



มีอะไรใหม่ในโรคไบโพลาร์?

ธวัชชัย ลิฬหานาจ พบ.*

บทคัดย่อ

กระทั่งปัจจุบันนี้ การศึกษาในแง่มุมต่างๆ ของโรคไบโพลาร์ยังคงเกิดขึ้นเป็นจำนวนมาก มีข้อมูลชัดเจนที่ชี้ให้เห็นว่า ประสาทพยาธิวิทยา (neuropathology) ของโรคไบโพลาร์เกิดจากความผิดปกติในการควบคุมการส่งผ่านกระแสสัญญาณประสาท (signaling) และ neural plasticity และแน่ชัดว่า การแปรผันทางพันธุกรรม (genetic variation) เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคในประชากรกลุ่มเสี่ยง อย่างไรก็ตาม ก็เป็นที่แน่ชัดเช่นกันว่า สาเหตุทางพันธุกรรมของโรคไบโพลาร์มีความซับซ้อนและมีปัจจัยในการเกิดโรคหลายอย่างร่วมกัน คณะทำงานของ the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) ได้นำเสนอแนวทางการจำแนกโรคไบโพลาร์ และแนวทางการปรับปรุงแก้ไขนิยามตาม DSM-IV และ ICD-10 เพื่อช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยโรคได้เที่ยงตรงมากขึ้น นอกจากนี้ คณะทำงานของ ISBD ยังได้เสนอการตั้งชื่อของการดำเนินโรค (course) และผลลัพธ์ (outcome) ในโรคไบโพลาร์ ระหว่าง 2 ปีที่ผ่านมา มียาบางขนาน (quetiapine XR, asenapine and risperidone long-acting injection) ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคไบโพลาร์ นอกจากนี้ แนวทางการรักษาโรคไบโพลาร์ฉบับปรับปรุงส่วนใหญ่อีกมีการตีพิมพ์เป็นชิ้นกัน

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2552; 54(ฉบับผนวก 1): 39S-57S

* กองจิตเวชและประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400



What's new in bipolar disorders?

Thawatchai Leelahanaj M.D., M.Sc.*

Abstract

To date, numerous studies on various aspects of bipolar disorder have been published. There is an emerging body of evidence suggesting that abnormalities in the regulation of signaling and neural plasticity are integral to the underlying neuropathology of bipolar disorders. It is clear that genetic variation accounts for most of the population risk of illness. However, it is also clear that the genetic etiology of BPD is complex and multifactorial. Task force of the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) presents a summary of the current nosological status of bipolar illness, a discussion of possible revisions to current DSM-IV and ICD-10 definitions and proposed definitions that might guide clinicians in the most valid approach to diagnosis of these conditions given the current state of our knowledge. ISBD task force also reports on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. During the past two years, some drugs (quetiapine XR, asenapine and risperidone long-acting injection) were approved for treatment of bipolar disorders. In addition, revised versions of treatment guidelines for bipolar disorders mostly published during this year.

J Psychiatr Assoc Thailand 2009; 54(Supplement 1): 39S-57S

* Department of Psychiatry and Neurology, Phramongkutklao Hospital, Rachwitee Road, Rachtewee, Bangkok 10400

ในปี พ.ศ. 2549 สมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทยได้ผลิตตำราจิตเวชชื่อ “ตำราโรคไบโพลาร์” (Textbook of Bipolar Disorder) ออกมา ซึ่งเป็นตำราที่ได้รับรวบรวมองค์ความรู้ด้านต่างๆ ของโรคไบโพลาร์ไว้มากพอสมควร อย่างไรก็ตาม ระยะเวลา 3 ปีที่ผ่านมา การศึกษาวิจัยเรื่องโรคไบโพลาร์ในด้านต่างๆ อาทิ ประสาทชีววิทยา (neurobiology) การวินิจฉัยโรค (diagnosis) และเภสัชบำบัด (pharmacotherapy) ล้วนเกิดขึ้นเป็นจำนวนมาก ส่งผลให้องค์ความรู้ใหม่ๆ ในปัจจุบันมีการปรับเปลี่ยนไปพอสมควร

บทความนี้ จะได้ทบทวนข้อมูลใหม่ๆ ที่เกิดขึ้นไม่นานในประเด็นต่างๆ ได้แก่ ประสาทชีววิทยา การวินิจฉัยโรค การตั้งชื่อของการดำเนินโรค (course) และผลลัพธ์ (outcomes) แนวทางการรักษาใหม่ที่มีการปรับปรุง การรักษาด้วยยาแต่ละขนาน รวมทั้งยารักษาใหม่ที่ได้รับการรับรองในการรักษา โดยจะเป็นการสรุปประเด็นที่มีความสำคัญเพื่อให้ผู้อ่านได้แนวคิดล่าสุดของโรคและสามารถติดตามความก้าวหน้าของโรคได้สะดวกขึ้น อย่างไรก็ตาม เนื้อหาของแต่ละหัวข้อจะไม่ได้ลงรายละเอียดมากนัก ผู้ที่สนใจสามารถสืบค้นและศึกษาได้จากเอกสารอ้างอิงที่ให้ไว้

ประสาทชีววิทยา

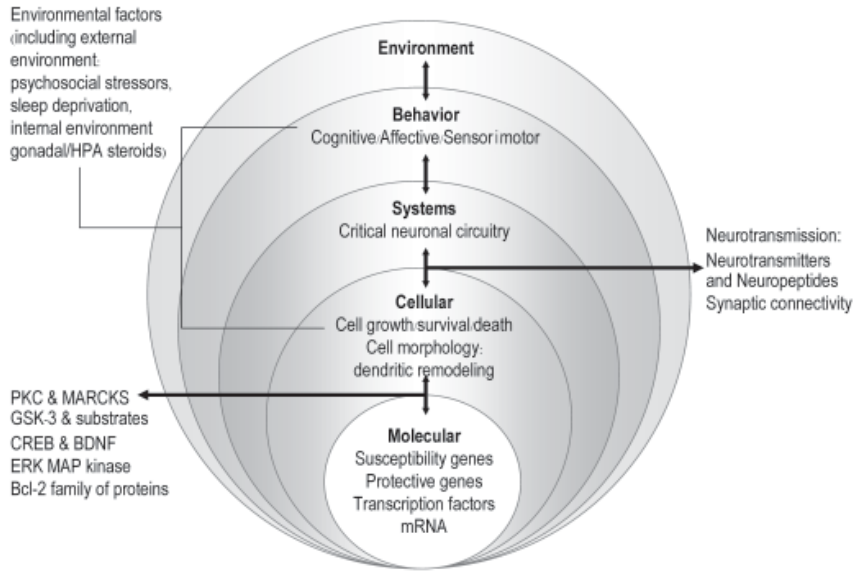
การศึกษาเกี่ยวกับประสาทชีววิทยาของโรคไบโพลาร์ในปัจจุบันซึ่งพบหลักฐาน คือ 1. การมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นของ subcortical hyperintensity 2. การเพิ่มระดับแคลเซียมในเซลล์ และ 3. การมี neuroprotective effects ของยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizers) ซึ่งให้เห็นว่า เซลล์ประสาท (neurons) มี vulnerability หรือมี resilience บกพร่อง การสูญเสียการทำงานที่เป็น “mood-stabilizing neurons” อาจทำให้เกิดลักษณะเฉพาะของการดำเนินโรคในไบโพลาร์¹ และยังมีหลักฐานสนับสนุนว่า พันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับโรค ดังนั้น การจะเข้าใจพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)

ของโรคไบโพลาร์จึงต้องรวมเอาระบบสรีรวิทยาต่างๆ ตั้งแต่ระดับโมเลกุล ระดับเซลล์ และระดับพฤติกรรมเข้าไว้ด้วยกันเพื่อเป็นการทำความเข้าใจแบบองค์รวม² (รูปที่ 1)

