บทความปริทัศน์

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้ยารักษาโรคจิตวันละครั้งและวันละหลายครั้งในผู้ป่วยโรคจิตเภท : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

วันรับ : 5 พฤศจิกายน 2563
วันแก้ไข : 18 พฤษภาคม 2564
วันตอบรับ : 19 พฤษภาคม 2564

อนุสรา เครือนวล, ภ.บ.[1], ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา, ว.ภ.[2],
พลภัทร์ โล่เสถียรกิจ, พ.บ.[1], สุทธา สุปัญญา, พ.บ.[1],
พรทิพย์ ธีรรัตน์ไชยเลิศ, ภ.ม.[1], พินทุสร กลับคุณ, นศภ.[2]
สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา[1]
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม[2]

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้ยารักษาโรคจิตวันละครั้งและวันละหลายครั้งในผู้ป่วยโรคจิตเภทโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

วิธีการ : สร้างเกณฑ์คัดเลือกการศึกษาตามหลัก PICO ให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของงานวิจัย สืบค้นผ่านฐานข้อมูล PubMed, EMBASE และ Cochrane Library แล้วนำมาประเมินคุณภาพงานวิจัยตามแนวทางของ The Cochrane Collaboration's tool สำหรับการศึกษาประเภท RCT และ Newcastle Ottawa Scales สำหรับการศึกษาประเภท cross-sectional studies โดยผู้วิจัย 2 คน ประเมินแบบเป็นอิสระต่อกัน หากมีความเห็นขัดแย้งกันจะให้ผู้พิจารณาคนที่ 3 เป็นผู้ตัดสิน และรายงานข้อมูลตาม PRISMA guideline

ผล : มีการศึกษาที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 7 การศึกษา (N = 2,224) เป็นการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมจำนวน 6 การศึกษา (N = 1,240) และการศึกษาแบบภาคตัดขวางจำนวน 1 การศึกษา (N = 984) พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่ที่ใช้ risperidone (N = 596), quetiapine (N = 21), perphenazine (N = 257) และ clozapine (N = 984) ไม่พบความแตกต่างทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้แบบวันละครั้งและวันละสองครั้ง ในขณะที่การศึกษาของ olanzapine พบว่า การให้ยาวันละครั้งเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยกว่าการให้วันละสองครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการให้ asenapine แบบวันละครั้งพบว่ามีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าและยังมีประสิทธิภาพมากกว่าการให้วันละสองครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป : การให้ยารักษาโรคจิตวันละครั้งมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างหรืออาจสูงกว่าการให้ยาวันละหลายครั้ง อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีการกำเริบเฉียบพลันหรือมีอาการค่อนข้างรุนแรงยังควรได้รับการบริหารยาตามคำแนะนำที่กำหนดของยาแต่ละชนิด

คำสำคัญ : การให้ยาวันละครั้ง การให้ยาวันละหลายครั้ง ยารักษาโรคจิต โรคจิตเภท

ติดต่อผู้นิพนธ์ : ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา; e-mail: thanompong.sat@gmail.com

Original article

Comparison of efficacy and safety between once-daily dosing and divided dosing of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: a systematic review

Received : 5 November 2020
Revised : 18 May 2021
Accepted : 19 May 2021

Anusara Kraunual, Pharm.D.[1], Thanompong Sathienluckana, BCP.[2],
Pholphat Losatiankij, M.D.[1], Suttha Supanya, M.D.[1],
Porntip Theraratchailert, M.Pharm.[1], Pintusorn Klabkhun, Student Pharm.[2]
Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry[1]
Faculty of Pharmacy, Siam University[2]

Abstract

Objective: To perform systematic review on the efficacy and safety of once-daily dosing in comparison with divided dosing of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia.

Methods: PubMed, EMBASE and Cochrane Library databases were searched for relevant studies using PICO framework, the quality of evidences were assessed by two authors independently using the Cochrane Collaboration's tool for RCT studies and Newcastle Ottawa Scales for cross-sectional studies, any discordances were resolved by a consensus with the third author. The result of study was presented in compliance with PRISMA guideline.

Results: Seven studies (N = 2,224), including six randomized controlled trials (N = 1,240) and a cross-sectional study (N = 984) met the inclusion criteria. Most of the studies that evaluated the effect of risperidone (N = 596), quetiapine (N = 21), perphenazine (N = 257) and clozapine (N = 984) found no difference on the efficacy and safety between once-daily and divided-dosing of antipsychotic. However, in the study using olanzapine, less adverse effects were reported with once-daily dosing, similar to a study of asenapine that reported better outcome and less adverse effects with once-daily dosing.

Conclusion: This systematic review found no inferiority in the efficacy and safety of once-daily doing compared with divided dosing of antipsychotics in patients with schizophrenia. However, a patient with acute or severe psychosis should follow the specific drugs recommendation for doses administration.

Keywords: antipsychotic, divided dosing, once daily dosing, schizophrenia

Corresponding author: Thanompong Sathienluckana; e-mail: thanompong.sat@gmail.com

ความรู้เดิม : ความถี่ของการบริหารยารักษาโรคจิตถูกกำหนดโดยค่าครึ่งชีวิตของยาในกระแสเลือด ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นแนะนำให้บริหารยาวันละหลายครั้ง ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวแนะนำให้บริหารยาวันละครั้ง

ความรู้ใหม่ : การใช้ยารักษาโรคจิตแบบวันละครั้งกับวันละหลายครั้งไม่มีความแตกต่างกันทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ประโยชน์ที่จะนำไปใช้ : สามารถนำการบริหารยาแบบวันละครั้งไปปรับใช้กับผู้ป่วยนอกที่มีอาการคงที่หรือผู้ป่วยที่ต้องการเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยา

บทนำ

โรคจิตเภทเป็นโรคจิตเวชที่มีความผิดปกติของการแสดงออกทางความคิด ความรู้สึก และพฤติกรรม จัดเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข โดยมีความชุกชั่วชีวิต (life-time prevalence) ประมาณร้อยละ 0.5 - 1 ของประชากรทั่วไป[1] มีระดับความรุนแรงที่หลากหลายและมักจะมีอาการต่อเนื่องระยะยาว ดังนั้นผู้ป่วยจิตเภทจึงควรได้รับการดูแลรักษาเพื่อควบคุมอาการของโรคให้ปกติ ป้องกันการกำเริบซ้ำของโรค และทำให้ผู้ป่วยสามารถทำหน้าที่ในสังคมได้[2] หัวใจสำคัญของการรักษาโรคจิตเภทคือ การรับประทานยารักษาโรคจิตอย่างต่อเนื่อง แต่ในทางปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยจำนวนมากไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาด้วยยา[3] อาจส่งผลให้การรักษาล้มเหลว อาการของโรคกำเริบหรือกลับเป็นซ้ำจนต้องกลับมารักษาตัวในโรงพยาบาล ทำให้ผู้ป่วยมีสมรรถภาพในการใช้ชีวิตลดลง นอกจากนี้ยังส่งผลให้มีการใช้บริการห้องฉุกเฉินทางจิตเวชสูงขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย[4] ผลการทบทวนพบว่า ในประเทศไทยผู้ป่วยจิตเภทมีอัตราการกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองภายในเวลา 5 ปี เท่ากับร้อยละ 81.9 และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำครั้งที่สามเท่ากับร้อยละ 78[5] ส่วนการศึกษาในต่างประเทศที่ติดตามผู้ป่วยจิตเภทนาน 18 เดือน พบว่าผู้ป่วยจิตเภทหยุดรับประทานยาเองถึงร้อยละ 74[6] เช่นเดียวกับอีกการศึกษาหนึ่งที่พบว่าเมื่อรับประทานยาไปเป็นระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วยจิตเภทร้อยละ 50 ไม่ร่วมมือในการรักษาด้วยยา และเพิ่มมากขึ้นเป็นร้อยละ 75 เมื่อผ่านไปเป็นระยะเวลา 2 ปี[7] โดยปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยจิตเภทไม่ร่วมมือในการรักษาด้วยยามีหลายสาเหตุ เช่น ปฏิเสธความเจ็บป่วย ติดสารเสพติด ไม่เข้าใจถึงประโยชน์ของการรักษาด้วยยา ไม่มั่นใจในประสิทธิภาพของยา ได้รับผลข้างเคียงจากการใช้ยา ได้รับยาหลายขนาน รับประทานยาวันละหลายครั้งทำให้ยากแก่การปฏิบัติตาม[4,8,9] จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า การบริหารยารักษาโรคจิตแบบน้อยครั้งส่งผลให้ผู้ป่วยโรคจิตเภทมีความร่วมมือในการใช้ยาสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 1.89, 95% CI: 1.71 - 2.09)[10] การลดความถี่ในการบริหารยารักษาโรคจิต จากการบริหารยาวันละหลายครั้งเหลือเพียงวันละหนึ่งครั้ง สามารถเพิ่มความร่วมมือในการบริหารยาโดยวัดจากอัตราการครอบครองยา (medication possession ratio, MPR) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[11]

หลักการทั่วไปของการบริหารยารักษาโรคจิต แนะนำให้กำหนดความถี่ของการบริหารยาต่อวันจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ ค่าครึ่งชีวิตของยาในกระแสเลือด หากเป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดยาวจะแนะนำให้บริหารยาวันละครั้ง ส่วนยาที่มีค่าครึ่งชีวิตของยาในกระแสเลือดสั้นจะแนะนำให้บริหารยาวันละหลายครั้ง นอกจากค่าครึ่งชีวิตของยาในกระแสเลือดแล้ว ความร่วมมือในการรักษาด้วยยาเป็นอีกหนึ่งเหตุผลในการกำหนดความถี่ของการบริหารยา ในทางปฏิบัติพบว่ามีการบริหารยาแบบวันละครั้งโดยมีจุดประสงค์เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการรักษา แม้ว่ายาดังกล่าวจะมีคำแนะนำให้บริหารวันละหลายครั้งก็ตาม เช่น clozapine เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดค่อนข้างสั้น (12 - 16 ชั่วโมง) ในทางทฤษฎีแนะนำให้แบ่งการบริหารยาออกเป็น 2 - 4 ครั้ง/วัน[12] แต่ในทางปฏิบัติกลับพบว่ามีการสั่งจ่ายยาแบบวันละครั้งในผู้ป่วยโรคจิตเภทจำนวนมาก ตัวอย่างจากรายงานของ the Centre for Addiction and Mental Health (CAMH) ในประเทศแคนาดาจำนวน 676 คน และจาก The Zucker Hillside Hospital (ZHH) ในประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวน 308 คน พบว่าประมาณร้อยละ 75 ของผู้ป่วยได้รับยา clozapine โดยการบริหารยาแบบวันละครั้ง[12]

ปัจจุบันมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการบริหารยารักษาโรคจิตด้วยความถี่ที่แตกต่างกันเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ยังมีข้อจำกัดหรือเป็นการศึกษาขนาดเล็ก ทำให้ยังไม่มีข้อสรุปความถี่ในการบริหารยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยจิตเภท การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้ยารักษาโรคจิตวันละครั้งและวันละหลายครั้งในผู้ป่วยโรคจิตเภท

