

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลของยา quetiapine ต่อปริมาณในผู้ป่วยอารมณ์สองขั้วในช่วงอารมณ์ปกติ

ฐิตาพร อักษรรัตน์, พ.บ., รัชสุดา กิจอรุณชัย, พ.บ., อรวรรณ ศิลปกิจ, พ.บ.

โรงพยาบาลศรีธัญญา กรมสุขภาพจิต

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงปริมาณในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในช่วงอารมณ์ปกติหลังได้รับการรักษาด้วยยา quetiapine 12 สัปดาห์

วัสดุและวิธีการ : กลุ่มผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่เข้ารับการักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลศรีธัญญา ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2566 – 31 มีนาคม 2567 อายุระหว่าง 18 – 59 ปีโดยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต quetiapine เป็นยาเดี่ยวขนาดยาคงที่ไม่น้อยกว่า 12 สัปดาห์ ทดสอบ 2 ครั้ง ครั้งที่หนึ่งประเมิน Young Mania Rating Scale (YMRS), Montgomery Asberg- Depression Rating Scale (MADRS), word list learning (WLL), clock drawing test (CLOX) และประเมินซ้ำครั้งที่สองหลังรักษาด้วยยา quetiapine ในขนาดคงที่ต่อเนื่องเป็นเวลา 85 – 90 วัน วิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนปริมาณด้วยสถิติ Wilcoxon Sign Rank test

ผล : กลุ่มตัวอย่าง 15 คนผลประเมินค่าเฉลี่ย word recall เพิ่มขึ้น 1.1 คะแนน ($p=.03$) word list Memory เพิ่มขึ้น 3.5 คะแนน ($p=.01$) และ YMRS ลดลง 1.1 คะแนน ($p=.01$) ส่วนค่าคะแนนเฉลี่ย word list learning, rate of forgetting, category recall, word recognition, CLOX, MADRS ไม่พบความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อติดตามไป 12 สัปดาห์

สรุป : การรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในช่วงอารมณ์ปกติด้วยยา quetiapine เป็นยาเดี่ยวในการรักษาไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณในด้านการเรียนรู้จากคำพูด (verbal learning) ความจำปฏิบัติการ (working memory) และการบริหารจัดการ (executive function) เมื่อติดตามในระยะเวลา 12 สัปดาห์

คำสำคัญ : ปริมาณ ยาต้านโรคจิต โรคอารมณ์สองขั้ว

ติดต่อผู้นิพนธ์ : thitatoey111@gmail.com

*วันรับ 21 กุมภาพันธ์ 2568; วันแก้ไข 3 มีนาคม 2568; วันตอบรับ 6 มีนาคม 2568

Original article

The effect of quetiapine on cognitive function in patients with euthymic bipolar disorder

Thitaporn Auksornrat M.D., Raksuda Kijaaroonchai, M.D., Orawan Silpakit, M.D.

Srithanya Hospital, Department of mental Health

Abstract

Objective: To evaluate cognitive function in patients with bipolar disorder during the euthymic phase after 12 weeks of treatment with quetiapine.

Materials and Methods: The study was conducted on patients with bipolar disorder in the euthymic phase who received outpatient treatment at Srithanya Hospital. Patients aged 18-59 years were recruited between November 1, 2023, and March 31, 2024. The patients receiving quetiapine monotherapy at fixed dose for 12 weeks were invited into this study. Young mania Rating Scale (YMRS) and Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) were applied for clinical response. cognitive tests, including the word list learning (WLL), and clock drawing test (CLOX) were done at baseline and after 12 weeks of follow-up. The differences in mean cognitive function scores were analyzed using the Wilcoxon Sign Rank test.

Results: The sample consisted of 15 patients. The average word recall score increased by 1.1 points ($p=.03$), word list memory increased by 3.5 points ($p=.01$) and the Young Mania Rating Scale score decreased by 1.1 points ($p=.01$). There were no statistically significant changes in the mean scores for word list learning, category recall, rate of forgetting, word recognition, CLOX, and MADRS after 12 weeks of follow-up.