วงจรสมอง

เป็นที่ทราบกันมานานนับสิบปีว่าโรคไบโพลาร์เป็นโรคที่มีความผิดปกติสมอง และความชัดเจนดังกล่าวเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมากในปัจจุบัน สมองส่วนต่างๆ มีการทำงานที่เชื่อมโยงกัน (รูปที่ 2) เป็นวงจรสมอง (brain circuits)³ การทำงานที่ผิดปกติของสมองส่วนหนึ่งย่อมกระทบการทำงานของสมองส่วนอื่น และการทำงานที่ผิดปกติของสมองนั้นเกิดขึ้นจากเซลล์ประสาทที่ทำงานผิดปกติทำให้สูญเสีย neural plasticity การเกิด plasticity ของวงจรเซลล์ประสาท (neuronal circuits) เกิดขึ้นโดยอาศัยวิธีการทางชีววิทยาหลายขั้นตอนซึ่งประกอบด้วยกลไกการถอดรหัสพันธุกรรม (gene transcription) และการส่งสัญญาณเป็นลำดับขั้นภายในเซลล์ (intracellular signaling cascade) ทำให้คุณสมบัติของเซลล์ประสาทเกิดการเปลี่ยนแปลง อาทิ การปล่อยสารสื่อประสาท (neurotransmitter) การทำหน้าที่ประสานประสาท (synaptic function) หรือแม้แต่วิธีรูปร่างลักษณะ (morphological characteristics) ของเซลล์ประสาท²

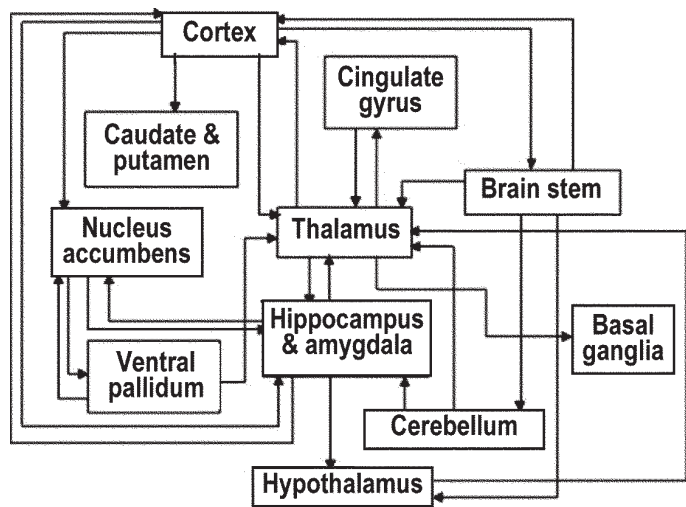
Kato¹ ได้ทบทวนการศึกษาต่างๆ มากกว่า 100 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับประสาทชีววิทยาของโรคไบโพลาร์ เพื่อแสดงให้เห็นว่า โรคไบโพลาร์เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ประสาทในการทำหน้าที่เป็น “mood-stabilizing neurons” ในสมองส่วนต่างๆ อาทิ anterior cingulate cortex, frontal cortex, temporal cortex, entorhinal cortex, hippocampus, thalamus, hypothalamus และ dentate gyrus เป็นต้น รวมถึงความผิดปกติของระบบ monoamine (monoaminergic system) ในสมองส่วนต่างๆ ได้แก่ dorsal raphe และ locus ceruleus (ตารางที่ 1) สำหรับพยาธิสรีรวิทยาจากการทำงานผิดปกติของเซลล์ประสาทในไบโพลาร์สรุปได้ดังรูปที่ 3



รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาของโรคไบโพลาร์ในระดับโมเลกุล ระดับเซลล์ และระดับพฤติกรรม²

คำอธิบาย การจะเข้าใจพยาธิสรีรวิทยาของโรคไบโพลาร์ต้องรวมเอาระบบต่างๆ ที่แตกต่างกัน (different systems) ของสรีรวิทยาในแต่ละระดับเข้าไว้ด้วยกันว่าเป็นกล่าวถึงพยาธิสรีรวิทยาในระดับใด ได้แก่ ระดับโมเลกุล ระดับเซลล์ หรือระดับพฤติกรรม

PKC = protein kinase C; MARCKS = myristoylated aknine-rich C kinase substrate; GSK-3 = glycogen synthase kinase; ERK = extracellular receptor-coupled kinase; CREB = cAMP response element-binding protein

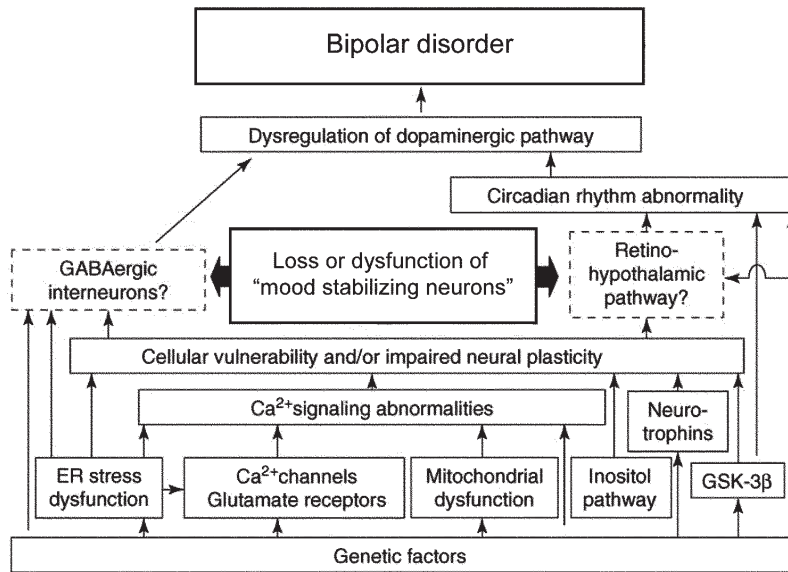


รูปที่ 2 วงจรเซลล์ประสาทของสมองส่วนต่างๆ ที่ทำงานเชื่อมโยงกัน³

ตารางที่ 1 สมองส่วนต่างๆ ที่มีการศึกษาถึงความผิดปกติในโรคไบโพลาร์¹

ตำแหน่งสมอง	สิ่งที่พบจากการศึกษาแต่ละชิ้น
Anterior cingulate cortex (ACC, BA24)	<ul style="list-style-type: none"> - reduced glial number and density - reduced neuronal density at III, V, VI - no change - reduced nonpyramidal neurons in II - reduced CB(+) neurons in II - reduced size of neurons in V; increased density of neurons in VI
Frontal cortex	<ul style="list-style-type: none"> - BA9: decreased density of neurons/glia in III - BA9: reduced neuronal size in V and VI - BA9: decreased oligodendrocyte density in VI - BA9: reduced number of oligodendrocytes - BA10: smaller number of CB(+) neurons - BA10: no abnormality in oligodendrocytes - BA9/BA46: no change in the number of WM neurons - cOFC: reduced size of neurons in I
Entorhinal cortex	<ul style="list-style-type: none"> - abnormal cytoarchitecture - no NFT or amyloid plaques
Temporal cortex	<ul style="list-style-type: none"> - reduced area of glial cells
Hippocampus	<ul style="list-style-type: none"> - reduced number of nonpyramidal neurons
Dentate gyrus	<ul style="list-style-type: none"> - increased Timm staining - no difference in Ki-67(+) progenitors
Thalamus	<ul style="list-style-type: none"> - VM nucleus: reduced number of DLX1(+) neurons - no change
Hypothalamic PVN	<ul style="list-style-type: none"> - reduced number of neurons, with gliosis
NAc, EP Rt putamen	<ul style="list-style-type: none"> - reduced volume
Hypothalamus, Gpe, putamen, thalamus	<ul style="list-style-type: none"> - reduced volume
Lateral ventricle	<ul style="list-style-type: none"> - no abnormality in ependymal cells
Monoaminergic systems	<ul style="list-style-type: none"> - Dorsal raphe: fewer neurons in VL subnucleus - Locus ceruleus: Increased number of cells

CA = corpus ammonius; CB = calbindin; cOFC = caudal part of orbitofrontal cortex; DLX1 = distalless homeobox 1; EP = external pallidum; Gpe = external segment of globus pallidus; III, IV, V and VI = 3rd, 4th, 5th and 6th layers of cerebral cortex; NAc = nucleus accumbens; NFT = neurofibrillary tangles; PVN = periventricular nucleus; Rt = right; STG = superior temporal gyrus; VL = ventrolateral; VM = ventromedial; WM = white matter



