆ เมื่อความสัมพันธ์กับสิ่งนั้นขาดสะบั้นลงผู้ป่วยจะเกิดอารมณ์เศร้า การสูญเสียจะไปกระตุ้นความรู้สึกสูญเสียที่เคยเกิดขึ้นในวัยเด็ก (ซึ่งเป็นได้ทั้งสูญเสียจริงหรือจินตนาการว่าสูญเสียก็ได้) ดังนั้นเพื่อป้องกันตนเองไม่ให้สะเทือนใจ บุคคลนั้นได้รับเอาสิ่งที่ตนเองทั้งรักและเกลียดเข้ามาไว้ในจิตใจของตนเอง (internalization) การรับเข้ามาเป็นไปตามการทำงานของจิตที่ไร้สำนึก จุดมุ่งหมายของการรับเข้ามาก็เพื่อลงโทษสิ่งที่ตนเองรัก (เก็บมาไว้กับตัวเองเสียเลย) หรือเป็นการพยายามรอมชอมเพื่อให้ตนเองอยู่กับการสูญเสียสิ่งนั้นให้ได้ อย่างไรก็ตามถึงตอนนี้สิ่งนั้นกลับทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถพึ่งพิงและไม่สามารถให้ความรักแก่ผู้ป่วยต่อไปได้อีกแล้ว การรับเข้ามาเป็นส่วนหนึ่งของจิตใจได้กลายเป็นส่วนที่มีพลังคือกระตุ้นความรู้สึกได้ ความรู้สึกเกลียดที่เคยแสดงออกนอกตัวไปสู่ของสิ่งนั้น บัดนี้ได้กลายเป็นความรู้สึกเกลียดส่วนของจิตใจของตนเองซึ่งได้บรรจุภาพลักษณ์หรือความนึกคิดทั้งหลายที่เกี่ยวกับสิ่งที่ได้สูญเสียไป ทิศทางของความเกลียดแทนที่จะพุ่งออกจากตัวเองไปจึงกลับกลายเป็นพุ่งเข้าหาตนเองคือเกลียดตนเอง ผลก็คือบุคคลจะเกิดอารมณ์เศร้าขึ้น ถ้าผู้ป่วยให้ความสำคัญแก่สิ่งที่รับเข้ามาไว้ในจิตใจของตนเองเทียบเท่าพ่อแม่ที่คอยทำให้ตนเองเครียด การโกรธสิ่งที่ตนเองรักจะเหมือนกับการโกรธพ่อแม่ เช่นนี้จะทำให้เกิดความรู้สึกผิดตามมา ในทางปฏิบัติอาจพบผู้ป่วยที่เป็นความผิดปกติชนิดอารมณ์เศร้าบางคนมีอารมณ์โกรธตามทฤษฎีนี้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานที่แน่นหนาที่จะสนับสนุนว่าการรักษาด้วยการให้แสดงความโกรธออกไปข้างนอกจะทำให้อาการเศร้าดีขึ้น

Solomon Asch ได้ตั้งทฤษฎีเกี่ยวกับสาเหตุของอารมณ์เศร้าว่ามิใช่ว่าอารมณ์เศร้าต้องเกิดจากการสูญเสีย object แต่เกิดจากการที่ต้องยอมสิ่งนั้น (object) มากกว่า การต้องยอมทำให้รู้สึกว่าตนเองไม่มีค่า (devalue) ผู้ป่วยจำต้องยอมเพราะผู้ป่วยทราบว่าการแยกกันเป็นเรื่องที่โหดร้าย (aggressive) จะมีผลพวงที่แย่ ความรู้สึกโกรธที่ต้องคอยเล่นบทบาทสมยอมอยู่เรื่อยได้กลายเป็นการโกรธตนเอง ทำให้ตนเองเกิดอารมณ์เศร้าตามมา

Melanie Klein ได้กล่าวว่าผู้ป่วยที่เศร้าจะมีความรู้สึกกลัวว่าตนเองไม่สามารถปกป้องหรือไม่ทำร้ายสิ่งที่ดีๆ สิ่งที่เป็นอุดมคติที่อยู่ในใจตนเอง เพราะว่าตัวผู้ป่วยเองมี destructive impulse ซ่อนอยู่ ผลที่ตามมาคือในขณะที่เศร้าผู้ป่วยจะมีความรู้สึกผิดไม่สบายใจ ต้องคอยยับยั้งจิตใจตนเอง superego จะคอยลงโทษตนเอง Klein ยังได้ให้ตัวอย่างที่เป็นอันตราย คืออารมณ์เศร้าที่เกิดจากการมองเห็นล่วงหน้าว่าจะสามารถเอาชนะพ่อแม่

หรือพี่น้องได้เพราะว่าตนเองกำลังจะประสบความสำเร็จ ความสำเร็จถูกมองว่าเป็นการดูถูกและเป็นก้าวร้าวต่อคนที่ตนเองรักหรือเป็นการทำลายคนนั้น Klein ได้ให้ข้อสังเกตว่าอาการยกย่องอย่างมากๆ จนเกินไป (idealization) และอาการลดคุณค่าลงไป (devaluation) เป็นกลไกทางจิตชนิด manic ต่อความรู้สึกสูญเสียจนเศร้านั่นเอง

Heinz Kohut ได้อธิบายว่าอารมณ์เศร้าจนจิตใจอ้างว้างในผู้ป่วยอาจจะเกิดจากพ่อแม่ไม่สามารถเข้าถึงจิตใจของผู้ป่วยในขณะที่ผู้ป่วยต้องประสบกับปัญหาทางอารมณ์ในวัยเด็ก ในขณะนั้นพ่อแม่เองก็อาจจะกำลังเศร้า เมื่อผู้ป่วยโตขึ้นผู้ป่วยจึงโหยหาความสัมพันธ์เพื่อจะทดแทนสิ่งที่ตนเองขาดไปทำให้เกิดอาการผิดหวังได้ง่าย (ถ้าไม่ได้สิ่งที่ตนเองต้องการ)

ทัศนะทางจิตวิเคราะห์ต่ออาการ mania คือ อาการ mania เป็นการถดถอยวัยอย่างรุนแรงจนส่งผลกระทบต่อ id, superego และ ego ผู้ป่วยจะใช้หลักการแห่งความสุข (pleasure principle) เป็นหลัก superego จะหลอมหายไปกับ ego ผู้ป่วย mania มักจะจินตนาการว่าตนเองเป็นคนเดียวกับ (incorporate) คนที่เก่งมากๆจินตนาการแบบนี้ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกว่าตนเองมีอำนาจมีความสามารถทุกด้าน (omnipotent) และตนเองมีความพิเศษ ผู้ป่วย mania หรือ hypomania ยังใช้กลไกทางจิตชนิดปฏิเสธความจริง (denial) อย่างมาก มีนักวิชาการบางท่านให้ความเห็นว่าอาการ mania เกิดจากการที่ผู้ป่วยต้องการควบคุมความทรงจำและประสบการณ์ที่เจ็บปวดจนทนไม่ได้ อาการ mania จึงเป็นปฏิกิริยาต่อการเจ็บปวด แตกต่างจากอาการเศร้าซึ่งเป็นการตอบสนองต่ออาการปวดและทุกข์

4. การสูญเสียสิ่งที่มีความสำคัญแก่ชีวิตและอารมณ์เศร้า (object loss and depression) การสูญเสีย object หมายถึงการที่ต้องแยกจากพลัดพรากจากสิ่งที่มีความสำคัญในชีวิตและเป็นสิ่งที่ตนเองยึดติด (attachment) ทำให้สะเทือนใจ (traumatic separation) ทำให้เศร้า อารมณ์เศร้ามักเกิดจากคนนั้นให้ความหมายหรือความสำคัญแก่สิ่งที่ตนเองสูญเสียไป อารมณ์เศร้ายังอาจจะเกิดจากความรู้สึกว่าได้สูญเสียตนเองไปด้วย (เมื่อเสียสิ่งที่รักไปแล้ว ก็เหมือนหนึ่งว่าสูญเสียตนเองไปด้วย) ร้อยละ 10 ของผู้ใหญ่และร้อยละ 20 ของเด็กที่ทุกข์โศกอาลัยอาวรณ์จากการสูญเสีย (grief) จะกลายเป็นอารมณ์เศร้าชนิดผิดปกติ (pathological depression) อารมณ์เศร้าที่กลับกลายรุนแรงขึ้นจึงเป็นในคนที่มีแนวโน้ม (predispose) อยู่แล้วที่จะเป็นความผิดปกติทางอารมณ์ การสูญเสียตั้งแต่วัยเด็กและเป็นการสูญเสียคนที่ตนเองได้ใช้เป็นที่ยึดเหนี่ยวทางด้านอารมณ์ (affective bonding) จะทำให้คนนั้นเมื่อโตเป็นผู้ใหญ่อยู่ในสภาพพร้อมที่จะป่วยเป็นอารมณ์ผิดปกติชนิดต่างๆ ไม่เฉพาะว่าจะต้องเป็นอารมณ์เศร้าเท่านั้น เมื่อโตขึ้นถ้าต้องประสบกับความสูญเสียอีกการสูญเสียในตอนที่เป็นผู้ใหญ่แล้วจะไปรื้อฟื้นความรู้สึกสูญเสียที่เกิดขึ้นในวัยเด็ก ทฤษฎีนี้ยอมให้พิจารณาว่าจะมีประเด็นอื่นที่ต้องพิจารณาอีกหรือไม่ ยกตัวอย่างเช่น การสูญเสียสิ่งที่มีความสำคัญตั้งแต่ในวัยเด็กเป็นสาเหตุตามลำพังหรือเป็นสาเหตุร่วมกับสาเหตุอื่นที่ predispose ให้ป่วยเป็นโรคซึมเศร้า การสูญเสียสิ่งที่มีความสำคัญตั้งแต่ในวัยเด็กอาจจะแสดงว่าบิดามารดาคนใดคนหนึ่งหรือทั้ง 2 คน มีความผิดปกติทางอารมณ์จนทำให้ต้องแยกกันอยู่หย่าร้างหรือฆ่าตัวตายก็ได้[65-67]

5. สภาพหมดหนทางที่เคยประสบมาแล้ว (learned helplessness) พฤติกรรมที่แสดงว่าหมดหนทางแล้วประกอบด้วยการอยู่เฉยๆ ไม่ต่อสู้ (passive) ถอนตัว (withdraw) ทำกิจกรรมน้อยลง (hypoactivity) ในการทดลองเมื่อให้สัตว์ทดลองถูกช็อคด้วยไฟฟ้าโดยที่มันไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้เลยและถูกช็อคอย่างซ้ำๆ ในที่สุดสัตว์ทดลองจะยอมแพ้ แสดงพฤติกรรมหมดหนทางที่จะหลีกหนีแล้ว แม้จะเปิดทางให้หนีได้ก็ตาม ต่อมาถ้าให้สัตว์ทดลองพบกับการถูกช็อคด้วยไฟฟ้าอีก สัตว์ทดลองจะไม่พยายามทำอะไรที่เป็นการหาทางหลีกหนีเลย สัตว์ทดลองจะแสดงพฤติกรรมหมดหนทางเหมือนอย่างที่เคยประสบมาก่อน ทฤษฎีนี้ให้ความเห็นว่าคนที่มีอารมณ์เศร้าก็อาจแสดงพฤติกรรมหมดหนทางคล้ายกับที่ตนเองเคยเป็นมาก่อนในอดีตในตอนนั้นผู้ป่วยก็ไม่สามารถหยุดยั้งสิ่งที่ตนเองไม่ต้องการเหมือนกันประสบการณ์ในอดีตได้หล่อหลอมทำให้คนนั้นเกิดนิสัยจำยอม ไม่ต่อสู้ไม่เดินหน้าไม่ทำอะไรต่อไป ไม่โกรธแต่คอยโทษตนเองเป็นที่ตั้ง ผู้ป่วยอารมณ์เศร้าจะดีขึ้นถ้าแพทย์ช่วยทำให้ผู้ป่วยรู้สึกว่ายังมีความหวังอยู่ ผู้ป่วย

จะยังสามารถควบคุมและบังคับสิ่งแวดล้อมได้ ผู้ป่วยจะได้เลิก negative attribution style ในปัจจุบันเชื่อว่าการทำตัวแบบหมดหนทางแล้วอาจจะเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม[68,69]

6. ทฤษฎีทาง cognition cognition เป็นขบวนการรับความรู้ทางสติปัญญาแล้วจัดระเบียบแล้วนำไปใช้ ทฤษฎีทาง cognition กล่าวว่า ผู้ป่วยอารมณ์เศร้าจะมีขบวนการ cognition ที่มุ่งพิจารณาว่าอะไรผิดหรืออะไรเป็นลบแทนที่จะพิจารณาว่าอะไรถูกหรืออะไรเป็นบวก ผู้ป่วยอารมณ์เศร้ามักจะมีอาการ cognitive triad คือ ตีความเรื่องต่อไปนี้ไปในทางลบ คือตนเอง สิ่งแวดล้อม และอนาคต ผู้ป่วยมักจะตีความประสบการณ์ชีวิตของตนเองให้บิดเบี้ยวไปในทางลบ ประเมินค่าของตนเองไปในทางลบ มองสิ่งแวดล้อมหรือโลกภายนอกในแง่ร้ายสิ้นหวัง มองอนาคตอย่างสิ้นหวัง ผู้ป่วยมักจะมองเหตุการณ์ต่างๆ แบบขาวกับดำ คิดแบบแบ่งขั้วคิด (dichotomous thinking) มักจะกล่าวอ้างอย่างผิดๆ มักจับความแบบลบๆ (selectively abstract negative details) ขยายกฎเกณฑ์ (ซึ่งมักจะเป็นเรื่องลบ) เกินความจริง (overgeneralization) เรื่องไม่ดีผู้ป่วยมักจะให้ความสำคัญ (magnification) และเรื่องดีๆ ผู้ป่วยมักจะลดความสำคัญลงไป (minimization) มองอะไรก็หายนะไปหมด (catastrophize) ความเห็นเชิงลบที่เกิดจากการเรียนรู้มาก่อนเช่นนี้ทำให้ผู้ป่วยเวลาประสบกับปัญหาความคิดที่เกิดขึ้นทันทีและเกิดอย่างรวดเร็วต่อปัญหานั้นมักจะเป็นทางลบ (negative automatic thought) automatic thought ที่เกิดขึ้นจะหายไปอย่างรวดเร็ว แต่จะทำให้เกิดอารมณ์เศร้าตามมา ผู้ป่วยจะไม่ทันทราบว่า automatic thought ในขณะนั้นคืออะไร แต่จะรู้สึกถึงอารมณ์เศร้าที่เกิดขึ้นมากกว่า อารมณ์เศร้าทำให้เกิดพฤติกรรมที่เศร้าๆ ตามมาอีกหลายอาการ ทฤษฎี cognition กล่าวว่า automatic thought มาจากความเชื่อที่เป็นแกนกลาง (core belief) ซึ่งก็มักจะเป็นลบ การรักษาทาง cognition จึงเป็นการพยายามค้นหาว่ามีเงื่อนไขอะไรบ้างที่มักจะทำให้เกิด cognition หรือ automatic thought ไปในทางลบ การค้นหา automatic thought ใช้วิธีตั้งคำถามอย่างชำนิชำนาญ (socratic questioning) เมื่อค้นพบ automatic thought ที่เป็นลบแล้ว จากนั้นจะชวนผู้ป่วยดัดแปลงแก้ไข การคิดการอ่านใหม่ให้ไปในทิศทางที่ถูกต้องกับความเป็นจริง[70]

อาการ mania อาจจะถูกมองว่าเป็นกระจกที่บอกว่าผู้ป่วยเศร้า แทนที่ automatic thought จะเป็นลบกลับเป็นบวก เช่น "ฉันมีความสำคัญ" ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงความจริง อย่างไรก็ตามการใช้ cognitive therapy รักษาอาการ mania ไม่ค่อยได้ผล จึงมักใช้วิธีการให้ความรู้เกี่ยวกับโรค การรักษาและวิธีทำให้อารมณ์ของตนเองเสมอต้นเสมอปลายมากกว่า เช่น สอนผู้ป่วยให้นอนหลับสม่ำเสมอและเป็นเวลา สอนผู้ป่วยให้ผูกติดกับรักษา ไม่ทอดทิ้ง เป็นต้น

7. การสูญเสียความภาคภูมิใจในตนเองและภาวะซึมเศร้า (loss of self esteem and depression) ทฤษฎีนี้พูดเกี่ยวกับการรู้สึกว่าตัวตนของเรายังมีอยู่ (existential) และเป็นทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับสังคมวัฒนธรรม ความภาคภูมิใจทางสังคมและวัฒนธรรมเกิดจากการที่คนนั้นได้สิ่งต่างๆ ที่คนนั้นให้ความสำคัญหรือให้เป็นสัญลักษณ์ (symbol) ว่าเป็นความภาคภูมิใจ สัญลักษณ์นี้ได้แก่ อำนาจ สถานะ บทบาท เอกลักษณ์ ค่านิยมและวัตถุประสงค์ของการมีชีวิตอยู่ เมื่อ ego ไม่ยอมทั้งที่ตนเองไม่สามารถบรรลุเป้าหมายและอุดมคติตามที่ตนเองต้องการ คนนั้นจะรู้สึกว่าเป็นการทำร้ายจิตใจของการหลงรักตนเอง (narcissistic injury) ทำให้เกิดอารมณ์เศร้าตามมา[71-72]

8. ภาวะซึมเศร้าและแรงเสริม (depression and reinforcement) ทฤษฎีนี้กล่าวว่าอารมณ์เศร้าจะเกิดสัมพันธ์กับการไม่ได้รับรางวัลที่สมควรจะได้ สาเหตุอาจจะเกิดจากหลายๆ อย่างดังต่อไปนี้ สิ่งแวดล้อมทำให้คนนั้นไม่มีโอกาสได้รับรางวัลจนทำให้เบื่อ ไม่สนุกสนาน สิ้นหวัง หรือเป็นการได้รางวัลที่ไม่ตรงกับการกระทำของคนนั้นทำให้ความภาคภูมิใจตนเองลดลงหรือเกิดจากทักษะทางสังคมของคนนั้นบกพร่องจนทำให้โอกาสที่จะได้รางวัลลดลง การทำจิตบำบัดเพื่อเพิ่มศักยภาพในด้านทักษะทางสังคมจึงอาจจะช่วยป้องกันภาวะซึมเศร้าบางชนิดได้[73,74]

9. ภาวะซึมเศร้าเกิดจากปฏิสัมพันธ์ระหว่างบุคคล คำว่าปฏิสัมพันธ์ระหว่างบุคคล (interpersonal) ตามที่ Harry Stack Sullivan ได้ตั้งไว้หมายถึงเหตุการณ์

ในชีวิตในขณะปัจจุบัน และหมายถึงการพูดคุยกันหรือการสื่อสารกัน (communication) ทฤษฎีเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างบุคคลกล่าวว่า เหตุการณ์ในชีวิตในปัจจุบันและความสามารถในการสร้างปฏิสัมพันธ์อาจจะเป็นสาเหตุหรือเป็นผลจากจิตพยาธิสภาพ เด็กที่ขาดแม่ภายในอายุ 10 ขวบจะทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะซึมเศร้าในวัยต่อมา เด็กที่ขาดฐานที่อบอุ่นและมั่นคงอาจจะไม่ได้เรียนรู้วิธีการสร้างสัมพันธ์และการขอความช่วยเหลือ เมื่อต้องพบกับความเครียดหรือรู้สึกว่าไม่ได้รับการสนับสนุนจากคนอื่นเด็กอาจจะรู้สึกว่าหมดหนทางที่จะทำต่อไปแล้ว การแก้ไขปัญหาอาจจะไม่ดี ทำให้เกิดอารมณ์เศร้าได้ง่าย อาการเศร้าจึงเกิดจากสาเหตุภายนอก ยิ่งถ้าเกิดกับคนที่มีปัจจัยทางชีวภาพหรือทางสิ่งแวดล้อมที่จะทำให้ป่วยได้ง่ายอยู่แล้วอารมณ์เศร้าจะยิ่งเกิดได้ง่าย ผู้ป่วยอาจจะรู้สึกผิด ผู้ป่วยมักจะมองว่า ปัญหาของคนอื่นสำคัญกว่าปัญหาของผู้ป่วย ท่าทางแบบยอมๆ คนอื่นไม่ใส่ใจตนเองแสดงถึงการไม่สามารถพบกับความต้องการของตนเอง ผู้ป่วยจะมองสิ่งแวดล้อมว่าเป็นตัวทรมานและน่าเบื่อ ขณะเดียวกันผู้ป่วยก็รู้สึกว่าตนเองน่าเบื่อสำหรับคนอื่น ผู้ป่วยมักจะพยายามทำให้คนอื่นได้พบกับสิ่งที่ตนเองต้องการ ถ้าไม่ทำผู้ป่วยจะรู้สึกผิด ผู้ป่วยจะพยายามทำตัวเป็นปกติทั้งที่ตนเองไม่สบาย อาการเศร้าในตอนแรกอาจจะเรียกร้องคนอื่นให้มาเห็นใจและใส่ใจได้ แต่สักพักคนอื่นจะรำคาญเพราะว่าผู้ป่วยมักจะแสดงอาการว่าหมดหนทางที่จะทำแล้วพร้อมกับอาการหมดหวัง ผู้ป่วยเองก็ไม่สามารถเข้าสังคมได้ ทั้งหมดนี้ทำให้ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า รู้สึกว่าตนเองแปลกแยก และรู้สึกว่าคนอื่นไม่เข้าใจ การรักษาแบบ interpersonal therapy จะจำกัดเวลา มีคู่มือเป็นการรักษาความผิดปกติชนิดอารมณ์เศร้า มักจะเป็นการรักษาแบบผู้ป่วยนอก การช่วยผู้ป่วยแก้ไขปัญหาทางด้านบุคคลจะทำให้ภาวะซึมเศร้าดีขึ้น ขณะเดียวกันจะช่วยผู้ป่วยสร้างทักษะในการสร้างปฏิสัมพันธ์ระหว่างบุคคลเพื่อป้องกันการกำเริบ แง่มุมที่มักมีการชวนผู้ป่วยให้ทำความเข้าใจได้แก่ self assertion, confrontation, การแสดงอาการโกรธอย่างเหมาะสม และการยอมเสี่ยงลองดู (take risk) ถ้าผู้ป่วยกำลังจะหย่าหรือจะเลิกคบค้าสมาคมกัน ผู้ป่วยก็จะต้องเข้าสู่ช่วงเปลี่ยนแปลงหรือช่วงรอยต่อ (transition) แพทย์จะต้องชวนผู้ป่วยแสดงอาการอาลัยอาวรณ์ (mourning) และผ่านช่วงรอยต่อไปให้ได้เพื่อไปสู่สิ่งที่ดีกว่า[75]

บทสรุป

โดยสรุปสมมติฐานที่อธิบายสาเหตุของความผิดปกติทางอารมณ์ที่ได้รับการยอมรับคือ อารมณ์และอาการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องจะเป็นการแสดงอาการตรงด่านสุดท้าย (final common pathway) ไม่ว่าสาเหตุในตอนแรกๆ จะเป็นสาเหตุทางจิตหรือทางชีวภาพ พอถึงด่านสุดท้ายก็จะแสดงอาการทางอารมณ์เหมือนๆ กัน แม้ว่าความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดไม่รุนแรงจะรักษาได้ด้วยวิธีจิตบำบัด แต่ผู้ป่วยมักจะต้องได้ somatic treatment เพื่อไปเปลี่ยนแปลงชีวภาพที่ผิดปกติก่อน ผู้ป่วยจึงจะสามารถตอบสนองต่อจิตบำบัดต่อไปได้ ยิ่งอารมณ์เศร้าชนิดที่มีอาการของโรคจิตร่วมด้วยยิ่งต้องรักษาด้วย somatic treatment แม้รักษาผู้ป่วยจนกลับเป็นปกติแล้วยังต้องรักษาต่อไปเพื่อป้องกันการกำเริบและการกลับเป็นซ้ำทั้งโรคซึมเศร้าและ bipolar disorder อาจจะต้องรับการรักษาด้วยยาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำตลอดชีวิต

ในขณะที่กำลังเติบโตโดยผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะป่วยด้วยโรคทางอารมณ์อยู่แล้ว (developmental predisposition) การมีแนวโน้มที่จะป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์เกิดจากสาเหตุต่างๆ ดังนี้ บิดามารดาป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์อยู่ก่อน ทำให้ขัดแย้งกันทำให้ต้องแยกกันอยู่ หย่าร้าง ฆ่าตัวตาย เมื่อพิจารณาจะพบว่าที่จริงแล้วพันธุกรรมเป็นตัวกำหนดว่าสิ่งแวดล้อมที่เด็กจะต้องพบเป็นอย่างไรมากกว่า นอกจากนี้การที่เด็กต้องสูญเสียบิดามารดาไม่ได้เป็นสาเหตุโดยตรงของความผิดปกติทางอารมณ์ทีเดียว การที่เด็กพบกับเรื่องที่ทำให้สะเทือนใจแต่เด็กจะเกิดภาวะซึมเศร้าในอนาคตหรือไม่ต้องพิจารณาว่ามี serotonin transporter polymorphism หรือไม่ ถ้ามีก็มีโอกาสเกิดภาวะซึมเศร้าได้ง่าย การเกิด polymorphism ในระบบนี้จะทำให้เด็กเกิดสภาพ neuroticism และพยายามฆ่าตัวตาย ดังนั้นเหตุการณ์ที่สะเทือนใจในวัยเด็กจะเป็นตัวดัดแปลงอาการ เช่น อาจจะทำให้การเป็นความผิดปกติทางอารมณ์เร็วขึ้น รุนแรงขึ้น บุคลิกภาพผิดปกติ พยายามฆ่าตัวตาย เป็นต้น

ดังนั้นแม้ว่าในขณะนี้ยังไม่ทราบว่าจีนที่ทำให้เป็นความผิดปกติทางอารมณ์จะเป็นชนิดใด แต่อาจกล่าวได้ว่าความอ่อนแอที่ทำให้เป็นความผิดปกติทางอารมณ์จะถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้เป็นบางส่วน การถ่ายทอดนี้จะเป็นแบบ polygenic แต่ในที่สุดแล้วคนเราจะป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์หรือไม่ ยังขึ้นกับปฏิสัมพันธ์ระหว่างจีนและสิ่งแวดล้อม

เอกสารอ้างอิง

1. Burgdorf J, Panksepp J. The neurobiology of positive emotions. Neurosci Biobehav Rev 2006;30(2):173-87.
2. Czeh B, Simon M. [Neuroplasticity and depression]. Psychiatr Hung 2005;20(1):4-17.
3. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. Mol Psychiatry 2005;10(1):105-16.
4. Schildkraut JJ, Klerman GL, Hammond R, Friend DG. Excretion of 3-Methoxy-4-Hydroxymandelic Acid (Vma) in Depressed Patients Treated with Antidepressant Drugs. J Psychiatr Res 1964;33:257-66.
5. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am J Psychiatry 1965;122(5):509-22.
6. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. Int J Psychiatry 1967;4(3):203-17.
7. Oda K, Okubo Y, Ishida R, Murata Y, Ohta K, Matsuda T, et al. Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity. Biol Psychiatry 2003;53(2):150-6.
8. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, et al. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. Biol Psychiatry 2002;51(3):237-52.
9. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. Pharmacol Biochem Behav 2002;71(3):431-47.
10. Nikolaus S, Larisch R, Beu M, Vosberg H, Muller-Gartner HW. Diffuse cortical reduction of neuronal activity in unipolar major depression: a retrospective analysis of 337 patients and 321 controls. Nucl Med Commun 2000;21(12):1119-25.
11. White KJ, Walline CC, Barker EL. Serotonin transporters: implications for antidepressant drug development. Aaps J 2005;7(2):E421-33.
12. Ichikawa M, Okamura-Oho Y, Okunishi R, Kanamori M, Suzuki H, Ritani A, et al. Expression analysis of genes responsible for serotonin signaling in the brain. Neurobiol Dis 2005;19(3):378-85.
13. Vaillant GE, Batalden M, Orav J, Roston D, Barrett JE. Evidence for a possibly X-linked trait related to affective illness. Aust N Z J Psychiatry 2005;39(8):730-5.
14. McGuffin P, Knight J, Breen G, Brewster S, Boyd PR, Craddock N, et al. Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. Hum Mol Genet 2005;14(22):3337-45.
15. สุชาติ พหลภาคย์. ความผิดปกติทางอารมณ์. ขอนแก่น: โรงพิมพ์ศิริภัณฑ์ ออฟเซ็ท; 2542.
16. Kram ML, Kramer GL, Ronan PJ, Steciuk M, Petty F. Dopamine receptors and learned helplessness in the rat: an autoradiographic study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26(4):639-45.
17. Brebner K, Wong TP, Liu L, Liu Y, Campsall P, Gray S, et al. Nucleus accumbens long-term depression and the expression of behavioral sensitization. Science 2005;310(5752):1340-3.

18. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. Clin Neurophysiol 2004;115(6):1239-48.

19. Basso MR, Bornstein RA, Carona F, Morton R. Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2001;14(4):241-5.

20. Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, et al. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. Neuroimage 2004;22(1):409-18.

21. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. Int Clin Psychopharmacol 2006;21 Suppl 1:S11-5.

22. Giordano R, Pellegrino M, Picu A, Bonelli L, Balbo M, Berardelli R, et al. Neuroregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in humans: effects of GABA-, mineralocorticoid-, and GH-Secretagogue-receptor modulation. ScientificWorldJournal 2006;6:1-11.

23. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000, 345-428.

24. Rush AJ, Weissenburger JE. Melancholic symptom features and DSM-IV. Am J Psychiatry 1994;151(4):489-98.

25. Benazzi F. Psychomotor changes in melancholic and atypical depression: unipolar and bipolar-II subtypes. Psychiatry Res 2002;112(3):211-20.

26. Benazzi F. Testing atypical depression definitions. Int J Methods Psychiatr Res 2005;14(2):82-91.

27. Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohnen R, Moller HJ, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. Psychiatry Res 2006;141(1):89-101.

28. Akiskal HS. Mood disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 1559-623.

29. Syvalahti E. Monoaminergic mechanisms in affective disorders. Med Biol 1987;65(2-3):89-96.

30. Siever LJ, Davis KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. Am J Psychiatry 1985;142(9):1017-31.

31. Fritze J. The adrenergic-cholinergic imbalance hypothesis of depression: a review and a perspective. Rev Neurosci 1993;4(1):63-93.

32. Hartmann PM. Mirtazapine: a newer antidepressant. Am Fam Physician 1999;59(1):159-61.

33. Shelton RC. The dual-action hypothesis: does pharmacology matter? J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 17):5-10.

34. Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC. GABAergic dysfunction in mood disorders. Mol Psychiatry 2003;8(8):721-37, 715.

35. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ, Blodgett AL, Winston RA. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. III. Cortisol secretion in relation to diagnosis and symptom patterns. Psychol Med 1987;17(3):609-19.

36. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression--IV. Pituitary-thyroid axis activity in patients and matched control subjects. Psychoneuroendocrinology 1987;12(5):333-47.

37. Rubin RT, Wheeler NC, Pregibon D, Poland RE. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. VII. Logistic regression analysis of matched patient-control hormone data for discrimination between groups. J Psychiatr Res 1988;22(4): 297-307.

38. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. V. Serum prolactin measures in patients and matched control subjects. Biol Psychiatry 1989;25(1):4-21.

39. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression VIII. Pituitary-gonadal axis activity in male patients and matched control subjects. Psychoneuroendocrinology 1989;14(3):217-29.

40. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. X: Serum growth hormone measures in patients and matched control subjects. Biol Psychiatry 1990;27(10):1065-82.

41. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. J Clin Psychiatry 2005;66(10):1254-69.

42. Argyropoulos SV, Wilson SJ. Sleep disturbances in depression and the effects of antidepressants. Int Rev Psychiatry 2005;17(4):237-45.

43. Roschke J, Mann K. The sleep EEG's microstructure in depression: alterations of the phase relations between EEG rhythms during REM and NREM sleep. Sleep Med 2002;3(6):501-5.

44. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis. Am J Psychiatry 2000;157(8):1243-51.

45. Monroe SM, Harkness KL. Life stress, the "kindling" hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective. Psychol Rev 2005;112(2):417-45.

46. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. Int Clin Psychopharmacol 2006;21 Suppl 1:S11-5.

47. Burgess HJ, Fogg LF, Young MA, Eastman CI. Bright light therapy for winter depression--is phase advancing beneficial? Chronobiol Int 2004;21(4-5):759-75.

48. van Londen L, Goekoop JG, Kerkhof GA, Zwinderman KH, Wiegant VM, De Wied D. Weak 24-h periodicity of body temperature and increased plasma vasopressin in melancholic depression. Eur Neuropsychopharmacol 2001;11(1):7-14.

49. Reiche EM, Morimoto HK, Nunes SM. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. Int Rev Psychiatry 2005;17(6):515-27.

50. Hamet P, Tremblay J. Genetics and genomics of depression. Metabolism 2005;54(5 Suppl 1):10-5.

51. Mondimore FM. Unipolar depression/bipolar depression: connections and controversies. Int Rev Psychiatry 2005;17(1): 39-47.

52. Boomsma DI, van Beijsterveldt CE, Hudziak JJ. Genetic and environmental influences on Anxious/Depression during childhood: a study from the Netherlands Twin Register. Genes Brain Behav 2005;4(8):466-81.

53. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. Am J Psychiatry 2006;163(1):115-24.

54. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. Am J Psychiatry 2006;163(1):109-14.

55. Compas BE, Connor-Smith J, Jaser SS. Temperament, stress reactivity, and coping:implications for depression in childhood and adolescence. J Clin Child Adolesc Psychol 2004;33(1):21-31.

56. Akiskal HS. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. J Clin Psychiatry 1994;55 Suppl:46-52.

57. Bagby RM, Ryder AG. Personality and the affective disorders: past efforts, current models, and future directions. Curr Psychiatry Rep 2000;2(6):465-72.

58. Goodyer IM. Recent undesirable life events: their influence on subsequent psychopathology. Eur Child Adolesc Psychiatry 1996;5 Suppl 1:33-7.

59. Green M. Diagnosis, management, and implications of maternal depression for children and pediatricians. Curr Opin Pediatr 1994;6(5):525-9.

60. Tennant C. Life events, stress and depression: a review of recent findings. Aust N Z J Psychiatry 2002;36(2):173-82.

61. Paykel ES. Life events and affective disorders. Acta Psychiatr Scand Suppl 2003(418):61-6.

62. Hecht H, van Calker D, Berger M, von Zerssen D. Personality in patients with affective disorders and their relatives. J Affect Disord 1998;51(1):33-43.

63. Takata T, Takaoka K. Bipolar II disorder and its premorbid personality. Psychopathology 2000;33(2):86-93.

64. Hecht H, Genzwurker S, Helle M, van Calker D. Social functioning and personality of subjects at familial risk for affective disorder. J Affect Disord 2005;84(1):33-42.

65. Stewart T, Shields CR. Grief in chronic illness: assessment and management. Arch Phys Med Rehabil 1985;66(7):447-50.

66. Weiss H, Lang H. Object relations and intersubjectivity in depression. Am J Psychother 2000;54(3):317-28.

67. Takeuchi H, Hiroe T, Kanai T, Morinobu S, Kitamura T, Takahashi K, et al. Childhood parental separation experiences and depressive symptomatology in acute major depression. Psychiatry Clin Neurosci 2003;57(2):215-9

68. Iwamoto K, Nakatani N, Bundo M, Yoshikawa T, Kato T. Altered RNA editing of serotonin 2C receptor in a rat model of depression. Neurosci Res 2005;53(1):69-76.

69. Chourbaji S, Zacher C, Sanchis-Segura C, Dormann C, Vollmayr B, Gass P. Learned helplessness: validity and reliability of depressive-like states in mice. Brain Res Brain Res Protoc 2005;16(1-3):70-8.

70. สุชาติ พหลภาคย์. Cognitive therapy. ขอนแก่น: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2548.

71. Sloman L, Gilbert P, Hasey G. Evolved mechanisms in depression: the role and interaction of attachment and social rank in depression. J Affect Disord 2003;74(2):107-21.

72. Bjorkqvist K. Social defeat as a stressor in humans. Physiol Behav 2001;73(3):435-42.

73. Wilkinson RB. Interactions between self and external reinforcement in predicting depressive symptoms. Behav Res Ther 1997;35(4):281-9.

74. Banks JB. Childhood discipline: challenges for clinicians and parents. Am Fam Physician 2002;66(8):1447-52.

75. Mufson L, Moreau D, Weissman MM, Klerman GL. Interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. New York: London; 1993.

บทที่ 3

ระบาดวิทยาและภาระโรค

สรยุทธ วาสิกนานนท์

- บทนำ
- ความชุกของ Bipolar I disorder และ Bipolar II disorder
- Bipolar spectrum disorders
- การไม่ได้รับการวินิจฉัย หรือการไม่ได้รับการรักษาของ Bipolar disorders
- ภาระต้นทุนของ Bipolar disorders
- ความสูญเสียและผลกระทบจาก Bipolar disorders
- บทสรุป

ระบาดวิทยาและภาระโรค

บทนำ

bipolar disorders เป็นกลุ่มโรคความผิดปกติทางอารมณ์ที่ประกอบด้วย bipolar I disorder, bipolar II disorder ซึ่งมีหลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรคตาม diagnostic and statistical manual of mental disorder, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR) ที่กำหนดโดยสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน[1] ว่า bipolar I disorder จะต้องมีอาการ manic episode หรือ mixed episode ส่วน bipolar II disorder จะมีอาการ hypomanic episode และต้องเคยมี major depressive episode มาก่อน โดยไม่เคยมีอาการ manic episode หรือ mixed episode มาก่อน bipolar disorders เป็นโรคที่มีการดำเนินโรคระยะยาวเรื้อรัง โดยองค์การอนามัยโลกจัดว่าเป็นโรคที่ทำให้เกิดความพิการ (disability-adjusted life years) สูงเป็นอันดับ 6 ในประชากรอายุ 15 ถึง 44 ปี[2] จากการศึกษาของ Morgan และคณะ[3] พบว่าผู้ป่วยโรค bipolar disorders ร้อยละ 69.6 เกิดการกลับเป็นซ้ำ (recurrent), ร้อยละ 5.4 มีอาการเฉพาะ manic episode, ร้อยละ 78.6 เคยมีความคิดฆ่าตัวตายอย่างน้อย 1 ครั้ง และผู้ป่วยร้อยละ 25 มีการดำเนินโรคเรื้อรังที่ไม่มีระยะหายจากอาการชัดเจน ในขณะที่ Gitlin และคณะ[4] พบว่าผู้ป่วยโรค bipolar disorders แม้จะอยู่ระหว่างการรักษาอย่างต่อเนื่อง ร้อยละ 73 เกิดการกลับเป็นซ้ำในเวลา 5 ปี และสองในสามของผู้ป่วยการกลับเป็นซ้ำจะเป็นมากกว่า 2 ครั้ง

ความชุกของ Bipolar I disorder และ Bipolar II disorder

bipolar I disorder มีความชุก 1 ปี (1 year prevalence) ที่ร้อยละ 0.9 ถึง 1.3 และมีความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) สูงได้ถึงร้อยละ 2.4[5] ซึ่งสูงกว่าเคยอ้างถึงในตำราจิตเวชก่อนหน้านี้ที่พบความชุกชั่วชีวิตที่ร้อยละ 0.3 ถึง 1.5[6] ส่วน bipolar II disorder พบความชุกชั่วชีวิตที่ร้อยละ 0.3 ถึง 4.8[5] ในขณะที่แต่เดิมเคยประมาณว่าพบเพียงร้อยละ 0.5 ในประชากรทั่วไป[7,8] อย่างไรก็ตามความชุกของ bipolar disorder เท่าที่มีรายงานพบว่ามีอัตราแตกต่างกันได้มาก (ตามตารางที่ 3.1) ทั้งนี้ขึ้นกับกลุ่มประชากรที่ศึกษา เกณฑ์การวินิจฉัยและเครื่องมือในการวินิจฉัยหรือเครื่องมือการคัดกรอง

ในประเทศไทย อนุรักษ์ และคณะ[9] ได้สำรวจโดยสุ่มจากประชากรทั่วประเทศ 7,157 ราย พบกลุ่มโรคความผิดปกติทางอารมณ์ร้อยละ 1.8 โดยพบอัตราการเกิดโรค bipolar disorder เพียงร้อยละ 0.3 ซึ่งอัตรานี้ต่ำกว่าที่อ้างอิงในตำราจิตเวช[5] (ร้อยละ 0.4 ถึง 0.5) เล็กน้อย และน้อยกว่าจากการสำรวจของ Faravelli และคณะ[10] ที่ได้ทำการสำรวจในชุมชนเมืองฟอเรนส์ ประเทศอิตาลี พบความชุก ณ ขณะสำรวจ (point prevalence) ร้อยละ 0.6 และพบความชุก 1 ปีร้อยละ 1.7 ส่วนความชุกชั่วชีวิตของเฉพาะ bipolar I disorder ที่สำรวจในประชากรทั่วไปหรือในชุมชนศึกษา (epidemiological catchment area) พบร้อยละ 0.8 ถึง 1[11,12] แต่จากการศึกษากลุ่มประชากรเฉพาะอย่างเช่นผู้ต้องขังในกรุงเทพฯ โดย ดวงตา และคณะ[13] พบภาวะ mania ที่หมายถึง bipolar I disorder ถึงร้อยละ 1.4

ความชุกชั่วชีวิตของโรค bipolar disorders (รวม bipolar I disorder และ bipolar II disorder) โดยรวมที่สำรวจในประชากรทั่วไปหรือในชุมชนศึกษาพบสูงได้ถึงร้อยละ 1.5 ถึง 5[14-17] ซึ่งเฉพาะความชุกชั่วชีวิตของ bipolar II disorder ในประชากรทั่วไปหรือในชุมชนศึกษาก็สามารถพบได้ถึงร้อยละ 0.3 ถึง 5 อยู่แล้ว[5,11,18]

นอกจากนี้ความชุกชั่วชีวิตของ bipolar I disorder อาจพบอัตราแตกต่างได้ในแต่ละประเทศ[5] (ตามตารางที่ 3.2) ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างของเครื่องมือที่ใช้วินิจฉัย ไม่พบความแตกต่างของความชุกชั่วชีวิตของ

ตารางที่ 3.1 ความชุกของ bipolar disorders

รายงาน	กลุ่มประชากร	ความชุก (ร้อยละ)	หมายเหตุ
Faravelli และคณะ 1990[10]	ประชากรในชุมชน	BPD ร้อยละ 1.7 BPD ร้อยละ 0.6	ความชุก ที่ 1 ปี ความชุก ณ.ขณะสำรวจ
Keller และคณะ 1992[12]	ประชากรทั่วไป	BPD-I ร้อยละ 1	
Bebbington และคณะ 1995[16]	ประชากรในชุมชน	BPD ร้อยละ 2-2.5	
Jonas และคณะ 2003[19]	ประชากรอายุ 17-39 ปี	BPD ร้อยละ 1.6	ใช้ DIS
Wolf และคณะ 2003[20]	ประชากรวัยรุ่น	BPD ร้อยละ 1	
Judd และคณะ 2003[11]	ประชากรในชุมชน	BPD-I ร้อยละ 0.8 BPD-II ร้อยละ 0.5	
Pini และคณะ 2005[14]	ประชากรทั่วไป	BPD ร้อยละ 1.5-2	
Stastry และคณะ 2005[17]	ประชากรทั่วไป	BPD ร้อยละ 3-5	
Regeer และคณะ 2005[15]	ประชากรทั่วไป	BPD ร้อยละ 2.4	ใช้ CIDI
Yatham และคณะ 2005[18]	ประชากรทั่วไป	BPD-II ร้อยละ 0.5-5	
Das และคณะ 2005[21]	ผู้ป่วยนอกคลินิกโรคทั่วไป	BPD ร้อยละ 9.8	ใช้ MDQ
Koeing และคณะ 1992[22]	ผู้สูงอายุในสถานดูแล	BPD ร้อยละ 10	
Hirschfeld และคณะ 2005[23]	ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มาที่คลินิกเวชศาสตร์ครอบครัว	BPD ร้อยละ 21.3 BPD ร้อยละ 10	ใช้ MDQ
Hillegers และคณะ 2005[24]	ลูกของ BPD อายุ 16-26 ปี	MD ร้อยละ 40	ใช้ SCID

BPD = Bipolar disorder; BPD-I=Bipolar disorders, type I; BPD-II=Bipolar disorders, type II; MD=Mood disorders
DIS = Diagnostic Interview Schedule; CIDI = composite International Diagnostic Interview; MDQ = Mood Disorder Questionnaire; SCID = Structure Clinical Interview based on DSM-IV

bipolar I disorder ระหว่างเพศชายและหญิง แต่ใน bipolar II disorder หรือในชนิดย่อย (subtypes) ของ bipolar I disorder เช่น mixed episode, dysphoric mania, หรือ rapid cycling จะพบในเพศหญิงมากกว่า[5,25]

ความชุกชั่วชีวิตของ bipolar disorders ในวัยรุ่นพบร้อยละ 1[20,26,27] ในวัยผู้ใหญ่ตอนต้นพบร้อยละ 2[27] อัตราการเกิดโรค bipolar disorders ครั้งแรกพบบ่อยที่สุดที่ช่วงอายุ 15 ถึง 19 ปี และตามมาช่วงอายุ 20 ถึง 24 ปี[25] กว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะมีอาการครั้งแรกก่อนอายุ 20 ปี ซึ่งพบบ่อยในช่วงปลายวัยรุ่นทั้ง bipolar I disorder และ bipolar II disorder[5] การเกิดอาการ mania ในช่วงก่อนอายุ 15 ปีมักพบอาการแตกต่างจากภาวะ mania ทั่วไป และมักพบร่วมกับโรคสมาธิสั้น (attention-deficit with hyperactivity disorder)[25,26]

ในกลุ่มลูกของผู้ป่วย bipolar disorders Hillegers และคณะ[24] ได้ติดตามศึกษาลูกของผู้ป่วย bipolar disorders ที่เป็นวัยรุ่น 140 รายเป็นเวลา 5 ปี ติดตามได้ทั้งหมด 129 ราย ซึ่งมีอายุระหว่าง 16 ถึง 26 ปี พบความชุกชั่วชีวิตในกลุ่มลูกร้อยละ 10 และพบความชุกชั่วชีวิตของโรคในกลุ่มความผิดปกติทางอารมณ์โดยรวมร้อยละ 40

ตารางที่ 3.2 ความชุกชั่วชีวิตของ bipolar I disorder ใน 7 ประเทศ[5]

ประเทศ	ความชุกชั่วชีวิต (ร้อยละ)
นิวซีแลนด์	1.5
สหรัฐอเมริกา	0.9
แคนาดา	0.6
เปอร์โตริโก	0.6
เยอรมัน	0.5
เกาหลี	0.4
ไต้หวัน	0.3

ความชุกของ bipolar disorders ในกลุ่มประชากรเฉพาะ เช่น ผู้สูงอายุที่อยู่ในสถานดูแล (nursing home) อาจพบได้ถึงร้อยละ 10[22] และประมาณร้อยละ 8 ถึง 10 ของผู้ป่วยจิตเวชสูงอายุที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลเป็น bipolar disorders[28] เช่นเดียวกับ Yassa และคณะ[29] ที่พบว่าผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยความผิดปกติทางอารมณ์พบร้อยละ 9.3 เป็น bipolar disorders ผู้ป่วยที่มีอาการ mania หลังอายุ 60 ปี มักไม่ค่อยสัมพันธ์กับประวัติครอบครัวที่เป็นโรค bipolar disorders แต่พบความสัมพันธ์กับโรคทางร่างกายและระบบประสาท[5,28,30]

ในประชากรผู้ป่วยนอกคลินิกโรคทั่วไปในเมือง Das และคณะ[21] ใช้แบบสอบถาม MDQ ในการคัดกรอง พบความชุกชั่วชีวิตของ bipolar disorders ร้อยละ 9.8 ในขณะที่ Hirschfeld และคณะ[23] ที่ใช้แบบคัดกรอง MDQ เช่นกัน สำรวจในผู้ป่วยนอกของคลินิกเวชศาสตร์ครอบครัว (family medicine clinic) ที่ได้รับยารักษาโรคซึมเศร้า พบความชุกของ bipolar disorders ถึงร้อยละ 21.3

Bipolar spectrum disorders

ในขณะที่หลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรคตาม DSM-IV-TR ที่ใช้ในปัจจุบัน bipolar disorders มีหลักเกณฑ์การวินิจฉัยเพียง 2 ชนิดย่อยคือ bipolar I disorder และ bipolar II disorder เท่านั้น แต่ในทางปฏิบัติ ผู้เชี่ยวชาญต่างเห็นว่ามีผู้ป่วยที่ควรได้รับการจัดว่าเป็นชนิดย่อยอื่นที่ไม่เข้าในเกณฑ์การวินิจฉัยในปัจจุบัน ซึ่ง Akiskal[1] ได้เสนอต้นแบบ (prototypes) ของความหลากหลายชนิด (spectrum) ของ bipolar disorders (ตามตารางที่ 3.3) ซึ่งบางต้นแบบผู้เชี่ยวชาญท่านอื่นๆ ได้จัดว่าเป็นกลุ่มชนิดย่อยที่เรียกรวมๆ ว่า bipolar spectrum disorders (BSDs)

Angst และคณะ[31] เสนอว่าผู้ป่วยที่มีอาการ dysthymia หรืออาการซึมเศร้าที่ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยของ major depressive episode เช่นมีอาการน้อย หรือมีอาการซึมเศร้าซ้ำหลายครั้งแต่เป็นช่วงเวลาสั้นๆ(สั้นกว่า 2 สัปดาห์) และมีช่วงภาวะ hypomanic episode น่าจะเรียกว่าโรค minor bipolar disorder และจัดว่าเป็น BSDs ชนิดหนึ่ง ในขณะที่ Judd และคณะ[11] พบว่า

ตารางที่ 3.3 Spectrum of bipolar disorders[1]

Bipolar $^1/_2$	schizobipolar disorder
Bipolar I	core manic-depressive illness
Bipolar $1^1/_2$	depression with protracted hypomania
Bipolar II	depression with discrete spontaneous hypomanic episodes
Bipolar II $^1/_2$	depression superimposed on cyclothymic temperament
Bipolar III	depression plus induced hypomania (เช่น hypomania ที่เกิดขึ้นเฉพาะในระยะที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาแก้ซึมเศร้าหรือการรักษาทางร่างกายอย่างอื่น
Bipolar III $^1/_2$	prominent mood swings occurring in the context of substance or alcohol use or abuse
Bipolar IV	depression superimpose on hyperthymic temperament

ผู้ป่วยบางรายที่ภาวะ manic episode หรือ hypomanic episode เป็นช่วงสั้นกว่า 1 สัปดาห์ ที่เขาใช้คำว่า "subsyndromal manic symptoms group" ซึ่งจัดว่าเป็น BSDs ชนิดหนึ่ง เช่นเดียวกับ Moreno และคณะ[32] ที่ใช้คำว่า "subsyndromal hypomania" สำหรับภาวะ hypomania ที่ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย hypomanic episode ซึ่ง Akiskal และคณะ[33] ก็ได้ให้ความสำคัญกับภาวะ hypomania ที่เกิดเป็นช่วงสั้นๆ 1 ถึง 3 วัน (hypomanic episode ตาม DSM-IV-TR ต้องมีระยะเวลานานอย่างน้อย 4 วัน) ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (major depression) ที่เกิดภาวะ hypomania จากการถูกกระตุ้นด้วยยาแก้ซึมเศร้า (bipolar III disorder) และ major depressive episode ที่เกิดทับซ้อน (superimposed) บน cyclothymic disorder (ที่มักถูกวินิจฉัยว่าเป็น borderline personality disorder) ว่าทั้งหมดนี้เป็น BSDs ในขณะที่ Ghaemi และคณะ[34] ได้ให้ความสำคัญของภาวะ mania จากการถูกกระตุ้นด้วยยาแก้ซึมเศร้าและประวัติครอบครัวที่เป็น bipolar disorder ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าว่าเป็น non-type I หรือ non-type II bipolar disorders ซึ่ง Benazzi[35] ได้ศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วย unipolar major depression ที่มีประวัติครอบครัวเป็น bipolar disorders (UP+BPFH) กับกลุ่มผู้ป่วย unipolar major depression ที่ไม่มีประวัติครอบครัวเป็น bipolar disorders (UP-BPFH) กับกลุ่มผู้ป่วย bipolar II disorder (BPD II) พบว่า UP+BPFH พบร้อยละ 20 ของกลุ่ม MDD ทั้งหมด กลุ่ม UP+BPFH มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่ม UP-BPFH คืออายุเริ่มป่วยน้อยกว่า มีอัตราการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า และมี depressive mixed state มากกว่า แต่ไม่พบความแตกต่างเมื่อเทียบกับกลุ่ม BPD II ในขณะที่ UP-BPFH มีความแตกต่างจากกลุ่ม BPD II อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นผู้ป่วย unipolar major depression ที่มีประวัติครอบครัวเป็น bipolar disorders จะมีลักษณะทางคลินิกใกล้เคียงกับ bipolar disorders มากกว่า จึงควรจัดผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็น BSDs แม้ในปัจจุบันจะยังไม่มีข้อตกลงที่ตรงกันของหลักเกณฑ์การวินิจฉัย bipolar spectrum disorders แต่จากหลายการศึกษาต่างพบความชุกชั่วชีวิต (ตามตารางที่ 3.4) ได้ไม่น้อย

การไม่ได้รับการวินิจฉัย หรือการไม่ได้รับการรักษาของ Bipolar disorders

ในขณะที่ bipolar disorders เป็นโรคที่พบได้มากในชุมชน และมีกระบวนการรักษาที่มีประสิทธิผล แต่จากการศึกษาของ Kohn และคณะ[39] ที่ได้ศึกษารายงานระบาดวิทยาของโรคจิตเวชในชุมชนกลับพบว่าผู้ป่วย bipolar disorders ครึ่งหนึ่ง (ค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 48.9 ค่ามัธยฐานเท่ากับร้อยละ 50.2) ไม่ได้รับการรักษา Das และคณะ[21] ได้สำรวจในผู้ป่วยที่คลินิกโรคทั่วไปในเมือง โดยใช้แบบสอบถาม MDQ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการคัดกรองว่าเป็นโรค bipolar disorders ร้อยละ 72.3 เคย

ตารางที่ 3.4 ความชุกชั่วชีวิตของ bipolar spectrum disorders

รายงาน	กลุ่มประชากร	ความชุกชั่วชีวิต (ร้อยละ)
Dunner และคณะ 2003[36]	ประชากรทั่วไป	5
Judd และคณะ 2003[11]	ประชากรในชุมชน	5.1
Bauer และคณะ 2005[37]	ประชากรทั่วไป	2.8-6.5
Pini และคณะ 2005[14]	ประชากรทั่วไป	6
Moreno และคณะ 2005[32]	ประชากรในชุมชน	6.6
Piver และคณะ 2002[38]	ผู้ป่วยที่มาแผนกปฐมภูมิด้วยอาการซึมเศร้าหรือวิตกกังวล	30
Akiskal และคณะ 2000[33]	ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า	30-35

พบแพทย์ด้วยอาการของโรค แต่มีเพียงร้อยละ 8.4 ที่ได้รับการวินิฉัยว่าเป็น bipolar disorders และมีเพียงร้อยละ 7 ที่ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) ใน 1 เดือนที่ผ่านมา ซึ่งการที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยอาจเกิดจากแพทย์ตรวจไม่พบช่วงภาวะ hypomania ที่เป็นอาการสำคัญของ bipolar II disorder[36,38] ภาวะ hypomania มักเป็นช่วงที่ผู้ป่วยรู้สึกดีขึ้นจากภาวะซึมเศร้า และไม่คิดว่าเป็นภาวะผิดปกติ (ego-syntonic) จึงมักไม่บอกแพทย์ผู้ตรวจเอง[1] ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มี major depressive episode ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar II disorder และอีกครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าเล็กน้อย (mild depression) ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar spectrum disorders[37] Hirschfeld และคณะ[23] ได้ศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่รับการรักษาในคลินิกเวชศาสตร์ครอบครัวด้วยยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) โดยใช้แบบคัดกรอง MDQ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 21.3 ได้รับการคัดว่าเป็น bipolar disorders และเกือบสองในสามของผู้ป่วยเหล่านี้ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar disorders มาก่อน เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชของ Mantere และคณะ[40] โดยใช้แบบคัดกรอง MDQ และตรวจซ้ำด้วย SCID พบว่า ร้อยละ 50.5 ของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar II disorder และร้อยละ 25.6 ของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar I disorder ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค bipolar disorders มาก่อน Ghaemi และคณะ[41] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorders ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลพบว่า ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar disorder มาก่อนและทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคซึมเศร้าก่อนเข้าโรงพยาบาล

การได้รับการวินิจฉัยไม่ถูกต้องในผู้ป่วย bipolar disorders จะมีผลต่อการรักษาระยะยาว (maintenance treatment) Baldessarini และคณะ[42] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorders 450 รายพบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการครั้งแรกจนได้รับการรักษาระยะยาวนั้นเป็นเวลานานถึง 7.8 ปี โดยผู้ป่วยแต่ละรายได้เคยมีอาการเฉลี่ยคนละ 9 ครั้งมาก่อน

ภาระต้นทุนของ Bipolar disorders

เนื่องจากในแต่ละประเทศจะมีผู้ป่วย bipolar disorders จำนวนไม่น้อย จึงมีภาระต้นทุนโดยตรงของการรักษา (direct medical costs) ภาระต้นทุนโดยตรงของค่าใช้จ่ายที่ไม่ใช่ค่ารักษา (direct non-medial costs) และภาระต้นทุนที่เกิดความสูญเสียประสิทธิภาพการทำงาน ทุพลภาพ สูญเสียชีวิต ปัญหาทางครอบครัวและสังคม ซึ่งจัดเป็นภาระต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) Wyatt และคณะ[43] ได้ประเมินภาระต้นทุนของ bipolar disorders ในประเทศสหรัฐฯ ของปี ค.ศ. 1991 โดยคำนวณจากความชุกชั่วชีวิตในประชากรร้อยละ 1.3 มีมูลค่าถึง 45,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ โดยเป็นภาระต้นทุนโดยตรงทั้งรักษาพยาบาลและไม่ใช่ค่ารักษา 7,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ คิดเป็นร้อยละ 15.55 และมีภาระต้นทุนทางอ้อม 38,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ ซึ่งในจำนวนนี้ประมาณครึ่งหนึ่งเป็นต้นทุนจากการสูญเสียรายได้จากการทำงาน Bergley และคณะ[44] ได้ประเมินภาระต้นทุนชั่วชีวิต (lifetime cost) ของผู้ป่วยป่วย bipolar disorders ต่อรายพบว่า ภาระต้นทุนชั่วชีวิตต่อรายต่ำสุดเท่ากับ 11,720 ดอลลาร์สหรัฐฯ สำหรับผู้มีอาการ manic episode ครั้งเดียว และสูงสุดต่อรายเท่ากับ 624,785 ดอลลาร์สหรัฐฯ สำหรับผู้ป่วย bipolar disorders เรื้องรังและไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ในประเทศอังกฤษ Das Gupta และคณะ[45] ได้ประเมินภาระต้นทุนโดยตรงด้านค่ารักษาพยาบาลของ bipolar disorders ต่อปีเท่ากับ 199 ล้านปอนด์ (ร้อยละ 35 เป็นค่ารักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาล) มีภาระต้นทุนโดยตรงที่ไม่ใช่ค่ารักษา 86 ล้านปอนด์ และมีภาระต้นทุนทางอ้อมอีก 1,773 ล้านปอนด์ต่อปี รวมภาระต้นทุนทั้งหมด 2,000 ล้านปอนด์ โดยมีสัดส่วนค่ารักษาพยาบาลโดยตรงร้อยละ 10 มีภาระต้นทุนโดยตรงที่ไม่ใช่ค่ารักษาร้อยละ 4 และมีภาระต้นทุนทางอ้อมร้อยละ 86

ในประเทศเนเธอแลนด์ Hakkaart-van Roijen และคณะ[46] ได้ประเมินภาระต้นทุนของ bipolar disorders โดยคำนวณจากความชุกชั่วชีวิตในประชากรร้อยละ 5.2 มีมูลค่าถึง 1,830 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ โดยเป็นภาระต้นทุนโดยตรงทั้งรักษาพยาบาลและไม่ใช่ค่ารักษา 454 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ คิดเป็นร้อยละ 24.81

ตารางที่ 3.5 โรคทางจิตเวชและโรคทางร่างกาย 10 อันดับแรกที่มีผลภาระต้นทุนในธุรกิจสูงสุด[50]

อันดับ	โรคทางจิตเวช	อันดับ	โรคทางกาย
1	Bipolar disorder, chronic maintenance	1	Angina pectoris
2	Depression	2	Essential hypertension
3	Depressive episode in bipolar disease	3	Diabetes mellitus
4	Neurotic, personality, non-psychotic disorders	4	Mechanical low back pain
5	Alcoholism	5	Acute myocardial infarction
6	Anxiety disorders	6	Chronic obstructive pulmonary disease
7	Schizophrenia, acute phase	7	Back disorder not specified as back pain
8	Bipolar disorder, severe mania	8	Trauma to spine and spinal cord
9	Nonspecific neurotic, personality and non-psychotic disorders	9	Sinusitis
10	Psychoses	10	Diseases of the ear, nose and throat or mastoid process

และมีภาระต้นทุนทางอ้อมอีก 1,370 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ

ในฝรั่งเศส de Zelicourt และคณะ[47] ได้ประเมินภาระต้นทุนเฉพาะค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยในโรงพยาบาลของผู้ป่วย bipolar disorders ในปี ค.ศ. 1999 โดยคำนวณจากความชุกชั่วชีวิตในประชากรร้อยละ 3 มีมูลค่า 3,000 ล้านยูโรดอลลาร์

bipolar disorders เป็นโรคที่มีต้นทุนค่ารักษาพยาบาลสูง ข้อมูลจากบริษัทประกันในประเทศสหรัฐฯ ปีค.ศ. 1996[48] พบว่าผู้ป่วย bipolar disorders มีจำนวนเพียงร้อยละ 3 ของผู้เรียกค่าประกันด้านพฤติกรรมสุขภาพ (behavioral health care claims) ทั้งหมด แต่มีค่าใช้จ่ายถึงร้อยละ 12.4 เช่นเดียวกับข้อมูลจากบริษัทประกันในประเทศสหรัฐฯ ปีค.ศ.1997[49] พบว่าผู้ป่วย bipolar disorders มีภาระต้นทุนโดยตรงด้านค่ารักษาพยาบาลต่อคนต่อปี สูงเป็น 4 เท่าของโรคอื่น (7,663 ดอลลาร์สหรัฐฯ เทียบกับ 1,962 ดอลลาร์สหรัฐฯ) โดยมีค่ารักษาในโรงพยาบาลสูงเกือบ 7 เท่าของโรคอื่น (2,779 ดอลลาร์สหรัฐฯ เทียบกับ 398 ดอลลาร์สหรัฐฯ)

ทางด้านภาระต้นทุนทางอ้ออม จากฐานข้อมูลนายจ้างที่ทำธุรกิจในสหรัฐฯ[50] ในปี ค.ศ.1999 พบว่า bipolar disorders ถูกจัดเป็นโรคที่มีภาระต้นทุนด้านสุขภาพและกระบวนการผลิต (health and productivity cost) สูงสุดเมื่อเทียบกับโรคทางด้านจิตเวชทั้งหมด (ตามตารางที่ 3.5) โดยมีภาระต้นทุนค่ารักษาพยาบาล หยุดงาน ทุพลภาพ ซึ่งการหยุดงานหรือไม่สามารถทำงานอันเนื่องมาจากโรคทางจิตเวช เป็นภาระต้นทุนร้อยละ 47 ของภาระต้นทุนด้านสุขภาพและกระบวนการผลิตทั้งหมด ในขณะที่การหยุดงานหรือไม่สามารถทำงานอันเนื่องมาจากโรคทางร่างกายมีสัดส่วนภาระต้นทุนเพียงร้อยละ 29

ความสูญเสียและผลกระทบจาก Bipolar disorders

bipolar disorders นอกจากเป็นโรคที่มีภาระต้นทุนทางเศรษฐกิจสูงแล้ว bipolar disorders ยังก่อให้เกิดผลกระทบต่อผู้ป่วยโดยทางอ้อมได้อีกหลายด้าน เช่น ความสูญเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ผู้ป่วย bipolar disorders ร้อยละ 10 ถึง 20 เสียชีวิตจากการฆ่าตัวตาย[14,17,51] ผู้ป่วยร้อยละ 60 มีความคิดฆ่าตัวตาย[14] ผู้ป่วยเกือบ 1 ใน 3 เคยต้องรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจาก

พยายามฆ่าตัวตาย[51] Tsai และคณะ[52] ได้ศึกษาปัจจัยเสี่ยงการฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorders ที่ประเทศไต้หวันพบว่าปัจจัยเสี่ยงคือผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 35 ปี การฆ่าตัวตายหลังมักเกิดหลังเริ่มป่วยนาน 7 ถึง 12 ปี และการมีญาติสายตรงฆ่าตัวตายหรือพยายามฆ่าตัวตาย

นอกจากนี้ bipolar disorders ยังมีผลให้ผู้ป่วยต้องขาดงาน/ลางาน ไม่สามารถทำงานได้ปกติในวันทำงาน หรือตกงานได้[53,54] Kupfer และคณะ[55] ได้สำรวจผู้ป่วย bipolar disorders 3,000 รายพบว่า ในจำนวนนี้มากกว่าร้อยละ 60 เรียนระดับวิทยาลัย ร้อยละ 30 จบวิทยาลัย แต่พบว่าไม่มีงานทำถึงร้อยละ 64 Kleinman และคณะ[56] ได้ศึกษาถึงการสูญเสียประสิทธิภาพการผลิต (productivity lost) ของลูกจ้างที่ป่วยเป็น bipolar disorders เปรียบเทียบกับกลุ่มลูกจ้างที่ไม่ได้ป่วยพบว่า ลูกจ้างที่ป่วยเป็น bipolar disorders มีการหยุดงานและทำให้เกิดการสูญเสียสูงกว่าคิดเป็นมูลค่า 1,219 ดอลลาร์สหรัฐต่อปี มีจำนวนวันขาดงานสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ป่วย 11.2 วันต่อปี และมีประสิทธิภาพการผลิตลดลงกว่าผู้ไม่ป่วยร้อยละ 20 ซึ่งเป็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และเนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสต้องขาดงานจากการป่วยได้สูง ดังนั้นการให้การรักษาระยะยาวอย่างต่อเนื่องเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค แทนการรักษาในแต่ละครั้งที่มีอาการน่าจะเป็นผลดีต่อการจ้างงานและความสัมพันธ์กับผู้อื่นของผู้ป่วย[57] อย่างไรก็ตามผู้ป่วย bipolar disorders ประมาณร้อยละ 30 ถึง 60 อาจไม่สามารถกลับสู่ปกติทางสังคมหรือการทำงาน (full social or occupational functioning recovery) แม้อาการจะหมดไป (symptomatic recovery)[58]

Dore และคณะ[59] ทำการศึกษาผลกระทบต่อครอบครัว คู่สมรส และผู้ดูแลผู้ป่วย bipolar disorders โดยศึกษาในกลุ่มผู้ดูแลผู้ป่วย (care givers) 41 ราย พบว่า ผู้ดูแลมีความลำบากในการรักษาความสัมพันธ์กับผู้ป่วยในช่วงที่ป่วยมีความกังวลถึงผลกระทบต่อการเงิน การงานของตนเอง และความสัมพันธ์กับผู้อื่นในสังคม ผู้ดูแลจะเป็นห่วงถึงความรุนแรงที่อาจเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะ mania นอกจากนี้ Lam และคณะ[60] พบว่า คู่สมรสของผู้ป่วยจะมีความเครียดจากปัจจัยทางสังคมและเศรษฐกิจ การดูแลบ้าน คู่สมรสจะขาดความพึงพอใจต่อกิจกรรมทางเพศกับผู้ป่วยในช่วงที่ป่วย ความไม่ลงรอยกับผู้ป่วยจะมีสูงโดยเฉพาะผู้ป่วยอยู่ในภาวะ mania มากกว่าในช่วงภาวะซึมเศร้า

บทสรุป

bipolar disorders เป็นโรคที่พบได้บ่อยและจากรายงานระยะหลังพบความชุกชั่วชีวิตของการเกิดโรคสูงกว่าที่เคยเข้าใจแต่เดิม โดยเฉพาะในโรค bipolar II disorder และ bipolar spectrum disorder ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องในระยะหลายปีแรกที่เริ่มป่วย เนื่องจากแพทย์มักละเลย ไม่ได้ให้ความสนใจกลุ่มอาการ hypomania หรือ mania ที่ไม่ครบตามหลักเกณฑ์การวินิจฉัย โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มารักษาด้วยอาการซึมเศร้า bipolar disorders ก่อให้เกิดผลกระทบทางเศรษฐกิจ เนื่องจากมีภาระต้นทุนจากโรคสูง มีผลกระทบต่อการงาน ครอบครัว และความสัมพันธ์กับผู้อื่นได้มาก หรือแม้แต่การสูญเสียชีวิตก่อนวัยอันควรของผู้ป่วยจากการฆ่าตัวตาย ซึ่งองค์การอนามัยโลกได้จัดเป็นโรคที่ทำให้เกิดความพิการสูงเป็นอันดับ 6 จากโรคทั้งหมดในคนเรา

เอกสารอ้างอิง

1. Akiskal HS. Mood disorders: clinical features. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 1611-52.
2. Woods SW. The economic burden of bipolar disease. J Clin Psychiatry 2000;61 Supp 13:38-41.
3. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. Bipolar Disord 2005;7(4): 326-37.
4. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. Am J Psychiatry 1995;152(11): 1635-40.
5. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 1575-82.
6. Gelder M, Mayou R, Cowen P. Shorter Oxford textbook of psychiatry. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2001, 271-325.
7. Hirschfeld RA, Bowden CL, Gitlin ML, Keck PE, Suppes S, Thase ME, et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. 2nd ed. In: American Psychiatric Association. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of psychiatric disorders, Compendium 2002. Washington DC: American Psychiatric Association; 2002, 547-634.
8. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 534-90.
9. อนุรักษ์ บัณฑิตย์ชาติ, พนมศรี เสาร์สาร, ภัคนพิน กิตติรักษนนท์, วรวรรณ จุฑา. ระบาดวิทยาของความผิดปกติทางจิตของประชาชนไทย. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2544;46(4):335-43.
10. Faravelli C, Guerrini DegliInnocenti B, Aiazzi L, Incerpi G, Pallanti S. Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. J Affect Disord 1990;20(2):135-41.
11. de Zelicourt M, Dardennes R, Verdoux H, Gandhi G, Khoshnood B, Chomette E, et al. Frequency of hospitalisations and inpatient care costs of manic episodes: in patients with bipolar I disorder in France. Pharmacoeconomics 2003;21(15): 1081-90.
12. Keller MB, Baker LA. Bipolar disorder: epidemiology, course, diagnosis, and treatment. Bull Menninger Clin 1991;55(2): 172-81.
13. ดวงตา ไกรภัสสร์พงษ์. ความผิดปกติทางจิตเวชของผู้ต้องขัง: การศึกษาในเรือนจำเขตกรุงเทพมหานครและเรือนจำกลางบางขวาง. วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย 2545;10(2):77-88.
14. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15(4):425-34.
15. Regeer EJ, ten Have M, Rosso ML, Hakkaart-van Roijen L, Vollebergh W, Nolen WA. Prevalence of bipolar disorder in the general population: a Reappraisal Study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. Acta Psychiatr Scand 2004;110(5):374-82.
16. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1995;30(6): 279-92.
17. Shastry BS. Bipolar disorder: an update. Neurochem Int 2005;46(4):273-9.
18. Yatham LN. Diagnosis and management of patients with bipolar II disorder. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 1:13-7.
19. Jonas BS, Brody D, Roper M, Narrow WE. Prevalence of mood disorders in a national sample of young American adults. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2003;38(11):618-24.

20. Wolf DV, Wagner KD. Bipolar disorder in children and adolescents. CNS Spectr 2003;8(12):954-9.

21. Das AK, Olfson M, Gameroff MJ, Pilowsky DJ, Blanco C, Feder A, et al. Screening for bipolar disorder in a primary care practice. JAMA 2005;293(8):956-63.

22. Koenig HG, Blazer DG. Epidemiology of geriatric affective disorders. Clin Geriatr Med 1992;8(2):235-51.

23. Hirschfeld RM, Cass AR, Holt DC, Carlson CA. Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. J Am Board Fam Pract 2005;18(4):233-9.

24. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. Bipolar Disord 2005;7(4):344-50.

25. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders,

Compendium 2004. Arlington: American Psychiatric Association; 2004, 525-612.

26. Wagner KD. Diagnosis and treatment of bipolar disorder in children and adolescents. J Clin Psychiatry 2004;65 Suppl 15:30-4.

27. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. Bipolar Disord 2000;2(3 Pt 2):281-93.

28. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. Bipolar Disord 2004;6(5):343-67.

29. Yassa R, Nair V, Nastase C, Camille Y, Belzile L. Prevalence of bipolar disorder in a psychogeriatric population. J Affect Disord 1988;14(3):197-201.

30. Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. Int Psychogeriatr 2002;14(3):311-22.

31. Angst J, Gamma A. A new bipolar spectrum concept: a brief review. Bipolar Disord 2002;4 Suppl 1:11-4.

32. Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the Sao Paulo ECA study. J Affect Disord 2005;87(2-3):231-41.

33. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. J Affect Disord 2000;59 Suppl 1:S5-S30.

34. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. “Cade’s disease” and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. Can J Psychiatry 2002;47(2):125-34.

35. Benazzi F. Unipolar depression with bipolar family history: links with the bipolar spectrum. Psychiatry Clin Neurosci 2003;57(5):497-503.

36. Dunner DL. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. Bipolar Disord 2003;5(6):456-63.

37. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. Epilepsia 2005;46 Suppl 4:8-13.

38. Piver A, Yatham LN, Lam RW. Bipolar spectrum disorders. New perspectives. Can Fam Physician 2002;48:896-904.

39. Kohn R, Saxena S, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. Bull World Health Organ 2004;82(11): 858-66.

40. Mantere O, Suominen K, Leppamaki S, Valtonen H, Arvilommi P, Isometsa E. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). Bipolar Disord 2004;6(5):395-405.

41. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? J Affect Disord 1999;52(1-3):135-44.

42. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. Bipolar Disord 2003;5(3):169-79.

43. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness1991. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1995;30(5): 213-9.

44. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. Pharmacoeconomics 2001;19(5 Pt 1):483-95.

45. Das Gupta R, Guest JF. Annual cost of bipolar disorder to UK society. Br J Psychiatry 2002;180:227-33.

46. Hakkaart-van Roijen L, Hoeijenbos MB, Regeer EJ, ten Have M, Nolen WA, Veraart CP, et al. The societal costs and quality of life of patients suffering from bipolar disorder in the Netherlands. Acta Psychiatr Scand 2004;110(5):383-92.

47. de Zelicourt M, Dardennes R, Verdoux H, Gandhi G, Khoshnood B, Chomette E, et al. Frequency of hospitalisations and inpatient care costs of manic episodes: in patients with bipolar I disorder in France. Pharmacoeconomics 2003;21(15): 1081-90.

48. Peele PB, Xu Y, Kupfer DJ. Insurance expenditures on bipolar disorder: clinical and parity implications. Am J Psychiatry 2003;160(7):1286-90.

49. Bryant-Comstock L, Stender M, Devercelli G. Health care utilization and costs among privately insured patients with bipolar I disorder. Bipolar Disord 2002;4(6):398-405.

50. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the “top 10” physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. J Occup Environ Med 2003;45(1):5-14.

51. Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. Lancet 2002;359(9302):241-7.

52. Tsai SY, Kuo CJ, Chen CC, Lee HC. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2002;63(6): 469-76.

53. Kleinman L, Lowin A, Flood E, Gandhi G, Edgell E, Revicki D. Costs of bipolar disorder. Pharmacoeconomics 2003;21(9): 601-22.

54. Sajatovic M. Bipolar disorder: disease burden. Am J Manag Care 2005;11(3 Suppl):S80-4.

55. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. J Clin Psychiatry 2002;63(2):120-5.

56. Kleinman NL, Brook RA, Rajagopalan K, Gardner HH, Brizee TJ, Smeeding JE. Lost time, absence costs, and reduced productivity output for employees with bipolar disorder. J Occup Environ Med 2005;47(11):1117-24.

57. Armond AD. The social and economic effects of manic depressive illness and of its treatment in lithium clinics. Occup Med (Lond) 1998;48(8):505-9.

58. Bowden CL. Bipolar disorder and work loss. Am J Manag Care 2005;11(3 Suppl):S91-4.

59. Dore G, Romans SE. Impact of bipolar affective disorder on family and partners. J Affect Disord 2001;67(1-3):147-58.

60. Lam D, Donaldson C, Brown Y, Malliaris Y. Burden and marital and sexual satisfaction in the partners of bipolar patients. Bipolar Disord 2005;7(5):431-40.

บทที่ 4

ประสาทชีววิทยา

นิพัทธิ์ กาญจนธนาเลิศ

- บทนำ
- การสร้างของเซลล์สมองในผู้ใหญ่
- Neuroprotection และความผิดปกติทางอารมณ์
- ปัจจัยทางชีววิทยา
- ปัจจัยทางพันธุกรรม
- การศึกษาทางสรีรวิทยา

  ประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiology)

  ความสมดุลของ Cation

  ความผิดปกติของ Glial cells

  ความผิดปกติทางโครงสร้างและการทำงานของสมอง

ประสาทชีววิทยา

บทนำ

ผู้ป่วย bipolar disorder มีการป่วยในช่วงซึมเศร้ามากกว่าช่วง mania ประมาณ 3 เท่า[1] และช่วงซึมเศร้ามักก่อให้เกิดการตายจากการฆ่าตัวตาย[2] อาการของโรคส่วนใหญ่มักเริ่มด้วยอาการซึมเศร้ามาก่อน และเป็นสาเหตุให้เกิดการวินิจฉัยโรคผิดไป นอกจากนี้การดำเนินของโรคมักจะรุนแรงกว่าในรายที่เริ่มครั้งแรกด้วยอาการ mania[3] ดังนั้นการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องในขณะที่อาการเริ่มด้วยซึมเศร้าจึงมีความสำคัญมาก

การแสดงออกทางคลินิกของ bipolar disorder มีลักษณะเฉพาะเปลี่ยนไปมาระหว่าง bipolar mania และ bipolar depression ได้เป็น 4 รูปแบบ คือ (ตารางที่ 4.1)

การสร้างของเซลล์สมองในผู้ใหญ่

การศึกษาใหม่ๆ ในหลายปีที่ผ่านมานี้ ทำให้รู้ว่ามีการสร้างใหม่ของเซลล์ประสาทในสมองผู้ใหญ่ในคน ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของแนวคิดเดิมเกี่ยวกับการพัฒนาการของสมองที่ผ่านมาในปัจจุบันเราได้เรียนรู้ว่า ความจริงนั้น stem cells ของสมองมีอยู่จริงตลอดชั่วชีวิต และเซลล์ประสาทสามารถถูกสร้างขึ้นมาใหม่ได้ในบางบริเวณของสมอง เซลล์สร้างขึ้นใหม่หนาแน่นที่สุดอยู่ที่บริเวณ subventricular zone และ subgranular layer ของ hippocampus จากการศึกษาในหนูและลิงของ Gould และคณะ[4,5] พบว่า เซลล์ประสาทยังสร้างใหม่ได้ในบริเวณ neocortex, prefrontal cortex และ temporal cortex แต่ความหนาแน่นของเซลล์ประสาท

ตารางที่ 4.1 Model for bipolar depression specific

แบบที่ 1	ทั้ง Bipolar และ Unipolar depression เป็นกลุ่มอาการที่แยกกันชัดเจนทั้งด้านคลินิกและด้านชีววิทยา (Clinically and biologically specific) B ⟶ BD U ⟶ UD
แบบที่ 2	ทั้ง Bipolar และ Unipolar depression ที่มีความแตกต่างเชิงชีววิทยาก็มีอาการทางคลินิกเหมือนกัน (Clinically and biologically specific) B ⟶ BD U ⟶ UD
แบบที่ 3	อาการซึมเศร้าอาจเป็นกลุ่มอาการหนึ่งที่เกิดทับซ้อนในโรค Unipolar หรือ Bipolar ก็ได้ (Nonspecific depressive syndrome, superimposed) B ⟶ U U ⟶ U
แบบที่ 4	แบบที่ 4: ทั้งโรค Bipolar และ Unipolar อาจเป็นรูปแบบหนึ่งของโรคเดียวกัน MD ⟶ D

หมายเหตุ: Four models for specificity of relationship between depressive episodes and bipolar disorder.
Abbreviations: B = bipolar, D = depression, M = mania, U = unipolar

ที่บริเวณ cortex มีน้อยกว่าที่บริเวณ subgranular layer ของ hippocampus และยังพบว่า cortical cells เพิ่มขึ้นที่บริเวณที่เป็น white matter โดยสร้าง จาก progenitor cells

อัตราความเร็วของการสร้างเซลล์สมองใหม่และการอยู่รอดของเซลล์ถูกกำหนดโดยสิ่งแวดล้อม ภาวะของต่อมไร้ท่อ ยา และภาวะเครียด (stress) ทั้งเฉียบพลันหรือเรื้อรัง มีผลให้การสร้างเซลล์สมองใหม่ลดลง การรักษาด้วยยา glucocorticoid ในระดับสูง ทำให้เกิดความเครียดและเกิดการสร้างเซลล์สมองลดลง ในกรณีที่ผ่าตัดต่อม adrenal ทำให้เกิดเซลล์ก่อนเป็น granule cell และทำให้มีเซลล์ประสาท granular ที่ไม่สมบูรณ์ในบริเวณสมองส่วน hippocampus

Neuroprotection และความผิดปกติทางอารมณ์

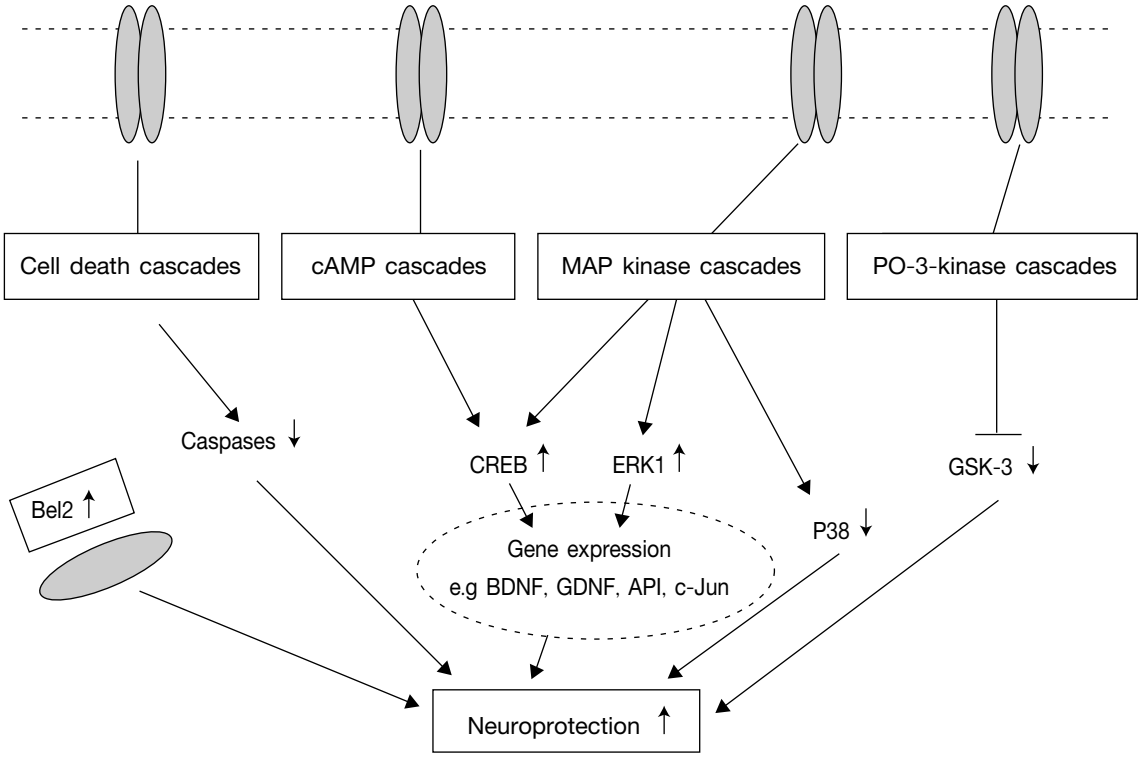
neuroprotection หมายถึง การใช้สารเคมีไปทำให้เกิดการยืดอายุก่อนการถูกทำลายของเซลล์ประสาท จากการศึกษาพบว่า การใช้ลิเทียมมีผลป้องกันการตายของเซลล์สมองที่เพาะขึ้นจากเซลล์ neuroblastoma ของคน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นๆ ที่แสดงถึงการป้องกันการตายของเซลล์ประสาทจากสารกลุ่ม glutamate[6] หรือจากระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ[7] หรือจากระดับความเข้มข้นของยากันชัก (anticonvulsant) สูงเกินไปจนเป็นพิษ เป็นต้น ลิเทียมยังมีฤทธิ์ป้องกันการตายของเซลล์สมองจาก β-amyloid, Quabain, thapsingargin-regulated intracellular Ca^{++}, และ 1-methyl-4-phenylepyridium ion (MPP) มีการศึกษาเกี่ยวกับลิเทียมในหนูพบว่า การให้ลิเทียมแม้เพียงระดับน้อยก็มีผลต่อ cholinergic system คือ ทำให้มีการฟื้นตัวอย่างมีนัยสำคัญของ choline acetyltransferase และการทำงานของ acetylcholinesterase ที่สมองส่วน cortex[8] valpoate ก็มีฤทธิ์ป้องกันการตายของเซลล์ neuroblastoma จากการให้ thapsigargin และ MPP

Manji และคณะ[9] และ Li และคณะ[10] ได้ศึกษาและรายงานว่า ทั้งลิเทียมและ valpoate ช่วยปรับให้เกิดการเพิ่มของโปรตีนหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันการตายของเซลล์สมอง และมีผลต่อ transcriptional factors ที่เกี่ยวข้องกับ gene expression ได้แก่ Activator protein-1 (AP-1), Fos protein, และ cAMP response-element-binding protein (CREB) Chen และคณะ[11] รายงานว่า ทั้งลิเทียมและ valpoate ทำให้โปรตีน B-cell lymphocyte-2 (Bcl-2) มีปริมาณเพิ่ม ซึ่งสาร Bcl-2 มีฤทธิ์เป็นสารป้องกันการตายของเซลล์สมอง และป้องกันการหลั่งของสารแคลเซียม, cytochiome c ที่เป็นสาเหตุการตายของเซลล์ประสาท และมีฤทธิ์ป้องกันการตายของ motor neuron และ retinal ganglion ของหนู การให้ลิเทียมและ valpoate ระยะยาวในหนูทำให้มีการเพิ่มของ brain-derived neurotropic factors (BDNF) ในส่วนของ hippocampus และ frontal cortex ซึ่งสาร BDNF นี้มีฤทธิ์ช่วยในการสร้างของเซลล์ประสาท

การเกิดความผิดปกติทางอารมณ์โดยเฉพาะโรคซึมเศร้า มีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของกระบวนการการรับรู้ ซึ่งมักจะแปรผลออกมาในเชิงลบ ในบางช่วงเวลา อาการแสดงออกเป็นตรงข้าม (reverse neurovegetative symptoms) ในรูปแบบต่างๆ กันไป ได้แก่ atypical depression, seasonal depression, bipolar disorders การเกิดความผิดปกติทางอารมณ์มีความเกี่ยวข้องกับวงจรการทำงานของสมองส่วน hypothalamus, nucleus accumbens และ thalamus (ภาพที่ 4.1)

จากการศึกษาสมองในผู้ตายที่เป็นความผิดปกติทางอารมณ์พบว่ามีความผิดปกติ Ongur และคณะ[12] พบว่า ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและ bipolar disorder มีการลดลงของความหนาแน่นของ glia cell ในส่วน subgenual prefrontal cortex ซึ่งในทำนองเดียวกัน ก็พบในผู้ป่วยที่มีประวัติของครอบครัวป่วยทางจิตเวช ส่วนความหนาแน่นของเซลล์ประสาทเองไม่ลดลง Rajkowska[13] พบว่า ความหนาแน่นของสมองส่วน cortex ลดลง ซึ่งอาจเป็นได้ว่าตัวเซลล์ประสาทมีจำนวนน้อยลงหรือขนาดเล็กลง Benes และคณะ[14] พบว่า มีการลดจำนวนของเซลล์ประสาทบริเวณส่วนที่ nonpyramidal และ CA 2 ของ hippocampus ในผู้ป่วย bipolar disorder จำนวนหนึ่ง

หลักฐานจากการศึกษาความผิดปกติของระบบประสาทในผู้ป่วยโรคความผิดปกติทางอารมณ์โดยการทำ



ภาพที่ 4.1 *Signaling cascades possibly involved in neuroprotection*

neuroimaging พบว่า มีการลดลงของสมองส่วนที่เป็น gray matter ของ subgenual prefrontal cortex[15] และมีการขยายตัวของช่องสมองส่วนที่เรียกว่า third และ lateral ventricles[16]

จากรายงานต่างๆ ที่กล่าวถึงความผิดปกติของระบบสมองของผู้ป่วยโรคความผิดปกติทางอารมณ์พบว่า การรักษาต่อเนื่องระยะยาวด้วยยาที่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนของโครงสร้างของสมองบางส่วน เนื่องจากยาบางกลุ่มได้แก่ ลิเทียม, valproate, ยาแก้ซึมเศร้ามีผลป้องกันการตายและช่วยสร้างเสริมต่อเซลล์ประสาทสมอง ทำให้เกิดการเปลี่ยนของโครงสร้างในสมองบางส่วน (ภาพที่ 4.2 และตารางที่ 4.2)

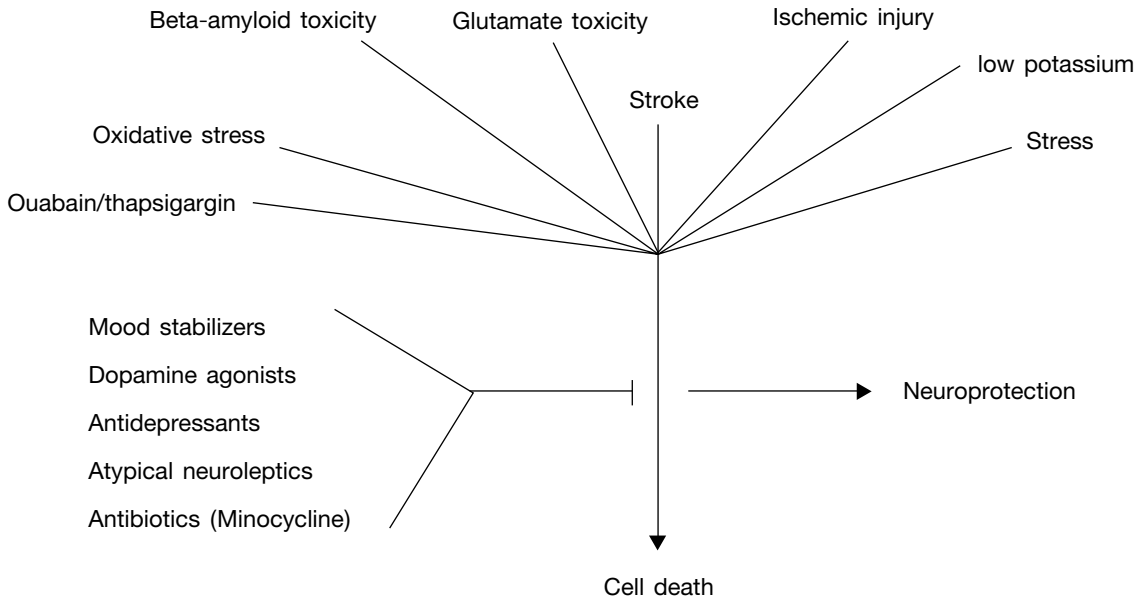
ปัจจัยทางชีววิทยา

ในด้านสาเหตุอาจแบ่งเป็นปัจจัยใหญ่ๆ ได้แก่

1. ปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic factors)
2. ความผิดปกติที่เป็นลักษณะเฉพาะทางชีววิทยา
   2.1 การทำงานของสารสื่อประสาท (neurotransmitters function)
   2.2 ทางสรีรวิทยา
      2.2.1 neurophysiology (ประสาทสรีรวิทยา)
      2.2.2 cation balance
      2.2.3 glial abnormality
3. ความผิดปกติทางโครงสร้างและการทำงานสมองจากการใช้ brain imaging

ปัจจัยทางพันธุกรรม

ความผิดปกติทางอารมณ์ถ่ายทอดในครอบครัวซึ่งเป็นผลต่อเนื่องจากปัญหาของพันธุกรรมและอิทธิพลของสิ่งแวดล้อมร่วมกัน bipolar I disorder เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมมากกว่าความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดอื่นๆโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เกิดโรคช่วงอายุน้อยยิ่งมีความเสี่ยงทางกรรมพันธุ์สูง แฝดจากไข่ใบเดียวกันมี



ภาพที่ 4.2 *Neuroprotection: mechanism or epiphenomenon*

ตารางที่ 4.2 Neuroprotection effects of drugs

ยา	Neuroprotection from	Neuropretection suggested to involve	เอกสารอ้างอิง
ลิเทียม	Glutamate toxicity, B-amyloid toxicity, Oxidative stress, Thapsigargin, MPP+	Bcl-2, GSK-3, CREB, BDNF	Maiji และคณะ 2000[9] Li และคณะ 2002[17]
Valproate	Thapsigargin MPP+	Bcl-2, GSK-3, CREB, MAPK	Manji และคณะ 2000[9] Li และคณะ 2002[17]
ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่	Stress Oxidative stress	BDNF, FGF-2, SOD1	Sanchez และคณะ 2001[18] Xu และคณะ 2002[19] Li และคณะ 1999[20]
Dopamine Receptor agonists	Oxidative stress L-dopa-induced apoptosis	Bcl-2, SOD, glutathione, caspase 3	Le และคณะ 2001[21]
ยาแก้ซึมเศร้า	Stress Glutamate toxicity	cAMP, CREB, BDNF, GDNF	Malberg และคณะ 2000[22]
ยาปฏิชีวนะ	Stroke Glutamate toxicity	Caspasel, p38, nitric oxide synthase	Zhu และคณะ 2002[23] Tikka และคณะ 2001[24]

Bcl-2 = B-cell lymphoma-2, BDNF = brain-derived neurotrophic factor, BrdU = bromodeoxyuridine, cAMP = adenosine 3', 5' -cyclic monophosphate, CREB = cAMP response-element-binding protein, FGF-2 = fibroblast growth factor 2, GDNF = glia-derived neurotrophic factor, GSK-3 = glycogen synthase kinase-3, MAPK = mitogen-activated protein kinase, SOD = superoxide dismutase

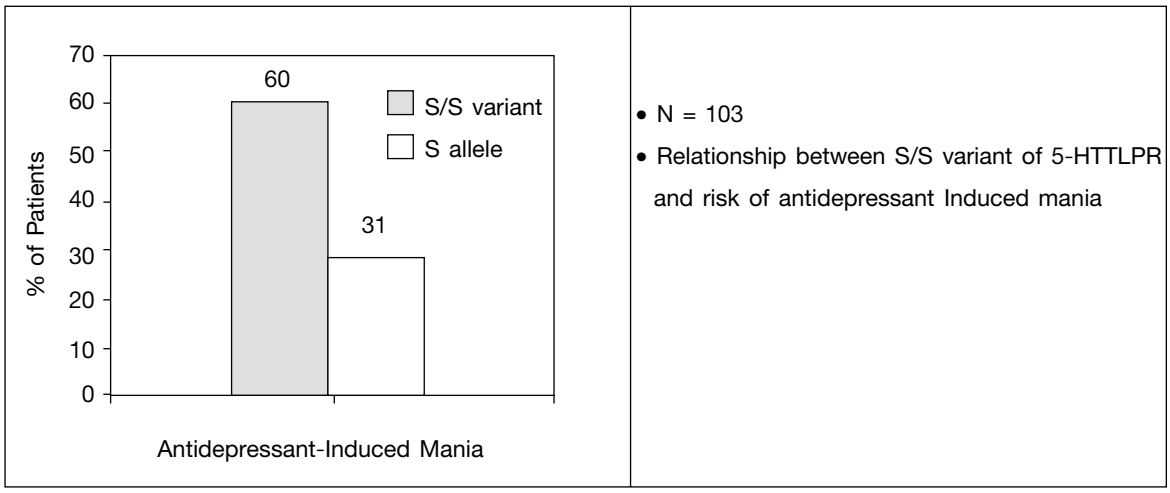
ความเสี่ยงทางกรรมพันธุ์สูงกว่าแฝดที่เกิดจากไข่คนละใบ ซึ่งพันธุกรรมที่ผิดปกตินี้ในคนอยู่ในส่วน DNA (deoxynucleic acid) ถึงแม้ว่ากรรมพันธุ์เป็นปัจจัยหนึ่ง แฝดที่เกิดจากไข่ใบเดียวกันก็ไม่ได้ป่วยเหมือนกันหมด ดังนั้นความเสี่ยงทางพันธุกรรมจึงเป็นเพียงปัจจัยหนึ่งทางชีวภาพเท่านั้น แต่ปัจจัยเสี่ยงยังอาจเกิดได้จากทางจิตสังคมอื่นๆ ได้ จากการศึกษาของ Masoliver และคณะ[25] มีความเห็นว่า ผู้ป่วยที่มีพันธุ์กรรมแบบ S/S Variant มีโอกาสถูกกระตุ้นจากยาแก้ซึมเศร้าให้เกิดภาวะ mania ได้ง่ายกว่า (ภาพที่ 4.3)

การทำงานของสารสื่อประสาท

มีการศึกษามาในยุคแรก โดยดูจากระดับ metabolite ของสารสื่อประสาท ต่อมาก็ศึกษาจากความสมดุลของสารสื่อประสาท และในระยะหลังๆ ก็ศึกษาไปถึงความเกี่ยวข้องของ receptor และ second messenger แต่โดยรวมแล้ว การศึกษาส่วนใหญ่ให้ความสำคัญที่ Norepinephrine (NE) Swann และคณะ[26] ให้ความเห็นว่า การทำงานของ NE เพิ่มขึ้นในภาวะ mania และ mixed state และมีระดับของ metabolite ที่ผิดปกติด้วย ซึ่งมีลักษณะขึ้นๆ ลงๆ ทั้งในภาวะ mania และภาวะซึมเศร้า[26,27] ในผู้ป่วย bipolar disorder มีการเพิ่มการตอบสนองต่อ NE มากขึ้นในกลุ่ม bipolar depression มากกว่า unipolar depression และมีการเปลี่ยนแปลงของความดันจาก NE จะมีมากกว่าในกลุ่มควบคุมที่เป็นโรคซึมเศร้า[28] จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เสียชีวิตแล้วโดย Baumann และ Bogerts[29] พบว่า ผู้ป่วย bipolar disorder มีเซลล์สมองที่เป็น NE ในส่วนสมองตรงที่ locus coeruleus มากกว่ากลุ่มโรคซึมเศร้าและกลุ่มควบคุม ตารางที่ 4.3 แสดงถึงสมมติฐานเกี่ยวกับการทำงานของสารสื่อประสาทใน bipolar disorder

การศึกษาในด้านการทำงานของสารสื่อประสาท serotonin ไม่พบความแตกต่างที่บอกได้ชัดเจนในกลุ่ม bipolar disorder และ unipolar disorder[34-36] และการมี serotonin ต่ำ อาจเกี่ยวข้องกับศักยภาพของการเกิดการฆ่าตัวตายมากกว่า โดยไม่เกี่ยวกับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอะไร[37,38] มีการศึกษาญาติของผู้ป่วย bipolar disorder โดยเทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่า ในกลุ่มญาติของผู้ป่วย bipolar disorder มีการขาดแคลนของสาร tryptophan และมีอารมณ์ตกต่ำกว่า รวมทั้งมีความก้าวร้าว (impulsivity) ง่ายกว่า[39]

สารอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องในกลุ่ม bipolar depression ได้แก่ การเพิ่มการตอบสนองของ acetylcholine[40] การลดลงของ Gamma-Amino Butyric Acid (GABA) ซึ่งในกรณีของการลดลงของ GABA ก็พบได้ในโรคซึมเศร้า



ภาพที่ 4.3 *Serotonin transporter genotype polymorphism predicts antidepressant-induced mania*[25]

ตารางที่ 4.3 Classical transmitter hypotheses in bipolar disorder

สมมติฐาน	ข้อมูลสนับสนุน	เอกสารอ้างอิง
Norepinephrine high in mania, low in depression	Levels of metabolites in body fluids, response to treatments, precipitation of episodes, animal models	Bunney และคณะ 1972[30]
Norepinephrine high in mania and low in depression superimposed on low serotonin in both	Levels of metabolites in body fluids, responses to L-tryptophan	Prange และคณะ 1974[31]
High norepinephrine and low acetylcholine in mania; opposite in depression	Effects of cholinomimetic drugs on affect, physiological sensitivity to cholinomimetic drugs	Janowsky และคณะ 1972[32]
Low GABA	GABA levels in body fluids responses to treatment, animal models	Brambilla และคณะ 2003[33]

ชนิดอื่นด้วย มีรายงานความผิดปกติของ HPA (Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis) ซึ่งเกิดได้ตั้งแต่การหลั่งมากไปของ cortisol และเสียระบบการควบคุมการหลั่งเมื่อมีสารมากเกินไป การทำ dexamethazone suppression test (DST) จะให้ผลเป็น non-suppression ในกรณีของอาการซึมเศร้าที่เกิดจากโรคซึมเศร้าหรือ bipolar disorder รวมถึงภาวะ mixed state ด้วย[41] ตารางที่ 4.4 แสดงถึงสารสื่อประสาทที่มีความสัมพันธ์กับใน bipolar disorder

การศึกษาทางสรีรวิทยา

ประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiology)

ในยุคก่อนมีการใช้ brain imaging ก็มีการศึกษาความผิดปกติ ซึ่งพบมีความผิดปกติบ้าง จากการตรวจคลื่นสมอง (EEG) การทำ evoked potentials และการตรวจทาง Neuropsychological test ดูผลการศึกษาจากตารางที่ 4.5

ความสมดุลของ Cation

ความผิดปกติของการปรับและการกระจายตัวของอิออน (ion) มีความเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นหรือความตื่นตัวของสารสื่อประสาท[65] การเคลื่อนย้ายของโซเดียมเข้าในเซลล์ช่วยในการรักษาศักยภาพของเยื่อหุ้มเซลล์ให้มีความตื่นตัวต่อเนื่องและทำให้เกิดความแตกต่างของ cation จึงเกิดการผลักดันให้สารสื่อประสาทและสารอื่นเข้าในเซลล์ เป็นการทำให้เกิดการทำงานและการใช้พลังงานที่เกี่ยวข้องกัน[66] ขบวนการที่เกิดนี้ตรวจได้โดยการทำ imaging ของสมองและพบว่ามีน้อยลงในเซลล์สมองของผู้ป่วย bipolar disorder[67]

ความผิดปกติของ Glial cells

glial cells มีความสำคัญในการใช้พลังงานของสมอง และมีความเกี่ยวข้องกับการขจัด glutamate ถ้าการทำงาน glial cell น้อยลง ก็ทำให้เกิดการสะสมของ glutamate และเกิดการกระตุ้นมากเกินไป[68,69] ทำให้เกิดเซลล์ตายได้ มีหลายรายงานว่ามีความแปรปรวนผิดปกติของความหนาแน่นของ glial ในผู้ป่วย bipolar เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม Ongur และคณะ[12] รายงานว่ามีการลดลงในความหนาแน่นของ glial ในผู้ป่วย bipolar ในบริเวณสมองส่วน anterior cingulated cortex (ACC) และบางส่วนของบริเวณ subgenual ของ prefrontal cortex Chana และคณะ[70] รายงานว่ามีการเพิ่มของความหนาแน่นของเซลล์ประสาทในส่วนของ ACC ในผู้ป่วย bipolar มีรายงานว่าเซลล์สมองบางส่วน

ตารางที่ 4.4 Specificity of transmitter-related data in bipolar disorder

Specificity	Transmitter	Finding	เอกสารอ้างอิง
Bipolar, unipolar	Norepinephrine	Metabolism (D-score)	Schatzberg และคณะ 1989[42] Grossman และ Potter 1999[43]
		Adrenomedullary bipolar <unipolar	Maas และคณะ 1994[44]
		Response to orthostasis, bipolar >unipolar	Rudorfer และคณะ 1995[28]
		Sensitivity to NE	Swann และคณะ 1999[45]
		Increase locus coeruleus cells	Baumann และ Bogerts 2001[29]
	Serotonin	Distribution of receptors in postmortem brain	Lopez-Figueroa และคณะ 2004[46]
Bipolar=unipolar	Dopamine	Small basal ganglia in postmortem brain	Baumann และ Bogerts 2001[29]
	GABA	Low plasma, CSF GABA	Petty และคณะ 1993[47], Brambilla และคณะ 2003[33]
	Norepinephrine	Reduced intracellular NE metabolism	Maas และคณะ 1987[48]
		Metabolite levels	Koslow และคณะ 1983[27]
		Response to apomorphine	McPherson และคณะ 2003[49]
		Response to metoclopramide	Joyce และคณะ 1987[50]
	Serotonin	PET response to fenfluramine	Kegeles และคณะ 2003[51]
		5-HT-induced Ca^{++}influx	Kusumi และคณะ 1994[52]
		Endocrine response to iv tryptophan	Price และคณะ 1991[34]
		Endocrine response to fenfluramine	Sher และคณะ 2003[35]
Euthymic bipolar controls	Serotonin	Blunted cortisol response to 5-HTP	Sobczak และคณะ 2002[36], Meltzer และคณะ 1983[53]
		Behavioral response to trytophan depletion (nonafffcted relatives)	Quintin และคณะ 2001[39]

หมายเหตุ: CSF = cerebrospinal fluid; NE = norepinephrine; PET = positron emission tomography

ตายไปในส่วน prefrontal cortex และมี glial cell ตายไปในบริเวณ amydala ในรายของ bipolar ที่ไม่ได้รักษาด้วยยาลิเทียม หรือ valpoate

ความผิดปกติทางโครงสร้างและการทำงานของสมอง

จากการทำ brain imaging ต่างๆ ได้แก่ Positron Emission Topography (PET) Single Proton Emission Computed Tomography (SPECT) function and structural magnetic resonance imaging (MRI) และ Magnetic resonance spectroscopy (MRS) และนำมาใช้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder ชนิดต่างๆ พบว่ามีความผิดปกติของโครงสร้างต่างๆ ของสมอง ได้แก่

- white matter hypersensitivities ใน bipolar disorder[71]
- ขนาดของ cerebellum ลดลงใน bipolar disorder[71]
- เพิ่มของ sulcus และขนาด third ventricle ใน bipolar disorder[71]

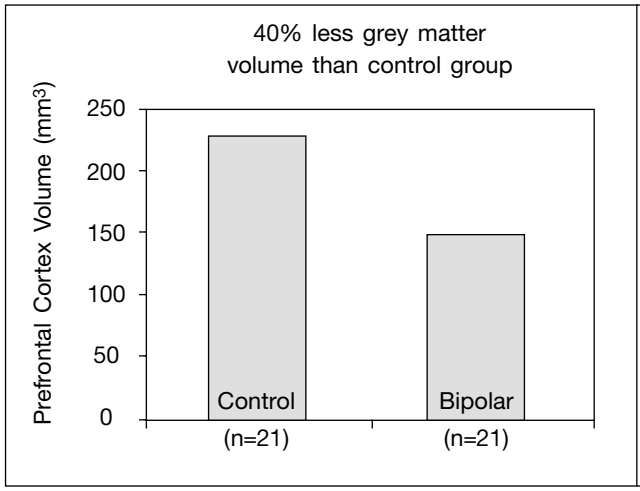
ตารางที่ 4.5 Some neurophysiological studies in bipolar disorder

ลักษณะ	กลุ่มเปรียบเทียบ	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
Sensory gating (P50)	Schizophrenia, mania, depression, control	Impairment related to norepinephrine in mania, not in schizophrenia	Adler และคณะ 1990[54]
Prepulse inhibition	Euthymic bipolar disorder, schizophrenia	Similar impairments	Perry และคณะ 2001[55]
N1-P2 augmenting	Bipolar vs. unipolar Bipolar vs. nonaffected siblings	Bipolar > unipolar Bipolar > sibling	Brocke และคณะ 2000[56] Knott และคณะ 1985[57]
P300 after odd ball stimulus	Schizophrenia, bipolar disorder, control	Decreased amplitude in schizophrenia and bipolar disorder Prolonged latency in bipolar disorder	O'Donnell และคณะ 2004[58], Salisbury และคณะ 1999[59], Souza และคณะ 1995[60]
	Bipolar disorder, nonaffected relatives, control	Prolonged latency in bipolar disorder and relatives	Pierson และคณะ 2000[61]
	Schizophrenia, bipolar, unipolar	Decreased amplitude in subjects with DISC-1 translocation, regardless of diagnosis	Blackwood และ Muir 2004[62]
Laterality	Bipolar,unipolar,control	Loss of right hemispheric dominance	Bruder และคณะ 1992[63]
	Bipolar, control	Impaired interhemispheric switching	Pettigrew และ Miller 1998[64]

- ขนาดของ cortex และ amygdala ลดลงใน bipolar disorder
- frontal cortex grey matter ลดขนาดลงใน bipolar disorder และโรคซึมเศร้า
- caudate มีขนาดลงลงใน bipolar disorder และโรคซึมเศร้า
- corpus callosal มีขนาดลดลงใน bipolar disorder และโรคซึมเศร้า
- ventral ACC มีขนาดลดลงใน bipolar disorder และโรคซึมเศร้า (ที่มีประวัติครอบครัวป่วยเป็นโรค)

จากการศึกษาของ Drevets และคณะ[15] และ Gray และคณะ[72] รายงานว่า มีการลดลงอย่างถาวรไปประมาณร้อยละ 40 ของบริเวณสมองส่วนที่เป็น grey mater ของ prefrontal cortex ซึ่งสมองส่วนนี้มีผลต่อการทำงานของสมองด้านอารมณ์และพุทธิปัญญา (affect and cognition) (ภาพที่ 4.4 และตารางที่ 4.6)

จากการศึกษาโดยใช้ functional imaging เพื่อดูการทำงานของสมองพบว่า มีกระบวนการเมตาบอลิซึมของกลูโคสลดลงในบริเวณ prefrontal cortex ของผู้ป่วยซึมเศร้าที่ไม่ใช่ bipolar disorder แต่มีการเพิ่มขึ้นของ



- "Subgenual prefrntal cortex abnormalities are present in mood disprtder"[15]
- Less grey matter affects bormal affective functioning and cognition[72]

ภาพที่ 4.4 *Permanent Loss in Grey Matter Volume Observed in a Study of Bipolar Patients*[15]

ตารางที่ 4.6 Bipolar disorder is associated with characteristic brain morphologic changes[73,74]

	BDNF#	**Prefrontal Cortex***	**Basal Ganglia***	**Thalamus***	**Hippocampus***	**Amygdala***	**Cerebellar Vermis***
Bipolar disorder	↓	↓	↑	↑	↓	↑	↓
โรคซึมเศร้า	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

BDNF = brain-derived neurotrophic factor

* Volumetric MRI studies.

กระบวนการเมตาบอลิซึมในส่วนของ cerebellar vermis[75,76] พบว่ามีการกระตุ้นอย่างผิดปกติของสมองส่วน dorsolateral และ ventromedial prefrontal cortex ในผู้ป่วยซึมเศร้าทั้ง bipolar depression และ unipolar depression[77,78] และผู้ป่วย bipolar disorder จะมีการกระตุ้นมากกว่าในบริเวณ ventral prefrontal cortex ด้านซ้ายเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ การศึกษาทางชีวเคมีของสมองยังพบว่า ผู้ป่วย bipolar disorder มีความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึมของ choline โดยเฉพาะในบริเวณ basal ganglia[76] และบริเวณ anterior cingulated cortex[79]

เอกสารอ้างอิง

1. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, et al: Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. J Clin Psychiatry 2003;64:680-90.
2. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on well-being and functioning of patients with bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 2000;101:374-81.
3. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. Polarity of illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. Compr Psychiatry 2000;41:13-8.
4. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. Science 1999;286:548-52.
5. Gould E, Vail N, Wagers M, Gross CG. Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:10910-7.
6. Nonaka S, Hough CJ, CHuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-as-partate receptor-mediated calcium influx. Prox Natl Acas Sci USA 1998;95:2642-7.
7. Mora A, Gonzalez-Polo RA, Fuentes JM, Soler G, Centeno F. Different mechanisms of protection against apoptosis by valproate and Li+. Eur J Biochem 1999;266:886-91.
8. Arendt T, Holzer M, Gertz HJ, Bruckner MK. Cortical load of PHF-tau in Alzheimer's disease is correlated to cholinergic dysfunction. J Neural Transm 1999;106:513-23.
9. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. Biol Psychiatry 2000;48:740-54.
10. Li X, Ketter TA, Frye MA. Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? J Affect Disord 2002; 69:1-14.
11. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Zhao ZH, et al. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. J Neurochem 1999;72:879-82.
12. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. Proc Natl Acad Sci USA 1998,95:13290-5.
13. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. Biol Psychiatry 2001;49:741-52.
14. Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. Biol Psychiatry 1998;4:88-97.
15. Drevets WC, Price JL, Simpson Jr. JR et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature 1997;386: 824-7.
16. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. Biol Psychiatry 2000;48:791-800.
17. Li X, Bijur GN, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3beta, mood stabilizers, and neuroprotection. Bipolar Disord 2002;4: 137-44.
18. Sanchez V, Camarero J, Esteban B et al. The mechanisms involved in the long-lasting neuroprotective effect of fluoxetine against MDMA ('ecstasy')-induced degeneration of 5-HT nerve endings in rat brain. Br J Pharmacol 2001; 134:46-57.
19. Xu H, Qing H, Lu W et al. Quetiapine attenuates the immobilization stress-induced decrease of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. Neurosci Lett 2002;321:65-8.
20. Li XM, Chlan-Fourney J, Juorio AV, Bennett VL, Shrikhande S, Keegan DL, Qi J, et al. Differential effects of olanzapine on the gene expression of superoxide dismutase and the low affinity nerve growth factor receptor. J Neurosci Res 1999;56: 72-5.

21. Le WD, Jankovic J. Are dopamine receptor agonists neuroprotective in Parkinson's disease? Drugs Aging 2001;18:389-96.

22. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. J Neurosci 2000;20:9104-10.

23. Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, Kim BY, Ona V, Li M, et al. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. Nature 2002;417:74-8.

24. Tikka TM, Koistinaho JE. Minocycline provides neuroprotection against N-methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia. J Immunol 2001;166:7527-33.

25. Masoliver E, Menoyo A, Perez V, Volpini V, Rio ED, Perez J, et al. Serotonin transporter linked promoter (polymorphism) in the serotonin transporter gene may be associated with antidepressant-induced mania in bipolar disorder. Psychiatr Genet 2006;16:25-9.

26. Swann AC, Koslow SH, Katz MM, Maas JW, Javaid J, Secunda SK, et al. Lithium carbonate treatment of mania. Cerebrospinal fluid and urinary monoamine metabolites and treatment outcome. Arch Gen Psychiatry 1987;44:345-54.

27. Koslow SH, Maas JW, Bowden C, Davis JM, Hanin I, Javaid J. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression, mania and healthy controls. Arch Gen Psychiatry 1983;40:999-1010.

28. Rudorfer MV, Ross RJ, Linnoila M, Sherer MA, Potter WZ. Exaggerated orthostatic responsivity of plasma norepinephrine in depression. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:1186-92.

29. Baumann B, Bogerts B. Neuroanatomical studies on bipolar disorder. Br J Psychiatry 2001;41(suppl):s142-7.

30. Bunney WE Jr, Goodwin FK, Murphy DL, House KM, Gordon EK. The "switch process" in manic-depressive illness: II. Relationship to catecholamines, REM sleep, and drugs. Arch Gen Psychiatry 1972;27:304-9.

31. Prange AJ, Wilson JC, Lynn CW, Alltop LB, Stikeleather RA. L-tryptophan in mania: contribution to a permissive hypothesis of affective disorders. Arch Gen Psychiatry 1974;30:56-62.

32. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis for mania and depression. Lancet 1972;2:632-5.

33. Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC. GABAergic dysfunction in mood disorders. Mol Psychiatry 2003;8: 721-37.

34. Price LH, Charney DS, Delgado PL, Heninger GR. Serotonin function and depression: neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in depressed patients and healthy comparison subject. Am J Psychiatry 1991;148:1518-28.

35. Sher L, Oquendo MA, Li S, Ellis S, Brodsky BS, Malone KM, et al. Prolactin response to fenfluramine administration in patients with unipolar and bipolar depression and healthy controls. Psychoneuroendocrinology 2003;28:559-73.

36. Sobczak S, Honig A, van Duinen MA, Riedel WJ. Serotonergic dysregulation in bipolar disorders: a literature review of serotonergic challenge studies. Bipolar Disord 2002;4:347-56.

37. Goodwin FK, Post RM. 5-hydroxytrytamine and depression: a model for the interaction of normal variance with pathology. Br J Clin Pharmacol 1983;15:393S-405S.

38. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. Neuropsychopharmacology 1999;21:99S-105S.

39. Quintin P, Benkelfat C, Launay JM, Arnulf I, Pointereau-Bellenger A, Barbault S, et al. Clinical and neurochemical effect of acute tryptophan depletion in unaffected relatives of patients with bipolar affective disorder. Biol Psychiatry 2001;50: 184-90.

40. Sitaram N, Nurnberger JI Jr, Gershon ES, Gillin JC. Cholinergic regulation of mood and REM sleep: potential model and marker of vulnerability to affective disorder. Am J Psychiatry 1982;139:571-6.

41. Swann AC, Stokes PE, Casper R, Secunda SK, Bowden CL, Berman N, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in mixed and pure mania. Acta Psychiatr Scand 1992;85:270-4.

42. Schatzberg AF, Samson JA, Bloomingdale KL, Orsulak PJ, Gerson B, Kizuka PP, et al. Toward a biochemical classification of depressive disorders. X. Urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 1989;46:260-8.

43. Grossman F, Potter WZ. Catecholamines in depression: a cumulative study of urinary norepinephrine and its major metabolities in unipolar and bipolar depressed patients versus healthy volunteers at the NIMH. Psychiatry Res 1999;87: 21-7.

44. Maas JW, Katz MM, Koslow SH, Swann A, Davis JM, Berman N, et al. Adrenomedullary function in depressed patients. J Psychiatr Res 1994;28:357-67.

45. Swann AC, Katz MM, Bowden CL, Berman NG, Stokes PE. Psychomotor performance and monoamine function in bipolar affective disorders. Biol Psychiatry 1999; 45:979-88.

46. Lopez-Figueroa AL, Norton CS, Lopez-Figueroa MO, Armellini-Dodel D, Burke S, Akil H, et al. Serotonin 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2A receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. Biol Psychiatry 2004;55:225-33.

47. Petty F, Kramer GL, Fulton M, Moeller FG, Rush AJ. Low plasma GABA is a trail-like marker for bipolar illness. Neuropsychopharmacology 1993;9:125-32.

48. Maas JW, Koslow SH, Davis JM, Katz M, Frazer A, Bowden CL, et al. Catecholamine metabolism and disposition in healthy and depressed subjects. Arch Gen Psychiatry 1987;44:337-44.

49. McPherson H, Walsh A, Silverstone T. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in bipolar and unipolar depression. J Affect Disord 2003;76:121-5.

50. Joyce PR, Donald RA, Livesey JH, Abbott RM. The prolactin response to metoclopramide is increased in depression and in euthymic rapid cycling bipolar patients. Biol Psychiatry 1987;22:508-12.

51. Kegeles LS, Malone KM, Slifstein M, Ellis SP, Xanthopoulos E, Keilp JG,et al. Response of cortical metabolic deficits to serotonergic to serotonergic challenge in familial mood disorders. Am J Psychiatry 2003;160:76-82.

52. Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Serotonin-induced platelet intracellular calcium mobilization in depressed patients. Psychopharmacol. 1994;113:322-7.

53. Meltzer HY, Uberkoman-Wiita B, Robertson A, Tricou BJ, Lowy M. Enhanced serum cortisol response to 5-hydroxytryptophan in depression and mania. Life Sci 1983;33:2541-9.

54. Adler LE, Gerhardt GA, Franks R, Baker N, Nagamoto H, Drebing C, et al. Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania. Psychiatry Res 1990;31:297-309.

55. Perry W, Minassian A, Feifel D, Braff DL. Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. Biol Psychiatry 2001;50:418-24.

56. Brocke B, Beauducel A, John R, Debener S, Heilemann H. Sensation seeking and affective disorders: characteristics in the intensity dependence of acoustic evoked potentials. Neuropsychobiology 2000;41:24-30.

57. Knott V, Waters B, Lapierre Y, Gray R. Neurophysiological correlates of sibling pairs discordant for bipolar affective disorder. Am J Psychiatry 1985;142:248-50.

58. O'Donnel BF, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, Shekhar A. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. Int J Psychophysiol 2004;53:45-55.

59. Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. Biol Psychiatry 1999;45:98-106.

60. Souza VB, Muir WJ, Walker MT, Glabus MF, Roxborough HM, Sharp CW, et al. Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder. Biol Psychiatry 1995;37:300-10.

61. Pierson A, Jouvent R, Quintin P, Perez-Diaz F, Leboyer M. Information processing deficits in relatives of manic depressive patients. Psychol Med 2000;30:545-55.

62. Blackwood DH, Muir WJ. Clinical phenotypes associated with DISC1, a candidate gene for schizophrenia. Neurotox Res 2004;6:35-41.

63. Bruder GE, Stewart JW, Towey JP, Friedman D, Tenke CE, Voglmaier MM, et al. Abnormal cerebral laterality in bipolar depression: convergence of behavioral and brain event-related potential findings. Biol Psychiatry 1992;32:33-47.

64. Pettigrew JD, Miller SM. A 'sticky' interhemispheric switch in bipolar disorder? Proc R Soc Lond B Biol Sci 1998;265: 2141-8.

65. Whwybrow P, Mendels J. Toward a biology of depression: some suggestions from neurophysiology. Am J Psychiatry 1969;125:45-54.

66. Stahl WL. The Na, K-ATPase of nervous tissue. Neurochem Int 1986;8:449-76.

67. Li R, El Mallakh RS. Differential response of bipolar and normal control lymphoblastoid cell sodium pump to ethacrynic acid. J Affect Disorder 2004;80:11-7.

68. Schurr A. Energy metabolism, stress hormones and neural recovery from cerebral ischemia/hypoxia. Neurochem Int 2002;41:1-8.

69. Schurr A, Payne R, Miller J, Rigor BM. Brain lactate, not glucose, fuels the recovery of synaptic function from hypoxia upon reoxygenation: an in vitro study. Brain Res 1997;744:105-11.

70. Chana G, Landau, S, Beasley C, Everall IP, Cotter D. Two dimensional assessment of cytoarchitecture in the anterior cingulated cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: evidence for decreased neuronal somal size and increased neuronal density. Biol Psychiatry 2003;53:1086-98.

71. Stoll AL, Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA, Cohen BM. Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? Biol Psychiatry 2000;48:505-17.

72. 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.

73. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. Am J Hum Genet 2002;71:651-5.

74. Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? Bipolar Disord 2002;4:80-8.

75. Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Dunn RT, Speer AM, Benson BE, et al. Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. Biol Psychiatry 2001;49:97-109.

76. Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil DM, Sax KW. Neuroimaging in bipolar disorder. Bipolar Disord 2000;2:148-64.

77. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. Arch Gen Psychiatry 2003;60:601-9.

78. Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. Psychiatr Clin North Am 2004;27:19-36.

79. Moor CM, Breeze JL, Gruber SA, Babb SM, Frederick BB, Villafuerte RA, et al. Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulated cortex. Bipolar Disord 2000;2:207-16.

ส่วนที่ 2

การรักษา Bipolar disorder

บทที่ 5

หลักทั่วไปในการรักษา

ธวัชชัย ลีฬหานาจ

- บทนำ
- ยาในอุดมคติ: เป้าหมายของการรักษา
- หลักทั่วไปในการรักษา
- หลักในการเลือกวิธีการรักษา
- การวางแผนการรักษาแบบแบ่งเป็นหลายระยะ
  - การรักษาระยะเฉียบพลัน
  - การรักษาระยะต่อเนื่อง
  - การรักษาระยะยาว
- การกินยาไม่สม่ำเสมอ
- การเพิ่มพูนประสิทธิภาพในการรักษา
- การวางแผนการรักษาด้วยยา
- แนวทางการเลือกใช้ยา
- การรักษาในภาวะฉุกเฉิน
- การรักษาเมื่อเกิดการกลับเป็นซ้ำ
  - การกลับเป็นซ้ำของภาวะ Mania
  - การกลับเป็นซ้ำของภาวะซึมเศร้า
- ความปลอดภัยจากการรักษาและการเฝ้าระวัง
- บทสรุป

หลักทั่วไปในการรักษา

บทนำ

นับตั้งแต่มีการรายงานประสิทธิภาพของลิเทียม (lithium) ในการรักษาภาวะ mania โดย John Cade เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1949[1] ก็ได้มีการวิจัยเกิดขึ้นมากมายถึงประสิทธิภาพของลิเทียมในการรักษาภาวะ mania และการป้องกันการเกิดโรคครั้งต่อไปในผู้ป่วย bipolar disorder แม้ว่ามีการค้นพบลิเทียมมากว่า 50 ปีแล้ว แต่ลิเทียมก็ยังคงเป็นยามาตรฐานในการรักษา bipolar disorder ทศวรรษที่ผ่านมามีการพัฒนาอย่างมากเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษา bipolar disorder มียาใหม่ๆ หลายชนิดที่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพ แต่การรักษาผู้ป่วยยังคงเป็นเรื่องที่ค่อนข้างท้าทาย เนื่องจาก bipolar disorder เป็นโรคที่มีการแสดงอาการได้หลายลักษณะ เช่น euphoric mania, mixed mania, mania ที่มีอาการโรคจิต (psychotic mania) ร่วมด้วย, major depressive episode หรือ bipolar depression เป็นต้น ลักษณะของโรคที่ต่างกันมีผลต่อการตอบสนองต่อยาที่ใช้รักษาต่างกันทำให้ต้องเลือกใช้ยาให้เหมาะสมกับลักษณะของโรค นอกจากนี้ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reactions) จากการใช้ยา การมีความเสี่ยงของการฆ่าตัวตายสูง (ร้อยละ 6-15[2,3]) การมีอัตราของการเสพสารเสพติดสูง (ร้อยละ 42[4]) ล้วนมีผลต่อการวางแผนในการรักษา แม้ว่า bipolar disorder จะถูกมองว่าเป็นโรคที่ช่วงที่หายป่วยแล้วจะมีอาการกลับเป็นปกติ แต่จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยประสบปัญหาด้านครอบครัว ด้านการประกอบอาชีพถึงร้อยละ 40-60[5,6] รวมไปถึงความผิดปกติของ cognition และความจำ ไม่ว่าจะอยู่ในภาวะ mania ภาวะซึมเศร้าหรือภาวะอารมณ์ปกติก็ตาม[7,8] จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยหญิงที่เริ่มป่วยที่อายุ 25 ปีจะมีความยืนยาวของอายุลดลง 9 ปีและสูญเสียการเพิ่มผลผลิต (productivity loss) นานถึง 14 ปี[9] และหากได้รับการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม ผู้ป่วยสามารถที่จะเพิ่มความยืนยาวของอายุได้ถึง 6.5 ปีและ 10 ปีสำหรับการเพิ่มผลผลิต[10] นอกจากนี้ยังพบว่า เมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar disorder ผู้ป่วยในขณะนั้นมักจะได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม หรือแม้จะได้รับการรักษาที่เหมาะสมแต่ก็ตอบสนองต่อการรักษาเพียงบางส่วน[11,12] สำหรับผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาก็อาจประสบกับอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ของยา เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ เป็นต้น[13]

ยาที่ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อเป็นยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) สำหรับผู้ป่วย bipolar disorder สามารถแบ่งกว้างๆ ตามกลไกการออกฤทธิ์ได้ 2 กลุ่ม โดยที่ยาแต่ละขนานในกลุ่มเดียวกันก็ยังมีประสิทธิภาพต่างกันตามลักษณะของโรคและระยะของการรักษา ยากลุ่มแรกได้แก่ ลิเทียม ยากันชัก และยาใหม่บางชนิด ยากลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับ ligand-gate ion channels, intracellular second messengers, phosphokinase C และ gene regulation[14] ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์รักษาภาวะ mania มากกว่าฤทธิ์ในการรักษาภาวะซึมเศร้า ยกเว้น lamotrigine ซึ่งมีฤทธิ์ในการรักษาภาวะซึมเศร้าโดยไม่กระตุ้นให้เกิดภาวะ mania ส่วนกลุ่มที่สองได้แก่ ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ซึ่งออกฤทธิ์เป็น selective dopamine blockage ร่วมกับ serotonin และ norepinephrine enhancement โดยกลไกการออกฤทธิ์ก่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาทั้งภาวะ mania และภาวะซึมเศร้า

ในบทนี้เป็นการนำเสนอหลักพื้นฐานในการรักษา bipolar disorder ว่าควรพิจารณาในเรื่องใดบ้าง เพราะเหตุใด เพื่อให้เกิดประสิทธิผลสูงสุดในการรักษาผู้ป่วย ส่วนยาแต่ละชนิดที่ใช้ในการรักษาจะไม่กล่าวถึงรายละเอียดในบทนี้

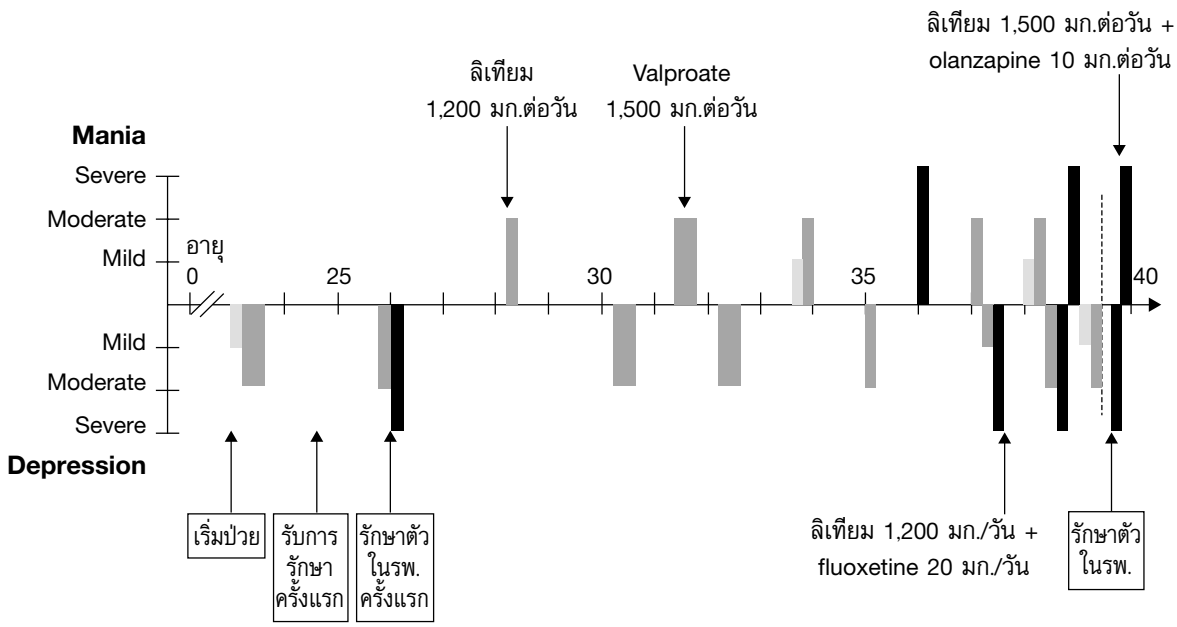
ยาในอุดมคติ: เป้าหมายของการรักษา

ยาตาม "อุดมคติ" หมายถึงยาที่สามารถรักษา bipolar disorder ระยะเฉียบพลันได้ทุกชนิดไม่ว่าจะเป็น manic episode, mixed/dysphoric mania หรือ major depressive episode โดยไม่กระตุ้นให้เกิดอาการของขั้วตรงข้าม ทำให้เกิดการหายจากโรคอย่างสมบูรณ์โดยไม่หลงเหลืออาการ มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ดีสำหรับการรักษาในระยะต่อเนื่องและการรักษาระยะยาว ป้องกันไม่ให้เกิดการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ไม่มีปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (drug interaction) ไม่มีอันตรายเมื่อกินยาเกินขนาด กินยาสะดวก และสามารถรักษาภาวะโรคร่วม (comorbidity) ซึ่งพบบ่อยในการเจ็บป่วยด้วยโรคทางอารมณ์ได้ แน่นอนว่าจนถึงปัจจุบันนี้ก็ยังไม่มียาชนิดใดที่ถือว่า "ดีพอ" หรือเป็นยาใน "อุดมคติ" อย่างไรก็ตาม การพัฒนาประสิทธิภาพการรักษาอย่างต่อเนื่องจะนำไปสู่การพัฒนายาใหม่ๆ พร้อมทั้งยาที่มีอยู่เดิมให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการรักษา

หลักทั่วไปในการรักษา

เนื่องจาก bipolar disorder เป็นโรคที่มีความซับซ้อนทั้งลักษณะ และการดำเนินโรคซึ่งแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคน และไม่มียาเพียงขนานเดียวที่พิสูจน์ได้ว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาอาการได้ทุกชนิดของโรค รวมถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในการรักษาระยะยาว จึงมีหลักในการรักษาผู้ป่วยดังนี้[15]

1. ติดตามการดำเนินโรคของผู้ป่วยด้วย life chart (อาจเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า mood chart) ซึ่งจะช่วยให้ทราบเวลาเริ่มต้นและสิ้นสุดของการเกิดโรคแต่ละครั้ง ทราบการดำเนินโรค รวมถึงประวัติและผลของการรักษาแต่ละวิธี (ภาพที่ 5.1)



ภาพที่ 5.1 *ตัวอย่าง life chart ของผู้ป่วย bipolar disorder (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 16)*

2. รักษาปัญหาการดื่มแอลกอฮอล์หรือเสพสารเสพติด (ถ้าพบร่วมด้วย) เนื่องจากการดื่มแอลกอฮอล์หรือเสพสารเสพติดทำให้การดำเนินโรคแย่ลง ความร่วมมือในการกินยาอย่างสม่ำเสมอลดลง

3. รักษาอาการไม่พึงประสงค์ของยาอย่างเข้มงวดจริงจังเนื่องจากมักถูกละเลยทั้งการวินิจฉัยและการรักษา

4. เน้นการทำจิตบำบัดที่การส่งเสริมความร่วมมือในการรักษา การให้ความรู้เกี่ยวกับโรคและการพักผ่อนอย่างถูกวิธี

5. ติดตามและเฝ้าระวังพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย

6. ระมัดระวังในการใช้ยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) เนื่องจากอาจกระตุ้นให้เกิดภาวะ mania หรือภาวะ rapid cycling

7. ให้การรักษาแบบยาผสม (combination treatment) ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบยาตัวเดียว (monotherapy)

หลักในการเลือกวิธีการรักษา

เนื่องจากวิธีการรักษา bipolar disorder มีความหลากหลายมาก และให้ผลการรักษาที่แตกต่างกันออกไป ดังนั้นจึงควรมีหลักในการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมคือ[17]

1. เลือกวิธีการรักษาที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีประสิทธิภาพ (evidence-based approach)

2. ใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) ในทุกระยะ (phase) ของการรักษา

3. วางแผนการรักษาแบบแบ่งเป็นหลายระยะ (Multiphase treatment strategy) ประกอบด้วย 3 ระยะคือ การรักษาระยะเฉียบพลัน (acute phase) การรักษาระยะต่อเนื่อง (continuation phase) และการรักษาระยะยาว (maintenance หรือ prophylactic treatment) เนื่องจากยาที่ให้การตอบสนองดีในระยะเฉียบพลันอาจไม่ตอบสนอง หรือไม่เหมาะในการป้องกันระยะยาวก็ได้ ดังนั้นจึงควรเชื่อมโยงแผนการรักษาทั้งระยะเฉียบพลันและการรักษาระยะยาวเข้าด้วยกันและเลือกยาที่เหมาะกับแต่ละระยะของการรักษา

การวางแผนการรักษาแบบแบ่งเป็นหลายระยะ

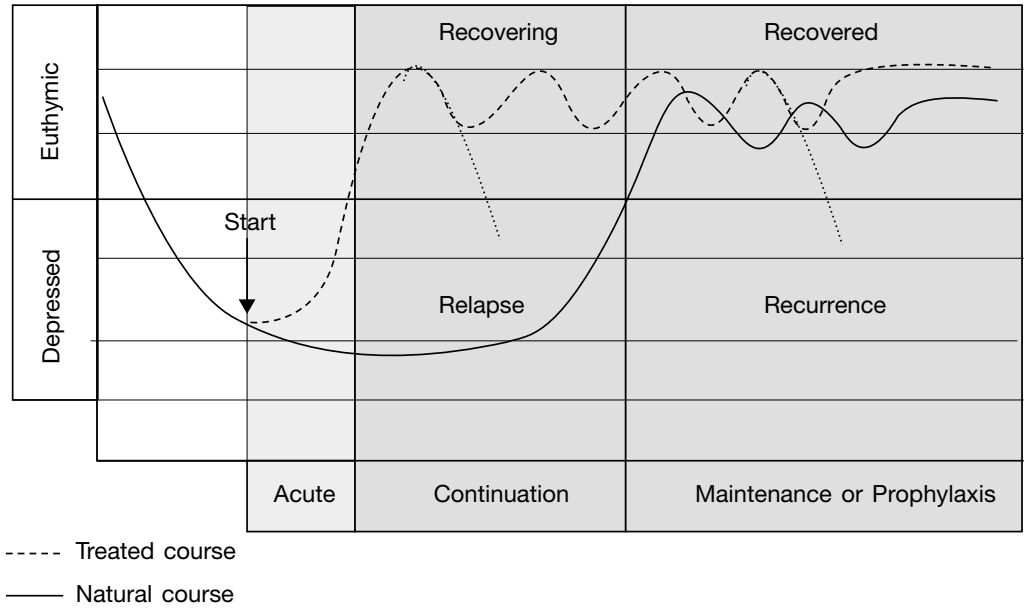
การแบ่งการรักษาออกเป็นระยะต่างๆ หรือ multiphase treatment strategy ที่เสนอโดย Kupfer[18] สำหรับการรักษาโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) นั้น สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษา bipolar disorder ได้ การแบ่งระยะการรักษานั้นพิจารณาจากการอาการที่เกิดขึ้น และอาการที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากการรักษา โดยแบ่งเป็น 3 ระยะได้แก่ การรักษาระยะเฉียบพลัน การรักษาระยะต่อเนื่อง และการรักษาระยะยาว (ภาพที่ 5.2)

การรักษาระยะเฉียบพลัน

การรักษาระยะเฉียบพลันเริ่มต้นจากการที่ผู้ป่วยมีอาการครบเกณฑ์การวินิจฉัยของโรค (ภาวะ mania/hypomania ภาวะ mixed หรือภาวะซึมเศร้า) และเข้าสู่การรักษา ปัญหาที่เกิดขึ้นในระยะนี้ได้แก่ การได้รับยาในขนาดที่ไม่พอเพียง การไม่สามารถทนการต่อการรักษาได้ ซึ่งอาจเกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ของยา การไม่ตอบสนองหรือตอบสนองต่อการรักษาเพียงบางส่วน ดังนั้นการรักษาในระยะนี้จึงต้องปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับปัญหาที่เกิดขึ้นจนอาการในระยะเฉียบพลันของโรคบรรเทา อันเป็นการสิ้นสุดการรักษาของระยะเฉียบพลัน ซึ่งโดยทั่วไประยะเวลาจะอยู่ที่ 2 ถึง 10 สัปดาห์การใช้ยาในระยะนี้สามารถปรับเปลี่ยนยาที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองได้โดยพิจารณาจากผลการรักษาที่เกิดขึ้นทั้งจากการเกิดโรคในครั้งนี้และผลการรักษาในอดีต

การรักษาระยะต่อเนื่อง

การสิ้นสุดของการรักษาระยะเฉียบพลันเป็นการเริ่มต้นของการรักษาระยะต่อเนื่อง การมีอาการกำเริบ (relapse) ทั้งมีอาการเพียงบางส่วนหรือมีอาการครบทั้งหมดเป็นประเด็นปัญหาที่สำคัญของการรักษาระยะนี้ ดังนั้นการรักษาที่ได้ผลในระยะเฉียบพลันจึงยังต้องคงยาในระดับเต็มที่ต่อไปเพื่อป้องกันการกำเริบ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดีอาจได้ประโยชน์จากการปรับลดขนาดยาในระยะนี้ถ้ามีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นแต่ก็ต้องพิจารณาและกระทำด้วยความรอบครอบ การ



ภาพที่ 5.2 *การวางแผนการรักษาแบบแบ่งเป็นหลายระยะ (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 18)*

กลับไปทำงานตามปกติในระยะนี้ยังถือว่าเร็วเกินไป เพราะยังไม่สามารถรับรองได้ว่าผู้ป่วยจะผ่านระยะนี้เข้าสู่ระยะต่อไปได้ ผู้ป่วยบางรายอาจยังคงมีอาการอยู่บ้างเพียงแต่ไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย ดังนั้นจึงควรพิจารณาปรับเพิ่มยา (เพิ่มชนิดยาหรือเพิ่มปริมาณยา) ด้วย ขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการหายจากโรค (remission) ในผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่าหนึ่งชนิดสามารถปรับลดยาที่ไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่ามีประสิทธิภาพสำหรับการรักษาระยะยาวลงได้ โดยค่อยๆ ปรับขนาดยาลดลงไม่มากกว่าร้อยละ 25 ต่อสัปดาห์ ซึ่งมักจะใช้เวลาไม่เกิน 1-2 เดือน โดยทั่วไปแล้วการรักษาระยะต่อเนื่องจะใช้เวลาอย่างน้อย 3 เดือนและมักไม่เกิน 5 เดือน แต่ก็ขึ้นอยู่กับการตอบสนองต่อการรักษาและการประมาณของแพทย์ผู้รักษาโดยประมาณจากการเกิดโรคที่เกิดขึ้นในอดีตของผู้ป่วยว่าแต่ละครั้งใช้เวลานานเท่าใด หรือประมาณจากระยะเวลาโดยทั่วไปของภาวะ mania หรือภาวะซึมเศร้า การรักษาระยะนี้สิ้นสุดลงเมื่อผู้ป่วยมีอาการหายเป็นปกติ

การรักษาระยะยาว

การเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ร่วมกับการพิจารณาหยุดยา โดยการค่อยๆ ลดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาลง เป็นการรักษาของระยะหยุดยา (discontinuation) ซึ่งใช้ในการรักษา major depressive disorder แต่สำหรับ bipolar disorder นั้นผู้ป่วยเกือบทั้งหมดจะต้องได้รับการรักษาต่อเนื่องตลอดชีวิตโดยไม่สามารถหยุดยาได้เนื่องจากจะมีอาการป่วยกลับเป็นซ้ำ ดังนั้นการรักษาที่ต่อจากระยะต่อเนื่องเพื่อที่ให้อาการป่วยหายโดยตลอดหรือเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดกลับเป็นซ้ำในอนาคตจึงนำมาสู่ระยะการรักษาที่เรียกว่าการรักษาระยะยาว

ยาบางตัวมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการเฉียบพลัน แต่ไม่มีข้อมูลสนับสนุนถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำสำหรับการรักษาระยะยาว ดังนั้นแม้ว่ายาจะมีประสิทธิภาพสำหรับการรักษาอาการในภาวะเฉียบพลัน แต่เมื่อเข้าสู่การรักษาในระยะต่อเนื่องควรวางแผนในการค่อยๆ ปรับลดยาลงและหยุดในที่สุด

เมื่อเข้าสู่การรักษาระยะยาว เช่น ผู้ป่วยภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยได้รับการรักษาด้วย valproate ร่วมกับ haloperidol ในการรักษาระยะเฉียบพลัน เมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาและอาการดีขึ้นเรื่อยๆ จนเกิดการหายจากโรค เมื่อเข้าสู่การรักษาระยะต่อเนื่อง แพทย์ผู้รักษาสามารถค่อยๆ ลดยา haloperidol ลงจนหยุดยาในที่สุด คงเหลือเฉพาะ valproate สำหรับการรักษาระยะยาวเท่านั้น อีกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วย bipolar depression ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมร่วมกับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRI เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นจนหายจากโรค เมื่อการรักษาเข้าสู่การรักษาระยะต่อเนื่อง ให้ค่อยๆ ลดยาแก้ซึมเศร้าลงและหยุดยาในที่สุด คงเหลือไว้เฉพาะลิเทียมเนื่องจากประสิทธิภาพของการใช้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRI ในการรักษาระยะยาวยังไม่เด่นชัด อีกทั้งยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนขั้วไปเป็น mania ได้

นอกจากนี้ ยาบางตัวไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการเฉียบพลัน แต่มีข้อมูลสนับสนุนถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการกำเริบในการรักษาระยะต่อเนื่อง หรือป้องกันการกลับเป็นซ้ำสำหรับการรักษาระยะยาว ดังนั้นแม้ว่ายาจะไม่มีประสิทธิภาพสำหรับการรักษาอาการในภาวะเฉียบพลัน แต่ควรที่จะวางแผนให้ยาตั้งแต่ในระยะแรกของการรักษา โดยเริ่มให้ยาในช่วงกลางหรือช่วงท้ายของการรักษาระยะต่อเนื่องได้เลย แม้ว่าจะยังไม่เข้าสู่การรักษาในการรักษาระยะยาวเพราะต้องการให้ระดับยาในเลือดเข้าสู่สมดุลก่อนที่จะเข้าสู่การรักษาระยะยาว เช่น ผู้ป่วยภาวะ mania ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ได้รับการรักษาด้วย valproate เนื่องจากมีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพของ valproate ในการรักษา mania ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling เมื่อเข้าสู่การรักษาระยะต่อเนื่องควรพิจารณาเริ่มให้ lamotrigine เนื่องจากมีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการป้องกันการกำเริบของโรคในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ในขณะที่ valproate ก็ยังคงให้ต่อไปเนื่องจากมีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวด้วย

ดังนั้นจะเห็นว่าวิธีการรักษา bipolar disorder โดยการวางแผนการรักษาแบบแบ่งเป็นหลายระยะ จะช่วยให้เกิดการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นตามระยะของโรคและตามประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดซึ่งมีความแตกต่างกัน นอกจากนี้ยังช่วยลดการใช้ยาโดยไม่จำเป็น อันจะส่งผลต่อความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาและการมีค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นอีกด้วย

การกินยาไม่สม่ำเสมอ

เป็นที่ทราบกันดีว่าในผู้ป่วย bipolar disorder นั้น การกินยาไม่สม่ำเสมอ (medication non-adherence) สัมพันธ์กับการมีอาการกลับเป็นซ้ำ การไม่ตอบสนองต่อการรักษา การฆ่าตัวตาย รวมถึงการต้องกลับเข้ามารักษาตัวครั้งใหม่ จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การกินยาไม่สม่ำเสมอเป็นปัญหาใหญ่ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ไม่ว่าจะเป็นการเกิดโรคชนิดใดก็ตาม[19-21] โดยพบปัญหาเรื่องการกินยาไม่สม่ำเสมอระหว่างร้อยละ 23[22] ถึงร้อยละ 68[23] (เฉลี่ยที่ร้อยละ 42[24]) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกินยาไม่สม่ำเสมอได้แก่

1. การมีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติด (substance abuse disorder)[21,25-28] และบุคลิกภาพผิดปกติ (personality disorder)[25-27]

2. ผู้ป่วยเคยประสบอาการไม่พึงประสงค์ของยา เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม อาการสั่น (tremor) คลื่นไส้ อาเจียน ปัสสาวะมาก เป็นต้น ผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมจะมีการกินยาไม่สม่ำเสมอเพราะอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อย (ร้อยละ 26.7[29]) บางรายงานพบว่าผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วยลิเทียมเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ถึงร้อยละ 75[24] และร้อยละ 42[29] ตามลำดับ นอกจากนี้การใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (conventional antipsychotics) เช่น haloperidol ในการรักษาภาวะ mania ควรใช้ในรายที่มีข้อบ่งชี้เท่านั้น เพราะหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ extrapyramidal (EPS) แล้วจะมีผลต่อการกินยาอย่างสม่ำเสมอมาก

3. การมีประวัติการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหลายครั้ง[10,25,27,30]

4. การมีความรู้เกี่ยวกับโรค ทัศนคติและการยอมรับต่อการป่วยพบว่ามีผู้ป่วยที่กินยาไม่สม่ำเสมอและบอกว่าตนเองไม่ต้องการยาในการรักษาระหว่างร้อยละ 20[28] ถึงร้อยละ 63[21]

5. การขาดคนคอยดูแลอย่างใกล้ชิดและขาด

แพทย์ที่เข้าใจเอาใจใส่ผู้ป่วย[19,31]

การเพิ่มพูนประสิทธิภาพในการรักษา

นอกจากจะต้องพิจารณาเลือกใช้ยาที่เหมาะสม เพื่อให้การรักษาเกิดประสิทธิภาพแล้ว ยังมีข้อปฏิบัติอื่นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา (enhanced care) ผู้ป่วย bipolar disorder ได้แก่[32-34]

1. สร้างเสริมสัมพันธภาพในการรักษา (therapeutic alliance)
2. ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติเกี่ยวกับโรค
3. ช่วยให้เกิดการกินยาอย่างสม่ำเสมอ เช่น ให้ข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยา หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์
4. ให้ผู้ป่วยและญาติตระหนักและระวังถึงภาวะเครียดต่างๆ การอดนอน อาการและอาการแสดงเริ่มต้นของการกลับเป็นซ้ำ
5. ประเมินและจัดการเกี่ยวกับความบกพร่องของประสิทธิภาพในการงานและการดำเนินชีวิต เช่น ให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการตัดสินใจในเหตุการณ์ที่สำคัญต่อวิถีการดำเนินชีวิต ลดหรือหลีกเลี่ยงการงานที่ไม่จำเป็นที่ต้องรับผิดชอบ เป็นต้น

การวางแผนการรักษาด้วยยา

ดังได้กล่าวแล้วว่า ยาที่ใช้รักษา bipolar disorder มีมากมายหลายชนิด ยาแต่ละชนิดก็มีประสิทธิภาพไม่เหมือนกัน ดังนั้นในการรักษาจึงต้องพิจารณาถึงชนิดของการเกิดโรค (episode) ของการเจ็บป่วยว่าเป็นชนิดใด ระยะของโรค (phase) ว่าอยู่ในระยะเฉียบพลันหรืออยู่ในการรักษาระยะยาว นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงระดับความรุนแรง (severity) ว่ามีอาการโรคจิต (psychosis) ร่วมด้วยหรือไม่ รวมทั้งการดำเนินโรค (course) ด้วยว่าเป็น rapid cycling หรือไม่ ซึ่งการวางแผนรักษาแบ่งได้ดังนี้

1. การรักษาระยะเฉียบพลัน (acute treatment) แบ่งตามชนิด ระดับความรุนแรง และการดำเนินโรคได้ดังนี้
   - euphoric (classical) mania
   - mixed episode และ dysphoric mania
   - major depressive episode หรือ bipolar depression
   - ภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิต (psychotic mania)
   - ภาวะ mania ที่มีการดำเนินโรคแบบ rapid cycling
   - bipolar depression ที่มีการดำเนินโรคแบบ rapid cycling
2. การรักษาระยะยาว (maintenance treatment) แบ่งตามการดำเนินโรคออกเป็น 2 อย่างคือ
   - มีการดำเนินโรคแบบ rapid cycling
   - ไม่มีการดำเนินโรคแบบ rapid cycling

แนวทางการเลือกใช้ยา

ดังได้กล่าวแล้วว่า การเลือกใช้ยาในการรักษา bipolar disorde นั้นให้พิจารณายาที่มีข้อมูลสนับสนุนว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา (evidence-based) ได้มีการแบ่งระดับความแน่นหนาของข้อมูลไว้หลายแบบ ในที่นี้จะยกตัวอย่างของ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)[33] ซึ่งแบ่งระดับความแน่นหนาของข้อมูลออกเป็น 4 ระดับ โดยมีเกณฑ์ในการแบ่งดังตารางที่ 5.1

ยาแต่ละตัวที่ใช้ในการรักษา bipolar disorder มีความแน่นหนาของข้อมูลไม่เท่ากัน ตารางที่ 5.2 ถึง 5.4 แสดงถึงความแน่นหนาของข้อมูลของยาที่ใช้ในการรักษา bipolar disorder ทั้งการรักษาแบบยาตัวเดียวและการรักษาแบบยาผสมในการรักษา manic episode, depressive episode และการรักษาระยะยาว ตามลำดับ จะเห็นว่ามีความหลากหลายของการพิจารณาเลือกใช้ยา เนื่องจากไม่มียาใดเพียงตัวเดียวที่มีประสิทธิภาพครอบคลุมทุกลักษณะและทุกระยะของโรค นอกจากนี้ตารางที่ 5.5 แสดงถึงยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar disorder

ตารางที่ 5.1 เกณฑ์ในการแบ่งระดับความแน่นหนาของข้อมูล[33]

ความแน่นหนา	เกณฑ์ในการแบ่ง
ระดับ 1	Meta-analysis หรือการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ที่เป็นแบบปกปิดสองด้าน (double-blind) ที่มีการทำซ้ำ โดยรวมการใช้ยาหลอกด้วย
ระดับ 2	การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่เป็นแบบปกปิดสองด้านอย่างน้อย 1 ชิ้นโดยที่ต้องมียาหลอกหรือยาที่มีประสิทธิภาพเป็นตัวเปรียบเทียบ
ระดับ 3	การศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมโดยมีขนาดตัวอย่างตั้งแต่ 10 รายขึ้นไป
ระดับ 4	การรายงานหรือความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ

ตารางที่ 5.2 ความแน่นหนาของข้อมูลของยาที่ใช้ในการรักษา manic episode[33]

การรักษาแบบยาตัวเดียว	ระดับความแน่นหนา
ลิเทียม	1
ยากันชัก	
Valproate	1
Carbamazepine	1
Oxcarbazepine	2
Lamotrigine	1 (-ve)
Topiramate	1 (-ve)
ยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่	
Olanzapine	1
Risperidone	1
Quetiapine	1
Ziprasidone	1
Aripiprazole	1
Clozapine	3
ยาและการรักษาชนิดอื่น	
Haloperidol	1
Chlorpromazine	1
Clonazepam	2
Electroconvulsive therapy	3

การรักษาแบบยาผสม	ระดับความแน่นหนา
ลิเทียม/valproate + risperidone	1
ลิเทียม/valproate + olanzapine	2
ลิเทียม/valproate + quetiapine	1
ลิเทียม/valproate + ziprasidone	2 (-ve)
ลิเทียม/valproate + aripiprazole	ไม่มีข้อมูล
ลิเทียม/valproate + haloperidol	1
ลิเทียม + valproate	3
ลิเทียม + carbamazepine	2
Valproate + carbamazepine	3
Risperidone + carbamazepine	3
Adjunctive gabapentin	2 (-ve)
Adjunctive lamotrigine	2 (-ve)

ตารางที่ 5.3 ความแน่นหนาของข้อมูลของยาที่ใช้ในการรักษา depressive episode[33]

การรักษาแบบยาตัวเดียว	ระดับความแน่นหนา
ลิเทียม	1
ยากันชัก	
Valproate	3
Carbamazepine	2
Lamotrigine	1
Gabapentin	2 (-ve)
ยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่	
Olanzapine	2
Quetiapine	2
Risperidone	3
Ziprasidone	-
Aripiprazole	-
Clozapine	3
ยาและการรักษาชนิดอื่น	
Electroconvulsive therapy	3

การรักษาแบบยาผสม	ระดับความแน่นหนา
ลิเทียม + valproate	2
ลิเทียม + lamotrigine	3
ลิเทียม + carbamazepine	3
ลิเทียม หรือ valproate + SSRI	2
ลิเทียม + tricyclic antidepressant	2
ลิเทียม หรือ valproate + bupropion	2
ลิเทียม + MAOI	2
Olanzapine + SSRI	2
Risperidone หรือ quetiapine + SSRI	3
Valproate + lamotrigine	3
ลิเทียม หรือ valproate + venlafaxine	2
Adjunctive light therapy	3
Adjunctive omega-3-fatty acid	2

MAOI = monoamine oxidase inhibitors,
SSRI = selective-serotonin reuptake inhibitor

ตารางที่ 5.4 ความแน่นหนาของข้อมูลของยาที่ใช้ในการรักษาระยะยาว[33]

การรักษาแบบยาตัวเดียว	ระดับความแน่นหนา
ลิเทียม	1
ยากันชัก	
Valproate	2
Lamotrigine	Depression =1 Mania = 2
Carbamazepine	2
Gabapentin	4
Topiramate	4
Oxcarbazepine	4
ยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่	
Olanzapine	2
Aripiprazole	Mania = 2
Risperidone	3
Quetiapine	3
Clozapine	3
ยาและการรักษาชนิดอื่น	
Electroconvulsive therapy	4
Tricyclic antidepressants	2 (-ve)

การรักษาแบบยาผสม	ระดับความแน่นหนา
ลิเทียม + valproate	2
ลิเทียม + carbamazepine	2
ลิเทียม หรือ valproate + olanzapine	2
ลิเทียม หรือ valproate + risperidone	3
ลิเทียม หรือ valproate + quetiapine	3
ลิเทียม หรือ valproate + clozapine	3
ลิเทียม + tricyclic antidepressant	2 (-ve)
ลิเทียม + SSRI	3
ลิเทียม หรือ valproate + oxcarbazepine	3
ลิเทียม หรือ valproate + omega-3-FA	2
Adjunctive phenytoin	3
Adjunctive gabapentin	3
Adjunctive topiramate	3
ลิเทียม หรือ valproate + ECT	3
ลิเทียม + flupenthixol	2 (-ve)

SSRI = selective-serotonin reuptake inhibitor
Omega-3-FA = omega-3-fatty acid
ECT = electroconvulsive therapy

ตารางที่ 5.5 ยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาในการรักษา bipolar disorder[34]

Manic episode		การรักษาระยะยาว		Depressive episode	
ปี ค.ศ.	ยา	ปี ค.ศ.	ยา	ปี ค.ศ.	ยา
1970	ลิเทียม	1974	ลิเทียม	2003	Olanzapine-fluoxetine combination
1973	Chlorpromazine	2003	Lamotrigine		
1994	Divalproex	2004	Olanzapine		
2000	Olanzapine*	2005	Aripiprazole		
2003	Risperidone*				
2004	Quetiapine*				
2004	Ziprasidone				
2004	Aripiprazole				
2004	Carbamazepine				

* ได้รับการรับรองในการใช้เป็นยาเสริมกับลิเทียมหรือ divalproex ด้วย

การรักษาในภาวะฉุกเฉิน

ผู้ป่วยภาวะ mania บางรายมีอาการรุนแรง เช่น กระวนกระวาย พฤติกรรมก้าวร้าว ทำร้ายผู้อื่น จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพื่อให้อาการสงบโดยเร็ว หากผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาและปฏิเสธการกินยา การใช้ยาฉีดเป็นอีกวิธีในการช่วยเหลือผู้ป่วย ยาฉีดที่ควรพิจารณาเลือกใช้คือยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (อาจฉีดยากลุ่ม benzodiazepine ร่วมด้วยแต่ไม่ควรฉีดยากลุ่ม benzodiazepine เพียงอย่างเดียว) นอกจากนี้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ชนิดฉีด ได้แก่ olanzapine[35] และ ziprasidone[36] มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการกระวนกระวายได้ดีเช่นกันและมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า

การรักษาเมื่อเกิดการกลับเป็นซ้ำ

นอกจากการประเมินความรุนแรงของโรค เช่น พฤติกรรมกาวร้าว การทำร้ายผู้อื่น ในภาวะ mania และพฤติกรรมการฆ่าตัวตายในภาวะซึมเศร้าแล้ว การประเมินความสม่ำเสมอในการกินยา เป็นสิ่งที่ต้องกระทำในผู้ป่วยทุกราย การตรวจร่างกายและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาความผิดปกติอื่นที่อาจพบร่วมหรือเป็นตัวกระตุ้นเป็นสิ่งที่ควรกระทำเช่นกัน

การกลับเป็นซ้ำของภาวะ mania

หากผู้ป่วยได้รับยาแก้ซึมเศร้าควรที่จะหยุดยานี้ทันที รวมถึงประเมินปัจจัยต่างๆ ที่กระตุ้นให้เกิด manic episode เช่น การอดนอน การดื่มแอลกอฮอล์ การเสพสารเสพติดหรือสารกระตุ้นต่างๆ และรีบให้การช่วยเหลือ

กรณีขาดยาหรือไม่ได้กินยาชนิดใดอยู่ก่อน ควรใช้ยาอันดับแรกที่มีประสิทธิภาพในการรักษา โดยการปรับขนาดให้ถึงขนาดที่ใช้สำหรับการรักษา

กรณีกินยาอยู่ เรียกภาวะการกลับเป็นซ้ำขณะที่ยังคงกินยารักษาอยู่ว่า breakthrough episode ผู้ป่วยส่วนหนึ่งเกิดภาวะ mania ขึ้นในขณะที่ยังคงกินยาอยู่ แนวทางการรักษาคือการปรับขนาดยาเดิมที่กินอยู่เพิ่มขึ้นเพื่อ ให้ได้ขนาดสูงสุดที่ใช้ในการรักษา หากอาการไม่ดีขึ้นให้ เพิ่มยาอันดับแรกชนิดอื่นเข้าไป

การกลับเป็นซ้ำของภาวะซึมเศร้า

กรณีขาดยาหรือไม่ได้กินยาชนิดใดอยู่ก่อน ให้เริ่มด้วยยาอันดับแรก เช่น ลิเทียม หรือ lamotrigine ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจพิจารณาให้ SSRI หรือ bupropion ร่วมด้วย

กรณีกินยาอยู่ ให้เปลี่ยนยาเดิมที่กินอยู่มาเป็น

ลิเทียมหรือ lamotrigine หรืออาจให้ SSRI, bupropion, ลิเทียม หรือ lamotrigine เสริมกับยาเดิมที่กินอยู่

ความปลอดภัยจากการรักษาและการเฝ้าระวัง

ยาที่ใช้รักษา bipolar disorder บางชนิดมีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (แม้โอกาสเกิดจะมีน้อย) ยาบางชนิดมี therapeutic window แคบ อีกทั้งผู้ป่วยหลายรายได้รับยามากกว่า 1 ชนิดซึ่งอาจเกิดปฏิกริยาระหว่างกันของยา ทำให้มีโอกาสสูงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาและอันตรายจากการรักษา ส่งผลต่อความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย แพทย์ผู้รักษาต้องตระหนักและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ของยาและอันตรายที่อาจเกิดขึ้น

น้ำหนักตัวเพิ่ม การมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นพบได้บ่อยในผู้ป่วย bipolar disorder และเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รบกวนผู้ป่วยมากที่สุด[37,38] น้ำหนักตัวเพิ่มจากยาชนิดต่างๆ อาทิเช่น ลิเทียมพบได้ร้อยละ 13[39] valproate พบร้อยละ 21[39] ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ โดยเฉพาะ clozapine และ olanzapine มีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น[39]

ระบบทางเดินอาหาร อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย พบระหว่างร้อยละ 35-45 จากการใช้ลิเทียมและ valproate[39,41] โดยทั่วไปผู้ป่วยทนต่อ valproate ได้ดี ขณะที่การให้ลิเทียมควรค่อยๆ ปรับขนาดยาขึ้นและให้ยาพร้อมอาหาร

การเป็นพิษต่อไต ลิเทียมทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตหลายอย่าง เช่น โรคเบาจืด (diabetes insipidus) nephrotic syndrome ภาวะไตวาย และทำให้เกิด polyuria สูงถึงร้อยละ 20 นอกจากนี้ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมเคยเกิดพิษของยา (intoxication)[42]

ระบบโลหิต พบอาการไม่พึงประสงค์ของระบบโลหิตได้บ่อยในกลุ่มยากันชัก ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำลง (leucopenia) ภายใน 3 เดือนแรกหลังจากได้รับ carbamazepine พบได้ร้อยละ 17 แต่เป็นภาวะที่เกิดขึ้นชั่วคราวและกลับเป็นปกติเมื่อหยุด carbamazepine[43]

ระบบหัวใจและหลอดเลือด thioridazine และ ziprasidone เป็นยารักษาโรคจิตที่ทำให้ QTc interval $\geq$60 มิลลิวินาที[44] นอกจากนี้ ลิเทียมยังทำให้เกิดความผิดปกติของ QT และ T wave ได้เช่นกัน โดยเฉพาะผู้สูงอายุที่ได้รับลิเทียมในการรักษาระยะยาวพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจสูงถึงร้อยละ 60[45]

ระบบต่อมไร้ท่อ การใช้ลิเทียมในการรักษาระยะยาวเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypothyroidism) นอกจากนี้ ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับลิเทียมมีการเพิ่มขึ้นของระดับthyroid-stimulating hormone (TSH) และต้องได้รับ thyroxine ทดแทน[46]

ระบบประสาท ร้อยละ 10-18 ของผู้ที่ได้รับลิเทียม[47] และร้อยละ 10-15 ของผู้ที่ได้รับ valproate[48] เคยเกิดอาการสั่น ส่วนอาการ EPS พบบ่อยในยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม ขณะที่ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มีอาการ EPS ไม่ต่างจากยาหลอก

ผิวหนัง valproate และ carbamazepine เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นและ Stevens-Johnson syndrome โดยเฉพาะภายใน 8 สัปดาห์แรกของการรักษา[49] ผื่นจากยา lamotrigine พบได้ร้อยละ 10 ขณะที่ toxic epidermal necrolysis และ Stevens-Johnson syndrome จาก lamotrigine พบได้ร้อยละ 0.3-1[50]

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes) ผู้ป่วย bipolar disorder มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สูงกว่าประชากรทั่วไป[51] และความเสี่ยงจะเพิ่มสูงขึ้นหากได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (โดยเฉพาะ olanzapine และ clozapine) เทียบกับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม[52]

ระดับไขมันผิดปกติในเลือด (dyslipidemia) มีข้อมูลจำนวนมากที่แสดงถึงผลของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ต่อระดับไขมันในเลือดโดยเฉพาะยา olanzapine และ risperidone[53,54] ผู้ที่ได้รับ olanzapine มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยารักษาโรคจิตถึง 5 เท่าและ 3 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม[54]

จะเห็นว่ายาที่ใช้ในการรักษา bipolar disorder ทุกชนิดล้วนมีโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งที่รุนแรงและไม่รุนแรง ในการดูแลรักษาผู้ป่วย แพทย์ผู้

ตารางที่ 5.6 การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย bipolar disorder[33]

CBC	Serum bilirubin	Thyroid stimulating hormone
Fasting glucose	Urianalysis	Urine toxicology for substance use
Fasting lipid profile	Serum creatinine	24-h creatinine clearance (if history of renal disease)
Electrolyte	Pregnancy test (if relevant)	Electrocardiogram (>40 years or if indicated)
Liver enzymes	Platelets	Prothrombin time and partial thromboplastin time

รักษาจึงควรเฝ้าระวังและทำการประเมินเป็นระยะๆ โดยทั่วไปแล้วควรทำการประเมินด้วยการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการนับแต่เริ่มการรักษาให้ทราบเพื่อค่าพื้นฐานของผู้ป่วย และควรทำการตรวจซ้ำทุก 3-6 เดือน ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีโรคทางกาย (ที่อาจเป็นอันตรายจากอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้ในการรักษาโรค bipolar disorder) ร่วมด้วย เช่น โรคไต โรคเบาหวาน โรคหัวใจขาดเลือด การใช้ยาต้องเพิ่มความระมัดระวังให้มากขึ้น ค่าพื้นฐานของผู้ป่วยที่ควรทราบดังแสดงในตารางที่ 5.6

บทสรุป

จะเห็นว่าการรักษา bipolar disorder มีสิ่งที่ต้องคำนึงหลายประการด้วยกันเนื่องจากเป็นโรคที่มีรายละเอียดมาก การรักษาต้องอาศัยหลักที่ถูกต้องเหมาะสมเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี เนื่องจากผลกระทบหากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมแล้วจะเพิ่มภาวะการเจ็บป่วย (morbidity) และภาวะการตาย (mortality) ต่อผู้ป่วยรวมทั้งกระทบต่อครอบครัวในด้านต่างๆ เป็นอันมาก และแม้ว่าจะมียาทำให้อารมณ์คงที่ให้เลือกใช้มากมาย แต่ก็ยังไม่มียาตัวใดเลยที่ถือว่าเป็นยาในอุดมคติที่สามารถรักษารักษาได้ดีทั้งภาวะ mania และภาวะซึมเศร้าทั้งการรักษาในระยะเฉียบพลันและป้องกันระยะยาว จึงต้องพิจารณาเลือกใช้ยาให้เหมาะสมโดยอาศัยความแน่นหนาของข้อมูลที่ได้จากการศึกษา นอกจากนี้ยังต้องเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่อาจเกิดระหว่างการรักษา และให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยกินยาอย่างสม่ำเสมอและร่วมมือในการรักษา ส่งผลให้การรักษาเกิดประสิทธิภาพสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 1949;2:349-52.
2. Inskip HM, Harris E, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. Br J Psychiatry 1998;172:35-7.
3. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2000;61(suppl 9):47-51.
4. McElroy SL, Altshuler L, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2001;158(3):420-6.
5. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. Am J Psychiatry. 1995;152(3):379-84.

