การรักษาภาวะแมเนียด้วยยาในผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ ในหอผู้ป่วยจิตเวช ระหว่างปี พ.ศ. 2540-2550

*ณาตยา สงห้อง พบ. *, สรยุทธ วาสิกนานนท์ พบ. **

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล โรคไบโพลาร์ ในช่วงระยะเวลา 10 กว่าปีที่ผ่านมา มียาหลายขนานที่นอกจากลิเทียม เช่น ยากันชัก และยารักษาโรคจิตรุ่นสอง ซึ่งต่างได้รับการยอมรับและมีการใช้อย่างอย่างแพร่หลายในการรักษาภาวะแมเนีย ทำให้รูปแบบการรักษาจึงน่าจะมีการเปลี่ยนแปลงในช่วงเวลาที่ผ่านมา

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ยารักษาภาวะแมเนียและภาวะผสมในภาพรวม และศึกษาความแตกต่างของรูปแบบการใช้ยาในผู้ป่วยในของช่วงปี พ.ศ. 2540 ถึง ปี พ.ศ. 2550 อีกทั้งศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาโดยดูจากการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังการรักษา รวมทั้งเปรียบเทียบอัตราการกำเริบของโรค

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ ภาวะแมเนีย หรือภาวะผสม ที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550 โดยเก็บข้อมูลพื้นฐาน การวินิจฉัย การสั่งยา รวมทั้งติดตามการรักษาหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน เพื่อเก็บข้อมูลผลการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังการรักษา และอัตราการกำเริบของโรค

ผลการศึกษา จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 152 ราย เป็นผู้ป่วยภาวะแมเนีย 139 ราย ภาวะผสม 13 ราย และมีอาการโรคจิต 86 ราย ในภาพรวมผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 71.7 ได้รับกลุ่มยารักษาโรคจิตรุ่นแรก รองลงมาคือ ร้อยละ 55.3 ได้รับการรักษาด้วยยากันชัก ส่วนการใช้ลิเทียมมีอัตราการใช้ร้อยละ 47.4 โดยมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 19.7 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเพียงกลุ่มเดียว แต่เมื่อเปรียบเทียบรูปแบบการใช้ยาในช่วงเวลา 10 ปี พบว่าอัตราการใช้ลิเทียมลดลงมาก จากที่มีอัตราการใช้ร้อยละ 68.9 ในปี พ.ศ. 2540 ลดลงเหลือร้อยละ 29.4 ในปี พ.ศ. 2550 ในขณะที่อัตราการใช้ยากันชักอย่าง valproate เพิ่มขึ้นมากจากร้อยละ 11.5 ในปี พ.ศ. 2540 เป็นร้อยละ 67.7 ในปี พ.ศ. 2550 เช่นเดียวกับอัตราการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นสองเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 1.6 ในปี พ.ศ. 2540 เป็นร้อยละ 55.9 ในปี พ.ศ. 2550 ในขณะที่การใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นแรกลดลงบ้าง จากอัตราร้อยละ 78.7 ในปี พ.ศ. 2540 เหลือร้อยละ 50.0 ในปี พ.ศ. 2550 มีการใช้จำนวนขนานยาเฉลี่ยในการรักษาเพิ่มขึ้นจาก 1.8 ขนาน ในปี พ.ศ. 2540 เป็น 2.6 ขนาน ในปี พ.ศ. 2550 จากการติดตามผลการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังการจำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 90 จะมีอาการหลงเหลือเล็กน้อยถึงปานกลาง สามารถทำงานที่ง่ายขึ้นได้ โดยมีอัตราการกำเริบเฉลี่ยร้อยละ 18.4

สรุป การรักษาผู้ป่วยภาวะแมเนียและภาวะผสม มีแนวโน้มการใช้ลิเทียมและยารักษาโรคจิตรุ่นแรกลดลง แต่มีอัตราการใช้ยากันชักและยารักษาโรคจิตรุ่นสองเพิ่มขึ้น และมีแนวโน้มการใช้ยาแบบผสมจำนวนหลายขนานมากขึ้น จากการติดตามการรักษา 3 เดือน พบอัตราการกำเริบค่อนข้างสูง ทางด้านการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังการจำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ไม่กำเริบเกือบทั้งหมดมีอาการหลงเหลือเล็กน้อยถึงปานกลางแต่สามารถทำงานที่ง่ายขึ้นได้

คำสำคัญ โรคไบโพลาร์, การรักษา, ลิเทียม, ยากันชัก, ยารักษาโรคจิต

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2551; 53(3): 293-308

* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ สงขลา 90110

Pharmacological Treatment of Bipolar disorder, Manic episode in Psychiatric Inpatient between 1997-2007

*Nartya Songhong M.D. *, Sorayut Vasiknanonte M.D. **

Abstract

In past 10 years, there were many medications other than lithium, such as anticonvulsants and second generation antipsychotics were accepted and widely used to treat bipolar disorder. Some recent evidences have shown that the patterns of pharmacological treatment of bipolar disorder had changed.

Objectives: 1. To study the pharmacological treatment of bipolar disorder in the in-patient of Songklanagarind hospital during 1997-2007. 2. To compare pharmacological treatment patterns during last decade. 3. To study the treatment outcomes in the social and occupational adjustment at the 3 months after discharged from hospital. 4. To study the relapse rate at the 3 months after discharged from hospital.

Method: Naturalistic, retrospective study of medical records of patients with bipolar disorder, manic or mixed episode whom admitted in psychiatric ward in 1997, 2002 and 2007. The demographic data, the diagnosis, last drug treatments of each admission were collected. We have evaluated the social and occupational adjustment and also recorded the relapse rate at the 3 months after discharged from hospital.

Result: One hundred and fifty-two bipolar disorder patient records were reviewed, 139 had manic episode, 13 had mixed episode, and 86 had psychotic features. 71.7% of the patients were treated with first generation antipsychotics, 55.3% were treated with anticonvulsants, 47.4% were treated with lithium. Only 19.7% of patients were treated with one drug group. Comparing the treatment patterns during past 10 years, we found that the lithium using rates were reduced from 68.9% in 1997 to 29.4% in 2007. The valproate using rates were increased from 11.5% to 67.7% and the second generation antipsychotics using rates were also increased from 1.6% to 55.9%, while the first generation antipsychotics using rates were decreased from 78.7% to 50.0% at the same period. The mean number of psychotropic drugs were increased from 1.8 in 1997 to 2.6 in 2007. After 3 months followed up about 90% of patients had mild to moderate residual symptoms but can do the easier work. The relapse rate at 3 months was 18.4%.

Conclusion: Prescription of lithium and first generation antipsychotics for the treatment of manic or mixed episode were decreased, while anticonvulsants and second generation antipsychotics using rates were marked increased. The relapse rate was rather high during 3 months follow up. Most of the patients who were not relapse had mild to moderate residual symptoms but they can do the easier work.

Key words: Bipolar disorder, treatment, lithium, anticonvulsant, antipsychotic

J Psychiatr Assoc Thailand 2008; 53(3): 293-308

* Department of psychiatry, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai Songkhla 90110, Thailand.