รูปที่ 3 พยาธิสรีรวิทยาของโรคไบโพลาร์ตามแนวคิด mood-stabilizing neurons¹

ER = endoplasmic reticulum; GSK-3β = Glycogen synthase kinase 3β

พันธุกรรม

กว่าทศวรรษที่ผ่านมาการศึกษาความสัมพันธ์ของยีนกับการเกิดโรคเป็นการศึกษาจากยีนตัวแทน (candidate gene association studies) ที่เกี่ยวข้องกับ neurotransmitter pathways เช่น ยีนระบบ serotonin ยีนระบบ dopamine เป็นต้น อย่างไรก็ตาม นับตั้งแต่การศึกษาลำดับ (sequence) ของนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) ของสายดีเอ็นเอ (DNA) มนุษย์หรือที่รู้จักกันในนาม “โครงการจีโนมมนุษย์ (The human genome project; HGP)” ประสบความสำเร็จในปี 2001^{4,5} การใช้ข้อมูลของยีนทั้งระบบ (genome-wide approaches) หรือที่เรียกว่า genome-wide association studies (GWAS) เพื่อศึกษาว่าความหลากหลายของยีน (polymorphism) และ common single nucleotide polymorphisms (SNPs) อะไรบ้างที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ทำให้องค์ความรู้ของพันธุกรรมกับการเกิดโรคเป็นไปอย่างก้าวกระโดดในระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมา⁶

โรคไบโพลาร์เป็นโรคหนึ่งที่มีการศึกษาเกี่ยวกับการแปรผันทางพันธุกรรม (genetic variations) เช่นกัน ทั้งการศึกษายีนตัวแทนระบบ monoamine (monoaminergic candidate genes) และยีนตัวแทนอื่น (other candidate genes) ที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบ monoamine รวมทั้งการศึกษาโดยใช้ GWAS ซึ่งความหลากหลายของยีนและ SNPs จำนวนมากถูกศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์กับการเกิดโรค ปัจจุบันนี้พบว่ามียีนภูมิไวรับ (susceptibility genes) หลายยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคไบโพลาร์ เช่น ยีน serotonin transporter (SLC6A4) ยีน brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ยีน D-amino acid oxidase activator (DAOA) ยีน disrupted-in-schizophrenia (DISC1) ยีน tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) ยีน diacylglycerol kinase eta (DGKH) ยีน calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit (CACNA1C) และยีน ankyrin 3 (ANK3)⁷ ตารางที่ 2 ระบุปัจจุบันทางพันธุกรรมกับโรคไบโพลาร์

ตารางที่ 2 พันธุกรรมกับโรคไบโพลาร์⁷

ความเสี่ยงในประชากรทั่วไป	ร้อยละ 1 ถึง 2
ความเสี่ยงในญาติสายตรงลำดับแรก	ร้อยละ 9
ความเสี่ยงในแฝดไข่ใบเดียวกัน	ร้อยละ 40 ถึง 45
Heritability	ร้อยละ 80 ถึง 85
Cytogenetic/CNV-associated region	22q11 ^a
Leading linked regions	6q, 8q, 13q, 22q
Leading candidate genes ^b	BDNF, DAOA, DISC1, TPH2, SLC6A4
Genes implicated by GWAS	DGKH, CACNA1C, ANK3

^aVelocardiofacial/DiGeorge's syndrome microdeletion.

^bSupported in independent studies or meta-analysis.

การวินิจฉัยโรค

ในปี 2008 มีการประชุมของคณะทำงานเกี่ยวกับแนวทางการวินิจฉัยโรคไบโพลาร์ขึ้นชื่อว่า the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Diagnostic Guidelines Task Force⁸ โดยแบ่งคณะทำงานเป็นกลุ่มย่อย (subgroups) 8 กลุ่ม ได้แก่ acute mania, mixed states, bipolar depression, rapid cycling, spectrum concepts, schizoaffective disorder, pediatric bipolar disorder และ bipolar disorder type II ซึ่งได้ข้อสรุปและเสนอเป็นโครงร่างสำหรับการเปลี่ยนแปลงแนวทางการวินิจฉัยโรคสำหรับ DSM-V และ ICD-11 ไว้ทุกกลุ่ม ยกเว้น mixed state ซึ่งยังไม่เสร็จสิ้น (ตารางที่ 3) และในที่นี้ขอกล่าวถึงเฉพาะแนวทางการวินิจฉัยโรคที่มีการเปลี่ยนแปลงจาก DSM-IV เท่านั้น สำหรับการเปลี่ยนแปลงจาก ICD-10 นั้นสามารถอ่านเพิ่มเติมได้ในเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1 ข้อเสนอจากคณะทำงานเกี่ยวกับแนวทางการวินิจฉัยที่เปลี่ยนจาก DSM-IV สรุปได้ดังตารางที่ 4

ระหว่างนี้เป็นช่วงระยะเวลาของการเสนอแนวทางการวินิจฉัยโรคจากคณะทำงานและคณะผู้เชี่ยวชาญต่างๆ ซึ่งแม้ว่าจะมีความก้าวหน้าไปอย่างมาก แต่

แนวทางการวินิจฉัยโรคที่มีการวิพากษ์วิจารณ์กันมากว่าที่เหมาะสมควรจะเป็นอย่างไรนั่นก็คือ mixed states เนื่องจากเป็นภาวะที่มีความหลายหลายของลักษณะอาการทางคลินิกของการเกิดโรค (episode) มากที่สุดเมื่อเทียบกับการเกิดโรคชนิดอื่น และปัจจุบันก็ยังไม่ได้ข้อยุติว่า mixed states ควรจะมีแนวทางการวินิจฉัยอย่างไร เพื่อให้ครอบคลุมลักษณะทางคลินิกที่พบอยู่จริงในผู้ป่วย

นอกจากคณะทำงานของ ISBD แล้ว ยังมีข้อเสนอจากคณะผู้เชี่ยวชาญอีกหลายท่านถึงการเปลี่ยนเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไบโพลาร์ อาทิ bipolar mania⁹, bipolar depression^{10,11}, bipolar II disorder¹², bipolar spectrum¹³, rapid cycling¹⁴, pediatric bipolar disorder¹⁵ และ schizoaffective disorder¹⁶ ผู้ที่สนใจสามารถอ่านนิพนธ์ต้นฉบับจากเอกสารอ้างอิงได้ สำหรับสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน (American Psychiatric Association; APA) นั้น ได้วางกำหนดการที่จะตีพิมพ์ DSM-V ในเดือนพฤษภาคม ปี 2012¹⁷

การตั้งชื่อของการดำเนินโรคและผลลัพธ์

มีคำศัพท์จำนวนมากที่มีการใช้ในการศึกษาโรคไบโพลาร์เพื่อเป็นการเปรียบเทียบระหว่างการศึกษาดังๆ

ตารางที่ 3 แนวทางการวินิจฉัยโรคไบโพลาร์เสนอโดย ISBD⁸

Diagnostic validators	Mania	Bipolar depression	Rapid cycling	Type II	Bipolar spectrum illness	Pediatric bipolar disorder	Schizoaffective disorder
Phenomenology	++++	++	+	++++	++	+++	++++
Course	+/-	+++	++++	++	++	++	+++
Genetics	+	+++	+/-	++	+	++	+++
Treatment response	++	++	++	+	++	+	+/-
Neurobiology	++	+/-	+/-	+	+/-	+/-	++
Special topics	Pure mania often includes dysphoric/irritable presentations	Probabilistic differentiation from unipolar depression proposed	Dimensional approach to ultradian cycling merits investigation	Value judgments important in identifying it versus mania or normality	Clinical utility important	Key diagnostic overlap with ADHD and ODD	Dimensional model of psychosis is suggested
Areas of consensus	Broaden definition to include irritable/dysphoric states	Some key features are more common than in unipolar depression	Importance for prognosis	Severe depressive morbidity is prominent	Importance for future investigation	Narrow grandiose euphoric phenotype is similar to adult bipolar disorder	Does not represent a separate categorical disease-entity
Areas of dissensus	None	Relevance for treatment response	Association with antidepressant use	Relevance for treatment response	Underlying validity of broadened model, and relevance for treatment response	Diagnostic validity of broad irritable/aggressive phenotype; relevance for treatment response	Whether a dimensional one-psychosis model is implied versus comorbidity of schizophrenia and severe affective disorder

++++ = data strongly informative for diagnostic validity; +++ = data moderately informative for diagnostic validity; ++ = data mildly informative for diagnostic validity; + = data slightly informative for diagnostic validity; +/- = equivocal or no data informative for diagnostic validity; ODD = oppositional defiant disorder; ADHD = attention-deficit hyperactivity disorder.

