



นิพนธ์ต้นฉบับ

ความชุกและรูปแบบการสั่งยารักษาโรคจิต ในผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษา

กิติริฐ เนตรแก้ว*, จิตติมา สงวนวิชัยกุล**

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความชุกและรูปแบบการสั่งยารักษาโรคจิตของผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษาที่รับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา

วัสดุและวิธีการ : เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลแบบสำรวจภาคตัดขวางจากเวชระเบียน รวมทั้งจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและญาติของผู้ป่วย ที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา ตั้งแต่วันที่ 15 พ.ย. 2558 – 15 พ.ค. 2559 ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภท (F20.0 – F20.9) โดยประเมินผู้ป่วยที่เข้ากับโรคจิตเภทที่ติดต่อการรักษาเพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลประวัติการรักษา รวมทั้งประเมินความรุนแรงด้วยเครื่องมือแบบประเมิน Brief psychiatric rating scale (BPRS) และแบบประเมิน Clinical global impression (CGI) ส่วนการประเมินระดับความสามารถในการทำหน้าที่ของผู้ป่วยใช้แบบประเมิน Personal and Social Performance Scale, Thai Version (Thai-PSP) แล้วนำข้อมูลแสดงผลทางสถิติ โดยใช้การแจกแจงความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผล : กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยจิตเภทจำนวน 524 คน โดยเป็นผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษาจำนวน 51 คน (ร้อยละ 9.7) ในผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษา เป็นเพศชาย 23 คน (ร้อยละ 45.1) เพศหญิง 28 คน (ร้อยละ 54.9) ประเมินความรุนแรงด้วย BPRS ค่าเฉลี่ย 53.57 คะแนน (SD = 8.06) ประเมินความรุนแรงด้วย CGI-S เป็น markedly ill 45 คน (ร้อยละ 88.2) อายุเริ่มป่วยเฉลี่ยของผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษา 26.69 ปี (SD = 6.60) รูปแบบการสั่งยารักษาโรคจิตของผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษาใช้ยา 1 ชนิด จำนวน 35 คน (ร้อยละ 68.7) โดยใช้ยา clozapine 24 คน (ขนาดยา clozapine เฉลี่ย 322.92 ± 119.54 mg/day) และกลุ่มใช้ยามากกว่า 1 ชนิด จำนวน 16 คน (ร้อยละ 31.3) การใช้ยานิโคต long acting 25 คน (ร้อยละ 49.1) การรักษาด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy – ECT) 19 คน (ร้อยละ 37.2) โดยเป็นช่วง acute 17 คน และเป็น maintenance 2 คน

สรุป : ข้อมูลความชุกและรูปแบบการสั่งยารักษาโรคจิตของผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษาจากงานวิจัยจะเป็นประโยชน์ในการใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

คำสำคัญ : ความชุก, จิตเภทที่ติดต่อการรักษา, รูปแบบการสั่งยารักษาโรคจิต

*จิตแพทย์ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์
**จิตแพทย์ สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา



PREVALENCE AND ANTIPSYCHOTIC DRUG PRESCRIPTION FOR TREATMENT RESISTANT SCHIZOPHRENIA

Kitirat Netrkaew, Thitima Sanguanvichaikul***

Abstract

Objective : Study performed to assess prevalence and antipsychotic drug prescription for treatment resistant schizophrenia inpatient at Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry.

Material and method : The descriptive cross-sectional study obtained data from medical records and interview of patient that admission at Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry between 15 November 2015 and 15 May 2016. Patients must have the diagnosis of schizophrenia (ICD-10 coding of F20.0 – F20.9) and evaluate for criteria of treatment resistant schizophrenia. Drug prescription were collected and severity of illness using BPRS and CGI-S, personal function using Personal and social performance scale, Thai Version (Thai-PSP). Percentage, prevalence, mean, standard deviations were used as statistical analysis.

Results : From all of the 524 patients, the 51 patients (9.7%) meet for criteria of treatment resistant schizophrenia. Of these, the 23 patients (45.1%) were male and 28 patients (54.9%) were female. The mean of BPRS was 53.57 ± 8.06 . Most results of CGI-S were marked ill (88.2%). The mean of age onset 26.69 ± 6.60 year. Of all antipsychotics prescribed, 35 patients (68.7%) were in group that used 1 antipsychotic. Of these group, clozapine was the most antipsychotic prescribed (47.1%). The mean dose of clozapine in these group was 322.92 ± 119.54 mg/day. Another group were prescribed >1 antipsychotics (16 patients, 31.3%). The 25 patients (49.1%) were treated with long acting antipsychotic. The 19 patients (37.2%) were treated with electroconvulsive therapy (acute-ECT 17 patients, maintenance-ECT 2 patients).

Conclusion : About data of prevalence and antipsychotic drug prescription for treatment resistant schizophrenia, these are basic information for planning of management in treatment resistant schizophrenia.