6. Goldberg JF, Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up. J Affect Disord. 2004;81(2):123-31.

7. Ferrier I, Stanton B, Kelly T, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. Br J Psychiatry 1999;175(3):246-51.

8. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. Am J Psychiatry 2004;161(2):262-70.

9. US Department of Health Education and Welfare: Medical Practice Project: A State of the Science Report for the Office of the Assistant Secretary for the US Department of Health Education and Welfare; 1979.

10. Goldberg JF, Keck PE. Summary of findingds on the course and outcome of bipolar disorders. In: Goldberg JF, Harrow M, eds. Bipolar Disorders: Clinical Course and Outcome. American Psychiatric Press, Washington DC, 1999.

11. Pies R. Have We Undersold Lithium for Bipolar Disorder? J Clin Psychopharmacol 2002;22(5):445-9.

12. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. J Clin Psychiatry 2000;61(10):804-8.

13. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. J Clin Psychiatry 2002;63(Suppl 4):42-55.

14. Manji HK, Lenox RH. Signaling: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. Biol Psychiatry 2000;48(6): 518-30.

15. Goodwin FK. Rationale for using lithium in combination with other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2003;64 Suppl 5:18-24.

16. Sachs GS. Decision tree for the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2003;64 Suppl 8:35-40.

17. Kupfer DJ. Maintenance treatment in recurrent depression: current and future directions. The first William Sargant Lecture. Br J Psychiatry 1992;161:309-16.

18. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. Acta Psychiatr Scand 2002;105(3):164-72.

19. Goodwin GM. Prophylaxis of bipolar disorder: how and who should we treat in the long term? Eur Neuropsychopharmacol 1999;9 Suppl 4:S125-9.

20. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, Bourne ML, West SA. Compliance with maintenance treatment in bipolar disorder. Psychopharmacol Bull 1997;33(1):87-91.

21. Aagaard J, Vestergaard P, Maarbjerg K. Adherence to lithium prophylaxis: II. Multivariate analysis of clinical, social, and psychosocial predictors of nonadherence. Pharmacopsychiatry 1988;21(4):166-70.

22. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Balistreri TM, Kizer DI, West SA. Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1996;57(4):147-51.

23. Perlick DA, Rosenheck RA, Kaczynski R, Kozma L. Medication Non-adherence in Bipolar Disorder: A Patient-centered Review of Research Findings. Clinical Approaches in Bipolar Disorders 2004;3:54-64.

24. Maarbjerg K, Aagaard J, Vestergaard P. Adherence to lithium prophylaxis: I. Clinical predictors and patient's reasons for nonadherence. Pharmacopsychiatry 1988;21(3):121-5.

25. Danion JM, Neunreuther C, Krieger-Finance F, Imbs JL, Singer L. Compliance with long-term lithium treatment in major affective disorders. Pharmacopsychiatry 1987;20(5):230-1.

26. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. J Clin Psychiatry 2000;61(8):549-55.

27. Weiss RD, Greenfield SF, Najavits LM, Soto JA, Wyner D, Tohen M, et al. Medication compliance among patients with bipolar disorder and substance use disorder. J Clin Psychiatry 1998;59(4):172-4.

28. Bech P, Vendsborg PB, Rafaelsen OJ. Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients: its role in the daily routine. Acta Psychiatr Scand 1976;53(1):70-81.

29. Aagaard J, Vestergaard P. Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study. J Affect Disord 1990;18(4):259-66.

30. Jamison KR, Gerner RH, Goodwin FK. Patient and physician attitudes toward lithium: relationship to compliance. Arch Gen Psychiatry 1979;36(8):866-9.

31. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2003;17(2):149-73.

32. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 2002;159(Suppl 4):1-50.

33. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord 2005;7 Suppl 3:5-69.

34. Ketter TA, Sachs GS, Bowden CL, Calabrese JR, Chang KD, Rasgon NL. Introduction. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005,2.

35. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. J Clin Psychopharmacol 2001;21(4):389-97.

36. Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH, Reeves KR, Harrigan EP. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. J Clin Psychiatry 2001;62(1):12-8.

37. Fakhoury WK, Wright D, Wallace M. Prevalence and extent of distress of adverse effects of antipsychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health Helpline. Int Clin Psychopharmacol 2001;16(3):153-62.

38. Gitlin MJ, Cochran SD, Jamison KR. Maintenance lithium treatment: side effects and compliance. J Clin Psychiatry 1989;50(4):127-31.

39. 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(5):481-9.

40. Chue P, Kovacs CS. Safety and tolerability of atypical antipsychotics in patients with bipolar disorder: prevalence, monitoring and management. Bipolar Disord 2003;5 Suppl 2:62-79.

41. 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(12):918-24.

42. McIntyre RS, Mancini DA, Parikh S, Kennedy SH. Lithium revisited. Can J Psychiatry 2001;46(4):322-7.

43. Swann AC. Major system toxicities and side effects of anticonvulsants. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 14:16-21.

44. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. J Clin Psychopharmacol 2004;24(1): 62-9.

45. Roose SP, Bone S, Haidorfer C, Dunner DL, Fieve RR. Lithium treatment in older patients. Am J Psychiatry 1979;136(6): 843-4.

46. Head L, Dening T. Lithium in the over-65s: who is taking it and who is monitoring it? A survey of older adults on lithium in the Cambridge Mental Health Services catchment area. Int J Geriatr Psychiatry 1998;13:164-71.

47. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. Acta Psychiatr Scand 1988;78(4):434-41.

48. Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Bauman AW. Treatment of valproate tremors. Neurology 1983;33(10):1380-2.

49. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. Lancet 1999;353(9171):2190-4.

50. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. Epilepsia 1999;40(7):985-91.

51. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. J Affect Disord 2002;70(1):19-26.

52. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159(4):561-6.

53. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. J Clin Psychiatry 2002;63(5):425-33.

54. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 2002;59(11):1021-6.

บทที่ 6

การรักษา Euphoric mania

ธวัชชัย ลีฬหานาจ

- บทนำ
- เป้าหมายของการรักษา
- ข้อควรพิจารณาในการรักษา
- ลิเทียม
- ยากันชัก
  - Valproate (Divalproex)
  - Carbamazepine
  - Oxcarbazepine
  - ยากันชักอื่นๆ
- ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม
- ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่
  - Olanzapine
  - Risperidone
  - Quetiapine
  - Ziprasidone
  - Aripiprazole
  - Clozapine
- ขั้นตอนการใช้ยาในการรักษา Euphoric mania
- บทสรุป

การรักษา Euphoric mania

บทนำ

การรักษา manic episode ได้มีการพัฒนาไปค่อนข้างมากในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มียาใหม่หลายตัวที่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ที่ได้มีการวิจัยเป็นจำนวนมากในระยะ 5 ปีนี้ เพื่อให้ได้ยาที่ออกฤทธิ์เร็วและมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการ ขณะที่ลิเทียม (lithium) ซึ่งแม้จะเป็นยาที่ใช้กันแพร่หลายและเป็นยามาตรฐานที่ใช้ในการเปรียบเทียบสำหรับการศึกษายาตัวใหม่เพื่อทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) แต่กลับได้รับการใช้ลดลง เนื่องจากเหตุผลหลายประการดังจะได้กล่าวต่อไป ในบทนี้จะได้กล่าวถึงเฉพาะยาที่ใช้ในการรักษาภาวะ euphoric (classical) mania ที่มีข้อมูลจากการวิจัยที่สนับสนุนว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโดยการให้ยาเพียงชนิดเดียว ส่วนการใช้ยาร่วมกันมากกว่าหนึ่งชนิดหรือการใช้ผสมจะไม่กล่าวถึงในบทนี้ (อ่านรายละเอียดเรื่องการใช้ยาผสมได้ในบทที่ 13) สำหรับยาที่ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาจะไม่กล่าวถึงในที่นี้

แม้ว่าในการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาในการรักษา mania ที่จะกล่าวถึงในบทนี้ เป็นการศึกษาในผู้ป่วย mania ที่ไม่มีการศึกษาในผู้ป่วย euphoric mania โดยเฉพาะ แต่การศึกษาทุกชิ้นก็ได้รวมเอาผู้ป่วย euphoric mania ไว้จำนวนมากพอสมควร นอกจากนี้ euphoric mania ยังเป็นภาวะ mania ที่มีตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับภาวะ mania ชนิดอื่นๆ เช่น mixed episode หรือ mania ที่มีการดำเนินโรคเป็นแบบ rapid cycling ทำให้สามารถสรุปได้ว่า ยาทุกตัวมีผลการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย mania ก็จะมีประสิทธิภาพในการรักษา euphoric mania ด้วยเช่นกัน

เป้าหมายของการรักษา

แม้ว่า mania จะมีอาการมากมายหลายประการ แต่อาการบางอย่างเช่น อาการกระวนกระวาย (agitation) อาการก้าวร้าว (aggression) หุนหันพลันแล่น (impulsivity) อารมณ์หงุดหงิด (irritability) รวมถึงอาการโรคจิตที่อาจเกิดขึ้นได้ ส่งผลให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายทั้งต่อผู้ป่วยและญาติหรือบุคคลรอบข้าง ดังนั้นเป้าหมายของการรักษาภาวะ mania ก็เพื่อให้สามารถควบคุมอาการได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้การรักษายังมีเป้าหมายเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการกลับสู่ระดับปกติก่อนป่วย รวมถึงการเข้าสู่การรักษาระยะต่อเนื่องได้อย่างเหมาะสม

ข้อควรพิจารณาในการรักษา

การรักษา manic episode เป็นเรื่องที่ค่อนข้างท้าทายสำหรับแพทย์ เนื่องจากไม่มียาใดเพียงตัวเดียวที่รักษาผู้ป่วย mania ได้ทุกคน ดังนั้นหากเลือกการรักษาที่เหมาะสมแล้วจะมีผลต่อการตอบสนองการรักษาที่ดี การมารับการรักษาและการกินยาที่สม่ำเสมอ รวมถึงผลการรักษาในระยะยาว สิ่งที่ต้องพิจารณาในการรักษาดังได้แสดงในตารางที่ 6.1

ลิเทียม

ลิเทียมถูกใช้ในการรักษา bipolar disorder มานานกว่า 50 ปี เป็นยาที่ได้รับการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางและได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในการใช้รักษา manic episode ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1972 จากการศึกษาพิสูจน์ให้เห็นว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพในการรักษา manic episode เช่นเดียวกับ valproate[1] นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยอีกหลายชิ้นที่แสดงให้เห็นว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพเท่ากับหรืออาจดีกว่า val-

ตารางที่ 6.1 ข้อควรพิจารณาในการรักษาภาวะ mania

• **ชนิดของ mania**	ได้แก่ classical mania, dysphoric หรือ mixed mania, psychotic mania เนื่องจาก mania แต่ละชนิดตอบสนองต่อยาแต่ละตัวไม่เท่ากันและอาจต้องให้ยาเสริมในบางชนิดของ mania
• **การดำเนินโรค**	ในรายที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling การรักษาค่อนข้างยากและไม่ค่อยตอบสนองต่อยาบางตัว
• **ประวัติการตอบสนองต่อยา**	หากเคยตอบสนองต่อยาตัวใดก็พิจารณาให้ยาที่เคยตอบสนองก่อน
• **ผลได้ผลเสียของยาแต่ละตัว**	ทั้งในแง่ประสิทธิภาพ อาการไม่พึงประสงค์ (adverse reactions) ค่าใช้จ่าย
• **ผลการรักษาในระยะยาว**	ไม่ได้เพียงเพื่อให้อาการหายเป็นปกติแต่รวมไปถึงการมีคุณภาพชีวิตที่ดีอีกด้วย

proate[2] หรือ carbamazepine[3] เช่นเดียวกับ meta-analysis ที่พบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพดีในการรักษา manic episode และไม่มีความแตกต่างกันกับยากันชักทั้งสองตัว[4,5] นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบกับยารักษาโรคจิตพบว่า haloperidol ไม่ได้มีประสิทธิภาพดีกว่าลิเทียมและผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมมีอาการหายเป็นปกติได้เป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับ chlorpromazine[5]

การศึกษาเกี่ยวกับระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ของลิเทียมในการรักษา manic episode ชี้ให้เห็นว่าการดีขึ้นของอาการป่วยนั้นอย่างเร็วที่สุดก็ไม่เร็วไปกว่าวันที่ 7 และผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็ไม่ได้ดีขึ้นก่อนสัปดาห์ที่ 2 หรือ 3 ของการรักษา[6] ดังนั้นการเริ่มต้นรักษาผู้ป่วยจึงควรที่จะให้ทั้งลิเทียมและยารักษาโรคจิต[6] เนื่องจากยารักษาโรคจิตมีระยะเวลาออกฤทธิ์ที่เร็วกว่าและใช้ควบคุมผู้ป่วยที่มีอาการวุ่นวายมากได้ดี[7,8] ยกเว้นในรายที่อาการไม่รุนแรงและเป็น euphoric mania สามารถให้ลิเทียมเพียงตัวเดียวได้ โดยทั่วไปแล้วการให้ลิเทียมในการรักษา manic episode จะเริ่มที่ขนาด 15 มก.ต่อกก.ต่อวัน โดยแบ่งให้ 3 ครั้ง สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้ทุก 3 หรือ 4 วันเพื่อให้ได้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดอย่างน้อย 0.8 mEq/L ผู้ป่วยที่สามารถทนต่อยาได้ดีและยังไม่ตอบสนองต่อยาสามารถเพิ่มขนาดยาขึ้นได้อีก เพื่อให้ได้ระดับความเข้มข้นของยาที่ 1.2 ถึง 1.4 mEq/L แต่ต้องกระทำด้วยความระมัดระวังเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reactions) จะเกิดได้บ่อยขึ้น และมีอาการรุนแรงมากขึ้นเมื่อระดับยาสูงขึ้น

แม้ว่าลิเทียมจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมากเกี่ยวกับการรักษา bipolar disorder แต่ปัจจุบันการใช้ลิเทียมกลับมีข้อจำกัดเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจาก bipolar disorder เป็นโรคที่มีการแสดงอาการได้หลายลักษณะและมีชนิดย่อยหลายชนิด ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา เช่น ลิเทียมให้การตอบสนองที่ไม่ดีใน mixed episode[9] การตอบสนองใช้ระยะเวลาเป็นสัปดาห์ ทำให้เป็นข้อด้อยของลิเทียม โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อต้องรับรักษาเป็นผู้ป่วยในที่ต้องการให้ระยะเวลาในการรักษาสั้นที่สุดเพื่อลดค่าใช้จ่ายที่สูงกว่าการรักษาแบบผู้ป่วยนอก นอกจากนี้การตอบสนองต่อลิเทียมจะลดลงเมื่อมีจำนวนครั้งของการเกิดโรคเพิ่มขึ้น[10,11] รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ อันเกิดจากลิเทียมเองและการมี therapeutic index ที่แคบเหล่านี้ล้วนส่งผลให้มีการใช้ลิเทียมลดลงเช่นกัน ปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองของลิเทียมในผู้ป่วย mania แสดงไว้ในตารางที่ 6.2 หากผู้ป่วยมีลักษณะดังตารางที่ 6.2 แล้วควรพิจารณาเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่น ปัจจุบันการใช้ลิเทียมเพียงตัวเดียวในการรักษามีแนวโน้มลดลง ขณะที่การใช้ลิเทียมร่วมกับยาตัวอื่นมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้น

ยากันชัก

Valproate (Divalproex)

มีรายงานครั้งแรกในปี 1966 ว่า valproate มีฤทธิ์ในการรักษาอาการทางจิตเวชชนิดต่างๆ[14] นับแต่นั้นก็ได้มีการศึกษาวิจัยตามมาเป็นจำนวนมาก ผลการศึกษา

ตารางที่ 6.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาที่ใช้รักษา manic episode

ยา	มีการตอบสนองที่ดี	ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา
ลิเทียม[9-13]	- เป็น euphoric mania - มีประวัติการตอบสนองต่อลิเทียม - ไม่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย - มีการดำเนินโรคเป็น manic episode สลับกับภาวะซึมเศร้า สลับกับภาวะปกติ - มีจำนวนครั้งของการเกิดโรคเล็กน้อย - ไม่มีความผิดปกติทางประสาทวิทยา	- มีอาการอื่นร่วมด้วยเช่น depression (dysphoric mania หรือ mixed episode) - มีอาการรุนแรง - มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling - มีการเกิดโรคตลอดช่วงชีวิตมากกว่า 10 ครั้ง สำหรับ manic episode หรือตั้งแต่ 4 ครั้งขึ้นไปสำหรับภาวะซึมเศร้า - มีการเสพสารเสพติด บุคลิกภาพผิดปกติ หรืออาการโรคจิตร่วมด้วย - ไม่มีประวัติการเจ็บป่วยในครอบครัว
Valproate[9,24-27]	- มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling - เป็น mixed episode หรือ dysphoric mania - มีจำนวนครั้งของการเกิดโรคมาก - มีปัญหาการเสพสารเสพติดร่วมด้วย	- มีบุคลิกภาพผิดปกติร่วมด้วย - มีอาการรุนแรงมาก
Carbamazepine[29,30]	- มีประวัติการไม่ตอบสนองต่อลิเทียม - อาการ mania รุนแรง - มีอาการวิตกกังวล และ dysphoria - ไม่มีประวัติ bipolar disorder ในครอบครัว	- มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling - มีการเจ็บป่วยนานกว่า 10 ปี
ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่[67-69]	- การเริ่มป่วยเมื่ออายุน้อย - ไม่มีการเสพสารเสพติด - ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคจิต - มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling	

สนับสนุนว่า valproate มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania[1,15] และได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 1994 ให้เป็นยาที่ใช้รักษา manic episode ปัจจุบันนี้ valproate เป็นยาที่นิยมใช้มากตัวหนึ่งในการรักษา manic episode ซึ่งไม่เพียงแต่การใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากลิเทียมเท่านั้น แต่ยังใช้เป็นยาอันดับแรกในการรักษาอีกด้วย เมื่อเปรียบเทียบกับลิเทียมหรือ carbamazepine แล้วประสิทธิภาพในการรักษา manic episode ไม่แตกต่างกัน[16] valproate ยังได้ผลดีในการรักษาภาวะ dysphoric mania หรือ mixed episode[1,6] รวมถึง rapid cycling[17] และ manic episode ที่มีความผิดปกติของการเสพสารเสพติดร่วมด้วย[18] แสดงว่า valproate มีประสิทธิภาพที่กว้างกว่าลิเทียม นอกจากนี้ยังมี therapeutic window ที่กว้างทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยและสามารถให้ยาด้วยการเริ่มในขนาดสูงได้โดยผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี[19-21] มีการศึกษาการให้ valproate ในขนาดสูงโดยเริ่มที่ 30 มก.ต่อกก.ต่อวันใน 2 วันแรกแล้วตามด้วย 20 มก.ต่อกก.ต่อวันในวันที่ 3 ถึงวันที่ 10 ทำให้ได้ระดับยาในเลือดสูงกว่า 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ภายในวันที่ 3[21] ซึ่งเป็นระดับยาในเลือดที่ใช้ในการรักษาของ valproate นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย mania 36 ราย ที่ได้รับ valproate ขนาด 20 มก.ต่อกก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับ haloperidol ขนาด 0.2 มก.ต่อกก.ต่อวัน มีอัตราของการดีขึ้นของอาการป่วยเกิดสูงสุดใน 3 วันแรกของการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิด[20] ดังนั้นการใช้

valproate ในการรักษา manic episode จึงควรเริ่มยาในขนาดสูงโดยเริ่มที่ขนาด 20-30 มก.ต่อกก.ต่อวัน จนได้ระดับยาในเลือดที่ 45 ถึง 125 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นช่วงระดับยาที่ให้การตอบสนองได้ดี[22] ส่งผลให้ valproate มีการตอบสนองเร็วกว่าลิเทียม อีกทั้งยังอาจมีผลให้อัตราการตอบสนองดีขึ้นและช่วยรักษาอาการโรคจิต (psychotic mania) ได้ด้วย แต่มีรายงานว่า ระดับความเข้มข้นของยา valproate ในเลือดที่ต่ำกว่านี้ก็มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย bipolar spectrum disorders[23] ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นที่ต้องให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงกว่าปกติ (เช่นเดียวกับลิเทียม) เพื่อให้อาการป่วยดีขึ้นอย่างเต็มที่ แม้ว่าจะต้องเสี่ยงกับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถยอมรับได้ก็ตาม โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยมักทนต่อยา valproate ได้ดีกว่าลิเทียมและ carbamazepine อาการไม่พึงประสงค์ของ valproate ที่พบบ่อยคือ ง่วงนอน และอาการของระบบทางเดินอาหาร (คลื่นไส้ แน่นท้อง ไม่สบายท้อง อาเจียน ท้องเสีย) ซึ่งมักจะค่อยๆ ดีขึ้นและหายไปได้เอง ขณะที่อาการไม่พึงประสงค์เรื่อง น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจะพบบ่อยในการรักษาระยะต่อเนื่องและการรักษาระยะยาว

ประสิทธิภาพของ valproate ไม่ขึ้นกับจำนวนของการเกิดโรคที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้านี้ไม่ว่าจะเป็น manic episode ภาวะซึมเศร้า หรือทั้งสองภาวะ ซึ่งต่างจากลิเทียมที่หากจำนวนครั้งของการเกิดโรคที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้ายิ่งมากประสิทธิภาพก็จะยิ่งลดลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งคือการเกิดภาวะซึมเศร้า[24] กล่าวโดยสรุปคือนอกจาก euphoric mania แล้ว ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยตามตารางที่ 6.2 การพิจารณาเลือกใช้ valproate ถือเป็นแนวทางที่เหมาะสมในการรักษา ซึ่งนอกจากจะมีประสิทธิภาพดีโดยการรักษาแบบยาตัวเดียว (monotherapy) แล้ว การใช้ร่วมกับยาตัวอื่นหรือการรักษาแบบยาผสม (combination treatment) พบว่ามีประสิทธิภาพที่ดีเช่นกัน (รายละเอียดอยู่ในบทเรื่องการรักษาแบบยาผสม)

Carbamazepine

แม้ว่ามีการรายงานประสิทธิภาพของยาในการรักษา bipolar disorder ครั้งแรกมากว่า 20 ปีแล้วก็ตาม[28] แต่บทบาทของ carbamazepine ในการรักษา bipolar disorder กลับไม่เด่นชัดมากนักเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่ใช้ระเบียบวิธีวิจัยที่ดีพอ เช่น ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบที่เป็นยาหลอก ขนาดตัวอย่างน้อยเกินไป หรือการประเมินประสิทธิภาพของ carbamazepine ถูกรบกวนจากยาตัวอื่นที่ใช้ร่วมกัน อย่างไรก็ตามเมื่อได้ทำการทบทวนและรวมงานวิจัยหลายชิ้นเข้าด้วยกันแล้ว พบว่า carbamazepine มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา bipolar disorder ทั้งระยะเฉียบพลันและระยะต่อเนื่อง[29] และมีประสิทธิภาพไม่ต่างจากลิเทียมหรือ valproate ในการรักษาภาวะ mania[5] โดยมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 52 สำหรับ carbamazepine ร้อยละ 50 สำหรับลิเทียม และร้อยละ 63 สำหรับ chlorpromazine ตามลำดับ[30] เมื่อไม่นานนี้ได้มีงานวิจัยแบบสุ่มปกปิดสองด้านชิ้นแรกที่ศึกษาประสิทธิภาพของยา carbamazepine ในรูปแบบ extended-release เทียบกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder จำนวน 204 รายทั้ง manic episode และ mixed episode โดยวันแรกให้ carbamazepine ในขนาด 400 มก.ต่อวันและเพิ่มขึ้น 200 มก.ต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 1,600 มก.ต่อวัน ผลการศึกษาพบว่า carbamazepine มีอัตราการตอบสนองดีกว่ายาหลอก (ร้อยละ 42 เทียบกับร้อยละ 22) และให้การตอบสนองตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 765 ($\pm$413) มก.ต่อวัน[31] งานวิจัยอีกชิ้น[32] ที่มีรูปแบบการศึกษาเหมือนกันคือการใช้ carbamazepine เปรียบเทียบกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย mania (N=239) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ carbamazepine มีการลดลงของค่าคะแนน YMRS (Young Mania Rating Scale) และ CGI (Clinical Global Impression) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกตั้งแต่วันที่ 7 และต่อเนื่องไปตลอดระยะเวลา 3 สัปดาห์ของการศึกษา และมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 61 เทียบกับร้อยละ 29) อย่างไรก็ตาม carbamazepine ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์สูงถึงร้อยละ 90 ในสัปดาห์แรก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ dizziness (พบร้อยละ 42) somnolence (พบร้อยละ 28) และคลื่นไส้ (พบร้อยละ 23) งานวิจัยทั้งสองชิ้นนี้ทำให้ carbama-

zepine ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้เป็นยาที่ใช้ในการรักษา bipolar mania ในปลายปี ค.ศ. 2004

นอกจากประสิทธิภาพในการรักษา manic episode แล้ว ได้มีการศึกษาการตอบสนองต่อ carbamazepine ในผู้ป่วย mania ที่ตอบสนองเล็กน้อยหรือไม่ตอบสนองต่อลิเทียม[33] ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่ามีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการมีการตอบสนองต่อ carbamazepine ได้ดีกว่าลิเทียม รายละเอียดดังตารางที่ 6.2

เนื่องจาก carbamazepine ทำให้เกิด auto-induction ของกระบวนการเมตาบอลิซึม โดยเป็นการกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ 3A4 ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ชนิด oxidative ที่อยู่ในตับ และการมีความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ง่วงนอน คลื่นไส้ อาเจียน ผื่น เม็ดเลือดขาวต่ำ ดังนั้นการให้ carbamazepine จึงควรเริ่มใช้ยาที่ขนาดต่ำคือ 200 ถึง 400 มก.ต่อวัน แล้วค่อยๆ ปรับยาโดยพิจารณาจากการตอบสนองหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น โดยมีขนาดสูงสุดที่ 1,800 มก.ต่อวัน และระดับความเข้มข้นของยาในเลือดไม่เกิน 12 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แม้ว่าระดับยาในเลือดที่ 4 ถึง 12 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรจะเป็นระดับความเข้มข้นของยาสำหรับการรักษาโรคลมชักของ carbamazepine แต่สำหรับ manic episode แล้วกลับพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยาในเลือดกับขนาดยา การตอบสนองต่อการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ต่างจากลิเทียมและ valproate ที่ขนาดยาจะสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดและการตอบสนองต่อการรักษา ตลอดจนอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น และเมื่อให้ carbamazepine ติดต่อกันหลายสัปดาห์อาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาขึ้นเพื่อให้ได้การตอบสนองที่ดีอย่างต่อเนื่องเพราะการกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ 3A4 จะเพิ่มการขับ carbamazepine ออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้การใช้ carbamazepine ยังมีข้อจำกัดเกี่ยวกับปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (drug interactions) กับยาอื่น ทำให้ต้องระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น เช่น เมื่อให้ยา erythromycin หรือ valproate ร่วมกับ carbamazepine อาจทำให้เกิดภาวะเป็นพิษจาก carbamazepine ได้[34,35] อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับการมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นนั้นแม้จะพบได้แต่ก็ไม่เป็นปัญหาสำคัญเมื่อเทียบกับลิเทียมหรือ valproate[31,36]

แม้ว่าปัจจุบันจะได้รับการยอมรับให้ใช้เป็นยารักษา manic episode แต่ carbamazepine ยังถูกพิจารณาให้เป็นยาอันดับรองแทนที่จะเป็นยาอันดับแรกในการรักษาเช่นเดียวกับลิเทียมหรือ valproate เนื่องจากการใช้ยามีข้อควรพิจารณาเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย อย่างไรก็ดี carbamazepine ก็ยังเป็นยาที่มีความสำคัญในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder โดยเฉพาะในรายที่ได้รับยาตัวอื่นแล้วไม่ได้ผลหรือได้ผลไม่เต็มที่หรือไม่สามารถทนต่อยาตัวอื่นที่ได้รับอยู่ได้

Oxcarbazepine

oxcarbazepine เป็น 10-keto analogue ของ carbamazepine ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อให้เป็นยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์และปฏิกิริยาต่อกันของยาน้อยกว่า carbamazepine[37] ดังนั้นผู้ป่วยมักทนต่อยาได้ดีแม้ว่าจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ชัดเจนคือ hyponatremia (ร้อยละ 2.5) เมื่อเทียบกับ carbamazepine ก็ตาม[38] ที่สำคัญคือไม่มี auto-induction ของกระบวนการเมตาบอลิซึม ซึ่งต่างจาก carbamazepine ที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ cytochrome P450 ทำให้ปฏิกิริยาต่อกันของยาจึงเกิดขึ้นน้อยกว่า ดังนั้นการใช้ร่วมกับ valproate จึงมีความปลอดภัยมากกว่าเนื่องจาก valproate จะเพิ่มระดับ carbamazepine ในเลือดให้สูงขึ้นจนอาจเป็นอันตราย

มีการศึกษาหลายชิ้นที่แสดงให้เห็นว่า oxcarbazepine มีประสิทธิภาพในการรักษา manic episode จากการศึกษาแบบ crossover[39,40] พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการดีขึ้นโดยเฉพาะในรายที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง เมื่อเปรียบเทียบกับยาตัวอื่นแล้วพบว่า oxcarbazepine มีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับ haloperidol[41] ลิเทียม[42] และ valproate[43,44] รายละเอียดดังตารางที่ 6.3

ขนาดยาของ oxcarbazepine ที่ใช้จะสูงกว่า carbamazepine ประมาณร้อยละ 50 โดยเริ่มที่ 300 ถึง 600 มก.ต่อวันและปรับยาเพิ่มขึ้น 300 มก. ทุก 2 ถึง 3 วัน ตามการตอบสนองและการทนต่อยาได้ ขนาดยาสูงสุดอยู่ระหว่าง 900 ถึง 2,400 มก.ต่อวัน สำหรับ

ตารางที่ 6.3 งานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ oxcarbazepine ในการรักษาภาวะ mania

งานวิจัย	จำนวน	รูปแบบวิธีวิจัย	ผลการศึกษา
Emrich และคณะ 1983[39]	7	crossover มียาหลอกเป็นตัวควบคุม	ผู้ป่วย 6 ใน 7 รายมีอาการดีขึ้น
Hummel และคณะ 2002[40]	12	แบบเปิด, on-off-on design	เกือบทั้งหมดของผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นจะพบในรายที่มีอาการ mania เล็กน้อยถึงปานกลาง
Muller และ Stoll 1984[41]	20	ใช้ haloperidol เป็นตัวควบคุม	ให้ผลลดอาการ mania ได้ไม่ต่างกัน แต่ oxcarbazepine มีการออกฤทธิ์ที่เร็วกว่า
Emrich 1990[42]	52	สุ่มปกปิดสองด้านเปรียบเทียบกับลิเทียม	ค่าคะแนน mania ลดลงอย่างมีนัยสำคัญใน 2 สัปดาห์
Emrich และคณะ 1985[43]	12	สุ่มปกปิดสองด้านเปรียบเทียบกับ valproate	ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม
Reinstein และคณะ 2003[44]	57	เปิดปกปิดด้านเดียวเปรียบเทียบกับ valproate	ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน แต่ oxcarbazepine มีอาการไม่พึงประสงค์เรื่องน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นน้อยกว่า

ความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้นของยาในเลือดกับการตอบสนองทางคลินิกในการรักษา bipolar disorder ยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ

จากอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่ำ ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี และมีปฏิกิริยาต่อกันของยาน้อยกว่า อาจทำให้ oxcarbazepine มีความน่าสนใจมากกว่าเมื่อเทียบกับ carbamazepine ในการเป็นทางเลือกที่ใช้ในการรักษา manic episode รวมถึงการรักษา bipolar disorder ในระยะต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยโดยมีกลุ่มเปรียบเทียบและมีขนาดตัวอย่างมากพอเป็นสิ่งจำเป็นในการพิสูจน์ประสิทธิภาพของ oxcarbazepine ในการรักษา bipolar disorder

ยากันชักอื่นๆ

มียากันชักอีกหลายชนิดที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาในการรักษา manic episode เช่น levetiracetam, topiramate, phenytoin, zonisamide, gabapentin, tiagabine และ pregabalin แต่ข้อมูลยังมีเพียงเล็กน้อยและไม่ชัดเจน ทำให้ยังไม่สามารถสรุปถึงประสิทธิภาพของยาได้ ต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม

การค้นพบ chlorpromazine เกิดขึ้นในปี ค.ศ. 1952 หลังจากนั้นก็ได้เริ่มมีการใช้ chlorpromazine ในการรักษา งานวิจัยชิ้นแรกในการศึกษาประสิทธิภาพของ chlorpromazine ในการรักษา manic episode กระทำในปี ค.ศ. 1967[45] และเป็นยาตัวแรกที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยากับลิเทียมในการรักษา bipolar disorder Prien และคณะ[46] ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างลิเทียมกับ chlorpromazine ในการรักษาผู้ป่วย mania จำนวน 255 รายพบว่า ยิ่งผู้ป่วยมีอาการรุนแรงหรือมีอาการโรคจิต chlorpromazine ยิ่งมีประสิทธิภาพมากกว่าลิเทียมทั้งในแง่การลด hyperactivity รวมทั้งการมีอาการดีขึ้นโดยภาพรวม ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง แม้ว่าในภาพรวมลิเทียมจะมีประสิทธิภาพดีกว่า chlorpromazine เล็กน้อย แต่การดีขึ้นของอารมณ์ และความคิดไม่แตกต่างกัน ผลการศึกษานี้ทำให้เกิดการเสนอแนวคิดว่า ยารักษาโรคจิตควรใช้ในผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย รวมทั้งในรายที่ต้องการให้ผู้ป่วยเกิดการง่วงซึม (ลดอาการ hyperactivity) และควบคุมพฤติกรรมที่เป็นอันตราย กล่าวอีก

นัยหนึ่งคือ ประสิทธิภาพของลิเทียมไม่แตกต่างกับ chlorpromazine ในการใช้รักษา manic episode ที่มีอาการไม่รุนแรง แต่ในรายที่มีอาการรุนแรงและต้องการให้ผู้ป่วยสงบโดยเร็ว การใช้ chlorpromazine น่าจะเหมาะสมกว่าลิเทียม

นอกจากเป็นยารักษาโรคจิตที่มีการใช้มากที่สุดในการรักษา manic episode แล้ว[47] haloperidol ยังเป็นยารักษาโรคจิตที่ใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มากที่สุดเช่นกัน ผลการศึกษาพบว่า haloperidol เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ต่างจากลิเทียม[48,49] อีกทั้งในรายที่มีอาการรุนแรง haloperidol มีแนวโน้มการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าลิเทียม[48] และแม้ว่า haloperidol จะมีอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่แต่สำหรับประสิทธิภาพในการรักษาอาการ mania ไม่แตกต่างกันไม่ว่าจะเทียบกับ risperidone[49], olanzapine[50] หรือ quetiapine[51] ส่วนการเปรียบเทียบกับ aripiprazole นั้นพบว่า haloperidol มีประสิทธิภาพด้อยกว่าเมื่อครบ 12 สัปดาห์[52]

แพทย์จำนวนมากยังคงนิยมใช้ยารักษาโรคจิตในการรักษา manic episode เนื่องจากการออกฤทธิ์เร็วกว่าลิเทียม ควบคุมอาการวุ่นวายก้าวร้าวได้ดี และมีความปลอดภัยในการใช้มากกว่าเพราะสามารถให้ยาในขนาดกว้าง แต่จากการที่มีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพของ valproate ในการให้ยาด้วยวิธีเริ่มในขนาดสูง ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็วขณะที่มีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ ส่งผลให้มีการใช้ valproate ในการรักษา manic episode มากขึ้นและมาแทนที่ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม[20] การใช้ยารักษาโรคจิตในผู้ป่วย bipolar disorder นอกจากจะมีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ extrapyrimidal (EPS) ซึ่งอาจพบสูงถึงร้อยละ 40[53] แล้ว ยังมีข้อมูลที่แสดงว่ายากลุ่มนี้อาจทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าหรือทำให้ภาวะซึมเศร้าที่เป็นอยู่ก่อนมีอาการมากขึ้นได้[54,55] นอกจากนี้การใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานๆ อาจทำให้ความสามารถในการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยแย่ลงได้[56] ดังนั้นหากมีการใช้ยากลุ่มนี้ในการรักษา manic episode จึงควรที่หยุดยาให้เร็วเมื่อผู้ป่วยมีอาการสงบแล้ว แต่การศึกษากลับพบว่ายังคงมีการให้ยาต่อไปแม้ผู้ป่วยจะสงบ[56-59] และยังคงใช้ยาต่อเนื่องไปจนถึงการรักษาระยะยาว[56,57,60-62] อย่างไรก็ตามการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมกำลังเกิดการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มาแทนที่ซึ่งมีข้อมูลมากขึ้นเรื่อยๆ ถึงประสิทธิภาพของยากลุ่มนี้ในการรักษา manic episode หรือแม้แต่การรักษาระยะยาว ขณะที่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่ำกว่า

แม้ว่าจะมีข้อจำกัดหลายประการดังได้กล่าวมาแต่สำหรับประเทศในแถบทวีปยุโรปแล้ว ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมยังคงเป็นที่นิยมใช้อยู่มาก[63] และถือเป็นยาอันดับแรกสำหรับการรักษา manic episode ตามแนวทางการรักษาของสมาคมจิตเภสัชวิทยาอังกฤษ (British Association for Psychopharmacology)[64] ขณะที่ลิเทียมถูกใช้เป็นยาเสริมในรายที่มีประวัติการตอบสนองต่อลิเทียม และในรายที่ได้รับยารักษาโรคจิตไปแล้ว 2 สัปดาห์แต่อาการยังไม่ดีขึ้น ส่วนแนวทางการรักษาของสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน (American Psychiatric Association)[65] นั้นแนะนำให้ใช้ยารักษาโรคจิตเป็นยาเสริมสำหรับยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) (โดยเฉพาะลิเทียมและ valproate) ในการรักษา manic episode ที่มีอาการวุ่นวายมาก มีพฤติกรรมที่เป็นอันตราย หรือมีอาการโรคจิตร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม จากการสำรวจโรงพยาบาลทั้งในสหรัฐอเมริกาและยุโรปที่เป็นศูนย์กลางการรักษา bipolar disorder กลับพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคจิตขณะรับการรักษาเป็นผู้ป่วยในหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลและติดตามการรักษาไป 3 ถึง 6 เดือน จำนวนผู้ป่วยที่ยังคงได้รับยารักษาโรคจิตมีค่าใกล้เคียงกันทั้งในสหรัฐอเมริกาและยุโรป[66] ซึ่งอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยในชาวอเมริกันมีอาการของโรคที่รุนแรงเป็นอันตรายหรือมีอาการโรคจิตร่วมด้วย

กล่าวโดยสรุป แม้ว่าแนวทางการรักษาจะแนะนำให้ใช้ยารักษาโรคจิตเป็นยาเสริมสำหรับลิเทียมหรือ valproate ในการรักษา manic episode เฉพาะรายที่มีอาการรุนแรงและเป็นอันตราย หรือในรายที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย แต่ในทางปฏิบัตินั้นยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมยังคงเป็นที่นิยมใช้ในเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตาม ด้วยข้อจำกัดเรื่องอาการไม่พึงประสงค์ของยา ทำให้การใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่เริ่มเข้ามามีบทบาทแทนที่ยารักษา

โรคจิตกลุ่มเดิมเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากผลการศึกษาพบว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีและมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า

ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่

นับแต่เริ่มมีการศึกษาประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในการรักษา manic episode ในปี ค.ศ. 1997 เป็นต้นมา พบว่ายากลุ่มนี้เป็นยามีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ต่างจากยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมรวมทั้งลิเทียมและกลุ่มยากันชัก มีข้อมูลแสดงว่ามีประสิทธิภาพกว้างกว่าในการรักษา manic episode ชนิดต่างๆ เช่น euphoric mania, dysphoric mania, mixed episode และ psychotic mania อีกทั้งยังมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ทำให้ได้รับความนิยมในการใช้มากขึ้นตามลำดับ นอกจากนี้ ผู้ที่เริ่มป่วยตั้งแต่อายุน้อยไม่มีประวัติการเสพสารเสพติด และไม่เคยได้รับยารักษาโรคจิตมาก่อน มักมีการตอบสนองที่ดีต่อยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (ตารางที่ 6.2) ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ทุกตัวยกเว้น clozapine ได้รับการยอมรับว่าเป็นยาอันดับแรกในการรักษา manic episode และได้รับการยอมรับยาจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาให้เป็นยาที่ใช้ในการรักษา bipolar mania นอกจากนี้ Perlis และคณะ[70] ได้ทำ meta-analysis ของการศึกษาแบบสุ่มที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุม (placebo-controlled) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในการรักษาภาวะ mania ผลการศึกษายืนยันว่า ยาทั้ง 5 ตัว (olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone, และ aripiprazole) มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการรักษาภาวะ mania ไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาแบบตัวเดียวหรือการใช้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่

Olanzapine

olanzapine เป็นยาที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางถึงประสิทธิภาพของยาในการรักษา bipolar disorder และเป็นยาชนิดแรกในยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2000 ว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา mania โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบทั้งกับยาหลอก, ลิเทียม, valproate และ haloperidol รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 6.4

แม้ว่าจะไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของ olanzapine ในการรักษา euphoric mania โดยเฉพาะ แต่การศึกษาทุกชิ้นก็ได้รวมเอาผู้ป่วย euphoric mania ไว้จำนวนมากพอสมควร นอกจากนี้ euphoric mania ยังเป็นภาวะ mania ที่มีตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับภาวะ mania ชนิดอื่นๆ เช่น mixed episode หรือ mania ที่มีการดำเนินโรคเป็นแบบ rapid cycling จึงสรุปผลการศึกษาได้ว่า olanzapine มีประสิทธิภาพครอบคลุมถึงการรักษา euphoric mania

Tohen และคณะ[69] ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine (N=70) กับยาหลอก (N=69) ในการรักษาภาวะ mania เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ พบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate) (หมายถึงการมีค่าคะแนนของ Young Mania Rating Scale [YMRS] ลดลงมากกว่าร้อยละ 50) เท่ากับร้อยละ 49 เทียบกับร้อยละ 24 สำหรับยาหลอก นอกจากนี้การลดลงของค่าคะแนน YMRS ยังแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์แรกของการศึกษา

การศึกษาอีกชิ้น[71] ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบ olanzapine (N=55) กับยาหลอก (N=60) ในการรักษาผู้ป่วย mania 115 รายเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์พบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine มีการลดลงของค่าคะแนน YMRS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก รวมทั้งอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 65 เทียบกับร้อยละ 43) และอัตราการหายจากโรค (remission rate) (หมายถึงการมีค่าคะแนนของ YMRS ที่จุดสิ้นสุด $\leq$12 และมีค่าคะแนนของ Hamilton Rating Scale for Depression [HAM-D] $\leq$8) (ร้อยละ 61 เทียบกับร้อยละ 36, p=0.01)

Berk และคณะ[72] ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine กับลิเทียมในการรักษาผู้ป่วย mania จำนวน 30 รายเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า olanzapine (ในขนาดคงที่ 10 มก.ต่อวัน) และลิเทียม (800 มก. ต่อวัน; เฉลี่ย 0.74 mEq/L) มีประสิทธิภาพ

ตารางที่ 6.4 ประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในการวิจัยแบบสุ่มและปกปิดสองด้านสำหรับการรักษาภาวะ mania

งานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย	ขนาดยา (มิลลิกรัม/วัน, เฉลี่ย)	ระยะเวลา (สัปดาห์)	การวัดผล	ผลการศึกษา
Olanzapine					
Tohen และคณะ 1999[69]	139	Olanzapine 14.9	3	YMRS	Olanzapine > ยาหลอก
Berk และคณะ 1999[72]	30	Olanzapine 10 (fixed) ลิเทียม 0.74 mmol/l	4	BPRS	Olanzapine = ลิเทียม
Tohen และคณะ 2000[71]	115	Olanzapine 16.4	4	YMRS	Olanzapine > ยาหลอก ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1
Tohen และคณะ 2002[73]	251	Olanzapine 17.4 Valproate 1401	3	YMRS	Olanzapine > Valproate
Zajecka และคณะ 2002[74]	120	Olanzapine 14.7 Valproate 2115	3	YMRS	Olanzapine = Valproate
Tohen และคณะ 2003[50]	453	Olanzapine 5-20 Haloperidol 3-15	12	YMRS, HAM-D	Olanzapine = Haloperidol ที่ 6 และ 12 สัปดาห์
Risperidone					
Segal และคณะ 1998[49]	45	Risperidone 6 (fixed) Haloperidol 10 ลิเทียม 800-1200	4	MRS	Risperidone = Haloperidol = ลิเทียม
Hirschfeld และคณะ 2004[76]	259	Risperidone 4.1 (1-6)	3	YMRS	Risperidone > ยาหลอก
Khanna และคณะ 2005[77]	290	Risperidone (1-6)	3	YMRS	Risperidone > ยาหลอก
Smulevich และคณะ 2005[78]	438	Risperidone 4.2 (1-6) Haloperidol 7.4 (2-12)	12	YMRS	Risperidone = Haloperidol > ยาหลอก
Quetiapine					
McIntyne และคณะ 2005[51]	302	Quetiapine 559 (up to 800) Haloperidol 2-8	12	YMRS	Quetiapine = Haloperidol > ยาหลอก ที่ 3 และ 12 สัปดาห์
Bowden และคณะ 2005[80]	302	Quetiapine 586 (up to 800) ลิเทียม 0.6-1.4 mEq/L	12	YMRS	Quetiapine = ลิเทียม > ยาหลอก ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 ต่อเนื่องจนถึง 12 สัปดาห์
.Jones และคณะ 2003[81] (Pooled analysis)	604	Quetiapine 576 (up to 800) Haloperidol 2-8 ลิเทียม 0.6-1.4 mEq/L	12	YMRS	Quetiapine = Haloperidol = ลิเทียม > ยาหลอก ที่ 3 และ 12 สัปดาห์
Vieta และคณะ 2005[82] (Pooled analysis)	403	Quetiapine 575 at week 3, 598 at week 12	12	YMRS, MADRS	Quetiapine > ยาหลอก ตั้งแต่วันที่ 4 และต่อเนื่องตลอดที่ 3 และ 12 สัปดาห์
Ziprasidone					
Keck และคณะ 2003[83]	210	Ziprasidone 80-160	3	SADS-C, MRS	Ziprasidone > ยาหลอก ตั้งแต่วันที่ 2
Potkin และคณะ 2005[84]	202	Ziprasidone 80-160	3	SADS-C, MRS	Ziprasidone > ยาหลอก ตั้งแต่วันที่ 2
Aripiprazole					
Keck และคณะ 2003[87]	262	Aripiprazole 27.9 (15-30)	3	YMRS	Aripiprazole > ยาหลอก ตั้งแต่วันที่ 4
Vieta และคณะ 2005[88]	347	Aripiprazole 27.9 (15-30) Haloperidol	12	YMRS	Aripiprazole > Haloperidol
Sachs และคณะ 2006[89]	272	Aripiprazole 27.9 (15-30)	3	YMRS	Aripiprazole > ยาหลอก ตั้งแต่วันที่ 4

YMRS, Young Mania Rating Scale; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; MRS, Mania Rating Scale; HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; SADS-C, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, change version.

ในการรักษาไม่ต่างกัน

Tohen และคณะ[73] ทำการศึกษาเปรียบเทียบ olanzapine (N=125) กับ valproate (N=123) ในการรักษาภาวะ mania เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาของ olanzapine ไม่ต่างจาก valproate (ร้อยละ 55 เทียบกับร้อยละ 42) แต่มีอัตราการหายจากโรคมากกว่า (ร้อยละ 47 เทียบกับร้อยละ 34) อย่างไรก็ตาม วิธีการให้ valproate ในการศึกษานี้เป็นวิธีปกติคือ เริ่มต้นที่ขนาด 750 มก.ต่อวัน ไม่ใช่การให้โดยวิธีเริ่มในขนาดสูง (20 มก.ต่อกก.ต่อวัน) ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของ valproate ขณะที่การศึกษาอีกชิ้น[74] ซึ่งเปรียบเทียบ olanzapine (N=57) กับ valproate (N=63) ในการรักษาผู้ป่วย mania 120 ราย เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยให้ valproate ด้วยวิธีการเริ่มในขนาดสูง (20 มก.ต่อกก.ต่อวัน) พบว่าการลดลงของค่าคะแนน Mania Rating Scale (MRS) ในวันที่ 21 ของยาทั้งสองไม่แตกต่างกัน

การศึกษาเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ของ Tohen และคณะ[50] แสดงให้เห็นว่า อัตราการหายจากโรคในสัปดาห์ที่ 6 ในผู้ป่วย mania ที่ได้รับการรักษาด้วย olanzapine (N=234) เท่ากับร้อยละ 52 ซึ่งไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย haloperidol (N=219) ซึ่งมีอัตราการหายจากโรคร้อยละ 46 นอกจากนี้เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปอีก 6 สัปดาห์พบว่า อัตราการกำเริบของโรค (relapse rate) ด้วย mood episode (ทั้ง manic episode และ depressive episode) ก็ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 13 สำหรับ olanzapine เทียบกับร้อยละ 15 สำหรับ haloperidol)

จาก Cochrane reviews โดย Rendell และคณะ[75] ซึ่งได้ทบทวนการศึกษาจำนวน 6 ชิ้น[50,69,71-74] มีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 1,422 ราย ผลการศึกษาพบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการลดลงของค่าคะแนน YMRS ไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาแบบตัวเดียว (weighted mean difference [WMD]= -5.94, 95%CI -9.09 ถึง -2.80) หรือการใช้ olanzapine ร่วมกับลิเทียม หรือ valproate (WMD -4.01, 95%CI -6.06 ถึง -1.96) เมื่อเปรียบเทียบกับ valproate พบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพในการลดอาการ mania ได้ดีกว่า (standardized mean difference [SMD]= -0.29, 95%CI -0.50 ถึง -0.08) ขณะที่มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาของ olanzapine ไม่แตกต่างจาก haloperidol (relative risk [RR]= 1.03, 95%CI 0.77 ถึง 1.38) อย่างไรก็ตาม อัตราความล้มเหลวของการได้รับการรักษาจนครบตลอดระยะเวลาการศึกษามีสูง ซึ่งอาจทำให้เกิดอคติ (bias) ในการประมาณการประสิทธิภาพของยาได้

Risperidone

ประสิทธิภาพของ risperidone ในการรักษา manic episode ได้รับการศึกษาจากงานวิจัยหลายชิ้น ทั้งการรักษาแบบยาตัวเดียวและการใช้เป็นยาเสริมกับ mood stabilizers ทำให้ risperidone เป็นยาตัวที่สองของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ที่ได้รับการยอมรับในปลายปี ค.ศ. 2003 ว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar mania

งานวิจัย 4 สัปดาห์ของ Segal และคณะ[49] ในการรักษาผู้ป่วย mania 45 รายพบว่า risperidone (6 มก.ต่อวัน) มีประสิทธิภาพไม่ต่างจากลิเทียม (800-1200 มก.ต่อวัน; ค่าเฉลี่ย 0.53-0.72 mmol/l) หรือ haloperidol (10 มก.ต่อวัน)

การศึกษาของ Hirschfeld และคณะ[76] เปรียบเทียบ risperidone กับยาหลอก แสดงให้เห็นว่า risperidone (ขนาดยาเฉลี่ย 4.1 มก.ต่อวัน) มีประสิทธิภาพในการรักษาและออกฤทธิ์เร็ว โดยพบความแตกต่างของการลดลงของ YMRS ตั้งแต่วันที่ 3 และพบความแตกต่างไปตลอดระยะเวลา 3 สัปดาห์ของการศึกษาสอดคล้องกับงานวิจัยอีกชิ้นที่มีระเบียบวิธีวิจัยคล้ายกันซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ risperidone (N=146) มีการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกับยาหลอก (N=144) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์แรกและต่อเนื่องตลอดไปตลอดจนสิ้นสุดการศึกษา[77]

งานวิจัยที่ใช้ระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยแบ่งการศึกษาเป็น 2 ช่วงคือ 3 สัปดาห์แรกสำหรับการรักษาในระยะเฉียบพลัน และ 9 สัปดาห์ต่อมาสำหรับการรักษาระยะต่อเนื่องเพื่อเปรียบประสิทธิภาพของ risperidone (1-6 มก.ต่อวัน) กับ haloperidol (2-12 มก.ต่อวัน) และ

ยาหลอก ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า risperidone มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก และไม่แตกต่างจาก haloperidol ทั้ง 3 สัปดาห์แรกและ 9 สัปดาห์ต่อมา[78]

จาก Cochrane reviews โดย Rendell และคณะ[79] พบว่า การใช้ risperidone เพียงตัวเดียวของการศึกษาทั้ง 2 ชิ้น[76,78] มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการลดอาการ mania จากการประเมินโดย YMRS (WMD -5.75, 95%CI= -7.46 ถึง -4.04) รวมทั้งการตอบสนองต่อการรักษา และการหายจากโรค และมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจาก haloperidol[78]

Quetiapine

ต้นปี ค.ศ. 2004 quetiapine เป็นยาตัวที่สามในกลุ่มนี้ที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา mania โดยได้รับการพิสูจน์จากงานวิจัยขนาดใหญ่หลายชิ้น[51,80-82] ที่ใช้รูปแบบวิจัยเหมือนกันโดยเปรียบเทียบ quetiapine กับยาหลอกและยาชนิดอื่น (haloperidol หรือลิเทียม) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ทำการประเมินประสิทธิภาพของยาเมื่อครบ 3 และ 12 สัปดาห์ ในงานวิจัยนี้ขนาดของ quetiapine สามารถให้ได้สูงสุดถึง 800 มก.ต่อวัน

งานวิจัยชิ้นแรก[51] แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย bipolar mania ที่ได้รับ quetiapine (N=102) มีการลดลงของค่า YMRS มากกว่ายาหลอก (N=101) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่วันที่ 4 และวันที่ 7 และลดลงอย่างต่อเนื่องไปจนครบ 21 วัน และ 84 วันตามลำดับ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ quetiapine ยังมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ายาหลอกเมื่อครบ 84 วัน ขณะที่ประสิทธิภาพของ quetiapine ไม่ต่างจาก haloperidol (N=99)

งานวิจัยชิ้นที่สอง[80] เป็นการเปรียบเทียบ quetiapine (N=107) กับลิเทียม (N=98) และยาหลอก (N=97) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ quetiapine มีการลดลงของ YMRS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตั้งแต่วันที่ 7 และ ต่อเนื่องไปจนครบ 21 วัน และ 84 วัน นอกจากนี้ quetiapine ยังมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่ายาหลอกเมื่อครบ 21 วัน (ร้อยละ 53 เทียบ กับร้อยละ 27) และ 84 วัน (ร้อยละ 72 เทียบกับร้อยละ 41) ตามลำดับ โดยไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพยาระหว่าง quetiapine กับลิเทียม

จากการรวบรวมข้อมูลของงานวิจัยสองชิ้นข้างต้นเข้าด้วยกันพบว่า quetiapine มีประสิทธิภาพแตกต่างจากยาหลอก ตั้งแต่วันที่ 4 ของการรักษาและแตกต่างเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ เมื่อครบ 21 วันและ 84 วันตามลำดับ โดยไม่ได้ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้า หรือทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคตลอดระยะเวลาการศึกษา ขณะที่ประสิทธิภาพของ quetiapine เมื่อเทียบกับ haloperidol หรือลิเทียมไม่แตกต่างกัน[81] เมื่อพิจารณาในแง่ของการหายเป็นปกติ (มีค่า YMRS $\leq$12 และ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS] $\leq$10) พบว่า ที่ 3 สัปดาห์ quetiapine มีอัตราการหายจากโรคมากกว่ายาหลอก และที่ 12 สัปดาห์ก็เช่นเดียวกัน โดยขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้รักษาคือ 575 มก.ต่อวันใน 3 สัปดาห์แรกและ 598 มก.ต่อวันใน 12 สัปดาห์[82]

Ziprasidone

Keck และคณะ[83] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ทั้งชนิด mania หรือ mixed จำนวน 210 รายพบว่า กลุ่มที่ได้รับ ziprasidone (160 มก.ต่อวันภายใน 2 วัน หลังจากนั้นปรับยาให้อยู่ระหว่าง 80-160 มก.ต่อวัน) มีการลดลงของอาการ mania อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ภายในวันที่ 2 และลดลงอย่างต่อเนื่อง ตลอดระยะเวลา 3 สัปดาห์ของการศึกษา ผลการศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนด้วยการศึกษาของ Potkin และคณะ[84] ซึ่งมีรูปแบบการวิจัยเหมือนกันโดยพบว่า ziprasidone ออกฤทธิ์ในการลดอาการ mania ได้เร็วตั้งแต่วันที่ 2 และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี

แม้ว่าจะมีงานวิจัยที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ ziprasidone ในการรักษา manic episode แต่กลับมีรายงานว่า ziprasidone อาจมีความสัมพันธ์กับการทำให้เกิด manic episode หรือภาวะ hypomania ได้ เช่น Baldessano และคณะ[85] ได้รายงานเป็นครั้งแรกถึงผู้ป่วย 4 รายที่มีอาการของ mania ภายหลังการได้รับยา ziprasidone และเร็วๆ นี้ Keating และคณะ[86] ได้รายงานเพิ่มเติมผู้ป่วยอีก 2 รายที่เกิดอาการ mania เกิดขึ้นหลังจากได้รับ ziprasidone รวมกับการรายงานในอดีต ทั้งสิ้น 14 รายโดย 9 รายเกิดอาการ mania ใน

ช่วงของ depressive episode และ 8 รายเคยได้รับยาแก้ซึมเศร้าในอดีตหรือยังคงได้รับยาอยู่ในขณะที่ได้รับ ziprasidone สมมติฐานของการทำให้เกิด manic episode ของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ต่อ serotonin และ noradrenalin จากการที่มีสัดส่วนของ 5-HT2a ต่อ D_2 receptor blockade สูง โดย ziprasidone อาจมีแนวโน้มในการกระตุ้นให้เกิด manic episode ได้มากกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน[85] ดังนั้น การใช้ ziprasidone ในการรักษา bipolar disorder ควรระมัดระวังการใช้หากผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้าหรืออยู่ในระยะของ depressive episode อย่างไรก็ดีในปี ค.ศ. 2004 ziprasidone ก็ได้รับการยอมรับให้เป็นยาที่ใช้รักษา manic episode

Aripiprazole

aripiprazole เป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวล่าสุดที่ได้รับการยอมรับให้เป็นยาที่ใช้รักษา manic episode จากการศึกษาพบว่า aripiprazole ขนาด 30 มก. ต่อวัน (ลดขนาดเป็น 15 มก.ต่อวัน หากจำเป็นเพื่อการทนต่อยาได้) มีประสิทธิภาพในการลดอาการ mania ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่วันที่ 4 โดยผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ไม่มีผลต่อการมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ไม่ทำให้เกิดการเพิ่มของระดับ prolactin และไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ขนาดยาเฉลี่ยของ aripiprazole เท่ากับ 27.9 มก.ต่อวัน[87]

การศึกษาเปรียบเทียบ aripiprazole กับ haloperidol ในผู้ป่วย 347 รายพบว่า ไม่เพียงแต่จะมีประสิทธิภาพในการรักษาเท่านั้น แต่กลุ่มที่ได้รับ aripiprazole ยังมีการตอบสนองที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 12[88] แม้การศึกษาจะชี้ให้เห็นว่า aripiprazole มีประสิทธิภาพในการรักษา manic episode ดีกว่า haloperidol แต่คงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันเนื่องจากยารักษาโรคจิตตัวอื่นๆ ที่มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ haloperidol ไม่พบความแตกต่างกันของประสิทธิภาพยาในการรักษา

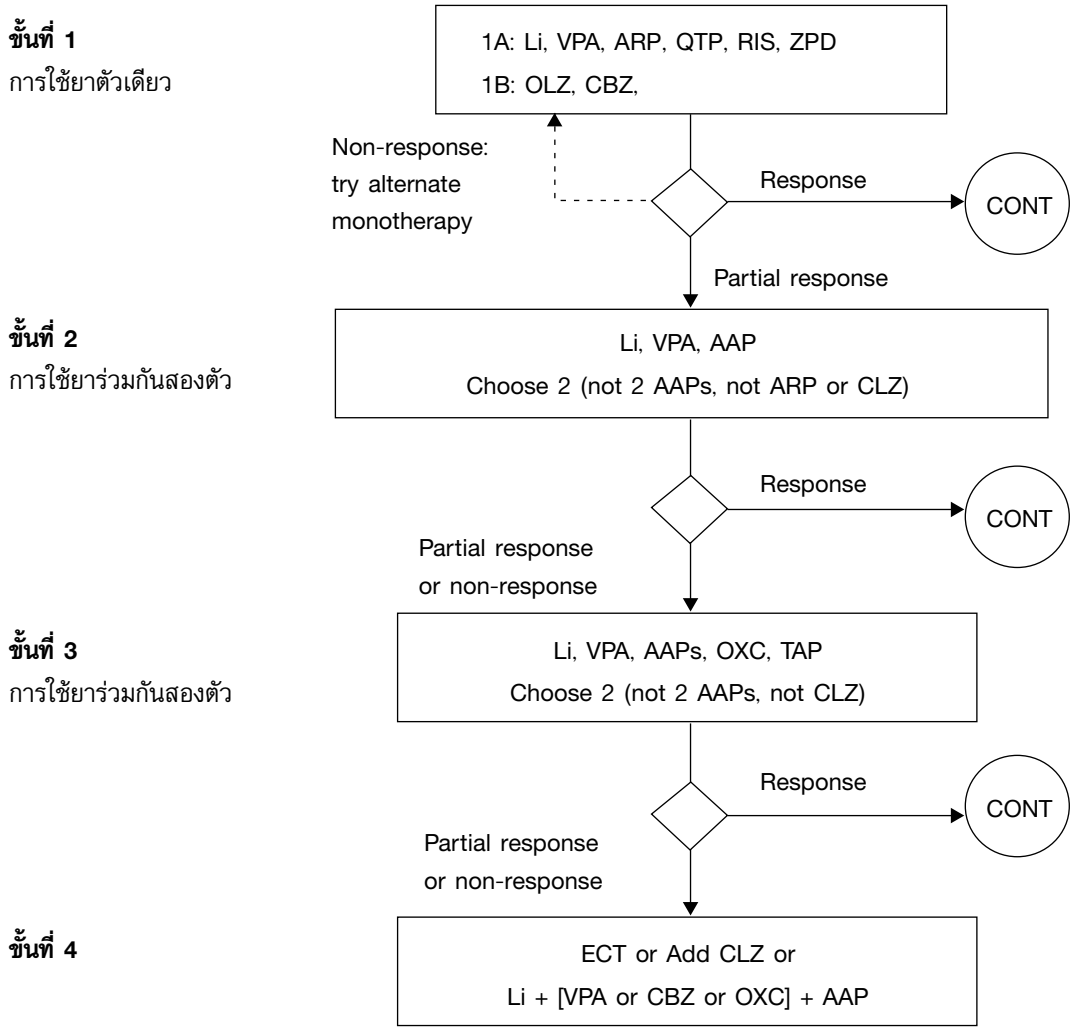
Sachs และคณะ[89] ศึกษาประสิทธิภาพของ aripiprazole เทียบกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย bipolar I disorder ที่มาด้วย manic episode หรือ mixed episode จำนวน 272 รายเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ผลการศึกษาสอดคล้องกันกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Keck และคณะ[87] คือ การลดลงของค่าคะแนน YMRS ในกลุ่มที่ได้รับ aripiprazole แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตั้งแต่วันที่ 4 และแตกต่างอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลา 3 สัปดาห์ของการศึกษา เมื่อถึงจุดสิ้นสุดการศึกษา (endpoint) กลุ่มที่ได้รับ aripiprazole มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 53 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอัตราการตอบสนองเพียงร้อยละ 32

Clozapine

นับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1977 เป็นต้นมา มีการรายงานการใช้ clozapine ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder โดย clozapine มีประสิทธิภาพในการรักษา manic episode ทั้งที่มีและไม่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย Zarate และคณะ[90] ได้ทำ meta-analysis พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder มีการตอบสนองที่ดีต่อ clozapine โดย manic episode (ทั้งชนิด euphoric, ชนิด mixed หรือชนิดที่มีอาการโรคจิต) มีการตอบสนองดีกว่าภาวะซึมเศร้า นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียม ยากันชักหรือยารักษาโรคจิตมีการตอบสนองต่อ clozapine (ขนาด 558 มก.ต่อวัน) ถึงร้อยละ 72[91] อย่างไรก็ตาม clozapine ไม่ใช่ยาที่ใช้เป็นอันดับแรกหรือแม้แต่เป็นยาอันดับรองก็ตามในการรักษาเนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น agranulocytosis แต่จะใช้เป็นยาเสริมเฉพาะในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเมื่อให้การรักษาด้วยยาชนิดอื่นอย่างเต็มที่แล้วเท่านั้น

ขั้นตอนการใช้ยาในการรักษา Euphoric mania

ในที่นี้จะขอยกตัวอย่างขั้นตอนการใช้ยาในการรักษา euphoric mania ของ Texas Implementation of Medication Algorithms (TIMA)[92] ซึ่งแบ่งขั้นตอนในการรักษา euphoric mania ไว้ 4 ขั้นตอน รายละเอียดดังแสดงในภาพที่ 6.1



ภาพที่ 6.1 *ขั้นตอนสำหรับการรักษา euphoric mania*[92]

อักษรย่อ: *AAP = atypical antipsychotics, ARP = aripiprazole, CBZ = carbamazepine, CLZ = clozapine, ECT = electroconvulsive therapy, Li = ลิเทียม, OLZ = olanzapine, OXZ = oxcarbazepine, QTP = quetiapine, RIS = risperidone, TAP = typical antipsychotic, VPA = valproate, ZPD = ziprasidone,*

บทสรุป

ลิเทียม, valproate และ carbamazepine (อาจรวม oxcarbazapine ด้วย) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา manic episode อดีตที่ผ่านมายาดังกล่าวเป็นยาที่นิยมใช้ ปัจจุบันนี้แม้ยังคงมีการใช้ยาเหล่านี้อยู่ แต่ความนิยมเริ่มลดลง เนื่องจากยาดังกล่าวมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ลดลงโดยเฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรง ยามีการออกฤทธิ์ที่ค่อนข้างช้า (โดยเฉพาะลิเทียม) ทำให้ควบคุมอาการในระยะเฉียบพลันได้ไม่ดี มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ผู้ป่วยทนต่อยาได้ไม่ดี (ยกเว้น valproate ที่ยังนิยมใช้ในการรักษาอยู่เนื่องจากเป็นยามีประสิทธิภาพดีมีการออกฤทธิ์ที่ค่อนข้างเร็ว) การพัฒนายาใหม่เพื่อใช้ในการรักษา manic episode โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่

ทำให้เกิดยาอันดับแรกในการรักษา manic episode เพิ่มขึ้นมาก เนื่องจากผลการศึกษาพบว่ายาในกลุ่มนี้ทุกตัวยกเว้น clozapine มีประสิทธิภาพดี มีการออกฤทธิ์ที่รวดเร็วระหว่าง 2-7 วัน ทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาที่เร็ว นอกจากนี้ยังมีความปลอดภัยสูง ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีเมื่อเทียบกับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมทำให้ปัจจุบันยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่เป็นยาที่ได้รับความนิยมเพิ่มขึ้นมาก โดยยาในกลุ่มนี้ทุกตัวยกเว้น clozapine ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาให้ใช้เป็นยารักษา manic episode อย่างไรก็ตาม ในการรักษา manic episode นอกจากจะพิจารณาถึงประสิทธิภาพ อาการไม่พึงประสงค์ และความทนต่อยาได้ของผู้ป่วยแล้ว ควรพิจารณาผลการรักษาในอดีตของผู้ป่วยร่วมด้วยว่า ที่ผ่านมาผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างไร ตลอดจนค่าใช้จ่ายในการรักษา เพื่อให้การวางแผนการรักษาในปัจจุบันมีความเหมาะสมมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. 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(12):918-24.
2. 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(1):108-11.
3. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. Arch Gen Psychiatry 1991;48(10):915-21.
4. 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(3):245-52.
5. Poolsup N, Li Wan Po A, de Oliveira IR. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. J Clin Pharm Ther 2000;25(2):139-56.
6. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. New York, NY: Oxford University Press; 1990.
7. Kane JM. The role of neuroleptics in manic-depressive illness. J Clin Psychiatry 1988;49 Suppl:12-4.
8. McElroy SL, Keck PE, Jr., Strakowski SM. Mania, psychosis, and antipsychotics. J Clin Psychiatry 1996;57 Suppl 3:14-26.
9. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. Arch Gen Psychiatry 1997;54(1):37-42.
10. Maj M. Clinical prediction of response to lithium prophylaxis in bipolar patients: the importance of the previous pattern of course of the illness. Clin Neuropharmacol 1990;13 Suppl 1:S66-70.
11. 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(6):444-51.
12. Bowden CL. Efficacy of lithium in mania and maintenance therapy of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl 9):35-40.
13. Maj M, Del Vecchio M, Starace F, Pirozzi R, Kemali D. Prediction of affective psychoses response to lithium prophylaxis. The role of socio-demographic, clinical, psychological and biological variables. Acta Psychiatr Scand 1984;69(1):37-44.
14. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, Carbel S. [Neuropsychotropic action of a new anti-epileptic agent: depamide]. Ann Med Psychol (Paris) 1966;124(5):707-10.

15. 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(1):62-8.

16. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 2003(1):CD004052.

17. Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. J Clin Psychiatry 1995;56 Suppl 3:25-30.

18. Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1995;56 Suppl 3:19-24.

19. Keck PE, Jr., McElroy SL, Tugrul KC, Bennett JA. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. J Clin Psychiatry 1993;54(8):305-8.

20. 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(4):142-6.

21. 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(12):815-8.

22. 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(6):765-70.

23. Jacobsen FM. Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. J Clin Psychiatry 1993;54(6):229-34.

24. 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(8):1264-6.

25. 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.

26. 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.

27. 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(4):530-6.

28. Ballenger JC, Post RM. Therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: a preliminary report. Commun Psychopharmacol 1978;2(2):159-75.

29. Hirschfeld RM, Kasper S. A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2004:1-16.

30. McElroy SL, Keck PE, Jr. Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania. Biol Psychiatry 2000;48(6): 539-57.

31. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. J Clin Psychiatry 2004;65(4):478-84.

32. Weisler RH, Keck PE, Jr., Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2005;66(3):323-30.

33. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. Psychiatry Res 1987;21(1): 71-83.

34. Ketter TA, Post RM, Worthington K. Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine. Part I. J Clin Psychopharmacol 1991;11(3):198-203.

35. Ketter TA, Post RM, Worthington K. Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine. Part II. J Clin Psychopharmacol 1991;11(5):306-13.

36. Hogan RE, Bertrand ME, Deaton RL, Sommerville KW. Total percentage body weight changes during add-on therapy with tiagabine, carbamazepine and phenytoin. Epilepsy Res 2000;41(1):23-8.

37. Lloyd P, Flesch G, Dieterle W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. Epilepsia 1994;35 Suppl 3:S10-3.

38. Smith PE. Clinical recommendations for oxcarbazepine. Seizure 2001;10(2):87-91.

39. Emrich HM, Altmann H, Dose M, von Zerssen D. Therapeutic effects of GABA-ergic drugs in affective disorders. A preliminary report. Pharmacol Biochem Behav 1983;19(2):369-72.

40. Hummel B, Walden J, Stampfer R, Dittmann S, Amann B, Sterr A, et al. Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbazepine in an open trial with an on-off-on design. Bipolar Disord 2002;4(6):412-7.

41. Muller AA, Stoll KD. Carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of manic syndrome: studies in Germany. In: Emrich HM, Okuma T, Muller AA eds. Anticonvulsants in Affective Disorders. Amsterdam, the Netherlands: Excerpta Medica; 1984:139-47.

42. Emrich HM. Studies with oxcarbazepine (Trileptal) in acute mania. Int Clin Psychopharmacol 1990;5(suppl):83-8.

43. Emrich HM, Dose M, von Zerssen D. The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders. J Affect Disord 1985;8(3):243-50.

44. Reinstein MJ, Sonneneberg JG, Hedberg TG, Jones LE, Reyngold R. Oxcarbazepine versus divalproex sodium for the continuing treatment of mania. Clin Drug Invest 2003;23(10):671-7.

45. Klein DF. Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects. Arch Gen Psychiatry 1967;16(1):118-26.

46. Prien RF, Caffey EM, Jr., Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. Arch Gen Psychiatry 1972;26(2):146-53.

47. Chou JC, Zito JM, Vitrai J, Craig TJ, Allingham BH, Czobor P. Neuroleptics in acute mania: a pharmacoepidemiologic study. Ann Pharmacother 1996;30(12):1396-8.

48. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. J Affect Disord 1980;2(4):279-88.

49. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. Clin Neuropharmacol 1998;21(3):176-80.

50. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. Arch Gen Psychiatry 2003;60(12):1218-26.

51. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15(5):573-85.

52. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. Br J Psychiatry 2005;187:235-42.

53. Hunt N, Silverstone T. Tardive dyskinesia in bipolar affective disorder: a catchment area study. Int Clin Psychopharmacol 1991;6(1):45-50.

54. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1980;13(4):156-67.

55. Krakowski M, Czobor P, Volavka J. Effect of neuroleptic treatment on depressive symptoms in acute schizophrenic episodes. Psychiatry Res 1997;71(1):19-26.

56. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. Arch Gen Psychiatry 1990;47(12):1106-11.

57. Sernyak MJ, Griffin RA, Johnson RM, Pearsall HR, Wexler BE, Woods SW. Neuroleptic exposure following inpatient treatment of acute mania with lithium and neuroleptic. Am J Psychiatry 1994;151(1):133-5.

58. Soares JC, Barwell M, Mallinger AG, Kupfer DJ, Frank E. Adjunctive antipsychotic use in bipolar patients: an open 6-month prospective study following an acute episode. J Affect Disord 1999;56(1):1-8.

59. Zarate CA, Jr., Tohen M. Antipsychotic drug treatment in first-episode mania: a 6-month longitudinal study. J Clin Psychiatry 2000;61(1):33-8.

60. Verdoux H, Gonzales B, Takei N, Bourgeois M. A survey of prescribing practice of antipsychotic maintenance treatment for manic-depressive outpatients. J Affect Disord 1996;38(2-3):81-7.

61. Denicoff KD, Sollinger AB, Frye MA, Ali SO, Smith-Jackson EE, Leverich GS, et al. Neuroleptic exposure in bipolar outpatients in a research setting. Compr Psychiatry 2000;41(4):248-52.

62. Levine J, Chengappa KN, Brar JS, Gershon S, Yablonsky E, Stapf D, et al. Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. Bipolar Disord 2000;2(2):120-30.

63. Licht RW. Drug treatment of mania: a critical review. Acta Psychiatr Scand 1998;97(6):387-97.

64. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2003;17(2):149-73.

65. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 2002;159(Suppl 4):1-50.

66. Cookson J. Use of antipsychotic drugs and lithium in mania. Br J Psychiatry 2001;178(Suppl 41):S148-56.

67. Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, Calabrese J, Chengappa R, Keck PE, Jr., et al. Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. J Clin Psychopharmacol 2003;23(4):370-6.

68. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. J Affect Disord 2003;73(1-2):155-61.

69. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. Am J Psychiatry 1999;156(5):702-9.

70. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE. Atypical Antipsychotics in the Treatment of Mania: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. J Clin Psychiatry 2006;67(4):509-16.

71. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzipine HGGW Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000;57(9):841-9.

72. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 1999;14(6):339-43.

73. 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(6):1011-7.

74. Zajecka 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(12):1148-55.

75. Rendell JM, Gijsman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. Olanzapine alone or in combination for acute mania. Cochrane Database Syst Rev 2003(3):CD004040.

76. Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2004;161(6):1057-65.

77. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: double-

blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry 2005;187:229-34.

78. Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15(1):75-84.
79. Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes GR. Risperidone alone or in combination for acute mania. Cochrane Database Syst Rev 2006(1):CD004043.
80. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66(1): 111-21.
81. Jones M, Huizar K. Quetiapine Monotherapy for Acute Mania Associated With Bipolar Disorder (STAMP 1 and STAMP 2). Presented at the Fifth International Conference on Bipolar Disporder, Pittsburgh, PA, June 12-14, 2003.
82. Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. Curr Med Res Opin 2005;21(6):923-34.
83. Keck PE, Jr., Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Am J Psychiatry 2003;160(4):741-8.
84. Potkin SG, Keck PE, Jr., Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in Acute Bipolar Mania: A 21-Day Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Replication Trial. J Clin Psychopharmacol 2005;25(4):301-10.
85. Baldassano CF, Ballas C, Datto SM, Kim D, Littman L, O'Reardon J, et al. Ziprasidone-associated mania: a case series and review of the mechanism. Bipolar Disord 2003;5(1):72-5.
86. Keating AM, Aoun SL, Dean CE. Ziprasidone-associated mania: a review and report of 2 additional cases. Clin Neuropharmacol 2005;28(2):83-6.
87. Keck PE, Jr., Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. Am J Psychiatry 2003;160(9):1651-8.
88. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. Br J Psychiatry 2005;187:235-42.
89. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. J Psychopharmacol 2006;20(4): 536-46.
90. Zarate CA, Jr., Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. J Clin Psychiatry 1995;56(9):411-7.
91. Calabrese JR., Kimmel SE, Woyshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. Am J Psychiatry 1996;153(6):759-64.
92. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2005;66(7):870-86.

บทที่ 7

การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania

ธวัชชัย ลีฬหานาจ

- บทนำ
- ลักษณะของทางคลินิก
- การดำเนินโรค
- การฆ่าตัวตายและการใช้สารเสพติด
- หลักทั่วไปในการรักษา
- ลิเทียม
- ยากันชัก
  - Valproate
  - Carbamazepine
  - Lamotrigine
- ยารักษาโรคจิต
  - Olanzapine
  - Risperidone
  - Quetiapine
  - Ziprasidone
  - Aripiprazole
  - Clozapine
- การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า
- ขั้นตอนการใช้ยา
- บทสรุป

การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania

บทนำ

ภาวะ mixed episode (หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า mixed mania) และ dysphoric mania จัดเป็นกลุ่มย่อยของ bipolar disorder ที่พบได้พอสมควร โดยมีความชุกระหว่างร้อยละ 14 ถึง 67 ขึ้นกับนิยามที่ใช้ในการศึกษา[1] จากการติดตามผู้ป่วย bipolar disorder เป็นเวลา 1 ปีพบว่าเกิด mixed episode ขึ้นร้อยละ 33 และหากคิดเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าเกิดขึ้นร่วมกับอาการ mania (mixed episode รวมกับภาวะ dysphoric mania) พบสูงถึงร้อยละ 40[2] ผู้ป่วย mixed episode มีอัตราการฆ่าตัวตายสูงกว่า manic episode และ depressive episode (bipolar depression หรือ major depressive episode)[3] มีการตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีนักเมื่อเทียบกับภาวะ euphoric (classical) mania, ภาวะ hypomania และ depressive episode จึงต้องได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมอดีตที่ผ่านมามีการศึกษา mixed episode และ dysphoric mania ไม่มากนัก ทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษามีอยู่อย่างจำกัด อย่างไรก็ดี ปัจจุบันนี้การตระหนักถึง mixed episode และ dysphoric mania มีมากขึ้นตามลำดับ และมียาใหม่ที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) แม้จะมีข้อมูลเกี่ยวกับ mixed episode และ dysphoric mania มากขึ้น ตลอดจนมีแนวทางการรักษาที่มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น แต่การรักษาภาวะดังกล่าวยังคงเป็นสิ่งที่ท้าทาย และต้องการความรอบคอบในการวางแผนรักษา

ลักษณะทางคลินิก

ภาวะ mixed episode พบได้บ่อยในเพศหญิง[1] และพบภาวะโรคร่วม (comorbidity) ของแอลกอฮอล์และโรคทางกายได้บ่อย[4] ผู้ป่วย mixed episode มีการเกิด depressive episode ในอดีตที่ผ่านมามากกว่าผู้ป่วย euphoric mania[5] นอกจากนี้ครอบครัวยังมีประวัติของ depressive episode มากกว่า manic episode[6] ตามเกณฑ์การวินิจฉัย ของ DSM-IV mixed episode หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการครบเกณฑ์วินิจฉัยทั้ง manic episode และ depressive episode ในเวลาเดียวกัน (ยกเว้นระยะเวลาของการเกิดโรค) ตลอดระยะเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ (ดูรายละเอียดในบทที่ 1) ขณะที่ภาวะ dysphoric mania หมายถึงภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการของ manic episode ร่วมกับมีอาการของ depressive episode บางส่วนโดยยังไม่ครบเกณฑ์วินิจฉัยโรคของ depressive episode แม้ว่าใน DSM-IV จะไม่มีเกณฑ์วินิจฉัยภาวะ dysphoric mania แต่ในเวชปฏิบัติยังคงมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีลักษณะอาการของภาวะ dysphoric mania ซึ่งแพทย์ผู้รักษาต้องให้การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องเพื่อจะได้เลือกใช้ยาให้เหมาะสมต่อไป แม้ลักษณะอาการของ mixed episode บางส่วนจะคล้ายกับภาวะ euphoric mania แต่ก็มีความแตกต่างกันอยู่ไม่น้อย เมื่อเปรียบกับ euphoric mania พบว่า mixed episode มีอารมณ์ซึมเศร้า วิตกกังวล อารมณ์หงุดหงิด (irritability) สูงกว่า ขณะที่อาการคิดว่าตนเองยิ่งใหญ่ (grandiosity), euphoria, การนอนลดลง, uncooperativeness, conceptual disorganization และ excitement มีน้อยกว่า[7,8] ตารางที่ 7.1 เป็นการเปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะอาการของภาวะ mixed mania กับภาวะ euphoric mania

การดำเนินโรค

ผู้ป่วย mixed episode มีอาการดีขึ้นที่ช้ากว่าและมีการกลับเป็นซ้ำที่เร็วกว่า manic episode และ

ตารางที่ 7.1 ความแตกต่างของลักษณะอาการของ mixed episode กับ euphoric mania (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)

อาการของ mixed episode	อาการของ euphoric mania
อาการ mania วิตกกังวลมาก (severe anxiety), กระวนกระวาย (agitation), ก้าวร้าว (hostility), somatization, apparent distress, cognitive impairment, อารมณ์หงุดหงิด (irritable mood) **อาการซึมเศร้า** อ่อนเพลียหรือไม่มีเรี่ยวแรง, รู้สึกว่าไม่มีใครช่วยเหลือได้ (helplessness), รู้สึกสิ้นหวัง (hopelessness), รู้สึกว่าตนเองไร้ค่า (worthlessness) หรือรู้สึกผิด (guilt) อย่างไม่เหมาะสม	• คิดว่าตนเองยิ่งใหญ่ (grandiosity), self-esteem สูงขึ้น • พูดเร็วและพูดมากกว่าปกติ • อารมณ์เป็นแบบ euphoria • ความต้องการนอนลดลง • วอกแวก (distractibility) • ความคิดแล่นเร็ว (flight of ideas) • หมกมุ่นอย่างมากกับกิจกรรมที่ทำให้เพลิดเพลิน แต่มีโอกาสสูงที่จะก่อให้เกิดความยุ่งยากตามมา

depressive episode จากการศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder จำนวน 172 รายเป็นเวลา 5 ปี พบว่าผู้ป่วยที่มี mixed episode และภาวะ rapid cycling ใช้เวลาถึง 17 สัปดาห์กว่าที่อาการจะกลับเป็นปกติ ขณะที่ผู้ป่วย euphoric mania และผู้ป่วย depressive episode ใช้เวลาเพียง 6 สัปดาห์และ 11 สัปดาห์ตามลำดับ นอกจากนี้เมื่อติดตามต่อเป็นเวลา 6 เดือนนับจากการเกิดโรคพบว่า ผู้ป่วยที่มีการเกิดโรคครั้งล่าสุดเป็น manic episode มีการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 20 หากการเกิดโรคครั้งล่าสุดเป็น depressive episode มีการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 33 ขณะที่ mixed episode และภาวะ rapid cycling มีการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 36[10]

การฆ่าตัวตายและการใช้สารเสพติด

การพยายามฆ่าตัวตายพบในผู้ป่วย mixed episode ได้บ่อยกว่า euphoric mania[3,11] จากการศึกษาของ Tondo และคณะ[3] พบว่า ผู้ป่วย mixed episode มีอัตราการฆ่าตัวตายร้อยละ 29 ขณะที่ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มี depressive episode มีการฆ่าตัวตายร้อยละ 20 และมีการฆ่าตัวตายเพียงร้อยละ 2 ในผู้ป่วย euphoric mania นอกจากนี้ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีความผิดปกติร่วมของแอลกอฮอล์และสารเสพติดมีการฆ่าตัวตายสูงขึ้น โดย mixed episode ที่มีภาวะโรคร่วมของแอลกอฮอล์และสารเสพติดมีการฆ่าตัวตายร้อยละ 38 เทียบกับร้อยละ 33 ของผู้ป่วย bipolar I disorder ทั้งหมดและร้อยละ 30 ของผู้ป่วย bipolar I disorder ที่ไม่ได้เป็น mixed episode

หลักทั่วไปในการรักษา

แม้ mixed episode และ dysphoric mania มีอาการไม่เหมือนกันทั้งหมด แต่เป็นที่ยอมรับว่าแนวทางการรักษาทั้ง 2 ภาวะดังกล่าวเหมือนกัน ดังนั้นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา mixed episode สามารถใช้รักษาภาวะ dysphoric mania ได้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาโดยตรงของยาที่ใช้ในการรักษา mixed episode ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาจึงมีเพียงเล็กน้อยและเป็นข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อยของการศึกษายาที่ใช้ในการรักษา manic episode ที่รวมผู้ป่วยทั้ง euphoric mania, mixed episode และ dysphoric mania ดังนั้นความแตกต่างของประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวในการรักษา mixed episode จึงไม่สามารถบอกได้ว่ายาตัวใดมีประสิทธิภาพที่ดีกว่ากัน

ดังได้กล่าวมาก่อนแล้วว่า บ่อยครั้งที่ mixed episode และ dysphoric mania ไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือได้รับการวินิจฉัยผิด ดังนั้นขั้นตอนแรกของการรักษาและเป็นขั้นตอนที่สำคัญมากคือต้องวินิจฉัยภาวะดังกล่าวให้ได้ก่อน นอกจากนี้ต้องทำการคัดกรองความผิดปกติร่วมซึ่งพบได้บ่อย เช่น ปัญหาการใช้แอลกอฮอล์และ

สารเสพติด

นอกจาก depressive episode และภาวะ rapid cycling แล้ว mixed episode เป็นอีกภาวะหนึ่งของ bipolar disorder ที่การรักษาค่อนข้างยาก มีการศึกษาถึงลักษณะการใช้ยาในการรักษา mixed episode พบว่าการรักษาเน้นไปที่อาการซึมเศร้าที่เกิดขึ้นร่วมกับอาการ mania เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดการเปลี่ยนขั้วเป็น depressive episode ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาแก้ซึมเศร้าร่วมด้วย[12] และยังคงได้รับยาแก้ซึมเศร้าต่อไปแม้ว่าจะออกจากโรงพยาบาลไปแล้ว[13] อย่างไรก็ตาม แนวทางการรักษาไม่แนะนำการใช้ยาแก้ซึมเศร้าร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) หรือใช้ร่วมกับยารักษาโรคจิตในการรักษาผู้ป่วย mixed episode เนื่องจากไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่าเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ทั้งยังอาจทำให้อาการโรคแย่ลงอีกด้วย ดังนั้นผู้ป่วยที่มาด้วย mixed episode ควรที่จะหยุดยาแก้ซึมเศร้าหากผู้ป่วยกินยาชนิดนี้อยู่ หรืองดการใช้ยาแก้ซึมเศร้าหากผู้ป่วยยังไม่ได้รับยาแก้ซึมเศร้า หลักในการรักษาดังตารางที่ 7.2

ลิเทียม

การศึกษาประสิทธิภาพของลิเทียม (lithium) ในการรักษา mixed episode และ dysphoric mania มีไม่มากนัก ลิเทียมเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา euphoric mania แต่ใน mixed episode และ dysphoric mania นั้นกลับให้ผลการรักษาที่ไม่ดีนัก[14] การศึกษาของ Freeman และคณะ[15] พบว่าการมี mixed episode เป็นปัจจัยของการไม่ตอบสนองต่อลิเทียม สอดคล้องกับการศึกษาของ Clothier และคณะ[16] ซึ่งพบว่าผู้ป่วย manic episode 27 รายที่มีค่าคะแนนของอาการซึมเศร้าสูงมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดีต่อลิเทียม อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Goldberg และคณะ[17] กลับไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาในการหายจากโรค (remission) ของยาทั้ง 3 ตัวคือ ลิเทียม valproate และ carbamazepine ในการรักษาทั้ง mixed episode (N=70) และ euphoric mania (N=50) โดยพบว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดการตอบสนองที่ดีและรวดเร็วของยา 3 ตัวนี้คือความเร็ว (ระยะเวลา) ของการที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดถึงระดับการรักษา ซึ่งหากสามารถให้ยาถึงระดับที่ใช้ในการรักษาได้อย่างรวดเร็ว ประสิทธิภาพในการรักษาของยา 3 ตัวจะไม่ต่างกัน สำหรับลิเทียมแล้วระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ 1.2 mEq/L จึงจะเป็นระดับยาที่มีประสิทธิภาพเท่ากับ valproate และ carbamazepine แต่การให้ลิเทียมขนาดสูงที่เร็วเกินไปทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reaction) ได้มากและผู้ป่วยอาจทนยาไม่ได้ ทำให้การใช้ลิเทียมในการรักษาผู้ป่วย mixed episode ไม่ได้ผลเท่ากับยาตัวอื่น นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ระดับลิเทียมในเลือดถึงระดับที่ใช้ในการรักษาแล้วแต่ผลการตอบสนองที่ไม่ดี การเพิ่มยาทำให้อารมณ์คงที่เข้าไปอีกหนึ่งตัวช่วยทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างรวดเร็ว สอดคล้องกับการศึกษาของ Frye และคณะ[18,19] ที่พบว่า การใช้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine ในการรักษา mixed episode ให้ผลการตอบสนองที่เร็วกว่าการใช้ลิเทียมเพียงอย่างเดียว

ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของลิเทียมในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ mixed episode นั้นมีน้อยมาก จากการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 2.5 ปีพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย ไม่มีภาวะโรคร่วม

ตารางที่ 7.2 หลักในการรักษา mixed episode และ dysphoric mania

1. วินิจฉัยให้ถูกต้อง
2. หาภาวะโรคร่วม เช่น แอลกอฮอล์หรือสารเสพติด โรคทางกาย และให้การรักษาที่เหมาะสม
3. ระวังการฆ่าตัวตาย
4. งดการใช้ยาแก้ซึมเศร้า
5 เลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพ เช่น valproate, olanzapine, ziprasidone
6. วางแผนการรักษาสำหรับการป้องกันระยะยาวเมื่อการดีขึ้น

และไม่มีอาการโรคจิตแบบไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น (N=67) มีการตอบสนองดีต่อลิเทียมมากกว่า carbamazepine ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการต่างๆ ดังที่กล่าวมา (N=104) มีตอบสนองไม่ดีต่อลิเทียมแต่ตอบสนองต่อ carbamazepine ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ดีกว่า[20,21] เช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งพบว่า การใช้ลิเทียมในการป้องกันระยะยาวในผู้ป่วยที่การดำเนินโรคมี mixed episode เกิดขึ้นหลายครั้งพบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ไม่ดีเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็นภาวะ euphoric mania หรือ depressive episode[10] การศึกษาของ Prien และคณะ[22] ซึ่งเปรียบเทียบลิเทียม imipramine และลิเทียมร่วมกับ imipramine ในการรักษาผู้ป่วยภาวะ euphoric mania และ mixed episode (N=69) โดยติดตามเป็นเวลา 2 ปี ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย mixed episode มีการกลับเป็นซ้ำมากกว่าผู้ป่วยที่เป็น euphoric mania แสดงให้เห็นว่าทั้งลิเทียมและการให้ลิเทียมร่วมกับ imipramine มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำสำหรับผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ euphoric mania แต่ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยที่มาด้วย mixed episode ขณะที่ imipramine ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำทั้งภาวะ euphoric mania และ mixed episode นอกจากนี้ มีการติดตามผู้ป่วย bipolar disorder ไปเป็นระยะเวลา 9 เดือนถึง 5 ปีพบว่าผู้ป่วยที่เกิดการกลับเป็นซ้ำ ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มาด้วย mixed episode และได้รับการป้องกันการกลับเป็นซ้ำด้วยลิเทียม[23] เมื่อไม่นานนี้มีการศึกษา 2 ชิ้นที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของลิเทียมในการป้องกันการเกิด mixed episode[24,25] แต่เนื่องจากผู้ป่วย mixed episode ที่เข้าสู่การศึกษามีจำนวนเล็กน้อยและไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับจำนวนผู้ป่วยที่เกิด mixed episode ขึ้นหลังจากได้รับลิเทียมในการรักษาระยะยาว (maintenance treatment) จึงไม่อาจสรุปได้ว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ mixed episode ในผู้ป่วยที่มาด้วย mixed episode

จะเห็นว่า mixed episode เป็นปัจจัยที่ไม่ตอบสนองต่อลิเทียม รวมทั้งประสิทธิภาพของลิเทียมในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วย mixed episode ก็ไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามบทบาทของลิเทียมในการรักษา mixed episode ยังคงมีอยู่โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อให้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่และยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

ยากันชัก

Valproate

นอกจากมีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะ euphoric mania แล้ว valproate ยังมีประสิทธิภาพในการรักษา mixed episode และ dysphoric mania จากการศึกษาผู้ป่วย mania ที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ valproate มีการดีขึ้นของอาการซึมเศร้ามากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม[15] Calabrese และคณะ[26] ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ valproate ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling จำนวน 79 รายโดยที่ 14 ราย เป็น mixed episode ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย mixed episode เกือบทั้งหมด (ร้อยละ 94) มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลบางส่วนที่ชี้ให้เห็นว่าความรุนแรงของอาการซึมเศร้าในผู้ป่วย mixed episode สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อ valproate[27] สำหรับการให้ valproate ในการรักษา mixed episode นั้นควรปรับขนาดยาโดยเร็ว (เริ่มที่ 20 มก.ต่อวัน) เพื่อให้ได้ขนาดสูงสุดภายใน 2-3 วันจะทำให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดสำหรับ valproate ในการรักษา mixed episode[28]

ข้อมูลที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ valproate ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำด้วย mixed episode มีเพียงเล็กน้อยเช่นเดียวกับลิเทียม จากการติดตามผู้ป่วย mixed episode ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling เป็นเวลา 7.5 เดือนพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการกลับเป็นซ้ำทั้งภาวะ euphoric mania และ mixed episode แสดงว่า valproate ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ mixed episode[26] อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Hayes[29] กลับพบว่าตลอดระยะเวลา 12 เดือนของผู้ป่วย mixed episode (N=12) ที่ได้รับ valproate มีอาการดีขึ้นและไม่มีการกลับเป็นซ้ำของ mixed epi-

sode

กล่าวโดยสรุปได้ว่า valproate เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา mixed episode และ dysphoric mania แต่ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด mixed episode นั้นยังไม่ชัดเจน

Carbamazepine

อดีตที่ผ่านมาแม้มีการศึกษาไม่มากนัก แต่เป็นที่ยอมรับว่า carbamazepine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา mixed episode และ dysphoric mania[30] อย่างไรก็ตาม เมื่อไม่นานมานี้ได้มีการศึกษาประสิทธิภาพของ carbamazepine รูปแบบ extended-release (extended-release capsule, ERC) ในการรักษา manic episode (N=204) เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่านอกจาก carbamazepine ขนาด 600-1,200 มก.ต่อวัน (ขนาดยาเฉลี่ย 756 มก.ต่อวัน) จะมีประสิทธิภาพในการรักษา euphoric mania แล้วยังมีประสิทธิภาพในการรักษา mixed episode อีกด้วย โดยผู้ป่วย mixed episode ที่ได้รับ carbamazepine (N=60, ร้อยละ 59) มีค่า Yong Mania Rating Scale (YMRS) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 และมีการลดลงของ Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 3 เทียบกับผู้ป่วย mixed episode ที่ได้รับยาหลอก (N=48, ร้อยละ 47)[31]

การศึกษาอีกชิ้นที่มีรูปแบบการศึกษาเหมือนกัน[32] แต่มีผู้ป่วย mixed episode น้อยกว่าการศึกษาแรก[31] คือมีเพียงร้อยละ 21 ขณะที่การศึกษาแรกมีถึงร้อยละ 53 ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาโดยมีการลดลงของ YMRS ชัดเจนตั้งแต่วันที่ 7 ความแตกต่างของประสิทธิภาพในการรักษาจากการศึกษาทั้ง 2 ชิ้นชี้ให้เห็นว่า mixed episode มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ช้ากว่าและน้อยกว่าภาวะ euphoric mania

เมื่อนำการศึกษาทั้ง 2 ชิ้นมาทำการวิเคราะห์รวมกัน (N=443) พบว่าเมื่อถึงจุดสิ้นสุดการศึกษา (endpoint) กลุ่มผู้ป่วยภาวะ euphoric mania ที่ได้รับ carbamazepine (N=134) มีค่า YMRS ลดลงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (N=146) ถึง 7 คะแนน ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วย mixed episode ที่ได้รับ carbamazepine (N=80) มีการลดลงของค่า YMRS มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (N=67) เพียง 4 คะแนน อย่างไรก็ตามค่า YMRS ที่ลดลงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งกลุ่มผู้ป่วยภาวะ euphoric mania และ mixed episode นอกจากนี้ค่า HAM-D ในกลุ่ม mixed episode ที่ได้รับ carbamazepine ลดลงมากกว่ากลุ่ม mixed episode ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อครบ 21 วัน[33]

Lamotrigine

lamotrigine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา depressive episode ในผู้ป่วย bipolar disorder[34] รวมทั้งผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling[35] แต่ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ euphoric mania สำหรับ mixed episode นั้นมีการศึกษาโดยใช้ lamotrigine เพียงตัวเดียวหรือให้เสริมกับลิเทียมหรือ valproate ในการรักษาผู้ป่วย mixed episode ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาจำนวน 11 ราย ผลการศึกษาพบว่าทั้งอาการ mania และอาการซึมเศร้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[36] สำหรับการป้องกันระยะยาวนั้นแม้ว่า lamotrigine มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด depressive episode แต่สำหรับประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด mixed episode ยังไม่ชัดเจน

ยารักษาโรคจิต

แม้จะไม่มีการศึกษาที่พิสูจน์ได้อย่างชัดเจนว่าการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (conventional หรือ typical antipsychotics) กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนขั้วจาก manic episode ไปเป็น depressive episode และมีการศึกษาเพียงบางชิ้นที่พบว่าผู้ป่วย manic episode ที่ได้รับ haloperidol เกิดการเปลี่ยนขั้วเป็น depressive episode มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine[37] แต่ความนิยมในการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมในการรักษา mixed episode กลับไม่เป็นที่นิยมใช้ ขณะที่ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่กลับเป็นที่นิยมใช้เพิ่มมากขึ้นตามลำดับ อย่างไรก็ตามการศึกษาประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในการรักษา mixed episode ไม่ได้เกิดจากการศึกษาโดยตรง

แต่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลกลุ่มย่อยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น mixed episode เนื่องจากการศึกษาหลักนั้นได้รวมผู้ป่วย manic episode ทั้งชนิด euphoric และ mixed เข้าไว้ในการศึกษา

Olanzapine

olanzapine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา mixed episode ไม่ว่าจะเป็นการรักษาแบบยาตัวเดียว (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่น การศึกษา 2 ชิ้นที่เปรียบเทียบ olanzapine กับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder (ภาวะ euphoric mania หรือ mixed episode) พบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการรักษา manic episode โดยการศึกษาชิ้นแรก[38] มีผู้ป่วย mixed episode ร้อยละ 17 ส่วนการศึกษาชิ้นที่สอง[39] มีผู้ป่วย mixed episode ร้อยละ 43 จากการนำการศึกษาทั้ง 2 ชิ้นดังกล่าวมาทำการวิเคราะห์รวมกันโดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อย 10 กลุ่มเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine (N=125) กับยาหลอก (N=129) พบว่าผู้ป่วย mixed episode ที่ได้รับ olanzapine มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 67 ขณะที่ยาหลอกมีการตอบสนองร้อยละ 49[40]

การศึกษาเปรียบเทียบ olanzapine (N=125) กับ valproate (N=123) ในการรักษา manic episode เป็นเวลา 3 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine มีการลดลงของ YMRS มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ valproate โดยร้อยละ 43 ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเป็น mixed episode[41] นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับ haloperidol (N=219) แล้วพบว่า olanzapine (N=234) มีประสิทธิภาพไม่ต่างจาก haloperidol ในการรักษา manic episode ซึ่งการศึกษานี้ผู้ป่วยร้อยละ 6 เป็น mixed episode[42]

เมื่อให้ olanzapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate ในผู้ป่วยภาวะ euphoric mania หรือ mixed episode ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ลิเทียมหรือ valproate เพียงตัวเดียว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วยมีการตอบสนองต่อการรักษาดี ผู้ป่วยที่ได้ลิเทียมหรือ valproate เพียงตัวเดียว เมื่อทำการวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วย mixed episode (N=175) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วย (N=121) มีการลดลงของค่า YMRS มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเพียงลิเทียมหรือ valproate (N=54) (12.92 คะแนนเทียบกับ 7.46 คะแนน) สำหรับผู้ป่วย mixed episode ที่มีอาการซึมเศร้าระดับปานกลางถึงมาก (ค่า HAM-D total score $\geq$20) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วย (N=51) มีการลดลงของค่า HAM-D ถึง 10.31 คะแนน ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเพียงลิเทียมหรือ valproate (N=21) ที่มีการลดลงของค่า HAM-D เพียง 1.57 คะแนน เมื่อพิจารณาในแง่ของการตอบสนองต่อการรักษา (ค่า HAM-D ดีขึ้น $\geq$ร้อยละ 50) กลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วยมีการตอบสนองร้อยละ 43 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบยาตัวเดียวตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 9.5[43]

นอกจากนี้ olanzapine ยังเป็นยาตัวแรกที่มีการศึกษาประสิทธิภาพของยาในการรักษาผู้ป่วยภาวะ dysphoric mania โดยทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อยเฉพาะที่เป็น dysphoric mania จำนวน 85 รายจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 344 รายที่ได้รับ olanzapine หรือยาหลอกร่วมกับลิเทียมหรือ valproate โดยนิยามภาวะ dysphoric mania หมายถึง การมีค่าคะแนนรวมของ HAM-D $\geq$20 ผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate มีการลดลงของค่า HAM-D มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับลิเทียมหรือ valproate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ของอาการซึมเศร้าและความคิดค่าตัวตาย[44]

กล่าวโดยสรุป olanzapine เป็นยาที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางถึงประสิทธิภาพในการรักษา mixed episode และ dysphoric mania โดย mixed episode นั้นการใช้ olanzapine เพียงตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ล้วนมีประสิทธิภาพในการรักษาขณะที่ภาวะ dysphoric mania นั้นการใช้ olanzapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate ช่วยลดอาการได้ดีทั้งอาการ mania และอาการซึมเศร้า

Risperidone

ประสิทธิภาพของ risperidone ในการรักษา

mixed episode ไม่เด่นชัดนักเนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่จะทำในผู้ป่วย euphoric mania ขณะที่ผู้ป่วย mixed episode ที่เข้าสู่การศึกษามีจำนวนน้อย มีการศึกษาเพียงชิ้นเดียวที่มีผู้ป่วย mixed episode เข้าร่วมการศึกษามากกว่าร้อยละ 20 (33 รายใน 156 ราย) โดยเป็นการศึกษาการใช้ risperidone (N=52) เป็นยาเสริมในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ (ลิเทียมหรือ valproate) เปรียบเทียบกับการใช้ haloperidol (N=53) และยาหลอก (N=51) เป็นยาเสริมกับยาทำให้อารมณ์คงที่เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ผลการศึกษาแม้จะพบว่า กลุ่มที่ได้รับ risperidone และ haloperidol เป็นยาเสริมมีประสิทธิภาพในการลดอาการของผู้ป่วยภาวะ euphoric mania ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่สำหรับผู้ป่วย mixed episode แล้วกลับพบว่าการมีอาการป่วยดีขึ้นของทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน[45] ส่วนการศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วย bipolar disorder มากกว่า 500 ราย โดยที่ 31 รายเป็น mixed episode เป็นเวลา 6 เดือนพบว่า การใช้ risperidone เป็นยาเสริมกับยาทำให้อารมณ์คงที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย mixed episode โดยอาการป่วยดีขึ้นตั้งแต่สัปดาห์แรกและคงอยู่ตลอดระยะเวลา 6 เดือนโดยไม่กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนขั้วเป็น depressive episode[46] สอดคล้องกับการศึกษาระยะเวลา 12 สัปดาห์ (N=108) ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ risperidone เป็นยาเสริมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในการรักษา mixed episode (N=17) มีการลดลงของ YMRS และ HAM-D (ในสัปดาห์ที่ 3 และ 12) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยไม่ชักนำให้เกิดอาการซึมเศร้า[47]

จะเห็นว่ามีข้อมูลเพียงเล็กน้อยที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ risperidone ในการรักษา mixed episode การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบเปิดและเป็นการใช้ risperidone ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ อย่างไรก็ตาม risperidone ไม่กระตุ้นให้เกิดอาการซึมเศร้าหรือเกิดการเปลี่ยนขั้วเป็น depressive episode

Quetiapine

แม้ว่า quetiapine เป็นยารักษาโรคจิตที่มีการศึกษามากถึงประสิทธิภาพของยาในการรักษา manic episode และพบว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะดังกล่าว แต่การศึกษาเกือบทั้งหมดไม่ได้รวมผู้ป่วย mixed episode เข้าไว้ในการศึกษา มีเพียงการศึกษาเดียว ณ ปัจจุบันที่ใช้ quetiapine ร่วมกับ valproate ในการรักษาผู้ป่วยวัยรุ่นที่เป็น mania (N=15) โดยรวม mixed episode ด้วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ quetiapine ร่วมกับ valproate มีอาการดีขึ้นทั้งอาการ mania และอาการซึมเศร้าเมื่อเทียบกับการใช้ valproate เพียงตัวเดียว[48]

Ziprasidone

Ziprasidone เป็นยาที่มีการประเมินประสิทธิภาพในการรักษา mixed episode จากการศึกษาเป็นเวลา 3 สัปดาห์ (N=210) พบว่า ผู้ป่วย mixed episode ที่ได้รับ ziprasidone (N=46) ขนาด 80-160 มก.ต่อวัน มีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกตั้งแต่วันที่ 2[49] สอดคล้องกับอีกการศึกษา (N=210) ซึ่งมีผู้ป่วย mixed episode จำนวน 55 ราย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ ziprasidone มีอาการดีขึ้นตั้งแต่วันที่ 2 และคงอยู่ตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา[50] เมื่อนำการศึกษาทั้ง 2 ชิ้นมาวิเคราะห์รวมกันพบว่าผู้ป่วย mixed episode ที่ได้รับ ziprasidone (N=101) มีการลดลงของ Mania Rating Scale (MRS) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (N=50) ตั้งแต่วันที่ 2 จนสิ้นสุดการศึกษา[51] นอกจากนี้ยังมีการประเมินประสิทธิภาพของ ziprasidone ในการรักษาภาวะ dysphoric mania โดยนิยามภาวะ dysphoria ว่าหมายถึงการมีคะแนนของ The Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version (SADS-C) ข้อ 1-6, ข้อ 16 และข้อ 20 เท่ากับ 2 ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับ ziprasidone มีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในวันที่ 7 ของการรักษา[52] อย่างไรก็ตามการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้พบว่า แม้ ziprasidone ลดค่า HAM-D และ Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ได้ชัดเจนตั้งแต่วันที่ 4 และวันที่ 7 สำหรับ MADRS แต่เมื่อสิ้นสุดการศึกษาแล้ว กลับพบว่าค่า HAM-D และ MADRS ในกลุ่มที่ได้รับ ziprasidone

ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก[53]

Aripiprazole

ประสิทธิภาพของ aripiprazole ในการรักษา mixed episode ประเมินจากผลการศึกษาระยะเวลา 3 สัปดาห์ (N=262) ที่รวมผู้ป่วย mixed episode จำนวน 86 ราย แม้ว่าจะไม่มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเฉพาะผู้ป่วย mixed episode แต่ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับ aripiprazole (N=37) มีการดีขึ้นของคะแนนส่วนอาการซึมเศร้า และคะแนนรวมจากการวัดด้วย CGI-Bipolar Version (CGI-BP) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (N=49) ส่วนค่า YMRS มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่วันที่ 454 เมื่อนำข้อมูลจากหลายการศึกษามาวิเคราะห์รวมกัน (N=899) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ aripiprazole ในผู้ป่วยกลุ่มย่อยพบว่าผู้ป่วย mixed episode ที่ได้รับ aripiprazole มีการลดลงของ YMRS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก[55]

Clozapine

clozapine เป็นยาที่ใช้รักษา bipolar disorder เฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษา เช่น มีอาการ mania รุนแรง มีอาการโรคจิตร่วมด้วย มีอาการซึมเศร้ารุนแรง เป็นต้น การใช้ clozapine ในการรักษา mixed episode พบว่าผู้ป่วย 20 ราย จาก 29 รายตอบสนองต่อการรักษา[56] นอกจากนี้ผู้ป่วย dysphoric mania 7 รายซึ่งมีอาการโรคจิตร่วมด้วยและมีการเจ็บป่วยเรื้อรัง ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หลังจากได้รับ clozapine มีอาการดีขึ้นชัดเจน ตลอดระยะเวลา 3-5 ปีของการรักษาผู้ป่วยมีความสามารถในการดำเนินชีวิตดีขึ้นตามลำดับและ 6 รายไม่จำเป็นต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลอีกเลย[57]

การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า

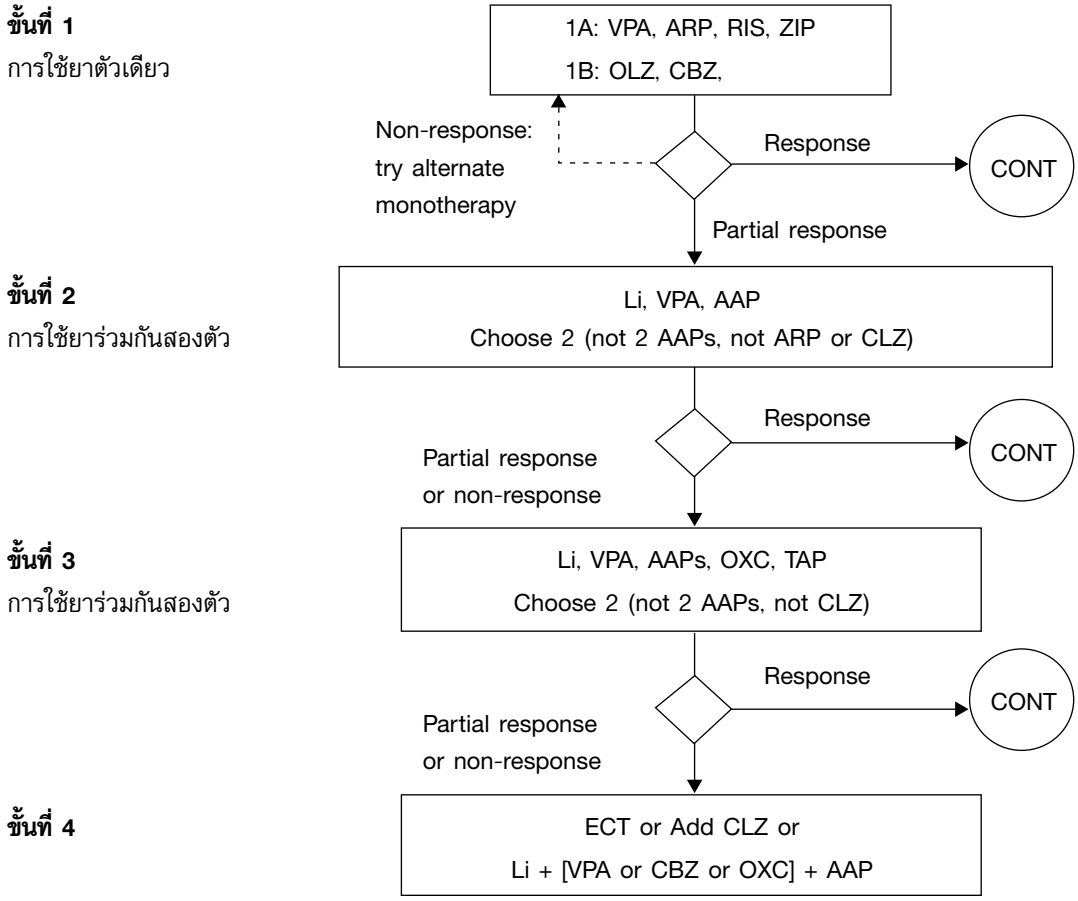
การใช้การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า (Electroconvulsive therapy: ECT) ในการรักษา bipolar disorder ลดลงมากในปัจจุบันเนื่องจากมียาที่มีประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องใช้ ECT จากการศึกษาการใช้ ECT ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มี mixed episode หรือ depressive episode พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 ภาวะดังกล่าวมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง MADRS, YMRS, Global Impressions-Severity of Illness scale (CGI-S) หลังการทำ ECT ครั้งที่ 3 และครั้งที่ 7[58] นอกจากนี้ยังมีการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ECT กับลิเทียมในการรักษา manic episode พบว่า ใน 8 สัปดาห์แรกผู้ป่วยที่ได้รับ ECT (9 ครั้ง) มีอาการดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับลิเทียม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย mixed episode, depressive episode และ manic episode ที่มีอาการรุนแรง[59] จะเห็นว่า ECT เป็นการรักษา bipolar disorder ที่มีประสิทธิภาพอีกวิธีหนึ่งโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย mixed episode อย่างไรก็ตาม การพิจารณาใช้ ECT ถูกจำกัดไว้เฉพาะในรายที่ให้การรักษาด้วยยาที่เหมาะสมอย่างเต็มที่แล้วไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดีเท่าที่ควรเท่านั้น

ขั้นตอนการใช้ยา

ดังได้กล่าวแล้วข้างต้นว่า ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา mixed episode จะมีประสิทธิภาพในการรักษา dysphoric mania ด้วย ดังนั้นการรักษา dysphoric mania จึงมีขั้นตอนในการรักษาเช่นเดียวกับ mixed episode ในที่นี้จะยกตัวอย่างขั้นตอนการใช้ยาของ Texas Implementation of Medication Algorithms (TIMA)[60] ซึ่งแบ่งขั้นตอนในการรักษาไว้ 4 ขั้นตอนรายละเอียดดังแสดงในภาพที่ 7.1

บทสรุป

ภาวะ mixed episode และ dysphoric mania เป็นภาวะที่การรักษาค่อนข้างยากเมื่อเทียบกับ euphoric mania มีผลการรักษาไม่ดีนัก และมี neuropsychiatric morbidity สูงไม่ว่าจะเป็นปัญหาเรื่องการกลับเป็นซ้ำ ปัญหาการเสพสารเสพติด และปัญหาการฆ่าตัวตาย ขั้นตอนแรกที่สำคัญที่สุดคือต้องให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและหาภาวะโรคร่วม เช่น การใช้สารเสพติด นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาแก้ซึมเศร้าในผู้ป่วยทุกราย



ภาพที่ 7.1 *ขั้นตอนการใช้ยาสำหรับการรักษา mixed episode และ dysphoric mania*[60]

อักษรย่อ: *AAP = atypical antipsychotics, ARP = aripiprazole, CBZ = carbamazepine, CLZ = clozapine, ECT = electroconvulsive therapy, Li = lithium, OLZ = olanzapine, OXZ = oxcarbazepine, QTP = quetiapine, RIS = risperidone, TAP = typical antipsychotic, VPA = valproate, ZPD = ziprasidone,*

เนื่องจากไม่เพียงแต่ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยยังอาจทำให้อาการป่วยเป็นมากขึ้น แม้จะมีการศึกษาไม่มากนักถึงยาที่ใช้ในการรักษา แต่ก็มีข้อมูลพอสมควรที่แสดงให้เห็นว่ามียาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา อาทิ valproate และ carbamazepine ส่วนยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่นั้น กล่าวได้ว่ายาแทบทุกตัวมีประสิทธิภาพในการรักษา ซึ่งอาจให้การรักษาแบบยาตัวเดียวหรือให้ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate ก็ได้ โดย olanzapine เป็นยาที่มีข้อมูลสนับสนุนมากที่สุดในการรักษาทั้ง mixed episode และ dysphoric mania ประการสุดท้ายซึ่งมีความสำคัญมากในการดูแลรักษาผู้ป่วย mixed episode คือระมัดระวังการฆ่าตัวตาย เนื่องจากผู้ป่วย mixed episode มีการฆ่าตัวตายสูงที่สุดเมื่อเทียบกับ bipolar disorder ทุกภาวะ จึงต้องทำการประเมินความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยทุกรายและให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF, et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). J Affect Disord 1998;50(2-3):175-86.
2. McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE, Jr., Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. Differences and similarities in mixed and pure mania. Compr Psychiatry 1995;36(3):187-94.
3. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Minnai GP, Salis P, Scamonatti L, et al. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 2:63-9; discussion 75-6, 113-6.
4. Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ. Incidence and signficiance of mixed affective states in a bipolar population. Arch Gen Psychiatry 1976;33(9):1062-6.
5. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. Compr Psychiatry 2000;41(1):13-8.
6. Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R, Freer P, Cassano GB, Akiskal HS. The manic-depressive mixed state: familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1991;240(4-5):234-9.
7. Shah NN, Averill PM, Shack A. Mixed versus manic bipolar disorder: a comparison of demographic, symptomatic, and treatment differences. Psychiatr Q 2004;75(2):183-96.
8. Goldberg JF, Garno JL, Portera L, Leon AC, Kocsis JH. Qualitative differences in manic symptoms during mixed versus pure mania. Compr Psychiatry 2000;41(4):237-41.
9. Dunner DL. Atypical antipsychotics: efficacy across bipolar disorder subpopulations. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 3: 20-7.
10. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. J Nerv Ment Dis 1993;181(4):238-45.
11. Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, Jr., West SA. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. Am J Psychiatry 1996;153(5):674-6.
12. Goldberg JF, Garno JL, Portera L, Leon AC, Kocsis JH. Qualitative differences in manic symptoms during mixed versus pure mania. Compr Psychiatry 2000;41(4):237-41.
13. Shah NN, Averill PM, Shack A. Mixed versus manic bipolar disorder: a comparison of demographic, symptomatic, and treatment differences. Psychiatr Q 2004;75(2):183-96.
14. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. Arch Gen Psychiatry 1997;54(1):37-42.
15. 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(1):108-11.
16. Clothier J, Swann AC, Freeman T. Dysphoric mania. J Clin Psychopharmacol 1992;12(1 Suppl):13S-16S.
17. 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(4):151-8.
18. Frye MA, Altshuler LL, Szuba MP, Finch NN, Mintz J. The relationship between antimanic agent for treatment of classic or dysphoric mania and length of hospital stay. J Clin Psychiatry 1996;57(1):17-21.
19. Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff KD, et al. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. J Clin Psychiatry 2000;61(1):9-15.
20. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 1998;18(6):455-60.

21. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. Neuropsychobiology 2000;42 Suppl 1:2-10.

22. Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ. Treatment of mixed mania. J Affect Disord 1988;15(1):9-15.

23. Himmelhoch JM, Garfinkel ME. Sources of lithium resistance in mixed mania. Psychopharmacol Bull 1986;22(3):613-20.

24. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2003;60(4):392-400.

25. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2003;64(9):1013-24.

26. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. J Clin Psychopharmacol 1992;12(1 Suppl):53S-56S.

27. Clothier J, Swann AC, Freeman T. Dysphoric mania. J Clin Psychopharmacol 1992;12(1 Suppl):13S-16S.

28. 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(4):151-8.

29. Hayes SG. Long-term use of valproate in primary psychiatric disorders. J Clin Psychiatry 1989;50 Suppl:35-9.

30. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. Psychiatry Res 1987;21(1): 71-83.

31. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. J Clin Psychiatry 2004;65(4):478-84.

32. Weisler RH, Keck PE, Jr., Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2005;66(3):323-30.

33. Akiskal HS, Fuller MA, Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Ketter TA, Weisler RH. Reassessing carbamazepine in the treatment of bipolar disorder: clinical implications of new data. CNS Spectr 2005;10(6):suppl 1-11.

34. 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. Lamictal 602 Study Group. J Clin Psychiatry 1999;60(2): 79-88.

35. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE, Jr., Cookson J, et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. Biol Psychiatry 1999;45(8):953-8.

36. 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(7):1019-23.

37. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. Arch Gen Psychiatry 2003;60(12):1218-26.

38. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. Am J Psychiatry 1999;156(5):702-9.

39. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzipine HGGW Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000;57(9):841-9.

40. Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, Calabrese J, Chengappa R, Keck PE, Jr., et al. Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. J Clin Psychopharmacol 2003;23(4):370-6.

41. 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(6):1011-7.

42. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. Arch Gen Psychiatry 2003;60(12):1218-26.

43. 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(1):62-9.

44. Baker RW, Brown E, Akiskal HS, Calabrese JR, Ketter TA, Schuh LM, et al. Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. Br J Psychiatry 2004;185:472-8.

45. 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(7):1146-54.

46. Vieta 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(10):818-25.

47. Yatham LN, Binder C, Riccardelli R, Leblanc J, Connolly M, Kusumakar V. Risperidone in acute and continuation treatment of mania. Int Clin Psychopharmacol 2003;18(4):227-35.

48. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41(10):1216-23.

49. Keck PE, Jr., Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Am J Psychiatry 2003;160(4):741-8.

50. Segal S, Riesenberg RA, Ice K, et al. Ziprasidone in mania: double-blind, placebo-controlled trial. Presented at the American Psychiatric Association 55th Institute on Psychiatric Services; October 29-November 2, 2003; Boston, Mass.

51. Potkin SG, Keck P, Giller E, Ice K, Warrington L, Dunn J. Ziprasidone in bipolar mania: efficacy across patient subgroups. Presented at the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 1-6, 2004; New York, NY.

52. Zajecka JM, Murray SR, Ramey TS, Mandel F. Efficacy of ziprasidone in dysphoric mania. Presented at the 158th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 21-26, 2005; Atlanta, GA.

53. Potkin SG, Keck PE, Jr., Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. J Clin Psychopharmacol 2005;25(4):301-10.

54. Keck PE, Jr., Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. Am J Psychiatry 2003;160(9):1651-8.

55. Jody D, McQuade RD, Carson WH, Iwamoto T, Abou-Gharbia N, Hardy SA, et al. Efficacy of aripiprazole in subpopulations of bipolar disorder. Presented at the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 1-6, 2004; New York, NY.

56. Zarate CA, Jr., Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. J Clin Psychiatry 1995;56(9):411-7.

57. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. Biol Psychiatry 1992;32(3):270-80.

58. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, Pini S, Chiavacci MC, Di Sacco I, et al. Electroconvulsive therapy in medication-nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression. J Clin Psychiatry 2001;62(7):552-5.

59. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. Arch Gen Psychiatry 1988;45(8):727-32.

60. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2005;66(7):870-86.