Conclusion: monotherapy with quetiapine in bipolar disorder patients in the euthymic phase does not significantly affect cognitive functions related to verbal memory and learning, working memory, consolidation processes essential for long-term memory, and executive functions over a 12-week follow-up period.

Keywords: antipsychotic drugs, bipolar disorder, cognitive function

Corresponding author: thitatoey111@gmail.com

*Received: February 21, 2025; Revised: March 3, 2025; Accepted: March 6, 2025

บทนำ

โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar Disorder) เป็นหนึ่งในโรคทางจิตเวชที่มีลักษณะเรื้อรังและสามารถส่งผลกระทบต่ออย่างมีนัยสำคัญต่อชีวิตของผู้ป่วย ทั้งในด้านความสามารถทางสังคม การทำงาน และคุณภาพชีวิตโดยรวม จากการสำรวจในประเทศไทยพบว่ามีอัตราการเกิดโรคสูงถึงร้อยละ 1.5 – 5 โดยมักเริ่มแสดงอาการครั้งแรกในช่วงวัยรุ่นตอนปลายถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น¹ cognitive impairment (ปรีชาญาณบกพร่อง) เป็นองค์ประกอบสำคัญที่มักพบในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว ไม่ว่าจะเป็นระยะซึมเศร้า ระยะเมเนีย หรือแม้แต่ในช่วงที่อารมณ์คงที่ ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วมักจะพบปรีชาญาณบกพร่องไม่ว่าจะเป็นระยะเฉียบพลันที่อยู่ในช่วงซึมเศร้าช่วงเมเนียหรือช่วงอารมณ์ปกติล้วนส่งผลกระทบต่อความผิดปกติที่ชัดเจนในเรื่องความจำด้านภาษา (verbal memory), สมาธิหรือการใส่ใจ (attention), การใช้ภาษา (language) และความสามารถในการบริหารจัดการ (executive function)²⁻³ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในระยะยาวพบว่าปรีชาญาณของผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วจะสัมพันธ์กับปัจจัยทางด้านสังคมและการทำงานและมีข้อมูลสนับสนุนเกี่ยวกับปรีชาญาณบกพร่องโดยเฉพาะความสามารถในการบริหารจัดการ (executive function) และความจำด้านภาษา (verbal memory) มักจะส่งผลกระทบต่อผลการจ้างงานเมื่อเทียบกับอาการหรือปัจจัยทางด้านสังคมอื่น ๆ⁴⁻⁵ ปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคอารมณ์สองขั้วมีทั้งการรักษาด้วยยาและการบำบัดทางจิตวิทยา ยาที่นิยมใช้ ได้แก่ ยาควบคุมอารมณ์ และยาต้านโรคจิต ซึ่งช่วยลดอาการของโรคและป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดว่าการใช้ยาเหล่านี้ส่งผลต่อปรีชาญาณของผู้ป่วยในระยะยาวอย่างไร quetiapine ซึ่งเป็นยาต้านโรคจิตรุ่นที่สอง (second-generation antipsychotic) ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (FDA) ให้ใช้รักษาโรคอารมณ์สองขั้วทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะป้องกันการเกิดซ้ำ⁶ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ระบุว่า quetiapine อาจช่วยให้ปรีชาญาณในบางด้านดีขึ้น เช่น ความจำด้านภาษา สมาธิ และความสามารถในการบริหารจัดการ แต่ข้อมูลเหล่านี้ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากส่วนใหญ่เป็นการศึกษาภาคตัดขวางและยังขาดการวิจัยในระยะยาว⁷⁻⁸ โดยในงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงปรีชาญาณโดยเฉพาะความสามารถในการบริหารจัดการและความจำด้านภาษา ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในช่วงอารมณ์ปกติ และลักษณะข้อมูลพื้นฐาน การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในช่วงอารมณ์ปกติหลังได้รับการรักษาโดยการให้ยา quetiapine 12 สัปดาห์

