



ระยะโรคสงบและการฟื้นตัวในการรักษา ผู้ป่วยโรคจิตเภท

ฐานันดร ปิยะศิริศิลป์ พบ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนกรอบแนวคิดเกี่ยวกับ การศึกษาระยะโรคสงบและการฟื้นตัวในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท

วิธีการศึกษา กำหนดคำสำคัญ คือ schizophrenia, remission, recovery โรคจิตเภท ระยะโรคสงบ การฟื้นตัว เพื่อสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ระหว่างปี ค.ศ.2001 ถึง 2011 จากฐานข้อมูล Pubmed และ Thai LIS เลือกบทความฟื้นฟูวิชาการและบทความวิจัยค้นได้ทั้งสิ้น 34 ชิ้น นำมาทบทวนเรียบเรียงให้ได้กรอบแนวคิดเกี่ยวกับ ระยะโรคสงบและการฟื้นตัว

ผลการศึกษา เกณฑ์ระยะโรคสงบสำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภทของกลุ่ม The Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG) เป็นเกณฑ์ที่มีความแม่นยำ (validity) และสะดวกในการวัด และสอดคล้องกับเกณฑ์การวัดด้วย PANSS ในข้อ P1, P2, P3, G5, G9, N1, N4 และ N6 พบว่าเอกสารการศึกษาเกี่ยวกับภาวะโรคสงบ (remission) สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มคือ 1) การศึกษาเกี่ยวกับอัตราการเข้าสู่ระยะโรคสงบ พบว่าประมาณร้อยละ 12-76 2) การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยในการทำนายระยะโรคสงบในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ป่วยครั้งแรกคือ (ก) ช่วงเวลาของอาการโรคจิตที่ไม่ได้รับการรักษา (duration of untreated psychosis : DUP) สั้นกว่า (ข) การตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่เริ่มแรก (early treatment response) และ (ค) การติดตามการรักษาและการกินยาอย่างต่อเนื่อง (adherence to medication) 3) การเปลี่ยนแปลงในระยะโรคสงบสัมพันธ์กับการปรับตัวก่อนป่วยดีกว่า การติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องดี, อาการซึมเศร้าลดลง การทำหน้าที่ในชีวิตประจำวัน และการทำหน้าที่ทางสังคม (social cognitive function) ดีขึ้น ส่วนการฟื้นตัวยังไม่มีเกณฑ์ที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลายเหมือนระยะโรคสงบ

สรุป สำหรับประเทศไทย การประยุกต์ใช้เกณฑ์ระยะโรคสงบตาม RSWG ด้วยการใช้เครื่องมือ PANSS-T ของธนา นิลชัยโกวิทย์ และคณะ สามารถเป็นเครื่องมือในการประเมินผลการรักษาโรคจิตเภทได้

คำสำคัญ โรคจิตเภท ระยะโรคสงบ การฟื้นตัว

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2555; 57(3): 357-370

* สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา



Remission and Recovery in the Treatment of Schizophrenia

Thanand Piyasirisilp M.D.*

ABSTRACT

Objective: To review literatures about the concepts of remission and recovery in the treatment of schizophrenia and how they are applied.

Methods: Reviewer used key words “schizophrenia, remission and recovery” to retrieve articles that published from 2001 to 2011. The electronic data source used in this review were Pubmed for English articles and ThaiLIS for Thai articles. Thirty-four articles were selected and reviewed.

Results: Remission criteria proposed by the Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG) is valid and easy to use. Item P1, P2, P3, G5, G9, N1, N4 and N6 of PANSS scale can be used to assess state of remission. The remission criteria were applied in 3 groups of literature. First, in studying about remission rate, that ranged from 12-76%. Second, in studying related with predictors of remission in first episode schizophrenia are (a) shorter duration of untreated psychosis (DUP), (b) early treatment response and (c) adherence to medication. Finally, course of remission, literature showed that state of remission correlated with better premorbid adjustment, good treatment adherence, improvement of depressive symptoms and social cognitive function. At present, there is no consensus on recovery criteria.

Conclusion: The RSWG remission criteria can be applied to study treatment outcome of schizophrenia in Thailand by adapting eight items from the Thai version of Positive and Negative Syndrome of Schizophrenia scale (PANSS-T).

Keywords: schizophrenia, remission, recovery

J Psychiatr Assoc Thailand 2012; 57(3): 357-370

* Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry, Bangkok

บทนำ

โรคจิตเภทเป็นโรคทางจิตเวชที่รุนแรงและมีแนวโน้มเป็นเรื้อรัง องค์การอนามัยโลกจัดให้ติดอันดับหนึ่งในสามของโรคที่มีผลทำให้สูญเสียสมรรถภาพ (disabling effect) มากที่สุด¹ ข้อมูลทางระบาดวิทยาในประเทศไทย พบว่า ค่าความชุก (prevalence) ของผู้ป่วยจิตเภทในชุมชนมีค่าตั้งแต่ร้อยละ 0.17-1.48 ส่วนการศึกษาในต่างประเทศ พบว่า ค่า median โดยประมาณของความชุกในขณะใดขณะหนึ่งเท่ากับ 4.6 ต่อประชากร 1,000 ราย และความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) เท่ากับ 7.2 ต่อประชากร 1,000 ราย¹⁻⁴ ส่วนข้อมูลตัวเลขผู้ป่วย ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจิตเวชของรัฐ พบว่า ผู้ป่วยนอกที่มารับบริการร้อยละ 40-50 เป็นผู้ป่วยโรคจิตเภท⁵

การดำเนินโรคของโรคจิตเภทแบ่งออกเป็น 4 ระยะ คือ ระยะอาการนำ (prodromal phase) ระยะเกิดอาการโรคจิต (active phase) ระยะฟื้นตัว (recovery phase) และระยะอาการหลงเหลือ (residual phase)⁶ เป้าหมายในการรักษา คือ ลดอาการโรคจิตและป้องกันอันตรายในระยะอาการโรคจิต ป้องกันการกำเริบของอาการลดกลุ่มอาการด้านลบ และส่งเสริมให้มีการฟื้นฟูทางจิตสังคมในระยะฟื้นตัวและระยะอาการหลงเหลือ^{7,8} ในการทบทวนการศึกษาของ Ram และคณะ⁹ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 1 ใน 3 มีการดำเนินโรค ที่ไม่รุนแรง ในขณะที่ 2 ใน 3 มีการป่วยซ้ำไม่หายเป็นปกติและต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล ในช่วง 2 ปี หลังการรักษาในโรงพยาบาลครั้งแรก ส่วนการศึกษาหลายเรื่องติดตามผู้ป่วยโรคจิตเภทเป็นระยะเวลา ยาวนาน เช่น การศึกษาของ Tsung และ Winokur¹⁰ ติดตามผู้ป่วยจำนวน 200 รายเป็นเวลา 35 ปี พบว่า ร้อยละ 54