บทที่ 8

การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต

ธวัชชัย ลีฬหานาจ

- บทนำ
- ลักษณะทางคลินิก
- การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค
- หลักในการรักษา
- ลิเทียม
- Valproate
- ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม
  - Chlorpromazine
  - Haloperidol
- ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่
  - Olanzapine
  - Risperidone
  - Quetiapine
  - Ziprasidone
  - Aripiprazole
  - Clozapine
- ขั้นตอนการใช้ยา
- บทสรุป

การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต

บทนำ

การมีอาการโรคจิต (psychosis) ในภาวะ mania หรือที่นิยมเรียกว่า psychotic mania พบได้ระหว่างร้อยละ 20 ถึง 50[1,2] จากการศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 58 เคยเกิดอาการโรคจิตอย่างน้อย 1 ครั้งตลอดช่วงชีวิตของการป่วย ร้อยละ 48 เคยมีอาการหลงผิด (delusion) อย่างน้อย 1 ครั้ง ร้อยละ 15 เคยมีประสาทหลอน (hallucination) อย่างน้อย 1 ครั้ง[1] โดยทั่วไปเป็นที่ยอมรับว่าภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตเป็นการแสดงระดับความรุนแรงของอาการมากกว่าที่จะเป็นชนิดย่อยของ manic episode[3] บ่อยครั้งที่ผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตได้รับการวินิจฉัยโรคผิดว่าเป็นโรคจิตเภท (schizophrenia) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเกิดอาการโรคจิตในระยะแรกๆ ของการป่วยด้วย bipolar disorder[4,5] สำหรับการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตนั้น จากข้อมูลในอดีตเชื่อว่าผู้ป่วยภาวะดังกล่าวไม่ตอบสนองต่อลิเทียม (lithium) และจำเป็นต้องให้ยารักษาโรคจิต (antipsychotics) ร่วมด้วย แต่การศึกษาในปัจจุบันกลับพบว่าไม่เป็นเช่นนั้น นอกจากนี้ยังมียาใหม่ๆ ที่มีข้อมูลสนับสนุนว่ามีประสิทธิภาพของในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิต รายละเอียดดังจะได้กล่าวต่อไป

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วย bipolar disorder ระยะเฉียบพลันไม่ว่าจะเป็นภาวะ euphoric mania, mixed episode หรือ depressive episode (bipolar depression) ที่มีอาการรุนแรงสามารถมีอาการโรคจิตร่วมด้วย เช่น อาการหลงผิดหรืออาการประสาทหลอน โดยพบใน manic episode ได้บ่อยกว่า depressive episode อาการหลงผิดที่พบบ่อยที่สุด คือ อาการหลงผิดชนิดที่คิดว่าตนเองยิ่งใหญ่ (grandiose) และชนิดหวาดระแวง (persecutory) ที่สัมพันธ์กับเรื่องราวที่คิดว่าตนเองยิ่งใหญ่[6] ตารางที่ 8.1 แสดงถึงอาการโรคจิตที่พบใน bipolar disorder ซึ่ง DSM-IV ได้ระบุระดับความรุนแรงของโรค bipolar disorder ที่มีอาการโรคจิตโดยใช้คำว่า “severe with psychotic features” และให้ระบุอาการโรคจิตเป็นชนิด “สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น” (mood-congruent psychotic features) กับชนิด “ไม่สอดคล้องอารมณ์ที่เป็น” (mood-incongruent psychotic features) แม้ว่าอาการโรคจิตชนิดไม่สอดคล้องอารมณ์ที่เป็นจะพบได้น้อยกว่า แต่ก็พบได้ไม่น้อยเช่นกันโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะแรกๆ ของการป่วย จากการศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการโรคจิตและได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในเป็นครั้งแรก 49 ราย พบว่า ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 77) มีอาการโรคจิตเป็นชนิดไม่สอดคล้องอารมณ์ที่เป็น[8]

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค

แนวคิดที่ว่าการมีอาการโรคจิตในผู้ป่วย bipolar disorder สัมพันธ์กับการมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่า การพยากรณ์โรคที่แย่กว่า รวมทั้งการมีความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายที่สูงกว่านั้น ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนที่สนับสนุนแนวคิดดังกล่าว นอกจากนี้ การที่ไม่มีอาการโรคจิตก็ไม่ควรมองว่าผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง

Swann และคณะ[4] ศึกษาผู้ป่วยภาวะ mania จำนวน 179 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียม valproate และยาหลอกพบว่า แม้ผู้ป่วยที่มีอาการประสาทหลอนมีค่าคะแนน Global Assessment Scale (GAS) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการประสาทหลอน แต่ค่าคะแนนของอาการ mania ซึ่งวัดโดยใช้ Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Change version (SADS-C) ไม่แตกต่างกัน เช่นเดียวกับอาการหลงผิดที่สัมพันธ์กับค่าคะแนน GAS แต่ไม่สัมพันธ์กับค่าคะแนน SADS-C ดังนั้น อาการโรคจิตที่พบในผู้ป่วย mania ที่

ตารางที่ 8.1 อาการโรคจิตที่พบในผู้ป่วย bipolar disorder[7]

- Mood-congruent features
  - grandiose delusions: inflated worth, power, knowledge, identity, special relationship to deity or famous person
  - depression delusions: personal inadequacy, guilt, nihilism, deserved punishment
  - persecutory delusions related to delusions
- Auditory hallucinations
- Paranoid and bizarre delusions
- Positive thought disorder: pressure of speech, racing thoughts, derailment, tangentiality, distractibility, overinclusive thinking
- Negative thought disorder: poverty of speech and content of speech, neologisms, disorganized or confused speech, underinclusive thinking
- Catatonia

มีอาการรุนแรงนั้นสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในภาพรวมแต่ไม่สัมพันธ์กับอาการ mania นอกจากนี้ยังพบว่าการมีอาการโรคจิตไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาที่ใช้รักษาอาการ mania สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างอาการโรคจิตที่ดีขึ้นกับการตอบสนองของอาการ mania พบว่าอาการโรคจิตที่ดีขึ้นสัมพันธ์กับการที่อาการ mania ดีขึ้นแต่ไม่สัมพันธ์กับยาที่ใช้รักษา (ลิเทียม valproate และยาหลอก)

แม้ว่าความสัมพันธ์ของการมีอาการโรคจิตกับการมีพยากรณ์โรคที่แย่และการเพิ่มความเสี่ยงของการฆ่าตัวตายจะไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่ชัดเจน แต่หากเป็นอาการโรคจิตชนิดไม่สอดคล้องอารมณ์ที่เป็นกลับพบว่าสัมพันธ์กับการมีผลการรักษาระยะยาวที่แย่กว่าทั้งในแง่ของการมีระยะเวลาการหายจากโรค (remission) ที่สั้นกว่า[9] มีการดำเนินโรคที่เรื้อรังมากกว่า[10] มีการพยายามฆ่าตัวตายมากกว่า[11] มีการสูญเสียการทำหน้าที่ทางอาชีพหรือต่อกิจกรรมทางสังคมมากกว่า[8,10,11]

หลักในการรักษา

อาจมีความเข้าใจว่าการใช้ยาที่ไม่มีฤทธิ์รักษาอาการโรคจิต เช่น ลิเทียมหรือ valproate ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการโรคจิตจะให้ประสิทธิภาพการรักษาที่ไม่ดี หรือการรักษาแบบยาตัวเดียว (monotherapy) มีประสิทธิภาพด้อยกว่าการรักษาแบบยาผสม (combination treatment) แต่จากการศึกษาพบว่ายาที่ไม่มีฤทธิ์รักษาอาการโรคจิตก็สามารถลดอาการโรคจิตที่เกิดใน manic episode ได้โดยไม่แตกต่างจากยารักษาโรคจิต ไม่ว่าจะเป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (conventional antipsychotics)[12,13] หรือยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics)[14] นอกจากนี้การใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่เพียงตัวเดียวประสิทธิภาพในการรักษาก็ไม่แตกต่างจากการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate[15-21] ดังนั้นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา euphoric mania จึงมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยเช่นกัน

ดังได้กล่าวแล้วข้างต้นว่า ผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตชนิดไม่สอดคล้องอารมณ์ที่เป็นมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่าผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตเป็นชนิดสอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น แต่การศึกษาที่ผ่านมาถึงประสิทธิภาพของยาในการรักษาผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตกลับไม่ได้แยกผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตออกเป็นชนิดสอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็นกับชนิดไม่สอดคล้องอารมณ์ที่เป็น ดังนั้นจึงต้องทำการศึกษาต่อไปอีกว่า การมีอาการโรคจิตชนิดไม่สอดคล้องอารมณ์มีผลต่อการตอบสนองต่อยาแต่ละตัวแตกต่างกันหรือไม่อย่างไร

ลิเทียม

การศึกษาในอดีตพบว่า ผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตมีการตอบสนองที่ไม่ดีต่อลิเทียม เว้นแต่จะให้ลิเทียมร่วมกับยารักษาโรคจิต[22] แต่ในปัจจุบันพบว่า manic episode ทั้งชนิด euphoric (classical) และ mania ที่มีอาการโรคจิตมีการตอบสนองดีต่อลิเทียมและไม่แตกต่างจาก valproate (ขณะที่ mixed episode และ dysphoric mania มีการตอบสนองต่อ valproate ดีกว่าลิเทียม)[23] นอกจากนี้ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของลิเทียมกับ quetiapine ในการรักษาผู้ป่วย mania จำนวน 302 รายซึ่งมีผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตจำนวน 83 ราย (32 รายสำหรับลิเทียม 28 รายสำหรับ quetiapine และ 23 รายสำหรับยาหลอก) ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิของยาทั้ง 2 ตัวไม่แตกต่างกัน[24]

ดังนั้นลิเทียมจึงยังคงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการโรคจิตในผู้ป่วย mania อย่างไรก็ตาม เนื่องจากลิเทียมเป็นยาที่มีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ค่อนข้างช้า (1-2 สัปดาห์) การใช้ลิเทียมร่วมกับยารักษาโรคจิตอาจช่วยให้อาการโรคจิตดีเร็วขึ้น อีกทั้งยังช่วยสงบอาการในรายที่มีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงได้ดีกว่าการใช้ลิเทียมเพียงตัวเดียว ดังนั้นในทางเวชปฏิบัติจึงมักพบได้บ่อยๆ ว่า ยารักษาโรคจิตมักถูกเลือกใช้ร่วมกับลิเทียมในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย

Valproate

แม้ว่า valproate มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตและมีประสิทธิภาพไม่ต่างจากลิเทียม[23] ดังได้กล่าวไว้ข้างต้น แต่ valproate สามารถบริหารยาโดยการให้ยาขนาดสูงในเวลาอันรวดเร็ว (loading dose) โดยผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ทำให้ valproate มีระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์ที่ค่อนข้างเร็ว ผู้ป่วยจึงมักจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย valproate ได้เร็วกว่าเมื่อเทียบกับลิเทียมหากบริหารยาด้วยวิธีดังกล่าว McElroy และคณะ[25] ศึกษาผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตจำนวน 36 ราย เปรียบเทียบการให้ valproate ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันกับ haloperidol ขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันต่อเนื่องเป็นเวลา 6 วัน ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพของยาทั้งสองตัวไม่แตกต่างกัน โดยอาการป่วยดีขึ้นมากที่สุดใน 3 วันแรก เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reaction) น้อย ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ยกเว้น haloperidol ที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ extrapyramidal (EPS) ดังนั้น การให้ valproate ขนาดสูงในเวลาอันรวดเร็วนอกจากจะทำให้ฤทธิ์ในรักษาอาการ mania เกิดขึ้นเร็วแล้วยังมีฤทธิ์รักษาอาการโรคจิตที่เกิดร่วมด้วยโดยเทียบเท่ากับ haloperidol แต่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีกว่า นอกจากนี้ การศึกษาเปรียบเทียบ valproate (N=52) กับ olanzapine (N=62) ในการรักษาผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตพบว่าประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ตัวไม่แตกต่างกัน[26]

แม้ valproate เป็นยาที่มีประสิทธิภาพแต่มักพบอยู่เสมอว่ามีการใช้ยารักษาโรคจิตร่วมกับ valproate ในการรักษาอาการโรคจิตในผู้ป่วย mania เช่นเดียวกับการใช้ยารักษาโรคจิตร่วมกับลิเทียม อย่างไรก็ดี ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้ valproate เพียงตัวเดียวเปรียบเทียบกับการใช้ valproate ร่วมกับยารักษาโรคจิตในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตว่ามีประสิทธิภาพแตกต่างกันหรือไม่

ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม

ยารักษาโรคจิตจึงยังคงเป็นยาที่นิยมใช้ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ต้องการสงบผู้ป่วยโดยเร็วหรือกรณีที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย ซึ่งอาจใช้เป็นยาตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizer) การศึกษาของ Tohen และคณะ[27] พบว่า ร้อยละ 85 ของผู้ป่วย bipolar disorder ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม ผู้ป่วยร้อยละ 54 ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมเพียงตัวเดียว ขณะที่ร้อยละ 47 ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ สำหรับวิธีการให้ยานั้นนิยมให้โดยวิธีการให้ยาในขนาดสูงอย่างรวดเร็วถึงร้อยละ 91 สำหรับการรักษาแบบผู้ป่วยในและร้อยละ 65 สำหรับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก

Chlorpromazine

chlorpromazine เป็นยารักษาโรคจิตตัวแรกที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย โดย Prien และคณะ[28] ศึกษา

เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง chlorpromazine กับลิเทียมในการรักษาผู้ป่วย mania 255 ราย ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ยิ่งมีอาการรุนแรงหรือมีอาการโรคจิตร่วมด้วย chlorpromazine จะมีประสิทธิภาพเหนือกว่าลิเทียมทั้งในแง่ของการลด hyperactivity และการมีอาการดีขึ้นในภาพรวม อย่างไรก็ตาม ในรายที่มีอาการ mania เพียงเล็กน้อย ลิเทียมกลับมีแนวโน้มที่มีประสิทธิภาพเหนือกว่า chlorpromazine แม้ว่าการดีขึ้นของอาการทางด้านอารมณ์และความคิดไม่แตกต่างกัน ผลการศึกษานี้ส่งผลให้เกิดแนวความคิดว่าควรใช้ยารักษาโรคจิตในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิต และควรใช้เพื่อสงบอาการ รวมทั้งควบคุมพฤติกรรมที่อาจก่อให้เกิดอันตราย ขณะเดียวกันสำหรับ manic episode ที่มีอาการไม่รุนแรงลิเทียมก็ไม่ได้มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงมากไปกว่า chlorpromazine

Haloperidol

ทั้งๆ ที่ไม่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา และไม่มีการศึกษาอย่างชัดเจนเช่นเดียวกับ chlorpromazine แต่ haloperidol กลับเป็นยารักษาโรคจิตที่นิยมใช้ในการรักษา manic episode มากที่สุด[29] นอกจากประสิทธิภาพของ haloperidol จะไม่แตกต่างจาก valproate ในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตดังได้กล่าวแล้วข้างต้น ปัจจุบัน haloperidol ยังถูกใช้เป็นยาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษา manic episode สำหรับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่หลายตัวด้วยกัน

Tohen และคณะ[30] เปรียบเทียบ haloperidol ขนาด 3-15 มิลลิกรัมต่อวันกับ olanzapine ขนาด 5-20 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษาผู้ป่วย mania 453 ราย เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยผู้ป่วย 260 รายมีอาการโรคจิตร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ไม่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย (N=193) ผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine มีการหายจากโรคเร็วกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ haloperidol แต่สำหรับกลุ่มที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยประสิทธิภาพของยาทั้งสองตัวไม่แตกต่างกัน

แม้การศึกษาเปรียบเทียบ haloperidol กับ risperidone และยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย mania จำนวน 438 ราย โดยมีผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย 145 ราย (ร้อยละ 33) จะไม่ได้มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย แต่ผลการศึกษาก็แสดงให้เห็นว่า haloperidol มีประสิทธิภาพไม่ต่างจาก risperidone ในการรักษาผู้ป่วย mania

ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่

การใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยไม่ว่าจะใช้เพียงตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ล้วนแต่มีประสิทธิภาพและผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี และในผู้ป่วยโรคจิตหรือผู้ป่วย mania ที่มีอาการกระวนกระวายอย่างฉับพลัน olanzapine และ ziprasidone ในรูปแบบยาฉีดก็มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการดังกล่าว[31,32] เมื่อเทียบกับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมแล้วยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการ mania ไม่แตกต่างกัน แต่ที่สำคัญคือมีความปลอดภัยสูงกว่าและอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่าโดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการ EPS และการทำให้เกิด dysphoria[33,34] ขณะที่ลิเทียมก็มีความยุ่งยากในการให้ยาที่ต้องตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อให้ได้ระดับยาที่ใช้ในการรักษาและมีอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างมาก เช่น การปัสสาวะมาก (polyuria) การดื่มน้ำมาก (polydupsia) การสั่น (tremor) ส่วน valproate ก็ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ไม่สบายท้อง น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ทำให้บทบาทของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder เพิ่มมากขึ้นตามลำดับ อีกทั้งได้รับการจัดให้เป็นยาอันดับแรกในการรักษา manic episode เช่นเดียวกับลิเทียมและ valproate

Olanzapine

จากการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย 150 รายที่มีอาการโรคจิต มีผู้ป่วย 47 ราย (ร้อยละ 31) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar disorder ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย หลังการได้รับ olanzapine 39 ราย มีอาการดีขึ้นปานกลางถึงดีขึ้นอย่างมาก ขณะที่ 8 รายอาการไม่ดีขึ้นหรือดีขึ้นเพียงเล็กน้อย[35]

เมื่อนำข้อมูลของการศึกษาที่เปรียบเทียบ olanzapine กับยาหลอกในการรักษา manic episode จำนวน

2 ชิ้น[15,16] มารวมกัน (N=254) และทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อยคือผู้ป่วยที่มีอาการร่วมจิตร่วมด้วยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine (N=72) มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 56.9 (การตอบสนองต่อการรักษาหมายถึงการมีค่าคะแนนของ Yong Mania Rating Scale (YMRS) ลดลง ≥ ร้อยละ 50 จากค่าตั้งต้น) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=66) มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 33.3 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย olanzapine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก 1.75 เท่า (95%CI=1.39-2.21) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยนั้น แม้กลุ่มที่ได้รับ olanzapine (N=53) มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 73.6 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=63) มีการตอบสนองร้อยละ 36.9 แต่ความแตกต่างของประสิทธิภาพกลับน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย โดย olanzapine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก 1.57 เท่า (95%CI=1.30-1.90)[36]

การศึกษาระยะเวลา 12 สัปดาห์เปรียบเทียบ olanzapine กับ haloperidol ในการรักษาผู้ป่วย mania 453 รายโดยมีผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยกลุ่มละ 130 ราย ผลการศึกษาพบว่าอัตราการหายจากโรค (remission rate) ซึ่งนิยามว่าการมีค่าคะแนนของ Yong Mania Rating Scale (YMRS) ≤12 และค่าคะแนนของ Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) ≤8 ในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine (ร้อยละ 48.5) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ haloperidol (ร้อยละ 49.2)[30]

Risperidone

ประสิทธิภาพของ risperidone ในการรักษาผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตได้จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อยเช่นเดียวกับ olanzapine ซึ่งพบว่า risperidone มีประสิทธิภาพในการรักษาเช่นเดียวกัน

Hirschfeld และคณะ[37] ศึกษาประสิทธิภาพของ risperidone ในการรักษาผู้ป่วย mania จำนวน 259 ราย เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตจำนวน 110 ราย ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ risperidone (N=54) มีการลดลงของค่าคะแนน YMRS มากกว่ายาหลอก (N=54) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่วันที่ 3 (-6.8 เทียบกับ -4.0) และต่อเนื่องไปตลอดจนถึงจุดสิ้นสุดการศึกษา (-7.9 เทียบกับ -2.7) ขนาดยาเฉลี่ยของ risperidone ในการศึกษานี้เท่ากับ 4.1 มิลลิกรัมต่อวัน

สอดคล้องกับการศึกษาของ Khanna และคณะ[38] ที่มีรูปแบบการวิจัยคล้ายกันคือเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ risperidone กับยาหลอกเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วย mania จำนวน 290 ราย โดยมีผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตจำนวน 167 ราย (ร้อยละ 57.6) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ risperidone (N=86) มีการลดลงของค่าคะแนน YMRS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=81) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา (-23.7 เทียบกับ -10.2) ขนาดยาเฉลี่ยของ risperidone ในการศึกษานี้เท่ากับ 5.6 มิลลิกรัมต่อวัน

การใช้ risperidone ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในการรักษาผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตพบว่ามีประสิทธิภาพเช่นเดียวกัน จากการศึกษาระยะเวลา 3 สัปดาห์ในการให้ risperidone, haloperidol หรือยาหลอกในผู้ป่วย mania (N=156) ที่ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ (ลิเทียมหรือ valproate) อยู่ก่อนแล้ว ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตจำนวน 61 ราย โดย 21 รายได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ร่วมกับ risperidone 18 ราย ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ร่วมกับ haloperidol และ 22 ราย ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ร่วมกับยาหลอก เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่า ค่าคะแนน YMRS เฉลี่ยที่ลดลงเท่ากับ -15.4, -16.8 และ -9.3 สำหรับกลุ่มที่ได้รับ risperidone, haloperidol และยาหลอก ตามลำดับ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ risperidone ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตมากกว่าการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่เพียงตัวเดียว[39]

Quetiapine

ประสิทธิภาพของ quetiapine ในการรักษาผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตได้จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ quetiapine และ haloperidol กับยาหลอกในการรักษา bipolar mania เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ (N=302) โดยมีผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตจำนวน 125 ราย ผลการศึกษา

พบว่าทั้งกลุ่มที่ได้รับ quetiapine (N=42) และกลุ่มที่ได้รับ haloperidol (N=39) มีการลดลงของค่าคะแนน YMRS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=44) ในวันที่ 21 (-13.73, -16.62, -8.53 สำหรับ quetiapine, haloperidol และยาหลอก ตามลำดับ) และวันที่ 84 (-19.86, -21.25, -10.04 ตามลำดับ)[40]

Bowden และคณะ[41] ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ quetiapine กับลิเทียมและยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย mania เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ (N=302) ผลการศึกษาพบว่า ทั้ง quetiapine และลิเทียม มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อครบ 21 วัน และ 84 วันตามลำดับ แม้การศึกษานี้จะไม่มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิต แต่มีผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตจำนวน 83 ราย (28 ราย 23 ราย และ 32 ราย สำหรับ quetiapine ลิเทียม และยาหลอก ตามลำดับ) จึงเป็นข้อมูลที่สนับสนุนว่า quetiapine มีประสิทธิภาพในการรักษา mania ที่มีอาการโรคจิต

จากการนำการศึกษาทั้ง 2 ชิ้น[40,41] มารวมกันแล้ววิเคราะห์กลุ่มย่อยสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตพบว่า quetiapine (N=70) มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก (N=76) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อครบ 21 วันและ 84 วันตามลำดับ ทั้งจากการประเมินด้วย YMRS และ Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)[42]

Sachs และคณะ[43] ศึกษาถึงการใช้ quetiapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (ลิเทียมหรือ valproate) เทียบกับการใช้ยาหลอกร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในการรักษาผู้ป่วย mania (N=191) เป็นเวลา 3 สัปดาห์ พบว่า การใช้ quetiapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่เพียงตัวเดียว และเมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเฉพาะผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิต (N=72) พบว่า เมื่อครบ 21 วันกลุ่มที่ได้รับ quetiapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (N=34) มีการลดลงของคะแนน PANSS ทั้งคะแนนรวม (total PANSS) และคะแนนด้านบวก (positive subscale scores) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (N=38) ขนาดยาเฉลี่ยของ quetiapine ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 584 มิลลิกรัมต่อวัน ระดับยาในเลือดเฉลี่ยของ valpoate และลิเทียมในผู้ป่วยที่ให้ quetiapine ร่วมด้วยเท่ากับ 65 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ 0.78 mEq/L ตามลำดับ

การศึกษาของ Yatham และคณะ[44] ที่มีรูปแบบการวิจัยเหมือนกันกับการศึกษาของ Sachs และคณะ[43] พบว่า เมื่อครบ 21 วันกลุ่มที่ได้รับ quetiapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate (N=196) มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการหายจากโรคมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับลิเทียมหรือ valproate (N=203) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้รับ quetiapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate มีค่าคะแนน YMRS ที่ลดลงมีค่าเท่ากับ -12.29 สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิต (N=85) และลดลง -15.60 สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการโรคจิต (N=100) ซึ่งค่าคะแนนดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกัน แสดงว่าการใช้ quetiapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar mania ทั้งที่มีและไม่มีอาการโรคจิต ขนาดยาเฉลี่ยของ quetiapine ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 492 ($\pm$204) มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนระดับยาในเลือดของ valpoate และลิเทียมเท่ากับ 69.5 ($\pm$20.15) ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ 0.76 ($\pm$0.20) mEq/L ตามลำดับ

Ziprasidone

ประสิทธิภาพของ ziprasidone ในการรักษา bipolar mania ที่มีอาการโรคจิตแสดงให้เห็นจากนำการศึกษาระยะเวลา 21 วันจำนวน 2 ชิ้น[45,46] มารวมกันซึ่งพบว่า เมื่อถึงจุดสิ้นสุดการศึกษากลุ่มที่ได้รับ ziprasidone (N=116) มีการลดลงของค่าคะแนน Mania Rating Scale (MRS) ประมาณ 14 คะแนน ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=52) มีการลดลงของค่าคะแนน MRS 7 คะแนน ความแตกต่างของค่า MRS นั้นเริ่มมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่วันที่ 4 และต่อเนื่องไปตลอดระยะเวลา 21 วัน โดยขนาดยาเฉลี่ยของ ziprasidone เท่ากับ 122 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนี้ร้อยละ 53 (62 รายจาก 116 ราย) ของผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตที่ได้รับ ziprasidone มีการตอบสนองต่อการรักษา (นิยามการตอบสนองต่อการรักษาว่าหมายถึงการลดลง

ของค่าคะแนน MRS จากค่าตั้งต้น ≥ร้อยละ 50) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 31 (16 รายจาก 52 ราย)[47]

แม้การใช้ ziprasidone ในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตทำให้อาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 4 และอาการดีขึ้นอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 2 ในการรักษา mania ที่ไม่มีอาการโรคจิต แต่เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติแล้วพบว่า การมีหรือไม่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยในผู้ป่วย mania ไม่มีความแตกต่างกันของประสิทธิภาพของ ziprasidone หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งได้ว่า ziprasidone มีประสิทธิภาพในการรักษา mania ทั้งที่มีและไม่มีอาการโรคจิต[47]

Aripiprazole

จากการนำข้อมูลของการศึกษาประสิทธิภาพของ aripiprazole ในการรักษา bipolar mania 3 ชิ้นมารวมกัน (N=899) แล้วทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า นอกจาก aripiprazole จะมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย mania ทั้งชนิด euphoric, mixed, rapid cycling แล้ว ยังประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตโดยมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่มีอาการโรคจิต[48] ดังนั้นไม่ว่าผู้ป่วย mania จะมีหรือไม่มีอาการโรคจิต aripiprazole ก็เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา

แม้จะไม่ได้มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยสำหรับผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิต แต่จากการนำข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ aripiprazole เทียบกับยาหลอกจำนวน 2 ชิ้นที่มีรูปแบบการวิจัยเหมือนกันมารวมกัน (N=516) ทำให้มีผู้ป่วย mania ที่มี อาการโรคจิตจำนวน 99 ราย (45 รายสำหรับ aripiprazole และ 54 รายสำหรับยาหลอก) ซึ่งเพียงพอที่จะเห็นว่า aripiprazole มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการรักษาผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิต ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 24.3 มิลลิกรัมต่อวัน[49]

Clozapine

การศึกษาประสิทธิภาพของ clozapine ในการรักษาผู้ป่วย mania ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และมีอาการโรคจิตร่วมด้วยจำนวน 22 รายเป็นระยะ 12 สัปดาห์พบว่า ผู้ป่วย 14 รายซึ่งได้รับ clozapine เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 10 สัปดาห์มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 56.7 จากการประเมินด้วย Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ร้อยละ 56.6 จากการประเมินด้วย YMRS และร้อยละ 39.1 จากการประเมินด้วย Clinical Global Impression (CGI) ตามลำดับ ผู้ป่วย 17 รายจาก 22 รายมีอาการดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 จากการประเมินด้วยเครื่องมือทั้ง 3 อัน[50]

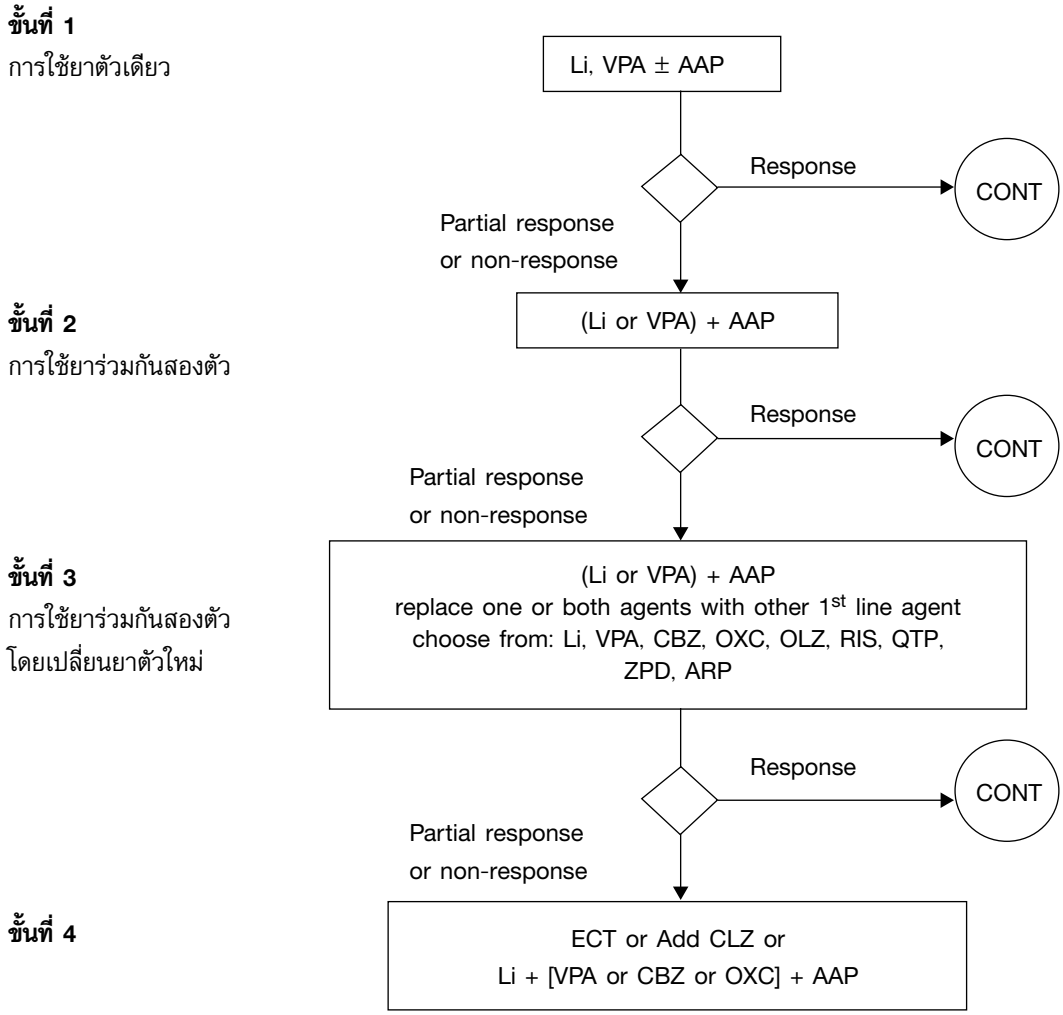
Ciapparelli และคณะ[51] ทำการประเมินประสิทธิภาพของ clozapine เป็นระยะเวลา 48 เดือนในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา จำนวน 101 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยโรคจิตเภท 34 ราย ผู้ป่วย schizoaffective disorder, bipolar type จำนวน 30 ราย และผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการโรคจิตจำนวน 37 ราย ผลการศึกษาพบว่า หลังจาก 48 เดือนผู้ป่วยกลุ่ม schizoaffective disorder, bipolar type และกลุ่ม bipolar disorder มีการตอบสนองร้อยละ 90 และ 83.8 ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มผู้ป่วย schizophrenia มีการตอบสนองร้อยละ 64.7 การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า clozapine มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท schizoaffective disorder, bipolar type และ bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มพบว่า ผู้ป่วย bipolar disorder มีการตอบสนองต่อการรักษา (BPRS) เร็วที่สุดและมีร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นเมื่อครบ 18 เดือนสูงที่สุด อย่างไรก็ตามกลุ่มผู้ป่วย bipolar disorder ร้อยละ 62.2 หยุดการใช้ clozapine ก่อนสิ้นสุดการศึกษา

แม้ clozapine จะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา แต่ควรเลือกใช้เป็นอันดับสุดท้ายในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาตัวอื่นแล้วเท่านั้น เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก และความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงมีมากกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่น

ขั้นตอนการใช้ยา

โดยทั่วไปแล้วขั้นตอนการใช้ยาในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตจะคล้ายคลึงกับขั้นตอนการใช้ยาของการรักษา euphoric mania โดยมีข้อแตกต่าง

เพียงเล็กน้อยคือ การใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในขั้นตอนแรกมีความนิยมใช้ในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตมากกว่า euphoric mania นอกจากนี้หากขั้นตอนแรกเลือกใช้ยากลุ่มยาทำให้อารมณ์คงที่ (ลิเทียม หรือ valproate) ก็มักจะนิยมให้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมด้วย ขณะที่ในขั้นตอนแรกของ euphoric mania มักให้การรักษาแบบยาตัวเดียว (ให้ยาทำให้อารมณ์คงที่หรือให้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่) เมื่อไม่ตอบสนองหรือตอบสนองเพียงบางส่วนจึงจะพิจารณาให้ยาสองตัวรวมกัน ขั้นตอนการใช้ยาในการรักษาแบ่งเป็น 4 ขั้นตอน รายละเอียดดังแสดงในภาพที่ 8.1



ภาพที่ 8.1 *ขั้นตอนการใช้ยาสำหรับการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิต (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 52, 53)*

อักษรย่อ: *AAP = atypical antipsychotics, ARP = aripiprazole, CBZ = carbamazepine, CLZ = clozapine, ECT = electroconvulsive therapy, Li = lithium, OLZ = olanzapine, OXZ = oxcarbazepine, QTP = quetiapine, RIS = risperidone, VPA = valproate, ZPD = ziprasidone,*

บทสรุป

ภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตเป็นภาวะที่อาจพบได้มากถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย bipolar mania ลักษณะสำคัญคือมีอาการหลงผิดโดยเฉพาะอาการหลงผิดคิดว่าตนเองยิ่งใหญ่ มีความสามารถพิเศษ หากอาการโรคจิตเป็นชนิดไม่สอดคล้องอารมณ์จะมีพยากรณ์โรคที่เลวกว่าอาการโรคจิตชนิดสอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น ในการใช้ยานั้น ทั้งลิเทียมและ valproate ซึ่งจัดเป็น mood stabilizers ล้วนมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิต แต่ในอดีตที่ผ่านมา haloperidol ซึ่งเป็นยารักษาโรคจิตกลับได้รับความนิยมมากกว่าเนื่องจากควบคุมอาการโรคจิตได้ค่อนข้างเร็วอีกทั้งยังมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการ mania ด้วย อย่างไรก็ตามการมาถึงของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ซึ่งมีอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่ำกว่าและได้พิสูจน์ให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาในการรักษา manic episode ทำให้ยาที่เป็นลำดับแรก (first-line) ของการรักษามีจำนวนเพิ่มขึ้น และเมื่อทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในการรักษาภาวะ mania ที่มีอาการโรคจิตแล้วพบว่ายาทุกตัวในกลุ่มนี้ล้วนมีประสิทธิภาพในการรักษา ส่งผลให้บทบาทของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในการรักษา bipolar mania นับวันจะเพิ่มมากขึ้นตามลำดับ เนื่องจากมีประสิทธิภาพกว้างในการรักษาไม่ว่าจะเป็น mania ชนิด euphoric, dysphoric/mixed และชนิดที่มีโรคจิตร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Keck PE, Jr., McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA, et al. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. Compr Psychiatry 2003;44(4):263-9.
2. Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. J Affect Disord 2001;67(1-3):79-88.
3. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. World J Biol Psychiatry 2003;4(1):5-13.
4. Swann AC, Daniel DG, Kochan LD, Wozniak PJ, Calabrese JR. Psychosis in mania: specificity of its role in severity and treatment response. J Clin Psychiatry 2004;65(6):825-9.
5. Pini S, de Queiroz V, Dell'Osso L, Abelli M, Mastrocinque C, Saettoni M, et al. Cross-sectional similarities and differences between schizophrenia, schizoaffective disorder and mania or mixed mania with mood-incongruent psychotic features. Eur Psychiatry 2004;19(1):8-14.
6. McElroy SL, Keck PE, Jr., Strakowski SM. Mania, psychosis, and antipsychotics. J Clin Psychiatry 1996;57 Suppl 3:14-26; discussion 47-9.
7. Dunner DL. Atypical antipsychotics: efficacy across bipolar disorder subpopulations. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 3: 20-7.
8. Fennig S, Bromet EJ, Karant MT, Ram R, Jandorf L. Mood-congruent versus mood-incongruent psychotic symptoms in first-admission patients with affective disorder. J Affect Disord 1996;37(1):23-9.
9. Tohen M, Tsuang MT, Goodwin DC. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. Am J Psychiatry 1992;149(11):1580-4.
10. Strakowski SM, Williams JR, Sax KW, Fleck DE, DelBello MP, Bourne ML. Is impaired outcome following a first manic

episode due to mood-incongruent psychosis? J Affect Disord 2000;61(1-2):87-94.

11. Toni C, Perugi G, Mata B, Madaro D, Maremmani I, Akiskal HS. Is mood-incongruent manic psychosis a distinct subtype? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001;251(1):12-7.
12. Small JG, Klapper MH, Marhenke JD, Milstein V, Woodham GC, Kellams JJ. Lithium combined with carbamazepine or haloperidol in the treatment of mania. Psychopharmacol Bull 1995;31(2):265-72.
13. 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(4):142-6.
14. 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(6):1011-7.
15. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. Am J Psychiatry 1999;156(5):702-9.
16. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzipine HGGW Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000;57(9):841-9.
17. Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15(1):75-84.
18. Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2004;161(6):1057-65.
19. 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(7):1146-54.
20. 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.
21. 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(1):62-9.
22. Prien RF, Caffey EM, Jr., Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. Arch Gen Psychiatry 1972;26(2):146-53.
23. 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(4):530-6.
24. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66(1): 111-21.
25. 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(4):142-6.
26. 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(6):1011-7.
27. Tohen M, Zhang F, Taylor CC, Burns P, Zarate C, Sanger T, et al. A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder. J Affect Disord 2001;65(1):85-93.
28. Prien RF, Caffey EM, Jr., Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. Arch Gen Psychiatry 1972;26(2):146-53.

29. Chou JC, Zito JM, Vitrai J, Craig TJ, Allingham BH, Czobor P. Neuroleptics in acute mania: a pharmacoepidemiologic study. Ann Pharmacother 1996;30(12):1396-8.

30. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. Arch Gen Psychiatry 2003;60(12):1218-26.

31. Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. Psychopharmacology (Berl) 2001;155(2): 128-34.

32. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. J Clin Psychopharmacol 2001;21(4):389-97.

33. Hirschfeld RM. The efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorders. J Clin Psychiatry 2003;64 Suppl 8:15-21.

34. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, Soutullo CA. Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry 2000;61 Suppl 4:33-8.

35. Zarate CA, Jr., Narendran R, Tohen M, Greaney JJ, Berman A, Pike S, et al. Clinical predictors of acute response with olanzapine in psychotic mood disorders. J Clin Psychiatry 1998;59(1):24-8.

36. Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, Calabrese J, Chengappa R, Keck PE, Jr., et al. Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. J Clin Psychopharmacol 2003;23(4):370-6.

37. Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2004;161(6):1057-65.

38. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry 2005;187:229-34.

39. 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(7):1146-54.

40. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15(5):573-85.

41. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66(1): 111-21.

42. Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. Curr Med Res Opin 2005;21(6):923-34.

43. 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(3):213-23.

44. 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(6):599-606.

45. Keck PE, Jr., Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Am J Psychiatry 2003;160(4):741-8.

46. Potkin SG, Keck PE, Jr., Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in Acute Bipolar Mania: A 21-Day Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Replication Trial. J Clin Psychopharmacol 2005;25(4):301-10.

47. Potkin SG, Keck P, Giller E, Ice K, Warrington L, Dunn J. Ziprasidone in bipolar mania: efficacy across patient subgroups. Presented at the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 1-6, 2004; New York, NY.

48. Jody D, McQuade RD, Carson WH, Iwamoto T, Abou-Gharbia N, Hardy SA, et al. Efficacy of aripiprazole in subpopulations of bipolar disorder. Presented at the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 1-6, 2004; New York, NY.

49. Carlson B, Dogin J, Sanchez R, Carson WH, Marcus R, Stringfellow J, et al. Remission in acute mania: pooled data from two aripiprazole trials. Presented at the 158th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 21-26, 2005; Atlanta, GA.

50. Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. Am J Psychiatry 2000;157(6):982-6.

51. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Cecconi D, Fenzi M, et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. J Clin Psychiatry 2003;64(4):451-8.

52. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 2002;159(4 Suppl):1-50.

53. Keck, PE, Jr., Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Bipolar Disorder 2004. Postgrad Med Special Report 2004:1-120.

บทที่ 9

การรักษา Bipolar depression

มานิต ศรีสุรภานนท์

- บทนำ
- ยาทำให้อารมณ์คงที่และการใช้ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้า
- ยากันชักรุ่นใหม่
- ยารักษาโรคจิต และการใช้ยารักษาโรคจิตร่วมกับยาแก้ซึมเศร้า
- แนวทางการรักษาผู้ป่วย Bipolar depression
- การรักษาทางจิตสังคม

การรักษา Bipolar depression

> "This condition (depressed stage of maniacal-depressive insanity) differs from that of melancholia, in a very definite way, through the strong impediment of volition, and the absence of the apprehensive restlessness"
>
> Emil Kraepelin (1906)[1]

บทนำ

bipolar depression คือ ช่วงภาวะซึมเศร้ารุนแรง (major depressive episode) ในผู้ที่มีประวัติว่าเคยมี manic episode (bipolar I disorder) หรือ hypomanic episode (bipolar II disorder) แม้ว่าในระบบการจำแนกโรคของ DSM-IV เกณฑ์การวินิจฉัยสำหรับ major depressive episode ใน bipolar disorder และในโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) จะเหมือนกัน แต่เป็นที่ทราบกันมานานนับศตวรรษแล้วว่า ภาวะซึมเศร้าในสองโรคดังกล่าวมีความแตกต่างกัน เช่น การสังเกตของ Emil Kraepelin ที่พบว่าผู้ป่วย bipolar depression ต่างจากผู้ป่วยโรคซึมเศร้า คือมีอาการขาดความจงใจ (volition) รุนแรงกว่า แต่มีอาการกระสับกระส่ายน้อยกว่า[1] นอกจากนี้ ผลการศึกษาในระยะหลังก็ยังสนับสนุนด้วยว่าภาวะทั้งสองแตกต่างกันในแง่ของอาการ[2-4] การดำเนินโรค[5,6] คุณภาพชีวิต[7] และการตอบสนองต่อยาลิเทียม (lithium)[8,9] ทั้งนี้ความแตกต่างดังกล่าวอาจรวมถึงด้านสรีรพยาธิวิทยาด้วย[10]

สำหรับผู้ป่วย bipolar disorder แล้ว อาการซึมเศร้าเป็นปัญหาที่รุนแรงไม่น้อยกว่าอาการ mania เนื่องจากอาการซึมเศร้าเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย คงอยู่เป็นเวลานาน และมีผลกระทบสูง ผลการศึกษาในระยะหลังพบว่า ช่วงเวลาที่มีอาการซึมเศร้านี้นานกว่าช่วงเวลาที่มีอาการ mania ถึง 3 เท่า ในผู้ป่วย bipolar I disorder[11] และนานกว่า 37 เท่าในผู้ป่วย bipolar II disorder[12] สำหรับช่วงเวลาที่ใช้ในการรักษาจนดีขึ้นหรือหายจากอาการซึมเศร้าก็นานกว่าอาการ mania ราว 2-3 เท่า[13,14] นอกจากนี้ ผู้ป่วย bipolar depression ยังมีการพยายามฆ่าตัวตายและการฆ่าตัวตายสำเร็จบ่อยกว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าอีกด้วย[15]

การรักษาผู้ป่วย bipolar depression มีความยากลำบากหลายประการ คือ ภาวะซึมเศร้านี้ดื้อต่อการรักษามากกว่า manic episode[16] แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าไม่สามารถนำมาใช้รักษา bipolar depression ได้ เนื่องจากผู้ป่วย bipolar depression ตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างจากผู้ป่วยโรคซึมเศร้า[17] และเสี่ยงต่อการเกิด treatment emergent affective switch (TEAS) มากกว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

การศึกษาเกี่ยวการรักษา bipolar depression ยังมีอยู่น้อยมาก การศึกษาเกี่ยวกับยาแก้ซึมเศร้ามักคัดผู้ป่วย bipolar depression ออกจากการรักษา การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษา bipolar depression โดยตรงก็มีน้อยมากเมื่อเทียบกับการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษา manic/hypomanic episode หรือโรคซึมเศร้า[18] นอก

จากนี้ การศึกษาที่มีน้อยอยู่แล้ว ยังมีปัญหาในแง่คุณภาพการวิจัยด้วย คือ

1. ความไม่แม่นยำของการวินิจฉัยโรค bipolar depression ในการศึกษาวิจัยก่อนปี ค.ศ. 1980 เนื่องจากระบบ Research Diagnostic Criteria ถูกนำมาใช้ในช่วงหลังปี ค.ศ. 1970 ส่วนระบบการวินิจฉัยโรคของ DSM-III ก็ถูกนำมาใช้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1980 ดังนั้น ผู้ป่วย bipolar depression ที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยก่อนปี ค.ศ. 1980 อาจมีลักษณะโรคที่แตกต่างจากผู้ป่วย bipolar depression ในระบบการจำแนกโรคที่ใช้อยู่ในปัจจุบันได้

2. รูปแบบการวิจัยที่ใช้ในการศึกษาก่อนปี ค.ศ. 1990 เชื่อถือได้น้อย แม้ว่าการศึกษาวิจัยในช่วงดังกล่าวจะนำวิธีการของสุ่ม (randomization) และปกปิดสองด้าน (double blindness) (ซึ่งทั้งผู้ป่วยและผู้วิจัยไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับยาอะไร) มาใช้ แต่รูปแบบการศึกษาแบบ cross-over design (ผู้ป่วยได้รับยา A ช่วงหนึ่งแล้วถูกสลับไปใช้ยา B) ทำให้ผลการศึกษาที่ได้เชื่อถือได้น้อย เช่น การศึกษาแบบปกปิดสองด้านจำนวน 9 ชิ้นของลิเทียมที่นำเสนอในช่วงปี ค.ศ. 1969-1989 เป็นการศึกษาแบบ cross-over ทั้งสิ้น[19]

3. งานศึกษาวิจัยศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาแก้ซึมเศร้าเพียงตัวเดียวในการรักษา (monotherapy) เช่น การเปรียบเทียบ fluoxetine, imipramine และยาหลอก[20] ไม่สามารถนำมาใช้ในทางคลินิกได้ เนื่องจากจะทำให้การดำเนินโรคในระยะยาวแย่ลง[21] ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปแล้วว่า เราไม่ควรใช้ยาแก้ซึมเศร้าเพียงขนานเดียวในการรักษาผู้ป่วย bipolar depression[22]

เนื่องจากผลการศึกษาวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized-controlled trial) ได้รับการยอมรับว่ามีอคติน้อยและเชื่อถือได้มาก รวมทั้งการที่ร้อยละ 29 ของผู้ป่วย bipolar depression ตอบสนองต่อการรักษายาหลอก[23] การศึกษาวิจัยยาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจึงเป็นข้อมูลสำคัญสำหรับการประเมินประสิทธิผลของการรักษา bipolar depression ซึ่งการศึกษาในลักษณะนี้ส่วนใหญ่ถูกนำเสนอในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา สำหรับการบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy), sleep therapy และ light therapy ซึ่งอาจมีประสิทธิผลบ้าง[19] จะไม่กล่าวถึงในบทนี้ เพราะการศึกษาทั้งหมดทำในรูปแบบเปิด (open-label trial) ซึ่งอาจมีอคติ (bias) ได้มาก

ยาทำให้อารมณ์คงที่และการใช้ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้า

แม้ว่าการศึกษาเกี่ยวกับกลุ่มยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) เช่น ลิเทียม, valproate และ carbamazepine ในผู้ป่วย bipolar depression จะมีอยู่บ้าง แต่การศึกษาที่มีรูปแบบการวิจัยที่น่าเชื่อถือ เช่น เป็นการศึกษาแบบสุ่มคู่ขนาน (parallel group) โดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุม (placebo-controlled trial) มีน้อยมาก

valproate ถูกนำมาใช้รักษา bipolar I depression มานานหลายสิบปีโดยไม่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุน จนกระทั่ง Davis และคณะ[24] ได้เสนอผลการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบ valproate (ระดับยาในซีรัมเท่ากับ 50-100 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร) (N=13) กับยาหลอก (N=12) ในลักษณะแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมนาน 8 สัปดาห์ในผู้ป่วย bipolar depression ผลการศึกษาพบว่า ผู้ที่ได้รับยา valproate มีค่าคะแนนของ HAM-D ลดลงมากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=.0002) ในขณะที่ค่าคะแนนของ Clinician Administered Rating Scaled for Mania (CARS-M) ซึ่งบ่งชี้ถึงความรุนแรงของอาการ mania ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

สำหรับการให้ยาลิเทียมร่วมกับยาแก้ซึมเศร้าซึ่งถูกสั่งใช้มากก็เพิ่งมีการศึกษาวิจัยอย่างเป็นระบบเมื่อไม่นานมานี้ โดย Nemeroff และคณะ[25] ได้เสนอผลการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบยา paroxetine (เฉลี่ย 32.6 มก.ต่อวัน, N=35), imipramine (เฉลี่ย 166.7 มก.ต่อวัน, N=39) และยาหลอก (N=43) ในลักษณะแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมนาน 10 สัปดาห์ในผู้ป่วย bipolar I depression ที่ได้รับยาลิเทียมอยู่แล้ว (ซึ่งผู้ป่วยบางรายได้รับยา carbamazepine หรือยา valproate ร่วมด้วย) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 10, 16 และ 16 รายออกจากการวิจัยก่อนครบ[10] สัปดาห์ของการรักษาด้วย paroxetine, imipramine และยาหลอก ตามลำดับ

โดยภาพรวมอัตราการตอบสนองที่วัดโดย Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (คะแนน HAM-D≤7) ต่อแต่ละการรักษาไม่ต่างกัน แต่หากแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่มีระดับยาลิเทียมสูง (>0.8 mEq/L) และต่ำ (≤0.8 mEq/L) จะพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียมในระดับสูง อัตราการตอบสนองต่อแต่ละการรักษาไม่แตกต่างกัน แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียมในระดับต่ำ อัตราการตอบสนองต่อ paroxetine และ imipramine จะสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=.04 และ .03 ตามลำดับ) (ดูตารางที่ 9.1) ผลข้างเคียงที่สำคัญของกลุ่มที่ได้รับ paroxetine คือ มือสั่น นอนไม่หลับ และง่วงนอน กลุ่มที่ได้รับ imipramine คือ ปากแห้ง มือสั่น และปวดศีรษะ อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงที่กลุ่มซึ่งได้รับยาหลอกแจ้งว่ามี คือ ปวดศีรษะ ง่วงนอน และนอนไม่หลับ นอกจากนี้ยังพบอีกด้วยว่ากลุ่มที่ได้รับ imipramine มีความผิดปกติทางเพศ คือ abnormal ejaculation และ impotence มากกว่าอีก 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ paroxetine ไม่มีใครเกิด TEAS เลย ปัญหานี้เกิดขึ้นในผู้ป่วย 3 ใน 39 ราย (ร้อยละ 7.7) ที่ได้รับ imipramine และ 1 ใน 43 ราย (ร้อยละ 2.3) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

การให้ยาทำให้อารมณ์คงที่ 2 ตัวควบกันและการยาทำให้อารมณ์คงที่ 1 ตัวร่วมกับยาแก้ซึมเศร้าต่างก็เป็นวิธีการที่นิยมใช้ในการรักษา bipolar depression เพื่อเปรียบเทียบการรักษาทั้ง สองแบบ Young และคณะ[26] ได้นำเสนอผลการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบการให้ยาทำให้อารมณ์คงที่ตัวที่สอง ซึ่งอาจเป็นลิเทียม (ระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมเฉลี่ย 0.9 มิลลิโมลต่อลิตร) หรือ valproate (ระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมเฉลี่ย 510 มิลลิโมลต่อลิตร) (N=16) กับ paroxetine (ขนาดยาเฉลี่ย 36 มก.ต่อวัน) (N=11) ในลักษณะของการสุ่มแบบปกปิดสองด้านนาน 6 สัปดาห์ ในผู้ป่วย bipolar I (N=11) และ bipolar II (N=16) depression ที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมหรือ valproate อยู่ก่อนแล้ว ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 6 ใน 16 รายที่ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ตัวที่สองออกจากการศึกษาวิจัยก่อนกำหนด ในขณะที่ผู้ที่ได้รับ paroxetine ทั้งหมดอยู่ในการศึกษาจนครบ 6 สัปดาห์ (p <.01) คะแนนของ HAM-D และ Young Mania Rating Scale (YMRS) ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาแก้ซึมเศร้ารุ่นเก่าและรุ่นใหม่ก็เป็นที่ถกเถียงกันมานาน Sachs และคณะ[27] จึงทำการศึกษาวิจัยเพื่อเปรียบเทียบ bupropion (ขนาดยาเฉลี่ย 358 มก.ต่อวัน) (N=8) กับ desipramine (ขนาดยาเฉลี่ย 140 มก.ต่อวัน) (N=7) ในลักษณะของการสุ่มแบบปกปิดสองด้านในผู้ป่วย bipolar depression ที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียม, valproate หรือ carbamazepine อยู่แล้ว ผลการศึกษาพบว่า อัตราการตอบสนองต่อยาทั้งสองไม่แตกต่างกัน โดยผู้ป่วย 5 ใน 8 รายที่ได้รับ bupropion และผู้ป่วย 5 ใน 7 รายที่ได้รับ desipramine ตอบสนองต่อการรักษา (คะแนนของ HAM-D ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50) ยกเว้นผู้ป่วยรายหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อ desipramine ผู้ป่วยที่เหลือทุกรายซึ่งไม่ตอบสนองต่อยา ตัวแรกถูกเปลี่ยนให้ไปรับยาอีกตัวหนึ่ง จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับ bupropion จึงเท่ากับ 9 ราย และจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับ desipramine จึงเท่ากับ 10 ราย ซึ่งผลการศึกษาพบว่า 1 ใน 9 ของผู้ที่ได้รับ bupropion และ 5 ใน 10 ของผู้ที่ได้รับ desipramine เกิด TEAS (p <.012)

Vieta และคณะ[28] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ paroxetine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (N=30) และ venlafaxine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่

ตารางที่ 9.1 จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนอง (อัตราการตอบสนอง) ต่อการรักษา

กลุ่มผู้ป่วย	Paroxetine	Imipramine	ยาหลอก
ทุกรายที่ได้รับยาลิเทียม	15/33 (ร้อยละ 45.5)	14/36 (ร้อยละ 38.9)	15/43 (ร้อยละ 34.9)
กลุ่มที่มีระดับยาลิเทียม >0.8 mEq/L	5/14 (ร้อยละ 35.7)	7/17 (ร้อยละ 41.2)	8/21 (ร้อยละ 38.1)
กลุ่มที่มีระดับยาลิเทียม ≤0.8 mEq/L	10/19 (ร้อยละ 52.6)	7/19 (ร้อยละ 36.8)	7/22 (ร้อยละ 31.8)

(N=30) ในลักษณะของการสุ่มแบบปกปิดด้านเดียว (single-blind) นาน 6 สัปดาห์ และพบว่า ร้อยละ 43 และร้อยละ 48 ตอบสนองต่อ paroxetine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ และ venlafaxine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ตามลำดับ ในขณะที่ร้อยละ 3 ของผู้ที่ได้รับ paroxetine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่เกิด TEAS ร้อยละ 13 ของผู้ที่ได้รับ venlafaxine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่เกิด TEAS

Leverich และคณะ[29] ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิด TEAS ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเฉียบพลัน (acute treatment, 10 สัปดาห์) และการรักษาต่อเนื่อง (continuation treatment, 1 ปี) ด้วย bupropion (ขนาดยาเฉลี่ย 286 มก.ต่อวัน), sertraline (ขนาดยาเฉลี่ย 192 มก.ต่อวัน) และ venlafaxine (ขนาดยาเฉลี่ย 195 มก.ต่อวัน) ร่วมไปกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในผู้ป่วย bipolar I (N=115) และ bipolar II (N=42) depression สำหรับอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (อาการดีขึ้นหรือดีขึ้นมากซึ่งประเมินโดย Clinical Global Impression Bipolar Version rating for depression) อัตราการเกิด subthresold hypomania และอัตราการเกิด threshold switch ในกลุ่มต่างๆ ดูได้จากตารางที่ 9.2 นอกจากอัตราดังกล่าวแล้ว ผู้วิจัยยังพบอีกด้วยว่า ร้อยละ 30.8 ของผู้ป่วย bipolar I depression และร้อยละ 18.6 ของผู้ป่วย bipolar II depression มี TEAS เกิดขึ้น แม้ว่าอัตราการเกิด TEAS (อัตรารวมของการเกิด subthresold hypomania และ threshold switch) ในแต่ละการรักษาจะไม่แตกต่างกันมากนัก จะเห็นได้ว่าเมื่อเทียบกับอัตราการเกิด TEAS ชนิดไม่รุนแรง (sub-threshold hypomania) แล้ว ผู้ที่ได้รับการรักษาในระยะเฉียบพลันและต่อเนื่องด้วย venlafaxine มีโอกาสเกิด TEAS รุนแรง (threshold switch) ถึง 3.60 และ 3.75 เท่า ตามลำดับ โอกาสดังกล่าวจะลดลงเป็น 1.67 และ 1.66 เท่า ตามลำดับในผู้ที่ได้รับ sertaline และโอกาสดังกล่าวเหลือเพียง 0.85 และ 1.17 เท่า ตามลำดับในผู้ที่ได้รับ bupropion

จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ carbamazepine ในผู้ป่วย bipolar depression ในลักษณะของการสุ่มโดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุม

ตารางที่ 9.2 อัตราการตอบสนองและอัตราการเกิด TEAS ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านซึมเศร้าร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่

ยาต้านซึมเศร้าและระยะของการรักษา[a]	ผู้ป่วยที่ตอบสนอง		ผู้ป่วยที่เกิด subthreshold hypomania		ผู้ป่วยที่เกิดการเปลี่ยนขั้ว	
	N	ร้อยละ	N	ร้อยละ	N	ร้อยละ
Buproprion						
ระยะเฉียบพลัน (N=66)	32	48.5	13	19.7	11	16.7
ระยะต่อเนื่อง (N=24)	15	62.5	6	25.0	7	29.2
Sertraline						
ระยะเฉียบพลัน (N=76)	42	55.3	9	11.8	15	19.7
ระยะต่อเนื่อง (N=32)	22	68.8	6	18.8	10	31.3
Venlafaxine						
ระยะเฉียบพลัน (N=86)	37	43.0	5	5.8	18	20.9
ระยะต่อเนื่อง (N=31)	22	71.0	4	12.9	15	48.4
ยาต้านซึมเศร้าทุกตัว						
ระยะเฉียบพลัน (N=228)	111	48.7	27	11.8	44	19.3
ระยะต่อเนื่อง (N=87)	59	67.8	16	18.4	32	36.8

[a] ระยะเฉียบพลัน = 10 สัปดาห์; ระยะต่อเนื่อง = ไม่เกิน 1 ปี

งานวิจัยเกี่ยวกับการรักษา bipolar depression ด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่หรือการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้าส่วนใหญ่มีขนาดตัวอย่างค่อนข้างเล็ก อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า

1. ลิเทียมในขนาดสูง (ระดับความเข้มข้นของยาในเลือด >0.8 mEq/L) และ valproate ในขนาดยาที่เพียงพอ (ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดระหว่าง 50-100 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร) น่าจะมีประสิทธิผลในการรักษา bipolar depression

2. การให้ยาแก้ซึมเศร้าอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียมในขนาดต่ำ (ระดับความเข้มข้นของยาในเลือด ≤0.8 mEq/L)

3. การให้ยาแก้ซึมเศร้า โดยเฉพาะยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ร่วมไปกับยาทำให้อารมณ์คงที่มีประสิทธิผลไม่น้อยไปกว่าการให้ยาทำให้อารมณ์คงที่สองตัวร่วมกัน แต่ผู้ป่วยมีโอกาสหยุดยาเมื่อใช้ SSRI ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่น้อยกว่า

4. การให้ยาแก้ซึมเศร้าร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด TEAS โดยเฉพาะผู้ป่วย bipolar I depression โดยยาแก้ซึมเศร้าในกลุ่ม tricyclics และ venlafaxine เพิ่มความเสี่ยงสูงสุด ส่วนยาในกลุ่ม SSRIs เพิ่มความเสี่ยงปานกลาง และ bupropion เพิ่มความเสี่ยงน้อยที่สุด นอกจากความเสี่ยงดังกล่าวแล้ว ยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด TEAS สูงยังมีมักทำให้เกิด TEAS ชนิดรุนแรงอีกด้วย

5. ในการให้ยาแก้ซึมเศร้าร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ ยากลุ่มใหม่ เช่น SSRIs อาจมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclics

ยากันชักรุ่นใหม่

จนถึงปัจจุบัน ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ lamotrigine ในการรักษา bipolar disorder แต่บางทฤษฎีเชื่อว่า lamotrigine ยับยั้งการหลั่ง glutamate และ aspartate ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitters ก่อให้เกิด antikindling effects และลดความถี่ของ manic, mixed หรือ depressive episode ในผู้ป่วย bipolar disorder[30] สำหรับฤทธิ์ต้านซึมเศร้าอาจเกิดจาก 5-HT_3 receptor blockade ซึ่งทำให้ระบบ dopamine ในสมองทำงานมากขึ้น[31] หรือความสามารถในการทำให้เกิด beta-adrenergic receptor downregulation ของยา lamotrigine เอง[30]

จากผลการศึกษาเบื้องต้นที่พบว่า lamotrigine อาจมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder Calabrese และคณะ[32] ทำการศึกษาและนำเสนอผลการวิจัยยา lamotrigine ในลักษณะของการสุ่มแบบปกปิดสองด้านและมียาหลอกเป็นตัวควบคุมในผู้ป่วย bipolar I disorder, major depressive episode ที่ได้รับ lamotrigine 200 มก.ต่อวัน (N=63), lamotrigine 50 มก. ต่อวัน (N=66) และยาหลอก (N=66) นาน 7 สัปดาห์ โดยการใช้เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาที่คะแนนของ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ลดลงร้อยละ 50 หรือมากกว่า ผู้ป่วยร้อยละ 54, 48 และ 29 ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าวตามลำดับ ซึ่งแสดงว่า lamotrigine 200 มก.ต่อวัน และ larmotrigine 50 มก. ต่อวัน มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) อัตราการเกิด TEAS เท่ากับร้อยละ 8, 3, และ 5 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

นอกจากนี้ ยังมีอีกการศึกษาหนึ่งของ lamotrigine ที่พบว่าได้ผลดีในการรักษาผู้ป่วย refractory mood disorders (ซึ่งบางส่วนป่วยเป็น bipolar depression) ด้วยเช่นกัน[33] แต่การศึกษานี้ทำการวิจัยในลักษณะของการสุ่มแบบปกปิดสองด้านเป็นแบบ cross-over และมียาหลอกเป็นตัวควบคุม โดยให้ lamotrigine เฉลี่ย 274 มก.ต่อวัน (N=31), gabapentine เฉลี่ย 3,987 มก.ต่อวัน (N=31) และยาหลอก (N=31) นาน 6 สัปดาห์ การใช้รูปแบบการวิจัยแบบ cross-over นี้ทำให้แปลผลการศึกษาได้ยากเนื่องจากผลของยาบางตัวอาจยังคงมีต่อเนื่องไปหลังจากที่ผู้ป่วยถูกเปลี่ยนไปรับยาอื่นแล้ว นอกจากนี้ การศึกษาหลังนี้ยังรวมผู้ป่วย bipolar mania และโรคซึมเศร้าไว้ในการศึกษาอีกด้วย

นอกจากการให้ lamotrigine เพียงตัวเดียวจะมีประสิทธิผลในการรักษา bipolar depression ทั่วไปแล้ว Nierenberg และคณะ[34] ยังได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ

ผลการเพิ่มยา lamotrigine 150-250 มก.ต่อวัน (N=21), inositol 10-25 กรัมต่อวัน (N=23) หรือ risperidone 1-6 มก.ต่อวัน (N=22) ในผู้ป่วย bipolar I และ bipolar II depression ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่ โดยให้ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้าอย่างน้อย 1 ตัว โดยผู้วิจัยได้ทำการศึกษาแบบสุ่มและเปิดนาน 16 สัปดาห์ ซึ่งผลการศึกษาโดยรวมพบว่าการเพิ่ม lamotrigine ดีกว่า risperidone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของการลดอาการซึมเศร้า อาการโดยรวม การทำหน้าที่โดยรวม และความยาวนานของการคงการรักษา

lamotrigine มีผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ อาการปวดศีรษะ ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 32-35 ของผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine ในขณะที่อาการปวดศีรษะพบได้เพียงร้อยละ 17 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ($p < 0.05$) ผลข้างเคียงอื่นที่สำคัญของ lamotrigine คือ คลื่นไส้, ปวด, ผื่น และมึนศีรษะ[32]

จากทบทวนเอกสารของ Dunner[35] พบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine มีโอกาสเกิดผื่นชนิดไม่รุนแรงประมาณ และร้อยละ 0.1-1 มีโอกาสเกิดผื่นชนิดรุนแรง (เช่น Steven-Johnson syndrome) โดยเอกสารกำกับยาได้ระบุอัตราการพบผื่นชนิดรุนแรงไว้ดังนี้[36]

1. ในการรักษาโรคลมชัก พบร้อยละ 0.3
2. ในการรักษาโรค bipolar disorder ด้วยยาตัวเดียว พบร้อยละ 0.08
3. ในการรักษาโรค bipolar disorder โดยใช้เป็นยาเสริม พบร้อยละ 0.13
4. การใช้ lamotrigine ร่วมกับ valproic acid พบร้อยละ 1

จากอัตราการเกิดผื่นชนิดรุนแรงดังกล่าว ทำให้บริษัทผู้ผลิตยา lamotrigine ได้แนะนำให้แพทย์ปรับยาดังตารางที่ 9.3[36]

McIntyre และคณะ[37] ได้ทำการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบ topiramate (ขนาดยาเฉลี่ย 176 มก. ต่อวัน) ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (N=18) กับ bupoprion (ขนาดยาเฉลี่ย 250 มก.ต่อวัน) ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (N=18) ในลักษณะของสุ่มปกปิดด้านเดียว (rater-blinded) นาน 8 สัปดาห์ในผู้ป่วย bipolar I/II depression ผลการศึกษาพบว่า ร้อยละ 56 และร้อยละ 59 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย topiramate ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่และ bupoprion ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ตอบสนองต่อการรักษา (คะแนนของ HAM-D ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีน้ำหนักลดลงเท่ากับ 5.8 กก. และ 1.2 กก. ตามลำดับ

ผลการศึกษา gabapentin ในผู้ป่วย bipolar และ unipolar depression ในลักษณะของการสุ่มโดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุมไม่พบว่า gabapentin มีประสิทธิผลดีกว่ายาหลอก[33]

ตารางที่ 9.3 ตารางการปรับขนาดยาของ lamotrigine ในผู้ป่วย

สัปดาห์ที่	สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยา carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone หรือ rifampin† และไม่ได้รับประทาน valproate‡	สำหรับผู้ป่วยที่กิน valproate‡	สำหรับผู้ป่วยที่กิน carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, หรือ rifampin† และไม่ได้รับประทาน valproate‡
1 และ 2	25 มก.ต่อวัน	25 มก.วันเว้นวัน	50 มก.ต่อวัน
3 และ 4	50 มก.ต่อวัน	25 มก.ต่อวัน	100 มก.ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง
5	100 มก.ต่อวัน	50 มก.ต่อวัน	200 มก.ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง
6	200 มก.ต่อวัน	100 มก.ต่อวัน	300 มก.ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง
7	200 มก.ต่อวัน	100 มก.ต่อวัน	สูงสุด 400 มก.ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

† carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, และ rifampin สามารถเพิ่มการกำจัด lamotrigine

‡ valproate สามารถลดการกำจัด lamotrigine

ผลการศึกษาดังกล่าวมาแล้วแสดงให้เห็นว่า lamotrigine 50-200 มก.ต่อวัน มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วย bipolar depression โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด TEAS จนถึงปัจจุบันอาจกล่าวได้ว่าการศึกษาวิจัยของ Nierenberg และคณะ[34] เป็นการศึกษาแรกที่วิจัยเกี่ยวกับการรักษา treatment-resistant bipolar depression อย่างเป็นระบบ ซึ่งข้อมูลเบื้องต้นบ่งชี้ว่าการเพิ่มยา lamotrigine ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่โดยให้ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้าอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม ในการใช้ lamotrigine แพทย์ควรเพิ่มขนาดยาช้าๆ และเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ การเกิดผื่นรุนแรง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate ร่วมด้วย แม้ว่าการให้ topiramate ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่จะมีประสิทธิผลดีพอๆ กับ bupoprion ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ แต่การที่ขนาดตัวอย่างของการศึกษาวิจัยเล็กมากและไม่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก ทำให้ยังไม่สามารถบอกได้ถึงประสิทธิผลที่ชัดเจนของยา topiramate ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในผู้ป่วยประเภทนี้

ยารักษาโรคจิตและการใช้ยารักษาโรคจิตร่วมกับยาแก้ซึมเศร้า

ก่อนที่จะมีการนำยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) เช่น risperidone, olanzapine, quetiapine มาใช้ทางคลินิก แพทย์มักหลีกเลี่ยงการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (typical antipsychotics) ในผู้ป่วย bipolar depression เนื่องจากยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมอาจเหนี่ยวนำให้เกิดอาการซึมเศร้าได้ เช่น ร้อยละ 21 ของผู้ป่วย bipolar mania ที่ได้รับยา perphenazine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ต้องหยุดการรักษาเนื่องจากอาการซึมเศร้าที่เกิดขึ้น[38] นอกจากนี้โรคความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorders) จัดว่าเป็นภาวะหนึ่งที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงชนิด antipsychotic-induced tardive dyskinesia

เหตุผลที่สนับสนุนแนวคิดเกี่ยวกับการนำยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มาใช้รักษาผู้ป่วย bipolar depression คือ

1. เนื่องจาก D_2 receptor blockade เป็นกลไกหลักที่ทำให้เกิด antipsychotic-induced dysphoria[39] และยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ มีฤทธิ์ D_2 receptor blockade น้อยกว่ายารักษาโรคจิตชนิดดั้งเดิมมาก โอกาสที่จะเกิดผลข้างเคียงชนิด atypical antipsychotic-induced dysphoria จึงน่าจะน้อย

2. ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงชนิด antipsychotic-induced tardive dyskinesia น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม[40] จึงอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงชนิด tardive dyskinesia น้อยเช่นกัน

3. การเพิ่มยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่สามารถลดอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อ SSRIs ได้[41]

4. ยารักษาชนิดกลุ่มใหม่ มีประสิทธิผลในการรักษา bipolar mania จึงอาจเป็นไปได้ที่ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิผลต่อช่วงระยะอื่นของ bipolar disorder เช่น bipolar depression ด้วยเช่นกัน

จากแนวคิดดังกล่าว Tohen และคณะ[42] ได้ทำการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบการรักษาด้วยยา olazapine 6-12 มก.ต่อวัน ร่วมกับ fluoxetine 25-50 มก.ต่อวัน (N=86), olanzapine 5-20 มก.ต่อวัน (N=370) และยาหลอก (N=377) ในลักษณะของการสุ่มแบบปกปิดสองด้านนาน 8 สัปดาห์ในผู้ป่วย bipolar I depression ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนอง (คะแนนของ MADRS ลดลงร้อยละ 50 หรือมากกว่า) ต่อ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine เท่ากับร้อยละ 56.1 และต่อ olanzapine เท่ากับร้อยละ 39.0 ซึ่งอัตราดังกล่าวสูงกว่าอัตราการตอบสนองต่อยาหลอก (ร้อยละ 30.4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการเกิด TEAS ไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย olazapine ร่วมกับ fluoxetine กลุ่มที่ได้รับ olanzapine และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอัตราการเกิด TEAS เท่ากับร้อยละ 6.4, 5.7 และ 6.7 ตามลำดับ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ olanzapine คือ ง่วงนอน น้ำหนักเพิ่ม รับประทานอาหารมากขึ้น และปากแห้ง ผลข้างเคียงของ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine ก็คล้ายคลึงกันแต่มีอาการคลื่นไส้และท้องเดินเพิ่มขึ้นมาก

นอกจาก olanzapine แล้ว Calabrese และคณะ[43] ได้ทำการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบการรักษาด้วย quetiapine 600 มก.ต่อวัน (N=180), quetiapine 300 มก.ต่อวัน (N=181) และยาหลอก (N=181) ในลักษณะของการสุ่มแบบปกปิดสองด้าน นาน 8 สัปดาห์ในผู้ป่วย bipolar I depression (N=360) และ bipolar II depression (N=182) ผลการศึกษาพบว่า อัตราการตอบสนอง (คะแนนของ MADRS ลดลงร้อยละ 50 หรือมากกว่า) ต่อการรักษาด้วยยา quetiapine 600 มก.ต่อวัน, quetiapine 300 มก.ต่อวัน และยาหลอกเท่ากับร้อยละ 58.2, 57.6 และ 36.1 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการเกิด TEAS ในกลุ่มที่ได้รับยา quetiapine และยาหลอก ค่อนข้างต่ำและไม่ต่างกัน คือ ร้อยละ 3.2 และร้อยละ 3.9 ตามลำดับ ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ ปากแห้ง ทำให้หลับ ง่วงนอน มึนงง และท้องผูก

Shelton และ Stahl[44] ได้ทำการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบการรักษาด้วย risperdione ร่วมกับ paroxetine (N=10), risperidone (N=10) และ paroxetine (N=10) ซึ่งให้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่นาน 12 สัปดาห์ในผู้ป่วย bipolar I depression (N=21) และ bipolar II depression (N=9) ผลการศึกษาพบว่า อาการซึมเศร้าของผู้ป่วยซึ่งถูกประเมินด้วย HAM-D และ MADRS ลดลงในทุกกลุ่มผู้ป่วย 3, 3 และ 2 รายตอบสนองต่อยา risperidone ร่วมกับ paroxetine, risperidone และ paroxetine ตามลำดับ ผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับ paroxetine มี TEAS เกิดขึ้น

จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของ clozapine ในลักษณะของการสุ่มโดยมีตัวควบคุม

ผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการให้ olanzepine และ quetiapine เพียงอย่างเดียวมีประสิทธิผลในการรักษา bipolar depression โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด TEAS โดยการให้ olanzepine ร่วมกับ fluoxetine อาจมีประสิทธิผลสูงกว่าการให้ olanzepine เพียงอย่างเดียว ผลข้างเคียงที่คล้ายคลึงกันของ olanzapine และ quetiapine คือ ง่วงนอนและปากแห้ง โดย olanzapine จะมีความอยากอาหารและน้ำหนักเพิ่มขึ้น ส่วน quetiapine จะมีอาการมึนงง และท้องผูกเพิ่มขึ้น สำหรับการให้ olazepine ร่วมกับ fluoxetine ก็อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงของยา SSRIs เพิ่มขึ้นด้วย เช่น คลื่นไส้ท้องเดิน

แม้ว่าการให้ risperidone ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่จะให้ผลในการรักษาไม่ต่างจากการให้ paroxetine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ แต่การที่ขนาดตัวอย่างของการศึกษาดังกล่าวเล็กมากและไม่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก ทำให้ยังไม่สามารถบอกได้ถึงประสิทธิผลของ risperidone ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในผู้ป่วยประเภทนี้

แนวทางการรักษาผู้ป่วย Bipolar depression

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 เป็นต้นมา มีแนวทางการรักษาผู้ป่วย bipolar depression อย่างน้อย 7 ฉบับ ได้ถูกพัฒนาขึ้นโดยองค์กรต่างๆ เหล่านี้ คือ

1. American Psychiatric Association[45]
2. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)[46]
3. British Association for Psychopharmacology (BAP)[47]
4. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)[48]
5. Expert Consensus Guideline Series[49]
6. International Consensus Group[50]
7. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)[51]

แม้ว่าแนวทางการรักษา bipolar depression ต่างๆ จะแตกต่างกันบ้าง (ดูตารางที่ 9.4) แต่ความแตกต่างดังกล่าวน่าจะเกิดจากองค์ความรู้ใหม่ที่เพิ่มขึ้นอยู่ตลอดเวลาในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา

อย่างไรก็ตาม แนวทางทั้ง 6 ในตารางที่ 9.4 ก็เข้าได้กับแนวทางที่ตีพิมพ์ออกมาล่าสุดคือ แนวทางการรักษา bipolar disorder ของ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)[51] (ดูภาพที่ 9.1) ซึ่งแพทย์ควรให้การรักษาตามขั้นตอนดังต่อไปนี้

ขั้นตอนที่ 1 การดำเนินการทั่วไปและประเมิน

ตารางที่ 9.4 การรักษาลำดับแรก (first-line) สำหรับ bipolar depression (เฉพาะที่ไม่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย)

APA 2002	WFSBP 2002	BAP 2003	RANZCP 2004[a]	ECGS 2004	ICG 2004
- Li or LAM - Li + AD[b] - ECT[c]	- MS (Li or LAM) + AD (SSRIs or bupropion)	- MS (Li or VPA or AP) + AD[b]	- MS (esp. Li)± AD[d] - MS + AD/2nd MS[e]	- LAM[f] - Li[f] - Li + AD[b] - Li + LAM[b] - LAM[b]	- Li - LAM - OLZ ± FLU

[a] Optimizing mood stabilizers first; [b] Severely ill; [c] Life-threatening, suicidality, or psychosis; [d] De novo depression; [e] Breakthrough depression; [f] Mild to moderately ill

AD = antidepressants, AP = antipsychotics, ECT = electroconvulsive therapy, FLU = fluoxetine, LAM = lamotrigine, Li = lithium, MS = mood stabilizer, OLZ = olanzapine, VPA = valproate

การใช้ยา ประเมินความปลอดภัย ความร่วมมือในการรักษา เครือข่ายการสนับสนุนทางสังคม และการทำหน้าที่

ขั้นตอนที่ 2 การเริ่มหรือปรับยาและตรวจสอบความร่วมมือในการรักษา

2.1 สำหรับผู้ป่วยที่มี depressive episode ขึ้นในขณะที่ได้รับยาที่มีประสิทธิผลสำหรับ bipolar depression อยู่ แพทย์ควรแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 ประเภท คือ

ก. ได้รับยา valproate หรือยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ แพทย์ควร

- เพิ่มยา SSRI, bupropion, lamotrigine หรือลิเทียมหรือ
- เปลี่ยนยาไปเป็น lamotrigine หรือลิเทียม

ข. ได้รับยาลิเทียมหรือ lamotrigine แพทย์ควรปรับขนาดยาให้เหมาะสมก่อน

2.2 สำหรับผู้ป่วยที่มี depressive episode เกิดขึ้นในขณะที่ได้รับยาที่มีประสิทธิผลสำหรับ bipolar depression แพทย์อาจเลือกให้หนึ่งในการรักษาดังต่อไปนี้

ก. lamotrigine
ข. ลิเทียม
ค. olanzapine ร่วมกับ fluoxetine
ง. ลิเทียมหรือ valproate ร่วมไปกับ SSRI หรือ bupropion
จ. ลิเทียมร่วมกับ valproate

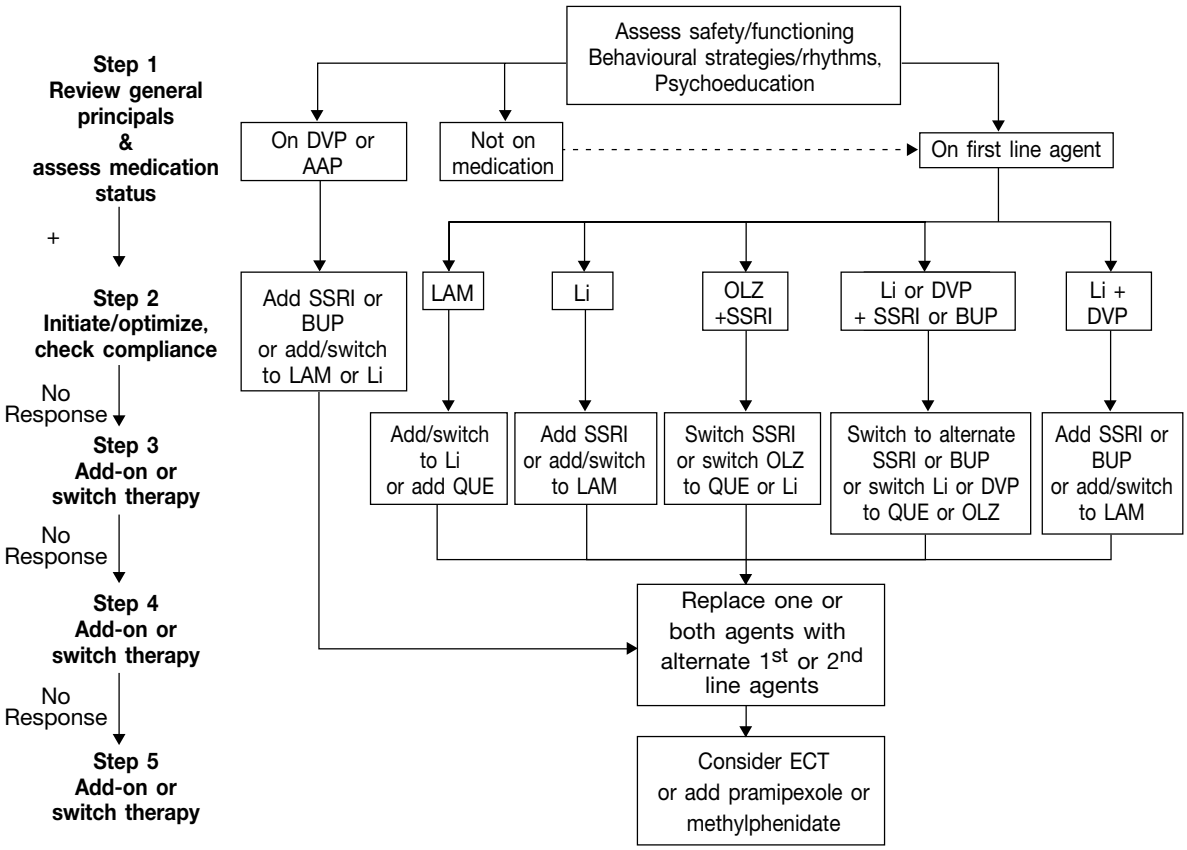
ขั้นตอนที่ 3, 4 และ 5 การเพิ่มหรือเปลี่ยนยารวมทั้งการบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า

วิธีการที่สามารถนำมาใช้ในขั้นตอนนี้หลากหลายมาก ขึ้นอยู่กับการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อนในขั้นตอนที่ 1 และ 2 นอกจากนี้ การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้าก็อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาต่างๆ

ข้อควรพิจารณาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการนำแนวทางการรักษาของ CANMAT ไปใช้ คือ มีหลักฐานทางวิชาการที่สำคัญอย่างน้อย 2 ชิ้นถูกนำเสนอภายหลังการนำเสนอแนวทางดังกล่าว ซึ่งหลักฐานที่สำคัญนี้อาจมีผลต่อแนวทางการรักษาดังนี้ คือ

1. ผลการศึกษาที่พบว่า quetiapine 300-600 มก.ต่อวัน มีประสิทธิผลสำหรับการรักษาผู้ป่วย bipolar depression[43] เนื่องจากการศึกษาวิจัยนี้ดำเนินการในลักษณะของการสุ่มแบบปกปิดสองด้านโดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุม ในขนาดตัวอย่างที่ค่อนข้างใหญ่ (ประมาณ 181 รายต่อกลุ่ม) ทำให้หลักฐานทางวิชาการนี้น่าจะเทียบเคียงได้กับประสิทธิผลของ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine และ olanzepine อย่างเดียว[42] ดังนั้นการใช้ quetiapine อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของขั้นตอนที่ 2 (ใช้ขนาดยาที่เหมาะสมตรวจสอบความร่วมมือในการรักษา) ของแนวทางการรักษาดังกล่าว

2. ผลการศึกษาวิจัยของ Nierenberg และคณะ[34] ที่พบว่า การเพิ่ม lamotrigine ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง



ภาพที่ 9.1 *แนวทางการรักษา bipolar depression ของ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*

AAP = atypical antipsychotic; BUP = bupropion; DVP = divalproex; ECT = electroconvulsive therapy; LAM = lamotrigine; Li = lithium; OLZ = olanzapine; QUE = quetiapine; SSRI = selective-serotonin reuptake inhibitor

ต่อการรักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้าในผู้ป่วย bipolar depression ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้ ดังนั้นการรักษาในลักษณะนี้น่าจะเป็นทางเลือกเพิ่มเติมในขั้นตอนที่ 3 (การเสริมยาหรือเปลี่ยนยารักษา) ของแนวทางการรักษาดังกล่าว โดยเฉพาะผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ลิเทียมหรือ valproate ร่วมกับ SSRI หรือ bupropion (ข้อ 2.2 ง ดังกล่าวมาแล้ว)

การรักษาทางจิตสังคม

ในด้านของหลักฐานทางวิชาการ การรักษาทางชีวภาพ (โดยเฉพาะการใช้ยา) จัดได้ว่าเป็นการรักษาหลักของ bipolar depression ในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม จิตบำบัดและ psychoeducation ก็เป็นองค์ประกอบสำคัญของการรักษาด้วยเช่นกัน ผลการศึกษาวิจัยเบื้องต้นแสดงให้เห็นว่า การรักษาทางจิตสังคมบางชนิด เช่น cognitive-behavioral therapy ไม่เพียงแต่มีประสิทธิผลสำหรับการรักษาโรคซึมเศร้าชนิดขั้วเดียว (unipolar depression) เท่านั้น แต่ยังมีสามารถลดอาการซึมเศร้าใน bipolar depression ได้ด้วยเช่นกัน[52] นอกจากนี้บางผลการศึกษายังพบอีกด้วยว่า การให้จิตบำบัดร่วมกับการรักษาด้วยยาเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย bipolar disorder ในระยะยาว ประเด็นที่ควรเน้นในการให้การรักษาทางจิตสังคมคือ ความร่วมมือในการรับประทานยา การค้นหา

ลักษณะอาการก่อนที่จะมีการกำเริบ (prodromes of relapses) การพยายามลดอาการที่หลงเหลือ (residual symptoms) และการเสริมสร้างศักยภาพในการทำหน้าที่ของผู้ป่วย[53]

เอกสารอ้างอิง

1. Thomas J. Lectures on clinical psychiatry by Dr Emil Kraepelin. 2nd English ed. London: Bailliere, Tindall and Cox; 1906.
2. Kupfer DJ, Weiss BL, Foster G, Detre TP, McPartland R. Psychomotor activity in affective states. Arch Gen Psychiatry 1974;30:765-8.
3. Katz MM, Robins E, Croughan J, Secunda S, Swann A. Behavioural measurement and drug response characteristics of unipolar and bipolar depression. Psychol Med 1982;12:25-36.
4. Brockington IF, Altman E, Hillier V, Meltzer HY, Nand S. The clinical picture of bipolar affective disorder in its depressed phase. A report from London and Chicago. Br J Psychiatry 1982;141:558-62.
5. Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Keller M. The significance of past mania or hypomania in the course and outcome of major depression. Am J Psychiatry 1987;144:309-15.
6. Winokur G, Coryell W, Keller M, Endicott J, Akiskal H. A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. Arch Gen Psychiatry 1993;50:457-65.
7. Berlim MT, Pargendler J, Caldieraro MA, Almeida EA, Fleck MP, Joiner TE. Quality of life in unipolar and bipolar depression: are there significant differences? J Nerv Ment Dis 2004;192:792-5.
8. Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE. Lithium response in unipolar versus bipolar depression. Am J Psychiatry 1972;129:44-7.
9. Baron M, Greshon ES, Rudy V, et al. Lithium carbonate response in depression: prediction by unipolar/bipolar illness, average-evoked response, catechol-O-methyl transferase, and family history. Arch Gen Psychiatry 1975;32:1107-11.
10. Yatham LN, Srisurapanont M, Zis AP, Kusumakar V. Comparative studies of the biological distinction between unipolar and bipolar depressions. Life Sci 1997;61:1445-55.
11. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002;59:530-7.
12. Judd LL, Akiskal H, Schettler P, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. Arch Gen Psychiatry 2003;60:261-9.
13. Keller MB, Lavori PW, Rice J, Coryell W, Hirschfeld RM. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. JAMA 1986;25:3138-42.
14. Hlastala SA, Frank E, Mallinger AG, Thase ME, Ritenour AM, Kupfer DJ. Bipolar depression: an underestimated challenge. Depress Anxiety 1997;5:73-83.
15. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. Bipolar Disord 2002;4 Suppl 1:21-5.
16. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for one year with daily prospective ratings on the NIMH Life Chart Method. J Clin Psychiatry 2003;64:680-90.
17. Noyes R Jr, Dempsey GM, Blum A, Cavanaugh GL. Lithium treatment of depression. Compr Psychiatry 1974;15:187-93.

18. Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. Lancet 2002;359:241-7.

19. Srisurapanont M, Yatham LN, Zis AP. Treatment of acute bipolar depression: a review of the literature. Can J Psychiatry 1995;40:533-44.

20. Cohen JB, Collins G, Ashbrook E, et al. A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 1989;4:313-22.

21. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes: a comparison in recurrent affective illness. Arch Gen Psychiatry 1973;29:420-5.

22. Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Mareno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Kaprinis GS. Treatment guidelines for bipolar disorder: a critical review. J Affect Dis 2005;86:1-10.

23. Keck Jr PE, Welge JA, McElroy SL, Arnold LM, Strakowski SM. Placebo effect in randomized, controlled studies of acute bipolar mania and depression. Biol Psychiatry 2000;47:748-55.

24. Davis LL, Bortolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. J Affect Dis 2005;85:259-66.

25. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 2001;158:906-12.

26. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. Am J Psychiatry 2000;157:124-6.

27. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. J Clin Psychiatry 1994;55:391-3.

28. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea J, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. J Clin Psychiatry 2002;63:508-12.

29. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. Am J Psychiatry 2006;163:232-9.

30. Dopheide JA, Wincor MZ. Gabapentin and lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. J AM Pharm Assoc (Wash) 1998;38:532-45.

31. Boots SR, Raskind J. Gabapentine and lamotrigine in bipolar disorder. Am J Health Syst Pharm 1999;56:1939-44.

32. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD, for the Lamictal 602 Study Group. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. J Clin Psychiatry 1999;60: 79-88.

33. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. J Clin Psychopharmacol 2000;20:607-14.

34. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al. Treatment-resistant bipolar depression: A STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. Am J Psychiatry 2006;163: 210-6.

35. Dunner DL. Safety and tolerability of emerging pharmacological treatments for bipolar disorder. Bipolar Disord 2005;7: 307-25.

36. GlaxoSmithKline [homepage on the internet'. United State: Company; c2001-2006 [updated Aug 2005; cited 2006 Feb 16]. Lamictal: Prescribing Information. Available from http://us.gsk.com/products/assets/us__lamictal.pdf

37. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Sagman D, Kennedy SH. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. Bipolar Disord 2002;4:207-13.

38. Zarate CA, Jr., Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. Am J Psychiatry 2004;161(1):169-71.

39. Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS. Typical antipsychotic drugs--D(2) receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. Schizophr Res 2002;56:31-6.

40. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. Am J Psychiatry 2004 ;161:414-25.

41. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. Am J Psychiatry 2001;158(1):131-4.

42. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry 2003;60(11):1079-88.

43. Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry 2005;162(7):1351-60.

44. Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. J Clin Psychiatry 2004;65:1715-9.

45. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 2002;159 (Suppl):1-50.

46. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. World J Biol Psychiatry 2002;3(3):115-24.

47. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2003;17(2):149-73.

48. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. Aust N Z J Psychiatry 2004;38: 280-305.

49. Keck, PE, Jr., Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Bipolar Disorder 2004. Postgrad Med Special Report 2004:1-120.

50. Calabrese JR, Kasper S, Johnson G, et al. International consensus group on bipolar I depression treatment guidelines. J Clin Psychiatry 2004;65:569-79.

51. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord 2005;7(Suppl 3):5-69.

52. Zaretsky AE, Segal ZV, Gemar M. Cognitive therapy for bipolar depression: a pilot study. Can J Psychiatry 1999;44:491-4.

53. Zaretsky A. Targeted psychosocial interventions for bipolar disorder. Bipolar Disor 2003;5:80-7.

บทที่ 10

การรักษาระยะยาว

ธวัชชัย ลีฬหานาจ

- บทนำ
- วัตถุประสงค์ของการรักษาระยะยาว
- สิ่งที่ต้องพิจารณาสำหรับการรักษาระยะยาว
- ข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาระยะยาว
- สิ่งที่ต้องพิจารณาสำหรับการรักษาระยะยาว
- ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคสำหรับการรักษาระยะยาว
- ลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำ
- หลักทั่วไปในการรักษาระยะยาว
- หลักทั่วไปในการใช้ยา
- ลิเทียม
  - ประสิทธิภาพของลิเทียมในการรักษาระยะยาว
  - ขนาดยาและระดับความเข้มข้นของลิเทียมในเลือด
  - ลิเทียมกับการป้องกันการฆ่าตัวตาย
- ยากันชัก
  - Lamotrigine
  - Valproate
  - Carbamazepine
- ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม
- ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่
  - Olanzapine
  - Quetiapine
  - Ziprasidone
  - Aripiprazole
- ยาแก้ซึมเศร้า
- บทสรุป

การรักษาระยะยาว

บทนำ

เนื่องจาก bipolar disorder เป็นโรคที่เมื่อป่วยแล้ว ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดต้องป่วยไปตลอดชีวิต มีการกำเริบ (relapse) และการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ได้บ่อยทั้ง manic, mixed หรือ depressive episode ซึ่งก่อให้เกิดทุพลภาพ (disability) มากมาย รวมทั้งมีอัตราการตายตลอดช่วงชีวิต (lifetime mortality) จากการฆ่าตัวตายสูงถึงร้อยละ 20[1] และมากกว่าประชากรทั่วไปถึง 3 เท่า[2] การเกิด mood episode เพิ่มขึ้นแต่ละครั้งก็จะเพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำในอนาคต และทำให้การพยากรณ์โรคแย่ลงเรื่อยๆ[3,4] โดยผู้ป่วยร้อยละ 30-60 ไม่สามารถที่จะกลับไปมีความสามารถในการประกอบอาชีพหรือดำเนินชีวิตได้อย่างเต็มที่ดังเช่นบุคคลทั่วไป[5] นอกจากนี้การมีอาการในระดับ subthreshold มีความสัมพันธ์กับความบกพร่องของหน้าที่การงาน (functional impairment) มากกว่าการมี full episodes[6] ดังนั้นการรักษาระยะยาว (maintenance treatment) โดยเป็นการรักษาแบบ “illness focused” จึงเป็นสิ่งที่มีความถูกต้องเหมาะสมมากกว่าการรักษาแบบ “episode focused” เพื่อให้ผู้ป่วยกลับไปมีความสามารถในการดำเนินชีวิตให้เป็นปกติมากที่สุดเท่าที่จะทำได้[7]

นับตั้งแต่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของลิเทียม (lithium) ระหว่างช่วงปี ค.ศ. 1960 และ ค.ศ. 1970 ลิเทียมได้ถูกใช้เป็นยามาตรฐานในการรักษา bipolar disorderเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำโดยที่ยังไม่มีการวิจัยที่มีคุณภาพในจำนวนที่มากพอเพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพของลิเทียมในการรักษาระยะยาว แต่ปัจจุบันนี้มีงานวิจัยเกี่ยวกับการรักษาระยะยาวออกมามากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากมีการพัฒนายาตัวใหม่ขึ้นมาเพื่อใช้ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำโดยใช้ลิเทียมเป็นยาเปรียบเทียบซึ่งร้อยละ 70 ของงานวิจัยเกี่ยวกับการรักษาระยะยาวที่มีกลุ่มเปรียบเทียบและเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพดีเกิดขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 ทำให้ในปัจจุบันนี้มียาที่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder มากขึ้นเมื่อเทียบกับอดีตที่ผ่านมา และทำให้ทราบข้อดี ข้อเสีย หรือข้อจำกัดของยาแต่ละตัวเพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้เกิดการวางแผนการรักษาที่ดีและเหมาะสมต่อผู้ป่วย

วัตถุประสงค์ของการรักษาระยะยาว

เนื่องจาก bipolar disorder เป็นโรคที่ก่อให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างมากทั้งต่อผู้ป่วยเองและผลต่อสังคม (4,500 ล้านดอลลาร์สำหรับประเทศสหรัฐอเมริกาในปีค.ศ. 1990[7] และสองพันล้านปอนด์สำหรับประเทศอังกฤษในปีค.ศ. 1999[8]) รวมไปถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วย ดังนั้น หากการรักษาระยะยาวบรรลุตามวัตถุประสงค์จะช่วยให้ลดความสูญเสียทั้งทางเศรษฐกิจและสังคมต่อผู้ป่วยและประเทศชาติได้เป็นอันมาก การรักษาระยะยาวมีเป้าหมายหลายประการ คือ[9]

1. ลดความถี่ของการเกิดภาวะเฉียบพลัน
2. ทำให้ภาวะอารมณ์ไม่คงที่เกิดขึ้นน้อยที่สุด
3. เพิ่มความสามารถของผู้ป่วยในการดำเนินชีวิต
4. ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ
5. ลดอาการต่างๆ ที่เป็นอาการในระดับ subthreshold
6. ลดความเสี่ยงในการฆ่าตัวตาย

ข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาระยะยาว

สำหรับแนวการรักษาของกลุ่มประเทศในทวีปยุโรป[10,11] สำหรับการรักษาระยะยาวแนะนำว่า ให้คอยจนกว่าจะเกิดการป่วยใหม่เป็นครั้งที่ 2 หรือหากเป็นครั้งแรกแต่มีอาการรุนแรง เช่น มีอาการโรคจิตร่วมด้วย[11] ส่วนแนวการรักษาของประเทศสหรัฐอเมริกา[12] แนะนำ

ว่าให้ป้องกันระยะยาวได้เลยตั้งแต่มีการป่วยครั้งแรก แม้ว่าจะมีข้อบ่งชี้ที่แตกต่างกันดังกล่าวแต่ในทางปฏิบัติแล้วกลับไม่ค่อยเป็นปัญหาเนื่องจาก ณ เวลา ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar disorder นั้นผู้ป่วยมักจะมีประวัติการเจ็บป่วยมาก่อนแล้วมากกว่าหนึ่งครั้ง นอกจากนี้การให้การรักษาระยะยาวที่ช้าไปไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองที่ลดลง[13]

สิ่งที่ต้องพิจารณาสำหรับการรักษาระยะยาว

เนื่องจากยาที่ใช้ในการรักษาระยะยาวไม่มีประสิทธิภาพที่เหมือนกันทั้งหมด อีกทั้งยาบางตัวซึ่งไม่ควรใช้ในการรักษาระยะยาวแต่หากมีความจำเป็นจริงๆ ก็สามารถพิจารณาให้ได้ ดังนั้นในการรักษาระยะยาวจึงต้องพิจารณาสิ่งต่างๆ เหล่านี้ร่วมด้วย ได้แก่[14]

1. การดำเนินโรคว่ามีการป่วยด้วย manic episode หรือ depressive episode มากกว่ากัน
2. ความรุนแรงของการป่วย
3. การมีอาการทางจิตร่วมด้วย และจำนวนครั้งของการป่วยที่มีอาการทางจิตร่วมด้วย
4. การเกิด episodes ก่อนหน้านี้สัมพันธ์กับการใช้ยาแก้ซึมเศร้าหรือการใช้ psychostimulants หรือไม่
5. ความสามารถในการทนต่อยาได้ (tolerability) ในระยะยาวของผู้ป่วย ส่งผลต่อความร่วมมือในการรักษา (compliance) ในระยะยาว
6. ความพึงพอใจของผู้ป่วย

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคสำหรับการรักษาระยะยาว

นอกจากปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการไม่ผูกติดต่อยา (medical non-adherence) ดังที่ได้กล่าวไว้ในบทที่ 5 แล้วนั้น ยังมีอีกหลายปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคสำหรับการรักษาระยะยาว ได้แก่

1. จำนวนการเกิด episodes ที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้า ยิ่งมีจำนวนการเกิดโรคก่อนหน้านี้มากการตอบสนองต่อลิเทียมระหว่างการรักษาระยะยาวจะลดลง[15]

2. ขั้วของการเกิดโรค (polarity of index episodes) ผู้ป่วย manic episode ที่ได้รับการรักษาระยะยาวด้วยยาหลอกจะกลับเป็นซ้ำด้วย manic episode ร้อยละ 41 และกลับเป็นซ้ำด้วย depressive episode ร้อยละ 30 หรือคิดเป็น 1.4 ต่อ 1[16] ขณะที่ผู้ป่วย depressive episode ที่ได้รับการรักษาระยะยาวด้วยยาหลอกจะกลับเป็นซ้ำด้วย depressive episode ร้อยละ 39 และกลับเป็นซ้ำด้วย manic episode ร้อยละ 16 หรือคิดเป็น 2.4 ต่อ 1[17] ข้อมูลดังกล่าวนี้จะช่วยให้เพิ่มการเฝ้าระวังอาการกลับเป็นซ้ำในระยะแรกๆ และเลือกการรักษาระยะยาวที่เหมาะสมว่าควรพิจารณาใช้ยาตัวใด

3. ชนิดย่อย (subtypes) ของ bipolar disorder เป็นข้อพิจารณาประการหนึ่งของการตอบสนองต่อการรักษาระยะยาว ใน classical bipolar ที่ไม่มีภาวะโรคร่วม (comorbidity) ด้วยโรคทางจิตเวชและอาการโรคจิตที่ไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น (mood-incongruent psychotic features) พบว่า ลิเทียมมีประสิทธิภาพที่ดีกว่ายาตัวอื่น[18] ขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยจะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้สูงในรายที่ได้รับลิเทียม[19] ส่วนผู้ป่วยที่มีลักษณะอาการโรคจิตที่ไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะโรคร่วมของโรคทางจิตเวช เช่น ความผิดปกติของการใช้สารเสพติดหรือโรควิตกกังวล และมีอาการทางจิตเวชที่ไม่ใช่อาการทางด้านอารมณ์หลงเหลืออยู่ระหว่าง episodes มีแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อกลุ่มยากันชักมากกว่า[20]

4. การมีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลมากพอที่พิสูจน์ได้ว่ามียาตัวใดที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาระยะยาวสำหรับผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ขณะที่การดำเนินโรคที่ไม่เป็น rapid cycling จะมีผลของการรักษาที่ดีกว่าเนื่องจากมียาที่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษาระยะยาว

ลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำ

ผู้ป่วย bipolar disorder มากกว่าร้อยละ 90 เคยมีการกลับเป็นซ้ำของโรค[21] และการกลับเป็นซ้ำมักเกิดขึ้นภายใน 2 ปีหลังเกิดการป่วยครั้งแรก[22] โดยลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์กับความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของ

โรคได้แก่ การที่ยังคงมีอาการป่วยหลงเหลืออยู่บางส่วน (subsyndromal) ภายหลังจากการรักษา[23] การมีภาวะโรคร่วมของโรคทางจิตเวช[24] และจำนวนครั้งของการเกิดโรคที่ผ่านมา[25,26]

Perlis และคณะ[27] ศึกษาตัวทำนายการกลับเป็นซ้ำของโรคโดยทำการติดตามผู้ป่วย bipolar disorder ที่เข้าร่วม The Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) จำนวน 1,469 รายเป็นระยะเวลา 2 ปี ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาตามแนวทางมาตรฐานทั้งการรักษาด้วยยาและการรักษาทางจิตสังคม ผลการศึกษาพบว่า ตลอดระยะเวลา 2 ปีของการติดตามการรักษาผู้ป่วยร้อยละ 48.5 มีการกลับเป็นซ้ำของโรค โดยการกลับเป็นซ้ำด้วย depressive episode เกิดมากกว่า manic episode 2.5 เท่า (ร้อยละ 34.7 เทียบกับร้อยละ 13.8) ลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำดังตารางที่ 10.1 จะเห็นว่าความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคมีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกหลายประการด้วยกัน หนึ่งในจำนวนนั้นคือการยังคงมีอาการทางด้านอารมณ์ (ไม่ว่าจะเป็นอาการซึมเศร้าหรืออาการ mania) หลงเหลืออยู่ภายหลังฟื้นตัวจากการรักษา ดังนั้นเป้าหมายที่สำคัญมากประการหนึ่งในการรักษาระยะยาวคือการรักษาอาการที่ยังคงหลงเหลืออยู่จากการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute phase) และการรักษาระยะต่อเนื่อง (continuation phase) เพื่อลดความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค

หลักทั่วไปในการรักษาระยะยาว

แม้จะเป็นที่ทราบกันดีว่าการใช้ยาเป็นรากฐานสำคัญของการรักษาระยะยาว แต่การรักษาทางจิตสังคมไม่ว่าจะเป็น psychoeducation หรือการทำจิตบำบัดก็มีความสำคัญไม่น้อยในการใช้เสริมกับการใช้ยา ซึ่งจะช่วยให้มีการผูกติด (adherence) กับยามากขึ้น นอกจากนี้การรักษาทางจิตสังคมยังช่วยให้ผู้ป่วยและญาติทราบแต่เนิ่นๆ ถึงอาการเริ่มแรกของการกลับเป็นซ้ำ ลดพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย อีกทั้งช่วยลดอาการของโรคที่หลงเหลืออยู่ซึ่งส่งผลต่อการลดความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ ดังนั้นในการรักษาระยะยาวนั้นนอกจากจะต้องพิจารณาสิ่งต่างๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น การรักษาทางจิตสังคมก็ควรเริ่มตั้งแต่แรกของการรักษาควบคู่ไปกับการพิจารณาเลือกใช้ยาที่เหมาะสม รายละเอียดของการรักษาทางจิตสังคมสามารถอ่านได้ในบทที่ 15 และบทที่ 16

หลักทั่วไปในการใช้ยา

ความแตกต่างที่ชัดเจนของการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) ในการรักษาระยะยาวจะเกิดขึ้นในช่วงครึ่งปีแรกของการรักษา แต่หลังจากนั้นแล้วการรักษาจะให้ผลที่คล้ายคลึงกันทั้งการกลับเป็นซ้ำของโรคและการดีขึ้นของอาการป่วย[28] เหตุผลที่น่าจะอธิบายได้มากที่สุดคือการมีความร่วมมือในการรักษาที่ไม่ดีเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reaction) ของยาซึ่งเกิดหลังจากครึ่งปีแรกไปแล้ว[29] ดังนั้นในช่วงครึ่งปีแรกที่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงจึงควรเลือกใช้ยาที่เหมาะสมโดยพิจารณาถึงสิ่งต่างๆ ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น ในขณะเดียวกันก็ต้องพิจารณายาที่ผู้ป่วยสามารถที่จะทนต่อยาในระยะยาวได้ การเสริมสร้างความร่วมมือในการรักษาสำหรับการรักษาระยะยาว สามารถกระทำได้โดยการใช้ยาให้น้อยชนิดที่สุด การให้การรักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นโดยเร็วและเต็มที่ ส่วนขนาดยาที่ใช้นั้นในอดีตมักนิยมให้ยาในขนาดต่ำๆ ตราบเท่าที่สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ แต่ปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าการใช้ยาในขนาดต่ำจะมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำเพิ่มขึ้นดังนั้นการใช้ยาสำหรับการรักษาระยะยาวจึงนิยมให้ยาในขนาดปานกลางถึงขนาดค่อนข้างสูง (ตราบเท่าที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง) เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ นอกจากนี้การรักษาด้วยยาแบบผสม (combination treatment) ซึ่งถือว่าเป็นสิ่งที่พบได้เป็นปกติในการรักษาระยะยาวนอกจากจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาแล้วยังช่วยลดผลของอาการไม่พึงประสงค์ของยาแต่ละตัวลงเนื่องจากขนาดของยาแต่ละตัวจะต่ำกว่าการใช้ยาตัวเดียว ในทางตรงกันข้ามก็มีโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเพิ่มขึ้นตามจำนวนหรือชนิดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ในบทนี้จะกล่าวถึงยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาระยะ

ยาวในผู้ป่วย bipolar disorder เฉพาะการรักษาแบบยาตัวเดียว (monotherapy) และการใช้ยาในผู้ป่วยที่ไม่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ส่วนการรักษาแบบยาผสม (combination treatment) หรือการใช้ยาเสริมสำหรับการรักษาระยะยาวสามารถอ่านรายละเอียดของได้ในบทที่ 13 และการรักษาระยะยาวในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling อ่านรายละเอียดได้ในบทที่ 11

ลิเทียม

ประสิทธิภาพของลิเทียมในการรักษาระยะยาว

มีข้อมูลที่แสดงถึงประสิทธิภาพของลิเทียมในการรักษาระยะยาวสำหรับผู้ป่วย bipolar disorder ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1967[30] และปี ค.ศ. 1973[31] ต่อมาในปีค.ศ. 1974 ลิเทียมได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้เป็นยาที่ใช้ในการรักษาระยะยาวสำหรับ bipolar disorder อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของลิเทียมในการป้องกันโรคอาจกล่าวเกินจริง[14] เนื่องจากมีหลาย

ตารางที่ 10.1 ลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคในผู้ป่วย bipolar disorder จากการติดตามเป็นเวลา 2 ปี (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 27)

ลักษณะทางคลินิก	การกลับเป็นซ้ำของ depressive episode	การกลับเป็นซ้ำของ manic/ hypomanic/mixed episode
	Hazard ratio (95%CI)	Hazard ratio (95%CI)
เพศชาย	0.735 (0.578-0.935)	
เป็น bipolar I disorder		1.646 (1.017-2.664)
มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ในปีที่ผ่านมา	1.366 (1.051-1.776)	1.852 (1.258-2.726)
จำนวนครั้งของการเกิด manic episode ตลอดช่วงชีวิต (≥20 ครั้งเทียบกับ <5 ครั้ง)		1.552 (1.068-2.253)
จำนวนครั้งของการเกิด depressive episode ตลอดช่วงชีวิต (≥20 ครั้งเทียบกับ <5 ครั้ง)	1.304 (1.026-1.657)	
ขณะปัจจุบันมีภาวะโรคร่วมของโรควิตกกังวล	1.322 (1.043-1.676)	
ขณะปัจจุบันมีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติด		1.613 (1.011-2.573)
ตลอดช่วงชีวิตมีภาวะโรคร่วมของ eating disorder	1.650 (1.129-2.411)	
จำนวนอาการซึมเศร้าที่หลงเหลืออยู่หลังจากฟื้นตัวจากการรักษา	1.143 (1.084-1.206)	
จำนวนอาการ mania ที่หลงเหลืออยู่หลังจากฟื้นตัวจากการรักษา	1.024 (1.097-1.322)	1.316 (1.153-1.503)
จำนวนการเกิด depressive episode ในปีที่ผ่านมา		1.053 (1.019-1.089)
ร้อยละของจำนวนวันของอาการซึมเศร้าในปีที่ผ่านมา	1.009 (1.005-1.013)	
ร้อยละของจำนวนวันของอาการวิตกกังวลในปีที่ผ่านมา	1.006 (1.002-1.009)	
ร้อยละของจำนวนวันของอารมณ์ที่ elevated ในปีที่ผ่านมา		1.018 (1.011-1.025)
ขั้วของการเกิดครั้งก่อนหน้านี้เป็น depressive episode		0.626 (0.430-0.914)

หมายเหตุ นำเสนอเฉพาะข้อที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p <.05)

การวิจัยที่ผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมมาก่อนแต่ต้องหยุดการได้รับลิเทียมแล้วถูกสุ่มตัวอย่างซ้ำเข้าสู่กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งการหยุดยาลิเทียมจะทำให้มีความเสี่ยงสูงที่จะกลับเป็นซ้ำโดยเฉพาะอย่างยิ่งการลดและหยุดยาอย่างรวดเร็ว[32-34] ส่งผลให้กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวต่ำมากกว่าที่ควรจะเป็นส่วนกลุ่มที่ได้รับลิเทียมและมีอาการเป็นปกติก็จะถูกสุ่มตัวอย่างซ้ำเข้ากลุ่มที่ได้รับลิเทียม ทำให้ผลการศึกษาวิจัยสรุปว่า ลิเทียมมีประสิทธิภาพดีในการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder แต่จากการศึกษาของ Baldessarini และคณะ[35] ซึ่งทำการทบทวนงานวิจัยประสิทธิภาพของลิเทียมที่ทำการศึกษามาระหว่างช่วงปี ค.ศ. 1970-1996 กลับพบว่าประสิทธิภาพของลิเทียมในการรักษาระยะยาวไม่ได้กล่าวเกินความเป็นจริงหรือมีประสิทธิภาพลดลงกว่าในอดีตที่ผ่านมา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Burgess และคณะ[36] ที่ทำการศึกษาแบบ meta-analysis ของการวิจัยที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุมจำนวน 9 ชิ้น (N=825) โดยได้ตัดงานวิจัยที่เป็น discontinuation studies (เป็นงานวิจัยที่ผู้ป่วยที่มีอาการคงที่ และกำลังได้รับลิเทียมอยู่เดิมก่อนที่จะถูกสุ่มไปได้รับยาลิเทียมหรือยาหลอก) ออกไป ผลการศึกษาพบว่า ลิเทียมมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorders) และโดยเฉพาะใน bipolar disorder (random effects OR 0.29; 95% CI=0.09-0.93) นอกจากนี้ยังพบว่าลิเทียมลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 65 เท่ากันทั้งกลุ่มที่หยุดลิเทียมก่อนที่จะได้รับการสุ่มและกลุ่มที่ไม่ได้หยุดลิเทียม[37]

ในช่วงทศวรรษปี ค.ศ. 1990 มีการใช้ลิเทียมกันอย่างกว้างขวางโดยไม่มีการควบคุมปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา (naturalistic settings) เช่น การเสพสารเสพติด (substance abuse) มีมากขึ้น การใช้ยาแก้ซึมเศร้ามากขึ้นการรักษาที่ไม่ต่อเนื่องจากโยกย้ายถิ่นฐานหรือที่ทำงานส่งผลให้พบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพลดลง[38] โดยร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมมีการกลับเป็นซ้ำของ manic episode อย่างน้อย 1 ครั้งภายใน 1 ปีซึ่งไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับลิเทียม[39] นอกจากนี้จากการติดตามผู้ป่วย 24 รายเป็นระยะเวลา 4 ปี มีเพียงร้อยละ 46 ที่ยังคงเป็นปกติไม่มีการกลับเป็นซ้ำโดยยาที่ได้รับ (ซึ่งรวมถึงลิเทียม) ไม่มีความสัมพันธ์กับผลการป้องกันโรคในระยะยาว[40] แต่จากการศึกษาแบบ meta-analysis ของการวิจัยจำนวน 28 ชิ้นซึ่งมีผู้ป่วยเกือบ 3,000 ราย โดยเป็น bipolar disorder ร้อยละ 78.4 กลับพบว่าการกลับเป็นซ้ำของโรคในกลุ่มที่ได้รับการรักษาระยะยาวด้วยลิเทียมต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับลิเทียมถึง 3.2 เท่า และในงานวิจัย 12 ชิ้น (จาก 28 ชิ้น) ที่เป็นแบบคู่ขนานและมียาหลอกเป็นตัวควบคุม พบว่า กลุ่มที่ได้รับลิเทียมมีการกลับเป็นซ้ำต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับลิเทียมถึง 3.6 เท่า[37]

Greil และคณะ[41] ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของลิเทียมกับ carbamazepine ในการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder (N=144) เป็นระยะเวลา 2.5 ปี พบว่า ลิเทียมมีแนวโน้มที่มีประสิทธิภาพดีกว่า carbamazepine สอดคล้องกับงานวิจัยของ Hartong และคณะ[42] ที่ทำการศึกษาผู้ป่วย 94 รายเป็นเวลา 2 ปีพบว่า ลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่า carbamazepine ในแง่ของอัตราการกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ 27 เทียบกับร้อยละ 42) นอกจากนี้ Greil และคณะ[43] ยังพบว่าใน bipolar I disorder ชนิด classical (ไม่มีอาการหลงผิดชนิดที่ไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น และไม่มีภาวะโรคร่วม) อัตราการกลับเข้ามารับการรักษาตัวเป็นผู้ป่วยในของผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ carbamazepine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Bowden และคณะ[44] ได้ทำการศึกษาโดยใช้ลิเทียมเป็นตัวเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับ divalproex ในการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder เป็นเวลา 12 เดือน (N=372) ผลการศึกษาไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของทั้งลิเทียมและ divalproex ต่อ primary outcome คือระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำของ mood episode แม้จะมีแนวโน้มว่า divalproex เหนือกว่าลิเทียม (p=.06) แต่เมื่อเร็วๆ นี้มีงานวิจัยขนาดใหญ่จำนวน 2 ชิ้น[16,17] ซึ่งใช้ลิเทียมเป็นตัวเปรียบเทียบกับ lamotrigine และยาหลอกกลับพบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาว โดยงานวิจัยชิ้นแรก[16] ทำการศึกษาผู้ป่วย mania หรือ hypomania ที่อาการสงบแล้วจำนวน 175 รายเป็นเวลา 18 เดือน ผลการศึกษาพบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการยืด

ระยะเวลาที่จะให้การรักษาของการกลับเป็นซ้ำของ mood episode รวมทั้งการเกิด manic, hypomanic หรือ mixed episode ขณะที่ระยะเวลาในการให้การรักษาของการกลับเป็นซ้ำของการเกิด depressive episode ไม่ต่างจากยาหลอก ส่วนงานวิจัยชิ้นที่สอง[17] ที่มีรูปแบบการวิจัยคล้ายคลึงกันแต่ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มาด้วย depressive episode (N=463) ผลการศึกษาสอดคล้องกับงานวิจัยชิ้นแรก[16] กล่าวคือ ลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกสำหรับระยะเวลาในการให้การรักษาของการกลับเป็นซ้ำของ mood episode ทุกชนิดยกเว้นการเกิด depressive episode เมื่อ Goodwin และคณะ[45] นำงานวิจัยทั้งสองชิ้นมารวมกัน (N=638) ผลการวิเคราะห์ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของลิเทียมสำหรับการรักษาระยะยาวเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ผลการศึกษาของ Geddes และคณะ[46] ซึ่งทำการศึกษาแบบ meta-analysis ของงานวิจัย 5 ชิ้น (N=770) ก็ได้ผลทำนองเดียวกันคือพบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ mood episode (random effects relative risk=0.65, 95% CI=0.50 to 0.84) และการป้องกันการเกิด manic episode (relative risk=0.62, 95% CI=0.40 to 0.95) ขณะที่ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด depressive episode ยังไม่ชัดเจนนัก (relative risk=0.70, 95% CI=0.49 to 1.07)

จากข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นว่าลิเทียมเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder และมีประสิทธิภาพในการ ป้องกันการเกิด manic episode ได้ดีกว่าการเกิด depressive episode ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็น manic episode เป็นส่วนใหญ่ (และโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อ manic episode เป็นลักษณะ classical euphoria ที่ไม่มีปัญหาอื่นแทรกซ้อน) การพิจารณาใช้ลิเทียมเพื่อการรักษาระยะยาวจึงเป็นทางเลือกที่มีความเหมาะสม โดย Ketter และ Calabrese[47] ได้เรียกยาที่มีคุณสมบัติในการทำให้เกิดอารมณ์คงที่จากระดับอารมณ์ที่เหนือกว่าอารมณ์ปกติโดยไม่ทำให้เกิดอาการซึมเศร้าว่า “mania mood stabilizers (class A)” ซึ่งยาที่ถูกจัดเข้าในกลุ่มนี้ ได้แก่ ลิเทียม valproate และ carbamazepine

ขนาดยาและระดับความเข้มข้นของลิเทียมในเลือด

ปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการรักษาระยะยาวของลิเทียมคือระดับความเข้มข้นของยาในเลือด จากการศึกษาผู้ป่วย 94 รายพบว่า การให้ยาเพื่อให้ได้ระดับความเข้มข้นของลิเทียมในเลือดที่ 0.8 ถึง 1.0 mmol/L จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 13 (6 ใน 47) ในขณะที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ 0.4 ถึง 0.6 mmol/L จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 38 (18 ใน 47) นอกจากนี้ ในกลุ่มที่มีระดับความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำจะพบอาการของโรคในระดับ subthreshold มากกว่า แต่ก็พบอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าเช่นกัน[48] ดังนั้นการให้ลิเทียมจึงต้องพิจารณาด้วยความรอบคอบเพื่อให้เกิดความสมดุลระหว่างประสิทธิภาพในการป้องกันโรคกับความสามารถในการทนต่อยาได้ของผู้ป่วย กล่าวอีกนัยหนึ่งคือหากผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีก็ควรที่จะให้ยาในระดับความเข้มข้นค่อนข้างสูง (0.7 ถึง 0.8 mmol/L) เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุดของลิเทียมในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

ลิเทียมกับการป้องกันการฆ่าตัวตาย

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพในการป้องกันการฆ่าตัวตายในผู้ป่วย affective disorders[49] โดยผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมในการรักษาระยะยาวมีอัตราการฆ่าตัวตายลดลงกว่าก่อนที่จะได้รับลิเทียมถึง6.5 เท่า และในปีแรกหลังจากการหยุดลิเทียมอัตราการฆ่าตัวตายเพิ่มสูงขึ้นถึง 20 เท่า โดยความเสี่ยงของการฆ่าตัวตายจากการค่อยๆ หยุดลิเทียมต่ำกว่าการหยุดยาทันที 2 เท่า[50] เมื่อเร็วๆ นี้ Baldessarini และคณะ[51] ได้รวมข้อมูลการศึกษาจำนวน 34 ชิ้นที่เกี่ยวกับการใช้ลิเทียมในการรักษาระยะยาวและการฆ่าตัวตาย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับลิเทียมมีอัตราการฆ่าตัวตาย (ทั้งการฆ่าตัวตายสำเร็จและการพยายามฆ่าตัวตาย) ร้อยละ 3.1 ต่อ 100 รายต่อปี ขณะที่อัตราการฆ่าตัวตายในกลุ่มที่ได้รับลิเทียมเท่ากับร้อยละ 0.21 ต่อ 100 รายต่อปี ซึ่งลดลงถึง 14.8 เท่าหรือลดลงร้อยละ 93 ($p < .001$) โดยอัตราการฆ่าตัวในประชากรทั่วไปเท่ากับร้อยละ 0.32 นอกจากนี้ยังพบว่าการลดความเสี่ยงในการฆ่าตัวตาย (ลดความเสี่ยงในการพยายามฆ่าตัวตายได้มากกว่าลด

ความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายสำเร็จ) ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิด unipolar ลดได้ร้อยละ 100 ขณะที่ depressive episode ในผู้ป่วย bipolar I disorder และ bipolar II disorder ลดความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายได้ร้อยละ 67 และร้อยละ 82 ตามลำดับ

ยากันชัก

Lamotrigine

lamotrigine เป็นยาที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวใน bipolar disorder อย่างชัดเจน และแสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค จนได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2003 ให้ใช้เป็นยาป้องกันระยะยาวสำหรับผู้ป่วย bipolar disorder โดยเป็นยาตัวแรกและตัวเดียวในกลุ่มยากันชักที่ได้รับการยอมรับสำหรับข้อบ่งชี้นี้

Bowden และคณะ[16] ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ lamotrigine เปรียบเทียบกับลิเทียมในการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มาด้วยอาการ mania และได้รับการรักษาจนหายเป็นปกติ จำนวน 175 ราย เป็นเวลา 18 เดือน ผลการศึกษาพบว่าทั้ง lamotrigine และลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการยืดระยะเวลาการได้รับการรักษาของการกลับเป็นซ้ำสำหรับ mood episode นอกจากนี้ lamotrigine ยังมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการยืดระยะเวลาการได้รับการรักษาของการกลับเป็นซ้ำสำหรับการเกิด depressive episode อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด manic episode ยังไม่ชัดเจนนัก ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Calabrese และคณะ[17] ที่พบว่า lamotrigine มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด mood episode โดยมีประสิทธิภาพเด่นในการป้องกันการเกิด depressive episode และจากการวิเคราะห์ด้วยการนำข้อมูลทั้งสองชิ้นมารวมกันแสดงให้เห็นว่า นอกจาก lamotrigine จะมีประสิทธิภาพในการทำให้อารมณ์คงที่โดยการยืดเวลาที่ต้องได้รับการรักษาจากการกลับเป็นซ้ำของ mood episode โดยมีความโดดเด่นชัดเจนในการป้องกันการเกิด depressive episode แล้ว ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด manic episode ก็ยังดีกว่ายาหลอก[45] ตรงข้ามจากลิเทียมที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด manic episode ได้ดี แต่มีประสิทธิภาพไม่ดีในการป้องกันการเกิด depressive episode (ไม่ต่างจากยาหลอก)

ยังมีงานวิจัยอีกหลายชิ้นที่สนับสนุนประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษาระยะยาว[52-54] จึงสามารถกล่าวได้ว่า lamotrigine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder โดยมีจุดเด่นในการป้องกันการเกิด depressive episode ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคส่วนใหญ่เป็น depressive episode มากกว่า manic episode การใช้ lamotrigine ในการรักษาระยะยาวดูจะเป็นทางเลือกที่มีความเหมาะสมมากกว่า นอกจากนี้ได้มีการจัด lamotrigine ไว้ในกลุ่มของ “depression mood stabilizers (class B)” ซึ่งหมายถึงยาที่มีประสิทธิภาพในการทำให้อารมณ์คงที่จากระดับที่ต่ำกว่าอารมณ์พื้นฐาน (อารมณ์เศร้า) โดยไม่ชักนำให้เกิดการเปลี่ยนขั้วไปเป็น mania หรือเร่งให้เกิดการป่วยครั้งใหม่ (episode acceleration)[47] ซึ่ง ณ ปัจจุบันนี้มีเพียง lamotrigine ที่มีคุณสมบัติดังกล่าว สำหรับขนาดยาที่ใช้ในการรักษาระยะยาวมีแนวทางในการบริหารยาดังตารางที่ 10.2

Valproate

จากการที่ valproate มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะเฉียบพลันของ bipolar disorder ไม่ว่าจะเป็น euphoric mania, mixed episode หรือแม้แต่ rapid cycling ทำให้มีความคาดหวังว่า valproate น่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาว แต่จากการศึกษากลับพบว่า valproate ไม่ได้มีประสิทธิภาพที่ชัดเจนมากนักสำหรับการรักษาระยะยาว

Bowden และคณะ[44] ได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพ valproate (N=187) กับลิเทียม (N=90) และยาหลอก (N=92) ในการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder เป็นเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่าทั้ง valproate ลิเทียมและยาหลอกไม่มีความแตกต่างกันสำหรับ primary outcome คือระยะเวลาในการเกิด mood episode เมื่อเทียบ valproate กับยาหลอกพบว่า valproate เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติในแง่ของสัดส่วนของผู้ป่วยที่ยังคงตอบสนองต่อการรักษาหลังจากครบ 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 กับลิเทียมพบว่า ผู้ป่วย 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 มีอาการซึมเศร้าน้อยกว่าและมีคะแนน Global Assessment Scale ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับลิเทียม (p=0.06) แต่จาก Cochrane analysis สรุปว่า ยังไม่อาจกล่าวได้ว่า มีความแตกต่างของประสิทธิภาพระหว่าง valproate กับลิเทียมสำหรับการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder[55]

อย่างไรก็ตาม ต่อมาได้มีการวิเคราะห์ post hoc พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย valproate มาก่อนที่จะถูกสุ่มเข้าสู่การศึกษา และหลังจากการสุ่มแล้วยังคงได้รับ valproate ต่อ ประสิทธิภาพของ valproate ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีกว่ากลุ่มที่หลังการสุ่มแล้วได้รับลิเทียมหรือยาหลอกในทุกการวัดผล เช่น ระยะเวลาในการเกิด mood episode ในกลุ่มที่ได้รับ valproate ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกและกลุ่มที่ได้รับลิเทียมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมมาก่อนที่จะถูกสุ่มเข้าสู่การศึกษา และหลังจากการสุ่มแล้วยังคงได้รับลิเทียมต่อ กลับไม่พบความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอกหรือ valproate นอกจากนี้ระยะเวลาในการเกิดอาการซึมเศร้า (ประเมินจากระยะเวลาที่ต้องให้การรักษา [time to intervention] อาการซึมเศร้าที่เกิดขึ้นด้วย selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs]) ในผู้ป่วยที่ได้รับ valproate นานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมหรือยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (103 วันสำหรับ valproate, 59 วันสำหรับลิเทียม และ 68 วันสำหรับยาหลอก)[56]

จากการศึกษาต่อเนื่องเป็นเวลา 47 สัปดาห์ของการศึกษาเปรียบเทียบ valproate กับ olanzapine โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาทั้งสองตัวในช่วง 3 สัปดาห์แรกของ manic episode ได้รับการการรักษาต่อด้วยยา valproate (500-2,500 มก.ต่อวัน) หรือ olanzapine (5-20 มก.ต่อวัน) ผลการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการกลับเป็นซ้ำด้วย manic episode ระหว่าง valproate (ร้อยละ 50) กับ olanzapine (ร้อยละ 41) และระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำด้วย manic episode (74 วันสำหรับ valproate และ 270 วันสำหรับ olanzapine)[57]

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจะเห็นว่าการใช้ valproate เพียงตัวเดียวมีประสิทธิภาพไม่ชัดเจนเพียงพอ

ตารางที่ 10.2 แนวทางการบริหารยา lamotrigine สำหรับการรักษาระยะยาว (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 29)

สัปดาห์ที่	การใช้ lamotrigine เพียงตัวเดียว	lamotrigine ร่วมกับลิเทียม	lamotrigine ร่วมกับ valproate	lamotrigine ร่วมกับ carbamazepine
1 และ 2	25 มก.ต่อวัน	25 มก.ต่อวัน	25 มก.วันเว้นวัน	25 มก.วันละ 2 ครั้ง
3 และ 4	50 มก.ต่อวัน	50 มก.ต่อวัน	25 มก.ต่อวัน	50 มก.วันละ 2 ครั้ง
5	100 มก.ต่อวัน	100 มก.ต่อวัน	50 มก.ต่อวัน	100 มก.วันละ 2 ครั้ง
6	200 มก.ต่อวัน	200 มก.ต่อวัน	100 มก.ต่อวัน	150 มก.วันละ 2 ครั้ง
7				200 มก.วันละ 2 ครั้ง

ต่อการรักษาระยะยาวสำหรับผู้ป่วย bipolar disorder ทำให้ valproate ยังไม่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ดังนั้นหากพิจารณาใช้ valproate ในการรักษาระยะยาวควรพิจารณาให้ยาตัวอื่นร่วมด้วยเสมอ เช่น ลิเทียม ยารักษาโรคจิต เป็นต้น

Carbamazepine

ยังไม่มีข้อสรุปเป็นที่แน่ชัดถึงประสิทธิภาพของ carbamazapine สำหรับการรักษาระยะยาว เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่มีขนาดใหญ่แบบปกปิดสองด้าน (double-blind) และมียาหลอกเป็นตัวควบคุม Denicoff และคณะ[58] ศึกษาเปรียบเทียบลิเทียม (N=42) carbamazepine (N=35) และการใช้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine (N=29) ผลการศึกษาพบว่า ลิเทียมมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ manic episode ดีกว่า carbamazepine นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีประวัติการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ตอบสนองดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการใช้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine (ร้อยละ 56) ขณะที่การตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียมมีเพียงร้อยละ 28 และร้อยละ 19 สำหรับ carbamazepine

Kleindienst และคณะ[59] ทำการศึกษาผู้ป่วย 171 รายเป็นระยะเวลาสองปีครึ่งพบว่า ลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่า carbamazepine ในผู้ป่วย bipolar I disorder แต่ carbamazepine มีแนวโน้มที่มีประสิทธิภาพเหนือกว่าลิเทียมในผู้ป่วย bipolar II disorder และ bipolar disorder NOS เมื่อวิเคราะห์ตามชนิดของโรคพบว่า ลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่า carbamazepine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วย bipolar I disorder ชนิด classical (euphoric mania) ที่ไม่มีอาการหลงผิดชนิดไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น และไม่มีภาวะโรคร่วม ขณะที่ carbamazepine มีแนวโน้มที่มีประสิทธิภาพเหนือกว่าลิเทียมในผู้ป่วย bipolar I disorder ที่ไม่ใช่ชนิด classical เช่น มีลักษณะของโรคจิตที่ไม่สอดคล้องกับอารมณ์ที่เป็น มีภาวะโรคร่วม นอกจากนี้ Ketter และคณะ[60] ได้ทำการศึกษาแบบเปิดเป็นเวลา 6 เดือน (N=92) โดยศึกษาต่อเนื่องจากการศึกษาแบบปกปิดสองด้านเป็นเวลา 3 สัปดาห์[61] พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 26 เข้าสู่การศึกษาจนครบและมีการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 14 ระยะเฉลี่ยของการกลับเป็นซ้ำเท่ากับ 142 วัน

จากการศึกษาต่างๆ ดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น[41,42,58,59] แสดงให้เห็นว่าลิเทียมอาจจะมีประสิทธิภาพเหนือกว่า carbamazepine ในการรักษาระยะยาว แม้ว่าในผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีลักษณะ “non-classical” อาจมีแนวโน้มที่ตอบสนองต่อ carbamazepine ดีกว่าลิเทียม

ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม

ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (typical antipsychotics) เป็นยาที่มีการใช้บ่อยในการรักษา bipolar disorder ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมโดยเริ่มจากการรักษา manic episode และยังคงได้รับยาต่อเนื่องไปอีกนานเกินกว่า 6 เดือนแม้จะยังไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมสำหรับการรักษาระยะยาวก็ตาม[62] นอกจากนี้ การใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมในระยะยาวยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงชนิด tardive dyskinesia และกระตุ้นให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของ depressive episode ได้อีกด้วย[63,64] ดังนั้นเมื่อเข้าสู่การรักษาระยะยาว ควรพิจารณาค่อยๆ ลดยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมลงและหยุดการใช้ยาในที่สุด เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวเช่นเดียวกับลิเทียมหรือ valproate

ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่

จากการที่ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพในการรักษาในระยะเฉียบพลันไม่ว่าจะเป็น manic episode หรือ depressive episode ตลอดจนการรักษาระยะยาวก็มีการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพของยากลุ่มนี้เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ยาที่มีอยู่เดิม เช่น ลิเทียม valproate หรือ carbamazepine ก็มีข้อจำกัดในเรื่องประสิทธิภาพของยาและอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่ส่งผลต่อการทนต่อยาได้ในระยะยาว ดังนั้นยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่จึงมีการใช้สำหรับการรักษาระยะยาวเพิ่มมากขึ้น

Olanzapine

นอกจากประสิทธิภาพในการรักษา manic episode แล้ว olanzapine ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวสำหรับ bipolar disorder อีกด้วย ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบกับลิเทียม[65] valproate[57] ยาหลอก[66] หรือการใช้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่[67] และในปี 2004 olanzapine เป็นยารักษาโรคจิตตัวแรกที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาว เนื่องจากมีผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึงประสิทธิภาพของยาในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

Tohen และคณะ[65] ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine กับลิเทียมในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคในผู้ป่วยจำนวน 431 รายที่มีอาการหายเป็นปกติ (โดยมีค่าคะแนน Young Mania Rating Scale [YMRS] $\leq$12 และมีค่าคะแนน Hamilton Rating Scale for Depression 21 ข้อ [21-item HAM-D] $\leq$8) จาก manic episode และ mixed episode ภายหลังจากที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับลิเทียมในช่วงการศึกษาแบบเปิดเป็นระยะเวลา 6 ถึง 12 สัปดาห์ จากนั้นค่อยๆ ลดตัวใดตัวหนึ่งจนหยุดยา แล้วทำการศึกษาแบบปิดต่อไปอีกเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยให้ olanzapine ขนาด 5-20 มก.ต่อวัน และให้ลิเทียมในขนาดที่ทำให้ได้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดระหว่าง 0.6-1.2 mEq/L ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine (N=217) มีการกลับเป็นซ้ำของอาการ (symptomatic recurrence) ของ mood episode ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับลิเทียม (N=214) เล็กน้อย (ร้อยละ 30.0 เทียบกับร้อยละ 38.8) แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.055) นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ olanzapine มีการกลับเป็นซ้ำของอาการน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับลิเทียมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งการกลับเป็นซ้ำของอาการของ manic episode (ร้อยละ 13.8 เทียบกับร้อยละ 23.4) และ mixed episode (ร้อยละ 0.5 เทียบกับร้อยละ 4.7) ขณะที่การกลับเป็นซ้ำของอาการของ depressive episode ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 15.7 เทียบกับร้อยละ 10.7) ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 11.9 มก.ต่อวันสำหรับ olanzapine และ 1102.7 มก.ต่อวันสำหรับลิเทียม (ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 0.76 mEq/L) การมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 7 พบในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine มากกว่ากลุ่มที่ได้รับลิเทียมอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 29.8 เทียบกับร้อยละ 9.8)

Ketter และคณะ[68] ได้ทำการวิเคราะห์ post hoc ของการศึกษาของ Tohen และคณะ[65] โดยการแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มย่อย 3 กลุ่มตามจำนวน manic/mixed episodes ที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้าที่จะเข้าสู่การศึกษา ได้แก่ กลุ่มระยะต้น (early stage) หมายถึงผู้ป่วยที่มีจำนวน manic/mixed episodes ที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้าที่จะเข้าสู่การศึกษาไม่เกิน 2 ครั้ง (N=53 สำหรับลิเทียมและ N=48 สำหรับ olanzapine) กลุ่มระยะกลาง (intermediate stage) หมายถึงผู้ป่วยที่มีจำนวน manic/mixed episodes ที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้าที่จะเข้าสู่การศึกษา 3 ถึง 5 ครั้ง (N=80 สำหรับลิเทียมและ N=98 สำหรับ olanzapine) และกลุ่มระยะท้าย (later stage) ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยที่มีจำนวน manic/mixed episodes ที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้าที่จะเข้าสู่การศึกษามากกว่า 5 ครั้ง (N=81 สำหรับลิเทียมและ N=71 สำหรับ olanzapine) ผลการศึกษาพบว่า อัตราการกลับเป็นซ้ำของ manic/mixed episode ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย olanzapine เทียบกับลิเทียมเท่ากับร้อยละ 2.1 เทียบกับร้อยละ 26.4 (p=0.008) สำหรับกลุ่มระยะต้น ร้อยละ 13.3 เทียบกับร้อยละ 23.8 (p=0.073) สำหรับกลุ่มระยะกลาง และร้อยละ 23.9 เทียบกับร้อยละ 33.3 (p=0.204) สำหรับกลุ่มระยะท้าย ส่วนการกลับเป็นซ้ำของ depressive episode ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพในการรักษาอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง olanzapine กับลิเทียม หรือในผู้ป่วยกลุ่มย่อยทั้ง 3 กลุ่ม ดังนั้น จึงสรุปได้ว่า การใช้ olanzapine สำหรับการรักษาระยะยาวใน bipolar disorder อาจมีประสิทธิภาพโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะแรกๆ ของการป่วย

แม้ว่าการรักษาในระยะเฉียบพลัน olanzapine จะสามารถลดอาการดีกว่า valproate และมีระยะเวลาในการหายเป็นปกติสั้นกว่า (14 วันเทียบกับ 62 วัน) แต่เมื่อติดตามไประยะยาวจนครบ 47 สัปดาห์แล้วพบว่าอัตราการหายเป็นปกติระหว่าง olanzapine กับ valproate ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 56.8 เทียบกับร้อยละ

45.5) นอกจากนี้ ประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของอาการ mood episode ของยาทั้งสองตัวก็ไม่แตกต่างกัน ขนาดยาเฉลี่ยในการศึกษานี้เท่ากับ 16.2 มก.ต่อวันสำหรับ olanzapine และ 1,584.7 มก.ต่อวันสำหรับ valproate ด้านความปลอดภัยของยาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine เกิดอาการไม่พึงประสงค์ฉุกเฉินมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ valproate อาทิเช่น ง่วงซึม (somnolence) คอแห้ง น้ำหนักตัวเพิ่ม akathisia เป็นต้น[57]

เร็วๆ นี้ได้มีการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวของ olanzapine เทียบกับยาหลอก[66] โดยเริ่มจากการศึกษาแบบเปิดด้วยการให้ olanzapine ขนาด 5-20 มก.ต่อวันในการรักษา manic episode เป็นเวลา 6-12 สัปดาห์ เมื่อผู้ป่วยมีอาการกลับสู่ปกติ (YMRS $\leq$12; 21-item HAM-D$\leq$8) จะถูกสุ่มและทำการศึกษาแบบปกปิดสองด้านต่อไปอีกเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine (N=225) มีระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำของ mood episode นานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=136) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (174 วันเทียบกับ 22 วัน) และเมื่อพิจารณารายละเอียดของ episode แต่ละชนิดจะพบว่าระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำด้วย manic episode, mixed episode และ depressive episode ในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine นานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้อัตราการกลับเป็นซ้ำก็ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 46.7 เทียบกับร้อยละ 80.1) การมีน้ำหนักตัวเพิ่มยังคงเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยและแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

Quetiapine

ปัจจุบันนี้ยังไม่มีการศึกษาที่เป็นแบบปกปิดสองด้านและมียาหลอกเป็นตัวควบคุมของการใช้ quetiapine สำหรับการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder มีเพียงการศึกษาของ Altamura และคณะ[69] ซึ่งทำการศึกษาแบบเปิดเปรียบเทียบ quetiapine (N=14) กับ mood stabilizers (N=14) เป็นเวลา 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอาการดีขึ้นต่อเนื่องตลอดระยะเวลาการศึกษา และมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ quetiapine ไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีในระยะยาว

Ziprasidone

Keck และคณะ[70] ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ ziprasidone ในการรักษาระยะยาว (N=127) โดยเป็นการศึกษาแบบเปิดระยะเวลา 52 สัปดาห์ต่อเนื่องจากการศึกษาแบบปิดระยะเวลา 3 สัปดาห์ ของรักษาในระยะเฉียบพลัน ขนาดยาที่ให้อยู่ระหว่าง 40-160 มก.ต่อวัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างต่อเนื่องโดยตลอดจนสิ้นสุดการศึกษา ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 122.4 มก.ต่อวัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ ง่วงซึม นอนไม่หลับ และปวดศีรษะ

Aripiprazole

aripiprazole เป็นยาตัวล่าสุดที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาเมื่อต้นปี ค.ศ. 2005 ว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวสำหรับ bipolar disorder การศึกษาของ Keck และคณะ[71] มีรูปแบบการศึกษาเริ่มจากการที่ผู้ป่วย manic หรือ mixed episode ได้รับยา aripiprazole ขนาด 15-30 มก. ต่อวันในการศึกษาแบบเปิดเป็นระยะเวลา 6-18 สัปดาห์ หลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการสงบ (มีค่าคะแนน YMRS $\leq$10 และค่าคะแนน MADRS $\leq$13) ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 6 สัปดาห์ ผู้ป่วย 161 รายถูกสุ่มแบบปกปิดสองด้าน (double-blind) เพื่อให้ได้รับ aripiprazole หรือยาหลอกต่อเนื่องไปอีกเป็นเวลา 26 สัปดาห์ โดยจุดสิ้นสุดการศึกษาคือการที่ผู้ป่วยเกิดการกำเริบของโรคเป็น mania, mixed หรือ major depressive episode ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ aripiprazole (N=78) มีระยะเวลาของการเกิดการกำเริบของโรคนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=83) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า hazard ratio (HR) สำหรับ aripiprazole ต่อยาหลอกเท่ากับ 0.52 (95%CI=0.30 ถึง 0.91) นอกจากนี้ เมื่อสิ้นสุด 26 สัปดาห์ผู้ป่วยที่ได้รับ aripiprazole และยังคงไม่เกิดการกำเริบของโรคมีร้อยละ 72 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับร้อยละ 49

จากการวิเคราะห์อัตราการกำเริบของโรคพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ aripiprazole มีอัตราการกำเริบเท่ากับ

ร้อยละ 25 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับร้อยละ 43 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก เมื่อแยกการกำเริบของโรคออกเป็นชนิดต่างๆ คือ manic, mixed, และ major depressive episode พบว่า aripiprazole มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการยืดระยะเวลาของการกำเริบของโรคเป็น manic episode (HR=0.31 [95%CI=0.12 ถึง 0.77]) อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง aripiprazole กับยาหลอกสำหรับระยะเวลาของการกำเริบของโรคด้วย mixed episode และ major depressive episode อัตราการกำเริบของโรคระหว่าง aripiprazole เทียบกับยาหลอกเป็นดังนี้ ร้อยละ 23 กับร้อยละ 8 สำหรับ manic episode ร้อยละ 6 กับร้อยละ 5 สำหรับ mixed episode และร้อยละ 13 กับร้อยละ 12 สำหรับ major depressive episode

ยาแก้ซึมเศร้า

แม้ว่ายาแก้ซึมเศร้าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาระยะเฉียบพลันสำหรับ depressive episode แต่การใช้ในการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ depressive episode นั้นกลับพบว่ายาแก้ซึมเศร้าเป็นยาที่ไม่มีประสิทธิภาพไม่ว่าจะเป็นการใช้เพียงตัวเดียว[72] หรือใช้ร่วมกับลิเทียม[73,74] การศึกษาเป็นระยะเวลา 2 ปี โดย Prien และคณะ[72] พบว่า การกลับเป็นซ้ำของ manic episode เท่ากับร้อยละ 12 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม ร้อยละ 33 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก และร้อยละ 66 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ imipramine นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบการใช้ลิเทียมเพียงตัวเดียวกับการใช้ลิเทียมร่วมกับ imipramine เป็นระยะเวลา 19 เดือนพบว่า อัตราการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่ได้รับลิเทียมร่วมกับ imipramine เท่ากับร้อยละ 32 และเท่ากับร้อยละ 24 สำหรับกลุ่มที่ได้รับลิเทียมเพียงตัวเดียว นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับลิเทียมร่วมกับ imipramine มีแนวโน้มที่เกิด manic episode มากกว่า ในขณะที่การกลับเป็นซ้ำด้วย depressive episode ไม่ได้น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับลิเทียมอย่างเดียว[73] ส่วนการศึกษาของ Sachs และคณะ[74] ซึ่งเปรียบเทียบ desipramine กับ bupropion ในการใช้เสริมกับลิเทียมหรือ valproate เป็นระยะเวลา 1 ปีพบว่า ร้อยละ 50 ของผู้ที่ได้รับ desipramine เกิดการเปลี่ยนขั้วไปเป็น mania ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ bupropion เกิดการกลับเป็นซ้ำของ manic episode เพียงร้อยละ 11 เมื่อทำการทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวกับการใช้ยาแก้ซึมเศร้า(ส่วนใหญ่เป็นยากลุ่ม tricyclics) ซึ่งเป็นงานวิจัยแบบสุ่มและมีตัวควบคุมจำนวน 7 ชิ้นไม่ว่าจะเป็นการรักษาแบบยาตัวเดียวหรือใช้เป็นยาเสริมพบว่า ยาแก้ซึมเศร้าไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด depressive episode[75]

ส่วนการใช้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRI สำหรับการรักษาระยะยาวนั้นยังไม่มีการวิจัยที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุมและเป็นแบบปกปิดสองด้าน ทำให้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงประสิทธิภาพของการใช้ SSRI เพียงตัวเดียวในการรักษาระยะยาว อย่างไรก็ตาม Gyulai และคณะ[76] ได้ทำการศึกษาแบบปกปิดสองด้านเปรียบเทียบประสิทธิภาพของลิเทียมกับ valproate และยาหลอกสำหรับการรักษาระยาวเป็นระยะเวลา 1 ปี และเมื่อผู้ป่วยเกิด depressive episode ขึ้นระหว่างการศึกษาก็ให้ใช้ SSRI (paroxetine หรือ sertaline) เป็นยารักษา ผลการศึกษาพบว่า การใช้ SSRI เพียงตัวเดียวไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการซึมเศร้าและทำให้กลุ่มที่ได้รับ SSRI ร่วมกับยาหลอกออกจากการศึกษามากกว่ากลุ่มที่ได้รับ SSRI ร่วมกับ valproate อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนกลุ่มที่ได้รับ SSRI ร่วมกับลิเทียมมีประสิทธิภาพอยู่ระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม

มีคำถามเกิดขึ้นว่าผู้ป่วยระยะเฉียบพลันที่มาด้วย bipolar depression และได้รับการรักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้าจนอาการกลับสู่ปกติควรที่จะหยุดหรือให้ยาแก้ซึมเศร้าต่อไป จากการศึกษาเป็นระยะเวลาสองปีครึ่งของ Ghaemi และคณะ[77] ซึ่งทำการสุ่มผู้ป่วย bipolar depression ที่ตอบสนองต่อการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้า และแบ่งออกเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่หยุดยาแก้ซึมเศร้าทันทีกับกลุ่มที่ให้ยาแก้ซึมเศร้าต่อไปอีกสองเดือน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่หยุดยาแก้ซึมเศร้าทันทีเกิดการเจ็บป่วยน้อยกว่าเล็กน้อยไม่ว่าผู้ป่วยจะมีหรือไม่มีการดำเนินโรคแบบ rapid cycling ก็ตาม นอกจากนี้กลุ่มที่หยุดยาแก้ซึมเศร้าไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของ depressive

episode เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ยาแก้ซึมเศร้าต่อ

การศึกษาล่าสุดของ Leverich และคณะ[78] เกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดการเปลี่ยนขั้วไปเป็น mania หรือ hypomania จากการใช้ยาแก้ซึมเศร้า (ได้แก่ bupropion, sertaline หรือ venlafaxine) เป็นยาเสริมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในการรักษาผู้ป่วย bipolar depression (N=159) ทั้งชนิด bipolar I disorder และชนิด bipolar II disorder ในการรักษาระยะเฉียบพลัน (เป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์) และการรักษาระยะต่อเนื่อง (เป็นระยะเวลา 1 ปี) พบว่าการรักษาระยะเฉียบพลันมีการเปลี่ยนขั้วเป็น hypomania ร้อยละ 11.4 และ mania ร้อยละ 7.9 ขณะที่การรักษาระยะต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ปี เกิดการเปลี่ยนขั้วเป็น hypomania และ mania ร้อยละ 21.8 และ 14.9 ตามลำดับ โดยพบการเปลี่ยนขั้วใน bipolar I disorder (ร้อยละ 30.8) มากกว่าใน bipolar II disorder (ร้อยละ 18.6) มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 23.3 ที่ยังคงไม่เกิดการเปลี่ยนขั้วในการรักษาระยะต่อเนื่อง โดย venlafaxine เป็นยาที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนขั้วเป็น mania หรือ hypomania สูงที่สุด

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจึงกล่าวได้ว่า ในการรักษาระยะยาวนั้น ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclics มีผลทำให้การดำเนินโรคของ bipolar disorder ไม่คงที่โดยชักนำให้เกิด manic episode และไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด depressive episode ส่วนยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRI ควรระมัดระวังในการใช้เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการเปลี่ยนขั้วเป็น mania หรือ hypomania และไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาตัวเดียวสำหรับการรักษาระยะยาวเช่นกัน นอกจากนี้การให้ยาแก้ซึมเศร้าร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในการรักษา bipolar depression ก็ควรจะหยุดยาแก้ซึมเศร้าเมื่ออาการกลับเป็นปกติ ไม่ควรให้ต่อไปในการรักษาระยะยาว

บทสรุป

bipolar disorder เป็นโรคที่มีความซับซ้อนเรื้อรัง การกลับเป็นซ้ำสามารถเกิดขึ้นได้ตลอดช่วงชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาที่ไม่ถูกต้องเพียงพอ การรักษาในปัจจุบันเปลี่ยนจากการให้ความสำคัญกับการรักษาระยะสั้นมาเป็นให้ความสำคัญกับการรักษาระยะยาว เปลี่ยนจากการเน้นที่การรักษาภาวะเฉียบพลัน (episode-based) เป็นการเน้นที่การรักษาโรคทั้งหมดทุกระยะ (illness-based) เปลี่ยนจากการรักษาเพื่อให้อาการป่วยดีขึ้น (syndromal recovery) เป็นการรักษาเพื่อให้สามารถกลับไปดำเนินชีวิตประจำวันได้อย่างปกติ (functional recovery) การเปลี่ยนการรักษาดังกล่าวเกิดขึ้นหลังจากที่มีข้อมูลต่างๆ ของการรักษาระยะยาวเพิ่มมากขึ้น หลักในการรักษาระยะยาวนอกจากจะต้องพิจารณาเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพแล้วยังต้องพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคสำหรับการรักษาระยะยาว รวมถึงควรใช้การรักษาทางจิตสังคมควบคู่ไปด้วยตั้งแต่แรกของการรักษา ยาที่มีข้อมูลสนับสนุนชัดเจนว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวได้แก่ ลิเทียม, lamotrigine, olanzapine และ aripiprazole โดย lamotrigine มีความเด่นในการป้องกันการเกิด depressive episode ขณะที่ยาที่เหลือสามตัวมีความเด่นในการป้องกันการเกิด manic episode อย่างไรก็ตาม การรักษาแบบยาตัวเดียวมักให้ประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำที่ไม่ดีเท่าที่ควร การรักษาแบบยาผสมหรือการใช้ยาเสริม จึงเป็นวิธีการรักษาที่ได้รับความนิยมเนื่องจากช่วยให้ประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวเพิ่มมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. Arch Gen Psychiatry 2001;58(9):844-50.
2. Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 2:53-6.
3. Cusin C, Serretti A, Lattuada E, Mandelli L, Smeraldi E. Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. Psychiatry Res 2000;97(2-3):217-27.
4. Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG. Recurrence in affective disorder. I. Case register study. Br J Psychiatry 1998;172:23-8.
5. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 2001;103(3):163-70.
6. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. Am J Psychiatry 1995;152(11): 1635-40.
7. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness--1991. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1995;30(5): 213-9.
8. Das Gupta R, Guest JF. Annual cost of bipolar disorder to UK society. Br J Psychiatry 2002;180:227-33.
9. Bowden CL. Maintenance treatment in bipolar disorder. Clinical Approaches in Bipolar Disorders 2003;2:4-10.
10. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. Acta Psychiatr Scand 2003;108(Suppl 419):1-22.
11. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2003;17(2):149-73.
12. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 2002;159(Suppl 4):1-50.
13. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. Bipolar Disord 2003;5(3):169-79.
14. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Moller HJ. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. World J Biol Psychiatry 2004;5(3):120-35.
15. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. N Engl J Med 1989;321(22):1489-93.
16. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2003;60(4):392-400.
17. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2003;64(9):1013-24.
18. Maj M. The impact of lithium prophylaxis on the course of bipolar disorder: a review of the research evidence. Bipolar Disord 2000;2(2):93-101.
19. Tohen M, Tsuang MT, Goodwin DC. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. Am J Psychiatry 1992;149(11):1580-4.
20. Post RM, Frye MA, Denicoff KD, Leverich GS, Kimbrell TA, Dunn RT. Beyond lithium in the treatment of bipolar illness. Neuropsychopharmacology 1998;19(3):206-19.

21. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1995;56(1):5-13.

22. Tohen M, Zarate CA, Jr., Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. Am J Psychiatry 2003;160(12):2099-107.

23. Keller MB, Lavori PW, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Walzer EA, et al. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. Arch Gen Psychiatry 1992;49(5):371-6.

24. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry 2004;161(12):2222-9.

25. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. Jama 1986;255(22):3138-42.

26. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. Arch Gen Psychiatry 1990;47(12):1106-11.

27. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry 2006;163(2):217-24.

28. Coryell W, Winokur G, Solomon D, Shea T, Leon A, Keller M. Lithium and recurrence in a long-term follow-up of bipolar affective disorder. Psychol Med 1997;27(2):281-9.

29. Bowden CL, Singh V. Long-term Management of Bipolar Disorder. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 111-46.

30. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. Arch Gen Psychiatry 1967;16(2):162-72.

31. Prien RF, Caffey EM, Jr., Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. Arch Gen Psychiatry 1973;28(3): 337-41.

32. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 1991;48(12):1082-8.

33. Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC. Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. Bipolar Disord 1999;1(1):17-24.

34. Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, Otto MW, Faraone SV, Kane JM, et al. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. Am J Psychiatry 2002;159(7):1155-9.

35. Baldessarini RJ, Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades. Arch Gen Psychiatry 2000;57(2):187-90.

36. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. Cochrane Database Syst Rev 2001(2):CD003013.

37. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Viguera AC. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. Harv Rev Psychiatry 2002;10(2):59-75.

38. Schou M. Forty years of lithium treatment. Arch Gen Psychiatry 1997;54(1):9-13.

39. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. Arch Gen Psychiatry 1990;47(7):665-71.

40. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT. Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. J Affect

Disord 1990;19(2):79-86.

41. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schochlin C, Schmidt S, Engel RR, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders-a randomised study. J Affect Disord 1997;43(2):151-61.
42. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. J Clin Psychiatry 2003;64(2):144-51.
43. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 1998;18(6):455-60.
44. 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(5):481-9.
45. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2004;65(3):432-41.
46. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 2004;161(2):217-22.
47. Ketter TA, Calabrese JR. Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. J Clin Psychiatry 2002;63(2):146-51.
48. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. N Engl J Med 1989;321(22):1489-93.
49. Schou M. The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians. J Affect Disord 1998;50(2-3):253-9.
50. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 2:77-84.
51. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. J Clin Psychiatry 2003;64 Suppl 5:44-52.
52. Calabrese JR, Rapport DJ, Shelton MD, Kujawa M, Kimmel SE. Clinical studies on the use of lamotrigine in bipolar disorder. Neuropsychobiology 1998;38(3):185-91.
53. Suppes T, Brown ES, McElroy SL, Keck PE, Jr., Nolen W, Kupka R, et al. Lamotrigine for the treatment of bipolar disorder: a clinical case series. J Affect Disord 1999;53(1):95-8.
54. 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(4):336-9.
55. 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(3):CD003196.
56. Bowden CL, Singh V. Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. Acta Psychiatr Scand Suppl 2005(426):13-20.
57. 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(7):1263-71.
58. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1997;58(11):470-8.
59. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. Neuropsychobiology 2000;42 Suppl 1:2-10.
60. Ketter TA, Kalali AH, Weisler RH. A 6-month, multicenter, open-label evaluation of beaded, extended-release carbamazepine capsule monotherapy in bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. J Clin Psychiatry 2004;65(5):668-73.
61. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release

carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. J Clin Psychiatry 2004;65(4):478-84.