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงสังเกตแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) โดยมีกลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์ ICD-10 และเข้ารับการรักษาก่อนเป็นผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลศรีธัญญาโดยเป็นผู้ที่มีอายุระหว่าง 18 – 59 ปี และได้รับการรักษาด้วยยา quetiapine เป็น monotherapy อย่างต่อเนื่องไม่น้อยกว่า 12 สัปดาห์ โดยต้องมีอาการทางจิตสงบ (TMRS < 12 และ MADRS

< 19) สามารถสื่อสารภาษาไทยได้ และไม่มีประวัติได้รับการรักษาด้วย ECT ในช่วง 12 สัปดาห์ที่ผ่านมา อย่างไรก็ตาม ผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อม (dementia) มีประวัติโรคซึมเศร้า หรือมีความบกพร่องทางสติปัญญาจะถูกคัดออกจากการศึกษา นอกจากนี้หากผู้เข้าร่วมมีอาการทางจิตกำเริบหรือขอถอนตัวระหว่างการศึกษาก็จะถูกนำออกจากการทดลองเช่นกัน โดยมีเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยดังนี้

เครื่องมือกลุ่มแรกคือแบบประเมินอาการ คือ Thai Young Mania Rating Scale (TMRS)⁹ เป็นแบบประเมินที่ใช้วัดความรุนแรงของอาการแมเนียในผู้ป่วย โดยดัดแปลงจาก Young Mania Rating Scale (YMRS) ฉบับมาตรฐานสากล เพื่อให้เหมาะสมกับบริบทวัฒนธรรมไทย ส่วน Montgomery- Asberg depression Rating scale (MADRS)¹⁰ ใช้สำหรับประเมินความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วย โดยทั้งสองแบบประเมินนี้ได้รับการทดสอบความเชื่อถือได้และความแม่นยำตรงแล้วในประเทศไทย

เครื่องมือกลุ่มที่สองคือแบบทดสอบความสามารถด้านปริชาณ ซึ่งใช้วัดความสามารถทางการรับรู้ (cognitive functions) ในหลายมิติ ประกอบด้วย แบบทดสอบรายการคำศัพท์ (word list learning test)¹¹ ซึ่งใช้ประเมินความสามารถในการเรียนรู้คำศัพท์ใหม่ (verbal memory and learning) ความจำระยะสั้น (short-term memory) และกระบวนการเปลี่ยนข้อมูลเป็นความจำระยะยาว (long-term memory consolidation) โดยแบบทดสอบนี้มีคำศัพท์ทั้งหมด 12 คำ แบ่งออกเป็น 3 หมวด ได้แก่ คำหมวดหมู่อาหาร (5 คำ) เช่น ห่อหมก แกงส้ม คำที่เป็นรูปธรรม (4 คำ) เช่น โรงเรียน ภูเขา และคำที่เป็นนามธรรม (3 คำ) เช่น บันเทิง ผ่อนคลาย การประเมินในส่วนของ word list learning test ประกอบด้วย 4 ขั้นตอนหลัก ได้แก่ word list memory (WLM) ซึ่งประเมินความจำระยะสั้นและความสามารถในการเรียกคืนข้อมูลทันที (immediate recall) โดยให้ผู้เข้าร่วมฟังคำศัพท์และท่องจำ 3 ครั้ง จากนั้นประเมินความสามารถในการเรียนรู้แบบสะสม (accumulative learning) ซึ่งเรียกว่า word list learning (WLL) โดยการเปรียบเทียบจำนวนคำที่จำได้จากรอบแรกและรอบที่สาม เพื่อวัดการพัฒนาของความสามารถในการจดจำข้อมูลนอกจากนี้ยังมีการประเมิน word recall ซึ่งเป็นการวัดความสามารถในการเรียกคืนคำศัพท์หลังจากผ่านไป 5 นาที โดยระหว่างนั้นผู้เข้าร่วมจะถูกให้ทำกิจกรรมอื่น ๆ เพื่อเบี่ยงเบนความสนใจ จากนั้นคำนวณ อัตราการลืม (rate of forgetting) โดยใช้สูตร $[(\text{จำนวนคำศัพท์ที่จำได้หลัง 5 นาที} - \text{จำนวนคำศัพท์ที่จำได้ในรอบที่ 3}) \times 100] \div \text{จำนวนคำศัพท์ที่จำได้ในรอบที่ 3}$ เพื่อประเมินความสามารถในการเก็บรักษาข้อมูลระยะยาว สุดท้ายเป็นการประเมิน word recognition (WREC) โดยให้ผู้เข้าร่วมตอบว่าคำแต่ละคำอยู่ในรายการคำศัพท์ที่เคยได้ยินหรือไม่ ซึ่งคำเหล่านี้จะประกอบด้วยคำเป้าหมายและคำรบกวน (distractors) จำนวน 12 คำ