Keywords : antipsychotic drug prescription, prevalence, treatment resistant schizophrenia

*Psychiatrist, Chiangrai Prachanukroh Hospital

**Psychiatrist, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

บทนำ

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นโรคทางจิตเวชที่มีความรุนแรงและมีการดำเนินโรคเรื้อรัง ผู้ป่วยจิตเภทมีอาการผิดปกติทางความคิด อารมณ์ การรับรู้ มีพฤติกรรมแปลกประหลาด แตกต่างจากคนทั่วไปในสังคม¹ เช่น ผู้ป่วยพูดคนเดียว ยิ้มคนเดียว การดูแลสุขอนามัยตนเองลดลง การเคลื่อนไหวผิดปกติ พฤติกรรมค้างอยู่ในท่าใดท่าหนึ่งนานๆ (catatonic motor behavior) เป็นต้น ซึ่งเมื่อการเจ็บป่วยเป็นเรื้อรังจะมีผลต่อการทำหน้าที่ในด้านต่างๆ ทั้งด้านการดำรงชีวิต การประกอบอาชีพและการอยู่ในสังคม จากข้อมูลความชุกผู้ป่วยด้วยโรคจิตเภทในประเทศไทยโดยกรมสุขภาพจิต ปี พ.ศ. 2554 พบว่าเป็นร้อยละ 0.8

การรักษาโรคจิตเภทมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากเมื่อมีการค้นพบยารักษาโรคจิตตัวแรกคือ chlorpromazine ในปี พ.ศ. 2493 มีผลช่วยลดอัตราการพักรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยจิตเภท ลดอาการทางจิตของผู้ป่วย และช่วยให้ผู้ป่วยกลับเข้าสู่สังคมได้มากขึ้น² อันทำให้เกิดการพัฒนาการรักษาโรคจิตมากขึ้น จากยารักษาโรคจิตรุ่นแรก (first generation antipsychotic) มาถึงยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง (second generation antipsychotic) เพื่อช่วยเสริมประสิทธิภาพในการควบคุมอาการทางจิตและลดผลข้างเคียงที่เกิดจากยาในกลุ่มแรก

เมื่อติดตามผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยารักษาโรคจิต จะมีกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาน้อยหรือไม่ตอบสนอง ทำให้มีการศึกษาและพบว่า หนึ่งในห้าถึง หนึ่งในสาม ของผู้ป่วยจิตเภทที่เข้ากับจิตเภทที่ดื้อต่อการรักษา (Treatment

Resistant Schizophrenia – TRS)³⁻⁵ และมีการพัฒนากำหนดหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัย รวมทั้งแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว⁶ ตั้งแต่การให้ยารักษาโรคจิตตัวเดียว การใช้ยารักษาโรคจิตสองตัวหรือมากกว่านั้น การใช้ยาควบคุมอารมณ์ร่วมกับการให้ยารักษาโรคจิต และการรักษาด้วยไฟฟ้า รวมทั้งการทำจิตบำบัด แต่การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงเป็นปัญหาเนื่องจากมักจะมียะเวลาการนอนรักษาแบบผู้ป่วยในนานขึ้น และมีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูงกว่าการรักษาในโรคจิตเภทโดยรวม

สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยาเป็นสถาบันที่ให้การรักษาและฟื้นฟูผู้ป่วยจิตเวช มีข้อมูลการรักษาในแผนกผู้ป่วยในของสถาบันด้วยโรคจิตเภทในช่วง 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2557 เป็นจำนวน 1,768 คน โดยเฉลี่ยประมาณ 147 คน/เดือน เนื่องจากเป็นสถาบันหลักแห่งหนึ่งในการดูแลผู้ป่วยจิตเวชมาเป็นระยะเวลานาน ทำให้มีความหลากหลายของผู้ป่วยและมีกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าได้กับจิตเภทที่ดื้อต่อการรักษา ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนในแง่ของความชุก

ข้อมูลพื้นฐานของความชุกและรูปแบบของการให้ยารักษาโรคจิตในผู้ป่วยจิตเภทที่ดื้อต่อการรักษา มีประโยชน์เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการวางแผนต่อไปในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาความชุกของผู้ป่วยจิตเภทที่ดื้อต่อการรักษาของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา รวมทั้งรูปแบบการให้ยารักษาโรคจิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลแบบสำรวจภาคตัดขวาง (cross-sectional descriptive study)

กลุ่มประชากรที่ศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าวิจัย (Inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยาตั้งแต่วันที่ 15 พฤศจิกายน 2558 ถึง 15 พฤษภาคม 2559 ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภท (ICD-10 : F20.0 – F20.9)

เกณฑ์การคัดออกวิจัย (Exclusion criteria) ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไป
 - ผู้ป่วยที่ไม่ทราบชื่อหรือประวัติส่วนตัวมาก่อน
 - ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการสื่อสาร เช่น หูหนวกเป็นใบ้ ไม่สามารถสื่อสารด้วยภาษาไทยได้
2. ข้อมูลการวินิจฉัย⁷
 - ผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้สารเสพติด ยกเว้น ไซสุรา และสุบับหรี
 - ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะบกพร่องทางสติปัญญา
 - ผู้ป่วยที่มีโรคทางสมองและระบบประสาท เช่น สมองขาดเจ็บรุนแรง ลมชัก โรคหลอดเลือดสมองตีบหรือหลอดเลือดสมองแตก หรือโรคร่วมทางกายที่รุนแรงจนกระทั่งมีผลต่อการให้ข้อมูล

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากข้อมูลงานวิจัย³⁻⁵ พบว่าความชุกของผู้ป่วยจิตเภทที่ต้องการรักษาเป็น 20 - 33%

ของผู้ป่วยจิตเภททั้งหมด จึงใช้สูตรคำนวณขนาดประชากร คือ

$$n = \frac{Z^2_{\alpha/2} P(1-P)}{e^2}$$

ดังนั้น ผู้วิจัยจะต้องมีกลุ่มผู้ป่วยจิตเภทอย่างน้อย 290 คน

เกณฑ์ของจิตเภทที่ต้องต่อการรักษา มีดังนี้ (ดัดแปลงจาก modified criteria⁸)

