



การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยา จิตเวชในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่อง ทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหา พฤติกรรมก้าวร้าวและชนไม่อยู่นิ่ง

อาภาภรณ์ พึ่งยอด, พ.บ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยาทางจิตเวชในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวและชน อยู่นิ่งสำหรับแพทย์ในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขั้นสูง

วัสดุและวิธีการ กลุ่มเป้าหมายที่รับการรักษา ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวและชน อยู่นิ่ง กลุ่มเป้าหมายที่เป็นผู้ใช้แนวทางปฏิบัติ ได้แก่ แพทย์ในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขั้นสูงประเมินคุณภาพหลักฐานทางวิชาการตามแนวทางของ GRADE working group

ผล แนวเวชปฏิบัติทางคลินิกประกอบด้วยคำแนะนำ 2 ประเด็น คือ 1) ยาที่ใช้ในการรักษาปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าว 2) ยาที่ใช้ในการรักษาปัญหาพฤติกรรมชน อยู่นิ่งในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาโดยมีระดับความน่าเชื่อถือและคุณภาพหลักฐานระดับปานกลาง และระดับความเข้มแข็งของคำแนะนำอยู่ในระดับอ่อนผลการทดลองใช้แนวทางปฏิบัติในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขั้นสูง 3 แห่ง โดยจิตแพทย์เด็กและวัยรุ่น จิตแพทย์ทั่วไป และกุมารแพทย์พัฒนาการ ทั้งหมด 11 คนเกี่ยวกับความคิดเห็นต่อระดับความเป็นไปได้ในการนำแนวทางปฏิบัติทางคลินิกไปใช้ พบว่าร้อยละ 63.6 มีความเห็นว่ามีความเป็นไปได้ในระดับมาก และไม่พบอุปสรรคในการนำไปใช้

สรุป แนวเวชปฏิบัติการใช้ยาทางจิตเวชในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวและชน อยู่นิ่งมีระดับความน่าเชื่อถือและคุณภาพหลักฐานระดับปานกลาง ความเข้มแข็งของคำแนะนำอยู่ในระดับอ่อน ความเป็นไปได้ในการนำไปใช้อาศัยอยู่ในระดับมาก

คำสำคัญ การใช้ยา ก้าวร้าว ชน อยู่นิ่ง แนวเวชปฏิบัติ ภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา

*สถาบันราชานุกูล

ติดต่อผู้พิมพ์ email: arpaporn182@gmail.com



Development of clinical practice guideline of psychopharmacotherapy in the management of aggressive and hyperactive behaviors in children with intellectual disabilities

Arpaporn Puengyod, M.D.*

Abstract

Objective To develop clinical practice guidelines (CPGs) of psychopharmacotherapy in the management of aggressive and hyperactive behaviors in children with intellectual disabilities for medical physicians in super specialist service hospitals.

Materials and methods The patients target group was intellectual disabilities children who had aggressive and hyperactive behaviors. The users target group was medical physicians in super specialist service hospitals. The evidence bases were assessed and evaluated according to GRADE working group method.

Results This clinical practice guideline consisted of 2 topics 1) medications for intellectual disabilities children with aggressive behaviors 2) medications for intellectual disabilities children with hyperactive behaviors. Quality of evidences was moderate and had weak recommendation. This CPGs was trialed out at 3 super specialist service hospitals by 11 medical physicians which consist of child and adolescent psychiatrists, psychiatrists, and developmental and behavioral pediatricians. Most of them (63.6 %) reported that the CPGs was high possibility to use in clinical practice.

Conclusion The clinical practice guideline of psychopharmacotherapy in the management of aggressive and hyperactive behaviors in children with intellectual disability had moderate quality of evidences, weak recommendation and high possibility to use in clinical practice.