อีกหนึ่งเครื่องมือที่ใช้คือ แบบทดสอบการวาดนาฬิกา clock drawing test (CLOX)¹² โดยแบบทดสอบนี้มีคะแนนรวมสูงสุด 15 คะแนน และประเมินความสามารถด้าน executive function, working memory และ visuospatial skill ผู้เข้าร่วมจะได้รับคำสั่งให้วาดรูปหน้าปัดนาฬิกาและระบุเวลา "บ่ายโมงสี่

สิบห้า นาที" ลงบนกระดาษ โดยไม่มีการจำกัดเวลาในการทดสอบ การประเมินจะพิจารณาความเข้าใจคำสั่ง ความถูกต้องในการวาดวงกลม ตำแหน่งของตัวเลข และการวาดเข็มนาฬิกา

ขั้นตอนดำเนินการวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนโรงพยาบาลศรีธัญญาเลขที่ใบรับรอง STY.COAO02/2567 จากนั้นจึงคัดเลือกผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้า และอธิบายรายละเอียดของโครงการเพื่อขอความยินยอมเข้าร่วมวิจัย ต่อมา มีการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมจากเวชระเบียนโดยผู้วิจัยทำการประเมินอาการของโรคและปรีชาในผู้ป่วยที่ใช้ยา quetiapine เป็น monotherapy (S1) ติดตามผลโดยผู้ป่วยต้องได้รับยา quetiapine ขนาดคงที่ไม่น้อยกว่า 12 สัปดาห์และทำการประเมินซ้ำ (S2) โดยข้อมูลก่อนและหลังการใช้ยาจะถูกนำมาเปรียบเทียบกัน การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Wilcoxon signed ranks test เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ TMRS, MADRS และแบบทดสอบปรีชาก่อนและหลังการรักษา นอกจากนี้ยังมีการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของค่า BMI หลังจากได้รับยา quetiapine

ผล

ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นเพศหญิงจำนวน 15 คนและเพศชาย 1 คนโดยมีอายุเฉลี่ย 28.6 ปี (SD=6.05) ระดับการศึกษาเป็นระดับปริญญาตรีจำนวน 11 คน อาชีพรับจ้างทั่วไปจำนวน 9 คน ไม่มีโรคประจำตัวทางกาย 14 คน ผู้เข้าร่วมมีประวัติการใช้สารเสพติด เช่น แอลกอฮอล์และบุหรี่ยาจำนวน 7 คน ชนิดของโรคอารมณ์สองขั้วที่พบมากที่สุดคือ F31.6 (bipolar disorder, current episode mixed) จำนวน 7 คน ระยะเวลาป่วยเฉลี่ยอยู่ที่ 1.1 ปี (SD=0.77) และผู้ป่วยไม่เคยเข้ารับการรักษามาก่อนจำนวน 13 คนขนาดยาที่ได้รับอยู่ในช่วง 50 - 600 มิลลิกรัมต่อวัน มีค่าเฉลี่ยที่ 162.5 มิลลิกรัมต่อวัน (SD=147.76) โดยระยะเวลาในการได้รับยา quetiapine ทั้งหมดค่าเฉลี่ยที่ 19.88 สัปดาห์ (SD=12.12) ดังตารางที่ 1