ว่ามีผลเหมือนหรือแตกต่างกันอย่างไร ในการศึกษาแบบสังเกต (observational studies) นั้น คำศัพท์ที่ถูกใช้บ่อยๆ มักเพื่อการหาสิ่งทำนาย (predictors) ของผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นต่อผู้ป่วย ส่วนการทดลองทางคลินิก (clinical trials) คำศัพท์ที่ใช้มักใช้เพื่อการเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการรักษาแต่ละวิธีว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ อย่างไรก็ตาม ที่ผ่านมามีคำศัพท์ต่างๆ ที่ใช้ในการศึกษาจำนวนมากกลับยังไม่มีนิยามหรือความหมายที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน

คณะทำงานของ ISBD¹⁸ ซึ่งประกอบด้วยคณะผู้เชี่ยวชาญโรคไบโพลาร์จากทั่วโลกจำนวน 19 ท่าน

ได้ทำการประชุมหารือเพื่อนำเสนอข้อสรุปเกี่ยวกับการตั้งชื่อ (nomenclature) ของการดำเนินโรคและผลลัพธ์ในโรคไบโพลาร์จำนวนทั้งสิ้น 9 คำ ได้แก่ การตอบสนอง (response), การสงบ (remission), การฟื้นตัว (recovery), การเกิดโรคกลับ (relapse), การกลับมามีอาการโรค (recurrence), ภาวะที่ไม่ครบกลุ่มอาการของโรค (subsyndromal states), ช่วงที่เด่น (predominant polarity), การเปลี่ยนขั้ว (switch) และผลลัพธ์การทำหน้าที่ (functional outcome) เพื่อเป็นการเผยแพร่ความคิดเห็นที่ได้จากมติของที่ประชุม และจะได้นำไปใช้ในแนวทางเดียวกันต่อไป

ตารางที่ 4 ข้อเสนอ (พิมพ์ด้วยตัวอักษรหนา) สำหรับแนวทางการวินิจฉัยโรคไบโพลาร์ที่เปลี่ยนแปลงจาก DSM-IV^๑

การวินิจฉัย	ข้อเสนอกับที่เปลี่ยนแปลงจาก DSM-IV
Acute mania	ไม่มีข้อเสนเพิ่มเติม
Bipolar depression	เพิ่มเกณฑ์การวินิจฉัยอีกหนึ่งข้อ คือ Special consideration should be given to presence of (i) atypical depressive symptoms (hypersomnia, hyperphagia, or leaden paralysis), (ii) psychomotor disturbance, (iii) psychotic features or pathological guilt, and (iv) a positive family history of bipolar disorder
Rapid cycling	แก้ไขเพิ่มเติมในส่วน Specify Specify if: With Rapid Cycling [can be applied to Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder, or Bipolar Disorder not otherwise specified (NOS)]. At least four episodes of a mood disturbance in the previous 12 months that meet criteria for a Major Depressive, Manic, Mixed, or Hypomanic Episode. Specify episode criteria (full duration or briefer) and duration of interepisodic interval. Note: Episodes are demarcated either by partial or full remission for a least 2 months (and in brief mood episodes a full remission for at least 2 weeks) or a switch to an episode of opposite polarity (e.g., Major Depressive Episode to Manic Episode).
Hypomanic Episode	เปลี่ยนระยะเวลาจาก 4 วันเป็น 2 วัน A distinct period of persistently elevated, expansive, depressed, or irritable mood, lasting throughout at least 2 days , that is clearly different from the usual non-depressed mood มีอาการซึมเศร้าเล็กน้อยถึงปานกลางร่วมด้วยได้ The episode is not severe enough to cause marked impairment in social or occupational functioning, or to necessitate hospitalization, and there are no psychotic features, although mild-to-moderate depressive symptoms may be present (mixed hypomania) อาจเกิดได้ในขณะที่ได้รับยา สาร หรือการเจ็บป่วยทางกาย ตราบใดที่ยังไม่ชัดเจนว่าเป็นจากสาเหตุดังกล่าว The symptoms are not because of the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication, or other treatment) or a general medical condition (e.g., hyperthyroidism), but may happen in the context of medication, substance intake, or physical illness as far as the symptoms are not clearly etiologically related to those
Bipolar II disorder	เปลี่ยนเกณฑ์ข้อ C, E และเปลี่ยน Course specifiers C. There has never been a Manic Episode or a Mixed Manic Episode E. The depressive symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning; the hypomanic symptoms do not necessarily cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning Course specifiers: With hypomanic or depressive predominant polarity
Bipolar disorder NOS	ข้อ 4 เดิมตัดทิ้งและเลื่อนข้อ 5 มาเป็นข้อ 4 และเพิ่มข้ออื่นๆ อีกดังนี้ 5. Subthreshold Hypomanic Episodes in the context of multiple other signs of bipolarity* 6. Multiple signs of bipolarity without Hypomanic or Manic Episodes (also known as Bipolar Spectrum Disorder)* *Clinicians should specify precisely which such signs are present and include this list in their assessment statement, as follows: a. Family history (bipolar diagnoses; multi-generational mental illness; alcohol and other substance use; suicides) b. Depressive symptom phenomenology (atypical, seasonal, psychomotor slowing, psychosis) c. Course of illness (early age of onset, short duration of episodes, greater number of episodes)

ตารางที่ 4 ข้อเสนอ (เพิ่มพื้ด้วยตัวอักษรหนา) สำหรับแนวทางการวินิจฉัยโรคไบโพลาร์ที่เปลี่ยนแปลงจาก DSM-IV^o (ต่อ)

การวินิจฉัย	ข้อเสนอที่เปลี่ยนแปลงจาก DSM-IV
Pediatric bipolar disorder	เพิ่มเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไบโพลาร์ในเด็ก A. Presence of an acute manic or mixed or hypomanic plus depressed episodes prior to age 18 B. The definition of the acute manic or hypomanic or mixed episode meets adult criteria If only irritable mood is present, and not euphoria, documented spontaneously episodic fluctuations in the presence/absence of symptoms of mania are required for the diagnosis of an acute manic, hypomanic, or mixed episode.
Schizoaffective disorder	สำหรับโรคจิตเภท ให้เพิ่ม 2 specifiers คือ 1. With symptoms meeting criteria for mania or mixed features 2. With symptoms meeting criteria for major depressive disorder สำหรับโรคไบโพลาร์ ให้เพิ่ม 2 specifiers คือ During depressive or manic or mixed episodes: 1. With psychotic symptoms meeting criterion A for schizophrenia (i.e., one month) and for at least two weeks without prominent mood features 2. With psychotic symptoms meeting criterion A for schizophrenia with consistent concurrent mood features สำหรับโรคซึมเศร้า ให้เพิ่ม 2 specifiers คือ 1. With psychotic symptoms meeting criterion A for schizophrenia (i.e., one month) and for at least two weeks without prominent mood features 2. With psychotic symptoms meeting criterion A for schizophrenia with consistent concurrent mood features.