62. Kusumakar V. Antidepressants and antipsychotics in the long-term treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2002;63 Suppl 10:23-8.
63. Ahlfors UG, Baastrup PC, Dencker SJ, Elgen K, Lingjaerde O, Pedersen V, et al. Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. A comparison with lithium. Acta Psychiatr Scand 1981;64(3):226-37.
64. Zarate CA, Jr., Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. Am J Psychiatry 2004;161(1):169-71.
65. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. Am J Psychiatry 2005;162(7):1281-90.
66. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. Am J Psychiatry 2006;163(2):247-56.
67. 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.
68. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ, et al. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. J Clin Psychiatry 2006;67(1):95-101.
69. Altamura AC, Salvadori D, Madaro D, Santini A, Mundo E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. J Affect Disord 2003;76(1-3):267-71.
70. Keck PE, Potkin SG, Dunn J, Giller E, Ice K, Warrington L, et al. Ziprasidone's long-term efficacy and safety in bipolar disorder. Presented at the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 1-6, 2004; New York, NY.
71. Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 26-Week Trial of Aripiprazole in Recently Manic Patients With Bipolar I Disorder. J Clin Psychiatry 2006;67(4): 626-37.
72. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM, Jr. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. Arch Gen Psychiatry 1973;29(3):420-5.
73. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar 1 patients. A double-blind study. Arch Gen Psychiatry 1981;38(8):902-7.
74. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. J Clin Psychiatry 1994;55(9):391-3.
75. Ghaemi SN, Lenox MS, Baldessarini RJ. Effectiveness and safety of long-term antidepressant treatment in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2001;62(7):565-9.
76. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. Neuropsychopharmacology 2003;28(7):1374-82.
77. Ghaemi SN, Baldessarini RJ, El-Mallakh RS, et al. A randomized stydy of long-term antidepressant discontinuation in bipolar disorder. Presented at the 42nd annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; December 7-11, 2003; San Juan, Puerto Rico.
78. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Jr., et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. Am J Psychiatry 2006;163(2):232-9.

บทที่ 11

การรักษา Rapid cycling bipolar disorder

สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย

- บทนำ
- การวินิจฉัยโรค
- ระบาดวิทยา
  - ความชุก
  - อายุที่เริ่มป่วย
  - เพศ
- ปัจจัยเสี่ยง
  - ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ
  - การเป็น Bipolar II disorder
  - การได้รับยาแก้ซึมเศร้า
  - การสลับขั้วและการมี Depressive episode ในช่วงเริ่มต้น
  - อายุ
  - ครอบครัวและพันธุกรรม
  - ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ
- การดำเนินของโรค
- หลักในการรักษา
- ลิเทียม
- ยากันชัก
  - Carbamazepine
  - Divalproex
  - Lamotrigine

- ยารักษาโรคจิต
  - Olanzapine
  - Quetiapine
  - ยารักษาโรคจิตตัวอื่น
- การรักษาวิธีอื่น
- บทสรุป

การรักษา Rapid cycling bipolar disorder

บทนำ

Emil Kraepelin[1] ได้กล่าวถึง manic-depressive illness เมื่อปี ค.ศ. 1913 โดยยังไม่ได้พูดถึงความผิดปกติแบบ rapid cycling แต่ก็มีบันทึกข้อสังเกตถึงผู้ป่วยบางรายที่มี mood episode เกิดขึ้นมากกว่า 4 ครั้งต่อปี ข้อสังเกตนี้ได้รับการยืนยันต่อมาในปี ค.ศ. 1974 เมื่อ Dunner และ Feive[2] ได้รายงานเรื่องผู้ป่วย bipolar disorder 22 ราย ซึ่งตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาด้วยลิเทียม (lithium) จากผู้ป่วยทั้งหมด 55 ราย พวกเขาให้ข้อสังเกตว่าผู้ป่วยเหล่านี้มี mood episode เกิดขึ้นตั้งแต่ 4 ครั้งต่อปีขึ้นไป และเรียกลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าเป็น rapid cycling การศึกษาวิจัยในช่วงระยะเวลาต่อมาให้ข้อมูลสนับสนุนว่า rapid cycling นั้นน่าจะเป็น bipolar disorder ชนิดหนึ่งที่มีลักษณะอาการและต้องการวิธีการรักษาที่แตกต่างจาก bipolar disorder ชนิดที่ไม่ใช่ rapid cycling ต่อมา Bauer และคณะ[3] ได้สร้างนิยามเชิงปฏิบัติการของ rapid cycling bipolar disorder (RCBD) ซึ่งได้รับการยอมรับให้ใช้เป็นตัวระบุการดำเนินโรคของ bipolar disorder ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของระบบ DSM-IV โดยการศึกษาข้อมูลผู้ป่วย rapid cycling 120 รายและผู้ป่วยที่ไม่ใช่ rapid cycling (non-RCBD) 119 รายจากศูนย์วิจัย 4 แห่งในอเมริกา คือ Philadelphia, Cleveland, Seattle และ Bethasda โดยใช้วิธีเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีลักษณะ rapid cycling พบว่า ผู้ป่วย RCBD นั้น เป็นผู้ป่วยหญิงมากกว่าชาย ส่วนใหญ่มาจากระดับเศรษฐานะดีและเป็นผู้ป่วย bipolar II disorder มากกว่า bipolar I disorder

การวินิจฉัยโรค

ปัจจุบันใน DSM-IV-TR[4] บรรยายถึงเกณฑ์การวินิจฉัย rapid cycling ในผู้ป่วย bipolar disorder ว่าผู้ป่วยจะต้องมี mood episode เกิดขึ้นอย่างน้อย 4 ครั้งต่อปี โดย mood episode เหล่านั้นจะต้องมีอาการครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ หรือมี manic หรือ mixed episode เป็นระยะเวลาอย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์ หรือมีภาวะ hypomania เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 วัน ทั้งนี้แต่ละ mood episode นั้นจะต้องสลับด้วยช่วงเวลาที่มีการหายจากโรค (remission) บางส่วนหรือมีการหายจากโรคทั้งหมดอย่างน้อยสองเดือนหรือเป็น mood episode ที่เกิดแบบสลับขั้วไปเป็นขั้วตรงกันข้ามกับ episode ก่อนหน้านั้นทันทีโดยไม่มีช่วงอารมณ์ปกติ อย่างไรก็ตามมีการวิจารณ์ว่าเกณฑ์วินิจฉัยตามระบบ DSM ให้นิยาม RCBD ไว้แคบเกินไป ทั้งนี้ข้อมูลจากวิจัยอื่นๆ พบว่ายังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีอาการไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยใน DSM ซึ่งอาจจัดอยู่ในกลุ่ม rapid cycling spectrum disorder ได้ ตัวอย่างเช่น ข้อเสนอของ Maj และคณะ[5] ที่ได้ขยายนิยามของ RCBD ออกไปและจำแนกประเภทของ RCBD ไว้เป็น 4 กลุ่มคือ

กลุ่มที่ 1 เป็นผู้ป่วยที่มีอาการ RCBD ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV

กลุ่มที่ 2 เป็นผู้ป่วยที่มีอาการเหมือนในกลุ่มที่หนึ่ง แต่ลดเกณฑ์เรื่องช่วงเวลาของ mood episode ให้ยาวนานเหลืออย่างน้อยหนึ่งวัน

กลุ่มที่ 3 เป็นผู้ป่วยตามลักษณะในกลุ่มที่สอง แต่ผู้ป่วยต้องเคยมีอารมณ์สลับขั้วตรงกันข้ามอย่างน้อยหนึ่งครั้ง เช่น จาก manic หรือ hypomanic episode ไปเป็น major depressive episode หรือจาก major depressive episode ไปเป็น manic หรือ hypomanic episode

กลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะเหมือนกลุ่มที่ 2 แต่จะต้องมีช่วงเวลาที่มีปัญหาทางอารมณ์รวมกันทุก episode เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ในหนึ่งปี

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีลักษณะแบบกลุ่มที่ 2 และ 4 นั้นส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยหญิงและเป็น bipolar

II disorder และตอบสนองไม่ดีต่อลิเทียมในการใช้ป้องกันการกำเริบ

นอกจากนี้ยังมีแนวคิดในการจำแนกชนิด RCBD ตามช่วงความยาวนานและความถี่ของแต่ละ episode ซึ่งอาจแบ่งชนิดของ RCBD ได้เป็น 3 กลุ่มคือ[6,7]

กลุ่ม classical ผู้ป่วยจะมีอาการแต่ละ episode ยาวนาน 3 วันถึง 12 สัปดาห์ และมีอาการอย่างน้อย 4 episodes ต่อปี

กลุ่ม ultra rapid ผู้ป่วยจะมีอาการแต่ละ episode ไม่เกิน 3 วันและเป็นอย่างน้อย 4 episodes ต่อเดือน

กลุ่ม ultradian ผู้ป่วยจะมีอาการแต่ละ episode น้อยกว่า 24 ชั่วโมง

ผู้ป่วยในสองกลุ่มหลังมักจะมีอารมณ์แปรปรวนมากจนอาจถูกวินิจฉัยว่าเป็น mixed episode หรือบุคลิกภาพผิดปกติชนิด borderline ทั้งนี้ผู้ป่วยสองกลุ่มนี้มักจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาไม่แตกต่างกับผู้ป่วย classical RCBP และอารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงนั้นก็ไม่สัมพันธ์กับการถูกกระตุ้นจากปัจจัยภายนอก

ระบาดวิทยา

ความชุก

ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) ของ RCBD ในชุมชน มีการประมาณการว่าร้อยละ 13-20 ของผู้ป่วย bipolar disorder เป็น RCBD[8] จาก meta-analysis ของการศึกษาทางคลินิกจำนวน 8 การศึกษาโดย Kupka และคณะ[9] พบว่ามีผู้ป่วย bipolar disorder จากกลุ่มตัวอย่างประมาณร้อยละ 16.3 ที่เป็น RCBD แต่ก็มีรายงานของ Cowdry และคณะ[10] พบสัดส่วนผู้ป่วย RCBD สูงถึงร้อยละ 56 ซึ่งเป็นกลุ่มตัวอย่างจากคลินิกเฉพาะทางที่ไม่น่าจะเป็นตัวแทนของผู้ป่วย bipolar disorder โดยทั่วไปได้รายงานส่วนใหญ่มักจะพบสัดส่วนผู้ป่วย RCBD ได้ไม่เกินร้อยละ 20 หรือทุก 1 ใน 5 รายของผู้ป่วย bipolar disorder ทั้งหมด เชื่อกันว่า unipolar rapid cycling นั้นพบได้น้อยมากและสัมพันธ์กับการมีประวัติครอบครัวเป็น bipolar disorder[11]

อายุที่เริ่มป่วย

พบว่าส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกันระหว่างการมีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling กับการไม่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling บางการศึกษาพบสัดส่วนของ rapid cycling ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่เป็นเด็กค่อนข้างสูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการก่อนอายุ 18 ปี[12,13] ซึ่งการที่มีอายุเริ่มป่วยน้อยไม่ได้เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์ของโรคในระยะเวลาต่อมา มีบางรายงานพบ RCBD ในผู้ป่วยที่อายุมากหรือป่วยเป็น bipolar disorder มานานแล้วและมีอาการที่เริ่มเข้าเกณฑ์ของ RCBD ในช่วงอายุหลัง 40 ปีไปแล้ว[14,15]

เพศ

จากการเปรียบเทียบสัดส่วนของความชุกระหว่างเพศพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงมากกว่าชาย ส่วนใหญ่จะพบสัดส่วนอยู่ระหว่างร้อยละ 70 ถึงร้อยละ 92[16] จาก meta-analysis ของ Tondo และคณะ[17] พบ RCBD ได้ร้อยละ 29.6 ในผู้ป่วยหญิงและร้อยละ 16.5 ในผู้ป่วยชาย

ปัจจัยเสี่ยง

ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ

การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับปัจจัยที่เกี่ยวข้องหรือปัจจัยเสี่ยงของ RCBD นั้นพบว่า นอกจากเพศหญิงมีความเสี่ยงสูงกว่าเพศชายดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้ว ยังมีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับปัญหาภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypothyroidism) โดยพบว่าการมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำและมีระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) สูง หรือการพบไทรอยด์แอนติบอดี เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด RCBD โดย Cowdry และคณะ[10] เป็นผู้รายงานครั้งแรกว่า ผู้ป่วย RCBD 12 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 24 รายที่มีปัญหาภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ในขณะที่ไม่พบปัญหานี้เลยในผู้ป่วย non-RCBD รายงานของ Oomen และคณะ[18] ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยจิตเวชจำนวน 3,756 รายพบว่า การมีเอนติบอดีต่อ thyroperoxidase มีความสัมพันธ์กับภาวะ RCBD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็มีข้อมูลที่ผลการศึกษาแตกต่างกัน จากการศึกษาของ Kupka และคณะ[19] พบระดับ

ไทรอยด์แอนติบอดีสูงกว่าปกติในผู้ป่วย bipolar disorder ทุกกลุ่ม โดยไม่ได้พบเฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วย RCBD เท่านั้น นอกจากนี้ Sack และคณะ[20] พบว่าผู้ป่วย RCBD มีความบกพร่องในการทำงานของ hypothalamus-pituitary-thyroid axis (HPTA) ซึ่งโดยปกติแล้วในคนปกติทั่วไปจะมีการเพิ่มขึ้นของระดับ TSH หลังจากการขาดการนอนหลับที่เพียงพอ (sleep deprivation) แต่จะไม่พบปรากฏการณ์ดังกล่าวในผู้ป่วย RCBD จาก meta-analysis ของการศึกษาทางคลินิกระหว่างปี ค.ศ. 1974 ถึง 2002 จำนวน 20 ชิ้นโดย Kupka และคณะ[9] พบว่า ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำสัมพันธ์กับภาวะ RCBD ที่เกิดขึ้นในขณะศึกษาวิจัย แต่ไม่สัมพันธ์กับภาวะ RCBD ที่เคยเกิดขึ้นมาในอดีต

อย่างไรก็ตาม มีรายงานจำนวนไม่น้อยที่พบว่าภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็น RCBD มีสมมติฐานเกี่ยวกับปัญหาภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำที่พบในรายงานต่างๆ ว่าอาจเป็นผลมาจากการที่กลุ่มตัวอย่างได้รับการรักษาด้วยลิเทียมมาเป็นระยะเวลายาวนาน ซึ่งเป็นสิ่งที่ตรวจพบได้ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่ได้ลิเทียมมานานอย่างน้อย 15 เดือนและมักจะพบในผู้ป่วยหญิงมากเป็นพิเศษ[21] เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบทบทวนย้อนหลังและยังขาดกลุ่มควบคุม จึงมีผู้วิจัยที่พยายามแก้ไขปัญหาเรื่องระเบียบวิธีวิจัยใหม่ ดังรายงานของ Post และคณะ[22] ที่ได้ทำการศึกษาแบบเปรียบเทียบระดับไทรอยด์ฮอร์โมนในผู้ป่วย RCBP 31 รายและผู้ป่วยที่ไม่เป็น RCBD 36 รายซึ่งไม่ได้รับยาเป็นเวลา 6 สัปดาห์แล้ว พบว่าระดับไทรอยด์ฮอร์โมนของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน Gyulai และคณะ[23] ได้ศึกษาเปรียบเทียบระดับไทรอยด์ฮอร์โมนระดับ TSH และผลการกระตุ้นด้วย thyrotropin-releasing hormone (TRH) ก่อนและหลังการให้ยาลิเทียมเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ในผู้ป่วย RCBP 31 ราย และกลุ่มตัวอย่างปกติ 36 รายพบว่า ระดับไทรอยด์ฮอร์โมนลดต่ำลงและ TSH เพิ่มสูงขึ้นทั้งในผู้ป่วย RCBD และกลุ่มควบคุมภายหลังจากได้ยาลิเทียม แต่ผู้ป่วย RCBD มีการเพิ่มขึ้นของระดับ TRH มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วย RCBD น่าจะมีปัญหาบกพร่องในการทำงานของ HPTA แบบซ่อนเร้น และปัญหาจะเห็นได้ชัดเจนขึ้นภายหลังจากการได้รับยาลิเทียม

การเป็น Bipolar II disorder

ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่อาจเกี่ยวข้องได้แก่การที่ผู้ป่วยเป็น bipolar II disorder จากการศึกษาของ Calabrese และคณะ[43] ที่พบความชุกของ RCBD ในผู้ป่วย bipolar II disorder เท่ากับร้อยละ 31 ซึ่งสูงกว่าในผู้ป่วย bipolar I disorder ที่พบเพียงร้อยละ 4 เท่านั้น การศึกษาของ Baldessarini และคณะ[24] พบว่า ผู้ป่วยbipolar disorder 360 รายที่ได้รับการติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 13.3 ปีนั้น ร้อยละ 15.6 เป็นผู้ป่วย RCBD ทั้งนี้ผู้ป่วย bipolar II disorder มีความเสี่ยงเป็น 5 เท่าของผู้ป่วย bipolar I disorder ที่จะเป็น RCBD และยังมีรายงานอื่นๆ อีกที่พบว่าผู้ป่วย RCBD ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย bipolar II disorder[14,25] แต่อย่างไรก็ตาม รายงานส่วนใหญ่ก็ยังพบสัดส่วนของผู้ป่วย bipolar I disorder สูงกว่า bipolar II disorder ในผู้ป่วย RCBD ทั้งหมด แต่จะพบว่ามีผู้ป่วย bipolar II disorder ในกลุ่ม RCBD ได้บ่อยครั้งกว่ากลุ่ม non-RCBD[16]

การได้รับยาแก้ซึมเศร้า

การสลับขั้วจาก depressive episode ไปเป็น mania หรือ hypomania นั้นเป็นเหตุการณ์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย bipolar disorder มีสมมติฐานว่า อาจจะเกิดภายหลังการได้รับยาแก้ซึมเศร้าในผู้ป่วย bipolar depression และยาแก้ซึมเศร้ายังอาจกระตุ้นทำให้เพิ่มความถี่หรือยืดช่วงระยะเวลาของการเกิด rapid cycling ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงได้[26,27] รายงานของ Tondo และคณะ[28] พบว่า ผู้ป่วย bipolar disorder จำนวน 40 ราย จาก 67 รายที่กลายเป็น RCBD ภายหลังได้รับการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้า ในขณะที่ Bauer และคณะ[3] ผู้ศึกษาวิจัยนิยามเชิงปฏิบัติการ RCBD มีความเห็นว่า ยังไม่อาจจะสรุปได้ว่ายาแก้ซึมเศร้าเป็นสาเหตุที่ทำ ให้เกิด RCBD ทั้งนี้การศึกษาที่ใช้ยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม[29,30] นั้นยังไม่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้าจะมี manic episode ที่เกิดขึ้นใหม่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก รายงานการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Peet[31] พบว่าผู้ป่วยที่

ได้รับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclics มีโอกาสเกิด manic episode ใหม่ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRIs แต่ก็ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน Haykal และ Akiskal[44] พบว่า bupropion อาจจะเป็นยาที่ทำให้เกิดภาวะ rapid cycling ในผู้ป่วย bipolar II disorder ได้น้อยเมื่อเทียบกับยาตัวอื่นๆ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาติดตามผู้ป่วยที่หยุดยาแก้ซึมเศร้าแล้วพบว่าภาวะ RCBD ดีขึ้น[27] โดยเพศหญิงมีโอกาสสูงกว่าเพศชายที่จะเกิดภาวะ RCBD ภายหลังจากการได้รับยาแก้ซึมเศร้า[32]

การสลับขั้วและการมี Depressive episode ในช่วงเริ่มต้น

จากการศึกษาพบว่า การสลับขั้วจาก depressive episode ไปเป็น mania หรือ hypomania ในช่วงเริ่มต้นของการป่วยหรือการมี depressive episode เป็นอาการนำในช่วงเริ่มต้นของการป่วย อาจเป็นตัวพยากรณ์ว่า ผู้ป่วยรายนั้นจะเกิดเป็น RCBD ในเวลาต่อมา การมีการพยากรณ์โรคในระยะยาวไม่ดี และการตอบสนองต่อการป้องกันการกำเริบ (relapse) ด้วยยาลิเทียมไม่ดี[33]

อายุ

ผู้ป่วย RCBD นั้นมักพบในผู้ป่วยที่เป็นเด็กหรือผู้ป่วยที่อายุมาก ทั้งนี้ในผู้ป่วยเด็กหรือวัยรุ่นนั้นจะวินิจฉัยได้ยากเนื่องจากจะไม่พบอาการผิดปกติเป็น episode ชัดเจน แต่พบลักษณะ ultra-rapid cycling หรือ mixed state ได้บ่อย[34,35] อีกทั้งอาการคล้ายโรค attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) การศึกษาของ Geller และคณะ[36] พบว่า อาการรู้สึกตัวเองเก่งหรือสำคัญ (grandiosity) การมีความคิดแล่นเร็ว การมีความต้องการทางเพศเพิ่มขึ้น ความต้องการนอนที่ลดลงเป็นลักษณะที่มีความเฉพาะเจาะจงกับ bipolar disorder มากกว่า ADHD

ครอบครัวและพันธุกรรม

ปัจจัยเสี่ยงด้านประวัติครอบครัวและปัจจัยด้านพันธุกรรมเป็นประเด็นที่มีการศึกษาแล้วยังไม่พบว่า RCBD มีแนวโน้มความเสี่ยงด้านพันธุกรรมอย่างชัดเจน ทั้งนี้มีก็แต่เพียงรายงานว่า ultra-rapid cycling มีความสัมพันธ์กับ low-activity allele ของ gene catechol-O-methyltransferase (COMT)[37,38]

ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ

รายงาน meta-analysis ของ Kupka และคณะ[9] ยังมีข้อสรุปปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับ RCBD ได้แก่ การมีประวัติการฆ่าตัวตาย หรือมีประวัติครอบครัวป่วยด้วยปัญหาความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorder) ชนิดใดชนิดหนึ่ง ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องนั้นดังได้แสดงไว้ในตารางที่ 11.1

การดำเนินของโรค

มีข้อสังเกตพบว่าผู้ป่วย RCBD มี hyperthymic temperament ก่อนการป่วย โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากซึ่งเกิดขึ้นภายหลังจากมีปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมเป็นเหตุกระตุ้น[39] สำหรับผู้ที่มีลักษณะ cyclothymia[14,24] มีความเสี่ยงที่จะป่วยเป็น RCBD ตั้งแต่อายุยังน้อยและเกิดขึ้นเองโดยไม่มีเหตุกระตุ้น

ผู้ป่วย RCBD ส่วนใหญ่จะมีอาการเริ่มต้นป่วยด้วย depressive episode มีรายงานพบว่าผู้ป่วยรายหนึ่งอาจจะเกิดปัญหาทางอารมณ์ได้ตั้งแต่ 2 ถึง 22 ครั้งต่อปี[25] เมื่อโรคดำเนินไปจะพบแต่ละ episode มีระยะเวลาสั้นลงและคงที่หลัง episode ที่ 4 ถึง 6 ไปแล้ว[8] ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นและกลายเป็น non-RCBD ในที่สุด จากการศึกษาของ Coryell และคณะ[12] พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วย RCBD 345 รายเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 14 ปี มีผู้ป่วยจำนวน 4 ใน 5 รายที่จะมีความถี่ของวงจรลดลงภายหลัง 2 ปีหลังเกิดอาการครั้งแรก ผู้ป่วย RCBD จะมีอาการอยู่เรื้อรังแม้ว่าวงจรจะลดลงแล้วก็ตาม โดยจะยังคงมีอาการซึมเศร้าเหลืออยู่คิดเป็นร้อยละ 42 ของช่วงระยะเวลาที่ถูกติดตาม ในขณะที่ผู้ป่วย non-RCBD มีอาการซึมเศร้าอยู่ร้อยละ 30 ของช่วงระยะเวลาที่ถูกติดตาม เช่นเดียวกับรายงานการติดตามผู้ป่วย 109 รายของ Koukopoulos และคณะ[26] ที่พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 20 เท่านั้นที่จะยังคงเกิดอาการแบบ rapid cycling โดยผู้ป่วยที่มีแนวโน้มเป็น rapid cycling ระยะยาว ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มี depressive episode เป็นอาการ

ตารางที่ 11.1 ปัจจัยเสี่ยงของ raid cycling bipolar disorder จาก meta-analysis ของ Kupka และคณะ[9]

ปัจจัยเสี่ยง	ค่า random effect size (95%CI)*
ปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ	
- เพศหญิง	0.107 (0.060-0.154)
- bipolar II disorder	0.161 (0.068-0.250)
- ป่วยเริ่มต้นเป็นภาวะซึมเศร้า	0.166 (0.054-0.274)
- มีประวัติการฆ่าตัวตาย	0.078 (0.018-0.137)
- มีประวัติครอบครัวเป็นความผิดปกติทางอารมณ์	0.107 (0.025-0.188)
- การไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียม**	0.231 (0.008-0.432)
ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ	
- อายุมาก	0.084 (-0.005-0.173)
- ความยาวนานในการป่วย	0.081 (-0.015-0.175)
- อายุที่เริ่มป่วย	0.032 (-0.048-0.112)
- มีลักษณะทางคลินิกของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ	0.057 (-0.098-0.211)
- ไม่มีลักษณะทางคลินิก (subclinical) ของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ	0.118 (-0.095-0.321)
- ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำชนิดใดชนิดหนึ่ง	0.225 (-0.112-1.315)
- มีประวัติครอบครับเป็นโรคซึมเศร้า	0.062 (-0.013-0.137)
- มีประวัติครอบครัวเป็น bipolar disorder	0.110 (-0.089-0.301)

* effect size ของ Rosenthal: $\leq$0.1 = small effect, $\leq$0.3 = moderate effect, $\leq$0.5 = large effect

** การตอบสนองต่อลิเทียม = ไม่มีการกำเริบอีก

นำของโรค

2. ผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าแบบกระวนกระวาย (agitated)

3. ผู้ป่วยที่อาการไม่ดีขึ้นภายในปีแรกแม้ว่าจะได้รับการรักษาที่เหมาะสมแล้ว

4. ผู้ป่วยที่มีปัญหาอารมณ์เปลี่ยนขั้ว (switching) ในลักษณะ depression-mania-euthymia (D-M-E) หรือเปลี่ยนขั้วต่อเนื่องไปเรื่อยๆ โดยไม่มีช่วงหยุดพัก

ผู้ป่วย RCBD มีความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายสูง[3,9,12,15] และผู้ป่วยที่มีจำนวนวงรอบ (cycle) ของอารมณ์มากขึ้นจะพบภาวะโรคร่วมได้บ่อยขึ้น[40,41] เช่น โรควิตกกังวล ปัญหาสารเสพติด (กัญชาหรือ cocaine) หรือแอลกอฮอล์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยชายที่เป็น bipolar I disorder[42] เป็นต้น

หลักในการรักษา

ปัญหาในการรักษา RCBD คือ การป้องกันหรือลดการกำเริบซึ่งเกี่ยวข้องกับการเลือกใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) ให้เหมาะสม ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางหรือคู่มือในการรักษา RCBD ฉบับมาตรฐาน ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญยังยืนยันว่าการรักษา RCBD ควรเริ่มต้นด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่ ในกลุ่มที่เป็นยาอันดับแรก (first-line)[45] เช่น ลิเทียม valproate หรือ lamotrigine ก่อน ส่วนในผู้ป่วยที่มีอาการสงบอยู่ก่อนแล้วต่อมาเกิดปัญหา rapid cycling ควรตรวจสอบและปรับขนาดยาก่อนถ้าไม่ได้ผลจึงพิจารณาการใช้ยาตัวอื่นร่วมในการรักษา ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยพบว่า การรักษาแบบยาตัวเดียว (monotherapy) ไม่เพียงพอที่ป้องกันการกำเริบของโรคได้ ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาได้ดีด้วยการใช้ยาตั้งแต่สองตัวขึ้นไปทั้งการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute treatment) และการรักษาระยะยาว (maintenance treatment) เพื่อป้องกันการกำเริบ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาแก้ซึมเศร้าหรือใช้เพียงระยะสั้นเพราะอาจทำให้เกิดปัญหาอารมณ์สลับขั้วหรือเกิด manic episode ตามมาได้ ในปัจจุบันยังไม่ค่อยมีข้อมูลที่น่าเชื่อถือเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการรักษา

วิธีต่างๆ เนื่องจากขาดการศึกษาทดลองแบบมีกลุ่มควบคุมที่เหมาะสมกับกลุ่มตัวอย่างที่มีความคล้ายคลึงกัน

ลิเทียม

จากข้อสังเกตของ Dunner และ Feive[2] พบว่า ผู้ป่วย RCBD มักจะเป็นผู้ป่วยที่ตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาด้วยลิเทียม โดยมีผู้ป่วย RCBD ร้อยละ 82 และผู้ป่วย non-RCBD ร้อยละ 41 ที่ไม่ตอบสนองต่อลิเทียม แนวคิดนี้เป็นจุดเริ่มต้นของการให้นิยามกับ RCBD ในเวลาต่อมา ขณะที่รายงานของ Kukopulos และคณะ[14] ก็พบเช่นเดียวกันว่า ผู้ป่วย bipolar disorder 434 รายนั้น มีผู้ป่วยที่มีปัญหาทางอารมณ์หลายครั้งในหนึ่งปีและตอบสนองไม่ดีต่อลิเทียมสูงถึงร้อยละ 72 การให้ยาเสริมอย่างยาแก้ซึมเศร้าหรือยารักษาโรคจิต (antipsychotics) ก็ไม่อาจเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อลิเทียมได้[46,47] รายงานที่อ้างอิงถึงเหล่านี้เป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตโดยที่ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ มีเพียงการศึกษาประสิทธิภาพของลิเทียมโดยการเปรียบเทียบก่อนและหลังการให้ยาในตัวอย่างกลุ่มเดียวแล้วพบว่า ลิเทียมไม่สามารถป้องกันการกำเริบแต่สามารถลดความรุนแรงของอาการลงได้[24] การศึกษาของ Tondo และคณะ[52] รายงานว่า การรักษาระยะยาวด้วยลิเทียมเป็นประโยชน์ช่วยลดการเกิด depressive episode และ manic episode อย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะในผู้ป่วย bipolar II disorder นอกจากนี้ Wehr และคณะ[27] พบว่า การหยุดยาแก้ซึมเศร้าในผู้ป่วย RCBD ที่ได้รับยาลิเทียมอยู่นั้นอาจเพิ่มประสิทธิภาพของลิเทียมได้ รายงานเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวของลิเทียมกับยากันชัก เช่น carbamazepine[48] และ valproate[49] พบว่าอัตราการกำเริบไม่แตกต่างกัน จากการศึกษาแบบ meta-analysis ทั้งหมด 16 การศึกษาโดย Tondo และคณะ[50] ได้ข้อสรุปว่า ยากันชักไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่าลิเทียมในการรักษา RCBD

การศึกษาของ Swann และคณะ[51] พบว่าอัตราการตอบสนองของผู้ป่วย bipolar disorder ต่อลิเทียมในการรักษา manic episode นั้นได้ผลไม่ดีในผู้ที่เคยมี depressive episode ก่อนหน้านั้นตั้งแต่ 4 ครั้งขึ้นไป หรือเคยมี manic episode ตั้งแต่ 12 ครั้งขึ้นไป การตอบสนองจะลดลงมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยเคยมีจำนวนครั้งของอาการมากขึ้นโดยไม่สัมพันธ์กับการเป็น RCBD หรือ mixed episode

ในปัจจุบันมีการศึกษาเปรียบเทียบโดยมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุมอย่างน้อย 8 รายงาน[53] ที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของลิเทียมในการป้องกันการกำเริบในผู้ป่วย bipolar disorder แม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) เฉพาะกลุ่มผู้ป่วย RCBD ก็ตาม แต่ข้อมูลในขณะนี้ยังคงสนับสนุนให้ใช้ลิเทียมเป็นยาตัวแรกในการรักษาผู้ป่วย RCBD รายใหม่ การให้ยาลิเทียมนั้นมีข้อพึงระวังเนื่องจากยามี therapeutic index ที่แคบและถูกขับออกทางไต ควรละเว้นการใช้ลิเทียมในผู้ป่วยโรคไตหรือผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคหัวใจอยู่ก่อน ผู้ป่วยหลายรายอาจจะมีปัญหาความร่วมมือในการรักษา (compliance) ในการกินยาเนื่องมาจากผลข้างเคียงของยา การวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดจะช่วยทำให้สามารถปรับขนาดยาเพื่อลดผลข้างเคียงและทำให้การรักษามีประสิทธิภาพดีขึ้น การศึกษาของ Maj และคณะ[54] พบว่าระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่มีประสิทธิภาพดีและไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงมากอยู่ที่ระดับ 0.61-0.75 mEq/L สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการมือสั่นจากยาอาจแก้ไขโดยการให้ยากลุ่ม beta-blockers เช่น propranolol 20 มก.วันละ 3 ครั้ง ผู้ป่วยที่มีปัญหาไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำหรือ cognition ที่เชื่องช้าลงโดยยังไม่มีความผิดปกติของระดับไทรอยด์ฮอร์โมนนั้นอาจจะแก้ไขได้โดยการให้ไทรอยด์ฮอร์โมนชดเชย

การประเมินผลการตอบสนองต่อลิเทียมควรคำนึงถึงระยะเวลาทั้งหมดที่ให้ยา จากการศึกษาของ Kleindienst และ Greil[55] เปรียบเทียบประสิทธิภาพของลิเทียมและ carbamazepine ในช่วงระยะเวลา 2.5 ปี พบว่า ลิเทียมสามารถลดปัญหาของผู้ป่วยอย่างช้าๆ ภายหลังจากให้ยานานเกิน 6 เดือนไปแล้ว ในขณะที่ไม่พบประสิทธิภาพดังกล่าวของ carbamazepine ดังนั้นการประเมินการตอบสนองจึงควรจะรอภายหลังจากให้ยาไปแล้วเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน

ยากันชัก

Carbamazepine

cabamazepine เป็นยากันชักตัวแรกที่ถูกนำมาทดสอบแล้วพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar disorder โดย Post และคณะ[56] กับผู้ป่วยจำนวน 19 ราย และพบว่าตอบสนองได้ดีในผู้ป่วยที่มีลักษณะ rapid cycling แต่ในปี ค.ศ. 1993 Okuma[57] ได้รายงานผลการศึกษาประสิทธิภาพของ carbamazepine ย้อนหลังในผู้ป่วย bipolar disorder พบว่าผู้ป่วย RCBD ตอบสนองไม่ดีต่อ carbamazepine ในการป้องกันการกำเริบ ผลการศึกษานี้ได้รับการยืนยันอีกครั้งเมื่อ Denicoff และคณะ[58] ได้ทำการทดสอบเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ carbamazepine อย่างเดียว ลิเทียมอย่างเดียว และลิเทียมร่วมกับ carbamazepine แบบ crossover ใน 3 ช่วงระยะเวลา ช่วงระยะเวลาละ 1 ปี พบว่า ผู้ป่วย RCBD ตอบสนองต่อ carbamazepine ร้อยละ 19 ตอบสนองต่อลิเทียมร้อยละ 28 และตอบสนองต่อการให้ยาสองตัวร่วมกันร้อยละ 56 ซึ่งการให้ยาทั้งสองตัวร่วมกันดูจะให้ผลการรักษาดีที่สุด และประสิทธิภาพของการให้ carbamazepine ร่วมกับลิเทียมนี้ยังได้รับการยืนยันต่อมาจากการศึกษาของ Di Costanzo และคณะ[59] และการศึกษาของ Joffe และคณะ[60]

ข้อมูลจากการศึกษาประสิทธิภาพของ carbamazepine ในปัจจุบันยังไม่สนับสนุนการใช้ cabamazepine เพียงตัวเดียว (monotherapy) ในผู้ป่วย RCBD การให้ร่วมกับยาอื่นเช่นลิเทียมน่าจะได้ผลดีกว่า อีกทั้ง carbamazepine เป็นยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (drug interaction) ได้บ่อยครั้ง และเป็น metabolite inducer กับยาอื่นๆ มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลางทำให้ง่วงซึม ปวดศีรษะ มีผลต่อระบบทางเดินอาหารทำให้คลื่นไส้อาเจียน ทำให้เกิดผื่นที่ผิวหนังและปัญหากับระบบโลหิตทำให้เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำได้ การใช้ยาจึงไม่เป็นที่นิยมนัก เมื่อให้ยาควรมีการวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดและเริ่มยาขนาดต่ำแล้วจึงค่อยปรับเพิ่มขนาดยาอย่างช้าๆ จะสามารถลดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reaction) ลงได้ ควรละเว้นการให้ยาในผู้ป่วยโรคตับ โรคเลือด โรคหัวใจที่กินยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดอยู่ ปัจจุบันมียาที่เป็นอนุพันธ์ใหม่คือ oxcarbamazepine ที่ถูกนำมาใช้มากขึ้นแต่ก็ยังมีข้อมูลการวิจัยสนับสนุนประสิทธิภาพของยาไม่มากนัก

Divalproex

divalproex หรือยากลุ่ม sodium valproate เป็นยากันชักที่ได้รับการพิสูจน์มาแล้วว่ามีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการรักษา manic episode[61,62] หรือ mixed episode[63] ในผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน ประสิทธิภาพดังกล่าวได้รับการยืนยันในการศึกษาทดลองแบบเปิดไม่มีกลุ่มควบคุมว่า divalproex ให้ผลการรักษาดีใน manic episode และ mixed episode ทั้งการรักษาในระยะเฉียบพลันและการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกำเริบ แต่ได้ผลไม่ดีนักในการรักษาและป้องกัน depressive episode ในผู้ป่วย RCBD Calabrese และคณะ[64,65] ได้ศึกษาผลการรักษาอาการระยะเฉียบพลันของผู้ป่วย RCBD ด้วย divalproex พบอัตราการตอบสนองต่อการรักษาใน manic episode เท่ากับร้อยละ 64 ใน mixed episode ร้อยละ 87 และใน depressive episode ร้อยละ 12 ภายหลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 16 เดือนพบว่า divalproex มีประสิทธิภาพในการป้องกัน manic episode, mixed episode และ depressive episode ได้ร้อยละ 72, 94 และ 33 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวป่วยเป็น mood disorder ผู้ที่ไม่เคยได้รับลิเทียมมาก่อน ผู้ป่วยที่มีอาการแบบ mixed episode หรือผู้ป่วย bipolar II disorder จะตอบสนองต่อยาดี ในขณะที่ผู้ป่วยที่เคยมี manic episode มาแล้วหลายครั้งหรือมีอาการ mania รุนแรง ผู้ป่วยที่มีบุคลิกภาพผิดปกติชนิด borderline ร่วมด้วยจะตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี รายงานของ Swann และคณะ[51] พบว่าจำนวน mood episode ในอดีตและ mixed episode เป็นปัจจัยที่พยากรณ์ผลการตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาด้วย divalproex การศึกษาล่าสุดของ Calabrese และคณะ[66] เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของลิเทียมกับ divalproex อย่างเดียวในการป้องกันการกำเริบในผู้ป่วย RCBD จำนวน 254 รายเป็นระยะเวลา 20 สัปดาห์ พบว่า ทั้งลิเทียมและ divalproex มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในการป้องกันการกำเริบโดย

พบอัตราการกำเริบในกลุ่มลิเทียมร้อยละ 56 ในกลุ่ม divalproex ร้อยละ 51 ทั้งนี้ พบการกำเริบด้วย manic episode หรือ hypomanic episode เท่ากับร้อยละ 22 ในทั้งสองกลุ่ม การกำเริบด้วย depressive episode ในกลุ่มลิเทียมเท่ากับร้อยละ 34 และในกลุ่ม divalproex เท่ากับร้อยละ 29 การศึกษานี้ไม่พบว่า divalproex มีประสิทธิภาพเหนือกว่าลิเทียมในการป้องกันการกำเริบ นอกจากนี้ยังพบว่า ทั้งลิเทียมและ divalproex ป้องกันการกำเริบของ depressive episode ในผู้ป่วย RCBD ได้ไม่ดี ดังนั้น depressive episode อาจเป็นอาการแสดงที่มีความสำคัญใน RCBD แม้แต่การใช้ลิเทียมร่วมกับ divalproex ก็ยังอาจจะมีประสิทธิภาพไม่ดีในการป้องกันการเกิด depressive episode[67]

ข้อมูลจากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า divalproex เป็นยาที่มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากลิเทียมในการรักษาอาการระยะเฉียบพลันและป้องกันการเกิด manic episode หรือ mixed episode ในผู้ป่วย RCBD โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น bipolar I disorder การให้ divalproex ร่วมกับลิเทียมอาจจะทำให้ประสิทธิภาพดีขึ้น แต่ยาอาจจะได้ผลไม่ดีในการรักษาหรือป้องกัน depressive episode ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่เหมาะสมอยู่ที่ 45-100 ไมโครกรัมต่อมล. ซึ่งเท่ากับระดับยาในการรักษาโรคลมชัก การให้ยานั้นมีข้อพึงระวังในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยามาก่อน ผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์เนื่องจากยาอาจมีผลทำให้เกิดความพิการของเด็กในครรภ์ อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ซึ่งอาการเหล่านี้มักจะเป็นในช่วงระยะแรกของการรักษาและจะค่อยๆ หายไปได้เองในภายหลัง อาจมีอาการง่วงนอนโดยเฉพาะถ้าใช้ร่วมกับยาจิตเวชอื่นๆ อาจพบอาการผมร่วงซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยกังวลแต่อาการมักจะไม่รุนแรงและเป็นเพียงชั่วคราว นอกจากนี้ อาการมือสั่น น้ำหนักเพิ่ม ก็อาจเป็นปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยบางราย

Lamotrigine

lamotrigine เป็นยากันชักอีกตัวหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder มีหลักฐานพบว่า lamotrigine มีประสิทธิภาพดีในการรักษา depressive episode ระยะเฉียบพลัน และสามารถใช้ป้องกันการกำเริบในผู้ป่วย bipolar disorder ได้ มีรายงาน 2 การศึกษาที่ทดสอบประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการป้องกันการกำเริบในผู้ป่วย bipolar I disorder เป็นระยะเวลา 18 เดือนแบบมียาหลอกและลิเทียมเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ โดยรายงานของ Calabreseและคณะ[68] มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 463 ราย และ 349 ราย สำหรับรายงานของ Bowden และคณะ[69] ทั้งสองรายงานมีข้อสรุปคล้ายกันว่าลิเทียมและ lamotrigine สามารถยืดระยะเวลาในการให้การรักษา mood episode ครั้งใหม่เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ลิเทียมจะมีประสิทธิภาพดีกับการยืดระยะเวลาในการให้การรักษา manic episode ในขณะที่ lamotrigine ขนาด 50-300 มก. ต่อวัน มีประสิทธิภาพดีกับ depressive episode การวิเคราะห์ด้วยการรวมข้อมูลของทั้งสองการศึกษาใหม่โดย Goodwin และคณะ[70] ก็ยังมีข้อสรุปเหมือนเช่นเดิมอย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปเรื่องการใช้ lamotrigine เพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยbipolar disorder ในระยะยาว การให้ยาทั้งสองตัวร่วมกันอาจจะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น

การศึกษาถึงประสิทธิภาพของ lamotrigine เฉพาะกลุ่มผู้ป่วย RCBD นั้น Bowden และคณะ[71] ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ lamotrigine แบบให้ร่วมกับยาอื่นและให้ยาอย่างเดียวในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและยังมีอาการอยู่ในระยะเฉียบพลัน ซึ่งเป็นผู้ป่วย RCBD จำนวน 41 รายและ non-RCBD 34 รายพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนการรักษา โดย depressive episode จะตอบสนองดีต่อการรักษามากกว่า manic episode นอกจากนี้ Walden และคณะ[72] ได้รายงานประสิทธิภาพของ lamotrigine ในผู้ป่วย RCBD 14 รายว่าเหนือกว่าลิเทียมในการป้องกันการกำเริบในช่วงระยะเวลาหนึ่งปี ผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine จะไม่มีการกำเริบเลยร้อยละ 43 มีการกำเริบอย่างน้อยสี่ครั้งในช่วงหนึ่งปีเท่ากับร้อยละ 14 ส่วนผู้ป่วยที่ได้ลิเทียมมีการกำเริบอย่างน้อยสี่ครั้งในช่วงหนึ่งปีเท่ากับร้อยละ 57 Calabrese และคณะ[73] รายงานประสิทธิภาพของ lamotri-

gine ที่เหนือกว่ายาหลอกในการป้องกันการกำเริบตลอดช่วงเวลา 6 เดือน พบสัดส่วนผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบในกลุ่ม lamotrigine และยาหลอกเท่ากับร้อยละ 41 และร้อยละ 26 ตามลำดับ ทั้งนี้ช่วงระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษา mood episode ที่เกิดขึ้นใหม่ในกลุ่ม lamotrigine เท่ากับ 18 สัปดาห์ ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มยาหลอกที่มีระยะเวลาเท่ากับ 12 สัปดาห์ ทั้งนี้ประสิทธิภาพของ lamotrigine จะเห็นได้ชัดเจนมากกว่าในผู้ป่วย bipolar II disorder การศึกษาแบบ crossover ของ Frye และคณะ[74] เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ lamotrigine กับ gabapentin และยาหลอกช่วงละ 6 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory mood disorder) จำนวน 31 รายที่มีผู้ป่วยร้อยละ 92 เป็น RCBD พบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย lamotrigine จากการประเมินด้วย CGI ร้อยละ 52 และตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย gabapentin และยาหลอกร้อยละ 26 และร้อยละ 23 ตามลำดับ ซึ่งแสดงว่า lamotrigine ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยเฉพาะในผู้ป่วย RCBD

รายงานการวิจัยในปัจจุบันพบว่า lamotrigine เป็นยาทำให้อารมณ์คงที่ที่มีประสิทธิภาพในการรักษา RCBD ทั้งการรักษาอาการในระยะเฉียบพลันและการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกำเริบ โดยยาจะมีประสิทธิภาพดีกับ depressive episode มากกว่า manic episode การพิจารณาให้ lamotrigine ร่วมกับยาอื่นเช่นลิเทียมอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยาแต่ก็ควรจะคำนึงถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดจากยาได้ รายงานส่วนใหญ่พบว่ายามีผลข้างเคียงไม่มากนัก อาการที่พบบ่อย[73] ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ผลข้างเคียงที่พบได้บ้างแต่พึงเฝ้าระวังคือผื่นที่ผิวหนัง[67] ซึ่งเป็นผื่นชนิดไม่ร้ายแรงพบได้ประมาณร้อยละ 9 และผื่นชนิดร้ายแรง เช่น Steven-Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis พบได้ประมาณร้อยละ 0.06 ซึ่งพบเฉพาะรายงานจากการเฝ้าระวังในเวชปฏิบัติแต่ยังไม่เคยมีรายงานที่พบในช่วงการศึกษาทดลอง การให้ยาควรเริ่มขนาดยาน้อยๆ คือ 25 มก.ต่อวัน ในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 หลังจากนั้นปรับเพิ่มเป็น 50 มก.ต่อวันในสัปดาห์ที่ 3 และ 4 เพิ่มเป็น 100 มก.ต่อวันในสัปดาห์ที่ 5 และ 200 มก.ต่อวันหลังจากนั้นจะช่วยลดปัญหาดังกล่าวได้

ยารักษาโรคจิต

ในทางปฏิบัติพบว่ายารักษาโรคจิตมีประสิทธิภาพดีในการรักษาอาการ mania ระยะเฉียบพลัน การศึกษาประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (typical antipsychotics) ในการป้องกันการกำเริบในระยะยาวนั้นมีรายงานพบว่า การใช้ perphenazine[75] ในผู้ป่วย bipolar I disorder สำหรับการรักษาระยะยาว อาจพบการกำเริบของ depressive episode ได้มากกว่าการให้การรักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่ แต่ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) เช่น olanzapine[76] มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า haloperidol ในการป้องกันการกำเริบของ depressive episode และมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในการป้องกันการกำเริบของ manic episode ในผู้ป่วย bipolar I disorder การทบทวนประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ 5 ตัวคือ olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone และ aripiprazole ก็มีหลักฐานว่าการใช้ยากลุ่มนี้ตัวเดียวมีประสิทธิภาพดีไม่แตกต่างกับลิเทียมหรือ divalproex ในการรักษาระยะเฉียบพลันและการรักษาระยะยาวสำหรับ bipolar disorder[77]

Olanzapine

olanzapine เป็นยารักษาโรคจิตที่ได้รับการยอมรับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษาระยะเฉียบพลันและการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder การทดสอบประสิทธิภาพของ olanzepine หรือ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine ในการรักษาผู้ป่วย bipolar depression เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ และมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม โดย Tohen และคณะ[78] ซึ่งในจำนวนนั้นมีผู้ป่วย RCBD จำนวน 132 รายในกลุ่มยาหลอก 142 รายในกลุ่ม olanzapine และ 34 รายในกลุ่ม olanzapine ร่วมกับ fluoxetine พบว่าผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้ olanzapine และ olan-

zapine ร่วมกับ fluoxetine เมื่อเทียบกับยาหลอก ทั้งนี้กลุ่มที่ได้ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine เป็นกลุ่มที่อาการซึมเศร้าลดลงมากที่สุดและแตกต่างจากอีกสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด manic episode ระหว่างการรักษา มีการศึกษาที่พบว่า olanzapine ตัวเดียวสามารถลดอาการ mania ในผู้ป่วย RCBD อย่างมีประสิทธิภาพ[79,80] ส่วนการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการกำเริบในระยะยาวเฉพาะกลุ่ม RCBD ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่ชัดเจน

แม้ว่า olanzapine จะได้รับการยอมรับเรื่องประสิทธิภาพของยาในการรักษา manic episode หรือ depressive episode และอาจจะป้องกันการกำเริบในระยะยาวได้ แต่ก็มีข้อพึงระวังเกี่ยวกับผลข้างเคียงเรื่องน้ำหนักเพิ่ม ภาวะ metabolic syndrome ที่จำเป็นต้องได้รับการประเมินความเสี่ยงก่อนเริ่มการรักษาและควรมีการเฝ้าติดตามเป็นระยะๆ ภายหลังเริ่มการรักษา ขนาดยาที่ใช้ในช่วงระยะเฉียบพลันอยู่ระหว่าง 15-20 มก.ต่อวัน หรือ 5-20 มก.ต่อวันถ้าใช้ร่วมกับ fluoxetine หรือยาทำให้อารมณ์คงที่ตัวอื่นในการรักษาระยะยาวอาจจะลดขนาดยาลงโดยผู้ป่วยที่เป็น bipolar I disorder มักจะต้องการยาในขนาดสูงกว่า bipolar II disorder มีข้อเสนอแนะว่า olanzapine น่าจะใช้ได้ผลดีในผู้ป่วย RCBD ที่มักจะมี manic episode[45] ในขณะที่ lamotrigine หรือ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine นั้นเหมาะสมกับผู้ป่วย RCBD ที่มักจะมี depressive episode

Quetiapine

quetiapine เป็นยารักษาโรคจิตที่ได้รับการยอมรับว่าใช้ได้ผลดีในการรักษา manic episode ในผู้ป่วย non-RCBD แต่ยังขาดข้อมูลการศึกษาทดลองในผู้ป่วย RCBD มีการศึกษาของ Calabrese และคณะ[81] ที่ทดสอบประสิทธิภาพของ quetiapine ขนาด 300 มก. และ 600 มก. เปรียบเทียบกับยาหลอกเพื่อใช้รักษา depressive episode ในผู้ป่วย RCBD แล้วพบว่ายามีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกหลังจากได้ยาครบ 8 สัปดาห์แล้ว การศึกษาของ Vieta และคณะ[82] ทดสอบประสิทธิภาพของ quetiapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในการรักษา manic episode หรือ depressive episode ในผู้ป่วย RCBD โดยใช้ quetiapine ขนาด 720±84 มก.ต่อวันในการรักษา manic episode และขนาด 183±29 มก.ต่อวันในการรักษา depressive episode ทั้งนี้มีแนวโน้มว่า quetiapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่น่าจะใช้ได้ผลดีใน manic episode มากกว่า depressive episode ส่วนการใช้เพื่อป้องกันการกำเริบนั้นยังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย

quetiapine เป็นยารักษาโรคจิตที่ไม่ค่อยจะทำให้เกิดปัญหาน้ำหนักเพิ่ม แต่มีผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น อาการง่วงนอน มึนงง คอแห้ง ความดันโลหิตต่ำเวลาเปลี่ยนท่า (postural hypotension) และมีเอ็นไซม์ตับเพิ่มขึ้น ในการให้ยาควรจะค่อยๆ ปรับขนาดยาโดยเริ่มต้นขนาด 100 มก.ในวันแรกและเพิ่มขนาดขึ้นเรื่อยๆ เป็น 400 มก. ในวันที่สี่ หลังจากนั้นสามารถเพิ่มขนาดยาวันละ 200 มก. ต่อวันจนขนาดไม่เกิน 800 มก.ต่อวัน ผู้ป่วย manic episode ส่วนใหญ่ต้องการยาขนาด 400 มก.ต่อวัน ส่วนผู้ป่วย depressive episode นั้นต้องการขนาดยา 300-600 มก.ต่อวัน

ยารักษาโรคจิตตัวอื่น

ยังมีรายงานประสิทธิภาพของการใช้ยารักษาโรคจิตอย่าง clazapine และ risperidone ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในการรักษาbipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา[83] แต่ก็ยังไม่มีข้อมูลจากการทดลองแบบมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย RCBD โดยเฉพาะ อย่างไรก็ตามพบว่า clozapine นั้นอาจจะเป็นยาที่ดีในการรักษา RCBD ซึ่งต้องรอยืนยันจากการศึกษาวิจัยต่อไป

การรักษาวิธีอื่น

การให้ไทรอยด์ฮอร์โมนในผู้ป่วย RCBD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอื่นๆ ได้รับความสนใจหลังจากมีรายงานในปี ค.ศ. 1982 ว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 50 ที่ตอบสนองดีด้วยการให้ *L*-thyroxine[84] Bauer และคณะ[85,86] ได้รายงานว่ามีผู้ป่วย RCBD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาจำนวน 4 รายจาก 11 รายที่มีอาการสงบลงภายหลังจากได้ *L*-thyroxine เสริมร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ที่เคยได้อยู่เดิม เมื่อติดตามผู้ป่วยอีก 2.5 ปีต่อมาพบว่าผู้ป่วย

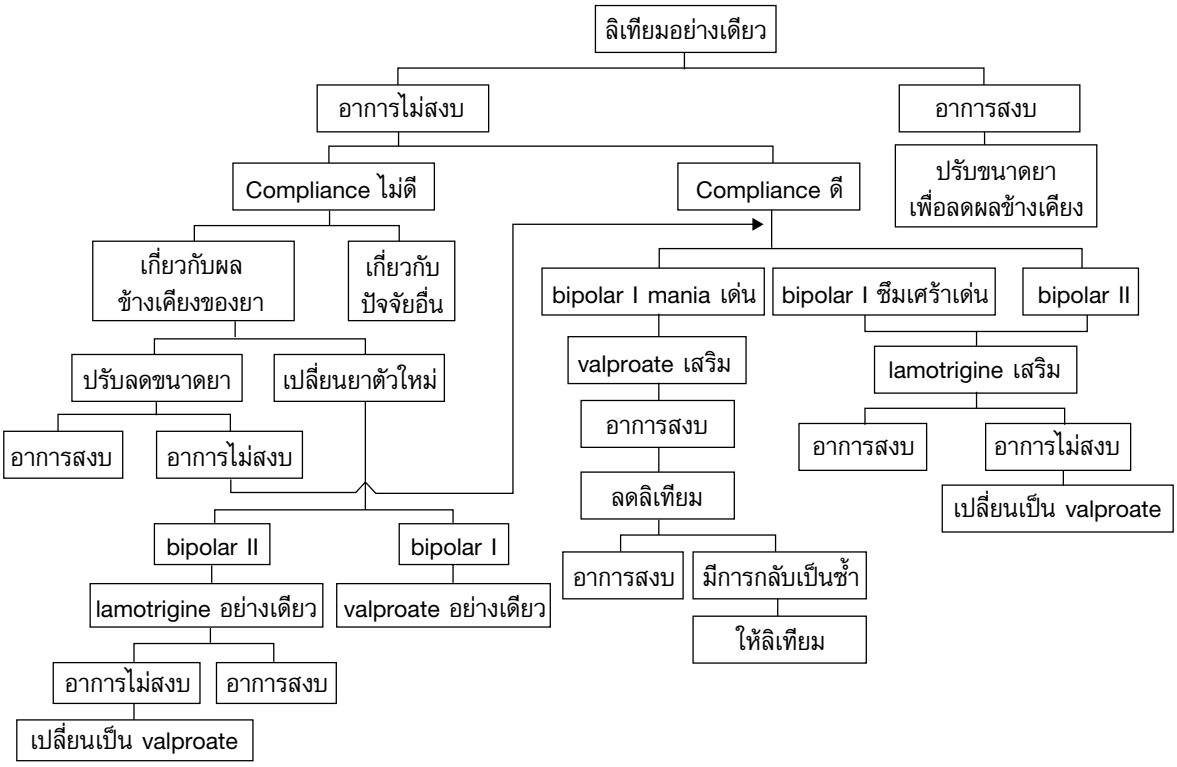
ส่วนใหญ่มีการกำเริบน้อยลงและร้อยละ 40 ไม่มีการกำเริบใหม่เลย ขนาด *L*-thyroxine ที่ใช้อยู่ระหว่าง 200-500 ไมโครกรัมต่อวัน รายงานในปัจจุบันยังไม่พบว่า *L*-thyroxine มีผลข้างเคียงรุนแรงต่อหัวใจหรือทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) แต่อาจพบอาการเหงื่อออกมาก มือสั่น หัวใจเต้นเร็วและข้อเท้าบวมชั่วคราวได้

มีรายงานการใช้ nimodipine ซึ่งเป็น calcium channel blocker ทั้งแบบใช้ตัวเดียวและใช้ร่วมกับ carbamazepine ในผู้ป่วย RCBD แล้วพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาประมาณร้อยละ 30-60[87,88] แต่เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น จำเป็นต้องกินวันละ 3 ถึง 4 ครั้ง จึงอาจมีผลต่อความร่วมมือในการรักษาในการกินยาระยะยาวของผู้ป่วยได้

การทำจิตบำบัดนั้นยังไม่มีรายงานการศึกษาทดลองในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากรายงานผู้ป่วยของ Satterfield[89] ที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการทำ cognitive-behavior therapy ในผู้ป่วยเพียงหนึ่งราย

บทสรุป

rapid cycling bipolar disorder เป็นคำวินิจฉัยที่บอกถึงลักษณะอาการของของผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคอยู่บ่อยๆ ซึ่งอาจจะบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในระยะยาวเดิมเชื่อว่าปัญหามักจะพบในผู้ป่วยที่มีอาการป่วยเป็น bipolar disorder มานาน แต่ภาวะ rapid cycling นี้อาจเกิดขึ้นตั้งแต่เริ่มป่วยในผู้ป่วยที่อายุน้อย อาจจะเป็นอยู่ชั่วคราวและหายไปได้เอง depressive episode ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอาจจะเป็นลักษณะที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยมีอาการของ RCBD จากการศึกษาทดลองพบว่า ลิเทียม ยากันชักอย่าง valproate หรือ lamotrigine ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่อย่าง olanzapine หรือ quetiapine หรือ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine ล้วนแล้วแต่มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาผู้ป่วย RCBD ในระยะเฉียบพลัน แนวทางการดูแลผู้ป่วยรายใหม่ที่เป็น RCBD อาจจะสรุปได้ตามภาพที่ 11.1[33] ซึ่งส่วนมากจะพบว่าการรักษาแบบยาตัวเดียวนั้นจะไม่ประสบความสำเร็จในการควบคุมอาการ และจำเป็นต้องให้ยาตั้งแต่



ภาพที่ 11.1 *แนวทางการรักษาผู้ป่วย rapid cycling bipolar disorder รายใหม่* [33]

สองตัวขึ้นไปร่วมกันเพื่อทำให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา การรักษาในระยะยาวเพื่อป้องกันการกำเริบของโรคนั้น lamotrigine อาจจะใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มี depressive episode เด่นหรือเป็น bipolar II disorder ในขณะที่ลิเทียมและยารักษาโรคจิตอาจจะใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มี manic episode เด่น การให้ยาสองตัวร่วมกันน่าจะมีประสิทธิภาพดีที่สุดในการรักษาระยะยาวป้องกันการกำเริบแต่ก็ยังขาดหลักฐานยืนยันจากการวิจัยอย่างเป็นระบบ

เอกสารอ้างอิง

1. Kraepelin E. Psychiatrie III, Klinische Psychiatrie II. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth; 1913.
2. Dunner D, Feive R. Clinical problems in lithium prophylaxis failure. Arch Gen Psychiatry 1974;20:229-33.
3. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Post R, Whybrow PC, Gyulai L, et al. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. Am J Psychiatry 1994;151(4):506-15.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
5. Maj M, Pirozzi R, Formicola AM, Tortorella A. Reliability and validity of four alternative definitions of rapid-cycling bipolar disorder. Am J Psychiatry 1999;156(9):1421-4.
6. Alarcon RD, Shirriff JR, Kern EE, 3rd. Euthyroid hyperthyroxinemia and rapid cycling affective disorder: case report. J Clin Psychiatry 1985;46(2):61-3.
7. Kramlinger KG, Post RM. Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness. Br J Psychiatry 1996;168(3):314-23.
8. Goodwin FK, Jamaison KR. Manic-depressive illness. Oxford: Oxford University Press; 1990.
9. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. J Clin Psychiatry 2003;64(12):1483-94.
10. Cowdry RW, Wehr TA, Zis AP, Goodwin FK. Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness. Arch Gen Psychiatry 1983;40(4):414-20.
11. Tay LK, Dunner DL. A report on three patients with “rapid cycling” unipolar depression. Compr Psychiatry 1992;33(4): 253-5.
12. Coryell W, Solomon D, Turvey C, Keller M, Leon AC, Endicott J, et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 2003;60(9):914-20.
13. Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. J Psychiatr Res 2003;37(4):297-303.
14. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1980;13(4):156-67.
15. Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarneri M. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. Am J Psychiatry 1994;151(7):1015-9.
16. Kilzieh N, Akiskal HS. Rapid-cycling bipolar disorder. An overview of research and clinical experience. Psychiatr Clin North Am 1999;22(3):585-607.
17. Tondo L, Baldessarini RJ. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. Am J Psychiatry 1998;155(10):1434-6.

18. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. Clin Endocrinol (Oxf) 1996;45(2):215-23.

19. Kupka RW, Nolen WA, Post RM, McElroy SL, Altshuler LL, Denicoff KD, et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. Biol Psychiatry 2002;51(4):305-11.

20. Sack DA, James SP, Rosenthal NE, Wehr TA. Deficient nocturnal surge of TSH secretion during sleep and sleep deprivation in rapid-cycling bipolar illness. Psychiatry Res 1988;23(2):179-91.

21. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. Br J Psychiatry 1999;175: 336-9.

22. Post RM, Kramlinger KG, Joffe RT, Roy-Byrne PP, Rosoff A, Frye MA, et al. Rapid cycling bipolar affective disorder: lack of relation to hypothyroidism. Psychiatry Res 1997;72(1):1-7.

23. Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, Garcia-Espana F, Cnaan A, Whybrow PC. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. Biol Psychiatry 2003;53(10):899-905.

24. Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Hennen J. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. J Affect Disord 2000;61(1-2):13-22.

25. Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. Arch Gen Psychiatry 1992;49(2):126-31.

26. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Minnai GP, Girardi P, Pani L, et al. Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. J Affect Disord 2003;73(1-2):75-85.

27. Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. Biol Psychiatry 1998;43(11):822-8.

28. Tondo L, Laddomada P, Serra G, Minnai G, Kukopulos A. Rapid cyclers and antidepressants. Int Pharmacopsychiatry 1981;16(2):119-23.

29. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 2001;158(6):906-12.

30. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 1989;4(4):313-22.

31. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Br J Psychiatry 1994;164:549-50.

32. Yildiz A, Sachs GS. Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. J Clin Psychiatry 2003;64(7): 814-8.

33. Coryell W. Rapid cycling bipolar disorder: clinical characteristics and treatment options. CNS Drug 2005;19(7):557-65.

34. Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter CA, Branicky LA, et al. Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder. Bipolar Disord 2001;3(4):202-10.

35. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Murray K, Wozniak J. Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset. J Child Adolesc Psychopharmacol 2003;13(4):453-62.

36. Geller B, Williams M, Zimerman B, Frazier J, Beringer L, Warner KL. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. J Affect Disord 1998;51(2):81-91.

37. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H, et al. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. Mol Psychiatry 1998;3(4):342-5.

38. Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. Mol Psychiatry 1998;3(4):346-9.

39. Kukopulos A, Caliari B, Tundo A, Minnai G, Floris G, Reginaldi D, et al. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants.

Compr Psychiatry 1983;24(3):249-58.

40. MacKinnon DF, Zandi PP, Gershon E, Nurnberger JI, Jr., Reich T, DePaulo JR. Rapid switching of mood in families with multiple cases of bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 2003;60(9):921-8.
41. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Jr., Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 2001;158(3):420-6.
42. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. J Affect Disord 2001;67(1-3):241-55.
43. Calabrese JR, Rapport DJ, Findling RL, Shelton MD, Kimmel SE. Rapid-cycling bipolar disorder. In: Marneros A, Angst J ed. Bipolar disorders. Hundred years after manic-depressive insanity. Dordrencht: Kluwer Acedemic Publishers; 2000: 89-109.
44. Haykal RF, Akiskal HS. Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients. J Clin Psychiatry 1990;51(11): 450-5.
45. Muzina DJ, Elhaj O, Gajwani P, Gao K, Calabrese JR. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 147-78.
46. Post RM, Frye MA, Denicoff KD, Leverich GS, Dunn RT, Osuch EA, et al. Emerging trends in the treatment of rapid cycling bipolar disorder: a selected review. Bipolar Disord 2000;2(4):305-15.
47. Bowden CL. Clinical correlates of therapeutic response in bipolar disorder. J Affect Disord 2001;67(1-3):257-65.
48. Okuma T. Effect of carbamazepine and lithium on affective disorders. Neuropsychobiology 1993;27(3):138-45.
49. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport 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(11):2152-61.
50. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. Acta Psychiatr Scand 2003;108(1):4-14.
51. Swann AC. Prediction of treatment response in acute mania: controlled clinical trials with divalproex. Encephale 2001;27(3): 277-9.
52. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. Am J Psychiatry 1998;155(5):638-45.
53. Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. J Clin Psychiatry 2002;63(suppl 10):5-12.
54. Maj M, Starace F, Nolfe G, Kemali D. Minimum plasma lithium levels required for effective prophylaxis in DSM III bipolar disorder: a prospective study. Pharmacopsychiatry 1986;19(6):420-3.
55. Kleindienst N, Greil W. Inter-episodic morbidity and drop-out under carbamazepine and lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder. Psychol Med 2002;32(3):493-501.
56. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. Psychiatry Res 1987;21(1): 71-83.
57. Okuma T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. Neuropsychobiology 1993;27(3):138-45.
58. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1997;58(11):470-8.
59. Di Costanzo E, Schifano F. Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. Acta Psychiatr Scand 1991;83(6):456-9.
60. Joffe RT. Carbamazepine, lithium, and life course of bipolar affective disorder. Am J Psychiatry 1991;148(9):1270-1.
61. 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. The Depakote Mania Study Group. Jama 1994;271(12):918-24.

62. 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(1):62-8.

63. 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(8):1264-6.

64. Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. J Clin Psychopharmacol 1993;13(4):280-3.

65. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. J Clin Psychopharmacol 1992;12(1 Suppl):53S-56S.

66. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport 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(11):2152-61.

67. Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rapport DJ, Suppes T, Shirley ER, et al. Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 14:34-41.

68. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2003;64(9):1013-24.

69. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2003;60(4):392-400.

70. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2004;65(3):432-41.

71. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE, Jr., Cookson J, et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. Biol Psychiatry 1999;45(8):953-8.

72. 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(4):336-9.

73. 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(11): 841-50.

74. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. J Clin Psychopharmacol 2000;20(6):607-14.

75. Zarate CA, Jr., Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. Am J Psychiatry 2004;161(1):169-71.

76. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. Arch Gen Psychiatry 2003;60(12):1218-26.

77. Yatham LN. Acute and maintenance treatment of bipolar mania: the role of atypical antipsychotics. Bipolar Disord 2003;5 Suppl 2:7-19

78. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry 2003;60(11):1079-88.

79. Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, Calabrese J, Chengappa R, Keck PE, Jr., et al. Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. J Clin Psychopharmacol 2003;23(4):370-6.

80. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. J Affect Disord 2003;73(1-2):155-61.

81. Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry 2005;162(7):1351-60.

82. Vieta E, Parramon G, Padrell E, Nieto E, Martinez-Aran A, Corbella B, et al. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. Bipolar Disord 2002;4(5):335-40.

83. Dubovsky SL. Rapid cycling bipolar disease: new concepts and treatments. Curr Psychiatry Rep 2001;3(6):451-62.

84. Stancer HC, Persad E. Treatment of intractable rapid-cycling manic-depressive disorder with levothyroxine. Clinical observations. Arch Gen Psychiatry 1982;39(3):311-2.

85. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. Arch Gen Psychiatry 1990;47(5):435-40.

86. Baumgartner A, Bauer M, Hellweg R. Treatment of intractable non-rapid cycling bipolar affective disorder with high-dose thyroxine: an open clinical trial. Neuropsychopharmacology 1994;10(3):183-9.

87. Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, George MS, Marangell LB. Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. Psychiatry Res 1993;49(3):257-72.

88. Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, Callahan AM, Marangell LB, Frye MA, et al. Nimodipine monotherapy and carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness. J Clin Psychopharmacol 1998;18(5):404-13.

89. Satterfield JM. Adjunctive cognitive-behavioral therapy for rapid-cycling bipolar disorder: an empirical case study. Psychiatry 1999;62(4):357-69.

บทที่ 12

การรักษา Bipolar II disorder

สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย

- บทนำ
- การจำแนกประเภทของ Bipolar disorder
- ระบาดวิทยา
- การดำเนินของโรค
- ลักษณะทางคลินิก
- หลักการรักษา
- ลิเทียม
- ยากันชัก
  - Carbamazepine
  - Divalproex
  - Lamotrigine
- ยารักษาโรคจิต
- ยาแก้ซึมเศร้า
- Dopamine agonists
- การบำบัดทางจิตสังคม
- บทสรุป

การรักษา Bipolar II disorder

บทนำ

โรค bipolar disorder ได้รับการกล่าวถึงตั้งแต่ปี ค.ศ. 1854 โดยแพทย์ชาวฝรั่งเศส Falet และ Baillarger ภายใต้ชื่อโรค circular disorder หรือ la folie circulaire ซึ่งหมายถึงความผิดปกติทางจิตที่มีอาการ mania และ depression เกิดต่อเนื่องกันเป็นวงจร ความผิดปกติดังกล่าวได้รับการตอกย้ำให้ชัดเจนมากขึ้นโดย Emile Kraepelin ซึ่งเรียกโรคนี้ว่า manic-depressive illness บรรยายถึงผู้ป่วยที่มีอาการ circular psychosis หรือ simple mania พร้อมทั้งเน้นให้เห็นว่าเป็นโรคที่ต่างจาก dementia praecox โดยที่จะมีอาการเป็น episode มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า และผู้ป่วยโรคนี้มักจะมีประวัติครอบครัวเจ็บป่วยด้วยโรค manic-depressive illness เหมือนกัน ในปี ค.ศ. 1957 เป็นครั้งแรกที่ Leonhard กล่าวถึงผู้ป่วยที่มีประวัติ mania ร่วมกับการมีหรือไม่มีประวัติ depression ว่าเป็น bipolar illness และทำให้เกิดความชัดเจนในการแยกปัญหาความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorder) เป็น bipolar disorder และ unipolar disorder เมื่อแนวคิดในการจำแนกโรคนี้ได้รับการศึกษาวิจัยจนเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางจนมีการใช้คำวินิจฉัย bipolar disorder แทน manic-depressive disorder ใน DSM-III และ ICD-9 ในเวลาต่อมา แม้ว่าภาวะ hypomania นั้นได้ถูกกล่าวถึงเป็นครั้งแรกตั้งแต่ศตวรรษที่ 19 bipolar II disorder นั้นถูกนำเสนอโดย Dunner และคณะ[1] เมื่อปี ค.ศ. 1976 แต่ก็ยังไม่ได้รับการยอมรับจวบจนปี ค.ศ. 1994 ที่ bipolar II disorder กลายเป็นคำวินิจฉัยปรากฏอยู่ใน DSM-IV[2] ในเวลาต่อมา

การจำแนกประเภทของ Bipolar disorder

ปัจจุบันมีการจำแนกประเภทของ bipolar disorder ตามเกณฑ์การวินิจฉัย DSM-IV อยู่ 4 กลุ่มใหญ่[2] กลุ่มที่หนึ่งคือ bipolar I disorder ที่ผู้ป่วยมีภาวะ manic episode อย่างน้อยหนึ่งครั้งโดยอาจจะเคยมีภาวะ major depressive episode ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ กลุ่มที่สองคือ bipolar II disorder ที่ผู้ป่วยมีภาวะ major depressive episode ร่วมกับเคยมีภาวะ hypomania ที่มีระยะเวลายาวนานอย่างน้อย 4 วัน กลุ่มที่สามคือ cyclothymic disorder ที่จัดเป็น bipolar disorder แบบอาการน้อยๆ โดยผู้ป่วยจะมีภาวะ minor depression สลับกับภาวะ hypomania และกลุ่มสุดท้ายคือ bipolar disorder not otherwise specified (NOS) ที่รวมกลุ่มอาการอารมณ์ผิดปกติ biplolarity แบบอื่นๆ ที่เหลือทั้งหมดไว้ในกลุ่มหลังนี้

อย่างไรก็ตามยังมีวิธีการจำแนกโรคแบบอื่นๆ อีกที่สนใจในปัจจุบัน โดยเฉพาะแนวคิดเรื่อง bipolar spectrum disorder เช่นแนวคิดของ Akiskal[3] ที่แบ่งชนิด bipolar disorder เป็น bipolar I disorder และ bipolar II disorder เหมือน ในระบบ DSM แล้วยังเพิ่มเติม bipolar III disorder ที่ผู้ป่วยมีภาวะ mania หลังจากได้รับยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) ในผู้ป่วยที่มีอาการ major depressive episode และ bipolar IV disorder ที่ผู้ป่วยจะมีลักษณะ hyperthymic temperament เป็นพื้นเดิมและเกิดภาวะ major depressive episode ตามมาในภายหลัง

แนวคิดของ Angst[4] ที่ทำการศึกษาใน Zurich ประเทศ Switzerland เรื่อง soft bipolar disorder ที่ผู้ป่วยมีภาวะ major depressive episode ร่วมกับมีภาวะ hypomania ไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV และ minor bipolar disorder ที่ผู้ป่วยมีภาวะ mild depression ร่วมกับภาวะ hypomanic ที่ไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย

นอกจากนี้ยังมีแนวคิดของ Alda[5,6] ซึ่งแบ่งชนิด bipolar disorder เป็น 3 กลุ่มตามความสัมพันธ์ด้านพันธุศาสตร์ กลุ่มแรกได้แก่ ผู้ป่วย bipolar I disorder แบบดั้งเดิมที่ตอบสนองดีกับการรักษาด้วยลิเทียม (lithium) กลุ่มที่สองคือ bipolar disorder ที่มีอาการโรคจิต (psychosis) ร่วมด้วย โดยพบว่ามี linkage กับ gene ที่ตำแหน่งโครโมโซม 13q และ 22q กลุ่มที่สามได้แก่ bipolar II disorder ที่มีลักษณะอารมณ์เปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว (rapid mood switching) ร่วมกับการมี panic disorder เป็นภาวะโรคร่วม (comorbidity) ซึ่งมีหลักฐานว่ามี linkage กับ gene ที่ตำแหน่งโครโมโซม 18q

แม้ว่า bipolar II disorder จะถูกจัดเป็นคำวินิจฉัยในระบบ DSM แล้วก็ตาม ยังคงมีการศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่องเพื่อทำให้เกิดความเข้าใจกระจ่างชัดมากขึ้นเกี่ยวกับข้อมูลด้านระบาดวิทยา การดำเนินของโรค ความถูกต้องของเกณฑ์การวินิจฉัย และแนวทางในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ทั้งนี้เพื่อเป็นประโยชน์ในการพัฒนาคุณภาพการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคนี้ ดังที่จะได้กล่าวถึงในลำดับต่อไป

ระบาดวิทยา

การศึกษาทางระบาดวิทยาในประชากรทั่วไปพบความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) ของbipolar disorder อยู่ในช่วงร้อยละ 1 ถึง 5 มีการประมาณการความชุกชั่วชีวิตของ bipolar II disorder อยู่ระหว่างร้อยละ 0.5 ถึง 3[7] รายงานส่วนใหญ่นั้นทำการสำรวจโดยอ้างเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM แต่เมื่อมีการปรับเกณฑ์การวินิจฉัยเป็น bipolar spectrum disorder พบค่าความชุกของปัญหาเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 6.4 ถึง 11[4,9] การศึกษาของ US National Epidemiologic Catchment Area (ECA)[8] ซึ่งทำการสำรวจในกลุ่มประชากรผู้ใหญ่ 18,252 คน พบความชุกชั่วชีวิตของภาวะ mania และ hypomania เท่ากับร้อยละ 0.8 และร้อยละ 0.5 ตามลำดับ การศึกษานี้ได้ถูกวิจารณ์ถึงความน่าเชื่อถือของข้อมูลเนื่องจากปัญหาเรื่อง interrater agreement ที่ต่ำ มีการนำข้อมูล ECA มาวิเคราะห์ใหม่เมื่อปี 2003 โดย Judd และ Akiskal[9] พบความชุกของ bipolar spectrum disorder ได้ประมาณร้อยละ 6.4 ซึ่งเป็นความชุกของ bipolar I disorder ประมาณร้อยละ 0.8 ความชุกของ bipolar II disorder ประมาณร้อยละ 0.5 และความชุกของกลุ่ม soft spectrum bipolarity ประมาณร้อยละ 5.1 ซึ่งในกลุ่มหลังนั้นหมายถึงผู้ป่วยที่เคยมีอาการ mania หรือ hypomania ที่ไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-III จำนวนอย่างน้อย 2 ครั้งในชีวิต

การศึกษาระบาดวิทยาของ bipolar II disorder ที่ Zurich[4] ติดตามกลุ่มตัวอย่าง 591 รายโดยการสัมภาษณ์[6] ครั้งระหว่างปี ค.ศ. 1979 ถึงปี ค.ศ. 1999 พบว่า ภายหลังจากมีการปรับเกณฑ์การวินิจฉัยเป็น hard bipolar II ซึ่งมีอาการ hypomania อย่างน้อย 3 อาการ และ soft bipolar II ซึ่งมีอาการ hypomania เพียงอาการเดียว พบความชุกเท่ากับร้อยละ 5.3 และ 5.7 ตามลำดับ รวมทั้งสองกลุ่มแล้วพบความชุกของ bipolar II spectrum ได้สูงถึงร้อยละ 11

เนื่องจากภาวะซึมเศร้าเป็นกลุ่มอาการที่เด่นมากกว่า hypomania ใน bipolar II disorder ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะไปรับการรักษาในช่วงที่มีอาการซึมเศร้า และความถี่ของเกิดภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วย bipolar II disorder จะสูงกว่า hypomania ถึง 39 เท่า[10] ผู้ป่วย bipolar disorder ร้อยละ 60-70[11] จะมีภาวะซึมเศร้าเป็นอาการนำในระยะแรกของโรค ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงได้รับการวินิจฉัยผิดเป็นโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) หรือ unipolar depresson ได้บ่อยครั้ง การศึกษา EPIDEP[12] แบบหลายสถาบัน (multicenters) ที่ประเทศฝรั่งเศสในผู้ป่วยจำนวน 250 รายที่มีภาวะ major depressive episode จำแนกคำวินิจฉัยตามเกณฑ์ DSM-IV แล้วพบว่าเป็น unipolar disorder ร้อยละ 72 bipolar I disorder ร้อยละ 6 และ bipolar II disorder ร้อยละ 22 แต่เมื่อทำการประเมินอย่างเป็นระบบครั้งที่สองภายหลัง ครั้งแรก 1 เดือนต่อมาพบอัตราส่วนของผู้ป่วย bipolar II disorder สูงขึ้นกลายเป็นร้อยละ 40 ส่วน ใหญ่การศึกษาพบอัตราส่วนของผู้ป่วย bipolar spectrum disorder ต่อ unipolar disorder สูงกว่า ที่คาดการณ์ได้ตั้งแต่ 1: 313 ถึง 1:114

ผู้ป่วย bipolar II disorder ที่มีภาวะซึมเศร้าเป็น

อาการนำนั้นอาจจะต้องใช้เวลาในการติดตามอาการนาน 3-23ปีจึงจะได้รับคำวินิจฉัยอย่างถูกต้อง[15,16] ปัจจัยอื่นๆ[17] ที่อาจทำให้เกิดปัญหาหรือความผิดพลาดในการวินิจฉัย bipolar II disorder เกิดจากการที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัญหาในการหยั่งเห็น (insight) เนื่องจากภาวะ hypomania ที่เกิดขึ้นมักจะมีผลกระทบต่อการดำรงชีวิตไม่มาก การละเลยการประเมิน หรือปัญหาในเรื่องวิธีการประเมินหาภาวะ hypomania ของแพทย์ผู้รักษา การมีภาวะโรคร่วมในอัตราสูงซึ่งอาจบดบังอาการผู้ป่วยในช่วงที่มีภาวะ hypomania ต่างๆ เหล่านี้ เป็นต้น การประเมินอย่างเป็นระบบจากจิตแพทย์ที่มีประสบการณ์ การค้นหาและให้น้ำหนักความสำคัญกับอาการ hyperactivity ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุดในช่วงที่ผู้ป่วยมีอาการ hypomania[18] การใช้แบบคัดกรองประเมินตนเอง Mood Disorder Questionnaire (MDQ)[19,20] และการสัมภาษณ์ประวัติเพิ่มเติมจากญาติที่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยซึ่งจะสังเกตเห็นอาการผู้ป่วยได้ชัดเจนกว่า[21] อาจจะช่วยให้การวินิจฉัย bipolar II disorder มีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของความชุกระหว่างเพศ พบอัตราส่วนปัญหาในเพศหญิงได้สูงกว่าเพศชายเล็กน้อย กล่าวคืออยู่ระหว่างโรค bipolar I disorder และ unipolar depression การศึกษาปัจจัยด้านพันธุกรรมพบว่า ผู้ป่วยมักจะมีประวัติบุคคลในครอบครัวป่วยเป็น bipolar disorder รายงานของ Benazzi[29] พบว่า ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีญาติสายตรง (first-degree relatives) ป่วยเป็น bipolar II disorder เช่นเดียวกัน

การดำเนินของโรค

อายุเริ่มต้นของผู้ป่วยมักจะเริ่มต้นตั้งแต่ในช่วงวัยรุ่น โดยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 18 ปีซึ่งถือว่าเร็วกว่าที่พบในผู้ป่วย bipolar I disorder ผู้ป่วยอาจจะได้รับการวินิจฉัยเป็น unipolar depression หรือ adjustment disorder ที่มีปัญหาอารมณ์เศร้า (with depressed mood) หรือบุคลิกภาพผิดปกติ (personality disorder) โดยเฉพาะชนิด borderline หรือ histrionic ผู้ป่วยมักจะมีปัญหาอารมณ์เปลี่ยนแปลงง่าย (mood swing) ในช่วงแรก และทวีความรุนแรงเพิ่มขึ้นพร้อมทั้งมีความถี่บ่อยครั้งขึ้น จนมีอาการแสดงชัดเจนในที่สุด Galler และคณะ[23] ทำการศึกษาติดตามผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะซึมเศร้าในช่วงระยะเวลา 10 ปี พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 33.3 กลายเป็น bipolar I disorder และร้อยละ 15.3 กลายเป็น bipolar II disorder จากการศึกษาความเรื้อรังของโรคในผู้ป่วยนอก bipolar I disorder 135 ราย และ bipolar II disorder 71 รายของ Judd และคณะ[10] พบว่า ในช่วงระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วย bipolar II disorder เฉลี่ย 13.2 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีปัญหาอารมณ์ซึมเศร้าอยู่คิดเป็นร้อยละ 51.9 ของช่วงเวลาในชีวิต มีอาการ hypomania หรือ mixed state อยู่ร้อยละ 1.4 และ 2.5 ของช่วงเวลาในชีวิต เนื่องจาก bipolar II disorder เป็นโรคที่วินิจฉัยได้ยากและใช้เวลานานกว่าจะวินิจฉัยได้ถูกต้อง เป็นโรคที่มีระดับความเรื้อรังสูง ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีปัญหาบกพร่องในหน้าที่การงาน หน้าที่ในครอบครัว ปัญหาความสัมพันธ์ ปัญหาการหย่าร้างหรือแยกกันอยู่สูงกว่าในผู้ป่วย bipolar I disorder หรือ unipolar depression[22]

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วย bipolar II disorder อาจมีลักษณะพื้นอารมณ์ (temperament) ที่แปรปรวน มีลักษณะบุคลิกที่มีอารมณ์ขึ้นลงบ่อยๆ[24] (frequent ups and downs) หรือมี clyclothymic temperament ตามแนวคิดของ Akiskal[28] บ่อยครั้งที่พบว่าผู้ป่วย bipolar II disorder มีภาวะซึมเศร้าแบบ mixed state หรือ atypical depression[17] นอกจากนี้ยังพบอัตราการฆ่าตัวตายสูงเมื่อเปรียบเทียบกับ bipolar I disorder หรือ unipolar deression[25] และเชื่อกันว่าการฆ่าตัวตายสัมพันธ์กับภาวะซึมเศร้าแบบ mixed state[26] มีรายงานพบผู้ป่วยถึงร้อยละ 63-72 ที่มีภาวะ atypical depression เช่น อาการนอนมาก (hypersomnia) ซึ่งเป็นอาการที่มีค่า specificity สูงในการวินิจฉัย bipolar II disorder[27] กินอาหารมาก (hyperphagia) รู้สึกเหนื่อยเพลีย ไม่มีแรงมาก (marked fatigue) อ่อนไหวต่อการถูกปฏิเสธ (rejection sensitivity) เป็นต้น ซึ่งนับว่าพบได้บ่อยมากกว่าในผู้ป่วย unipolar depression และส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยหญิงมากกว่าผู้ป่วยชาย

Bipolar II disorder นับว่าเป็นโรคที่มีการกลับ

เป็นซ้ำ (recurrent) สูงกว่า bipolar I disorder ผู้ป่วยมักจะมีภาวะ hypomania หรือ depression ที่เกิดขึ้นใหม่บ่อยครั้ง โดยจะมีอาการอยู่เป็นช่วงระยะเวลาสั้นๆ อัตราการหายจากอาการ (rate of recovery) ต่ำ มีโอกาสพบผู้ป่วยที่มีภาวะโรคร่วมได้มากเป็นสองเท่าของผู้ที่ไม่มีภาวะโรคร่วม ภาวะโรคร่วมที่พบบ่อยได้แก่ โรคย้ำคิดย้ำทำ (obsessive compulsive disorder) ที่มักมีเนื้อหาเกี่ยวข้องกับเรื่องทางเพศและศาสนา, โรควิตกกังวล, panic disorder, social phobia, ปัญหาการใช้สารเสพติดซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 50 โดยเฉพาะปัญหาการใช้แอลกอฮอล์, bulimia nervosa, และบุคลิกภาพผิดปกติโดยเฉพาะชนิด borderline เป็นต้น[22]

หลักการรักษา

การรักษา bipolar II disorder นั้นนับว่าเป็นเรื่องท้าทายเนื่องจากวินิจฉัยได้ยาก ผู้ป่วยมักจะได้รับการวินิจฉัยเป็น major depressive disorder มีกลุ่มผู้เชี่ยวชาญพยายามที่จะพัฒนาแนวทาง (guideline) ในการรักษาโรค bipolar disorders เช่น American Psychiatric Association[30], European Consensus Conference[31], Texas Implementation of Medication Algorithms[32] หรือ World Federation of Societies of Biological Psychiatry[33,34] แต่ก็ยังไม่มีแนวทางที่ถูกสร้างขึ้นเพื่อใช้กับ bipolar II disorder โดยเฉพาะมีเพียงแนวทางที่ใช้กับ bipolar I disorder และ unipolar depressionซึ่งแพทย์ส่วนใหญ่ก็จะยึดถือแนวทางทั้งสองอย่างข้างต้นเป็นแนวทางในการ บำบัดผู้ป่วย bipolar II disorder ในช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการ hypomania และซึมเศร้า

อย่างไรก็ตาม ลักษณะอาการ ความถี่ของการเกิดปัญหา การดำเนินของโรค และอาการของภาวะซึมเศร้าที่เกิดขึ้นนั้น แตกต่างจาก bipolar I disorder อย่างชัดเจน ดังนั้น bipolar II disorder จึงน่าจะเป็นปัญหาที่แตกต่างและมีลักษณะเฉพาะตัว แนวทางในการรักษาจึงน่าจะมีละเอียดที่ต่างกันออกไป เช่น ความจำเป็นในการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) เพื่อป้องกันการกำเริบของโรค ความเสี่ยงในการทำให้เกิดภาวะ hypomania จากการใช้ยาแก้ซึมเศร้า เป็นต้น

การศึกษาวิจัยส่วนใหญ่ในปัจจุบันยังขาดข้อมูลที่เป็นการทดสอบประสิทธิภาพของการรักษาที่เฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วย bipolar II disorder ในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดมากพอ ข้อมูลส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาในแบบเฝ้าสังเกต (observational study) หรือแบบเปิด (opened trial) มากกว่าแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) บางการศึกษามีกลุ่มตัวอย่างทั้ง bipolar I disorder และ bipolar II disorder ปนกันอยู่แต่มีการนำมาวิเคราะห์แยกกลุ่มภายหลัง ดังที่จะนำเสนอต่อไปนี้

ลิเทียม

ลิเทียมเป็นยาที่ได้รับการยอมรับเรื่องประสิทธิภาพในการรักษา bipolar I disorder ทั้งการรักษาในระยะเฉียบพลันคือภาวะ mania และในช่วงการรักษาป้องกันการกำเริบของอาการ (prophylaxis) ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเกี่ยวกับประสิทธิภาพของลิเทียมในการรักษาภาวะ hypomania ในกลุ่มผู้ป่วย bipolar II disorder โดยเฉพาะ แต่มีการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตถึงประสิทธิภาพของลิเทียมในช่วงการป้องกันการกำเริบของอาการโดย Tondo และคณะ[35] ที่คลินิก Sardinian โดยติดตามผู้ป่วยจำนวน 360 รายซึ่งเป็นผู้ป่วย bipolar II disorder จำนวน 126 ราย เป็นช่วงระยะเวลา 6.35 ปี ผู้ป่วยได้รับการประเมินอาการด้วยความถี่ 4 ถึง 12 ครั้งต่อปี ผลพบว่า โดยภาพรวมแล้วลิเทียมมีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการกำเริบของอาการในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และลิเทียมมีประสิทธิภาพดีกว่าในกลุ่มผู้ป่วย bipolar II disorder เมื่อเปรียบเทียบกับ bipolar I disorder ผู้ป่วย bipolar I disorder มีแนวโน้มจะต้องใช้ยาเสริมในการรักษาเป็น 1.8 เท่าของผู้ป่วย bipolar II disorder เมื่อทำการวิเคราะห์ survival analysis พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดอาการกลับเป็นซ้ำใหม่ (recurrent of symptoms) ของผู้ป่วย bipolar I disorder และ bipolar II disorder เท่ากับ 17 เดือน และ 100 เดือนตามลำดับ อัตราการกลับเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในและระยะเวลาที่มีอาการอยู่ของผู้ป่วย bipolar II disorder ลดลงมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วย bipolar I disorder อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อมีการติดตาม

ตารางที่ 12.1 การศึกษาประสิทธิภาพของลิเทียมในการป้องกันการกำเริบของโรค bipolar II disorder

ผู้วิจัย	ขนาดตัวอย่าง	ระยะเวลา	ยา	ผลการศึกษา
Tondo และคณะ[35]	126	6.35 ปี	ลิเทียมเทียบกับยาหลอก	ลิเทียมมีประสิทธิภาพใน bipolar I disorder มากกว่า bipolar II disorder
Dunner และคณะ[36]	26	33 เดือน	ลิเทียมเทียบกับยาหลอก	ลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกเฉพาะภาวะซึมเศร้า แต่ไม่แตกต่างสำหรับภาวะ mania
Fieve และคณะ[37]	18	4 ปี	ลิเทียมเทียบกับยาหลอก	ลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการป้องกันภาวะซึมเศร้า
Kane และคณะ[38]	22	2 ปี	ลิเทียม, imipramine และลิเทียม+impramine	ประสิทธิภาพไม่แตกต่าง
Greil และคณะ[39]	57	2.5 ปี	ลิเทียมเทียบกับ carbamazepine	ประสิทธิภาพไม่แตกต่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ Sardinian clinic ในระยะยาวต่อมาพบว่าลิเทียมยังคงมีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการกำเริบของโรคโดยไม่แตกต่างจากในระยะแรก[40]

Dunner และคณะ[36] ได้ทำการศึกษาแบบปกปิดสองด้าน (double-blind) เพื่อประเมินประสิทธิภาพของลิเทียมเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำกับผู้ป่วย bipolar II disorder[26] รายในช่วงระยะเวลา 33 เดือนพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียมมีภาวะซึมเศร้าเกิดขึ้นน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ มีภาวะ hypomania เกิดขึ้นน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกแต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Fieve และคณะ[37] ก็พบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในการป้องกันภาวะซึมเศร้าในช่วงการติดตามเป็นระยะเวลา 4 ปี Kane และคณะ[38] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะซึมเศร้าของลิเทียม, imipramine, และลิเทียมร่วมกับ imipramine ในผู้ป่วย bipolar II disorder 22 ราย และผู้ป่วย unipolar depression 27 ราย พบว่า การให้ลิเทียมอย่างเดียวมีประสิทธิภาพดีที่สุดแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสามกลุ่มทดลองรายงานประสิทธิภาพของยาลิเทียม อาจจะสรุปได้ดังแสดงไว้ในตารางที่ 12.1

ยากันชัก

Carbamazepine

carbamazepine เป็นยากันชักที่ใช้ในการรักษาช่วงระยะอาการเฉียบพลันและป้องกันการกำเริบของอาการ bipolar disorder ในระยะยาวได้ แต่ประสิทธิภาพของยาอาจจะด้อยกว่าลิเทียมเมื่อใช้กับผู้ป่วย bipolar I disorder รายงานจากการศึกษาของ Greil และคณะ[39] นั้นกลับพบว่าประสิทธิภาพของ carbamazepine นั้นไม่แตกต่างจากลิเทียมในการป้องกันการกำเริบของโรคในช่วงการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 2.5 ปี

Divalproex

divalproex หรือ valproate เป็นยากันชักที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพดีเทียบเท่าลิเทียมในการรักษาและป้องกันโรค bipolar I disorder และอาจจะใช้ได้ผลดีกว่าในกลุ่ม rapid cycling bipolar disorder สำหรับผู้ป่วย bipolar II disorder นั้นมีการศึกษาโดยการให้ divalproex กับผู้ป่วย bipolar II disorder ที่อยู่ในภาวะซึมเศร้าจำนวน 19 ราย[41] พบว่ามีผู้ป่วย 12 รายที่ตอบสนองดีต่อการรักษา จากการประเมินพบการลดลงของค่าคะแนน Hamlton Rating Scale for Depression (HAM-D) ร้อยละ 50 จากค่าคะแนนเริ่มต้น

ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาใดๆ มาก่อนจะตอบสนองดีกว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่มาก่อน Calabrese และคณะ[42] ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ divalproex ในการรักษาผู้ป่วย rapid cycling bipolar disorder 55 ราย โดยติดตามในช่วงระยะเวลา 8 เดือน พบว่า ผู้ป่วย bipolar II disorder 28 รายจาก 30 ราย ตอบสนองดีต่อการรักษา ในขณะที่ผู้ป่วย bipolar I disorder 21 รายจาก 25 รายตอบสนองดีต่อการรักษา ทั้งนี้ผู้ป่วย bipolar II disorder ที่ตอบสนองต่อการรักษา 23 รายมีการตอบสนองดีมากเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย bipolar I disorder ซึ่งมี 14 รายเท่านั้นที่มีการตอบสนองดีมาก แม้ว่าการศึกษาก่อนหน้านั้นชี้นำว่า divalproex นั้นมีฤทธิ์ในการรักษาภาวะซึมเศร้าไม่ดีนัก แต่จากข้อมูลข้างต้นแสดงแนวโน้มให้เห็นว่ายาอาจจะใช้ได้ผลใน bipolar II disorder ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วย bipolar I disorder อย่างไรก็ตาม ข้อสรุปดังกล่าวยังต้องการการพิสูจน์โดยการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมในขนาดตัวอย่างที่มากขึ้นต่อไปในอนาคต

Lamotrigine

lamotrigine เป็นยากันชักที่มีหลักฐานจากการวิจัยพบว่ามีประสิทธิภาพเป็นยาแก้ซึมเศร้า และสามารถใช้ป้องกันการเกิดภาวะซึมเศร้าสำหรับผู้ป่วย bipolar I disorderได้ดี[43] ประสิทธิภาพของยาในการรักษาผู้ป่วย bipolar II disorder นั้นได้รับการทดสอบจากการศึกษาของ Calabrese และคณะ[44] โดยการเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย rapid cycling bipolar disorder การศึกษานี้แบ่งเป็นสองระยะ ระยะแรกมีผู้ป่วยจำนวน 324 รายที่ยังมีปัญหาทางอารมณ์และได้รับยา lamotrigine จนอาการหายเป็นปกติ เหลือผู้ป่วย 180 รายที่เข้าสู่การศึกษาในระยะที่สองและถูกสุ่มแยกให้ได้รับยา lamotrigine หรือยาหลอก เพื่อติดตามประสิทธิภาพในการป้องกันการกำเริบของอาการในช่วงระยะเวลา 26 สัปดาห์ ทั้งนี้ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย bipolar II disorder อยู่ 52 ราย จากการวิเคราะห์แบบ survival analyses พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา lamotrigine เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจะมีค่ามัธยฐาน (median) ของระยะเวลาในการออกจากการศึกษาเนื่องจากเกิดภาวะซึมเศร้าหรือเหตุผลอื่นๆ ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (17 สัปดาห์และ 7 สัปดาห์ตามลำดับ) ผู้ป่วยร้อยละ 46 ที่ได้รับยา lamotrigine แล้วไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำใหม่ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีผู้ป่วยร้อยละ 18 ที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำ

Suppes และคณะ[45] ได้ทำการวิเคราะห์ผลของการใช้ lamotrigine เสริมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในผู้ป่วย bipolar I disorder 9 รายและ bipolar II disorder 8 รายที่มีประวัติไม่ตอบสนองต่อยาทำให้อารมณ์คงที่ตัวอื่นย่างน้อยสองตัว เก็บข้อมูลโดยใช้วิธีการทบทวนบันทึกประวัติการรักษาย้อนหลังพบว่า ผู้ป่วย 5 ใน 8 ราย (ร้อยละ 63) ที่ได้รับการประเมินว่าอาการดีขึ้นมากด้วย CGI-bipolar disorder ข้อมูลข้างต้นชี้นำว่า lamotrigine มีประสิทธิภาพดีในการบำบัดภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วย bipolar II disorder โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการแบบ rapid cycling หรือมีประวัติไม่ตอบสนองต่อยาตัวอื่น และน่าจะใช้ในการป้องกันการกำเริบของภาวะซึมเศร้าได้ผล

ยารักษาโรคจิต

ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) หลายตัวได้รับการยอมรับเรื่องประสิทธิภาพในการบำบัดภาวะ mania แต่ประสิทธิภาพในการบำบัดหรือป้องกันการกำเริบของโรค bipolar II disorder นั้นยังมีข้อมูลไม่มากนัก มีเพียง risperidone ที่มีรายงานเรื่องประสิทธิภาพในการบำบัดภาวะ hypomania โดย Vieta และคณะ[46] ซึ่งทำการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตผู้ป่วย bipolar II disorder ที่กำลังมีภาวะ hypomania และมีค่าคะแนน Young Mania Rating Scale (YMRS) สูงกว่า 7 คะแนนขึ้นไป การศึกษาติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 6 เดือนพบว่า ผู้ป่วยมีค่าคะแนน YMRS ดีขึ้นกว่าค่าคะแนนเริ่มต้นนับตั้งแต่สัปดาห์แรกเป็นต้นไป ผู้ป่วยได้ยาขนาดเฉลี่ย 2.8 มก.ต่อวัน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 73 ที่ตอบสนองต่อการรักษาโดยมีค่าคะแนน YMRS ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 ผู้ป่วยร้อยละ 60 ที่ได้รับการประเมินด้วย CGI แล้วพบว่าไม่มีอาการ และร้อยละ 78 ถูกประเมินว่าอาการดีขึ้นมาก นอกจากนี้ยังพบว่ายามีแนวโน้มจะป้องกันการกำเริบ

ของภาวะซึมเศร้าได้ดีกว่าภาวะ hypomania

Calabrese และคณะ[47] ได้ทำการทดลองประสิทธิภาพของ quetiapine ขนาด 300 มก.ต่อวัน และขนาด 600 มก.ต่อวัน แบบสุ่มโดยมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุมในการบำบัด major depressive episode ของผู้ป่วย bipolar I disorder 360 ราย และ bipolar II disorder 182 รายเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์พบว่า ยาได้ผลดีในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น bipolar I disorder แต่ในกลุ่มผู้ป่วย bipolar II disorder แม้ค่าคะแนนระดับความซึมเศร้าจะลดลงแต่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแต่ก็ยังไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า effect size เป็น 0.39 สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่รับยา quetiapine ขนาด 600 มก.ต่อวัน และ 0.28 สำหรับกลุ่มที่ได้ยา quetiapine ขนาด 300 มก.ต่อ วัน ผลการศึกษานี้สรุปได้ว่า quetiapine น่าจะมีฤทธิ์แก้ซึมเศร้าในผู้ป่วย bipolar I disorder ดีกว่า bipolar II disorder

ในปัจจุบันยังมีการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ชนิดอื่นๆ ในการบำบัดโรค bipolar II disorder น้อย การขยายผลเรื่องประสิทธิภาพของยากลุ่มนี้จากผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย bipolar I disorder นั้นดูจะยังไม่เหมาะสม จำเป็นต้องรอการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

ยาแก้ซึมเศร้า

มีข้อพึงระวังในการใช้ยาแก้ซึมเศร้าเพื่อรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วย bipolar I disorder เนื่องจากยามีโอกาสทำให้เกิดภาวะ mania ตามมาภายหลัง มีรายงานการศึกษาพบว่าการใช้ยาแก้ซึมเศร้าอาจ ทำให้วงรอบของการเกิดภาวะอารมณ์ผิดปกติเร็วขึ้น (cycle acceleration)[48] และเพิ่มความเสี่ยงต่อการทำให้ภาวะซึมเศร้าเปลี่ยนขั้ว (switching) กลายเป็นภาวะ hypomania ได้ Benazzi[49] ทำการศึกษาผู้ป่วยซึมเศร้า 203 รายที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้าพบว่า ผู้ป่วย bipolar II disorder มีความเสี่ยงที่จะเกิดการเปลี่ยนขั้วเป็น hypomania ได้เป็นสามเท่าของผู้ป่วย unipolar depression (ร้อยละ 17.3 เทียบกับร้อยละ 5.8)

มีการศึกษาประสิทธิภาพของยาแก้ซึมเศร้าเฉพาะในผู้ป่วย bipolar II disorder จากรายงานของ Himmelhoch และคณะ[50] ที่ทำการทดลองแบบปกปิดสองด้านพบว่า tranylcypromine มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า imipramine ในการรักษาภาวะซึมเศร้าแบบ anergic ในผู้ป่วย bipolar I disorder และ bipolar II disorder โดยพบอัตราการเปลี่ยนขั้วเป็น hypomania ได้ร้อยละ 21 ในกลุ่ม tranylcypromine และร้อยละ 25 ในกลุ่ม imipramine

Amsterdamc และคณะ[51] ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา fluoxetine เพื่อใช้รักษาภาวะซึมเศร้าในช่วง 62 สัปดาห์กับผู้ป่วย bipolar II disorder จำนวน 89 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วย unipolar depression โดยการจับคู่ด้วยอายุและเพศจำนวน 89 คู่ และไม่ได้จับคู่อีก 661 ราย การศึกษานี้เป็นการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังพบว่า ผลการรักษาในช่วงระยะอาการเฉียบพลันเริ่มแรกนั้นยามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทุกกลุ่ม โดยผู้ป่วย bipolar II disorder มีแนวโน้มที่จะมีระดับค่าคะแนน HAM-D ลดลงมากกว่าเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การให้ยาในระยะยาวเพื่อป้องกันการกำเริบของโรค พบว่าอัตราการกำเริบของภาวะซึมเศร้าไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม พบผู้ป่วยที่มีอาการเปลี่ยนขั้วไปเป็น hypomania ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม bipolar II disorder (ร้อยละ 3.6) และกลุ่ม unipolar disorder ที่ไม่ถูกจับคู่ (ร้อยละ 0.8)

มีรายงานประสิทธิภาพของยา venlafaxine[52,53] ในการรักษาภาวะซึมเศร้าเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย bipolar II disorder กับ unipolar depression พบว่าได้ผลดีไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วย bipolar II disorder มีการลดลงของค่าคะแนนซึมเศร้าจากแบบประเมิน HAM-D และ Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) เร็วกว่าในกลุ่มผู้ป่วย unipolar depression โดยไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดอาการเปลี่ยนขั้วไปเป็น hypomania เลยจากทั้งสองรายงาน

Haykal และ Akiskal[54] ได้รายงานการใช้ bupropion เสริมกับลิเทียม และ/หรือ levothyroxine ในผู้ป่วย rapid cycling bipolar II disorder จำนวน 6 ราย พบว่าทำให้ผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้าสงบลงได้โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเปลี่ยนขั้วไปเป็น hypomania

รายงานการศึกษาเกี่ยวกับยาแก้ซึมเศร้าในปัจจุบัน

ยังมีปริมาณข้อมูลไม่มากนักและเกือบทั้งหมดเป็นรายงานยาแก้ซึมเศร้าในกลุ่มใหม่พบว่า ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มใหม่ๆ นั้นสามารถบำบัดภาวะซึมเศร้าในโรค bipolar II disorder ได้ผลดีโดยยังไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการทำให้เกิดภาวะอารมณ์ที่ผิดปกติถี่ขึ้นหรือทำให้เกิดการเปลี่ยนขั้วเป็น hypomania อย่างในรายงานก่อนหน้านั้น

Dopamine agonists

มีรายงานการใช้ยาในกลุ่ม dopamine agonist เป็นยาเสริม (adjunctive treatment) เพื่อรักษาผู้ป่วย bipolar II disorder ที่มีภาวะซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอยู่ 2 รายงาน การศึกษาแรกของ Perugi และคณะ[55] ใช้ pramipexole และ ropirinole ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในผู้ป่วย 18 รายเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 8 รายซึ่งคิดเป็นร้อยละ 44.4 ตอบสนองดีต่อการรักษาเมื่อประเมินโดย CGI มีผู้ป่วยหนึ่งรายที่เกิดอาการ hypomania ช่วงสั้นๆ ในช่วงที่ได้รับยา รายงานที่ 2 ของ Zarate และคณะ[56] เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยา pramipexole ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่เพื่อรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วย bipolar II disorder จำนวน 21 รายเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ การศึกษานี้เป็นการทดลองแบบสุ่มและมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุมพบว่ากลุ่มทดลองมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 60 เทียบกับร้อยละ 9) ดังนั้น dopamine agonist อาจจะมีฤทธิ์แก้ซึมเศร้าและใช้ได้ผลดีในกลุ่มผู้ป่วย bipolar II disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

การบำบัดทางจิตสังคม

การบำบัดทางจิตสังคม (psychosocial treatment) ในผู้ป่วย bipolar disorder นั้นมีเป้าหมายเพื่อบรรเทาอาการอารมณ์ที่ผิดปกติส่งเสริมให้ผู้ป่วยกลับไปมีบทบาทหน้าที่ในสังคมได้ดังเดิม ป้องกันการกำเริบหรือกลับเป็นซ้ำของโรค แต่ยังขาดการศึกษาและความเข้าใจเกี่ยวกับปัจจัยด้านจิตสังคมและการบำบัดทางจิตในโรค bipolar II disorder ในปัจจุบันจึงต้องอาศัยข้อมูลจากผู้ป่วย bipolar I disorder เป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยจากการศึกษาของ Perry และคณะ[57] กับผู้ป่วย bipolar disorder จำนวน 69 รายพบว่า การให้ความรู้เรื่องโรคกับผู้ป่วยอย่างมีแบบแผนสามารถทำให้ผู้ป่วยมีความเข้าใจเกี่ยวกับการกำเริบและอาการของโรค สามารถเฝ้าระวังและตระหนักรู้ถึงอาการเริ่มต้นของภาวะ mania ได้เร็ว ทำให้ผู้ป่วยไปรับการรักษาเร็วขึ้นเมื่อมีภาวะอารมณ์ที่ผิดปกติ ลดอัตราการกำเริบของภาวะ mania ลดอัตราการถูกรับไว้รักษาในโรงพยาบาล ทำให้สามารถปรับตัวในการทำงานและใช้ชีวิตในสังคมได้ดีขึ้น นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าการทำ cognitive therapy[58] หรือ interpersonal social rhythms therapy[59] ก็พบว่าทำให้ผู้ป่วยมีการกำเริบของอาการลดลงและสามารถทำหน้าที่และบทบาทในชีวิตได้ดีขึ้นดังข้อมูลที่สรุปไว้ในตารางที่ 12.2

การศึกษาเรื่องผลของการทำจิตบำบัดในผู้ป่วย bipolar II disorder นั้นอาจขยายผลจากการศึกษาของ Colom และคณะ[60] ที่ศึกษาผลการทำสุขภาพจิตศึกษาแบบกลุ่ม (group psychoeducation) 20 ครั้งเปรียบเทียบกับการทำกิจกรรมกลุ่มแบบพบปะกันสัปดาห์ละครั้งในผู้ป่วย bipolar I disorder 100 รายและ bipolar II disorder 20 ราย พบว่าการทำสุขภาพจิตศึกษาแบบกลุ่มสามารถลดอัตราการกำเริบของภาวะซึมเศร้าและ hypomania ได้ในผู้ป่วย bipolar II disorder นอกจากรายงานนี้แล้วยังไม่พบการศึกษาวิจัยถึงประสิทธิผลของการบำบัดทางจิตสังคมวิธีอื่นในผู้ป่วย bipolar II disorder

บทสรุป

หลักฐานจากการศึกษาวิจัยสรุปได้ว่า bipolar II disorder นั้นเป็นโรคที่ลักษณะอาการ การดำเนินของโรค การพยากรณ์โรคที่แตกต่างจาก bipolar I disorder อีกทั้งมีความซุกของปัญหามากกว่าที่คาดการณ์ไว้ มีระดับความเรื้อรังสูงและก่อให้เกิดความเป็นภาระสูง มีความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายสูง และพบภาวะโรคร่วมได้บ่อย การรักษาในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางในการรักษาที่เป็นมาตรฐานเฉพาะกับ bipolar II disorder หลักฐานจากการศึกษาวิจัยยังมีไม่มากนัก ลิเทียมยังเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะ hypomania และป้องกันการกำเริบของโรคได้ดี lamotrigine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาและป้องกันการกำเริบของ

ตารางที่ 12.2 การทดสอบประสิทธิภาพของการบำบัดทางจิตสังคมในผู้ป่วย bipolar disorder

ผู้วิจัย	ตัวอย่าง	การบำบัดที่ใช้	ผลการศึกษา
Perry และคณะ[57]	BP 69	- Relapse prevention - Cognitive & behavior strategies	- ลดช่วงเวลาในการนอนในโรงพยาบาล - ช่วงเวลาการกำเริบห่างมากขึ้น - ได้ผลดีในการป้องกัน mania - ไม่มีผลต่อภาวะซึมเศร้า
Lam และคณะ[58]	BP 103	- Cognitive therapy	- ลดภาวะซึมเศร้าและ mania - ส่งเสริม social functioning - ทำให้รับรู้ปรับตัวช่วงอาการ mania ที่นำมาก่อน (prodrome) ได้ดี
Frank และคณะ[59]	BP 82	- Interpersonal social rhythms therapy (IPSRT)	- เพิ่มความมั่นคงของ social rhythms - มีประสิทธิภาพกับภาวะซึมเศร้า - ลดช่วงเวลาการฟื้นจากภาวะซึมเศร้า - ไม่มีประสิทธิภาพป้องกันการกำเริบของ mania
Colom และคณะ[60]	BP I 100 BP II 20	- Group psychoeducation	- ลดภาวะซึมเศร้า mania และ mixed episode - มีผลมากกว่ากับภาวะซึมเศร้า - มีผลกับภาวะ hypomania
Miklowitz และคณะ[61]	BP 101	- Family focused therapy	- ลดการกลับเป็นซ้ำของภาวะซึมเศร้ามากกว่า mania โดยเฉพาะในครอบครัวที่มี high expressed emotion

BP = bipolar disorder, BP I = bipolar I disorder, BP II = bipolar II disorder

ภาวะซึมเศร้า การใช้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มใหม่เช่นกลุ่ม SSRIs เพื่อรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการทำให้เกิดการเปลี่ยนขั้วเป็น hypomania อย่างชัดเจน การบำบัดทางจิตสังคมเช่น การให้สุขภาพจิตศึกษาแบบกลุ่มอย่างเป็นระบบอาจจะมีประโยชน์ในการป้องกันการกำเริบของโรคได้ ทั้งนี้ข้อมูลวิธีการรักษาแบบอื่นๆ นั้นยังต้องการการศึกษาวิจัยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Goodwin FK, Jamaison KR. Manic-depressive illness. Oxford: Oxford University Press; 1990.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1994.
3. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. Psychiatr Clin North Am 1999;22(3):517-34.
4. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. J Affect Disord 2003;73(1-2):133-46.
5. Alda M. The phenotypic spectra of bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2004;14 Suppl 2:S94-9.
6. MacQueen GM, Hajek T, Alda M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. Mol Psychiatry 2005;10(9):811-26.
7. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. Epilepsia 2005;46 Suppl 4:8-13.
8. Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. Arch Gen Psychiatry 1984;41(10): 934-41.
9. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. J Affect Disord 2003;73(1-2):123-31.
10. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. Int J Neuropsychopharmacol 2003;6(2):127-37.
11. Yatham LN. Diagnosis and management of patients with bipolar II disorder. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 1:13-7.
12. Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorin JM, et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). J Affect Disord 1998;50 (2-3):163-73.
13. Cassano GB, Akiskal HS, Musetti L, Perugi G, Soriani A, Mignani V. Psychopathology, temperament, and past course in primary major depressions. 2. Toward a redefinition of bipolarity with a new semistructured interview for depression. Psychopathology 1989;22(5):278-88.
14. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: a 203-case study in private practice. J Affect Disord 1997;43(2):163-6.
15. Yatham LN, Silverstone P, Gorman C. Canadian network for bipolar disorder (CAN-BD): preliminary report of data on the first 126 patients. Euro Neuropsychopharmacol 2003;13(Suppl 4):S198-99.
16. Joyce PR, Luty SE, McKenzie JM, Mulder RT, McIntosh VV, Carter FA, et al. Bipolar II disorder: personality and outcome in two clinical samples. Aust N Z J Psychiatry 2004;38(6):433-8.
17. Hadjipavlou G, Mok H, Yatham LN. Bipolar II disorder: an overview of recent developments. Can J Psychiatry 2004;49(12): 802-12.
18. Benazzi F. Diagnosis of bipolar II disorder: a comparison of structured versus semistructured interviews. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27(6):985-91.
19. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, Jr., et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. Am J Psychiatry 2000;157(11): 1873-5.
20. Isometsa E, Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Leppamaki S, Pippingskold M, et al. The mood disorder questionnaire improves recognition of bipolar disorder in psychiatric care. BMC Psychiatry 2003;3:8.
21. Keitner GI, Solomon DA, Ryan CE, Miller IW, Mallinger A, Kupfer DJ, et al. Prodromal and residual symptoms in bipolar I disorder. Compr Psychiatry 1996;37(5):362-7.

22. Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. Bipolar Disord 2005;7(1):11-21.

23. Geller B, Zimerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL. Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. Am J Psychiatry 2001;158(1):125-7.

24. Benazzi F. Validating Angst's "ups & downs" personality trait as a new marker of bipolar II disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2004;254(1):48-54.

25. Rihmer Z, Pestality P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. Psychiatr Clin North Am 1999;22(3):667-73.

26. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Minnai GP, Salis P, Scamonatti L, et al. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 2:63-9.

27. Benazzi F, Rihmer Z. Sensitivity and specificity of DSM-IV atypical features for bipolar II disorder diagnosis. Psychiatry Res 2000;93(3):257-62.

28. Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. Psychiatr Clin North Am 2002;25(4):713-37.

29. Benazzi F. Bipolar II disorder family history using the family history screen: findings and clinical implications. Compr Psychiatry 2004;45(2):77-82.

30. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 1994;151(12 Suppl):1-36.

31. Goodwin GM, Bourgeois ML, Conti L, et al. Treatment of bipolar depressive mood disorders: algorithms for pharmacotherapy. Int J Psychiatry Clin Pract 1997;1:S9-S12.

32. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, et al. Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. J Clin Psychiatry 2002;63(4):288-99.

33. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. World J Biol Psychiatry 2002;3(3):115-24.

34. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. World J Biol Psychiatry 2003;4(1):5-13.

35. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. Am J Psychiatry 1998;155:638-45.

36. Dunner DL, Stallone F, Fieve RR. Lithium carbonate and affective disorders: a double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. Arch Gen Psychiatry 1976;33:117-20.

37. Fieve RR, Kumbaraci R, Dunner DL. Lithium and prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II and unipolar patients. Am J Psychiatry 1976;133:925-29.

38. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness. Arch Gen Psychiatry 982;39:1065-9.

39. Greil W, Kleindienst N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. Int Clin Psychopharmacol 1999;14:283-85.

40. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. Br J Psychiatry 2001;178(Suppl 41):S184-90.

41. Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy in medication naive and mood stabilizer naive bipolar II depression. J Affect Disord 2001;67:207-12.

42. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. Am J Psychiatry 1990;147:431-34.

43. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with biplolar I depression. J Clin Psychiatry 1999;60:79-88.

44. 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. J Clin Psychiatry 2000;61:841-50.

45. Suppes T, Brown ES, McElroy SL, Keck PE Jr, Nolen W, Kupka R, et al. Lamotrigine for the treatment of bipolar disorder: a clinical case series. J Affect Disord 1999;53:95-8.

46. Vieta E, Gasto C, Colom F, Reinares M, Martinez-Aran A, Benabarre A, et al. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. J Affect Disord 2001;67:213-9.

47. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry 2005;162:1351-60.

48. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalauskas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration:a controversy revisited. Am J Psychiatry 1995;152:1130-8.

49. Benazzi F. Antidepressant-associated hypomania in out-patient depression: a 203-case study in private practice. J Affect Disord 1997;46:73-7.

50. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. Am J Psychiatry 1991;148:910-6.

51. Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. J Clin Psychopharmacol 1998;18:435-40.

52. Amsterdam JD. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. J Clin Psychopharmacol 1998;18:414-7.

53. Amsterdam JD, Garcia-Espana F. Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. J Affect Disord 2000;59:225-9.

54. Haykal RF, Akiskal HS. Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients. J Clin Psychiatry 1990;51: 450-5.

55. Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Frare F, Akiskal HS. Adjunctive dopamine agonist in treatment-resistant bipolar II depression: an open case series. Pharmacopsychiatry 2001;34:137-41.

56. Zarate CA, Payne JLP, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. Biol Psychiatry 2004;56:54-60.

57. Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomized controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatmen. BMJ 1999;318:149-53.

58. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, et al. A randomized controlled trial of cognitive therapy for relapse prevention in bipolar affective disorder: outcome of the first year. Arch Gen Psychiatry 2003;60:145-52.

59. Frank E, Swartz HA, Mallinger AG, Thase ME, Weaver EV, Kupfer DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder:effect of changing treatment modality. J Abnorm Psychol 1999;108:579-87.

60. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A et al. A randomized trial of group psychoeducation in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:402-7.

61. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 2003;60:904-12.

บทที่ 13

การรักษาแบบยาผสม

สรยุทธ วาสิกนานนท์

- บทนำ
- การรักษา Manic episode แบบยาผสม
  - ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม
  - ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่
  - ยากันชักตัวอื่นๆ
  - Benzodiazepine
- การรักษา Depressive episode แบบยาผสม
  - ยาแก้ซึมเศร้า
  - Olanzapine ร่วมกับ Fluoxetine
- การรักษาระยะยาวแบบยาผสม
  - Lamotrigine ร่วมกับลิเทียม, Valproate หรือ Carbamazepine
  - Valproate ร่วมกับลิเทียม
  - Carbamazepine ร่วมกับลิเทียมหรือ Valproate
  - ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมร่วมกับลิเทียม
  - ยาแก้ซึมเศร้าร่วมกับลิเทียม
  - Olanzapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่
  - ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ
  - Topiramate ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่หรือ Risperidone
- บทสรุป

การรักษาแบบยาผสม

บทนำ

bipolar disorder เป็นโรคที่มีอาการผิดปกติทางอารมณ์พร้อมกลุ่มอาการร่วม โดยมักเกิดขึ้นกับผู้ป่วยเป็นช่วงๆ ได้หลายครั้งตลอดชีวิต แม้โรคนี้เคยถูกเชื่อว่าเป็นโรคที่มีพยากรณ์โรคดีโดยผู้ป่วยเมื่อหายจากช่วงที่มีอาการอาการผิดปกติต่างๆ จะหายไปหมด และผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตได้เช่นเดียวกับช่วงก่อนป่วยแต่ในปัจจุบันจากการศึกษาระยะยาวโดยการติดตามผลการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder เป็นเวลา 1 ปีพบว่า มีผู้ป่วยร้อยละ 48 ที่หายจากการเป็นโรค (syndromic recovery) มีเพียงร้อยละ 26 ที่หายจากอาการทั้งหมด (symptomatic recovery) และร้อยละ 24 เท่านั้นที่สามารถดำเนินชีวิตได้ตามปกติเช่นเดียวกับก่อนป่วย (functional recovery)[1] ซึ่งแสดงถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีนัก bipolar disorder ถูกจัดว่าเป็นโรคที่ทำให้เกิดระยะเวลาทุพลภาพ (year lived with disability) เป็นอันดับ 6 ของคนเรา[2] การรักษา bipolar disorder ในปัจจุบันเน้นการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute treatment) ทั้งอาการในช่วง manic episode, depressive episode และ mixed episode รวมทั้งการรักษาระยะยาว (maintenance treatment) เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (recurrence)

ลิเทียม (lithium) เป็นยาตัวแรกที่ได้รับการพิสูจน์ว่าสามารถลดอาการ manic episode ได้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1949 มีการใช้แพร่หลายในทวีปยุโรปในช่วงทศวรรษ 1960 และได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ.1970[3] แม้ลิเทียมจะมีประสิทธิภาพในการรักษา manic episode แต่ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อลิเทียมหรือทนอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reactions) ต่างๆ ของลิเทียมไม่ได้[4] ดังนั้นการรักษาแบบยาตัวเดียว (monotherapy) จึงมักไม่เพียงพอสำหรับการรักษาอาการหรือป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ bipolar disorder จำเป็นต้องรักษาด้วยยาอื่นหรือใช้ยาอื่นเสริมประสิทธิภาพการรักษา[5] ในเวลากว่า 30 ปี องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาได้ให้การยอมรับยาอีกหลายตัวสำหรับรักษา bipolar disorder (ทั้งระยะ manic episode, depressive episode และการรักษาระยะยาว) ตามตารางที่ 13.1 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นยาในกลุ่มยากันชัก (antiepileptics)

ตารางที่ 13.1 ยาที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับการรักษาโรค bipolar disorder[3]

Manic episode		การรักษาระยะยาว		Depressive episode	
ปี ค.ศ.	ยา	ปี ค.ศ.	ยา	ปี ค.ศ.	ยา
1970	ลิเทียม	1974	ลิเทียม	2003	Olanzapine-fluoxetine combination
1973	Chlorpromazine	2003	Lamotrigine		
1994	Divalproex	2004	Olanzapine		
2000	Olanzapine	2005	Aripiprazole		
2003	Risperidone				
2004	Quetiapine				
2004	Ziprasidone				
2004	Aripiprazole				
2004	Carbamazepine				

และยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) จากการศึกษาการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder 63 รายในประเทศอังกฤษโดย Frangou และคณะ[6] พบว่ามีการใช้ยาในกลุ่มยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) เพียงร้อยละ 50.8 โดยมีการใช้ลิเทียมร้อยละ 30.2, carbamazepine ร้อยละ 14.3, valproate ร้อยละ 9.5 และมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 23.8 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มยาทำให้อารมณ์คงที่อย่างเดียว ผู้ป่วยร้อยละ 36.5 ได้ยาในกลุ่มยารักษาโรคจิต และร้อยละ 14.3 ได้ยาในกลุ่มยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) ผู้ป่วยร้อยละ 30.2 ได้รับยามากกว่า 1 ตัว ในขณะที่ Lloyd และคณะ[7] ได้ทบทวนการสั่งใช้ยารักษา bipolar disorder ในผู้ป่วย 120 รายพบการใช้ยาลิเทียมมากกว่าคือ มีการใช้ลิเทียมในผู้ป่วยร้อยละ 53 มีการใช้ยากันชักร้อยละ 62 โดยเป็นการใช้ยากันชักเป็นยาเสริมการรักษาถึงร้อยละ 37 และมีผู้ป่วยร้อยละ 23 ได้รับยาในกลุ่มยาแก้ซึมเศร้า

เนื่องจากมียาที่ประสิทธิภาพในรักษา bipolar disorder ในแต่ละช่วงอาการหลายตัว ในทางปฏิบัติจึงมีทั้งการรักษาแบบยาตัวเดียวและการรักษาแบบยาผสม (combined treatment) หลายรูปแบบ กลุ่มผู้เชี่ยวชาญจึงได้มีการเสนอแนวทางการปฏิบัติรักษา (practice guideline) เช่น สมาคมจิตแพทย์อเมริกัน (American Psychiatric Association) ได้กำหนดแนวทางการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ฉบับที่ 2 เมื่อปี ค.ศ. 2004[8] ในขณะที่สมาคมจิตเภสัชวิทยาประเทศอังกฤษ (British Association of Psychopharmacology) ได้เสนอแนวทางการรักษาในปี ค.ศ. 2003[9] ซึ่งต่างได้เสนอแนวทางการรักษาทั้งแบบการใช้ยาตัวเดียวและยาแบบผสมในแต่ละช่วงอาการ

การรักษา Manic episode แบบยาผสม

ในการรักษา manic episode ที่ไม่รุนแรง สมาคมจิตแพทย์อเมริกันแนะนำให้รักษาแบบยาตัวเดียวด้วยลิเทียมหรือ valproate หรือยาในกลุ่มยารักษาโรคจิต โดยเฉพาะควรใช้ยาในกลุ่มยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มากกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (conventional antipsychotics) เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า[8] และยังให้ผลการรักษาที่เร็วกว่าลิเทียม[10] (ระยะเวลาที่เริ่มเห็นผลการรักษาแสดงในตารางที่ 10.2) โดยอาจใช้ carbamazepine หรือ oxcarbazepine แทนลิเทียมหรือ valproate เป็นทางเลือก[8] เช่นเดียวกับสมาคมจิตเภสัชวิทยาประเทศอังกฤษก็แนะนำให้ใช้การรักษาแบบยาตัวเดียวด้วยยารักษาโรคจิตหรือ valproate เช่นกัน

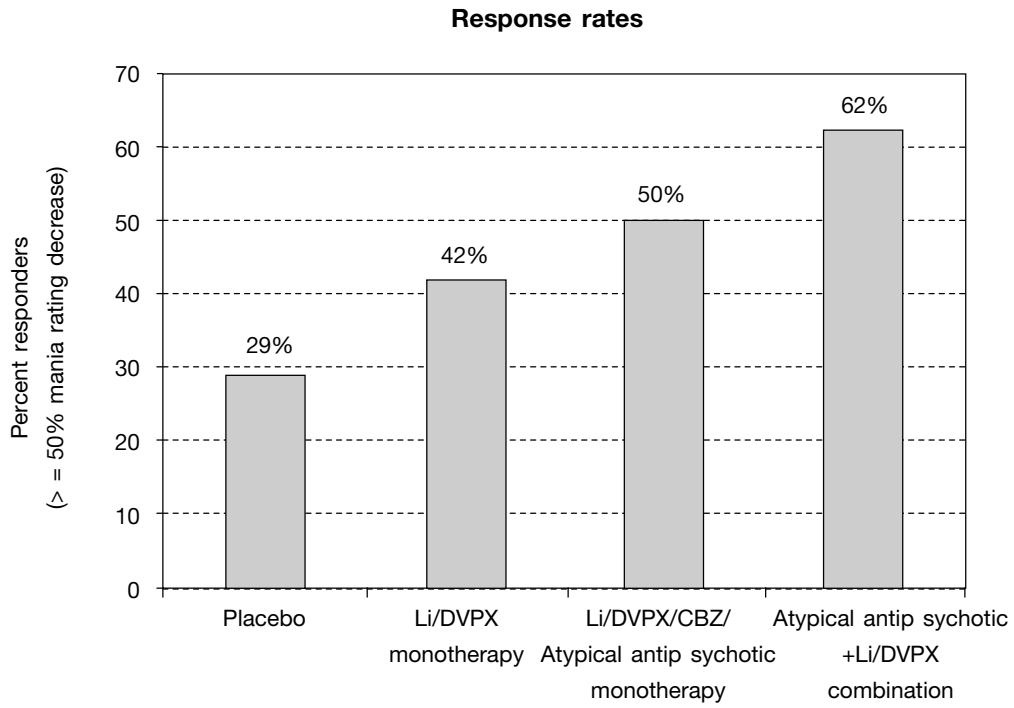
ตารางที่ 13.2 ระยะเวลาที่เห็นผลการรักษา manic episode โดยใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่แบบยาตัวเดียว[10]

ยา	ระยะเวลาที่เห็นผลการรักษา (วัน)
Ziprasidone	2
Risperidone	3-7
Quetiapine*	21
Olanzapine	7
Aripiprazole	4

* แต่จากการศึกษาของ Vieta E และคณะ[13] พบผลการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่วันที่ 4

อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วย bipolar disorder กว่าครึ่งหนึ่งที่ตอบสนองไม่ดีพอ (inadequate response) ต่อการรักษาด้วยลิเทียมหรือ valproate[11] ซึ่ง Ketter และคณะ[12] ได้รวบรวมข้อมูลหลายการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อลิเทียมหรือ valproate เพียงร้อยละ 42 (ภาพที่ 13.1) แต่เมื่อให้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate ผลการตอบสนองจะเพิ่มได้เป็นร้อยละ 62 ซึ่งแสดงถึงผู้ป่วยมากกว่าครึ่งที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคจิตร่วมกับยาในกลุ่มทำให้อารมณ์คงที่อย่างลิเทียมหรือ valproate ซึ่งตรงกับแนวทางการรักษาของสมาคมจิตแพทย์อเมริกันที่ให้ใช้ยารักษาโรคจิตร่วมในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง[8]

ในผู้ป่วย bipolar disorder ชนิด mixed episode สมาคมจิตแพทย์อเมริกันแนะนำให้รักษาด้วย valproate แบบยาตัวเดียวก่อนซึ่งจะให้ผลการรักษาดีกว่าลิเทียม[8] ในขณะที่สมาคมจิตเภสัชวิทยาประเทศอังกฤษแนะนำให้ใช้ valproate หรือ carbamazepine แบบยาตัวเดียวก่อน[9] ซึ่งถ้าผลการรักษายังไม่ดีพอจึงเสริมด้วยลิเทียม[8,9]



ภาพที่ 13.1 *อัตราการตอบสนองต่อการรักษาของ manic episode ต่อการรักษาแบบยาตัวเดียวและแบบยาผสม*

ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือไม่ร่วมมือการรักษา อาจจำเป็นต้องให้ยารักษาโรคจิตฉีดเข้ากล้าม ยาในกลุ่มยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มีเพียง olanzapine และ ziprazidone ที่มีรูปแบบยาฉีดและต่างมีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized, controlled trial หรือ RCT) ชนิดปกปิดสองด้าน (double-blind) พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา[14,15] อีกทั้งยาทั้งสองอาจเหมาะในการใช้ฉีดรักษากว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมอย่าง haloperidol หรือ chlorpromazine เนื่องจากมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า[8]

ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม

ยารักษาโรคจิตเป็นยาที่ถูกใช้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ได้บ่อยที่สุดในการรักษาผู้ป่วยระยะ manic episode โดยมีอัตราการใช้ร่วมกันอาจสูงถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วย[4] ซึ่ง Muller-Oerlinghausen และคณะ[16] ได้ศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมด้วยการใช้ยา valproate เสริมในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มาด้วย manic episode 136 รายที่ได้ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมโดยให้ยาร่วมกันนาน 21 วัน เปรียบเทียบกับการเสริมยาหลอก พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ valproate เสริมมีอาการ mania (วัดโดย Young Mania Rating Scale หรือ YMRS) ลดลงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกเสริมอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ถึง 3 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ valproate เสริมจะมีอัตราตอบสนองต่อการรักษา (มีค่า YMRS ลดลงมากกว่าร้อยละ 50) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วยร้อยละ 70 ที่ได้ valproate เสริมจะตอบสนองต่อการรักษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกเสริมมีเพียงร้อยละ 46 ที่ตอบสนองต่อการรักษา

ในขณะที่ Miller และคณะ[17] ได้ศึกษาการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มาด้วย manic episode จำนวน 204 รายที่รักษาตัวในโรงพยาบาล โดยเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างผู้ป่วยที่ได้ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่กับผู้ป่วยที่ได้ยารักษาโรค

จิตกลุ่มใหม่ (risperidone หรือ olanzapine) ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่มีอาการดีกว่าในวันออกจากโรงพยาบาล เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ และพบผลข้างเคียงชนิด extrapyramidal น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

Reischies และคณะ[18] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode ที่มีอาการรุนแรงและรักษาในโรงพยาบาล โดยเปรียบเทียบการใช้ยา 2 ตัว ได้แก่ ลิเทียมและยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมเปรียบเทียบในผู้ป่วยรายเดียวกันที่เกิดเป็นซ้ำและเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลอีกครั้งในเวลาต่อมาโดยใช้ยา 3 ตัวคือ ลิเทียม ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม และเสริมด้วย valproate พบว่าการใช้ยา 3 ตัวร่วมกันทำให้ระยะเวลาที่ต้องอยู่โรงพยาบาลสั้นลง และมีการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมร่วมในขนาดลดลง แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยน้อยและไม่ได้เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการ ให้ valproate ร่วมกับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมเพียง 2 ตัวร่วมกัน

ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่

แม้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่อย่าง olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone และ aripiprazole ต่างได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาว่ามีประสิทธิภาพการรักษา bipolar mania ได้ในลักษณะการรักษาแบบยาตัวเดียว แต่กรณีที่ต้องใช้การรักษาแบบยาผสมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ตัวอื่น เช่น ลิเทียม valproate, carbamazepine ก็มีการศึกษา ผลการรักษาโดยใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory case) เช่น

1. Olanzapine

Tohen และคณะ[19] ได้ศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านเป็นเวลา 6 สัปดาห์ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มาด้วย manic หรือ mixed episode 344 รายที่ตอบสนองไม่ดีพอต่อลิเทียมหรือ valproate มาไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์ โดยการใช้ olanzapine 5-20 มก.ต่อวันเสริมการรักษา เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอกเสริม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ olanzapine เสริมมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ค่า YMRS ลดลงมากกว่าร้อยละ 50) ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วยร้อยละ 67.7 ที่ได้ olanzapine เสริมตอบสนองต่อการรักษา เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกเสริมมีเพียงร้อยละ 44.7 ที่ตอบสนองต่อการรักษา อีกทั้ง olanzapine ยังสามารถลดอาการซึมเศร้า (วัดจาก Hamilton Depression Rating Scale หรือ HAM-D) ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น mixed episode ได้อย่างมีนัยสำคัญเช่นกันเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เป็น mixed episode ที่ได้ยาหลอกเสริม

เช่นเดียวกับ Baker และคณะ[20] ที่ได้ศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านในผู้ป่วยที่มาด้วย dysphoric mania โดยเปรียบเทียบการใช้ olanzapine เสริมกับลิเทียมหรือ valproate กับการใช้ยาหลอกเสริม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ olanzapine เสริมตอบสนองต่อการรักษาโดยมีค่า YMRS และ HAM-D ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกเสริม ซึ่งสอดคล้องกับ Namjoshi และคณะ[21] ที่ได้ศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเป็นเวลา 6 สัปดาห์ในผู้ป่วย bipolar disorder 112 ราย โดยเปรียบเทียบการใช้ olanzapine เสริมกับลิเทียม หรือ valproate กับการใช้ยาหลอกเสริม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ olanzapine เสริมตอบสนองต่อการรักษาโดยมีค่า YMRS และ HAM-D ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งเปรียบเทียบคุณภาพชีวิต ซึ่งวัดโดย Lehman Brief Quality of Life Interview (QLI) ก็พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ olanzapine เสริมดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกเสริมอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งแสดงถึงการเสริม olanzapine ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ตอบสนองไม่ดีพอต่อลิเทียมหรือ valproate อาจช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการทั้ง mania, ซึมเศร้าและคุณภาพชีวิตดีขึ้นได้

2. Risperidone

Sachs และคณะ[22] ได้ศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเป็นเวลา 3 สัปดาห์ ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มาด้วย manic หรือ mixed episode 156 ราย เปรียบเทียบการเสริมระหว่างยา risperidone หรือ haloperidol กับการเสริมยาหลอก ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียมหรือ valproate พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ risperidone เสริมในขนาดเฉลี่ย 3.8 มก.ต่อวัน และกลุ่มที่ได้ haloperidol เสริมในขนาดเฉลี่ย 6.2 มก.ต่อวัน ต่าง

สามารถลดอาการ mania อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกเสริม แต่พบอัตราการหยุดการรักษาก่อนสิ้นสุดการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ haloperidol เสริมพบร้อยละ 53 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ risperidone เสริมพบเพียงร้อยละ 35 และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกเสริมพบร้อยละ 49 อีกทั้งอัตราการต้องใช้ยากลุ่ม antiparkinson ร่วมด้วยพบร้อยละ 8, 17, 38 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก risperidone และ haloperidol เสริมตามลำดับ ซึ่งแสดงว่าการเสริมทั้ง risperidone และ haloperidol สามารถลดอาการ mania ได้ดีกว่ายาหลอก แต่ผู้ป่วยที่ได้ risperidone เสริมจะเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าและมีโอกาสหยุดการรักษาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ haloperidol เสริม

เช่นเดียวกับการศึกษาของ Bowden และคณะ[23] ที่ศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเป็นเวลา 13 สัปดาห์ ในผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode 156 ราย โดยใช้ riperidone ในขนาดเฉลี่ย 3.8 มก.ต่อวันเสริมในผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมหรือ valproate เปรียบเทียบกับการเสริมยาหลอก โดย 3 สัปดาห์แรกเป็นการศึกษาแบบปกปิดสองด้าน และต่อด้วยแบบเปิด (open-label) อีก 10 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา risperidone เสริมมีอาการ manic ลดลง (วัดโดย YMRS) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกเสริม ทั้งที่ระยะเวลา 3 สัปดาห์และอีก 10 สัปดาห์ต่อมา นอกจากนี้มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของการใช้ยา risperidone เสริมในผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate อยู่ก่อนโดย Ravindran และคณะ[24] ซึ่งศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดด้านเดียว (single-blind) ในผู้ป่วย bipolar disorder 22 ราย ที่ได้รับ valproate 1000 มก.ต่อวันนาน 2 สัปดาห์ แล้วจึงเสริมยา risperidone 2 ถึง 4 มก.ต่อวัน หรือยาหลอกอีก 2 สัปดาห์ พบว่าการเสริมยา risperidone ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และระดับความเข้มข้นของ valproate ในเลือดแต่อย่างใด

3. Quetiapine

Sachs และคณะ[25] ได้ศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเป็นเวลา 3 สัปดาห์ ในผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode 191 ราย เปรียบเทียบการเสริมระหว่างยา quetiapine ในขนาดเฉลี่ย 584 มก.ต่อวันกับการเสริมยาหลอก ในผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมหรือ valproate พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ quetiapine เสริมมีอัตราการรักษาต่อเนื่องจนสิ้นสุดการศึกษาสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกเสริม (ร้อยละ 61.5 ต่อ 49.0) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ quetiapine เสริมมีอาการ mania ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ค่า YMRS ลดลงเท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 50) พบสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ quetiapine เสริมเมื่อเปรียบเทียบกับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกเสริมอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 54.3 ต่อ 32.6) และมีอัตราการหายจากโรค (remission rate) (มีค่า YMRS ลดลงต่ำกว่า 12) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 45.7 ต่อ 25.8)

Yatham และคณะ[26] ได้วิเคราะห์รวม 2 การศึกษาที่เป็นชนิดสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode 402 ราย เปรียบเทียบการเสริมระหว่างยา quetiapine กับการเสริมยาหลอก ในผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมหรือ valproate พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ quetiapine เสริมมีอาการ mania ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์แรกของการรักษาและจำนวนผู้ป่วยที่ได้ quetiapine เสริมตอบสนองต่อการรักษา (ค่า YMRS ลดลงเท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 50) พบมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกเสริมอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 55.7 ต่อ 41.6) ในวันที่ 21 ของการรักษา

เช่นเดียวกับการศึกษาของ Delbollo และคณะ[27] ที่ทำการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเป็นเวลา 6 สัปดาห์ในผู้ป่วยวัยรุ่น bipolar disorder, manic หรือ mixed episode 30 ราย อายุระหว่าง 12 ถึง 18 ปี เปรียบเทียบระหว่างการเสริมยา quetiapine ในขนาดเฉลี่ย 450 มก. ต่อวัน กับการเสริมยาหลอก ในผู้ป่วยที่ได้รับ valproate พบว่าอัตราผู้ป่วยที่ได้ quetiapine เสริมตอบสนองต่อการรักษามากกว่าผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกเสริมอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 87 ต่อ 53) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา

Potkin และคณะ[28] ได้ทำการศึกษาแบบเปิดสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของการใช้ haloperidol (15 มก.ต่อวัน) หรือ risperidone (6 มก.ต่อวัน) หรือ thioridazine (400 มก.ต่อวัน) เสริมในผู้ป่วยที่ได้ quetiapine

600 มก.ต่อวัน โดยศึกษาในผู้ป่วย schizophrenia, schizoaffective disorder และ bipolar disorder 36 ราย เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ พบว่า haloperidol และ risperidone ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ quetiapine อย่างมีนัยสำคัญ แต่ thioridazine ทำให้เกิดการกำจัดยา (clearance) ของ quetiapine เร็วขึ้น ซึ่งอาจต้องเพิ่มขนาดยา quetiapine เมื่อเสริมการรักษาด้วย thioridazine

4. ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ

สำหรับ aripiprazole และ ziprasidone แม้จะมีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมถึงประสิทธิภาพของการรักษา bipolar disorder, manic หรือ mixed episode ในลักษณะการรักษาแบบยาตัวเดียว[29,30] แต่ยังไม่มีการศึกษาเพียงพอสำหรับการใช้รักษาร่วมกับยาอื่น ส่วน clozapine ซึ่งแม้ไม่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษา bipolar disorder แต่สมาคมจิตแพทย์อเมริกันยังคงแนะนำการใช้ clozapine โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา[8] Suppes และคณะ[31] ได้ศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในการเสริม clozapine ในผู้ป่วย bipolar disorder และ schizoaffective disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา 38 รายเป็นเวลา 1 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ clozapine เสริมมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยวัดจาก Brief Psychiatric Rating Scale, Clinical Global Impression scale, Bech-Rafaelsen Mania Scale เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา clozapine เสริม

ยากันชักตัวอื่นๆ

1. Topiramate

การใช้ยากันชักตัวอื่นนอกจาก valproate และ carbamazepine เพื่อเสริมการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode Bahk และคณะ[32] ได้ศึกษาแบบเปิดสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode 74 ราย โดยใช้ topiramate ร่วมกับ risperidone เปรียบเทียบกับการใช้ topiramate ร่วมกับ valproate ใน เวลา 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ topiramate ร่วมกับ risperidone สามารถลดอาการ mania ได้ร้อยละ 67.9 ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้ topiramate ร่วมกับ valproate ที่สามารถลดอาการ mania ได้ร้อยละ 63.7

2. Oxcarbazepine

สำหรับ oxcarbazepine ได้มีเพียงการศึกษาแบบเปิด[33] โดยใช้เป็นยาเสริมในการรักษาผู้ป่วย bipolar I disorder และ bipolar II disorder จำนวน 18 ราย ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียมโดยการเสริม oxcarbazepine ในขนาดเฉลี่ย 919.4 มก.ต่อวัน เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วย 11 ใน 18 รายตอบสนองต่อการรักษา

3. Levetiracetam

เช่นเดียวกับ levetiracetam ที่มีเพียงการศึกษาแบบเปิด[34] ในผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode จำนวน 10 ที่ได้รับยา haloperidol 5 ถึง 10 มก.ต่อวัน โดยเสริมยา levetiracetam ขนาดยาเฉลี่ย 3,125 มก.ต่อวัน ในช่วงเวลา 14 วันแรก แล้วหยุดยาวันที่ 14 ถึง 21 แล้วจึงเสริมยากลับเข้าไปใหม่ถึงวันที่ 28 พบว่าในช่วง 14 วันแรกที่เสริม levetiracetam อาการ mania ลดลง เมื่อหยุดยาในวันที่ 14 ถึง 21 อาการ mania กลับมีมากขึ้น และอาการได้ลดลงอีกครั้งเมื่อเสริม levetiracetam กลับเข้าไปใหม่ พบว่า 14 วันแรก มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 20 ที่ตอบสนองต่อการรักษา แต่เมื่อสิ้นสุดวันที่ 28 กลับพบว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งบ่งบอกถึงประสิทธิภาพของ levetiracetam ในการลดอาการ mania

Benzodiazepine

การใช้ยากลุ่ม benzodiazepines สมาคมจิตแพทย์อเมริกันแนะนำการใช้ยากลุ่มนี้เสริมการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode ในระยะสั้นเพื่อช่วยลดอาการของผู้ป่วย[8] Lenox และคณะ[35] ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode 20 ราย ที่ได้ลิเทียมอยู่ก่อน โดยให้ lorazepam เสริมการรักษาเปรียบเทียบกับการให้ haloperidol เสริมเพื่อลดอาการกระวนกระวาย (agitation) พบว่าระยะที่เริ่มตอบสนองต่อการรักษาของยา 2 ตัวไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ส่วน

clonazepam นั้น Edwards และคณะ[36] ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมโดยการเสริม clonazepam หรือยาหลอก ในผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode ที่ได้รับการรักษาด้วย chlorpromazine พบว่า clonazepam สามารถลดอาการ mania ได้ แต่ไม่ลดอาการโรคจิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ยาหลอกเสริมและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ clonazepam มีแนวโน้มสามารถลดขนาดยา chlorpromazine ที่ใช้อยู่ได้

การรักษา Bipolar depression แบบยาผสม

bipolar depression เป็นช่วงอาการสำคัญของการรักษาเนื่องจากตลอดช่วงเวลาที่ป่วยเฉลี่ยในผู้ป่วยแต่ละรายจะมีระยะเวลาที่มีอาการซึมเศร้ามากกว่าระยะเวลาที่มีอาการ mania และ hypomania มาก จากการศึกษาการดำเนินโรคระยะยาวในผู้ป่วย bipolar I disorder 146 รายเป็นเวลา 12.8 ปีโดย Judd และคณะ[37] พบว่า ผู้ป่วยมีระยะเวลาที่มีอาการซึมเศร้าร้อยละ 31.9 ของเวลาที่ติดตามการรักษาทั้งหมด มีช่วงเวลาที่มีอาการ mania หรือ hypomania ร้อยละ 8.9 และมีช่วงเวลาที่มีอาการผสม (mixed) ร้อยละ 5.9

ปัจจุบันมีเพียง olanzapine ร่วมกับ fluoxetine (olanzapine-fluoxetine combination หรือ OFC) ที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้เป็นยาที่ใช้ในการรักษา bipolar depression[3] แต่สมาคมจิตแพทย์อเมริกันได้แนะนำให้รักษาขั้นต้นแบบยาตัวเดียวด้วยลิเทียมหรือ lamotrigine ก่อน หรือการให้ยาแก้ซึมเศร้าโดยเฉพาะกลุ่ม SSRIs ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate แต่ไม่แนะนำการให้ยาแก้ซึมเศร้าเพียงอย่างเดียวเนื่องจากอาจเกิดผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการเปลี่ยนขั้ว (switching) เป็น mania ทันที[8] เช่นเดียวกับสมาคมจิตเภสัชวิทยาประเทศอังกฤษ[9] ที่แนะนำให้ใช้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRIs ร่วมกับลิเทียม, valproate หรือยารักษาโรคจิต

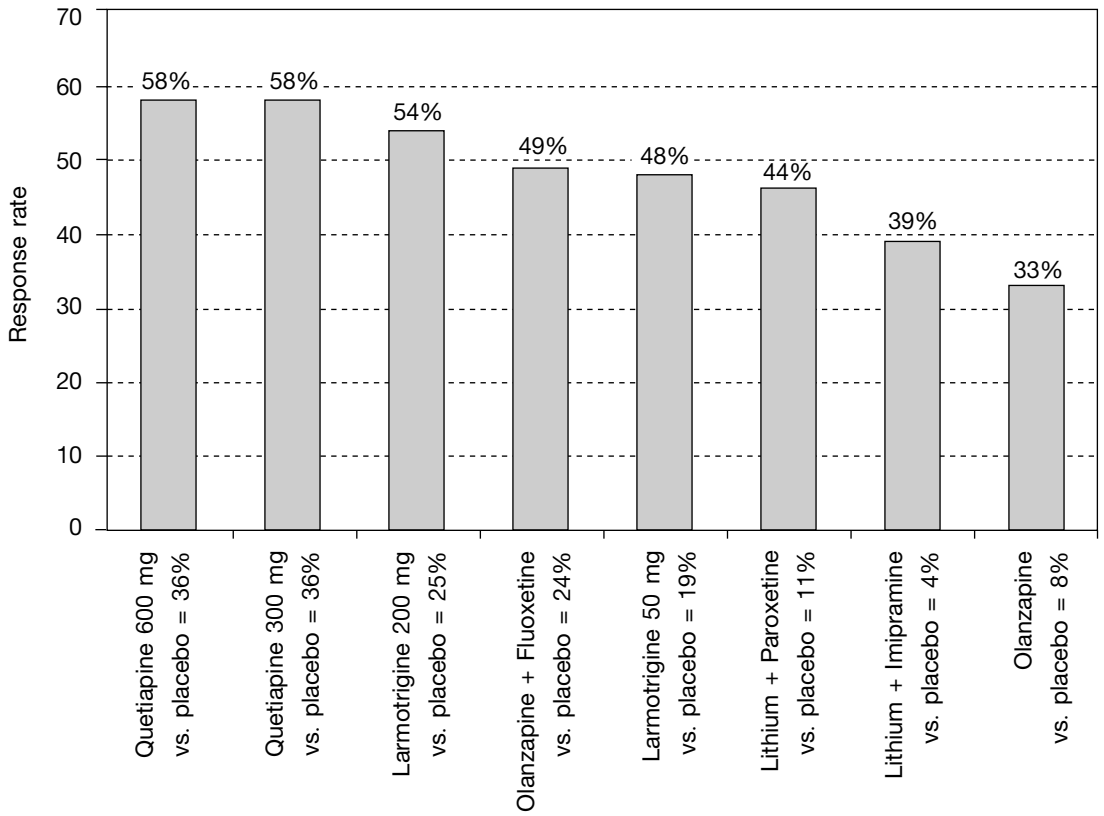
Sachs[38] ได้รวบรวมผลการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของการรักษา bipolar depression ทั้งรักษาแบบยาตัวเดียวและแบบยาผสมตามภาพที่ 13.2 ซึ่งแสดงให้เห็นว่า การรักษา bipolar depression ด้วย quetiapine, larmotrigine, หรือ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine อาจให้ผลตอบสนองดีกว่าการใช้ลิเทียมร่วมกับยาแก้ซึมเศร้า

ยาแก้ซึมเศร้า

Fagiolini และคณะ[39] ได้รายงานการศึกษาการใช้ paroxetine 5 ถึง 50 มก.ต่อวันเสริมในผู้ป่วย bipolar depression ที่ได้ลิเทียมมาอย่างน้อย 3 สัปดาห์ จำนวน 17 ราย พบว่าอัตราการหายจากโรค (วัดโดยค่า HAM-D ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 และมีค่าคะแนน HAM-D น้อยกว่า 7) เพียงร้อยละ 23.5 แต่เกิดอาการ mania ร้อยละ 11.8 และเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือ serotonin syndrome มากถึงร้อยละ 23.5 Davis และคณะ[40] ได้ศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย bipolar I depression 25 ราย เปรียบเทียบผลการรักษาด้วย valproate กับยาหลอกนาน 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ valproate มีอาการซึมเศร้าดีขึ้น (วัดโดย HAM-D 17 items) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก และอัตราการหายจากโรค (ค่า HAM-D ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 และมีค่าคะแนน HAM-D น้อยกว่า 9) พบร้อยละ 46 เมื่อเทียบกับร้อยละ 25 ในกลุ่มยาหลอก ซึ่งแสดงว่าการใช้ valproate แบบยาตัวเดียวก็อาจให้ผลการรักษาใกล้เคียงกับการใช้ลิเทียมร่วมกับยาแก้ซึมเศร้า

แต่ Gijsman และคณะ[41] ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis ถึงผลการใช้ยาแก้ซึมเศร้าเสริมในผู้ป่วย bipolar depression เปรียบเทียบกับการเสริมยาหลอก พบว่าการให้ยาแก้ซึมเศร้าเสริมให้ผลการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก และอัตราการเกิดอาการเปลี่ยนขั้วเป็น mania ทันทีจากการให้ยาแก้ซึมเศร้าโดยรวมเกิดเพียงร้อยละ 3.8 ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มได้ยาหลอกที่เกิดร้อยละ 4.7 อย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อวิเคราะห์แยกตามกลุ่มยาแก้ซึมเศร้าพบว่า อัตราการเกิดอาการเปลี่ยนขั้วเป็น mania ทันทีจากการให้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclics พบถึงร้อยละ 10 ในขณะที่ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มอื่นพบเพียงร้อยละ 3.2

ในขณะที่ Amsterdam และคณะ[42] ได้ศึกษาการ



ภาพที่ 13.2 *อัตราการตอบสนองต่อการรักษา bipolar depression (ดัดแปลงจาก Sachs[30])*

ใช้ fluoxetine 20 มก.ต่อวันรักษาแบบยาตัวเดียวในผู้ป่วย bipolar depression โดยไม่มีการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ร่วม พบอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (วัดโดย HAM-D 17 item มีค่าลดลงร้อยละ 50 หรือมากกว่า) ร้อยละ 48 ในกลุ่มที่ได้ fluoxetine เปรียบเทียบกับร้อยละ 38 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก แต่ในกลุ่มที่ได้ fluoxetine อัตราการเกิดอาการเปลี่ยนขั้วเป็น hypomanic ร้อยละ 7.3

แต่ในปีต่อมา Amsterdam และคณะ[43] ได้รายงานการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการใช้ fluoxetine แบบยาตัวเดียวขนาด 10-30 มก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับการใช้ olanzapine แบบยาตัวเดียวขนาด 5-20 มก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับการใช้ fluoxetine 10-40 มก.ต่อวันร่วมกับ olanzapine 5-15 มก.ต่อวัน และเปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอกในผู้ป่วย bipolar depression 34 ราย นาน 8 สัปดาห์พบว่า fluoxetine ไม่ว่าใช้รักษาแบบยาตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับ olanzapine ไม่ทำให้เกิดอาการ mania เพิ่มขึ้น (วัดโดย YMRS) แต่อย่างใด

Olanzapine ร่วมกับ Fluoxetine

Tohen M และคณะ[44] ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม หลายสถาบัน ใน 13 ประเทศในผู้ป่วย bipolar depression 833 รายโดยรักษาด้วย olanzapine แบบยาตัวเดียวเปรียบเทียบการรักษาด้วย olanzapine ร่วมกับ fluoxetine เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอกเป็นเวลา 8 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ได้ olanzapine และกลุ่มที่ได้ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine มีอาการซึมเศร้าดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญตลอด 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine มีอาการซึมเศร้าดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ olanzapine ตัวเดียวอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4

ถึง 5 อัตราการหายจากโรคพบร้อยละ 24.5 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก ส่วนในกลุ่มที่ได้ olanzapine มีอัตราการหายจากโรคร้อยละ 32.8 และในกลุ่มที่ได้ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine มีอัตราการหายจากโรคเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 48.8

การรักษาระยะยาวแบบยาผสม

bipolar disorder เป็นโรคเรื้อรังและมีโอกาสกลับเป็นซ้ำ (recurrent) ได้สูง ซึ่งการรักษาในปัจจุบันได้มุ่งเน้นการรักษาระยะยาวเพื่อลดความถี่ของการเกิดเป็นซ้ำและช่วยให้ผู้ป่วยสามารถกลับมาดำเนินชีวิตปกติเช่นเดียวกับก่อนป่วย แทนการเน้นการรักษาอาการที่เกิดในแต่ละ episodes ให้ลดลง[8,45] องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาได้ให้การยอมรับลิเทียม, larmotrigine, olanzapine, และ aripiprazole เป็นยาที่ใช้สำหรับการรักษาระยะยาวใน bipolar disorder[3] ซึ่งแนวทางการรักษาของสมาคมจิตแพทย์อเมริกันแนะนำให้ใช้ลิเทียม, valproate, larmotrigine, carbamazepine, หรือ oxcarbazepine โดยเฉพาะถ้ายาเหล่านี้ให้รักษา manic หรือ depressive episode สุดท้ายอยู่ก่อนก็ให้ใช้ยาเหล่านี้ระยะยาวต่อ ส่วนยารักษาโรคจิตถ้ามีการใช้ใน episode สุดท้ายควรพิจารณาความจำเป็นที่ต้องให้ต่อระยะยาว โดยเฉพาะยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมเมื่อใช้ระยะยาวจะเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงชนิด tardive dyskinesia ส่วนถ้าใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่อยู่ก่อนก็อาจพิจารณาใช้รักษาระยะยาวได้[8] แต่การใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่บางตัวเช่น clozapine, olanzapine และ risperidone ในระยะยาวก็อาจเกิดผลข้างเคียงด้านน้ำหนักตัวเพิ่มได้[5]

Lamotrigine ร่วมกับลิเทียม, Valproate หรือ Carbamazepine

Bowden และคณะ[46] ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมโดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาระหว่างลิเทียมและ lamotrigine กับยาหลอกในผู้ป่วย 175 ราย เป็นเวลา 18 เดือน พบว่าทั้งลิเทียมและ lamotrigine สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ดีกว่ายาหลอก และพบว่า lamotrigine สามารถป้องกันการเกิด depressive episode ครั้งต่อไปได้ดีกว่ายาหลอก ในขณะที่ลิเทียมสามารถป้องกันการเกิด manic, hypomanic หรือ mixed episode ครั้งต่อไปได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่ง Sajatovic และคณะ[47] ได้ทำการศึกษาลักษณะเดียวกันในผู้ป่วยสูงอายุที่ป่วยเป็น bipolar disorder จำนวน 588 ราย พบว่าได้ผลการศึกษาเหมือนกัน ดังนั้นการใช้ lamotrigine ร่วมกับลิเทียมอาจเสริมประสิทธิภาพของการรักษาระยะยาวได้ดี อีกทั้ง Chen และคณะ[48] ได้ศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (drug interaction) ของการใช้ lamotrigine เสริมในผู้ที่ได้ลิเทียมอยู่ก่อนพบว่า การเสริม lamotrigine ไม่เกิดผลการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของลิเทียมอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตาม จนถึงปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาการใช้ยาทั้งสองร่วมกันในผู้ป่วย bipolar disorder เพียงพอ เช่นเดียวกับการใช้ lamotrigine ร่วมกับ valproate หรือ carbamazepine ก็อาจเสริมประสิทธิภาพของการรักษาระยะยาวได้ดี[49] แต่การใช้ lamotrigine ร่วมกับ valproate หรือ carbamaepine จะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ โดย carbamazepine จะเพิ่มอัตราการกำจัด (clearance) lamotrigine ร้อยละ 30 ถึง 50 ทำให้อาจต้องเพิ่มขนาดยา lamotrigine เมื่อใช้ร่วมกัน ในขณะที่ valproate จะลดอัตราการกำจัด lamotrigine ถึงร้อยละ 60[50] ดังนั้นเมื่อต้องการเสริม lamotrigine ในผู้ป่วยที่ได้ valproate อยู่ก่อนจึงควรปรับขนาดยาขึ้นอย่างช้าๆ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยา[45] ซึ่งในทางปฏิบัติอาจเป็นข้อดีที่ทำให้สามารถใช้ขนาดยา larmotrigine เพียงครึ่งเดียวในการเสริมการรักษาในผู้ป่วยที่ตอบสนองได้ไม่ดีพอกับ valproate

Valproate ร่วมกับลิเทียม

ในขณะที่ลิเทียมและ valproate ต่างเป็นยาที่มีการใช้มากในการรักษา bipolar disorder การใช้ valproate ร่วมกับลิเทียมไม่พบว่า valproate เปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของลิเทียม แต่ลิเทียมเมื่อให้กับ valproate อาจทำให้ ระดับ valproate ในเลือดสูงขึ้นเล็กน้อย[51] การเสริมยา valproate ในผู้ป่วยที่ได้ลิเทียมอาจเสริมประสิทธิภาพของการป้องกันได้ ซึ่ง Solomon และ

คณะ[52] ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบผลของการเสริม valproate กับยาหลอกในผู้ป่วย bipolar disorder 12 รายที่ได้ลิเทียมอยู่ก่อน โดยติดตามการรักษา 1 ปีพบว่ากลุ่มที่ได้ valproate ร่วมกับลิเทียมมีอัตราการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ลิเทียมกับยาหลอก แต่การใช้ valproate ร่วมกับลิเทียมก็มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงเพิ่มขึ้นด้วย

Carbamazepine ร่วมกับลิเทียมหรือ Valproate

Denicoff และคณะ[53] ได้ทำการศึกษาการใช้ลิเทียมกับ carbamazepine สำหรับการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียมตัวเดียวและ valproate ตัวเดียว แต่เมื่อใช้ carbamazepine กับลิเทียมหรือ carbamazepine กับ valproate กลับมีอัตราการตอบสนองดีขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีการดำเนินโรคเป็นแบบ rapid cycling

ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมร่วมกับลิเทียม

จากการศึกษาของ Esparon และคณะ[54] ไม่พบว่า flupenthixol ช่วยเสริมประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดซ้ำในระยะยาว เช่นเดียวกับการศึกษาของ Zarate Jr และคณะ[55] ที่พบว่าการใช้ perphenazine 4 ถึง 64 มก.ต่อวันเสริมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ในผู้ป่วย bipolar disorder ในช่วงอาการสงบ กลับทำให้เวลาที่เกิด depressive episode ซ้ำเร็วขึ้น และมีอัตราการหยุดยาของผู้ป่วยเนื่องจากอาการซึมเศร้า และผลข้างเคียงชนิด extrapyramidal สูงขึ้นด้วย

ยาแก้ซึมเศร้าร่วมกับลิเทียม

Nolen และคณะ[56] ได้ศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการเสริมยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclics กับยาทำให้อารมณ์คงที่ซึ่งส่วนใหญ่คือลิเทียม จะเพิ่มอัตราเสี่ยงการเกิดภาวะ hypomania มากกว่าการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ในการรักษาแบบยาตัวเดียว ส่วนการใช้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRI ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่จากการศึกษาของ Gyulai และคณะ[57] ถึงการใช้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRI ร่วมกับ valproate เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRI แบบยาตัวเดียวในการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder พบว่า การใช้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRI ร่วมกับ valproate จะช่วยป้องกันการเกิดภาวะซึมเศร้าได้ดีกว่าการใช้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRI แบบยาตัวเดียว

Olanzapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่

การใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่อย่าง olanzapine ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาระยะยาว จึงอาจใช้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่เพื่อเสริมประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดเป็นซ้ำ Tohen และคณะ[58] ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมของการใช้ olanzapine 5 ถึง 20 มก.ต่อวัน ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate เปรียบเทียบกับยาหลอกเสริม ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่หายจากอาการแล้วเป็นเวลา 18 เดือน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ olanzapine ร่วมด้วยจะเกิดอาการกำเริบ (symptomatic relapse) ช้ากว่ากลุ่มที่ได้ยาทำให้อารมณ์คงที่อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ แต่ระยะเวลาของการเกิดกลุ่มอาการกำเริบ (syndromic relapse) แม้จะยาวกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ olanzapine ร่วม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ

ในขณะที่ aripiprazole ซึ่งเป็นยาล่าสุดที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาระยะยาว และเป็นยาที่เกิดผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดน้ำหนักตัวเพิ่มน้อยเมื่อเทียบกับ olanzapine หรือ clozapine[59] ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเพียงพอในการใช้ร่วมกับอื่นซึ่งต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม

Topiramate ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่หรือ Risperidone

การใช้ topiramate เพื่อเสริมการรักษา bipolar disorder ในระยะยาว Lykouras และคณะ[60] ได้ทำการศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วย bipolar disorder 56 รายที่ได้รับการรักษาระยะยาวด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่และเกิด

การเป็นซ้ำอย่างน้อย 1 ครั้ง ใน 1 ปี โดยเสริมยา topiramate นานอีก 1 ปีพบว่าช่วงเวลาที่มีการเสริมยา topiramate สามารถช่วยลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับในช่วงเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ตัวเดียวในช่วงก่อน เช่นเดียวกับ Vieta และคณะ[61] ได้ศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วย bipolar disorder 58 รายโดยให้การรักษาระยะยาวด้วย topiramate ร่วมกับ risperidone เป็นเวลา 1 ปีพบว่าอัตราการเกิดเป็นซ้ำลดลงเมื่อเทียบกับปีก่อนหน้านี้

บทสรุป

ในการรักษาด้วย bipolar disorder ในระยะต่างๆ มียาหลายตัวที่มีการศึกษาเปรียบเทียบและเป็นที่ยอมรับประสิทธิภาพของยาว่าเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่เนื่องจากในทางคลินิกผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ไม่สามารถตอบสนองดีพอต่อยาที่เป็นที่ยอมรับเพียงตัวเดียว การใช้ยามากกว่าหนึ่งตัวในการรักษาจึงเป็นความจำเป็นในทางปฏิบัติ การรักษาแบบยาผสมมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ลดอาการให้น้อยลงโดยเร็ว และ/หรือ ลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำของผู้ป่วย นอกจากการพิจารณาประสิทธิภาพของการใช้ยาร่วมกันแล้ว ยังต้องคำนึงเรื่องปฏิกิริยาระหว่างกันของยาและอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่อาจเกิดมากขึ้น อีกทั้งการยอมรับและความร่วมมือของผู้ป่วยต่อการรักษาระยะยาว แม้ยาจะเป็นวิธีหลักของการรักษา bipolar disorder ในปัจจุบัน แต่การรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy หรือ ECT) ก็เป็นทางเลือกในการรักษาตามแนวทางการรักษาของสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน[8] หรือการเสริมการรักษาด้วยการกระตุ้นซ้ำๆที่ศีรษะด้วยสนามแม่เหล็ก (repetitive transcranial magnetic stimulation หรือ rTMS) ก็อาจช่วยเสริมประสิทธิภาพการรักษาได้ทั้ง manic และ depressive episode[62] นอกจากนี้การให้สุขศึกษาเกี่ยวกับโรคและการรักษาแก่ผู้ป่วยและญาติ (psychoeducation) ร่วมกับการรักษาด้วยยาอาจช่วยเพิ่มความร่วมมือการรักษาของผู้ป่วยในระยะยาวและช่วยการสังเกตอาการเกิดเป็นซ้ำได้ตั้งแต่ระยะแรก[63]

เอกสารอ้างอิง

1. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. Am J Psychiatry 1998;155(5):646-52.
2. Hirschfeld RM. The role of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66(suppl 3): 3-4.
3. Ketter TA, Sachs GS, Bowden CL, Calabrese JR, Chang KD, Rasgon NL. Introduction. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 1-9.
4. Bowden CL. Atypical antipsychotic augmentation of mood stabilizer therapy in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 3:12-9.
5. Perlis RH. The role of pharmacologic treatment guidelines for bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 3:37-47.
6. Frangou S, Raymont V, Bettany D. The Maudsley bipolar disorder project. A survey of psychotropic prescribing patterns in bipolar I disorder. Bipolar Disord 2002;4(6):378-85.
7. Lloyd AJ, Harrison CL, Ferrier IN, Young AH. The pharmacological treatment of bipolar affective disorder: practice is improving but could still be better. J Psychopharmacol 2003;17(2):230-3.
8. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders, Compendium 2004. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2004,525-612.
9. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2003;17(2):149-73.
10. Keck PE, Jr. The role of second-generation antipsychotic monotherapy in the rapid control of acute bipolar mania. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 3:5-11.
11. Sokolski KN, Denson TF. Adjunctive quetiapine in bipolar patients partially responsive to lithium or valproate. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27(5):863-6.
12. Ketter TA, Wang PW, Nowakowska C, Marsh WK, Bonner J. Treatment of acute mania in bipolar disorder. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 11-55.
13. Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. Curr Med Res Opin 2005;21(6):923-34.
14. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. J Clin Psychopharmacol 2001;21(4):389-97.
15. Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. Psychopharmacology (Berl) 2001;155(2): 128-34.
16. Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. European Valproate Mania Study Group. J Clin Psychopharmacol 2000;20(2):195-203.
17. Miller DS, Yatham LN, Lam RW. Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania. J Clin Psychiatry 2001;62(12):975-80.
18. Reischies FM, Hartikainen J, Berghofer AM. Initial triple therapy of acute mania, adding lithium and valproate to neuroleptics. Pharmacopsychiatry 2002;35(6):244-6.