1. มีการเปลี่ยนชนิดยารักษาโรคจิต ≥ 2 ชนิด
2. โดยได้รับยารักษาโรคจิตในขนาด therapeutic dose⁹ เป็นระยะเวลาที่ได้ยาต่อเนื่อง ≥ 6 สัปดาห์ (ของยาแต่ละชนิด)
3. อาการทางจิตยังไม่มีดีขึ้น ประเมินจากคะแนนรวม Brief psychiatric rating scale (BPRS) > 45 (จาก 18 หัวข้อ) โดยที่ในหัวข้อ positive symptom ได้แก่ auditory hallucination, suspiciousness, unusual thought content และ conceptual disorganization ได้คะแนน > 4 อย่างน้อย 2 ข้อ (จาก 4 หัวข้อนี้)
4. มีการประเมินความสามารถในการทำหน้าที่ส่วนบุคคลและทางสังคม (Personal and Social Performance Scale, Thai Version, Thai-PSP) ได้คะแนนรวม < 60
5. โดยการเปลี่ยนชนิดของยาจะต้องไม่เกิดจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (non-compliance) และไม่เกิดจากผลข้างเคียงของการใช้ยา (adverse effect)

การเก็บข้อมูลบันทึกในแบบบันทึกข้อมูล

โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและ/หรือญาติ ตามแบบบันทึกข้อมูล มีการประเมินอาการตาม แบบประเมิน

ตารางที่ 1 Clinical dosing equivalencies and dosing recommendations of oral antipsychotics คัดแปลงจากงานวิจัยของ David M. Gardner⁹ (เพื่ออ้างอิง therapeutic dose ของการใช้ยา antipsychotic)

Drug	Equivalency ratio versus chlorpromazine (mg/day)	Recommended dosing (mg/day)
Aripiprazole	20	15 - 30
Chlorpromazine	1	300 - 600
Clozapine	1.5	200 - 500
Flupenthixol	60	5 - 12
Fluphenazine	50	5 - 15
Haloperidol	60	5 - 10
Olanzapine	30	10 - 20
Paliperidone	66.7	6 - 9
Perphenazine	20	12 - 24
Pimozide	75	4 - 6
Quetiapine	0.8	400 - 800
Risperidone	100	4 - 6
Thioridazine	1.2	200 - 500
Trifluoperazine	30	10 - 20
Ziprazidone	3.75	120 - 160

Brief psychiatric rating scale (BPRS)¹⁰ แบบประเมิน Clinical global impression (CGI)¹¹ และแบบประเมินความสามารถในการทำหน้าที่ส่วนบุคคลและทางสังคม (Personal and Social Performance Scale, Thai Version, Thai-PSP)¹²

โดยการประเมินเพื่อบันทึกข้อมูลประเมินภายใน 96 ชั่วโมงหลังรับผู้ป่วยไว้ในสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา โดยผู้วิจัยเป็นผู้ประเมินอาการตามแบบประเมินและลงบันทึกข้อมูลด้วยตนเองทั้งหมด

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย โดยผู้วิจัยออกแบบบันทึกข้อมูล เพื่อเก็บข้อมูลจาก

เวชระเบียนและการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ประกอบด้วยข้อมูล 2 ส่วนคือ

1.1 ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ สถานภาพ การศึกษา อาชีพ สิทธิการรักษา ที่อยู่อาศัย พฤติกรรมการสูบบุหรี่และการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

1.2 ประวัติการรักษา

2. แบบประเมิน ประกอบด้วย

2.1 แบบประเมิน Brief psychiatric rating scale (BPRS)¹⁰

เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของอาการทางจิตของผู้ป่วยจิตเภท โดยประเมินจากการสังเกตและการสัมภาษณ์ผู้ป่วย มีทั้งหมด 18 หัวข้อ

การให้คะแนน (rating key) แบ่งความรุนแรงเป็น 7 ขั้น คือ 1 = ไม่มีอาการ 2 = มีเล็กน้อยเป็นบางครั้ง 3 = มีอาการเล็กน้อย 4 = อาการปานกลาง 5 = อาการค่อนข้างรุนแรง 6 = อาการรุนแรง 7 = อาการรุนแรงมาก

2.2 แบบประเมิน Clinical global impression (CGI)¹¹

เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของอาการทางจิตของผู้ป่วยจิตเภท โดยประเมินจากการสังเกตและการสัมภาษณ์ผู้ป่วย และมีการให้คะแนนตามระดับโดยที่ ไม่พบอาการผิดปกติ ให้ 1 คะแนน และมีอาการผิดปกติทางจิตรุนแรงมาก มีผลต่อการใช้ชีวิตประจำวันมาก จนกระทั่งอาจมีความจำเป็นต้องพักรักษาในโรงพยาบาล ให้ 7 คะแนน

2.3 Personal and Social Performance Scale, Thai Version (Thai-PSP)¹²

เป็นการประเมินโดยให้คะแนนเกี่ยวกับระดับความสามารถในการทำหน้าที่ของผู้ป่วยในระยะ 1 เดือนที่ผ่านมา หรือตั้งแต่พบกันครั้งสุดท้ายก่อนหน้า มีอยู่ 4 ด้านดังนี้

1) กิจกรรมทางสังคมที่เป็นประโยชน์รวมถึงการงาน, การเรียน, การทำงานบ้าน

2) ความสัมพันธ์กับคนอื่นและคนในสังคม

3) การดูแลอนามัยส่วนตัว

4) พฤติกรรมรบกวนผู้อื่นหรือก้าวร้าว

ผลการประเมินความสามารถ

จะแบ่งเป็น 6 หัวข้อคือ ไม่มีปัญหา มีบ้างเล็กน้อย มีพอปรากฏ มีอย่างชัดเจน มีรุนแรง มีรุนแรงมาก หลังจากประเมินความสามารถแต่ละด้านลงในหัวข้อต่างๆที่กำหนดไว้แล้ว จะนำมาให้คะแนนตามเกณฑ์ โดยมีคะแนนตั้งแต่ 1 - 100 คะแนน