ในที่นี้จะได้สรุปนิยามการตั้งชื่อของการดำเนินโรคและผลลัพธ์ของโรคทั้ง 9 คำเป็นตารางและรูป (รายละเอียดสามารถอ่านเพิ่มเติมจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 18) ดังนี้ คือ นิยามของการตอบสนองดังตารางที่ 5 นิยามของการสงบดังตารางที่ 6 นิยามของการฟื้นตัวดังตารางที่ 7 นิยามของการเกิดโรคกลับและการกลับมีอาการโรคดังตารางที่ 8 นิยามของ remission, recovery, relapse, switch และ recurrence ของ index depressive episodes ดังรูปที่ 4 นิยามของ remission, recovery, relapse, switch และ recurrence ของ index manic episodes ดังรูปที่ 5 relapse, recurrence หรือ switch ตาม index episode และระยะของการรักษา (treatment phase) ดังตารางที่ 9 นิยามของภาวะที่ไม่ครบกลุ่มอาการของโรคดังตารางที่ 10 นิยามของช่วงที่เด่น (predominant polarity) ดังตารางที่ 11 Treatment-emergent affective switch (TEAS) ดังตารางที่ 12 และนิยามของการทำหน้าที่ (functionality) ดังตารางที่ 13

การรักษา

แนวทางการรักษา

นับตั้งแต่ปี 2008 จนถึงปัจจุบัน กล่าวได้ว่าเป็นช่วงเวลาแห่งการตีพิมพ์แนวทางการรักษา (treatment guidelines) โรคไบโพลาร์เนื่องจากมีการทดลองทางคลินิกเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาเกิดขึ้นจำนวนมาก ส่วนใหญ่เป็นการปรับปรุงแนวทางการรักษาฉบับเดิมให้มีความทันสมัยมากขึ้น ดังตารางที่ 14 สำหรับแนวทางการรักษาของสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน (American Psychiatric Association; APA) กำลังอยู่ระหว่างดำเนินการจัดทำซึ่งมีกำหนดแล้วเสร็จราวเดือนธันวาคมปีนี้นั้นเช่นกัน²⁷ ส่วน the Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) แม้จะยังไม่มีการปรับปรุงฉบับใหม่ แต่ก็มีแนวทางการรักษาที่เรียบเรียงขึ้นโดยทีมจิตแพทย์ชาวออสเตรเลียและชาวนิวซีแลนด์จำนวน 11 ท่าน²⁶

ตารางที่ 5 นิยามของการตอบสนอง (response)¹⁸

Bipolar depression

- อาการต่างๆ ที่ไม่อยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยโรค เช่น anxiety, panic attacks, irritability, hopelessness, avoidance, cognitive dysfunction ไม่ควรรวมด้วยเนื่องจากอาจเป็นอาการของโรคอื่นใน axis I, II หรือ III และอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ให้สำหรับ bipolar depression
- เกณฑ์การตอบสนองควรมีกำหนดระยะเวลาที่ชัดเจนเพื่อลดความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นจากการประเมินหรือการสังเกตอาการทางด้านอารมณ์ ซึ่งมีลักษณะขึ้นๆ ลงๆ ไม่แน่นอน (random fluctuation)

Syndromal response

- อาการหลัก (core symptoms) ของภาวะซึมเศร้าตามเกณฑ์ DSM-IV ตีขึ้น \geq ร้อยละ 50 โดยประเมินเฉพาะอาการตีขึ้นที่มีคะแนน ≥ 4 จากสเกล 1-7

Symptomatic response

- อาการตีขึ้นจากการประเมินด้วย HAMD, MADRS, IDS หรือ BDRS (การลดลงจากค่าฐาน) ซึ่งปกติจะใช้ค่าร้อยละ 50 แต่แนะนำให้แบ่งเป็นขั้นๆ คือ ตีขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 25; ตีขึ้นร้อยละ 25-49; ตีขึ้นร้อยละ 50-74; ตีขึ้นร้อยละ 75-100
- ตัดการประเมินด้านการทำหน้าที่ทางสังคมและการประกอบอาชีพออกไป
- ใช้ definite response หากอาการตีขึ้นตามเกณฑ์ 2-4 สัปดาห์ติดกัน

Bipolar mania

- การตอบสนองของ mania ให้รวมถึงการที่ไม่มีการแย่งลงของอาการซึมเศร้าด้วย
- เกณฑ์การตอบสนองควรมีกำหนดระยะเวลาที่ชัดเจนเพื่อลดความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นจากการประเมินหรือการสังเกตอาการทางด้านอารมณ์ ซึ่งมีลักษณะขึ้นๆ ลงๆ ไม่แน่นอน (random fluctuation)

Syndromal response

- อาการหลัก (core symptoms) ของภาวะ mania ตามเกณฑ์ DSM-IV ตีขึ้น \geq ร้อยละ 50 โดยประเมินเฉพาะอาการตีขึ้นที่มีคะแนน ≥ 4 จากสเกล 1-7

Symptomatic response

- อาการตีขึ้นจากการประเมินด้วย YMRS หรือ MRS (การลดลงจากค่าฐาน) ซึ่งปกติจะใช้ค่าร้อยละ 50 แต่แนะนำให้แบ่งเป็นขั้นๆ คือ ตีขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 25; ตีขึ้นร้อยละ 25-49; ตีขึ้นร้อยละ 50-74; ตีขึ้นร้อยละ 75-100
- ใช้ definite response หากอาการตีขึ้นตามเกณฑ์ 2-4 สัปดาห์ติดกัน

HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; IDS = Inventory for Depression Symptomatology; BDRS = Bipolar Depression Rating Scale; MRS = Mania Rating Scale; YMRS = Young Mania Rating Scale

ตารางที่ 6 นิยามของการสงบ (remission)¹⁸

เหตุผล

- symptomatic remission ไม่จำเป็นที่การทำหน้าที่จะกลับสู่ภาวะเดิมก่อนป่วย (premorbid functioning) ซึ่งต้องใช้การวัดแยกต่างหาก
- สำหรับ bipolar depression การมีอาการ sad mood และ/หรือ loss of interest/pleasure อาจสัมพันธ์กับการมีพยากรณ์โรคไม่ดี และให้นับจำนวนอาการของโรคตามเกณฑ์การวินิจฉัย
- ไม่มีเกณฑ์ของระยะเวลาที่ต้องใช้ระยะเวลาเท่าไร

Bipolar depression

Syndromal remission

- ไม่ควรมีอาการ sad mood และ/หรือ loss of interest/pleasure และอาการอื่นที่มีต่อน้อยกว่า 3 ใน 7 ของอาการหลัก (เช่น poor concentration, disturbed appetite/weight, disturbed sleep) ค่าคะแนนที่ตีขึ้นต้องมากกว่า 3 (จากสเกล 1-7)
- ค่าคะแนน CGI ≤ 2

Symptomatic remission

- ค่าคะแนน HAM-D-17 ≤ 5 หรือ ≤ 7
- ค่าคะแนน MADRS ≤ 5 หรือ ≤ 7 หรือค่าคะแนน BDRS ≤ 8
- ตัดการประเมินการทำหน้าที่ในแต่ละวัน (daily functioning) ออกไป

Bipolar mania

Syndromal remission

- ให้ดูจากอาการทางด้านอารมณ์เป็นหลัก
- ประเมินจากอาการหลักของ manic episode 7 อาการ
- criteria A ต้องมีระดับความรุนแรงของอาการไม่เกิน 2 (จากสเกล 1-7)
- criteria B ต้องไม่มีอาการใดอาการหนึ่งที่มีระดับความรุนแรงมากกว่า 3 (จากสเกล 1-7)
- criteria B ที่มีระดับความรุนแรงเท่ากับ 3 มีได้เพียง 1 ข้อ (ห้ามมี 2 ข้อ)
- ค่าคะแนน CGI ≤ 2

Symptomatic remission

- ค่าคะแนน YMRS < 8 หรือ < 5

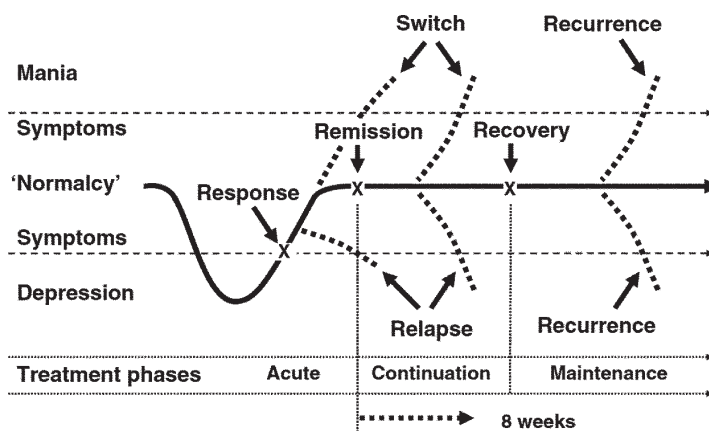
HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; BDRS = Bipolar Depression Rating Scale; YMRS = Young Mania Rating Scale