19. 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(1):62-9.

20. Baker RW, Brown E, Akiskal HS, Calabrese JR, Ketter TA, Schuh LM, et al. Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. Br J Psychiatry 2004;185:472-8.

21. Namjoshi MA, Risser R, Shi L, Tohen M, Breier A. Quality of life assessment in patients with bipolar disorder treated with olanzapine added to lithium or valproic acid. J Affect Disord 2004;81(3):223-9.

22. 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(7):1146-54.

23. Bowden CL, Myers JE, Grossman F, Xie Y. Risperidone in combination with mood stabilizers: a 10-week continuation phase study in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2004;65(5):707-14.

24. Ravindran A, Silverstone P, Lacroix D, van Schaick E, Vermeulen A, Alexander J. Risperidone does not affect steady-state pharmacokinetics of divalproex sodium in patients with bipolar disorder. Clin Pharmacokinet 2004;43(11):733-40.

25. 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(3):213-23.

26. 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(6):599-606.

27. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41(10):1216-23.

28. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Bera R, Yeh C, Arvanitis LA. The safety and pharmacokinetics of quetiapine when coadministered with haloperidol, risperidone, or thioridazine. J Clin Psychopharmacol 2002;22(2):121-30.

29. Keck PE, Jr., Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. Am J Psychiatry 2003;160(9):1651-8.

30. Keck PE, Jr., Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Am J Psychiatry 2003;160(4):741-8.

31. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. Am J Psychiatry 1999;156(8): 1164-9.

32. Bahk WM, Shin YC, Woo JM, Yoon BH, Lee JS, Jon DI, et al. Topiramate and divalproex in combination with risperidone for acute mania: a randomized open-label study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005;29(1):115-21.

33. Benedetti A, Lattanzi L, Pini S, Musetti L, Dell'Osso L, Cassano GB. Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. J Affect Disord 2004;79(1-3):273-7.

34. Grunze H, Langosch J, Born C, Schaub G, Walden J. Levetiracetam in the treatment of acute mania: an open add-on study with an on-off-on design. J Clin Psychiatry 2003;64(7):781-4.

35. Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. J Clin Psychiatry 1992;53(2):47-52.

36. Edwards R, Stephenson U, Flewett T. Clonazepam in acute mania: a double blind trial. Aust N Z J Psychiatry 1991;25(2): 238-42.

37. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002;59(6):530-7.

38. Sachs GS. Treatment of acute depression in bipolar disorder. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar

disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 57-110.

39. Fagiolini A, Buysse DJ, Frank E, Houck PR, Luther JF, Kupfer DJ. Tolerability of combined treatment with lithium and paroxetine in patients with bipolar disorder and depression. J Clin Psychopharmacol 2001;21(5):474-8.
40. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. J Affect Disord 2005;85(3):259-66.
41. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry 2004;161(9):1537-47.
42. Amsterdam JD, Shults J, Brunswick DJ, Hundert M. Short-term fluoxetine monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression - low manic switch rate. Bipolar Disord 2004;6(1):75-81.
43. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression--lack of manic induction. J Affect Disord 2005;87(1):121-30.
44. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry 2003;60(11):1079-88.
45. Bowden CL, Singh V. Long-term management of bipolar disorder. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 111-46.
46. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2003;60(4):392-400.
47. Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR, Thompson TR, Wilson BG, White R, et al. Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13(4):305-11.
48. Chen C, Veronese L, Yin Y. The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. Br J Clin Pharmacol 2000;50(3): 193-5.
49. Bowden CL. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. Expert Opin Pharmacother 2002;3(10):1513-9.
50. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR, Jr., Hirsch LJ. Effect of antiepileptic drug comedication on lamotrigine clearance. Arch Neurol 2005;62(9):1432-6.
51. 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(5):204-6.
52. 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(3): 95-9.
53. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1997;58(11):470-8.
54. Esparon J, Kolloori J, Naylor GJ, McHarg AM, Smith AH, Hopwood SE. Comparison of the prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium treated manic-depressive patients. Br J Psychiatry 1986;148:723-5.
55. Zarate CA, Jr., Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. Am J Psychiatry 2004;161(1):169-71.
56. Nolen WA, Bloemkolk D. Treatment of bipolar depression, a review of the literature and a suggestion for an algorithm. Neuropsychobiology 2000;42 Suppl 1:11-7.
57. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. Neuropsychopharmacology 2003;28(7):1374-82.

58. 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.

59. McIntyre RS, Konarski JZ. Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 3:28-36.

60. Lykouras L, Hatzimanolis J. Adjunctive topiramate in the maintenance treatment of bipolar disorders: an open-label study. Curr Med Res Opin 2004;20(6):843-7.

61. Vieta E, Goikolea JM, Olivares JM, Gonzalez-Pinto A, Rodriguez A, Colom F, et al. 1-year follow-up of patients treated with risperidone and topiramate for a manic episode. J Clin Psychiatry 2003;64(7):834-9.

62. Su TP, Huang CC, Wei IH. Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. J Clin Psychiatry 2005;66(7):930-7.

63. Colom F, Lam D. Psychoeducation: improving outcomes in bipolar disorder. Eur Psychiatry 2005;20(5-6):359-64.

บทที่ 14

การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า

สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย

- บทนำ
- กลไกการออกฤทธิ์
- ข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย
- ข้อห้ามสำหรับการรักษา
- การรักษา Bipolar disorder
  - การรักษาภาวะ Bipolar depression
  - การรักษาภาวะ Mania
  - การรักษาในช่วงป้องกันการกลับเป็นซ้ำ
- บทสรุป

การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า

บทนำ

การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy หรือ ECT) เป็นการรักษาอย่างหนึ่งทางจิตเวชที่มีประสิทธิภาพและได้ถูกพัฒนามาเป็นเวลานานกว่า 50 ปีแล้วโดย Ugo Cerletti และ Lucio Bini ซึ่งเป็นผู้ที่ได้เริ่มทำการรักษาผู้ป่วยเป็นด้วยไฟฟ้าเป็นครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1938 โดยอาศัยหลักการรักษาผู้ป่วยของ Von Meduna ที่นำยา pentylenetetrazol มาฉีดกระตุ้นให้ผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) เกิดอาการชักแล้วทำให้อาการทางจิตดีขึ้นและได้เรียกวิธีการรักษาแบบนี้ในระยะแรกว่า electroshock therapy[1] การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้าหรือ ECT นอกจากจะมีประสิทธิภาพสูงแล้วยังพบว่ามีความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) ผู้ป่วยโรคจิตเภท ผู้ป่วย bipolar disorder ที่อยู่ในภาวะซึมเศร้าหรือภาวะ mania แต่ในปัจจุบัน ECT ยังได้รับความนิยมค่อนข้างน้อยเนื่องจากปัญหาเรื่องความเข้าใจและเจตคติของแพทย์และผู้ป่วยที่มีต่อการรักษาด้วย ECT

ในประเทศไทยมีการสำรวจการใช้ ECT ในการบำบัดผู้ป่วยทางจิตเวชโดย Chanpattana และ Kramer[2] เมื่อปี ค.ศ. 2001 พบว่าการบำบัดด้วย ECT ส่วนใหญ่ทำในโรงเรียนแพทย์และโรงพยาบาลจิตเวช โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคจิตเภท ร้อยละ 74.3, mania ร้อยละ 8.4 และโรคซึมเศร้า ร้อยละ 7.3 การรักษานี้ใช้กระแสไฟฟ้าขนาดน้อยๆ เข้าไปกระตุ้นสมองเพื่อทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการชัก ปกติการรักษาด้วย ECT จะทำติดต่อกัน 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นจำนวน 6-10 ครั้ง ซึ่งอาจจะทำเป็น single หรือ multiple ECT โดยวาง electrodes แบบ bilateral หรือ unilateral ECT ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย[3] ได้แก่ ปัญหาเรื่องความจำและอาการหลงลืมทั้งแบบ anterograde หรือ retrograde amnesia อาการสับสน (confusion) หลังทำการบำบัด ปวดศีรษะหรือปวดกล้ามเนื้อ เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเช่น กระดูกหักนั้นพบได้น้อยในปัจจุบันจนถือได้ว่าปลอดภัยหลังจากได้รับการแก้ไขด้วยการทำ modified ECT ที่มีการให้ยาสลบและยาคลายกล้ามเนื้อก่อนการทำ ECT

กลไกการออกฤทธิ์[4]

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of Action) ของการรักษาด้วย ECT โดยศึกษาผลทางประสาทสรีรวิทยา (neurophysiological effects) จากรายงานผลการศึกษาจาก PET scan (Positron emission tomography) พบว่าในระหว่างที่เกิดการชักมีการเพิ่มขึ้นของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง มีการเพิ่มขึ้นของการเผาผลาญน้ำตาลและการใช้ออกซิเจน (glucose and oxygen metabolism) ของสมอง รวมทั้งมีการเพิ่ม permeability ของ blood-brain barrier ภายหลังการชักพบว่าเลือดที่ไปสู่สมองและการเผาผลาญน้ำตาลของสมองลดลง โดยเฉพาะในบริเวณสมองส่วน frontal lobe ซึ่งปรากฏการณ์นี้มีรายงานว่าสัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ของ ECT นอกจากนี้ ECT เองก็ทำหน้าที่เหมือนกับยากันชัก เนื่องจากการรักษาด้วยไฟฟ้าทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ seizure threshold

การศึกษาวิจัยเรื่องสารสื่อประสาทในสมองพบว่า ECTทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของตัวรับสารสื่อประสาท (neurotransmitter receptors) รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของระบบ second messenger โดย ECT มีผลต่อสารสื่อประสาทเกือบทุกระบบ เช่น เมื่อให้การรักษาด้วย ECT พบว่าจะทำให้เกิด downregulation ของ postsynaptic beta-adrenergic receptors ซึ่งคล้ายกับฤทธิ์ของยาต้านซึมเศร้า ส่วนผลของ ECT ต่อเซลล์ประสาทที่หลั่ง

สารสื่อประสาท serotonin ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน นอกจากนี้ยังมีรายงานที่พบว่าการรักษาด้วย ECT มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบสารสื่อประสาทอื่นๆ เช่น muscarinic, cholinergic และ dopaminergic ด้วย รายงานเกี่ยวกับผลของการรักษาด้วย ECT เกี่ยวกับระบบ second-messenger พบว่าส่งผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการเกิด coupling ของ G-protein ที่ receptor การทำงานของ adenylyl cyclase และ phospholipase C รวมทั้งการควบคุมการไหลเข้าสู่เซลล์ประสาทของแคลเซียม

ข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย[5]

สมาคมจิตแพทย์อเมริกันได้เสนอข้อบ่งชี้สำหรับการใช้ ECT เป็นแนวทางการรักษาอันดับแรก (first-line) ในกรณีต่อไปนี้คือ

1. เมื่อต้องการผลการตอบสนองต่อการรักษาที่รวดเร็วและแน่นอน เช่น ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการทำอันตรายต่อตนเองหรือต่อบุคคลอื่น ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการหรือผู้ป่วย catatonia
2. เมื่อการรักษาด้วยวิธีอื่นก่อให้เกิดความเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์
3. เมื่อผู้ป่วยพอใจและเลือกวิธีการรักษาด้วยไฟฟ้า

ส่วนข้อบ่งชี้อื่นๆ ที่เหมาะสมในการเลือกการรักษาแบบ ECT เช่น ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาวิธีอื่น (อาทิ การรักษาด้วยยาที่ถึงแม้จะเลือกชนิดของยาอย่างเหมาะสมในขนาดเต็มที่และยาวนานเพียงพอแล้วผู้ป่วยก็ยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา) ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยยาได้ ส่วนโรคทางจิตเวชที่ถือว่ามีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วย ECT ได้ผลดีได้แก่ โรคซึมเศร้า, ภาวะ mania, ภาวะ mixed affective state, ภาวะ catatonia, โรคจิตเภทโดยเฉพาะผู้ที่มีอาการด้านอารมณ์เด่นชัด และ schizoaffective disorder เป็นต้น

ข้อห้ามสำหรับการรักษา[1]

การรักษาด้วย ECT ไม่มีข้อห้ามที่เด็ดขาด (absolute contraindications) มีผู้ป่วยเพียงบางกรณีที่ต้องเพิ่มความระวังที่อาจจะมีความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นและควรจะได้รับการดูแลเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด เช่น ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ควรมีการเฝ้าระวังทารกในครรภ์ (fetal monitoring) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์ที่เสี่ยง (high-risk pregnancy) หรือการตั้งครรภ์ที่มีภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่เบียดบังเนื้อสมอง (space-occupying lesions) จะมีความเสี่ยงสูงขึ้นต่อการเกิดสมองบวม (brain edema) และ brain herniation จากการรักษาด้วย ECT แต่ถ้าพยาธิสภาพที่เบียดบังเนื้อสมองนั้นมีขนาดเล็กก็สามารถให้การรักษาก่อนทำการรักษาด้วยไฟฟ้าได้โดยการให้ dexamethasone และให้การรักษาควบคุมความดันที่เพิ่มสูงขึ้นในระหว่างการชักก็จะสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มของความดันภายในกะโหลกศีรษะ (increased intracerebral pressure) หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดของสมอง (cerebrovascular diseases) และโรคหลอดเลือดในสมองโป่งพอง (aneurysms) ก็มีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นขณะทำการรักษาด้วย ECT ได้เนื่องจากในขณะที่เกิดการชักจะมีการเพิ่มของการไหลของเลือดไปสู่สมองมากขึ้นซึ่งความเสี่ยงนี้สามารถลดลงได้ด้วยการดูแลควบคุมความดันของผู้ป่วยให้ดีในขณะที่ทำการรักษาด้วยไฟฟ้า ผู้ป่วยที่เพิ่งมีอาการของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (recent myocardial infarction) ก็เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการรักษาด้วย ECT แต่จะลดลงหลังจากเกิดอาการหัวใจขาดเลือดผ่านไปแล้ว 2 สัปดาห์ และความเสี่ยงจะลดลงมากภายหลัง 3 เดือนแล้ว ผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงควรได้รับการรักษาและควบคุมอาการให้ดีก่อนโดยให้ยาลดความดันก่อนที่จะทำการรักษาด้วย ECT ยา propranolol และ sublingual nitroglycerine สามารถนำมาใช้ป้องกันความเสี่ยงในผู้ป่วยเหล่านี้ขณะที่ทำการรักษาด้วย ECT ได้

การรักษา Bipolar disorder

การรักษาภาวะ Bipolar depression[1,6,7]

ECT ถือเป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้าพบว่าผู้ป่วยรายใหม่ที่มีภาวะซึมเศร้า

และไม่เคยได้รับยาต้านเศร้ามาก่อนมากกว่าร้อยละ 70 ที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย ECT จากรายงานการศึกษาแบบ meta-analysis ประสิทธิภาพของ ECT ในการบำบัดภาวะซึมเศร้าของ Pagnin และคณะ[7] พบว่า ECT มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก (placebo), ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclics, MAO inhibitors, และ SSRIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ECT ก็มักจะไม่ถูกเลือกใช้เป็นอันดับแรกในการบำบัดภาวะซึมเศร้า แต่มักจะใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาไม่ดีหรือทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาไม่ได้ ทั้งนี้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วย unipolar depression และร้อยละ 40 ของผู้ป่วย bipolar depression ที่จะตอบสนองต่อยาไม่ดี แต่จะสามารถตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย ECT ถึงร้อยละ 50-70 โดยอัตราการตอบสนองต่อ ECT ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีรายงานของ Sackeim และ Prudic[8] ที่พบว่าผู้ป่วย bipolar depresson จะตอบสนองต่อ ECT โดยเฉลี่ยประมาณครั้งที่ 6 ซึ่งรวดเร็วกว่าผู้ป่วย unipolar depression ที่จะตอบสนองโดยเฉลี่ยในครั้งที่ 7

ผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าและตอบสนองต่อการรักษาด้วย ECT ไม่ดีมักจะเป็นผู้ป่วยที่มีอาการ somatization ร่วมด้วย ผู้ป่วยสูงอายุก็จะตอบสนองต่อ ECT ได้ช้ากว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย การรักษาด้วย ECT สามารถใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าในระยะเฉียบพลันและทำให้อาการหายได้อย่างเร็ว แต่หลังจากนั้นจะไม่มีผลในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (prophylaxis) หากไม่มีการให้การรักษาต่อเนื่องในระยะยาว (long-term maintenance) ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อ ECT ได้ดีแล้วอาจจะพิจารณาให้ยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) ในระยะยาวหรือทำการรักษาด้วย ECT อย่างต่อเนื่องระยะยาวแบบ maintenance ECT

การรักษาภาวะ Mania

ประสิทธิภาพของ ECT ในการการรักษาภาวะ mania ได้ถูกยอมรับก่อนที่จะมีการนำลิเทียม (lithium) หรือยากันชักมาใช้เป็นยาทำให้อารมณ์คงที่ รายงานการวิจัยพบว่า ECT ให้ผลการรักษาที่ดีมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการใช้ลิเทียมในการรักษาผู้ป่วยในระยะ acute mania ประมาณการว่าผู้ป่วย mania ร้อยละ 80 ที่จะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย ECT9 และ ECT สามารถทำให้ผู้ป่วยมีการหายจากโรค (remission) ได้ ปกติผู้ป่วย mania ที่มักจะได้รับการรักษาด้วย ECT ในปัจจุบันมักจะเป็นผู้ป่วยที่มีอาการ mania วุ่นวาย ก้าวร้าวและอาจจะก่อความเดือดร้อนหรือเป็นอันตรายกับผู้อื่น ผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจะทำร้ายตนเอง หรือผู้ป่วยที่ไม่ต่อตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา (refractory bipolar disorder) โดย ECT อาจจะเป็นทางเลือกที่ดีในผู้ป่วยเหล่านี้อีกทั้งการรักษาด้วย ECT อาจจะได้ผลตอบสนองที่เร็วกว่าการให้ลิเทียม มีรายงานของ Small และคณะ[10] พบว่า ECT มีประสิทธิภาพเหนือกว่าลิเทียมในผู้ป่วย mixed หรือ agitated mania แต่ก็มีรายงานว่า ECT อาจทำให้เกิดอาการเปลี่ยนขั้วเป็นภาวะซึมเศร้า (depressive switching) และเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะ rapid cycling bipolar disorder[11] ได้

ถึงแม้ว่าการรักษาผู้ป่วยด้วยยาจะมีประสิทธิภาพในการรักษาทั้งในระยะที่มีอาการเฉียบพลันและในการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ แต่การรักษา ECT ยังสามารถพิจารณาใช้ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้าม (contraindications) ในการใช้ยา และผู้ที่ต้องการผลการตอบสนองของการรักษาที่รวดเร็ว มีรายงานว่าการรักษาด้วย ECT ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมซึ่งอาจจะกระตุ้นทำให้เกิดการชักเกิดได้ง่ายขึ้น (lower the seizure threshold) และทำให้เกิดการชักที่ยาวนานขึ้น (prolonged seizure) ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะสับสนภายหลังการทำ ECT เกิด cognitive disturbance ที่รุนแรง ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ modified ECT ทำให้เกิดการหยุดหายใจที่ยาวนานขึ้น (prolong apnea) และฟื้นจากการสลบช้าขึ้น ทั้งนี้มีรายงานที่ทบทวนปัญหาความปลอดภัยของการให้ลิเทียมร่วมกับการทำ ECT ยังไม่อาจมีข้อสรุปที่ชัดเจน รายงานของ American Psychological Association Committee on ECT เพียงแต่เตือนให้หลีกเลี่ยงแต่ถ้าจะต้องใช้การรักษาทั้งสองอย่างร่วมกันก็ไม่เป็นข้อห้ามและให้เฝ้าระวังในทางปฏิบัติมีผู้เสนอแนะว่าการหยุดยาลิเทียมและการรอช่วงระยะเวลาที่ร่างกายกำจัดยาออกไป (watch out) นั้น

ก็อาจจะเพิ่มความเสี่ยงในการทำให้อาการแย่ลงหรือเกิด breakthrough episode เกิดขึ้นในช่วงหลังจากหยุดการทำ ECT และรอให้ลิเทียมใหม่ก็อาจจะไม่ทันการณ์ทำให้เกิดอาการกำเริบ (relapse) ได้ Dolenc และคณะ[12] ได้เสนอแนวทางปฏิบัติไว้ว่า ในผู้ป่วยที่มีประวัติว่าตอบสนองต่อยาลิเทียมไม่ดีอยู่ก่อนก็สมควรจะหยุดลิเทียมไปก่อนทำ ECT ส่วนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้ลิเทียมให้ปรับขนาดยาให้ต่ำที่สุดเท่าที่จะยังมีประสิทธิภาพโดยการวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์หรือเปลี่ยนไปใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ในช่วงเวลาที่ทำ ECT เพียงชั่วคราวแล้วเมื่อหยุดทำ ECT แล้วจึงกลับมาใช้ลิเทียมในภายหลัง

การรักษาในช่วงป้องกันการกลับเป็นซ้ำ[5,13,14,15]

ภายหลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหรือมีภาวะอารมณ์เป็นปกติ (euthymia) แล้ว ในช่วงระยะ 6-12 สัปดาห์แรกถือเป็นการรักษาระยะต่อเนื่อง (continuation phase) หรือ early stable phase ผู้ป่วยที่หยุดทำการรักษาด้วย ECT และไม่ได้ยามีโอกาสจะเกิดอาการกำเริบได้ประมาณร้อยละ 50[16] แต่ถ้าได้รับลิเทียมหรือยาแก้ซึมเศร้าต่อก็ยังมีโอกาสที่จะมีอาการกำเริบได้ร้อยละ 20[13,14] ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย ECT อย่างต่อเนื่องหรือที่เรียกว่า continuation ECT โดยเฉพาะผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีประวัติตอบสนองไม่ดีต่อการให้ยาในระยะป้องกันการกำเริบหรือผู้ป่วยที่ต้องการเลือกการรักษาด้วย ECT มากกว่าการใช้ยา ทั้งนี้ผู้ป่วยควรจะได้รับการรักษาด้วย ECT สัปดาห์ละครั้งจำนวน 4 ครั้ง หลังจากนั้นก็เลื่อนช่วงเวลาห่างขึ้นเป็นทุก 2 สัปดาห์จำนวน 4 ครั้ง และเดือนละครั้งในที่สุด

ภายหลังจากที่ผู้ป่วยมีสภาวะอารมณ์เป็นปกติแล้ว 6 เดือนจะถือว่าเข้าสู่ช่วงระยะป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (maintenance/prophylactic phase หรือ late stabilization phase) ซึ่งการกลับเป็นซ้ำ (recurrent) สามารถป้องกันได้ด้วยการให้ยาในกลุ่มยาทำให้อารมณ์คงที่ การทำ maintenance ECT เป็นการบำบัดด้วย ECT ภายหลังการรักษาช่วงแรก 6 เดือนไปแล้ว โดยมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบภายหลังจากการหยุดการรักษาด้วย ECT หรือมีอาการกำเริบแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเหมาะสมแล้ว มีปัญหาทนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่ได้หรือผู้ป่วยที่ไม่ต้องการกินยา maintenance ECT นั้นเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำที่มีประสิทธิภาพรวมทั้งผู้ป่วย rapid cycling bipolar disorder หรือแม้แต่ผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (treatment resistant) ก็ตอบสนองได้ดี ในช่วงของการรักษาด้วย maintenance ECT ควรมีการประเมินและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ ประเมินปัญหา cognitive function ตรวจคลื่นหัวใจ และประเมินสภาวะอารมณ์เป็นระยะ และเมื่อให้การรักษาครบ 12 เดือนแล้วควรประเมินและตกลงกับผู้ป่วยเพื่อทดลองหยุดการรักษาด้วย ECT และให้รักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่ต่อ ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีอาการกำเริบหรือกลับเป็นซ้ำอยู่บ่อยๆ ควรพิจารณาให้ยาทำให้อารมณ์คงที่หรือยาเสริมอื่นๆ ร่วมกับการทำ maintenance ECT

บทสรุป

ECT นับเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาทั้งภาวะซึมเศร้าและภาวะ mania นอกจากนั้น ECT ยังสามารถป้องกันการกำเริบหรือกลับเป็นซ้ำได้ดี ECT เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาและผู้ที่มีข้อจำกัดในการให้ยา แม้ว่าการรักษาวิธีนี้พบผลข้างเคียงจากการรักษาได้บ้างแต่ก็นับว่ามีความปลอดภัยสูงถ้ามีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. Sadock BJ, Sadock VA. Electroconvulsive therapy. In: Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/ clinical psychiatry. 8th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2000, 2503-15.
2. Chanpattana W, Kramer BA. Electroconvulsive therapy practice in Thailand. J Ect 2004;20(2):94-8.
3. Squire LR. Memory functions as affected by electroconvulsive therapy. Ann N Y Acad Sci 1986;462:307-14.
4. Sadock BJ, Sadock VA. Electroconvulsive therapy. In: Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/ clinical psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 534-90.
5. Kellner CH, Pritchett JT, Beale MD, Coffey CE. Handbook of ECT. American Psychiatric Press: Washington DC; 1997, 15-33.
6. Silverstone PH, Silverstone T. A review of acute treatments for bipolar depression. Int Clin Psychopharmacol 2004;19(3): 113-24.
7. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. J Ect 2004;20(1): 13-20.
8. Sackeim HA, Prudic J. Length of the ECT course in bipolar and unipolar depression. J Ect 2005;21(3):195-7.
9. Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. Am J Psychiatry 1994;151(2):169-76.
10. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. Arch Gen Psychiatry 1988;45(8):727-32.
11. Kukopulos A, Caliari B, Tundo A, Minnai G, Floris G, Reginaldi D, et al. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. Compr Psychiatry 1983;24(3):249-58.
12. Dolenc TJ, Rasmussen KG. The safety of electroconvulsive therapy and lithium in combination: a case series and review of the literature. J Ect 2005;21(3):165-70.
13. Vaidya NA, Mahableshwarkar AR, Shahid R. Continuation and maintenance ECT in treatment-resistant bipolar disorder. J Ect 2003;19(1):10-6.
14. Sharma V, Yatham LN, Haslam DR, Silverstone PH, Parikh SV, Matte R, et al. Continuation and prophylactic treatment of bipolar disorder. Can J Psychiatry 1997;42 Suppl 2:92S-100S.
15. Tsao CI, Jain S, Gibson RH, Guedet PJ, Lehrmann JA. Maintenance ECT for recurrent medication-refractory mania. J Ect 2004;20(2):118-9.
16. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. J Clin Psychopharmacol 1990;10(2):96-104.

บทที่ 14

การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า

สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย

- บทนำ
- กลไกการออกฤทธิ์
- ข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย
- ข้อห้ามสำหรับการรักษา
- การรักษา Bipolar disorder
  - การรักษาภาวะ Bipolar depression
  - การรักษาภาวะ Mania
  - การรักษาในช่วงป้องกันการกลับเป็นซ้ำ
- บทสรุป

การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า

บทนำ

การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy หรือ ECT) เป็นการรักษาอย่างหนึ่งทางจิตเวชที่มีประสิทธิภาพและได้ถูกพัฒนามาเป็นเวลานานกว่า 50 ปีแล้วโดย Ugo Cerletti และ Lucio Bini ซึ่งเป็นผู้ที่ได้เริ่มทำการรักษาผู้ป่วยเป็นด้วยไฟฟ้าเป็นครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1938 โดยอาศัยหลักการรักษาผู้ป่วยของ Von Meduna ที่นำยา pentylenetetrazol มาฉีดกระตุ้นให้ผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) เกิดอาการชักแล้วทำให้อาการทางจิตดีขึ้นและได้เรียกวิธีการรักษาแบบนี้ในระยะแรกว่า electroshock therapy[1] การบำบัดด้วยการกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้าหรือ ECT นอกจากจะมีประสิทธิภาพสูงแล้วยังพบว่ามีความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) ผู้ป่วยโรคจิตเภท ผู้ป่วย bipolar disorder ที่อยู่ในภาวะซึมเศร้าหรือภาวะ mania แต่ในปัจจุบัน ECT ยังได้รับความนิยมค่อนข้างน้อยเนื่องจากปัญหาเรื่องความเข้าใจและเจตคติของแพทย์และผู้ป่วยที่มีต่อการรักษาด้วย ECT

ในประเทศไทยมีการสำรวจการใช้ ECT ในการบำบัดผู้ป่วยทางจิตเวชโดย Chanpattana และ Kramer[2] เมื่อปี ค.ศ. 2001 พบว่าการบำบัดด้วย ECT ส่วนใหญ่ทำในโรงเรียนแพทย์และโรงพยาบาลจิตเวช โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคจิตเภท ร้อยละ 74.3, mania ร้อยละ 8.4 และโรคซึมเศร้า ร้อยละ 7.3 การรักษานี้ใช้กระแสไฟฟ้าขนาดน้อยๆ เข้าไปกระตุ้นสมองเพื่อทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการชัก ปกติการรักษาด้วย ECT จะทำติดต่อกัน 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นจำนวน 6-10 ครั้ง ซึ่งอาจจะทำเป็น single หรือ multiple ECT โดยวาง electrodes แบบ bilateral หรือ unilateral ECT ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย[3] ได้แก่ ปัญหาเรื่องความจำและอาการหลงลืมทั้งแบบ anterograde หรือ retrograde amnesia อาการสับสน (confusion) หลังทำการบำบัด ปวดศีรษะหรือปวดกล้ามเนื้อ เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเช่น กระดูกหักนั้นพบได้น้อยในปัจจุบันจนถือได้ว่าปลอดภัยหลังจากได้รับการแก้ไขด้วยการทำ modified ECT ที่มีการให้ยาสลบและยาคลายกล้ามเนื้อก่อนการทำ ECT

กลไกการออกฤทธิ์[4]

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of Action) ของการรักษาด้วย ECT โดยศึกษาผลทางประสาทสรีรวิทยา (neurophysiological effects) จากรายงานผลการศึกษาจาก PET scan (Positron emission tomography) พบว่าในระหว่างที่เกิดการชักมีการเพิ่มขึ้นของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง มีการเพิ่มขึ้นของการเผาผลาญน้ำตาลและการใช้ออกซิเจน (glucose and oxygen metabolism) ของสมอง รวมทั้งมีการเพิ่ม permeability ของ blood-brain barrier ภายหลังการชักพบว่าเลือดที่ไปสู่สมองและการเผาผลาญน้ำตาลของสมองลดลง โดยเฉพาะในบริเวณสมองส่วน frontal lobe ซึ่งปรากฏการณ์นี้มีรายงานว่าสัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ของ ECT นอกจากนี้ ECT เองก็ทำหน้าที่เหมือนกับยากันชัก เนื่องจากการรักษาด้วยไฟฟ้าทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ seizure threshold

การศึกษาวิจัยเรื่องสารสื่อประสาทในสมองพบว่า ECTทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของตัวรับสารสื่อประสาท (neurotransmitter receptors) รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของระบบ second messenger โดย ECT มีผลต่อสารสื่อประสาทเกือบทุกระบบ เช่น เมื่อให้การรักษาด้วย ECT พบว่าจะทำให้เกิด downregulation ของ postsynaptic beta-adrenergic receptors ซึ่งคล้ายกับฤทธิ์ของยาต้านซึมเศร้า ส่วนผลของ ECT ต่อเซลล์ประสาทที่หลั่ง

สารสื่อประสาท serotonin ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน นอกจากนี้ยังมีรายงานที่พบว่าการรักษาด้วย ECT มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบสารสื่อประสาทอื่นๆ เช่น muscarinic, cholinergic และ dopaminergic ด้วย รายงานเกี่ยวกับผลของการรักษาด้วย ECT เกี่ยวกับระบบ second-messenger พบว่าส่งผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการเกิด coupling ของ G-protein ที่ receptor การทำงานของ adenylyl cyclase และ phospholipase C รวมทั้งการควบคุมการไหลเข้าสู่เซลล์ประสาทของแคลเซียม

ข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย[5]

สมาคมจิตแพทย์อเมริกันได้เสนอข้อบ่งชี้สำหรับการใช้ ECT เป็นแนวทางการรักษาอันดับแรก (first-line) ในกรณีต่อไปนี้คือ

1. เมื่อต้องการผลการตอบสนองต่อการรักษาที่รวดเร็วและแน่นอน เช่น ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการทำอันตรายต่อตนเองหรือต่อบุคคลอื่น ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการหรือผู้ป่วย catatonia
2. เมื่อการรักษาด้วยวิธีอื่นก่อให้เกิดความเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์
3. เมื่อผู้ป่วยพอใจและเลือกวิธีการรักษาด้วยไฟฟ้า

ส่วนข้อบ่งชี้อื่นๆ ที่เหมาะสมในการเลือกการรักษาแบบ ECT เช่น ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาวิธีอื่น (อาทิ การรักษาด้วยยาที่ถึงแม้จะเลือกชนิดของยาอย่างเหมาะสมในขนาดเต็มที่และยาวนานเพียงพอแล้วผู้ป่วยก็ยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา) ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยยาได้ ส่วนโรคทางจิตเวชที่ถือว่ามีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วย ECT ได้ผลดีได้แก่ โรคซึมเศร้า, ภาวะ mania, ภาวะ mixed affective state, ภาวะ catatonia, โรคจิตเภทโดยเฉพาะผู้ที่มีอาการด้านอารมณ์เด่นชัด และ schizoaffective disorder เป็นต้น

ข้อห้ามสำหรับการรักษา[1]

การรักษาด้วย ECT ไม่มีข้อห้ามที่เด็ดขาด (absolute contraindications) มีผู้ป่วยเพียงบางกรณีที่ต้องเพิ่มความระวังที่อาจจะมีความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นและควรจะได้รับการดูแลเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด เช่น ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ควรมีการเฝ้าระวังทารกในครรภ์ (fetal monitoring) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์ที่เสี่ยง (high-risk pregnancy) หรือการตั้งครรภ์ที่มีภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่เบียดบังเนื้อสมอง (space-occupying lesions) จะมีความเสี่ยงสูงขึ้นต่อการเกิดสมองบวม (brain edema) และ brain herniation จากการรักษาด้วย ECT แต่ถ้าพยาธิสภาพที่เบียดบังเนื้อสมองนั้นมีขนาดเล็กก็สามารถให้การรักษาก่อนทำการรักษาด้วยไฟฟ้าได้โดยการให้ dexamethasone และให้การรักษาควบคุมความดันที่เพิ่มสูงขึ้นในระหว่างการชักก็จะสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มของความดันภายในกะโหลกศีรษะ (increased intracerebral pressure) หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดของสมอง (cerebrovascular diseases) และโรคหลอดเลือดในสมองโป่งพอง (aneurysms) ก็มีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นขณะทำการรักษาด้วย ECT ได้เนื่องจากในขณะที่เกิดการชักจะมีการเพิ่มของการไหลของเลือดไปสู่สมองมากขึ้นซึ่งความเสี่ยงนี้สามารถลดลงได้ด้วยการดูแลควบคุมความดันของผู้ป่วยให้ดีในขณะที่ทำการรักษาด้วยไฟฟ้า ผู้ป่วยที่เพิ่งมีอาการของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (recent myocardial infarction) ก็เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการรักษาด้วย ECT แต่จะลดลงหลังจากเกิดอาการหัวใจขาดเลือดผ่านไปแล้ว 2 สัปดาห์ และความเสี่ยงจะลดลงมากภายหลัง 3 เดือนแล้ว ผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงควรได้รับการรักษาและควบคุมอาการให้ดีก่อนโดยให้ยาลดความดันก่อนที่จะทำการรักษาด้วย ECT ยา propranolol และ sublingual nitroglycerine สามารถนำมาใช้ป้องกันความเสี่ยงในผู้ป่วยเหล่านี้ขณะที่ทำการรักษาด้วย ECT ได้

การรักษา Bipolar disorder

การรักษาภาวะ Bipolar depression[1,6,7]

ECT ถือเป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้าพบว่าผู้ป่วยรายใหม่ที่มีภาวะซึมเศร้า

และไม่เคยได้รับยาต้านเศร้ามาก่อนมากกว่าร้อยละ 70 ที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย ECT จากรายงานการศึกษาแบบ meta-analysis ประสิทธิภาพของ ECT ในการบำบัดภาวะซึมเศร้าของ Pagnin และคณะ[7] พบว่า ECT มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก (placebo), ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclics, MAO inhibitors, และ SSRIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ECT ก็มักจะไม่ถูกเลือกใช้เป็นอันดับแรกในการบำบัดภาวะซึมเศร้า แต่มักจะใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาไม่ดีหรือทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาไม่ได้ ทั้งนี้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วย unipolar depression และร้อยละ 40 ของผู้ป่วย bipolar depression ที่จะตอบสนองต่อยาไม่ดี แต่จะสามารถตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย ECT ถึงร้อยละ 50-70 โดยอัตราการตอบสนองต่อ ECT ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีรายงานของ Sackeim และ Prudic[8] ที่พบว่าผู้ป่วย bipolar depresson จะตอบสนองต่อ ECT โดยเฉลี่ยประมาณครั้งที่ 6 ซึ่งรวดเร็วกว่าผู้ป่วย unipolar depression ที่จะตอบสนองโดยเฉลี่ยในครั้งที่ 7

ผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าและตอบสนองต่อการรักษาด้วย ECT ไม่ดีมักจะเป็นผู้ป่วยที่มีอาการ somatization ร่วมด้วย ผู้ป่วยสูงอายุก็จะตอบสนองต่อ ECT ได้ช้ากว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย การรักษาด้วย ECT สามารถใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าในระยะเฉียบพลันและทำให้อาการหายได้อย่างเร็ว แต่หลังจากนั้นจะไม่มีผลในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (prophylaxis) หากไม่มีการให้การรักษาต่อเนื่องในระยะยาว (long-term maintenance) ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อ ECT ได้ดีแล้วอาจจะพิจารณาให้ยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) ในระยะยาวหรือทำการรักษาด้วย ECT อย่างต่อเนื่องระยะยาวแบบ maintenance ECT

การรักษาภาวะ Mania

ประสิทธิภาพของ ECT ในการการรักษาภาวะ mania ได้ถูกยอมรับก่อนที่จะมีการนำลิเทียม (lithium) หรือยากันชักมาใช้เป็นยาทำให้อารมณ์คงที่ รายงานการวิจัยพบว่า ECT ให้ผลการรักษาที่ดีมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการใช้ลิเทียมในการรักษาผู้ป่วยในระยะ acute mania ประมาณการว่าผู้ป่วย mania ร้อยละ 80 ที่จะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย ECT9 และ ECT สามารถทำให้ผู้ป่วยมีการหายจากโรค (remission) ได้ ปกติผู้ป่วย mania ที่มักจะได้รับการรักษาด้วย ECT ในปัจจุบันมักจะเป็นผู้ป่วยที่มีอาการ mania วุ่นวาย ก้าวร้าวและอาจจะก่อความเดือดร้อนหรือเป็นอันตรายกับผู้อื่น ผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจะทำร้ายตนเอง หรือผู้ป่วยที่ไม่ต่อตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา (refractory bipolar disorder) โดย ECT อาจจะเป็นทางเลือกที่ดีในผู้ป่วยเหล่านี้อีกทั้งการรักษาด้วย ECT อาจจะได้ผลตอบสนองที่เร็วกว่าการให้ลิเทียม มีรายงานของ Small และคณะ[10] พบว่า ECT มีประสิทธิภาพเหนือกว่าลิเทียมในผู้ป่วย mixed หรือ agitated mania แต่ก็มีรายงานว่า ECT อาจทำให้เกิดอาการเปลี่ยนขั้วเป็นภาวะซึมเศร้า (depressive switching) และเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะ rapid cycling bipolar disorder[11] ได้

ถึงแม้ว่าการรักษาผู้ป่วยด้วยยาจะมีประสิทธิภาพในการรักษาทั้งในระยะที่มีอาการเฉียบพลันและในการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ แต่การรักษา ECT ยังสามารถพิจารณาใช้ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้าม (contraindications) ในการใช้ยา และผู้ที่ต้องการผลการตอบสนองของการรักษาที่รวดเร็ว มีรายงานว่าการรักษาด้วย ECT ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมซึ่งอาจจะกระตุ้นทำให้เกิดการชักเกิดได้ง่ายขึ้น (lower the seizure threshold) และทำให้เกิดการชักที่ยาวนานขึ้น (prolonged seizure) ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะสับสนภายหลังการทำ ECT เกิด cognitive disturbance ที่รุนแรง ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ modified ECT ทำให้เกิดการหยุดหายใจที่ยาวนานขึ้น (prolong apnea) และฟื้นจากการสลบช้าขึ้น ทั้งนี้มีรายงานที่ทบทวนปัญหาความปลอดภัยของการให้ลิเทียมร่วมกับการทำ ECT ยังไม่อาจมีข้อสรุปที่ชัดเจน รายงานของ American Psychological Association Committee on ECT เพียงแต่เตือนให้หลีกเลี่ยงแต่ถ้าจะต้องใช้การรักษาทั้งสองอย่างร่วมกันก็ไม่เป็นข้อห้ามและให้เฝ้าระวังในทางปฏิบัติมีผู้เสนอแนะว่าการหยุดยาลิเทียมและการรอช่วงระยะเวลาที่ร่างกายกำจัดยาออกไป (watch out) นั้น

ก็อาจจะเพิ่มความเสี่ยงในการทำให้อาการแย่ลงหรือเกิด breakthrough episode เกิดขึ้นในช่วงหลังจากหยุดการทำ ECT และรอให้ลิเทียมใหม่ก็อาจจะไม่ทันการณ์ทำให้เกิดอาการกำเริบ (relapse) ได้ Dolenc และคณะ[12] ได้เสนอแนวทางปฏิบัติไว้ว่า ในผู้ป่วยที่มีประวัติว่าตอบสนองต่อยาลิเทียมไม่ดีอยู่ก่อนก็สมควรจะหยุดลิเทียมไปก่อนทำ ECT ส่วนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้ลิเทียมให้ปรับขนาดยาให้ต่ำที่สุดเท่าที่จะยังมีประสิทธิภาพโดยการวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์หรือเปลี่ยนไปใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ในช่วงเวลาที่ทำ ECT เพียงชั่วคราวแล้วเมื่อหยุดทำ ECT แล้วจึงกลับมาใช้ลิเทียมในภายหลัง

การรักษาในช่วงป้องกันการกลับเป็นซ้ำ[5,13,14,15]

ภายหลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหรือมีภาวะอารมณ์เป็นปกติ (euthymia) แล้ว ในช่วงระยะ 6-12 สัปดาห์แรกถือเป็นการรักษาระยะต่อเนื่อง (continuation phase) หรือ early stable phase ผู้ป่วยที่หยุดทำการรักษาด้วย ECT และไม่ได้ยามีโอกาสจะเกิดอาการกำเริบได้ประมาณร้อยละ 50[16] แต่ถ้าได้รับลิเทียมหรือยาแก้ซึมเศร้าต่อก็ยังมีโอกาสที่จะมีอาการกำเริบได้ร้อยละ 20[13,14] ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย ECT อย่างต่อเนื่องหรือที่เรียกว่า continuation ECT โดยเฉพาะผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีประวัติตอบสนองไม่ดีต่อการให้ยาในระยะป้องกันการกำเริบหรือผู้ป่วยที่ต้องการเลือกการรักษาด้วย ECT มากกว่าการใช้ยา ทั้งนี้ผู้ป่วยควรจะได้รับการรักษาด้วย ECT สัปดาห์ละครั้งจำนวน 4 ครั้ง หลังจากนั้นก็เลื่อนช่วงเวลาห่างขึ้นเป็นทุก 2 สัปดาห์จำนวน 4 ครั้ง และเดือนละครั้งในที่สุด

ภายหลังจากที่ผู้ป่วยมีสภาวะอารมณ์เป็นปกติแล้ว 6 เดือนจะถือว่าเข้าสู่ช่วงระยะป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (maintenance/prophylactic phase หรือ late stabilization phase) ซึ่งการกลับเป็นซ้ำ (recurrent) สามารถป้องกันได้ด้วยการให้ยาในกลุ่มยาทำให้อารมณ์คงที่ การทำ maintenance ECT เป็นการบำบัดด้วย ECT ภายหลังการรักษาช่วงแรก 6 เดือนไปแล้ว โดยมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบภายหลังจากการหยุดการรักษาด้วย ECT หรือมีอาการกำเริบแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเหมาะสมแล้ว มีปัญหาทนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่ได้หรือผู้ป่วยที่ไม่ต้องการกินยา maintenance ECT นั้นเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำที่มีประสิทธิภาพรวมทั้งผู้ป่วย rapid cycling bipolar disorder หรือแม้แต่ผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (treatment resistant) ก็ตอบสนองได้ดี ในช่วงของการรักษาด้วย maintenance ECT ควรมีการประเมินและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ ประเมินปัญหา cognitive function ตรวจคลื่นหัวใจ และประเมินสภาวะอารมณ์เป็นระยะ และเมื่อให้การรักษาครบ 12 เดือนแล้วควรประเมินและตกลงกับผู้ป่วยเพื่อทดลองหยุดการรักษาด้วย ECT และให้รักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่ต่อ ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีอาการกำเริบหรือกลับเป็นซ้ำอยู่บ่อยๆ ควรพิจารณาให้ยาทำให้อารมณ์คงที่หรือยาเสริมอื่นๆ ร่วมกับการทำ maintenance ECT

บทสรุป

ECT นับเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาทั้งภาวะซึมเศร้าและภาวะ mania นอกจากนั้น ECT ยังสามารถป้องกันการกำเริบหรือกลับเป็นซ้ำได้ดี ECT เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาและผู้ที่มีข้อจำกัดในการให้ยา แม้ว่าการรักษาวิธีนี้พบผลข้างเคียงจากการรักษาได้บ้างแต่ก็นับว่ามีความปลอดภัยสูงถ้ามีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. Sadock BJ, Sadock VA. Electroconvulsive therapy. In: Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/ clinical psychiatry. 8th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2000, 2503-15.
2. Chanpattana W, Kramer BA. Electroconvulsive therapy practice in Thailand. J Ect 2004;20(2):94-8.
3. Squire LR. Memory functions as affected by electroconvulsive therapy. Ann N Y Acad Sci 1986;462:307-14.
4. Sadock BJ, Sadock VA. Electroconvulsive therapy. In: Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/ clinical psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 534-90.
5. Kellner CH, Pritchett JT, Beale MD, Coffey CE. Handbook of ECT. American Psychiatric Press: Washington DC; 1997, 15-33.
6. Silverstone PH, Silverstone T. A review of acute treatments for bipolar depression. Int Clin Psychopharmacol 2004;19(3): 113-24.
7. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. J Ect 2004;20(1): 13-20.
8. Sackeim HA, Prudic J. Length of the ECT course in bipolar and unipolar depression. J Ect 2005;21(3):195-7.
9. Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. Am J Psychiatry 1994;151(2):169-76.
10. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. Arch Gen Psychiatry 1988;45(8):727-32.
11. Kukopulos A, Caliari B, Tundo A, Minnai G, Floris G, Reginaldi D, et al. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. Compr Psychiatry 1983;24(3):249-58.
12. Dolenc TJ, Rasmussen KG. The safety of electroconvulsive therapy and lithium in combination: a case series and review of the literature. J Ect 2005;21(3):165-70.
13. Vaidya NA, Mahableshwarkar AR, Shahid R. Continuation and maintenance ECT in treatment-resistant bipolar disorder. J Ect 2003;19(1):10-6.
14. Sharma V, Yatham LN, Haslam DR, Silverstone PH, Parikh SV, Matte R, et al. Continuation and prophylactic treatment of bipolar disorder. Can J Psychiatry 1997;42 Suppl 2:92S-100S.
15. Tsao CI, Jain S, Gibson RH, Guedet PJ, Lehrmann JA. Maintenance ECT for recurrent medication-refractory mania. J Ect 2004;20(2):118-9.
16. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. J Clin Psychopharmacol 1990;10(2):96-104.

บทที่ 16

จิตบำบัดใน Bipolar disorder

วรลักษณา ธีราโมกข์
ธวัชชัย ลีฬหานาจ

- บทนำ
- สาเหตุที่การทำจิตบำบัดถูกมองข้าม
- สาระสำคัญของการทำจิตบำบัดใน Bipolar disorder
- Cognitive therapy
  - ประสิทธิภาพของ Cognitive therapy
  - เป้าหมายของ Cognitive therapy
  - บทบาทของผู้บำบัด
  - การคัดเลือกผู้ป่วย
  - ขั้นตอนของ Cognitive therapy
  - แนวทางการทำ Cognitive therapy
  - เทคนิคการชี้แนะให้ผู้ป่วยทราบถึง Cognitive distortions
- Family-Focused Therapy
  - องค์ประกอบของ FFT
  - เป้าหมายของการรักษา
  - ประสิทธิภาพของ FFT
  - หลักคิดของ FFT
  - ประเด็นที่ใช้ในการบำบัด
  - ทักษะพื้นฐานของ FFT

- Interpersonal and Social Rhythm Therapy
  - หลักคิดของ IPSRT
  - เป้าหมายของการรักษา
  - ประสิทธิภาพของ IPSRT
  - แนวทางการบำบัดด้วย IPSRT
- แนวทางการเลือกใช้จิตบำบัด
- บทสรุป

จิตบำบัดใน Bipolar disorder

บทนำ

ขณะที่มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องสำหรับยาสำหรับใช้ในการรักษา bipolar disorder แต่ยังคงมีผู้ป่วยจำนวนมากที่อาการป่วยไม่สามารถหายเป็นปกติเมื่อการรักษาโรคนั้นใช้ยาเพียงอย่างเดียว สาเหตุอาจเนื่องจากผู้ป่วยทนต่อยาที่กินได้ไม่ดี เคยเกิดอาการข้างเคียงของยาหรืออาจเนื่องจากสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ผูกติดกับการรักษา (non-adherent) การใช้ยาเพียงอย่างเดียวไม่ได้ช่วยให้ผู้ป่วยเกิดทักษะในการเรียนรู้ที่จะจัดการกับความเครียดต่างๆ ที่เกิดขึ้นซึ่งความเครียดอาจเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดอาการป่วย[1] ดังนั้นการรักษาทางจิตสังคม (psychosocial interventions) จึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อที่ช่วยให้การรักษา bipolar disorder เป็นไปอย่างครอบคลุมในทุกด้าน[2] แม้ว่ามีการศึกษาประสิทธิภาพของการทำจิตบำบัดมาหลายสิบปี แต่การศึกษาด้วยระเบียบวิธีวิจัยที่ถูกต้องกลับเริ่มมีเมื่อไม่กี่ปีมานี้เอง การรักษาทางจิตสังคมที่มีข้อมูลสนับสนุนและเป็นที่ยอมรับในการรักษาได้แก่ psychoeducation และการทำจิตบำบัด (psychotherapy)

ในบทนี้จะได้กล่าวถึงการทำจิตบำบัดที่นิยมใช้ในการรักษา bipolar disorder ซึ่งเป็นจิตบำบัดรายบุคคล (individual therapy) ได้แก่ cognitive therapy (CT)[3], family-focused therapy (FFT)[4], และ interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT)[5] ส่วนการทำกลุ่มบำบัด (group therapy) ซึ่งมีอยู่หลายรูปแบบและมีประสิทธิภาพในการรักษาเช่นกันจะไม่ขอกล่าวในที่นี้

สาเหตุที่การทำจิตบำบัดถูกมองข้าม

เหตุผลที่ทำให้จิตบำบัดถูกละเลยไปในกลุ่มผู้ป่วย bipolar disorder อาจเป็นเพราะความชัดเจนของหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่สนับสนุนว่า bipolar disorder เป็นโรคทางพันธุกรรม และมีปัจจัยทางชีวภาพเป็นสาเหตุเกี่ยวข้องอย่างชัดเจน นอกจากนี้ bipolar disorder ยังเป็นโรคที่มีช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการหายเป็นปกติกลับมามีความสามารถในการทำงาน การดำรงชีพได้เช่นเดียวกับคนทั่วไป ทำให้บางครั้งเกิดความเข้าใจผิดว่าผู้ป่วยทุกรายจะมีช่วงเวลาที่หายดีเป็นปกติ (full inter-episode recovery) นอกจากนี้ การที่จิตแพทย์มักมองว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทและผู้ป่วย bipolar disorder เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ขาดความเข้าใจในการดูแลหรือสำรวจสภาพจิตใจของตนเอง ทำให้จิตบำบัดถูกละเลยในผู้ป่วย bipolar disorder เช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคจิตเภท[6,7] ดังที่ Frieda Fromm-Reichman เคยกล่าวไว้ในปี 1949 ถึงความไม่สะดวกใจของจิตแพทย์ในการทำจิตบำบัดผู้ป่วย manic-depressive[8]

อย่างไรก็ตาม ในช่วงเวลา 20 ปีที่ผ่านมา มุมมองต่างๆ ได้เปลี่ยนไปมาก มีการยอมรับรูปแบบของ stress-vulnerability model มากขึ้น นั่นคือ มีการยอมรับถึงปัจจัยต่างๆ ที่ทำให้เกิดการเจ็บป่วยทางจิตเวช อันประกอบด้วยปัจจัยทางชีวภาพ จิตใจ สังคม และสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะอย่างยิ่งการมองสภาวะ cognitive vulnerability ในผู้ป่วย bipolar disorder[9] จึงนำมาซึ่งการทำจิตบำบัดแบบ CT ในผู้ป่วย bipolar disorder

สาระสำคัญของการทำจิตบำบัดใน Bipolar disorder

ดังกล่าวข้างต้นแล้วว่าการทำจิตบำบัดมีหลายรูปแบบและหลายวิธี อย่างไรก็ตามทุกรูปแบบและทุกวิธีล้วนแต่มีสาระสำคัญที่คล้ายคลึงกันเพียงแต่จะมีการใช้มากน้อยต่างกันตามรายละเอียดของแต่ละวิธีเท่านั้นเอง สาระสำคัญของการทำจิตบำบัดมีหลายประการ คือ[7,10]

1. สนับสนุนให้ผู้ป่วยเกิดการปรับตัวต่อโรคและต่อการรักษา

2. ช่วยให้ผู้ป่วยผูกติดกับยาซึ่งใช้ในการรักษามากขึ้น (enhance medication adherence)

3. เพิ่มความภาคภูมิใจในตนเอง (self-esteem) และภาพลักษณ์แห่งตน (self-image)

4. ลดพฤติกรรมที่ไม่เหมาะสมหรือพฤติกรรมเสี่ยงต่างๆ รวมทั้งการฆ่าตัวตาย

5. ตระหนักและปรับเปลี่ยนปัจจัยทางชีวจิตสังคม (bio-psycho-social) ที่ส่งผลให้ผู้ป่วยสูญเสียสมดุล (destabilize) ของอารมณ์และการปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน

6. ช่วยให้ผู้ป่วยเกิดความตระหนักและจัดการกับความเครียดทางจิตสังคม (psychosocial stressors) และปัญหาระหว่างบุคคล (interpersonal problems) ซึ่งรวมถึงบุคคลภายในครอบครัวด้วย

7. สอนผู้ป่วยให้รู้ถึงวิธีในการจัดการกับอาการซึมเศร้า อาการ hypomania รวมทั้งปัญหาต่างๆ ทาง cognition และพฤติกรรม

8. สอนให้ผู้ป่วยตระหนักถึงอาการระยะเริ่มแรกของกลับเป็นซ้ำของโรคและพัฒนาเทคนิคที่มีประสิทธิภาพในการจัดการ

9. ลดอาการของโรคหลงเหลืออยู่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการซึมเศร้า (residual depressive symptoms)

10. พิสูจน์ทราบทัศนคติและความเชื่อของผู้ป่วยเกี่ยวกับโรคและการรักษาว่าเป็นอย่างไร และปรับเปลี่ยนให้เหมาะสม

11. พัฒนาการดูแลตนเองโดยผ่านการมอบหมายการบ้านเพื่อกลับไปฝึกปฏิบัติ

Cognitive therapy

ประสิทธิภาพของ Cognitive therapy

ดังได้กล่าวแล้วว่า ข้อมูลที่แสดงถึงประสิทธิภาพของการทำจิตบำบัดในการใช้รักษาผู้ป่วยร่วมกับยาเพิ่งจะมีเพิ่มมากขึ้นเมื่อไม่กี่ปีมานี้เอง Lam และคณะ[11] ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการทำจิตบำบัดด้วยวิธี CT เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ในผู้ป่วย bipolar disorder จำนวน 103 รายโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ mood stabilizer) ร่วมกับการทำ CT (N=52) กับกลุ่มที่ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่แต่ไม่ได้รับการทำ CT (N=51) ทำการติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำจิตบำบัดร่วมด้วยมีอัตราการป่วยและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการทำจิตบำบัดร่วมด้วยมีอัตราการกลับเป็นซ้ำในระยะเวลา 1 ปีร้อยละ 44 ขณะที่กลุ่มควบคุมมีการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 75 นอกจากนี้ระยะเวลาในการเจ็บป่วยของกลุ่มควบคุมนานถึง 88 วัน ส่วนกลุ่มที่ได้รับการทำจิตบำบัดมีระยะเวลาการเจ็บป่วยน้อยกว่าคือ 27 วันหรือน้อยกว่าถึง 3 เท่า สำหรับการกลับเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลพบว่า การทำจิตบำบัดช่วยให้ผู้ป่วย bipolar disorder กลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลน้อยลงถึงครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 15 ของกลุ่มที่ได้รับการทำจิตบำบัดเทียบกับร้อยละ 33 ของกลุ่มควบคุม) อย่างไรก็ตาม การทำจิตบำบัดไม่สามารถช่วยลดอัตราการนัดหมายที่แผนกผู้ป่วยนอกหรือเลื่อนระยะเวลานัดให้นานขึ้น ส่วนเรื่องการใช้ยานั้นทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างกันของลักษณะยา จำนวนยาหรือชนิดของยา สำหรับความร่วมมือในการกินยาพบว่าการทำจิตบำบัดมีผลต่อความร่วมมือในการกินยาอย่างมีนัยสำคัญ โดยร้อยละ 93 ของกลุ่มที่ได้รับการทำจิตบำบัดมีระดับของลิเทียม (lithium) ในเลือดได้ตามเกณฑ์มาตรฐาน ขณะที่กลุ่มควบคุมมีเพียงร้อยละ 78 และเมื่อพิจารณาเฉพาะหลัง 6 เดือนไปแล้วพบว่ากลุ่มควบคุมมีระดับของลิเทียมในเลือดได้ตามเกณฑ์มาตรฐานเหลือเพียงร้อยละ 67 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับการทำจิตบำบัดมีสูงถึงร้อยละ 88

จากการติดตามผู้ป่วยต่อไปอีก 18 เดือนรวมเป็น 30 เดือนพบว่า กลุ่มที่ได้รับจิตบำบัดยังคงมีการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่ากลุ่มควบคุม แต่หากคิดเฉพาะการกลับเป็นซ้ำในช่วง 18 เดือนพบว่าไม่แตกต่างกัน ดังนั้นประสิทธิภาพของจิตบำบัดในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำจึงมีความเด่นชัดมากกว่าในปีแรก นอกจากนี้หากพิจารณาถึงระยะเวลาการเจ็บป่วยด้วย mood episodes ไม่ว่าจะเป็น manic หรือ depressive episode พบว่ากลุ่มที่ได้รับการทำจิตบำบัดมีระยะเวลาการเจ็บป่วยน้อยกว่ากลุ่มควบคุมถึง 110 วันจากจำนวน 900 วัน และ

น้อยกว่าเป็นเวลา 54 วันเมื่อคิดจากระยะเวลา 18 เดือนหลังที่ติดตามการรักษา[12] และเมื่อพิจารณาถึงความคุ้มค่า (cost-effectiveness) แล้วพบว่าการทำจิตบำบัดร่วมกับการใช้ยา แม้จะต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มมากขึ้นในการทำจิตบำบัด แต่กลับคุ้มค่ามากกว่าเนื่องจากการลดลงของค่าใช้จ่ายต่างๆ อันเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของโรคและการมีระยะเวลาการเจ็บป่วยที่ลดลง[13]

Ball และคณะ[14] ศึกษาเปรียบเทียบ CT กับการให้การรักษาตามปกติ (treatment as usual, TAU) ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder (N=52) ที่มีอารมณ์ปกติ (euthymia) อารมณ์ซึมเศร้าเล็กน้อย หรือมีอารมณ์เป็น hypomania โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ ทำการติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือนและ 1 ปี ผลการศึกษาพบว่า หลังการรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน กลุ่มที่ได้รับ CT (N=25) มีการกลับเป็นซ้ำของ manic, hypomanic, mixed, หรือ depressive episode ร้อยละ 20 ขณะที่กลุ่ม TAU มีการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 33.3 แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำของ mood episodes ทั้ง 2 กลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์เฉพาะระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำของ depressive episode พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CT มีแนวโน้มในการกลับเป็นซ้ำนานกว่ากลุ่ม TAU (p=0.06) เมื่อติดตามการรักษาครบระยะเวลา 12 เดือนพบว่า ระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำของ depressive episode ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (p=0.36) แต่กลุ่มที่ได้รับ CT มีแนวโน้มของค่าคะแนน Young Mania Rating Scale (YMRS) และค่าคะแนน Self-Control Behavior Schedule (SCBS) ดีกว่ากลุ่ม TAU (p=0.08 สำหรับ YMRS, และ p=0.08 สำหรับ SCBS)

จะเห็นว่าการทำ CT ช่วยให้ผู้ป่วยเพิ่มทักษะในการปรับตัวกับการเจ็บป่วยทั้งในช่วง manic episode และ depressive episode ได้ดีขึ้น จึงเป็นเสมือนปัจจัยสำคัญที่ช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำ และลดการกลับเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล นอกจากนี้การทำจิตบำบัดยังสามารถดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าในขั้นปานกลางได้เป็นอย่างดีเช่นกัน จึงอาจสรุปได้ว่า การทำ CT ร่วมกับการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ย่อมมีผลดีกว่าการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว

Cognitive model

cognitive model ที่เป็นต้นแบบของ Aaron Beck[15] เสนอว่า อารมณ์ซึมเศร้าถูกทำให้เป็นมากขึ้นจากการมีรูปแบบความคิดที่ส่งผลให้อารมณ์นั้นมีมากขึ้น ตัวอย่างเช่น เมื่อคนเราเกิดอารมณ์ซึมเศร้า เขาเหล่านั้นจะมองตนเอง (self) มองโลก (world) และมองอนาคต (future) ในแง่มุมที่เป็นลบมากขึ้น หรือที่เรียกว่า “negative cognitive triad” ด้วยเหตุนี้ ผู้ที่มีอารมณ์ซึมเศร้าจึงมีแนวโน้มที่จะด่วนสรุปเรื่องราวต่างๆ ในแง่มุมที่เป็นลบ (negative conclusions), overgeneralise, มองสิ่งต่างๆ เป็นแบบมี (ใช่) ทั้งหมดกับไม่มี (ไม่ใช่) ทั้งหมด (all-or-nothing terms), มองแต่เฉพาะใมุมมองของตนเอง (personalize) และการตำหนิตนเอง (self-blame) มากเกินกว่าเหตุ ซึ่งรวมเรียกว่าการมี cognition ที่บิดเบือนไป (cognitive distortions) ในแง่ mania นั้น Beck เสนอว่าเป็นภาพเงาสะท้อนของภาวะซึมเศร้า คือเป็น “positive cognitive triad” ทั้งต่อตนเอง โลก และอนาคต รวมทั้งการมี cognition ที่บิดเบือนไปในทางบวก (positive cognitive distortions)

อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 1996 Beck[16] ได้ปรับเปลี่ยน cognitive model ให้มีความซับซ้อนมากขึ้นเพื่อรวมเอาแง่มุมทางชีววิทยาซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ vulnerability ของการป่วยเข้าไปด้วยเรียกว่า “Integrative Model” การปรับเปลี่ยนนี้ได้เพิ่มสิ่งสำคัญ 2 ประการ คือ “modes” และ “charges” โดย modes คือการรวมเอาระบบย่อยต่างๆ (ได้แก่ cognitive, motivational และ behavioral schemata) ที่เชื่อมโยงกัน (network) เข้าด้วยกัน ซึ่งระบบย่อยต่างๆ จะทำงานประสานกันเพื่อให้เกิดแนวความคิดที่มีเป้าหมายชัดเจน ส่วน charges (ระดับพลังงาน) ใช้อธิบายการกระตุ้นของ modes และเกี่ยวข้องกับกับการเปลี่ยนจากสภาวะนิ่ง (ปกติ) เป็นสภาวะที่ถูกกระตุ้น (ผิดปกติ) ทฤษฎีของ cognitive ได้อธิบายโรค bipolar disorder ไว้ว่า modes สามารถถูกกระตุ้นได้ทั้งเหตุการณ์ภายในและภายนอก และเมื่อการกระตุ้นเกิดขึ้นแล้ว ความจำที่สอดคล้องกันก็จะถูกกระตุ้นให้เกิดขึ้นอย่างเป็นลำดับตามระบบย่อยต่างๆ ที่

เชื่อมโยงกัน ซึ่ง Beck เรียก schema ที่มีการเชื่อมโยงของอย่างเป็นลำดับ (orienting schema) ว่า "kind of algorithm" ในทางกลับกัน mode ก็จะย้อนกลับไปกระตุ้น schema ดังนั้นเมื่อบุคคลหนึ่งมี mode อยู่ใน depressive episode หรือ hypomanic/manic episode การเชื่อมโยงของ schema อย่างเป็นลำดับก็จะเกิดความผิดปกติขึ้น

จะเห็นว่า Integrative Model สามารถอธิบายได้ทั้ง depressive, manic, และ hypomanic episodes ซึ่งเป้าหมายของ CT ในการรักษาคือเพื่อเปลี่ยนการแปลผลที่ผิดพลาด (dysfunctional interpretations) และเปลี่ยนความเชื่อที่ผิดพลาด (dysfunctional belief) ที่มีอยู่เดิม ซึ่ง Beck ได้อธิบายไว้ว่า การรักษา modes ที่ผิดพลาด (dysfunctional modes) กระทำโดยการหยุดการกระตุ้น (deactivation), ปรับเปลี่ยนการกระตุ้น (modification) หรือการทำให้เป็นกลาง (neutralization) โดยการสร้าง mode ที่ดีที่สร้างสรรค์ (adaptive mode) ให้เกิดขึ้นกับผู้ป่วย โดย mode ที่ดีนี้สร้างขึ้นโดยผ่านวิธีการหลายวิธีซึ่งช่วยทำให้เกิดการปรับเปลี่ยนการแปลผลของผู้ป่วย เช่น การปรับโครงสร้าง (restructuring) ของกฎเกณฑ์ที่มีเป็นปกติหรือมีตามเหตุการณ์หรือตามเงื่อนไข (absolute and conditional rules) ซึ่งถือเป็น core schema ของผู้ป่วย หรือการเรียนรู้ทักษะใหม่ๆ ที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในสถานการณ์ที่ไม่ดีต่อโรคและใช้ยับยั้งการกระทำอันเนื่องจากความเชื่อที่ผิดพลาด

เป้าหมายของ Cognitive therapy

เนื่องจาก bipolar disorder เป็นโรคเรื้อรังและและมีอาการรุนแรงโรคหนึ่งสำหรับโรคทางจิตเวช นอกจากอาการ mania แล้วผู้ป่วยยังมีอาการของภาวะซึมเศร้าทั้งแบบมีอาการครบถ้วนชัดเจน (syndromal) และมีอาการบางส่วนแต่ไม่ชัดเจนถึงขั้นป่วย (subsyndromal) ได้ถึงร้อยละ 40 ถึง 50 ของระยะเวลาที่เจ็บป่วยส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย จากรายงานของ National Institute of Mental Health (NIMH) ในปี ค.ศ. 1990 โดย Prien และ Potter[17] ซึ่งได้ทำการคำนวณการสูญเสียในช่วงชีวิตพบว่า หากผู้ป่วย bipolar disorder เริ่มมีอาการป่วยตั้งแต่ช่วงกลางของวัย 20 ถึง 30 แล้วจะมีการสูญเสียประสิทธิภาพในการดำรงชีวิตถึง 9 ปี สูญเสียการมีสุขภาพที่ดี 12 ปี และสูญเสียปีการทำงานถึง 14 ปี นอกจากนี้ยังมีผลกระทบจากการพยายามฆ่าตัวตายหรือการฆ่าตัวตายสำเร็จ การใช้สารเสพติด รวมทั้งผลกระทบทางจิตสังคมอื่นๆ ต่อคนและสังคมรอบข้าง แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาที่มีประสิทธิภาพแต่ยังคงมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของ manic episode สูงถึงร้อยละ 50 ในปีแรกและร้อยละ 70 ถึง 80 ใน 5 ปีต่อมา[18,19] ดังนั้น เป้าหมายในการทำ CT จึงประกอบด้วย[16,20]

1. เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยยอมรับการเจ็บป่วยและเห็นความจำเป็นของการรักษา
2. เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยตระหนักถึง psychosocial stressors และปัญหาระหว่างบุคคล (interpersonal problems) และจัดการแก้ไขอย่างเหมาะสม
3. เพื่อสอนผู้ป่วยให้เกิดทักษะทางจิตวิทยา (psychological skills) ในการแก้ปัญหาการควบคุมอารมณ์และการตอบสนองในทางสร้างสรรค์ต่อความคิดที่ไม่ดีต่างๆ (negative cognitions) เพื่อที่จะให้การจัดการต่อความเครียดที่เกิดขึ้นเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ
4. เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยเกิดความตระหนักถึงอาการเตือนในระยะเริ่มแรกของอาการกลับเป็นซ้ำและมีวิธีการจัดการที่เหมาะสม ซึ่งอาจช่วยลดความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้นและอาจช่วยให้ระยะเวลาในการป่วยสั้นลง
5. เพื่อเน้นถึงความเชื่อที่คลาดเคลื่อนของผู้ป่วยเกี่ยวกับการกินยา เพื่อที่จะทำให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความสำคัญของการกินยาอันจะส่งผลให้การผูกติดกับการรักษา (adherence) ดีขึ้น
6. เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีการจัดการและการดูแลตนเองอย่างเหมาะสมโดยผ่านการมอบหมายการบ้านเพื่อกลับไปฝึกปฏิบัติ
7. เพื่อส่งเสริมให้ผู้ป่วยเกิดความรู้สึกถึงการมีความสามารถ ความมั่นใจ (personal empowerment) ภายในขอบเขตที่เป็นปกติ ในขณะเดียวกันก็ลดการแยกตัวออกจากสังคมและลดการเกิด stigma ของผู้ป่วย
8. เพื่อเพิ่มความหวังและเพิ่มการมีคุณภาพชีวิตที่ดีทั้งในปัจจุบันและอนาคตให้กับผู้ป่วย อันจะส่งผลต่อการลดการกลับเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและ

การลดความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตาย

จากเป้าหมายข้างต้นจะเห็นว่าหลักสำคัญของ CT คือการเฝ้าสังเกต (monitoring) การประเมิน (assessing) และการปรับเปลี่ยน (modifying) รูปแบบความคิดที่ผิดปกติของผู้ป่วย (maladaptive thinking styles) เพื่อที่ช่วยให้ผู้ป่วยมีรูปแบบความคิดในการมองปัญหาหรือเรื่องราวต่างๆ ตลอดจนมีการตัดสินใจที่ถูกต้องเหมาะสม[20]

บทบาทของผู้บำบัด

ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ผู้บำบัดมีบทบาทหน้าที่ดังนี้[21]

1. ชี้แนะผู้ป่วยว่า bipolar disorder เป็นโรคหรือความผิดปกติชนิดหนึ่งของสมองแต่มีความเชื่อมโยงกับจิตใจแล้วประมวลข้อมูลต่างๆ ที่ได้มา เพื่อชี้ให้ผู้ป่วยทราบถึงความคิดอัตโนมัติ (automatic thought) ซึ่งเป็น cognition ที่ผิดพลาด (errors) หรือบิดเบือนไป (distortions) ที่มีส่วนเป็นตัวกระตุ้นหรือเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดอาการได้

2. พัฒนารูปแบบในการดูแลตนเองที่เป็นรูปธรรมให้เกิดการตระหนักรู้ถึงการเปลี่ยนแปลงอารมณ์ การดำรงชีวิตประจำวันของตนเอง เช่น การทำสมุดบันทึกเส้นกราฟอารมณ์ (mood chart) การเขียนบันทึกประจำวัน (mood diary) เป็นต้น

3. เน้นมุมมองในเรื่องการยอมรับตนเองและ stigmatization

4. เพิ่มวามรู้เรื่องการเจ็บป่วย ระบาดวิทยา การรักษา ตลอดจนผลการรักษาแก่ผู้ป่วย

การคัดเลือกผู้ป่วย

ผู้ป่วย bipolar disorder ที่จะเข้ารับการทำจิตบำบัดควรที่จะมีอาการกลับเป็นปกติ (อยู่ในภาวะอารมณ์ปกติ) หรือเป็นผู้ป่วยที่อยู่ใน depressive episode ไม่ควรที่จะทำจิตบำบัดในรายที่อยู่ใน hypomanic episode เนื่องจากเป็นภาวะที่ต้องจัดการอย่างเร่งด่วนเพื่อที่จะให้เกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วยและไม่เกิดอาการรุนแรงมากขึ้นจนกลายเป็น manic episode นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงในรายที่มีอาการซึมเศร้ารุนแรงจนถึงขั้นมีความคิดหรือพยายามฆ่าตัวตาย[7]

ขั้นตอนของ Cognitive therapy

การรักษาประกอบด้วยการทำจิตบำบัดสัปดาห์ละครั้งจำนวน 20 ครั้ง โดยทำ 12 ถึง 18 ครั้งใน 6 เดือนแรก ตามด้วยการทำจิตบำบัดเพื่อกระตุ้น (booster) อีก 2 ครั้งในอีก 6 เดือนที่เหลือ ซึ่งใช้วิธีเดียวกับการทำ CT ในการรักษาภาวะซึมเศร้า แต่เพิ่มเติมองค์ประกอบที่สำคัญอีก 4 อย่าง ได้แก่[11]

1. เน้นถึงความสำคัญที่ต้องใช้ยาร่วมไปกับการทำจิตบำบัด (ขณะที่ภาวะซึมเศร้าสามารถใช้การทำจิตบำบัดเพียงอย่างเดียวได้) ซึ่งอิงหลักของ “Diathesis-Stress Model” ที่อธิบายว่า แต่ละบุคคลได้รับการถ่ายทอดความเสี่ยงที่จะเกิดความเจ็บป่วย ทำให้บุคคลนั้นมีโอกาสเกิดการเจ็บป่วยโดยที่การป่วยอาจจะเกิดขึ้นหรือไม่เกิดขึ้นก็ได้ ขึ้นอยู่กับชนิดของสถานการณ์หรือความเครียดที่บุคคลนั้นเผชิญ

2. ใช้ทักษะด้าน cognition และพฤติกรรมเพื่อการติดตามการเปลี่ยนทางด้านอารมณ์ของผู้ป่วยซึ่งรวมถึงการเกิดอาการที่นำมาก่อน (prodromes) เพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วยและเพื่อป้องกันไม่ให้การเกิดอาการในระยะแรกพัฒนาไปสู่การมีอาการป่วยเต็มที่

3. เน้นให้ผู้ป่วยเห็นถึงความสำคัญของการนอนที่เพียงพอและนอนเป็นเวลาที่เหมาะสมเพื่อที่จะหลีกเลี่ยงการนอนที่ไม่เพียงพอซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดอาการป่วยขึ้น

4. เฝ้าระวังทัศนคติและพฤติกรรมของผู้ป่วยที่เป็นการขัดขวางต่อการทำจิตบำบัด

แนวทางการทำ Cognitive therapy

เพื่อให้การทำ CT ถูกต้องตามขั้นตอนและบรรลุเป้าหมาย จึงมีแนวทางในการปฏิบัติดังนี้[21]

1. สำรวจปัญหาและพัฒนาความเข้าใจเพื่อตั้งเป้าหมายในการดูแลตนเอง โดยเริ่มจาก

1.1 การสำรวจและประเมินความเข้าใจต่อการเจ็บป่วยด้วย bipolar disorder ของผู้ป่วย

1.2 ซักถามถึงการเจ็บป่วยในอดีตและผลกระทบที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย

1.3 สำรวจและบ่งชี้ให้ได้ว่า อะไร ใคร หรือ

เมื่อใดที่เป็นปัจจัยกระตุ้นหรือส่งเสริมให้เกิดอาการ หรือทำให้อาการแย่ลงหรือดีขึ้น

1.4 ให้ทราบลักษณะเฉพาะเมื่ออยู่ในภาวะ mania หรือภาวะซึมเศร้า ซึ่งมีความแตกต่างกันได้ในผู้ป่วยแต่ละราย

2. กำหนดรูปแบบในการดูแลตนเอง

ใช้ข้อมูลและแนวทางการดูแลในข้อ 1. นำมาพัฒนาการดูแลตนเอง คอยสังเกตการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์และจัดการกับสิ่งที่เกิดขึ้นด้วยตนเอง เช่น การดูแลการนอนหลับพักผ่อน การจัดการกับความเครียด (รู้ให้เร็วว่าเครียด ยอมรับว่าเครียด และหาวิธีดูแลจัดการกับความเครียด) จัดสรรเวลาในการดำเนินชีวิต รู้จักความคิดอัตโนมัติที่เกิดขึ้นทั้งที่มีต่อตนเอง ผู้อื่น สังคมภายนอก และโลกทั้งโลก แล้วพัฒนาการบริหารจัดการกับสิ่งเหล่านี้ด้วยตนเองไปพร้อมๆ กับผู้บำบัด

3. จัดการกับอุปสรรคที่มีต่อการบำบัดรักษา

การกินยา การเกิด stigma ทัศนคติต่อการใช้ยา ทัศนคติต่อการรักษาตัวในโรงพยาบาล ประเด็นเหล่านี้ล้วนเป็นอุปสรรคขัดขวางการรักษา ซึ่งผู้บำบัดต้องนำมาพูดคุยในช่วงของการทำจิตบำบัด และบ่อยครั้งที่ผู้บำบัดเองก็ลืมนึกไปว่าการกินยาหรือการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลก็เป็นเสมือนสัญลักษณ์ที่ตอกย้ำการเจ็บป่วยหรือภาวะไร้สมรรถภาพของผู้ป่วย การที่แพทย์บอกหรือสั่งให้ผู้ป่วยกินยาอาจไม่เป็นผลที่ยั่งยืนเท่ากับการที่ผู้ป่วยยอมรับหรือตระหนักรู้ถึงความสำคัญของยาที่มีต่อตนเอง ดังนั้นหน้าที่ของผู้บำบัดคือการทำให้ผู้ป่วยเกิดความเข้าใจและยอมรับถึงความสำคัญของการกินยาแทนที่จะเป็นการบอกหรือสั่งให้ผู้ป่วยกินยา

4. ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

สิ่งที่ผู้บำบัดจะต้องทำคือการทำให้ผู้ป่วยตระหนักรู้ถึงอาการเริ่มแรกของการกลับเป็นซ้ำตลอดจนวิธีการในการจัดการ เช่น เมื่อรู้ว่าตนเองพูดมากขึ้น อยากใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น เริ่มมีโครงการต่างๆ เป็นต้น นั่นคือผู้ป่วยตระหนักรู้อาการนำ และเมื่อรู้แล้วผู้ป่วยเลือกที่จะอยู่บ้าน ลดการพบปะผู้คน ลดการเข้าสังคม ลดการใช้จ่าย ใส่ใจในกิจวัตรประจำวัน พยายามพักผ่อนให้มากขึ้น แจ้งญาติหรือคนสนิทให้ทราบถึงอาการที่เปลี่ยนแปลง หรือแม้แต่ติดต่อแพทย์ผู้ดูแลรักษาก่อนถึงกำหนดนัด สิ่งต่างๆ เหล่านี้ล้วนเป็นเทคนิคหรือวิธีการที่ผู้ป่วยใช้ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้เช่นกัน

นอกจากนี้แล้ว การช่วยให้ผู้ป่วยได้ตระหนัก รู้และบ่งชี้ได้ว่า อะไร ใคร ที่ไหน อย่างไร เป็นปัจจัยหลักหรือปัจจัยเสริมของการเกิดอาการ เช่น การดื่มสุรา การเผชิญกับสภาวะเครียดต่างๆ เป็นต้น ในทัศนะของผู้บำบัดในแนว cognitive ได้เสนอว่า ประเด็นหลักที่เป็นปัจจัยส่งเสริมความเปราะบางของการเจ็บป่วยคือ ความต้องการการยอมรับและภาวะแห่งความสมบูรณ์แบบ ซึ่งนำไปสู่ภาวะ overgeneral memory ของผู้ป่วย ซึ่ง Evans และคณะ[22] กล่าวไว้ว่า คนที่มี overgeneral memory จะทำให้ประสิทธิภาพในการแก้ปัญหาลดลง

คุณภาพของการนอนหลับเป็นอีกประเด็นหนึ่งที่มีบทบาทต่อการกลับเป็นซ้ำ การพูดคุยกับผู้ป่วยเพื่อให้เข้าใจถึงความต้องการที่ต้องมีการนอนที่มีคุณภาพ จำนวนชั่วโมงการนอน รวมถึงระดับกิจกรรมในแต่ละวัน บางครั้งผู้บำบัดอาจช่วยแนะนำแนวทางให้แก่ผู้ป่วยเพื่อให้มีวินัยในการนอน เพื่อให้นอนหลับได้ง่ายขึ้น เช่น การเข้านอนหลังดูละครหลังข่าวจบจะเห็นว่าผู้บำบัดสามารถใช้การนอนของผู้ป่วยเป็นเครื่องมือในการติดตามการรักษาได้เช่นกัน

เทคนิคการชี้แนะให้ผู้ป่วยทราบถึง Cognitive distortions

การทำจิตบำบัดไม่ได้เพื่อที่จะชี้ให้เห็นว่าความคิดของผู้ป่วยนั้นไม่ถูกต้อง แต่นิยมที่จะชี้แนะให้เกิดความคิดด้วยการตรวจสอบความคิดและชั่งน้ำหนักความคิดที่เกิดขึ้นด้วยวิธีการ (เทคนิค) ที่มีความเป็นจริงและนำไปใช้ได้จริง เทคนิคที่นิยมใช้ได้แก่[20]

1. การให้การบ้านเพื่อให้ผู้ป่วยกลับไปฝึกเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อความคิดที่ผิดปกติของตนในวิธีที่พัฒนาขึ้น

2. การฝึก role-playing

3. การทำสมุดบันทึกเส้นกราฟอารมณ์ การเขียนบันทึกประจำวัน การสำรวจตนเองเป็นประจำสม่ำเสมอ เพื่อให้ผู้ป่วยตระหนักรู้ถึงการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ การดำรงชีวิตประวันของตนเอง

4. การหาข้อมูลเพิ่มเติมและขอคำปรึกษาจาก

บุคคลที่ผู้ป่วยไว้ใจ

5. การจดบันทึกช่วงระยะเวลาที่ยืดนานออกไปก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดการตอบสนองเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยเรียนรู้ว่าการจะเอาชนะ impulses ของตัวเอง ("the master of your impulses") ต้องทำอย่างไร

6. การชั่งน้ำหนักระหว่างข้อดีกับข้อเสียของการตัดสินใจหลายๆ แบบก่อนที่จะลงมือกระทำ

7. การปรับเปลี่ยนกิจกรรมที่ส่งผลให้เกิดความเครียดและกระทบต่อการเจ็บป่วย และส่งเสริมกิจกรรมที่ช่วยลดความเครียด

Family-Focused Therapy

องค์ประกอบของ FFT

การทำจิตบำบัดในรูปแบบของ FFT ที่ถูกพัฒนาขึ้นโดย Goldstein และ Miklowitz ถือเป็นการบำบัดเกี่ยวกับครอบครัวที่มีการศึกษามากที่สุด เป็นจิตบำบัดรายบุคคลแบบผู้ป่วยนอกที่มีครอบครัวเข้ามีส่วนร่วม ใช้ระยะเวลา 9 เดือนจำนวน 21 ครั้ง ประกอบด้วย 5 ส่วน (modules) คือ[4]

1. การประเมินครอบครัวเพื่อให้ทราบถึงระดับของการแสดงออกทางอารมณ์ (expressed emotion)

2. การให้ความรู้เกี่ยวกับโรค bipolar disorder ประกอบด้วย อาการนำ อาการเตือน แนวทางการรักษา วิธีการและทักษะในการดูแลตนเอง เพื่อป้องกันการเจ็บป่วย และการมีส่วนร่วมของสมาชิกครอบครัวในการดูแลรักษาผู้ป่วย

3. การฝึกสร้างเสริมการสื่อสาร (communication-enhancing training) ทั้งในฐานะผู้พูด และผู้ฟัง โดยฝึกผู้ป่วยและสมาชิกครอบครัวให้ฟัง ลดการกล่าวโทษ ตำหนิติเตียน ฝึกสังเกตสีหน้า ท่าทาง ฝึกการพูดคุยแลกเปลี่ยนในเชิงบวก พัฒนา การยอมรับผู้อื่นอย่างที่เขาเป็น

4. การฝึกแก้ปัญหา (problem-solving training) โดยมีเป้าหมายเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถปรับปรุงพัฒนาความรับผิดชอบต่อหน้าที่ตนเอง เช่น สามารถกลับไปเรียน ทำงาน ทำงานบ้าน หรือแม้แต่การดูแลตนเอง

5. การสิ้นสุดการรักษา (termination)

เป้าหมายของการรักษา

เป้าหมายของการรักษา[4] เพื่อที่ขัดขวางการมีปฏิสัมพันธ์เชิงลบระหว่างผู้ป่วยกับครอบครัว ซึ่งจะลดภาวะเครียดทางจิตสังคมของผู้ป่วย โดยพัฒนาการทำหน้าที่ของครอบครัวในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้น ด้วยการใช้เทคนิคหลายๆ อย่างผสมกันได้แก่ การสื่อสาร (communication) การฝึกการแก้ปัญหา (problem-solving) และการฝึกวิธีการจัดการกับปัญหา (coping strategies) การให้ psychoeducation และการซักซ้อมการปฏิบัติเมื่อเกิดการกลับเป็นซ้ำ (relapse rehearsal)

ประสิทธิภาพของ FFT

Miklowitz และคณะ[23] ทำการศึกษาแบบสุ่มเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ FFT ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder 101 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ FFT 21 ครั้ง (N=30) เป็นระยะเวลา 9 เดือน และกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการให้ psychoeducation แก่ครอบครัว 2 ครั้ง (N=71) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ FFT มีการดีขึ้นอย่างชัดเจนของอาการซึมเศร้าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่อาการ mania ไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้กลุ่ม FFT ยังมีการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าและมีระยะเวลาก่อนที่จะกลับเป็นซ้ำยาวนานกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ FFT ที่มีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วชัดเจนคือผู้ป่วยที่ครอบครัวมีลักษณะการแสดงอารมณ์ต่อกันอย่างรุนแรง (high EE) เมื่อติดตามการรักษาต่อไปจนครบ 2 ปีพบว่า กลุ่มที่ได้รับ FFT มีการกลับเป็นซ้ำที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 35 เทียบกับร้อยละ 54) และมีระยะเวลาเป็นปกตินานกว่า (74 สัปดาห์เทียบกับ 53 สัปดาห์) นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ FFT มีการผูกติดกับการกินยา (medication adherence) ในระยะเวลา 2 ปีดีกว่ากลุ่มควบคุม[24]

Rea และคณะ[25] ศึกษาผู้ป่วย mania 53 ราย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่กลุ่มที่ได้รับ FFT 21 ครั้ง เป็นเวลา 9 เดือน (N=28) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการประคับประคอง (individual support) และการฝึกแก้ปัญหา (problem solving) เมื่อครบ 9 เดือนได้ติดตามผลหลังการบำบัดต่อไป 15 เดือน (รวมเป็น 2 ปี) หลังสิ้นสุดการศึกษาพบว่า แม้ใน 1 ปีแรกอัตราการ

กลับเป็นซ้ำของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 46 สำหรับกลุ่มที่ได้รับ FFT กับร้อยละ 52 สำหรับกลุ่มควบคุม) แต่ในปีที่ 2 กลับมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน (ร้อยละ 28 เทียบกับร้อยละ 60) นอกจากนี้ในช่วงระยะเวลาที่ติดตามการรักษา กลุ่มที่ได้รับ FFT มีการกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน

หลักคิดของ FFT

หลักคิดที่เป็นแกนสำคัญของ FFT ในการรักษา bipolar disorder คือการลดการแสดงอารมณ์ต่อกันอย่างรุนแรง (high EE) ซึ่งประกอบด้วย critical, hostile และ emotional overinvolved attitudes ของสมาชิกภายในครอบครัวลง จากการทำ meta-analysis[26] ถึงผลของอารมณ์ที่แสดงต่อกันภายในครอบครัวกับการเป็นซ้ำของโรค bipolar disorder พบว่า ผู้ป่วย bipolar disorder ที่อาศัยในครอบครัวที่มีการแสดงอารมณ์ต่อกันอย่างรุนแรงมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 70 ในขณะที่ผู้ป่วยที่อาศัยในครอบครัวที่มีการแสดงอารมณ์ต่อกันไม่รุนแรง (low EE) มีการกลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 31

จะเห็นว่า FFT เป็นตัวอย่างของการทำจิตบำบัดตาม psychological model ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ซึ่งได้รับการสนับสนุนจากผลการศึกษาที่พบว่า การมีปฏิสัมพันธ์ต่อกัน (interaction) โดยแสดงอารมณ์ต่อกันในด้านลบ (negative affective style) และการแสดงอารมณ์ต่อกันอย่างรุนแรง (high EE) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ

ประเด็นที่ใช้ในการบำบัด

ในการทำ FFT ประเด็นที่จะต้องถูกนำมาพูดคุย คือ[27]

1. การยอมรับการเจ็บป่วยซึ่งหมายรวมถึงโอกาสของการกลับเป็นซ้ำของโรคในอนาคต
2. บทบาทของยาที่ผู้ป่วยต้องกินยาอย่างต่อเนื่องยาวนาน
3. การให้ญาติ ครอบครัว เข้าใจและแยกแยะระหว่างอาการของการเจ็บป่วยกับบุคลิก ลักษณะนิสัยเดิมของผู้ป่วย
4. ปัจจัยต่างๆ ที่กระตุ้นการกลับเป็นซ้ำ
5. ความสำคัญและบทบาทของครอบครัวต่อการหายจากการเจ็บป่วย

กระบวนการเหล่านี้ควรเกิดขึ้นจากการอภิปรายซักถามมากกว่าการตอบคำถามโดยตรงจากแพทย์ผู้รักษาเท่านั้น เพื่อที่ญาติและครอบครัวจะได้แยกแยะและย้อนนึกถึงความแตกต่างของผู้ป่วยในสภาวะก่อนป่วยและหลังป่วย ซึ่งจะนำพาให้ครอบครัวได้เห็นถึงความยากลำบากของผู้ป่วยในการต้องเผชิญและต่อสู้กับความเจ็บป่วยด้วย ดังนั้น หากผู้ป่วยสามารถพัฒนาและปรับเปลี่ยนตนเองให้กลับมาสู่ภาวะเดิม (เช่น ไปทำงาน ไปเรียนหนังสือ ทำงานบ้าน เป็นต้น) ครอบครัวจึงควรชื่นชมศักยภาพเหล่านั้นของผู้ป่วยอย่างแท้จริง

ทักษะพื้นฐานของ FFT

การสื่อสารถือเป็นทักษะพื้นฐานที่สำคัญของ FFT ประกอบด้วย การตั้งใจฟัง การตอบสนองเชิงบวก การชักชวนในเชิงบวกให้คนในครอบครัวปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การนำเสนออารมณ์ในด้านลบและพฤติกรรมที่ไม่พึงพอใจ ผู้บำบัดจะเป็นผู้นำเสนอการแก้ปัญหาด้วยการใช้ structured role-playing โดยให้สมาชิกในครอบครัว 2 คนนั่งเผชิญหน้ากัน สบตา ทบทวนประโยคของแต่ละฝ่ายถามเพื่อให้เกิดความเข้าใจที่ชัดเจนถูกต้องขึ้น แลกเปลี่ยนคำพูดเชิงบวก ซึ่งผลจากการรักษาด้วย FFT พบว่า ผู้ป่วย bipolar disorder สามารถแสดงความคิดเห็น พูดคุยมากขึ้น มั่นใจ และภูมิใจในตนเองเพิ่มขึ้น[27]

การบำบัดด้วย FFT นี้ ผู้ป่วยและครอบครัวจะเรียนรู้วิธีการแก้ปัญหาโดยผู้บำบัดอาจนำปัญหาที่เกิดขึ้นมาวิเคราะห์ มองหาสาเหตุความน่าจะเป็นอื่น โดยการมองต่างมุมจากเดิมที่ครอบครัวและญาติเคยมองไว้ แล้วเลือกแนวทางการแก้ปัญหาอื่นๆ เพิ่มเติม ในบางครั้งผู้บำบัดอาจจะให้ครอบครัวกลับไปลองนึกไตร่ตรองแนวทางการแก้ปัญหาเป็นการบ้านแล้วนำกลับมาเสนอในการพบกับผู้บำบัดในครั้งต่อไป[27]

Interpersonal and Social Rhythm Therapy

หลักคิดของ IPSRT

นอกจาก CT และ FFT แล้ว IPSRT[28] เป็นจิตบำบัดอีกรูปแบบหนึ่งที่ได้รับความนิยมสำหรับการรักษา bipolar disorder โดยดัดแปลงมาจาก interpersonal therapy (IP)[29] ที่ใช้รักษาโรคซึมเศร้า ซึ่ง IP เน้นที่ปัญหาใน 4 ประเด็นคือ grief, interpersonal role transition, role dispute และ interpersonal deficits แต่ IPSRT มีการเพิ่มเติมองค์ประกอบที่สำคัญเข้าไปคือเน้นเรื่องการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยที่เกี่ยวเนื่องกับ circadian (social) rhythms โดยมีหลักคิดว่า การดำเนินโรค (course) ของ bipolar disorder นอกจากขึ้นอยู่กับการผูกติดกับการรักษา (adherence) และประสิทธิภาพของยาที่ใช้รักษาแล้ว ยังเป็นผลกระทบจากการดำเนินชีวิต (lifestyles) และวงจรการหลับตื่น (sleep-wake cycles หรือ sleep rhythms) ของผู้ป่วยแต่ละราย หรือกล่าวให้เฉพาะลงไปคือ IPSRT มองว่า การมีสัมพันธภาพระหว่างบุคคล (interpersonal relationships) และการทำหน้าที่บทบาททางสังคม (social role functioning) ที่มีความไม่มั่นคง (instability) และมีความไม่สม่ำเสมอ (irregularity) ของผู้ป่วยเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำและการมีพยากรณ์โรคไม่ดี

ผู้ป่วยที่เข้าใจจังหวะชีวิตของตนเองได้ดี จะสามารถมองเห็นปัญหาและที่มาของปัญหาของตนเองได้ง่ายขึ้น และเมื่อได้รับการส่งเสริมให้มีการเฝ้าสังเกตตนเองที่ดี ก็จะทำให้ผู้ป่วยลดพฤติกรรมเชิงลบที่มีผลต่อสุขภาพตนเองได้ เช่น ผู้ป่วยสามารถรู้ว่าการนอนดึกเกินไปทำให้ง่วงในที่ทำงาน หรือหลับในห้องเรียน การรับประทานอาหารไม่เป็นเวลาหรืองดรับประทานอาหารในบางมื้อ การรับคำเชิญงานสังคมต่างๆ อย่างไม่เคยปฏิเสธ เป็นต้น หากผู้ป่วยตระหนักรู้และมีการปรับตัวที่เหมาะสมก็จะช่วยให้ผู้ป่วยสามารถหลีกเลี่ยงการมีปฏิสัมพันธ์เชิงลบได้มาก เช่น การไม่พูดโทรศัพท์เวลาโมโหหรือรู้สึกโกรธคนอื่นอยู่ การไม่นอนดึกเกินไป เป็นต้น

ดังนั้นการช่วยให้ผู้ป่วยเกิดความรู้สึกสุขสงบมากขึ้นและมีความพึงพอใจกับชีวิตที่ต้องมีปฏิสัมพันธ์กับบุคคลดังที่เป็นอยู่ พอใจกับบทบาททางสังคมและสถานที่ต่างๆ ในตนดำเนินชีวิตอยู่ ก็น่าจะช่วยให้ผู้ป่วยมีการนอนหลับดีขึ้นและมีวิถีทางในการดำเนินชีวิตประจำวันที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ

เป้าหมายของการรักษา

จากหลักคิดดังกล่าวข้างต้น IPSRT จึงมีเป้าหมายคือ ช่วยให้ผู้ป่วยได้มีกิจวัตรประจำวันที่เหมาะสม ช่วยแก้ไขและส่งเสริมบทบาททางสังคม และช่วยลดความยุ่งยากในการปฏิสัมพันธ์ ซึ่งจะช่วยลดปัญหาอันเนื่องจากการสูญเสียสมดุล (destabilization) และการสูญเสียการควบคุม (deregulation) ที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการป่วยขึ้น โดยมุ่งเรื่องวงจรการหลับตื่น

ประสิทธิภาพของ IPSRT

การศึกษาระยะแรกของ Frank และคณะ[30] ในการใช้ IPSRT ร่วมกับยาในการรักษาระยะยาว (maintenance treatment) สำหรับผู้ป่วย bipolar disorder พบว่า IPSRT ช่วยเพิ่มความสม่ำเสมอของวิถีการดำเนินชีวิตที่มีเป้าหมาย (lifestyle regularity) ผลการศึกษาต่อมาพบว่า IPSRT ไม่ได้ช่วยการหายจากอาการ mania[31] หรืออาการซึมเศร้า[32] เร็วขึ้น อย่างไรก็ตามเมื่อเร็วๆ นี้มีการศึกษาประสิทธิภาพของ IPSRT ในการรักษา bipolar disorder โดยติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปี[33] พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ IPSRT ในการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute phase) มีอาการเป็นปกติโดยไม่มีการกลับเป็นซ้ำนานกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ IPSRT อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้เมื่อสิ้นสุดการรักษาในระยะเฉียบพลัน กลุ่มที่ได้รับ IPSRT ยังมีความสม่ำเสมอของ social rhythm สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญอีกเช่นกัน ความสามารถในการเพิ่มความสม่ำเสมอของ social rhythm สัมพันธ์กับการมีแนวโน้มการกลับเป็นซ้ำที่ลดลงในการรักษาระยะป้องกันหรือการรักษาระยะยาว (maintenance phase) ดังนั้น IPSRT จึงช่วยเพิ่มระยะเวลาของการมีอารมณ์ปกติและช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรคได้

แนวทางการบำบัดด้วย IPSRT

แนวทางการบำบัดด้วย IPSRT[20] คือให้ผู้ป่วยได้เฝ้าระวัง ติดตาม และสังเกต social rhythms ของ

ตารางที่ 16.1 แนวทางการรักษา bipolar disorder ด้วย IPSRT[23]

ระยะเริ่มต้น
- รวบรวมประวัติการเจ็บป่วยสอนผู้ป่วยให้รู้จักโรคนี้
- พิจารณาเรื่องปฏิสัมพันธ์ที่ผ่านมา
- นำเสนอการบันทึกกิจวัตรประจำวัน
- ค้นหาปัญหาความสัมพันธ์

ระยะกลาง
- พัฒนาแผนในการจัดการกับอาการ
  - ค้นหาปัจจัยกระตุ้นหรือส่งเสริม
  - พยายามรักษาความสม่ำเสมอในวิถีการดำเนินชีวิตและการนอน
  - ปรับสมดุล (ดูแลความเหมาะสม) ในเรื่องสุขภาพ กิจกรรม การพักผ่อน และระดับของอารมณ์
- ค้นหาและแก้ไขปัญหาความสัมพันธ์อันเนื่องมาจากการเจ็บป่วยซึ่งกระทบต่อผู้ป่วยและครอบครัว
  - ความเสียใจต่อการสูญเสีย
  - ความยุ่งยากในความสัมพันธ์
  - การเปลี่ยนแปลงบทบาทของตนเอง

ระยะสุดท้าย
- ทบทวนการรักษาและผลการรักษาที่ผ่านมา
- ค้นหาว่ามีเรื่องใดที่ยังต้องการการช่วยเหลือเพิ่มเติม
- ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถเผชิญกับอุปสรรคในอนาคต
- ให้ความหวังความเชื่อมั่นในการดูแลตนเอง

ตนเอง โดยในเดือนแรกจะเน้นที่การให้ผู้ป่วยได้ทราบถึง social rhythms ที่เป็นพื้นฐานเดิมของตนเองว่าเป็นอย่างไร และให้ผู้ป่วยสามารถระบุได้ว่าพฤติกรรมได้บ้างที่ส่งผลทางด้านลบต่อสุขภาพและชีวิตความเป็นอยู่ที่ดีของตน อาทิเช่น การงดอาหารหรือการทานไม่ตรงตามเวลาอยู่เสมอ การหลีกเลี่ยงการเข้าร่วมกิจกรรมต่างๆ ทางสังคมเป็นประจำ การดูโทรทัศน์ดึกมากเกินไปบ่อยๆ การนอนพักผ่อนจนเลยเวลาในที่ทำงานหรือที่โรงเรียน เป็นต้น เมื่อผู้ป่วยทราบถึงสิ่งต่างๆ ที่เป็น social rhythms แล้ว การรักษาขั้นต่อไปคือการพัฒนาแผนงานที่จะช่วยให้ผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงวิถีการดำเนินชีวิตเดิมให้มีความมั่นคงถูกต้องเหมาะสมมากขึ้น สามารถคาดเดาได้ และเป็นประโยชน์การรักษาโรค เช่น การอดกลั้นไม่ให้พูดคุยหรือโทรศัพท์ขณะที่กำลังรู้สึกโกรธ การรับประทานอาหารเย็นตรงเวลาอย่างน้อย 5 ครั้งในหนึ่งสัปดาห์ การเข้านอนตรงเวลาอย่างน้อย 6 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นต้น สรุปแนวทางในการรักษาด้วย IPSRT ได้ดังตารางที่ 16.1

แนวทางการเลือกใช้จิตบำบัด

ดังได้กล่าวมาแล้วว่า จิตบำบัดที่นิยมใช้ในการรักษา bipolar disorder ได้แก่ CT, FFT, และ IPSRT การจะเลือกใช้จิตบำบัดแบบใดขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละรายว่าปัญหาหรือลักษณะทางคลินิกเป็นอย่างไร เช่น หากผู้ป่วยมีลักษณะความคิดความเข้าใจเกี่ยวกับโรคหรือการเจ็บป่วยที่คลาดเคลื่อน การเลือกใช้ CT ก็น่าจะช่วยเหลือผู้ป่วยได้ดีหากผู้ป่วยมีปัญหากับสมาชิกในครอบครัวซึ่งมีลักษณะของ high EE การใช้ FFT ดูจะเหมาะสมกว่าและหากผู้ป่วยมีความเข้าใจและยอมรับการเจ็บป่วยร่วมกับการมีครอบครัวที่อบอุ่นไม่มีความขัดแย้ง (low EE) แต่มีการดำเนินชีวิตประจำวันที่ไม่เหมาะสม การทำจิตบำบัดด้วย IPSRT น่าจะเหมาะสมที่สุด

อย่างไรก็ตาม แนวทางการรักษาของ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)[34] เสนอว่า การรักษาด้วยวิธีทางจิตสังคมนั้น ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับ psychoeducation เป็นอันดับแรก หลังจากนั้นจึงเลือกการทำจิตบำบัดวิธีใดวิธีหนึ่ง

เสริมเข้าไปร่วมกับการใช้ยา โดยพิจารณารายละเอียดและความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายดังที่กล่าวข้างต้น

บทสรุป

จิตบำบัดที่ใช้ในการรักษา bipolar disorder มีอยู่หลายวิธีซึ่งถูกพัฒนาขึ้นและได้รับการทดสอบแล้วว่ามีประสิทธิภาพเมื่อใช้ร่วมกับยาโดยช่วยเพิ่มการผูกติดกับยาและการผูกติดกับการรักษาช่วยให้ผู้ป่วยและแพทย์ทราบอาการกลับเป็นซ้ำแต่เนิ่นๆ ช่วยลดอาการที่หลงเหลืออยู่ของโรค ช่วยลดพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย ลดการกลับเป็นซ้ำของโรค และช่วยให้ผู้ป่วยมีการดำเนินชีวิตเป็นปกติสุข แพทย์ผู้รักษาไม่ควรมองข้ามการทำจิตบำบัดและควรรวมเอาการทำจิตบำบัดเข้าไปในการรักษาผู้ป่วยทุกราย โดยพิจารณาเลือกใช้ให้เหมาะสมว่าผู้ป่วยแต่ละรายควรใช้การทำจิตบำบัดวิธีใดเพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างเต็มที่

เอกสารอ้างอิง

1. Johnson SL, Meyer B. Psychosocial predictors of symptoms. In: Johnson SL, Leahy RL, eds. Psychological Treatment of Bipolar Disorder. New York: Guilford; 2004:83-105.
2. Johnson SL, Leahy RL, eds. Psychological Treatment of Bipolar Disorder. New York: Guilford; 2004.
3. Newman CF, Leahy RL, Beck AT, Reilly-Harrington NA, Gyulai L. Bipolar Disorder: A Cognitive Therapy Approach. Wa-shington, DC: American Psychological Association; 2001.
4. Miklowitz D, Goldstein MJ. Bipolar Disorder: A Family-Focused Treatment Approach. New York: Guilford; 1997.
5. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. Interpersonal social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. Biol Psychia-try 2000;48:593-604.
6. Scott J. Psychotherapy for bipolar disorder. Br J Psychiatry 1995;167(5):581-8.
7. Scott J, Todd G. Is there a role for psychotherapy in bipolar disorders? Clinical approaches in bipolar disorder 2002;1: 22-30.
8. Fromm-Reichman F: Intensive psychotherapy of manic depressives: a preliminary report. Confina Neurologica 1949;9: 158-65.
9. Scott J, Stanton B, Garland A, Ferrier IN. Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. Psychol Med 2000;30(2): 467-72.
10. Scott J, Gutierrez MJ. The current status of psychological treatments in bipolar disorders: a systematic review of relapse prevention. Bipolar Disord 2004;6(6):498-503.
11. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. Arch Gen Psychiatry 2003;60(2):145-52.
12. Lam DH, Hayward P, Watkins ER, Wright K, Sham P. Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. Am J Psychiatry 2005;162(2):324-9.
13. Lam DH, McCrone P, Wright K, Kerr N. Cost-effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month study. Br J Psychiatry 2005;186:500-6.
14. Ball JR, Mitchell PB, Corry JC, Skillecorn A, Smith M, Malhi GS. A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. J Clin Psychiatry 2006;67(2):277-86.
15. Scott J. Cognitive therapy as an adjunct to medication in bipolar disorder. Br J Psychiatry 2001;178(Suppl 41):S164-8.

16. Beck AT. Beyond belief: a theory of modes, personality and psychopathology. In: Salkovskis ed. Frontiers of Cognitive Therapy. New York: Guilford; 1996.

17. Prien RF, Potter WZ. NIMH workshop report on treatment of bipolar disorder. Psychopharmacol Bull 1990;26(4):409-27.

18. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002;59(6):530-7.

19. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. Am J Psychiatry 1995;152(11): 1635-40.

20. Beck JS, Newman CF. Psychotherapy for Bipolar Disorder: Treatments to Enhance Medication Adherence and Improve Outcomes. Available at: http://www.medscape.com/viewprogram/4003__pnt. Accessed February 13, 2006.

21. Scott J, Garland A, Moorhead S. A pilot study of cognitive therapy in bipolar disorders. Psychol Med 2001;31(3):459-67.

22. Evans J, Williams JM, O'Loughlin S, Howells K. Autobiographical memory and problem-solving strategies of parasuicide patients. Psychol Med 1992;22(2):399-405.

23. Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, Richards JA, Kalbag A, Sachs-Ericsson N, et al. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. Biol Psychiatry 2000;48(6):582-92.

24. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 2003;60(9):904-12.

25. Rea MM, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Hwang S, Mintz J. Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. J Consult Clin Psychol 2003;71(3):482-92.

26. Butzlaff RL, Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 1998;55(6): 547-52.

27. Miklowitz DJ, Frank E. New psychotherapies for bipolar disorder. In Goldberg JF & Harrow M, eds. Bipolar Disorders: Clinical Course and Outcome. Washington: American Psychiatric Press; 1999:57-84.

28. Frank E, Swartz HA. Interpersonal and Social Rhythm Therapy. In: Johnson SL, Leahy RL, eds. Psychological Treatment of Bipolar Disorder. New York: Guilford; 2004:162-183.

29. Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, Chevron ES, eds. Interpersonal Psychotherapy of Depression. New York: Basic Books; 1984.

30. Frank E, Hlastala S, Ritenour A, Houck P, Tu XM, Monk TH, et al. Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. Biol Psychiatry 1997;41(12):1165-73.

31. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. Biol Psychiatry 2000;48(6):593-604.

32. Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, Soares JC, Luther JF, Kupfer DJ, et al. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. Am J Psychiatry 2002;159(1):116-21.

33. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2005;62(9):996-1004.

34. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord 2005;7Suppl 3:5-69.

ส่วนที่ 3

กลุ่มผู้ป่วยเฉพาะ

บทที่ 17

Bipolar disorder ในผู้หญิง

สรยุทธ วาสิกนานนท์

- บทนำ
- ความแตกต่างระหว่างเพศของโรค Bipolar disorder
- ความแตกต่างระหว่างเพศของการมีภาวะโรคร่วม
- ภาวะอารมณ์กับรอบของการมีประจำเดือน
- การรักษา Bipolar disorder และความผิดปกติของประจำเดือน
- การรักษา Bipolar disorder และการใช้ยาคุมกำเนิด
- การรักษา Bipolar disorder ในระหว่างตั้งครรภ์
  - ลิเทียม
  - Valproate
  - Carbamazepine
  - Lamotrigine
  - ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม
  - ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่
  - ยาแก้ซึมเศร้า
  - ยากลุ่ม Benzobiazepines
- การรักษาผู้ป่วย Bipolar disorder ในระยะหลังคลอดและให้นมลูก
  - ยาทำให้อารมณ์คงที่
  - ยารักษาโรคจิต
  - ยาแก้ซึมเศร้า
  - ยากลุ่ม Benzobiazepines
- บทสรุป

Bipolar disorder ในผู้หญิง

บทนำ

bipolar disorder เป็นโรคความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดหนึ่งที่พบได้ทั้งในผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง โดยมีอัตราความชุกใน 1 ปี (1 year prevalence) ในประเทศสหรัฐฯ พบร้อยละ 1.2[1] ซึ่งโรค bipolar I disorder พบได้ในอัตราที่พอๆ กันทั้ง 2 เพศ[2] แต่จากการศึกษาโดยละเอียดพบว่ามีความแตกต่างระหว่างเพศในชนิดย่อยของโรค (subtypes) ลักษณะอาการ การมีภาวะโรคร่วม (comorbidity) อีกทั้งการเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนในผู้หญิงวัยเจริญพันธ์ (reproductive life) ที่อาจมีผลต่อการดำเนินโรค ความสัมพันธ์ของภาวะอารมณ์กับรอบของการมีประจำเดือน (menstrual cycle) การรักษาที่อาจมีผลต่อการมีประจำเดือน การใช้ยารักษาร่วมกับการใช้ยาคุมกำเนิด การรักษาในระหว่างการตั้งครรภ์ และระหว่างการให้นมบุตร ฯลฯ ต่างก็เป็นประเด็นเฉพาะในการรักษา bipolar disorder ในผู้หญิง

ความแตกต่างระหว่างเพศของโรค Bipolar disorder

แม้โดยทั่วไปจะถือว่าโรค bipolar disorder เป็นโรคที่พบทั้งเพศชายและเพศหญิงเท่ากัน แต่ในชนิดย่อยของโรคอย่าง bipolar II disorder พบได้บ่อยกว่าในเพศหญิง[3-5] อีกทั้งในเพศหญิงยังพบ bipolar disorder ชนิด rapid cycling, mixed episode, depressive episode ได้บ่อยกว่าในเพศชาย[5] Tondo และคณะ[6]ได้ศึกษาข้อมูลจากผู้ป่วย bipolar disorder 2,057 ราย พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ชนิด rapid cycling เป็นเพศหญิงร้อยละ 72 และเป็นเพศชายเพียงร้อยละ 28 เช่นเดียวกับ Robb และคณะ[7] ที่พบว่าผู้ป่วยหญิงมีแนวโน้มที่จะเกิด bipolar disorder ชนิด rapid cycling ได้มากกว่าผู้ป่วยชาย และเกิดอาการ mixed episode และ depressive episode ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยชาย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Taylor และคณะ[8] ที่ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar I disorder จำนวน 111 รายพบว่า ผู้ป่วยเพศหญิงมีจำนวน depressive episode มากกว่าและมี manic episode น้อยกว่าผู้ป่วยเพศชาย Christensen และคณะ[9] ติดตามอาการผู้ป่วย bipolar disorder 56 ราย เป็นเวลา 3 ปี พบว่า ผู้ป่วยเพศชายเกิด manic episode ร้อยละ 13 เกิด depressive episode ร้อยละ 5 ในขณะที่ผู้ป่วยเพศหญิงเกิด manic episode ร้อยละ 5 แต่เกิด depressive episode ถึงร้อยละ 15 และในเพศหญิงที่เกิด depressive episode ครึ่งหนึ่งสัมพันธ์กับเหตุการณ์ชีวิตที่สำคัญก่อนเกิดอาการ แต่ไม่พบเหตุการณ์ชีวิตที่สำคัญก่อนเกิด depressive episode ในเพศผู้ป่วยชาย และเช่นเดียวกับการศึกษาของ Rasgon และคณะ[10] ที่พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงมีระยะเวลาที่มีอารมณ์ซึมเศร้าร้อยละ 28.3 ของเวลา มีระยะเวลา manic episode ร้อยละ 7.5 ของเวลา ในขณะที่ผู้ป่วยเพศชายมีระยะเวลาที่มีอารมณ์ซึมเศร้าเพียงร้อยละ 17.0 ของเวลา มีระยะเวลา manic episode ร้อยละ 5.6 ของเวลา

การให้ยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) ในช่วง depressive episode อาจมีผลต่อการดำเนินโรคโดยเฉพาะในผู้ป่วยเพศหญิงซึ่ง Altshuler และคณะ[11] ได้ศึกษาการดำเนินโรคระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder 51 ราย พบว่าการให้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม heterocyclic ในช่วง depressive episode กระตุ้นให้เกิดอาการ mania ในผู้ป่วยร้อยละ 35 และเกิดการเร่งความถี่ของการเกิดอาการ (cycle acceleration) ในผู้ป่วยร้อยละ 26 และการเร่งความถี่ของการเกิดอาการสัมพันธ์กับผู้ป่วยเพศหญิง การเป็น bipolar II disorder และการได้รับยาแก้ซึมเศร้าครั้งแรกตั้งแต่อายุน้อย เช่นเดียวกับ Yildiz และคณะ[12] ที่ได้ศึกษาข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วย bipolar disorder จำนวน 129 ราย ในจำนวนนี้พบว่าเป็น

bipolar disorder ชนิด rapid cycling 58 ราย ซึ่งการเกิด rapid cycling สัมพันธ์กับผู้ป่วยเพศหญิงที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้าก่อนการเกิด manic หรือ hypomanic episode ครั้งแรกอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบว่าการให้ยาแก้ซึมเศร้าสัมพันธ์กับการเกิด rapid cycling ในผู้ป่วยเพศชาย แต่จากการศึกษาการดำเนินโรค bipolar disorder ในระยะหลังของ Kessing[13] ที่ศึกษาข้อมูลผู้ป่วย 1,719 รายในระหว่างปี ค.ศ. 1994 ถึงปี ค.ศ. 2002 พบว่าอัตราการเกิดอาการ depressive episode, manic episode และ mixed episode ไม่แตกต่างระหว่างผู้ป่วยเพศหญิง และเพศชาย อีกทั้งความรุนแรงของอาการทั้ง manic และ depressive episode ก็ไม่มีความแตกต่างในระหว่างเพศเช่นกัน

ความแตกต่างระหว่างเพศของการมีภาวะโรคร่วม

bipolar disorder เป็นโรคที่มีอัตราการพบภาวะโรคร่วมได้สูง Bauer และคณะ[14] ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder 328 ราย พบว่ามีภาวะโรคร่วมสูงถึงร้อยละ 57.3 มีภาวะโรคร่วมหลายโรคร้อยละ 29.8 ประมาณหนึ่งในสามมีความผิดปกติของการใช้สารเสพติด (substance use disorder) และร้อยละ 38.3 พบว่ามีโรคในกลุ่มโรควิตกกังวล (anxiety disorder) ร่วมด้วย Kawa และคณะ[15] ได้ศึกษาความแตกต่างระหว่างเพศของการเกิดโรคร่วมในผู้ป่วย bipolar disorder 211 พบว่าผู้ป่วยเพศหญิงมักพบโรคความผิดปกติด้านการกิน (eating disorder) ร่วม มากกว่าผู้ป่วยเพศชาย ในขณะที่ผู้ป่วยเพศชายมักพบการเสพ/ติดแอลกอฮอล์ (alcohol abuse/dependence) การเสพ/ติดกัญชา (cannabis abuse/dependence) และการเล่นการพนันอย่างผิดปกติ (pathological gambling) ด้านการติดแอลกอฮอล์เป็นภาวะโรคร่วมนั้น Frye และคณะ[16] พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder เพศชายมีอัตราความชุกตลอดชีวิต (lifetime prevalence) ของการติดแอลกอฮอล์สูงกว่าในเพศหญิง โดยพบร้อยละ 49 ในผู้ป่วยเพศชายและพบร้อยละ 29 ในผู้ป่วยเพศหญิง แต่ bipolar disorder ในเพศหญิงจะเพิ่มความเสี่ยงของการติดแอลกอฮอล์สูงกว่าประชากรทั่วไปมาก โดยมีค่า odd ratio สูงถึง 7.35 ในขณะที่เพศชายการป่วยเป็น bipolar disorder เพิ่มความเสี่ยงของการติดแอลกอฮอล์สูงกว่าประชากรทั่วไปน้อยกว่า โดยมีค่า odd ratio เพียง 2.77 เช่นเดียวกับ Hendrick และคณะ[17] ที่พบว่า ผู้ป่วยเพศชายมีอัตราความผิดปกติของการใช้สารเสพติดเป็นภาวะโรคร่วมสูงกว่าผู้ป่วยเพศหญิง แต่ในผู้ป่วยเพศหญิงมีความเสี่ยงต่อความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ (alcohol use disorders) สูงเป็น 4 เท่า และมีความเสี่ยงต่อความผิดปกติของการใช้สารเสพติดสูงกว่าเป็น 7 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรผู้หญิงในสังคมเดียวกับผู้ป่วย นอกจากนี้ผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงยังเกิดภาวะโรคร่วมในกลุ่มโรควิตกกังวล โรคต่อมไทรอยด์ (thyroid diseases) และโรคไมเกรน (migraine) สูงกว่าในผู้ป่วยเพศชาย[4,5] ซึ่ง Baldassano และคณะ[3] ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder จำนวน 500 ราย พบว่าผู้ป่วยหญิงมีโรคต่อมไทรอยด์ร่วมถึงร้อยละ 26.9 ในขณะที่ผู้ป่วยชายพบเพียงร้อยละ 5.7 ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypothyroidism) ร่วม จะเพิ่มความเสี่ยงขึ้น 3.6 เท่าที่ต้องเข้ารักษาในโรงพยาบาลซ้ำ (readmission) ใน 6 เดือนด้วยภาวะซึมเศร้า[18] Johnston และ Eagles[19] ได้ทบทวนข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียม (lithium) 718 ราย พบภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำในผู้ป่วยเพศหญิงร้อยละ 14 ในขณะที่พบในผู้ป่วยเพศชายเพียงร้อยละ 4.5 โดยมีอัตราเสี่ยงสูงสุดในเพศหญิงที่ได้รับลิเทียมครั้งแรกเมื่ออายุ 40 ถึง 59 ปี และมีความเสี่ยงสูงสุดใน 2 ปีแรกที่ได้รับยา

ภาวะอารมณ์กับรอบของการมีประจำเดือน

ในผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงช่วงเวลาก่อนมีประจำเดือนหรือระหว่างมีประจำเดือนอาจเกิดอาการซึมเศร้า, mania, hypomania, และ mixed episode รุนแรงขึ้น[20,21] ซึ่งอาการที่รุนแรงขึ้นนี้อาจสัมพันธ์กับโรค premenstrual dysphoric disorder (PMDD) ที่เกิดร่วมและมีอาการทางคลินิกคาบเกี่ยวกัน[20] Blehar และคณะ[2] พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงจำนวน 2 ใน 3 มีอาการอารมณ์แปรปรวน (mood disturbance) บ่อยในช่วงก่อนมีประจำเดือน และร้อยละ 20 ของผู้ป่วย

วัยหมดประจำเดือนว่าเกิดอารมณ์แปรปรวนรุนแรงในช่วงอายุใกล้หมดประจำเดือน เช่นเดียวกับการศึกษาของ Rasgon และคณะ[10] ที่พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงร้อยละ 55 มีอารมณ์เปลี่ยนแปลงมากในช่วงก่อนและระหว่างมีประจำเดือน Karadag และคณะ[22] ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาลิเทียม และ/หรือ valproate และยังได้ยาต่อเนื่อง พบว่ายาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) อาจมีผลต่อการป้องกันการเปลี่ยนแปลงอารมณ์ช่วงก่อนมีประจำเดือนได้ ในขณะที่ยาในกลุ่ม SSRIs ที่ใช้รักษา premenstrual dysphoric disorder และอาการซึมเศร้า เมื่อใช้ในผู้ป่วย bipolar disorder อาจทำให้เกิดอาการ mania หรือ hypomania และยังอาจเกิดความบกพร่องทางเพศ (sexual dysfunction) ได้ด้วย[20]

การรักษา Bipolar disorder และความผิดปกติของประจำเดือน

ยาที่สามารถใช้รักษา bipolar disorder บางตัว เช่น valproate, carbamazepine, clozapine, olanzapine และ risperidone อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางฮอร์โมนและเกิดความผิดปกติของประจำเดือน ร้อยละ 59 ของผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงที่ได้รับการรักษาจะมีรอบของการมีประจำเดือนยาวผิดปกติ (ยาวกว่า 29 วัน) และร้อยละ 18 ของผู้ป่วยจะมีประจำเดือนน้อยผิดปกติ (oligomenorrhea)[20] Akdeniz และคณะ[23] ได้ศึกษาอัตราการเกิดความผิดปกติของประจำเดือนในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ได้รับยา valproate เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียมและเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยา valproate พบอัตราการเกิดความผิดปกติของประจำเดือนในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ได้ valproate ร้อยละ 20 แต่ไม่พบอัตราการเกิดความผิดปกติของประจำเดือนในผู้ป่วยที่ได้ลิเทียม พบอัตราการเกิดความผิดปกติของประจำเดือนในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้ valproate ร้อยละ 47 และยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ valproate ทั้งสองกลุ่มมีระดับฮอร์โมน testosterone ในซีรัมสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ลิเทียม แต่จากการศึกษาของ O'Donovan และคณะ[24] ซึ่งได้ศึกษาอัตราการเกิดความผิดปกติของประจำเดือนในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ได้รับยา valproate เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา valproate และเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคจิตเวช พบอัตราการเกิดความผิดปกติของประจำเดือนในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ได้ valproate สูงถึงร้อยละ 47 ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา valproate พบร้อยละ 13 และไม่พบในผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคจิตเวช ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate ร้อยละ 41 พบว่ามีอาการ polycystic ovarian syndrome (PCOS) ซึ่งอาการของ PCOS ประกอบด้วย การเกิดสิว ผมร่วง ขนขึ้นตามตัว (hirsutism) อ้วน และประจำเดือนผิดปกติ[25] ในขณะที่ Rasgon และคณะ[26] กลับพบว่า ผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงที่ได้รับยา valproate มีเพียงร้อยละ 6 ที่มีอาการ PCOS และไม่พบ PCOS ในผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่น โดยความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.20) อีกทั้งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระดับฮอร์โมน testosterone ในซีรัมระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา valproate กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา และได้สรุปว่าอัตราการเกิดความผิดปกติของประจำเดือนในผู้ป่วย bipolar disorder โดยทั่วไปมีสูง และหลายรายมีความผิดปกติก่อนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค bipolar disorder ซึ่ง Rasgon และคณะ[27] ได้รายงานการศึกษาระยะยาว 2 ปี ในผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงที่ได้รับ valproate 10 ราย, ลิเทียม 6 ราย, ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) 5 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 41.7 มีอาการประจำเดือนน้อย แต่ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมีอาการก่อนได้รับยา ซึ่งอัตราการเกิดอาการประจำเดือนน้อยและอาการ hyperandrogenism ไม่แตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate กับกลุ่มที่ได้ยาอื่น ส่วนยา carbamazepine นั้น Isojarvi และคณะ[28] ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคลมชักหญิงที่ได้ carbamazepine นาน 5 ปีพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 25 มีความผิดปกติของประจำเดือนซึ่งสัมพันธ์กับการมีความเข้มข้นของ sex hormone binding globulin ในซีรัมสูงขึ้น และมีความเข้มข้นของฮอร์โมน estradiol ต่ำลง

ด้านยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ มีรายงานผู้ป่วยโรคจิตเวช 5 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย risperidone 1 ถึง 8 มก.ต่อวัน ทำให้เกิดภาวะขาดประจำเดือน (amenorrhea) ซึ่งสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนโปรแลคติน (prolac-

tin) ในซีรัมสูงขึ้น[29] โดย Kim และคณะ[30] ได้รายงานผู้ป่วยโรคจิตเภท 22 รายที่เกิดความผิดปกติของประจำเดือน มีน้ำนมไหล (galactorrhea) และ/หรือเกิดความบกพร่องทางเพศจากการรักษาด้วย risperidone แต่เมื่อเปลี่ยนเป็นใช้ olanzapine รักษาแทนนาน 2 เดือน พบว่าระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในซีรัมลดลงอย่างมีนัยสำคัญและทำให้อาการประจำเดือนผิดปกติลดลง เช่นเดียวกับรายงานของ Takahashi และคณะ[31] ถึงโรค schizophrenia 16 รายที่เกิดอาการขาดประจำเดือนจากการรักษาด้วย haloperidol และ risperidone พบว่าเมื่อเปลี่ยนเป็นใช้ quetiapine รักษาแทน ผู้ป่วยกลับมามีประจำเดือนปกติ 10 ราย (ร้อยละ 71.6) โดยไม่มีอาการทางจิตเลวลง

การรักษา Bipolar disorder และการใช้ยาคุมกำเนิด

ผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงกว่าครึ่งหนึ่งจะมีอาการอารมณ์แปรปรวนบ่อยในช่วงก่อนมีประจำเดือน[10] ซึ่ง Rasgon และคณะ[32] พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ร่วมกับยาคุมกำเนิด จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงอารมณ์ที่สัมพันธ์กับรอบเดือนอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาคุมกำเนิดร่วมด้วย จะมีการเปลี่ยนแปลงอารมณ์ในระยะ 7 วันก่อนมีประจำเดือนเปรียบเทียบกับระยะ 7 วันหลังมีประจำเดือนอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งแสดงว่ายาคุมกำเนิดอาจมีผลเสริมการรักษาของยาทำให้อารมณ์คงที่

ประเด็นที่ควรพิจารณาของการรักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่ในผู้ป่วยที่กินยาคุมกำเนิดร่วมด้วยคือปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (drug interaction) ยาทำให้อารมณ์คงที่ เช่น carbamazepine, oxcarbazepine และ topiramate ในขนาดยาที่สูงกว่า 200 มก.ต่อวัน จะกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ cytochrome P450 ที่ตับและเพิ่มการเมตาบอลิซึมของ ethinylestrdiol และ progesterone ของยาคุมกำเนิดที่ใช้ร่วมกัน[20,33] ซึ่งอาจทำให้การคุมกำเนิดไม่ได้ผลและเกิดการตั้งครรภ์โดยไม่ได้วางแผน ในขณะที่ยาทำให้อารมณ์คงที่อย่างลิเทียม, valproate, gabapentin และยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ไม่มีปฏิกิริยาระหว่างกันของยากับยาคุมกำเนิด[20] levetiracetam ซึ่งเป็นยากันชักที่เริ่มมีรายงานถึงประสิทธิภาพในการเสริมการรักษาโรค bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา[34] ก็ไม่มีปฏิกิริยาระหว่างกันของยากับยาคุมกำเนิดเช่นกัน[33] ในขณะที่ lamotrigine แม้จะไม่มีผลต่อการเมตาบอลิซึมของยาคุมกำเนิด[33] แต่ยาคุมกำเนิดกลับลดระดับยา lamotrigine ในพลาสม่าลงร้อยละ 41 ถึง 64[20] ซึ่งทำให้ต้องปรับขนาดยา lamotrigine ขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาคุมกำเนิด

การรักษาผู้ป่วย Bipolar disorder ในระหว่างตั้งครรภ์

ยาที่ใช้การรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ทุกตัวสามารถผ่านจากกระแสเลือดของแม่ผ่านรกไปยังลูกในครรภ์ได้และไม่มียาตัวใดที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ให้การยอมรับให้ใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ได้อย่างปลอดภัย[35] ซึ่งองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ในปัจจุบันได้จัดกลุ่มความปลอดภัยสำหรับยาที่ใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ไว้ 5 กลุ่ม (ตารางที่ 17.1) คือ กลุ่ม A, B, C, D

ตารางที่ 17.1 การจำแนกกลุ่มยาที่ใช้ในผู้ตั้งครรภ์โดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ[25]

กลุ่ม	อาการไม่พึงประสงค์
A	Controlled studies in human show no risk
B	No evidence of risk in humans (human data reassuring [animal positive] OR animal studies show no risk)
C	Risk cannot be ruled out (human data lacking; animal data positive OR not done)
D	Positive evidence of risk (human data show risk; benefit may outweigh risk)
X	Contraindicated in pregnancy (animal and human data positive)

ตารางที่ 17.2 ระดับความเสี่ยงในการทำให้เกิดความผิดปกติแต่กำเนิด และรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากกลุ่มยาทำให้อารมณ์คงที่และยารักษาโรคจิต[25]

ยา	กลุ่ม	อาการไม่พึงประสงค์
ลิเทียม	D	Cardiac abnomalies (Ebstein's anomaly); polyhydramios; floppy baby syndrome; thyroid abnormalities; nephrogenic diabetes inspidus
Valproate	D	11% risk of congenital defects; neural tube defect in first trimester; 1-2% risk of spina bifida; fatal anticonvulsant syndrome; cardiovascular defect, developmental delay; intrauterine growth retardation, coagulopathy; neonatal effects
Carmabazepine	D	5.7% risk of congenital defect; neural tube defect in first trimester; 0.5-1% risk of spina bifida, fatal anticonvulsant syndrome; craniofacial defects; developmental delay; coagulopathy
Lamotrigine	C	1.8% risk of major congenital defects
Gabapentin	C	Fetotoxic effects in rodents
Topiramate	C	Craniofacial and skeletal anomalies and decreased fetal growth in animals, case report in hypospadis in male infants
Olanzapine	C	1% risk of major congenital defects
Risperidone	C	1 case report of agenesis of corpus callosum; fetotoxic in animals
Quetiapine	C	No reported data
Ziprasidone	C	Developmental toxicity and possible teratogenic effects in animals
Clozapine	B	No known association with congenital anomalies; 2 reports of new-onset or worsening gestational diabetes with shoulder dystocia

และ X ตามหลักฐานการศึกษาวิจัยทั้งในคนและสัตว์ทดลองแยกตามความเสี่ยงที่จะเกิดความผิดปกติ โดยกลุ่ม A หมายถึงยาที่มีการศึกษาเปรียบเทียบในคนแล้วว่าไม่มีความเสี่ยงจนถึงกลุ่ม X ที่หมายถึงยาที่ห้ามใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์[35] ซึ่งยาที่ใช้รักษา bipolar disorder เกือบทั้งหมดจัดอยู่ในกลุ่ม C และ D[25] (ตารางที่ 17.2) ประเด็นที่สำคัญของการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ในระหว่างตั้งครรภ์คือ

1. ความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ของโรคในระหว่างตั้งครรภ์เมื่อไม่ให้ยาเพื่อป้องกัน
2. ความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด (teratogenicity) ของยาแต่ละตัว รวมทั้งการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์เมื่อต้องใช้ยาระหว่างตั้งครรภ์
3. ขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์
4. ความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงในทารกแรกคลอด (perinatal toxicity)
5. ผลต่อการพัฒนาด้านประสาทและพฤติกรรม (neurobehavioral toxicity) ของเด็ก

การตั้งครรภ์และความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค Blehar และคณะ[2] พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงประมาณร้อยละ 45 จะมีอาการรุนแรงขึ้น (exacerbation) ในระหว่างตั้งครรภ์ เช่นเดียวกับ Freeman และคณะ[36] ที่พบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงมีอาการเพิ่มขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์ ซึ่ง Viguera และคณะ[37] ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar I disorder และ bipolar II disorder ที่หยุดยาลิเทียมเมื่อตั้งครรภ์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 52 เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค ซึ่งส่วนใหญ่เกิด depressive episode หรือ mixed epi-

sode เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะมีอาการของโรคในขณะตั้งครรภ์ ดังนั้นถ้าจำเป็นจะให้ยาเพื่อป้องกันในระหว่างตั้งครรภ์ควรได้พิจารณาถึงผลดีเปรียบเทียบกับความเสี่ยงของการเกิดผลอันไม่พึงประสงค์ร่วมกับผู้ป่วยก่อนเสมอ

ความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดในเด็กแรกคลอดทั่วไปพบได้ประมาณร้อยละ 2[35] แต่ความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดเมื่อแม่ใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ในแต่ละช่วงเวลาของการตั้งครรภ์อาจมีผลต่อการเกิดความผิดปกติต่างชนิดกัน เช่น การที่ทารกในครรภ์ได้รับยา (ผ่านทางแม่) ในระยะ 32 วันแรกของการตั้งครรภ์อาจมีผลต่อการพัฒนาท่อประสาท (neural tube development) การได้ยาในระยะ 21 ถึง 56 วันการตั้งครรภ์อาจมีผลต่อการพัฒนาหัวใจของทารก และการได้ยาในระยะ 42 ถึง 63 วันการตั้งครรภ์อาจมีผลต่อการพัฒนาริมฝีปากและเพดานปากของทารก ส่วนความผิดปกติของใบหน้าและกะโหลกศีรษะ (craniofacial anomalies) รวมทั้งความผิดปกติด้านประสาทและพฤติกรรมสามารถเกิดขึ้นได้แม้ได้รับยาหลัง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์[38] นอกจากนี้ยาแต่ละตัวก็อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์และมีข้อควรระวังที่แตกต่างกัน

ลิเทียม

ยานี้องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ได้จัดเป็นยาในกลุ่ม D ในผู้ที่ตั้งครรภ์เมื่ออายุครรภ์ค่อยๆ มากขึ้น อัตราการกำจัดลิเทียมทางไตจะสูงขึ้นด้วยทำให้มักต้องเพิ่มขนาดยาที่กินเพื่อให้ระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมสูงพอสำหรับการรักษา[39] ผู้ป่วยควรได้รับตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาอย่างใกล้ชิด เช่น ทุก 2 สัปดาห์ในช่วงตั้งครรภ์ 4-9 เดือน ทุกสัปดาห์ในเดือนสุดท้ายของการตั้งครรภ์ และทุก 2 วันในช่วงใกล้คลอด[40] ควรปรับลดขนาดยาลิเทียมลงหลังผู้ป่วยคลอดเนื่องจากมีการลดลงของอัตรากรองผ่านไต (glomerular filtration rate) อย่างรวดเร็วในระยะที่คลอด[21]

ความผิดปกติแต่กำเนิดจากลิเทียมชนิด Ebstein's abnomaly เป็นความผิดปกติแต่กำเนิดของหัวใจ โดยมีลิ้นหัวใจ tricuspid เกาะต่ำผิดปกติร่วมกับมี hypoplasia ของห้องหัวใจด้านขวา-ล่าง และมักพบความผิดปกติของผนังกั้นหัวใจ (septal defect) ร่วมด้วย[35] ซึ่งความผิดปกติชนิดนี้สามารถพบได้ 1 ต่อ 20,000 รายในประชากรทั่วไป[21] แต่ผู้ที่ได้ลิเทียมในระหว่างตั้งครรภ์ จะพบความผิดปกติชนิดนี้ในอัตรา 1 ต่อ 1,000 ราย (ร้อยละ 0.1)[41] ซึ่งเป็นความเสี่ยงสูงเป็น 20 เท่าของประชากรทั่วไป ในขณะที่ Jacobson และคณะ[42] ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective) ในผู้ป่วยหญิง 148 รายที่ได้รับลิเทียมตั้งแต่ 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ พบว่าอัตราการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของลูกที่แม่ได้รับลิเทียมเท่ากับร้อยละ 2.8 และเท่ากับร้อยละ 2.4 ในกลุ่มควบคุม ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งน้ำหนักทารกแรกคลอดของแม่ที่ได้รับลิเทียมสูงกว่า (3,475 กรัม ต่อ 3,383 กรัม) อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งผู้รายงานได้สรุปว่า ลิเทียมไม่ใช่สาเหตุสำคัญสำหรับการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด และผู้ป่วย bipolar disorder ที่ต้องการมีบุตรยังสามารถใช้ยาลิเทียมต่อระหว่างตั้งครรภ์ได้ ผู้ป่วยควรรับการตรวจอัลตราซาวน์และ fetal echocardiography ในระหว่างตั้งครรภ์ 16 ถึง 18 สัปดาห์[25] นอกจากนี้ Schou[43] ได้ติดตามการพัฒนาการของเด็กที่แม่ได้รับลิเทียมระหว่างตั้งครรภ์ 3 เดือนแรก จำนวน 60 คน ไม่พบว่ามีความผิดปกติทางจิต (mental anomaly) แตกต่างจากพี่น้องของเด็กที่ศึกษา แต่แม่ที่ได้รับลิเทียมในช่วงคลอดจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงในทารกแรกคลอด ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ floppy baby syndrome ซึ่งทารกแรกคลอดจะมีอาการ cyanosis และ hypotonia[38] (ยาทางจิตเวชที่เคยมีรายงานว่าเกิดผลข้างเคียงในทารกแรกคลอดสรุปในตารางที่ 17.3)

Valproate

ยานี้องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐได้จัดเป็นยาในกลุ่ม D การใช้ valproate ในระหว่างการตั้งครรภ์สัมพันธ์กับความผิดปกติแต่กำเนิดได้ร้อยละ 5.9 ถึง 11[25,45,46] จึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์โดยเฉพาะในช่วง 3 เดือนแรก[25] ความผิดปกติที่พบบ่อยคือความผิดปกติของท่อประสาท (neural tube defect) รวมถึง spina bifida ในทารกพบได้ร้อยละ 1 ถึง 5[20,21,25] และความเสี่ยงจะสูงขึ้นถ้าใช้ valproate ร่วมกับ carbamaze-

ตารางที่ 17.3 ยาทางจิตเวชที่เคยมีรายงานว่าเกิดผลข้างเคียงในทารกแรกคลอด[44]

ชื่อยา/กลุ่มยา	รายงานผลในทารกแรกคลอด
TCAs	jitteriness, irritability, seizures, tachypnea, tachycardia, sweating, functional bowel obstruction, urinary retention
SSRIs	agitation, tachypnea
ลิเทียม	hypotonicity, cyanosis
Benzodiazepines	impair temperature regulation, apnea, low apgar score, hypotonicity, feeding difficulty
ยารักษาโรคจิต	motor restlessness, tremor, feeding difficulty, hypotonicity, dystonic movements, parkinsonian movements

pine[40] ผลของยาต่อการพัฒนาท่อประสาทจะสัมพันธ์กับการใช้ยาในช่วงวันที่ 17 ถึง 30 ของการตั้งครรภ์และขนาดของยาที่ใช้[38] ดังนั้นความเสี่ยงอาจน้อยลงเมื่อใช้ยาในขนาดต่ำกว่า 1,000 มก.ต่อวัน โดยให้แบ่งยาเป็นหลายๆ มื้อและมีระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมต่ำกว่า 70 ไมโครกรัมต่อ 100 มล.[25,35] การให้ folate ในขนาด 3-5 มก.ต่อวันตลอดช่วงตั้งครรภ์อาจช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของท่อประสาทในทารก[21,25,35,38] รวมทั้งการให้วิตามินเค (K) เสริมในขนาด 10 ถึง 20 มก.ต่อวันในช่วงเดือนสุดท้ายของการตั้งครรภ์และให้วิตามินเค 1 มก.ฉีดเข้ากล้ามในทารกแรกคลอดเพื่อป้องกันการไม่แข็งตัวของเลือดจากยา (valproate-induced coagulopathy)[25] นอกจากนี้ความผิดปกติแต่กำเนิดที่สำคัญและอาจพบได้บ่อยคือ fetal valproate syndrome ซึ่งเป็นความผิดในทารกที่ประกอบด้วยอาการต่างๆ ได้แก่ มีความผิดปกติของใบหน้า หู (glue ear) ข้อ (joint laxity) นิ้ว (nail/digit hypoplasia, polydactyly, syndactyly) มีความผิดปกติของสายตา การพัฒนาการเคลื่อนไหวและภาษาช้า (delay motor and speech development) hyperactivity และมีอาการ autistic[47-49] จากการสำรวจของ Wyszynski และคณะ[50] ในผู้ป่วยโรคลมชักหญิงที่ได้รับ valproate ระหว่างตั้งครรภ์ 149 รายพบความผิดปกติในทารก 16 ราย (ร้อยละ 10.7) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับยากันชักอื่นซึ่งพบเพียงร้อยละ 2.9[50]

Carbamazepine

ยานี้องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ได้จัดเป็นยาในกลุ่ม D การใช้ carbamazepine ในระหว่างการตั้งครรภ์สัมพันธ์กับความผิดปกติแต่กำเนิดได้ร้อยละ 2.3 ถึง 5.7[25,45] โดยพบความผิดปกติชนิด spina bifida ได้ร้อยละ 0.5 ถึง 1[25,48] แต่จากการศึกษาของ Jones และคณะ[51] ในผู้ป่วยโรคลมชักหญิง 72 รายที่ได้รับ carbamazepine ระหว่างตั้งครรภ์ พบความผิดปกติของใบหน้าและกะโหลกศีรษะร้อยละ 11, fingernail hypoplasia ร้อยละ 26, และพบการพัฒนาการช้าร้อยละ 20 นอกจากนี้ยังอาจพบการไม่แข็งตัวของเลือดจากการขาดวิตามินเคทั้งในแม่และลูก ดังนั้นจึงควรเสริม folate และวิตามินเคเช่นเดียวผู้ป่วยที่ได้ valproate[38,48] ส่วน oxcarbazepine นั้น Montouris[52] ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคลมชักหญิง 248 รายที่ได้รับ oxacarbazepine ตัวเดียวระหว่างตั้งครรภ์ และผู้ป่วยอีก 61 รายที่ใช้ oxcarbazepine ร่วมกับยากันชักอื่น พบความผิดปกติแต่กำเนิดในทารกเพียง 2 รายจากกลุ่มแม่ที่ได้รับยาตัวเดียว (ร้อยละ 0.8) และพบ 4 รายในกลุ่มแม่ที่ได้รับยาหลายตัว (ร้อยละ 6.6)

Lamotrigine

ยานี้องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ได้จัดเป็นยาในกลุ่ม C การใช้ lamotrigine ในระหว่างการตั้งครรภ์สัมพันธ์กับความผิดปกติแต่กำเนิดได้ร้อยละ 1.8

ถึง 2.5[25,35,45,46] อัตราความผิดปกติจะสูงขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยากันชักอื่น[38] ในระหว่างการตั้งครรภ์ร่างกายจะมีอัตราการกำจัดยา (clearance) lamotrigine สูงขึ้นจึงอาจต้องปรับขนาดยาสูงขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์ และอัตราการกำจัดยาจะกลับมาปกติทันทีหลังคลอด ซึ่งต้องลดขนาดยาที่ใช้ด้วยความระวัง[21,38] เนื่องจาก lamotrigine สามารถทำให้ระดับ folate ต่ำลงในหนู ดังนั้นผู้ป่วยหญิงที่ได้ lamotrigine จึงควรได้รับการเสริมด้วย folate ทุกราย[25]

ส่วน topiramate และ gabapentin ซึ่งองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐได้จัดเป็นยาในกลุ่ม C พบความผิดปกติแต่กำเนิดในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบเพียงพอในคน ดังนั้นจึงต้องใช้ความระวังในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์[25,48]

ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม

มีการศึกษาการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (conventional antipsychotics) ในผู้ที่ตั้งครรภ์ โดยศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยา chlorpromazine ระหว่างตั้งครรภ์ 3 เดือนแรกกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาพบว่า กลุ่มที่ได้ chlorpromazine มีอัตราความผิดปกติแต่กำเนิดในทารกร้อยละ 3.5 ในขณะกลุ่มที่ไม่ได้รับยาพบเพียงร้อยละ 1.6[53] เช่นเดียวกับ Altshuler และคณะ[54] ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า เฉพาะยาในกลุ่ม low potency phenothiazine ในผู้ป่วยระหว่าตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด ในขณะที่ Diav-Citrin และคณะ[55] ศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม butyrophenone (haloperidol หรือ penfluridol) ในระยะ 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของกลุ่มที่ได้ยากับไม่ได้รับยา ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงควรใช้ยากลุ่ม high potency เช่น perphenazine, trifluoperzine หรือ haloperidol แทนในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์[35]

ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่

McKenna และคณะ[56] ได้ศึกษาการศึกษาแบบไปข้างหน้าหลายสถาบัน (multicenter) ในผู้ตั้งครรภ์ที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) 151 ราย โดยได้รับ olanzapine 60 ราย, risperidone 49 ราย, quetiapine 36 ราย และ clozapine 6 ราย พบความผิดปกติแต่กำเนิดเพียง 1 ราย ส่วนน้ำหนักทารกแรกคลอดเฉลี่ย อัตราการแท้ง ไม่ต่างจากในกลุ่มประชากรทั่วไป clozapine เป็นยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ได้จัดเป็นยาในกลุ่ม B และยังไม่มีหลักฐานว่าทำให้เกิดความผิดปกติแต่กำเนิดแต่อย่างใด[25,35] แต่เนื่องจาก clozapine อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงชนิด agranolocytosis ดังนั้นจึงควรตรวจปริมาณเม็ดเลือดขาวในทารกแรกคลอด แม้จะยังไม่มีรายงานผลข้างเคียงนี้ในทารกที่ได้รับ clozapine เมื่ออยู่ในครรภ์[25] olanzapine เป็นยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ได้จัดเป็นยาในกลุ่ม C Glodstein และคณะ[57] ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ตั้งครรภ์ที่ได้ olanzapine 23 รายพบการแท้งร้อยละ 13, ทารกตายเมื่อคลอดร้อยละ 5, คลอดก่อนกำหนดร้อยละ 5, และไม่พบความผิดปกติแต่กำเนิดในทารกแต่อย่างใด ซึ่งอัตราเหล่านี้ไม่แตกต่างจากที่เกิดในกลุ่มควบคุม แต่เนื่องจากยานี้อาจทำให้เกิดโรคเบาหวานและน้ำหนักตัวเพิ่ม ดังนั้นเมื่อใช้ระหว่างตั้งครรภ์จึงควรตรวจระดับน้ำตาลในเลือดเป็นระยะ[38] ส่วน risperidone, quetiapine และ ziprasidone เป็นยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ จัดเป็นยาในกลุ่ม C แต่ยังไม่มีข้อมูลในคนถึงผลของการใช้ยาเหล่านี้ในระหว่างตั้งครรภ์[25]

ยาแก้ซึมเศร้า

ยาแก้ซึมเศร้าที่อาจใช้ในผู้ตั้งครรภ์เกือบทั้งหมดองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ได้จัดเป็นยาในกลุ่ม C (ตารางที่ 17.4) ยกเว้น imipramine และ nortriptyline ถูกจัดเป็นกลุ่ม D[58] โดยทั่วไปยาแก้ซึมเศร้าในกลุ่ม TCAs และ SSRIs จัดว่าไม่มีผลต่อการความผิดปกติแต่กำเนิดในทารก[44,54] แต่แม่ที่ได้รับยา TCAs จนถึงวันคลอดอาจเกิดผลข้างเคียงในทารกแรกคลอด เช่น กระสับ กระส่าย, หายใจเร็ว (tachypnea), หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia), เหงื่อออกมาก (sweating), และชัก[44] ส่วนยาในกลุ่ม SSRIs และ SNRI อาจเกิดผลข้างเคียงในทารกแรกคลอด เช่น กระสับกระส่าย, respiratory distress, cyanosis, apnea, hypotonia, hyperto-

ตารางที่ 17.4 การจำแนกกลุ่มยาแก้ซึมเศร้าที่ใช้ในผู้ตั้งครรภ์โดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ*

ยา	กลุ่มความเสี่ยง
Amitriptyline, Clomipramine, Doxepin	C
Imipramine, Nortriptyline	D
Fluoxetine, Fluvoxamine, Sertraline, Citalopram, Escitalopram, Paroxetine	C
Mirtazapine	C

* รวบรวมจาก Stahl[58]

nia, hyperreflexia, สั่น (tremor) และชักได้เช่นกัน[58]

ยากลุ่ม Benzobiazepines

ยาในกลุ่ม benzodiazepines โดยเฉพาะ clonazepam และ lorazepam มักถูกใช้เป็นยาเสริมการรักษา bipolar disorder จากที่เคยมีรายงานถึงความสัมพันธ์ของการใช้ diazepam ในระยะตั้งครรภ์กับการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดชนิดปากแหว่ง (cleft lip) เพดานปากโหว่ (cleft palate)[59] และยาเหล่านี้องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ จัดเป็นยาในกลุ่ม D[58] แต่จากการศึกษาระยะหลัง เช่น การศึกษาของ Ornoy และคณะ[60] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ benzodiazepines ในระหว่างตั้งครรภ์ 460 ราย พบความผิดปกติแต่กำเนิดในทารกร้อยละ 3.1 ในขณะที่อัตราการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดในทารกในกลุ่มควบคุมพบร้อยละ 2.6 ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบอัตราการแท้งเอง (spontaneous abortion) สูงกว่าในกลุ่มที่ได้ benzodiazepines (ร้อยละ 8.7 ต่อร้อยละ 5.2) อย่างมีนัยสำคัญ ส่วน Dolovich และคณะ[61] ที่ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยโดยรวบรวมงานวิจัยแบบการศึกษาไปข้างหน้าไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ benzodiazepines ใน 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์กับการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดแต่อย่างใด แต่เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยรวมจากงานวิจัยแบบมีกลุ่มควบคุม (case-controlled) ทั้งหมดพบว่าการใช้ benzodiazepines สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด หรือการเกิดปากแหว่งเพดานปากโหว่สูงขึ้นเล็กน้อยแต่มีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม อัตราการเกิดความผิดปกติชนิดปากแหว่งเพดานปากโหว่พบเพียง 11 ต่อการคลอด 10,000 ราย ในขณะที่อัตราการเกิดความผิดปกติเดียวกันในประชากรทั่วไป พบ 6 ต่อการคลอด 10,000 ราย ซึ่งเป็นอัตราการเกิดที่ต่ำมาก[38] Lin และคณะ[62] ได้ศึกษาในเด็กที่แม่ได้รับยา clonazepam ตัวเดียว จำนวน 33 ราย พบความผิดปกติแต่กำเนิดเพียง 1 ราย (ร้อยละ 3) เช่นเดียวกับ Weinstock และคณะ[63] ได้ศึกษาผู้ตั้งครรภ์และได้รับยา clonazepam เพื่อรักษา panic disorder 38 ราย ไม่พบความผิดปกติแต่กำเนิดในทารก ไม่พบความผิดปกติในทารกแรกคลอด ยกเว้นทารก 2 รายจากแม่รายเดียวกันที่พบอาการ hypotonia 1 รายและ respiratory distress 1 ราย โดยแม่ได้ยา clonazepam ร่วมกับ imipramine ในช่วงใกล้คลอด

การรักษาผู้ป่วย Bipolar disorder ในระยะหลังคลอดและให้นมลูก

ระยะหลังคลอดของผู้ป่วย bipolar disorder เป็นช่วงเวลาที่มีความเสี่ยงสูงของการเกิดเป็นซ้ำสูงเมื่อไม่ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่เพื่อป้องกันได้ถึงร้อยละ 20 ถึง 80[25,35,44] การได้รับยาเพื่อป้องกันเช่นลิเทียมสามารถลดอัตราการเป็นซ้ำได้จากร้อยละ 50 เหลือต่ำกว่าร้อยละ 10[38] แต่เนื่องจากระยะหลังคลอดแม่มักต้องการให้นมตัวเองแก่ลูก แพทย์จึงควรพิจารณายาที่อาจมีผลต่อการให้นมลูกด้วย ผลของยาที่ใช้รักษา bipolar disorder ต่อการให้นมลูกสรุปในตารางที่ 17.5

ยาทำให้อารมณ์คงที่

ลิเทียมจะถูกหลั่งทางน้ำนมแม่ในระดับความ เข้มข้นเกือบครึ่งหนึ่งของความเข้มข้นในซีรัมแม่[38] อีกทั้งการทำงานของไตในเด็กแรกคลอดยังไม่เจริญเต็มที่ โดยมีอัตรา glomerular filtration rate เพียงร้อยละ 30 ถึง 40 ของผู้ใหญ่[64] ทำให้กำจัดทางไตของทารกยังน้อยและอาจเพิ่มความเข้มข้นในซีรัมของทารกได้[38] ดังนั้นถ้าจำเป็นต้องใช้ยานี้ในแม่ จึงควรตรวจ CBC และวัด

ตารางที่ 17.5 ผลของยาที่ใช้รักษา bipolar disorder ต่อการให้นมลูก[48]

ยา	ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
ลิเทียม	ห้ามใช้ในแม่ผู้ที่ให้นมลูก* ความเข้มข้นของยาในน้ำนมประมาณร้อยละ 40 ของความเข้มข้นในซีรัมแม่ ความเข้มข้นของยาในซีรัมทารกประมาณร้อยละ 5 ถึง 200 ของความเข้มข้นในซีรัมแม่ อาการเป็นพิษในทารกคือ lathergy, hypotonia, hypothermia, cyanosis
Valproate	สามารถใช้ในผู้ที่ให้นมลูก* ความเข้มข้นของยาในน้ำนมประมาณร้อยละ 1 ถึง 10 ของความเข้มข้นในซีรัมแม่ ความเข้มข้นของยาในซีรัมทารกอยู่ระหว่าง 0 ถึงร้อยละ 40 ของความเข้มข้นในซีรัมแม่ มีรายงานผู้ป่วย 1 รายว่าเกิด thrombocytopenia anemia
Carbamazepine	สามารถใช้ในผู้ที่ให้นมลูก* ความเข้มข้นของยาในน้ำนมประมาณร้อยละ 7 ถึง 95 ของความเข้มข้นในซีรัมแม่ ความเข้มข้นของยาในซีรัมทารกมักพบต่ำว่า 1 ไมโครกรัมต่อมล. มีรายงานผู้ป่วยว่าเกิด drowsiness, irritability, seizure-like activity, risk of hepatotoxicity
Topiramate	พบหลั่งทางน้ำนมในสัตว์ทดลอง, ไม่มีข้อมูลในน้ำนมของคน, ถ้าใช้ควรใช้ด้วยความระวัง
Lamotrigine	รายงานเบื้อต้นพบการหลั่งในน้ำนมของคน, ไม่มีข้อมูลผลต่อทารก
Olanzapine	พบหลั่งทางน้ำนมในสัตว์ทดลอง, ไม่มีข้อมูลในน้ำนมของคน
Clozapine	ในสัตว์ทดลองอาจพบการหลั่งทางน้ำนมของยาและอาจมีผลต่อลูก อาจทำให้เกิด drowsiness, irritability, seizure, cardiovascular instability ในทารก
Risperidone	ไม่มีข้อมูลการหลั่งในน้ำนมของคน

* โดย American academy of pediatrics committee on drugs

ระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมทารก[38] มีรายงานพบอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reaction) ในทารกคือ lathergy, cyanosis, hypotonia, hypothermia, heart murmur[25]

valproate จะถูกหลั่งทางน้ำนมแม่ ความเข้มข้นของยาในซีรัมทารกอยู่ระหว่าง 4 ถึงร้อยละ 40 ของความเข้มข้นในซีรัมแม่และจะค่อยๆ ลดลงหลังคลอด[38] มีรายงานผู้ป่วยเพียง 1 รายที่เป็นทารกอายุ 3 เดือนที่แม่ได้ valproate และให้นมลูกพบว่าเกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และภาวะโลหิตจางซึ่งกลับมาปกติได้เมื่อให้หยุดกินนม[65] ดังนั้นการใช้ยานี้ในแม่จึงควรตรวจการทำงานของตับ (liver function test) และปริมาณเกร็ดเลือดในทารกเป็นระยะ[25]

carbamazepine จะถูกหลั่งทางน้ำนมแม่ ความเข้มข้นของยาในซีรัมทารกอยู่ระหว่าง 6 ถึงร้อยละ 65 ของความเข้มข้นในซีรัมแม่[38] และมีรายงานผู้ป่วยทารก 2 ราย ที่เกิดการทำงานของตับผิดปกติชั่วคราว (transient hepatic dysfunction)[64] ดังนั้นถ้าใช้ยานี้ในแม่จึงควรตรวจความเข้มข้นของยาในซีรัมแม่ ทารก และในน้ำนมเป็นระยะ[25]

lamotrigine จะถูกหลั่งทางน้ำนมแม่ ความเข้มข้นของยาในซีรัมทารกอยู่ระหว่าง 25 ถึงร้อยละ 30 ของความเข้มข้นในซีรัมแม่[25] ซึ่งแม้จะไม่มีรายงานผลข้างเคียงในทารกที่กินนมแม่ แต่ก็ควรระวังการเกิดผื่นแพ้ในทารก[38]

ยารักษาโรคจิต

ข้อมูลจากการรวมรายงานการใช้ยากลุ่ม phenotiazine และ haloperidol ในแม่ที่ให้นมลูก[64] พบอาการไม่พึงประสงค์ชนิด lathergy ในทารก 1 รายที่แม่ได้ยา

chlorpromazine พบการพัฒนาการช้าในเด็กอายุ 12 ถึง 18 เดือน 3 ราย ที่แม่ได้รับยา chlorpromazine ร่วมกับ haloperidol สำหรับการใช้ clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine และ ziprasidone ในแม่ที่ให้นมลูกยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนถึงผลข้างเคียงในทารก[25,57,64]

ยาแก้ซึมเศร้า

ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงในทารกจากยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม TCAs (amitriptyline, nortriptyline, imipramine และ desipramine) มีรายงานผู้ป่วยทารก 1 รายที่มีอาการ respiratory depression ซึ่งอาการหายไปใน 24 ชั่วโมงเมื่อหยุดให้กินนมแม่[64] ข้อมูลจากการรวมรายงานการใช้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRIs (fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, cltalopram), bupropion, mianserin และ venlafaxine[64] ในแม่ที่ให้นมลูกไม่พบว่าผลข้างเคียงในทารก ยกเว้นทารก 10 ใน 190 รายที่แม่ได้รับยา fluoxetine ที่มีอาการร้องไห้มาก ไม่ค่อยนอน อาเจียน และท้องร่วง ซึ่งอาการเหล่านี้หมดไปเมื่อหยุดให้กินนมแม่

ยากลุ่ม Benzobiazepines

แม้ข้อมูลว่า clonazepam, clorazepate, diazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, และ oxazepam ถูกหลั่งทางน้ำนมแม่แต่อยู่ในปริมาณน้อยมาก จึงไม่น่าจะเข้าสู่ทารกในปริมาณมาก[66] มีเพียงรายงานผู้ป่วยทารก 1 รายที่แม่ได้ diazepam ที่พบอาการ lathergy และน้ำหนักลดในทารก และอาการกลับเป็นปกติเมื่อหยุดให้กินนมแม่[64]

บทสรุป

bipolar disorder ที่เกิดในผู้หญิงอาจพบอาการการดำเนินโรค และภาวะโรคร่วมที่แตกต่างบางประการจากผู้ป่วยชาย ฮอร์โมนเพศหญิงอาจมีผลต่อภาวะอารมณ์ของโรคตามช่วงเวลาของการมีประจำเดือน ยาที่ใช้รักษาโรค bipolar disorder บางตัวอาจมีผลต่อประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิด อีกทั้งในระหว่างที่ผู้ป่วยตั้งครรภ์ยาที่ใช้รักษาโรค bipolar disorder ยาบางตัวจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาที่ต่างจากการรักษาในขณะที่ผู้ป่วยไม่ได้ตั้งครรภ์เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาระหว่างตั้งครรภ์ ในระยะตั้งครรภ์และระยะให้นมลูกหลังคลอด แพทย์จำเป็นต้องประเมินความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติในทารกจากการใช้ยาแต่ละชนิด เปรียบเทียบกับความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคในแม่จากการไม่ใช้ยารักษา ซึ่งแพทย์อาจต้องพิจารณาเป็นรายๆ ร่วมกับผู้ป่วยและญาติ

เอกสารอ้างอิง

1. Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. Arch Gen Psychiatry 1993;50(2):85-94.
2. Blehar MC, DePaulo JR, Jr., Gershon ES, Reich T, Simpson SG, Nurnberger JI, Jr. Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample. Psychopharmacol Bull 1998;34(3):239-43.
3. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Joffe H, Kim DR, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. Bipolar Disord 2005;7(5):465-70.
4. Barnes C, Mitchell P. Considerations in the management of bipolar disorder in women. Aust N Z J Psychiatry 2005;39(8): 662-73.
5. Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. Psychiatr Clin North Am 2003;26(3):595-620.
6. Tondo L, Baldessarini RJ. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. Am J Psychiatry 1998;155(10):1434-6.

7. Robb JC, Young LT, Cooke RG, Joffe RT. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. J Affect Disord 1998;49(3):189-93.

8. Taylor MA, Abrams R. Gender differences in bipolar affective disorder. J Affect Disord 1981;3(3):261-71.

9. Christensen EM, Gjerris A, Larsen JK, Bendtsen BB, Larsen BH, Rolff H, et al. Life events and onset of a new phase in bipolar affective disorder. Bipolar Disord 2003;5(5):356-61.

10. Rasgon N, Bauer M, Grof P, Gyulai L, Elman S, Glenn T, et al. Sex-specific self-reported mood changes by patients with bipolar disorder. J Psychiatr Res 2005;39(1):77-83.

11. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalauskas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. Am J Psychiatry 1995;152(8):1130-8.

12. Yildiz A, Sachs GS. Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. J Clin Psychiatry 2003;64(7): 814-8.

13. Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. Bipolar Disord 2004;6(5):421-5.

14. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. J Affect Disord 2005;85(3): 301-15.

15. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE, et al. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. Bipolar Disord 2005;7(2):119-25.

16. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. Am J Psychiatry 2003;160(5):883-9.

17. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. J Clin Psychiatry 2000;61(5):393-6; quiz 397.

18. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of affective disorder following hospitalisation with hyperthyroidism - a register-based study. Eur J Endocrinol 2005;152(4):535-43.

19. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. Br J Psychiatry 1999;175: 336-9.

20. Rasgon NL, Zappert LN. Special consideration for woman with bipolar disorder. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 211-41.

21. Freeman MP, Gelenberg AJ. Bipolar disorder in women: reproductive events and treatment considerations. Acta Psychiatr Scand 2005;112(2):88-96.

22. Karadag F, Akdeniz F, Erten E, Pirildar S, Yucel B, Polat A, et al. Menstrually related symptom changes in women with treatment-responsive bipolar disorder. Bipolar Disord 2004;6(3):253-9.

23. Akdeniz F, Taneli F, Noyan A, Yuncu Z, Vahip S. Valproate-associated reproductive and metabolic abnormalities: are epileptic women at greater risk than bipolar women? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27(1):115-21.

24. O'Donovan C, Kusumakar V, Graves GR, Bird DC. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. J Clin Psychiatry 2002;63(4):322-30.

25. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. J Clin Psychiatry 2002;63 Suppl 4:42-55.

26. 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(3):246-59.

27. Rasgon NL, Reynolds MF, Elman S, Saad M, Frye MA, Bauer M, et al. Longitudinal evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder. J Affect Disord 2005;89(1-3):217-25.

28. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Menstrual disorders in women with epilepsy receiving carbamazepine. Epilepsia 1995;36(7):676-81.

29. Kim YK, Kim L, Lee MS. Risperidone and associated amenorrhea: a report of 5 cases. J Clin Psychiatry 1999;60(5):315-7.

30. Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun TY, Kim DJ, et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. J Clin Psychiatry 2002;63(5):408-13.

31. Takahashi H, Higuchi H, Kamata M, Naitoh S, Yoshida K, Shimizu T, et al. Effectiveness of switching to quetiapine for neuroleptic-induced amenorrhea. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2003;15(3):375-7.

32. Rasgon N, Bauer M, Glenn T, Elman S, Whybrow PC. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. Bipolar Disord 2003;5(1):48-52.

33. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. CNS Drugs 2002;16(4):263-72.

34. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Jr., et al. Preliminary observations on the effectiveness of levetiracetam in the open adjunctive treatment of refractory bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66(3):370-4.

35. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. Can J Psychiatry 2002;47(5):426-36.

36. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R, et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. J Clin Psychiatry 2002;63(4):284-7.

37. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. Am J Psychiatry 2000;157(2):179-84.

38. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. Am J Psychiatry 2004;161(4):608-20.

39. Schou M, Amdisen A, Steenstrup OR. Lithium and pregnancy. II. Hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. Br Med J 1973;2(5859):137-8.

40. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. Acta Psychiatr Scand Suppl 2003(419):1-22.

41. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. Jama 1994;271(2):146-50.

42. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. Lancet 1992;339(8792):530-3.

43. Schou M. What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. Acta Psychiatr Scand 1976;54(3):193-7.

44. Ward RK, Zamorski MA. Benefits and risks of psychiatric medications during pregnancy. Am Fam Physician 2002;66(4): 629-36.

45. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. Epilepsia 2004;45(10):1171-5.

46. Sabers A, Dam M, B AR-H, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. Acta Neurol Scand 2004;109(1):9-13.

47. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. J Med Genet 2000;37(7):489-97.

48. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. Bipolar Disord 2004;6(1):2-13.

49. Glover SJ, Quinn AG, Barter P, Hart J, Moore SJ, Dean JC, et al. Ophthalmic findings in fetal anticonvulsant syndrome(s). Ophthalmology 2002;109(5):942-7.

50. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. Neurology 2005;64(6):961-5.

51. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1989;320(25):1661-6.

52. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. Curr Med Res Opin 2005;21(5): 693-701.

53. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. Teratology 1977;15(1):57-64.

54. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996;153(5):592-606.

55. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. J Clin Psychiatry 2005;66(3):317-22.

56. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. J Clin Psychiatry 2005;66(4):444-9.

57. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. J Clin Psychopharmacol 2000;20(4):399-403.

58. Stahl SM. Essential psychopharmacology, the prescriber's guide. Cambridge: Cambridge university press; 2005.

59. Safra MJ, Oakley GP, Jr. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. Lancet 1975;2(7933):478-80.

60. Ornoy A, Yacobi S, Avraham S, Blumenfeld Z. The effect of sera from women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome on rat embryos in culture. Reprod Toxicol 1998;12(2):185-91.

61. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. Bmj 1998;317(7162):839-43.

62. Stahl MM, Neiderud J, Vinge E. Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. J Pediatr 1997;130(6):1001-3.

63. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol 1994;8(6):461-75.

บทที่ 18

Bipolar disorder ในผู้สูงอายุ

สรยุทธ วาสิกนานนท์

- บทนำ
- การเปลี่ยนแปลงในสมองของผู้ป่วย Bipolar disorder สูงอายุ
- อาการและการดำเนินโรคของผู้ป่วย Bipolar disorder สูงอายุ
- ภาวะโรคร่วมในผู้ป่วย Bipolar disorder สูงอายุ
- การพยากรณ์โรคในผู้ป่วย Bipolar disorder สูงอายุ
- ประเด็นทางเภสัชวิทยาต่อการใช้ยารักษาในผู้ป่วยสูงอายุ
  - เภสัชจลนศาสตร์
  - เภสัชพลวัต
- การใช้ยารักษาผู้ป่วย Bipolar disorder สูงอายุ
  - ลิเทียม
  - Valproate
  - Carbamazepine
  - Lamotrigine
  - Olanzapine
  - Risperidone
  - Quetiapine
  - ยารักษาโรคจิตอื่น
- บทสรุป

Bipolar disorder ในผู้สูงอายุ

บทนำ

ความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorder) ชนิด bipolar disorder เป็นโรคที่มีอาการครั้งแรกได้ตั้งแต่เด็กจนถึงอายุกว่า 50 ปี[1] ผู้ป่วยร้อยละ 69.6 จะเกิดการกลับเป็นซ้ำ (recurrent)[2] ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยจะเกิดการกลับเป็นซ้ำได้มากกว่า 10 ครั้ง และอีกร้อยละ 10 มีอาการเรื้อรังตลอดชีวิต[1] ทำให้มีผู้ป่วยโรคนี้ยังคงมีภาวะอารมณ์ผิดปกติเกิดขึ้นในช่วงสูงอายุ จากการศึกษาในกลุ่มประชากร 294,284 คนโดย Unutzer และคณะ[3] พบอัตราความชุกของ bipolar disorder ร้อยละ 0.45 ในกลุ่มอายุ 18-39 ปี ร้อยละ 0.46 ในกลุ่มอายุ 40-64 ปี และร้อยละ 0.25 ในกลุ่มอายุ 65 ปีขึ้นไป ซึ่งพบอัตราต่ำกว่าการสำรวจในชุมชนของ Hirschfeld และคณะ[4] ที่ใช้แบบสำรวจ mood disorder questionnaire พบอัตราความชุกของโรคร้อยละ 1.6 ในกลุ่มอายุ 55-64 ปี และร้อยละ 0.5 ในกลุ่มอายุ 65 ปีขึ้นไป แต่อย่างไรก็ตามทั้งสองการศึกษาต่างพบว่าอัตราความชุกของโรคจะน้อยลงในผู้สูงอายุ เช่นเดียวกับการศึกษาในชุมชนที่ใช้ศึกษาเชิงระบาดวิทยา (epidemiologic catchment area หรือ ECA)[5] ที่พบอัตราความชุก 1 ปีของโรค bipolar disorder ร้อยละ 0.1 ในกลุ่มอายุ 65 ปีขึ้นไป ในขณะที่กลุ่มประชากรอายุระหว่าง 18 ถึง 44 ปีพบถึงร้อยละ 1.4 การที่อัตราความชุก 1 ปีของโรคลดลงในผู้สูงอายุอาจเนื่องจาก bipolar disorder มีอัตราการฆ่าตัวตายสูง โดยมีอัตราเสี่ยงจากการฆ่าตัวตายถึงร้อยละ 0.4 รายต่อปี[6] และผู้ป่วย bipolar disorders ร้อยละ 18.9 จะเสียชีวิตจากการฆ่าตัวตาย[7] ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วย bipolar disorder เสียชีวิตก่อนวัยอันควร

การเปลี่ยนแปลงในสมองของผู้ป่วย Bipolar disorder สูงอายุ

จากการศึกษาภาพถ่ายสมอง (neuroimaging) โดย Young และคณะ[8] ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่อายุมากกว่า 60 ปี 30 ราย เปรียบเทียบกับผู้สูงอายุทั่วไป 18 ราย พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder จะมีค่า cerebral sulcal widening (CSW) และ lateral ventricle-brain ratio (VBR) สูงกว่าผู้สูงอายุทั่วไป และ ค่า CSW จะสัมพันธ์กับอายุที่ป่วยครั้งแรก และอายุที่เกิดภาวะ mania ครั้งแรก ซึ่งจากการศึกษาของ Broadhead และ Jacoby[9] ก่อนหน้านี้ในลักษณะเดียวกับก็พบว่ากลุ่มผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุจะมีค่า CSW สูงกว่าผู้สูงอายุทั่วไป แต่ไม่พบว่าความแตกต่างระหว่างค่า VBR ในกลุ่มผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุจะมีค่า CSW สูงกว่าผู้สูงอายุทั่วไป McDonald และคณะ[10] ได้ศึกษาภาพถ่ายสมองในผู้ป่วย bipolar disorder ที่อายุมากกว่า 50 ปี พบว่าลักษณะ hyperintensities ในเนื้อสมองมากกว่าที่พบในกลุ่มควบคุม ในขณะที่ Beyer และคณะ[11] ได้ศึกษาขนาดของสมองส่วน hyppocampus ของผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ เปรียบเทียบกับผู้สูงอายุทั่วไป พบขนาดของสมองส่วน hyppocampus ด้านซ้ายของผู้ป่วยใหญ่ขึ้นเมื่อเทียบกับของผู้สูงอายุทั่วไป ซึ่งจากผลการศึกษาข้างต้นอาจแสดงถึงความผิดปกติในสมองของผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุที่เกิดการเปลี่ยนแปลงนอกจากอายุที่เพิ่มขึ้นทั่วไป

อาการและการดำเนินโรคของผู้ป่วย Bipolar disorder สูงอายุ

ในขณะที่อัตราความชุกของโรค bipolar disorder โดยทั่วไปพบได้ทั้งเพศชายและเพศหญิงเท่ากัน[12] แต่จากการรวบรวมศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ 17 รายงานโดย Depp และ Jeste[13] พบอัตราเฉลี่ยผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุเป็นเพศหญิงร้อยละ 69 เป็นเพศชายร้อยละ 31 หรือเป็นสัดส่วนระหว่างเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 2.2 ต่อ 1

อาการโรคจิต เช่น หลงผิดหรือประสาทหลอนที่เกิดในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ Depp และ Jeste[13] ได้ทบทวนการศึกษาอาการของผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ 5 รายงานพบอัตราการเกิดอาการโรคจิตร้อยละ 20 ถึง 85 (เฉลี่ยร้อยละ 64) ซึ่งไม่แตกต่างจากรายงานที่พบในผู้ป่วย bipolar disorder ทุกกลุ่มอายุรวมกันซึ่งพบร้อยละ 63 อีกทั้งอัตราการเกิด mixed episode ก็ไม่มีความแตกต่างระหว่างที่เกิดในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุกับผู้ป่วย bipolar disorder ที่อายุน้อย โดยพบร้อยละ 45 กับร้อยละ 48 ตามลำดับ[13]

ผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุมักต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลบ่อยด้วยภาวะ mania[14] ซึ่ง Bartels และคณะ[15] พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุมีแนวโน้มต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลใน 6 เดือนที่ผ่านมาสูงเป็น 4 เท่าของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) สูงอายุ แต่จากการศึกษาของ Sajatovic และคณะ[16] ที่ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ในทหารผ่านศึกที่อายุมากกว่า 60 ปีเปรียบเทียบกับผู้ป่วยวัยกลางคนพบว่าผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุมีอัตราการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลพอๆ กันหรือน้อยกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับผู้ป่วย bipolar disorder วัยกลางคน แต่มีแนวโน้มต้องอยู่ในโรงพยาบาลนานกว่า เช่นเดียวกับการศึกษาของ Brown[17] ที่พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปมีจำนวนวันเฉลี่ยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลมากเกือบเป็น 2 เท่าของผู้ป่วย bipolar disorder ที่อายุ 19 ถึง 64 ปี (13.4 วันต่อปี กับ 7.5 วันต่อปี ตามลำดับ) อีกทั้งมีค่ารักษาพยาบาลต่อปีสูงเกือบเป็น 2 เท่าด้วยเช่นกัน (10,659 ดอลลาร์สหรัฐฯ ต่อ 6,066 ดอลลาร์สหรัฐฯ ตามลำดับ)

ภาวะโรคร่วมในผู้ป่วย Bipolar disorder สูงอายุ

จากการสำรวจในชุมชนโดย Goldstein และคณะ[18] เปรียบเทียบภาวะโรคร่วม (comorbidity) ในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ เทียบกับประชากรสูงอายุทั่วไปในชุมชน พบอัตราความชุก 1 ปีของภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ (alcohol use disorder) ร้อยละ 38.1, dysthymia ร้อยละ 7.1, generalized anxiety disorder ร้อยละ 9.5, panic disorder ร้อยละ 11.9 ซึ่งอัตราเหล่านี้สูงกว่าที่เกิดในประชากรสูงอายุทั่วไปในชุมชนอย่างมีนัยสำคัญ แต่จากการศึกษาของ Depp และคณะ[19] ที่ศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ (อายุมากกว่า 60 ปี) กับกลุ่มผู้ป่วยอายุปานกลาง (อายุระหว่าง 40-59 ปี) และกับกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย (อายุระหว่าง 18-39 ปี) พบว่ากลุ่มผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุพบความผิดปกติของการใช้สารเสพติด (substance use disorder) เป็นภาวะโรคร่วมน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า แต่พบ cognitive disorder เป็นภาวะโรคร่วมมากกว่า จากการศึกษา Dhingra และ Rabins[20] พบว่าในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ 25 ราย มีผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 32) ที่ตรวจพบว่า มีค่าคะแนน Mini-Mental State Exam ต่ำกว่า 24 ซึ่งบ่งบอกถึงการมี cognitive disorder เป็นภาวะโรคร่วม เช่นเดียวกับการศึกษาของ Gildengers และคณะ[21] ที่พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุร้อยละ 44 ที่ตรวจพบว่ามีค่าคะแนน Mini-Mental State Exam ต่ำ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุกับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าสูงอายุ โดย Bartels และคณะ[15] ที่พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุจะมีความบกพร่องของทักษะการดำเนินชีวิต (impaired community-living skills) มากกว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าสูงอายุ นอกจากนี้ผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุมักพบว่ามีภาวะโรคร่วมทางระบบประสาท (โดยเฉพาะ cerebrovascular disease) ที่สมองซีกขวาและที่ตำแหน่ง orbitofrontal cortex[14] เช่นเดียวกับการศึกษาของ Shulman และคณะ[22] ที่ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าสูงอายุก็พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุจะพบภาวะโรคร่วมทางระบบประสาทมากกว่า (ร้อยละ 36 ต่อร้อยละ 8) ซึ่ง Tohen และคณะ[23] ยังพบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการครั้งแรกในช่วงสูงอายุเปรียบเทียบกับผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุที่ป่วยหลายครั้งมาก่อน พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการครั้งแรกในช่วงสูงอายุจะยิ่งมีภาวะโรคร่วมทางระบบประสาทมากกว่ามาก (ร้อยละ 71 ต่อร้อยละ 28 ตามลำดับ)

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วย Bipolar disorder สูงอายุ

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการครั้งแรกในวัยสูงอายุจะไม่ดี มีภาวะการเจ็บป่วย (morbidity) และภาวะการตาย (mortality) สูง[14] Shulman และคณะ[22] ที่ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าสูงอายุ โดยติดตามการรักษานาน 3 ถึง 10 ปี พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุมีอัตราตายร้อยละ 50 ในขณะที่ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าสูงอายุมีอัตราตายเพียงร้อยละ 20 เช่นเดียวกับข้อมูลการศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล Maryland ซึ่งเป็นโรงพยาบาลทั่วไปในปี ค.ศ. 1998[17] พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่อายุ 65 ปีขึ้นไปมีอัตราการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเพื่อกลับบ้านเพียงร้อยละ 72 ผู้ป่วยอีกร้อยละ 28 ต้องถูกส่งต่อไปดูแลต่อที่สถาบันอื่น (discharged to institution) ในขณะที่ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีช่วงอายุ 19 ถึง 64 ปี อัตราการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเพื่อกลับบ้านร้อยละ 91 และผู้ป่วยเพียงร้อยละ 7 ที่ต้องถูกส่งต่อไปดูแลต่อที่สถาบันอื่น อย่างไรก็ตามจากการติดตามผลของการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่อายุมากกว่า 60 ปีที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน (standardized pathways) โดย Gildengers และคณะ[24] พบว่า ผู้ป่วยโดยเฉลี่ยจะมีวันที่ "อาการดี" ที่นิยามโดยจำนวนวันที่มีค่าคะแนน HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression) และ YMRS (Young Mania Rating Scale) เท่ากับ 10 หรือน้อยกว่า คิดเป็นร้อยละ 72.5 ของจำนวนวันที่ติดตามการรักษา

ประเด็นทางเภสัชวิทยาต่อการใช้ยารักษาในผู้ป่วยสูงอายุ

ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ผู้ป่วยสูงอายุจำเป็นต้องคำนึงถึงปัจจัยการเปลี่ยนแปลงทางสรีวิทยาตามอายุ (aging process) ซึ่งจะมีผลทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) และเภสัชพลวัต (pharmacodymanic) ในผู้สูงอายุ

เภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์เป็นกระบวนการที่ร่างกายกระทำต่อยาที่ได้รับ ซึ่งได้แก่ การดูดซึมยาเข้าร่างกาย (absorption) การกระจายของยาในร่างกาย (distribution) การทำลายยาในร่างกาย (elimination) การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ในผู้สูงอายุสรุปในตารางที่ 18.1

1. การดูดซึม แม้ว่าการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้สูงอายุจะทำให้ car-

ตารางที่ 18.1 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้สูงอายุ[26]

การดูดซึม (absorption)	- ค่าความเป็นด่างในกระเพาะเพิ่มขึ้น (increase gastric pH) - อาหารผ่านกระเพาะช้าลง (delayed gastric emptying) - เลือดที่เลี้ยงผ่านทางเดินอาหารลดลง (decrease splanchnic blood flow) - การเคลื่อนไหวของลำไส้ลดลง (decrease intestine motility)
การกระจายตัว (distribution)	- ไขมันสะสมในร่างกายมากขึ้น (increase body fat) - จำนวนน้ำรวมของร่างกายลดลง (decrease total body water) - จำนวน albumin ในเลือดลดลง - จำนวน $alpha_1$-acid glycoprotein เพิ่มขึ้น
การทำลายยา (metabolism)	- ขนาดของเนื้อตับลดลง (decrease hepatic mass) - เลือดที่ไหลเวียนผ่านตับลดลง (decrease hepatic blood flow) - การทำงานของ hepatic microsomal enzymes ลดลง
การกำจัดยา (elimination)	- ค่า creatinine clearance ลดลง - ค่าการกรองที่ไต (glomerular filtration rate) ลดลง

diac output ลดลง ทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลง[25] รวมทั้งการทำงานของระบบทางเดินอาหารลดลงตามอายุ โดยทั่วไปจะไม่มีผลต่อยาชนิดกินมากนัก ระยะเวลาที่ระดับยาถูกดูดซึมได้สูงสุด (T_{max}) ก็ไม่ยาวขึ้น[26] อีกทั้งระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (C_{max}) โดยทั่วไปก็ไม่เปลี่ยนแปลงตามอายุ[27] อย่างไรก็ตาม การที่การเคลื่อนไหวของลำไส้ลดลงในผู้สูงอายุร่วมกับการมีอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reactions) ชนิด anticholinergic จากยาจิตเวชบางตัวจะมีผลทำให้การเคลื่อนไหวของลำไส้ลดลง เกิดอาการท้องผูกมากขึ้น[26]

2. การกระจายตัว การที่มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำในร่างกายลดลงในขณะที่ปริมาณไขมันสะสมในร่างกายมากขึ้น[26,28,29] ทำให้ยาจิตเวชส่วนใหญ่ที่มีคุณสมบัติละลายตัวในไขมันมีปริมาณการกระจายตัว (volume of distribution) สูงขึ้น และอยู่ในร่างกายนานขึ้น ทำให้ค่ากึ่งชีวิตของยา (half-life) ยาวขึ้น[26,29] ยาที่ละลายน้ำอย่างลิเทียมคาร์บอเนต (lithium carbonate) ก็จะออกฤทธิ์ได้มากขึ้นในปริมาณที่ใช้เท่ากัน[28] ยาจิตเวชหลายชนิด เช่น chlorpromazine และ diazepam ร้อยละ 95 ของยาจะจับตัวกับโปรตีนในเลือด[30] การที่มีปริมาณ albumin ในเลือดลดลงในผู้สูงอายุ ทำให้มีสัดส่วนของยาที่เป็นอนุพันธ์อิสระที่ไม่จับตัวกับโปรตีนสูงขึ้น ซึ่งในส่วนอนุพันธ์อิสระนี้เป็นส่วนที่ออกฤทธิ์ในการรักษา ทำให้เกิดระดับยาที่สูงเกินจนอาจเป็นพิษได้มากขึ้นด้วย[26]

3. การทำลายยา เนื่องจากกระบวนการทำลายยาก่อนถูกกำจัดออกจากร่างกายส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ตับ การที่ผู้สูงอายุมีขนาดของเนื้อตับลดลง[31] เลือดที่ไหวเวียนผ่านตับ (hepatic circulation) ลดลง[32] การทำงานของ hepatic microsomal enzymes ลดลง[33] ต่างก็เป็นปัจจัยที่กำหนดอัตราการทำลายยา (hepatic clearance)[26] มีผลทำให้ค่ากึ่งชีวิตของยายาวขึ้นจนทำให้เกิดการสะสมของยาในร่างกายได้[29]

4. การกำจัดยาออกทางไต ยาจิตเวชส่วนใหญ่เมื่อผ่านกระบวนการทำลายโดยตับแล้วจะถูกกำจัดออกทางไต[30] ผู้สูงอายุจะมีเลือดไหลเวียนผ่านไต (renal blood flow) ลดลง[25] และอัตราการกรองที่ไต (glomerular filtration rate) จะลดลงอย่างมากหลังอายุ 60 ปี[26] ดังนั้นยาจิตเวชที่ไม่ผ่านการทำลายโดยตับจะถูกกำจัดทางไตเป็นหลัก เช่น ลิเทียมมีแนวโน้มที่จะสะสมจนถึงระดับเป็นพิษ (toxic level) ในผู้สูงอายุ เว้นแต่ได้ติดตามวัดระดับยาในเลือดอย่างระมัดระวัง[34,35]

เภสัชพลวัต

เภสัชพลวัตเป็นกระบวนการที่ยากระทำกับร่างกายซึ่งได้แก่ การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ ทั้งเป็นผลต่อการรักษาและผลอันไม่พึงประสงค์ของยา การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลวัตในผู้สูงอายุจะเกี่ยวข้องกับระบบสารสื่อประสาท (neurotransmitters) ต่างๆ เช่น dopamine, acetylcholine, norepinephrine, และ gamma amino butyric acid (GABA) (สรุปในตารางที่ 18.2)

1. Dopaminergic system ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงตามอายุ พบว่า dopamine receptors ชนิด D_2 ลดลงเรื่อยๆ ตามอายุใน striatum[26] ซึ่งถ้าเซลล์

ตารางที่ 18.2 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลวัตของระบบสารสื่อประสาทในผู้สูงอายุ[26]

Dopaminergic system	- dopamine receptors ชนิด D_2 ลดลงใน striatum
Cholinergic system	- เอนไซม์ choline acetyltransferase ลดลง - จำนวน cholinergic cells ลดลง
Adrenergic system	- การสร้าง cAMP ลดลง เมื่อถูกกระตุ้นด้วย beta-agonists - จำนวน beta adrenoceptor ลดลง - beta receptor affinity ลดลง - การตอบสนองของ $alpha_2$ adrenoceptor ลดลง
Gabaminergic system	- psychomotor performance ลดลงเมื่อตอบสนองต่อ benzodiazepines - การตอบสนองต่อ GABA ของ post-synaptic receptor เพิ่มขึ้น

dopaminergic ในบริเวณ substantial nigra ลดจำนวนลงถึงระดับหนึ่ง ก็จะเกิดอาการ parkinsonism ขึ้น เช่น ในโรคพาร์กินสันจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมากขึ้นตามอายุ[36] การสูญเสีย D_2 receptor ไปตามอายุอาจเป็นเหตุให้ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด parkinsonism จากการได้รับยารักษาโรคจิตได้มากขึ้น

2. Cholinergic system ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงตามอายุ พบว่าเอนไซม์ acetylcholine transferase ทำงานลดลง ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้สร้างสารสื่อประสาท acetylcholine[26] การลดลงของเซลล์ cholinergic และการทำงานลดลงของเอนไซม์ acetylcholine transferase ในสมองคาดว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์[37] การทำงานลดลงของระบบ cholinergic ในผู้สูงอายุอาจเป็นปัจจัยสนับสนุนการเกิด anticholinergic delirium ที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุที่ได้รับยาที่ออกฤทธิ์หรือมีอาการไม่พึงประสงค์ชนิด anticholinergic โดยเฉพาะเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคอัลไซเมอร์ร่วมด้วย[38,39]

3. Adrenergic system ในการศึกษาระบบ noradrenergic พบว่า AMP ซึ่งเป็นตัววัดการทำงานของ beta-adrenergic receptors ลดลงในผู้สูงอายุ 40 ดังนั้นการใช้ยาประเภท beta blocker เช่น propanaolol ในการรักษาอาการวิตกกังวลหรืออาการ akathisia จากการใช้ยารักษาโรคจิตอาจไม่ได้ผลเท่าที่ควร[26] นอกจากนี้ยังพบการตอบสนองที่ลดลงของ $alpha_2$ adrenoceptor ต่อ clonidine ในผู้สูงอายุด้วย[41]

4. Gabaminergic system การให้ยา benzodiazepines ในผู้สูงอายุ จะทำให้ psychomotor performance เสียได้มากกว่าในคนอายุน้อย ซึ่งระดับ psychomotor performance ที่เสียไปไม่สามารถอธิบายได้ด้วยระดับความเข้มข้นของยาและ metabolite ของยาในเลือด ดังนั้นจึงน่าจะเกิดจากการเพิ่มความไว (sensitivity) ของ benzodiazepine receptors ในผู้สูงอายุเอง[26]

การใช้ยารักษาผู้ป่วย Bipolar disorder สูงอายุ

แม้ลิเทียม valproate และ carbamazepine เป็นยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) ที่ถูกใช้บ่อยในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ[42,43] แต่ในปัจจุบันได้การศึกษาที่เกี่ยวกับการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่เฉพาะในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุกลับมีค่อนข้างน้อย จากข้อมูลเท่าที่มีการศึกษามีดังนี้

ลิเทียม

ลิเทียมเป็นยาที่ไม่จับตัวกับโปรตีนในเลือดและไม่ถูก metabolized โดยตับ แต่ถูกขับออกจากร่างกายทางไต โดยมีค่ากึ่งชีวิตประมาณ 20 ชั่วโมง[44] ซึ่งในผู้สูงอายุจะมีสัดส่วนของน้ำในร่างกายลดลง[45] มีการทำงานของไตลดลงเนื่องจากมีเลือดไหลเวียนผ่านไตลดลง และมีอัตราการกรองที่ไตลดลงโดยแปรผันตามอายุ[25,46] โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) หรือการทำงานของไตผิดปกติ (renal dysfunction) เป็นโรคร่วม[46] ดังนั้นในขนาดยาที่ใช้ปกติทั่วไปอาจทำให้ระดับยาในเลือดสะสมสูงจนถึงระดับเป็นพิษได้[26] การใช้ลิเทียมในผู้สูงอายุจึงควรลดขนาดยาลงร้อยละ 25 ถึง 50[47] (ขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วย bipolar disorder ในผู้ป่วยสูงอายุให้ดูตามตารางที่ 18.3) การใช้ลิเทียมร่วมกับยาขับปัสสาวะ (เช่น thiazide), angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor และ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) จะทำให้อัตราการกำจัดลิเทียมลดลงได้มาก ทำให้เพิ่มระดับความเข้มข้นของลิเทียมในซีรัมได้[26,30,34,46] นอกจากนี้การใช้ลิเทียมในผู้สูงอายุยังอาจเกิดอาการ neurotoxicity ได้แม้ระดับความเข้มข้นของลิเทียมในซีรัมจะอยู่ในระดับการรักษาสำหรับผู้ใหญ่ทั่วไป[46] จาก

ตารางที่ 18.3 ขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ

ยา	ขนาดยา (มก.ต่อวัน)
ลิเทียม[34]	75-900
Carbamazepine[34]	200-1,200
Valproate[34]	250-1,000
Clonazepam[34]	0.5-1.5
Olanzapine[50]	5-15
Risperidone[50]	1.25-3
Quetiapine[50]	50-250

การศึกษาของ Juurlink และคณะ[48] ในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 66 ปีขึ้นไป) ที่ได้รับยาลิเทียม 10,615 ราย พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 3.9 เคยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล เนื่องจากอาการเป็นพิษจากลิเทียมโดยความเสี่ยงนี้จะสูงขึ้นมากเมื่อผู้ป่วยได้รับยาขับปัสสาวะหรือ ACE inhibitors ร่วมด้วยเดือนแรก จากการศึกษาของ Conney และ Kaston[49] ได้เปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่อายุมากกกว่า 55 ปีขึ้นไป 72 ราย ด้วยลิเทียมเทียบกับ valproate พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ลิเทียมจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่บ่อยกว่าและรุนแรงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ valproate อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่อายุ 60 ปีขึ้นไปพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 44.1 ยังได้รับลิเทียมในการรักษา[16]

Valproate

ในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุสามารถรักษาภาวะ mania ได้ดีด้วย valproate เนื่องจากมีอาการไม่พึงประสงค์น้อย ทำให้ผู้ป่วยทนต่อยา (torelability) ได้ดี[51,52] จากการศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder อายุระหว่าง 60 ถึง 82 ปี จำนวน 21 รายที่รักษาด้วย valproate โดยมีค่าความเข้มข้นของยาเฉลี่ยเท่ากับ 72 ไมโครกรัมต่อมล. พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นถึงดีขึ้นมาก มีอาการไม่พึงประสงค์เพียงง่วงนอนในผู้ป่วย 2 ราย ซึ่งดีขึ้นเมื่อลดขนาดยา จากการศึกษาในผู้ป่วยทหารผ่านศึกที่เป็นโรค bipolar disorder และมีอายุ 60 ปีขึ้นไปที่มีการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่จำนวน 9,628 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 55.9 ได้รับ valproate ในการรักษา[16] จากการศึกษาของ Conney และ Kaston[49]ได้เปรียบเทียบต้นทุนและประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่อายุมากกกว่า 55 ปีขึ้นไป จำนวน 72 รายด้วยลิเทียมเทียบกับ valproate พบว่าการรักษาด้วยลิเทียมนอกจากจะมีต้นทุนการรักษาแพงกว่าการรักษาด้วย valproate แล้วยังได้ผลการรักษาด้อยกว่าด้วย

Carbamazepine

แม้จะมีการใช้ carbamazepine ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ แต่พบว่ามีอัตราการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่ใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่เพียงร้อยละ 10.5 ซึ่งน้อยกว่าอัตราการใช้ลิเทียมและ valproate มาก (ร้อยละ 44.1 และ 55.9 ตามลำดับ)[16] เนื่องจาก carbamazepine ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (drug interaction) ได้มาก จึงเป็นทางเลือกอันดับหลังๆ ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ ซึ่งมักต้องใช้ยาหลายตัวเนื่องจากพบว่ามีโรคทางร่างกายร่วมได้บ่อย[53] อย่างไรก็ตามยา carbamazepine มีข้อดีที่ไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม และเป็นยาที่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีในการรักษาระยะยาว[53]

Lamotrigine

จากการศึกษาของ Sajatovic และคณะ[54] เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ lamotrigine ลิเทียม และยาหลอก ในการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder อายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป จำนวน 98 ราย โดยได้รับยา lamotrigine เฉลี่ย 240 มก. ต่อวัน หรือลิเทียม 750 มก.ต่อวัน พบว่า lamotrigine สามารถยืดเวลาของการเกิด mood episode ครั้งต่อไป และยืดเวลาการเกิด major depressive episode ครั้งต่อไปได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนลิเทียมสามารถยืดเวลาของการเกิด mood episode ชนิด manic, hypomanic และ mixed episodes ครั้งต่อไปได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ อาการผื่นแพ้พบได้ร้อยละ 3 ของผู้ป่วยที่ได้ lamotrigine และพบร้อยละ 6 ในผู้ป่วยที่ได้ลิเทียม เช่นเดียวกับจากการทบทวนการศึกษาการใช้ lamotrigine เพื่อรักษาโรคลมชักในผู้สูงอายุก็พบว่าในผู้สูงอายุไม่ได้มีความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้หรืออาการแพ้ยาอื่นๆ (hypersensitivity) เพิ่มขึ้น แต่การใช้ยานี้ร่วมกับ valproate จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้มากขึ้น[55] จากการศึกษาการทนต่อยา lamotrigine ในผู้สูงอายุ โดย Aulakh และคณะ[56] ที่ศึกษาในผู้ป่วยอายุระหว่าง 59 ถึง 83 ปีที่ได้รับยา lamotrigine ในขนาดยา 75-500 มก. ต่อวันจำนวน 20 ราย โดยเกือบทั้งหมดเป็นโรคสมองเสื่อม (dementia), bipolar disorder และ schizoaffective disorder พบว่าผู้ป่วย 19 ใน 20 รายทนต่อยาได้ดี ผู้ป่วย 18 ใน 20 รายมีอาการดีถึงดีขึ้นมาก ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 14 รายที่

มีการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotic) ร่วมด้วย จากการศึกษาของ Robillard และ Conn[57] ที่รายงานการใช้ lamotrigine ในขนาดยา 75 ถึง 100 มก.ต่อวันเสริมการรักษาในผู้ป่วย bipolar depression สูงอายุจำนวน 5 ราย ที่ได้รับลิเทียมหรือ valproate แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอยู่ก่อน พบว่าผู้ป่วยทุกรายทนต่อยา lamotrigine ได้ดี และผู้ป่วย 3 ใน 5 รายหายจากอาการ (มีค่าคะแนน HAM-D ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50) ที่ระยะเวลา 3 สัปดาห์และ 3 เดือน

Olanzapine

จากการศึกษาของ Sajatovic และคณะ[16] ถึงการใช้ยารักษาผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุจำนวน 16,330 รายพบว่ามีผู้ป่วย 5,730 ราย (ร้อยละ 35) ที่มีการใช้ยารักษาโรคจิตด้วย โดยในกลุ่มที่มีการใช้ยารักษาโรคจิต ยาที่ถูกใช้มากที่สุดคือ olanzapine ซึ่งมีการใช้ถึงเกือบครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 47) ของผู้ป่วยที่ต้องใช้ยารักษาโรคจิตทั้งหมด โดยมีการใช้ risperidone ร้อยละ 33, ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (conventional antipsychotic) ร้อยละ 26, quetiapine ร้อยละ 13, และมีการใช้ clozapine เพียงร้อยละ 0.1 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Aulakh และคณะ[56] ที่ศึกษาในสูงผู้ป่วยอายุ 20 รายที่มีการใช้ lamotrigine พบว่ามีผู้ป่วยถึง 11 รายที่มีการใช้ olanzapine ร่วม เกี่ยวกับขนาดของยา olanzapine ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ ความเห็นของกลุ่มผู้เชี่ยวชาญเรื่องการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้สูงอายุ[50] แนะนำให้ใช้ขนาดยา 5-15 มก.ต่อวัน จากการทบทวนการศึกษาถึงความปลอดภัยในการใช้ olanzapine ในผู้ป่วยสูงอายุโดย Kennedy และคณะ[58] พบว่า olanzapine มีความเสี่ยงต่ำที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด anticholinergic, extrapyramidal symptoms (EPS) หรือผลอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มจากการศึกษาของ Gurevitz และคณะ[59] ที่ศึกษาการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในผู้สูงอายุที่เป็นโรคสมองเสื่อมในสถานพยาบาล (nursing home) จำนวน 91 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย 83.4 ปี ได้รับยา olanzapine, risperidone หรือ quetiapine แม้ผู้ป่วยร้อยละ 49 จะมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น แต่จำนวนน้ำหนักที่เพิ่มของยาทั้ง 3 ตัวไม่ได้เพิ่มขึ้นมากจนมีความสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่อ้วนมากหรือเป็นโรคเบาหวาน หรือมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) กลุ่มผู้เชี่ยวชาญเรื่องการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้สูงอายุ[50] แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ olanzapine, clozapine และยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม

Risperidone

ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ risperidone เป็นยารักษาโรคจิตที่ถูกใช้บ่อยรองจาก olanzapine[16] กลุ่มผู้เชี่ยวชาญเรื่องการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้สูงอายุ[50] แนะนำให้ใช้ risperidone ในขนาด 1.25-3 มก.ต่อวันในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ จากการทบทวนการศึกษาการใช้ยา risperidone ในผู้สูงอายุที่มีอาการโรคจิตหรือที่มีปัญหาพฤติกรรมของโรคสมองเสื่อมพบว่า ผู้สูงอายุสามารถทนต่อยา risperidone ได้ดี และมีความเสี่ยงต่ำที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด anticholinergic หรือการเคลื่อนไหวผิดปกติ (movement disorders)[60] จากการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ risperidone กับ olanzapine ในผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) สูงอายุเป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาทั้งสองได้ดี ยาทั้งสองชนิดสามารถลดอาการโรคจิตได้ดีพอๆ กัน และยาทั้งสองทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมที่ผู้ป่วยใช้ก่อนหน้าที่จะใช้ยาทั้งสองนี้[61] ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคเบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ หรือมี cognitive impairment กลุ่มผู้เชี่ยวชาญเรื่องการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้สูงอายุ[50] แนะนำให้ใช้ risperidone เป็นแนวทางแรกของการรักษาโดยแนะนำ quetiapine เป็นทางเลือกที่สอง

Quetiapine

จากการศึกษาการใช้ quetiapine ในผู้สูงอายุที่เป็นโรคจิตเภท, schizoaffective disorder และ bipolar disorder พบว่า quetiapine ไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด EPS[62] กลุ่มผู้เชี่ยวชาญเรื่องการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้สูงอายุ[50] แนะนำให้ใช้เป็นแนวทางแรกของ

การรักษาอาการทางจิตในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน quetiapine อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ง่วง ความดันโลหิตต่ำ และ anticholinergic บ้างเล็กน้อย[62] จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ quetiapine ของ Jaskiw และคณะ[63] ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทและ bipolar disorder สูงอายุจำนวน 12 รายโดยให้ยาในขนาด 25 มก.วันละ 3 ครั้งและค่อยๆ ปรับขึ้นเป็น 250 มก.วันละ 3 ครั้งในเวลา 21 วัน โดยวัดระดับความเข้มข้นของยาในพลาสม่าเมื่อเทียบกับระยะเวลาหลังกินยา พบว่าในขนาดยาดังกล่าวผู้ป่วยยังสามารถทนต่อยาได้ดี แต่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ความดันโลหิตต่ำ วิงเวียน ง่วงซึม และมีแนวโน้มการกำจัดยาลดลง ดังนั้นผู้รายงานจึงเสนอว่าในการรักษาผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปให้เริ่มใช้ยาในขนาดที่ต่ำกว่าและปรับขนาดยาขึ้นช้ากว่าที่ใช้ในผู้ป่วยทั่วไป ซึ่งกลุ่มผู้เชี่ยวชาญเรื่องการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้สูงอายุ[50] แนะนำให้ใช้ยาในขนาด 50 ถึง 200 มก.ต่อวัน

ยารักษาโรคจิตอื่น

ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา clozapine, ziprasidone และ aripiprazole ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ มีเพียงรายงานการใช้ clozapine ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ 3 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียมและ valproate โดยใช้ clozapine ในขนาด 25 ถึง 112.5 มก.ต่อวัน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 รายมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ[64] สำหรับยา ziprasidone ได้มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาพบว่าการให้ยา ziprasidone ในขนาด 80 มก.ต่อวันติดต่อกัน 8 วันไม่พบความแตกต่างของค่า C_{max}, T_{max}, AUC (area under curve) และค่ากึ่งชีวิตอย่างมีนัยสำคัญระหว่างคนอายุน้อยและผู้สูงอายุ[65] ซึ่งอาจหมายถึง ziprasidone ในขนาดที่ใช้ในผู้ใหญ่ทั่วไปสามารถใช้ได้ในผู้สูงอายุ แต่กลุ่มผู้เชี่ยวชาญเรื่องการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้สูงอายุ[50] แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ clozapine, ziprasidone และยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมในผู้ป่วยที่มีภาวะ QTc prologation หรือภาวะหัวใจล้มเหลว ส่วน aripiprazole ก็ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาการใช้ในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุเช่นกัน มีเพียงข้อแนะนำของกลุ่มผู้เชี่ยวชาญเรื่องการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้สูงอายุ[50] ให้ใช้ขนาดยา 15 ถึง 30 มก.ต่อวันในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทสูงอายุ ซึ่งอาจหมายถึงในขนาดยาดังกล่าวน่าจะปลอดภัยสำหรับการใช้ในผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ

บทสรุป

แม้ผู้ป่วย bipolar disorder ส่วนใหญ่จะมีอาการครั้งแรกในอายุน้อย แต่เนื่องจากเป็นโรคที่มีการกลับเป็นซ้ำได้บ่อยตลอดชีวิต จึงมีผู้ป่วยไม่น้อยที่มีภาวะอารมณ์ผิดปกติในขณะที่สูงอายุ ผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุมักพบภาวะโรคร่วมทางร่างกายโดยเฉพาะโรคทางระบบประสาทได้สูง มีการเปลี่ยนแปลงในเซลล์สมอง และมักมี cognitive impairment ร่วมด้วย การพยากรณ์โรคจึงมักไม่ดีเท่าที่พบในผู้ป่วยอายุน้อย ผู้สูงอายุโดยทั่วไปจะมีการเปลี่ยนแปลงระบบการทำงานในร่างกายที่เสื่อมถอยตามวัย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลวัตของยาที่ใช้รักษา ปัจจุบันนี้การศึกษาถึงยาที่ใช้รักษา bipolar disorder เฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุยังมีน้อยมาก ยาที่ใช้รักษา bipolar disorder ทั่วไปจึงถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยสูงอายุเหล่านี้ด้วย อย่างไรก็ตามจากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ทำให้ผู้รักษาต้องระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้บ่อยในผู้สูงอายุ รวมทั้งปฏิกิริยาระหว่างกันของยา เช่น อาการไม่พึงประสงค์และภาวะเป็นพิษจากลิเทียมอาจทำให้ผู้ป่วยสูงอายุไม่สามารถผูกติด (adherence) กับการรักษาด้วยยานี้ในระยะยาว ยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์ชนิด anticholinergic สูงก็อาจทำให้ผู้ป่วยสูงอายุเกิด cognitive impairment ได้มากขึ้น ยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์ทำให้ความดันโลหิตต่ำก็อาจทำให้ผู้ป่วยสูงอายุเสี่ยงต่อการหกล้มและกระดูกหักได้มาก ยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์ชนิด EPS จะพบอาการข้างเคียงได้บ่อยขึ้นเมื่อใช้ในผู้สูงอายุ ผู้สูงอายุที่เป็นโรคเบาหวาน หรือมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติร่วม ก็ควรหลีกเลี่ยงยาที่อาจทำให้ภาวะโรคร่วมเหล่านี้รุนแรงขึ้น ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ยาในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder สูงอายุ

จึงต้องคำนึงปัจจัยประกอบทั้งในตัวผู้ป่วยที่สูงอายุอาการไม่พึงประสงค์ของยา ภาวะโรคร่วม ปฏิกิริยาระหว่างกันของยาทั้งในกลุ่มยาจิตเวชที่ใช้รักษาและกลุ่มยาที่รักษาโรคร่วมทางร่างกายด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Sadock BJ. Sadock VA. Mood disorders. In: Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 534-90.
2. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. Bipolar Disord 2005;7(4): 326-37.
3. Unutzer J, Simon G, Pabiniak C, Bond K, Katon W. The treated prevalence of bipolar disorder in a large staff-model HMO. Psychiatr Serv 1998;49(8):1072-8.
4. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. J Clin Psychiatry 2003;64(1):53-9.
5. Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML, et al. Affective disorders in five United States communities. Psychol Med 1988;18(1):141-53.
6. Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. CNS Drugs 2003;17(7): 491-511.
7. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. Am J Psychiatry 1994;151(9):1312-5.
8. Young RC, Nambudiri DE, Jain H, de Asis JM, Alexopoulos GS. Brain computed tomography in geriatric manic disorder. Biol Psychiatry 1999;45(8):1063-5.
9. Broadhead J, Jacoby R. Mania in old age: A first prospective study. Int J Geriatr Psychiatry 1990;5(4):215-22.
10. McDonald WM, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Blazer DG. Occurrence of subcortical hyperintensities in elderly subjects with mania. Psychiatry Res 1991;40(4):211-20.
11. Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne ME, Moo-Young M, Cassidy F, Macfall J, et al. Hippocampal volume measurement in older adults with bipolar disorder. Am J Geriatr Psychiatry 2004;12(6):613-20.
12. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: epidemiology. In: Sadoc BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock, comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Willian & Wilkins; 2005, 1575-82.
13. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. Bipolar Disord 2004;6(5):343-67.
14. Shulman KI, Herrmann N. Bipolar disorder in old age. Can Fam Physician 1999;45:1229-37.
15. Bartels SJ, Forester B, Miles KM, Joyce T. Mental health service use by elderly patients with bipolar disorder and unipolar major depression. Am J Geriatr Psychiatry 2000;8(2):160-6.
16. Sajatovic M, Blow FC, Ignacio RV, Kales HC. Age-related modifiers of clinical presentation and health service use among veterans with bipolar disorder. Psychiatr Serv 2004;55(9):1014-21.
17. Brown SL. Variations in utilization and cost of inpatient psychiatric services among adults in Maryland. Psychiatr Serv 2001;52(6):841-3.
18. Goldstein BI, Herrmann N, Shulman KI. Comorbidity in bipolar disorder among the elderly: results from an epidemiological community sample. Am J Psychiatry 2006;163(2):319-21.
19. Depp CA, Lindamer LA, Folsom DP, Gilmer T, Hough RL, Garcia P, et al. Differences in clinical features and mental health

service use in bipolar disorder across the lifespan. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13(4):290-8.

20. Dhingra U, Rabins PV. Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. J Am Geriatr Soc 1991;39(6):581-3.
21. Gildengers AG, Butters MA, Seligman K, McShea M, Miller MD, Mulsant BH, et al. Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. Am J Psychiatry 2004;161(4):736-8.
22. Shulman KI, Tohen M, Satlin A, Mallya G, Kalunian D. Mania compared with unipolar depression in old age. Am J Psychiatry 1992;149(3):341-5.
23. Tohen M, Shulman KI, Satlin A. First-episode mania in late life. Am J Psychiatry 1994;151(1):130-2.
24. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley AE, McShea M, Stack JA, Miller MD, et al. A pilot study of standardized treatment in geriatric bipolar disorder. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13(4):319-23.
25. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr. The elderly patient. In : Principles and practice of psychopharmacology. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997, 603-17.
26. Catterson ML, Preskorn SH, Martin RL. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in geriatric psychopharmacology. Psychiatr Clin North Am 1997;20(1):205-18.
27. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. N Engl J Med 1989;321(5):303-9.
28. Cadieux RJ. Geriatric psychopharmacology. A primary care challenge. Postgrad Med 1993;93(4):281-2, 285-8, 294-301.
29. Abernathy DR. Psychotropic drugs and the aging process: pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Salzman C. ed. Clinical geriatric psychopharmacology. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992, 61-76.
30. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P. Drugs and other physical treatment. In: Oxford Textbook of Psychiatry. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1996, 532-99.
31. Geokas MC, Haverback BJ. The aging gastrointestinal tract. Am J Surg 1969;117(6):881-92.
32. Woodhouse KW, James OF. Hepatic drug metabolism and ageing. Br Med Bull 1990;46(1):22-35.
33. Greenblatt DJ, Shader RI. Pharmacokinetics in old age: Principle and problems of assessment, In: Jarvik LF, Greenblatt DJ, Harman D, eds: Clinical pharmacology and aged patient. New York: Raven Press; 1981, 27-46.
34. Sadock BJ, Sadock VA. Geriatric psychiatry. In: Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry, behavioral science/clinical psychiatry. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2003, 1318-37.
35. Naranjo CA, Herrmann N, Mittmann N, Bremner KE. Recent advances in geriatric psychopharmacology. Drugs Aging 1995;7(3):184-202.
36. Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. Neurol Clin 1992;10(2):317-29.
37. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. Science 1983;219(4589): 1184-90.
38. Sunderland T, Tariot PN, Weingartner H, Murphy DL, Newhouse PA, Mueller EA, et al. Pharmacologic modelling of Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1986;10(3-5):599-610.
39. Tune LE, Bylsma FW. Benzodiazepine-induced and anticholinergic-induced delirium in the elderly. Int Psychogeriatr 1991;3(2):397-408.
40. Dillon N, Chung S, Kelly J, O'Malley K. Age and beta adrenoceptor-mediated function. Clin Pharmacol Ther 1980;27(6): 769-72.
41. Docherty JR. Aging and the cardiovascular system. J Auton Pharmacol 1986;6(1):77-84.
42. Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, Flint A, Beyer JL, Shulman KI, et al. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age: review and recommendations. Am J Geriatr Psychiatry 2004;12(4):342-57.
43. Sajatovic M, Madhusoodanan S, Coconcea N. Managing bipolar disorder in the elderly: defining the role of the newer agents. Drugs Aging 2005;22(1):39-54.

44. Sadock BJ, Sadock VA. Biological therapies. In: Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 974-1150.

45. Tueth MJ, Murphy TK, Evans DL. Special considerations: use of lithium in children, adolescents, and elderly populations. J Clin Psychiatry 1998;59 Suppl 6:66-73.

46. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. Drugs Aging 2000;16(3): 165-77.

47. Eastham JH, Jeste DV, Young RC. Assessment and treatment of bipolar disorder in the elderly. Drugs Aging 1998;12(3): 205-24.

48. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. J Am Geriatr Soc 2004;52(5):794-8.

49. Conney J, Kaston B. Pharmacoeconomic and health outcome comparison of lithium and divalproex in a VA geriatric nursing home population: influence of drug-related morbidity on total cost of treatment. Am J Manag Care 1999;5(2): 197-204.

50. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients. J Clin Psychiatry 2004;65 Suppl 2:5-99

51. Noaghiul S, Narayan M, Nelson JC. Divalproex treatment of mania in elderly patients. Am J Geriatr Psychiatry 1998;6(3): 257-62.

52. Shulman KI, Herrmann N. The nature and management of mania in old age. Psychiatr Clin North Am 1999;22(3):649-65.

53. Akiskal HS, Fuller MA, Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Ketter TA, Weisler RH. Reassessing carbamazepine in the treatment of bipolar disorder: clinical implications of new data. CNS Spectr 2005;10(6):suppl 1-11; discuss 12-3; quiz 14-5.

54. Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR, Thompson TR, Wilson BG, White R, et al. Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13(4):305-11.

55. Lott RS. Lamotrigine: treatment of epilepsy in the elderly. Consult Pharm 2003;18(11):979-92.

56. Aulakh JS, Hawkins JW, Athwal HS, Sheikh JI, Yesavage J, Tinklenberg JR. Tolerability and effectiveness of lamotrigine in complex elderly patients. J Geriatr Psychiatry Neurol 2005;18(1):8-11.

57. Robillard M, Conn DK. Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. Can J Psychiatry 2002;47(8):767-70.

58. Kennedy JS, Bymaster FP, Schuh L, Calligaro DO, Nomikos G, Felder CC, et al. A current review of olanzapine's safety in the geriatric patient: from pre-clinical pharmacology to clinical data. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16 Suppl 1:S33-61.

59. Gurevitz SL, Costakis T, Leiter J. Do atypical antipsychotics cause weight gain in nursing home dementia residents? Consult Pharm 2004;19(9):809-12.

60. DeVane CL, Mintzer J. Risperidone in the management of psychiatric and neurodegenerative disease in the elderly: an update. Psychopharmacol Bull 2003;37(4):116-32.

61. Ritchie CW, Chiu E, Harrigan S, MacFarlane S, Mastwyk M, Halliday G, et al. A comparison of the efficacy and safety of olanzapine and risperidone in the treatment of elderly patients with schizophrenia: an open study of six months duration. Int J Geriatr Psychiatry 2006;21(2):171-9.

62. Madhusoodanan S, Brenner R, Alcantra A. Clinical experience with quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. J Geriatr Psychiatry Neurol 2000;13(1):28-32.

63. Jaskiw GE, Thyrum PT, Fuller MA, Arvanitis LA, Yeh C. Pharmacokinetics of quetiapine in elderly patients with selected psychotic disorders. Clin Pharmacokinet 2004;43(14):1025-35.

64. Shulman RW, Singh A, Shulman KI. Treatment of elderly institutionalized bipolar patients with clozapine. Psychopharmacol Bull 1997;33(1):113-8.

65. Wilner KD, Tensfeldt TG, Baris B, Smolarek TA, Turncliff RZ, Colburn WA, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone in healthy young and elderly volunteers. Br J Clin Pharmacol 2000;49 Suppl 1:15S-20S.

บทที่ 19

Bipolar disorder และภาวะโรคร่วม

พิเชฐ อุดมรัตน์

- บทนำ
- โรควิตกกังวลกับ Bipolar disorder
- โรคจิตเวชอื่นๆ กับ Bipolar disorder
- บุคลิกภาพผิดปกติกับ Bipolar disorder
- โรคทางกายกับ Bipolar disorder
- บทสรุป

Bipolar disorder และภาวะโรคร่วม

บทนำ

ภาวะโรคร่วม (comorbidity) ใน bipolar disorder มีความสำคัญ เนื่องจากพบว่ามีความชุกสูง[1] แล้วยังมีผลกระทบต่ออาการ การดำเนินโรค การตอบสนองต่อการรักษา รวมทั้งระยะเวลาในการเข้าอยู่โรงพยาบาลอีกด้วย[2] จากการศึกษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีโรคจิตเวชเป็นภาวะโรคร่วมนั้น เมื่อต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาลเมื่อปี พ.ศ. 2546 จะต้องอยู่โรงพยาบาลนานเฉลี่ย 17-30 วัน ส่วนที่ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีโรคทางกายเป็นภาวะโรคร่วมจะอยู่โรงพยาบาลนานเฉลี่ย 22.9-30.4 วัน ขณะที่ผู้ป่วยซึ่งมีแต่ bipolar disorder เพียงโรคเดียวจะอยู่โรงพยาบาลนานเฉลี่ยเพียง 14.4-21.7 วัน เท่านั้น (ดูตารางที่ 19.1)

ข้อมูลจากโครงการ National Comorbidity Survey (NCS) ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้ป่วย bipolar I disorder ทุกรายจะมีประวัติในชั่วชีวิต (lifetime history) ว่าป่วยเป็นโรคจิตเวชอื่นใน Axis I disorder อย่างน้อย 1 โรค โดยพบว่ามีประวัติป่วยเป็นโรคใดโรคหนึ่งในกลุ่มวิตกกังวล (anxiety disorders) สูงถึงร้อยละ 93 และมีประวัติของความผิดปกติของการเสพสารเสพติด (substance abuse disorder) สูงถึงร้อยละ 71[3] โรคทางกายที่พบร่วมด้วยใน bipolar disorder ก็มีอัตราสูงเกินกว่าที่จะถือว่าเป็นความบังเอิญ (by chance)[1] ไม่ว่าจะเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes) หรือโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด[4-5] ภาวะโรคร่วมกับ bipolar disorder จึงถือว่าเป็นกฎ (rule) มากกว่าจะเป็นข้อยกเว้น[6,7] เนื่องจากภาวะโรคร่วมของ

ตารางที่ 19.1 แสดงระยะเวลาในการอยู่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ของผู้ป่วย bipolar disorder เมื่อปี พ.ศ. 2546 โดยเปรียบเทียบผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่มีภาวะโรคร่วมกับผู้ป่วยที่มีโรคจิตเวชเป็นภาวะโรคร่วม และกับผู้ป่วยที่มีโรคทางกายเป็นภาวะโรคร่วม

จำนวนครั้งของการเข้าอยู่ ร.พ. - จำนวนวันที่อยู่ ร.พ.	**ผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่มีภาวะโรคร่วม**	**ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีโรคจิตเวชเป็นภาวะโรคร่วม**	**ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีโรคทางกายเป็นภาวะโรคร่วม**
จำนวนผู้ป่วยที่รับไว้รักษาเพียง 1 ครั้ง (ราย)	**36**	**1**	**13**
- พิสัย (วัน)	2-54	17	13-43
- ค่ามัธยฐาน (วัน)	15	17	23
- ค่าเฉลี่ย [SD] (วัน)	14.42 [2.32]	17	22.92 [1.54]
จำนวนผู้ป่วยที่รับไว้รักษา 2 ครั้ง (ราย)	**9**	**2**	**8**
- พิสัย (วัน)	5-90	21-43	13-88
- ค่ามัธยฐาน (วัน)	19	30	27
- ค่าเฉลี่ย [SD] (วัน)	21.74 [2.18]	30.04 [1.65]	30.46 [1.99]

ข้อมูลจาก: พิเชฐ อุดมรัตน์. นำเสนอในการประชุมคณะกรรมการพัฒนาและประกันคุณภาพงานของภาควิชา ณ ห้องประชุม 1 ชั้น 5 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เมื่อวันที่ 20 พฤษภาคม 2548.

การใช้สารเสพติดกับ bipolar disorder นั้นเป็นเรื่องที่ซับซ้อน จึงขอแยกไว้เป็นอีกบทหนึ่งต่างหากซึ่งจะกล่าวถึงในบทถัดไป ในบทนี้จึงเป็นเรื่องเฉพาะภาวะโรคร่วมที่เป็นโรคจิตเวชอื่นๆ (นอกเหนือจากการใช้สารเสพติด) กับโรคทางกายที่พบร่วมด้วยใน bipolar disorder เท่านั้น

โรควิตกกังวลกับ Bipolar disorder

ก่อนหน้านี้ได้มีรายงานหรือการกล่าวถึงทั้งจากต่างประเทศและในประเทศไทยว่า ภาวะโรคร่วมของโรควิตกกังวล (anxiety disorders) กับโรคซึมเศร้า (depressive disorders) นั้นพบความชุกได้สูง[8-9] แต่ภาวะโรคร่วมของโรควิตกกังวลกับ bipolar disorder ยังไม่ได้รับความสนใจมากนัก จนต่อมาได้มีการศึกษาหลายรายงานที่กล่าวถึงความชุกของภาวะโรคร่วมใน bipolar disorder กับโรคย้ำคิดย้ำทำ[10], panic disorder[11], generalized anxiety disorder[12], หรือ social phobia[13] ต่อมากลุ่ม Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network[14] ได้ประเมินภาวะโรคร่วมทางจิตเวช การวินิจฉัยใน Axis I ในผู้ป่วย bipolar disorder 288 ราย พบว่ามีความชุกชั่วชีวิตสูงถึงร้อยละ 65 ซึ่งส่วนใหญ่พบการวินิจฉัยเป็นโรควิตกกังวลหรือความผิดปกติของการใช้สารเสพติด (substance use disorder) Henry และคณะ[15] ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder 318 รายในฝรั่งเศส พบว่าความชุกชั่วชีวิตของโรควิตกกังวลชนิดต่างๆ ในผู้ป่วย bipolar disorder นั้นมีตั้งแต่ร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 24 (ดูตารางที่ 19.2)

Mac Kinnon และคณะ[16] เสนอว่าน่าจะได้สำรวจหา genetic heterogeneity ในผู้ป่วย bipolar disorder เนื่องจากพบว่า bipolar disorder กับ panic disorder นั้น มีการส่งผ่านทางพันธุกรรมร่วมกัน (cotransmitted) ในบางครอบครัว ตัวอย่างเช่น พบว่ามี polymorphic genomic duplication บนโครโมโซมคู่ที่ 15 ในผู้ป่วย panic disorder และ phobia disorders[17] จึงอาจเป็นไปได้ว่า bipolar disorder กับ panic disorder นั้นอาจมีปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกัน ทำให้พบภาวะโรคร่วมทั้งสองโรคในผู้ป่วยคนเดียวกัน

ความสำคัญของโรควิตกกังวลที่เป็นภาวะโรคร่วมกับ bipolar disorder ก็คือ ทำให้ผู้ป่วย bipolar disorder มีการดำเนินโรคที่ซับซ้อนขึ้น[18] มีผลกระทบต่ออาการ การดำเนินโรค และการตอบสนองต่อการรักษา[14] เช่น ทำให้ลักษณะทางจิตพยาธิสภาพของผู้ป่วย mood spectrum disorders ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยจะรุนแรงขึ้น[19] ไปเร่งให้การป่วยในวงรอบ (cycle) ต่อไปเร็วขึ้น หรือเพิ่มความรุนแรงของแต่ละ episode ให้มากขึ้น[20,21] เกิดภาวะ depressive episode บ่อยขึ้น[22] ผลของการรักษาโดยรวมแย่ลง[23] โดย Feske และคณะ[24] พบว่า มักต้องใช้ยาหลายตัวจึงจะรักษาได้ผล และผู้ป่วยมักเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reaction) ของยามากกว่าด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วย bipolar disorder ที่เริ่มป่วยตั้งแต่อายุน้อยและมีอาการรุนแรง มักมี panic disorder เป็นภาวะโรคร่วม[25] ส่วนผู้ป่วย bipolar disorder ที่ป่วยเป็นโรคย้ำคิดย้ำทำร่วมด้วยนั้นก็จะมีอุบัติการณ์ของการพยายามฆ่าตัวตายสูงกว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่มีโรคย้ำคิดย้ำทำ[26] การมีโรควิตกกังวลเป็นภาวะโรคร่วมจึงมีข้อมูลว่าจะทำให้อัตราการฆ่าตัวตายสูงขึ้น[18,20]

สำหรับการรักษานั้น มีรายงานว่ายากันชัก (anticonvulsants) เช่น topiramate[27] หรือ gabapentin[28] มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยการศึกษาทบทวนย้อนหลังพบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีโรคจิตเวชอื่นเป็นภาวะโรคร่วมนั้นจะตอบสนองต่อ topiramate

ตารางที่ 19.2 แสดงความชุกชั่วชีวิตของโรควิตกกังวลที่พบเป็นภาวะโรคร่วมในผู้ป่วย bipolar disorder ของฝรั่งเศส จำนวน 318 ราย (ข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 15)

ภาวะโรคร่วมของโรควิตกกังวล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
โรคในกลุ่มวิตกกังวลอย่างน้อยที่สุด 1 โรค	75	24
Panic disorder with and without agoraphobia	52	16
Phobias*	35	11
โรคย้ำคิดย้ำทำ	9	3

* รวม Agoraphobia without history of panic disorder, Social phobia, และ Specific phobia

ตารางที่ 19.3 แสดงการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย bipolar disorder เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ไม่มีกับมีโรควิตกกังวลเป็นภาวะโรคร่วม (ข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 15)

การตอบสนอง	ผู้ป่วยที่ไม่มีโรควิตกกังวลร่วมด้วย		ผู้ป่วยที่มีโรควิตกกังวลร่วมด้วย		ค่า p
	อัตราส่วน	ร้อยละ	อัตราส่วน	ร้อยละ	
ตอบสนองดีต่อลิเทียม	91/103	88	27/31	87	1
ตอบสนองดีต่อยากันชัก	29/34	85	6/11	54	<0.05

ร้อยละ 73[27] ขณะที่อีกการศึกษาหนึ่ง ซึ่งเป็นการศึกษาแบบเปิด (open label) ที่ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ดื้อต่อการรักษา (refractory) พบว่าเมื่อเพิ่มยา gabapentin เข้าไปจะทำให้อาการวิตกกังวล หงุดหงิด หลีกเลี่ยงสังคม (social withdrawal) และอาการซึมเศร้าที่หลงเหลือดีขึ้น[28] ทำให้แนวทางการรักษา (guideline) ของประเทศแคนาดา (CANMAT)[18] ได้กล่าวถึงยากันชักทั้งสองตัวไว้ในรายงานดังกล่าว อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Henry และคณะ[14] ในประเทศฝรั่งเศสกลับได้ผลตรงกันข้าม โดยพบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีโรควิตกกังวลเป็นภาวะโรคร่วมนั้นจะตอบสนองต่อยากันชักได้แย่กว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรควิตกกังวลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ดังปรากฏข้อมูลในตารางที่ 19.3

นอกจากนี้ ยาอื่นๆ ที่มีผู้นำมาใช้รักษา bipolar disorder ได้แก่ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics), ยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants), และยาในกลุ่ม benzodiazepines เพียงแต่ยังไม่มีข้อมูลโดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีโรควิตกกังวลร่วมด้วยเท่านั้น มีแต่เพียงรายงานของการนำยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ เช่น olanzapine, quetiapine, หรือ risperidone เพิ่มเข้าไป (add on) กับยาแก้ซึมเศร้าเดิมในผู้ป่วยโรควิตกกังวลที่ดื้อต่อการรักษาแล้วพบว่าทำให้ผู้ป่วยโรควิตกกังวลต่อไปนี้มีอาการดีขึ้น เช่น ในโรคย้ำคิดย้ำทำ[29-30], posttraumatic stress disorder (PTSD)[31,32,36] และใน generalized anxiety disorder (GAD)[34] เป็นต้น

โรคจิตเวชอื่นๆ กับ Bipolar disorder

นอกจากโรควิตกกังวลและความผิดปกติของการใช้สารเสพติดที่พบได้มากกว่าเป็นภาวะโรคร่วมกับ bipolar disorder แล้ว โรคใน axis I อื่นๆ ที่มีรายงานว่าพบเป็นภาวะโรคร่วมกับ bipolar disorder ด้วย ได้แก่ attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) และโรคในกลุ่มความผิดปกติเกี่ยวกับการกิน (eating disorders)

มีรายงานว่า bipolar disorder ที่มีการป่วยครั้งแรก (onset) ในวัยรุ่นจะพบ ADHD เป็นภาวะโรคร่วมได้บ่อยและจะเป็นตัวทำนายว่าผู้ป่วยรายนั้นมักจะดื้อต่อการรักษาด้วยลิเทียม[35] อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ State และคณะ[35] ไม่พบว่ามีความแตกต่างในการตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียมหรือ divalproex sodium ในวัยรุ่นที่เป็น bipolar disorder ไม่ว่าจะมี ADHD เป็นภาวะโรคร่วมหรือไม่ก็ตาม แต่ถ้าแยกวิเคราะห์เป็นกลุ่ม bipolar disorder ที่ไม่มี ADHD พบว่า มีการตอบสนองต่อยาที่ใช้รักษา (ไม่ว่าจะเป็นลิเทียมหรือ divalproex sodium) ถึงร้อยละ 92.6 ขณะที่กลุ่ม bipolar disorder ที่มี ADHD เป็นภาวะโรคร่วมนั้นกลับตอบสนองต่อยาเพียงร้อยละ 57.1 เท่านั้น ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=.007$)

สำหรับความสัมพันธ์ระหว่าง bipolar disorder กับโรคในกลุ่มความผิดปกติเกี่ยวกับการกินนั้น จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ McElroy และคณะ[36] พบว่ามีความสัมพันธ์ของความผิดปกติทั้งสองกลุ่มนี้ โดยเฉพาะถ้าพิจารณาความผิดปกติทั้งสองกลุ่มโรคนี้ในลักษณะของ spectrum มากกว่าจะพิจารณาถึงการแสดงออกทางคลินิกที่ชัดแจ้ง (full-blown expression) โดยพบความสัมพันธ์ระหว่าง bulimia nervosa กับ bipolar II disorder ที่ค่อนข้างชัดเจน จึงต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการเลือกใช้ยาแก้ซึมเศร้าสำหรับผู้ป่วย eating disorder ที่มี bipolar disorder ร่วมด้วย

McElroy และคณะ เชื่อว่างานวิจัยที่มองหากลไกทางจิตชีววิทยา (psychobiologic mechanism) ของความผิดปกติทั้งสองกลุ่มโรคนี้ว่ามีสิ่งใดร่วมกัน (share) จะนำไปสู่การรักษาที่มีเป้าหมายอย่างเจาะจงมากขึ้นต่อไปในอนาคต

บุคลิกภาพผิดปกติกับ Bipolar disorder

Schiavone และคณะ[37] ได้ศึกษาความชุกของบุคลิกภาพผิดปกติ (personality disorder) ที่พบเป็นภาวะโรคร่วมกับ bipolar disorder เปรียบเทียบกับ unipolar disorder ในผู้ป่วย 155 ราย พบว่ามีความแตกต่างกัน (ดูตารางที่ 19.4)

อย่างไรก็ตาม Garno และคณะ[38] ศึกษาเฉพาะบุคลิกภาพผิดปกติกลุ่ม (cluster) B ในผู้ป่วย bipolar disorder 100 ราย แบ่งเป็น bipolar I disorder จำนวน 73 ราย และ bipolar II disorder จำนวน 27 ราย ได้อัตราที่แตกต่างจากการศึกษาของ Schiavone และคณะ[37] ดังแสดงไว้ในตารางที่ 19.5

สิ่งที่พบเหมือนกันทั้งสองรายงานก็คือ ในบรรดาบุคลิกภาพที่ผิดปกติกลุ่ม B นั้น ชนิดที่พบมากที่สุดคือ borderline รองลงมาคือ narcissistic และ histrionic ตามลำดับ

ตารางที่ 19.4 แสดงชนิดของบุคลิกภาพผิดปกติที่พบเป็นภาวะร่วมใน unipolar disorder เปรียบเทียบกับ bipolar disorder (ข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 37)

บุคลิกภาพผิดปกติ	Unipolar disorder (ร้อยละ)	Bipolar disorder (ร้อยละ)
กลุ่ม (cluster)	45.2	71.8
B (dramatic, emotionally erratic)		
C (fearful, avoidant)	48.4	20.5
ชนิด (type)		
borderline	31.6	41.0
dependent	25.2	12.8
narcissistic	-	20.5
histrionic	-	10.3
obsessive-compulsive	14.2	-

มีรายงานว่าผู้ป่วยชายที่เป็น bipolar disorder และมีบุคลิกภาพที่ผิดปกติเป็นภาวะโรคร่วมนั้น จะมีอัตราการได้ทำงานต่ำกว่า มีอุบัติการณ์ของประวัติป่วยด้วยความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ (alcohol use disorder) หรือความผิดปกติของการใช้สารเสพติดมากกว่า มีการใช้ยาจิตเวชมากชนิดกว่า และมีการดำเนินโรคที่แย่กว่าอีกด้วย

ส่วนในด้านการรักษานั้น พบว่ายากลุ่มยากันชัก เช่น divalproex sodium สามารถใช้รักษาผู้ป่วย bipolar II disorder ที่มีบุคลิกภาพผิดปกติชนิด borderline ได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ โดยการศึกษาแบบปกปิดสองด้าน (double-blind) โดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุม (placebo-controlled) ในผู้ป่วย 30 ราย พบว่ายาจะไปลดอาการหงุดหงิดกระวนกระวาย และความโกรธ ความก้าวร้าวอย่างหุนหันพลันแล่น (impulsive aggressiveness) และสัมพันธภาพชนิดเย้ายวน (tempestuousness) ลงได้[40] ขณะที่ lamotrigine เองก็มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 35 ราย ที่เป็นการศึกษาแบบเปิด พบว่า ยาอาจมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีความผิดปกติของบุคลิกภาพชนิด borderline เช่นกัน[41] นอกจากนี้ Colom และคณะ[42] ก็พบว่าการรักษาผู้ป่วย

ตารางที่ 19.5 แสดงอัตราของบุคลิกภาพผิดปกติกลุ่ม B และชนิดต่างๆ ของกลุ่ม B เปรียบเทียบระหว่างการศึกษาของ Schiavone และ คณะ กับการศึกษาของ Garno และคณะ (ข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 37 และ 38)

	การศึกษาของ Schiavone และคณะ	การศึกษาของ Garno และคณะ
เมือง/ประเทศที่ศึกษา	**ปาโดวา/อิตาลี**	**นิวยอร์ก/สหรัฐอเมริกา**
จำนวนผู้ป่วย bipolar disorder (ราย)	39	100
พบกลุ่ม B (ร้อยละ)	71.8	30.0
ชนิด borderline	41.0	17.0
ชนิด narcissistic (ร้อยละ)	20.5	8.0
ชนิด histrionic (ร้อยละ)	10.3	5.0
ชนิด antisocial (ร้อยละ)	-	6.0

bipolar disorder ที่มีบุคลิกภาพผิดปกติด้วย psychoeducation ควบคู่ไปกับยาเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาทางจิตสังคมที่ไม่มีโครงสร้างชัดเจน (non-structured intervention) คู่ไปกับยานั้นพบว่าเมื่อตามผลไปเป็นเวลา 2 ปี กลุ่มที่ได้ psychoeducation จะเกิดการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) เพียงร้อยละ 67 ขณะที่อีกกลุ่มหนึ่งจะเกิดการกลับเป็นซ้ำทุกรายหรือร้อยละ 100 Colom และคณะ จึงสรุปว่า psychoeducation เป็นการรักษาที่มีประโยชน์กับผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีบุคลิกภาพผิดปกติด้วย

โรคทางกายกับ Bipolar disorder

Evans และคณะ[43] ได้ทบทวนวรรณกรรมเรื่องความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorders) กับโรคทางกายแล้วพบหลักฐานบ่งชี้ว่า มีกลไกทางชีววิทยา (biological mechanism) เป็นรากฐานของการเชื่อมต่อแบบสองทาง (bidirectional link) ระหว่างความผิดปกติทางอารมณ์กับโรคทางกายและพบหลักฐานว่าความผิดปกติทางอารมณ์จะส่งผลต่อการดำเนินโรคทางกายอีกด้วย ขณะที่ Krishnan[1] ได้ทบทวนวรรณกรรมเรื่องภาวะโรคร่วมทางจิตเวชและทางกายใน bipolar disorder แล้วกล่าวว่า ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่า โรคทางกายที่พบใน bipolar disorder นั้นเป็นภาวะโรคร่วมจริงๆ (truly comorbid) หรือเป็นผลตามมา (consequence) จากการรักษาหรือเป็นผลจากทั้งสองอย่างร่วมกัน

อย่างไรก็ตาม สิ่งที่พบตรงกันในทุกรายงานก็คือ พบโรคทางกายใน bipolar disorder ได้บ่อยกว่าที่จะเป็นเหตุบังเอิญ (by chance) เช่น McIntyre และคณะ[44] พบความชุกของโรคเบาหวานในผู้ป่วย bipolar disorder มากกว่าที่พบในประชากรทั่วไปถึง 3 เท่า ทำให้เชื่อว่าผู้ป่วย bipolar disorder อาจถือว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง (at-risk group) ที่จะเกิดความผิดปกติของ glucose metabolism การศึกษาของ Kilbourne และคณะ[5] ในโรงพยาบาลทหารผ่านศึก (Veterans Administration, VA) ที่ตั้งอยู่ในเขต mid-Atlantic region ของประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อปี ค.ศ. 2001 พบว่ามีผู้ป่วย bipolar disorder ในช่วงที่ศึกษา 4,310 ราย โดยในผู้ป่วย bipolar disorder กลุ่มดังกล่าวมีโรคทางกายต่อไปนี้ ได้แก่ โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (เช่น ความดันโลหิตสูงร้อยละ 35) โรคของระบบต่อมไร้ท่อ (เช่น ภาวะไขมันในเลือดสูงร้อยละ 23 โรคเบาหวานร้อยละ 17) นอกจากนี้ Kilbourne และคณะ ยังได้เปรียบเทียบผู้ป่วย bipolar disorder กลุ่มนี้กับข้อมูลผู้ป่วยของโรงพยาบาลทหารผ่านศึกทั้งประเทศ (national cohort data) แล้วพบว่าผู้ป่วย bipolar disorder จะมีความชุกของโรคหรือของอาการทางกายมากกว่าผู้ป่วยทั้งประเทศอย่างชัดเจน ดังแสดงในตารางที่ 19.6

ตารางที่ 19.6 แสดงข้อมูลผู้ป่วย bipolar disorder เปรียบเทียบกับข้อมูลผู้ป่วยของโรงพยาบาลทหารผ่านศึกทั้งประเทศสหรัฐอเมริกา ในเรื่องความชุกของโรคหรืออาการทางกาย (ข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)

โรคหรืออาการทางกาย	กลุ่มผู้ป่วยโรค bipolar disorder (ร้อยละ)	กลุ่มผู้ป่วยทั้งประเทศ (ร้อยละ)	ค่า p
โรคเบาหวาน	17.2	15.6	0.0035
โรคตับอักเสบชนิด C	5.9	1.1	<0.001
ปวดหลังส่วนล่าง	15.4	10.6	<0.0001
โรคปอด เช่น COPD*	10.6	9.4	0.005

* COPD = Chronic obstructive pulmonary disease

ขณะที่ McElroy[45] กล่าวว่า โรคทางกายที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย bipolar disorder คือ ไมเกรน โรคของต่อมไทรอยด์ โรคอ้วน โรคเบาหวาน และโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด ส่วน Barry[46] กล่าวถึงโรคลมชัก (epilepsy) กับ bipolar disorder และความผิดปกติทางอารมณ์ว่าพบร่วมกันได้บ่อย แพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลมชักควรมองหาความผิดปกติทางอารมณ์ไว้ด้วยเสมอ เพราะมักถูกมองข้ามหรือไม่ได้นึกถึง

จากการศึกษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์[47] โดยเลือกผู้ป่วยที่ติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอมาไม่น้อยกว่า 10 ปี และมาตรวจครั้งสุดท้ายในช่วงเดือนกรกฎาคม 2544 ถึงมิถุนายน 2547 ได้ผู้ป่วยที่มีข้อมูลรายละเอียดของการรักษาซึ่งสามารถนำมาวิเคราะห์ได้ทั้งสิ้น 63 ราย ในจำนวนนี้พบผู้ป่วยที่มีโรคทางกายเป็นภาวะโรคร่วมถึง

17 ราย (ร้อยละ 27) รายละเอียดของโรคทางกายที่พบดังแสดงในตารางที่ 19.7

ตารางที่ 19.7 แสดงโรคทางกายที่พบร่วมด้วยในผู้ป่วยโรค bipolar disorder 63 ราย ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (ข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 47)

ไม่มี/มี โรคทางกาย (ระบุ)	จำนวน	ร้อยละ
ไม่มีโรคทางกาย	46	73.0
มีโรคทางกาย	17	27.0
- hypertension	6	9.4
- hyperthyroidism	2	3.2
- hypothyroidism	2	3.2
- breast cancer	2	3.2
- diabetic mellitus	1	1.6
- heart disease	1	1.6
- SLE	1	1.6
- deep vein thrombosis	1	1.6
- cataract	1	1.6

ส่วนในเรื่องคุณภาพชีวิตที่สัมพันธ์กับสุขภาพ (health related quality of life, HRQOL) นั้น ได้มีการศึกษาทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกา[48] และประเทศไทย โดย Fenn และคณะ[48] ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder ของโรงพยาบาลทหารผ่านศึกในประเทศสหรัฐอเมริกา 330 ราย พบว่าการมีโรคทางกายร่วมด้วยจะทำให้คะแนนในส่วนของ physical component score (PCS) ของแบบวัด SF-36 ต่ำลง ซึ่งหมายความว่าคุณภาพชีวิตที่สัมพันธ์กับสุขภาพทางกาย (HRQOL) นั้นแย่ลง ส่วนรณชัย คงสกนธ์และคณะ[49] ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder ของไทย 285 ราย พบว่าค่าเฉลี่ย SF-36 ในส่วนของ PCS = 46.9 และในส่วนของ mental component score (MCS) = 42.6 ซึ่งต่ำกว่าประชากรไทยทั่วไป

สำหรับการรักษา bipolar disorder ที่มีภาวะโรคร่วมนั้น ในปัจจุบันยังมีงานวิจัยแบบมีกลุ่มควบคุม (controlled clinical study) น้อยมาก ที่ได้ศึกษาถึงการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม McElroy[45] กล่าวว่า ขั้นตอนแรกของการรักษาไม่ว่าจะมีภาวะโรคร่วมหรือมีภาวะแทรกซ้อนใดๆ ก็ตาม คือ การพยายามทำให้อารมณ์ของผู้ป่วยกลับมาอยู่คงที่ (stabilizing mood) โดยเร็ว เพราะอาจทำให้ภาวะโรคร่วมนั้นพลอยดีขึ้นไปด้วย ส่วนการใช้ยาเพื่อรักษาโรคทางกายหรือการใช้ยาเพื่อรักษา bipolar disorder นั้นก็ต้องพิจารณาเลือกยาที่จะไม่ไปมีผลในทางลบต่อ bipolar disorder และต่อภาวะโรคทางกายหรือทางจิตเวชที่พบร่วมด้วยในผู้ป่วยดังกล่าว

บทสรุป

bipolar disorder กับภาวะโรคร่วมนั้นถือเป็นเรื่องปกติมากกว่าเป็นเรื่องยกเว้น เมื่อพบผู้ป่วย bipolar disorder จึงต้องติดตามและมองหาภาวะโรคร่วมที่อาจเกิดขึ้นอยู่เสมอ ไม่ว่าจะเป็นโรคทางกาย โรคทางจิตเวช หรือบุคลิกภาพผิดปกติก็ตาม ทั้งนี้เพื่อจะได้ให้การรักษาไปพร้อมๆ กันเสียตั้งแต่ต้น มิฉะนั้นแล้วภาวะโรคร่วมที่มีอยู่นั้นอาจส่งผลต่อ bipolar disorder ทำให้อาการรุนแรงขึ้น การดำเนินโรคแย่ลง และให้ผลการรักษาที่ไม่ดี ปัจจุบันแม้จะมีรายงานว่าการรักษาด้วยยาและการให้ psychoeducation ควบคู่ไปกับยาจะให้ผลดีกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยโดยมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบเป็นมาตรฐานก็ยังมีอยู่ไม่มากนัก ผู้นิพนธ์จึงเสนอให้มีการศึกษาวิจัยเพื่อหาแนวปฏิบัติในทางคลินิกและทางเลือกในการรักษาที่หลากหลายสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต[50]

เอกสารอ้างอิง

1. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. Psychosom Med 2005;67(1):1-8.
2. Kessler R. Comorbidity of unipolar and bipolar depression with other psychiatric disorders in general population survey. In: Tohen M, ed. Comorbidity in Affective Disorders. New York: Marcel Dekker; 1999, 1-25.
3. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. Psychol Med 1997;27:1079-89.
4. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorder independent of psychotropic drug use. J Affect Disord 2002;70:19-26.
5. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. Bipolar Disord 2004;6:368-73.
6. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 2002;159(suppl 4):1-50.
7. Sachs GS. Unmet clinical needs in bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 2003;23(suppl 1):52-8.
8. Nutt D, Feeney A, Argyropolous S. Anxiety disorders comorbid with depression. London: Martin Dunitz; 2002, 1-65.
9. พิเชฐ อุดมรัตน์. ภาวะโรคร่วมของโรคซึมเศร้ากับโรควิตกกังวล ใน: พิเชฐ อุดมรัตน์, อภิชัย มงคล, ทวี ตั้งเสรี, บก. การรักษาผู้ป่วยซึมเศร้าและป้องกันการฆ่าตัวตาย. สงขลา: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2548, 44-50.
10. Kruger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. J Affect Disord 1995;34:117-20.
11. Chen Y-W, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. Am J Psychiatry 1995;152:280-2.
12. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, Zeller PV, Wittchen HU, Kunovac JL. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). Acta Psychiatr Scand Suppl 1998;393:6-11.
13. Perugi G, Frare F, Toni C, Mata B, Akiskal HS. Bipolar II and unipolar comorbidity in 153 outpatients with social phobia. Compr Psychiatry 2001;42:375-81.
14. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 2001;158:420-6.
15. Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. J Clin Psychiatry 2003;64:331-5
16. MacKinnon DF, Zandi PP, Cooper J, Potash JB, Simpson SG, Gershon E, et al. Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. Am J Psychiatry 2002;159:30-5.
17. Gratacos M, Nadal M, Martin-Santos R, Pujana MA, Gago J, Peral B, et al. A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. Cell 2001;106:367-79.
18. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guideline for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord 2005;7(suppl 3):5-69.
19. Cassano GB, Pini S, Saettoni M, Dell'Osso L. Multiple anxiety disorder comorbidity in patients with mood spectrum disorders with psychotic features. Am J Psychiatry 1999;156:474-6.
20. Chen Y, Dilsaver S. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. Am J Psychiatry 1995;152:280-2.
21. Perugi G, Toni C, Frare F, Hantouche E, Akiskal HS. Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. J Clin Psychiatry 2002;63:1129-34.

22. Bowen R, South M, Hawkes J. Mood swings in patients with panic disorder. Can J Psychiatry 1994;39:91-4.

23. Nemeroff CB. Comorbidity of mood and anxiety disorders: the rule, not the exception? Am J Psychiatry 2002;159:3-4.

24. Feske U, Frank E, Mallinger AG, Houck PR, Fagiolini A, Shear MK. et al. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. Am J Psychiatry 2000;157:956-62.

25. Schurhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Simeoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? J Affect Disord 2000;58:215-21.

26. Kruger S, Braunig P, Cooke RG. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2000;2:71-4.

27. Guille C, Sachs G. Clinical outcome of adjunctive topiramate treatment in a sample of refractory bipolar patients with comorbid conditions. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;157:956-62.

28. Vieta E, Martinez-Aran A, Nieto E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, et al. Adjunctive gabapentin treatment of bipolar disorder. Eur Psychiatry 2000;15:433-7.

29. McDougle C, Epperson c, Pelton G, Wasylink S, Price L. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 2000;57;794-801.

30. Denys D, de Geus F, van Megen HJ, Westenberg HG. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors J Clin Psychiatry 2004;65:1040-8.

31. Stein M, Kline N, Matloff J. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2002;159:1777-9.

32. Hamner M, Deitsch S, Brodrick P, Ulmer H, Lorberbaum J. Quetiapine treatment in patients with posttraumatic stress disorder: an open trial of adjunctive therapy. J Clin Psychopharmacol 2003;23:15-20.

33. Hamner M, Faldowski R, Ulmer H et al. Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. Int Clin Psychopharmacol 2003;18:1-8.

34. Kinrys G, Nicolaou C, Simon N, Worthington J, Pollack M. Adjunctive olanzapine for treatment refractory generalized anxiety disorder: an interim analysis. Int J Neuropsychopharmacol 2002;5(Suppl 1):s214.

35. State RC, Frye MA, Altshuler LL, Strober M, DeAntonio M, Hwang S, et al, Chart review of the impact of attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity on response to lithium or divalproex sodium in adolescent mania. J Clin Psychiatry 2004;65(8):1057-63.

36. McElroy SL, Kotwal R, Keck PE Jr, Akiskal HS. Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? J Affect Disord 2005;86(2-3):107-27.

37. Schiavone P, Dorz S, Conforti D, Scarso C, Borgherini G. Comorbidity of DSM-IV personality disorders in unipolar and bioplar affective disorders: a comparative study. Psychol Rep 2004;95(1):121-8.

38. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Bipolar disorder with comorbid cluster B personality disorder features: impact on suicidality. J Clin Psychiatry 2005;66(3):339-45.

39. Kay JH, Altshuler LL, Ventura J, Mintz J. Impact of axis II comorbidity on the course of bipolar illness in men: a retrospective chart review. Bipolar Disord 2002;4(4):237-42.

40. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. J Clin Psychiatry 2002;63(5):442-6.

41. Preston GA, Marchant BK, Reimherr FW, Strong RE, Hedges DW. Borderline personality disorder in patients with bipolar disorder and response to lamotrigine. J Affect Disord 2004;79(1-3):297-303.

42. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, et al. Psychoeducation in bipolar patients with comorbid personality disorders. Bipolar Disord 2004;6(4):294-8.

43. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. Biol Psychiatry 2005;58(3):175-89.

44. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL,Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. Ann Clin Psychiatry 2005;17(2):83-93.

45. Mc Elroy SL. Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2004;65(suppl 15):35-44.

46. Barry JJ. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy. Epilepsia 2003;44(suppl 4): 30-40.

47. ปิยนันท์ สงห้อง, สรยุทธ วาสิกนานนท์. การดำเนินโรคและผลการรักษาของผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์: ศึกษาในผู้ป่วยที่ติดตามการรักษาไม่น้อยกว่า 10 ปี (งานวิจัยที่ยังไม่เผยแพร่).

48. Fenn HH, Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Williford WO, Kilbourne AM, et al. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. J Affect Disord 2005;86(1):47-60.

49. Kongsakon R, Thomyangkoon P, Kanchanatawan B, Janenawasin S. Health-related quality of life in Thai bipolar disorders. Poster submitted in the CINP Asia Pacific Regional Meeting, Pattaya, Thailand. 14-17 March 2006.

50. Mc Intyre RS, Konarski JZ, Yatham LN. Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. Hum Psychopharmacol 2004;19(6):369-86.

บทที่ 20

Bipolar Disorder และความผิดปกติของการใช้สารเสพติด

ธวัชชัย ลีฬหานาจ

- บทนำ
- ระบาดวิทยา
  - ความชุกจากการสำรวจในชุมชน
  - ความชุกจากการสำรวจทางคลินิก
- สาเหตุของการเกิดภาวะโรคร่วม
  - การใช้สารเสพติดเพื่อการรักษาตัวเอง
  - การมี Neurobiological pathways ทับซ้อนกัน
  - ปัจจัยทางพันธุกรรม
- การวินิจฉัยโรคและการวินิจฉัยแยกโรค
- ผลกระทบต่อการดำเนินโรค
- หลักทั่วไปในการรักษา
- เภสัชบำบัด
  - ลิเทียม
  - Valproate
  - Carbamazepine
  - Lamotrigine
  - Olanzapine
  - Quetiapine
  - Aripiprazole
- จิตบำบัด
  - Integrated Group Therapy
- บทสรุป

Bipolar Disorder และความผิดปกติของการใช้สารเสพติด

บทนำ

ทศวรรษที่ผ่านมา งานวิจัยต่างๆ และประสบการณ์ทางคลินิกได้มาบรรจบกันในการตระหนักและให้ความสำคัญกับการเกิดภาวะโรคร่วม (comorbidity) ของโรคจิตเวชกับความผิดปกติของการใช้สารเสพติด (substance use disorder) ซึ่งส่งผลกระทบต่างๆ ตามมามากมายหากโรคทั้งสองเกิดร่วมกัน bipolar disorder เป็นโรคใน axis I ที่สัมพันธ์กับการมีความเสี่ยงสูงสุดในการพบความผิดปกติของการใช้สารเสพติดเป็นภาวะโรคร่วม[1] ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคร่วมกันทั้ง bipolar disorder และความผิดปกติของการใช้สารเสพติด มีการดำเนินโรค (course) ผลการรักษา และการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าการมีโรคใดโรคหนึ่งเพียงโรคเดียว[2] และมีความเสี่ยงต่อความไม่ร่วมมือในการรักษา (noncompliance) เพิ่มขึ้น[3] การที่โรคหนึ่งดีขึ้นส่งผลต่อการดีขึ้นของอีกโรคหนึ่ง ปัจจุบันนี้เริ่มมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการรักษา bipolar disorder ที่มีปัญหาการใช้สารเสพติด (โดยเฉพาะอย่างยิ่งแอลกอฮอล์) เพิ่มมากขึ้น ตลอดจนมีการศึกษาถึงการพัฒนารูปแบบในการรักษาที่รวมเอาโรคทั้งสองไปพร้อมกัน บทความนี้จะกล่าวถึงความชุก (prevalence) และความสัมพันธ์ระหว่าง bipolar disorder กับความผิดปกติของการใช้สารเสพติด การประเมินผู้ป่วย ตลอดจนข้อมูลหลักฐานต่างๆ ของการรักษาทั้งการรักษาด้วยยาและการรักษาทางจิตสังคม

ระบาดวิทยา

ความชุกจากการสำรวจในชุมชน

การสำรวจในต้นทศวรรษปี ค.ศ. 1980 ของ Regier และคณะ[1] ในสหรัฐอเมริกา (the Epidemiologic Catchment Area [ECA]) พบความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) ของความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ (alcohol use disorder) ซึ่งหมายถึงการเสพแอลกอฮอล์ (alcohol abuse) และการติดแอลกอฮอล์ (alcohol dependence) รวมกันมีค่าเท่ากับร้อยละ 13.5 ส่วนความชุกชั่วชีวิตของความผิดปกติของการใช้สารเสพติด (substance use disorder) ซึ่งหมายถึงการเสพสารเสพติด (substance abuse) และการติดสารเสพติด (substance dependence) รวมกัน มีความชุกเท่ากับร้อยละ 6.1 เมื่อศึกษาเฉพาะในผู้ป่วย bipolar disorder พบว่า ความชุกของความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์สูงถึงร้อยละ 44.7 ขณะที่ความชุกของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดชนิดอื่น (ยกเว้นแอลกอฮอล์) เท่ากับร้อยละ 33.5 และเมื่อรวมทั้งแอลกอฮอล์และสารเสพติดชนิดอื่นพบว่ามีความชุกเท่ากับร้อยละ 56.1 ซึ่งความชุกชั่วชีวิตของ bipolar disorder นี้มีค่าที่สูงกว่าโรคจิตเวชอื่นๆ เช่น โรคจิตเภท (ร้อยละ 47) หรือโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) (ร้อยละ 27.2)

การศึกษาของ the National Comorbidity Survey (NCS) ในปี 1991 โดย Kessler และคณะ[4] พบความชุกชั่วชีวิตของความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์เท่ากับร้อยละ 23.5 และความผิดปกติของการใช้สารเสพติดเท่ากับร้อยละ 11.9 ขณะที่ความชุกชั่วชีวิตของความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorders) เท่ากับร้อยละ 19.3 นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบผู้ที่ มี/ไม่มี ความผิดปกติทางอารมณ์พบว่า ผู้ที่มีโรคซึมเศร้าจะพบความผิดปกติของการใช้สารเสพติดสูงกว่าผู้ที่ไม่มีความผิดปกติทางอารมณ์ 2 เท่า ขณะที่ผู้ที่เป็น bipolar disorder จะพบความผิดปกติของการใช้สารเสพติดสูงกว่าผู้ที่ไม่มีความผิดปกติทางอารมณ์ถึง 7 เท่า[5]

Grant และคณะ[6] ทำการวิเคราะห์ข้อมูลจากการสำรวจของ National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)[7] ที่ศึกษาประชากรในชุมชน 43,093 ราย ซึ่งทำการสำรวจระหว่างปี ค.ศ. 2001 ถึง 2002 เพื่อหาภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดในผู้ที่เป็น bipolar I disorder พบว่า ร้อยละ 23.6 ของผู้ที่เป็น bipolar I disorder มีความผิดของการใช้แอลกอฮอล์อย่างน้อย 1 อย่างในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา (12-month prevalence) ส่วนความชุกในช่วง 12 เดือนของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดพบร้อยละ 12.9 และร้อยละ 37 สำหรับการติดสารนิโคติน (nicotine dependence) รายละเอียดดังตารางที่ 21.1 นอกจากนี้ผู้ที่เป็น bipolar I disorder มีความสัมพันธ์กับการมีความชุกในช่วง 12 เดือนและความชุกชั่วชีวิตของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็น bipolar I disorder อาทิเช่น ผู้ที่เป็น bipolar I disorder มีโอกาสของการพบภาวะโรคร่วมของการติดแอลกอฮอล์และการติดสารเสพติดได้สูงถึง 4.1-10.6 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็น bipolar I disorder นอกจากนี้โอกาสพบการเสพสารเสพติดในช่วง 12 เดือนเท่ากับ 2.5 เท่า และโอกาสพบการเสพสารเสพติดตลอดชั่วชีวิตเท่ากับ 2.5 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็น bipolar I disorder เป็นต้น มีเพียงการเสพแอลกอฮอล์เท่านั้นที่ไม่พบว่ามีความแตกต่างกัน รายละเอียดดังตารางที่ 20.1

Conway และคณะ[8] ศึกษาภาวะโรคร่วมระหว่างความผิดปกติทางอารมณ์และโรควิตกกังวล (anxiety disorders) กับความผิดปกติของการใช้สารเสพติดแต่ละชนิดจากการสำรวจของ NESARC พบว่า ความชุกชั่วชีวิตของความผิดปกติทางอารมณ์และโรควิตกกังวลในผู้ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดเท่ากับร้อยละ 40.9 และร้อยละ 29.9 ตามลำดับ โดยพบโรคซึมเศร้ามากที่สุด (ร้อยละ 29.2 ถึงร้อยละ 59.8) รองลงมาได้แก่ ภาวะ mania (ร้อยละ 8.9 ถึงร้อยละ 33.4) dysthymia (ร้อยละ 9.3 ถึงร้อยละ 29.1) และ hypomania (ร้อยละ 3.7 ถึงร้อยละ 13.4) ตามลำดับ รายละเอียดของความชุกของภาวะ mania และภาวะ hypomania ที่พบในผู้ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดแต่ละชนิดดังตารางที่ 20.2 ในทำนองเดียวกันพบว่า ความชุกชั่วชีวิตของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดในผู้ที่มีความผิดปกติทางอารมณ์และโรควิตกกังวลเท่ากับร้อยละ 21.6 และร้อยละ 19.1 ตามลำดับ โดยกัญชาเป็นสารเสพติดที่พบมากที่สุด รายละเอียดของความชุกของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดแต่ละชนิดในผู้ที่มี ภาวะ mania และภาวะ hypomania ดังตารางที่ 20.3 เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า ภาวะโรคร่วมระหว่างความผิดปกติทางอารมณ์และโรควิตกกังวลกับความผิดปกติของการใช้สารเสพติดมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ ($p<.05$) ซึ่งโดยทั่วไปสัมพันธ์กับการติดสารเสพติดมากกว่าการเสพสารเสพติด สัมพันธ์กับความผิดปกติทางอารมณ์มากกว่า

ตารางที่ 20.1 ความชุกในช่วง 12 เดือน ความชุกชั่วชีวิต และความสัมพันธ์ของภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดในผู้ที่เป็น bipolar I disorder (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

ภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติด	ความชุกในช่วง 12 เดือน		ความชุกชั่วชีวิต	
	ร้อยละ	ORs* (95%CI)	ร้อยละ	ORs* (95%CI)
ความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์	23.6	2.8 (2.2 ถึง 3.5)	58.0	3.5 (3.0 ถึง 4.1)
การเสพแอลกอฮอล์	5.8	1.1 (0.8 ถึง 1.6)	17.4	1.0 (0.8 ถึง 1.3)
การติดแอลกอฮอล์	17.8	4.1 (3.1 ถึง 5.6)	40.5	4.5 (3.9 ถึง 5.3)
ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด	12.9	5.4 (3.9 ถึง 7.4)	37.5	4.8 (4.1 ถึง 5.6)
การเสพสารเสพติด	5.1	2.5 (1.6 ถึง 3.9)	19.4	2.5 (2.0 ถึง 3.0)
การติดสารเสพติด	7.8	10.6 (6.8 ถึง 16.6)	18.1	7.7 (6.3 ถึง 9.5)
การติดนิโคติน	37.0	3.1 (2.6 ถึง 3.8)	44.4	3.4 (2.9 ถึง 4.0)

* ORs หมายถึง โอกาสที่เป็นไปได้ของการมีภาวะโรคร่วมในผู้ที่เป็น bipolar I disorder เปรียบเทียบกับโอกาสหรือความเป็นไปได้ของการมีภาวะโรคร่วมในผู้ที่ไม่ได้เป็น bipolar I disorder

ตารางที่ 20.2 ความชุกชั่วชีวิตของภาวะ mania และภาวะ hypomania ในผู้ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติด (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด	Mania (ร้อยละ)	Hypomania (ร้อยละ)
Any drug use disorder	12.0	5.7
Any drug abuse	8.3	4.5
Any drug dependence	23.1	9.2
Sedative use disorder	18.8	6.9
Sedative abuse	15.8	6.0
Sedative dependence	28.8	9.7
Opioid use disorder	17.4	9.0
Opioid abuse	12.4	8.5
Opioid dependence	33.4	10.4
Amphetamine use disorder	16.5	6.8
Amphetamine abuse	13.1	5.6
Amphetamine dependence	24.2	9.7
Hallucinogen use disorder	17.6	7.9
Hallucinogen abuse	15.5	7.0
Hallucinogen dependence	30.6	13.4
Marijuana use disorder	11.8	5.7
Marijuana abuse	9.7	4.9
Marijuana dependence	23.6	10.2
Cocaine use disorder	14.6	6.2
Cocaine abuse	8.9	4.6
Cocaine dependence	25.3	9.3
Inhalant/solvent abuse	15.5	3.7

โรควิตกกังวล และในสารเสพติดบางชนิดมีความสัมพันธ์กับเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อาทิเช่น โอกาสในการพบความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมกับการติดสารเสพติดเท่ากับ 7.1 เท่าเมื่อเทียบกับโอกาสในการไม่พบความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมกับการติดสารเสพติด ซึ่งมากกว่าโอกาสในการพบความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมกับการเสพสารเสพติดที่เท่ากับ 2.3 เท่า ในส่วนของ bipolar disorder พบว่า ภาวะ mania สัมพันธ์อย่างมากกับความผิดปกติของการใช้สารเสพติด และสัมพันธ์มากกว่าภาวะ hypomania (ORs = 1.6-6.6) เป็นต้น รายละเอียดดังตารางที่ 20.4

ความชุกจากการสำรวจทางคลินิก

McElroy และคณะ[9] ศึกษาผู้ป่วยนอกที่ป่วยเป็น bipolar I disorder หรือ bipolar II disorder จำนวน 288 รายพบว่า ร้อยละ 42 มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย (โดยพบการใช้แอลกอฮอล์มากที่สุด รองลงมาคือกัญชา) และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง bipolar I disorder กับ bipolar II disorder กับการพบภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติด ตารางที่ 20.5 แสดงความชุกชั่วชีวิตและความชุกขณะปัจจุบัน (current prevalence) ของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดชนิดต่างๆ ที่พบใน

ตารางที่ 20.3 ความชุกชั่วชีวิตของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดในผู้ที่มีภาวะ mania และภาวะ hypomania (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด	Mania (ร้อยละ)	Hypomania (ร้อยละ)
Any drug use disorder	37.5	25.2
Any drug abuse	19.4	14.9
Any drug dependence	18.1	10.2
Sedative use disorder	6.1	3.2
Sedative abuse	3.9	2.1
Sedative dependence	2.2	1.0
Opioid use disorder	7.5	5.5
Opioid abuse	4.1	4.0
Opioid dependence	3.4	1.5
Amphetamine use disorder	10.0	5.9
Amphetamine abuse	5.5	3.4
Amphetamine dependence	4.4	2.5
Hallucinogen use disorder	9.1	5.8
Hallucinogen abuse	6.8	4.4
Hallucinogen dependence	2.2	1.4
Marijuana use disorder	30.2	20.6
Marijuana abuse	21.0	14.9
Marijuana dependence	9.3	5.7
Cocaine use disorder	12.4	7.5
Cocaine abuse	4.9	3.6
Cocaine dependence	7.5	3.9
Inhalant/solvent abuse	1.4	0.5

ผู้ป่วย bipolar disorder

Chengappa และคณะ[10] ทำการศึกษาความชุกของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดในผู้ที่มาลงทะเบียนกับ the Stanley Center Bipolar Case Registry ว่าป่วยเป็น bipolar disorder (bipolar I disorder 71 ราย, bipolar II disorder 18 ราย) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย bipolar I disorder มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วยร้อยละ 57.8 โดยร้อยละ 28.2 ใช้สารเสพติดสองชนิด และร้อยละ 11.3 ใช้สารเสพติดตั้งแต่สามชนิดขึ้นไป ส่วนผู้ป่วย bipolar II disorder มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วยร้อยละ 38.9 โดยร้อยละ 16.7 ใช้สารเสพติดสองชนิดและร้อยละ 11.1 ใช้สารเสพติดตั้งแต่สามชนิดขึ้นไป การติดแอลกอฮอล์เป็นภาวะโรคร่วมที่พบมากที่สุด (ร้อยละ 28.2 สำหรับ bipolar I disorder และร้อยละ 27.8 สำหรับ bipolar II disorder) รองลงมาคือการเสพแอลกอฮอล์ (ร้อยละ 21.1 สำหรับ bipolar I disorder และร้อยละ 11.1 สำหรับ bipolar II disorder) และการเสพกัญชา (ร้อยละ 12.7 สำหรับ bipolar I disorder)

Bauer และคณะ[11] ศึกษาผู้ป่วยในที่เป็น bipolar disorder (ทั้ง bipolar I disorder และ bipolar II disorder) จำนวน 328 รายพบว่า ความชุกชั่วชีวิตและความ

ชุกขณะปัจจุบันของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดเท่ากับร้อยละ 72.3 และร้อยละ 33.8 ตามลำดับ สารเสพติดที่พบบ่อยได้แก่ แอลกอฮอล์ (ร้อยละ 25.6) กัญชา (ร้อยละ 6.7) และโคเคน (ร้อยละ 6.1) รายละเอียดดังตารางที่ 20.6

นอกจากนี้ Bauer และคณะ[11] ยังได้รวบรวมการศึกษาต่างๆ ที่ผ่านมาของความชุกชั่วชีวิตและความชุกขณะปัจจุบันของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดในผู้ป่วย bipolar disorder โดยแบ่งเป็นการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยในและกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยนอก พบว่าความชุกจะเพิ่มมากขึ้นหาก (ก) เป็นความชุกชั่วชีวิต (ข) มีการรวมเอาผู้ป่วยในเข้าไว้ในการศึกษา (ค) ไม่ได้แยกเป็นการเสพสารเสพติดกับการติดสารเสพติด ดังตารางที่ 20.7

Frye และคณะ[12] ศึกษาความแตกต่างระหว่างเพศในผู้ป่วยนอก bipolar disorder ที่มีความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ (การเสพแอลกอฮอล์และการติดแอลกอฮอล์) ร่วมด้วยจำนวน 267 รายพบว่า ผู้ป่วย

ตารางที่ 20.4 ความสัมพันธ์ของการพบความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมกับภาวะ mania และภาวะ hypomania แยกตามเพศ (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด	Mania (ORs)[a]			Hypomania (ORs)[a]		
	ชาย	หญิง	รวม	ชาย	หญิง	รวม
Any drug use disorder	5.6	6.7	5.8	2.7	3.6	3.0
Any drug abuse	2.6	**4.0**[b]	3.0	1.7	**2.9**[b]	2.1
Any drug dependence	10.8	10.7	10.5	4.7	4.4	4.6
Sedative use disorder	6.0	11.0	7.2	2.1	**6.0**[b]	3.2
Sedative abuse	4.9	9.1	5.7	2.0	4.8	2.7
Sedative dependence	10.6	14.3	12.0	2.2	8.3	4.5
Opioid use disorder	5.5	**9.5**[b]	6.6	3.5	5.9	4.3
Opioid abuse	3.8	5.7	4.3	2.8	**7.1**[b]	4.0
Opioid dependence	12.4	19.8	15.2	6.1	3.2	4.9
Amphetamine use disorder	6.0	7.0	6.3	2.8	3.8	3.2
Amphetamine abuse	4.8	4.5	4.6	2.3	3.0	2.5
Amphetamine dependence	8.5	11.0	9.7	4.3	4.9	4.6
Hallucinogen use disorder	6.8	7.5	6.8	3.2	4.8	3.8
Hallucinogen abuse	5.1	7.4	5.7	2.7	4.3	3.3
Hallucinogen dependence	16.4	7.3	13.1	5.9	8.0	6.6
Marijuana use disorder	5.0	6.1	5.2	2.6	3.5	2.9
Marijuana abuse	3.3	4.7	3.7	1.9	3.1	2.3
Marijuana dependence	9.9	10.5	9.9	5.0	4.8	5.0
Cocaine use disorder	5.5	6.2	5.6	2.1	**4.6**[b]	2.9
Cocaine abuse	2.8	3.5	3.0	1.5	3.4	2.1
Cocaine dependence	11.4	10.0	10.6	3.4	6.1	4.4
Inhalant/solvent abuse	4.7	8.8	5.4	2.0	1.2	1.6

[a] มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ($p<.05$) ทุกกรณี ยกเว้นความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ hypomania กับ inhalant/solvent abuse (ทั้งชายและหญิง), ภาวะ hypomania กับ cocaine abuse, sedative use disorder, และ sedative abuse (ในเพศชาย)

[b] ตัวเลขหนาแสดงถึงการมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างเพศ ($p<.05$)

bipolar disorder เพศชายยังคงพบความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ร่วมด้วยมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 49 เทียบกับร้อยละ 29) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงมีความเสี่ยงต่อการมีความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ร่วมด้วยมากกว่าประชากรเพศหญิงทั่วไปถึง 7.35 เท่า ในขณะที่ผู้ป่วยเพศชายมีความเสี่ยงมากกว่าประชากรเพศชายทั่วไปเพียง 2.77 เท่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ร่วมด้วยในผู้ป่วย bipolar disorder เพศหญิงคือการใช้สารเสพติดหลายชนิด (polysubstance use) ส่วนปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ร่วมด้วยในผู้ป่วยเพศชายคือการมีประวัติครอบครัวเป็นความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์

สาเหตุของการเกิดภาวะโรคร่วม

จากข้อมูลทางระบาดวิทยาดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นจะเห็นว่า ผู้ป่วย bipolar disorder มีความชุกของการมีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วยสูงมากและมากกว่าโรคจิตเวชอื่นๆ มีหลายทฤษฎีที่อธิบายสาเหตุของการเกิดภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดในผู้ป่วย bipolar disorder อยู่หลายทฤษฎี โดยทั่วไปแล้วแบ่งเป็น 3 กลุ่มดังนี้[13]

ตารางที่ 20.5 ความชุกชั่วชีวิตและความชุกขณะปัจจุบันของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดในผู้ป่วย bipolar I disorder และ bipolar II disorder* (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)

ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด	ผู้ป่วยทั้งหมด (N=288)		bipolar I disorder (N=239)		bipolar II disorder (N=49)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
Substance use disorder						
ความชุกชั่วชีวิต	122	42	107	45	15	31
ความชุกขณะปัจจุบัน	12	4	9	4	3	6
Alcohol use disorder						
ความชุกชั่วชีวิต	96	32	85	36	11	22
ความชุกขณะปัจจุบัน	7	2	4	2	3	6
Stimulant use disorder						
ความชุกชั่วชีวิต	25	9	22	9	3	6
ความชุกขณะปัจจุบัน	1	0	1	0	0	0
Sedative use disorder						
ความชุกชั่วชีวิต	24	8	23	10	1	2
ความชุกขณะปัจจุบัน	1	0	1	0	0	0
Cocaine use disorder						
ความชุกชั่วชีวิต	27	9	25	10	2	4
ความชุกขณะปัจจุบัน	2	1	2	1	0	0
Opiate use disorder						
ความชุกชั่วชีวิต	20	7	20	8	0	0
ความชุกขณะปัจจุบัน	1	0	1	0	0	0
Marijuana use disorder						
ความชุกชั่วชีวิต	45	16	40	17	5	10
ความชุกขณะปัจจุบัน	4	1	1	2	0	0
Hallucinogen use disorder						
ความชุกชั่วชีวิต	18	6	17	7	1	2
ความชุกขณะปัจจุบัน	1	0	1	0	0	0

* ไม่พบความแตกต่างระหว่าง bipolar I disorder กับ bipolar II disorder กับการพบภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติด

การใช้สารเสพติดเพื่อการรักษาตัวเอง

การรักษาตัวเองหรือ self-medication ชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะเลือกใช้สารเสพติดเพื่อลดอาการทางจิตเวช ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่เป็นความผิดปกติทางอารมณ์อาจมีแรงจูงใจในการหาสารเสพติดและแอลกอฮอล์เพื่อที่จะจัดการกับภาวะอารมณ์ที่ไม่ดี (negative affective states) ของตนเอง โดยในช่วงแรกของการใช้สารเสพติดนั้นจะช่วยลดอาการของอารมณ์ที่ไม่ดีลงได้ อย่างไรก็ตาม การเสพสารเสพติดเป็นเวลานานๆ หรือการติดสารเสพติดจะนำไปสู่ภาวะถอนสารเสพติด (substance withdrawal) และทำให้อารมณ์ผิดปกติมากขึ้น

นอกจากการที่ความผิดปกติทางอารมณ์จะเพิ่มความเสี่ยงของการเสพสารเสพติดแล้ว ในทางกลับกันการใช้สารเสพติดก็เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติทางอารมณ์ด้วยเช่นกัน เช่น ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการไม่ชัดเจนหรือยังอยู่ในช่วงที่ไม่แสดงอาการออกมา เมื่อมีเสพสารเสพติดอย่างต่อเนื่องอาจกระตุ้นให้อาการเป็นมากขึ้นจากการไม่มีอาการทางคลินิก (subclinical) จนแสดงอาการทางคลินิกออกมาและสามารถให้การวินิจฉัยโรคได้

ตารางที่ 20.6 ความชุกชั่วชีวิตและความชุกขณะปัจจุบันของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดในผู้ป่วยในที่เป็น bipolar disorder (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11)

ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด	ความชุกชั่วชีวิต (ร้อยละ)	ความชุกขณะปัจจุบัน (ร้อยละ)
Any drug use disorder	72.3	33.8
Any drug abuse	25.3	6.7
Any drug dependence	61.3	29.0
Alcohol use disorder	61.9	25.6
Alcohol abuse	14.9	4.6
Alcohol dependence	47.0	21.0
Amphetamine use disorder	8.5	0.9
Amphetamine abuse	2.4	0
Amphetamine dependence	6.1	0.9
Cannabis use disorder	22.6	6.1
Cannabis abuse	6.4	0.9
Cannabis dependence	16.2	5.2
Cocaine use disorder	19.5	6.7
Cocaine abuse	4.6	1.5
Cocaine dependence	14.9	5.2
Hallucinogen use disorder	1.8	0
Hallucinogen abuse	0.9	0
Hallucinogen dependence	0.9	0
Opioid use disorder	8.5	2.7
Opioid abuse	2.7	0.3
Opioid dependence	5.8	2.4
Sedative use disorder	6.4	0.6
Sedative abuse	0.9	0
Sedative dependence	5.5	0.6

ตารางที่ 20.7 ความชุกชั่วชีวิตและความชุกขณะปัจจุบันของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดในผู้ป่วย bipolar disorder แบ่งตามกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยในและกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยนอก (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11)

ภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติด	ผู้ป่วยใน (ร้อยละ)*	ผู้ป่วยนอก (ร้อยละ)*
Substance use disorder		
ความชุกชั่วชีวิต	-	-
ความชุกขณะปัจจุบัน	50	-
Alcohol use disorder		
ความชุกชั่วชีวิต	39-40	<10-40
ความชุกขณะปัจจุบัน	-	2-46
drug use disorder		
ความชุกชั่วชีวิต	3-68	6-45
ความชุกขณะปัจจุบัน	2-40	0-36

* ค่าความชุกที่แสดงเป็นค่าต่ำสุดและสุดสุดของการศึกษาต่างๆ ที่รวบรวมไว้

การมี Neurobiological pathways ทับซ้อนกัน

สิ่งที่ใช้อธิบายภาวะโรคร่วมของความผิดปกติทางอารมณ์กับความผิดปกติของการใช้สารเสพติดคือปรากฏการณ์ที่เรียกว่า “kindling” ซึ่งอธิบายถึงการเกิดการชักของเซลล์สมองที่ถูกกระตุ้น (sensitize neuron) ยิ่งเซลล์สมองถูกกระตุ้นมากขึ้น การชักก็เกิดง่ายมากขึ้นในผู้ที่ใช้แอลกอฮอล์หรือโคเคน เซลล์สมองที่ถูกกระตุ้นจากแอลกอฮอล์ (alcohol sensitize neurons) หรือโคเคน (cocaine sensitize neurons) ซึ่งมีความไวเพิ่มขึ้น จะส่งผลให้การใช้สารเสพติดเปลี่ยนแปลงมากขึ้นจากการใช้เป็นครั้งคราวไปสู่การใช้บ่อยขึ้นจนเกิดการเสพหรือติดสารเสพติดตามมาได้ ในผู้ที่เป็นความผิดปกติทางอารมณ์จะมีลักษณะการดำเนินโรคที่มีความรุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ และถูกคั่นด้วยช่วงของการหายจากโรค (remission) ที่สั้นลงเรื่อยๆ เช่นกัน ดังนั้นภาวะโรคร่วมของความผิดปกติทางอารมณ์กับความผิดปกติของการใช้สารเสพติดเกิดจากการที่บุคคลนั้นมีความเปราะบางต่อการเกิดโรค (vulnerable) อันเนื่องจากแนวโน้มของการถูกกระตุ้นของเซลล์สมองซึ่งมีอยู่ก่อนเดิมแล้วนำไปสู่การเกิดโรคทั้งความผิดปกติของการใช้สารเสพติดและความผิดปกติทางอารมณ์

ปัจจัยทางพันธุกรรม

การศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าทั้งความผิดปกติทางอารมณ์และความผิดปกติของการใช้สารเสพติดมีปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic factors) เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค ครอบครัวของผู้ที่เสพสารเสพติดมีโอกาสที่จะพบความผิดปกติทางอารมณ์มากกว่าครอบครัวที่ไม่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติด และในทางกลับกัน ครอบครัวของผู้ที่ป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์มีโอกาสที่จะพบความผิดปกติของการใช้สารเสพติดมากกว่าครอบครัวที่ไม่ได้ป่วยเป็นความผิดปกติทางอารมณ์

การวินิจฉัยโรคและการวินิจฉัยแยกโรค

จากการศึกษาของ Albanese และคณะ[14] ในผู้ป่วยที่เป็นความผิดปกติของการใช้สารเสพติด 295 ราย ที่ได้รับการบำบัดรักษาการใช้สารเสพติดเป็นผู้ป่วยใน พบว่า มี 85 รายที่เป็น bipolar disorder โดยที่ 42 ราย (ร้อยละ 49) ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยโรค bipolar disorder มาก่อน 6 รายจาก 42 ราย (ร้อยละ 14) ไม่เคยถูกประเมินมาก่อน ขณะที่อีก 36 ราย (ร้อยละ 86) เคยถูกประเมินมาก่อนหน้านี้และได้รับการวินิจฉัยโรค

เป็นโรคอื่นเช่น โรคซึมเศร้า (ร้อยละ 77) attention-deficit hyperactivity disorder (ร้อยละ 10) และ panic disorder (ร้อยละ 3) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า bipolar disorder ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยโรคมาก่อนในผู้ป่วยที่เป็นความผิดปกติของการใช้สารเสพติดที่เข้ารับการบำบัดการใช้สารเสพติดเป็นผู้ป่วยในถึงเกือบครึ่งหนึ่ง

สารเสพติดสามารถทำให้เกิดอาการทางอารมณ์ที่คล้ายคลึงได้ทั้งอาการ mania และอาการซึมเศร้า ผู้ป่วยที่เสพสารเสพติดและมีอาการของความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมด้วยนั้น อาการของความผิดปกติทางอารมณ์อาจเกิดจากหลายกรณีคือ[13] (ก) เป็นอาการของภาวะเมาสารเสพติด (substance intoxication) หรือภาวะถอนสารเสพติด (ข) เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ที่เกิดจากการใช้สารเสพติด (substance-induced mood disorder) (ค) เป็นอาการของความผิดปกติทางอารมณ์ที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ก่อนแล้ว (preexisting mood disorder) หรือ (ง) เป็นการรวมกันของภาวะต่างๆ ที่กล่าวมา ดังนั้น ความไม่แน่ชัดหรือความสับสนของการวินิจฉัยโรคจึงเป็นไปได้สูงเนื่องจากโรคที่ต้องให้การวินิจฉัยแยกโรคจาก bipolar disorder ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดเป็นภาวะโรคร่วมนั้น มีอาการคล้ายคลึงกันและอาการเกิดขึ้นในขณะที่มีการใช้สารเสพติด

ก่อนที่จะให้การวินิจฉัยโรคที่ชัดเจนว่าอาการทางด้านอารมณ์นั้นเป็นเพราะสาเหตุใด การรอจนกระทั่งพ้นช่วงของภาวะเมาสารเสพติดหรือภาวะถอนสารเสพติดจะช่วยให้การวินิจฉัยโรคถูกต้องมากขึ้น นอกจากนี้ สารเสพติดแต่ละชนิดมีช่วงระยะเวลาของภาวะเมาสารเสพติดหรือภาวะถอนสารเสพติดแตกต่างกัน และอาการที่เกิดขึ้นในขณะเกิดภาวะเมาสารเสพติดหรือภาวะถอนสารเสพติดของสารเสพติดแต่ละชนิดก็ไม่เหมือนกัน จึงต้องพิจารณาถึงชนิดของสารเสพติดด้วย เช่น ภาวะเมาแอลกอฮอล์หรือสารเสพเสพติดที่มีฤทธิ์กระตุ้นประสาท (stimulants) เช่น โคเคน แอมเฟตามีน สามารถทำให้เกิดอาการคล้ายกับภาวะ mania ได้ การใช้สารเสพเสพติดที่มีฤทธิ์กระตุ้นประสาทต่อเนื่องเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดอาการของ bipolar spectrum disorders ได้ อาทิเช่น อารมณ์เคลิบเคลิ้มและมีความสุข (euphoria) รู้สึกมีพละกำลังเพิ่มขึ้น (increase energy) ความอยากอาหารลดลง รู้สึกว่าตนเองเก่งหรือสำคัญ (grandiosity) และหวาดระแวง (paranoid) ในทางกลับกัน ภาวะถอนสารเสพติดที่มีฤทธิ์กระตุ้นประสาทสามารถทำให้เกิดอาการ anhedonia, apathy, อารมณ์เศร้า (depressed mood), และมีความคิดฆ่าตัวตาย เป็นต้น

ดังนั้นการวินิจฉัยโรคผู้ที่มีอาการของความผิดปกติทางอารมณ์และมีการใช้สารเสพติดร่วมด้วยควรกระทำด้วยความรอบคอบ ต้องอาศัยการซักประวัติที่ดี การทบทวนประวัติการรักษา และที่สำคัญคือการสังเกตอาการของความผิดปกติทางอารมณ์ขณะที่ผู้ป่วยหยุดการเสพสารเสพติด ซึ่งโดยทั่วไปอาการจะกลับเป็นปกติภายในระยะเวลา 1 เดือน หากยังคงมีอาการของความผิดปกติทางอารมณ์อยู่ก็น่าจะเกิดจากความผิดปกติทางอารมณ์ที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ก่อนแล้วมากกว่าความผิดปกติทางอารมณ์ที่เกิดจากการใช้สารเสพติด การซักประวัติและการประเมินที่ควรกระทำ ได้แก่

1. ขณะปัจจุบันผู้ป่วยยังคงมีการใช้สารเสพติดหรือไม่?
2. ใช้สารเสพติดครั้งสุดท้ายเมื่อใด?
3. ช่วงที่มีการใช้สารเสพติดที่นานที่สุดคือเมื่อไหร่? และภาวะอารมณ์ (mood state) ในช่วงนั้นเป็นอย่างไร?
4. ช่วงที่หยุดการใช้สารเสพติดที่นานที่สุดคือเมื่อไหร่? และภาวะอารมณ์ (mood state) ในช่วงนั้นเป็นอย่างไร?
5. อาการของความผิดปกติทางอารมณ์เกิดขึ้นก่อนหรือหลังการใช้สารเสพติด?