บทนำ

โรคไบโพลาร์เป็นโรคทางจิตเวชที่มีความรุนแรงเรื้อรัง ผู้ป่วยมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้หลายครั้ง อีกทั้งพบอาการหลงเหลือและเกิดทุพลภาพได้บ่อย[1,2] อีกทั้งยังมีความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายสูง 2 ถึง 3 เท่าของประชากรทั่วไป[3] ซึ่งจุดประสงค์ของการรักษา คือ การรักษาผู้ป่วยโรคไบโพล่าร์ ซึ่งเป็นการรักษาในช่วงที่เป็นระยะเฉียบพลันอย่างทันท่วงที ให้ผู้ป่วยมีอาการหลงเหลือน้อยที่สุด และให้การรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค

ยาที่ใช้รักษาภาวะแมเนียในผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ในระยะหลังมีจำนวนขนานยาเพิ่มขึ้นมาก โดยก่อนปี ค.ศ. 2000 องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การยอมรับยาเพียง 3 ขนานว่าสามารถใช้รักษาภาวะแมเนียได้ ซึ่งได้แก่ ยาลิเทียม chlorpromazine และ divalproex แต่หลังปี ค.ศ. 2000 มียาที่ได้รับการยอมรับเพิ่มขึ้นอีกถึง 6 ขนาน ได้แก่ olanzapine, risperidone quetiapine, ziprasidone, aripiprazole และ carbamazepine[4] นอกจากนี้ยังมียาอีกหลายขนาน เช่น ยารักษาโรคจิตรุ่นแรกตัวอื่นนอกจาก chlorpromazine อย่าง haloperidol, ยากันชักตัวอื่น เช่น oxcarbazepine, topiramate หรือยารักษาโรคจิตรุ่นสองอย่าง clozapine ที่แม้จะไม่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา แต่ต่างก็มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาภาวะแมเนียและมีการใช้รักษาในปัจจุบันด้วยเช่นกัน[5] ซึ่งการที่ต้องมียาหลายขนานในการรักษาเนื่องจากไม่มียาเพียงตัวใดตัวหนึ่งที่ผู้ป่วยทุกรายจะตอบสนองต่อการรักษา อีกทั้งยาแต่ละขนานต่างก็มีผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นแตกต่างกัน ทำให้ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงบางขนานได้ Keck และคณะ[6] ได้ทบทวนประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาแต่ละขนานที่ใช้รักษาภาวะแมนียชนิดเฉียบพลัน พบว่า ลิเทียม ยากันชัก และยารักษาโรคจิตต่างมีประสิทธิภาพชัดเจนในการรักษา แต่มีค่าคะแนนความปลอดภัยที่ต่างกัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ยาที่ใช้รักษาภาวะแมเนีย ชนิดเฉียบพลัน

ชื่อยา	คะแนนประสิทธิภาพ*	คะแนนความปลอดภัย**
Lithium	5	3
Valproate	5	4
Carbamazepine	5	3
Standard antipsychotics	5	2
Clozapine	5	2
Risperidone	5	4
Olanzapine	5	4
Benzodiazepines	2	4
Oxcarbazepine	3	4
Lamotrigine	5	2
Calcium channel blockers	3	4

(ดัดแปลงจาก Keck และคณะ[6])

* 5 = Appears very efficacious; 4 = generally +ve reports regarding efficacy; 3 = possibly efficacious , more data required; 2 = does not appear efficacious; 1 = generally not beneficial

** 5 = Appears generally safe and well tolerated; 4 = generally safe with some adverse effects that may limit use; 3 = generally safe but have common adverse effects that may limit use; 2 = frequent adverse effects, at least one of which may be serious; 1 = does not appear safe

ทางด้านจำนวนขนานยาที่ใช้รักษา Levine และคณะ[7] พบว่าผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ มีเพียงร้อยละ 18 เท่านั้นที่สามารถรักษาได้ด้วยยาขนานเดียว และมีผู้ป่วยเกือบร้อยละ 50 ที่ต้องใช้ยารักษาตั้งแต่ 3 ขนานขึ้นไป ซึ่งสอดคล้องกับรายงานระยะหลังที่พบว่าการรักษาด้วยยาแบบผสม (combined treatment) เช่น การใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นสองร่วมกับลิเทียม หรือ valproate ในการรักษาภาวะแมเนียจะให้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าการรักษาด้วยยาลิเทียม หรือ valproate เพียงขนานเดียว[8] เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ghaemi และคณะ[9] ที่พบว่ามีผู้ป่วยโรคไบโพลาร์เพียงประมาณร้อยละ 10 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาปรับสภาพอารมณ์ (mood stabilizer) เพียงขนานเดียว และเช่นเดียวกับ

การศึกษาของ Wolfsperger และคณะ[10] ที่ได้สำรวจอัตราการใช้ยาแต่ละขนานในการรักษาภาวะแมเนียของผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ระหว่างปี ค.ศ. 1994-1999 เปรียบเทียบกับระหว่างปี ค.ศ. 2000-2004 พบว่ามีการใช้ยาหลายขนานเพิ่มขึ้น โดยระหว่างปี ค.ศ. 1994-1999 มีการใช้ยาเฉลี่ย 2.7 $\pm$ 1.2 ขนาน ได้เพิ่มเป็นใช้ยาเฉลี่ย 3.0 $\pm$ 1.3 ขนาน ในระหว่างปี ค.ศ. 2000-2004 นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของการใช้ยาแต่ละชนิด เช่น พบว่า มีการใช้ลิเทียมลดลง มีการใช้ยากันชักเพิ่มขึ้นมาก มีการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นสองเพิ่มขึ้น และมีการใช้ยา antiparkinsonians ลดลง

Fountoulakis และคณะ[11] ได้ทำการทบทวนบทความเกี่ยวกับแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคไบโพลาร์ พบว่าในการรักษาภาวะแมเนีย หรือ hypomania ในขั้นตอนแรกคือใช้การรักษาด้วยยาขนานเดียวด้วย ลิเทียม divalproex หรือ olanzapine ส่วนการรักษาขั้นต่อไปคือ การใช้ยาแบบผสม ซึ่งแนวทางเวชปฏิบัติปัจจุบันจะให้ความสำคัญในการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นสองสำหรับการรักษาภาวะแมเนียเพิ่มขึ้น เช่นเดียวกับ Seddon และ Nutt[12] ที่เสนอให้ใช้ olanzapine, risperidone, quetipine หรือ aripiprazole ขนานใดขนานหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยภาวะแมเนียและภาวะผสมในขั้นตอนแรก โดยเฉพาะ olanzapine และ aripriprazole ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้เป็นยาป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคในระยะยาวด้วย[4]

ดังนั้นในช่วงเวลา 10 ปี ของการรักษาภาวะแมเนียในประเทศไทย จึงน่าจะมีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบการรักษาด้วยยาตามหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ (evidence-based medicine) ที่มีเพิ่มขึ้นมาตลอด ซึ่งเมื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาขนานต่างๆ โดยดูจากระยะเวลาของการรักษา การติดตามอัตราการกำเริบ (relapse) และอาการหลงเหลือหลังผู้ป่วยอาการสงบ จะเป็นข้อมูลช่วยในการตัดสินใจการรักษาของแพทย์ต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ยารักษาภาวะแมเนียและภาวะผสมในผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ (ซึ่งได้แก่ ยาลิเทียม ยากันชัก ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง และยาเสริมอื่นๆ) ในผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาล
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบรูปแบบการใช้ยาในช่วงเวลา 10 ปีที่ผ่านมา โดยแบ่งเป็น 3 ช่วงเวลา ได้แก่ ผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550
3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลของแต่ละช่วงเวลา
4. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการกำเริบ (relapse) ในเวลา 3 เดือนของแต่ละช่วงเวลา
5. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาโดยดูจากการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังการ จำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน ($\pm$ 2 สัปดาห์) ของแต่ละช่วงเวลา

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย

ในการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ naturalistic, retrospective descriptive study เปรียบเทียบยาที่ใช้ในผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ ที่เข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ด้วยภาวะแมเนียหรือภาวะผสมที่ไม่มีโรคร่วมทางร่างกายที่รุนแรง ในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550

คุณสมบัติของกลุ่มประชากร

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยสุดท้ายว่าเป็นโรคไบโพลาร์ ชนิดภาวะแมเนีย หรือภาวะผสมไม่ว่าจะมีอาการโรคจิตด้วยหรือไม่

