

นิพนธ์ต้นฉบับ

การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวในผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับ risperidone ร่วมกับ topiramate

วันรับ : 18 กันยายน 2567

วันแก้ไข : 1 มกราคม 2568

วันตอบรับ : 2 มกราคม 2568

จินตนา ปรัชญาสันติ, ภ.ม.¹, พรยุพา เตียังพัฒนวงษ์, ภ.ม.²,

พัฒนพัฒน์ พรหมแผ้ว, ภ.ม.¹, ชมภูษ สุคนธาวารี, ภ.ม.¹

สถาบันราชานุกูล กรมสุขภาพจิต กรุงเทพฯ¹,

สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา กรมสุขภาพจิต กรุงเทพฯ²

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับ risperidone ร่วมกับ topiramate และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวเมื่อได้รับยาดังกล่าวร่วมกัน

วิธีการ : การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยจิตเวชที่มารับบริการ ณ สถาบันราชานุกูล ระหว่างปี พ.ศ. 2564 - 2566 ที่ได้รับ risperidone อย่างต่อเนื่องก่อนได้รับ topiramate ครั้งแรกจากปัญหาน้ำหนักเพิ่ม เปรียบเทียบน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลงไป ระหว่างเริ่มได้รับ topiramate ครั้งแรกและหลังได้รับต่อเนื่อง 6 เดือนด้วยสถิติ paired t-test ค้นหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวด้วย chi-square test และ Pearson's correlation

ผล : กลุ่มตัวอย่าง 41 คน อายุเฉลี่ย 18.3 ± 8.6 ปี เป็นชายร้อยละ 85.4 ได้รับการวินิจฉัยเป็นออทิซึมตึกสเปกตรัม ร้อยละ 61.0 น้ำหนักตัวเฉลี่ยก่อนเริ่มได้รับ topiramate และหลังได้รับ 6 เดือนเท่ากับ 70.99 ± 27.29 กก. และ 70.55 ± 26.66 กก. ตามลำดับ เฉลี่ยลดลง 0.44 ± 3.69 กก. ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการลดลงของน้ำหนักตัวอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ช่วงอายุและขนาด topiramate ที่เพิ่มขึ้น ทั้งขณะเริ่มต้นและที่ระยะเวลา 6 เดือน พบผลข้างเคียง 1 อุบัติการณ์ ได้แก่ พฤติกรรมก้าวร้าว

สรุป : การใช้ topiramate มีแนวโน้มช่วยชะลอการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่ได้รับ risperidone ในระยะเวลา 6 เดือน และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง

คำสำคัญ : โทไพราเมท, น้ำหนักตัว, ผู้ป่วยจิตเวช, ริสเพอริโดน

ติดต่อผู้นิพนธ์ : จินตนา ปรัชญาสันติ; e-mail: jintanapooh@gmail.com

Original article

Changes in body weight among psychiatric patients treated with risperidone combined with topiramate

Received : 18 September 2024

Revised : 1 January 2025

Accepted : 2 January 2025

Jintana Prachayasunti, M.Pharm.¹, Pornyupa Tiangphattanawong, M.Pharm.²,

Phannaphat Phanphaew, M.Pharm.¹, Chompoonuch Sukontavaree, M.Pharm.¹

Rajanukul Institute, Department of Mental Health, Bangkok¹,

Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry, Department of Mental Health, Bangkok²

Abstract

Objective: To evaluate the changes in body weight among patients treated with a combination of risperidone and topiramate, and to identify factors associated with weight change during the course of treatment.

Methods: A retrospective study was conducted at Rajanukul Institute, Thailand, between 2021 and 2023. Participants included psychiatric patients who had been on continuous risperidone treatment prior to the addition of topiramate, prescribed to address excessive weight gain. Body weight measurements taken before and six months after initiating topiramate were compared using paired t-tests. Potential factors influencing weight change were analyzed using chi-square tests and Pearson's correlation.

Results: Forty-one participants met the inclusion and exclusion criteria, of whom 85.4% were male with a mean age of 18.3 ± 8.6 years. The majority (61%) were diagnosed with autism spectrum disorder. The mean body weights before and six months after starting topiramate were 70.99 ± 27.29 kg and 70.55 ± 26.66 kg, respectively. On average, participants experienced a non-significant reduction in body weight of 0.44 ± 3.69 kg. Older age and increasing topiramate dosage, both at initiation and at six months follow-up, were significantly associated with weight reduction. One participant experienced a non-serious side effect (induced aggression) during the study period.

Conclusion: Topiramate may help reduce or mitigate weight gain in patients receiving risperidone over a six-month period, with no incidence of serious adverse effects.