วิธีการ

การวิจัยนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากงานวิจัยทางคลินิกเพื่อตอบคำถามวิจัยที่ว่า การให้ยารักษาโรคจิตวันละครั้งและวันละหลายครั้งในผู้ป่วยโรคจิตเภทมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยแตกต่างกันหรือไม่ โดยสืบค้นผ่านฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิคส์ที่ได้มาตรฐานและมีความน่าเชื่อถือ จำนวน 3 แห่ง ประกอบด้วย PubMed, EMBASE และ Cochrane Library และสืบค้นเพิ่มเติมจากเอกสารอ้างอิง หลังจากนั้นคัดเลือกงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยพิจารณาชื่อเรื่องและบทคัดย่อเพื่อสืบค้นงานวิจัยต้นฉบับต่อไป พิจารณาคัดเลือกงานวิจัยโดยผู้วิจัย 3 คน คัดเลือกแบบเป็นอิสระต่อกัน หากมีความเห็นขัดแย้งกันจะใช้การตัดสินใจจากความคิดเห็นที่ตรงกันสองในสามหรือความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ และรายงานข้อมูลตาม PRISMA guideline[13]

ผู้วิจัยได้กำหนดเกณฑ์คัดเลือกการศึกษาตามระบบ PICO ให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของงานวิจัย ดังนี้ ประชากรที่ศึกษา (P; patient/population) คือ ผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) กิจกรรมที่ได้รับ (I; intervention) คือ การใช้ยารักษาโรคจิตวันละครั้ง กลุ่มเปรียบเทียบ (C; comparator) คือ การใช้ยารักษาโรคจิตวันละหลายครั้ง (divided dose) และ ผลลัพธ์การศึกษา (O; outcome) คือ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา คำที่นำมาใช้ในการสืบค้น ได้แก่ antipsychotic, neuroleptic, psychotic, schizophrenia, once daily, twice daily และ divided dose โดยใช้ AND/OR เป็นคำเชื่อมในการค้นหา

เกณฑ์การคัดเลือกเข้างานวิจัย ได้แก่ 1) เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภท 2) เป็นงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ยารักษาโรคจิตแบบวันละครั้งและวันละหลายครั้ง 3) เป็นงานวิจัยที่มีการรายงานผลลัพธ์ในด้านของประสิทธิภาพและความปลอดภัย และเกณฑ์การคัดออกงานวิจัย ได้แก่ 1) เป็นงานวิจัยที่ศึกษายารักษาโรคจิตที่มีรูปแบบการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกัน เช่น immediate release และ controlled release 2) เป็นงานวิจัยที่มีการใช้ยารักษาโรคในรูปแบบยาฉีดออกฤทธิ์นาน (long acting injectable antipsychotic)

ผลลัพธ์ของการศึกษาด้านประสิทธิภาพ ประเมินด้วยเครื่องมือต่าง ๆ ดังนี้ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), Clinical Global Impression - Change Scores (CGI-C), Clinical Global Impression - Severity Scores (CGI-S), Drug Attitude Inventory (DAI-10), Global Assessment of function (GAF), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) และ The Quality of Life Scale (QLS) และผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย ประเมินด้วยเครื่องมือต่าง ๆ ดังนี้ Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Barnes Akathisia Scale (BARS), Dosage Record Treatment Emergent (DOTES), Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS), Simpson Angus Neurological Rating Scale (SAS) และ อาการทางคลินิกต่าง ๆ เช่น อาการง่วงนอน

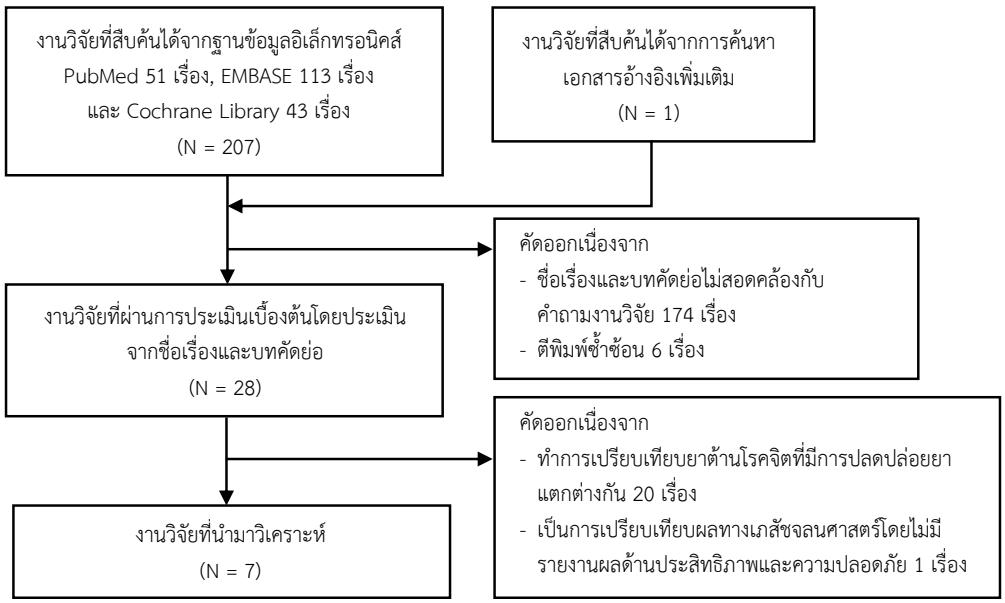
การประเมินคุณภาพงานวิจัย สำหรับงานวิจัยประเภทการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT) ผู้วิจัยได้ประเมินคุณภาพของงานวิจัยตามแนวทางของ The Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool[14] มีการประเมิน 6 หัวข้อหลัก ได้แก่ การสร้างลำดับของการเข้าร่วมงานวิจัย (sequence generation) การปกปิดกระบวนการแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมงานวิจัย (allocation concealment) การปกปิดผู้เข้าร่วมงานวิจัย ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้ประเมินผล (blinding of participants, personnel and outcome assessors) จำนวนข้อมูลของผลลัพธ์ที่ไม่ครบถ้วน (incomplete outcome data) และการเลือก