แนวทางการวินิจฉัยโรคสามารถสรุปได้ดังนี้[13]

1. หากอาการของผู้ป่วยมีลักษณะที่ชัดเจนเข้าได้กับภาวะเมาสารเสพติดหรือภาวะถอนสารเสพติด โดยเฉพาะอย่างยิ่งไม่เคยมีประวัติการเจ็บป่วยทางจิตเวชมาก่อน ให้คิดว่าอาการทางจิตเวชนั้นเกิดจากการใช้สารเสพติดและคาดการณ์ว่าอาการจะหายไปในไม่ช้า
2. ผู้ป่วยที่เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ที่เกิดจากการใช้สารเสพติด อาการจะเกิดขึ้นภายใน 2-4 สัปดาห์หลังจากการใช้สารเสพติดครั้งสุดท้ายและอาการมักจะนานและรุนแรงกว่าอาการทางอารมณ์ที่เกิดจากภาวะ

เมาสารเสพติดหรือภาวะถอนสารเสพติด แต่หากอาการเป็นนานเกินกว่า 4 สัปดาห์น่าจะเป็นความผิดปกติทางอารมณ์

3. ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวที่ชัดเจนของความผิดปกติทางอารมณ์ การเริ่มต้นของอาการป่วยเกิดขึ้นก่อนการใช้สารเสพติด อาการป่วยรุนแรงมากเกินกว่าที่จะเกิดจากภาวะเมาสารเสพติดหรือภาวะถอนสารเสพติด อาการคงอยู่นานหลังจากหยุดใช้สารเสพติดมานานแล้ว ทั้งหมดนี้ให้นึกถึงความผิดปกติทางอารมณ์

ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคว่าเป็น bipolar disorder อยู่ก่อนแล้วเมื่อผู้ป่วยมีอาการกำเริบ (relapse) ของภาวะ mania หรือภาวะซึมเศร้า อาจถูกมองว่าเป็นเนื่องจากตัวโรคเองหรือเนื่องจากการขาดยาของผู้ป่วย และมองข้ามหรือละเลยปัญหาการใช้สารเสพติด ดังนั้นจึงควรซักประวัติการใช้สารเสพติดในผู้ป่วยทุกรายว่าก่อนที่อาการป่วยจะกำเริบนั้นได้มีการใช้แอลกอฮอล์หรือสารเสพติดหรือไม่อย่างไร เพื่อจะได้ให้การวินิจฉัยและให้การรักษาภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติด

ผลกระทบต่อการดำเนินโรค

การมีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดมีผลกระทบต่อการดำเนินโรคของ bipolar disorder ทำให้มีการดำเนินโรคเลวลง จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วยมีการทุเลาหรือหายจากอาการป่วยช้ากว่าปกติ[15] มีอาการกำเริบเร็วขึ้น มีอาการรุนแรงมากกว่าและอาการยังคงอยู่นาน ภาวะทุพลภาพ (disability) และภาวะการตาย (mortality) เพิ่มมากขึ้น[16] มีการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพิ่มสูงขึ้น[17] การผูกติดกับการรักษา (treatment adherence) ลดลง[18,19] การศึกษาของ Goldstein และคณะ[20] พบว่า การดื่มเครื่องดื่มที่ผสมแอลกอฮอล์แม้เพียงเล็กน้อยในผู้ป่วย bipolar disorder ทั้งเพศชายและเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค เช่น การมี lifetime manic episode เพิ่มขึ้นและการมาที่แผนกฉุกเฉินมากขึ้น

จากการศึกษาของ Dalton และคณะ[21] เกี่ยวกับความคิดฆ่าตัวตายและการพยายามฆ่าตัวตายพบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดมีความชุกชั่วชีวิตของการพยายามฆ่าตัวตายเท่ากับร้อยละ 39.5 ขณะที่ผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่มีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดมีความชุกชั่วชีวิตของการพยายามฆ่าตัวตายเท่ากับร้อยละ 23.8 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (odds ratio = 2.09, p = 0.037) สอดคล้องกับการศึกษาในอดีตที่ผ่านมาที่พบว่า ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์มีเพิ่มความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายเพิ่มขึ้น[22,23] การพยายามฆ่าตัวตายที่เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดนั้นอาจเกิดปัจจัยทางพันธุกรรมหรือการมี trait impulsivity

ทั้ง bipolar disorder[24] และความผิดปกติของการใช้สารเสพติด[25,26] ล้วนแต่มี impulsivity เพิ่มมากขึ้น การมีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดจะเพิ่ม trait impulsivity ในผู้ป่วย bipolar disorder จากการศึกษาของ Swann และคณะ[27] พบว่า performance impulsivity (วัดโดยใช้ Barratt Impulsiveness Scale) จะเพิ่มขึ้นใน manic episode เมื่อเทียบกับช่วงอาการสงบโดยไม่ขึ้นกับว่ามีการเสพสารเสพติดหรือไม่ ในผู้ป่วยเฉพาะที่อยู่ในช่วงอาการสงบและมีประวัติของการเสพสารเสพติดเท่านั้นที่มี performance impulsivity เพิ่มขึ้น การที่มี performance impulsivity เพิ่มขึ้นในช่วงที่อาการสงบในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีภาวะโรคร่วมของการเสพสารเสพติดอาจมีส่วนต่อผลการรักษาที่แย่ลง ความร่วมมือในการรักษา (compliance) ลดลง เพิ่มความเสี่ยงของการฆ่าตัวตายและการเกิดความก้าวร้าว

Weiss และคณะ[28] ศึกษาผลกระทบของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดต่อการฟื้นตัว (recovery) และการดำเนินโรคของ bipolar disorder ในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคร่วมของ bipolar disorder กับความผิดปกติของการใช้สารเสพติด โดยแบ่งผู้ป่วย bipolar disorder จำนวน 1,000 รายเป็น 3 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่มีการใช้สารเสพติดในขณะปัจจุบัน (current use, N=105) กลุ่มที่เคยมีการใช้สารเสพติดในอดีต (past use, N=332) และกลุ่มที่ไม่เคยมีการใช้สารเสพติด (N=480) ผลการ

ศึกษาพบว่า กลุ่มที่มีการใช้สารเสพติดทั้งในขณะปัจจุบันและเคยใช้ในอดีตมีการฟื้นตัวจากอาการของ bipolar disorder น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เคยมีการใช้สารเสพติดอย่างมีนัยสำคัญ (p<.002) แต่การฟื้นตัวระหว่างกลุ่มที่มีการใช้สารเสพติดในขณะปัจจุบันกับกลุ่มที่เคยมีการใช้สารเสพติดในอดีตไม่แตกต่างกัน เมื่อวัดความสามารถในการทำหน้าที่การงาน (role functioning) พบว่ามีการลดลงทั้ง 3 กลุ่มโดยกลุ่มที่มีการใช้สารเสพติดในขณะปัจจุบันมีความสามารถในการทำหน้าที่การงานต่ำสุด รองลงมาคือกลุ่มที่เคยมีการใช้สารเสพติดในอดีต (p=.002) เมื่อประเมินคุณภาพชีวิตพบว่า กลุ่มที่มีการใช้สารเสพติดทั้งขณะปัจจุบันและเคยใช้ในอดีตมีคุณภาพชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เคยมีการใช้สารเสพติดอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งมีการพยายามฆ่าตัวตัวตลอดชั่วชีวิต (lifetime suicide attempts) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (p<.001) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การใช้สารเสพติดมีผลกระทบต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วย bipolar disorder โดยผู้ป่วยที่มีการหยุดการใช้สารเสพติดจะมีผลการรักษาที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ยังคงมีการใช้สารเสพติดอยู่ แต่ผลการรักษาก็ยังคงไม่ดีเท่ากับผู้ป่วยที่ไม่เคยมีการใช้สารเสพติดมาก่อน นอกจากนี้ Tohen และคณะ[29] ทำการศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีการติดแอลกอฮอล์ร่วมด้วยหลังจากเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยติดตามต่อไปเป็นระยะเวลา 4 ปีพบว่าผู้ป่วยมีผลการรักษาทางจิตสังคมที่ไม่ดีหลังจากติดตามการรักษาไปได้ 6 เดือนและ 48 เดือนตามลำดับ

Strakowski และคณะ[30] ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการเริ่มเกิดโรค (onset) ของความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์และ bipolar disorder ว่ามีผลกระทบต่อการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์กับ bipolar disorder อย่างไร โดยแบ่งผู้ป่วย mania ที่มารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในครั้งแรก (N=133) เป็น 3 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์เกิดขึ้นก่อนการป่วยเป็น bipolar disorder (Alcohol First, N=27) กลุ่มที่ป่วยเป็น bipolar disorder ก่อนที่จะเกิดความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ (Bipolar First, N=33) และกลุ่มที่ป่วยเป็น bipolar disorder อย่างเดียวโดยไม่มีความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์ (No Alcohol, N=83) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่ม Alcohol First มีอายุมากกว่าและมีการฟื้นตัวจากภาวะ mania ดีกว่าและเร็วกว่ากลุ่มอื่น (p<.001) เมื่อทำการติดตามต่อไปเป็นเวลา 5 ปีพบว่า ทั้ง 3 กลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำของ affective episodes ไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่ม Bipolar First มีระยะเวลาการป่วยด้วย affective episodes และอาการของความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์นานกว่ากลุ่ม Alcohol First การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การเริ่มเกิดโรคของความผิดปกติของการใช้แอลกอฮอล์และ bipolar disorder มีความสัมพันธ์กับการมีการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน

นอกจากนี้ การมีประวัติของการเสพสารเสพติดมีผลทำให้การหายจากโรคจากภาวะ mania ลดลงอีกด้วย การศึกษาของ Goldberg และคณะ[31] ในผู้ป่วย bipolar I disorder ที่มาด้วย pure (euphoric) manic (N=77) หรือ mixed episode (N=127) จำนวน 204 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่มีประวัติของการเสพสารเสพติดมีการหายจากโรคระหว่างที่รักษาตัวในโรงพยาบาลต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติของการเสพสารเสพติดอย่างมีนัยสำคัญ (p<.05) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสารเสพติดคือแอลกอฮอล์หรือกัญชา โดยผู้ป่วยที่เสพแอลกอฮอล์มีอัตราการหายจากโรคร้อยละ 57 เทียบกับร้อยละ 71 ในผู้ป่วยที่ไม่มีการเสพแอลกอฮอล์ (p<.05) ส่วนผู้ป่วยที่เสพกัญชามีอัตราการหายจากโรคร้อยละ 43 เทียบกับร้อยละ 70 ในผู้ป่วยที่ไม่มีการเสพแอลกอฮอล์ (p<.02) นอกจากนี้ในผู้ป่วย mixed episode ที่มีการเสพสารเสพติดร่วมด้วยมีการหายจากโรคน้อยกว่าผู้ป่วย mixed episode ที่ไม่มีการเสพสารเสพติดร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 55 เทียบกับร้อยละ 72, p<.05) ขณะที่ผู้ป่วย pure manic การหายจากโรคในผู้ที่ มี/ไม่มี การเสพสารเสพติดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 56 เทียบกับร้อยละ 75, p=.12)

หลักทั่วไปในการรักษา

โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วย bipolar I disorder ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดเป็นภาวะโรคร่วมมักเข้ารับการรักษาในแผนกจิตเวชมากกว่าที่จะเข้ารับการรักษาในแผนกสารเสพติด เว้นเสียแต่ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการ

วินิจฉัยโรคมาก่อนหรือผู้ป่วยสารเสพติดที่ถูกละเลยการวินิจฉัยโรค bipolar I disorder แต่สำหรับ bipolar spectrum disorders อื่นที่มีระดับความรุนแรงน้อยกว่า (bipolar II disorder และ cyclothymia) อาจให้การวินิจฉัยแยกโรคได้ยากจากความผิดปกติทางอารมณ์ที่เกิดจากการใช้สารเสพติด ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเข้ารับการรักษาในแผนกสารเสพติดแทนที่จะเป็นแผนกจิตเวช

การรักษาภาวะโรคร่วมของโรคจิตเวชกับความผิดปกติของการใช้สารเสพติดมีอยู่ 3 วิธี[32] ได้แก่ sequential treatment, parallel treatment และ integrated treatment โดยหน่วยงานของประเทศสหรัฐอเมริกาที่เกี่ยวข้อง 3 หน่วยงานคือ the National Institute of Mental Health (NIMH), the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) และ the National Institute on Drug Abuse (NIDA) แนะนำให้ใช้การรักษาแบบ integrated treatment ซึ่งเป็นการรักษาที่มีหลักว่า การรักษาโรคจิตเวชและความผิดปกติของการใช้สารเสพติดควรกระทำร่วมกันและกระทำไปพร้อมกันโดยทีมผู้รักษาทีมเดียวกัน อันประกอบด้วยแพทย์ พยาบาล นักจิตวิทยา นักสังคมสงเคราะห์ ฯลฯ ภายใต้โปรแกรมการรักษาเดียวกัน เพื่อที่ผู้ป่วยจะได้รับการคำอธิบายเกี่ยวกับการเจ็บป่วยและปัญหาต่างๆ ที่สอดคล้องและสอดรับซึ่งกันและกัน อีกทั้งยังได้รับการรักษาที่มีการประสานกันเป็นอย่างดี ซึ่งแนวทางการรักษานี้จะต้องมีการเชื่อมโยงประสานกันระหว่างผู้ให้การบำบัดรักษาทั้งที่อยู่ในระบบหรือทีมเดียวกัน และผู้ให้การบำบัดรักษาที่อยู่นอกระบบหรือนอกทีมการรักษา ดังนั้นแม้ว่าจะมีแพทย์มากกว่าหนึ่งคน บุคลากรในทีมจำนวนหลายคน (ได้แก่ ทีมแพทย์ผู้รักษา bipolar disorder กับทีมผู้บำบัดรักษาความผิดปกติของการใช้สารเสพติด) แต่ทุกคนจะต้องทำงานประสานกันเป็นอย่างดี ไม่ว่าจะเป็นภายในหรือภายนอกหน่วยงานการบริการของตน การเชื่อมโยงประสานกันในลักษณะนี้เรียกว่า system integration

สำหรับการรักษาแบบ sequential treatment นั้นเป็นการรักษาโรคหนึ่งก่อน (อาจเป็นโรคจิตเวชหรือความผิดปกติของการใช้สารเสพติดก่อนก็ได้) เสร็จแล้วจึงตามด้วยการรักษาอีกโรคหนึ่ง เช่น รักษา bipolar disorder ก่อนแล้วค่อยรักษาความผิดปกติของการใช้สารเสพติด

ส่วนการรักษาแบบ parallel treatment นั้นหมายถึงการรักษาทั้งโรคจิตเวชและความผิดปกติของการใช้สารเสพติดไปพร้อมกันโดยหน่วยงานหรือทีมผู้รักษา 2 ทีมในสถานที่ทำการรักษาที่เดียวกัน แต่ต่างฝ่ายต่างให้การรักษาผู้ป่วยโดยเป็นอิสระต่อกันไม่มีการประสานงานหรือวางแผนการรักษาร่วมกัน

ดังนั้น ในการรักษา bipolar disorder ที่มีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดควรวางแผนการรักษาทั้ง 2 โรคไปพร้อมๆ กันตามการรักษาแบบ integrated treatment เพื่อให้เกิดการรักษาที่เหมาะสมและมีผลการรักษาที่ดี การรักษาประกอบด้วยการรักษาด้วยยาและการรักษาทางจิตสังคม โดย bipolar disorder นั้นทั้งการรักษาด้วยยาและการรักษาทางจิตสังคมล้วนมีความสำคัญและมีรายละเอียดที่ต้องพิจารณาค่อนข้างมาก ส่วนการรักษาความผิดปกติของการใช้สารเสพติดซึ่งประกอบด้วย 2 ระยะได้แก่ ระยะถอนพิษ (detoxification phase) และระยะฟื้นฟู (rehabilitation phase) นั้นความยากของการรักษาจะอยู่ที่การรักษาระยะฟื้นฟูเนื่องจากต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานาน ผู้ป่วยมักมีความร่วมมือในการรักษาต่ำและไม่มาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง

เภสัชบำบัด

ยาในอุดมคติสำหรับการรักษา bipolar disorder ที่มีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดหมายถึงยาที่คุณลักษณะดังต่อไปนี้คือ สามารถรักษาอาการของ bipolar disorder ได้ (ทั้งภาวะ mania และภาวะซึมเศร้า) รักษาอาการถอนยา (withdrawal symptoms) ได้ ป้องกันการกำเริบได้ทั้ง bipolar disorder และการเสพสารเสพติด การบริหารยาสะดวก อาการไม่พึงประสงค์ (adverse reactions) ต่ำ ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ปัจจุบันนี้แม้ว่าจะยังไม่มียาตัวใดที่มีคุณลักษณะดังกล่าวครบถ้วน แต่ก็มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการรักษาเพิ่มมากขึ้นโดยลำดับ ตลอดจนมีการพัฒนายาใหม่ๆ ออกมาอย่างต่อเนื่อง ตารางที่ 20.8 แสดงถึงการศึกษาประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีความผิดปกติของ

ตารางที่ 20.8 การศึกษาประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย

งานวิจัย	รูปแบบวิธีวิจัย	ระยะเวลา	จำนวน	การวินิจฉัยโรค	สารเสพติด	ผลการศึกษา
ลิเทียม						
Gawin และ Kleber 1984[37]	การศึกษาแบบเปิด	12 สัปดาห์	16	cyclothymia, dysthymia, MDD, อื่นๆ	โคเคน	อาการอยากยา (craving) และการเสพสารเสพติดลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม
Nunes และคณะ[38]	การศึกษาแบบเปิด	12 สัปดาห์	10	hypomania, cyclothymia	โคเคน	5 รายมีอาการอยากยาลดลง, 3 รายตรวจไม่พบสารในปัสสาวะติดต่อกันเป็นเวลา 3 สัปดาห์
Geller และคณะ 1998[39]	การศึกษาแบบปกปิดสองด้านมียาหลอกเป็นตัวควบคุม	6 สัปดาห์	25	bipolar I หรือ II, MDD	แอลกอฮอล์ กัญชา สารระเหย	กลุ่มที่ได้รับลิเทียมให้ผลการตรวจปัสสาวะเป็นลบสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก
Calabrese และคณะ 2001[40]	การศึกษาแบบเปิดโดยใช้ร่วมกับ valproate	56 สัปดาห์	24	bipolar I disorder	แอลกอฮอล์ กัญชา โคเคน	14 รายมีการหายจากโรคความผิดปกติของการใช้สารเสพติด
Valproate						
Brady และคณะ 1995[34]	การศึกษาแบบเปิด	16 สัปดาห์	9	bipolar I disorder	แอลกอฮอล์ โคเคน อื่นๆ	จำนวนวันและปริมาณที่เสพลดลง
Salloum และคณะ 2005[41]	การศึกษาแบบปกปิดสองด้านมียาหลอกเป็นตัวควบคุม	24 สัปดาห์	52	bipolar I disorder	แอลกอฮอล์	กลุ่ม valproate มีการดื่มแอลกอฮอล์ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก
Carbamazapine						
Brady และคณะ 2002[42]	การศึกษาแบบปกปิดสองด้านมียาหลอกเป็นตัวควบคุม	12 สัปดาห์	57	affective disorder	โคเคน	กลุ่ม carbamazepine มีแนวโน้มการเสพโคเคนลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก
Lamotrigine						
Brown และคณะ 2003[43]	การศึกษาแบบเปิดทั้งการใช้ยาตัวเดียวหรือใช้เป็นยาเสริม	12 สัปดาห์	30	bipolar disorder (I, II, NOS)	โคเคน	อาการอยากยาลดลง แต่ปริมาณการเสพไม่แตกต่างจากค่าตั้งต้น
Brown และคณะ 2006[44]	การศึกษาแบบเปิดทั้งการใช้ยาตัวเดียวหรือใช้เป็นยาเสริม	36 สัปดาห์	62	bipolar disorder (I, II, NOS)	โคเคน	อาการอยากยาและปริมาณการเสพลดลง แต่จำนวนวันของการเสพและผลการตรวจปัสสาวะเป็นบวกไม่แตกต่างจากค่าตั้งต้น
Rubio และคณะ 2006[45]	การศึกษาแบบเปิด	12 สัปดาห์	28	bipolar disorder (I, II)	แอลกอฮอล์	อาการอยากแอลกอฮอล์และปริมาณการดื่มลดลง
Olanzapine						
Baldessarini และคณะ 2003[47] .	การวิเคราะห์กลุ่มย่อยของการศึกษาแบบปกปิดสองด้าน	3 และ 4 สัปดาห์	254	bipolar I disorder	ไม่ระบุ	olanzapine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการรักษา bipolar mania
Quetiapine						
Brown และคณะ 2003[48]	การศึกษาแบบเปิด	12 สัปดาห์	24	bipolar I disorder จำนวน 13 ราย	โคเคน แอมเฟตามีน	อาการทางจิตเวชและอาการอยากยาลดลง
Aripiprazole						
Brown และคณะ 2005[49]	การศึกษาแบบเปิด	12 สัปดาห์	20	bipolar disorder, schizoaffective disorder	แอลกอฮอล์ โคเคน กัญชา opioid	อาการอยากแอลกอฮอล์และโคเคนลดลง

หมายเหตุ: MDD = major depressive disorder, NOS = not otherwise specified

การใช้สารเสพติดร่วมด้วย

ลิเทียม

ผู้ป่วย mania ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วยมีการตอบสนองต่อลิเทียมได้ไม่ดีเท่ากับผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติด[33] ข้อมูลเบื้องต้นชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีการเสพเสพติดร่วมด้วยตอบสนองต่อยากันชัก (valproate หรือ carbamazepine) ดีกว่าลิเทียม[34,35] ผู้ป่วยที่ได้รับ valproate มีความร่วมมือในการรักษา (compliance) ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม (p=.03) โดยอาการข้างเคียงจากยาเป็นสาเหตุที่สำคัญของความไม่ร่วมมือในการรักษาของลิเทียม[36] Goldberg และคณะ[31] ทำการศึกษาย้อนหลังถึงการมีประวัติของการเสพสารเสพติดกับการหายจากโรคในผู้ป่วย bipolar I disorder จำนวน 204 รายพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากันชัก (valproate หรือ carbamazepine) มีอัตราการหายจากโรค (remission rate) สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม และมีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วยมีอัตราการหายจากโรคต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมแต่ไม่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย (ดูตารางที่ 20.9) อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาแบบเปิด[37,38] การศึกษาแบบปกปิดสองด้าน (double-blind) ที่มียาหลอก (placebo) เป็นตัวควบคุม[39] หรือการใช้ร่วมกับ valproate[40] พบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพในการรักษาความผิดปกติของการใช้สารเสพติดโดยมีการตรวจพบสารเสพติดลดลง

Valproate

การศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วย bipolar mania ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย 9 ราย แสดงให้เห็นว่า นอกจาก valproate จะมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania แล้วยังช่วยลดจำนวนวันของการเสพและลดปริมาณการเสพสารเสพติดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนที่ได้รับการรักษาด้วย valproate[34] และมีประสิทธิภาพในการช่วยให้มีการหายจากโรคความผิดปกติของการใช้สารเสพติดเมื่อให้ร่วมกับลิเทียม[40] เมื่อเร็วๆ นี้ Salloum และคณะ[41] ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ valproate เทียบกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย bipolar I disorder ที่มีการติดแอลกอฮอล์ร่วมด้วยจำนวน 59 รายโดยเป็นการศึกษาแบบปกปิดสองด้านเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า จำนวนวันของการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก (heavy drinking) ($\geq$4 ครั้งในเพศชาย และ $\geq$5 ครั้งในเพศหญิง) มีสัดส่วนลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ valproate เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p=.02) ปริมาณการดื่มในแต่ละครั้ง (ไม่ว่าจะเป็นวันที่ดื่มปริมาณมากหรือวันที่ดื่มปริมาณปกติ) ในกลุ่มที่ได้รับ valproate ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (p=.02) นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับ valproate ยังมีระยะเวลาของการเกิดการกำเริบ (relapse) ของการกลับไปดื่มในปริมาณมากนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (93 วันเทียบกับ 62 วัน, p=.048)

ตารางที่ 20.9 ความสัมพันธ์ระหว่างยาที่ใช้รักษากับอัตราการหายจากโรคในผู้ป่วย bipolar disorder (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 31)

ยา	มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย[a]			ไม่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย[b]		
	จำนวน	ไม่หายจากโรค	หายจากโรค	จำนวน	ไม่หายจากโรค	หายจากโรค
ลิเทียม	26	ร้อยละ 46	ร้อยละ 54	54	ร้อยละ 17	ร้อยละ 83
VPA หรือ CBZ	9	ร้อยละ 11	ร้อยละ 89	15	ร้อยละ 20	ร้อยละ 80
VPA หรือ CBZ ร่วมกับลิเทียม	9	ร้อยละ 11	ร้อยละ 89	26	ร้อยละ 23	ร้อยละ 77

[a] p<.05, [b] p=.79

VPA = valproate, CBZ = carbamazepine

Carbamazepine

Brady และคณะ[42] ทำการศึกษาแบบปกปิดสองด้านเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ carbamazepine กับยาหลอกในการรักษาในการรักษาผู้ป่วยที่ติดโคเคน 139 ราย โดยมีความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมด้วย 57 รายและไม่มีความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมด้วย 82 ราย ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่มีความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมด้วยและได้รับ carbamazepine มีแนวโน้มที่มีผลการตรวจปัสสาวะเป็นบวกน้อยกว่า มีแนวโน้มของการลดลงของจำนวนวันที่เสพโคเคนมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมด้วยและได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่ได้รับ carbamazepine มีผลการตรวจปัสสาวะไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในผู้ป่วยติดโคเคนที่ไม่มีความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมด้วย

Lamotrigine

Brown และคณะ[43] ทำการศึกษาแบบเปิดระยะเวลา 12 สัปดาห์ถึงประสิทธิภาพของ lamotrigine ทั้งการใช้เป็นยาเพียงตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่นในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีการติดโคเคนร่วมด้วย 30 รายพบว่า นอกจากอาการของ bipolar disorder จะดีขึ้นแล้ว อาการอยากยายังลดลงอีกด้วย แต่ปริมาณการเสพโคเคนไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากค่าตั้งต้น นอกจากนี้ Brown และคณะ[44] ได้นำข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้[43] มารวมกับข้อมูลที่มีการศึกษาเพิ่มเติมและขยายการศึกษาเดิมออกไปอีก 24 สัปดาห์รวมเป็นระยะเวลา 36 สัปดาห์โดยมีผู้ป่วย bipolar disorder ที่ติดโคเคนเพิ่มเป็น 62 ราย ผลการศึกษาพบว่า นอกจาก lamotrigine จะช่วยให้อาการต่างๆ ของ bipolar disorder ดีขึ้นแล้ว ยังช่วยให้อาการอยากยา ปริมาณการเสพและจำนวนเงินที่ใช้สำหรับการเสพโคเคนลดลงด้วย อย่างไรก็ตาม จำนวนวันของการเสพและผลการตรวจปัสสาวะเป็นบวกไม่แตกต่างจากค่าตั้งต้น

Rubio และคณะ[45] ทำการศึกษาแบบเปิดถึงประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่ติดแอลกอฮอล์ 28 รายเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์พบว่า อาการของ bipolar disorder ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าตั้งต้น ($p<.01$) อาการอยากแอลกอฮอล์และระดับความเข้มข้นของ carbohydrate-deficient transferrin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ($p<.001$) ดังนั้น lamotrigine นอกจากจะมีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar disorder แล้วยังช่วยลดอาการอยากแอลกอฮอล์และช่วยลดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ลงด้วยในผู้ป่วยที่มีการติดแอลกอฮอล์เป็นภาวะโรคร่วม

เมื่อเปรียบเทียบ lamotrigine กับลิเทียมในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีภาวะโรคร่วมของการเสพสารเสพติดพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine มีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม (ร้อยละ 71 เทียบกับร้อยละ 21, $p=.03$) และผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย lamotrigine สัมพันธ์กับการมีประวัติครอบครัวของความผิดปกติของการใช้สารเสพติด[46]

Olanzapine

ยังไม่มีการศึกษาโดยตรงถึงประสิทธิภาพของ olanzapine ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีความผิดของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย มีเพียงการวิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อย (subgroup analysis) เท่านั้น จากการศึกษาของ Baldessarini และคณะ[47] พบว่า ผู้ป่วย bipolar mania ที่มีการเสพสารเสพติดร่วมด้วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย olanzapine ร้อยละ 63 ส่วนผู้ป่วยที่ไม่มีการเสพสารเสพติดร่วมด้วยมีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 65 ดังนั้นผู้ป่วยที่ความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วยจึงมีแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วย olanzapine ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม olanzapine ยังมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญไม่ว่าจะมีหรือไม่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการตอบสนองต่อการรักษากับภาวะโรคร่วมระหว่างยา 3 ตัวได้แก่ olanzapine ลิเทียม และ lamotrigine พบว่า กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย lamotrigine จะมีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดและภาวะโรคร่วมของโรค

ตารางที่ 20.10 ภาวะโรคร่วมและอาการทางจิตเวช (ร้อยละ) ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียม lamotrigine หรือ olanzapine (ธวัชชัย ลีฬหานาจ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 31)

ภาวะโรคร่วมหรืออาการทางจิตเวช	ลิเทียม	Lamotrigine	Olanzapine
การใช้แอลกอฮอล์ การใช้สารเสพติด	12	56	44
โรควิตกกังวล panic disorder	3	28	6
ประวัติการมีอาการโรคจิตชนิดไม่สอดคล้องอารมณ์ที่เป็น	11	13	59

วิตกกังวลมากที่สุด ขณะที่กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย olanzapine จะมีประวัติของการมีอาการโรคจิตชนิดไม่สอดคล้องอารมณ์ที่เป็น (mood-congruent psychotic features) มากที่สุด ส่วนลิเทียมนั้นมีการตอบสนองต่อการรักษาต่ำที่สุดไม่ว่าจะเป็นการมีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติด ภาวะโรคร่วมของโรควิตกกังวล หรือการมีอาการโรคจิตชนิดไม่สอดคล้องอารมณ์ที่เป็น (ตารางที่ 20.10)

Quetiapine

Brown และคณะ[48] ทำการสุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่มีการเสพโคเคนหรือแอมเฟตามีนร่วมด้วยจำนวน 24 ราย (13 รายเป็น bipolar I disorder) ออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ยังคงได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (typical antipsychotics) ต่อไป (N=12) กับกลุ่มที่เปลี่ยนมาใช้ quetiapine (N=12) ทำการติดตามเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่เปลี่ยนมาใช้ quetiapine มีอาการทางจิตเวชและอาการอยากยาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมต่อไป

Aripiprazole

การศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วย bipolar disorder หรือ schizoaffective disorder ที่มีการเสพสารเสพติดร่วมด้วยจำนวน 20 รายโดยเปลี่ยนการรักษาจากยาตัวเดิม (quetiapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, haloperidol) ไปเป็น aripiprazole แล้วติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าทั้งอาการ mania อาการซึมเศร้า และอาการโรคจิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วย 17 รายที่ติดแอลกอฮอล์มีการใช้จ่ายเงินสำหรับแอลกอฮอล์ลดลง (p=.04) และอาการอยากแอลกอฮอล์ลดลงด้วยเช่นกัน (p=.003) ส่วนผู้ป่วย 9 รายที่มีความผิดของการใช้โคเคนมีอาการอยากยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (p=.014) แต่ปริมาณการเสพโคเคนไม่แตกต่างจากค่าตั้งต้น[49]

จิตบำบัด

แม้ว่ามีการศึกษาจำนวนมากถึงประสิทธิภาพของการทำจิตบำบัด (ทั้งรายบุคคลและแบบกลุ่ม) ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder (อ่านรายละเอียดเพิ่มเติมได้ในบท “จิตบำบัดใน Bipolar disorder”) แต่มีการศึกษาจำนวนน้อยมากที่พัฒนาขึ้นมาเฉพาะในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย ปัจจุบันนี้มีเพียง Integrated Group Therapy (IGT) เท่านั้นที่มีรูปแบบการรักษาชัดเจนและมีผลการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพของการรักษา

Integrated Group Therapy

Weiss และคณะ[50] ได้พัฒนารูปแบบการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีภาวะโรคร่วมของการติดสารเสพติดขึ้นมาโดยอิงหลักพื้นฐานของ cognitive-behavioral therapy (รวมถึงหลักการบำบัด 12 ขั้นหรือ 12-step principles) และการรักษารักษาเพื่อป้องกันการกำเริบ (relapse prevention treatment) เรียกว่า Integrated Group Therapy ซึ่งได้รวมเอากลยุทธ์การรักษาทั้ง 2 โรคเข้าไว้ด้วยกันและเน้นถึงผลกระทบของการใช้สารเสพติดต่อ bipolar disorder วิธีการรักษาเป็นการทำกลุ่มบำบัดทุกสัปดาห์จำนวน 20 ครั้ง องค์ประกอบ

หลักในการทำกลุ่มแต่ละครั้งประกอบด้วย

1. การประเมินภาวะอารมณ์ ความร่วมมือในการกินยา การใช้สารเสพติด ในสัปดาห์ที่ผ่านมา

2. การทบทวนหัวข้อและประเด็นต่างๆ ในการทำกลุ่มครั้งที่ผ่านมา

3. การอภิปรายหัวข้อและประเด็นต่างๆ สำหรับการทำกลุ่มในครั้งนี้

หัวข้อที่ทำการอภิปราย อาทิเช่น

1. Denial, Ambivalence, Admitting, และ Acceptance

2. การจัดการกับ bipolar disorder โดยปราศจากการเสพสารเสพติด

3. การจัดการกับภาวะซึมเศร้าหรือภาวะ mania โดยไม่มีการใช้สารเสพติด

ช่วงท้ายของการทำกลุ่มบำบัดแต่ละครั้งจะเป็นการมอบหมายการบ้าน (เช่น บอกตัวกระตุ้นหนึ่งอย่างของภาวะซึมเศร้า ภาวะ mania และตัวกระตุ้นของการเสพสารเสพติด) เพื่อให้ผู้ป่วยเกิดการฝึกฝนทักษะโดยให้กลับไปคิดพิจารณาแล้วมาอภิปรายในการทำกลุ่มครั้งหน้า

ผู้ป่วยที่จะเข้าสู่การทำ IGT มีเกณฑ์ดังนี้

1. ได้รับการวินิจฉัยโรคเป็นการติดสารเสพติดและ bipolar disorder

2. ยังคงกินยาที่รักษา bipolar disorder อยู่

3. ไม่มีอาการ mania หรืออาการโรคจิต

4. ไม่อยู่ในภาวะที่อาจเป็นอันตรายทั้งต่อตนเองและผู้อื่น

Weiss และคณะ[51] ทำการศึกษาแบบเปิดเป็นระยะเวลา 6 เดือนในผู้ป่วย bipolar disorder 45 ราย ที่มีการติดสารเสพติดร่วมด้วยเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ IGT (N=21) กับการประเมินผู้ป่วยตามปกติเดือนละครั้ง (N=24) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่ม IGT มี Addiction Severity Index drug composite score ดีกว่ากลุ่มไม่ได้รับ IGT ($p<.03$) มีร้อยละของเดือนที่หยุดเสพมากกว่า ($p<.01$) และมีการหยุดเสพติดต่อกันนาน 2 เดือน ($p<.002$) หรือ 3 เดือน ($p<.004$) มากกว่า นอกจากนี้ การศึกษาล่าสุดเป็นระยะเวลา 6 เดือนของ Weiss และคณะ[52] ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีภาวะโรคร่วมของการติดสารเสพติดพบว่า การเริ่มเสพสารเสพติด (ในผู้ป่วยเกือบทั้งหมด) นั้นเกิดจากอาการของโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการซึมเศร้า (ร้อยละ 78) และอาการความคิดแล่นเร็ว (ร้อยละ 58) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 67) กล่าวว่าการเสพสารเสพติดช่วยให้อาการของโรคดีขึ้น กลุ่มที่ได้รับ IGT (N=21) ที่รับรู้ว่าการใช้สารเสพติดช่วยทำให้อาการของโรคดีขึ้นมีจำนวนวันของการเสพสารเสพติดน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ IGT (N=24) ที่มีการรับรู้เช่นเดียวกันว่าการใช้สารเสพติดช่วยทำให้อาการของโรคดีขึ้นสิ่งที่พบในการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า IGT อาจมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีการรับรู้ว่าการใช้สารเสพติดช่วยให้อาการต่างๆ ของ bipolar disorder ดีขึ้น

บทสรุป

ความผิดปกติของการใช้สารเสพติดเป็นภาวะโรคร่วมที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย bipolar disorder แม้ว่ามีหลายทฤษฎีที่อธิบายสาเหตุของการเกิดภาวะโรคร่วมดังกล่าว แต่ความสัมพันธ์ระหว่างโรคทั้งสองก็ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างถ่องแท้และอาจมีปัจจัยอีกหลายประการที่เกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์นี้ อย่างไรก็ตาม เมื่อมีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดในผู้ป่วย bipolar disorder จะส่งผลผลกระทบต่อการดำเนินโรคทำให้การดำเนินโรคเลวลง สำหรับการรักษานั้นหากเป็นไปได้ควรให้การรักษาแบบ integrated treatment คือให้การรักษาทั้ง bipolar disorder และความผิดปกติของการใช้สารเสพติดไปพร้อมกันโดยทีมผู้รักษาทีมเดียวกันที่มีการทำงานประสานกันเป็นอย่างดี กลุ่มยากันชักมีแนวโน้มที่มีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าลิเทียม ในขณะที่ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar disorder ก็มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคร่วมของความผิดปกติของการใช้สารเสพติดเพิ่มขึ้นเป็นลำดับและมีข้อมูลเบื้องต้นว่ามีประสิทธิภาพในการลดอาการอยากยาได้ สำหรับการรักษาด้วยการทำจิตบำบัดนั้นมีการศึกษาไม่มากนักยังต้องการระยะเวลาในการพัฒนารูปแบบหรือวิธีการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA 1990;264(19):2511-8.
2. 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(11):733-40.
3. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, Bourne ML, West SA. Compliance with maintenance treatment in bipolar disorder. Psychopharmacol Bull 1997;33(1):87-91.
4. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51(1):8-19.
5. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1997;54(4):313-21.
6. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry 2005;66(10):1205-15.
7. Grant BF, Kaplan K, Shepard J, Moore T. Source and Accuracy Statement for Wave 1 of the 2001-2002 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism: Bethesda MD; 2003. Available at: www.niaaa.nih.gov. Accessed Jul 6, 2006.
8. Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry 2006;67(2):247-57.
9. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Jr., Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 2001;158(3):420-6.
10. Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. Bipolar Disord 2000;2:191-5.
11. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. J Affect Disord 2005;85(3):301-15.
12. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. Am J Psychiatry 2003;160(5):883-9.
13. Quello SB, Brady KT, Sonne SC. Mood disorders and substance use disorder: a complex comorbidity. NIDA Science & Practice Perspectives 2005;3(1):13-21.
14. Albanese MJ, Clodfelter RC, Jr., Pardo TB, Ghaemi SN. Underdiagnosis of bipolar disorder in men with substance use disorder. J Psychiatr Pract 2006;12(2):124-7.
15. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. Jama 1986;255(22):3138-42.
16. Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. Bipolar Disord 2000;2(3 Pt 2):269-80.
17. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. Bipolar Disord 2001;3(4):181-8.
18. Dickson WE, Kendell RE. Does maintenance lithium therapy prevent recurrences of mania under ordinary clinical conditions? Psychol Med 1986;16(3):521-30.

19. Aagaard J, Vestergaard P. Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study. J Affect Disord 1990;18(4):259-66.

20. Goldstein BI, Velyvis VP, Parikh SV. The association between moderate alcohol use and illness severity in bipolar disorder: a preliminary report. J Clin Psychiatry 2006;67(1):102-6.

21. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. Bipolar Disord 2003;5(1):58-61.

22. Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Suicide in subtypes of major affective disorder. A comparison with general population suicide mortality. Arch Gen Psychiatry 1987;44(10):878-80.

23. Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Mortality in patients with primary unipolar depression, secondary unipolar depression, and bipolar affective disorder: a comparison with general population mortality. Int J Psychiatry Med 1987;17(4):351-60.

24. Swann AC, Anderson JC, Dougherty DM, Moeller FG. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. Psychiatry Res 2001;101(2):195-7.

25. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. Psychopharmacology (Berl) 1999;146(4):373-90.

26. Moeller FG, Dougherty DM, Barratt ES, Oderinde V, Mathias CW, Harper RA, et al. Increased impulsivity in cocaine dependent subjects independent of antisocial personality disorder and aggression. Drug Alcohol Depend 2002;68(1): 105-11.

27. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. Bipolar Disord 2004;6(3):204-12.

28. Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, Calabrese JR, Fossey M, Wisniewski SR, et al. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? J Clin Psychiatry 2005;66(6):730-5.

29. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. Arch Gen Psychiatry 1990;47(12):1106-11.

30. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE, Jr., et al. Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. Arch Gen Psychiatry 2005;62(8):851-8.

31. 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(11):733-40.

32. Centre for Addiction and Mental Health. Concurrent mental health and substance use disorders. Minister of Public Works and Government Services Canada, 2002. Available at: www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/cds/pdf/concurrentbestpractice.pdf. Accessed July 12th, 2006.

33. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT. Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. J Affect Disord 1990;19(2):79-86.

34. Brady KT, Sonne SC, Anton R, Ballenger JC. Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. J Clin Psychiatry 1995;56(3):118-21.

35. Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1995;56 Suppl 3:19-24.

36. Weiss RD, Greenfield SF, Najavits LM, Soto JA, Wyner D, Tohen M, et al. Medication compliance among patients with bipolar disorder and substance use disorder. J Clin Psychiatry 1998;59(4):172-4.

37. Gawin FH, Kleber HD. Cocaine abuse treatment. Open pilot trial with desipramine and lithium carbonate. Arch Gen Psychiatry 1984;41(9):903-9.

38. Nunes EV, McGrath PJ, Wager S, Quitkin FM. Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders. Am J Psychiatry 1990;147(5):655-7.

39. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37(2): 171-8.

40. Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rapport DJ, Suppes T, Shirley ER, et al. Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 14:34-41.

41. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 2005;62(1):37-45.

42. Brady KT, Sonne SC, Malcolm RJ, Randall CL, Dansky BS, Simpson K, et al. Carbamazepine in the treatment of cocaine dependence: subtyping by affective disorder. Exp Clin Psychopharmacol 2002;10(3):276-85.

43. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Orsulak PJ, Bobadilla L. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. J Clin Psychiatry 2003;64(2):197-201.

44. Brown ES, Perantie DC, Dhanani N, Beard L, Orsulak P, Rush AJ. Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: a replication and extension study. J Affect Disord 2006;93(1-3):219-22.

45. Rubio G, Lopez-Munoz F, Alamo C. Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. Bipolar Disord 2006;8(3):289-93.

46. Passmore MJ, Barnham J, Duffy A, et al. Phenotype spectra of bipolar disorder in responders to lithium and lamotrigine. Presented at the 51st annual meeting of the Canadian Psychiatric Association; Nov 15-18, 2001; Montreal, Quebec, Canada.

47. Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, Calabrese J, Chengappa R, Keck PE, Jr., et al. Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. J Clin Psychopharmacol 2003;23(4):370-6.

48. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Rajan Thomas N, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. J Clin Psychopharmacol 2003;23(4): 384-8.

49. Brown ES, Jeffress J, Liggin JD, Garza M, Beard L. Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. J Clin Psychiatry 2005;66(6):756-60.

50. Weiss RD, Najavits LM, Greenfield SF. A relapse prevention group for patients with bipolar and substance use disorders. J Subst Abuse Treat 1999;16(1):47-54.

51. Weiss RD, Griffin ML, Greenfield SF, Najavits LM, Wyner D, Soto JA, et al. Group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: results of a pilot study. J Clin Psychiatry 2000;61(5):361-7.

52. Weiss RD, Kolodziej M, Griffin ML, Najavits LM, Jacobson LM, Greenfield SF. Substance use and perceived symptom improvement among patients with bipolar disorder and substance dependence. J Affect Disord 2004;79(1-3):279-83.

ส่วนที่ 4

ประเด็นอื่นๆ ที่น่าสนใจ

บทที่ 21

การฆ่าตัวตายใน Bipolar disorder

สรยุทธ วาสิกนานนท์

- บทนำ
- ปัจจัยเสี่ยงของการฆ่าตัวตายและการพยายามฆ่าตัวตาย
  - ชนิดของ Mood episode
  - การดำเนินโรคชนิด Rapid cycling
  - อาการโรคจิตที่เกิดร่วม
  - ช่วงเวลาที่เสี่ยงกับการฆ่าตัวตาย
  - ความแตกต่างทางด้านเพศ
  - อายุที่เริ่มป่วย
  - บุคลิกภาพผิดปกติ
  - การใช้แอลกอฮอล์หรือสารเสพติด
  - การมีโรควิตกกังวลร่วม
  - จำนวนครั้งที่ป่วยมาก่อน
  - การถูกทำทารุณในวัยเด็ก
  - ประวัติการพยายามฆ่าตัวตาย
  - ประวัติครอบครัวที่มีการฆ่าตัวตายสำเร็จ หรือพยายามฆ่าตัวตาย
- การดูแลรักษา
- การป้องกันการฆ่าตัวตาย
- บทสรุป

การฆ่าตัวตายใน Bipolar disorder

บทนำ

การฆ่าตัวตายในประเทศไทยเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย โดยในปี พ.ศ. 2541 พบอัตราการฆ่าตัวตาย 11.7 รายต่อประชาการแสนราย[1] และพบอัตราสูงสุดที่ 13.9 รายต่อประชาการแสนรายในภาคเหนือของประเทศไทย[2] การฆ่าตัวตายเป็นสาเหตุอันดับ 9 ของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร (years of life lost หรือ YLLs) ของคนไทย[1] สำหรับ bipolar disorder เป็นโรคที่มีความเสี่ยงสูงกับการฆ่าตัวตายสำเร็จ (completed suicide) และการพยายามฆ่าตัวตาย (attempted suicide)[3] โดยเป็นพบความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) ของการพยายามฆ่าตัวตายของผู้ป่วยโรคนี้ร้อยละ 25.6 ถึง 42.0[3,4] ผู้ป่วย bipolar disorder จะมีอัตราเสี่ยงจากการฆ่าตัวตายร้อยละ 0.4 รายต่อปี[5] และเป็นความเสี่ยงที่สูงกว่าประชากรทั่วไป 15 ถึง 20 เท่า[5,6] ผู้ป่วย bipolar disorder ร้อยละ 18.9 จะเสียชีวิตจากการฆ่าตัวตาย[7] Juurlink และคณะ[8]ได้ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคทางร่างกายและโรคทางจิตเวชที่เสียชีวิตจากการฆ่าตัวตาย 1,354 ราย พบว่า bipolar disorder มีความเสี่ยงสูงต่อการฆ่าตัวตายมากกว่าโรคจิตเวชอื่นๆ และมีความสัมพันธ์กับการฆ่าตัวตายมากกว่าโรคทางร่างกายอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[8] (ตารางที่ 21.1) และยังพบว่า bipolar disorder โรคซึมเศร้า (major depressive disorder) และอาการปวดรุนแรง (severe pain) เป็นกลุ่มโรคที่มีความสัมพันธ์กับการฆ่าตัวตายมากที่สุด

ทางด้านอัตราการพยายามฆ่าตัวตายพบว่า ผู้ป่วย bipolar disorder มีแนวโน้มการพยายามฆ่าตัวตายสูงกว่าโรคทางจิตเวชอื่นๆ[9] Jamison[10] ประมาณว่าอย่างน้อยผู้ป่วย bipolar disorder ร้อยละ 25 ถึง 50 ของผู้ป่วยเคยพยายามฆ่าตัวตายอย่างน้อย 1 ครั้ง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Fagiolini และคณะ[11] ที่พบว่าร้อยละ 29 ของผู้ป่วย bipolar I disorder 175 ราย มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมาก่อน ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Lopez และคณะ[12] ที่ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder 169 รายพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 33 มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมาก่อน เช่นเดียวกับการศึกษาของ Leverich และคณะ[13] ที่ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder 648 รายพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 34 มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมาก่อน จากการศึกษาของ Goldstein TR และคณะ[14] ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่เป็นเด็กและวัยรุ่นพบว่า ผู้ป่วยเกือบ 1 ใน 3 เคยมีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมาก่อนด้วยเช่นกัน Michaelis และคณะ[15] ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตาย 52 ราย พบว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วยมีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมาแล้วหลายครั้ง จากการทบทวนการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย bipolar disorder กับผู้ป่วยโรคซึมเศร้า โดย Michell และคณะ[16] พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder มีอัตราการฆ่าตัวตายสูงกว่าโดยการมีความคิดฆ่าตัวตาย การพยายามฆ่าตัวตาย และการฆ่าตัวตายสำเร็จเกิดขึ้นในช่วง major depressive episode เป็นหลัก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Bottleender และคณะ[17] ที่ศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย bipolar disorder กับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่รักษาตัวในโรงพยาบาลพบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ร้อยละ 26.6 มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมาก่อน ในขณะที่ผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีเพียงร้อยละ 17.8 ที่มีประวัติดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยร้อยละ 40 ของทั้งสองกลุ่มมีความคิดฆ่าตัวตายขณะอยู่ในโรงพยาบาล เช่นเดียวกับการศึกษาของ Raja และคณะ[18] ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการพยายามฆ่าตัวตาย 80 รายพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 38.7 ได้รับการวินิจฉัยเป็น bipolar depression (รวม bipolar I disorder และ bipolar II disorder) หรือ mixed episode ผู้ป่วยร้อยละ 27.5 ได้รับการ

ตารางที่ 21.1 ความสัมพันธ์ของโรคกับการฆ่าตัวตาย แสดงข้อมูลเป็น odds ratio (95% confidence interval)[8]

Chronic Illness	Univariate	Multivariate
Study illnesses		
Ischemic heart disease	0.92 (0.76-1.12)	NI
Congestive heart failure	1.73 (1.33-2.24)	1.36 (1.00-1.85)
Chronic lung disease	1.62 (1.37-1.92)	1.30 (1.06-1.58)
Hyperacidity syndromes	1.26 (1.09-1.47)	0.81 (0.68-0.97)
Seizure disorder	2.95 (1.89-4.61)	2.41 (1.42-4.07)
Parkinson disease	1.60 (1.00-2.55)	1.11 (0.65-1.90)
Diabetes mellitus	1.01 (0.73-1.41)	NI
Rheumatoid arthritis	1.00 (0.33-2.99)	NI
Urinary incontinence	2.02 (1.29-3.17)	1.11 (0.65-1.89)
Psychoses and agitation	5.09 (3.94-6.59)	2.60 (1.93-3.50)
Depression	6.44 (5.45-7.61)	3.94 (3.27-4.75)
Anxiety and sleep disorders	4.65 (4.07-5.32)	3.22 (3.27-4.75)
Bipolar disorder	9.20 (4.38-19.33)	3.58 (1.57-8.18)
Breast cancer	1.46 (0.46-4.57)	NI
Prostate cancer	1.18 (0.71-1.95)	NI
Moderate pain	1.91 (1.66-2.20)	1.24 (1.04-1.47)
Severe pain	7.52 (4.93-11.46)	4.07 (2.51-6.59)
Control illnesses		
Dyslipidemia	0.49 (0.37-0.65)	0.44 (0.32-0.60)
Hypothyroidism (treated)	1.08 (0.85-1.38)	NI
Glaucoma	1.19 (0.91-1.54)	NI
Gout	0.78 (0.57-1.06)	NI

Abbreviation: NI, not included in multivariate model.

วินิจฉัยเป็นโรคซึมเศร้า และผู้ป่วยร้อยละ 33.8 ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอื่น Valtonen และคณะ[19] ได้ศึกษาอัตราการมีความคิดฆ่าตัวตายและการพยายามฆ่าตัวตายเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย bipolar I disorder กับ bipolar II disorder พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราที่เกี่ยวกับพฤติกรรมการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยสองกลุ่ม

ปัจจัยเสี่ยงของการฆ่าตัวตายและการพยายามฆ่าตัวตาย

ชนิดของ Mood episode

bipolar disorder เป็นโรคที่บางช่วงของ mood episode เป็น major depressive episode บางช่วงเป็น manic หรือ hypomanic episode และบางช่วงเป็น mixed episode ผู้ป่วย bipolar disorder ในช่วง major depressive episode จะมีความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายสูง[20] ซึ่ง Mitchell และคณะ[16] ได้ศึกษา major depressive episode ของทั้งใน bipolar disorder และในโรคซึมเศร้า พบว่าความคิดฆ่าตัวตาย การพยายามฆ่าตัวตาย และการฆ่าตัวตายสำเร็จ ส่วนใหญ่เกิดในช่วง major depressive episode ของทั้งสองโรค Oquendo และคณะ[21] ได้ศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ในผู้ป่วย major depressive episode ทั้งจาก bipolar disorder และจากโรคซึมเศร้าโดยติดตามการรักษา 2 ปี เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการพยายามฆ่าตัวตาย ผลการศึกษาพบว่า การมีประวัติการฆ่าตัวตายมาก่อน ความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าตามความรู้สึกผู้ป่วย และการสูบบุหรี่ เป็นปัจจัยที่ใช้คาดการณ์ (predictors) การเกิดการพยายามฆ่าตัวตายในอนาคตได้ Lopez และ

คณะ[12] ได้ศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตายกับผู้ป่วยที่ไม่เคยพยายามฆ่าตัวตายพบว่า พฤติกรรมพยายามฆ่าตัวตายมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะซึมเศร้า เช่นเดียวกับการศึกษาของ Fagiolini และคณะ[11] ที่ศึกษาในผู้ป่วย bipolar I disorder ก็พบว่า ผู้ที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าที่วัดโดย HAM-D (มีคะแนน HAM-D สูง) Hawton K และคณะ[22] ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า ปัจจัยเสี่ยงของการฆ่าตัวตายและการพยายามฆ่าตัวตายขึ้นกับความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าและการมีภาวะ mixed affective state ภาวะอารมณ์เศร้ารุนแรงที่มีลักษณะ dysphoric-agitated mixed phase มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วย bipolar disorder ที่ฆ่าตัวตาย[5] นอกจากนี้ Simon และคณะ[22] ได้ศึกษาผลของภาวะโศกเศร้าซับซ้อน (complicated grief) จากการสูญเสียคนรักในผู้ป่วย bipolar disorder พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะโศกเศร้าซับซ้อนจะเพิ่มอัตราการพยายามฆ่าตัวตายตลอดชีวิต (lifetime suicidal attempt) สูงกว่าผู้ป่วย bipolar disorder ทั่วไป

Goldberg และคณะ[24] ได้ศึกษาประวัติในเวชระเบียนของผู้ป่วย bipolar I disorder 184 ราย พบว่า ความคิดฆ่าตัวตายทั้งในอดีตและปัจจุบันมีความสัมพันธ์กับภาวะ mixed mania มากกว่าภาวะ pure mania (หรือ euphoric mania) อย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับการศึกษาเปรียบเทียบความรุนแรงของความคิดฆ่าตัวตายที่วัดโดย schedule for affective disorders and schizophrenia, suicide subscale ในผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode กับผู้ป่วย bipolar disorder, mixed episode โดย Dilsaver และคณะ[7] พบว่าผู้ป่วย manic episode มีความคิดฆ่าตัวตายเพียงร้อยละ 2 ส่วนผู้ป่วย mixed episode มีความคิดฆ่าตัวตายถึงร้อยละ 54.5 ซึ่งมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ Goldstein และคณะ[14] ได้ทำการศึกษาการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ป่วยเป็น bipolar disorder 405 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่พยายามฆ่าตัวตายมีความสัมพันธ์กับการมีประวัติการป่วยชนิด mixed episode อย่างมีนัยสำคัญ

ภาวะ manic episode ที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วยแต่ไม่ครบหลักเกณฑ์การวินิจฉัย mixed episode ตาม DSM-IV ก็มีผู้รายงานถึงความสำคัญเกี่ยวข้องกับการฆ่าตัวตายด้วย เช่น Goldberg และคณะ[25] ได้ศึกษาประวัติในเวชระเบียนของผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode 100 รายที่มีอาการของภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย แต่ไม่ครบตามหลักเกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode ซึ่งผู้รายงานเรียกว่าภาวะ dysphoric mania พบว่า ผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วยอย่างน้อย 3 อาการ เกือบครึ่งหนึ่งมีความคิดฆ่าตัวตายเช่นเดียวกับการศึกษาของ Hantouche และคณะ[26] ที่ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder, manic episode 1,090 ราย พบว่า มีผู้ป่วยร้อยละ 30 มีอาการของภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย อย่างน้อย 2 อาการ ซึ่งผู้รายงานเรียกว่าภาวะ mixed mania พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม mixed mania จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) และการพยายามฆ่าตัวตาย สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ manic episode อย่างเดียว

การดำเนินโรคชนิด Rapid cycling

จากหลายการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีการดำเนินโรคชนิด rapid cycling มีความเสี่ยงสูงของการพยายามฆ่าตัวตายมากกว่าผู้ป่วย bipolar disorder ทั่วไป[22,27,28] จากการศึกษาของ Coryell และคณะ[29] ที่ติดตามการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder 345 รายนานเฉลี่ย 13.6 ปี พบผู้ป่วยชนิด rapid cycling จำนวน 89 ราย เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่ม rapid cycling กับที่ไม่ใช่ชนิด rapid cycling พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม rapid cycling มีแนวโน้มจะพยายามฆ่าตัวตายด้วยวิธีรุนแรงมากกว่า จากการศึกษาของ Goldberg JF และคณะ[30] ที่ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ชนิด rapid cycling 40 รายพบว่า ผู้ป่วยที่มี major depressive episode และมีบางอาการของ manic episode ร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงตลอดชีวิตของการฆ่าตัวตาย (lifetime suicidal risk) สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการของ manic episode ร่วมด้วย ซึ่งต่างจากก่อนหน้านี้ที่ Wu และคณะ[31] ได้ศึกษาในผู้ป่วยผู้ป่วย bipolar disorder ชนิด

rapid cycling 100 รายเปรียบเทียบกับผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่ใช่ชนิด rapid cycling 120 ราย แต่ไม่พบความแตกต่างของประวัติการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

อาการโรคจิตที่เกิดร่วม

ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการโรคจิตที่เกิดร่วมอาจเพิ่มความเสี่ยงของการฆ่าตัวตาย ซึ่งจากการศึกษาของ Bottleender และคณะ[17] ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder กับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่รักษาตัวในโรงพยาบาลพบว่าอาการหวาดระแวง และอาการประสาทหลอน เป็นปัจจัยที่ใช้คาดการณ์การที่มีความคิดฆ่าตัวตายเมื่อเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล เช่นเดียวกับการศึกษาของ Tsai และคณะ[32] ที่ศึกษาผู้ป่วย bipolar I disorder โดยติดตามการรักษา 12 ปี พบผู้ป่วยฆ่าตัวตายสำเร็จ 43 ราย ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ฆ่าตัวตายพบว่าผู้ป่วยที่ฆ่าตัวตายสัมพันธ์กับการมีอาการโรคจิตที่สอดคล้องกับอารมณ์ (mood congruent psychotic feature) ที่เกิดร่วมด้วยเมื่อเริ่มป่วยเป็น bipolar disorder

ในขณะที่ Grunebaum และคณะ[33] ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาการหลงผิดกับความคิดฆ่าตัวตายหรือการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ผู้ป่วยโรค bipolar disorder และผู้ป่วยโรคจิตเภท กลับไม่พบความสัมพันธ์ของอาการหวาดระแวงกับประวัติความคิดฆ่าตัวตายหรือการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วยทุกโรค เช่นเดียวกับ Black และคณะ[34] ที่ได้ศึกษาความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorder และผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 1,593 ราย มีผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตที่เกิดร่วม 443 ราย เมื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายในกลุ่มผู้ที่มีอาการโรคจิตกับกลุ่มไม่มีอาการโรคจิตพบว่าไม่มีความแตกต่างในความเสี่ยงในการฆ่าตัวตาย

ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น Goldstein และคณะ[14] ได้ทำการศึกษาการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ป่วยเป็น bipolar disorder พบว่า กลุ่มที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายจะมีอาการโรคจิตร่วมมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตาย[14] เช่นเดียวกับการศึกษาของ Caetano และคณะ[35] ที่ศึกษาในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ป่วยเป็น bipolar disorder 43 ราย เปรียบเทียบโดยแบ่งเป็นกลุ่มที่เคยมีอาการโรคจิตร่วมกับกลุ่มที่ไม่เคยมีอาการโรคจิตร่วม พบว่ากลุ่มที่เคยมีอาการโรคจิตร่วมจะมีความคิดเกี่ยวกับการตายมากกว่า (ร้อยละ 100 ต่อร้อยละ 69.2) มีความคิดฆ่าตัวตายมากกว่า (ร้อยละ 94.1 ต่อร้อยละ 42.3) มีการวางแผนที่จะฆ่าตัวตายมากกว่า (ร้อยละ 64.7 ต่อร้อยละ 15.4) ซึ่งเป็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งหมด

ช่วงเวลาที่เสี่ยงกับการฆ่าตัวตาย

ผู้ป่วย bipolar disorder มักมีการพยายามฆ่าตัวตายเมื่ออายุน้อยและในภาวะการป่วยครั้งแรกของโรค (1st episode)[11] ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานของ Tondo และคณะ[5,36] ที่พบว่าการฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorder มักเกิดขึ้นในช่วงต้นของการเจ็บป่วย Tsai และคณะ[32] ได้ศึกษาการฆ่าตัวตายสำเร็จในผู้ป่วย bipolar I disorder พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยจากเริ่มป่วยจนถึงเวลาที่ฆ่าตัวตายสำเร็จเท่ากับ 12.2 ปี โดยผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยเมื่อพยายามฆ่าตัวตายครั้งแรกเท่ากับ 31.1 ปี ผู้รายงานสรุปว่าระยะเวลาช่วง 7 ถึง 12 ปีที่ผู้ป่วยเริ่มป่วยและผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี เป็นช่วงที่มีความเสี่ยงสูงในผู้ป่วย bipolar disorder จากการศึกษาของ Hoyer และคณะ[37] ในผู้ป่วย affective disorder ที่เสียชีวิตจากการฆ่าตัวตายพบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงของการฆ่าตัวตายสูงในช่วงเพิ่งเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลและช่วงเพิ่งจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ซึ่ง Bottlender และคณะ[17] พบว่า อัตราการฆ่าตัวตายสำเร็จในผู้ป่วย bipolar disorder ในระหว่างอยู่โรงพยาบาลเท่ากับร้อยละ 0.8 นอกจากนี้ Roy[38] ได้รายงานว่า ระยะเวลาหลังการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเป็นช่วงเวลาที่มีความเสี่ยงของการพยายามฆ่าตัวตายสูงขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับ Oquendo และคณะ[39] ได้รายงานว่าช่วงเวลาเสี่ยงที่ผู้ป่วย bipolar disorder จะฆ่าตัวตายสำเร็จคือภายใน 2 ปีหลังออกจากโรงพยาบาล

ความแตกต่างทางด้านเพศ

ปัจจัยทางด้านเพศต่อการฆ่าตัวตายในประเทศไทยโดยทั่วไปมีอัตราการเสียชีวิตจากการฆ่าตัวตายในเพศชายเป็น 3.16 ถึง 3.60 เท่าของเพศหญิง[2,40] แต่จาก

การศึกษาของ Tsai และคณะ[32] ในผู้ป่วย bipolar I disorder ที่ฆ่าตัวตายสำเร็จ พบว่าเป็นผู้ป่วยเพศชายร้อยละ 55.8 และเป็นเพศหญิงร้อยละ 44.2 ทางด้านอัตราการพยายามฆ่าตัวตาย จากการศึกษาของ Goldring และคณะ[41] ที่ศึกษาอัตราการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorder และผู้ป่วยโรคซึมเศร้าพบอัตราการพยายามฆ่าตัวตายในเพศหญิงร้อยละ 39 และพบร้อยละ 28 ในเพศชาย ส่วนในผู้ป่วย bipolar disorder ที่เป็นวัยรุ่น Dilsaver และคณะ[42] พบว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงที่จะมีความคิดฆ่าตัวตายเป็น 2.2 เท่าของในเพศชาย และมีความเสี่ยงที่จะพยายามฆ่าตัวตายเป็น 2.87 เท่าของในเพศชาย

อายุที่เริ่มป่วย

การเริ่มป่วยตั้งแต่อายุน้อยของ bipolar disorder มีความเสี่ยงต่อการพยายามฆ่าตัวตายสูง[22,43] Lopez และคณะ[12] พบว่าผู้ป่วย bipolar I disorder ที่มีอายุเริ่มป่วยก่อนหรือเท่ากับอายุ 25 ปี มีอัตราการพยายามฆ่าตัวตาย (ร้อยละ 23) สูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุเริ่มป่วยมากกว่าอายุ 25 ปี (ร้อยละ 10) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lin และคณะ[44] ที่พบว่าผู้ป่วย bipolar I disorder ที่มีอายุเริ่มป่วยก่อนหรือเท่ากับอายุ 21 ปี มีความเสี่ยงการพยายามฆ่าตัวตายสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุเริ่มป่วยมากกว่าอายุ 21 ปี Carter และคณะ[45] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar I disorder และ bipolar II disorder 320 ราย เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุเริ่มป่วยก่อนหรือเท่ากับ 18 ปี กับกลุ่มที่มีอายุเริ่มป่วยมากกว่า 18 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุเริ่มป่วยก่อนหรือเท่ากับ 18 ปี มีอัตราการมีความคิดฆ่าตัวตายและพยายามฆ่าตัวตายสูงกว่า อีกทั้งมีอัตราการดำเนินโรคชนิด rapid cycling สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ Ernst และคณะ[45] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder 56 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุเริ่มป่วยก่อน 19 ปีสัมพันธ์กับการใช้สารเสพติด และอัตราการดำเนินโรคชนิด rapid cycling สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างของประวัติการพยายามฆ่าตัวตายเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุเริ่มป่วยมากกว่าหรือเท่ากับ 19 ปี

บุคลิกภาพผิดปกติ

Voltonen และคณะ[19] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar I disorder และ bipolar II disorder 191 ราย พบว่าประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมีความสัมพันธ์กับการมีบุคลิกภาพผิดปกติ (personality disorder) ร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญ Garno และคณะ[13] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder 100 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีบุคลิกภาพผิดปกติในกลุ่ม (cluster) B (borderline, antisocial, histrionic, narcissistic personality disorder) จะมีประวัติพยายามฆ่าตัวตายสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับ Leverich และคณะ[13] ที่ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder 648 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีบุคลิกภาพผิดปกติในกลุ่ม B มีความสัมพันธ์ประวัติการพยายามฆ่าตัวตายด้วยวิธีรุนแรงมีนัยสำคัญ

การใช้แอลกอฮอล์หรือสารเสพติด

การเสพแอลกอฮอล์ (alcohol abuse) มักพบเป็นภาวะโรคร่วม (comorbidity) ทางจิตเวชที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วย bipolar disorder โดยพบได้ถึงร้อยละ 36 ในผู้ป่วย bipolar disorder[48] Potash และคณะ[49] พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่ติดแอลกอฮอล์ (alcoholism) จะมีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายสูงกว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่ติดแอลกอฮอล์ (ร้อยละ 38.4 กับ 21.7 ตามลำดับ) ซึ่ง Hawton และคณะ[22] พบว่าปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการฆ่าตัวตายสำเร็จและการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorder คือการเสพ (abuse) แอลกอฮอล์หรือสารเสพติด (substance) Slama และคณะ[4] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder 307 ราย เปรียบเทียบกลุ่มที่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตายกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติ พบว่าการมีการเสพแอลกอฮอล์ร่วมด้วยเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorder เช่นเดียวกับ Swann และคณะ[50] ที่พบว่าประวัติการเสพแอลกอฮอล์สัมพันธ์กับความเสี่ยงของที่สูงขึ้นของการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorder

ทางด้านประวัติความผิดปกติของการใช้สารเสพติด (substance use disorder) Weiss และคณะ[51] ได้

ทำการศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder 1,000 ราย เปรียบเทียบกลุ่มที่มีประวัติใช้สารเสพติดกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติใช้สารเสพติดพบว่า ผู้ป่วยที่กำลังใช้หรือมีประวัติใช้สารเสพติดจะมีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการใช้สารเสพติดอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาของ Dalton และคณะ[3] พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีประวัติใช้สารเสพติดจะมีอัตราของการพยายามฆ่าตัวตายชั่วชีวิตร้อยละ 39.5 ในขณะที่ผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่มีประวัติใช้สารเสพติดจะมีอัตราของการพยายามฆ่าตัวตายชั่วชีวิตเพียงร้อยละ 23.8 ซึ่งเป็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (odds ratio [OR] =2.09) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Comtois และคณะ[52] ที่ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder 1,938 ราย เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยการใช้สารเสพติดในปัจจุบันและอาการทางจิตที่เกิดจากการใช้สาร (substance-induced symptoms) กับปัจจัยการพยายามฆ่าตัวตายในปัจจุบัน และอัตราการพยายามฆ่าตัวตายชั่วชีวิต พบว่าทั้งปัจจัยการใช้สารเสพติดในปัจจุบันและอาการทางจิตที่เกิดจากการใช้สารทำให้อัตราการพยายามฆ่าตัวตายในปัจจุบันสูงขึ้น และพบอัตราการพยายามฆ่าตัวตายชั่วชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญด้วยเช่นกัน จากการศึกษาของ Goldstein และคณะ[14] ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่เป็นเด็กและวัยรุ่น 405 ราย เปรียบเทียบกลุ่มที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติ ก็พบว่ากลุ่มที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายจะมีประวัติการใช้สารเสพติดร่วมด้วยสูงกว่าด้วยเช่นกัน

การมีโรควิตกกังวลร่วม

โรคในกลุ่มโรควิตกกังวลพบเป็นภาวะโรคร่วมในผู้ป่วย bipolar disorder ได้บ่อยเป็นอันดับสองรองจากการเสพแอลกอฮอล์[48] Simon และคณะ[53] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder 500 ราย พบว่ากว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีโรควิตกกังวลร่วมด้วย และผู้ป่วยที่มีโรควิตกกังวลร่วมจะมีแนวโน้มพยายามฆ่าตัวตายสูงกว่า Frank และคณะ[54] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar I disorder 66 ราย พบว่าครึ่งหนึ่งมีประวัติอาการ panic ร่วมและเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าและการมีความคิดฆ่าตัวตาย เช่นเดียวกับการศึกษาโรค bipolar disorder ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น[14] ก็พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายจะมีอัตราการเป็น panic disorder ร่วมสูงกว่า

จำนวนครั้งที่ป่วยมาก่อน

จากการศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder เปรียบเทียบกลุ่มที่มีและไม่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมาก่อน พบว่ากลุ่มที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมาก่อนจะมีประวัติจำนวนครั้งของภาวะซึมเศร้ามากกว่า[4,11] ซึ่งในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่เป็น bipolar disorder ก็พบผลการศึกษาเช่นเดียวกัน[14] Leverich และคณะ[13] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมาก่อนมีจำนวนครั้งที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะซึมเศร้ามากกว่าด้วย

การถูกทำทารุณในวัยเด็ก

ประวัติการถูกทำทารุณในวัยเด็ก (childhood abuse) ทั้งการทำทารุณทางกาย (physical abuse) และการถูกล่วงละเมิดทางเพศในวัยเด็ก (sexual abuse) มีผลต่อการพยายามฆ่าตัวตายในเวลาต่อมา Dube และคณะ[55] ได้ทำการสำรวจในประชากรในชุมชน 17,337 ราย พบว่าประชากรร้อยละ 16 ในเพศชายและร้อยละ 25 ในเพศหญิงมีประวัติการถูกล่วงละเมิดทางเพศในวัยเด็กกลุ่มที่มีประวัติการถูกล่วงละเมิดทางเพศในวัยเด็กจะมีอัตราการพยายามฆ่าตัวตายสูงกว่า 2 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติ Garno และคณะ[56] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder 100 รายพบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีประวัติการถูกล่วงละเมิดทางเพศรุนแรงในวัยเด็ก และพบว่าเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการพยายามฆ่าตัวตายชั่วชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Leverich และคณะ[13] ที่ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติเคยถูกล่วงละเมิดทางเพศมีเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการพยายามฆ่าตัวตายด้วยวิธีรุนแรง เช่นเดียวกับในกลุ่มผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่เป็น bipolar disorder ผู้ป่วยที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายจะพบประวัติการถูกทำทารุณทางกายและ/หรือการถูกล่วงละเมิดทางเพศในวัยเด็กมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตาย[14]

Leverich และคณะ[57] ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder 631 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการถูกทำทารุณทางกายและ/หรือการถูกล่วงละเมิดทางเพศในวัยเด็กหรือในช่วงวัยรุ่น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติดังกล่าว จะพบว่ามีอายุเริ่มป่วยน้อยกว่า มีการใช้แอลกอฮอล์หรือสารเสพติดมากกว่า และมีอัตราการพยายามฆ่าตัวตายสูงกว่า เช่นเดียวกับการศึกษาของ Brown และคณะ[58] ที่ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder 330 ราย พบประวัติการถูกทำทารุณในวัยเด็กร้อยละ 48.3 ในผู้ป่วยชายมีประวัติการถูกทำทารุณทางกายอย่างเดียวร้อยละ 20.7 ถูกล่วงละเมิดทางเพศอย่างเดียวร้อยละ 8 ถูกทำทารุณทางกายและถูกละเมิดทางเพศร้อยละ 18.7 ในผู้ป่วยหญิงมีประวัติการถูกล่วงละเมิดทางเพศร้อยละ 27 และถูกทำทารุณทางกายร้อยละ 6.7 ผู้ป่วยที่มีประวัติถูกทำทารุณในวัยเด็กทั้งหมดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติดังกล่าว พบว่ามีการใช้แอลกอฮอล์มากกว่า มีจำนวนครั้งของภาวะซึมเศร้ามากกว่า และมีความเสี่ยงที่มีการพยายามฆ่าตัวตายอย่างน้อย 1 ครั้งสูงกว่า

ประวัติการพยายามฆ่าตัวตาย

จากการศึกษาแบบ meta-analysis โดย Hawton และคณะ[22] ที่ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorder พบว่า ปัจจัยเสี่ยงของการฆ่าตัวตายสำเร็จสัมพันธ์กับประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมาก่อนและความรู้สึกสิ้นหวังของผู้ป่วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder ที่พบว่า ปัจจัยเสี่ยงของการฆ่าตัวตายสำเร็จในผู้ป่วยคือการเคยมีประวัติพยายามฆ่าตัวตายอย่างน้อย 1 ครั้งใน 7 ปี อย่างมีนัยสำคัญ (adjusted OR=4.96) จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าใน ผู้ป่วย major depressive episode ทั้งของ bipolar disorder และโรคซึมเศร้า ทำการติดตามการรักษา 2 ปี โดย Oquendo และคณะ[21] พบว่า ประวัติที่เคยมีการพยายามฆ่าตัวตายมาก่อนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ใช้คาดการณ์การพยายามฆ่าตัวตายในอนาคตของผู้ป่วยได้ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Bottlender และคณะ[17] ที่ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder และผู้ป่วยโรคซึมเศร้า พบว่า ประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมาก่อนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ใช้คาดการณ์การมีความคิดฆ่าตัวตายในขณะที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล จากการศึกษาของ Valtonen และคณะ[19] ในผู้ป่วย bipolar disorder 191 รายพบว่า ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่พยายามฆ่าตัวตายในช่วงภาวะป่วยปัจจุบัน (current episode) ร้อยละ 80 เคยมีประวัติการพยายามฆ่าตัวตาย นอกจากนี้ยังพบว่า ประวัติการพยายามฆ่าตัวตายในอดีตเป็นปัจจัยเสี่ยงของการพยายามฆ่าตัวตายในช่วงภาวะป่วยปัจจุบัน เช่นเดียวกับ Goldberg และคณะ[24] ที่ได้ศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วย bipolar disorder 184 รายก็พบว่าประวัติการพยายามฆ่าตัวตายในอดีตเป็นปัจจัยเสี่ยงของการพยายามฆ่าตัวตายในช่วงภาวะป่วยปัจจุบันเช่นกัน

ประวัติครอบครัวที่มีการฆ่าตัวตายสำเร็จหรือพยายามฆ่าตัวตาย

ผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีญาติเคยพยายามฆ่าตัวตายหรือฆ่าตัวตายสำเร็จมีความเสี่ยงกับพฤติกรรมการฆ่าตัวตายในผู้ป่วย โดย Roy[59] ได้ศึกษาผู้ป่วย affective disorders ที่มีญาติฆ่าตัวตาย 137 รายพบว่ามีผู้ป่วยถึง 61 ราย (ร้อยละ 44.5) ที่พยายามฆ่าตัวตาย Tsai และคณะ[32] ได้ศึกษาข้อมูลในผู้ป่วย bipolar disorder ที่เสียชีวิตจากการฆ่าตัวตายพบว่า ประวัติการฆ่าตัวตายสำเร็จในญาติสายตรงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญอย่างหนึ่งของการฆ่าตัวตายของผู้ป่วย (OR=15.08) จากการศึกษาของ MacKinnon และคณะ[60] ที่ศึกษาญาติผู้ป่วย bipolar disorder 1,574 ราย พบว่าร้อยละ 38 ของญาติผู้ป่วยเคยมีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายและประวัติการพยายามฆ่าตัวตายของญาติทำให้เสี่ยงต่อการพยายามฆ่าตัวตายของผู้ป่วยมากขึ้น จากการศึกษาแบบ meta-analysis เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorder โดย Hawton และคณะ[22] พบว่าประวัติการฆ่าตัวตายในครอบครัวเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับการศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ในเด็กและวัยรุ่นพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายจะสัมพันธ์กับประวัติครอบครัวที่มีการพยายามฆ่าตัวตายด้วยเช่นกัน[14] Slama และคณะ[4] ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder 307 รายพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตาย มีความสัมพันธ์กับประวัติญาติ

สายตรงที่เคยมีการพยายามฆ่าตัวตาย แต่ไม่สัมพันธ์กับการป่วยเป็นโรคความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorders) ของญาติ ในขณะที่ Lopez และคณะ[12] ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar I disorder 169 รายพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติการพยายามฆ่าตัวตายมีความสัมพันธ์กับประวัติการป่วยเป็น affective disorder ของญาติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Bottlender และคณะ[17] ที่ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder และผู้ป่วยโรคซึมเศร้าพบว่า ประวัติครอบครัวที่ป่วยเป็น affective disorder เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ใช้คาดการณ์การมีความคิดฆ่าตัวตายในขณะที่เข้ารักษารักษาตัวในโรงพยาบาล

การดูแลรักษา

ผู้ป่วย bipolar disorder โดยเฉพาะช่วงภาวะซึมเศร้าที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาไม่เพียงพอจะมีความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายสูง[61] Goldberg และคณะ[62] ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder 56 รายพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มป่วยครั้งแรกจนถึงได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) นาน 9.8 ปี (SD 9.4 ปี) และพบว่าจำนวนปีที่มากขึ้นของการยังไม่ได้รับยาจะสัมพันธ์กับจำนวนการต้องเข้ารักษาในโรงพยาบาลบ่อยขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และมีอัตราพยายามฆ่าตัวตายชั่วชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (OR=7.26) ลิเทียม (lithium) เป็นยาซึ่งจัดว่ามีผลต่อต้านการฆ่าตัวตาย (anti-suicide) และมีหลักฐานเพียงพอว่าสามารถลดความเสี่ยงของการฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorder[5,36] โดยสามารถลดความเสี่ยงลงได้ถึงกว่า 8 เท่า[63] Kessing และคณะ[64] ได้สำรวจการในประชากรทั่วไปพบผู้ป่วย 13,186 รายที่ได้รับใบสั่งยาลิเทียมอย่างน้อย 1 ครั้งจากประชากร 1.2 ล้านคน พบอัตราฆ่าตัวตายสำเร็จในผู้ได้รับยา 1 ครั้งสูงกว่าประชากรทั่วไป แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาเพียง 1 ครั้งกับผู้ที่ได้รับยาอย่างน้อย 2 ครั้งพบว่า การได้รับยาอย่างน้อย 2 ครั้งมีความเสี่ยงการฆ่าตัวตายสำเร็จลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (OR=0.44) ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียมต่อเนื่องจะมีความเสี่ยงการฆ่าตัวตายลดลง Baldessarini และคณะ[65] ได้ศึกษาโดยรวมข้อมูลผู้ป่วย bipolar disorder และผู้ป่วยโรคซึมเศร้าเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ลิเทียมนานต่อเนื่องเฉลี่ย 3.66 ปี กับกลุ่มไม่ได้ลิเทียมที่ติดตามการรักษาเฉลี่ยนาน 5.88 ปี พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ลิเทียมมีอัตราการพยายามฆ่าตัวตายลดลงจาก 4.65 ครั้งต่อ 100 คนต่อปี เหลือ 0.312 ครั้งต่อ 100 คนต่อปี และมีอัตราการฆ่าตัวตายสำเร็จลดลงจาก 0.942 ครั้งต่อ 100 คนต่อปี เหลือ 0.174 ครั้งต่อ 100 คนต่อปีอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาของ Rucci และคณะ[66] ในผู้ป่วย bipolar I disorder โดยติดตามการรักษาด้วยลิเทียม 2 ปี พบว่าก่อนรักษาด้วยลิเทียมผู้ป่วยมีอัตราการพยายามฆ่าตัวตายเท่ากับ 1.05 ต่อ 100 คนต่อปี แต่เมื่อได้รับการรักษาความเสี่ยงของการพยายามฆ่าตัวตายลดลง 3 เท่าในช่วงการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute phase) และลดลงถึง 17.5 เท่าในช่วงการรักษาระยะยาว (maintenance phase) เช่นเดียวกับการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Cipriani และคณะ[67] ที่ศึกษาในผู้ป่วย bipolar depression, schizoaffective disorder และ dysthymic disorder เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับลิเทียมกับกลุ่มที่ได้ยาอื่นหรือได้ยาหลอก (placebo) พบว่ากลุ่มที่ได้ลิเทียมมีอัตราการตายจากการฆ่าตัวตายน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (OR=0.26) และมีอัตราการพยายามฆ่าตัวตายน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (OR=0.21) ด้วย

ในปัจจุบันนอกจากลิเทียมแล้ว ยาอื่นที่จัดเป็นยาทำให้อารมณ์คงที่ เช่น valproate, carbamazepine, lamotrigine หรือยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) บางตัวก็มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้าใน bipolar disorder[61] ยา olanzapine ร่วมกับ fluoxetine เป็นยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ยอมรับสำหรับการรักษาภาวะซึมเศร้าใน bipolar disorder ส่วน lamotrigine, olanzapine, aripiprazol ที่ได้รับการยอมรับสำหรับการรักษา bipolar disorder ในระยะยาว (maintenance treatment)[68] แม้อาจมีผลลดความเสี่ยงของการฆ่าตัวตาย แต่ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเรื่องนี้ที่เพียงพอ สำหรับ quetiapine ซึ่งเป็นยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ยอมรับสำหรับการรักษา bipolar mania[68] quetiapine ทั้งขนาด 300 และ 600 มก.ต่อวัน สามารถลดอาการซึมเศร้าและความคิดฆ่าตัวตายอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย bipolar depression เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก[69] ซึ่ง Sachs[70] ได้รวบ

ตารางที่ 21.2 ยาที่มีผลต่อการรักษา bipolar depression[70]

ยา	RR* active	RR control	ระยะเวลา (สัปดาห์)
Lamotrigine 50 มก.	ร้อยละ 48	ยาหลอก ร้อยละ 29	7
Lamotrigine 200 mg	ร้อยละ 54	ยาหลอก ร้อยละ 29	7
Olanzapine	ร้อยละ 33	ยาหลอก ร้อยละ 25	8
Olanzapine+fluoxetine	ร้อยละ 49	ยาหลอก ร้อยละ 25	8
Quetiapine 300 mg หรือ 600 mg	ร้อยละ 58	ยาหลอก ร้อยละ 22	8
ลิเทียม+paroxetine	ร้อยละ 46	ลิเทียม+ยาหลอก ร้อยละ 35	10
ลิเทียม+imipramine	ร้อยละ 39	ลิเทียม+ยาหลอก ร้อยละ 35	10
Moclobemide +/- MS**	ร้อยละ 46	Imipramine +/- MS ร้อยละ 53	8
Venlafaxine +/- MS	ร้อยละ 48	Paroxetine +/- MS ร้อยละ 43	6

* RR = Response rate defined as percentage with 50% improve on MADRS or HAM-D

** MS = Mood stabilizers (ลิเทียมหรือ valproate)

รวมการศึกษาเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษา bipolar depression ตามตารางที่ 21.2

Born และคณะ[71] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder 128 รายโดยติดตามการรักษา 13.3 +/- 12.1 ปี เปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่ต่างๆ พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีการพยายามฆ่าตัวตาย ความเสี่ยงต่อความคิดฆ่าตัวตายในผู้ป่วยที่ได้รับ valproate, carbamazepine, levatiracetam, oxcarbazepine, หรือ topiramate สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมเล็กน้อย ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine มีความเสี่ยงต่อความคิดฆ่าตัวตายต่ำกว่าเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม เช่นเดียวกับการศึกษาของ Yerevanian และคณะ[72] ที่ได้ศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย bipolar disorder 140 ราย ที่มีการติดตามการรักษา 6 เดือนถึง 23 ปี เปรียบเทียบการรักษาด้วยลิเทียมกับยากันชักที่เป็นยาทำให้อารมณ์คงที่ พบว่าอัตราการพยายามฆ่าตัวตายไม่แตกต่างกัน และยาทำให้อารมณ์คงที่ต่างสามารถป้องกันการพยายามฆ่าตัวตายได้เล็กน้อย เช่นเดียวกับการศึกษาของ Slama และคณะ[4] ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตายกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตาย ต่างตอบสนองต่อการรักษาทั้งลิเทียมและ carbamazepine ไม่แตกต่างกัน Kleindienst และคณะ[73] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder 171 ราย (bipolar I disorder 114 ราย) โดยติดตามการรักษา 2.5 ปี เปรียบเทียบผลการรักษาด้วยลิเทียมกับ carbamazepine พบว่าลิเทียมจะดีกว่า carbamazepine ในผู้ป่วย bipolar disorder ชนิด classic (bipolar I disorder ที่ไม่มีหลงผิดที่ไม่สอดคล้องกับอารมณ์และไม่มีโรคร่วม) โดยมีอัตราการเข้ารักษาในโรงพยาบาลน้อยครั้งกว่า และลิเทียมมีแนวโน้มดีกว่าต่อพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย Goodwin[63] ให้ความเห็นว่าแม้การรักษาระยะยาวด้วยลิเทียมจะสามารถลดความเสี่ยงของการฆ่าตัวตาย แต่ลิเทียมอาจมีประสิทธิภาพการรักษาในผู้ป่วย bipolar disorder ชนิด classic ดีกว่าผู้ป่วย bipolar disorder ชนิด non-classic ที่มีภาวะ mixed episode หรือชนิด rapid cycling ซึ่ง Tondo และคณะ[36] ได้ศึกษาในผู้ป่วย bipolar disorder 310 ราย เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้ลิเทียม (ติดตามการรักษานานเฉลี่ย 6.4 ปี) กับผู้ป่วย 185 รายจากกลุ่มเดิมที่หยุดยาลิเทียม โดยติดตามการรักษาต่ออีกนานเฉลี่ย 3.7 ปี พบว่าหลังหยุดลิเทียมอัตราการฆ่าตัวตายสูงกว่าเป็น 9 เท่าเมื่อเทียบกับช่วงที่ได้ยา และการฆ่าตัวตายสำเร็จหรือพยายามฆ่าตัวตายมักเกิดขึ้นบ่อยกว่าในปีแรกที่หยุดยาเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงได้รับยาหรือก่อนได้รับยา

โดยสรุปลิเทียมเป็นยาที่มีการศึกษามากพอถึงผลของการต้านการฆ่าตัวตายและเป็นยาทางเลือกแรกในการป้องกันระยะยาวสำหรับผู้ป่วย bipolar disorder โดยมี carbamazepine และ valproate เป็นยาทางเลือกที่สอง[74] ในขณะที่ lamotrigine, olanzapine+fluoxetine และ quetiapine ต่างมีการศึกษาเปรียบเทียบถึงประ-

สิทธิภาพต่อการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วย bipolar disorder ที่อาจมีผลต่อการป้องกันพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย[70] ซึ่งต้องรอการศึกษาต่อไป

การป้องกันการฆ่าตัวตาย

เนื่องจากผู้ป่วย bipolar disorder มีความเสี่ยงสูงจากการฆ่าตัวตาย และมีอัตราการพยายามฆ่าตัวตายชั่วชีวิตสูง ซึ่งผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการป้องกัน ในกระบวนการป้องการพฤติกรรมการฆ่าตัวตายในทางคลินิกควรประกอบด้วย

1. ประเมินและคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง จากการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่สัมพันธ์กับพฤติกรรมฆ่าตัวตายจำนวนมาก ผู้รายงานได้รวบรวมปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เพื่อเป็นต้นแบบของการตรวจสอบหาความเสี่ยงของพฤติกรรมฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorder ตามตารางที่ 21.3 ซึ่งอาจช่วยคัดกรองทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยที่ต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษ รวมทั้งเป็นปัจจัยพิจารณาให้ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาล

2. การให้ยาทำให้อารมณ์คงที่ตั้งแต่ช่วงต้นของการเจ็บป่วย จากการศึกษาของ Glodberg[62] พบว่าการที่ผู้ป่วย bipolar disorder ที่ได้รับยาทำให้อารมณ์คงที่ช้าโดยนับจากที่เริ่มมีอาการป่วยครั้งแรกเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการพยายามฆ่าตัวตายของผู้ป่วย ดังนั้นปัญหาการวินิจฉัยโดยเฉาะผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยภาวะซึมเศร้าอาจไม่ได้รับการสอบถามประวัติภาวะ hypomanic หรือภาวะ mixed episode ก็จะได้รับการรักษาเพียงยาแก้ซึมเศร้าอย่างเดียว หรือผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยภาวะ mixed episode ก็อาจได้รับการวินิจฉัยเป็นโรควิตกกังวลหรือโรคบุคลิกภาพผิดปกติได้บ่อย[26] โดยผู้ป่วยที่มีอาการ mania ร่วมกับอาการของภาวะซึมเศร้าอย่างน้อย 2 อาการ ซึ่ง Hantouche และคณะ[26] พบว่าผู้ป่วยมีความคิดฆ่าตัวตายถึงร้อยละ 25.1 ในขณะที่ผู้ป่วยมีอาการ mania อย่างเดียวพบร้อยละ 8.3 และผู้ป่วยที่มีอาการ mania ร่วมกับอาการของภาวะซึมเศร้า 1 อาการพบร้อยละ 3.9 ดังนั้นการให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องตั้งแต่ช่วงต้นของการเจ็บป่วยและการให้ยาทำให้อารมณ์คงที่ตั้งแต่ช่วงต้นอาจช่วยป้องการพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย

3. ควรให้ยารักษาระยะยาวอย่างเพียงพอ โดยเฉพาะลิเทียมสำหรับผู้ป่วย bipolar disorder นอกจากการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ยังเป็นการลดความเสี่ยงของพฤติกรรมของการฆ่าตัวตายในระยะยาว[36,65,66] อย่างไรก็ตามช่วงระยะเวลาหลังหยุดให้ลิเทียมจำเป็นต้องระวังความเสี่ยงต่อพฤติกรรมของการฆ่าตัวตายที่สูงขึ้น[36]

4. ข้อควรระวังเมื่อจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วย bipolar disorder ที่รักษาตัวในโรงพยาบาล แม้จะมีอาการดีขึ้นและพร้อมจำหน่ายออกจาก

ตารางที่ 21.3 แบบตรวจสอบความเสี่ยงของพฤติกรรมฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorder

1. อยู่ในภาวะอารมณ์ซึมเศร้ารุนแรง, mixed state (รวมภาวะที่ไม่ครบเกณฑ์วินิจฉัย mixed episode), bipolar disorder ชนิด rapid cycling
2. มีหรือเคยมีอาการของโรคจิต
3. อยู่ในช่วงระยะเวลา 7 ถึง 12 ปีแรกของการเริ่มป่วย และมีอายุน้อยกว่า 35 ปี
4. มีอายุเริ่มป่วยครั้งแรกก่อนหรือเท่ากับ 25 ปี
5. มีบุคลิกภาพผิดปกติในกลุ่ม cluster B (borderline, antisocial, histrionic, narcissistic personality disorder) ร่วมด้วย
6. มีประวัติการติดแอลกอฮอล์, การเสพแอลกอฮอล์ หรือมีความผิดปกติของการใช้สารเสพติดร่วมด้วย
7. มีอาการของกลุ่มโรควิตกกังวลร่วมด้วย
8. มีประวัติถูกทำทารุณในวัยเด็กมาก่อน
9. มีประวัติพยายามฆ่าตัวตายมาก่อน
10. มีประวัติญาติสายตรงที่ฆ่าตัวตายหรือเคยพยายามฆ่าตัวตาย

โรงพยาบาล แต่ความเสี่ยงของพฤติกรรมการฆ่าตัวตายยังมีสูงและยังต้องระวังใกล้ชิดต่อ[37,38,39] รวมทั้งช่วยให้ผู้ป่วยมีระบบช่วยเหลือทางสังคม (social support) จากญาติและผู้ใกล้ชิด

5. ข้อควรระวังในระหว่างการติดตามการรักษา ในช่วงติดตามการรักษาแม้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะอารมณ์ปกติ แพทย์ควรได้ตรวจสอบหาอาการเริ่มต้น (prodromal symptoms) ทั้งอาการของภาวะ mania และภาวะซึมเศร้า รวมทั้งประเมินว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการป้องกันการฆ่าตัวตายเพิ่มเติมหรือไม่ทุกครั้ง[75] เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำและป้องกันพฤติกรรมการฆ่าตัวตายโดยเร็ว

บทสรุป

bipolar disorder เป็นโรคที่มีความเสี่ยงสูงต่อการฆ่าตัวตายและการพยายามฆ่าตัวตาย จากหลายการศึกษาพบว่ามีทั้งปัจจัยที่เกี่ยวกับอาการป่วยขณะนั้น เช่น ภาวะอารมณ์ซึมเศร้ารุนแรง mixed state, มีอาการโรคจิต ปัจจัยของภาวะโรคร่วม เช่น ติดแอลกอฮอล์ มีความผิดปกติของการใช้สารเสพติด มีบุคลิกภาพผิดปกติในกลุ่ม B ปัจจัยประวัติอดีต เช่น ประวัติถูกทำทารุณในวัยเด็ก ประวัติพยายามฆ่าตัวตายมาก่อน และปัจจัยประวัติครอบครัวที่มีญาติสายตรงที่ฆ่าตัวตายสำเร็จหรือเคยพยายามฆ่าตัวตาย ต่างเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อพฤติกรรมการฆ่าตัวตายในผู้ป่วย ซึ่งแพทย์ต้องให้การติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้การให้การรักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่โดยเฉพาะลิเทียมตั้งแต่ระยะแรกของการป่วยจะช่วยลดความเสี่ยงของการฆ่าตัวตายได้ ในขณะที่ lamotrigine, olanzapine ร่วมกับ fluoxetine, และ quetiapine ซึ่งมีประสิทธิภาพต่อการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วย bipolar disorder ก็อาจมีผลต่อการป้องกันพฤติกรรมการฆ่าตัวตายได้ การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติในการเฝ้าระวังอาการเริ่มต้นของการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยจะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาตั้งแต่ต้นของภาวะอารมณ์ที่ผิดปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. สรยุทธ วาสิกนานนท์. โรคซึมเศร้า. ใน: พิเชฐ อุดมรัตน์ บก. ระบาดวิทยาของปัญหาสุขภาพจิตและโรคทางจิตเวชในประเทศไทย. สงขลา: ลิมบราเดอร์การพิมพ์; 2547, 127-147.
2. Lotrakul M. Suicide in the north of Thailand. J Med Assoc Thai 2005;88(7):944-8.
3. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. Bipolar Disord 2003;5(1):58-61.
4. Slama F, Bellivier F, Henry C, Rousseva A, Etain B, Rouillon F, et al. Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. J Clin Psychiatry 2004;65(8):1035-9.
5. Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. CNS Drugs 2003;17(7): 491-511.
6. มาโนช หล่อตระกูล. การฆ่าตัวตาย. ใน: พิเชฐ อุดมรัตน์ บก. ระบาดวิทยาของปัญหาสุขภาพจิตและโรคทางจิตเวชในประเทศไทย. สงขลา: ลิมบราเดอร์การพิมพ์; 2547, 61-81.
7. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. Am J Psychiatry 1994;151(9):1312-5.
8. Juurlink DN, Herrmann N, Szalai JP, Kopp A, Redelmeier DA. Medical illness and the risk of suicide in the elderly. Arch Intern Med 2004;164(11):1179-84.

9. ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). J Affect Disord 2002;68(2-3):203-13.

10. Jamison KR. Suicide and bipolar disorders. Ann N Y Acad Sci 1986;487:301-15.

11. Fagiolini A, Kupfer DJ, Rucci P, Scott JA, Novick DM, Frank E. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2004;65(4):509-14.

12. Lopez P, Mosquera F, de Leon J, Gutierrez M, Ezcurra J, Ramirez F, et al. Suicide attempts in bipolar patients. J Clin Psychiatry 2001;62(12):963-6.

13. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE, Jr., McElroy SL, et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. J Clin Psychiatry 2003;64(5):506-15.

14. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Ryan ND, Strober MA, Gill MK, et al. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. Bipolar Disord 2005;7(6):525-35.

15. Michaelis BH, Goldberg JF, Singer TM, Garno JL, Ernst CL, Davis GP. Characteristics of first suicide attempts in single versus multiple suicide attempters with bipolar disorder. Compr Psychiatry 2003;44(1):15-20.

16. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. Bipolar Disord 2004;6(6): 530-9.

17. Bottlender R, Jager M, Strauss A, Moller HJ. Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2000;250(5):257-61.

18. Raja M, Azzoni A. Suicide attempts: differences between unipolar and bipolar patients and among groups with different lethality risk. J Affect Disord 2004;82(3):437-42.

19. Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Leppamaki S, Arvilommi P, Isometsa ET. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. J Clin Psychiatry 2005;66(11):1456-62.

20. Post RM. The impact of bipolar depression. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 5:5-10.

21. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP, Grunebaum MF, Burke A, et al. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. Am J Psychiatry 2004;161(8):1433-41.

22. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. J Clin Psychiatry 2005;66(6):693-704.

23. Simon NM, Pollack MH, Fischmann D, Perlman CA, Muriel AC, Moore CW, et al. Complicated grief and its correlates in patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66(9):1105-10.

24. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. Am J Psychiatry 1998;155(12):1753-5.

25. Goldberg JF, Garno JL, Portera L, Leon AC, Kocsis JH, Whiteside JE. Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. J Affect Disord 1999;56(1):75-81.

26. Hantouche EG, Akiskal HS, Azorin JM, Chatenet-Duchene L, Lancrenon S. Clinical and psychometric characterization of depression in mixed mania: A report from the French National Cohort of 1090 manic patients. J Affect Disord 2006. In Press, Corrected Proof, Available online 26 February 2005.

27. Vieta E, Calabrese JR, Hennen J, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data. J Clin Psychiatry 2004;65(10):1420-8.

28. Dunner DL. Correlates of suicidal behavior and lithium treatment in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2004;65 Suppl 10: 5-10.

29. Coryell W, Solomon D, Turvey C, Keller M, Leon AC, Endicott J, et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 2003;60(9):914-20.

30. Goldberg JF, Wankmuller MM, Sutherland KH. Depression with versus without manic features in rapid-cycling bipolar disorder. J Nerv Ment Dis 2004;192(9):602-6.

31. Wu LH, Dunner DL. Suicide attempts in rapid cycling bipolar disorder patients. J Affect Disord 1993;29(1):57-61.

32. Tsai SY, Kuo CJ, Chen CC, Lee HC. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2002;63(6): 469-76.

33. Grunebaum MF, Oquendo MA, Harkavy-Friedman JM, Ellis SP, Li S, Haas GL, et al. Delusions and suicidality. Am J Psychiatry 2001;158(5):742-7.

34. Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Effect of psychosis on suicide risk in 1,593 patients with unipolar and bipolar affective disorders. Am J Psychiatry 1988;145(7):849-52.

35. Caetano SC, Olvera RL, Hunter K, Hatch JP, Najt P, Bowden C, et al. Association of psychosis with suicidality in pediatric bipolar I, II and bipolar NOS patients. J Affect Disord 2006;91(1):33-7.

36. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G, Silvetti F, Tohen M. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. J Clin Psychiatry 1998;59(8):405-14.

37. Hoyer EH, Olesen AV, Mortensen PB. Suicide risk in patients hospitalised because of an affective disorder: a follow-up study, 1973-1993. J Affect Disord 2004;78(3):209-17.

38. Roy A. Risk factors for suicide in psychiatric patients. Arch Gen Psychiatry 1982;39(9):1089-95.

39. Oquendo MA, Chaudhury SR, Mann JJ. Pharmacotherapy of suicidal behavior in bipolar disorder. Arch Suicide Res 2005;9(3):237-50.

40. Thomyangkoon P, Leenaars AA, Wasserman D. Suicide in Thailand, 1977 to 2002. Arch Suicide Res 2005;9(4):361-8.

41. Goldring N, Fieve RR. Attempted suicide in manic-depressive disorder. Am J Psychother 1984;38(3):373-83.

42. Dilsaver SC, Benazzi F, Rihmer Z, Akiskal KK, Akiskal HS. Gender, suicidality and bipolar mixed states in adolescents. J Affect Disord 2005;87(1):11-6.

43. Emslie GJ, Mayes TL, Laptook RS, Batt M. Predictors of response to treatment in children and adolescents with mood disorders. Psychiatr Clin North Am 2003;26(2):435-56.

44. Lin PI, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. Am J Psychiatry 2006;163(2):240-6.

45. Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. J Psychiatr Res 2003;37(4):297-303.

46. Ernst CL, Goldberg JF. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. J Affect Disord 2004;82(1):21-7.

47. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Bipolar disorder with comorbid cluster B personality disorder features: impact on suicidality. J Clin Psychiatry 2005;66(3):339-45.

48. Dittmann S, Biedermann NC, Grunze H, Hummel B, Scharer LO, Kleindienst N, et al. The Stanley Foundation Bipolar Network: results of the naturalistic follow-up study after 2.5 years of follow-up in the German centres. Neuropsychobiology 2002;46 Suppl 1:2-9.

49. Potash JB, Kane HS, Chiu YF, Simpson SG, MacKinnon DF, McInnis MG, et al. Attempted suicide and alcoholism in bipolar disorder: clinical and familial relationships. Am J Psychiatry 2000;157(12):2048-50.

50. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Steinberg JL, Moeller FG. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 2005;162(9):1680-7.

51. Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, Calabrese JR, Fossey M, Wisniewski SR, et al. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? J Clin Psychiatry 2005;66(6):730-5.

52. Comtois KA, Russo JE, Roy-Byrne P, Ries RK. Clinicians' assessments of bipolar disorder and substance abuse as predictors of suicidal behavior in acutely hospitalized psychiatric inpatients. Biol Psychiatry 2004;56(10):757-63.

53. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry 2004;161(12):2222-9.

54. Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, Shear MK, Fagiolini A, Thase ME, et al. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002;59(10):905-11.

55. Dube SR, Anda RF, Whitfield CL, Brown DW, Felitti VJ, Dong M, et al. Long-term consequences of childhood sexual abuse by gender of victim. Am J Prev Med 2005;28(5):430-8.

56. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. Br J Psychiatry 2005;186:121-5.

57. Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Jr., Denicoff KD, Nolen WA, et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. Biol Psychiatry 2002;51(4):288-97.

58. Brown GR, McBride L, Bauer MS, Williford WO. Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: a replication study in U.S. veterans. J Affect Disord 2005;89(1-3):57-67.

59. Roy A. Family history of suicide in affective disorder patients. J Clin Psychiatry 1985;46(8):317-9.

60. MacKinnon DF, Potash JB, McMahon FJ, Simpson SG, Depaulo JR, Jr., Zandi PP. Rapid mood switching and suicidality in familial bipolar disorder. Bipolar Disord 2005;7(5):441-8.

61. Suppes T, Kelly DI, Perla JM. Challenges in the management of bipolar depression. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 5: 11-6.

62. Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2002;63(11):985-91.

63. Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. J Clin Psychiatry 2002;63 Suppl 10:5-12.

64. Kessing LV, Sondergard L, Kvist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. Arch Gen Psychiatry 2005;62(8):860-6.

65. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. J Clin Psychiatry 2003;64 Suppl 5:44-52.

66. Rucci P, Frank E, Kostelnik B, Fagiolini A, Mallinger AG, Swartz HA, et al. Suicide attempts in patients with bipolar I disorder during acute and maintenance phases of intensive treatment with pharmacotherapy and adjunctive psychotherapy. Am J Psychiatry 2002;159(7):1160-4.

67. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. Am J Psychiatry 2005;162(10):1805-19.

68. Ketter TA, Sachs GS, Bowden CL, Calabrese JR, Chang KD, Rasgon NL. Introduction. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 1-9.

69. Keck PE, Jr. Bipolar depression: a new role for atypical antipsychotics? Bipolar Disord 2005;7 Suppl 4:34-40.

70. Sachs GS. Treatment of acute depression in bipolar disorder. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 57-109.

71. Born C, Dittmann S, Post RM, Grunze H. Newer prophylactic agents for bipolar disorder and their influence on suicidality. Arch Suicide Res 2005;9(3):301-6.

72. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. J Affect Disord 2003;73(3):223-8.

73. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. Neuropsychobiology 2000;42 Suppl 1:2-10.

74. Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. Lancet 2002;359(9302):241-7.

75. Sachs GS, Yan LJ, Swann AC, Allen MH. Integration of suicide prevention into outpatient management of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 25:3-11.

บทที่ 22

เครื่องมือที่ใช้ประเมิน Bipolar disorder

รณชัย คงสกนธ์

- บทนำ
- แนวทางการประเมินเพื่อค้นหาผู้ป่วย Mood disorder
- เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินอาการ Mania
  - Young mania rating scale
  - Thai Young Mania Rating Scale
  - Manic State Rating Scale
  - Mood Disorders Questionnaire
- เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินอาการซึมเศร้า
  - Hamilton Rating Scale for Depression
  - Depression Inventory Scale
  - Montgomery Asberg Depression Rating Scale
  - HDRS เปรียบเทียบกับ MADRS

เครื่องมือที่ใช้ประเมิน Bipolar disorder

บทนำ

bipolar disorder[1] เป็นโรคอารมณ์แปรปรวนที่ผู้ป่วยมีอาการของอารมณ์ช่วงที่ป่วยในขณะหนึ่งเป็น mania หรือ hypomania และการป่วยอีกครั้งหนึ่งอาจสลับเป็น major depressive episode และมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่อาจมีเพียงอาการ mania ในการป่วยในทุกครั้ง โดยที่ยังไม่ปรากฏในประวัติที่มีอาการซึมเศร้ามาก่อน ซึ่งในแต่ละครั้งที่อาการกำเริบก็มีแต่อาการทางด้าน mania

การให้วินิจฉัยโรค bipolar disorder ได้ปรากฏอยู่ในบทว่าด้วยการวินิจฉัยโรคดังที่กล่าวมาแล้วส่วนการนำเอาเครื่องมือวัดประเมินทางจิตเวชมาประเมินจะช่วยในการวินิจฉัย และการประเมินการเปลี่ยนแปลงของอาการและการตอบสนองต่อการรักษาได้ ซึ่งเครื่องมือวัดประเมินแบบต่างๆ ที่นำมาใช้ในโรคนี้ เนื่องจากลักษณะของโรค bipolar disorder ที่มีใน 2 กลุ่มอาการคืออาการทางด้าน mania และอาการทางด้านซึมเศร้า จึงมีกลุ่มเครื่องมือในการวัดอาการเป็น 2 กลุ่มอาการ

เครื่องวัดที่ใช้ในการประเมินผู้ป่วยโดยทั่วไปแบ่งได้เป็น 3 ประเภท[2] คือ เครื่องวัดสุขภาพทั่วไป (general health assessment), เครื่องวัดทางจิตเวชทั่วไป (general mental health assessment) และเครื่องวัดเฉพาะโรค (disease specific assessment) ซึ่งเครื่องวัดทางจิตเวชเป็นกลุ่มย่อยของเครื่องวัดสุขภาพทั่วไป

เครื่องวัดทางจิตเวชทั่วไปมีขอบเขตกว้างและเป็นแบบกลางๆ ในระยะหลังจึงนิยมใช้เครื่องวัดเฉพาะโรคร่วมด้วยมากขึ้น เช่นเดียวกับเครื่องวัดผลลัพธ์การรักษาที่มีแนวโน้มการใช้มากขึ้น เนื่องจากเครื่องวัดเหล่านี้ส่งเสริมให้การพัฒนาคุณภาพบริการ เพิ่มประสิทธิภาพควบคุมต้นทุน เป็นนวัตกรรมใหม่ และทำให้เกิดความน่าเชื่อถือเพิ่มขึ้น[3] เครื่องวัดสามารถใช้ประเมินผลระบบการให้บริการและ/หรือผู้ป่วยในระบบบริการนั้นๆ ยิ่งมีการบริการจัดการที่ดีมากเท่าใด การวัดหรือการประเมินอย่างเป็นระบบยิ่งมีความจำเป็นมากขึ้นตามลำดับ

การคัดเลือกเครื่องวัดควรพิจารณาจากลักษณะและข้อจำกัดของเครื่องวัด พิจารณาเกณฑ์การออกแบบ (design properties) เช่น จุดประสงค์การใช้งาน เนื้อหาที่เฉพาะเจาะจง และความเป็นมาตรฐานของขบวนการทดสอบและกฎเกณฑ์การให้คะแนนที่แน่นอนและเป็นมาตรฐาน

คุณสมบัติเครื่องวัด (psychometric properties) เช่น ความเที่ยง (reliability), ความตรง (validity), จริยธรรม (ethic) รวมทั้งยังต้องพิจารณาปัจจัยทางวัฒนธรรม (cultural) สังคมเศรษฐกิจ (socioeconomic) ที่อาจมีอิทธิพลต่อการใช้และการแปลผลเพื่อการประเมินที่เหมาะสมในการนำไปใช้ต่อไป[4-6]

ความหลากหลายของเครื่องวัดทางจิตเวชมักทำให้ผู้ใช้เครื่องวัดเกิดความไม่แน่ใจในการเลือกใช้เครื่องวัดที่เหมาะสมกับเวชปฏิบัติหรือการวิจัยของตน ข้อควรพิจารณาพื้นฐานที่ผู้ใช้เครื่องวัดควรให้ความสนใจในการประเมินเครื่องวัดทางจิตเวช ผู้ใช้เครื่องวัดควรเริ่มพิจารณาจากภาพรวมของเครื่องวัด (overview of a measure) ก่อนว่าเครื่องวัดนั้นๆ เหมาะสำหรับงานที่ผู้ใช้จะนำไปใช้หรือไม่ หากพิจารณาแล้วว่าเหมาะสมก็ควรพิจารณาคุณสมบัติอื่นๆ ของเครื่องวัดต่อไป ซึ่งประกอบด้วย หัวข้อของเครื่องวัด (items of the measure), ความเชื่อมั่น (reliability), ความแม่นตรง (validity), กลุ่มตัวอย่าง (sample) ที่ใช้ในการหาความเชื่อมั่นและความแม่นตรง และการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลง (response to change) หลังจากที่พิจารณาโดยถี่ถ้วนแล้ว ผู้ใช้ย่อมสามารถเลือกใช้เครื่องวัดที่เหมาะสมกับเวชปฏิบัติหรืองานวิจัยของตนเองได้

แนวทางการประเมินเพื่อค้นหาผู้ป่วย Mood disorder

แบบประเมินภาวะ mania และภาวะซึมเศร้าทั่วไปจะมีแบบวัดมากมายเพื่อทำการวินิจฉัย จึงมีแนวคิดในการตั้งเกณฑ์การวัดที่แตกต่างกันไปในแต่ละแบบวัด อยู่ที่แนวคิดว่าจะมองปัญหาอาการ mania หรืออาการซึมเศร้าในลักษณะใด โดยภาพรวมสามารถแบ่งกลุ่มแบบวัดเป็น 2 กลุ่มตามลักษณะของการใช้ คือ

1. Self rating scales ผู้ป่วยหรือผู้ที่ถูกประเมินเป็นผู้ตอบแบบสอบถาม ซึ่งผลที่ได้จะค่อนข้างเป็นจิตวิสัย ความแม่นยำอาจจะเสียไปบ้าง แต่ได้ประโยชน์ที่ใช้ง่ายและประเมินในกลุ่มคนจำนวนมาก ประหยัดค่าใช้จ่าย มักจะใช้ทางด้านของการสำรวจ ในกรณีต้องการค้นหาผู้ป่วยที่มีปัญหาความเจ็บป่วยด้วยอาการซึมเศร้าหรือ mania ในการคัดกรองในประชากรทั่วไปจะมีแบบคัดกรองกลุ่มนี้อยู่หลายชนิด

2. Clinical rating scales ผู้ประเมินจะเป็นผู้ตอบแบบสอบถามจากการซักถามอย่างเป็นระบบ (structural interview) โดยประเมินตามหัวข้อที่มีในแบบประเมิน มักจะใช้ในกรณีผู้ป่วยอาการซึมเศร้าหรือ mania ที่ได้รับการรักษา โดยแพทย์จะเป็นผู้ประเมินความรุนแรงของอาการทั้งสอง

ซึ่งการแบ่งข้างต้นนี้จะเป็นไปในแนวเดียวกับการนำไปใช้หลักคือใช้เพื่อ epidemiological studies กับ clinical studies

การวินิจฉัยโรคอารมณ์แปรปรวนโดยทั่วไปเป็นที่ยอมรับกันนั้นคือ ผลจากการตรวจโดยจิตแพทย์โดยอาศัยการประเมินตามเกณฑ์การวินิจฉัยใน the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) ซึ่งมักจะใช้ในการวิจัย ในการประเมินทั่วไปนั้น ผู้ประเมินสามารถใช้แนวทาง structured diagnostic interview instruments เช่น the Diagnostic Interview Schedule (DIS)[7]

เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินอาการ Mania

โครงสร้างของแบบสอบถามและเครื่องมือในการใช้ในการประเมินจะได้เปรียบมากกว่าการวินิจฉัยโรค ซึ่งเป็นการประเมินจากการสัมภาษณ์ตามเกณฑ์การวินิจฉัยเท่านั้น และทำให้การใช้ความเป็นอัตตวิสัยของผู้ตรวจรักษาน้อยลง ทำให้เกิดความแม่นยำในการประเมินอาการของผู้ป่วยดีขึ้น ทั้งนี้ มีเครื่องมือที่ใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางระบาดวิทยาและการวิจัยประเมินผลเกี่ยวกับ bipolar disorder มากมาย เครื่องมือที่ถูกนำมาใช้บ่อยคือ Young mania rating scale (YMRS) ของ Young และคณะ[8] เพราะได้ข้อมูลที่มีความละเอียดและลักษณะเฉพาะของอาการที่สำคัญของโรคนี้ ซึ่งขณะนี้ได้มีการแปลเป็นภาษาไทยและผ่านการทดสอบคุณสมบัติที่ถูกต้องของแบบสอบถามและตีพิมพ์ในวารสาร จพสท โดย รณชัย คงสกนธ์และคณะ[1]

Young mania rating scale

แบบสอบถาม YMRS มีจำนวนข้อคำถามจำนวน 11 ข้อ พัฒนาโดย Young และคณะ ในปี คศ. 1978 โดยในขณะนั้นมีจำนวนแบบประเมินอาการ mania น้อยกว่าแบบประเมินอาการซึมเศร้า โดยทีมพัฒนาตั้งใจให้ได้แบบประเมินที่มีจำนวนข้อคำถามที่สั้นกว่าแต่วัดอาการที่กว้างกว่าแบบวัดที่มีในขณะนั้นคือ Beigel mania rating scale (BMRS) (Beigel และคณะ)[9]

โดยที่ YMRS ออกแบบมาเพื่อวัดความรุนแรงของอาการ mania และดูผลการเปลี่ยนแปลงต่อการรักษา และสามารถใช้ในการประเมินการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ของโรค และข้อคำถามจะมีข้อที่เป็นอาการหลักของอาการในโรคนี้ รวมถึงข้อที่วัดความรุนแรงมากและรุนแรงน้อยของโรค ภาพรวมจะมีลักษณะคล้ายกับแบบวัด the Hamilton rating scale for depression (HRSD)

ข้อคำถาม 11 ข้อ จะมีข้อคำถามประกอบด้วย elevated mood, increased motor activity energy, sexual interest, sleep, irritability, speech (rate and amount), language-thought disorder, content, disruptive-aggressive behaviour, appearance and insight.

YMRS เป็นแบบวัดที่ให้ผู้ประเมิน/ผู้รักษาเป็นผู้ตอบตามข้อคำถาม การใช้จะค่อนข้างง่าย โดยอาศัยการศึกษาอบรมร่วมกันเล็กน้อย (joint reliability assess-

ment) คะแนนรวมมีทั้งหมด 60 คะแนน โดยคะแนนเฉลี่ยของอาการที่เริ่มมีความผิดปกติจะอยู่ที่ 13 คะแนน 20-26 จัดเป็นรุนแรงเล็กน้อย คะแนน 26-38 จัดเป็นรุนแรงปานกลาง คะแนนมากกว่า 38 จัดเป็นรุนแรงมาก

Thai Young Mania Rating Scale

ชุด Thai Young Mania Rating Scale[1] ที่ผ่านการพัฒนามา ผลของการตรวจสอบความแม่นตรงจากการแปลและตรวจสอบโดยผู้เชี่ยวชาญ มีค่า item coefficient มากกว่า 0.6 และมีค่าความเชื่อถือได้ของค่า interrater Pearson's correlation เท่ากับ 0.87 และค่า Cronbach's alpha coefficient เท่ากับ 0.89 ผลการศึกษาสนับสนุนการใช้แบบวัด Young Mania Rating Scale (YMRS) ฉบับภาษาไทยในการประเมินอาการ mania ของผู้ป่วยชาวไทย (ตารางที่ 22.1)

คำแนะนำในการให้คะแนน

- วัตถุประสงค์ของการให้คะแนนแต่ละข้อคือการประเมินความรุนแรงของความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยโดยเลือกให้คะแนนเพียงข้อเดียว
- ตัวเลือกที่ให้เป็นเพียงแนวทาง ถ้าจำเป็นอาจจะให้คะแนนโดยไม่ต้องใช้ตัวเลือก
- สามารถให้คะแนนระหว่างตัวเลือกได้ (1 หรือ $^1/_2$ คะแนน) ในกรณีที่ระดับความรุนแรงไม่ได้เป็นไปตามตัวเลือกที่ให้ไว้

ในการนำเอาเครื่องมือวัดประเมินมาใช้ในผู้ป่วย bipolar disorder ยังมี rating scale อีกมากมายที่ได้มีการพัฒนาขึ้นมาใช้ในการประเมิน ซึ่งขอนำมาเสนอไว้เพื่อผู้ที่สนใจจะได้นำไปศึกษาและประกอบการนำไปใช้ต่อไป เช่น Manic State Rating Scale[9], Longitudinal Rating Scale of Petterson et al for the Manic State[10], The Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMRS)[11], Manic State Checklist for Nurses[9] เป็นต้น

ตารางที่ 22.1 แบบวัด Young Mania Rating Scale (YMRS) ฉบับภาษาไทย

1. อารมณ์ครื้นเครง — **คะแนน =**

0 ไม่มี

1 เพิ่มขึ้นเล็กน้อย หรืออาจเพิ่มขึ้นจากการซักถาม

2 อารมณ์ครื้นเครงอย่างชัดเจนโดยความรู้สึกของผู้ป่วย; มองโลกในแง่ดี, มั่นใจตัวเอง, ร่าเริง; อารมณ์เหมาะสมกับเนื้อหาเรื่องราว

3 อารมณ์ครื้นเครงมาก, ไม่เหมาะสมกับเนื้อหาเรื่องราว; มีอารมณ์ขันตลอดเวลา

4 สนุกสนานครื้นเครง; หัวเราะอย่างไม่เหมาะสม; ร้องเพลงขึ้นมาไม่สมเหตุสมผล

2. การเพิ่มขึ้นของการทำกิจกรรม การเคลื่อนไหว — **คะแนน =**

0 ไม่มี

1 เพิ่มขึ้นโดยความรู้สึกของผู้ป่วย

2 กระปรี้กระเปร่า ร่าเริง; แสดงท่าทางมากขึ้น

3 มีพลังเหลือเฟือ; ทำกิจกรรมมากเกินเป็นบางครั้ง; อยู่ไม่สุข กระวนกระวาย (สามารถทำให้สงบได้)

4 ท่าทางตื่นตัวมาก; ทำกิจกรรมมากตลอดเวลา (ไม่สามารถทำให้สงบได้)

3. ความสนใจทางเพศ **คะแนน =**

0 ปกติ, ไม่เพิ่มขึ้น

1 เพิ่มขึ้นเล็กน้อย หรืออาจจะเพิ่มขึ้น

2 เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนโดยความรู้สึกของผู้ป่วย จากการซักถาม

3 พูดคุยถึงเรื่องทางเพศขึ้นมาเอง; ต่อเติมรายละเอียดเนื้อหาเรื่องทางเพศ; พูดถึงตัวเองว่ามีความต้องการทางเพศสูง

4 แสดงพฤติกรรมทางเพศมากเกินไป (ต่อผู้ป่วยคนอื่น, เจ้าหน้าที่หรือผู้สัมภาษณ์)

4. การนอนหลับ **คะแนน =**

0 รายงานว่าการนอนหลับไม่ลดลง

1 นอนหลับน้อยกว่าปกติประมาณ 1 ชั่วโมง

2 นอนหลับน้อยกว่าปกตินานกว่า 1 ชั่วโมง

3 รายงานว่าความต้องการนอนหลับลดลง

4 ปฏิเสธความต้องการในการนอนหลับ

5. ความหงุดหงิด **คะแนน =**

0 ไม่มี

2 หงุดหงิดมากขึ้นโดยความรู้สึกของผู้ป่วย

4 หงุดหงิดฉุนเฉียวระหว่างสัมภาษณ์บางครั้ง; แสดงความโกรธ หรือแสดงความรำคาญเป็นช่วงๆ ในขณะที่อยู่ในความดูแลของเจ้าหน้าที่ในระยะเวลาไม่นานมานี้

6 มีอาการหงุดหงิดฉุนเฉียวบ่อยระหว่างสัมภาษณ์; แสดงมารยาทไม่ดีตลอดเวลา

8 ท่าทางก้าวร้าว ไม่เป็นมิตร, ไม่ให้ความร่วมมือ; ไม่สามารถทำการสัมภาษณ์ได้

6. การพูด (อัตราเร็วและจำนวนคำพูด) **คะแนน =**

0 ไม่เพิ่มขึ้น

2 รู้สึกว่าช่างพูดคุย

4 พูดเร็วขึ้น หรือพูดมากขึ้นเป็นบางครั้ง, พูดมากเกินความจำเป็นในบางครั้ง

6 พูดอย่างรวดเร็ว; พูดเร็วขึ้นหรือพูดมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง; ยากที่จะขัดจังหวะ

8 พูดอย่างพรั่งพรู; ไม่สามารถขัดจังหวะการพูดได้, พูดตลอดเวลา

7. ภาษา-ความผิดปกติของความคิด **คะแนน =**

0 ไม่มี

1 พูดอ้อมค้อม; วอกแวกง่ายเล็กน้อย, ความคิดเร็ว

2 วอกแวกง่าย; ไม่มีจุดหมายของความคิด; เปลี่ยนหัวข้อสนทนาบ่อย, ความคิดแล่นเร็ว

3 ความคิดแล่นเร็วมากหลายเรื่อง; พูดไม่ตรงประเด็น; ติดตามเนื้อหาของเรื่องได้ยาก, พูดเป็นจังหวะคล้องจอง, พูดคำหรือประโยคตามซ้ำๆ

4 เนื้อหาคำพูดไม่ปะติดปะต่อ; ไม่สามารถทำการสื่อสารได้

8. เนื้อหาความคิด **คะแนน =**

0 ปกติ

2 น่าสงสัยว่ามีแผนการ, มีความสนใจเรื่องใหม่ๆ

4 มีโครงการพิเศษหนึ่งหรือหลายโครงการ; สนใจทางศาสนามาก

6 ความคิดมั่นใจในความสามารถตนเองสูง หรือความคิดหวาดระแวง; คิดว่าคนอื่นพูดถึงตัวเอง

8 ความคิดหลงผิด, ประสาทหลอน

9. พฤติกรรมก่อความวุ่นวาย-ก้าวร้าว **คะแนน =**

0 ไม่มี, ให้ความร่วมมือ

2 พูดเหน็บแนม; เสียงดังบางเวลา, ระแวดระวัง ปกป้องตัวเอง

4 เรียกร้องความต้องการมาก; คุกคามผู้อื่นขณะที่อยู่ในการดูแลของเจ้าหน้าที่

6 คุกคามผู้สัมภาษณ์; ตะโกน; ทำการสัมภาษณ์ได้ยาก

8 จู่โจมทำร้าย; พฤติกรรมแสดงการทำลาย; ไม่สามารถทำการสัมภาษณ์ได้

10. ลักษณะภายนอก การแต่งตัว **คะแนน =**

0 สวมใส่เสื้อผ้าและแต่งตัวอย่างเหมาะสม

1 แต่งกายไม่สะอาดเรียบร้อยบ้าง

2 แต่งกายไม่เรียบร้อย; ผมยุ่งเหยิง; แต่งตัวมากเกินไป

3 ผมเป็นกระเซิง เสื้อผ้าไม่สะอาด; ใส่เสื้อผ้าไม่ปกปิดมิดชิด; แต่งหน้าเข้มจัด

4 แต่งกายไม่สะอาดเรียบร้อยเลย; ใส่เครื่องประดับมากเกินควร; ใส่เสื้อผ้าแปลกๆ

11. ความเข้าใจตนเอง **คะแนน =**

0 มีความเข้าใจตนเอง; ยอมรับว่ามีความเจ็บป่วย; ต้องการการรักษา

1 สงสัยว่าตนเองอาจจะเจ็บป่วย

2 ยอมรับว่ามีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง, แต่ปฏิเสธความเจ็บป่วย

3 ยอมรับว่าอาจมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง, แต่ปฏิเสธความเจ็บป่วย

4 ปฏิเสธการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของตน

Manic State Rating Scale

เป็นแบบประเมินที่พัฒนาขึ้นที่ National Institute of Mental Health ในประเทศสหรัฐฯ เพื่อใช้ในการประเมินผู้ป่วย mania โดยสามารถใช้ต่อเนื่องในการติดตามผลการตอบสนองต่อการรักษา แนวทางของแบบประเมินนี้มีดังนี้

1. ผู้ป่วยจะถูกสังเกตพฤติกรรม 26 อย่าง
2. แต่ละพฤติกรรมจะถูกประเมินในแง่ของความถี่และความรุนแรงด้วยคะแนนที่จัดไว้
3. คะแนนในแต่ละพฤติกรรมจะได้จากความสัมพันธ์ของความถี่และความรุนแรง

พฤติกรรมของผู้ป่วยที่ทำการประเมินประกอบด้วยพฤติกรรมดังตารางที่ 22.2

แนวทางการให้คะแนนในเรื่องของความถี่และความรุนแรงของแต่ละพฤติกรรม มีแนวทางดังตารางที่ 22.3

ตารางที่ 22.2 การประเมินโดย Manic State Rating Scale

(1)	looks depressed
(2)	is talking
(3)	moves from one place to another
(4)	makes threats
(5)	has poor judgment
(6)	dresses inappropriately
(7)	looks happy and cheerful
(8)	seeks out others
(9)	is distractible
(10)	has grandiose ideas
(11)	is irritable
(12)	is combative and destructive
(13)	is delusional
(14)	verbalizes depressive feelings
(15)	is active
(16)	is argumentative
(17)	talks about sex
(18)	is angry
(19)	is careless about dress and grooming
(20)	has diminished impulse control
(21)	verbalizes feelings of well-being
(22)	is suspicious
(23)	makes unrealistic plans
(24)	demands contact with others
(25)	is sexually preoccupied
(26)	jumps from one subject to another

ตารางที่ 22.3 แนวทางการให้คะแนนโดย Manic State Rating Scale

Observation	Level	Points
requency	none	0
	infrequent	1
	some	2
	much	3
	most	4
	all	5
intensity	very minimal	1
	minimal	2
	moderate	3
	marked	4
	very marked	5

คะแนนของแต่ละพฤติกรรม = คะแนนของความถี่ x คะแนนของความรุนแรง

manic state rating scale = ผลรวมของคะแนนพฤติกรรมทั้ง 26 พฤติกรรม

Mood Disorders Questionnaire

นอกจากแบบประเมินที่ผู้ทำการรักษาเป็นผู้ประเมินนั้น เครื่องมือ self-report ที่ให้ผู้ป่วยเป็นผู้ประเมินตนนั้น จะมีการแนะนำให้ใช้ในทางคลินิกด้วย ตัวอย่างเช่น Mood Disorders Questionnaire[12], Bipolar Spectrum Diagnostic Scale[13] เป็นต้น

Mood Disorders Questionnaire มีรายละเอียดดังตารางที่ 22.4

เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินอาการซึมเศร้า

แบบประเมินภาวะซึมเศร้าทั่วไปจะมีแบบวัดมากมาย ภาวะซึมเศร้าจะเป็นกลุ่มอาการความผิดปกติ (syndrome) มากกว่าเป็นเพียงอาการเดียว (single entity) เพื่อทำการวินิจฉัย จึงมีแนวคิดในการตั้งเกณฑ์การวัดที่แตกต่างกันไปในแต่ละแบบวัด อยู่ที่แนวคิดว่าจะมองปัญหาอาการซึมเศร้าในลักษณะใด

การวินิจฉัยโรคซึมเศร้าโดยทั่วไปเป็นที่ยอมรับกันนั้นคือผลจากการตรวจโดยจิตแพทย์ โดยอาศัยการประเมินตามเกณฑ์การวินิจฉัยใน DSM-IV ซึ่งมักจะใช้ในการวิจัยและการประเมินทั่วไป

การที่จะช่วยในการค้นหาผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคซึมเศร้านั้น แบบสอบถามในการคัดกรอง (screening questionnaires) จะมีการใช้กันค่อนข้างมาก โดยจะใช้เวลาค่อนข้างสั้น ประมาณ 2-5 นาที เพื่อใช้ในการค้นหาทั่วไปใน primary care providers ตัวอย่างเช่น Beck Depression Inventory (BDI)[14], Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D)[15], และ Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)[16] ซึ่งทั้ง 3 แบบประเมินนี้ได้มีผลการวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงความสามารถที่จะค้นหาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าใน primary care settings ได้ค่อนข้างดี โดยมีความไวและจำเพาะที่จะตรวจพบโรคซึมเศร้ามากน้อย ขึ้นอยู่ที่การเลือกจุดตัดค่าคะแนน (cut-off score)

ตารางที่ 22.4 แบบประเมิน Mood Disorders Questionnaire

Instructions: Please answer each question as best you can. Upon completing this form, you will be able to print your completed form and take it to your health care practitioner.

	Yes	No
1. Has there ever been a period of time when you were not your usual self and....		
you felt so good or so hyper that other people thought you were not your normal self or you were so hyper that you got into trouble?	__	__
you were so irritable that you shouted at people or started fights or arguments?	__	__
you were so irritable that you shouted at people or started fights or arguments?	__	__
you felt much more self-confident than usual?	__	__
you got much less sleep than usual and found you didn't really miss it?	__	__
you were much more talkative or spoke much faster than usual?	__	__
thoughts raced through your head or you couldn't slow your mind down?	__	__
you were so easily distracted by things around you that you had trouble concentrating or staying on track?	__	__
you had much more energy than usual?	__	__
you were much more active or did many more things than usual?	__	__
you were much more social or outgoing than usual, for example, you telephoned friends in the middle of the night?	__	__
you were much more interested in sex than usual?	__	__
you did things that were unusual for you or that other people might have thought were excessive, foolish, or risky?	__	__
spending money got you or your family into trouble?	__	__
2. If you checked YES to more than one of the above, have several of these ever happened during the same period of time?	__	__
3. How much of a problem did any of these cause you-like being unable to work; having family, money or legal troubles; getting into arguments or fights? *Please select one response only.*		
O No Problem **O** Minor Problem **O** Moderate Problem **O** Serious Problem		

19 or higher = bipolar spectrum disorder highly likely

11-18 = moderate probability of bipolar spectrum disorder

6-10 = low probability of bipolar spectrum disorder

<6 = bipolar spectrum disorder very unlikely

จากการศึกษาโดยใช้ meta-analysis ด้วยการศึกษา 18 การศึกษาในการเปรียบเทียบเครื่องมือคัดกรองภาวะซึมเศร้า เพื่อให้ได้ซึ่งความแม่นยำในการใช้ในวินิจฉัยผู้ป่วยที่มารับบริการที่หน่วยบริการปฐมภูมิ (primary care) พบว่า ค่าเฉลี่ยของความไว (sensitivity) เท่ากับร้อยละ 84 และค่าความจำเพาะ (specificity) เท่ากับร้อยละ 72 ผู้วิจัยประมาณว่า ผู้ป่วยที่มารับบริการที่หน่วยบริการปฐมภูมิ 100 ราย สามารถตรวจโดยเครื่องมือว่ามี 31 รายที่ให้ผลคัดกรองเป็นบวก โดยมีเพียง 4 รายที่ป่วยเป็นโรคซึมเศร้า (ความชุกของโรคซึมเศร้าคือร้อยละ 5)

ในปัจจุบันประเทศไทยมีการพัฒนาแบบประเมินเป็นฉบับภาษาไทยเพื่อการวินิจฉัย และประเมินระดับความรุนแรงของโรคซึมเศร้าอยู่หลายฉบับ ดังจะได้ยกตัวอย่างต่อไป

Hamilton Rating Scale for Depression

Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-17) เป็นแบบวัดมาตรฐานที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการประเมินระดับความรุนแรงของอาการซึมเศร้า และติดตามผลการรักษา เนื่องจากมีความแม่นตรง มีความเชื่อมั่นได้สามารถจำแนกระหว่างผู้ที่มีอาการและไม่มีอาการได้ดี รวมทั้งมีความไวในการวัดการเปลี่ยนแปลงอาการ นอกจากนี้ยังมีจำนวนข้อไม่มากและใช้เวลาในการประเมินไม่นานนัก แบบวัดนี้ได้รับการพัฒนาโดยศาสตราจารย์ Hamilton จิตแพทย์ชาวอังกฤษ และรายงานในปี ค.ศ. 1960[17]

มาโนช หล่อตระกูล และคณะ[18] ได้พัฒนาแบบวัด Hamilton Rating Scale for Depression เป็นภาษาไทย และได้รายงานการทดสอบความแม่นตรง และความน่าเชื่อถือได้ของแบบวัดนี้ว่าค่า interrater reliability อยู่ในเกณฑ์ดี (kappa เท่ากับ 0.87) ความแม่นตรงของแบบวัดเมื่อเปรียบเทียบกับ Global Assessment Scale (concurrent validity) อยู่ในเกณฑ์ดี (Spearman's correlation coefficient = -0.8239 [p<0.0001]) ความสอดคล้องภายในเป็นที่น่าพอใจ (standardized Cronbach's coefficient = 0.7380) และจากการวิเคราะห์องค์ประกอบ (factor analysis) ของ HRSD-17 ด้วยวิธีวิเคราะห์องค์ประกอบหลัก โดยให้ค่า eigenvalue มากกว่า 1 และตามด้วย varimax orthogonal rotation พบว่า ข้อคำถามทั้ง 17 ข้อ มี 6 ปัจจัยซึ่งอธิบายความแปรปรวนทั้งหมดได้ร้อยละ 68.9 โดยปัจจัยแรกมีค่า eigenvalue 4.152 ครอบคลุมตัวแปรร้อยละ 24.4 และ ปัจจัยสุดท้ายมีค่า eigenvalue 1.181 ครอบคลุมตัวแปรร้อยละ 6.9 โดยภาพรวมบ่งบอกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีลักษณะเด่นออกไปในลักษณะ anxious-depression (ตารางที่ 22.5)

Depression Inventory Scale

Depression Inventory Scale (DIS)[19] สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในงานวิจัยโรคซึมเศร้าทางคลินิก แต่แบบประเมินต่างๆ ที่ใช้อยู่ก็มีข้อจำกัดในการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติจริงหลายประการ เช่น มีจำนวนข้อประเมินมากเกินไปทำให้ต้องใช้เวลาประเมินมาก มีการประเมินในรายละเอียดของอาการบางอย่างซึ่งอาจไม่ส่งต่อการเปลี่ยนแปลงการรักษา และต้องใช้ผู้ประเมินที่เป็นจิตแพทย์เท่านั้น

Montgomery Asberg Depression Rating Scale

นับแต่ปี ค.ศ. 1979 ซึ่ง Stuart Montgomery และ Marie Asberg[20] ได้ตีพิมพ์บทความเรื่อง "A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change" ในวารสาร British Journal of Psychiatry เพื่อนำเสนอเครื่องมือที่ใช้ประเมินผลการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าด้วยยาแก้ซึมเศร้า (antidepressant) คือ Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ซึ่งเป็นแบบประเมินที่มีความไวและเที่ยงตรงสูงต่อการเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงของอาการโรคซึมเศร้าและมีความน่าเชื่อถือเทียบเท่า HDRS จึงได้มีการนำแบบประเมินนี้มาใช้อย่างแพร่หลายในงานวิจัยโรคซึมเศร้าทางคลินิกระดับนานาชาติ

แบบประเมินภาวะซึมเศร้า MADRS ฉบับภาษาไทยที่ได้พัฒนาโดย รณชัย คงสกนธ์และคณะ[21] ปรากฏมีค่าความถูกต้องในเนื้อหา 0.6-1.0 ซึ่งอยู่ในระดับดีถึงดีมาก ในขณะที่มีค่าความสอดคล้องภายใน 0.4-0.6 เป็น

ตารางที่ 22.5 Hamilton Rating Scale for Depression ฉบับภาษาไทย

1. อารมณ์ซึมเศร้า (เศร้าใจ สิ้นหวัง หมดหนทาง ไร้ค่า)

0 ไม่มี

1 จะบอกภาวะความรู้สึกนี้ ต่อเมื่อถามเท่านั้น

2 บอกภาวะความรู้สึกนี้ออกมาเอง

3 สื่อภาวะความรู้สึกนี้โดยภาษากาย ได้แก่ ทางการแสดงสีหน้า ท่าทาง น้ำเสียง และมักร้องไห้

4 ผู้ป่วยบอกเพียงความรู้สึกนี้อย่างชัดเจน ทั้งการบอกออกมาเองและภาษากาย

2. ความรู้สึกผิด

0 ไม่มี

1 ติเตียนตนเอง รู้สึกตนเองทำให้ผู้อื่นเสียใจ

2 รู้สึกผิด หรือครุ่นคิดถึงความผิดพลาดหรือการก่อกรรมในอดีต

3 ความเจ็บป่วยในปัจจุบันเป็นการลงโทษ มีอาการหลงผิดว่าตนผิด

4 ได้ยินเสียงกล่าวโทษ หรือประณาม และ/หรือ เห็นภาพหลอนที่ข่มขู่คุมคาม

3. การฆ่าตัวตาย

0 ไม่มี

1 รู้สึกชีวิตไร้ค่า

2 คิดว่าตนเองน่าจะตาย หรือความคิดใดๆ เกี่ยวกับการตายที่อาจเกิดขึ้นได้กับตนเอง

3 มีความคิดหรือท่าทีจะฆ่าตัวตาย

4 พยายามที่จะฆ่าตัวตาย (ความพยายามใดๆ ที่รุนแรง ให้คะแนน 4)

4. การนอนไม่หลับในช่วงต้น

0 ไม่มีปัญหาเข้านอนแล้วหลับยาก

1 แจ้งว่านอนหลับยากบางครั้ง ได้แก่ นานกว่า 1/2 ชั่วโมง

2 แจ้งว่านอนหลับยากทุกคืน

5. การนอนไม่หลับในช่วงกลาง

0 ไม่มีปัญหา

1 ผู้ป่วยแจ้งว่ากระสับกระส่ายและนอนหลับไม่สนิทช่วงกลางคืน

2 ตื่นกลางดึก หากมีลุกจากที่นอน ให้คะแนน 2 (ยกเว้นเพื่อปัสสาวะ)

6. การตื่นนอนเช้ากว่าปกติ

0 ไม่มีปัญหา

1 ตื่นแต่เช้ามืด แต่นอนหลับต่อได้

2 นอนต่อไม่หลับอีก หากลุกจากเตียงไปแล้ว

7. การงานและกิจกรรม

0 ไม่มีปัญหา

1 มีความคิดและความรู้สึกว่าตนเองไม่มีสมรรถภาพ อ่อนเปลี้ย หรือหย่อนกำลังที่จะทำกิจกรรมต่างๆ การงาน หรืองานอดิเรก

2 หมดความสนใจในกิจกรรมต่างๆ งานอดิเรก หรืองานประจำ ไม่ว่าจะทราบโดยตรงจากการบอกเล่าของผู้ป่วย หรือทางอ้อมจากการไม่กระตือรือร้น ลังเลใจ และเปลี่ยนใจไปมา (ผู้ป่วยรู้สึกว่าต้องกระตุ้นให้ตนเองทำงาน หรือกิจกรรม)

3 เวลาที่ใช้จริงในการทำกิจกรรมลดลง หรือผลงานลดลง หากอยู่ในโรงพยาบาล ให้คะแนน 3 ถ้าผู้ป่วยใช้เวลาต่ำกว่า 3 ชั่วโมงต่อวันในการทำกิจกรรม (งานของโรงพยาบาลหรืองานอดิเรก) ยกเว้นหน้าที่ประจำวันในโรงพยาบาล

4 หยุดทำงานเพราะการเจ็บป่วยในปัจจุบัน หากอยู่ในโรงพยาบาล ให้คะแนน 4 ถ้าผู้ป่วยไม่ทำกิจกรรมอื่นนอกจากหน้าที่ประจำวันในโรงพยาบาล หรือถ้าผู้ป่วยทำหน้าที่ประจำวันไม่ได้หากไม่มีคนช่วย

8. อาการเชื่องช้า (ความช้าของความคิดและการพูดจา สมาธิบกพร่อง การเคลื่อนไหวลดลง)

0 การพูดจาและความคิดปกติ

1 มีอาการเชื่องช้าเล็กน้อยขณะสัมภาษณ์

2 มีอาการเชื่องช้าชัดเจนขณะสัมภาษณ์

3 สัมภาษณ์ได้อย่างลำบาก

4 อยู่นิ่งเฉยโดยสิ้นเชิง

9. อาการกระวนกระวายทั้งกายและใจ

0 ไม่มี

1 งุ่นง่าน อยู่ไม่สุข

2 เล่นมือ เล่นผม ฯลฯ

3 เดินไปมา นั่งไม่ติดที่

4 บีบมือ กัดเล็บ ดึงผม กัดริมฝีปาก

10. ความวิตกกังวลในจิตใจ

0 ไม่มีปัญหา

1 รู้สึกตึงเครียด และหงุดหงิด

2 กังวลในเรื่องเล็กน้อย

3 การพูดจาหรือสีหน้ามีท่าทีหวั่นกลัว

4 แสดงความหวาดกลัว โดยไม่ต้องถาม

11. ความวิตกกังวลซึ่งแสดงออกทางกาย *อาการร่วมด้านสรีระวิทยาของความวิตกกังวล เช่น*

0	ไม่มี	*ระบบทางเดินอาหาร: ปากแห้ง ลมขึ้น อาหารไม่ย่อย ท้องเสีย ปวดเกร็งท้อง เรอ*
1	เล็กน้อย	*ระบบหัวใจและหลอดเลือด: ใจสั่น ปวดศีรษะ*
2	ปานกลาง	*ระบบหายใจ: หายใจหอบเร็ว ถอนหายใจ*
3	รุนแรง	*ปัสสาวะบ่อย*
4	เสื่อมสมรรถภาพ	*เหงื่อออก*

12. อาการทางกาย ระบบทางเดินอาหาร

0 ไม่มี

1 เบื่ออาหาร แต่รับประทานโดยผู้อื่นไม่ต้องคอยกระตุ้น รู้สึกหน่วงในท้อง

2 รับประทานยากหากไม่มีคนคอยกระตุ้น ขอหรือจำต้องได้ยาระบายหรือยาเกี่ยวกับลำไส้ หรือยาสำหรับอาการของระบบทางเดินอาหาร

13. อาการทางกาย อาการทั่วไป

0 ไม่มี

1 ตึงแขนขา หลังหรือศีรษะ ปวดหลัง ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ หมดแรงและอ่อนเพลีย

2 มีอาการใดๆ ที่ชัดเจน ให้คะแนน 2

3 การพูดจาหรือสีหน้ามีท่าทีหวั่นกลัว

4 แสดงความหวาดกลัว โดยไม่ต้องถาม

14. อาการทางระบบสืบพันธุ์ *อาการเช่น หมดความต้องการทางเพศ ปัญหาด้านประจำเดือน*

0 ไม่มีปัญหา

1 เล็กน้อย

2 ปานกลาง

15. อาการคิดว่าตนป่วยเป็นโรคทางกาย

0 ไม่มี

1 หมกมุ่นในตนเอง (ด้านร่างกาย)

2 หมกมุ่นเรื่องสุขภาพ

3 แจ้งถึงอาการต่างๆ บ่อย เรียกร้องความช่วยเหลือ ฯลฯ

4 มีอาการหลงผิดว่าตนป่วยเป็นโรคทางกาย

16. น้ำหนักลด เลือกข้อ ก. หรือ ข.