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. ป่วยที่มีโรคร่วมทางร่างกายที่รุนแรงที่ต้องได้รับการรักษาร่วม เช่น โรคลมชัก โรคไตวาย โรคตับอักเสบ เป็นต้น

2. ผู้ป่วยที่ได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลโดยที่การรักษายังไม่สิ้นสุด เช่น ผู้ป่วยที่ส่งต่อไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น หรือผู้ป่วย/ญาติ ลงนามไม่ยินยอมการรักษาต่อโดยที่อาการยังไม่ดีขึ้น

เครื่องมือที่ใช้ในวิจัย

1. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ สถานภาพสมรส การวินิจฉัยโรครวมทั้งชนิดย่อยของโรค ซึ่งได้แก่ ภาวะที่เป็นแมเนีย หรือภาวะผสม อาการโรคจิต วันที่ เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล วันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล จำนวนวันที่นอนในโรงพยาบาล วันที่ติดตามผลการรักษาที่คลินิกผู้ป่วยนอก

2. แบบฟอร์มการบันทึกชื่อยาและขนาดยาที่ใช้รักษา (หมายถึง ยาชุดสุดท้ายที่ผู้ป่วยได้รับก่อนการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล)

3. แบบประเมินการปรับตัวต่อการทำงานและสังคม หลังออกจากโรงพยาบาล 3 เดือน (± 2 สัปดาห์) ซึ่งคณะผู้วิจัยได้กำหนดเกณฑ์ในการประเมิน (ตารางที่ 2)

4. แบบฟอร์มการกำเริบของโรคภายในช่วงระยะเวลา 3 เดือนหลังออกจากโรงพยาบาล วันที่เกิดอาการกำเริบ

ขั้นตอนและวิธีการเก็บข้อมูล

1. ค้นหาเลขประจำตัวโรงพยาบาลของผู้ป่วย (hospital number) จากระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โดยการค้นข้อมูลของผู้ป่วยที่มีการลงรหัสโรค ICD-10 ในรหัส

- F311 (Bipolar affective disorder, current episode manic without psychotic symptoms)
- F312 (Bipolar affective disorder, current episode manic with psychotic symptoms)
- F316 (Bipolar affective disorder, current episode mixed)

ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในปี พ.ศ. 2540 พ.ศ. 2545 และ 2550 โดยได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลภายใต้การยินยอมของแพทย์

ตารางที่ 2 คะแนนการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังการจำหน่ายจากโรงพยาบาล

คะแนน	ระดับการปรับตัวการทำงานและสังคม
4 (Full recovery)	ไม่มีอาการของโรคเหลือ และทำงานได้เหมือนเดิม
3 (nearly full recovery)	มีอาการของโรคเหลือเล็กน้อย และ/หรือ ทำงานได้แต่ต้องเป็นงานที่ง่ายขึ้น โดยไม่ต้องมีคนดูแลพิเศษ
2 (partial recovery)	มีอาการของโรคเหลือปานกลาง และ/หรือ ทำงานได้แต่ต้องเป็นงานที่ง่ายขึ้น แต่ต้องมีคนช่วยดูแลพิเศษ
1 (partial disability)	มีอาการของโรคหลงเหลือมาก และ/หรือ ทำงานได้เฉพาะงานง่ายๆ เช่น ช่วยงานเล็กๆ น้อยๆ ของคนในครอบครัว
0 (disability)	มีอาการของโรคต่อเนื่องเรื้อรัง และ/หรือ ทำงานไม่ได้ต้องพึ่งพารายได้จากผู้อื่น

2. นำเลขประจำตัวโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้ไปค้นหาเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในเพื่อบันทึกข้อมูลพื้นฐาน การวินิจฉัยโรครวมทั้งชนิดย่อยของโรค ชื่อยาและขนาดยาที่ใช้รักษา (หมายถึง ยาชุดสุดท้ายที่ผู้ป่วยได้รับก่อนการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล) และการประเมินการปรับตัวการทำงานและสังคมหลังการจำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน (± 2 สัปดาห์) (ตารางที่ 2) พร้อมตรวจสอบดูว่ามีการกำเริบของโรคในช่วงเวลาดังกล่าวหรือไม่

3. นำข้อมูลมาลงในระบบคอมพิวเตอร์เพื่อการวิเคราะห์และประเมินผล

การวิเคราะห์ข้อมูล

แสดงผลการศึกษาเป็นสถิติเชิงพรรณนานำเสนอในรูปแบบของความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และใช้สถิติเชิงเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ได้แก่ Chi-squre, Kruskal Wallis test

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ พ.ศ. 2550 พบว่ามีทั้งหมด 152 ราย เป็นผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2540 จำนวน 61 ราย, ปี พ.ศ. 2545 จำนวน 57 ราย และ ปี พ.ศ. 2550 จำนวน 34 ราย

1. ลักษณะทั่วไปของประชากรที่ศึกษา

ลักษณะทั่วไปของประชากรที่ศึกษา (ตารางที่ 3) พบว่า จำนวนผู้ป่วยภาวะแมเนียและภาวะผสมในปี พ.ศ. 2550 มีจำนวนค่อนข้างน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับที่พบในปี พ.ศ. 2540 และ 2545 เนื่องจากได้มีการปรับปรุงหอผู้ป่วยจิตเวช ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในปี พ.ศ. 2550 ทำให้จำนวนเตียงที่สามารถรับผู้ป่วยมีจำนวนลดลงครึ่งหนึ่ง ความแตกต่างระหว่างเพศของผู้ป่วยพบมีสัดส่วนผู้ป่วยหญิงมากกว่าผู้ป่วยชายเล็กน้อย ซึ่งในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550 เป็นผู้ป่วยเพศหญิง 31 ราย (ร้อยละ 51), 35 ราย (ร้อยละ 61.4), และ 18 ราย

ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของประชากรที่ศึกษา

	ปี พ.ศ. 2540 61 ราย	ปี พ.ศ. 2545 57 ราย	ปี พ.ศ. 2550 34 ราย
เพศ ชาย/หญิง (ร้อยละ)	30/31 (49% / 51%)	22/35 (38.6.% / 61.4%)	16/18 (47.0.% / 53.0%)
อายุ (ปี)			
mean (SD)	37.3 (±12.3)	38.6 (±14.4)	31.4 (±12.4)
median (range)	34 (16-67)	35 (16-71)	26.5 (18-57)
สถานะสมรส โสด (ร้อยละ)	32 (52.5)	29 (50.9)	29 (85.3)
สมรส (ร้อยละ)	23 (37.7)	26 (45.6)	4 (11.8)
หย่า (ร้อยละ)	4 (6.6)	2 (3.5)	1 (3.0)
หม้าย (ร้อยละ)	2 (3.2)	0 (0)	0 (0)
เป็นภาวะแมเนีย (ร้อยละ)	58 (95.1)	51 (89.5)	30 (88.2)
เป็นภาวะผสม (ร้อยละ)	3 (4.9)	6 (10.5)	4 (11.8)
มีอาการโรคจิต (ร้อยละ)	31 (50.8)	30 (52.6)	25 (73.5)
จำนวนวันเฉลี่ยที่นอนรพ. *			
mean ± SD	21.2 ± 13.0	20.1 ± 12.4	20 ± 16.1
median (range)	18 (3-56)	18 (4-80)	16 (4-72)

* p = 0.801

(ร้อยละ 53) โดยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 37.3 ปี, 38.6 ปี และ 31.4 ปี ตามลำดับ

ผู้ป่วยกว่าครึ่งหนึ่งอยู่ในสถานะโสด โดยมีผู้ป่วยโสดร้อยละ 52.5, 50.9 และ 85.3 ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่ศึกษาเกือบทั้งหมดเป็นผู้ป่วยภาวะแมเนียในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550 โดยพบร้อยละ 95.1, 89.5 และ 88.2 ตามลำดับ ส่วนภาวะผสมพบร้อยละ 4.9, 10.5 และ 11.8 ตามลำดับ และในผู้ป่วยที่ศึกษา พบว่ามีอาการโรคจิตด้วยค่อนข้างมาก โดยพบร้อยละ 50.8, 52.6 และ 73.5 ตามลำดับ