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ บรรยายลักษณะกลุ่มตัวอย่าง เป็นความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผล

ข้อมูลทั่วไปกลุ่มผู้ป่วยจิตเภทที่เข้าเกณฑ์ต่อการรักษา

จากตารางที่ 2 จากผู้ป่วยที่รักษาแบบผู้ป่วยใน ของ สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา ตั้งแต่วันที่ 15 พฤศจิกายน 2558 – 15 พฤษภาคม 2559 เป็นจำนวน 1,028 คน เป็นเพศชาย 585 คน เพศหญิง 443 คน จากตารางแสดงกลุ่มผู้ป่วยจิตเภทที่ต่อการรักษามีจำนวน 51 คน (ร้อยละ 9.7) เป็นเพศชาย 23 คน (ร้อยละ 45.1) เป็นเพศหญิง 28 คน (ร้อยละ 54.9) สถานภาพส่วนใหญ่คือโสด จำนวน 45 คน (ร้อยละ 88.2) ระดับการศึกษาส่วนใหญ่อยู่ในระดับมัธยมศึกษา (รวมทั้ง ปวช.) จำนวน 22 คน (ร้อยละ 43.1) และผู้ป่วยทั้งหมด 51 คน ไม่มีงานประจำ ในเรื่องพฤติกรรมกรสูบบุหรี่พบว่าไม่มีผู้ไม่สูบบุหรี่จำนวน 29 คน (ร้อยละ 56.9) และเคยใช้บุหรี่จำนวน 4 คน (ร้อยละ 7.8) ส่วนที่ยังใช้บุหรี่อยู่จำนวน 18 คน (ร้อยละ 35.3) ในเรื่องการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ มีผู้ไม่ใช้สุราจำนวน 37 คน (ร้อยละ 72.5) และผู้เคยใช้สุรา

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปกลุ่มผู้ป่วยจิตเภทที่เข้าเกณฑ์คัดต่อการรักษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (คน)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	23	45.1
หญิง	28	54.9
อายุ (ปี)		
21 - 30	4	7.8
31 - 40	10	19.6
41 - 50	17	33.3
51 - 63	20	39.2
สถานภาพ		
คู่	1	2.0
โสด	45	88.2
หย่า	5	9.8
การศึกษา		
ประถมศึกษา	14	27.5
มัธยมศึกษาหรือเทียบเท่า (รวมทั้ง ปวช.)	22	43.1
อนุปริญญาหรือ ปวส.	1	2.0
ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	14	27.5
สิทธิการรักษา		
ชำระเงินเอง	21	41.2
บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า 30 บาท	26	51.0
ข้าราชการ/ต้นสังกัด	1	2.0
สังคมสงเคราะห์	3	5.9
ที่อยู่อาศัย		
อาศัยกับญาติพี่น้อง	45	88.2
บ้านกึ่งวิถี	1	2.0
อื่น ๆ	5	9.8
การสูบบุหรี่และดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์		
บุหรี่		
ไม่เคยใช้	29	56.9
เคยใช้แต่หยุดแล้ว	4	7.8
ปัจจุบันยังใช้อยู่	18	35.3
สุรา		
ไม่เคยใช้	37	72.5
เคยใช้แต่หยุดแล้ว	10	19.6
ปัจจุบันยังใช้อยู่	4	7.8

สุราจำนวน 10 คน (ร้อยละ 19.6) ส่วนที่ยังใช้สุรายู่จำนวน 4 คน (ร้อยละ 7.8) ปริมาณการบริโภค น้อยสุดเป็น 2.9 pack year และมากที่สุดเป็น 40.0 pack year ค่าเฉลี่ยเป็น 12.7 pack year (SD = 10.8) ส่วนปริมาณการใช้สุรา น้อยสุดเป็น 1.0 standard drink และมากที่สุดเป็น 4.0 standard drink ค่าเฉลี่ยเป็น 2.4 standard drink (SD = 1.3)

ข้อมูลแบบประเมิน BPRS, CGI และ Thai-PSP ของกลุ่มจิตเภทที่ติดต่อการรักษา

จากตารางที่ 3 แสดงผลการประเมินความรุนแรงของอาการทางจิตของผู้ป่วยจิตเภทโดยใช้เครื่องมือแบบประเมิน BPRS มีค่าคะแนนต่ำสุด 46 คะแนน, คะแนนสูงสุด 84 คะแนน, คะแนนเฉลี่ย 53.57 คะแนน (SD = 8.06) ซึ่งแสดงว่าความรุนแรงของอาการเข้าได้ตามเกณฑ์กลุ่มจิตเภทที่ติดต่อการรักษาจากแบบประเมิน CGI-S พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม markedly ill จำนวน 45 คน (ร้อยละ 88.2) และแบบประเมินความสามารถในการทำหน้าที่ส่วนบุคคลและทางสังคมด้วยแบบประเมิน Thai-PSP พบว่าคะแนนส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 41 - 50 จำนวน 45 คน (ร้อยละ 88.2) ซึ่งแสดงว่าความสามารถบกพร่องของการทำหน้าที่ในผู้ป่วยโรคจิตเภทเข้าได้ตามเกณฑ์กลุ่มจิตเภทที่ติดต่อการรักษา