รายงานผลลัพธ์ (selective reporting) ส่วนงานวิจัยประเภทภาคตัดขวาง (cross-sectional study) ผู้วิจัยได้ประเมินคุณภาพของงานวิจัยตามแนวทางของ Newcastle Ottawa Scales for Cross-sectional studies[15] มีการประเมิน 3 หัวข้อหลัก ได้แก่ การคัดเลือก (selection) การเปรียบเทียบ (comparability) และการวัดผลลัพธ์ (outcome) การประเมินงานวิจัย 1 การศึกษา ใช้ผู้วิจัย 2 คน ประเมินแบบเป็นอิสระต่อกัน หากมีความเห็นขัดแย้งกันจะให้ผู้พิจารณาคนที่ 3 เป็นผู้ตัดสิน

ผล

ผลการสืบค้นงานวิจัยเกี่ยวกับการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้ยารักษาโรคจิตวันละครั้งและวันละหลายครั้งในผู้ป่วยโรคจิตเภทด้วยคำสืบค้นที่กำหนด พบว่ามีงานวิจัยที่สืบค้นได้จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิคส์จำนวน 207 การศึกษา จำแนกตามฐานข้อมูลที่สืบค้น คือ PubMed จำนวน 51 การศึกษา EMBASE จำนวน 113 การศึกษา และ Cochrane Library จำนวน 43 การศึกษา และจากการค้นหาเอกสารอ้างอิงเพิ่มเติมจำนวน 1 การศึกษา รวมเป็นงานวิจัยทั้งสิ้น 208 การศึกษา ถูกคัดออกเนื่องจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อไม่สอดคล้องกับคำถามงานวิจัย 174 การศึกษา ตีพิมพ์ซ้ำซ้อน 6 การศึกษา ทำการเปรียบเทียบยารักษาโรคจิตที่มีการปลดปล่อยยาในรูปแบบที่แตกต่างกัน 20 การศึกษา และเป็นการเปรียบเทียบผลทางเภสัชจลนศาสตร์โดยไม่มีรายงานผลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย 1 การศึกษา ดังนั้นจึงเหลืองานวิจัยที่ถูกคัดเข้าวิเคราะห์จำนวน 7 การศึกษา แสดงดังแผนภาพที่ 1

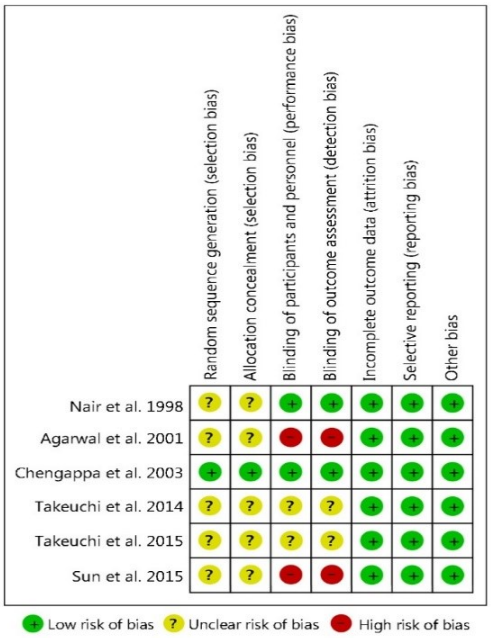
งานวิจัยที่ถูกคัดเข้าจำนวน 7 การศึกษา มีขนาดกลุ่มตัวอย่างรวมกันทั้งสิ้นจำนวน 2,224 คน แบ่งเป็นงานวิจัยแบบภาคตัดขวางจำนวน 1 การศึกษา เป็นงานวิจัยที่ศึกษา clozapine มีขนาดกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 984 คน และงานวิจัยแบบ RCT จำนวน 6 การศึกษา โดยมีหนึ่งการศึกษาที่ทำการศึกษายารักษาโรคจิต 2 ชนิด แบ่งเป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษา risperidone จำนวน 3 การศึกษา (N = 596)[16-18] และ quetiapine (N = 21)[19], perphenazine (N = 257)[20], olanzapine (N = 336)[18] และ asenapine (N = 30)[21] อย่างละ 1 การศึกษา มีระยะเวลาการติดตามผลการรักษาอยู่ระหว่าง 14 วัน ถึง 18 เดือน