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลโดยเฉลี่ยประมาณ 20 วัน (พ.ศ. 2540 = 21.2 วัน, พ.ศ. 2545 = 20.1 วัน, พ.ศ. 2550 = 20.0 วัน) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบจำนวนวันเฉลี่ยที่นอนโรงพยาบาลทั้ง 3 ปี ไม่พบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.801)

2. การใช้ยาและขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยในการศึกษานี้ หมายถึงยาชุดสุดท้ายที่ผู้ป่วยได้รับก่อนการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

ในจำนวนผู้ป่วย 3 ปี ทั้งหมด 152 ราย มีผู้ได้รับการรักษาด้วยลิเทียม 72 ราย (ร้อยละ 47.4) ซึ่งเมื่อแยกการใช้รายปีพบว่าอัตราการใช้ลิเทียม มีแนวโน้มการใช้ยาลดลงอย่างมาก จากอัตราการใช้ยานี้ร้อยละ 68.9 ในปี พ.ศ. 2540 เหลือเพียงร้อยละ 29.4 ในปี พ.ศ. 2550 (ตารางที่ 4) สำหรับยากันชักโดยรวม มีผู้ได้รับการรักษาด้วยยากันชัก 84 ราย (ร้อยละ 55.3)

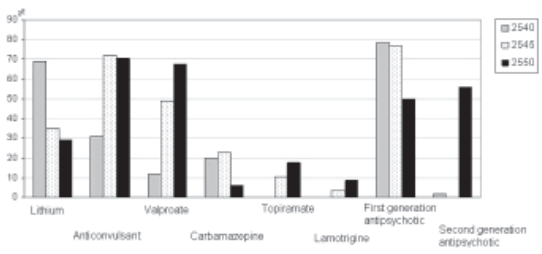
ตารางที่ 4 การใช้ยาแต่ละกลุ่ม/ขนานในแต่ละปี

	พ.ศ. 2540		**พ.ศ. 2545**		**พ.ศ. 2550**	
	Manic/Mixed	Psychotic	Manic/Mixed	Psychotic	Manic/Mixed	Psychotic
	61 ราย (%)	**31 ราย (50.8%)**	**57 ราย (%)**	**30 ราย (52.6%)**	**34 ราย (%)**	**25 ราย (73.5%)**
ลิเทียม	42 (68.9%)	21 (67.7%)	20 (35.1%)	8 (26.7%)	10 (29.4%)	10 (40.0%)
ยากันชัก	19 (31.2%)	8 (26.7%)	41 (71.9%)	1 (70.0%)	24 (71.0%)	17 (68.0%)
- Valproate	7 (11.5%)	4 (12.9%)	28 (49.1%)	13 (43.3%)	23 (67.7%)	17 (68.0%)
- Carbmazepine	12 (19.7%)	4 (12.9%)	13 (22.8%)	7 (23.3%)	2 (5.9%)	0 (0%)
- Topiramate	0 (0%)	0 (0%)	6 (10.5%)	4 (13.3%)	6 (17.7%)	5 (20.0%)
- Lamotrigine	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.5%)	2 (6.7%)	3 (8.8%)	1 (4.0%)
ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก	48 (78.7%)	28 (90.3%)	44 (77.2%)	27 (90.0%)	17 (50.0%)	13 (52.0%)
ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง	1 (1.6%)	1 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	19 (55.9%)	14 (56.0%)
- Clozapine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (11.8%)	2 (8.0%)
- Olanzapine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (11.8%)	2 (8.0%)
- Risperidone	1 (1.7%)	1 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (35.3%)	10 (40.0%)
- Quetiapine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.9%)	1 (4.0%)
- Ziprasidone	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (8.8%)	3 (12.0%)
- Aripiprazole	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.9%)	0 (0%)
ยาแก้ซึมเศร้า	2 (3.3%)	1 (3.2%)	4 (7.0%)	3 (10.0%)	0 (0%)	0 (0%)
- TCAs	0 (0%)	0 (0%)	3 (5.3%)	2 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)
- SSRIs	2 (3.3%)	1 (3.2%)	1 (1.8%)	1 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Benzodiazepines	36 (59.0%)	17 (54.8%)	34 (59.7%)	19 (63.3%)	9 (26.5%)	5 (20.0%)
- Clonazepam	31 (50.8%)	15 (48.4%)	30 (52.6%)	15 (50.0%)	9 (26.5%)	5 (20.0%)
- Lorazepam	3 (4.9%)	1 (3.2%)	2 (3.5%)	2 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)
- Clorazepate	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (1.8%)	1 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)
- Diazepam	1 (1.6%)	1 (3.2%)	1 (1.8%)	1 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)

และมีแนวโน้มการใช้ยาเพิ่มขึ้นชัดเจนในปี พ.ศ. 2545 และ 2550 เมื่อเทียบกับอัตราการใช้ยากลุ่มนี้ในปี พ.ศ. 2540 โดยเฉพาะ valproate มีการใช้เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 11.5 ในปี พ.ศ. 2540 เป็นร้อยละ 67.7 ในปี พ.ศ. 2550 เช่นเดียวกับ topiramate ซึ่งไม่มีการใช้ในปี พ.ศ. 2540 แต่ได้มีการใช้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 17.7 ในปี พ.ศ. 2550 และเช่นเดียวกับ lamotrigine ซึ่งไม่มีการใช้ในปี พ.ศ. 2540 แต่มีการใช้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 8.8 ในปี พ.ศ. 2550 ส่วน carbamazepine กลับมีการใช้ลดลงอย่างชัดเจน จากปี พ.ศ. 2540 มีการใช้ร้อยละ 19.7 ลดลงเหลือร้อยละ 5.9 ในปี พ.ศ. 2550

ในผู้ป่วยทั้ง 3 ปี พบว่ามีการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นแรกมี 109 ราย (ร้อยละ 71.7) แต่เมื่อแยกการใช้รายปี พบว่าอัตราการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก มีแนวโน้มการใช้ยาลดลง จากอัตราการใช้ยานี้ร้อยละ 78.7 ในปี พ.ศ. 2540 เหลือเพียงร้อยละ 50.0 ในปี พ.ศ. 2550 ในขณะที่กลุ่มยารักษาโรคจิตรุ่นสองมีการใช้เพียงรายเดียว (ร้อยละ 1.6) ในปี พ.ศ. 2540 ได้มีการใช้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 55.9 ในปี พ.ศ. 2550 โดยมีการใช้ยา risperidone มากที่สุด คือ ร้อยละ 35.3 และมีการใช้ยา clozapine และ olanzapine ในอัตรารองลงมาเท่ากัน คือ ร้อยละ 11.8 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบอัตราการใช้ยาแต่ละกลุ่ม/ขนาน (รูปที่ 1)

ส่วนการใช้กลุ่มยาแก้โรคซึมเศร้า พบว่ามีการใช้น้อย คือ ร้อยละ 3.3 และ 7.0 ในปี พ.ศ. 2540 และ 2545 แต่ไม่มีการใช้เลยในปี พ.ศ. 2550 (ตารางที่ 4)



รูปที่ 1 อัตราการใช้ยาแยกตามปีที่เข้ารักษาในโรงพยาบาล

สำหรับการใช้ยากลุ่ม benzodiazepines มีการใช้ในอัตราใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 59.0 และ 59.7 ในปี พ.ศ. 2540 และ 2545 แต่ลดลงเหลือร้อยละ 26.5 ในปี พ.ศ. 2550 และทั้งหมดเป็นการใช้ clonazepam (ตารางที่ 4)