ข้อมูลประวัติการเจ็บป่วยและการรักษาของกลุ่มจิตเภทที่ติดต่อการรักษา

จากตารางที่ 4 แสดงข้อมูลในเรื่องอายุของกลุ่มผู้ป่วย พบว่าอายุน้อยสุดคือ 26 ปี อายุ

มากที่สุดคือ 63 ปี อายุเฉลี่ย 46.61 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 9.71) ข้อมูลอายุที่เริ่มป่วย อายุ น้อยสุดคือ 15 ปี อายุมากที่สุดคือ 46 ปี อายุเฉลี่ยที่เริ่มป่วย 26.69 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6.60) ข้อมูลระยะเวลาก่อนผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษาระยะเวลาน้อยสุดคือ 2 สัปดาห์ ระยะเวลามากสุดคือ 48 เดือน ระยะเวลาก่อนเข้ารับการรักษาคือ 6.32 เดือน (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 10.16) และข้อมูลจำนวนครั้งที่นอนโรงพยาบาล โดยใช้ครั้งที่เข้าร่วมวิจัยในการลงข้อมูลพบว่า จำนวนครั้งน้อยที่สุด คือ 1 ครั้ง จำนวนครั้งมากที่สุดคือ 63 ครั้ง โดยเฉลี่ย 12.84 ครั้ง (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 12.56)

จากตารางที่ 5 แสดงรูปแบบการสั่งยา รักษาโรคจิต ในรูปแบบยากิน แบ่งเป็นใช้ยา 1 ชนิด จำนวน 35 คน (ร้อยละ 68.7) โดยเป็น Typical antipsychotic จำนวน 5 คน (ประกอบด้วย flupenthixol 1 คน, haloperidol 2 คน, perphenazine 2 คน) และ Atypical antipsychotic จำนวน 30 คน (ประกอบด้วย clozapine 24 คน และ non-clozapine 6 คน) ในกลุ่มผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษาที่มีการใช้ยารักษา 1 ชนิดและใช้เป็น clozapine จำนวน 24 คน ใช้ขนาดยาดำสุด 75 mg/day และขนาดยาสูงสุด 550 mg/day ขนาดยาเฉลี่ย 322.92 mg/day (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 119.54)

กลุ่มที่ใช้ยามากกว่า 1 ชนิดแบ่งเป็นกลุ่ม Typical + Typical antipsychotic จำนวน 1 คน (ใช้ยา flupenthixol + haloperidol) กลุ่ม Typical + Atypical antipsychotic จำนวน 8 คน (ประกอบด้วย flupenthixol + clozapine จำนวน 1 คน, perphenazine + clozapine จำนวน 1 คน

ตารางที่ 3 ผลประเมิน Brief psychiatric rating scale (BPRS), Clinical global impressions severity scale (CGI-S) และ (Personal and Social Performance Scale, Thai Version (Thai-PSP)

แบบประเมิน	จำนวน (คน)	ร้อยละ
BPRS (ค่าเฉลี่ย = 53.57 ± 8.06 คะแนน)		
41 - 55	35	68.6
56 - 70	14	27.5
71 - 85	2	3.9
CGI-S		
Moderately ill	1	2.0
Markedly ill	45	88.2
Severely ill	5	9.8
Thai-PSP		
31 - 40	5	9.8
41 - 50	45	88.2
51 - 60	1	2.0

ตารางที่ 4 ข้อมูลประวัติการเจ็บป่วยของกลุ่มจิตเภทที่ติดต่อการรักษา

ข้อมูล	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
อายุ (ปี)	26	63	46.61	9.71
อายุที่เริ่มป่วย (ปี)	15	46	26.69	6.60
ระยะเวลาก่อนผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษา (เดือน)	0.25	48	6.32	10.16
จำนวนนอน รพ. (ครั้ง)	1	63	12.84	12.56

haloperidol + flupenthixol + clozapine จำนวน 2 คน haloperidol + risperidone จำนวน 2 คน flupenthixol + risperidone จำนวน 1 คน perphenazine + risperidone จำนวน 1 คน และ กลุ่ม Atypical + Atypical antipsychotic จำนวน 7 คน (ประกอบด้วย risperidone + clozapine จำนวน 5 คน quetiapine + clozapine จำนวน 1 คน, quetiapine + aripiprazole จำนวน 1 คน)

จากตารางที่ 6 พบว่าผู้ป่วยได้รับยา long acting จำนวน 25 คน (ร้อยละ 49.1) และผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยไฟฟ้า มีจำนวน 19 คน (ร้อยละ 37.2) ประกอบด้วย acute ECT จำนวน 17 คนและ maintenance ECT จำนวน 2 คน

ตารางที่ 5 รูปแบบการส่งยารักษาโรคจิต

รูปแบบการส่งยารักษาโรคจิต	จำนวน (คน)	ร้อยละ
ยา 1 ชนิด		
Typical antipsychotic	5	9.8
Atypical antipsychotic		
- clozapine	24	47.1
- non-clozapine	6	11.8
ยามากกว่า 1 ชนิด		
Typical + Typical antipsychotic	1	2.0
Typical + Atypical antipsychotic		
- Typical + clozapine	4	7.8
- Typical + non-clozapine	4	7.8
Atypical + Atypical antipsychotic		
- clozapine + non-clozapine	6	11.8
- non-clozapine + non-clozapine	1	2.0

ตารางที่ 6 ข้อมูลการใช้ยาฉีด long acting และข้อมูลการรักษาด้วยไฟฟ้า (ECT)