Keywords: body weight, psychiatric patient, risperidone, topiramate

Corresponding author: Jintana Prachayasunti; e-mail: jintanapooh@gmail.com

ความรู้เดิม : การศึกษาต่างประเทศพบว่า risperidone เพิ่มความเสี่ยงของภาวะน้ำหนักเพิ่มและภาวะ metabolic syndrome ขณะที่ topiramate อาจลดหรือชะลอการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวผู้ป่วยจิตเวช

ความรู้ใหม่ : ในผู้ป่วยจิตเวชไทยที่ได้รับ risperidone ต่อเนื่องแต่ยังมีปัญหาด้านการควบคุมพฤติกรรมและเกิดปัญหาน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว การได้รับ topiramate ร่วมด้วยแม้ไม่ได้ส่งผลให้น้ำหนักลดลงอย่างมีนัยสำคัญแต่อาจช่วยชะลอการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวได้

ประโยชน์ที่จะนำไปใช้ : แนวทางการป้องกันจัดการภาวะน้ำหนักเกินในผู้ป่วยจิตเวชที่จำเป็นต้องได้รับ risperidone ต่อเนื่อง

บทนำ

ภาวะน้ำหนักเกินเป็นประเด็นทางสาธารณสุขที่พบได้มากทั่วโลก องค์การอนามัยโลกรายงานว่าในปี พ.ศ. 2565 มีเด็กและวัยรุ่นอายุ 5 - 19 ปีมากกว่า 390 ล้านคนมีน้ำหนักเกิน และมีผู้ป่วยโรคอ้วนทั่วโลกกว่า 160 ล้านคนในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบว่า ประเทศมาเลเซียมีประชากรผู้ใหญ่ที่มีดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) มากกว่า 25 ร้อยละ 44.2 ขณะที่ประเทศไทยมีประชากรผู้ใหญ่ที่มี BMI มากกว่า 25 ร้อยละ 32.21 ในบริบทจิตเวชพบความชุกของภาวะ metabolic syndrome (MetS) ซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะน้ำหนักตัวเพิ่ม (weight gain) ในผู้ป่วยจิตเวชมากกว่าร้อยละ 32.5¹ ขณะที่ในประเทศไทย การทบทวนวรรณกรรมของ Udomratn² พบความชุกของ MetS ในกลุ่มผู้ป่วยจิตเวช ร้อยละ 15.4 - 23.9 โดยพบในผู้ที่ได้รับยาโรคจิตรุ่นที่ 1 (first-generation antipsychotics: FGAs) ร้อยละ 9.4 - 27.1 และในผู้ที่ได้รับยาโรคจิตรุ่นที่ 2 (second-generation antipsychotics: SGAs) ร้อยละ 20.0 - 20.3 การศึกษาในผู้ป่วยเด็กออทิสติกสเปกตรัม (autism spectrum disorder: ASD) อายุ 2 - 18 ปี พบความชุกของภาวะน้ำหนักเกินร้อยละ 19.4 และโรคอ้วนร้อยละ 25.2³ ปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะน้ำหนักเกินในผู้ป่วยจิตเวช เช่น พฤติกรรมการกิน การทำกิจวัตรประจำวัน การออกกำลังกาย และการได้รับยาโรคจิต โดยเฉพาะยาในกลุ่ม SGAs⁴ การศึกษาของ Dayabandara และคณะ⁵

พบว่า ยารักษาโรคจิตกลุ่มที่มีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นระดับมาก ได้แก่ clozapine และ olanzapine กลุ่มที่มีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นระดับปานกลาง ได้แก่ chlorpromazine, quetiapine, risperidone และ paliperidone และกลุ่มที่มีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ได้แก่ aripiprazole, amisulpride, asenapine, haloperidol, ziprasidone และ lurasidone

Risperidone เป็นยาในกลุ่ม SGAs ที่ใช้รักษากลุ่มอาการโรคจิตและควบคุมพฤติกรรมผิดปกติในผู้ป่วย ASD เช่น อาการก้าวร้าว หงุดหงิด ขาดสมาธิ อยู่ไม่นิ่ง และพฤติกรรมซ้ำ ๆ⁶⁻⁸ อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ risperidone ที่พบบ่อย เช่น ความอยากอาหารมากขึ้น ง่วงซึม มึนงง คัดจมูก คลื่นไส้ อาเจียน และนอนไม่หลับ^{7,8} และนอกจากนี้ risperidone ยังก่อให้เกิดภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงของ MetS และอาจส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการรักษาด้วยยาโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก รวมถึงความวิตกกังวลของผู้ปกครอง

Risperidone ส่งผลต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วยผ่านกลไก 2 แบบ ได้แก่ การยับยั้งตัวรับของสารสื่อประสาท serotonin ชนิด 2C (5-HT_{2C} receptor)^{9,10} ซึ่งในภาวะปกติการกระตุ้น 5-HT_{2C} receptor ทำให้เกิดการส่งสัญญาณประสาทต่อไปยัง neuropeptide ต่าง ๆ ที่ทำหน้าที่ควบคุมการกินอาหาร (food intake) และสมดุลพลังงาน (energy balance) บริเวณสมองส่วน hypothalamus ผ่าน ventromedial hypothalamus (VMH) หรือศูนย์อิ่ม (satiety center) จึงทำให้ความอึ้มลดลงและความหิวเพิ่มขึ้น^{10,11} กลไกที่ 2 คือ การยับยั้ง histamine 1 (H1) receptor ทำให้สัญญาณ adenosine monophosphate-activated protein kinase-carnitine palmitoyl transferase 1 (AMPK-CPT1) ของสมองส่วน hypothalamus บริเวณ arcuate nucleus (ARC), paraventricular nucleus (PVN) และ VMH ซึ่งเป็นศูนย์ควบคุมความอึ้มทำงานลดลง ส่งผลให้มีความอยากอาหารและน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น¹²

การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยเด็ก ASD พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ risperidone มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{8,13}

โดยน้ำหนักตัวเด็กเพิ่มมากที่สุดในช่วง 3 - 6 เดือนแรกของการใช้ยา¹⁴⁻¹⁸ เช่นเดียวกับการศึกษาในเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางสติปัญญา¹⁶ การศึกษาของ Vanwong และคณะ¹⁹ พบว่า การเพิ่มน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเด็กมีความสัมพันธ์กับขนาด risperidone และระยะเวลาที่ได้รับ risperidone ที่ได้รับ โดยเฉพาะปริมาณ 2 มก./วันขึ้นไปและระยะเวลาที่ได้รับการรักษานานกว่า 2 ปี

ปัจจุบันแนวทางการจัดการภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มมีทั้งการจัดการโดยไม่ใช้ยาและการจัดการโดยใช้ยา¹ การจัดการโดยไม่ใช้ยา เช่น การให้ความรู้ผู้ป่วยและญาติ ด้านโภชนาการ การออกกำลังกาย และการตั้งเป้าหมายในการควบคุมน้ำหนักร่วมกัน การจัดการโดยใช้ยาที่มีบทบาทในการลดหรือควบคุมน้ำหนัก เช่น metformin, aripiprazole, topiramate, atomoxetine, reboxetine, sibutramine, zonisamide, amantadine และยาในกลุ่ม H2 receptor antagonists หนึ่งในยาที่มีการนำมาใช้เพื่อการรักษาภาวะทางจิตเวชและมีผลต่อการลดน้ำหนักตัวร่วมด้วยคือ topiramate ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม mood stabilizer ที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคลมชัก (epilepsy) ไมเกรน (migraine) อารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) และ ASD การศึกษาในปัจจุบันพบว่า topiramate อาจมีผลต่อยีนที่ควบคุมการสร้าง neuropeptide Y (NPY) ซึ่ง NPY มีบทบาทในศูนย์ความหิวและพบการลดลงของระดับ leptin ในผู้ใช้ topiramate ซึ่งบ่งชี้ถึงการสะสมไขมันที่ลดลง²⁰ สอดคล้องกับการศึกษาทางคลินิกที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ topiramate มีน้ำหนักตัวลดลง^{21,22} แม้เมื่อเปรียบเทียบกับเทียบกับยาหลอก²³ นอกจากนี้ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า topiramate ช่วยป้องกันหรือลดการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักของผู้ที่ได้รับยา กลุ่ม SGAs²⁴ อย่างไรก็ตาม การทดลองแบบมีกลุ่มควบคุมในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก ASD ที่ได้รับ topiramate ร่วมกับ risperidone และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ risperidone ไม่พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีน้ำหนักเฉลี่ยแตกต่างกันทั้งก่อนทดลองและระยะติดตามผล 8 สัปดาห์²⁵

เห็นได้ว่าผลของ topiramate ต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยารักษาโรคจิต โดยเฉพาะ risperidone ซึ่งเป็น SGAs ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทย ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน ซึ่งอาจ

เกิดจากความแตกต่างของกลุ่มประชากรที่ศึกษา เช่น อายุ อัตราการเจริญเติบโต และวินิจัยโรค อีกทั้งปัจจุบันยังไม่พบการศึกษาในประเด็นดังกล่าวในประเทศไทย การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาน้ำหนักตัวในผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับ risperidone ระหว่างก่อนและหลังได้รับ topiramate และความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับ topiramate กับ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวในผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับ risperidone

วิธีการ

การศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ในแผนกผู้ป่วยนอก สถาบันราชานุกูล ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันราชานุกูล เลขการรับรองที่ COA No. 01/2567 วันที่รับรอง 25 มกราคม 2567

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยจิตเวชที่มารับบริการผู้ป่วยนอก ณ สถาบันราชานุกูล ที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากหลังได้รับยา risperidone การศึกษานี้เลือกกลุ่มตัวอย่างจากผู้ป่วยทุกคนที่เข้าตามเกณฑ์ โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกได้แก่ 1) ได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์ของ ICD-10 ว่าเป็นโรคทางจิตเวชทุกกลุ่มโรค 2) ได้รับ risperidone ติดต่อกันอย่างน้อย 12 เดือน 3) มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากในระยะเวลาสั้น หมายถึง การมีน้ำหนักตัวตามกราฟการเจริญเติบโตของเด็กอายุ 6 - 19 ปี เปลี่ยนไป 1 ระดับ หรือเข้าสู่สถานะเริ่มอ้วน หรือ อ้วน เมื่อเทียบกับประวัติการมาพบแพทย์เพื่อติดตามการรักษาครั้งล่าสุด และได้รับการพิจารณาว่าเป็นผลจากการใช้ risperidone 4) ได้รับ topiramate ร่วมในเวลาต่อมา ติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน 5) ได้รับ topiramate ครั้งแรกระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึง กันยายน พ.ศ. 2566 และ 6) มีข้อมูลน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ณ เวลาเริ่มต้น ก่อนได้รับยา topiramate และหลังได้รับ topiramate 6 เดือน เกณฑ์การคัดออกได้แก่ 1) ได้รับยาที่มีผลลดน้ำหนักตัว เช่น methylphenidate 2) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น eating disorders 3) มีอาการแพ้ยาหรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ topiramate จนต้องหยุดยาก่อนเวลา 6 เดือน และ 4) ไม่กินยาตามแพทย์สั่ง หรือไม่ร่วมมือในการรักษา หรือผลการประเมินโดยการสอบถามข้อมูลความร่วมมือ