Key words: Psychopharmacotherapy, Aggression, Hyperactivity, Clinical practice guidelines, Intellectual disabilities

*Rajanukul Institute

corresponding author e-mail: arpaporn182@gmail.com

บทนำ

The American Association on Intellectual and Developmental Disability (AAIDD) ได้ให้คำจำกัดความภาวะบกพร่องทางสติปัญญา (Intellectual disability) ว่าเป็น ภาวะที่มีพัฒนาการบกพร่องที่ทำให้มีข้อจำกัดด้านสติปัญญา การเรียนรู้ และการปรับตัวในการดำรงชีวิตประจำวัน ซึ่งเกิดขึ้นก่อนอายุ 18 ปี¹ The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) ได้แบ่งระดับความรุนแรงของภาวะบกพร่องทางสติปัญญาเป็นหลายระดับ โดยพิจารณาจากความสามารถในการปรับตัวในการดำรงชีวิตประจำวัน (adaptive functioning) เป็นหลัก² พบภาวะบกพร่องทางสติปัญญา 10-15 คน ต่อเด็ก 1,000 คน ในประเทศกำลังพัฒนา¹ ในประเทศไทยพบความชุกของภาวะบกพร่องทางสติปัญญาประมาณร้อยละ 0.4-4.7 ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละรายงานขึ้นอยู่กับเกณฑ์การวินิจฉัย การออกแบบการวิจัย และวิธีการศึกษา³ และจากผลสำรวจระดับสติปัญญาในนักเรียนไทยทั่วประเทศในปี พ.ศ. 2554 พบว่าระดับสติปัญญา (IQ) เฉลี่ยเท่ากับ 98.6 ซึ่งต่ำกว่าค่ากลางมาตรฐานสากล ซึ่งอยู่ที่ 100 โดยมีเด็กเกือบครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 48.5) ที่มีปัญหาาระดับสติปัญญาอยู่ในเกณฑ์ต่ำ (ระดับสติปัญญาต่ำกว่า 100) และมีเด็กกลุ่มที่มีภาวะบกพร่องทางสติปัญญาร้อยละ 6.5⁴

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า 2 ใน 3 ของบุคคลที่มีภาวะบกพร่องทางสติปัญญาทั้งเด็กและผู้ใหญ่มีโรคร่วมทางจิตเวช โดยความชุกของโรคร่วมทางจิตเวชมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะบกพร่องทางสติปัญญา กล่าวคือ พบโรคร่วมทางจิตเวชสูงขึ้นในผู้ที่มีภาวะบกพร่องทางสติปัญญาในระดับรุนแรงโรคร่วมทางจิตเวชที่พบในผู้ที่มีภาวะบกพร่อง

ทางสติปัญญา ได้แก่ โรคทางอารมณ์ โรคจิตเภท ภาวะซนสมาธิสั้น (Attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD) และปัญหาพฤติกรรม เป็นต้น นอกจากนี้ ยังพบภาวะทางจิตเวชที่ยังไม่ครบเกณฑ์วินิจฉัยว่าเป็นโรคในเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางสติปัญญา ได้แก่ พฤติกรรมชอน้อยไม่นิ่งและสมาธิสั้น (hyperactivity and short attention span) พฤติกรรมทำร้ายตนเอง พฤติกรรมก้าวร้าว และพฤติกรรมซ้ำๆ (repetitive stereotypical behaviors) เป็นต้น^{1,5} โดยพบความชุกของภาวะซนสมาธิสั้น ร้อยละ 9-16⁶ เทียบกับประชากรทั่วไปซึ่งพบได้ร้อยละ 5¹ และพบความชุกของพฤติกรรมทำร้ายตนเอง และพฤติกรรมก้าวร้าว ร้อยละ 10-15 และ 2-20 ตามลำดับ⁷

ปัญหาพฤติกรรมที่เกิดขึ้นนี้ ส่งผลกระทบต่อทั้งต่อตัวผู้ป่วย ผู้ดูแล และบุคคลรอบข้าง เช่น มีโอกาสเกิดอันตรายจากการบาดเจ็บ มีปัญหาในการเข้าสังคม การถูกปฏิเสธจากเพื่อน รวมถึงอาจส่งผลให้ผู้ดูแลเกิดความวิตกกังวล และเกิดความเหนื่อยล้าขึ้นได้⁵

การรักษาปัญหาพฤติกรรมต่างๆ ที่เกิดขึ้นนั้น ทั้งปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าว และพฤติกรรมชอน้อยไม่นิ่งลำดับแรกคือ การให้ความรู้กับผู้ดูแลในการจัดการกับปัญหาพฤติกรรม ร่วมกับการปรับพฤติกรรมและการปรับสิ่งแวดล้อม หากปรับพฤติกรรมแล้วไม่ได้ผลจึงเริ่มรักษาด้วยยา ซึ่งอัตราการตอบสนองต่อยาทางจิตเวชของผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับคนปกติ และยังมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้ง่าย นอกจากนี้ยังพบว่าแนวโน้มการใช้ยาในการรักษาปัญหาพฤติกรรมในเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญามีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ⁵