แผนภาพที่ 1 ขั้นตอนการคัดเลือกงานวิจัย

การประเมินอคติงานวิจัย งานวิจัยของการศึกษาประเภท RCT จำนวน 6 การศึกษา พบว่ามี 2 การศึกษาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอคติจากการเลือกปฏิบัติที่แตกต่างกัน (performance bias) และอคติที่เกิดขึ้นในขั้นตอนการประเมินผล (detection bias) เนื่องจากทั้ง 2 การศึกษาไม่มีการปกปิดวิธีการดูแลรักษา ได้แก่ การศึกษาเปรียบเทียบ asenapine[21] ซึ่งมีรูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบเปิด (open-label trial) และการศึกษาเปรียบเทียบ risperidone[17] ที่มีรูปแบบของการให้สิ่งทดลองแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม คือให้ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองรับประทานยาวันละครั้งหลังอาหารเย็น ในขณะที่กลุ่มควบคุมรับประทานยาวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็นส่งผลให้ผู้เข้าร่วมงานวิจัย ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้ประเมินผลทราบว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยถูกสุ่มให้ได้รับยาในกลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม ส่วนอีก 2 การศึกษา[18,20] เป็นการศึกษาที่เป็นการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) จากการศึกษาอื่นเข้ามาทำการศึกษา จึงไม่มีการอธิบายรูปแบบของการให้สิ่งทดลอง ระบุเพียงแค่ว่าเป็นการศึกษาแบบปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (double blind) ผู้วิจัยจึงประเมินเป็นระดับ unclear risk of bias มีเพียง 2 การศึกษา[16,19] เท่านั้นที่มีการอธิบายชัดเจนว่าเป็นการศึกษาแบบปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (double blind) โดยใช้วิธี dummy method คือในกลุ่มที่ได้รับยาวันละครั้ง จะได้รับยาจริง 1 มื้อ ส่วนอีกมื้อจะได้รับเป็นยาหลอก (placebo) นอกจากนี้ยังพบว่ามี 5 การศึกษา[16,18-21] ที่ไม่ได้อธิบายเกี่ยวกับวิธีการสร้างลำดับของผู้เข้าร่วมการศึกษา (random sequence generation) และการปกปิดวิธีการแบ่งกลุ่มตัวอย่าง (allocation concealment) ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดอคติในการเลือกกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุมได้ (selection bias) ผู้วิจัยจึงประเมินเป็นระดับ unclear risk of bias แสดงดังแผนภาพที่ 2 และจากการประเมินอคติงานวิจัยของการศึกษาประเภทภาคตัดขวางจำนวน 1 การศึกษา[12] พบว่า ในหัวข้อการคัดเลือก (selection) การศึกษานี้ได้ 5 คะแนนจากคะแนนเต็ม 5 คะแนน เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาสามารถเป็นตัวแทนของกลุ่มประชากรเป้าหมายอย่างแท้จริงและมีโอกาสถูกเลือกอย่างเท่าเทียมกัน หัวข้อการเปรียบเทียบ (comparability) ได้ 0 คะแนนจากคะแนนเต็ม 2 คะแนน เนื่องจากพบว่าลักษณะ baseline characteristic ระหว่าง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลายหัวข้อร่วมกับไม่ได้มีการอธิบายเกี่ยวกับการควบคุมตัวแปรกวน และหัวข้อการวัดผลลัพธ์ (outcome) ได้ 1 คะแนนจากคะแนนเต็ม 3 คะแนน เนื่องจากไม่มีคำอธิบายว่าการประเมินผลลัพธ์นั้นเป็นการประเมินแบบเป็นอิสระต่อกัน เป็นการเชื่อมโยงข้อมูลจากหลายแหล่งข้อมูล หรือเป็นการรายงานด้วยตนเอง แสดงดังตารางที่ 1

ด้านประสิทธิภาพ พบว่าการรับประทาน risperidone, quetiapine, perphenazine และ clozapine แบบวันละครั้งเปรียบเทียบกับวันละสองครั้งไม่มีความแตกต่างกันของผลลัพธ์ทางด้านประสิทธิภาพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ต่างจากการศึกษาของ asenapine ที่พบว่าการรับประทานยาวันละครั้งมีประสิทธิภาพในการลดระดับคะแนน Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันละสองครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) และมีอัตราการยอมรับในการใช้ยาที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันละสองครั้ง



แผนภาพที่ 2 อคติที่พบในการศึกษาประเภท RCT

ตารางที่ 1 อคติที่พบในการศึกษาประเภท cross-sectional study

ประเด็นการประเมินคุณภาพ	Takeuchi H, et al.[12]
selection (maximum***)**	
1. representativeness of the sample (*)	*
2. justified sample size (*)	*
3. non-respondents (*)	*
4. ascertainment of the exposure (risk factor) (**)	**
comparability (maximum)**	
1. the subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. confounding factors are controlled. (**)	-
outcome (maximum*)**	
1. assessment of the outcome (**)	-
2. statistical test (*)	*

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) และการศึกษาของ olanzapine พบว่าการรับประทานยาวันละครั้งมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการกำเริบของโรคจิตเภทจนต้องกลับมารักษาตัวในโรงพยาบาลได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันละสองครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .016$) แสดงดังตารางที่ 2

ด้านความปลอดภัย พบว่าการรับประทาน asenapine, olanzapine และ risperidone วันละครั้งเกิดอาการไม่พึงประสงค์บางชนิดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้รับยา asenapine วันละครั้งมีอาการง่วงนอนตอนกลางวันต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันละสองครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean ± SD = 1.1 ± 0.1 vs 1.3 ± 0.2, $p < .05$) นอกจากนั้นยังพบว่าอาการง่วงนอนตอนกลางวันในกลุ่มที่ได้รับยา asenapine วันละสองครั้งรบกวนคุณภาพชีวิตประจำวันจนไม่สามารถทนอาการข้างเคียงดังกล่าวได้ และถอนตัวจากการศึกษาเป็นจำนวน 3 ราย ในขณะที่ quetiapine, perphenazine และ clozapine รับประทานแบบวันละครั้งเทียบกับวันละสองครั้งไม่มีความแตกต่างกันของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน olanzapine พบว่าการให้ยาวันละครั้งมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันละสองครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลายด้าน ได้แก่ อาการง่วงนอน (36.1% vs 47.9%, $p = .036$) อาการหน้ามืดจากภาวะความดันต่ำ (16.0% vs 26.3%, $p = .023$) และคะแนน Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) ซึ่งใช้ในการประเมินอาการกระวนกระวาย ไม่หยุดนิ่ง (akathisia) ($p = .015$) และ 1 การศึกษาจาก 3 การศึกษาที่ได้รับ risperidone วันละครั้งส่งผลให้เกิดอาการวิตกกังวลน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันละสองครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .015$)