ในการกินยาด้วยแบบวัด visual analog scale ซึ่งบันทึกและจัดเก็บในแบบเก็บข้อมูลการใช้ risperidone ที่เก็บโดยเภสัชกร มีค่าต่ำกว่าร้อยละ 80

คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรประมาณค่าเฉลี่ย²⁶ กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ .05 อ้างอิงค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (d) จากการเก็บข้อมูลนาร่อง ณ สถาบันราชานุกูลที่พบว่า การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักในตัวอย่าง 11 คนตามเกณฑ์คัดเข้าของการศึกษานี้มีผลต่างของน้ำหนักตัวระหว่างระยะที่เริ่มได้รับ topiramate ครั้งแรกกับระยะหลังจากได้รับยาต่อเนื่อง 6 เดือน เท่ากับ -0.245 กก. ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD) ของค่าเฉลี่ยผลต่างของน้ำหนักตัวเท่ากับ 2.28 จึงกำหนดค่า d ไม่เกิน 1 ใน 3 ของ SD คือ 0.76 จากนั้นนำมาคำนวณขนาดตัวอย่างตามสูตร ได้เท่ากับ 34 ราย

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 x (SD)^2}{d^2}$$

n = จำนวนขนาดตัวอย่าง

$Z_{\alpha/2}$ = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (α) ที่ .05 คือ 1.96

SD = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (มีค่า 2.28)

d = ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมให้เกิดขึ้นได้ (มีค่า 0.76)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมกลุ่มตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์คัดเข้าจากฐานข้อมูล hospital information systems (HIS) ของสถาบันฯ จากนั้นเก็บรวบรวมข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างแต่ละคนจาก HIS และเวชระเบียนโดยใช้แบบเก็บข้อมูล ประกอบด้วยตัวแปรสำคัญ ได้แก่ อายุ เพศ วินิจฉัยโรค วันที่เริ่มได้รับ risperidone ขนาดเริ่มต้น วันที่เริ่มได้รับ topiramate และขนาดเริ่มต้น ขนาด risperidone และ topiramate ที่ได้รับต่อเนื่องจนถึง 6 เดือน น้ำหนักตัว ความร่วมมือในการกินยา และอาการข้างเคียงที่พบหลังได้รับ topiramate

การวิเคราะห์ข้อมูล

หลังการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูล

พื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และ SD การตรวจสอบการกระจายตัวของน้ำหนักตัวกลุ่มตัวอย่างก่อนและหลังได้รับ topiramate 6 เดือนด้วยการสร้างกราฟ histogram เทียบกับโค้งมาตรฐาน พบว่าข้อมูลมีการกระจายตัวแบบปกติ (normal distribution) จึงเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัวก่อนและหลังได้รับ topiramate 6 เดือนด้วย paired t-test และวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวด้วย chi-square test และ Pearson's correlation โดยกำหนดนัยสำคัญที่ .05

ผล

กลุ่มตัวอย่าง 41 คน อายุเฉลี่ย 18.3 ± 8.6 ปี เป็นชายร้อยละ 85.4 อายุอยู่ในช่วง 11 – 20 ปีร้อยละ 51.2 และได้รับวินิจฉัย ASD ร้อยละ 61.0 แสดงดังตารางที่ 1 ปริมาณเฉลี่ยของ risperidone ในช่วงก่อนและหลังได้รับ topiramate 6 เดือนเท่ากับ 2.46 ± 1.55 มก./วัน และ 2.68 ± 1.77 มก./วัน ปริมาณเฉลี่ยของ topiramate ในช่วงเริ่มต้นและหลังได้รับ 6 เดือนเท่ากับ 32.93 ± 12.73 มก./วัน และ 44.21 ± 26.23 มก./วัน แสดงดังแผนภาพที่ 1