ทางด้านผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม anticholinergic พบว่ามีอัตราการใช้ยาที่ไม่แตกต่างกันมากในแต่ละปี คือ ในปี พ.ศ. 2540 การใช้ในผู้ป่วย 26 ราย (ร้อยละ 42.6), ในปี พ.ศ. 2545 21 ราย (ร้อยละ 36.8) และ ในปี พ.ศ. 2550 16 ราย (ร้อยละ 47.1)

3. เปรียบเทียบกลุ่มยาที่ใช้รักษาภาวะแมเนียและภาวะผสม

เมื่อแบ่งยาที่ใช้รักษาภาวะแมเนียและภาวะผสมเป็น 4 กลุ่ม คือ ลิเทียม ยากันชัก ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง (ตารางที่ 5) พบว่า ในผู้ป่วยทั้ง 3 ปี มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 19.7 ที่สามารถรักษาได้โดยใช้ยาเพียงกลุ่มเดียว และเมื่อแยกอัตราการใช้ยาเป็นรายปีพบว่า อัตราการใช้ยาเพียงกลุ่มเดียวในการรักษามีน้อยลง จากร้อยละ 23.0 ในปี พ.ศ. 2545 เป็นร้อยละ 14.7 ในปี 2550

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาด้วยยา 2 กลุ่มในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550 โดยมีผู้ป่วยร้อยละ 73.8, 71.9 และ 64.7 ตามลำดับ แต่เมื่อแยกกลุ่มยาที่ใช้พบว่าในปี พ.ศ. 2540 มีการใช้ ลิเทียมร่วมกับยารักษาโรคจิตรุ่นแรกเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 55.7) แต่ในปี พ.ศ. 2550 มีการใช้ยาคู่นี้ลดลงเหลือร้อยละ 11.8 โดยมีการใช้ยากลุ่มยากันชักร่วมกับยารักษาโรคจิตรุ่นแรกหรือรุ่นที่สองเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 47.1 (ตารางที่ 5)

ส่วนการรักษาผู้ป่วยโดยต้องใช้ยา 3 กลุ่ม ซึ่ง พ.ศ. 2540 มีเพียงร้อยละ 3.3 ได้มีการใช้เพิ่มขึ้นมากเป็นร้อยละ 20.6 ปี พ.ศ. 2550 โดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 11.8) เป็นการใช้ยากันชัก ร่วมกับยารักษาโรคจิตรุ่นแรกและรุ่นที่สอง (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบกลุ่มยาที่ใช้รักษาโดยตรงแบ่งเป็น 4 กลุ่ม

	พ.ศ. 2540	**พ.ศ. 2545**	**พ.ศ. 2550**
	61 ราย (ร้อยละ)	**57 ราย (ร้อยละ)**	**34 ราย (ร้อยละ)**
ใช้ยา 1 กลุ่ม มี 30 ราย (ร้อยละ 19.7)	14 (23.0)	11 (19.3)	5 (14.7)
- ลิเทียม	6 (9.9)	3 (5.2)	1 (2.9)
- ยากันชัก	6 (9.9)	7 (12.3)	1 (2.9)
- ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก	1 (1.6)	1 (1.8)	1 (2.9)
- ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง	1 (1.6)	0 (0)	2 (5.9)
ใช้ยา 2 กลุ่ม มี 108 ราย (ร้อยละ 71.1)	45 (73.8)	41 (71.9)	22 (64.7)
- ลิเทียม + ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก	34 (55.7)	11 (19.3)	4 (11.8)
- ลิเทียม + ยากันชัก	0 (0)	2 (3.5)	0 (0)
- ลิเทียม + ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง	0 (0)	0 (0)	2 (5.9)
- ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก + ยากันชัก	11 (18.0)	28 (49.1)	7 (20.6)
- ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก + ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง + ยากันชัก	0 (0)	0 (0)	9 (26.5)
ใช้ยา 3 กลุ่ม มี 13 ราย (ร้อยละ 8.6)	2 (3.3)	4 (7.0)	7 (20.6)
- ลิเทียม + ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก + ยากันชัก	2 (3.3)	4 (7.0)	1 (3.0)
- ลิเทียม + ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก + ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- ลิเทียม + ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง + ยากันชัก	0 (0)	0 (0)	2 (5.9)
- ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก + ยากันชัก + ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง	0 (0)	0 (0)	4 (11.8)
ใช้ยา 4 กลุ่ม มี 0 ราย (ร้อยละ 0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

4. เปรียบเทียบจำนวนขนานยาที่ใช้รักษาภาวะแมเนียและภาวะผสม

จำนวนขนานยาที่ใช้รักษาภาวะแมเนียและภาวะผสมโดยตรง (จากยา 4 กลุ่มในตารางที่ 5) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องใช้ยา 2 ถึง 3 ขนานในการรักษา ในปี พ.ศ. 2550 ร้อยละ 70.6 และ ปี พ.ศ. 2550 มีผู้ป่วยถึงร้อยละ 17.6 ที่ต้องใช้ยา 4 ถึง 5 ขนาน ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบจำนวนขนานยาเฉลี่ยที่ใช้ใน 3 ช่วงเวลา พบว่า มีจำนวนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) โดยจำนวนขนานยาเฉลี่ยในปี พ.ศ. 2540 เท่ากับ 1.8 ขนาน เพิ่มเป็น 2.1 ขนาน ในปี พ.ศ. 2545 และได้เพิ่มเป็น 2.6 ขนาน ในปี พ.ศ. 2550 (ตารางที่ 6) ซึ่งจำนวนขนานยาได้มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$)

5. อัตราการกำเริบของโรคหลังผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล 3 เดือน

จากการติดตามอาการผู้ป่วยหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน ในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550 พบว่า มีผู้ป่วยเกิดอาการกำเริบ 10 ราย (ร้อยละ 16.4), 11 ราย (ร้อยละ 19.3) และ 7 ราย (ร้อยละ 20.6) ตามลำดับ แม้อัตราการกำเริบดูจะสูงในปี พ.ศ. 2550 แต่เมื่อเปรียบเทียบทางสถิติกับ 2 ช่วงเวลาก่อนกลับไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.86$)

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบจำนวนขนานยาที่ใช้รักษาโดยตรง

จำนวนขนานยาที่ใช้	พ.ศ. 2540 61 ราย (ร้อยละ)	พ.ศ. 2545 57 ราย (ร้อยละ)	พ.ศ. 2550 34 ราย (ร้อยละ)
1 ขนาน	14 (23.0)	11 (9.3)	4 (11.8)
2 ขนาน	42 (68.9)	34 (59.6)	14 (41.2)
3 ขนาน	5 (8.2)	10 (17.5)	10 (29.4)
4 ขนาน	0 (0)	1 (1.8)	4 (11.8)
5 ขนาน	0 (0)	1 (1.8)	2 (5.9)
จำนวนขนานยาเฉลี่ย *			
Mean $\pm$ SD	1.8 $\pm$ 0.5	2.1 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 1.4
Median (range)	2 (1-3)	2 (1-5)	2 (1-5)

* $p<0.001$

6. การปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังออกจากโรงพยาบาล

ผลการรักษาโดยดูจากการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังการจำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกำเริบจำนวน 124 ราย พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 90 จะมีอาการหลงเหลือเล็กน้อยถึงปานกลาง สามารถทำงานได้แต่เป็นงานที่ง่ายขึ้น (คะแนน 2-3 ในตารางที่ 2) แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างปี พบว่า คะแนนการปรับตัวเฉลี่ยจะสูงขึ้นจาก 2.4 คะแนนในปี พ.ศ. 2540 เป็น 2.7 คะแนน ในปี พ.ศ. 2550 ซึ่งแม้จะมีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้นไม่มากแต่ผลการปรับตัวของผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2550 ที่ดีกว่าผู้ป่วยใน 2 ช่วงเวลาก่อนหน้านั้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.03$) และในปี พ.ศ. 2550 มีอัตราผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหลงเหลือหรือมีอาการหลงเหลือเล็กน้อยสูงถึงร้อยละ 77.8 ในขณะที่ปี พ.ศ. 2545 มีร้อยละ 45.7 และปี พ.ศ. 2540 ร้อยละ 51.0 (ตารางที่ 7)