ตารางที่ 7 นิยามของการฟื้นตัว (recovery)¹⁸

- การฟื้นตัวไม่ได้หมายถึงการฟื้นตัวจากการเจ็บป่วย (illness) แต่หมายถึงการฟื้นตัวจากการเกิดโรคครั้งล่าสุด (last mood episode)
- การฟื้นตัวใช้ได้ทั้งขณะที่ทานยาหรือหยุดยา และการฟื้นตัวจะสิ้นสุดลงเมื่อมีการกลับมามีอาการโรค (recurrence) ซึ่งไม่ใช่การมี subsyndromal manifestations ของ depression หรือ hypomania
- จะใช้คำว่าฟื้นตัวเมื่อไม่มีอาการซึมเศร้า mania หรือ hypomania ติดต่อกันอย่างน้อย 8 สัปดาห์
- เมื่อมีการฟื้นตัวแล้วก็มักจะฟื้นตัวต่อเนื่องไม่ต่ำกว่า 12 เดือนโดยไม่มีอาการกลับมามีอาการโรค

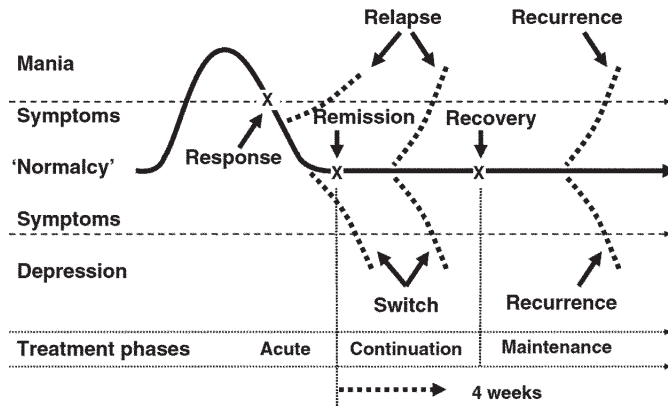
ตารางที่ 8 นิยามของการเกิดโรคกลับ (relapse) และการกลับมามีอาการโรค (recurrence)¹⁸

- ระยะเวลาของการเกิดโรคกลับและการกลับมามีอาการโรคของ manic episode และ depressive episode แตกต่างกัน รวมทั้งการ เป็น/ไม่เป็น rapid cycling
- นิยามของ การเกิดโรคกลับ/การกลับมามีอาการโรค ควรพิจารณาชนิดย่อย (subtype) ของ mood phase ร่วมด้วย รวมทั้งการดำเนินโรคว่าผ่านมาเป็นระยะเวลานานเท่าใด
- นิยามโดยไม่คำนึงถึง index episode ว่าจะ เป็น manic, hypomanic หรือ depressive episode เป็นดังนี้คือ
 1. การเกิดโรคกลับ หมายถึง การเกิดโรคครั้งใหม่ (new episode) ภายใน 8 สัปดาห์หลังจากที่มีการสงบ (remission) จาก index episode
 2. การกลับมามีอาการโรค หมายถึง การเกิดโรคครั้งใหม่ (new episode) หลังจากที่มีการสงบ (remission) จาก index episode นานเกินกว่า 8 สัปดาห์
- ให้พิจารณาด้วยว่า การเกิดโรคครั้งใหม่ทั้งก่อนและหลัง 8 สัปดาห์นั้น เกี่ยวข้องหรือสัมพันธ์กับ time to remission, time to recovery หรือการเกิดโรคครั้งถัดๆ ไป (further new episodes) หรือไม่



รูปที่ 4 นิยามของ remission, recovery, relapse, switch และ recurrence ของ index depressive episodes¹⁸

คำอธิบาย switch เปลี่ยนชั่วคราวเป็น depression ภายใน 8 สัปดาห์หลังจาก remission ส่วน recurrence เกิด depressive episode หรือ manic episode หลังจาก 8 สัปดาห์ไปแล้ว



รูปที่ 5 นิยามของ remission, recovery, relapse, switch และ recurrence ของ index manic episodes¹⁸

คำอธิบาย switch เกิดเปลี่ยนชั่วเป็น mania ภายใน 4 สัปดาห์หลังจาก remission ส่วน recurrence เกิด depressive episode หรือ manic episode หลังจาก 4 สัปดาห์ไปแล้ว

ตารางที่ 9 Relapse, Recurrence หรือ Switch ตาม index episode และระยะของการรักษา (treatment phase)

การเกิดโรคครั้งปัจจุบัน (current index episode)	การเกิดโรคครั้งถัดไป (next index episode)	ระยะของการรักษา (treatment phase)	Relapse, Recurrence หรือ Switch
Manic episode	Continuation phase	relapse	
		Maintenance phase	recurrence
	Depressive episode	Continuation phase	switch
		Maintenance phase	recurrence
		Continuation phase	switch
		Maintenance phase	recurrence
Depressive episode	Depressive episode	Continuation phase	relapse
		Maintenance phase	recurrence

ตารางที่ 10 นิยามของภาวะที่ไม่ครบกลุ่มอาการของโรค (subsyndromal states)¹⁸

เหตุผล

- subsyndromal states มีลักษณะของการเป็นมิติ (dimensional) และลักษณะการเป็นหมวดหมู่ (categorical) ของอาการ
- แม้จะไม่ครบเกณฑ์ของกลุ่มอาการ (syndromal criteria) แต่ subsyndromal states ก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยเป็นปกติ แต่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยยังคงมีอาการอยู่ในระดับต่ำกว่าก่อนทำให้ยังไม่จัดว่าเป็น remission
- subsyndromal states จำเป็นต้องใช้เครื่องมือการประเมิน โดยมีหลักการว่า ผู้ป่วยที่เป็น subsyndromal states จะมีค่าคะแนนจากการประเมิน อยู่ระหว่างค่า syndromal threshold กับ remission threshold

Subsyndromal depression

- ค่าคะแนนขอบบน (upper boundary) ของ HAM-D หรือ MADRS คือ 14 หรือ ค่าคะแนนขอบบนของ BDRS คือ 16
- ค่าคะแนนขอบล่าง (lower boundary) ของ HAM-D หรือ MADRS คือ 8 หรือ ค่าคะแนนขอบล่างของ BDRS คือ 9

Subsyndromal mania

- ค่าคะแนนขอบบน (upper boundary) ของ MRS หรือ YMRS คือ 14
- ค่าคะแนนขอบล่าง (lower boundary) ของ MRS หรือ YMRS คือ 8

HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; BDRS = Bipolar Depression Rating Scale; MRS = Mania Rating Scale; YMRS = Young Mania Rating Scale.

ตารางที่ 11 นิยามของขั้วที่เด่น (predominant polarity)¹⁸

- ขั้วที่เด่นของ mood episodes ในประวัติการเจ็บป่วยมีความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย แบ่งเป็น predominantly depressed กับ predominantly manic สำหรับ predominantly mixed นั้นยังไม่มีการแบ่งไว้
- ขั้วที่เด่นหมายถึงตลอดระยะเวลาของการป่วย มีการป่วยด้วยขั้วใดขั้วหนึ่งอย่างน้อย 2 ใน 3
- ใช้ทำนาย relapse/recurrence ในช่วงระยะเวลา 12 เดือน รวมทั้งทำนายขั้วที่จะเกิด relapse/recurrence

ตารางที่ 12 Treatment-emergent affective switch (TEAS)¹⁸

เหตุผล

- TEAS ไม่ได้เป็นการแสดงให้เห็นถึงสาเหตุของการเกิด TEAS และนิยมใช้ใน 2 กรณีคือ ‘antidepressant-induced switch’ หรือ ‘antipsychotic-induced switch’
- การใช้คำว่า TEAS ต้องใช้ด้วยความรอบครอบไม่ว่าจะเป็นการใช้ในแง่ของ 1. ความเป็นสาเหตุ (causality) 2. ขนาดของอาการ (amplitude) 3. ระยะเวลาที่มีอาการ (duration) และ 4. ช่วงเวลาที่เกิดอาการหลังจากได้รับการรักษา (window from intervention)