มีอาการจนรบกวนการดำเนินชีวิตและมากกว่าร้อยละ 10 เสียชีวิตจากการฆ่าตัวตาย การศึกษาของ McGlashan¹¹ ติดตามผู้ป่วย 532 รายเป็นเวลา 15 ปีมีเพียงร้อยละ 6 ที่หายเป็นปกติ อีกร้อยละ 41 ยังคงมีอาการรุนแรงอย่างต่อเนื่อง หรือ การศึกษาของสถาบันจิตเวชศาสตร์รัฐนิวยอร์ก¹² ติดตามผู้ป่วยช่วงระยะเวลา 10-23 ปี พบว่า คะแนนเฉลี่ยของ GAF อยู่ที่ 39 และร้อยละ 10 เสียชีวิตจากการฆ่าตัวตาย

โรคจิตเภทจึงเป็นโรคที่ถูกถือว่าการพยากรณ์โรคไม่ดี เป็นโรคเรื้อรังมีอาการของโรคหลงเหลืออยู่ (residual symptoms) แม้จะได้รับการรักษา และมีความเสื่อมของหน้าที่ด้านต่างๆ ในการดำเนินชีวิต⁴ อย่างไรก็ตามการรักษามีพัฒนาการก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว มียารักษาโรคจิตที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น อีกทั้งการรักษาทางจิตสังคมก็ก้าวหน้าขึ้นด้วย การมองโรคจิตเภทว่าเป็นโรคเรื้อรัง และการดำเนินโรคไม่ดี ในแบบเดิมจึงไม่สอดคล้องกับสถานการณ์ที่เปลี่ยนแปลง กรอบแนวคิดใหม่ (paradigm) ในการประเมินผลการรักษา โดยเริ่มจากการกำหนดนิยามของคำว่า ระยะสงบ (remission) และระยะฟื้นตัว (recovery) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อนำมาใช้ในการศึกษาวิจัยและใช้เป็นแนวทาง ในการประเมินผลการรักษาให้มีความเป็นมาตรฐานมากขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อทบทวนความรู้ที่เกี่ยวข้องกับการประเมินผลการรักษาโรคจิตเภทในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา โดยอิงแนวคิดดังกล่าวของ Andreasen และคณะ จากอดีตถึงปัจจุบัน เพื่อเป็นแนวทางในการวางแผน การรักษา ตลอดจนการประยุกต์ใช้ในการศึกษาโรคนี้ต่อไปในอนาคต

วิธีการศึกษา

ผู้วิจัยได้กำหนดคำสำคัญ คือ schizophrenia remission, recovery โดยสืบค้นเอกสารและงานวิจัยภาษาอังกฤษที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูล Pubmed ช่วงปี ค.ศ.2001-2011 สืบค้นเอกสารและงานวิจัยภาษาไทย ด้วยคำสำคัญ คือ โรคจิตเภท ระยะโรคสงบ การฟื้นตัว จากฐานข้อมูลโครงการเครือข่ายห้องสมุดในประเทศไทย (ThaiLIS:Thai Library Integrated System) ระหว่างปีพ.ศ.2544-2554 นอกจากนี้ได้สืบค้นบทความ และงานวิจัยจากเอกสารอ้างอิงที่สืบค้นได้จากงานข้างต้น เพิ่มเติม แล้วนำมาวิเคราะห์และสังเคราะห์เพื่อนำเสนอเป็นบทความฟื้นฟูวิชาการ ตามกรอบแนวคิดของ Andreasen และคณะ¹³

ผลการศึกษา

ได้บทความภาษาอังกฤษที่เกี่ยวข้องและสามารถสืบค้นได้จำนวน 34 เรื่อง (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 13-25 และ 27-47) ส่วนฐานข้อมูลภาษาไทย ThaiLIS ไม่พบเอกสารหรืองานวิจัยในประเทศไทยที่ศึกษา ระยะโรคสงบ และการฟื้นตัวในผู้ป่วยโรคจิตเภท แต่เมื่อค้นด้วยคำสำคัญ โรคจิตเภท พบเอกสารจำนวน 89 รายการ อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาโดยละเอียดแล้วไม่พบเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับระยะโรคสงบและการฟื้นตัว ผู้วิจัยจึงทบทวนเฉพาะเอกสารภาษาอังกฤษที่สืบค้นได้

ระยะโรคสงบ (remission) : กรอบแนวคิดใหม่ในการประเมินผลการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท

การประเมินผลการรักษาของโรคจิตเภทโดยใช้แนวคิดระยะโรคสงบ (remission) ได้มีการกล่าวถึงและนำมาใช้ในโรคทางจิตเวช เช่น โรคซึมเศร้า โรควิตกกังวลกันอย่างกว้างขวาง¹⁴ สำหรับโรคจิตเภทมีการนำแนวคิดดังกล่าวมาใช้ใน 3 ประเด็นคือ ในการศึกษาเกี่ยวกับประเมินผลการรักษาด้วยยา^{15,16} ในการศึกษาปัจจัย

ต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง¹⁷⁻²¹ และในการทดสอบว่า การนิยามเรื่องอาการและระยะเวลาที่โรคสงบ ควรจะเป็นเท่าใด จึงจะจัดว่าอยู่ในระยะโรคสงบ²² แต่ผู้ที่ให้คำนิยามที่ชัดเจนมากที่สุดคือ The Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG) ซึ่งนำโดย Andreasen และคณะ¹³

Andreasen และคณะ¹³ได้อธิบายถึงความจำเป็นที่ต้องเสนอแนวคิดใหม่เกี่ยวกับระยะโรคสงบ ว่าความก้าวหน้าในการศึกษาเพื่อทำความเข้าใจสาเหตุการดำเนินโรคและการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท เพิ่มขึ้นอย่างมากภายในช่วง 2-3 ทศวรรษที่ผ่านมา จึงสมควรทบทวนแนวคิดในการประเมินผลการรักษา และแสวงหาเกณฑ์ที่ใช้วัดระยะโรคสงบที่มีความแม่นยำตรง (validity) ไม่ซับซ้อน และสามารถประยุกต์ใช้กับการศึกษาทางจิตเวชในการปฏิบัติงานประจำวันและการศึกษาเกี่ยวกับยารักษาโรคจิตต่างๆ ได้