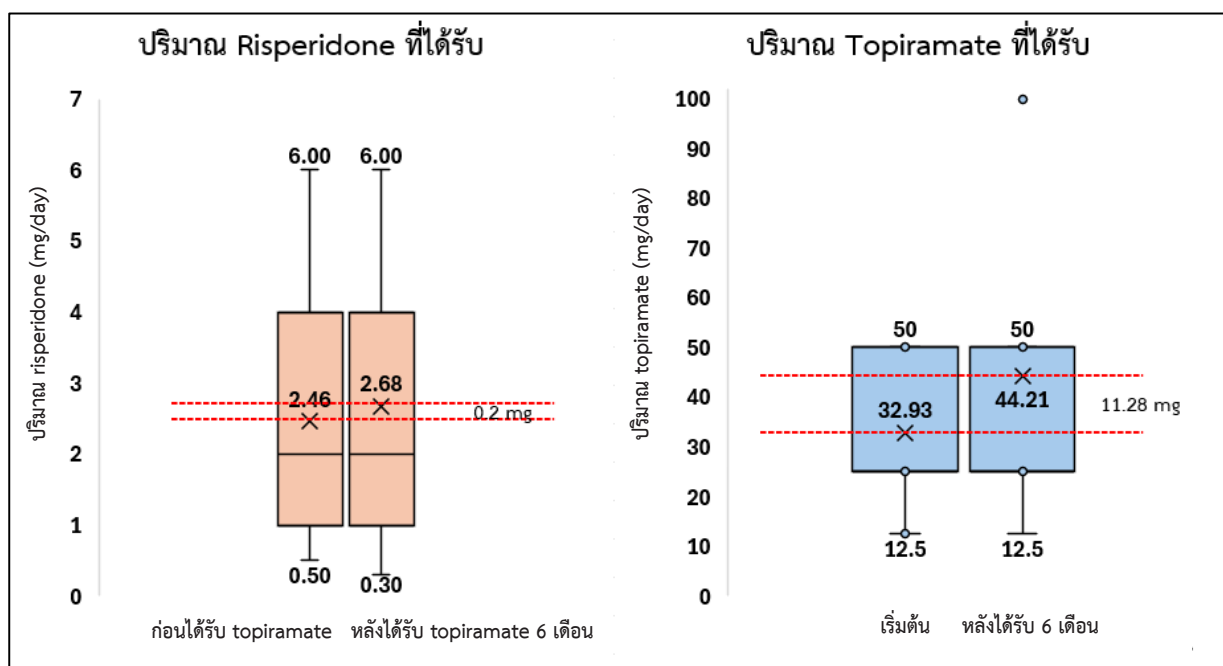
หลังได้รับ topiramate ต่อเนื่อง 6 เดือน ค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวของกลุ่มตัวอย่างลดลงจาก 70.99 ± 27.29 กก. เป็น 70.55 ± 26.66 กก. ลดลงเฉลี่ย 0.44 ± 3.69 กก. แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .451$) แสดงดังตารางที่ 2

เมื่อจำแนกตามการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวพบว่า หลังได้รับ topiramate เป็นเวลา 6 เดือนกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีน้ำหนักลดลงหรือคงที่ (ร้อยละ 58.5) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นกับกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงหรือคงที่พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้านเพศและการวินิจฉัยโรค แต่มีความแตกต่างด้านช่วงอายุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มอายุ 21 ปีขึ้นไปมีสัดส่วนของการมีน้ำหนักลดลงหรือคงที่มากกว่ากลุ่มอายุอื่น (ร้อยละ 85.7) ขณะที่กลุ่มอายุ 10 - 20 ปี มีสัดส่วนของการมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มอายุอื่น (ร้อยละ 52.4) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 4 แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว พบว่าปริมาณของ topiramate ทั้งเริ่มต้นและหลังได้รับ 6 เดือนมีความสัมพันธ์

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n = 41)

	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	35	85.4
หญิง	6	14.6
อายุ (ปี) $\bar{X} = 18.3$ ปี, SD = ± 8.6 ปี, min = 7 ปี, max = 47 ปี		
1 - 10 ปี	6	14.6
11 - 20 ปี	21	51.2
21 - 30 ปี	11	26.8
31 - 40 ปี	2	4.9
41 - 50 ปี	1	2.5
การวินิจฉัย		
Autism spectrum disorder (ASD)	25	61.0
Intellectual disability (ID)	14	34.2
Cerebral palsy (CP)	1	2.4
Schizophrenia	1	2.4



แผนภาพที่ 1 ปริมาณ risperidone และ topiramate ที่กลุ่มตัวอย่างได้รับ

เชิงเส้นแบบผกผันกับการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = -0.466$ และ $r = -0.321$ ตามลำดับ)

การติดตามผลข้างเคียงของการใช้ยา topiramate พบการบันทึกเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1 อุบัติการณ์ คือ การเกิดปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวและอารมณ์หงุดหงิดมากขึ้น คิดเป็นร้อยละ 2.4 ของกลุ่มตัวอย่าง

วิจารณ์

หลังได้รับ topiramate เป็นระยะเวลา 6 เดือน กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ risperidone มีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 0.44 ± 3.69 กก. ใกล้เคียงกับการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก ASD ของ Rezaei และคณะ²⁵ ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับ topiramate ร่วมกับ risperidone มีน้ำหนักที่ระยะติดตามผล 8 สัปดาห์

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวของกลุ่มตัวอย่าง (n = 41)

	ก่อนได้รับ topiramate	หลังได้รับ topiramate 6 เดือน	การเปลี่ยนแปลง	p-value ^a
น้ำหนักตัวผู้ป่วย				
ค่าเฉลี่ย (กก. ± SD)	70.99 ± 27.29	70.55 ± 26.66	-0.44 ± 3.69	.451
ค่าต่ำสุด (กก.)	23.50	23.30		
ค่าสูงสุด (กก.)	139.0	137.0		
ร้อยละน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลง*				
ค่าเฉลี่ย			-0.24 ± 5.75	
ค่าต่ำสุด			-14.75	
ค่าสูงสุด			12.86	