ข้อมูลการรักษา	จำนวน (คน)	ร้อยละ
ยา long acting		
ได้รับ		
- Flupenthixol decanoate	5	9.8
- Fluphenazine decanoate	12	23.5
- Haloperidol decanoate	6	11.8
- Paliperidone palmitate	1	2.0
- Haloperidol decanoate	1	2.0
ร่วมกับ Flupenthixol decanoate		
ไม่ได้รับ	26	50.9
ECT		
เคยทำ		
- acute	17	33.3
- maintenance	2	3.9
ไม่เคยทำ	32	62.8

อภิปราย

ความชุกของผู้ป่วยจิตเภทที่ต่อการรักษา

ผลการศึกษาพบว่าความชุกของผู้ป่วยจิตเภทที่ต่อการรักษาที่รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยาเป็นร้อยละ 9.7 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับความชุกของผู้ป่วยจิตเภทที่ต่อการรักษาโดย Conley และคณะ ที่มีข้อมูลความชุกของผู้ป่วยจิตเภทที่ต่อการรักษาในช่วงร้อยละ 20.0 - 33.3 ของผู้ป่วยจิตเภท¹³ ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้ทั้งจากผู้ป่วยที่รับรักษาแบบผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกรวมกัน เหตุผลอธิบายความชุกที่น้อยกว่า อาจเกิดได้จากลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยเป็นผู้ป่วยใน ทำให้ยังมีกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาแบบผู้ป่วยนอกซึ่งไม่ได้นำมารวมในข้อมูล นอกจากนี้จากเกณฑ์ที่เข้ากับผู้ป่วยจิตเภทที่ต่อการรักษามีความจำเป็น ต้องได้รายละเอียดในข้อมูลการรักษา จึงพบว่าในกลุ่มที่ไม่มีมีการบันทึกข้อมูลหรือไม่สามารถบอกถึงการได้รับการรักษาต่อเนื่อง จึงไม่ได้เข้าตามเกณฑ์ และพบว่ามีกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาแต่ละกลุ่มนานพอแล้วมีการเปลี่ยนกลุ่มยาก่อน รวมทั้งกลุ่มที่ยังคงมีอาการแต่ยังไม่ได้มีการเปลี่ยนกลุ่มยา ทั้งหมดนี้จึงยังไม่เข้าเกณฑ์ของผู้ป่วยจิตเภทที่ต่อการรักษา

ข้อมูลทั่วไปกลุ่มผู้ป่วยจิตเภทที่เข้าเกณฑ์ต่อการรักษา

ผลการศึกษาในผู้ป่วยจิตเภทที่ต่อการรักษา จำนวน 51 คน ข้อมูลทั่วไปเรื่องเพศพบว่าเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (เพศหญิง ร้อยละ 54.9 เพศชาย ร้อยละ 45.1) ซึ่งแตกต่างจาก

การศึกษาของ Melzer และคณะ¹⁴ โดยเป็นการศึกษาผู้ป่วยจิตเภทที่รับการรักษาแบบผู้ป่วยในและการศึกษาของ Henna และ Elkis¹⁵ ที่พบผู้ป่วยจิตเภทที่ต่อการรักษาเพศชายมากกว่าเพศหญิง เหตุผลอาจเกิดได้จากข้อมูลที่ได้ เป็นข้อมูลจากผู้ป่วยในเป็นหลัก และตามเกณฑ์คัดออกผู้ป่วยซึ่งได้รวมกลุ่มที่ใช้สารเสพติดออกไป จึงอาจมีผลในการสรุปผลดังกล่าว สถานภาพส่วนใหญ่คือโสด (ร้อยละ 88.2) และผู้ป่วยทั้งหมด 51 คนไม่มีงานประจำ โดยเรื่องการทำงานจะเป็นส่วนหนึ่งที่ใช้ในการประเมินเกณฑ์จิตเภทที่ต่อการรักษา เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีงานที่สามารถทำประจำได้ต่อเนื่อง จึงจัดเข้าเป็นกลุ่มว่างงานทั้งหมด

ผลการศึกษาในผู้ป่วยจิตเภทที่ต่อการรักษา เรื่องพฤติกรรมการสูบบุหรี่และดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ พบว่า มีผู้ใช้บุหรี่จำนวน 22 คน (ร้อยละ 43.1) ซึ่งโดยข้อมูลการใช้บุหรี่ในผู้ป่วยจิตเภทจะมีมากกว่าประชากรทั่วไปจากการศึกษาโดย De Leon และคณะ พบเป็นร้อยละ 60¹⁶⁻¹⁷ ซึ่งมีงานวิจัยพบว่าอาการด้านลบ (negative symptom) สัมพันธ์กับการใช้บุหรี่ยิ่งมากขึ้น แต่ในผลการศึกษาพบการใช้บุหรี่ยังไม่มากนัก รวมทั้งในเรื่องการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ มีผู้ใช้สุราจำนวน 14 คน (ร้อยละ 27.4) แต่มีงานวิจัย¹⁸ พบว่า 1/3 (ประมาณร้อยละ 33.33) ของผู้ป่วยจิตเภทที่มีการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ เหตุผลที่พบจำนวนน้อยกว่าอาจเกิดได้จาก ในการเก็บข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยและญาติรวมทั้งจากเวชระเบียน เป็นการถามข้อมูลย้อนหลัง ทำให้มีผลต่อความถูกต้องของข้อมูล และข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยเป็นข้อมูลโดยรวม

จากผู้ป่วยจิตเภททั้งหมดซึ่งจะมีจำนวนมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยจิตเภทที่ต้องการรักษา