RSWG เสนอว่า หากเปรียบเทียบการรักษาโรคอื่นๆ ทางอายุรศาสตร์แล้ว เราจะพบว่าโรคบางกลุ่มมีเป้าหมายการรักษาคือ รักษาจนหายขาด (cure) ส่วนโรคอีกจำนวนหนึ่งที่เป็นโรคเรื้อรังเป้าหมายการรักษาคือ รักษาให้โรคอยู่ในระยะโรคสงบ และ ระยะฟื้นตัวกลับเป็นปกติ (remission and recovery) โดย RSWG ได้ยกตัวอย่างเกณฑ์ที่ใช้วัดระยะโรคสงบ (remission criteria) ของโรคทางกายอื่นๆ ที่เป็นโรคเรื้อรังเพื่อเปรียบเทียบกับโรคจิตเภท เช่น ระยะโรคสงบของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) ชนิด non-hodgkin คือ ผู้ป่วยอยู่ในภาวะสุขภาพปกติ ไม่ปรากฏอาการของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตรวจไม่พบต่อมน้ำเหลืองขนาดใหญ่กว่า 1.5 เซนติเมตร ตาม long axis ของร่างกายใน CT scan หรือระยะโรคสงบของโรคไขข้ออักเสบ (rheumatoid arthritis) ที่นิยามว่า ผู้ป่วยไม่มีอาการปวดข้อ เนื้อเยื่อขบม ไม่มีอาการอ่อนล้าและข้อยึดติดในตอนเช้า รวมทั้งมีค่า ESR (erythrocytic sedimentation rate) ปกติ

RSWG เสนอกรอบแนวคิดเกี่ยวกับระยะโรคสงบในโรคจิตเภทไว้ดังนี้ “เป็นภาวะซึ่งผู้ป่วย มีอาการและอาการแสดงหลัก (core signs and symptoms) ลดลงจนถึงระดับที่อาการอื่นๆ ที่เหลือไม่มีผลต่อ พฤติกรรมของผู้ป่วยและอาการอยู่ในระดับที่ต่ำกว่าจะวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภท” เกณฑ์ระยะโรคสงบ ที่เสนอโดย RSWG จึงใช้แนวคิดมิติของพยาธิสภาพทางจิต (dimensional approach) โดยไม่ขึ้นอยู่กับชนิด ของโรคจิตเภทตามเกณฑ์ DSM-IV เมื่อพิจารณาผลจากการทำ factor analysis เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภท ตามเกณฑ์ DSM-IV พบว่า มี 3 มิติหลักของพยาธิสภาพทางจิตคือ 1) psychoticism/reality distortion dimension 2) disorganization dimension 3) negative symptoms dimension

RSWG พิจารณาเครื่องมือประเมินอาการและติดตามผลการรักษาที่นิยมใช้ในการวัดอาการของโรคจิตเภท คือ PANSS (Positive And Negative

Syndrome Scale), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), SAPS (Scale for Assessment of Positive Symptoms), SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms) ร่วมกับมิติหลักของพยาธิสภาพทางจิต ได้ข้อสรุปและเสนอนิยามสำหรับเกณฑ์ระยะโรคสงบว่า มี 2 ประเด็นหลักคือ^{13,23} 1) ระดับความรุนแรงของอาการหลักลดลงถึงระดับน้อยกว่าหรือเท่ากับเล็กน้อย (mild) 2) การลดลงของอาการคงอยู่นานติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างหัวข้อต่างๆ ของเกณฑ์ระยะโรคสงบ กับเกณฑ์ DSM-IV และมิติของพยาธิสภาพทางจิต จะเห็นได้ว่า หากใช้เครื่องมือ BPRS จะวัดเพียง 7 ข้อ จากทั้งหมด 18 ข้อ คือ ข้อ 4, 7, 8, 11, 12, 15 และ 16 ส่วน PANSS ก็วัดเพียง 8 ข้อ จากทั้งหมด 30 ข้อ คือ ข้อ P1, P2, P3, G5, G9, N1, N4. และ N6¹³ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อเสนอเกณฑ์สำหรับระยะโรคสงบ (Remission Criteria) ของ RSWG¹³

มิติของจิตพยาธิสภาพ	เกณฑ์ของ DSM-IV	หัวข้อ Positive และ Negative Syndrome Scale (PANSS)		หัวข้อ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	
		เกณฑ์	หมายเลขหัวข้อ	เกณฑ์	หมายเลขหัวข้อ
Psychoticism (reality distortion)	Delusions	Delusions	P 1	Grandiosity	8
				Suspiciousness	11
		Unusual thought content	G 9	Unusual thought content	15
Disorganization	Hallucinations	Hallucinatory behavior	P 3	Hallucinatory behavior	12
		Disorganized speech	P 2	Conceptual Disorganization	4
		Grossly Disorganized or catatonic behavior	Mannerisms/posturing	G 5	Mannerisms/posturing
Negative symptoms (Psychomotor poverty)	Negative symptoms	Blunted affect	N 1	Blunted affect	16
		Social withdrawal	N 4	ไม่มีหัวข้อที่เทียบเคียงได้	
		Lack of spontaneity	N 6	ไม่มีหัวข้อที่เทียบเคียงได้	

Opler และคณะ²⁴ ได้ทำการศึกษาความแม่นยำตรงทางสถิติของเกณฑ์ระยะโรคสงบของ RSWG กับข้อมูลของผู้ป่วยโรคจิตเภทจำนวน 675 ราย ที่เข้าร่วมโครงการศึกษาทางคลินิกหลายแห่ง เป็นเวลา 1 ปี โดยการเปรียบเทียบคะแนน PANSS ทั้งหมดกับการใช้ PANSS 8 ข้อ ตามเกณฑ์ระยะโรคสงบ พบว่า มีความไว (sensitivity) และความเฉพาะเจาะจง (specificity) สูง สามารถเป็นดัชนีชี้วัดทางคลินิกได้ นอกจากนี้ Santor และคณะ²⁵ ยังได้ทำการวิเคราะห์ทางสถิติเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ PANSS 8 ข้อ ซึ่งได้ให้ข้อเสนอแนะไว้ว่า อาจจะมีผลเชื่อถือได้มากกว่าและสะดวกในการใช้มากกว่าการใช้ PANSS ทั้งหมด

ในประเทศไทยมีการศึกษาความแม่นยำตรง (validity) และความเชื่อถือได้ (reliability) ของ PANSS โดย ธนา นิลชัยโกวิทย์ และคณะ²⁶ ซึ่งหากจะประยุกต์ใช้กรอบแนวคิด remission ของ RSWG มาใช้กับ