วิจารณ์

ข้อมูลผู้ป่วย

ผู้ป่วยไบโพลาร์ ภาวะแมเนียและภาวะผสมในหอผู้ป่วยในของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์มีอายุเฉลี่ยทั้ง 3 ปี อยู่ที่ 35.5 ปี โดยมีสัดส่วนผู้ป่วยเพศชายต่อเพศหญิง เท่ากับ 1 ต่อ 1.2 (68 รายต่อ 84 ราย) และส่วนใหญ่อยู่ในสถานะโสด ซึ่งใกล้เคียงข้อมูลต่างประเทศในตำราจิตเวชต่างที่พบความชุกระหว่างเพศชายและหญิงเท่ากัน และส่วนใหญ่อยู่ในสถานะโสดหรือหย่าร้าง[13] กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาเป็นภาวะผสม ที่แม้จะมีการวินิจฉัยมากขึ้นจากปี พ.ศ. 2540 ที่พบเพียงร้อยละ 4.9 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 10.5 และ 11.8 ในปี พ.ศ. 2545 และ 2550 ตามลำดับ แต่ยังนับว่าค่อนข้างน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลต่างประเทศที่พบภาวะผสมในผู้ป่วยไบโพลาร์ได้ถึงร้อยละ 30[14] ส่วนอาการโรคจิตพบในผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ โดยเฉพาะในปี พ.ศ. 2550 ที่พบผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตถึงร้อยละ 73.5 ซึ่งบ่งบอกถึงกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีอาการของโรคไบโพลาร์ชนิดรุนแรง แม้ผู้ป่วยในปี

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบคะแนนการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังการจำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน

คะแนน	พ.ศ. 2540 51 ราย (ร้อยละ)	พ.ศ. 2545 46 ราย (ร้อยละ)	พ.ศ. 2550 27 ราย (ร้อยละ)
4	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)
3	26 (51.0)	21 (45.7)	20 (74.1)
2	23 (45.1)	20 (43.5)	4 (14.8)
1	2 (3.9)	5 (10.9)	2 (7.4)
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
คะแนนเฉลี่ย *			
Mean $\pm$ SD	2.4 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 0.7	2.7 $\pm$ 0.7
Median (range)	3 (1-3)	2 (1-3)	3 (1-4)

* p=0.03

พ.ศ. 2550 จะเป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงกว่าผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2540 และ 2545 แต่จำนวนวันเฉลี่ยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลเท่ากับ 20-21 วันไม่แตกต่างกัน

ยาแต่ละขนานที่ใช้ในการรักษา

ในการศึกษานี้พบว่า มีการใช้ลิเทียมลดลงมากจากที่มีอัตราการใช้ร้อยละ 68.9 ในปี พ.ศ. 2540 ลดลงเหลือร้อยละ 29.4 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานการใช้ยารักษาโรคไบโพล่าร์ในประเทศอังกฤษ โดย Frangou และคณะ[15] ที่พบว่ามีอัตราการใช้ลิเทียม เพียงร้อยละ 30 ในขณะที่อัตราการใช้ยากันชักอย่าง valproate ในการศึกษานี้เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 11.5 ในปี พ.ศ. 2540 เป็นร้อยละ 67.7 ในปี พ.ศ. 2550 ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาของ Wolfperger และคณะ[10] ที่ศึกษาการใช้ยารักษาผู้ป่วยภาวะแมเนียในช่วงระหว่างปี 1994 และ 2004 พบว่ามีการใช้ลิเทียม ลดลง 1 ใน 5 และมีการใช้กลุ่มยากันชักเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะ valproate ที่มีอัตราการใช้เพิ่มขึ้นถึง 3 เท่า การที่มีการใช้ยา valproate เพิ่มขึ้นมีอาจหลายเหตุผล Kusumakar และคณะ[16] เสนอว่าอาจเป็นเพราะผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยา divalproex ได้ดีกว่าลิเทียม โดยอาศัยข้อมูลจาก AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychitrie) ซึ่งเป็นสถาบันที่รับรองความปลอดภัยจากผลข้างเคียงของยาประเทศเยอรมัน ที่ได้จัดระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงของยา divalproex อยู่ที่ร้อยละ 0.4 เปรียบเทียบกับยาลิเทียม, carbamazepine อยู่ที่ร้อยละ 0.6 และ 0.7 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยของยาที่รักษาภาวะแมเนีย โดย Keck และคณะ[6] (ตารางที่ 1) อีกทั้งผู้ป่วยที่ศึกษาในปี พ.ศ. 2550 มีสัดส่วนผู้ป่วยภาวะผสมเพิ่มขึ้นกว่าที่พบในปี พ.ศ. 2540 ซึ่ง valproate เองก็มีหลักฐานว่าสามารถรักษาภาวะผสมได้ดีกว่าลิเทียมด้วย[17]

ทางด้านการใช้ยากลุ่มรักษาโรคจิต ในการศึกษานี้ พบว่าการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นแรกลดลงจากอัตราร้อยละ 78.7 ในปี พ.ศ. 2540 เหลือร้อยละ 50.0 ในปี พ.ศ. 2550 ในขณะที่มีอัตราการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นสองเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 1.6 ในปี พ.ศ. 2540 เป็นร้อยละ 55.9 ในปี พ.ศ. 2550 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wolfsperger และคณะ[10] ที่พบอัตราการใช้รักษาโรคจิตรุ่นแรกลดลง จากอัตราร้อยละ 56.9 ในปี ค.ศ. 1994 เหลือร้อยละ 26.8 ในปี ค.ศ. 2004 และมีอัตราการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นสองเพิ่มขึ้นมากจากร้อยละ 18.5

เป็นร้อยละ 43.9 ในช่วงเวลาเดียวกัน ซึ่งแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะแมเนียและภาวะผสมโดยสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน ก็ที่มีความเห็นว่าน่าจะใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นสองมากกว่ายารักษาโรคจิตรุ่นแรก เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่า[17] จากการทบทวนการศึกษาและการศึกษาแบบ meta-analysis ของการรักษาภาวะแมเนีย ในระยะหลังจะให้ความสำคัญในการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นสองสำหรับการรักษาภาวะแมเนียเพิ่มขึ้น[11,18,19] นอกจากนี้ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง อย่างเช่น olanzapine และ aripiprazole ต่างก็ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐฯให้สามารถใช้ต่อเนื่องในการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ในขณะที่ไม่มียารักษาโรคจิตรุ่นแรกตัวใดได้รับการยอมรับในการรักษาระยะยาว[4]

สำหรับการใช้ยากลุ่ม benzodiazepines ในการศึกษานี้ พบว่ามีอัตราการใช้ร้อยละ 59.0 ในปี พ.ศ. 2540 แต่ได้ลดลงเหลือร้อยละ 26.5 ในปี พ.ศ. 2550 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Ghaemi และคณะ[9] ที่พบอัตราการใช้ clonazepam และ lorazepam ในการรักษาโรคไบโพลาร์ร้อยละ 25.0