ก. เมื่อให้คะแนนโดยอาศัยประวัติ

0 ไม่มีน้ำหนักลด

1 อาจมีน้ำหนักลด ซึ่งเกี่ยวเนื่องกับการเจ็บป่วยครั้งนี้

2 น้ำหนักลดชัดเจน (ตามที่ผู้ป่วยบอก)

3 ไม่ได้ประเมิน

ข. จากการให้คะแนนประจำสัปดาห์โดยจิตแพทย์ประจำหอผู้ป่วย เมื่อชั่งวัดน้ำหนักที่เปลี่ยนไปจริง

0 น้ำหนักลดน้อยกว่า 1 ปอนด์ใน 1 สัปดาห์

1 น้ำหนักลดมากกว่า 1 ปอนด์ใน 1 สัปดาห์

2 น้ำหนักลดมากกว่า 2 ปอนด์ใน 1 สัปดาห์

3 ไม่ได้ประเมิน

17. การหยั่งเห็นถึงความผิดปกติของตนเอง

0 ยอมรับว่ากำลังซึมเศร้า และเจ็บป่วย

1 ยอมรับความเจ็บป่วย แต่โยงสาเหตุกับอาหารที่เลว ดินฟ้าอากาศ การทำงานหนัก ไวรัส การต้องการพักผ่อน ฯลฯ

2 ปฏิเสธความเจ็บป่วยโดยสิ้นเชิง

ส่วนใหญ่ ซึ่งอยู่ในระดับดี แม้ว่าจะมีบางข้อประเมินที่มีค่าความสอดคล้องภายในอยู่ในระดับที่ไม่ดีนัก (0.2-0.3) แต่ค่า Standardized Cronbach's coefficient alpha ของทั้งฉบับสูงถึง 0.8048 แสดงว่าโดยรวมแบบประเมินนี้สามารถนำมาใช้วัดภาวะซึมเศร้าได้เป็นอย่างดี

MADRS ฉบับภาษาไทย มีรายละเอียดดังตารางที่ 22.6

การให้คะแนน จะให้โดยการประเมินลักษณะอาการ และความรุนแรงของอาการ ผู้ประเมินจะต้องให้เป็นค่าลำดับคะแนน (0, 2, 4, 6) หรือระหว่างค่าลำดับคะแนนนั้นก็ได้ (1, 3, 5) ในบางกรณีที่ไม่สามารถประเมินจากผู้ป่วยได้โดยตรง ขอให้ประเมินจากข้อมูลแวดล้อมทางคลินิกอื่นๆ ที่เชื่อถือได้แทนการประเมิน สามารถประเมินโดยใช้ระยะเวลาถี่ห่างเท่าใดก็ได้

HDRS เปรียบเทียบกับ MADRS

เมื่อเปรียบเทียบกับแบบประเมินโรคซึมเศร้าที่ใช้กันอย่างแพร่หลายเช่น HDRS แล้ว เนื้อหาของ HDRS ค่อนข้างให้น้ำหนักเกี่ยวกับการประเมินอาการทางกายและอาการด้านพฤติกรรมค่อนข้างมาก ค่าคะแนนที่ประเมินด้านอาการดังกล่าวมากถึงร้อยละ 50 ของคะแนนรวมของแบบประเมิน[22] ในขณะที่แบบประเมิน MADRS ให้ความสำคัญกับความรู้สึกซึมเศร้าของผู้ป่วยมากกว่า[4] อีกทั้งเนื้อหาในข้อประเมินของ HDRS ไม่ได้จำเพาะเจาะจงกับอาการซึมเศร้าเพียงอย่างเดียว แต่ยังสามารถใช้ประเมินได้ดีในภาวะวิตกกังวลอีกด้วย[23] ซึ่งการนำ HDRS มาใช้เพื่อประเมินความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าอาจไม่สามารถบอกได้ตรงตามความรุนแรงของโรคจริง

ด้วยจำนวนข้อประเมิน 10 ข้อซึ่งไม่มากนัก และเจาะจงกับการประเมินภาวะซึมเศร้า จึงมีการนำแบบประเมิน MADRS มาใช้อย่างกว้างขวาง และพบว่าค่อนข้างไวต่อความเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของภาวะซึมเศร้า[22] เหมาะสมที่จะนำมาใช้ประเมินผลการรักษาโรคซึมเศร้าด้วยยาแก้ซึมเศร้าเป็นอย่างดี แม้ว่ามีบางรายงานพบว่า สามารถประเมิน bulimia nervosa โดยใช้ MADRS ได้ดีใกล้เคียงกับที่ใช้ประเมินภาวะซึมเศร้า[23] แต่ข้อจำกัดของแบบประเมินนี้คือไม่ได้ประเมินในส่วนของอาการ psychomotor[24,25]

ตารางที่ 22.6 MADRS ฉบับภาษาไทย

1. ความซึมเศร้าที่ปรากฏให้เห็น

หมายถึง ความสลดใจ ความเศร้า และ ความสิ้นหวัง (ไม่ได้เป็นเพียงความเบื่อหน่าย ซึ่งเกิดขึ้นเพียงชั่วครั้งชั่วคราว) โดยสะท้อนออกมาเป็นคำพูด การแสดงออกทางสีหน้าและท่าทาง ประเมินจากความรุนแรง และความไม่สามารถที่จะร่าเริงและมีชีวิตชีวา

0 ไม่มีความเศร้า

1

2 ดูเหมือนไม่มีชีวิตชีวา แต่สดชื่นขึ้นได้โดยไม่ลำบาก

3

4 แลดูเศร้า และไม่มีความสุขเกือบตลอดเวลา

5

6 ดูเหมือนมีความทุกข์ตลอดเวลา รู้สึกสิ้นหวังอย่างมาก

2. ความซึมเศร้าที่รายงาน

ปรากฏชัดถึงอารมณ์ที่รู้สึกหดหู่ โดยไม่คำนึงถึงว่าจะแสดงออกมาหรือไม่ รวมถึงความเบื่อหน่าย ความสลดใจ หรือความรู้สึกที่สิ้นหวัง คงไม่มีใครช่วยเหลือได้ ประเมินตาม ความรุนแรง ความถี่ ระยะเวลา และผลกระทบของเหตุการณ์ต่ออารมณ์และความรู้สึก

0 มีความซึมเศร้าเป็นครั้งคราว เหมาะสมกับเหตุการณ์

1

2 รู้สึกซึมเศร้าและเบื่อหน่าย แต่สดชื่นขึ้นได้โดยไม่ยาก

3

4 มีอารมณ์เศร้าและหดหู่ไปทุกเรื่อง แต่อารมณ์ยังเปลี่ยนแปลงตามสิ่งแวดล้อมภายนอก

5

6 มีอารมณ์เศร้าต่อเนื่อง หรือสลดใจอยู่ตลอดเวลาโดยไม่เปลี่ยนแปลงตามเหตุการณ์

3. ความตึงเครียดที่อยู่ภายใน

หมายถึง ความรู้สึกไม่สบาย อึดอัดใจจนบอกไม่ถูก ความพุ่งพล่านภายใน ความตึงเครียด อาจมากจนเป็นความตื่นตระหนกอย่างรุนแรง หวาดกลัว หรือความปวดร้าวภายในจิตใจ

ประเมินตาม ความรุนแรง ความถี่ ระยะเวลา และความต้องการที่จะแสวงหาสิ่งภายนอกเพื่อให้เกิดความมั่นใจ

0 จิตใจสงบ มีเพียงความเครียดภายในชั่วครั้งชั่วคราว

1

2 ความรู้สึกฉุนเฉียว หงุดหงิดในบางครั้ง

3

4 ความรู้สึกตึงเครียดภายในอย่างต่อเนื่อง หรือ ความตื่นตระหนกอย่างรุนแรงเป็นระยะๆ ซึ่งสามารถควบคุมได้ด้วยความยากลำบาก

5

6 ความหวาดกลัวที่ไม่ได้ผ่อนคลายลง หรือ ความปวดร้าว ความตื่นตระหนกอย่างท่วมท้น

4. การนอนหลับที่ลดลง

หมายถึง ระยะเวลาหรือความลึกของการนอนหลับที่ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับการนอนหลับตามปกติของตัวเองเมื่อตอนสบายดี

0 หลับตามปกติ

1

2 หลับได้ยากเล็กน้อย หรือหลับได้สั้นลงเล็กน้อย หลับๆ ตื่นๆ

3

4 การนอนลดลงหรือมีปัญหาไปอย่างน้อย 2 ชม.

5

6 หลับได้น้อยกว่า 2-3 ชม.

5. ความอยากอาหารลดลง

หมายถึง การสูญเสียความอยากอาหาร เมื่อเปรียบเทียบกับตอนสบายดี ประเมินโดย ความเบื่ออาหาร หรือความจำเป็นที่ต้องมีการบังคับให้กินอาหาร

0 ความยากอาหารปกติหรือเพิ่มขึ้น

1

2 ความยากอาหารที่ลดลงเล็กน้อย

3

4 ไม่มีความยากอาหาร รู้สึกอาหารไม่มีรสชาติ

5

6 มีความจำเป็นที่ต้องมีการกระตุ้นให้กินอาหาร

6. ปัญหาในการรวบรวมสมาธิ

หมายถึง ความยากลำบากในการรวบรวมความคิดอย่างมีประสิทธิภาพ ไปจนถึงการขาดสมาธิ

ประเมินตาม ความรุนแรง ความถี่ และระดับของความไม่มีสมาธิ

0 ไม่มีความยุ่งยากในการรวบรวมสมาธิ

1

2 มีความยากลำบากเป็นครั้งคราวในการรวบรวมความคิด

3

4 คงสมาธิ หรือคิดอย่างต่อเนื่องในการอ่าน หรือการสนทนาได้ลำบาก

5

6 ไม่สามารถที่จะอ่านหรือพูดคุยในเรื่องง่ายๆ ความหวาดกลัวที่ไม่ได้ผ่อนคลายลง หรือมีความปวดร้าวตลอดเวลา ความตื่นตระหนกอย่างท่วมท้น

7. ความอ่อนเปลี้ยเพลียแรง

แสดงออกถึงความยากในการริเริ่มทำสิ่งต่างๆ หรือความเชื่องช้าในการทำกิจวัตรประจำวัน

0 เริ่มทำสิ่งต่างๆ ได้โดยไม่ลำบาก ไม่มีความเฉื่อยชา

1

2 มีความยากในการริเริ่มทำกิจกรรม

3

4 มีความยากในการริเริ่มทำการทำกิจวัตรประจำวันที่ง่ายๆ ทำโดยต้องใช้ความพยายาม

5

6 มีความอ่อนเปลี้ยเพลียแรงโดยสิ้นเชิง ไม่สามารถที่จะทำสิ่งต่างๆ โดยปราศจากความช่วยเหลือ

8. การตอบสนองทางอารมณ์ที่ลดลง

หมายถึง รู้สึกถึงการขาดความสนใจในสิ่งรอบตัว หรือกิจกรรมที่เคยสร้างความพึงพอใจในยามปกติ มีการลดลงในความสามารถที่จะโต้ตอบด้วยอารมณ์ที่พอเพียงต่อสถานการณ์หรือบุคคล

0 มีความสนใจปกติต่อสิ่งรอบข้างและผู้คน

1

2 ลดความสามารถที่จะสนุกสนานกับสิ่งที่เคยสนใจตามปกติ

3

4 เสียความสนใจในสิ่งรอบข้าง สูญเสียความรู้สึกต่อเพื่อนและคนคุ้นเคย

5

6 รู้สึกเหมือนอารมณ์หายไปหมด จนไม่สามารถจะโกรธ โศกเศร้า หรือเพลิดเพลิน แม้แต่กับญาติและเพื่อนสนิท

9. ความคิดในด้านลบ

แสดงออกโดยความรู้สึกผิด ต่ำต้อย ตำหนิตนเอง บาป เศร้า และหายนะ

0 ไม่มีความคิดในด้านลบ

1

2 ความคิดวนเวียนเกี่ยวกับความล้มเหลว ตำหนิตนเอง หรือด้อยค่าในตัวเอง

3

4 การกล่าวโทษตนเองตลอดเวลา หรืออย่างชัดแจ้ง แต่ยังคงมีความคิดอย่างมีเหตุผลต่อความรู้สึกผิดหรือบาป มีความคิดในด้านลบเกี่ยวกับอนาคตเพิ่มขึ้น

5

6 คิดหลงผิดเกี่ยวกับความเศร้า ความหายนะ หรือบาปที่ไม่สามารถไถ่ถอนได้ การกล่าวโทษตัวเองที่ไม่เหมาะสม และไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้โดยง่าย

10. ความคิดฆ่าตัวตาย

แสดงถึงความคิดว่าชีวิตไร้ค่าที่จะอยู่ต่อไป มองการตายว่าเป็นสิ่งยอมรับได้ มีความคิดที่จะฆ่าตัวตาย มีการเตรียมการที่จะฆ่าตัวตาย (พฤติกรรมที่พยายามฆ่าตัวตายไม่ควรนำมาใช้ประเมิน)

0 มีความสุขกับการมีชีวิต

1

2 เบื่อหน่ายชีวิต มีความคิดที่จะฆ่าตัวตายชั่วครั้งชั่วคราว

3

4 มีความคิดว่าบางครั้งควรตายดีกว่าอยู่ ความคิดที่จะฆ่าตัวตายเป็นเรื่องธรรมดา มองว่าการฆ่าตัวตายเป็นทางออกที่เหมาะสม แต่ยังไม่ถึงกับมีแผนหรือความตั้งใจที่แน่นอน

5

6 มีการเตรียมพร้อมที่จะฆ่าตัวตาย มีแผนที่ชัดเจนสำหรับการฆ่าตัวตายเมื่อมีโอกาส

เอกสารอ้างอิง

1. Kongsakon R, Bhatanaprabhabhan D. Reliability and validity of young mania rating scale: Thai version. J Med Assoc Thai 2005;88(11):1598-604.
2. Eisen SV, Dill DL, Grob MC. Reliability and validity of a brief patient-report instrument for psychiatric outcome evaluation. Hosp Community Psychiatry 1994;45(3):242-7.
3. มานิต ศรีสุรภานนท์, จำลอง ดิษยวณิช, พริ้มเพรา ดิษยวณิช. เครื่องวัดทางจิตเวช: ข้อควรพิจารณาสำหรับผู้ใช้. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2544;46(2):127-36.
4. Kraemer HC. To increase power in randomized clinical trials without increasing sample size. Psychopharmacol Bull 1991;27(3):217-24.
5. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. Ann Intern Med 1990;113(12):941-8.
6. World Health Organization. Composite International Diagnostic Interview (CIDI), Version 2.1. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
7. Erdman HP, Klein MH, Greist JH, Bass SM, Bires JK, Machtinger PE. A comparison of the Diagnostic Interview Schedule and clinical diagnosis. Am J Psychiatry 1987;144(11):1477-80.
8. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry 1978;133:429-35.
9. Beigel A, Murphy D, Bunney W. The manic-state rating scale: Scale construction, reliability and validity. Arch Gen Psychiatry 1971;25:256-62.
10. Petterson U, Fyro B, Sedvall G. A new scale for the longitudinal rating of manic states. Acta Psychiatr Scand 1973;49(3): 248-56.
11. Bech P, Bolwig TG, Kramp P, Rafaelsen OJ. The Bech-Rafaelsen Mania Scale and the Hamilton Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1979;59(4):420-30.

12. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, Jr., et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. Am J Psychiatry 2000;157(11): 1873-5.

13. Nassir Ghaemi S, Miller CJ, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. J Affect Disord 2005;84(2-3):273-7.

14. Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. Psychol Rep 1974;34(3):1184-6.

15. Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Meas 1977;1:385-401.

16. Zung WW. A Self-Rating Depression Scale. Arch Gen Psychiatry 1965;12:63-70.

17. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.

18. Lortrakul M, Sukanich P. The reliability and validity of Thai version of Hamilton Rating Scale for depression. J Psychiatr Assoc Thailand 1996;41(4);235-6.

19. Lotrakul M, Sukanich P. Development of the Thai Depression Inventory. J Med Assoc Thai 1999;82(12):1200-7.

20. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979;134:382-9.

21. Kongsakon R, Zartrungpak S, Rotjananirunkit A, Buranapichet U. The reliability and validity of Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) Thai version. J Psychiatr Assoc Thailand 2003;48(4):211-9.

22. Linden M, Borchelt M, Barnow S, Geiselmann B. The impact of somatic morbidity on the Hamilton Depression Rating Scale in the very old. Acta Psychiatr Scand 1995;92(2):150-4.

23. Riskind JH, Beck AT, Brown G, Steer RA. Taking the measure of anxiety and depression. Validity of the reconstructed Hamilton scales. J Nerv Ment Dis 1987;175(8):474-9.

24. Cooper PJ, Fairburn CG. The depressive symptoms of bulimia nervosa. Br J Psychiatry 1986;148:268-74.

25. Demyttenaere K, De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. Psychother Psychosom 2003;72(2):61-70.

ส่วนที่ 5

ภาคผนวก

บทที่ 23

จิตเภสัชวิทยาของยาที่ใช้ ในการรักษา Bipolar disorder

สรยุทธ วาสิกนานนท์

- บทนำ
- ลิเทียม
- Divalproex (Valproate)
- Carbamazepine
- Olanzapine
- Risperidone
- Quetiapine
- Ziprasidone
- Aripiprazole
- Lamotrigine
- Chlorpromazine
- บทสรุป

จิตเภสัชวิทยาของยาที่ใช้ในการรักษา Bipolar disorder

บทนำ

bipolar disorders เป็นโรคเรื้อรังที่เกิดการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ได้บ่อย และเป็นการเจ็บป่วยตลอดชีวิตสำหรับผู้ป่วย[1] ภาวะอารมณ์ที่ผิดปกติเป็นช่วงๆ อาจเป็นลักษณะ mania, hypomania, depressive, หรือ mixed episode ในปัจจุบันการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute treatment) ด้วยยา ยังเป็นวิธีการหลักในการรักษา bipolar disorders ยาที่ใช้รักษาจะต้องมีคุณสมบัติสามารถสงบอาการในช่วงภาวะอารมณ์ที่ผิดปกติ และ/หรือสามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะอารมณ์ที่ผิดปกติหรือช่วยให้อัตราการกลับเป็นซ้ำลดลงในการรักษาระยะยาว (long-term treatment หรือ maintenance treatment) จนถึงปี ค.ศ. 2005 มียาหลายตัวที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับให้ใช้สำหรับการรักษา bipolar disorders จากตารางที่ 23.1 จะเห็นว่ากว่า 30 ปีก่อนสหัศวรรษนี้ องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับยาสำหรับการรักษา bipolar disorders เพียง 3 ตัวคือ ลิเทียม (lithium) chlorpromazine และ divalproex แต่ในเพียงระยะ เวลา 5-6 ปีหลังนี้ ได้มีการศึกษาผลของยาเพื่อรักษา bipolar disorders อย่างกว้างขวาง จนองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับยาเพิ่มขึ้นอีกถึง 8 ตัว ซึ่งยาแต่ละตัวมีเงื่อนไขการยอมในการรักษาสำหรับช่วงภาวะอารมณ์ที่ผิดปกติหรือการรักษาระยะยาวที่ไม่เหมือนกัน ซึ่งในบทความนี้จะเป็นการทบทวนข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) เภสัชพลวัต (pharmacodynamics) อาการไม่พึงประสงค์ (adverse reactions) และปฏิกิริยาระหว่างกันของยาแต่ละตัว (drug interaction)

ตารางที่ 23.1 ยาที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับการรักษาโรค bipolar disorder[2]

Manic episode		การรักษาระยะยาว		Major depressive episode	
ปี ค.ศ.	ยา	ปี ค.ศ.	ยา	ปี ค.ศ.	ยา
1970	ลิเทียม	1974	ลิเทียม	2003	Olanzapine-fluoxetine combination
1973	Chlorpromazine	2003	Lamotrigine		
1994	Divalproex	2004	Olanzapine		
2000	Olanzapine	2005	Aripiprazole		
2003	Risperidone				
2004	Quetiapine				
2004	Ziprasidone				
2004	Aripiprazole				
2004	Carbamazepine				

ลิเทียม

ลิเทียมเป็นยาที่มีประวัติการใช้รักษามานานกว่า 50 ปี โดย John Cade ซึ่งเป็นจิตแพทย์ชาวออสเตรเลีย ได้รายงานครั้งแรกถึงผลการต้านอาการ mania ของลิเทียมตั้งแต่ปี ค.ศ. 1949[3] กลุ่มผู้เชี่ยวชาญในสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน (American Psychiatric Association) ได้เสนอแนวทางการรักษา (practice guideline) ผู้ป่วย bipolar disorders ฉบับที่ 2 ปี ค.ศ. 2004[4] โดยแนะนำให้ใช้ลิเทียมหรือ valproate หรือยารักษาโรคจิตตัวใดตัวหนึ่งในการรักษาช่วงภาวะ mania ที่ไม่รุนแรงมากเป็นแนวทางแรกของการรักษา (first-line treatment) แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงหรืออยู่ในภาวะ mixed episode การให้ยารักษาโรคจิตร่วมกับลิเทียมหรือ valproate อาจให้ผลการรักษาดีกว่าการใช้ยาตัวเดียว

ประสิทธิภาพของยา

ประสิทธิภาพของลิเทียมต่อการรักษาช่วงภาวะ mania จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของลิเทียมกับยาหลอก (placebo) พบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพการรักษาภาวะ mania ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ[5-7] เช่นเดียวกับการศึกษาแบบ meta-analysis โดย Poolsup และคณะ[8] ก็พบว่าผู้ป่วยในภาวะ mania ที่รักษาด้วยลิเทียมมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วยภาวะ mania ประมาณร้อยละ 70 จะมีอาการลดลงจากการรักษาด้วยลิเทียม[4] ในขณะที่ Swann และคณะ[9] พบว่าผู้ป่วยภาวะ mania ที่มีประวัติการกลับเป็นซ้ำหลายครั้ง (เคยมี manic episode มากกว่า 11 ครั้ง หรือเคยมี major depressive episode มากกว่า 4 ครั้ง) จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียมลดลงจนไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก

ทางด้านประสิทธิภาพของลิเทียมต่อการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ตามแนวทางการรักษาโดยสมาคมจิตแพทย์อเมริกันยังคงแนะนำการใช้ลิเทียมสำหรับการรักษาระยะยาว Geddes JR และคณะ[10] ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าลิเทียมสามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำทั้ง manic episode และ major depressive episode ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (relative risk [RR]=0.65, 95%CI=0.50-0.84) โดยป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ manic episode ได้ดีกว่า (RR=0.62, 95%CI=0.40-0.95) major depressive episode (RR=0.72, 95%CI=0.49-1.07) นอกจากนี้การรักษาด้วยลิเทียมในระยะยาวยังมีผลต่อลดความเสี่ยงของการฆ่าตัวตายและการพยายามฆ่าตัวตายในผู้ป่วย bipolar disorders[11,12] โดยสามารถลดความเสี่ยงลงได้ถึงกว่า 8 เท่า[13] แต่การหยุดยาลิเทียมทันทีหลังได้รับการรักษาระยะยาวจะพบอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงทั้ง manic episode และ major depressive episode[14] ซึ่งจากการศึกษาของ Mander และคณะ[15] พบอัตราการกลับเป็นซ้ำในเวลา 13-19 วันในผู้ป่วยถึงร้อยละ 50 หลังหยุดลิเทียมทันที เช่นเดียวกับ Tondo และคณะ[12] ที่พบว่าช่วงระยะเวลาหลังหยุดให้ลิเทียมจะมีความเสี่ยงต่อพฤติกรรมของการฆ่าตัวตายที่สูงขึ้น การหยุดยาจึงควรค่อยๆ ลดยาลงช้าๆ ในเวลาหลายสัปดาห์[14] ขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาให้ดูรายละเอียดตามตารางที่ 23.2

เภสัชจลนศาสตร์

ลิเทียมถูกดูดซึมได้ได้ดีในระบบทางเดินอาหาร ความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดในเวลา 1-1.5 ชั่วโมงหลังกินยา[14] ยานี้เกือบทั้งหมดจะถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตโดยไม่ผ่านกระบวนการเมตบอลิซึม[16] ค่ากึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life) จะประมาณ 18-24 ชั่วโมง[14] เมื่อให้ยาต่อเนื่องระดับความเข้มข้นของยาจะเข้าสู่ภาวะคงที่ (steady sate) ในเวลา 4-5 วัน[16] คนที่อ้วนจะมีอัตราการกำจัดยาสูงขึ้นได้ถึงร้อยละ 50 ของคนที่มีน้ำหนักตัวปกติ[14]

เภสัชพลวัต

ในปัจจุบันกลไกการออกฤทธิ์ของลิเทียมต่อ bipolar disorders ยังไม่ทราบแน่ชัด มีรายงานการศึกษาพบว่า การทำงานผิดปกติของ Na, K-ATPase pump ที่ผนังเซลล์ประสาทในผู้ป่วย bipolar disorder ซึ่งทำให้การคงสภาพความแตกต่างของ membrane potential ผิดปกติไป ในขณะที่ลิเทียมสามารถผ่านเข้า-ออกเซลล์ได้ในหลายวิธี จึงอาจมีบทบาทในการช่วยปรับสภาพการทำงานของผนังเซลล์ (stabilize membrane function) ให้ปกติ[14] และ/หรือ ลิเทียมอาจมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่าน

ตารางที่ 23.2 ขนาดยาที่ใช้รักษา bipolar disorders

ยา	ใช้รักษา	ขนาดยา (มก.ต่อวัน)	ความเข้มข้นของยาในพลาสมา	ระยะเวลาที่ให้ผล (วัน)
ลิเทียม[14]	manic episode	1,200-1,800	0.8-1.2 mEq/L	7-21
ลิเทียม[14]	maintenance	900-1,200	0.6-1.0 mEq/L	
Divalproex[17-19]	manic episode	750-3,000	50-125 μg/ml	5-15
Carbamazepine[18]	manic episode	400-1,600	4-12 μg/ml	4-12
Olanzapine[20-22]	manic episode	5-20		7
Olanzapine[23]	maintenance	5-20		
Olanzapine+fluoxetine[24]	bipolar depression	OLZ 6-12 +FLU 25-50		7
Risperidone[25,26]	manic episode	1-6		3-7
Quetiapine[27]	manic episode	600		4
Quetiapine[28]	bipolar depression	300		22
Ziprasidone[29]	manic episode	80-160		2
Aripiprazole[30,31]	manic episode	15-30		4
Lamotrigine[32]	manic episode	100		28
Lamotrigine[33]	bipolar depression	50-200		21
Lamotrigine[34]	maintenance	100-400		

secondary messenger ภายในเซลล์[14,16] พบว่า การให้ลิเทียมติดต่อกันนานจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง G proteins ซึ่งเป็นตัวกลางเชื่อมการสื่อสารจาก receptors เข้าสู่ภายในเซลล์[14] นอกจากนี้ยังมีสมมติฐาน "inositol-depletion hypothesis" ที่อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของลิเทียมในการรักษา bipolar disorders ว่าลิเทียมจะทำหน้าที่ยับยั้งเอ็นไซม์ที่เปลี่ยน inositol phosphates เป็น inositol อิสระ ทำให้ปริมาณ inositol อิสระในเซลล์สมองลดลง เป็นผลให้กระบวนการ signal transduction ที่ต้องอาศัย inositol ทำงานลดลงด้วย[35] ซึ่งกระบวนการที่ทำให้ inositol ลดลงอาจไม่ใช่เกิดจากการยับยั้งเอ็นไซม์ inositol monophosphatase ที่ทำให้ myo-inositol ในเซลล์ลดลงเพียงวิธีเดียว แต่อาจเกิดจากการยับยั้งการ uptake ของ myo-inositol เข้าสู่เซลล์ที่ต้องอาศัย sodium/myo-inositol cotransport (SMIT) ซึ่งในห้องทดลองพบว่าการให้ลิเทียมรวมทั้ง valproate และ carbamaepine เป็นเวลานานจะเกิด downregulation ของ SMIT ลงอย่างมาก[36] Willmroth และคณะ[37] ได้ศึกษาผู้ป่วย bipolar disorders ที่ได้รับลิเทียมกับที่ได้รับ valproate กับผู้ป่วย bipolar disorders ที่ไม่ได้รับยา และกลุ่มคนปกติที่ไม่ได้รับยาพบว่า กลุ่มผู้ป่วย bipolar I disorder ที่ไม่ได้รับยา (ไม่รวม bipolar II disorder) จะมี SMIT mRNA สูงกว่ากลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมจะมี SMIT mRNA ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ยาและกลุ่มคนปกติ ผู้ป่วย bipolar I disorder ที่ได้รับ valproate จะมี SMIT mRNA ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย bipolar I disorder ที่ไม่ได้ยาและไม่แตกต่างจากของกลุ่มคนปกติ

อาการไม่พึงประสงค์

ลิเทียมทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้หลายระบบในร่างกาย (ตารางที่ 23.3) ผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมร้อยละ 20 ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ แต่มีเพียงร้อยละ 30 ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความสำคัญ[14] อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้แต่ไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย กินน้ำบ่อย ปัสสาวะมาก น้ำหนักตัวขึ้น เกิดสิว ผื่นแพ้ ผมร่วง มือสั่น มีปัญหาด้านความจำ คอหอยพอก ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypothyroidism) เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 23.3 อาการไม่พึงประสงค์ของลิเทียม[14]

Neurological:	*Non-toxic:* Dysphoria, slow reaction time, memory difficulties, postural tremor, occasional extrapyramidal, peripheral neuropathy, lowered seizure threshold *Toxic:* Course tremor, dysarthria, ataxia, neuromuscular irritability, seizure, coma, death
Endocrine:	Hypothyroidism, goiter, hyperparathyroidism
Cardiovascular:	Benign T-wave change, sinus node dysfunction
Renal:	Concentrating defect, nephrogenic diabetes inspidus, reduced glomerular filtration rate, nephritic syndrome, renal tubular acidosis
Dematological:	Acne, hair loss, psoriasis, rash
Gastrointestinal:	Appetite loss, nausea, vomiting, diarrhea
Miscellaneous:	Weight gain, fluid retention

(leukocytosis) และความบกพร่องทางเพศ (sexual dysfunction) เป็นต้น[14,17]

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน อาจช่วยลดอาการได้โดยให้ผู้ป่วยกินยาแบ่งเป็นหลายมื้อพร้อมอาหาร[17,18] อาการมือสั่นอาจช่วยลดอาการได้โดยให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการดื่มกาแฟ หรือให้ยา propranolol ร่วมด้วย[14,17] ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำอาจเกิดขึ้นชั่วคราวในระยะแรกของการรักษา แต่มีผู้ป่วยร้อยละ 4 ที่เกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำที่มีอาการทางคลินิกเมื่อได้ลิเทียมระยะยาว ซึ่งรักษาโดยให้ยา levothyroxine เสริม[14] ผู้ป่วยในภาวะภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำที่แม้ไม่มีอาการทางคลินิก (subclinical) ก็มีความเสี่ยงที่จะเกิดเป็นภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำที่มีอาการทางคลินิกภายหลัง จึงควรได้รับยา thyroid hormone ร่วมด้วย[14] อาการปัสสาวะมาก (polyuria) (มากกว่า 3 ลิตรต่อวัน) อาจรบกวนชีวิตประจำวันและการนอนของผู้ป่วย[14] จากการศึกษาของ Movig และคณะ[38] พบว่าร้อยละ 37 ของผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมโดยมีปัจจัยเสี่ยงการเกิดอาการนี้คือการได้รับยาในกลุ่ม SSRIs ร่วมกับลิเทียม อาการไม่พึงประสงค์นี้อาจลดลงได้โดยการลดขนาดยาลิเทียมให้ต่ำที่สุดที่เพียงพอสำหรับการรักษา[14] การให้ลิเทียมวันละมื้อจะทำให้ปริมาณปัสสาวะของผู้ป่วยลดลง[39] การให้ยาขับปัสสาวะ เช่น amiloride 10-20 มก.ต่อวันร่วมด้วย จะสามารถช่วยลดอาการปัสสาวะมากได้[14,40]

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิต ได้แก่ ภาวะเป็นพิษจากลิเทียม ผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาเท่ากับหรือสูงกว่า 1.5 mEq/L จะมีอาการพิษจากลิเทียม โดยมีรายละเอียดของอาการตามตารางที่ 23.4 โดยผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงกว่า 2.5 mEq/L อาจถึงขั้นเสียชีวิต ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเป็นพิษจากลิเทียมคือ การกินยาเกินขนาด การกำจัดยาทางไตน้อยลงจากโรคของไต หรือจากปฏิกริยาระหว่างกันของยา การกินอาหารที่มีโซเดียมต่ำ ภาวะขาดน้ำ (dehydration)[14] การดูแลและรักษาผู้ป่วยในภาวะเป็นพิษจากลิเทียมคือการหยุดให้ลิเทียมทันที ในกรณีที่กินยาเกินขนาดจำเป็นต้องล้างท้อง การให้ activated charcoal ไม่ค่อยได้ประโยชน์ การให้ polystyrene sulfonate (Kayexalate) ซึ่งเป็นสารจับ cation อาจช่วยได้ในขนาดที่เป็นพิษในระดับน้อยถึงปานกลาง และยังมีการทำงานของไตปกติ การแก้ภาวะขาดน้ำโดยให้ปริมาณน้ำทางหลอดเลือดดำที่เพียงพอและการดูแลอีเลคโตรไลท์ที่สมดุลก็อาจเพียงพอ[14] ส่วนในรายที่เป็นพิษในระดับรุนแรง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาเท่ากับหรือสูงกว่า 3.5 mEq/L จำเป็นต้องรักษาด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) ด้วย[14,41] นอกจากนี้ผู้ป่วยหญิงที่ได้ลิเทียมในระหว่างตั้งครรภ์จะพบความผิดปกติแต่กำเนิดของทารกชนิด Ebstein's abnomaly ในอัตรา 1 ต่อ 1,000 ราย (ร้อยละ 0.1)[42] ซึ่งเป็นความเสี่ยงสูงเป็น 20 เท่า

ตารางที่ 23.4 อาการและอาการแสดงของพิษจากลิเทียม[18]

Mild to moderate intoxication (lithium level = 1.5-2.0 mEq/L)
Vomiting, abdominal pain, dryness of mouth, ataxia, dizziness, slurred speech, nystagmus, lathergy or excitement, muscle weakness

Moderate to severe intoxication (lithium level = 2.0-2.5 mEq/L)
Anorexia, persistent nausea and vomiting, blurred vision, muscle fasciculations, clonic limb movements, hyperactive deep tendon reflexes, choreoathetoid movements, convulsion, delirium, syncope, EEG changes, stupor, coma circulatory failure

Severe intoxication (lithium level >2.5 mEq/L)
Generalized convulsion, oliguria and renal failure, death

ของประชากรทั่วไป

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

การให้ลิเทียมร่วมกับยาอื่นอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (ตารางที่ 23.5) โดยอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของลิเทียมในพลาสมา หรืออาจเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้น ซึ่งผู้รักษาจำเป็นต้องติดตามระดับความเข้มข้นของลิเทียมในพลาสมาให้อยู่ในระดับการรักษา (therapeutic level) และสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

Divalproex (Valproate)

divalproex เป็นยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับให้ใช้สำหรับการรักษา bipolar disorders, manic episode และเป็นยาที่จัดเป็นยาแนวทางแรกของการรักษา manic episode เช่นเดียวกับลิเทียมแต่ในกรณีที่เป็น mixed episode นั้น valproate อาจให้ผลการรักษาดีกว่าลิเทียม[4] ขนาดของยาที่ใช้ในการรักษา ให้ดูรายละเอียดตามตารางที่ 23.2 valproate ที่จำหน่ายในประเทศสหรัฐฯ มี 5 รูปแบบคือ valproic acid, sodium valproate, divalproex sodium, divalproex sodium extended-release tablet และ divalproex sodium sprinkle capsule ซึ่ง valproic acid, sodium valproate และ divalproex sodium extended-release เป็นยาที่ไม่เทียบเท่าทางชีวภาพ (bio-equivalence) ซึ่งไม่สามารถเปลี่ยนทดแทนกลับไปมา (interchangable) ได้[16]

ประสิทธิภาพของยา

จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) โดย Pope และคณะ[43] เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ valproate กับยาหลอกในการรักษาช่วงภาวะ mania พบว่า valproate มีประสิทธิภาพเหนือยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และสามารถพบอาการ mania ดีขึ้นได้ตั้งแต่ 1-4 วันหลังผู้ป่วยได้รับยาจนมีระดับระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาอยู่ในระดับการรักษา จากการศึกษาแบบ meta-analysis โดย Macritchie และคณะ[44] พบว่า valproate ให้ผลการรักษาภาวะ mania ได้ดีกว่ายาหลอก และไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับลิเทียมหรือ carbamazepine เช่นเดียวกับจากการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้าน (double-blind) และมีกลุ่มควบคุมของ Freeman และคณะ[45] เปรียบประสิทธิภาพของ valproate กับลิเทียมในการรักษาช่วงภาวะ mania พบว่ายาทั้งสองตัวต่างมีประสิทธิภาพในการรักษา โดยในภาพรวมลิเทียมจะดีกว่า valproate เล็กน้อย ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีคะแนนซึมเศร้าก่อนการรักษาร่วมด้วยจะตอบสนองกับ valproate ได้ดีกว่า ซึ่งแสดงว่า valproate อาจให้ผลการรักษา mixed episode ได้ดีกว่าลิเทียม

ทางด้านประสิทธิภาพของ valproate ในการรักษาระยะยาว Bowden และคณะ[46] ได้ศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระยะยาวด้วย divalproex เทียบกับลิเทียมและเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยภาวะ mixed state ชนิด dysphoric mania พบว่าอัตราการหยุดยาก่อนกำหนด (premature discon-

ตารางที่ 23.5 ปฏิกิริยาระหว่างกันของยาลิเทียมเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น[17]

ยาขับปัสสาวะ โดยเฉพาะ thiazides, angiotensin-converting enzyme inhibitors
- สามารถเพิ่มระดับความเข้มข้นของลิเทียมในพลาสมา

Acetazolamide, ยาในกลุ่ม xantine (theophylline, aminophylline), manitol, alkalizing agents
- สามารถลดระดับความเข้มข้นของลิเทียมในพลาสมา

Methyldopa, cabamazepine, phenytoin, metronidazole, calcium channel blockers
- สามารถทำให้เกิดเป็นพิษจากลิเทียมได้มากขึ้น

Acetazolamide, ยาในกลุ่ม xantine (theophylline, aminophylline), manitol, alkalizing agents
- สามารถลดระดับความเข้มข้นของลิเทียมในพลาสมา

Valproate
- ทำให้เกิดอาการมือสั่น และน้ำหนักตัวเพิ่มได้มากขึ้น

Non-steroidal anti-inframmatory agents, selective Cox-2 inhibitors
- สามารถเพิ่มระดับความเข้มข้นของลิเทียมในพลาสมา

SSRIs
- เพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดอาการ dizziness, confusion, diarrhea, agitation, tremor

Haloperidol
- มีรายงานว่าทำให้เกิด encephalopathic syndrome ซึ่งเหมือนกับ neuroleptic malignant syndrome

tinuation) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ลิเทียมสูงกว่า divalproex และสูงกว่ายาหลอก (ร้อยละ 23.2, 17.1, และ 4.8 ตามลำดับ) และ divalproex ดีกว่าลิเทียมในการป้องกันการเกิด major depressive episode ครั้งต่อไปได้นานกว่าลิเทียมเช่นเดียวกับการศึกษาของ Gyulai และคณะ[47] ที่ทำการศึกษาระยะยาวในหลายสถาบัน (multicenter) แบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม ก็พบว่าการให้ divalproex ระยะยาวสามารถลดความเสี่ยงที่จะเกิด major depressive episode ซ้ำในผู้ป่วย bipolar disorder แต่อย่างไรก็ตาม จนถึงปัจจุบันองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ยังไม่ได้ให้การยอมรับการใช้ valproate และ divalproex สำหรับการรักษาระยะยาวในผู้ป่วย bipolar disorder

เภสัชจลนศาสตร์

valproate เป็นยาที่ถูกดูดซึมได้ดีทางระบบทางเดินอาหาร ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูง สุดในเวลา 3-4 ชั่วโมง[19] แต่การดูดซึมจะช้าลงเมื่อให้กินยาพร้อมอาหาร[16] โดยมีค่ากึ่งชีวิตของการกำจัดยาจากร่างกายจะประมาณ 10-16 ชั่วโมง[16,19] ยานี้จะถูก metabolized ที่ตับด้วยกระบวนการ mitochondrial beta hydroxylation ได้ 3-OH-valproate, 3-oxo-valroate และ 2-en-valproate ซึ่งจะถูก metabolized ต่อโดยใช้ cytochrome P450 เป็น 4-en และ 2,4-en valproate ซึ่งเป็นสารที่เป็นพิษก่อนที่จะผ่านกระบวนการ glucuronidation ให้เป็นเป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ต่อไป[16] เฉพาะสาร 2-en valproate เท่านั้นที่เป็นสารออกฤทธิ์[16] valproate ในพลาสมาจะจับกับโปรตีนได้มาก โดยทั่วไปถือว่าระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่ 45-50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร การจับตัวต่อโปรตีนยังไม่อิ่มตัวทำให้ต้องมีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่สูงขึ้นกว่าระดับดังกล่าวเพื่อให้เกิดส่วนยาอิสระ (unbound form) จึงสามารถผ่าน blood-brain barrier เข้าสู่สมองได้[19] นอกจากนี้ส่วนของ valproate ที่จับกับโปรตีนจะมีสัดส่วนเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่กินอาหารที่มีไขมันต่ำ และจะเพิ่มขึ้นในผู้ที่กินอาหารไขมันสูง[16] ความสำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์จึงอยู่ที่การให้มีระดับความเข้มข้นของ valproate ในพลาสมาสูงพอที่จะเกิดส่วนยาอิสระและการให้ส่วนยาอิสระถูก

เปลี่ยนเป็น 2-en-valproate คงสภาพได้นานพอที่จะเข้าสู่สมองได้ ก่อนถูกเปลี่ยนเป็น 4-en และ 2,4-en valproate ซึ่งเป็นสารที่เป็นพิษและก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นการให้ valproate ร่วมกับยาที่กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์[16]

เภสัชพลวัต

กลไกการออกฤทธิ์ของ valproate ที่มีผลกันชักและการทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizer) ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด และไม่จำเป็นต้องเป็นกลไกเดียวกัน[19] valproate จะเสริมการทำงานของระบบ GABA ในสมองโดยทั้งเพิ่มการสร้าง ลดการทำลายและเสริมการปลดปล่อย GABA จาก presynaptic neuron[19] valproate ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง voltage sensitive sodium channels ระบบ secondary messenger ภายในเซลล์และช่วยปกป้องเซลล์ประสาท (neuroprotection)[19] ซึ่งคุณสมบัติ antikindling และการปกป้องเซลล์ประสาทอาจเป็นปัจจัยเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ต้านภาวะ mania[16] valproate สามารถออกฤทธิ์ (เช่นเดียวกับลิเทียม) ยับยั้งการทำงานที่ NMDA receptor เมื่อมี glutamate มาจับ[48] และยังออกฤทธิ์ modulation ที่ non-NMDA receptor ทำให้ลด excitatory synaptic activity[49] นอกจากนี้ valproate ยังสามารถทำให้เกิด downregulation ของ sodium/myo-inositol cotransport (SMIT) ในผู้ป่วย bipolar I disorder ได้เช่นเดียวกับลิเทียม[36,37]

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจาก valproate (ตารางที่ 23.6) อาการคลื่นไส้พบได้บ่อยโดยเฉพาะในเดือนแรกของการรักษาหรือเมื่อมีการเพิ่มขนาดยาขึ้นเร็ว[18] การให้ยาชนิดออกฤทธิ์ช้า เช่น extended release จะช่วยลดอาการลงได้[19] อาการผมร่วงพบได้ในผู้ป่วยร้อยละ 5-10[18] ซึ่งอาจดีขึ้นโดยการให้วิตามินรวมและสารอาหารเสริมที่มีธาตุสังกะสีและ selenium ร่วมด้วย[17-19] น้ำหนักตัวเพิ่มพบได้บ่อยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้การรักษาระยะยาว[18] ซึ่งการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายจะช่วยลดปัญหาลง[19] อาการสั่น (tremor) ซึ่งสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา อาจช่วยลดอาการได้โดยให้ยาชนิดออกฤทธิ์ช้า เช่น extended release หรือให้ยากลุ่ม beta blockers หรือ benzodiazepines หรือ gabapentin เสริม[18,19] valproate อาจทำให้เกิดความผิดปกติของประจำเดือนในผู้ป่วยหญิง O'Donovan และคณะ[50] ซึ่งได้ศึกษาอัตราการเกิดความผิดปกติของประจำเดือน ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ได้รับยา valproate เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาและเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคจิตเวช พบอัตราการเกิดความผิดปกติของประจำเดือนในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ได้ valproate สูงถึงร้อยละ 47 ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ valproate พบร้อยละ 13 และไม่พบในผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคจิตเวช ซึ่งประจำเดือนสามารถกลับมาปกติได้หลังหยุดยา[19]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่มีความรุนแรง เช่น hepatotoxicity พบได้ในอัตรา 1 ต่อ 118,000 ในผู้ใหญ่ เช่นเดียวกับ pancreatitis ที่อาจพบได้ในอัตราร้อยละ 0.0008[19] thrombocytopenia มักพบในผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงมากกว่า 110 ไมโครกรัมต่อมล. ในผู้หญิงและสูงกว่า 135 ไมโครกรัมต่อมล.ในผู้ชายโดยวิธีรักษาคือการลดขนาดยาลงให้เพียงพอสามารถคุมอาการได้[19] การใช้ valproate ในผู้ป่วยหญิงระหว่างการตั้งครรภ์สัมพันธ์กับความผิดปกติแต่

ตารางที่ 23.6 อาการไม่พึงประสงค์ของ valproate[18]

Common:	Gastrointestinal irritation, nausea, sedation, tremor, weight gain, hair loss
Uncommon:	Vomiting, diarrhea, ataxia, dysarthria, persistent elevation of hepatic transaminases
Rare:	Fetal hepatotoxicity, reversible thrombocytopenia, platelet dysfunction, coagulation disturbance, edema, hemorrhagic pancreatitis, agranolocytosis, encephalopathy and coma, respiratory muscle weakness and respiratory failure

กำเนิดในลูกได้ร้อยละ 5.9 ถึง 11[51-53] ความผิดปกติที่พบบ่อยชนิด neural tube defect รวมถึง spina bifida ในทารกพบได้ร้อยละ 1 ถึง 5[51,54,55] จึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์โดยเฉพาะในช่วง 3 เดือนแรก[51]

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

valproate มักถูกใช้ร่วมกับยาอื่นโดยเฉพาะลิเทียม carbamazepine และยารักษาโรคจิตในการรักษา bipolar disorders และอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาได้หลายอย่าง (รายละเอียดตามตารางที่ 23.7) การให้ valproate ร่วมกับลิเทียมอาจทำให้เกิดอาการสั่น ซึ่งสามารถรักษาด้วยการให้ยา beta blockers[18] การให้ valproate ร่วมกับยารักษาโรคจิตที่ออกฤทธิ์เป็น dopamine receptor antagonists จะเพิ่มความรุนแรงของอาการข้างเคียงชนิด extrapyramidal effects[18] การให้ valproate ร่วมกับ carbamazepine จะทำให้ระดับความเข้มข้นของ valproate ในพลาสมาลดลง[17,18] และถ้าใช้ร่วมกันในผู้ป่วยหญิงที่ตั้งครรภ์จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดในลูกสูงขึ้น[56] แอสไพริน (aspirin) อาจยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของ valproate ทำให้ระดับความเข้มข้นของ valproate ในพลาสมาสูงขึ้น[17] ซึ่งอาจเกิดขึ้นเช่นเดียวกันเมื่อใช้ valproate ร่วมกับ chlorpromazine, fluoxetine, fluvoxamine, topiramate, cimetidine, erythromycin และ ibuprofen[17] ในขณะที่ระดับความเข้มข้นในพลาสมาของ carbamazepine, lamotrigine, diazepam, amitriptyline, nortriptyline, phenobarbital จะสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ valproate[18] โดยเฉพาะ lamotrigine จากการศึกษาของ Gidal และคณะ[57] พบว่า valproate เพียงขนาดยา 250-500 มก. จะลดอัตราการกำจัด lamotringine ที่ใช้ร่วมกันลงถึงร้อยละ 50.3-52.8 ดังนั้นจึงจำเป็นต้องลดขนาดยา lamotrigine ลงครึ่งหนึ่งเมื่อใช้ร่วมกับ valproate[17]

Carbamazepine

carbamazepine ในรูปแบบที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ได้ให้การยอมรับในการรักษาภาวะ mania คือชนิด extended release carbamazepine[58] และเป็นยาที่กลุ่มผู้เชี่ยวชาญในสมาคมจิตแพทย์อเมริกันได้เสนอในแนวทางการรักษา bipolar disorders โดยแนะนำให้ใช้ carbamazepine หรือ oxcarbazepine เป็นทางเลือกแทนลิเทียมหรือ valproate ในกรณีที่ลิเทียมหรือ valproate ไม่ได้ผล[4] แต่ในกรณีการรักษา mixed episode สมาคมจิตเภสัชวิทยาประเทศอังกฤษแนะนำให้ใช้ valproate หรือ carbamazepine ตัวใดตัวหนึ่งก่อน ซึ่งถ้าผลการรักษายังไม่ดีพอจึงค่อยเสริมด้วยลิเทียม[59] ขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาให้ดูรายละเอียดตามตารางที่ 23.2

ประสิทธิภาพของยา

Okuma และคณะ[60] ได้ทำการศึกษาในหลายสถาบันแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยภาวะ mania เปรียบเทียบผลการรักษาด้วย carbamazepine กับลิเทียมพบว่า carbamazepine มีประสิทธิภาพเทียบเท่าลิเทียมในการรักษาภาวะ mania เช่นเดียวกับการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Emilien และคณะ[61] ที่ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพการรักษาภาวะ mania ด้วยลิเทียมหรือ carbamazepine หรือ valproate นอกจากนี้ การศึกษาในหลายสถาบันแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมโดย Weisler และคณะ[62] ที่เปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วย manic หรือ mixed episode 239 ราย ด้วย extended-release carbamazepine (ERC) ตัวเดียว เปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่า ERC ให้ผลการรักษาดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่วันที่ 7 ของการรักษา

ทางด้านประสิทธิภาพของ cabamazepine ในการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ Coxhead และคณะ[63] ได้ศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบการป้องกันการกลับเป็นซ้ำด้วย carbamazepine กับลิเทียมในเวลา 1 ปี พบว่า carbamazepine มีประสิทธิภาพเทียบเท่าลิเทียมในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ แต่จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในระยะหลังกลับพบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพดีกว่า carbamazepine ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำโดยเฉพาะในผู้ป่วย bipolar I disorder[64,65] ส่วนผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่ไม่ใช่ bipolar I disorder พบว่า carbamazepine

ตารางที่ 23.7 ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา ของ valproate กับยาอื่น[18]

ลิเทียม	Increase tremor
ยารักษาโรคจิต	Increase sedation and extrapyramidal effects
Clozapine	Increase sedation
Carbamazepine	May decrease valproate serum concentration
ยาแก้ซึมเศร้า	Amitriptyline and fluoxetine may increase valproate serum concentration
Diazepam	Serum concentration increased by valproate
Clonazepam	Absence status (rare; report only in patients with preexisting epilepsy)
Phenyltoin	Serum concentration decreased by valproate
Phenobarbital	Serum concentration increased by valproate
Other CNS depressants	Increase sedation
Anticoagurants	Possible potentiation of effects

มีประสิทธิภาพเทียบเท่าลิเทียมในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ[65,66] นอกจากนี้ carbamazepine ยังอาจมีบทบาทในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำโดยใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น จากการศึกษาของ Denicoff และคณะ[67] ที่ศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม และเป็นแบบ crossover เป็นเวลา 3 ปีเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษา bipolar disorders ระยะยาวด้วย carbamazepine หรือลิเทียมหรือใช้ยา 2 ตัวร่วมกัน พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ชนิด rapid cycling จะตอบสนองไม่ดีต่อ carbamazepine และลิเทียม (อัตราตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 19 และ 28 ตามลำดับ) แต่เมื่อใช้ยา 2 ตัวร่วมกันอัตราตอบสนองต่อการรักษาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเป็นร้อยละ 56.3

เภสัชจลนศาสตร์

Carbamazepine ถูกดูดซึมอย่างช้าๆ แต่บางครั้งอาจถูกดูดซึมเร็วอย่างทันที จากระบบทางเดินอาหาร[68] โดยมีค่า bioavailability ร้อยละ 80-85[16,68] ความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดในเวลา 2-8 ชั่วโมง โดยมีค่ากึ่งชีวิตของยาจากการกินยาครั้งเดียวที่ 26 ชั่วโมง แต่หลังจากกินต่อเนื่องระยะยาวค่ากึ่งชีวิตของยาจะลดลงเหลือประมาณ 12 ชั่วโมง (อยู่ช่วงระหว่าง 10-25 ชั่วโมง) เนื่องจาก carbamazepine จะกระตุ้นเอ็นไซม์ P450 ของตับให้กำจัดยาเร็วขึ้นเมื่อใช้ยาติดต่อกันนาน 3-5 สัปดาห์[68] ร้อยละ 75-90 ของยาจะจับกับโปรตีนซึ่งรวมทั้งโปรตีนอื่นนอกเหนือจาก albumin[16] carbamazepine จะถูก metabolized โดย CYP450 3A4 ที่ตับได้สาร 10,11 epoxide ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์และเป็นสารที่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยความเข้มข้นของสารนี้ในพลาสมาจะขึ้นสูงถึงร้อยละ 50 ของ carbamazepine[16,17] 10,11 epoxide จะถูก metabolized ต่อโดยกระบวนการ glucuronidation ได้สารที่ไม่ออกฤทธิ์[16] โดย 10,11 epoxide จะมีค่ากึ่งชีวิตที่ประมาณ 6 ชั่วโมง[68] กระบวนการ conjugation และ hydroxylation ก็เป็นอีกวิธีที่ทำให้ carbamazepine กลายเป็นสารไม่ออกฤทธิ์[16] carbamazepine ที่ถูก metabolized แล้วส่วนใหญ่จะถูกกำจัดออกทางไต มีประมาณร้อยละ 1 ที่ถูกกำจัดออกทางน้ำดี[68]

เภสัชพลวัต

carbamazepine ออกฤทธิ์ยับยั้ง voltage-sensitive sodium channel และอาจออกฤทธิ์ที่ potassium channel โดยทำการเพิ่ม potassium conductance ด้วย[16] การออกฤทธิ์ยับยั้ง voltage-sensitive sodium channel (เช่นเดียวกับ oxcarbazepine, valproate, lamotrigine, และ topiramate) ทำให้ลดการปลดปล่อย excitatory amino acid เช่น glutamate[68] อีกทั้งออกฤทธิ์ยับยั้งอย่างอ่อนๆ ต่อกระบวนการ calcium influx ผ่าน NMDA receptor ซึ่งเป็น glutamate receptor ชนิดหนึ่ง (เช่นเดียวกับลิเทียม, valproate, และ lamotrigine) ทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของ glutamate ที่ postsynaptic ลดลง[68] การให้ carbamazepine หรือ

ลิเทียม หรือ valproate ระยะยาวจะทำให้เกิด regulation ของ GABAB recoptors ใน hypocampus ซึ่งอาจอธิบายกลไกลการทำให้อารมณ์คงที่ของยา[68] และ carbamazepine สามารถทำให้เกิดการ downregulation ของ sodium/myo-inositol cotransport (SMIT) ได้เช่นเดียวกันกับลิเทียม และ valproate[36]

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจาก carbamazepine บางชนิดจะสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้บางชนิดอาจเกิดขึ้นเองโดยไม่สัมพันธ์กับขนาดยา (ดูรายละเอียดตามตารางที่ 23.8)

อาการผิดปกติของเม็ดเลือดที่รุนแรง ได้แก่ aplastic anemia และ agranulocytosis ซึ่ง agranulocytosis จะพบในผู้ป่วยที่ได้ carbamazepine ประมาณ 6 ต่อ 1 ล้านราย ส่วน aplastic anemia พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาประมาณ 2 ต่อ 1 ล้านราย[68] อาการผิดปกติของเม็ดเลือดที่ไม่รุนแรง คือ leukopenia พบได้บ่อยถึงร้อยละ 1-2 ของผู้ป่วยที่ได้ carbamazepine[18] ผู้ป่วยในระหว่างที่ได้รับยาและมีอาการไข้ เจ็บคอ เกิดผื่น มีจ้ำเลือดหรือจุดเลือดขึ้น (petichiae) ควรได้รับการตรวจนับเม็ดเลือด (CBC) และตรวจหาการติดเชื้อทันที ซึ่งโดยทั่วไปผู้ป่วยที่ได้ carbamazepine ตรวจ CBC สม่ำเสมอทุก 3 เดือน[18]

อาการผิดปกติทางผิวหนัง อาจพบอาการผื่นคันได้ถึงร้อยละ 10-15 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา[18,69] ผื่นคันมักเกิดขึ้นในช่วง 9-23 วันแรกที่ได้รับยา[68] โดยทั่วไปอาการผื่นนี้มักค่อยๆ ดีขึ้นหลังหยุดยา แต่ในผู้ป่วยน้อยรายที่เกิดต่อเป็นชนิดรุนแรง ซึ่งได้แก่ exfoliative dermatitis, erythema multi-forme, Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ toxic epidermal necrolysis (TEN)[18,68] ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงอย่าง SJS และ TEN ยังสามารถพบได้จากการใช้ยาหลายชนิด เช่น ยากันชักตัวอื่นๆ ยาในกลุ่ม NSAIDs ยาในกลุ่มยาปฏิชีวนะ allopurinol หรือแม้แต่ corticosteroid[70] อัตราการเกิด SJS/TEN ในผู้ที่ได้รับยากันชักพบประมาณ 1-10 ต่อผู้ได้รับยาครั้งแรก 10,000 ราย โดยผู้ที่มีอาการกว่าร้อยละ 90 เกิดในช่วง 63 วันแรกที่ได้รับยา[71] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rzany และคณะ[72] ที่พบว่าอัตราเสี่ยงสูงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้จะอยู่ที่ 8 สัปดาห์แรกที่ได้รับยากันชัก และเมื่อเปรียบกับกลุ่มควบคุมพบว่าในช่วง 8 สัปดาห์แรกพบว่า cabamazepine มีความเสี่ยง 120 เท่า, phenyltoin มีความเสี่ยง 91 เท่า, phenobarbital มีความเสี่ยง 59 เท่า, lamotrigine มีความเสี่ยง 25 เท่า และ valproate มีความเสี่ยง 24 เท่า โดยอัตราเสี่ยงนี้จะลดลงมากหลังได้รับยาเกิน 8 สัปดาห์ ในปัจจุบันเชื่อว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ SJS/TEN อาจสัมพันธ์กับพันธุกรรมโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี HLA-B*1502 gene[73]

อาการผิดปกติทางไต carbamazepine สามารถออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ vasopressin receptor[68] ซึ่งทำให้เกิดอาการคล้าย SIADH (syndrome of secreation of inappropriate antidiuretic hormone) คือมีอาการ hyponatremia และ water intoxication[18,68] ผู้ป่วยที่ใช้ carbamazepine อาจพบภาวะ hyponatremia ได้ตั้งแต่ร้อยละ 4.8 ถึง 40[74] การรักษาผู้ป่วยที่เกิด

ตารางที่ 23.8 อาการไม่พึงประสงค์ของ carbamazepine[18]

สัมพันธ์กับขนาดยา	ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา
Double or blurred vision	Agranulocytosis
Vertigo	Steven-Johnson syndrome
Gastrointestinal disturbances	Aplastic anemia
Task performance impairment	Hepatic failure
Hematological effects	Rash
	Pancreatitis

SIADH จำเป็นต้องหยุด carbamazepine ให้จำกัดน้ำ ให้โซเดียมคลอไลด์ (sodium chloride) ทางหลอดเลือดดำ และ/หรือ ให้ยา furosemide ร่วมด้วย[75]

อาการที่ไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อาจช่วยลดอาการลงโดยการแบ่งมื้อยาเป็นหลายมื้อหรือกินยาพร้อมอาหาร[17] อาการง่วงนอน วิงเวียนศีรษะ ataxia, tremor, hyperreflexia และ clonus อาจช่วยลดอาการได้โดยลดขนาดยาลงแล้วค่อยปรับขนาดยาขึ้นใหม่ช้าๆ[18] carbamazepine อาจมีผลทำให้เอ็นไซม์ของตับสูงขึ้น โดยมักพบสูงขึ้นไม่มากและเป็นเพียงชั่วคราวซึ่งเพียงต้องการการเฝ้าระวัง แต่ถ้าเกิดเอ็นไซม์ transaminase สูงขึ้นนานและสูงกว่าค่าปกติเกิน 3 เท่าจำเป็นต้องหยุดยา[18,68] carbamazepine อาจมีผลต่อการนำสื่อไฟฟ้าของหัวใจโดยทำให้ลด atrioventicular (A-V) conduction ดังนั้นจึงเป็นข้อห้ามในการใช้ยานี้กับผู้ป่วยที่มีอาการ A-V blocks[18]

ในผู้ป่วยหญิงการใช้ carbamazepine ในระหว่างการตั้งครรภ์สัมพันธ์กับความผิดปกติแต่กำเนิดได้ร้อยละ 2.3 ถึง 5.7[52,76] โดยพบความผิดปกติชนิด spina bifida ได้ร้อยละ 0.5 ถึง 1[76,77] จึงควรระวังและป้องกันการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธ์ที่ได้รักษาด้วย carbamazepine

ในผู้ป่วยที่ได้รับ carbamazepine เกินขนาดอาจมีอาการง่วงซึม, stupor, coma, nystagmus, seizure, hypotension หรือ hypertension, tachycardia, A-V block, hypothermia[68] ซึ่งต้องรักษาโดยการทำ gastric larvage ให้ activated charcoal 10-100 มก. ครั้งแรก และให้ 12.5 มก. ต่อชม. จนกว่าอาการที่ได้ยาเกินขนาดหมดไป[16,68]

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

carbamazeine ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นได้มากโดยเฉพาะยาที่ใช้ทางด้านจิตเวช (รายละเอียดตามตารางที่ 23.9) ซึ่งมีทั้งยาที่ทำให้ระดับความเข้มข้นของ carbamazepine ในพลาสมาต่ำลงหรือสูงขึ้น ในขณะที่ carbamazepine เองก็สามารถทำให้ระดับความเข้มข้นของยาที่ใช้ร่วมต่ำลงหรือสูงขึ้นเช่นกัน

Olanzapine

olanzapine เป็นยาในกลุ่มรักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ตัวแรกที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ให้การยอมรับในการรักษาภาวะ mania การรักษาระยะยาวและการรักษา major de-

ตารางที่ 23.9 ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา carbamazepine กับยาต่างๆ ที่ใช้ร่วม[18]

1. **Carbamazepine ทำให้ระระดับความเข้มข้นของยาต่อไปนี้ต่ำลง**
   Acetaminophen, Alprazolam, Amitriptyline, Buptopion, Clomipramine, Clonazepam, Clozapine, Cyclosporine, Desipramine, Dicumerol, Doxepin, Doxycycline, Ethosuximide, Feltamate, Fentanyl, Fluphenazine, Haloperidol, Imipramine, Lamotrigine, Methadone, Hormonal contraceptive, Methsuximide, Methyl prednisolone, Nimodipine, Pancuronium, Phensuximide, Phenytoin, Primidone, Theophylline, Valproate, Warfarin,
2. **Carbamazepine ทำให้ระระดับความเข้มข้นของยาต่อไปนี้สูงขึ้น**
   Clomipramine, Phenytoin, Primidone
3. **ยาต่อไปนี้ทำให้ระระดับความเข้มข้นของ Carbamazepine ต่ำลง**
   Carbamazepine, Cisplatin, Doxorubicin HCL, Felbutamate, Phenobarbitol, Phenytoin, Primidone, Rifampin, Theophylline, Valproate
4. **ยาต่อไปนี้ทำให้ระระดับความเข้มข้นของ Carbamazepine สูงขึ้น**
   Allopurinol, Cimetidine, Clarithromycin, Danazol, Diltiazem, Erythomycin, Fluoxetine, Fluvoxamine, Gemfibrozil, Ketoconazole, Isoniazid, Itrconazole, Lamotrigine, Loratadine, Macrolides, Nefazodone, Nicotinamide, Propoxyphene, Terfenadine, Troleandomycin, Valproate, Verapamil, Venloxazine

pressive episode ใน bipolar disorder (เมื่อใช้ร่วมกับ fluoxetine)[2]

ประสิทธิภาพของยา

ประสิทธิภาพของ olanzapine ต่อการรักษาภาวะ mania มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมหลายรายงานที่พบว่า olanzapine ให้ประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania ได้ดีกว่ายาหลอก[20,21,78] จากการศึกษาของ Tohtn และคณะ[79] แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ olanzapine 5-20 มก.ต่อวัน กับ haloperidol 3-15 มก.ต่อวัน พบอัตราการหายจากโรค (remission rate) ของภาวะ mania ด้วย olazapine (ร้อยละ 52.1) กับ haloperidol (ร้อยละ 46.1) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยภาวะ mania ที่ไม่มีอาการโรคจิตพบอัตราการหายจากโรคด้วย olazapine (ร้อยละ 56.7) สูงกว่าการรักษาด้วย haloperidol (ร้อยละ 41.6) อย่างมีนัยสำคัญ Berk และคณะ[80] ได้ศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาภาวะ mania ด้วย olanzapine กับลิเทียมในเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพอย่างน้อยเท่าเทียบกับลิเทียมเมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับ divalproex จากการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม โดย Tohen และคณะ[81] ที่เปรียบเทียบการใช้ olanzapine 5-20 มก.ต่อวัน กับ divalproex 500-2,500 มก.ต่อวัน ในผู้ป่วยภาวะ mania นาน 3 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ olanzapine มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ได้ divalproex อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 54.4 ต่อร้อยละ 52.3 ตามลำดับ) และมีอัตราการหายจากโรคสูงกว่ากลุ่มที่ได้ divalproex อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 47.2 ต่อร้อยละ 34.1 ตามลำดับ) ซึ่ง Tohen และคณะ[82] ได้ติดตามศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาคู่นี้ระยะยาวนาน 47 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ olanzapine ใช้เวลาจากเริ่มรักษาจนถึงหายจากอาการเร็วกว่า (median 14 วัน) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ divalproex (median 62 วัน) แต่อัตราหายจากอาการด้วย olanzapine เทียบกับ divalproex ที่ 47 สัปดาห์ (ร้อยละ 56.8 ต่อร้อยละ 45.5 ตามลำดับ) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับการศึกษาในหลายสถาบันแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม โดย Zajecka และคณะ[83] เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine กับ divalproex ในการรักษาภาวะ mania ก็ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพของยาทั้งสองที่ 21 วันเช่นกัน

ประสิทธิภาพของ olanzapine ต่อการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ Tohen และคณะ[23] ได้ศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเพื่อประสิทธิภาพของการป้องกันการกลับเป็นซ้ำระหว่าง olanzapine กับลิเทียมในผู้ป่วย bipolar I disorder ที่ไม่มีอาการ โดยติดตามผลนาน 52 สัปดาห์พบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพดีกว่าลิเทียมอย่างมีนัยสำคัญในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ manic หรือ mixed episode และ olanzapine มีประสิทธิภาพเทียบเท่าลิเทียมในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ major depressive episode

ประสิทธิภาพของ olanzapine ต่อการรักษา major depressive episode ในผู้ป่วย bipolar disorders จากการศึกษาของ Amsterdam และคณะ[84] ที่ศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษา major depressive episode ในผู้ป่วย bipolar disorder ของ fluoxetine 10-30 มก.ต่อวัน, olanzapine 5-20 มก.ต่อวัน, fluoxetine 10-40 มก.ต่อวันร่วมกับ olanzapine 5-15 มก. ต่อวัน และยาหลอกในเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่มมีอาการดีขึ้นที่วัดโดย HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) และ MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้ยา 3 กลุ่ม แม้กลุ่มที่ได้ fluoxetine อย่างเดียวก็ไม่พบว่ามีอาการของภาวะ mania ที่วัดโดย YMRS (Young Mania Rating Scale) สูงขึ้น แต่กลับพบว่ามีค่า YMRS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Tohen และคณะ[24] ที่ได้ทำการศึกษาในหลายสถาบันแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine 5-20 มก. ต่อวัน, olanzapine 6-12 มก.ต่อวัน ร่วมกับ fluoxetine 25-50 มก.ต่อวัน,

กับยาหลอก ในการรักษา major depressive episode ของผู้ป่วย bipolar I disorder 833 ราย ในเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ olanzapine และกลุ่มที่ได้ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine มีอาการดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และกลุ่มที่ได้ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine มีอาการดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ olanzapine อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ถึงสัปดาห์ที่ 8 และอัตราการหายจากอาการที่ 8 สัปดาห์ของกลุ่มที่ได้ยาหลอก กลุ่มที่ได้ olanzapine อย่างเดียว และกลุ่มที่ได้ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine เท่ากับร้อยละ 24.5, 32.8 และ 48.8 ตามลำดับ

เภสัชจลนศาสตร์

olanzapine ในรูปแบบยากินถูกดูดซึมได้ดีโดยระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดในเวลา 5-6 ชั่วโมง[16,85] โดยมีค่ากึ่งชีวิตของยาอยู่ประมาณ 31 ชั่วโมง[85] แต่จะยาวขึ้นประมาณ 1.5 เท่าในผู้สูงอายุ[16] เมื่อกินยาต่อเนื่องระดับความเข้มข้นในพลาสมาจะคงที่ในเวลา 5-7 วัน[16] ร้อยละ 93 ของยาจะจับกับโปรตีนในเลือด (albumin และ alpha-1 glycoprotien เป็นหลัก)[16,85] ยาจะถูก metabolized โดยกระบวนการ glucuronidation และเอ็นไซม์ CYP450 (ชนิด 1A2 และ 2D6)[16] ได้สารที่ไม่ออกฤทธิ์หลายตัว[17,86] ซึ่งจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 60 และทางอุจจาระประมาณร้อยละ 30[86] ผู้ป่วยเพศชายและผู้สูบบุหรี่จะมีอัตราการกำจัดยาสูงกว่าเพศหญิงและผู้ที่ไม่สูบบุหรี่[86] เนื่องจาก olanzapine สามารถจับกับ CYP450 ได้อย่างอ่อนมากจึงมีผลกระทบกับเภสัชจลนศาสตร์กับยาอื่นน้อย[85] olanzapine ในรูปแบบยาฉีดจะถูกดูดซึมได้เร็วกว่ายาแบบกิน โดยระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดในเวลาเพียง 15-45 นาที และระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดจะสูงได้ถึง 4-5 เท่าของแบบกิน[16]

เภสัชพลวัต

olanzapine ออกฤทธิ์ปิดกั้น 5-HT_{2A} และ D_2 receptors โดยเฉพาะ และยังสามารถปิดกั้น M_1, H_1, 5-HT_{2C}, 5-HT_3, 5-HT_6, D_1 และ D_4 receptors ซึ่งความสามารถในการปิดกั้น 5-HT receptors จะมากกว่า dopamine receptors ประมาณ 8 เท่า[85] การปิดกั้น H_1 receptors อาจทำให้เกิดอาการง่วง อยากอาหารและน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น[16,17] การปิดกั้น M_1 receptors อาจทำให้คอแห้งและท้องผูก[17] ในขณะที่การปิดกั้น D_2 receptors แม้จะมากกว่าในบริเวณ mesolimbic เมื่อเทียบกับบริเวณ striatum แต่ก็อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด extrapyramidal ได้ ในผู้ป่วยบางรายที่มีแนวโน้มจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ง่าย[17,85] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่ทราบว่ากลไกหลักในการทำให้อารมณ์คงที่เป็นการออกฤทธิ์ที่ส่วนใด[16]

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจาก olanzapine ที่พบได้บ่อยคือ น้ำหนักตัวเพิ่ม ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้น (hyperlipidemia) และโรคเบาหวาน[17,85] จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมโดย Hennen และคณะ[87] เพื่อเปรียบเทียบผลของการให้ olanzapine หรือยาหลอกในผู้ป่วย bipolar disorders เป็นเวลา 1 ปีพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ olanzapine มีน้ำหนักตัวสูงขึ้นโดยมีค่าดัชนีมวลรวม (body mass index, BMI) สูงขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และมีค่าโคเรสเตอรอลในซีรัมสูงขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกถึง 4.8 เท่า จากการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการใช้ olanzapine เทียบกับลิเทียมในผู้ป่วย bipolar disorder เป็นเวลา 52 สัปดาห์พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ๆ ได้ olanzapine มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.8 กก. ในขณะที่กลุ่มที่ได้ลิเทียมมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยลดลง 1.4 กก.[23] เช่นเดียวกับการศึกษาในลักษณะเดียวกับเมื่อเปรียบเทียบการใช้ olanzapine กับ divalproex เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ olanzapine มีน้ำหนักตัวสูงขึ้น (เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 4 กก.) กว่ากลุ่มที่ได้ divalproex (เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 2.5 กก.) อย่างมีนัยสำคัญ[83] จากการศึกษาของ Lindenmayer และคณะ[88] ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลของยารักษาโรคจิตในผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) และ schizoaffective disorder ที่มีการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดก่อนแล้วว่าไม่เป็นเบาหวาน 101 ราย แล้วสุ่มให้ olanzapine (26 ราย), clozapine (28 ราย), risperidone (22

ราย) และ haloperidol (25 ราย) เป็นเวลา 14 สัปดาห์ พบว่ามีผู้ป่วย 14 รายที่พบระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 125 มก.ต่อดล. โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ clozapine 6 ราย (ร้อยละ 21.4), olanzapine 4 ราย (ร้อยละ 15.4), risperidone 3 ราย (ร้อยละ 13.6), และ haloperidol 1 ราย (ร้อยละ 4.0) และพบระดับโคเรสเตอรอลในซีรัมของผู้ป่วยที่ได้ clozapine และ olanzapine สูงขึ้น การเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวาน และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) ของ clozapine และ olanzapine เป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเมตาบอลิซึมของกลูโคสและของไขมัน[89] ความเสี่ยงต่อการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น (hyperglycemia) และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติจากการใช้ olanzapine ใกล้เคียงกับ clozapine และมากกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ตัวอื่นๆ โดยเรียงลำดับความเสี่ยงจากมากไปหาน้อยได้ดังนี้คือ quetiapine, risperidone และ ziprasidone (ซึ่งเท่ากับ apipiprazole)[90]

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

olanzapine มีผลต่อการกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ตับน้อยจึงไม่ค่อยมีปฏิกิริยาระหว่างกันของยาจากกระบวนการเมตาบอลิซึม[85] carbamazepine และ phenyltoin ซึ่งออกฤทธิ์เป็นตัวกระตุ้นการทำงาน (inducer) ของเอ็นไซม์ CYP3A อาจลดระดับความเข้มข้นของ olanzapine ได้เล็กน้อยเมื่อให้ร่วมกัน[85] ในขณะที่ fluvoxamine ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ CYP1A2 อาจเพิ่มระดับความเข้มข้นของ olanzapine[17]

Risperidone

risperidone เป็นยาที่เป็นยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับให้ใช้สำหรับการรักษา bipolar mania ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2003[2]

ประสิทธิภาพของยา

มีหลายรายงานการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ risperidone ขนาด 1-6 มก.ต่อวันกับยาหลอกในการรักษาภาวะ mania ในเวลา 3 สัปดาห์[25,26,91,92] ต่างพบว่า risperidone มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในการลดอาการ mania ที่วัดโดย YMRS ซึ่ง Khanna และคณะ[25] พบว่ากลุ่มที่ได้ risperisone จะมีค่า YMRS ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกที่สัปดาห์ที่ 1, 2, และ3 อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ Hirschfeld และคณะ[26] พบว่าค่า YMRS ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ risperidone ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่วันที่ 3 ของการรักษา Gopal และคณะ[91] พบว่าอัตราการหายจากโรค (ค่า YMRS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 8) พบในกลุ่มที่ได้ risperidone ร้อยละ 42 เทียบกับร้อยละ 13 ที่พบในกลุ่มที่ได้ยาหลอกซึ่งเมื่อวิเคราะห์ถึงความเป็นไปได้ของการหายจากโรคของผู้ที่ได้ risperidone มีโอกาสหายจากอาการสูงเป็น 5.6 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ได้ยาหลอก (Odds ratio=5.6, 95%CI= 3.0-10.4)

เภสัชจลนศาสตร์

risperidone ถูกดูดซึมได้ดีหลังกินยา ประมาณ 1 ใน 3 ของยาจะถูก metabolized ที่ตับด้วยเอ็นไซม์ CYP2D6 เป็น 9-OH risperidone ก่อนกระจายสู่กระแสเลือด[16,85] โดย 9-OH risperidone จะออกฤทธิ์ต่อ serotonin และ dopamine receptor ได้พอๆ กับ risperidone เอง[16] ความเข้มข้นของ risperidone ในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดในเวลา 1 ชั่วโมง ส่วน 9-OH risperidone จะใช้เวลานาน 3 ชั่วโมง[85] ค่ากึ่งชีวิตของ risperidone (รวม 9-OH risperidone) จะประมาณ 20 ชั่วโมง[16] อัตราการกำจัดยาจะลดลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตลดลงและในผู้สูงอายุ[16] เมื่อให้ยาต่อเนื่องระดับความเข้มข้นของยาจะเข้าสู่ภาวะคงที่ในเวลา 1-7 วันสำหรับ risperidone และ 5-6 วันสำหรับ 9-OH risperidone[16] risperidone จะจับกับโปรตีนในเลือดประมาณร้อยละ 90 ส่วน 9-OH risperidone จะจับกับโปรตีนในเลือดประมาณร้อยละ 77[16]

เภสัชพลวัต

risperidone ออกฤทธิ์ยับยั้งโดยสามารถจับกับ D_2, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, $alpha_1$ adrenergic, $alpha_2$ adrenergic, และ H_1 receptors ได้สูง และสามารถจับกับ D_1, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D} receptors ได้น้อยถึงปานกลาง

ส่วน M_1 และ beta adrenergic receptors นั้น risperidone สามารถจับได้น้อยมากจนไม่มีความสำคัญ[16] ซึ่งคุณสมบัติของการเป็น $5HT_{2A}$, และ D_2 antagonist ที่แรง จึงน่าจะเป็นกลไกการออกฤทธิ์หลักของ risperidone[85]

อาการไม่พึงประสงค์

เนื่องจาก risperidone เป็น D_2 antagonist ที่แรง อาการไม่พึงประสงค์ชนิด extrapyramidal จึงพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้ยานี้[25,26] ซึ่งมักสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้[17] risperidone ในขนาด 4 ถึง 16 มก.ต่อวัน สามารถพบอาการไม่พึงประสงค์ทั้ง dystonia และ akathisia[85] และการที่เป็น D_2 antagonist ที่แรง จึงอาจพบภาวะโปรแลคตินฮอร์โมนสูง (hyperprolactinemia)[17] ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการ galactorrhea, ประจำเดือนผิดปกติในผู้ป่วยหญิง และเกิดความบกพร่องทางเพศในผู้ป่วยชาย[85] จากการที่เป็น H_1 antagonist ที่แรงจึงอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการง่วงซึม อยากอาหารขึ้น และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น[16,17] และจากการที่เป็น alpha1 adrenergic antagonist จึงอาจทำให้เกิดอาการ othostatic hypotension ได้แม้จะไม่บ่อย[16,17]

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

การใช้ risperidone ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งเอ็นไซม์ CYP2D6 เช่น fluoxetine และ paroxetine จะทำให้กระบวนการเมตาบอลิซึมของ risperidone ไปเป็น 9-OH risperidone ได้น้อยลงและเพิ่มความเข้มข้นของ risperidone ในพลาสมาให้สูงขึ้น[17,85] ในขณะที่ใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเป็นตัวกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ (enzyme inducer) CYP2D6 เช่น carbamazepine จะทำให้การกระบวนการเมตาบอลิซึมของ risperidone ไปเป็น 9-OH risperidone ได้มากขึ้นและลดความเข้มข้นของ risperidone ในพลาสมาลง[17,85] นอกจากนี้ risperidone ยังอาจลดประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม dopamine agonists เช่น levodopa เมื่อใช้ร่วมกันได้[17]

Quetiapine

quetiapine เป็นยาที่เป็นยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับให้ใช้สำหรับการรักษา bipolar mania ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004[2]

ประสิทธิภาพของยา

ประสิทธิภาพของ quetiapine ต่อการรักษาภาวะ mania จากการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมโดย Vieta และคณะ[27] เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ quetiapine กับยาหลอกในการรักษาภาวะ mania ในเวลา 12 สัปดาห์พบว่า quetiapine มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในการลดอาการภาวะ mania ที่ประเมินโดย YMRS ตั้งแต่วันที่ 4 ของการรักษา และยังคงลดค่า YMRS ได้ดีกว่ายาหลอก เมื่อวัดที่สัปดาห์ที่ 3 และ 12 โดยกลุ่มที่ตอบสนองต่อ quetiapine ใช้ขนาดยาเฉลี่ยประมาณ 600 มก. ต่อวัน และจากการศึกษาของ McIntyre และคณะ[93] ที่ทำการศึกษาแบบเดียวกันเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ quetiapine เทียบกับ haloperidol และยาหลอก พบว่า quetiapine สามารถลดค่า YMRS ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญเมื่อวัดที่สัปดาห์ที่ 3 และ 12 แต่ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับ haloperidol เช่นเดียวกับการศึกษาของ Bowden และคณะ[94] ที่ทำการศึกษาในหลายสถาบันแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ quetiapine เทียบกับลิเทียมและยาหลอก ในการรักษาภาวะ mania นาน 12 สัปดาห์พบว่า quetiapine สามารถลดค่า YMRS ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญเมื่อวัดที่สัปดาห์ที่ 1, 3 และ 12 และจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (มีค่า YMRS ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50) ด้วย quetiapine เทียบกับยาหลอกเท่ากับร้อยละ 53.3 กับร้อยละ 27.4 ที่สัปดาห์ที่ 3 และร้อยละ 72.0 กับร้อยละ 41.1 ที่สัปดาห์ที่ 12 ตามลำดับ ซึ่งเป็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพของ quetiapine เมื่อเทียบกับลิเทียม นอกจากประสิทธิภาพของ quetiapine ที่สามารถรักษาภาวะ mania ได้แล้ว Calabrese และคณะ[28] ได้ทำการศึกษา

แบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ quetiapine 300 มก.ต่อวันเปรียบเทียบกับ quetiapine 600 มก.ต่อวันและเปรียบเทียบกับยาหลอกในการรักษา major depressive episode ในผู้ป่วย bipolar I disorder และ bipolar II disorder เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ค่า MADRS ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50) ในผู้ป่วยที่ได้ quetiapine 600 มก.ต่อวัน quetiapine 300 มก.ต่อวัน และผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกเท่ากับร้อยละ 58.2, 57.6, และ 36.1 ตามลำดับ ซึ่งเป็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการหายจากโรค (ค่า MADRS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12) พบว่าผู้ป่วยที่ได้ quetiapine 600 มก.ต่อวัน quetiapine 300 มก.ต่อวัน และผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกเท่ากับร้อยละ 52.9, 52.9 และ 28.4 ตามลำดับซึ่งเป็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน

เภสัชจลนศาสตร์

quetiapine ถูกดูดซึมได้ดีหลังกินยา โดยระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดในเวลา 1.5-2 ชั่วโมงหลังกินยา[16,85] ร้อยละ 83 ของยาจะจับกับโปรตีนในเลือด[16] quetiapine จะถูก metabolized ที่ตับโดยเอ็นไซม์ CYP3A ได้สารที่ไม่ออกฤทธิ์[16,17] และถูกกำจัดออกจากร่างกายทางอุจจาระและปัสสาวะ[85] ค่ากึ่งชีวิตของยาจะอยู่ระหว่าง 2 ถึง 5 ชั่วโมง[16,85] ซึ่งเมื่อกินยาต่อเนื่องระดับความเข้มข้นในพลาสมาจะคงที่ในเวลา 48 ชั่วโมง[85] ในผู้สูงอายุอัตราการกำจัดยาจะลดลงได้ถึงร้อยละ 40 เช่นเดียวกับในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติอัตราการกำจัดยาจะลดลงได้ถึงร้อยละ 30 ซึ่งมีผลทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงขึ้น[16]

เภสัชพลวัต

quetiapine ออกฤทธิ์ยับยั้งโดยสามารถจับกับ 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_6, H_1, alpha$_1$ adrenergic, และ alpha$_2$ adrenergic receptors ได้สูง และสามารถจับกับ sigma receptors ได้ปานกลาง สามารถจับกับ 5-HT_{1A}, D_1 receptors ได้น้อย และสามารถจับกับ M_1, D_4 receptors ได้น้อยที่สุด[16,85] ส่วน D_2 receptors นั้น quetiapine สามารถจับกับ D_2 receptors ได้สูงชั่วคราว ซึ่งเพียงพอสำหรับออกฤทธิ์การรักษาและความสามารถจับกับ D_2 receptors จะลดลงเมื่อระดับความเข้มข้นของยาลดลงระหว่างมื้อยาซึ่งทำให้มีอาการไม่พึงประสงค์ชนิด extrapyramidal ต่ำ[85]

อาการไม่พึงประสงค์

เนื่องจาก quetiapine มีคุณสมบัติเป็น alpha$_1$ adrenergic receptors จึงอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ dizziness และ orthostatic hypotension นอกจากนี้การที่มีคุณสมบัติเป็น H_1 receptor antagonist อาจทำให้เกิดอาการง่วงซึม อยากอาหารมากขึ้นและน้ำหนักตัวเพิ่ม[16,17] จากการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมโดย Vieta และคณะ[27] เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ quetiapine กับยาหลอก พบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ quetiapine มากกว่ายาหลอกคือ ง่วงซึม (ร้อยละ 16.3 ต่อร้อยละ 4.0), ปากแห้ง (ร้อยละ 15.8 ต่อร้อยละ 3), น้ำหนักตัวเพิ่ม (ร้อยละ 9.1 ต่อร้อยละ1.5) และเวียนศีรษะ (ร้อยละ 6.7 ต่อร้อยละ 2.5) ตามลำดับ quetiapine อาจทำให้เกิดน้ำหนักตัวเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยบางราย แต่มีความเสี่ยงน้อยกว่า clozapine และ olanzapine[17,90]

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

quetiapine ถูก metabolized ด้วยเอ็นไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก และใช้เอ็นไซม์ CYP2D6 เพียงบางส่วน ยาที่มีคุณสมบัติเป็นตัวกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ CYP3A4 เช่น phenyltoin สามารถทำให้อัตราการกำจัดยา quetiapine เพิ่มขึ้นได้ 5 เท่าเมื่อใช้ร่วมกัน[85] การใช้ carbamazepine ร่วมกับ quetiapine carbamazepine ก็สามารถทำให้อัตราการกำจัดยา quetiapine เพิ่มขึ้นได้ 7.5 เท่า[95] ในขณะที่ thioridazine สามารถเพิ่มอัตราการกำจัดยา quetiapine ได้ร้อยละ 60[85] ส่วนการใช้ร่วมกับ ketoconazole จะลดอัตราการกำจัดยา quetiapine ลดลงร้อยละ 84[95]

Ziprasidone

ziprasidone เป็นยาที่เป็นยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับให้ใช้สำหรับการรักษา bipolar mania ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004[2]

ประสิทธิภาพของยา

ประสิทธิภาพของ ziprasidone ต่อการรักษาภาวะ mania จากการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมโดย Keck และคณะ[29] เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ziprasidone กับยาหลอกในการรักษาภาวะ mania ในเวลา 3 สัปดาห์พบว่า ziprasidone มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในการลดอาการ mania ตั้งแต่วันที่ 2 ของการรักษา และยังคงดีกว่ายาหลอกเมื่อวัดตลอดถึงสัปดาห์ที่ 3 ซึ่ง Potkin และคณะ[96] ได้ทำการศึกษาแบบเดียวกัน ก็พบว่า ziprasidone มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในการลดอาการ mania ตั้งแต่วันที่ 2 ของการรักษา และยังคงดีกว่ายาหลอกเมื่อวัดตลอดถึงสัปดาห์ที่ 3 และพบว่าอัตราการหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้ ziprasidone ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก (ร้อยละ 5.8 ต่อร้อยละ 1.5, p=0.20)

เภสัชจลนศาสตร์

ziprasidone ถูกดูดซึมได้ดีขึ้นเมื่อกินพร้อมอาหาร[16] ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดในเวลา 6-8 ชั่วโมงหลังกินยา[16,85] เมื่อให้ยาต่อเนื่องระดับความเข้มข้นของยาจะเข้าสู่ภาวะคงที่ในเวลา 1-3 วัน[16] โดยมีค่ากึ่งชีวิตของยาระหว่าง 5-10 ชั่วโมง[85] ร้อยละ 99 ของยาจะจับกับโปรตีนในเลือด[16] ziprasidone ถูก metabolized โดยใช้เอ็นไซม์ aldehyde oxidase เป็นหลัก และ 1 ใน 3 ใช้เอ็นไซม์ CYP3A4[16, 97] น้อยกว่าร้อยละ 1 ของยาที่ถูกขับทางอุจจาระและปัสสาวะโดยไม่ถูก metabolized[85]

เภสัชพลวัต

ziprasidone ออกฤทธิ์ยับยั้งโดยสามารถจับกับ 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_7, และ D_2 receptors ได้สูง[16,98] แต่ความสามารถในการจับกับ 5-HT_{2A} สูงเป็น 11 เท่าของการจับกับ D_2 receptors[85] นอกจากนี้ ziprasidone ออกฤทธิ์ยับยั้งโดยการจับกับ D_3 receptor ได้สูงและ D_4 receptor ได้ปานกลางเช่นเดียวกับ haloperidol[85] ziprasidone ออกฤทธิ์ยับยั้งโดการจับกับ H_1 และ $alpha_1$ adrenergic receptor ได้น้อย[16] ในทางกลับกัน ziprasidone ออกฤทธิ์เป็น 5-HT_{1A} agonist ที่แรง[16,98] ซึ่งเป็นคุณสมบัติเดียวกับที่ clozapine มี[85]

อาการไม่พึงประสงค์

การที่ ziprasidone มีคุณสมบัติเป็น H_1 และ $alpha_1$ adrenergic receoptor antagonist จึงอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เวียนศีรษะ ง่วงซึม orthostatic hypotension ได้บ้างโดยเฉพาะเมื่อใช้ขนาดยาสูง และอาการไม่พึงประสงค์ชนิด extrapyramidal จากการออกฤทธิ์เป็น D_2 antagonist พบได้น้อย[17,85] อีกทั้ง ziprasidone มีผลต่อการเกิดน้ำหนักตัว เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติได้น้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยารักษาจิตรุ่มใหม่ตัวอื่น[90] แต่อย่างไรก็ตาม ziprasidone อาจทำให้เกิด QTc prolongation ของคลื่นหัวใจเช่นเดียวกับ thirodazine[85,99] โดยเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการนำไปสู่ภาวะ Torsades de Pointes[100] ซึ่งทำให้เกิดอาการ ventricular arrhythmia ที่สามารถนำไปสู่ ventricular fibrillation และตายฉับพลัน[99] การเกิด QTc prolongation ของคลื่นหัวใจอาจสัมพันธ์กับโรคร่วมที่เกิดในผู้ป่วยบางรายหรือการได้รับยาร่วมอื่นที่มีผลต่อการยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ aldehyde oxidase[100] ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยานี้จึงควรได้รับการตรวจคลื่นหัวใจก่อนได้ยาและติดตามเป็นระยะ[17] โดยคลื่นหัวใจของผู้ป่วยที่มี QTc interval มากกว่า 500 มิลลิวินาที หรือมีการเพิ่มขึ้นมากกว่า 60 มิลลิวินาที เมื่อเทียบกับก่อนได้ยาจะบ่งบอกถึงการเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิด Torsades de Pointes[99]

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

ziprsidone มีความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาที่มีผลทางคลินิกต่ำ[85] การใช้ยาร่วมกับ ketoconazol ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้ง CYP3A4 ที่แรงอาจเพิ่มระดับความเข้มข้นสูงสุดของ ziprasidone ใน

พลาสมาได้ถึงร้อยละ 35 ในขณะที่เมื่อใช้ร่วมกับ carbamazepine อาจเพิ่มอัตราการกำจัด ziprasidone ได้ร้อยละ 17 ถึงร้อยละ 36[16] ziprasidone ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของลิเทียมและอัตราการกำจัดยาเมื่อใช้ร่วมกัน[85]

Aripiprazole

aripiprazole เป็นยาที่เป็นยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับให้ใช้สำหรับการรักษา bipolar mania ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004 และได้รับการยอมรับให้ใช้สำหรับการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005[2]

ประสิทธิภาพของยา

ประสิทธิภาพของ aripiprazole ต่อการรักษาภาวะ mania จากการศึกษาในหลายสถาบันแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม โดย Keck และคณะ[30] เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ aripiprazole กับยาหลอก ในการรักษา manic หรือ mixed episode ในเวลา 3 สัปดาห์ พบว่า aripiprazole มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในการลดอาการ mania ตั้งแต่วันที่ 4 ของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่ได้ aripiprazole 15-30 มก.ต่อวัน สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 40 ต่อ ร้อยละ 19) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Sachs และคณะ[31] ซึ่งได้ทำการศึกษาแบบเดียวกันก็พบว่า aripiprazole มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในการลดอาการ mania ตั้งแต่วันที่ 4 ถึงวันที่ 21 ของการรักษา จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่ได้ aripiprazole 15-30 มก.ต่อวันสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 53 ต่อ ร้อยละ 32) และพบอัตราการหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้ apripiprazole (ร้อยละ 8.8) ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก (ร้อยละ 7.5) และจากการศึกษาในหลายสถาบันแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม โดย Vieta และคณะ[101] เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ aripiprazole กับ haloperidol ในการรักษาภาวะ mania หรืออารมณ์ผสมในเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่ได้ aripiprazole สูงกว่ากลุ่มที่ได้ haloperidol อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 49.8 ต่อ ร้อยละ 28.4) และอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด extrapyramidal ในกลุ่มที่ได้ haloperidol สูงกว่ากลุ่มที่ได้ aripiprazole อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 62.7 ต่อร้อยละ 24.0)

เภสัชจลนศาสตร์

aripiprazole ถูกดูดซึมได้ดีหลังกินยา โดยมีค่า bioavailability ร้อยละ 87 ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดในเวลา 3-5 ชั่วโมงหลังกินยา[85,102] ร้อยละ 99 ของยาจะจับกับโปรตีนในเลือด[102] aripiprazole จะถูก metabolized ที่ตับด้วยเอ็นไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 ด้วยกระบวนการ dehydrogenation, hydroxylation, และ N-alkylation[85] ได้สารที่ออกฤทธิ์หลักคือ dehydro-aripiprazole โดยจะมีปริมาณเป็นร้อยละ 40 ของ apripiprazole ที่อยู่ในกระแสเลือด[102] ค่ากึ่งชีวิตของ aripiprazole และ dehydro-aripiprazole จะประมาณ 75 ชั่วโมงและ 96 ชั่วโมงตามลำดับ[85] เนื่องจาก aripiprazole มีค่ากึ่งชีวิตยาวจึงสามารถให้ยาวันละครั้งได้[85] และระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะคงที่เมื่อได้ยาวันละครั้งติดต่อกันนาน 14 วัน[102]

เภสัชพลวัต

aripiprazole สามารถจับกับ D_2, D_3, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} receptors ได้แรง แต่สามารถจับกับ D_4, 5-HT_{2C}, 5-HT_7 recoptors ได้เพียงปานกลาง[103] และสามารถจับกับ H_1, M_1, $alpha_1$ adrenergic recoptors ได้น้อยที่สุด[104] ทำให้มีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด orthostatic hypotension ง่วงซึม อยากอาหารเพิ่ม และ anticholinergic[102] การที่ aripiprazole จับกับ D_2 และ 5-HT^{1A} receptors ไม่ได้ออกฤทธิ์ในลักษณะ antagonist อย่างเช่น การจับกับ receptors อื่นๆ แต่เป็นการจับที่ออกฤทธิ์เป็น partial agonist[85,102] ซึ่งการออกฤทธิ์เป็น partial agonist ที่ D_2 receptors ทำให้ aripiprazole ทำหน้าที่เสมือน antagonist ภายใต้ภาวะ hyperdopaminergic และยังทำหน้าที่ agonist ต่อ D_2 receptors นั้นในระดับที่ต่ำกว่าการจับโดย dopa-

mine เอง[85] ทำให้ไม่เกิดภาวะ hypodopaminergic โดยเฉพาะที่บริเวณ striatrum ที่จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด extrapyramidal[85] ส่วนการออกฤทธิ์เป็น partial agonist ที่ 5-HT_{1A} receptors ซึ่งคล้ายคุณสมบัติของ buspirone ที่ออกฤทธิ์คลายกังวล ทำให้ aripiprazole จึงน่าจะออกฤทธิ์คลายกังวลได้ด้วย[85]

อาการไม่พึงประสงค์

จากการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก โดย Keck และคณะ[30] พบว่า aripiprazole ไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม ไม่ทำให้เพิ่มระดับความเข้มข้นของฮอร์โมนโปรแลคติน (prolactin) ในซีรัม ไม่ทำให้เพิ่มช่วงเวลา QTc ของคลื่นหัวใจ แต่พบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด akathisia และสั่นมากกว่ายาหลอก (ร้อยละ 11 ต่อร้อยละ 2 และร้อยละ 6 ต่อร้อยละ 3 ตามลำดับ) aripiprazole ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด extrapyramidal ได้ แต่พบในอัตราที่ต่ำ[85] นอกจากนี้ยังอาจพบอาการไม่พึงประสงค์ ง่วงนอน คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืดได้ แต่กว่าร้อยละ 80 ของผู้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้มักเกิดในสัปดาห์แรกที่ได้รับยาและมักจะหายไปเองใน 7 วัน[102] เช่นเดียวกับ othostatic hypotension ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยบางรายในช่วงเพิ่งได้รับยา[17]

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

เนื่องจาก aripiprazole ถูก metabolized ด้วยเอ็นไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 เป็นหลัก[17] การใช้ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ CYP3A4 เช่น ketoconazole, nefazodone, fluvoxamine, fluoxetine และยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ CYP2D6 เช่น quinidine, paroxetine, fluoxetine, duloxetine อาจทำให้ลดอัตราการเมตาบอลิซึมของ aripiprazole ลงและทำให้เพิ่มระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาขึ้น[17,85] ในขณะที่ carbamazepine ซึ่งออกฤทธิ์เป็นตัวกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ CYP3A4 อาจทำให้ระดับความเข้มข้นของ aripiprazole ในพลาสมาลดลงเมื่อใช้ร่วมกัน[17,85] นอกจากนี้ aripiprazole ยังอาจออกฤทธิ์ต้านกับยาที่มีคุณสมบัติเป็น dopamine receptor agonist เช่น levodopa ได้เมื่อใช้ร่วมกัน[17]

Lamotrigine

lamotrigine เป็นยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับให้ใช้สำหรับการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำใน bipolar disorders ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2003[2] ในขณะที่กลุ่มผู้เชี่ยวชาญจากเครือข่ายการรักษากลุ่มโรคทางอารมณ์และวิตกกังวลประเทศแคนาดา (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments [CANMAT]) ได้เสนอแนวทางการรักษา bipolar depression ด้วยลิเทียมหรือ lamotrigine หรือยาแก้ซึมเศร้าร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่เป็นแนวทางแรกของการรักษา ส่วนการรักษาระยะยาวก็ได้เสนอลิเทียม, lamotrigine, valproate หรือ olanzapine เป็นทางเลือกแนวทางแรกของการรักษา[105]

ประสิทธิภาพของยา

ประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษา bipolar depression นั้น Calabrese และคณะ[33] ได้ทำการศึกษาในหลายสถาบันแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ lamotrigine 50 มก.ต่อวัน กับ lamotrigine 200 มก.ต่อวัน และกับยาหลอกในการรักษา bipolar depression เป็นเวลา 7 สัปดาห์พบว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับร้อยละ 51, ร้อยละ 41, และร้อยละ 26 จากการรักษาด้วย lamotrigine 200 มก.ต่อวัน, lamotrigine 50 มก.ต่อวัน และยาหลอกตามลำดับ ในขณะเดียวกัน Calabrese และคณะ[106] ได้ทำการศึกษาแบบเปิด (open-label) ถึงประสิทธิภาพของ lamotrigine ในผู้ป่วย bipolar disorders ทั้ง major depressive episode, manic/hypomanic episode, และ mixed episode จำนวน 75 รายที่ตอบสนองไม่ดีพอจากการรักษาอื่นเป็นเวลา 48 สัปดาห์พบว่า ผู้ป่วยที่เป็น major depressive episode จะมีค่า HAMD-17 ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 42 ส่วนผู้ป่วยที่เป็น manic, hypomanic หรือ mixed episode จะมีค่า manic scale score ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 74 ซึ่งแสดงว่า lamotrigine อาจมีประสิทธิภาพในการรักษาทั้ง manic และ depressive episode เช่นเดียวกับการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมของ Ichim และคณะ[32] เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ lamotrigine

100 มก.ต่อวัน กับลิเทียม 800 มก.ต่อวัน ในการรักษา bipolar mania เป็นเวลา 4 สัปดาห์พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของประสิทธิภาพของ lamotrigine เมื่อเปรียบเทียบกับลิเทียม

ทางด้านประสิทธิภาพของ lamotrigine ในการรักษา bipolar disorder ชนิด rapid cycling นั้น Calabrese และคณะ[107] ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ lamotrigine กับยาหลอกพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ lamotrigine ร้อยละ 41 เทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกร้อยละ 26 ไม่มีอาการเป็นซ้ำใน 6 เดือน ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และอาจแสดงถึงประสิทธิภาพของ lamotrigine ต่อการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในการรักษาระยะยาว

ทางด้านประสิทธิภาพของ lamotrigine ต่อการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในการรักษาระยะยาวนั้น Bowden และคณะ[34] ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ lamotrigine ต่อการรักษาระยะยาว 18 เดือนกับลิเทียมและกับยาหลอกในผู้ป่วย bipolar I disorder 349 ราย พบว่า ทั้ง lamotrigine และลิเทียมมีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำโดยรวม ซึ่ง lamotrigine มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในการป้องกันการเกิด major depressive episode ครั้งต่อไป และลิเทียมมีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในการป้องกันการเกิด manic, hypomanic หรือ mixed episode นอกจากนี้การศึกษาในลักษณะเดียวกันโดย Calabrese และคณะ[108] ในผู้ป่วย 463 ราย ก็ได้ผลการศึกษาเช่นเดียวกัน รวมทั้งจากการศึกษาของ Sajatovic และคณะ[109] ที่ทำการศึกษาแบบเดียวกันในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 55 ปี ขึ้นไป) จำนวน 98 ราย ก็ได้ผลการศึกษาเช่นเดียวกัน

เภสัชจลนศาสตร์

lamotrigine ถูกดูดซึมได้ดีหลังกินยา โดยมีค่า bioavailability ร้อยละ 98[110] ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดในเวลา 1.4-4.8 ชั่วโมงหลังกินยา[16] ร้อยละ 55 ของยาจะจับกับโปรตีนในเลือด[16,110] lamotrigine จะถูก metabolized ที่ตับโดยไม่ใช้เอ็นไซม์ CYP450[17] ประมาณร้อยละ 85 ของยาจะถูก metabolized ด้วยกระบวนการ glucuronidation ได้สาร 2-N-glucuronide conjugation ซึ่งไม่ออกฤทธิ์[16,110] ประมาณร้อยละ 10 ของยาจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่ถูก metabolized[110] ค่ากึ่งชีวิตของยาจะประมาณ 28-33 ชั่วโมง[17,110] ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตผิดปกติจะมีอัตราการกำจัดยาลดลง จึงอาจต้องลดขนาดยาที่ใช้ลง[16,17,110]

เภสัชพลวัต

กลไกการออกฤทธิ์ของ lamotrigine ที่เกี่ยวของกับภาวะอารมณ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด lamotrigine ออกฤทธิ์ยับยั้ง voltage-sensitive sodium channel ออกฤทธิ์ปรับการปลดปล่อย excitatory amino acid (เช่น glutamate และ aspatate)[16,110] และอาจออกฤทธิ์ผ่าน calcium channels บางส่วน[110]

อาการไม่พึงประสงค์

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือปวดศีรษะ[33,34] ซึ่งมักพบเป็นอาการชั่วคราวในช่วงต้นของการได้ยาหรือปรับขนาดยาขึ้น[110] อาการผื่นแพ้ที่รุนแรง (รวมทั้งชนิด SJS) พบได้ในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 16 ปีประมาณร้อยละ 1 ในผู้ใหญ่พบประมาณร้อยละ 0.316 และมักพบในช่วงเวลา 2-8 สัปดาห์หลังได้รับยา[110] ส่วนอาการผื่นที่ไม่รุนแรงอาจพบได้ประมาณร้อยละ 10[106,110] ซึ่งเมื่อเกิดผื่นแพ้จำเป็นต้องหยุดยาทันทีเพื่อประเมินความรุนแรงของอาการ[110]

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

การใช้ lamotrigine ร่วมกับ valproate จะมีผลต่ออัตราการกำจัด lamotrigine ลดลงมากถึงร้อยละ 50[110] ทำให้ค่ากึ่งชีวิตของ lamotrigine เพิ่มขึ้นได้เป็น 2 เท่า (ประมาณ 56-59 ชั่วโมง)[16,17,110] จึงควรลดขนาดยา lamotrigine ลงครึ่งหนึ่งแล้วค่อยปรับขนาดยาขึ้นอย่างช้าๆ[16] ในขณะที่การใช้ lamotrigine ร่วมกับ carbamazepine, phenytoin, phenobarbital หรือ primidone จะมีผลต่ออัตราการกำจัด lamotrigine เพิ่มขึ้น[17] โดยค่ากึ่งชีวิตของ lamotrigine จะลดลงเหลือครึ่งหนึ่ง (ประมาณ 14 ชั่วโมง) และทำให้ระดับความเข้มข้นของ

lamotrigine ในพลาสมาลดลง[17,110] นอกจากนี้ยาคุมกำเนิดชนิดกินก็อาจลดระดับความเข้มข้นของ lamotrigine ในพลาสมาลดลงได้เช่นกัน[17]

Chlorpromazine

chlorpromazine เป็นยารักษาโรคจิตตัวแรกที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับให้ใช้สำหรับการรักษา bipolar mania ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1973 ซึ่งกลุ่มผู้เชี่ยวชาญในสมาคมจิตแพทย์อเมริกันได้เสนอแนวทางการรักษาผู้ป่วย bipolar disorders ฉบับที่ 2 ปี ค.ศ. 2004[4] ได้ให้ความเห็นว่าลิเทียม, valproate และยารักษาโรคจิตต่างมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania แต่การออกฤทธิ์ของลิเทียมดูจะช้ากว่า valproate หรือยารักษาโรคจิต ดังนั้นการใช้ยารักษาโรคจิตร่วมกับลิเทียมหรือ valproate จึงอาจเพิ่มประสิทธิภาพการรักษากว่าการใช้ยาเพียงตัวใดตัวหนึ่งอย่างเดียว แต่เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มีน้อยกว่าจากยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (conventional antipsychotics) (เช่น chlorpromazine หรือ haloperidol) จึงถูกนิยมใช้ในการรักษาภาวะ mania มากกว่า

ประสิทธิภาพของยา

ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมซึ่งรวมทั้ง chlorpromazine มักถูกใช้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับยาทำให้อารมณ์คงที่หรือยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ Poolsup และคณะ[8] ได้ศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าในการรักษาภาวะ mania ผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมมีโอกาสหายจากอาการเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ chlorpromazine จากการศึกษาแบบ systemic review โดย Tohen และคณะ[111] พบว่าในการรักษาภาวะ mania ด้วย chlorpromazine ใช้เวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์จึงเห็นผลของการรักษา ในขณะที่ haloperidol, risperidone และ olanzapine ใช้เวลาเพียง 2-6 วัน เช่นเดียวกับการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ chlorpromazine กับ clozapine ในการรักษาภาวะ mania โดย Barbini B และคณะ[112] พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ clozapine มีอาการดีขึ้นเร็วกว่าผู้ป่วยที่ได้ chlorpromazine

เภสัชจลนศาสตร์

chlorpromazine ถูกดูดซึมได้ดีหลังกินยา[113] ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดในเวลา 3 ชั่วโมงหลังกินยา[114] ร้อยละ 90-95 ของยาจะจับกับโปรตีนในเลือด[113] chlorpromazine จะถูก metabolized ที่ตับได้ metabolites กว่า 100 ตัว โดยบางตัวเป็นสารออกฤทธิ์[113] ค่ากึ่งชีวิตของยาจะประมาณ 8-35 ชั่วโมง[17,113]

เภสัชพลวัต

chlorpromazine ออกฤทธิ์ปิดกั้น $5HT_{2A}$, และ $alpha_1$ adrenergic receptors ได้แรงปิดกั้น D_1, D_3, M_1, H_1 receptors ได้ปานกลาง และปิดกั้น D_2, D_4, $alpha_2$ adrenergic receptors ได้น้อย[114]

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการปิดกั้น dopamine receptors เช่น อาการไม่พึงประสงค์ชนิด extrapyramidal (ได้แก่ acute dystonia, parkinsonism, akathisia, tardive dykinesia, neurolepic malignant syndrome), ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงขึ้น, galactorrhea, amenorrhea และความบกพร่องทางเพศ[17,113] อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการปิดกั้น cholinergic receptors เช่น ปากแห้ง ตาพร่า ท้องผูก[17] อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการปิดกั้น histamine receptors เช่น ง่วงซึม น้ำหนักตัวขึ้น[17] อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการปิดกั้น $alpha_1$ adrenergic receptors เช่น วิงเวียน orthostatic hypotension[17] chlorpromazine อาจทำให้เกิดความผิดปกติชั่วคราวของการทำงานของตับและอาจเกิด obstructive หรือ cholestatic jaundice[113]

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

chlorpromazine อาจลดประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม dopamine agonist เช่น levodopa และยาในกลุ่ม anticoagulants[17] ระดับความเข้มข้นของ chlorpromazine และ propranolol ในพลาสมาอาจสูงขึ้นทั้งคู่เมื่อใช้ร่วมกัน[17] chlorpromazine อาจลดอัตราการเมตาบอลิซึมของ phenytoin และทำให้ระดับความ

เข้มข้นของ phenytoin ในพลาสมาสูงขึ้น[17] การใช้ chlorpromazine ร่วมกับแอลกอฮอร์หรือยาขับปัสสาวะอาจทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้มากขึ้น[17]

บทสรุป

bipolar disorders เป็นโรคที่มีภาวะอารมณ์ที่ผิดปกติได้ทั้ง manic, hypomanic, mixed หรือ major depressive episode ได้หลายๆ ครั้งตลอดชีวิต ทำให้เกิดภาวะทุพลภาพและมีอัตราการฆ่าตัวตายสูง การรักษา bipolar disorders กว่า 30 ปีที่ผ่านมาเน้นที่การรักษาด้วยลิเทียม และ/หรือ ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมเพื่อสงบอาการ mania เป็นหลัก ในระยะ 10 กว่าปีที่ผ่านมาจึงพบว่ายากันชักบางตัว เช่น divalproex และ carbamazepine และยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่หลายตัวต่างมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania ได้เร็วกว่าและมีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าลิเทียมและยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมจึงมีแนวโน้มการใช้ยากันชักและยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่สำหรับการรักษาภาวะ mania มากขึ้น ในขณะที่การรักษา bipolar depression (ซึ่งเป็นภาวะที่ผู้ป่วยมีระยะเวลาที่ป่วยมากกว่า manic, hypomanic และ mixed episode ถึง 3 เท่า[115]) ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ได้ให้การยอมรับเพียงยาผสมระหว่าง olanzapine กับ fluoxetine (Symbyax®)[2] และเป็นยาที่มีการศึกษาเปรียบเทียบที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษา[116] ส่วน quetiapine และ lamotrigine ซึ่งต่างก็มีการศึกษาเปรียบเทียบที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษา bipolar depression[28,106] ก็อาจเป็นทางเลือกของการรักษา สำหรับการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯ ได้ให้การยอมรับลิเทียม, lamotrigine, olanzapine และ aripiprazole ซึ่งต่างก็มีการศึกษาเปรียบเทียบที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษา[23,34,108,117] อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มียาในอุดมคติที่สามารถรักษา bipolar disorder ได้ทุกภาวะอาการ และสามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำทั้ง manic episode และ major depressive episode ในระยะยาวโดยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา

เอกสารอ้างอิง

1. Swann AC. Long-term treatment in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 1:7-12.
2. Ketter TA, Sachs GS, Bowden CL, Calabrese JR, Chang KD, Rasgon NL. Introduction. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 1-9.
3. Burrows GD, Tiller JW. Cade's observation of the antimanic effect of lithium and early Australian research. Aust N Z J Psychiatry 1999;33 Suppl:S27-31.
4. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders, Compendium 2004. Arlington: American Psychiatric Association; 2004, 525-612.
5. Stokes PE, Shamoian CA, Stoll PM, Patton MJ. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. Lancet 1971;1(7713):1319-25.
6. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66(1): 111-21.
7. Bowden CL, Davis J, Morris D, Swann A, Calabrese J, Lambert M, et al. Effect size of efficacy measures comparing divalproex, lithium and placebo in acute mania. Depress Anxiety 1997;6(1):26-30.

8. Poolsup N, Li Wan Po A, de Oliveira IR. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. J Clin Pharm Ther 2000;25(2):139-56.

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(6):444-51.

10. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 2004;161(2):217-22.

11. Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. CNS Drugs 2003;17(7): 491-511.

12. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G, Silvetti F, Tohen M. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. J Clin Psychiatry 1998;59(8):405-14.

13. Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. J Clin Psychiatry 2002;63 Suppl 10:5-12.

14. Jefferson JW, Greist JH. Lithium. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 2839-51.

15. Mander AJ, Loudon JB. Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. Lancet 1988;2(8601):15-7.

16. Keck PE, Jr., McElroy SL. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. J Clin Psychiatry 2002;63 Suppl 4:3-11.

17. Stahl SM. Essential psychopharmacology, the prescriber's guide. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.

18. Sadock BJ. Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Willian & Wilkins; 2003, 974-1150.

19. Frye MA, Post RM. Valproate. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 2756-66.

20. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzipine HGGW Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000;57(9):841-9.

21. Baker RW, Goldberg JF, Tohen M, Milton DR, Stauffer VL, Schuh LM. The impact of response to previous mood stabilizer therapy on response to olanzapine versus placebo for acute mania. Bipolar Disord 2002;4(1):43-9.

22. Keck PE, Jr. The role of second-generation antipsychotic monotherapy in the rapid control of acute bipolar mania. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 3:5-11.

23. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. Am J Psychiatry 2005;162(7):1281-90.

24. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry 2003;60(11):1079-88.

25. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry 2005;187:229-34.

26. Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2004;161(6):1057-65.

27. Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. Curr Med Res Opin 2005;21(6):923-34.

28. Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry 2005;162(7):1351-60.

29. Keck PE, Jr., Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Am J Psychiatry 2003;160(4):741-8.

30. Keck PE, Jr., Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. Am J Psychiatry 2003;160(9):1651-8.

31. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. J Psychopharmacol 2006;20(4): 536-46.

32. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. Ann Clin Psychiatry 2000;12(1):5-10.

33. 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. Lamictal 602 Study Group. J Clin Psychiatry 1999;60(2): 79-88.

34. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2003;60(4):392-400.

35. Agranoff BW, Fisher SK. Inositol, lithium, and the brain. Psychopharmacol Bull 2001;35(3):5-18.

36. van Calker D, Belmaker RH. The high affinity inositol transport system--implications for the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. Bipolar Disord 2000;2(2):102-7.

37. Willmroth F, Drieling T, Lamla U, Marcushen M, Wark HJ, van Calker D. Sodium-myo-inositol co-transporter (SMIT-1) mRNA is increased in neutrophils of patients with bipolar 1 disorder and down-regulated under treatment with mood stabilizers. Int J Neuropsychopharmacol 2006:1-9.

38. Movig KL, Baumgarten R, Leufkens HG, van Laarhoven JH, Egberts AC. Risk factors for the development of lithium-induced polyuria. Br J Psychiatry 2003;182:319-23.

39. Bowen RC, Grof P, Grof E. Less frequent lithium administration and lower urine volume. Am J Psychiatry 1991;148(2): 189-92.

40. Kosten TR, Forrest JN. Treatment of severe lithium-induced polyuria with amiloride. Am J Psychiatry 1986;143(12):1563-8.

41. Gadallah MF, Feinstein EI, Massry SG. Lithium intoxication: clinical course and therapeutic considerations. Miner Electrolyte Metab 1988;14(2-3):146-9.

42. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. Jama 1994;271(2):146-50.

43. 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(1):62-8.

44. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 2003(1):CD004052.

45. 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(1):108-11.

46. Bowden CL, Collins MA, McElroy SL, Calabrese JR, Swann AC, Weisler RH, et al. Relationship of mania symptomatology to maintenance treatment response with divalproex, lithium, or placebo. Neuropsychopharmacology 2005;30(10):1932-9.

47. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. Neuropsychopharmacology 2003;28(7):1374-82.

48. Chuang DM. The antiapoptotic actions of mood stabilizers: molecular mechanisms and therapeutic potentials. Ann N Y Acad Sci 2005;1053:195-204.

49. Martin ED, Pozo MA. Valproate reduced excitatory postsynaptic currents in hippocampal CA1 pyramidal neurons. Neuropharmacology 2004;46(4):555-61.

50. O'Donovan C, Kusumakar V, Graves GR, Bird DC. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. J Clin Psychiatry 2002;63(4):322-30.

51. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. J Clin Psychiatry 2002;63 Suppl 4:42-55.

52. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy. Epilepsia 2004;45(11):1463-4.

53. Sabers A, Dam M, B AR-H, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. Acta Neurol Scand 2004;109(1):9-13.

54. Rasgon NL, Zappert LN. Special consideration for woman with bipolar disorder. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 211-41.

55. Scand 2005;112(2):88-96.

56. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. Acta Psychiatr Scand Suppl 2003(419):1-22.

57. Gidal BE, Sheth R, Parnell J, Maloney K, Sale M. Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy. Epilepsy Res 2003;57(2-3):85-93.

58. Strahl NR. Clinical study guide for the oral boards in psychiatry. 2nd edition. Washington DC, American Psychiatric Publishing; 2005, 105-225.

59. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2003;17(2):149-73.

60. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, Itoh H, Otsuki S, Watanabe S, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. Pharmacopsychiatry 1990;23(3):143-50.

61. 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(3):245-52.

62. Weisler RH, Keck PE, Jr., Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2005;66(3):323-30.

63. Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. Acta Psychiatr Scand 1992;85(2):114-8.

64. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. J Clin Psychiatry 2003;64(2):144-51.

65. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. Neuropsychobiology 2000;42 Suppl 1:2-10.

66. Greil W, Kleindienst N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. Int Clin Psychopharmacol 1999;14(5):283-5.

67. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1997;58(11):470-8.

68. Post RM, Frye MA. Carbamazepine. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 2732-46.

69. Kramlinger KG, Phillips KA, Post RM. Rash complicating carbamazepine treatment. J Clin Psychopharmacol 1994;14(6): 408-13.

70. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995;333(24):1600-7.

71. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology 2005;64(7):1134-8.

72. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. Lancet 1999;353(9171):2190-4.

73. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. Pharmacogenet Genomics 2006;16(4):297-306.

74. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. Epilepsia 1994;35(1):181-8.

75. Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. Drugs Aging 1997;11(1):27-44.

76. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. J Clin Psychiatry 2002;63 Suppl 4:42-55.

77. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. Bipolar Disord 2004;6(1):2-13.

78. Vieta E. Olanzapine in bipolar disorder. Expert Opin Pharmacother 2004;5(7):1613-9.

79. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. Arch Gen Psychiatry 2003;60(12):1218-26.

80. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 1999;14(6):339-43.

81. 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(6):1011-7.

82. 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(7):1263-71.

83. Zajecka 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(12):1148-55.

84. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression--lack of manic induction. J Affect Disord 2005;87(1):121-30.

85. van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-dopamine antagonists (atypical or second generation antipsychotics). In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 2914-38.

86. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. Clin Pharmacokinet 1999;37(3):177-93.

87. Hennen J, Perlis RH, Sachs G, Tohen M, Baldessarini RJ. Weight gain during treatment of bipolar I patients with olanzapine. J Clin Psychiatry 2004;65(12):1679-87.

88. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. Am J Psychiatry 2003;160(2):290-6.

89. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs 2005;19 Suppl 1:1-93.

90. Baptista T, Zarate J, Joober R, Colasante C, Beaulieu S, Paez X, et al. Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. Curr Drug Targets 2004;5(3):279-99.

91. Gopal S, Steffens DC, Kramer ML, Olsen MK. Symptomatic remission in patients with bipolar mania: results from a double-blind, placebo-controlled trial of risperidone monotherapy. J Clin Psychiatry 2005;66(8):1016-20.

92. Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15(1):75-84.

93. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15(5):573-85.

94. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66(1):111-21.

95. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reele SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol 2006;61(1):58-69.

96. Potkin SG, Keck PE, Jr., Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. J Clin Psychopharmacol 2005;25(4):301-10.

97. Beedham C, Miceli JJ, Obach RS. Ziprasidone metabolism, aldehyde oxidase, and clinical implications. J Clin Psychopharmacol 2003;23(3):229-32.

98. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. Life Sci 2000;68(1):29-39.

99. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs 2002;62(11):1649-71.

100. Kelly DL, Love RC. Ziprasidone and the QTc interval: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Psychopharmacol Bull 2001;35(4):66-79.

101. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. Br J Psychiatry 2005;187:235-42.

102. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Aripiprazole: in acute mania associated with bipolar I disorder. CNS Drugs 2004;18(6):367-76; discussion 377-8.

103. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegovic-Smalc V. Aripiprazole: an overview of a novel antipsychotic. Psychiatr Danub 2005;17(1-2):67-75.

104. Goodnick PJ, Jerry JM. Aripiprazole: profile on efficacy and safety. Expert Opin Pharmacother 2002;3(12):1773-81.

105. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord 2005;7 Suppl 3:5-69.

106. 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(7):1019-23.

107. 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(11):841-50.

108. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2003;64(9):1013-24.

109. Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR, Thompson TR, Wilson BG, White R, et al. Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13(4):305-11.

110. Ketter TA. Lamotrigine. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 2749-53.

111. Tohen M, Jacobs TG, Feldman PD. Onset of action of antipsychotics in the treatment of mania. Bipolar Disord 2000;2(3 Pt 2):261-8.

112. Barbini B, Scherillo P, Benedetti F, Crespi G, Colombo C, Smeraldi E. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. Int Clin Psychopharmacol 1997;12(2):109-12.

113. Marder SR, van Kammen DP. Dopamine receptor antagonists (atypical antipsychotics). In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 2817-38.

114. Bazire S. Psychotropic drug directory 2005. Wilts: Fivepin; 2005, 161-98.

115. Sachs G. Treatment of acute depression in bipolar disorder. In: Ketter TA, ed. Advances in the treatment of bipolar disorder (Review of Psychiatric Series, Volume 24, Number 3; Oldman JM and Riba MB, series editors). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005, 57-109.

116. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry 2003;60(11):1079-88.

117. Vieta E, Goikolea JM. Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy. Bipolar Disord 2005;7 Suppl 4:21-33.

ดัชนี

ก

กระวนกระวาย 8, 10, 16, 19, 28, 100, 108, 193
กราฟแสดงการดำเนินโรค 36
กลุ่มบำบัด 244, 319
การกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า 9, 43, 164
    กลไกการออกฤทธิ์ 237
    การรักษา Mixed episode 135
    การรักษาภาวะ Bipolar depression 237-238
    การรักษาภาวะ Mania 238
    ข้อบ่งชี้ 237
    ข้อห้าม 237
    ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ 239
การกลับเป็นซ้ำ 13, 16, 64, 67, 93, 95, 100, 128, 252, 254
    ลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์ 171-172
    การรักษา 100
การกำเริบ 34, 94-96, 170, 239,
การฆ่าตัวตาย 7-8, 11, 13, 17, 51, 69-70, 80, 129, 143, 156, 173, 175, 192, 193, 208, 252, 295, 313, 365
    การป้องกัน 337-338
    การรักษา 335-337
    ความเสี่ยง, ปัจจัยเสี่ยง 8, 13, 329-335
การจำแนกโรค 6, 15, 206
    สมาคมจิตแพทย์อเมริกัน 6
    องค์การอนามัยโลก 6
การดำเนินโรค 34-36, 128, 142, 192, 208, 313
การตอบสนอง, การตอบสนองต่อการรักษา 94, 108, 143, 158, 171, 190, 192, 193, 207, 221, 237, 238, 295, 296
การตั้งครรภ์, ตั้งครรภ์ 237, 269-271
การถูกทำทารุณ 333-334
การถูกล่วงละเมิดทางเพศ 333-334
การนอน, การนอนหลับ 7, 8, 19, 22, 48, 49, 255, 259,
การบำบัดทางจิตสังคม (ดู...การรักษาทางจิตสังคม) 213
การผูกติด, ผูกติด 171, 242, 244, 251, 252, 254, 259
การพยากรณ์โรค 34-36, 142, 171, 190, 284,
การพัฒนาท่อประสาท 271
การรักษาทางจิตสังคม 165-166, 172, 251, 298, 315
การรักษาในภาวะฉุกเฉิน 100
การรักษาแบบยาผสม, การรักษาด้วยยาแบบผสม 94, 172
    การรักษาระยะยาว 228-230
    การรักษา Bipolar depression 226-228
    การรักษา Manic episode 221-226
การรักษาระยะเฉียบพลัน 94, 97, 172, 181, 193, 335
การรักษาระยะต่อเนื่อง 93, 94-95, 108, 172, 239
การรักษาระยะยาว 93, 94, 95-96, 97, 143, 335, 364
    ข้อบ่งชี้ 170-171
    วัตถุประสงค์ 170
    สิ่งที่ต้องพิจารณา 171
    หลักทั่วไปในการใช้ยา 172-173
    หลักทั่วไปในการรักษา 172
การวางแผนการรักษา 94
การวินิจฉัยแยกโรค 28, 311-313
    Bipolar I disorder 32
    Bipolar II disorder 33
    Cyclothymic disorder 33
    Hypomanic episode 31
    Major depressive episode 28
    Manic episode 30
    Mixed episode 31
การวินิจฉัยโรค 15-16, 189, 311-313
    Bipolar disorder ที่ยังไม่ได้ตั้งชื่อเป็นการเฉพาะ 26
    Bipolar I disorder 23-25
    Bipolar II disorder 25
    Cyclothymic disorder 27
    Hypomanic episode 21
    Major depressive episode 16
    Manic episode 19
    Mixed episode 20
การใช้สารเสพติด 96, 129, 171, 209, 267, 332-333, 334
    การดำเนินโรค 313-314
    การรักษาตนเอง 311
    การวินิจฉัยโรคและการวินิจฉัยแยกโรค 311-313
    ระบาดวิทยา 304-309
    สาเหตุของการเกิดภาวะโรคร่วม 309-311
    หลักทั่วไปในการรักษา 314-315
การใช้แอลกอฮอล์, การดื่มแอลกอฮอล์ 94, 100, 267, 283, 332-333, 334
การติดสารเสพติด 304
การติดแอลกอฮอล์ 267, 304

การทนต่อยาได้ (ดู...ทนต่อยา)
การเสพสารเสพติด 8, 10, 14, 30, 31, 94, 100, 174, 304
การเสพแอลกอฮอล์ 267, 304, 332
การหายจากโรค 17, 95, 143, 189
การอดนอน 97
เกณฑ์วินิจฉัย, เกณฑ์การวินิจฉัย 15, 206, 345, 349

ค

คู่แฝด, แฝด 51
ความซุก 64-66, 128, 190, 207-208, 266
ความบกพร่องทางเพศ 268
ความต้องการทางเพศ 7, 19, 22
ความผิดปกติเกี่ยวกับการกิน (ดู...Eating disorder)
ความผิดปกติของประจำเดือน 268-269
ความผิดปกติทางอารมณ์ (ดู...Mood disorder)
ความผิดปกติแต่กำเนิด 270
ความภาคภูมิใจในตนเอง 11, 19, 22, 252
ความร่วมมือในการรักษา 94, 164, 171, 172, 194, 245
ความหยั่งเห็น 9, 11, 208
ค่ากึ่งชีวิต (ดู...เภสัชจลนศาสตร์)
เครื่องมือที่ใช้ประเมิน 345-359
    อาการซึมเศร้า 349-359
    อาการ Mania 345-349
โครโมโซม 52, 207, 295

จ

จิตบำบัด 94, 165
    แนวทางการเลือกใช้ 260-261
    สาระสำคัญ 251-252
    สาเหตุที่ถูกมองข้าม 251
จิตเภท (ดู...โรคจิตเภท)
จีน 50, 52
เจตคติ 242, 244

ญ

ญาติสายตรง 51, 208, 334

ท

ทนต่อยา 171, 172
ทารก, ทารกแรกคลอด 270-276
ทุพลภาพ 68, 69, 170, 313
แท้ง, การแท้ง 273, 274

น

นอนไม่หลับ 8, 10, 12, 16, 43, 242
น้ำหนักตัวเพิ่ม 101

บ

บุคลิกภาพผิดปกติ 30, 96
    Borderline 13, 34, 44, 190, 208
    Histrionic 208

ป

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 93, 112, 195, 228, 269, 287, 364
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างบุคคล 56-57
ประวัติการพยายามฆ่าตัวตาย 334
ประวัติครอบครัว 66, 190, 192, 309, 313
ประสาทหลอน 9, 10, 17, 21, 142
ปัจจัยทางชีววิทยา 78
ปัจจัยทางพันธุกรรม 78-80, 311
ปัจจัยเสี่ยง 190-192, 311, 328, 329-335, 373

ผ

ผลข้างเคียง, ผลอันไม่พึงประสงค์ (ดูตามหัวข้อยาแต่ละตัว)
ผู้สูงอายุ, ผู้ป่วยสูงอายุ 8, 101
    การใช้ยารักษา 286-289
    การเปลี่ยนแปลงในสมอง 282
    การพยากรณ์โรค 284
    ภาวะโรคร่วม 283
    เภสัชวิทยา 284-286
    อาการและการดำเนินโรค 282-283

พ

พันธุกรรม (ดู...ปัจจัยทางพันธุกรรม)
พื้นอารมณ์ 14, 53

ภ

ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ 17, 32, 101
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง 20, 21, 29
ภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูง 29
ภาวะโรคร่วม 128, 171, 193, 207, 267, 283, 304, 332
    โรควิตกกังวล 295-296
    บุคลิกภาพผิดปกติ 297-298
    โรคจิตเวชอื่นๆ 296-297
    โรคทางกาย 298-299
ภาวะหมดประจำเดือน 15
ภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต
    ลักษณะทางคลินิก 142
    การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค 142-143
    ขั้นตอนการใช้ยา 148-149
    หลักในการรักษา 143-144
เภสัชจลนศาสตร์ (ดูตามหัวข้อยาแต่ละตัว)
เภสัชพลวัต (ดูตามหัวข้อยาแต่ละตัว)

ย

ยากันชัก
การรักษาแบบยาผสม 225
การรักษาระยะยาว 176-178
การรักษา Bipolar depression 160-162
การรักษา Bipolar II disorder 210-211
การรักษา Euphoric mania 109-113
การรักษา Rapid cycling bipolar disorder 195-197
ยาแก้ซึมเศร้า 191-192
กลุ่ม SSRI(s) 96, 181, 192, 229, 268, 276
กลุ่ม Tricyclic(s), TCAs 181, 192, 226, 276
การรักษาในระหว่างตั้งครรภ์ 273-274
การรักษาในระยะหลังคลอด 276
การรักษาแบบยาผสม 226-227, 229
การรักษาระยะยาว 181-182
การรักษา Bipolar depression 157-160, 162-163
การรักษา Bipolar II disorder 212-213
การรักษา Rapid cycling bipolar disorder 195-197
ยาคุมกำเนิด 269
ยาทำให้อารมณ์คงที่ 46, 92, 114, 130, 144, 157-160, 172, 193, 209, 229, 274-275, 335
ยารักษาโรคจิต 289
การรักษาในระยะหลังคลอด 275-276
การรักษา Bipolar depression 162-163
การรักษา Bipolar II disorder 211-212
การรักษา Mixed episode 132
การรักษา Rapid cycling bipolar disorder 197-198
ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม 132, 162, 273
การรักษาในระหว่างตั้งครรภ์ 273
การรักษาแบบยาผสม 222-223, 229
การรักษาระยะยาว 178
การรักษา Euphoric mania 113-115
การรักษา Mania ที่มีอาการโรคจิต 144-145
ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ 132, 162, 273
การรักษาในระหว่างตั้งครรภ์ 273
การรักษาแบบยาผสม 223-225, 229
การรักษาระยะยาว 178
การรักษา Bipolar II disorder 210-211
การรักษา Euphoric mania 115
การรักษา Mania ที่มีอาการโรคจิต 145

ร

โรคความดันโลหิตสูง 237, 286
โรคจิตเภท 8, 10, 11, 12, 23, 30, 32, 142, 236
โรคซึมเศร้า 8, 13, 14, 20, 45, 47, 156, 236, 283, 304, 312, 328, 329, 332, 349
โรคซึมเศร้าชนิดขั้วเดียว 13
โรคไต 101
โรคเบาจืด 101
โรคเบาหวาน 101, 298
โรคพาร์กินสัน 28, 286
โรคย้ำคิดย้ำทำ 47
โรคลมชัก 28, 368
โรควิตกกังวล 29, 295-296, 305, 333
โรคสมองเสื่อม 28
โรคสมาธิสั้น (ดู...Attention-deficit/hyperactivity disorder)
โรคอัลไซเมอร์ 47, 286

ล

ลิเทียม
การตั้งครรภ์ 271, 367
การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ 174-175, 210
การป้องกันการกำเริบ 194, 209
การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต 144
การรักษาระยะยาว 173-175
การรักษา Euphoric mania 108-109
การรักษา Manic episode 108-109
การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania 130-131
การรักษา Rapid cycling bipolar disorder 194
ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 368
ประสิทธิภาพของยา 365
เภสัชจลนศาสตร์ 365
เภสัชพลวัต 365
ระดับ (ความเข้มข้นของ) ยาในเลือด 109, 194
อาการไม่พึงประสงค์ 366

ส

สลับขั้ว, เปลี่ยนขั้ว 14, 15, 26, 130, 189, 191, 192, 226
สารนำสื่อประสาท, สารสื่อประสาท 45-46, 80-81, 285

ห

หลังคลอด 16, 23, 274-276
หวาดระแวง 21, 142
ให้นมลูก, ให้นมบุตร 274-276

อ

อัตราการตอบสนอง (ดู...การตอบสนอง)
อาการข้างเคียง (ดู...ผลข้างเคียง)
อาการไม่พึงประสงค์ (ดู...ผลข้างเคียง)
อาการโรคจิต 17, 97, 108, 142, 171, 207, 283
อาการหลงผิด 9, 11, 17, 20, 142, 331
อายุเริ่มป่วย 332
อารมณ์หงุดหงิด, อาการหงุดหงิด 10, 12, 31, 108, 128

Index

A

Acetylcholine 45, 285
Adherence (ดู...การผูกติด)
Adrenergic system 286
Adrenocorticotrophic hormone, ACTH 44
Adverse reaction(s) 364
Agitate, Agitation (ดู...กระวนกระวาย)
Alcohol abuse (ดู...การเสพแอลกอฮอล์) 297, 304, 332
Alcohol dependence (ดู...การติดแอลกอฮอล์) 304
Alcohol use disorder (ดู...การใช้แอลกอฮอล์) 267, 283, 304
Alcoholism (ดู...การติดแอลกอฮอล์) 332
Alzheimer's disease 28, 47
Ambivalent 54
Anhedonia 12
Anorexia nervosa 30
Anticholinergic 286
Antidepressant(s) (ดู...ยาแก้ซึมเศร้า)
Antiepileptic (ดู...ยากันชัก)
Antipsychotics
    Conventional antipsychotic (ดู...ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม)
    Atypical antipsychotic (ดู...ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่)
Anxiety disorder (ดู...โรควิตกกังวล)
Aripiprazole
    การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ 381
    การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต 148
    การรักษาระยะยาว 180
    การรักษา Euphoric mania 119
    การรักษา Manic episode 119
    การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania 135
    ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด 319
    ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 382
    ประสิทธิภาพของยา 381
    เภสัชจลนศาสตร์ 381
    เภสัชพลวัต 381-382
    อาการไม่พึงประสงค์ 382
Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD 31, 192, 296
Atypical depression 43, 77

B

B-cell lymphocyte-2, Bcl-2 77
Beck Depression Inventory, BDI 349
Benzodiazepine(s) 29, 225, 274, 276
Bereavement 17
Bipolar depression 8, 9, 80, 96, 97, 181, 191, 197, 288, 328, 335, 382
    การรักษา 181, 336, 382
    การรักษาทางจิตสังคม 165-166
    การรักษาแบบยาผสม 226-228
    แนวทางการรักษา 163-165
    ยากันชัก 160-162
    ยาแก้ซึมเศร้า 157-160
    ยาทำให้อารมณ์คงที่ 157-160
    ยารักษาโรคจิต 162-163
Bipolar disorder, Bipolar I disorder 206, 207, 208, 364
    การใช้ยาคุมกำเนิด 269
    การใช้ยารักษาในผู้สูงอายุ 286-289
    การพยากรณ์โรคในผู้สูงอายุ 284
    การรักษาในระยะหลังคลอด 274-276
    การรักษาเมื่อเกิดการกลับเป็นซ้ำ 100-101
    การรักษาระหว่างตั้งครรภ์ 269-274
    การวินิจฉัยโรค 23-25
    การวินิจฉัยแยกโรค 32-33
    ความชุก 64-66
    ความแตกต่างระหว่างเพศ 266-267
    ความผิดปกติของประจำเดือน 268-269
    ความสูญเสียและผลกระทบ 69-70
    เครื่องมือที่ใช้ประเมิน 345-359
    ชนิด Most recent episode depressed 24-25
    ชนิด Most recent episode hypomanic 24
    ชนิด Most recent episode manic 23-24
    ชนิด Most recent episode mixed 24
    ชนิด Most recent episode unspecified 25
    ชนิด Single manic episode 23
    ภาระต้นทุน 68-69
    ลักษณะสำคัญทางคลินิก 12-13
    สาเหตุของการเกิดโรค 42-57
    หลักทั่วไปในการรักษา 93-94
    อาการและการดำเนินโรคในผู้สูงอายุ 282-283
Bipolar II disorder 189, 191, 266, 296, 297, 306
    การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค 35-36
    การวินิจฉัยโรค 25-26
    การวินิจฉัยแยกโรค 33

การดำเนินโรค 208
การบำบัดทางจิตสังคม 213
ความชุก 64-66
ระบาดวิทยา 207-208
ลักษณะสำคัญทางคลินิก 13, 208-209
หลักการรักษา 209
Bipolar III disorder 15, 67, 206
Bipolar IV disorder 15, 206
Bipolar spectrum disorders, BDS 66-67, 312
Brain-derived neurotrophic growth factor, BDNF 44, 46, 77
Bulimia nervosa 45, 209
Bupropion 158-159, 181

C

cAMP response-element-binding protein, CREB 77
Carbamazepine
การตั้งครรภ์ 374
การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ 178, 371
การป้องกันการกำเริบ 195, 210
การรักษาระยะยาว 178
การรักษา Bipolar II disorder 210
การรักษา Euphoric mania 111-112
การรักษา Manic episode 111-112
การรักษา Mixed episode และ dysphoric mania 132
การรักษา Rapid cycling bipolar disorder 195
ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด 318
ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 374
ประสิทธิภาพของยา 371-372
เภสัชจลนศาสตร์ 372
เภสัชพลวัต 372-373
ระดับ (ความเข้มข้นของ) ยาในเลือด 112, 195
อาการไม่พึงประสงค์ 373-374
Catatonia, Catatonic 16
Childhood abuse 333
Chlorpromazine 273
การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต 144-145
การรักษา Euphoric mania 113-114
ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 384-385
ประสิทธิภาพของยา 384
เภสัชจลนศาสตร์ 384
เภสัชพลวัต 384
อาการไม่พึงประสงค์ 384
Cholinergic system 286
Circadian rhythm 43, 49
Clonazepam (ดู...Benzodiazepine) 225
Clozapine
การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต 148
การรักษา Euphoric mania 119
การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania 135
Cognitive, Cognition 9, 11, 92
Cognitive-behavioral therapy, Cognitive therapy, CBT 252-257
Compliance (ดู...ความร่วมมือในการรักษา) 171, 194, 245
Combined treatment (ดู...การรักษาด้วยยาแบบผสม)
Comorbidity (ดู...ภาวะโรคร่วม) 128, 171, 207, 283, 304, 332
Corticotrpin-releasing hormone, CRH 44
Cushing's disease, Cushing's syndrome 29, 30
Cyclothymia, Cyclothymic disorder 192, 206, 315
การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค 36
การวินิจฉัยโรค 27-28
การวินิจฉัยแยกโรค 33-34
ลักษณะสำคัญทางคลินิก 13-14

D

Dementia 28
Depression Inventory Scale 351
Delusion (ดู...อาการหลงผิด)
mood-congruent delusion 16
mood-incongruent delusion 16
of control 18
of grandeur 11
of guilt 9
Desipramine 158, 181
Dexamethasone suppression test, DST 29, 47, 81
Diazepam (ดู...Benzodiazepine) 225
Diabetes insipidus 101
Diabetes mellitus (ดู...โรคเบาหวาน)
Disability (ดู...ทุพลภาพ) 64, 170, 313
Divalproex (ดู...Valproate)
Dopamine 42, 92, 285
Dopaminergic system 285-286
Down regulation 44
Drug interaction (ดู...ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา) 93, 112, 195, 228, 269, 287, 364
Dyslipidemia 101
Dysphoric mania 10, 12, 93, 128, 330
Dysthymia, Dysthymic disorder 12, 18, 19, 49, 53

E

Eating disorder 47
Electroconvulsive therapy, ECT (ดู...การกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า)
Epilepsy (ดู...โรคลมชัก) 28
Extrapyramidal, EPS 96, 101, 144, 223
Euphoria 10
Euphoric mania 128, 129, 143
ข้อควรพิจารณาในการรักษา 108
ขั้นตอนการใช้ยา 119
เป้าหมายของการรักษา 108

F

Family focused therapy, FFT 257-258
First-degree relative (ดู...ญาติสายตรง) 208
Flight of idea 11
Fluoxetine 157, 162, 197-198, 227-228

G

Gabaminergic system 286
Gabapentin 113, 160, 269
Galactorrhea 269, 378, 384
Gamma aminobutyric acid, GABA 42, 46, 80
Gene 42, 50
Genetic 50, 52, 78
Glutamate 42, 77
G protein, Guanine nucleotide 46
Grandiosity 22
Guilt 17

H

Hallucination (ดู...ประสาทหลอน)
Haloperidol (ดู...ยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม) 114, 273
Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D 351
Helplessness 9
Hopeless 7
Hyperglycemia 101
Hyperthymia, Hyperthymic 8, 12, 13, 14
Hyperparathyroid (ดู...ภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูง)
Hyperthyroid, Hyperthyroidism (ดู...ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนสูง)
Hypomania, Hypomanic episode
    การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค 35
    การวินิจฉัยโรค 21-22
    การวินิจฉัยแยกโรค 31-32
    ลักษณะสำคัญทางคลินิก 11-12
Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, HPA 81
Hypothyroid, Hypothyroidism (ดู...ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ)

I

Imipramine 157-159, 181, 273
Insight (ดู...ความหยั่งเห็น) 9, 208
Interpersonal social rhythms therapy, IPSRT 259-260
Integrated Group Therapy 319-320
Irritable (ดู...อารมณ์หงุดหงิด)

K

Kindling 48

L

Lamotrigine
    การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ 176, 382-383
    การป้องกันการกำเริบ 196-197, 211
    การรักษาระยะยาว 176
    การรักษา Bipolar depression 160-161
    การรักษา Bipolar II disorder 211
    การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania 132
    การรักษา Rapid cycling bipolar disorder 196-197
    ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด 318
    ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 383-384
    ประสิทธิภาพของยา 382-383
    เภสัชจลนศาสตร์ 383
    เภสัชพลวัต 383
    อาการไม่พึงประสงค์ 383
Learned helplessness 44, 55
Levetiracetam 113, 225
Light therapy 157
Lithium (ดู...ลิเทียม)
Locus ceruleus 44
Lorazepam (ดู...Benzodiazepine) 225
Loss of interest 7, 16, 43

M

Maintenance treatment (ดู...การรักษาระยะยาว)
Major depression (ดู...โรคซึมเศร้า)
Major depressive disorder (ดู...โรคซึมเศร้า)
Major depressive episode
    การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค 35
    การวินิจฉัยโรค 16-19
    การวินิจฉัยแยกโรค 28-30
    ลักษณะสำคัญทางคลินิก 7-10
Mania, Manic episode
    การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค 35
    การรักษาแบบยาผสม 221-226
    การวินิจฉัยโรค 19-20
    การวินิจฉัยแยกโรค 30-31
    เป้าหมายของการรักษา 108
    ลักษณะสำคัญทางคลินิก 10-11
Manic State Rating Scale 348
Melancholia 16, 43, 45
Menopause 15
Mixed episode, Mixed mania
    การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค 35
    การวินิจฉัยโรค 20-21
    การวินิจฉัยแยกโรค 31
    ลักษณะสำคัญทางคลินิก 12, 128
    การฆ่าตัวตาย 129
    การดำเนินโรค 128-129
    การใช้สารเสพติด 129
    ขั้นตอนการใช้ยา 135
    หลักทั่วไปในการรักษา 129-130

Monoamine 42, 45
Monoamine oxidase inhibitors, MAOI 43
Mood disorder 6, 174, 192, 206, 298, 304, 335
Mood Disorders Questionnaire, MDQ 349
Mood episode 6, 170, 189
Mood stabilizer(s) (ดู...ยาทำให้อารมณ์คงที่)
Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS 351-359

N

Narcissistic 54
Neural tube development 271
Neuroendocrine 46
Neuroprotection 77-78
Neurotransmitter(s) 45
Neuropeptide 46
Norepinephrine, NE 42, 45, 80
Nortriptyline 273, 276

O

Olanzapine
- การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ 179-180, 375
- การป้องกันการกำเริบ 198
- การรักษาแบบยาผสม 223
- การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต 145-149
- การรักษาระยะยาว 179-180
- การรักษา Bipolar depression 162-163
- การรักษา Euphoric mania 115, 117
- การรักษา Manic episode 115-117
- การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania 133
- การรักษา Rapid cycling bipolar disorder 197-198
- ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด 318-319
- ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 377
- ประสิทธิภาพของยา 375-376
- เภสัชจลนศาสตร์ 376
- เภสัชพลวัต 376
- อาการไม่พึงประสงค์ 376-377

Opioid 42
Oxcarbazepine
- การรักษาแบบยาผสม 225
- การรักษา Euphoric mania 112-113
- การรักษา Manic episode 112-113

P

Parkinson's disease (ดู...โรคพาร์กินสัน)
Paroxetine 157-159, 181, 276
Panic, Panic disorder 45, 209, 295
Perphenazine 229
Personality disorder (ดู...บุคลิกภาพผิดปติ)
Pharmacodynamic (ดู...เภสัชพลวัต)
Pharmacokinetic (ดู...เภสัชจลนศาสตร์)
Physical abuse 333
Postpartum (ดู...หลังคลอด)
Posttraumatic stress disorder, PTSD 44, 296
Pregnancy (ดู...การตั้งครรภ์)
Premenstrual dysphoric disorder, PMDD 267
Pressure of speech 10
Prevalence (ดู...ความชุก)
Prolactin 48, 268
Pseudodementia 9
Psychoeducation 165, 172, 242-246, 251, 260, 298
Psychosis, Psychotic (ดู...อาการโรคจิต)
Psychosocial intervention, Psychosocial treatment (ดู...การรักษาทางจิตสังคม)
Psychotherapy (ดู...จิตบำบัด)
Psychotic mania (ดู...ภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต) 92, 97

Q

QTc 101, 289
Quetiapine
- การป้องกันการกำเริบ 198
- การรักษาแบบยาผสม 224
- การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต 146-147
- การรักษาระยะยาว 180
- การรักษา Bipolar depression 163
- การรักษา Bipolar II disorder 213
- การรักษา Euphoric mania 118
- การรักษา Manic episode 118
- การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania 134
- การรักษา Rapid cycling bipolar disorder 198
- ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด 319
- ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 379
- ประสิทธิภาพของยา 378-379
- เภสัชจลนศาสตร์ 379
- เภสัชพลวัต 379
- อาการไม่พึงประสงค์ 379

R

Rapid cycling 94, 171
- การดำเนินโรค 192-193
- การวินิจฉัย 189-190
- ปัจจัยเสี่ยง 190-192
- ระบาดวิทยา 190
- ลักษณะสำคัญทางคลินิก 14-15
- หลักในการรักษา 193-194

Recurrence, Recurrent (ดู...การกลับเป็นซ้ำ)
REM latency 29, 48, 49
Relapse (ดู...การกำเริบ)

Remission (ดู...การหายจากโรค)
Risperidone
การรักษาแบบยาผสม 222-223
การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต 146
การรักษา Bipolar II disorder 212
การรักษา Euphoric mania 117
การรักษา Manic episode 117
การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania 133-134
ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 378
ประสิทธิภาพของยา 377
เภสัชจลนศาสตร์ 377
เภสัชพลวัต 377-378
อาการไม่พึงประสงค์ 378

S

Schizoaffective disorder 12, 31, 32
Schizophrenia, Schizophrenic (ดู...โรคจิตเภท)
Second messenger, Secondary messenger 46, 80, 92
Self-esteem (ดู...ความภาคภูมิใจในตนเอง)
Serotonin, 5-HT 42, 45, 80, 92
Sertraline 159, 181, 276
Sexual abuse 333
Sexual dysfunction (ดู...ความบกพร่องทางเพศ)
Social phobia 295
Sodium valproate (ดู...Valproate)
SSRIs (ดู...ยาแก้ซึมเศร้า)
Stevens-Johnson syndrome 101
Substance abuse (ดู...การเสพสารเสพติด)
Substance dependence (ดู...การติดสารเสพติด)
Substance use disorder (ดู...การใช้สารเสพติด)
Subsyndromal 172, 254
Subthreshold 1, 10, 12, 170
Suicide (ดู...การฆ่าตัวตาย)
Switch, Switching (ดู...สลับขั้ว, เปลี่ยนขั้ว)

T

Tardive dyskinesia 162, 178, 228
Temperament (ดู...พื้นอารมณ์)
Teratogenicity (ดู...ความผิดปกติแต่กำเนิด)
Thioridazine 101
Thyrotropin-releasing hormone, TRH 47, 191
Thyroid stimulating hormone, TSH 47, 190
Thyroxine, L-thyroxine, Levothyroxine 198, 212
Tolerability (ดู...ทนต่อยา)
Topiramate 113, 161, 225, 269
Tricyclic(s), Tricyclic antidepressant, TCAs (ดู...ยาแก้ซึมเศร้า)

U

Unipolar 13, 80
Unipolar depression 80

V

Valproate, Valproic acid
การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ 177
การป้องกันการกำเริบ 195-196, 318
การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต 144
การรักษาระยะยาว 176-178
การรักษา Bipolar II disorder 210-211
การรักษา Euphoric mania 109-111
การรักษา Manic episode 109-111
การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania 131-132
การตั้งครรภ์ 370-371
ความผิดปกติของการใช้สารเสพติด 319
ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 371
ประสิทธิภาพของยา 368-369
เภสัชจลนศาสตร์ 369-370
เภสัชพลวัต 370
ระดับ (ความเข้มข้นของ) ยาในเลือด 111, 196
อาการไม่พึงประสงค์ 370-371
Vegetative, Neurovegetative 7, 77
Venlafaxine 158-160, 182, 276

Y

Young Mania Rating Scale, YMRS 345-348

Z

Ziprasidone
การรักษาภาวะ Mania ที่มีอาการโรคจิต 147-148
การรักษาระยะยาว 180
การรักษา Euphoric mania 118-119
การรักษา Manic episode 118-119
การรักษา Mixed episode และ Dysphoric mania 134-135
ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา 380-381
ประสิทธิภาพของยา 380
เภสัชจลนศาสตร์ 380
เภสัชพลวัต 380
อาการไม่พึงประสงค์ 380