* ร้อยละน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลง = [(น้ำหนักตัวหลังได้รับ topiramate 6 เดือน - น้ำหนักตัวก่อนได้รับ topiramate) / (น้ำหนักตัวก่อนได้รับ topiramate)] * 100

^a paired t-test

ตารางที่ 3 การมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นและการมีน้ำหนักลดลงหรือคงที่ จำแนกตามลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n = 41)

	น้ำหนักเพิ่มขึ้น จำนวน (ร้อยละ)	น้ำหนักลดลงหรือคงที่ จำนวน (ร้อยละ)	p-value ^a
เพศ			.662
ชาย	15 (42.9)	20 (57.1)	
หญิง	2 (33.3)	4 (66.7)	
ช่วงอายุ			.032
1 - 10 ปี	4 (33.3)	2 (66.7)	
11 - 20 ปี	11 (52.4)	10 (47.6)	
21 ปีขึ้นไป	2 (14.3)	12 (85.7)	
การวินิจฉัย			.359
Autism spectrum disorder (ASD)	12 (48.0)	13 (52.0)	
Intellectual disability (ID)	5 (35.7)	9 (64.3)	
อื่น ๆ	0 (0.00)	2 (100)	
รวม	17 (41.5)	24 (58.5)	

^a paired t-test

ตารางที่ 4 สหสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลง (n = 41)

	ค่าเฉลี่ย (มก./วัน)	SD	R	p-value
Risperidone ก่อนได้รับ topiramate	2.46	1.55	-0.058	0.718
Risperidone หลังได้รับ topiramate 6 เดือน	2.68	1.77	0.065	0.684
Risperidone ที่เปลี่ยนแปลงไป	0.20	1.06	0.197	0.217
Topiramate ที่ได้รับครั้งแรก	32.93	12.73	-0.466	0.002
Topiramate ที่ได้รับหลัง 6 เดือน	44.21	26.23	-0.321	0.041
Topiramate ที่เปลี่ยนแปลงไป	11.28	18.50	-0.134	0.404

^a Pearson's correlation, SD = standard deviation

ลดลงเฉลี่ย 0.43 กก. และการวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Costa และคณะ²⁷ ที่พบว่า topiramate มีประสิทธิภาพอย่างมีนัยสำคัญในการลดน้ำหนักที่เกี่ยวข้องกับการใช้ SGAs โดยมีความแตกต่างของน้ำหนักที่ลดลงเฉลี่ย 2.80 กก. อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีน้ำหนักลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ อาจเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างได้รับ topiramate ขณะที่น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นไปมากแล้ว จึงทำให้การลดน้ำหนักอาจต้องใช้เวลานานกว่า 6 เดือน ต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้บางแห่งที่ให้ topiramate ร่วมกับ risperidone ตั้งแต่เริ่มแรก อีกทั้งยังมีปัจจัยกวนที่อาจมีผลต่อน้ำหนัก เช่น อาหาร การใช้ชีวิต การออกกำลังกาย และ พันธุกรรม ซึ่งไม่ได้สำรวจในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตาม การที่กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ (ร้อยละ 58.5) มีน้ำหนักลดลงหรือคงที่ อาจช่วยบ่งชี้ว่าการได้รับ topiramate อาจมีผลชะลอการเพิ่มน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่ใช้ risperidone ต่อไปได้

ปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ ได้แก่ อายุและปริมาณ topiramate ที่ได้รับ โดยกลุ่มช่วงอายุ 21 ปีขึ้นไป มีสัดส่วนการมีน้ำหนักลดลงหรือคงที่มากกว่ากลุ่มอายุไม่เกิน 20 ปี สอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Kramer และคณะ²³ ที่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มผู้ใหญ่อายุมากกว่า 40 ปี ที่ได้รับยา topiramate เป็นเวลา 6 เดือนมีน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก อาจเนื่องจากกลุ่มเด็กหรือวัยรุ่นยังคงมีการเจริญเติบโตต่อเนื่อง ซึ่งรวมถึงการมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น จึงพบสัดส่วนน้ำหนักคงที่หรือลดลงได้น้อยกว่า ขณะที่ช่วงอายุ 21 ปีขึ้นไปมีอัตราการเจริญเติบโตลดลงแล้ว จึงมีแนวโน้มน้ำหนักคงที่หรือลดลงที่ได้มากกว่า

ขนาดของ topiramate ในช่วงเริ่มต้นและที่ระยะเวลา 6 เดือนที่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นแบบผกผันกับผลต่อน้ำหนักตัวของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้บ่งชี้ว่าการปรับเพิ่มขนาด topiramate อาจช่วยลดหรือชะลอการเพิ่มน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่ได้รับ risperidone ต่อเนื่องได้ อย่างไรก็ตาม อีกทางเลือกหนึ่งของการลดน้ำหนักตัวผู้ป่วยคือการลดขนาด risperidone ลง แต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปการลดขนาดยาที่เหมาะสม มีเพียงการศึกษาของ Lindsay และคณะ²⁸ ที่ติดตามการเปลี่ยนแปลงด้านน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเด็กหลังจากหยุด risperidone ต่อเนื่องเป็นเวลา