ส่วนใช้ยากลุ่ม anticholinergic เพื่อลดผลข้างเคียงชนิด extrapyramidal ในการศึกษานี้พบว่ามีอัตราการใช้ยาที่ค่อนข้างสูงในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550 คือ ร้อยละ 42.6, 36.8 และ 47.1 ตามลำดับ ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Wolfsperger และคณะ[10] ที่พบอัตราการใช้ยา anticholinergic ลดลงจากร้อยละ 22.1 ในปี ค.ศ. 1994-1999 เป็นร้อยละ 14.2 ในปี ค.ศ. 2000-2004 ทั้งนี้อาจเนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตร่วมสูง และแม้จะมีการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นสองมากขึ้นในปี พ.ศ. 2550 แต่ส่วนใหญ่เป็นการใช้ยา risperidone ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการจับกับ D_2 receptor ได้แรงจึงอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงชนิด extrapyramidal ได้สูง[20]

นอกจากนั้น การใช้กลุ่มยาแก้โรคซึมเศร้าในการศึกษานี้พบว่ามีการใช้น้อย คือ ร้อยละ 3.3 และ 7.0 ในปี พ.ศ. 2540 และ 2545 และไม่มีการใช้เลยในปี พ.ศ. 2550 ซึ่งการที่มีการใช้ ยาแก้โรคซึมเศร้าบางใน 2 ช่วงปีแรก อาจเนื่องจากใช้เป็นยาเสริมในผู้ป่วยภาวะผสม แต่เนื่องจากมีการใช้ valproate มากขึ้นในปี พ.ศ. 2550 ซึ่งเป็นยาที่สามารถรักษาภาวะผสมได้ดี[17] รวมทั้งผู้เชี่ยวชาญต่างเห็นพ้องว่าควรหยุดการใช้ยาแก้โรคซึมเศร้าในผู้ป่วยภาวะผสม[14] จึงอาจทำให้ไม่มีการใช้ยาแก้โรคซึมเศร้าในปี พ.ศ. 2550

จำนวนกลุ่มยาที่ใช้รักษา

จากข้อมูลผู้ป่วยที่ศึกษาทั้ง 3 ปี พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 19.7 ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มเดียว ซึ่งตรงกับผลการศึกษาของ Levine และคณะ[7] ที่พบผู้ป่วยเพียงร้อยละ 18 ที่รักษาได้ด้วยยาเพียงกลุ่มเดียว ในการศึกษานี้พบว่าอัตราการใช้ยากลุ่มเดียวรักษาได้ลดลงในปี พ.ศ. 2550 เหลือร้อยละ 5.9 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ghaemi และคณะ[9] ในปี ค.ศ 2006 ที่พบว่าในระยะหลังมีแนวโน้มที่ผู้ป่วยจะสามารถรักษาได้ด้วยกลุ่มเดียวมีอัตราลดลงเหลือเพียง ร้อยละ 10 ซึ่งในการศึกษานี้ผู้ป่วยกว่าร้อยละ 70 ต้องได้รับการรักษาด้วยยา 2 กลุ่ม ซึ่งแนวทางปฏิบัติในการรักษาภาวะแมเนียและภาวะผสมที่รุนแรง เสนอโดยสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน[17] ก็ได้เสนอให้ใช้ยา 2 กลุ่ม ได้แก่ ลิเทียม ร่วมกับยารักษาโรคจิต หรือ valproate ร่วมกับยารักษาโรคจิต เป็นขั้นตอนแรกของการรักษา

จำนวนขนานยาที่ใช้ในการรักษา

ทางด้านจำนวนขนานยาเฉลี่ยที่ใช้ในการศึกษานี้ พบว่า มีการเพิ่มจำนวนขนานยาจาก 1.8 ขนานในปี พ.ศ. 2540 เป็น 2.1 ขนานในปี พ.ศ. 2545 และเพิ่มเป็น 2.6 ขนานใน ปี 2550 ซึ่งเป็นการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ทั้งนี้อาจเนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2550 มีอาการรุนแรงกว่า โดยมีอาการโรคจิตร่วมด้วยสูงกว่า

และเป็นภาวะผสมมากกว่า ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Wolfsperger และคณะ[10] ที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในภาวะแมเนีย มีการใช้ยา 2.9±1.3 ขนาน และ 3.5±1.5 ขนาน ในภาวะผสม

การกำเริบของโรคหลังผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล 3 เดือน

จากการติดตามอาการผู้ป่วยหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน พบว่าในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550 มีผู้ป่วยเกิดอาการกำเริบ ร้อยละ 16.4, 19.3 และ 20.6 ตามลำดับ ซึ่งอัตราการกำเริบในการศึกษานี้ดูจะค่อนข้างสูง ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2545 และ 2550 มีสัดส่วนของผู้ป่วยภาวะผสมและมีอาการโรคจิตสูงกว่าผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2540 ที่บ่งบอกความรุนแรงของผู้ป่วยที่มากกว่า อย่างไรก็ตามโดยทั่วไปโรคไบโพลาร์ที่แม้จะรักษาหายจากภาวะแมเนียแล้ว ก็ยังมีโอกาสกำเริบ หรือกลับเป็นซ้ำได้สูง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Bromet และคณะ[21] ที่พบว่าผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ร้อยละ 24.3 จะกลับเป็นซ้ำใน 6 เดือน และร้อยละ 38.9 ใน 1 ปี หลังการรักษาตัวในโรงพยาบาล และเช่นเดียวกับการศึกษาของ Patel และคณะ[22] ที่ติดตามการรักษาผู้ป่วยไบโพลาร์หลังออกจากโรงพยาบาล 1 ปี พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 23 ถึง 27 ต้องกลับเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

การปรับตัวต่อการทำงานและสังคม หลังออกจากโรงพยาบาล

ผลการรักษาโดยดูจากการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังการจำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกำเริบ พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 90 จะมีอาการหลงเหลือเล็กน้อยถึงปานกลาง สามารถทำงานได้แต่เป็นงานที่ง่ายขึ้น เมื่อเปรียบเทียบระหว่างปี พบว่าคะแนนการปรับตัวเฉลี่ยของผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2550 สูงกว่าผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2545 และ 2540 อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.03) ทั้งนี้อาจสัมพันธ์กับการที่มีอัตราการใช้ยากันชักและยารักษาโรคจิตรุ่นสองเพิ่มขึ้น ในขณะที่มีอัตราการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นแรกลดลงในปี พ.ศ. 2550 ซึ่งยารักษาโรคจิตรุ่นแรกแม้จะออกฤทธิ์ต้านแมเนีย (antimanic) แต่ก็ไม่มีคุณสมบัติทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizing) อย่างยากันชักหรือยารักษาโรคจิตรุ่นสอง[23] นอกจากนี้ในปี พ.ศ. 2550 มีอัตราผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหลงเหลือหรือมีอาการหลงเหลือเล็กน้อยสูงถึงร้อยละ 77.8 ซึ่งสูงกว่าอัตราที่พบในปี พ.ศ. 2545 และ 2540 ที่พบร้อยละ 45.7 และร้อยละ 51.0 ตามลำดับ อย่างชัดเจน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Dion และคณะ[24] ที่ติดตามการรักษาผู้ป่วยภาวะแมเนียหลังออกจากโรงพยาบาล 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 80 ไม่มีอาการหรือมีอาการเหลือเล็กน้อย แต่มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 46 ได้รับการจ้างงาน และมีเพียงร้อยละ 21 ที่สามารถทำงานในระดับเดิม

สรุป

ผู้ป่วยไบโพลาร์ภาวะแมเนียและภาวะผสมในหอผู้ป่วยในของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550 มีจำนวน 152 ราย อายุเฉลี่ย 35.8 ปี ร้อยละ 55.3 เป็นผู้ป่วยเพศหญิง เป็นผู้ป่วยภาวะผสมร้อยละ 8.6 ผู้ป่วยร้อยละ 56.6 มีอาการโรคจิต ผู้ป่วยร้อยละ 47.4, 55.3, 71.7 และ 13.2 ได้รับการรักษาด้วย ลิเทียม ยากันชัก ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก และยารักษาโรคจิตรุ่นสอง ตามลำดับ มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 19.7 ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มเดียว ผู้ป่วยกว่าร้อยละ 70 ต้องได้รับการรักษาด้วยยา 2 กลุ่ม

เมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาใน 3 ช่วงเวลา พบว่ามีการใช้ลิเทียมลดลงมาก จากที่มีอัตราการใช้ร้อยละ 68.9 ในปี พ.ศ. 2540 ลดลงเหลือร้อยละ 29.4 ในปี พ.ศ. 2550 ในขณะที่อัตราการใช้ยากันชักอย่าง valproate เพิ่มขึ้นมาก จากร้อยละ 11.5 ในปี พ.ศ. 2540 เป็นร้อยละ 67.7 ในปี พ.ศ. 2550 เช่นเดียวกับอัตราการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นสองเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 1.6 ในปี พ.ศ. 2540 เป็นร้อยละ 56.0 ในปี พ.ศ. 2550 ในขณะที่การใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นแรกลดลงบ้าง จากอัตราร้อยละ 78.7

ในปี พ.ศ. 2540 เหลือร้อยละ 52.0 ในปี พ.ศ. 2550 ทางด้านจำนวนขนานยาที่ใช้พบว่ามีการเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญ จาก 1.8 ขนานในปี พ.ศ. 2540 เป็น 2.6 ขนานในปี พ.ศ. 2550

อัตราการกำเริบหลังการจำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน ในการศึกษานี้พบค่อนข้างสูง ในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550 โดยพบร้อยละ 16.4, 19.3 และ 20.6 ตามลำดับ ส่วนผลการรักษาโดยดูจากการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังการจำหน่ายจากโรงพยาบาล 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 90 จะมีอาการหลงเหลือเล็กน้อยถึงปานกลาง สามารถทำงานได้ แต่เป็นงานที่ง่ายขึ้น และเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาใน 3 ช่วงเวลา พบว่าในปี พ.ศ. 2550 มีแนวโน้มที่มีผลการรักษาที่ดีกว่าผลการรักษาในปีก่อนหน้านั้นอย่างมีนัยสำคัญ มีอัตราผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหลงเหลือหรือมีอาการหลงเหลือเล็กน้อยร้อยละ 77.8 ซึ่งสูงกว่าอัตราในที่ปี พ.ศ. 2545 และ 2540 ที่พบร้อยละ 45.7 และร้อยละ 51.0 ตามลำดับ

ข้อจำกัดของการศึกษา

เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้มีจำนวนค่อนข้างน้อย ทำให้ไม่สามารถแยกความแตกต่างระหว่างผลการรักษาด้วยยาผสมแต่ละแบบได้ชัดเจน และการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังจึงทำให้ขาดการประเมินค่าคะแนนอาการ (manic rating scale) ก่อนและหลังการรักษาอย่างเป็นมาตรฐาน อีกทั้งไม่สามารถประเมินการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมหลังการจำหน่ายจากโรงพยาบาลได้ละเอียดพอด้วยข้อจำกัดของข้อมูลที่บันทึก

ข้อเสนอแนะ

ควรได้มีการศึกษารูปแบบการรักษาผู้ป่วยภาวะแมเนียในช่วงเวลา 10 ปี ในกลุ่มประชากรศึกษาที่มากขึ้น โดยอาจรวบรวมข้อมูลในช่วงเวลาเดียวกันจากหลายสถาบัน และควรได้มีการประเมินอาการของผู้ป่วยเป็นค่าคะแนนอาการที่มาตรฐานเป็นระยะ รวมทั้งควรมีการประเมินการปรับตัวต่อการทำงานและสังคมที่ละเอียดขึ้น อีกทั้งควรได้มีการติดตามผลการรักษาให้นานขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้สนับสนุนทุนในการวิจัย และขอขอบคุณ คุณนิศานต์ สำอางค์ศรี ที่ได้ให้คำแนะนำทางด้านสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. 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; 59:530-7.
2. Busch AB, Ling D, Frank RG, Greenfield SF. Changes in the quality of care for bipolar I disorder during the 1990s. Psychiatr Serv 2007; 58:27-33.
3. สรยุทธ วาสิกนานนท์. โรคไบโพลาร์. ใน: พิเชฐ อุดมรัตน์, บรรณาธิการ. ระบากวิทยาของปัญหาสุขภาพจิตและโรคทางจิตเวชในประเทศไทย. สงขลา, ลิมบราเดอร์การพิมพ์, 2547: 149-61.
4. Ketter YA, Sachs GS, Bowden CL, Calabrese JR, Chang KD, Rasgon NL. Introduction. In: Ketter TA editor. advance in treatment of bipolar disorder. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2005: 1-9.
5. ธวัชชัย ลีฬหานาจ. การรักษา Euphoric mania. ใน: ธวัชชัย ลีฬหานาจ, สรยุทธ วาสิกนานนท์. บรรณาธิการ. ตำราโรคไบโพลาร์. กรุงเทพฯ: สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย, 2549: 107-25.

6. Keck PE Jr, Mendlwicz J, Calabrese JR, Fawcett J, Suppes T, Vestergaard PA, et al. A review of randomized, controlled clinical trials in acute mania. J Affect Disord 2000; 59 Suppl 1: S31-S7.
7. 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; 2:120-30.
8. สรยุทธ วาสิกนานนท์. การรักษาแบบยาผสม. ใน: ธวัชชัย ลีฬหานาจ, สรยุทธ วาสิกนานนท์, บรรณาธิการ. ตำราโรคไบโพลาร์. กรุงเทพฯ: สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย, 2549: 219-34.
9. Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Miyahara S, et al. Pharmacological Treatment Patterns at Study Entry for the First 500 STEP-BD Participants. Psychiatr Serv 2006; 57:660-5.
10. Wolfsperger M, Greil W, Rossler W, Grohmann R. Pharmacological treatment of acutemania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. J Affect Disord 2007; 99:9-17.
11. Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Krprinis GS. Treatment guidelines for bipolar disorder 2005 : A critical review. J Affect Disord 2005; 86:1-10.
12. Seddon K, Nutt D : Pharmacological Treatment of bipolar disorder. Bristol :Psychology 2007; 6:305-7.
13. Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 10th ed. New York; Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 527-78.
14. González-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, González Gómez C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. CNS Drugs 2007; 21:611-26.
15. Frangou S, Raymont V, Bettany D. The Maudsley bipolar disorder project. A survey of psychotropic prescribing patterns in bipolar I disorder. Bipolar Disord 2002; 4:378-85.
16. 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: S79-S86.
17. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Suppes T, Thase ME, et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder, 2nd. In: American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of psychiatric disorders, Compendium 2004. Arlington, American Psychiatric Association, 2004: 525-612.
18. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Gen Psychiatry 2007; 64:442-55.
19. Derry S, Moore RA. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. BMC Psychiatry 2007; 7:40.
20. Keck PE Jr, McElroy SL. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. J Clin Psychiatry 2002; 63 Suppl 4:3-11.
21. Bromet EJ, Finch SJ, Carlson GA, Fochtmann L, Mojtabai R, Craig TJ, et al. Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2005; 40:106-13.

22. Patel NC, Crismon ML, Pondrom M. Rehospitalization rates of patients with bipolar disorder discharged on a mood stabilizer versus a mood stabilizer plus an atypical or typical antipsychotic. J Behav Health Serv Res 2005; 32:438-45.
23. Keck PE Jr, McElroy SL. Treatment of bipolar disorder. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. Ed. Essentials of Clinical psychopharmacology 2nd ed. Washington DC, American Psychiatric Publishing, Inc, 2006: 479-501.
24. Dion GL, Tohen M, Anthony WA, Waternaux CS. Symptoms and functioning of patients with bipolar disorder six months after hospitalization. Hosp Community Psychiatry 1988; 39:652-7.