การศึกษาในประเทศไทย สามารถทำได้โดยนำ 8 หัวข้อของ PANSS -T มาใช้ในการประเมิน

การศึกษาที่ประยุกต์ใช้เกณฑ์ระยะโรคสงบที่ RSWG เสนอ

นับแต่ปีค.ศ. 2005 เป็นต้นมา มีการนำเกณฑ์ระยะโรคสงบของ RSWG มาใช้ในการศึกษาอย่างกว้างขวาง จากการทบทวนของผู้ค้นพบบทความ 15 เรื่อง ซึ่งศึกษากับกลุ่มประชากรที่หลากหลาย ได้แก่ ศึกษาผู้ป่วยโรคจิตที่ป่วยครั้งแรก (1st episode psychosis)^{27,38} ศึกษาผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ป่วยครั้งแรก (1st episode schizophrenia)^{28-31,41} ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่อาการคงที่^{32,35,36} ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่รักษาแบบ ผู้ป่วยนอก³³ ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่รักษาแบบผู้ป่วยใน^{37,39} เป็นต้น การศึกษาเหล่านี้พบว่า อัตราการเข้าสู่ระยะโรคสงบ ตามเกณฑ์ RSWG พบอยู่ระหว่างร้อยละ 12-76 (ในตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อัตราการเข้าสู่ระยะโรคสงบตามเกณฑ์ RSWG ในการศึกษาวิจัยของต่างประเทศ

การศึกษา	ประชากรเป็นผู้ป่วย	ขนาดตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การรักษา	อัตราโรคสงบตามเกณฑ์ RSWG (ร้อยละ)
1 Emsley et al.2007 ²⁷	โรคจิตป่วยครั้งแรก	462	2-4 ปี	Risperidone และ Haloperidol	23.6
2 Emsley et al.2008 ²⁸	โรคจิตเภทป่วยครั้งแรก	50	2 ปี	Risperidone long-acting injection	64
3 Wunderink et al.2007 ²⁹	โรคจิตเภทป่วยครั้งแรก	125	18 เดือน	หลากหลาย	48
4 Petersen et al.2008 ³⁰	โรคจิตเภทป่วยครั้งแรก	547	2 ปี	หลากหลาย	36
5 Addington et al.2008 ³¹	โรคจิตเภทป่วยครั้งแรก	240	26.4 เดือน	ไม่ระบุ	36.7
6 Ciudad et al.2009 ³²	โรคจิตเภทอาการคงที่	1010	1 ปี	ไม่ระบุ	44.8
7 Novick et al.2009 ³³	โรคจิตเภทรักษาแบบผู้ป่วยนอก (SOHO study)	6642	36 เดือน	หลากหลาย	33
8 Potkin et al. 2009 ³⁴	โรคจิตเภท	186	3 ปี	Ziprasidone และ Haloperidol	Ziprasidone 51 Haloperidol 40
9 Peuskens et al. 2010 ³⁵	โรคจิตเภทอาการคงที่	197	มากกว่า 1 ปี	Quetiapine XR และ ยาหลอก	Quetiapine XR 76 ยาหลอก 52
10 Lambert et al. 2010 ³⁶	โรคจิตเภทอาการคงที่	529	18 เดือน	Risperidone long-acting injection	33
11 Jäger et al. 2010 ³⁷	โรคจิตเภทรักษาแบบผู้ป่วยใน	280	จนกระทั่งจำหน่าย	หลากหลาย	45
12 Henry et al.2010 ³⁸	โรคจิตป่วยครั้งแรก	723	7 ปี	หลากหลาย	37-59
13 Schennach-Wolff et al.2010 ³⁹	โรคจิตเภทรักษาแบบผู้ป่วยใน	285	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ	48
14 Schennach-Wolff et al.2010 ⁴⁰	โรคจิตเภทป่วยเฉียบพลัน	272	จนกระทั่งจำหน่าย	ไม่ระบุ	12
15 Schennach-Wolff et al.2011 ⁴¹	โรคจิตเภทป่วยครั้งแรก	112	จนกระทั่งจำหน่าย	Haloperidol และ Risperidone	59

ตัวทำนาย (predictor) ของระยะโรคสงบ

การศึกษาที่นำเกณฑ์ระยะโรคสงบของ RSWG มาใช้ในการศึกษาและกล่าวถึงตัวทำนายไว้อย่างชัดเจน จะเป็นการศึกษากับผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรก พบว่า อัตราการเข้าสู่ระยะโรคสงบประมาณร้อยละ 24-64 และมีตัวทำนาย คือ ช่วงเวลาของอาการโรคจิตที่ไม่ได้รับการรักษา (duration of untreated psychosis : DUP) สั้นกว่า^{27,30,31,41} การตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่เริ่มแรก (early treatment response)^{27,41} การติดตามการรักษาและการกินยาอย่างต่อเนื่อง (adherence to medication)³⁰ สำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภท ระยะอื่นมีตัวแปรที่เกี่ยวข้องหลากหลายและไม่ได้ออกแบบวิจัยเพื่อศึกษาตัวทำนายที่ชัดเจน การศึกษาผู้ป่วยโรคจิตเภทครั้งแรกมีตัวทำนายระยะโรคสงบ ดังนี้

ช่วงเวลาของอาการโรคจิตที่ไม่ได้รับการรักษาสั้นกว่า มี 4 รายงานการศึกษาที่ระบุว่า เป็นตัวทำนาย ที่มีนัยสำคัญคือ

Emsley และคณะ²⁷ ศึกษาจากผู้ป่วยหลายประเทศที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตครั้งแรก เข้าร่วมการศึกษาระยะยาว สุ่มแบบปิด (double-blinded) เข้ารับการรักษาด้วยยา risperidone และ haloperidol เป็นเวลาตั้งแต่ 2 ปีถึง 4 ปี จำนวน 462 ราย มีวัตถุประสงค์ในการศึกษาเพื่อ หาดัชนีการเข้าสู่ระยะโรคสงบ หาดัชนีทำนายระยะโรคสงบ และทดสอบความแม่นยำภายนอกของเกณฑ์ระยะโรคสงบ พบว่าผู้ป่วย 109 ราย (ร้อยละ 23.6) เข้าได้ตามเกณฑ์ระยะโรคสงบของ RSWG ตัวแปรที่มีอำนาจการทำนายคือ ช่วงเวลาของอาการโรคจิตที่ไม่ได้รับการรักษาสั้นกว่า ($p < 0.01$)

Petersen และคณะ³⁰ ศึกษาตัวทำนายของระยะโรคสงบและการฟื้นตัว สำหรับผู้ป่วยจิตเภท ที่ป่วยครั้งแรก โดยศึกษาผู้ป่วยจาก Copenhagen และ Aarhus ซึ่งได้รับการคัดเลือกเข้าโครงการศึกษา The