ข้อมูลแบบประเมิน BPRS, CGI และ Thai-PSP

ผลการประเมินความรุนแรงของอาการทางจิตของผู้ป่วยจิตเภท โดยใช้เครื่องมือแบบประเมิน BPRS มีค่าคะแนนต่ำสุด 46 คะแนน และ คะแนนเฉลี่ย 53.57 คะแนน และจากแบบประเมิน CGI-S พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม markedly ill จำนวน 45 คน (ร้อยละ 88.2) จากการประเมินความรุนแรงทั้งสองแบบประเมินเป็นไปตามเกณฑ์คัดเข้าวิจัย และเข้าได้กับจิตเภทที่ต้องการรักษาตาม modified criteria⁸ และการประเมินโดยใช้ Thai-PSP ในการประเมินความสามารถในการทำหน้าที่ส่วนบุคคลและทางสังคมพบว่าคะแนนส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 41 - 50 จำนวน 45 คน (ร้อยละ 88.2) โดยการประเมินความรุนแรงและหน้าที่ส่วนบุคคลของผู้ป่วยด้วยแบบประเมินดังกล่าวนี้ เป็นส่วนสำคัญในการจัดเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยจิตเภทที่ต้องการรักษา ซึ่งสามารถนำไปวิเคราะห์ต่อได้ถึงความสัมพันธ์ของอาการกับการรักษา การเปลี่ยนแปลงของอาการได้ต่อไป

ข้อมูลประวัติการเจ็บป่วยและการรักษา

จากผลการศึกษาพบกลุ่มผู้ป่วยจิตเภทที่ต้องรักษาดังแต่ช่วงอายุ 26 - 63 ปี โดยมีอายุที่เริ่มป่วยในช่วง 15 - 46 ปี อายุเฉลี่ยที่เริ่มป่วยเป็น 26.69 ปี ซึ่งอายุเฉลี่ยที่เริ่มป่วยมากกว่าการศึกษาของ Henna และ Elkis¹⁵ และการศึกษาของ Castro และ Elkis¹⁹ ที่พบว่าอายุเฉลี่ยที่เริ่มป่วยคือ 17 และ 18 ปี ตามลำดับความแตกต่างดังกล่าวอาจเนื่องจากอายุที่เริ่มป่วย

เป็นการถามข้อมูลที่ผ่านมาแล้ว จึงอาจมีความคลาดเคลื่อนของเวลา ในเรื่องจำนวนครั้งที่นอนโรงพยาบาลพบเป็นตั้งแต่ 1 - 63 ครั้ง ข้อมูลในสองส่วนนี้แสดงถึงข้อมูลเบื้องต้น ที่จะเกิดประโยชน์ในการหาความสัมพันธ์และความเกี่ยวข้องของการคาดการณ์ผู้ป่วยจิตเภทต่อการตอบสนองต่อการรักษา ข้อมูลระยะเวลาก่อนผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษาอยู่ในช่วง 2 สัปดาห์ ถึง 4 ปี โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยก่อนเข้ารับการรักษาคือ 6.32 เดือน ซึ่งเป็นปัจจัยอย่างหนึ่งเพื่อประเมินถึงแนวโน้มการต้องการรักษาของผู้ป่วยจิตเภท

ผลการศึกษารูปแบบการสั่งยาการรักษาโรคจิต มีการใช้รูปแบบยา 1 ชนิด มากกว่า ยา > 1 ชนิด โดยในกลุ่มยา 1 ชนิด ส่วนใหญ่เป็น clozapine และในกลุ่มยา > 1 ชนิด ก็พบการให้ยาร่วมกับ clozapine มากกว่าเช่นกัน เป็นไปตามข้อมูลหลายงานวิจัยที่แสดงถึงผลของการรักษาที่ดีด้วย clozapine ในผู้ป่วยจิตเภทที่ต้องการรักษา²⁰⁻²¹

ผลการศึกษาแยกเฉพาะกลุ่มที่ใช้ยา 1 ชนิดเป็นยา clozapine ได้ขนาดยาในช่วง 75 - 550 mg/day โดยขนาดยาเฉลี่ย 322.92 mg/day ซึ่งในการศึกษาของ Hasan และคณะ¹⁰ แนะนำขนาด clozapine รักษาในช่วง 100 - 900 mg/day และขนาด clozapine เฉลี่ย 400 mg/day และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจิต long acting พบเป็นยา Fluphenazine decanoate มากที่สุด ส่วนการทำ ECT ส่วนใหญ่ทำในรูปแบบ acute ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่ทำ meta-analysis²² พบว่าจาก 11 RCT ซึ่งมีผู้เข้าร่วมวิจัย 818 คน ที่เป็นกลุ่มจิตเภทที่ต้องการรักษา พบว่าจาก

การรักษาโดยได้รับ ECT ร่วมกับการใช้ยา ได้ประโยชน์มากกว่าการได้รับยารักษาโรคจิตอย่างเดียว

สรุป

จากการศึกษาความชุกและรูปแบบการสั่งยาโรคจิตในผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษาที่รับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา ตั้งแต่ 15 พฤศจิกายน 2558 ถึง 15 พฤษภาคม 2559 พบว่า ความชุกในผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษาเท่ากับ ร้อยละ 9.7 และรูปแบบการสั่งยาโรคจิตในผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษาเป็นการใช้ยาโรคจิต 1 ชนิด มากกว่าการใช้ยาโรคจิต > 1 ชนิด โดย clozapine เป็นยาโรคจิตที่เลือกใช้มากที่สุดในรูปแบบการใช้ยาโรคจิต 1 ชนิด และเป็นยาที่เลือกใช้ร่วมด้วยมากที่สุดในรูปแบบการใช้ยาโรคจิต > 1 ชนิด การใช้ยา long acting เป็นร้อยละ 49.1 การรักษาด้วยไฟฟ้าเป็นร้อยละ 37.2