วิจารณ์

งานวิจัยนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบฉบับแรกที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้ยารักษาโรคจิตวันละครั้งและวันละหลายครั้งในผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยการศึกษาจำนวน 5 จาก 7 การศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ยารักษาโรคจิตแบบวันละครั้งกับวันละหลายครั้งไม่มีความแตกต่างกันในด้านประสิทธิภาพ และ 4 จาก 7 การศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันด้านความปลอดภัย ส่วนการศึกษาที่แสดงให้เห็นความแตกต่างของประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยารักษาโรคจิตแบบวันละครั้งกับวันละหลายครั้ง คือการศึกษาของ asenapine ที่พบว่า การใช้ยาวันละครั้งมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดีกว่าการใช้ยาวันละสองครั้ง อาจเนื่องมาจาก asenapine

ตารางที่ 2 ลักษณะของงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า[11,15-20]

การศึกษา, ปี	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	N	การให้สิ่งทดลอง		การวัดผลลัพธ์	ผลการศึกษา
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม		
Nair NP, et al., 1998[15]	RCT	ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภทเรื้อรังหรือกึ่งเรื้อรังตามเกณฑ์ของ DSM-III ซึ่งมาด้วยการกำเริบของโรคเฉียบพลัน (PANSS > 80) อายุระหว่าง 18 - 65 ปี	211	Risperidone 8 mg once daily (8 mg/day)	Risperidone 4 mg twice daily (8 mg/day)	PANSS, BPRS, CGI-S, CGI-C, อาการไม่พึงประสงค์ เช่น ESRS	ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มของค่า total PANSS (p = .42), BPRS (p = .70), CGI-S (p > .05), CGI-C (p > .05), ESRS cluster (p > .05) และอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ยกเว้น anxiety โดยพบว่าในกลุ่ม once daily เกิดอาการ anxiety น้อยกว่ากลุ่ม twice daily อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = .015)
Agarwal V, et al., 2001[16]	RCT	ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภท	44	Risperidone 4 - 8 mg/day once daily	Risperidone 4 - 8 mg/day twice daily	PANSS, CGI, อาการไม่พึงประสงค์ เช่น DOTES	ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มของค่า PANSS, CGI และอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ
Chengap-pa KN, et al., 2003[18]	RCT	ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภทหรือ โรคจิตอารมณ์ ตามเกณฑ์ของ DSM-IV อายุระหว่าง 18 - 65 ปี	21	Quetiapine 400 - 600 mg/day once daily	Quetiapine 400 - 600 mg/day twice daily	PANSS, CGI, HDRS, GAF, อาการไม่พึงประสงค์ เช่น AIMS, BARS, SAS	ไม่พบความระหว่างกลุ่มของค่า PANSS, CGI, HDRS, GAF และอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ
Takeuchi H, et al., 2014[19]	RCT	ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภทตามเกณฑ์ของ DSM-IV อายุระหว่าง 18 - 65 ปี	257	Perphenazine 8 - 32 mg/day once daily	Perphenazine 8 - 32 mg/day twice daily	discontinuation rate, time to discontinuation, PANSS, CGI-S, CDSS, DAI-10, อาการไม่พึงประสงค์ เช่น AIMS, BARS, SAS	ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มของค่า discontinuation rates, time to discontinuation, PANSS (p = .34), CGI-S (p = 0.92), CDSS (p =.42), DAI-10 (p = .34) และ อาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ
Takeuchi H, et al., 2016[11]	cross sectional	ผู้ป่วยในและนอกที่รักษาที่ CAMH และได้ยา clozapine ในเดือนตุลาคม 2558	676	Clozapine once daily	Clozapine twice daily	prescribed pattern	prescribed once daily 75.1%
		ผู้ป่วยนอกที่รักษาที่ ZHH และได้ยา clozapine ในเดือนกันยายน 2558	308			prescribed pattern, BPRS	prescribed once daily 74.4%, ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มของค่า BPRS positive symptom remission (p = 1.00)

การศึกษา, ปี	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	N	การให้สิ่งทดลอง		การวัดผลลัพธ์	ผลการศึกษา
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม		
Takeuchi H, et al., 2015[17]	RCT	ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภทตามเกณฑ์ของ DSM-IV อายุระหว่าง 18 - 65 ปี	341	Risperidone 1.5 - 6.0 mg/day once daily	Risperidone 1.5 - 6.0 mg/day twice daily	discontinuation rate, time to discontinua-tion, PANSS, CGI-S, CDSS, DAI-10, QLS, อาการไม่พึงประสงค์ เช่น AIMS, BARS, SAS	ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มของค่า discontinuation rate, time to discontinuation, PANSS (p = .377), CGI-S (p =.912), CDSS (p = .337), DAI-10 (p = .273), QLS (p = .328), AIMS (p = .617), BARS (p = .425), SAS (p = .896) และอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ
		ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภทตามเกณฑ์ของ DSM-IV อายุระหว่าง 18 - 65 ปี	336	Olanzapine 7.5 - 30 mg/day once daily	Olanzapine 7.5 – 30 mg/day twice daily		ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มของค่า discontinuation rate, time to discontinuation, PANSS (p = .947), CGI-S (p = .913), CDSS (p =.297), DAI-10 (p = .767), QLS (p = .954), AIMS (p = .384) และ SAS (p = .780) ยกเว้น อาการไม่พึงประสงค์บางอย่างที่พบในกลุ่ม once-daily ต่ำกว่า ได้แก่ sleepiness (p = .036), orthostatic faintness (p = .023), BARS (p = .015) และ rate of hospitalization for exacerbation of schizophrenia (p = .016)
Sun X, et al., 2015[20]	RCT	ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภทหรือ โรคจิตอารมณ์ ซึ่งมาด้วยการกำเริบของโรคเฉียบพลัน อายุระหว่าง 20 - 61 ปี	30	Asenapine 10 mg once daily (10 mg/day)	Asenapine 5 mg twice daily (10 mg/day)	overall acceptance by Likert scale, BPRS, อาการไม่พึงประสงค์	overall acceptance ในกลุ่มที่ได้รับยาวันละครั้งดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันละสองครั้ง (p < .05), BPRS ในกลุ่มที่ได้รับยาวันละครั้งลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันละสองครั้ง (p < .05) และอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น daytime sleepiness ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบ once-daily เกิดน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < .05)

AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale, BARS = Barnes Akathisia Scale, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, CDSS = Calgary Depression. Scale for Schizophrenia, CGI-C = Clinical Global Impression - Change Scores, CGI-S = Clinical Global Impression - Severity Scores, DOTES = Dosage Record Treatment Emergent Symptom Scale, DAI-10 = Drug Attitude Inventory, DSM = The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ESRS = Extrapyramidal Symptom Rating Scale, GAF = Global Assessment of function, HDRS = Hamilton Depression Rating Scale, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RCT = randomized controlled trial, SAS = Simpson Angus Neurological Rating Scale, QLS = The Quality of Life Scal

มีค่าครึ่งชีวิตของยาในกระแสเลือดที่ค่อนข้างนาน (24 ชั่วโมง)[21] จึงสามารถให้ยาวันละครั้งได้และทำให้ผู้ป่วยยอมรับการใช้ยาที่ดีกว่า อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวยังมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ เป็นการศึกษาขนาดเล็ก (n = 30) เป็นการศึกษาแบบเปิด (open-label trial) และมีระยะเวลาการศึกษาเพียง 2 สัปดาห์ ในขณะที่การศึกษาของ olanzapine พบว่า การใช้ยาวันละครั้งและวันละสองครั้งมีอัตราการหยุดยาจากทุกสาเหตุไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่ได้รับ olanzapine วันละสองครั้งเกิดอาการไม่พึงประสงค์และมีอัตราการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากอาการกำเริบมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาวันละครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับคำแนะนำตามเอกสารกำกับยาที่ระบุให้ใช้ olanzapine วันละครั้งเนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดที่นาน[22] ในขณะที่ยารักษาโรคจิตชนิดอื่น ๆ ในการศึกษาที่ถึงแม้ว่าจะมีค่าครึ่งชีวิตของยาในกระแสเลือดสั้นและมีคำแนะนำในทางทฤษฎีให้ใช้ยาแบบวันละหลายครั้ง กลับพบว่าการใช้ยาวันละครั้งเทียบกับการใช้ยาวันละสองครั้งมีประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่างกัน อาจเนื่องมาจากทฤษฎีที่พบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาในสมอง (brain half-life) และฤทธิ์ในการยับยั้งตัวรับโดปามีน (D2 receptor) ในสมองอาจมีค่ายาวนานกว่าค่าครึ่งชีวิตของยาในกระแสเลือด ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Takano และคณะ[23] ซึ่งพบว่าในการให้ risperidone 4 mg เมื่อเวลาผ่านไป 40 ชั่วโมง ระดับ risperidone และ active metabolite (9-hydroxy risperidone) มีระดับยาในกระแสเลือดที่ต่ำมาก ในขณะที่ฤทธิ์ในการจับกับตัวรับโดปามีนซึ่งเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ยังอยู่ในระดับที่ให้ผลการรักษา ดังนั้น ในการกำหนดความถี่ในการบริหารยาอาจพิจารณาจากคุณสมบัติของยาทั้งค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดและระยะเวลาที่ยายังสามารถจับกับตัวรับโดปามีนในระดับที่ให้ผลการรักษา (time-course D2 occupancy)

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษาที่นำมาทบทวนส่วนใหญ่ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภทที่มีอาการค่อนข้างคงที่[12,17-20] ดังนั้น หากจะนำการบริหารยาแบบวันละครั้งไปปรับใช้ทางคลินิก ควรเลือกใช้เฉพาะในผู้ป่วยนอกที่มีอาการคงที่แล้ว หรือนำไปปรับใช้กับผู้ป่วยนอกที่ขาดความร่วมมือในการรักษาด้วยยาเนื่องจากการรับประทานยาวันละหลายครั้ง โดยมีจุดประสงค์เพื่อช่วยเพิ่มความสะดวกและความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย แต่หากเป็นผู้ป่วยที่มีอาการของโรคกำเริบเฉียบพลันหรือเป็นผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ควรบริหารยาตามคำแนะนำตามเอกสารกำกับยาของยาแต่ละชนิด เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มากเพียงพอ

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ ได้แก่ ระเบียบวิธีวิจัยและผลลัพธ์ของแต่ละการศึกษาที่คัดเข้าค่อนข้างแตกต่างกันจึงไม่สามารถนำมาผลลัพธ์ดังกล่าวมาวิเคราะห์ด้วยวิธีวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ได้ ส่งผลให้การนำมาประยุกต์ใช้ค่อนข้างจำกัด นอกจากนี้ บางการศึกษาที่คัดเลือกเข้ามายังมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาที่ค่อนข้างน้อย หรือเป็นการศึกษาที่เป็นการวิเคราะห์กลุ่มย่อย จึงอาจทำให้มีอำนาจทางสถิติ (statistical power) ไม่เพียงพอ และเนื่องจากงานวิจัยในหัวข้อดังกล่าวมีจำนวนค่อนข้างน้อย ผู้วิจัยจึงนำการศึกษาเรื่องดังกล่าวมาทั้งหมด โดยไม่กำหนดระยะเวลาตีพิมพ์ในเกณฑ์การคัดเข้า ส่งผลให้บางการศึกษาที่ถูกคัดเข้าค่อนข้างเก่า ข้อเสนอแนะ คือควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในประเด็นนี้โดยมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างเพียงพอ มีระเบียบวิธีวิจัยที่มีมาตรฐาน เพื่อให้มีข้อมูลเพียงพอในการทบทวนวรรณกรรมในอนาคต