ค่าเฉลี่ยระดับปรีชา

ค่าเฉลี่ยของคะแนนการเรียนรู้คำศัพท์ (word list memory), การเรียกคืนคำศัพท์ (word recall) มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<.05$) อย่างไรก็ตาม ในการเรียนรู้คำศัพท์ใหม่ (word list learning), การเรียนรู้คำศัพท์แบบหมวดหมู่ (category recall), อัตราการลืม (rate of forgetting) และการจำแนกคำศัพท์ (word recognition) รวมถึงผลจากแบบทดสอบ clock drawing Test (CLOX) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังตารางที่ 2

อาการของโรคอารมณ์สองขั้ว

การประเมินอาการของโรคอารมณ์สองขั้วโดยใช้ Thai Young Mania Rating Scale (TMRS) พบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนนลดลง 1.1 คะแนน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=.01$) อย่างไรก็ตาม การประเมินด้วย

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างก่อนและหลังการรักษา ดังตารางที่ 2

ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)

การเปรียบเทียบค่าดัชนีมวลกายก่อนและหลังการได้รับยา quetiapine พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลทั่วไป		จำนวน (n=16)
เพศ	ชาย	1
	หญิง	15
อายุเฉลี่ย (ปี) ช่วงอายุ 22 – 35 ปี 28.6 (6.05)		
ระดับการศึกษา	มัธยมศึกษา	3
	อนุปริญญา/อาชีวศึกษา	2
	ปริญญาตรี	11
อาชีพ	ไม่ได้ประกอบอาชีพ	1
	นักศึกษา	2
	รับจ้าง	9
	ธุรกิจส่วนตัว	2
โรคประจำตัวทางกาย	รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ	2
	ไม่มีโรคประจำตัว	14
การใช้สารเสพติด	มีโรคประจำตัว	2
	ใช้	7
ระยะเวลาที่เป็นโรค (ปี)	ไม่ใช้	9
	1.10 (0.8)	
ระยะเวลาที่ได้รับ quetiapine ก่อน		8.7 (13.5)
ประเมิน (สัปดาห์)		
ขนาดยาที่ได้รับ : Quetiapine		162.5 (147.8)
(mg/day)		

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยระดับปริชาณ,อาการของโรคอารมณ์สองขั้วและค่าดัชนีมวลกายหลังได้รับยา quetiapine

ระดับปริชาณ	ค่าเฉลี่ย (SD)		ค่าต่ำสุด		ค่าสูงสุด		p-value
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12	
word list memory (WLM)	23.87 (4.17)	27.33 (4.53)	17.00	18.00	32.00	33.00	.01
word list learning (WLL)	3.13 (1.68)	2.60 (1.30)	1.00	-1.00	7.00	4.00	0.26
category recall (CR)	4.00 (1.32)	4.25 (1.40)	2.00	3.00	5.00	5.00	0.30
word recall (WR)	9.07 (1.62)	10.13 (1.36)	7.00	7.00	12.00	12.00	.03
rate of forgetting	-2.81(13.64)	-2.91 (9.85)	-20.00	-22.22	25.00	12.50	0.98
word recognition (WREC)	22.75 (0.68)	22.73 (0.79)	21.00	20.00	24.00	23.00	0.71
clock drawing test (CLOX)	14.73 (0.59)	14.67 (0.49)	13.00	14.00	15.00	15.00	0.58
อาการของโรคอารมณ์สองขั้ว							
คะแนน TMRS	1.60 (1.18)	0.53 (0.74)	00.00	00.00	4.00	2.00	.01
คะแนน MADRS	2.40 (2.64)	1.20 (1.01)	00.00	00.00	10.00	2.00	0.12
ค่าดัชนีมวลกาย							
ค่า BMI	22.94 (4.87)	23.21 (4.71)	17.26	16.90	31.62	31.24	0.68