สถาบันราชานฤๅลซึ่งเป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขั้นสูงมีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ

บกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา ทั้งด้านการส่งเสริมป้องกัน และการให้การบำบัดฟื้นฟู รวมถึงให้การดูแลด้านสังคมจิตใจแก่ผู้ปกครอง และผู้ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย จากการรณรงค์เรื่องการประเมินและกระตุ้นพัฒนาการเบื้องต้นทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับการรักษาจากสถานพยาบาลระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ แต่ในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น ผู้ป่วยที่มีปัญหาพฤติกรรมร่วมด้วยมักต้องการการดูแลรักษาในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิและตติยภูมิขั้นสูง ดังนั้นจึงพบว่าผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่สถาบันราชานุกูลส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรม โดยปัญหาพฤติกรรมที่พบบ่อย ได้แก่ พฤติกรรมก้าวร้าว และชนอนุญไม่นิ่ง ซึ่งบ่อยครั้งพบว่าหลังจากให้การรักษาโดยการปรับพฤติกรรมแล้ว แต่อาการยังไม่ดีขึ้น จึงจำเป็นต้องรักษาโดยการใช้อาย แต่ในปัจจุบันหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนการใช้อายในผู้ป่วยเด็กบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าว และชนอนุญไม่นิ่งนั้นค่อนข้างน้อย ประกอบกับผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการตอบสนองต่ออายน้อยกว่าผู้ป่วยทั่วไป และมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้ง่าย⁶ จึงส่งผลให้ผู้รักษาไม่มีความมั่นใจในการเลือกใช้อายที่เหมาะสม ซึ่งการเลือกใช้อายอย่างเหมาะสมโดยอาศัยข้อมูลอ้างอิงตามหลักฐานทางวิชาการ และใช้อย่างระมัดระวัง รวมทั้งติดตามการเปลี่ยนแปลงของอาการและอาการข้างเคียงอย่างใกล้ชิด จะมีประโยชน์อย่างมากในการรักษาพฤติกรรมชนอนุญไม่นิ่ง และพฤติกรรมก้าวร้าวในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา ดังนั้นผู้ศึกษาจึงมีความสนใจที่จะพัฒนาแนวเวชปฏิบัติการใช้อายทางจิตเวชในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าว และชนอนุญไม่นิ่งขึ้น

เพื่อเป็นแนวทางสำหรับบุคลากรในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยเน้นไปที่การใช้อายในการรักษาพฤติกรรมก้าวร้าว และพฤติกรรมชนอนุญไม่นิ่ง เนื่องจากเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในการปฏิบัติงานจริง

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาแนวเวชปฏิบัติการใช้อายทางจิตเวชในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าว และชนอนุญไม่นิ่งสำหรับแพทย์ในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขั้นสูง

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงปฏิบัติการ (action research) ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัย สถาบันราชานุกูล เพื่อพัฒนาแนวเวชปฏิบัติการใช้อายทางจิตเวชในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าว และชนอนุญไม่นิ่ง โดยมีกลุ่มเป้าหมายที่รับการรักษาคือ ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าว และชนอนุญไม่นิ่งกลุ่มเป้าหมายที่เป็นผู้ใช้แนวเวชปฏิบัติคือ แพทย์ในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขั้นสูง ซึ่งมีขั้นตอนในการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติตามแนวทางของ GRADE working group โดยยึดตามคู่มือการจัดทำแนวเวชปฏิบัติทางจิตเวช⁹ ขั้นตอน ดังนี้

1. จัดลำดับความสำคัญปัญหาทางคลินิกและกำหนดขอบเขตของปัญหา

การจัดลำดับความสำคัญปัญหาทางคลินิก และกำหนดขอบเขตปัญหานี้ พิจารณาจากการวิเคราะห์ปัญหาทางคลินิก (clinical problem and clinical gap) ที่พบในสถาบันราชานุกูล ซึ่งมีผู้ป่วย