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. ข้อมูลในการประเมินการติดต่อการรักษา เนื่องจากการประเมินต้องใช้ระยะเวลาการรักษาของยาโรคจิตที่ต่อเนื่อง ทำให้ในผู้ป่วยที่มีข้อมูลบันทึกในเวชระเบียนไม่ชัดเจนหรือข้อมูลไม่ต่อเนื่อง (ในกรณีที่เป็นผู้ป่วยส่งต่อ) ไม่ได้นำมาเข้าในกลุ่มตัวอย่าง จึงอาจมีผลต่อความชุกได้

2. ระยะเวลาการศึกษา จากที่ทำการศึกษาทั้งหมด 6 เดือน เป็นระยะเวลาที่กำหนด

โดยอ้างอิงจากการคำนวณกลุ่มตัวอย่างเพื่อให้เพียงพอในการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงของแต่ละปีมีความแตกต่างกัน ระยะเวลาการศึกษาที่เพิ่มขึ้น อาจจะช่วยให้เกิดประโยชน์ในการศึกษาเรื่องความชุก

ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษาเพิ่มเติมโดยรวมถึงการรักษาแบบผู้ป่วยนอก รวมทั้งระยะเวลาการศึกษาที่มากขึ้น จะทำให้ได้ข้อมูลกลุ่มตัวอย่างมากขึ้น ซึ่งอาจมีผลต่อความชุกของผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษา

2. การศึกษาโดยเปรียบเทียบผลการรักษา ระหว่างแรกเริ่มและหลังได้รับการรักษาจะเป็นประโยชน์ในการบอกถึงผลของการรักษาด้วยรูปแบบต่างๆ รวมทั้งลักษณะของผู้ป่วยที่มีผลต่อการรักษาและข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการวางแผนการรักษากลุ่มผู้ป่วยจิตเภทที่ติดต่อการรักษาได้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

3. การศึกษานี้ได้มีเกณฑ์คัดออกในเรื่องของการใช้สารเสพติดอื่น (ยกเว้นบุหรี่และสุรา) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยจิตเภทมีการใช้สารเสพติดร่วมได้บ่อย การประเมินการใช้สารเสพติดโดยละเอียดมากขึ้น โดยถ้าสามารถประเมินได้ว่าผู้ป่วยไม่ได้มีการใช้สารเสพติดต่อเนื่อง และผู้ป่วยยังคงได้รับการรักษาต่อเนื่อง กลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจรวมเข้ามาในการศึกษา ซึ่งจะมีผลต่อการประเมินความชุก รวมทั้งสามารถศึกษาต่อได้ว่า การมีประวัติใช้สารเสพติดมีผลต่อการเลือกรูปแบบการรักษาและมีผลต่อการรักษาอย่างไร

เอกสารอ้างอิง

1. Lindenmayer JP, Khan A. Psychopathology. Lieberman JA ST, Perkins DO, eds, editor. Washington DC American Psychiatric Publishing; 2006.
2. Itil TM, Keskiner A, Fink M. Therapeutic studies in "therapy resistant" schizophrenic patients. Compr Psychiatry 1966; 7(6): 488-93.
3. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. Schizophr Bull 1990; 16(4): 551-61.
4. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 50(11): 898-911.
5. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004; 161(2 Suppl): 1-56.
6. Barnes TR, McEvedy CJ. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patient. Int Clin Psychopharmacol 1996; 2: 67-71.
7. Conley RR, Kelly DL. Treatment of the special patient with schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci 2001; 3(2): 123-35.
8. Kinon BJ, Kane JM, Johns C, Perovich R, Ismi M, Koren A, et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. Psychopharmacol Bull 1993; 29(2): 309-14.
9. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiatry 2010; 167(6): 686-93.
10. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. 2009; 1042-6.
11. Busner J, Targum S. The clinical global impressions scale: Applying a research tool in clinical practice : psychiatry. 2007.
12. Srisurapanont M, Arunpongpaisal S, Chuntaruchikapong S, Silpakit C, Khuangsirikul V, Karnjanathanalern N, et al. Cross-cultural validation and inter-rater reliability of the personal and social performance scale, Thai version. J Med Assoc Thai 2008; 91(10): 1603-8.
13. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 50(11): 898-911.
14. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, Findling RL, et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. Am J Psychiatry 1997; 154: 475-82.
15. Henna NJ, Elkis H. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. Rev Bras Psiquiatr 2007; 29: 228-32.
16. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. Schizophrenia Res 2005; 76: 135-57.
17. Salokangas RKR, Honkonen T, Stengard E, Koivisto AM, Hietala J. Cigarette smoking in long-term schizophrenia. Eur Psychiatry 2006; 21: 219-23.
18. Green AI, Brown ES. Comorbid schizophrenia and substance abuse. J Clin Psychiatry 2006; 67(9): e08.

19. Castro AP,Elkis H. Rehospitalization rates of patients with schizophrenia discharged on haloperidol, risperidone or clozapine. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29: 207-12.
20. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(9): 789-96.
21. Breier A, Buchanan RW, Irish D, Carpenter WT. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcome and long-term response patterns. *Hosp Community Psychiatry* 1993; 44 (12): 1145-9.
22. Zheng W, Cao XL, Ungvari GS, Xiang Y, Guo T, Liu Z, et al. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One* 2016; 10.