วิจารณ์

จากข้อมูลของกลุ่มตัวอย่าง พบว่าผู้ป่วยเป็นเพศหญิง (93.8%) อายุเฉลี่ย 28.6 ปี และมีระดับการศึกษามัธยมศึกษาถึงระดับปริญญาตรี มีการใช้สารเสพติด เช่น บุหรี่ (75%) และแอลกอฮอล์ (43.8%) ซึ่งตรงกับพื้นฐานของข้อมูลโรคอารมณ์สองขั้วที่มักเกิดในวัยรุ่นตอนปลายถึงผู้ใหญ่ตอนต้น รวมทั้งมักพบการใช้สารเสพติดพวกแอลกอฮอล์¹

สำหรับการผลการเรียนรู้ศัพท์ (word list memory) ซึ่งเป็นการทดสอบ verbal memory learning, working memory โดยพบว่าค่าเฉลี่ยคำศัพท์ 23.87 (SD 4.17) เมื่อติดตามไป 12 สัปดาห์พบว่าจำคำศัพท์ได้เฉลี่ย 27.33 (SD 4.53) จากทั้งหมด 36 คำ โดยพบว่าโดยพบว่ามีแนวโน้มจำคำศัพท์ใหม่เฉลี่ยเพิ่มขึ้น 3.5 คำ (p=0.01) แต่เมื่อทดสอบ word list learning ซึ่งเป็นการทดสอบภาพรวมของความจำระยะสั้นในแต่ละรอบ (accumulative learning and ability) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อศึกษาการเรียนรู้คำศัพท์ที่เป็นหมวดหมู่ (category recall) เป็นการทดสอบความสามารถในการจัดระบบความจำซึ่งเป็น

ส่วนสำคัญในการจัดเก็บความจำ (storage) และการเรียกคืนความจำ (retrieval) พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

ในส่วนของการเรียกคืนคำศัพท์ (word recall) เป็นการทดสอบกระบวนการเปลี่ยนข้อมูล long-term memory โดยเฉพาะ episodic memory โดยพบว่าในการทดสอบครั้งแรกพบว่าสามารถเรียกคืนคำศัพท์ได้เฉลี่ย 9.06 (SD 1.62) เมื่อติดตามไป 12 สัปดาห์พบว่าสามารถเรียกคืนคำศัพท์ได้ 10.13 (SD 1.35) จากทั้งหมด 12 คำโดยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น 1.1 ($p=.03$) เมื่อเพิ่ม sensitivity ด้วยการคำนวณอัตราการลืม (rate of forgetting) รวมทั้งการจำแนกคำศัพท์ (word recognition) พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยสอดคล้องกับการศึกษาที่มีการทดสอบปริชานโดยใช้เครื่องมือ verbal memory test และ verbal fluency ซึ่งเป็นการวัดทั้งความจำทั้ง short-term และ long-term รวมถึง executive function ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในช่วงอารมณ์ปกติที่ได้รับ quetiapine แบบ monotherapy ติดตามไป 6 สัปดาห์ไม่พบความแตกต่าง¹³ เช่นเดียวกันมีการศึกษาโดยใช้เครื่องมือ California verbal learning test (CVLT) และ Visual backward masking (VBM) พบว่าในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในช่วงอารมณ์ปกติในวัยรุ่นที่ได้รับ quetiapine แบบ monotherapy ที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริชานโดยเฉพาะในด้าน early formation processing memory เมื่อติดตามไป 48 สัปดาห์¹⁴

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาว่ายา quetiapine อาจลดผลการฝึกฝน (practice effects) ซึ่งเป็นผลของ anticholinergic ของ quetiapine โดยอาจรบกวนการเรียนรู้และความจำเช่นเดียวกับที่รายงานในยา anticholinergic อื่นๆ นอกจากนี้ผลของ antihistamine ที่ทำให้เกิดอาการง่วงนอนเพิ่มขึ้นอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการทำงานในทางลบด้วย¹⁵ ความเข้มข้นที่สูงขึ้นของ N-QTP (N-desalkylquetiapine) เกี่ยวข้องกับผลการทำงานที่แย่งในการทดสอบความจำด้านภาษา (verbal memory) และความสามารถในการพูด (verbal fluency) รวมถึงในการทดสอบความจำในการทำงาน (working memory) และความเร็วในการประมวลผล ซึ่งเป็นด้านที่น่าจะได้รับผลกระทบจากกลไกด้านสาร acetylcholine และ histamine N-QTP มีผลต่อ antihistamine อย่างมาก และมีความสัมพันธ์ต่อ cholinergic receptor ชนิด muscarinic1(M_1), muscarinic3(M_3), และ muscarinic5(M_5) มากกว่า QTP ถึง 20-80 เท่า¹⁶