เด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา มารับการรักษาจำนวนมาก และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี เมื่อเกิดปัญหาพฤติกรรมที่มีความจำเป็นต้องใช้ยา โดยเฉพาะปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าว และพฤติกรรมชนอนุญไม่นิ่ง ซึ่งพบได้บ่อย ผู้รักษามีความไม่มั่นใจในการเลือกใช้ยาที่เหมาะสม ทั้งในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัย เนื่องจากขาดหลักฐานทางวิชาการมาสนับสนุนดังนั้น ผู้ศึกษาจึงกำหนดความสำคัญและขอบเขตของปัญหาให้ครอบคลุมทั้งพฤติกรรมก้าวร้าว และพฤติกรรมชนอนุญไม่นิ่ง

2. สร้างกรอบคำถามและกำหนดผลลัพธ์ทางคลินิกเบื้องต้น

หลังจากวิเคราะห์ปัญหาทางคลินิกแล้ว จึงทำการสร้างกรอบคำถาม และกำหนดผลลัพธ์ให้มีความชัดเจน โดยแปลงปัญหาทางคลินิกให้เป็นกรอบคำถามในรูปแบบ PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) ซึ่งเป็นที่รู้จักยอมรับกันใน evidence base medicine และช่วยในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ^๑

สำหรับการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ ผู้ศึกษาสร้างกรอบคำถาม 2 กรอบ ดังนี้

กรอบคำถามที่ 1 ยาชนิดใดที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากที่สุดในการรักษาปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา

PICO1

Patient	ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีพฤติกรรมก้าวร้าว
Intervention	Psychopharmacotherapy
Comparator	Non psychopharmacotherapy
Outcome	พฤติกรรมก้าวร้าวลดลง

กรอบคำถามที่ 2 ยาชนิดใดที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากที่สุดในการรักษาปัญหาพฤติกรรมชนอนุญไม่นิ่งในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา สำหรับกรอบคำถามนี้ ผู้ศึกษาเน้นเปรียบเทียบยาสองกลุ่มคือ antipsychotic และ methylphenidate เนื่องจากเป็นยาสองกลุ่มที่ใช้บ่อยในการรักษาพฤติกรรมชนอนุญไม่นิ่งในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา และพบปัญหาความไม่มั่นใจในการเลือกใช้อายสองกลุ่มนี้

PICO2

Patient	ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีพฤติกรรมชนอนุญไม่นิ่ง
Intervention	Antipsychotic drug
Comparator	Methylphenidate
Outcome	พฤติกรรมชนอนุญไม่นิ่งลดลง

ซึ่งแต่ละ PICO ประกอบด้วยผลลัพธ์ 3 ผลลัพธ์ ได้แก่ ยาทางจิตเวชทุกชนิดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาปัญหาพฤติกรรม ยาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด และยาที่มีความปลอดภัยมากที่สุด

3. ค้นหาและคัดเลือกหลักฐานทางวิชาการ

3.1 กำหนดคำสำคัญในการสืบค้นทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ โดยพิจารณาจาก PICO ได้แก่ Intellectual disability, children, behavioral problem, aggression, hyperactivity, ADHD, psychopharmacotherapy, antipsychotics, psychostimulant, side effect

3.2 สืบค้นหลักฐานทางวิชาการจากฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed, Tripdatabase, database of systematic review (Cochrane library) คัดเลือกเฉพาะหลักฐานวิชาการที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ.2000 เท่านั้น เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความทันสมัย

4. ประเมินคุณภาพหลักฐานทางวิชาการ

ประเมินคุณภาพหลักฐานทางวิชาการตามแนวทางของ GRADE working group โดยพิจารณาจากจำนวนงานวิจัย, รูปแบบงานวิจัย, risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, จำนวนกลุ่มทดลอง, จำนวนกลุ่มควบคุม และค่าความเชื่อมั่น เป็นต้น ซึ่งจะแบ่งคุณภาพหลักฐานเป็น 4 ระดับตามความมั่นใจ ได้แก่ มีความมั่นใจสูงในการประมาณค่าของผล (high), มีความมั่นใจปานกลางในการประมาณค่าของผล (moderate), มีความมั่นใจอย่างจำกัดในการประมาณค่าของผล (low) และมีความมั่นใจน้อยมากในการประมาณค่าของผล (very low)⁷ โดยประเมินคุณภาพหลักฐานของแต่ละผลลัพธ์ใน PICO และประเมินคุณภาพหลักฐานโดยรวมของ PICO เพื่อนำไปสู่การจัดทำคำแนะนำสำหรับแนวเวชปฏิบัติต่อไป