นิยาม

Causality	Amplitude	Duration	Window from intervention
<i>Treatment-emergent manic switch</i>			
Definite	Full syndromic hypomanic, manic หรือ mixed episode	มีอาการติดต่อกันอย่างน้อย 2 วันและอาการที่มีเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ในแต่ละวัน	≤8 สัปดาห์ แต่ถ้า <2 สัปดาห์ ให้พิจารณาว่าอาจเกิดจากการรักษา (เช่น antidepressant-associate)
Likely	2 อาการหรือมากกว่า (เช่น irritability หรือ euphoria, racing thoughts, grandiosity, decreased need for sleep) และค่า YMRS >12	มีอาการติดต่อกันอย่างน้อย 2 วัน และอาการที่มีเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ในแต่ละวัน	≤12 สัปดาห์
Possible	มีการเปลี่ยนของ mood หรือ energy ชัดเจน และค่า YMRS >8	ช่วงระยะเวลา 2 วัน มีอาการอย่างน้อย 4 ชั่วโมง	≤12 สัปดาห์
Unlikely	อาการเกิดขึ้นชั่วคราวและหายไปอย่างรวดเร็ว พบว่าเกี่ยวข้องกับปัจจัยหรือสาเหตุภายนอก		>16 สัปดาห์
<i>Treatment-emergent depressive switch</i>			
Definite	Full syndromic depression	มีอาการติดต่อกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์และอาการที่มีเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ในแต่ละวัน	≤8 สัปดาห์ แต่ถ้า <2 สัปดาห์ ให้พิจารณาว่าอาจเกิดจากการรักษา (เช่น antipsychotic-associate)
Likely	2 อาการหรือมากกว่า และค่า MADRS >12	มีอาการติดต่อกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์และอาการที่มีเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ในแต่ละวัน	≤12 สัปดาห์
Possible	มีการเปลี่ยนของ mood หรือ energy ชัดเจน และค่า MADRS >8	ช่วงระยะเวลา 1 สัปดาห์ มีอาการอย่างน้อย 4 ชั่วโมง	≤12 สัปดาห์
Unlikely	อาการเกิดขึ้นชั่วคราวและหายไปอย่างรวดเร็ว พบว่าเกี่ยวข้องกับปัจจัยหรือสาเหตุภายนอก		>16 สัปดาห์

YMRS = Young Mania Rating Scale; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

ตารางที่ 13 นิยามของการทำหน้าที่ (functionality)¹⁸

- การทำหน้าที่ของโรคไบโพลาร์เกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย ได้แก่ subsyndromal state, age of onset, pattern of illness, comorbidity, adherence และ neurocognitive profile
- แนะนำให้ใช้ the Functioning Assessment Short Test (FAST)¹⁹ ซึ่งเป็นเครื่องมือที่พัฒนาขึ้นมาสำหรับผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ โดยเฉพาะ ประกอบด้วยการทำหน้าที่ 6 โดเมน (domains of functioning) คือ autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships และ leisure time
- เพื่อให้การประเมิน neurocognitive processes เป็นไปอย่างถูกต้อง

ตารางที่ 14 แนวทางการรักษาโรคไบโพลาร์ที่ตีพิมพ์ระหว่างปี 2008-2009

ผู้นิพนธ์	ปี	ชื่อองค์กร
Kasper และคณะ ²⁰	2008	International Consensus Group on the Evidencebased Pharmacological Treatment of Bipolar I and II Depression
Goodwin ²¹	2009	The British Association for Psychopharmacology (BAP)
Grunze และคณะ ²²⁻²⁴	2009	The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines
Yatham และคณะ ²⁵	2009	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative
Malhi และคณะ ²⁶	2009	คณะผู้เชี่ยวชาญชาวออสเตรเลียและชาวนิวซีแลนด์

การรักษา bipolar mania

1. ยาที่ได้รับการรับรอง

โดยภาพรวม การรักษา bipolar mania ยังคงไม่มีการเปลี่ยนแปลง ยาลำดับแรก (first-line) ในการรักษายังคงเป็นลิเทียม (lithium) valproate และยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ทุกขนาน คือ olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone และ aripiprazole และมียาขนานใหม่ที่มีการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ในการใช้รักษา bipolar mania ในเดือนตุลาคม 2008 คือ quetiapine XR²⁸ และล่าสุดในเดือนสิงหาคม 2009 asenapine ก็ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา manic และ mixed episodes²⁹ สำหรับ paliperidone นั้นยังไม่ได้ได้รับการรับรอง

2. การรักษาผสม

ในความเป็นจริงแล้ว ผู้ป่วย acute mania ที่ได้รับยาขนานเดียว (monotherapy) มีน้อยกว่าร้อยละ 10

เฉลี่ยแล้วจะได้รับยา 3 ขนาน³⁰ เนื่องจากการรักษาผสม (combination treatment) ระหว่างยารักษาโรคจิต (antipsychotics) กับลิเทียมหรือ valproate มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ยาเพียงขนานเดียว (monotherapy) เร็วๆ นี้ มีการศึกษาแบบ meta-analysis 2 ชิ้น^{31,32} พบว่าการให้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ลิเทียมหรือ valproate เพียงอย่างเดียว

อย่างไรก็ตาม แนวทางการรักษาล่าสุดในปี ค.ศ. 2009 ของ the British Association for Psychopharmacology (BAP)²¹ และของ the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)²² แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยยาขนานเดียวก่อน หากไม่ตอบสนองต่อการรักษา จึงให้ยาขนานที่สอง ขณะที่แนวทางการรักษาของ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders

(ISBD) collaborative²⁵ แนะนำให้ใช้ทั้งการรักษาด้วยยา
 ชานานเดียวและการรักษาผสมเป็นการรักษาลำดับแรก
 สำหรับ acute mania

การรักษา bipolar depression

เช่นเดียวกับกับ bipolar mania ที่แนวทางการรักษา bipolar depression ยังไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก กล่าวคือ ยาลำดับแรกในการรักษายังคงมีอยู่ 5 ชานาน ได้แก่ ลิเทียม, lamotrigine, ลิเทียมหรือ valproate ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้า, olanzapine-fluoxetine combination (OFC) และ quetiapine อย่างไรก็ตาม ความนิยมในการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้ามีแนวโน้มที่จะได้รับความนิยมลดลง และในปี 2008 quetiapine XR เป็นยาชานานล่าสุดที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา bipolar depression²⁸ ทำให้ปัจจุบันมียาที่ได้รับการรับรองอยู่ 3 ชานาน คือ OFC, quetiapine และ quetiapine XR ข้อได้เปรียบข้อเสียเปรียบของยา 5 ชานานสรุปได้ดังตารางที่ 15

การรักษาภาวะเยาะเย้ย

นอกจากยาเดิม 4 ชานาน ได้แก่ ลิเทียม, lamotrigine, olanzapine และ aripiprazole ที่ได้รับการรับรองประสิทธิภาพในการรักษาภาวะเยาะเย้ย (maintenance treatment) ของโรคไบโพลาร์แล้ว ในเดือนพฤษภาคม ปี 2008 quetiapine

ก็ได้รับการรับรองให้ใช้ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate สำหรับการรักษาภาวะเยาะเย้ย (แต่ยังไม่ได้รับการรับรองให้ยาเป็นยาชานานเดียว)²⁸ และล่าสุดในเดือนพฤษภาคม ปี 2009 risperidone long-acting injection ก็ได้รับการรับรองประสิทธิภาพในการรักษาภาวะเยาะเย้ยทั้งการใช้เป็นยาชานานเดียวหรือการใช้ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate³³ ข้อได้เปรียบข้อเสียเปรียบของยา 6 ชานานสรุปได้ดังตารางที่ 16

BAP²¹ แนะนำให้เลือกใช้ยาตามข้อที่เด่นกว่า คือ หากเป็น mania predominate แนะนำให้เลือกลิเทียม, aripiprazole, quetiapine, valproate หรือ olanzapine แต่หากเป็น depression predominate แนะนำให้เลือก quetiapine หรือ lamotrigine ส่วน CANMAT and ISBD collaborative²⁵ ไม่ได้มีคำแนะนำในการเลือกใช้ยาตามข้อที่เด่น

สรุป

โรคไบโพลาร์เป็นโรคที่มีการศึกษาอย่างต่อเนื่องในทุกๆ ด้าน การศึกษาทางประสาทชีววิทยาแสดงให้เห็นว่า ไบโพลาร์เป็นโรคที่มีความผิดปกติของวงจรสมอง ทำให้สูญเสีย neural plasticity ของการทำหน้าที่เป็น