สรุป

ผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการค่อนข้างคงที่ การให้ยารักษาโรคจิตวันละครั้งมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ไม่แตกต่างหรืออาจสูงกว่าการให้ยาวันละหลายครั้ง จึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางรายที่มีปัญหาด้านความไม่ร่วมมือในการใช้ยา จากความไม่สะดวกที่ต้องรับประทานยาวันละหลายครั้ง อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยจิตเภทที่มีการกำเริบเฉียบพลัน หรือมีอาการค่อนข้างรุนแรงยังควรได้รับการบริหารยาตามคำแนะนำที่กำหนดของยาแต่ละชนิด

เอกสารอ้างอิง

1. มันฑนา กิตติพีรชล, ปัทมา ศิริเวช, บุรินทร์ สุรอรุณสัมฤทธิ์, วีร์ เมฆวิลัย. คู่มือการดูแลผู้ป่วยโรคจิตเภท สำหรับโรงพยาบาลในเขตสุขภาพ (ฉบับแพทย์) [Handbook of care for people with schizophrenia for hospitals in health districts (doctor's version)]. กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข; 2560.
2. Barkhof E, Meijer CJ, de Sonneville LM, Linszen DH, de Haan L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia-a review of the past decade. Eur Psychiatry. 2012 Jan;27(1):9-18. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.02.005.
3. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
4. Phan SV. Medication adherence in patients with schizophrenia. Int J Psychiatry Med. 2016;51(2):211-9. doi:10.1177/0091217416636601.
5. ปทานนท์ ขวัญสนิท, มานิต ศรีสุรภานนท์. ตัววัดทางระบาดวิทยาเพื่อคำนวณภาระโรคจิตเภทในประเทศไทย [The parameters for calculating the burden of schizophrenia in Thailand]. วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย. 2561;26(1):50-62.
6. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005;353(12):1209-23. doi:10.1056/NEJMoa051688.
7. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. J Clin Psychiatry. 2003;64(11):1308-15. doi:10.4088/jcp.v64n1105.
8. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. Ther Adv Psychopharmacol. 2013;3(4):200-18. doi:10.1177/2045125312474019.
9. Sooksompong S, Udomittipong D, Losatiankij P. Factors associated with relapse in first episode psychosis. J Psychiatr Assoc Thailand. 2016;61(4):331-40.
10. Medic G, Higashi K, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, Kahn RS. Dosing frequency and adherence in chronic psychiatric disease: systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:119-31. doi:10.2147/NDT.S39303.
11. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Valenstein M. Dosing frequency and adherence to antipsychotic medications. Psychiatr Serv. 2008;59(10):1207-10. doi:10.1176/ps.2008.59.10.1207.
12. Takeuchi H, Powell V, Geisler S, DeSanti M, Fervaha G, Agid O, et al. Clozapine administration in clinical practice: once-daily versus divided dosing. Acta Psychiatr Scand. 2016;134(3):234-40. doi:10.1111/acps.12593.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
14. Higgins JP, Altman DG, Sterne JA. Assessing risk of bias in included studies. In Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.2.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2017. pp. 8.1-8.73. [cited 2020 Sep 1]. Available from: https://training.cochrane.org/sites/training.cochrane.org/files/public/uploads/resources/Handbook5_1/Chapter_8_Handbook_5_2_8.pdf
15. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. Newcastle-Ottawa quality assessment scale (adapted for cross sectional studies) [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. 2000. [cited 2020 Sep 1]. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article/file?type=-supplementary&id=info:doi/10.1371/journal.pone.0147601.s001

16. Nair NP. Therapeutic equivalence of risperidone given once daily and twice daily in patients with schizophrenia. The Risperidone Study Group. J Clin Psychopharmacol. 1998;18(2):103-10. doi:10.1097/00004714-199804000-00002.
17. Agarwal V, Chadda RK. Once daily risperidone in treatment of schizophrenia. Indian J Psychiatry. 2001;43(1):32-5. PMID:21407835.
18. Takeuchi H, Fervaha G, Lee J, Agid O, Remington G. Effectiveness of different dosing regimens of risperidone and olanzapine in schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25(3):295-302.
19. Chengappa KN, Parepally H, Brar JS, Mullen J, Shilling A, Goldstein JM. A random-assignment, double-blind, clinical trial of once- vs twice-daily administration of quetiapine fumarate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a pilot study. Can J Psychiatry. 2003;48(3):187-94. doi:10.1177/070674370304800307.
20. Takeuchi H, Fervaha G, Uchida H, Suzuki T, Bies RR, Grönte D, et al. Impact of once- versus twice-daily perphenazine dosing on clinical outcomes: an analysis of the CATIE data. J Clin Psychiatry. 2014;75(5):506-11. doi:10.4088/JCP.13m08695.
21. Sun X, Hamer R, McEvoy J. Asenapine once daily versus twice daily: impact on patient acceptance in a randomized, open-label, 14-day clinical trial. J Clin Psychiatry. 2015;76(7):992-3. doi:10.4088/JCP.14l09206.
22. Zyprexa (Olanzapine) Label [Internet]. Indianapolis (USA): Eli Lilly and Company; 2009. [cited 2020 Sep 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020592s062021086s040021253s048lbl.pdf
23. Takano A, Suhara T, Ikoma Y, Yasuno F, Maeda J, Ichimiya T, et al. Estimation of the time-course of dopamine D2 receptor occupancy in living human brain from plasma pharmacokinetics of antipsychotics. Int J Neuropsychopharmacol. 2004;7(1):19-26. doi:10.1017/S1461145703003912.