12 - 24 เดือน พบว่าผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้น้ำหนักตัวลดลงถึงจุดที่ไม่แตกต่างจากก่อนเริ่มการได้รับได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวมีข้อจำกัดจากขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ค่อนข้างเล็ก (14 คน) อีกทั้งการให้ risperidone ยังคงมีความจำเป็นตามแนวทางการรักษาอาการโรคจิตและการควบคุมพฤติกรรมก้าวร้าวในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นยากลุ่ม SGAs ที่ผู้ป่วยทุกคนสามารถเข้าถึงได้ ทำให้การหยุดใช้ risperidone อาจปฏิบัติจริงได้ยาก การเลือกใช้ topiramate จึงเป็นทางเลือกที่เหมาะสมกรณีผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับ risperidone แต่ยังมีปัญหาน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นร่วมกับพฤติกรรมก้าวร้าวที่ยังควบคุมไม่ได้ เพื่อชะลอการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมพฤติกรรมของผู้ป่วย²⁵

การศึกษานี้พบว่า มีตัวอย่าง 1 คนที่ได้รับ topiramate ร่วมกับ risperidone ต่อเนื่องในช่วงเวลา 6 เดือนมีพฤติกรรมก้าวร้าวมากขึ้น สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Steinhoff และคณะ²⁹ ที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์ของ topiramate เมื่อได้รับต่อเนื่องมากกว่า 12 เดือน ได้แก่ อาการหงุดหงิดงาวยร้อยละ 3.1 อาการโกรธร้อยละ 0.2 และอาการก้าวร้าวร้อยละ 0.5 ทั้งนี้ ตัวอย่างที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้รับการลดขนาด topiramate ลงและสามารถใช้ยาต่อเนื่องครบ 6 เดือนได้

ปัจจุบันการศึกษากการเปลี่ยนแปลงด้านน้ำหนักตัวของผู้ป่วยจากการใช้ risperidone ร่วมกับ topiramate ยังมีจำนวนไม่มาก ผลการศึกษานี้สามารถใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการวางแผนแนวทางการจัดการภาวะน้ำหนักเกินในผู้ป่วยจิตเวชที่จำเป็นต้องได้รับ risperidone ทั้งนี้ ควรควบคู่ไปกับการจัดการโดยไม่ใช้ยา เช่น การควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย ข้อจำกัดที่สำคัญในการศึกษานี้ ได้แก่ เป็นการศึกษาย้อนหลังซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความสมบูรณ์และความสม่ำเสมอของชุดข้อมูล เช่น การบันทึกน้ำหนักตัว ความร่วมมือในการกินยา รวมถึงอาการข้างเคียงระหว่างได้รับยา และยังมีข้อจำกัดด้านการขาดการควบคุมปัจจัยกวน เช่น พฤติกรรมการกินอาหารและการออกกำลังกาย ซึ่งอาจมีผลต่อน้ำหนักตัวของกลุ่มตัวอย่าง นอกเหนือจากการได้รับ topiramate นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลกลุ่มเปรียบเทียบที่ไม่ได้รับ topiramate

ผลต่อการลดหรือชะลอการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวจึงยังไม่ชัดเจนในทางสถิติ การศึกษาต่อไปจึงควรพิจารณาเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่าง เพิ่มกลุ่มควบคุม เพิ่มระยะเวลาในการศึกษา ใช้วิธีการศึกษาไปข้างหน้า และควบคุมปัจจัยกวนเพื่อยืนยันถึงประสิทธิผลของ topiramate ในการจัดการปัญหาน้ำหนักเกินของผู้ป่วยจิตเวชไทย

สรุป

ผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับ risperidone และต่อมา มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นมากและได้รับ topiramate ร่วมด้วย เมื่อติดตามผลที่ระยะ 6 เดือน มีน้ำหนักตัวเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยลดลง 0.44 กก. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ได้แก่ อายุและปริมาณ topiramate ที่ได้รับ ทั้งขณะเริ่มต้นและที่ระยะ 6 เดือน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการสถาบันราชานุกูลที่สนับสนุนและอำนวยความสะดวกในการดำเนินการวิจัย ขอขอบคุณ พญ.ศุภรัตน์ เอกอัศวิน แพทย์ผู้ทรงคุณวุฒิ สถาบันราชานุกูล และอาจารย์จรรุวรรณ มั่นมี นักวิชาการสาธารณสุข โรงพยาบาลราชวิถี ที่ให้คำปรึกษาด้านวิชาการ