ส่วนการทดสอบการวาดหน้าปัดนาฬิกาด้วยแบบทดสอบ CLOX พบว่าเมื่อติดตามไป 12 สัปดาห์พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเป็นการวัดปริชานด้าน executive function visuospatial และ working memory แม้จะมีการศึกษาพบว่า quetiapine มีผลช่วยเรื่องความสามารถในการบริหารจัดการ (executive function) เมื่อเปรียบเทียบกับ aripiprazole olanzapine asenapine โดยทำการทดสอบปริชานใช้เครื่องมือ Digital Symbol Substitutional Test (DSST) โดยเป็นส่วนหนึ่งของ Wechsler Adult Intelligence scale (WAIS) ซึ่งเป็นการวัดความสามารถในการจัดการ (executive

function) นับว่าเป็นแบบทดสอบจำเพาะด้านที่มีความละเอียดสูง ทำให้พบความเปลี่ยนแปลงได้ชัดเจนมากขึ้น¹⁷

ส่วนค่า BMI ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วช่วงอารมณ์ปกติที่ได้รับ quetiapine ไม่พบความแตกต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติเมื่อติดตามไป 12 สัปดาห์ซึ่งไม่สอดคล้องในการศึกษาจำนวนมากที่มักจะพบว่าการใช้ quetiapine มีผลต่อน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นและกลุ่มโรคเมแทบอลิกต่างๆ¹⁸⁻¹⁹ อาจเป็นจากงานวิจัยนี้ไม่ได้ควบคุมปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นน้ำหนัก,ระยะเวลาที่ติดตามและจากขนาดของตัวอย่างที่เล็กเกินไป ส่วนการประเมินความรุนแรงของโรคอารมณ์สองขั้วประเมินจากคะแนน Thai young mania rating scale (TMRS) พบว่ามีคะแนนเฉลี่ยลดลง 1.1 คะแนนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาคะแนน TMRS พบว่า 1 คะแนนจะไม่พบความแตกต่างกันในอาการทางคลินิก เช่นเดียวกับคะแนน Montgomery-Asberg Depression Rating scale (MADRS) ที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลง ซึ่งในงานวิจัยต้องการศึกษาในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่อยู่ในช่วงอารมณ์ปกติและการได้รับ quetiapine เมื่อติดตามไป 12 สัปดาห์ไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของอาการทางคลินิกของผู้ป่วย

สรุป

การรักษาโรคอารมณ์สองขั้วในช่วงอารมณ์ปกติโดยใช้ quetiapine แบบ monotherapy ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับปรีชาน และค่าดัชนีมวลกายเมื่อติดตามในระยะสั้น (12 สัปดาห์) โดยเฉพาะในด้าน การเรียนรู้จากคำพูด (verbal memory and learning), ความจำปฏิบัติงาน (working memory) และ ความสามารถด้านการบริหารจัดการ (executive function)

ข้อจำกัดในการศึกษา

- ศึกษาในจำนวนตัวอย่างที่น้อยและระยะเวลาในการติดตามสั้น จึงไม่สามารถยืนยันผลกระทบในระยะยาว แม้ว่าผลที่ออกมาจะพบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญแต่ไม่มีผลทางคลินิก
- กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง และได้รับการรักษาด้วยยาที่เป็น monotherapy