5. จัดทำคำแนะนำสำหรับแนวเวชปฏิบัติ

โดยพิจารณาปัจจัยกำหนดทิศทางและความเข้มแข็งของคำแนะนำ ได้แก่ คุณภาพของหลักฐานวิชาการ, ดุลยภาพระหว่างผลลัพธ์ที่พึงประสงค์และไม่พึงประสงค์, คุณค่าและความชอบ และต้นทุนค่าใช้จ่าย และจัดระดับความเข้มแข็งเป็น 2 ระดับ ได้แก่ ระดับมาก (strong recommendation) และระดับอ่อน (weak recommendation)

6. การยกร่างแนวทางเวชปฏิบัติ

โดยจัดประชุมที่พัฒนาแนวเวชปฏิบัติทางคลินิก เพื่อนำหลักฐานอ้างอิงทางวิชาการที่ได้จากการสืบค้น มาบูรณาการร่วมกับความชำนาญทางคลินิก ความคิดเห็น และประสบการณ์ของผู้เกี่ยวข้อง เพื่อกำหนดสาระสำคัญของแนวเวชปฏิบัติ

7. การตรวจสอบจากผู้เชี่ยวชาญ

โดยการนำเสนอร่างแนวเวชปฏิบัติการใช้ยาทางจิตเวชในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าว และชนอนุญไม่นิ่งให้ผู้เชี่ยวชาญตรวจสอบ และให้คำแนะนำในการปรับปรุงแก้ไข ในการประชุมซึ่งจัดโดยสำนักบริหารระบบบริการสุขภาพจิต กลุ่มพัฒนาวิชาการ กรมสุขภาพจิต ซึ่งผู้เชี่ยวชาญประกอบด้วยอาจารย์จิตแพทย์เด็กและวัยรุ่นจากโรงเรียนแพทย์

8. การทดลองใช้แนวเวชปฏิบัติ

ทดลองนำแนวเวชปฏิบัติการใช้ยาทางจิตเวชในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมไปใช้ในสถานพยาบาลสังกัดกรมสุขภาพจิต 3 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลสวนปรุง สถาบันพัฒนาการเด็กราชนครินทร์ และสถาบันราชานุกูล โดยผู้ใช้แนวเวชปฏิบัติได้แก่จิตแพทย์เด็กและวัยรุ่น จิตแพทย์ทั่วไป และกุมารแพทย์พัฒนาการซึ่งมีประสบการณ์ในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา จำนวน 11 คน โดยก่อนนำไปใช้ได้มีการชี้แจงเกี่ยวกับรายละเอียดของแนวเวชปฏิบัติ

หลังจากการทดลองใช้ ทำการสำรวจความคิดเห็นเกี่ยวกับระดับความเป็นไปได้ในการนำแนวเวชปฏิบัติไปใช้ รวมทั้งปัญหาและอุปสรรคที่พบในการทดลองใช้แนวเวชปฏิบัติ โดยใช้แบบสอบถามประเมินผลการทดลองใช้แนวเวชปฏิบัติรายโรคจิตเวช ประเมินระดับความเป็นไปได้ในการนำคำแนะนำไปใช้ของแต่ละครอบครัว โดยแบ่งระดับความเป็นไปได้ในการนำไปใช้เป็น 6 ระดับ ได้แก่ มากที่สุด มาก ปานกลาง น้อย น้อยที่สุด และเป็นไปไม่ได้ วิเคราะห์ข้อมูลโดยการแจกแจงความถี่ หากคำร้อยละ และคำถามปลายเปิดเกี่ยวกับอุปสรรคในการนำไปใช้ และข้อเสนอแนะอื่น ๆ

9. พัฒนาต่อเนื่องหลังการประเมินผลการทดลองใช้

ผล

ได้หลักฐานทางวิชาการจากการสืบค้นทั้งหมด 12 เรื่อง ดังนี้ systematic review 1 เรื่อง, practitioner review 1 เรื่อง, randomized control trial (RCT) 8 เรื่อง, chart review 1 เรื่อง และ clinical practice guideline (CPG) 1 เรื่อง

กรอบคำถามที่ 1 ยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากที่สุดในการรักษาปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา

จากการทบทวนงานวิจัยพบว่า การรักษาปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวในผู้ป่วยเด็กที่มีความบกพร่องด้านพัฒนาการและสติปัญญานั้น ในเวชปฏิบัติสากลมียา 3 กลุ่มที่ได้ผล^{6,9} คือ