การมีส่วนร่วมของผู้นิพนธ์

จินตนา ปรัชญาสันติ : ออกแบบการวิจัย เก็บรวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูล เขียนบทความ ; พรียุพา เตียงพัฒนวงษ์ : วิเคราะห์ข้อมูล เขียนบทความ ; พัฒนพัฒน์ พรธณแผ้ว : เก็บรวบรวมข้อมูล ; ชมกฤษ สุคนธาวรี : เก็บรวบรวมข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2011 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [cited 2024 Dec 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241502283>
2. Udomratn P. Metabolic syndrome in psychiatric patients treated with antipsychotic drugs in Thailand. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2010;8(2):79-83.
3. Rongbudsri S, Patjanasoonorn N, Maneeganondh S. Nutritional status by weight for height and body mass index in children and adolescents with autism. Journal of the Psychiatric Association of Thailand. 2016;61(3):181-90. (in Thai)
4. Dhaliwal KK, Orsso CE, Richard C, Haqq AM, Zwaigenbaum L. Risk factors for unhealthy weight gain and obesity among children with autism spectrum disorder. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3285. doi:10.3390/ijms20133285.
5. Dayabandara M, Hanwella 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;13:2231-41. doi:10.2147/NDT.S113099.
6. Guzman f. Risperidone indications: FDA approved and off label uses [Internet]. Sheridan, WY: psychopharmacology institute; 2016 [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/risperidone-indications-fda-approved-and-off-label-uses-2124>
7. Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC, Curatolo P. Pharmacotherapy of autism spectrum disorders. Brain Dev. 2013;35(2):119-27. doi:10.1016/j.braindev.2012.03.015.
8. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. N Engl J Med. 2002;347(5):314-21. doi:10.1056/NEJMoa013171.
9. Wan XQ, Zeng F, Huang XF, Yang HQ, Wang L, Shi YC, et al. Risperidone stimulates food intake and induces body weight gain via the hypothalamic arcuate nucleus 5-HT2c receptor-NPY pathway. CNS Neurosci Ther. 2020;26(5):558-66. doi:10.1111/cns.13281.
10. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, Woods SW, Srihari VH, Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. Early Interv Psychiatry. 2016;10(3):193-202. doi:10.1111/eip.12251.
11. Canitano R. Clinical experience with Topiramate to counteract neuroleptic induced weight gain in

- 10 individuals with autistic spectrum disorders. *Brain Dev.* 2005;27(3):228-32. doi:10.1016/j.braindev.2004.06.006.
12. He M, Deng C, Huang XF. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs.* 2013;27(6):423-34. doi:10.1007/s40263-013-0062-1.
13. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics.* 2004;114(5):e634-41. doi:10.1542/peds.2003-0264-F.
14. Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL, De Smedt G, Van Dongen S, Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(1):64-72. doi:10.1097/01.chi.0000145805.24274.09.
15. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martinez-Garcia O, Ramirez-Bonilla ML, Alvarez-Jimenez M, Pelayo-Teran JM, et al. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophr Res.* 2008;99(1-3):13-22. doi:10.1016/j.schres.2007.10.022.
16. Mano-Sousa BJ, Pedrosa AM, Alves BC, Galduróz JCF, Belo VS, Chaves VE, et al. Effects of risperidone in autistic children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2021;19(4):538-52. doi:10.2174/1570159X18666200529151741.
17. Qiu Y, Dong Y, Sun W, Li G, Mei JL, Zhao Y, et al. Metabolic biomarkers of risperidone-induced weight gain in drug-naïve patients with schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2023;14:1144873. doi:10.3389/fpsy.2023.1144873.
18. Prachayasunti J, Phanphaew P, Phoasavasdi C, Puengyod A, Sanlung S, Bunsawonsung P. Effectiveness and adverse drug reactions between generic and original Risperidone solution in patients with autism spectrum disorder. *Journal of Mental Health of Thailand.* 2021;29(2):137-48. (in Thai)
19. Vanwong N, Medhasi S, Pongchaidecha M, Ngamsamut N, Puangpetch A, Chamnanphon M, et al. Pharmacogenetics and clinical risk factors for Risperidone related weight gain in Thai autistic spectrum disorder patients. *Thai Journal of Pharmacology.* 2014;36(1):13-24.
20. Wajid I, Vega A, Thornhill K, Jenkins J, Merriman C, Chandler D, et al. Topiramate (Topamax): evolving role in weight reduction management: a narrative review. *Life (Basel).* 2023;13(9):1845. doi:10.3390/life13091845.
21. Shapiro M, Reid A, Olsen B, Taasan M, McNamara J, Nguyen M. Topiramate, Zonisamide, and weight loss in children and adolescents prescribed psychiatric medications: a medical record review. *Int J Psychiatry Med.* 2016;51(1):56-68. doi:10.1177/0091217415621266.
22. Kirov G, Tredget J. Add-on topiramate reduces weight in overweight patients with affective disorders: a clinical case series. *BMC Psychiatry.* 2005;5:19. doi:10.1186/1471-244X-5-19.
23. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2011;12(5):e338-47. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00846.x.
24. Mahmood S, Booker I, Huang J, Coleman CI. Effect of topiramate on weight gain in patients receiving atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(1):90-4. doi:10.1097/JCP.0b013e31827cb2b7.
25. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh SA, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(7):1269-72. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.07.005.

26. Daniel WW. Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences. 6th ed. New York: John Wiley & Sons; 1995.
27. Costa GPA, Moraes VRY, Assunção BR, Burns N, Laique S, Sengupta S, et al. Efficacy of topiramate in reducing second-generation antipsychotic-associated weight gain among children: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(6):2292-304. doi:10.1111/dom.15543.
28. Lindsay RL, Leone S, Aman MG. Discontinuation of risperidone and reversibility of weight gain in children with disruptive behavior disorders. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43(5):437-44. doi:10.1177/000992280404300504.
29. Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, Laloyaux C, Moseley BD, Ricchetti-Masterson K, et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: a systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021;118:107939. doi:10.1016/j.yebeh.2021.107939.