กิตติกรรมประกาศ

ทุนสนับสนุนวิจัยจากมูลนิธิโรงพยาบาลศรีธัญญา จังหวัด นนทบุรี ปีการศึกษา 2566

ความรู้เดิม: การใช้ยา quetiapine ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วช่วยควบคุมอารมณ์ ลดความรุนแรงของอาการ และป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำในช่วงอารมณ์ปกติ แต่มีผลข้างเคียงที่อาจกระทบต่อความจำ (cognitive function) และความสามารถในการบริหารจัดการ (executive function)

ความรู้ใหม่: ผลการศึกษานี้พบว่า quetiapine แบบ monotherapy ในระยะเวลา 12 สัปดาห์ไม่ส่งผลกระทบต่อความสามารถในการเรียนรู้จากคำพูด (verbal memory and learning), ความจำปฏิบัติการ (working memory), และความสามารถในการบริหารจัดการ (executive function) ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในช่วงอารมณ์ปกติ

ประโยชน์ที่จะนำไปใช้: สามารถเลือก cognitive domain ที่เหมาะสมในการประเมินและติดตามผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว

เอกสารอ้างอิง

1. Global Burden of Disease Study 2017. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis. Lancet. 2018;392(10):1789–858.
2. Bortolato B, Miskowiak KW, Kohler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. Neuropsych Dis Treat. 2015;45(3):3111–25.
3. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. Neuropsychology. 2009;23(5):551–62.
4. Braw Y, Erez G, Sela T, Gvirts HZ, Hare EV, Bloch Y, Gonen I, et al. A longitudinal study of cognition in asymptomatic and mildly symptomatic bipolar disorder patients. Psychiat Res. 2013;210(3):842.
5. Schouws SN, Comijs HC, Dols A, Beekman AT, Stek ML. Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2016;18(2):148–54.
6. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, Bowden CL, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disord. 2004;6(3):213–23.

7. Sax KW, Strakowski SM, Keck PE Jr. Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998;33(2):151-5.
8. Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Lueger J, Rubenstein J, Diamond P, et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol. *Schizophr Res.* 2002;53(3):239-48.
9. Kongsakorn R, Pattanapratchee D. Validity and reliability of the Thai version of the Young Mania Rating Scale (YMRS). *J Med Assoc Thai.* 2005;88(11):1598-604.
10. Kongsakorn R, Satrungrukpak S, Rojanirungkij U, Buranachet U. Development of the Thai version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *J Med Assoc Thai.* 2003;48(4):211-9.
11. Silpakit O, Silpakit C, Pukdeenaul P. A comparison study of cognitive impairment screening tools: CDT, IQCODE vs MMSE. *Siriraj Med. J.* 2007;59(7):361-3.
12. Silpakit O, Kittipongpisal S, Chomchuen R, Sookying J, Komontri C. Clinical validity of the Thai version of the Primary Dementia Assessment. *J Ment Health Thai.* 2017;25(3):137-47.
13. Rakofsky JJ, Dunlop BW, Beyer JL, Oliver AM, Mansson EE, Sancheti MT, McElroy SL, et al. Cognitive effects of quetiapine XR in patients with euthymic bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(3):383-5.
14. Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry.* 2009;9(2):4.
15. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(5):198-203.
16. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, et al. N-desalkyl quetiapine, a potent norepinephrineuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(10):2303-12.
17. Franza F. Risk and efficacy in cognitive functions in bipolar disorder II with atypical antipsychotic augmentation. *Psychiatr Danub.* 2016;28(Suppl 1):13-7.
18. Dayabandara M, Hanwell R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment

adherence. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13(2):2231-41.doi: 10.2147/NDT.S113099. PMID: 28883731; PMCID: PMC5574691.

19. Yaramala SR, McElroy SL, Geske J, Winham S, Gao K, Reilly-Harrington NA, Ketter TA, et al. The impact of binge eating behavior on lithium- and quetiapine-associated changes in body weight, body mass index, and waist circumference during 6 months of treatment: findings from the bipolar CHOICE study. J Affect Disord. 2020; 266(10):772-81. doi: 10.1016/j.jad.2018.09.025. PMID: 30241956.