Danish OPUS Trial จำนวน 547 คน ใช้วิธีสุ่มแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบการรักษาแบบ OPUS (ประกอบด้วย การรักษา intensive psychosocial assertive community treatment, psycho education, social skills training, family treatment and multifamily groups) กับการรักษามาตรฐาน ติดตามเป็น ระยะเวลา 2 ปี ทั้ง 2 กลุ่มใช้ยาตาม the guidelines of the Danish Psychiatric Association คือ ใช้ยารักษาโรคจิตแบบใหม่ ในขนาดต่ำ ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 369 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษาและได้รับการติดตามต่อเนื่อง 2 ปี มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ระยะโรคสงบจำนวน 136 ราย (ร้อยละ 36) ตัวแปรที่มีอำนาจการทำนายคือ ช่วงเวลาของอาการโรคจิตที่ไม่ได้รับการรักษาสั้นกว่า ($p < 0.01$)

การศึกษาของ Addington และคณะ³¹ ซึ่งเห็นความสัมพันธ์ระหว่าง ผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์ ระยะโรคสงบ และช่วงเวลาของอาการโรคจิตที่ไม่ได้รับการรักษา คือ การศึกษาระยะโรคสงบในผู้ป่วยโรคจิตเภท ที่ป่วยครั้งแรกจำนวนทั้งหมด 240 ราย โดยศึกษาแบบ cohort study จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ The Calgary early psychosis program ซึ่งเป็นความร่วมมือกันของทีม The Calgary Health Region and the Alberta Mental Health Board เมือง Alberta ประเทศแคนาดา ระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตามการรักษาเท่ากับ 26.4 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 88 ราย (ร้อยละ 36.7) อยู่ในกลุ่มที่เข้าได้กับเกณฑ์ระยะโรคสงบ จะมีช่วงเวลาของอาการโรคจิตที่ไม่ได้รับการรักษาสั้นกว่า

Schennach-Wolff และคณะ⁴¹ ศึกษาตัวทำนายของการตอบสนองการรักษา และระยะโรคสงบ ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ป่วยครั้งแรก จำนวน 112 ราย ศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มที่ใช้ยา haloperidol และ risperidone ด้วยวิธีสุ่มแบบปิด ตั้งแต่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล จนกระทั่งแพทย์อนุญาตให้กลับบ้านได้ พบว่า มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ระยะโรคสงบร้อยละ 59 ตัวแปรที่มีอำนาจ

การทำนายคือ ช่วงเวลาของอาการ โรคจิตที่ไม่ได้รับการรักษาสั้นกว่า (p=0.0167)

การตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่เริ่มแรก มีการศึกษา 2 รายงานที่สนับสนุนว่า การตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่เริ่มแรกเป็นตัวทำนายที่มีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับ ช่วงเวลาของอาการโรคจิตที่ไม่ได้รับการรักษาสั้นกว่า คือ รายงานของ Emsley และคณะ²⁷ (p<0.01) และรายงานของ Schennach-Wolff และคณะ⁴¹ (p=0.0002)

อย่างไรก็ตาม คำนิยามของการตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่เริ่มแรก ยังมีความแตกต่างกัน ในแต่ละการศึกษา ในแง่ของช่วงเวลาและเกณฑ์ที่ใช้ประเมินว่า มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นเช่น Emsley และคณะ²⁷ ใช้ระยะเวลาการตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่เริ่มแรกภายใน 6 สัปดาห์ Schennach-Wolff และคณะ⁴¹ ใช้เกณฑ์อัตราของการลดลงของคะแนน PANSS ทั้งหมดมากกว่าร้อยละ 30 ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ เป็นตัวทำนายถึงระยะโรคสงบ

การติดตามการรักษาและการกินยาอย่างต่อเนื่อง ผู้มีพินัยกรรมได้เพียง 1 รายงาน คือ Petersen และคณะ³⁰ ที่ระบุว่า การติดตามการรักษาและการกินยาอย่างต่อเนื่องเป็นตัวทำนายระยะโรคสงบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001)

นอกจากนี้ยังมีรายงานเกี่ยวกับตัวทำนายระยะโรคสงบอื่นๆ เช่น ความรุนแรงของอาการตั้งแต่เริ่มต้น^{30,31,36} และการรับรู้สุขภาพของตนเอง (subjective well being)³⁹ แต่ไม่ได้อธิบายชัดเจนเท่ากับ 3 ตัวแปรที่กล่าวถึงไปแล้ว

มีการเปลี่ยนแปลงของระยะโรคสงบอย่างไรในตลอดช่วงการรักษา

มีการศึกษาผู้ป่วยจิตเภท 452 ราย ที่อยู่ในระยะโรคสงบตามเกณฑ์ RSWG และติดตามเป็นเวลา 1 ปี

พบว่า ร้อยละ 89.9 ยังอยู่ในระยะโรคสงบ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการคงอยู่ในระยะโรคสงบคือ การปรับตัวก่อนป่วยดีกว่า มีการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องดี อาการซึมเศร้าดีขึ้น การทำหน้าที่ในชีวิตประจำวัน และการทำหน้าที่ทางสังคม (social cognitive function) ดีขึ้น³²

อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาระยะยาวตามสภาพธรรมชาติ (longitudinal naturalistic study) ในผู้ป่วยโรคจิตเภท จำนวน 162 ราย ติดตามเป็นเวลา 5 ปี พบว่า ช่วงเริ่มต้นการศึกษา ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยอยู่ในระยะโรคสงบแต่เมื่อติดตามไป 2-3 ปี พบผู้ป่วยอยู่ในระยะโรคสงบเพิ่มเป็นร้อยละ 55-60 โดยมีข้อสังเกตว่า ผู้ป่วยจำนวนมากเข้าและออกจากระยะโรคสงบตลอดช่วงการศึกษา ผู้วิจัยให้แง่คิดว่า อาจมีความเสี่ยงจากการที่เกณฑ์ระยะโรคสงบของ RSWG มุ่งเน้นเฉพาะการควบคุมอาการโดยไม่คำนึงถึง ผลลัพธ์ของการรักษาอื่นๆ เช่น ความบกพร่องในการทำหน้าที่ และคุณภาพชีวิต¹⁸

ระยะโรคสงบ : ปฐมบทแห่งการฟื้นฟูสภาพจิตใจของผู้ป่วยโรคจิตเภท

ในทางการแพทย์มีเป้าหมายของการรักษาโรคจิตอยู่ 2 แบบ คือ รักษาให้หาย กับรักษาให้อาการทุเลา สำหรับโรคจิตเภทนั้นจะอยู่ในกลุ่มที่รักษาให้อาการของโรคทุเลาลง แล้วจึงเข้าสู่โปรแกรมการฟื้นฟูสภาพจิตใจให้ผู้ป่วยฟื้นตัวกลับมา ใกล้เคียงสภาพเดิมก่อนป่วยให้มากที่สุด