1. Antipsychotics ได้แก่ Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, และ Aripiprazole
2. Antidepressants ได้แก่ Fluoxetine
3. Mood stabilizers ได้แก่ Lithium และ Valproic acid

โดยพบว่า Risperidone เป็นยาที่มีการศึกษามากที่สุดทั้งเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็กบกพร่องด้านพัฒนาการและสติปัญญา^{6,10-12} และมีประสิทธิภาพในการลดปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวในเด็กบกพร่องด้านพัฒนาการและสติปัญญาทั้งที่มีและไม่มีการออทิสติกร่วมด้วย¹³

พบหลักฐานทางวิชาการที่เป็นการศึกษาแบบ randomized control trial (RCT) จำนวน 3 การศึกษา เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Risperidone

กับยาหลอกในการรักษาพฤติกรรมก้าวร้าวในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาพบว่า Risperidone มีประสิทธิภาพในการลดพฤติกรรมก้าวร้าว Relative risk 1.7 (95%CI 1.4-2.1) Absolute risk reduction 32% (ตารางที่ 1)

ผลข้างเคียงที่ควรระวังของ Risperidone ได้แก่ extrapyramidal side effects และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น^{6, 10-12}

Aripiprazole สามารถลดอาการพฤติกรรมก้าวร้าวและพฤติกรรมทำร้ายตัวเองได้ 9 และไม่ค่อยมีผลต่อน้ำหนักตัว นอกจากนี้ยังไม่ส่งผลต่อ QT length แต่ยังมีข้อมูลจากการศึกษาไม่มากพอส่วนยากลุ่มอื่นๆ นั้น ยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการพอทั้งเรื่องประสิทธิภาพและผลข้างเคียงในการใช้ในผู้ป่วยเด็กที่มีความบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา⁶ ทางทีมผู้วิจัยจึงให้คำแนะนำดังนี้

1. Antipsychotic ที่ควรพิจารณาเป็นยาชนิดแรกในการรักษาปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวในเด็กบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาคือ Risperidone
2. ควรเริ่มยาในขนาดต่ำและเฝ้าระวังการเกิดผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิดและสม่ำเสมอ เนื่องจากผู้ป่วยเด็กบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญามีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะเกิดผลข้างเคียง
3. Aripiprazole มีประโยชน์ในการลดปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวได้ แต่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมโดยจัดระดับความเข้มแข็งของคำแนะนำอยู่ในระดับอ่อน

ตารางที่ 1 คุณภาพหลักฐานทางวิชาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Risperidone กับยาหลอกในการรักษาพฤติกรรมก้าวร้าวในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา

No. of studies	Quality assessment							Summary of findings			Importance	
	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other consideration	Risperidone	Placebo	RR	ARR (95% CI)		Quality
Disruptive behaviors												
1 ^a	RCT	No serious	No serious	Directness	No serious	None	40/52	21/63	2.3 (1.6-3.4)	44%	Moderate	Important
2 ^b	RCT	No serious	No serious	Directness	No serious	None	13/19	1/19	13.0 (1.9-89.7)	62%	Moderate	Important
3 ¹⁰	RCT	Open label	No serious	Directness	No serious	None	31/38	33/39	1.0 (0.8-1.2)	-3%	Low	Important
Total							84/109	55/121	1.7 (1.4-2.1)	32%		

กรอบคำถามที่ 2 ยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากที่สุดในการรักษาปัญหาพฤติกรรมจนอยู่ในวัยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา

การรักษาปัญหาพฤติกรรมจน อยู่ในวัยเด็กที่มีความบกพร่องด้านพัฒนาการและสติปัญญานั้น ในเวชปฏิบัติสากลมี 3 กลุ่มที่ได้ผล^{6,9,14} คือ

1. Psychostimulants ได้แก่ Methylphenidate
2. Antipsychotics ได้แก่ Risperidone, Quetiapine และ Aripiprazole
3. ยากลุ่มอื่นๆ ได้แก่ Alpha agonists และ Atomoxetine

จากการทบทวนหลักฐานทางวิชาการพบว่า Methylphenidate สามารถลดอาการขาดสมาธิ หุนหันพลันแล่น ขาดความยับยั้งชั่งใจและนอนไม่หลับในเด็กบกพร่องด้านพัฒนาการและสติปัญญาที่มีภาวะสมาธิสั้น (ADHD) รวมด้วย¹⁵⁻¹⁸