ตารางที่ 15 ข้อได้เปรียบและข้อเสียเปรียบของยาที่ใช้รักษา bipolar depression

ยา	ข้อได้เปรียบ	ข้อเสียเปรียบ
ลิเทียม	มีฤทธิ์ป้องกันการฆ่าตัวตาย	ออกฤทธิ์ช้า (1-2 สัปดาห์), ประสิทธิภาพในการรักษาค่อนข้างต่ำ, ระดับยาต้องมากกว่า 0.8 mEq/L, การทนต่อยาได้ (tolerability) ไม่ดี
Lamotrigine	มีประสิทธิภาพ, ไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว, ไม่่วงง, rapid cycling	ออกฤทธิ์ช้า (3 สัปดาห์), อาการไม่พึงประสงค์ เช่น ปวดศีรษะ ผื่น
MS+AD	ผู้ป่วยบางรายมีการตอบสนองที่ดี, ระดับลิเทียมน้อยกว่า 0.8 mEq/L	ประสิทธิภาพในการรักษาค่อนข้างต่ำและไม่แน่นอน, เพิ่มความเสี่ยงต่อการเปลี่ยนขั้วเป็น mania
OFC	มีประสิทธิภาพ, ออกฤทธิ์เร็ว, rapid cycling	อาการไม่พึงประสงค์ เช่น ง่วงซึม (somnia) น้ำหนักตัวเพิ่ม
Quetiapine	มีประสิทธิภาพ, ออกฤทธิ์เร็ว, rapid cycling, ลดความคิดฆ่าตัวตาย	อาการไม่พึงประสงค์ เช่น ง่วงซึม (somnia) คอแห้ง

AD = antidepressant; MS = mood stabilizer; OFC = olanzapine-fluoxetine combination

ตารางที่ 16 ข้อได้เปรียบและข้อเสียเปรียบของยาที่ใช้สำหรับการรักษาโรคเยาะเยียว

ยา	ข้อได้เปรียบ	ข้อเสียเปรียบ
ลิเทียม	มีฤทธิ์ป้องกันการฆ่าตัวตาย, ป้องกัน manic relapse ได้ดี, rapid cycling	ระดับยาที่มากกว่า 0.8 mEq/L จะเพิ่มประสิทธิภาพ, การทนต่อยาได้ (tolerability) ไม่ดี, ป้องกัน depressive relapse ไม่ดี
Lamotrigine	ป้องกัน depressive relapse ได้ดี, ไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว, ไม่่วงง, rapid cycling	ป้องกัน manic relapse ไม่ดี, อาการไม่พึงประสงค์ เช่น ปวดศีรษะ ผื่น
Olanzapine	ป้องกัน manic relapse ได้ดี	ป้องกัน depressive relapse ไม่ดี, ไม่มีข้อมูลใน rapid cycling, ไม่พึงประสงค์ เช่น ง่วงซึม น้ำหนักตัวเพิ่ม metabolic syndrome
Aripiprazole	ป้องกัน manic relapse ได้ดี, ความเสี่ยงของ metabolic syndrome ต่ำ	อาการป้องกัน depressive relapse ไม่ดี, ไม่มีข้อมูลใน rapid cycling, อาการไม่พึงประสงค์ เช่น akathisia
Quetiapine + Li/VPA	ป้องกันได้ทั้ง manic relapse และ depressive relapse, rapid cycling	อาการไม่พึงประสงค์ เช่น ง่วงซึม (somnolence) คอแห้ง เพิ่มความเสี่ยงของ metabolic syndrome
Risperidone LAI	เพิ่ม adherence, ใช้ได้ทั้งการเป็นยาขนานเดียวหรือใช้ร่วมกับลิเทียม หรือ valproate	อาการไม่พึงประสงค์ เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม สั่น (tremor) parkinsonism

Li = lithium; VPA = valproate; LAI = long-acting injection

mood-stabilizing neurons รวมทั้งการค้นพบว่ามียีนหลายยีนที่สัมพันธ์กับการเป็นโรค สำหรับแนวทางการวินิจฉัยโรคนั้น มีคณะทำงานหลายคณะที่ทำการประชุมและได้เสนอร่างแนวทางการวินิจฉัยโรคขึ้นเพื่อนำไปสู่การจัดทำเกณฑ์การวินิจฉัยขึ้นใหม่ทั้ง DSM-V และ ICD-11 ส่วนการตั้งชื่อของการดำเนินโรคและผลลัพธ์ของโรคไบโพลาร์ ได้มีข้อสรุปเกิดขึ้นแล้ว จากคณะผู้เชี่ยวชาญทั่วโลกว่ามีนิยามเป็นอย่างไรในแง่การรักษา เนื่องจากมีการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาต่างๆ ทำให้มีการเสนอแนวทางการรักษาใหม่ๆ หลายแนวทางในช่วง 2 ปีนี้ อีกทั้งมียาใหม่ 3 ชนิดที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา คือ quetiapine XR, asenapine และ risperidone long-acting injection

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคุณภัทรา สุพัฒน์วงศ์ที่ช่วยสนับสนุนวารสารต่างๆ หลายชิ้นที่ใช้อ้างอิงในบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Kato T. Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of 'mood-stabilizing neurons'? Trends Neurosci 2008; 31(10): 495-503.
2. Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 2008; 33(1): 110-33.
3. Ng WX, Lau IY, Graham S, Sim K. Neurobiological evidence for thalamic, hippocampal and related glutamatergic abnormalities in bipolar disorder: a review and synthesis. Neurosci Biobehav Rev 2009; 33(3): 336-54.
4. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001; 409(6822): 860-921.

5. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291(5507): 1304-51.
6. Cichon S, Craddock N, Daly M, Faraone SV, Gejman PV, Kelsoe J, et al. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2009; 166(5): 540-56.
7. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009. (in press)
8. Ghaemi SN, Bauer M, Cassidy F, Malhi GS, Mitchell P, Phelps J, et al. Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of the International Society for Bipolar Disorders Diagnostic Guidelines Task Force Report. *Bipolar Disord* 2008; 10(1 Pt 2): 117-28.
9. Cassidy F, Yatham LN, Berk M, Grof P. Pure and mixed manic subtypes: a review of diagnostic classification and validation. *Bipolar Disord* 2008; 10(1 Pt 2): 131-43.
10. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008; 10(1 Pt 2): 144-52.
11. Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, et al. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(7): 535-49.
12. Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 2008; 10(1 Pt 2): 163-78.
13. Phelps J, Angst J, Katzow J, Sadler J. Validity and utility of bipolar spectrum models. *Bipolar Disord* 2008; 10(1 Pt 2): 179-93.
14. Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL, Lafer B, Kupka R. Rapid cycling bipolar disorder—diagnostic concepts. *Bipolar Disord* 2008; 10(1 Pt 2): 153-62.
15. Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL. Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disord* 2008; 10(1 Pt 2): 194-214.
16. Malhi GS, Green M, Fagiolini A, Peselow ED, Kumari V. Schizoaffective disorder: diagnostic issues and future recommendations. *Bipolar Disord* 2008; 10(1 Pt 2): 215-30.
17. American Psychiatric Association. DSM-V: The Future Manual. Available at <http://www.psych.org/dsmv.asp>. Access August 21, 2009.
18. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009; 11(5): 453-73.
19. Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 7:3-5.
20. Kasper S, Calabrese JR, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Viguera A, et al. International Consensus Group on the Evidencebased Pharmacological Treatment of Bipolar I and II Depression. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1632-46.
21. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009; 23(4): 346-88.

22. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10(2): 85-116.
23. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2009 on the treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2009. (in press)
24. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2009 on maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 2009. (in press)
25. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11(3): 225-55.
26. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119 Suppl 439:27-46.
27. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder, third edition. *Am J Psychiatry*, in press. Available at http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_8.aspx. Access August 29, 2009.
28. Seroquel XR® Prescribing Information. Available at <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/seroquelxr.pdf>. Access August 29, 2009.
29. SAPHRIS® Prescribing Information. Available at <http://www.spfiles.com/pisaphrisv1.pdf>. Access August 29, 2009.
30. Wolfspurger M, Greil W, Rossler W, Grohmann R. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *J Affect Disord* 2007; 99(1-3): 9-17.
31. 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(4): 442-55.
32. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115(1): 12-20.
33. RISPERDAL® CONSTA® Prescribing Information. Available at <http://www.janssen.com/janssen/shared/pi/risperdalconsta.pdf>. Access August 29, 2009.

หน้าว่าง