กรอบแนวคิดเกี่ยวกับการฟื้นตัวกลับมาของผู้ป่วยโรคจิตเภท

Andreasen และคณะ RSWG¹³ เสนอความต่างระหว่าง ระยะโรคสงบกับการฟื้นตัว ว่า ระยะโรคสงบต้องเกิดก่อนการฟื้นตัว และการฟื้นตัวมีความหมายว่า ผู้ป่วยสามารถทำงานเข้าสังคม และอยู่ในชุมชนได้ โดยปราศจากอาการที่แสดงถึงจิตพยาธิสภาพของโรค อย่างไรก็ตาม RSWG ไม่ได้เสนอเกณฑ์ในการประเมิน

Harvey และ Bellack⁴² เสนอว่า การฟื้นตัวเป็นกระบวนการ (process) ไม่ใช่ผลลัพธ์ (outcome) โดยกระบวนการดังกล่าวต้องใช้เวลายาวนานพอสมควรหลังจากผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ แม้อาการที่เป็นพยาธิสภาพทางจิตต่างๆ จะลดลงอย่างมาก แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังไม่สามารถเข้าสังคม เรียนหนังสือ หรือทำงานได้เท่าเดิมก่อนการเจ็บป่วย ดังนั้นกิจกรรมต่างๆ ของผู้ป่วยที่ควรได้รับการประเมิน เพื่อพิจารณาว่า เข้าสู่ในระยะการฟื้นตัว คือ กิจกรรมการทำงานหรือการเรียน กิจกรรมเกี่ยวกับการดำรงชีวิต ด้วยตนเอง ไม่ต้องพึ่งพาผู้อื่น และกิจกรรมการเข้าสังคม

Ng และคณะ⁴³ ได้ศึกษาเจตคติของนักศึกษาแพทย์ และแพทย์ประจำบ้านสาขาจิตเวชศาสตร์ในเขตปกครองพิเศษฮ่องกงโดยวิธีวิจัยเชิงคุณภาพ พบว่า ส่วนใหญ่มีเจตคติในแง่ร้าย (pessimistic) ต่อการฟื้นตัวของผู้ป่วยโรคจิตเภท และคณะผู้วิจัยสรุปความเห็นเกี่ยวกับการฟื้นตัวแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ 1 การฟื้นตัว หมายถึง การหยุดการรักษาด้วยยาและกลับมาทำหน้าที่ทางสังคมได้ตามปกติ กลุ่มที่ 2 การฟื้นตัวจำเป็นต้องมีความเห็นทางการแพทย์ ร่วมกับการยอมรับความเจ็บป่วยของผู้ป่วย กลุ่มที่ 3 การฟื้นตัวเกี่ยวข้องกับการร่วมมือในการกินยาของผู้ป่วย กลุ่มที่ 4 การตีตรา (stigma) เป็นอุปสรรค ต่อการฟื้นตัว ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการยอมรับในฐานะคนธรรมดาที่ควรได้รับ

Lieberman และคณะ⁴⁴ เสนอแนวทางการประเมินการฟื้นตัว โดยมีหลักเกณฑ์ชัดเจนประกอบด้วย 1) ค่า BPRS เท่ากับ หรือ น้อยกว่า 4 ในหัวข้ออาการ positive and negative symptoms 2) อย่างน้อยต้องเรียนหนังสือ หรือทำงานครึ่งเวลาได้ 3) บริหารจัดการเกี่ยวกับการรักษาด้วยตนเอง และสามารถจัดการด้านการเงินได้โดยไม่ต้องพึ่งพาผู้อื่น 4) เข้าสังคมพบปะเพื่อนฝูง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง โดยผู้ป่วยต้องทำได้ตามเกณฑ์ 4 ข้อนี้เป็นเวลา 2 ปี

จากการศึกษาข้างต้นสรุปได้ว่า คำนิยามของการฟื้นตัวประกอบด้วย เกณฑ์ของอาการทางจิตสงบคงที่หรือไม่ต้องรักษาในโรงพยาบาล ร่วมกับเกณฑ์ที่ใช้วัดความปกติของการทำงาน การเรียน การเข้าสังคม ตลอดช่วงเวลานั้น

การรักษาทางจิตสังคมที่ช่วยส่งเสริมให้ผู้ป่วยฟื้นตัวกลับมา

Kern และคณะ⁴⁵ ได้ทบทวนการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับการรักษาทางจิตสังคมที่มีประโยชน์ต่อการฟื้นตัวของผู้ป่วยโรคจิตเภท สรุปได้ดังนี้

- a) social skill training มีเป้าหมายเพื่อทำให้ผู้ป่วยมีความรู้และทักษะในการดำรงชีวิตได้ด้วยตนเอง และอยู่ร่วมกับผู้อื่นในสังคมได้
- b) cognitive behavioral therapy มีเป้าหมายเพื่อรักษาอาการหลงผิด ประสาทหลอน ที่ไม่ตอบสนองต่อยารักษาโรคจิตซึ่งอาการเหล่านั้นยังคงรบกวนผู้ป่วยมาก จนไม่สามารถดำรงชีวิตในสังคมได้ตามปกติ
- c) cognitive remediation มีเป้าหมายเพื่อช่วยบรรเทาอาการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับความบกพร่องทางความคิด เช่น สมาธิ ความจำ ความสามารถในการแก้ปัญหา และการใช้เหตุผลของผู้ป่วย
- d) social cognition training มีเป้าหมายเพื่อช่วยแก้ไขความบกพร่องด้านความคิด ในการอยู่ร่วมกับผู้อื่นในสังคมของผู้ป่วยโรคจิตเภท ซึ่งความบกพร่องนี้มีองค์ประกอบ 4 ด้านคือ 1) affect perception หมายถึง ความสามารถในการเข้าใจอารมณ์ที่ผู้อื่นแสดงออกทางสีหน้าและน้ำเสียง 2) social perception หมายถึง ความสามารถในการเข้าใจนัยยะทางสังคมที่แสดงออกมาจากท่าทาง การสื่อสารโดยไม่ใช้คำพูด (nonverbal communicative gestures) และข้อมูลที่มีความหมายตามบริบทที่แตกต่างกันไป (contextual information) 3) attributional style หมายถึง อคติของบุคคลในการอธิบายสาเหตุของเหตุการณ์ด้านบวก และด้านลบ

ในชีวิตของแต่ละคน 4) theory of mind หมายถึง ความสามารถที่จะเข้าใจว่าคนอื่นมีภาวะจิตใจที่แตกต่างจากภาวะจิตใจของตัวเอง

วิจารณ์และข้อเสนอแนะ

1. กรอบแนวคิดเรื่องระยะโรคสงบที่เสนอ โดย RSWG เป็นแนวคิดที่เข้าใจง่ายและเป็นที่ยอมรับอย่างแพร่หลาย มีการศึกษาวิจัยสนับสนุนจำนวนมาก โดยทั่วไปในการประเมินโรคจิตเภท จะใช้ BPRS เป็นเครื่องมือในการประเมิน 18 ข้อใช้เวลาประมาณ 20-30 นาที ส่วนเครื่องมือ PANSS ประเมิน 30 ข้อใช้เวลาประมาณ 30-40 นาที ขึ้นอยู่กับความชำนาญของผู้ประเมิน⁴⁶ เมื่อประยุกต์ใช้แนวคิดเรื่อง ระยะโรคสงบตาม RSWG โดยใช้เครื่องมือวัดอาการของโรคจิต จะใช้หัวข้อจาก BPRS เพียง 7 ข้อ หรือ จาก PANSS เพียง 8 ข้อ ทำให้ผู้ประเมินสามารถใช้เวลาในการประเมินน้อยลง ระยะโรคสงบตามเกณฑ์ RSWG จึงสะดวกในการใช้ประเมินผลการรักษาโรคจิตเภทในเวชปฏิบัติประจำวัน และยังสามารถนำไปสู่การวิจัยที่น่าเชื่อถือมากขึ้น⁴⁷

2. สำหรับประเทศไทยมีเครื่องมือ PANSS ฉบับภาษาไทย (PANSS-T) ของ ธนา นิลชัยโกวิทย์ และคณะ²⁶ แล้ว การประยุกต์ใช้แนวคิดเรื่องระยะโรคสงบตาม RSWG จะใช้เพียง 8 ข้อ โดยใช้เป็นเครื่องมือในการประเมินผลการรักษาโรคจิตเภท น่าจะทำให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ในการรักษาอีกมาก

3. เกณฑ์ระยะโรคสงบ สามารถนำไปใช้เป็นเครื่องมือในการวางแผนนโยบายสาธารณสุข ด้านการบำบัดรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทระดับปฐมภูมิ ทุติยภูมิ และตติยภูมิได้ เช่น จิตแพทย์สามารถส่งต่อผู้ป่วย ระยะโรคสงบ ไปรับยารักษาโรคจิตอย่างต่อเนื่องที่สถานบริการระดับทุติยภูมิและปฐมภูมิที่ไม่มีจิตแพทย์ได้

4. เกณฑ์ระยะโรคสงบ แม้จะมีความแม่นยำตรงและสะดวกในการใช้ แต่ยังมีจุดอ่อนบางประการเนื่องจากหัวข้อที่วัดมุ่งเน้นอาการโรคจิตที่เป็นอาการด้านบวกและด้านลบ ผู้ป่วยระยะโรคสงบบางราย ยังมีอาการบกพร่องด้าน cognitive function ผู้ป่วยเหล่านี้ อาจช่วยเหลือตนเองไม่ได้ ต้องพึ่งพาผู้อื่นในชีวิตประจำวัน

5. เกณฑ์ระยะโรคสงบ สามารถเป็นเกณฑ์วัดคุณภาพของการรักษาแบบต่างๆ ได้ระดับหนึ่ง เช่น การเปรียบเทียบยารักษาโรคจิตชนิดต่างๆ การเปรียบเทียบการรักษาทางจิตสังคมแบบต่างๆ เป็นต้น

6. การกำหนดเป้าหมายการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทให้เข้าสู่ระยะโรคสงบ เป็นสิ่งจำเป็นที่แพทย์ ผู้รักษาควรส่งเสริมให้ผู้ป่วยและญาติมีส่วนร่วมในการกำหนดเป้าหมายและวางแผนการดูแล จะทำให้ผู้ป่วยและญาติมีความหวังและเห็นแนวทางที่สามารถทำให้บรรลุเป้าหมายที่เป็นจริงได้

สรุป

เกณฑ์ระยะโรคสงบที่เสนอโดย RSWG เป็นแนวคิดที่มีการยอมรับกันอย่างกว้างขวางในต่างประเทศ นักวิชาการที่สนใจศึกษาโรคจิตเภทควรนำแนวคิดนี้มาใช้ในประเทศไทยโดยสามารถนำ PANSS-T ของ ธนา นิลชัยโกวิทย์ และคณะ²⁶ มาประยุกต์ใช้ได้ องค์ความรู้ที่เกิดขึ้นจะเป็นประโยชน์ ต่อการพัฒนาด้านการบำบัดรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทในอนาคต การฟื้นตัวยังไม่มีเกณฑ์การวัดที่ยอมรับอย่างแพร่หลายเหมือนระยะโรคสงบ อย่างไรก็ตาม การรักษาทางจิตสังคมมีบทบาทสำคัญ ช่วยส่งเสริมให้ผู้ป่วยฟื้นตัวกลับมา

References

1. Suttajit S, Srisurapanont M. Schizophrenia: Epidemiology and Treatment. *Journal of Psychiatric Association of Thailand* 2009; 54(Supplement 1):21S-37S.
2. Thavichachart N, Intoh P, Thavichachart T, Meksupa O, Tangwongchai S, Sughondhabirom A, et al, Epidemiological survey of mental disorders and knowledge attitude practice upon mental health among people in Bangkok Metropolis. *J Med Assoc Thai* 2001; 84(Suppl 1):118-26.
3. Bunditchate A, Saosarn P, Kitiruksanon P, Chutha W. Epidemiology of Mental Disorders Among Thai People. *Journal of Psychiatric Association of Thailand* 2001; 46:335-43.
4. Jablensky A. Worldwide burden of schizophrenia. In : Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:1451-62.
5. Udomratn P, Epidemiology. In: Udomratn P, Vasiknanonte S, eds. *Textbook of Schizophrenia*. The Psychiatric Association of Thailand. Songkla: Chanmuang Printing; 2009:21-38.
6. Minzenberg MJ, Yoon JH, Carter CS. Schizophrenia. In: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO, eds. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry: Textbook of Psychiatry*. 5th edition Arlington: American Psychiatric Publishing; 2008:407-56.
7. Herz MI, Marder SR. Schizophrenia: Comprehensive Treatment and Management. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2002.
8. Herz MI, Liberman RP, Lieberman JA, Practice guideline of the treatment of patients with schizophrenia. In: *American Psychiatric Association Practice Guidelines*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000:299-412.
9. Ram R, Bromet EJ, Eaton WW, Pato C, Schwartz JE. The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. *Schizophr Bull* 1992; 18:185-207.
10. Tsuang MT, Winokur G. The Iowa 500: Field Work in a 35-year followup of depression, mania, and schizophrenia. *Can Psychiatr Assoc J* 1975; 20:359-65.
11. McGlashan T. The Chestnut Lodge Followup Study. II. Long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:586-601.
12. Stone M. Exploratory psychotherapy in schizophrenia-spectrum patients: a reevaluation in the light of long-term follow-up of schizophrenia and borderline patients. *Bull Menninger Clin* 1986; 50:287-306.
13. Andreasen N, Carpenter W, Kane J, Lasser R, Marder S, Weinberger D. Remission in schizophrenia : proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162:441-49.
14. Lasser RA, Nasrallah H, Helldin L, Peuskens J, Kane J, Docherty J, et al. Remission in schizophrenia: applying recent consensus criteria to refine the concept. *Schizophr Res* 2007; 96:223-31.

15. Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischhacker WW, Davidson M, Galderisi S, et al. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res* 2009; 115:97-103.
16. Rossi A, Bagala A, Del Curatolo V, Scapati F, Bernareggi MM, Giustra MG. Remission in schizophrenia: one-year Italian prospective study of risperidone long-acting injectable (RLAI) in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:574-83.
17. Emsley R, Oosthuizen PP, Kidd M, Koen L, Niehaus DJ, Turner HJ. Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1707-12.
18. Eberhard J, Levander S, Lindström E. Remission in schizophrenia: analysis in a naturalistic setting. *Compr Psychiatry* 2009; 50:200-8.
19. Saravanan B, Jacob KS, Johnson S, Prince M, Bhugra D, David AS. Outcome of first-episode schizophrenia in India: longitudinal study of effect of insight and psychopathology. *Br J Psychiatry* 2010; 196:454-59.
20. Li CT, Su TP, Chou YH, Lee YC, Liu ME, Ku HL, et al. Symptomatic resolution among Chinese patients with schizophrenia and associated factors. *J Formos Med Assoc* 2010; 109:378-88.
21. Simonsen E, Friis S, Opjordsmoen S, Mortensen EL, Haahr U, Melle I, et al. Early identification of non-remission in first-episode psychosis in a two-year outcome study. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122:375-83.
22. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R, Schmitz N, Malla A. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophr Bull* 2007; 36:1001-8.
23. Kane JM. An evidence-based strategy for remission in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(suppl 3):25-30.
24. Opler MG, Yang LH, Caleo S, Alberti P. Statistical validation of the criteria for symptom remission in schizophrenia: preliminary findings. *BMC Psychiatry* 2007; 7:35. doi: 10.1186/1471-244X-7-35.
25. Santor DA, Ascher-Svanum H, Lindenmayer JP, Obenchain RL. Item response analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale. *BMC Psychiatry* 2007;7:66. doi: 10.1186/1471-244X-7-66.
26. Nilchaikovit T, Uneanong S, Kessawai D, Thomyangkoon P. The Thai version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia: criterion validity and interrater reliability. *J Med Assoc Thai* 2000; 83:646-51.
27. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Remission in early psychosis: rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res* 2007; 89:129-39.

28. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23:325-31.
29. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Wiersma D. Predictive validity of proposed remission criteria in first-episode schizophrenic patients responding to antipsychotics. *Schizophr Bull* 2007; 33:792-6.
30. Petersen L, Thorup A, øghlenschlaeger J, Christensen Tø, Jeppesen P, Krarup G, et al. Predictors of remission and recovery in a first-episode schizophrenia spectrum disorder sample : 2- year follow up of the OPUS trial. *Can J Psychiatry* 2008; 53:660-70.
31. Addington J, Addington D. Symptom remission in first episode patients. *Schizophr Res* 2008; 106:281-5.
32. Ciudad A, Alvarez E, Bobes J, San L, Polavieja P, Gilaberte I. Remission in schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study. *Schizophr Res* 2009; 108:214-22.
33. Novick D, Haro JM, Suarez D, Vieta E, Naber D. Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophr Res* 2009; 108:223-30.
34. Potkin SG, Weiden PJ, Loebel AD, Warrington LE, Watsky EJ, Siu CO. Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12:1233-48.
35. Peuskens J, Trivedi JK, Brecher M, Miller F. Long-term symptomatic remission of schizophrenia with once-daily extended release quetiapine fumarate: post-hoc analysis of data from a randomized withdrawal, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25:183-7.
36. Lambert M, De Marinis T, Pfeil J, Naber D, Schreiner A. Establishing remission and good clinical functioning in schizophrenia: predictors of best outcome with long-term risperidone long-acting injectable treatment. *Eur Psychiatry* 2010; 25:220-9.
37. Jäger M, Riedel M, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Seemüller F, Messer T, et al. Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophr Res* 2010; 118:183-8.
38. Henry LP, Amminger GP, Harris MG, Yuen HP, Harrigan SM, Prosser AL, et al. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:716-28.
39. Schennach-Wolff R, Jäger M, Obermeier M, Schmauss M, Laux G, Pfeiffer H, et al. Quality of life and subjective well- being in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: valid predictors of symptomatic response and remission? *World J Biol Psychiatry* 2010; 11:729-38.

40. Schennach-Wolff R, Möller HJ, Jäger M, Seemüller F, Obermeier M, Messer T, et al. A critical analysis and discussion of the appropriateness of the schizophrenia consensus remission criteria in clinical pharmaceutical trials. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43:245-51.
41. Schennach-Wolff R, Jäger M, Mayr A, Meyer S, Kühn KU, Klingberg S, et al. Predictors of response and remission in the acute treatment of first-episode schizophrenia patients -is it all about early response? *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21:370-8.
42. Harvey PD, Bellack AS. Toward a terminology for functional recovery in schizophrenia: is functional remission a viable concept? *Schizophr Bull* 2009; 35:300-6.
43. Ng RM, Pearson V, Chen EE, Law CW. What does recovery from schizophrenia mean? Perceptions of medical students and trainee psychiatrists. *Int J Soc Psychiatry* 2011; 57:248-62.
44. Liberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2002; 14:256-72.
45. Kern RS, Glynn SM, Horan WP and Marder SR. Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009; 35:347-61.
46. Perkins DO., Stroup TS, Lieberman JA. Psychotic Disorders Measures In : Rush AJ, Jr., First MB., Blacker D ,eds. *Handbook of psychiatric measures*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2000:490-7.
47. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Lehloeny K. The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24:114-21.