Risperidone สามารถลดอาการนอนไม่หลับในเด็กบกพร่องด้านพัฒนาการและสติปัญญาได้^{11,19}

จากการทบทวนหลักฐานทางวิชาการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาภาวะสมาธิสั้นในผู้ป่วยเด็กที่มีความบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาระหว่าง Methylphenidate และ Risperidone พบว่า Risperidone มีประสิทธิภาพมากกว่าในการรักษาภาวะสมาธิสั้น ทั้งอาการด้านขาดสมาธิ นอนไม่หลับและพฤติกรรมต่อต้าน¹⁹

เมื่อพิจารณาผลข้างเคียงจากการใช้ยาไม่พบบางวิจัยที่มีการเปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่างยา Risperidone และ Methylphenidate โดยตรง ผู้ศึกษาจึงพิจารณาผลข้างเคียงของยาแต่ละตัวแยกกัน พบว่า Risperidone มีผลข้างเคียง เช่น น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น การเพิ่มขึ้นของระดับโปรแลกตินในซีรัม และวงซึมเป็นต้น^{10,11} โดยมีค่า Relative risk เท่ากับ 9.2 (95% CI 1.2-71.0), 8.0 (95% CI 1.0-63.2) และ 5.4 (95% CI 2.4-12.2) ตามลำดับ (ตารางที่ 2) ส่วนผลข้างเคียงของ Methylphenidate ได้แก่ ความอยากอาหารลดลงและหลับยาก เป็นต้น¹⁸ โดยมีค่า Relative risk เท่ากับ 9.0 (95% CI 1.2 - 68.9) และ 6.5 (95% CI 1.5 - 27.6) ตามลำดับ (ตารางที่ 3) และควรหลีกเลี่ยงการใช้ Methylphenidate ในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 6 ปี เนื่องจากยังไม่มีการศึกษามากพอเกี่ยวกับประสิทธิภาพและผลข้างเคียง

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบผลข้างเคียงของ Risperidone และยาหลอกในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา

ผลข้างเคียง	Summary of finding			
	No. of participants		Effect	
	Risperidone	Placebo	RR (95% CI)	ARR
Any events	71/76	55/82	1.4 (1.2-1.6)	26 %
Headache	20/76	11/82	2.0 (1.0-3.8)	23 %
Nausea/ vomiting	14/76	4/82	3.8 (1.3-11.0)	14 %
Somnolence	30/76	6/82	5.4 (2.4-12.2)	32 %
Weight increase	8/55	1/63	9.2 (1.2-71.0)	13 %
Elevated serum prolactin	7/55	1/63	8.0 (1.0-63.2)	11 %
Tiredness	11/19	1/19	11.0 (1.6-77.0)	52 %
Tremor	4/19	2/19	2.0 (0.4-9.7)	11 %
Akathisia	3/19	5/19	0.6 (0.2-2.2)	-11 %

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบผลข้างเคียงของ Methylphenidate และยาหลอกในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา

ผลข้างเคียง	Summary of finding			
	No. of participants		Effect	
	Methylphenidate	Placebo	RR (95% CI)	ARR
Trouble getting to sleep	13/61	2/61	6.5 (1.5-27.6)	18 %
Poor appetite	9/61	1/61	9.0 (1.2-68.9)	13 %
Look sad/ miserable	2/61	3/61	0.7 (0.1-3.9)	-1 %
Look anxious	2/61	1/61	2.0 (0.2-21.5)	2 %
Meaningless repetitive behaviors	4/61	4/61	1.0 (0.2-4.2)	-
Talks less with other children	3/61	1/61	3.0 (0.3-28.0)	3 %

ส่วนยากลุ่มอื่นๆ นั้น ยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการมากพอทั้งเรื่องประสิทธิภาพและผลข้างเคียงในการใช้ในผู้ป่วยเด็กที่มีความบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา

ทางที่ผู้ศึกษาจึงให้คำแนะนำดังนี้

1. ในผู้ป่วยเด็กบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีภาวะชนอนุญไม่หนึ่งร่วมด้วยที่มีอายุต่ำกว่า 6 ปี ควรพิจารณาใช้ Risperidone เป็นยาชนิดแรก
2. ในผู้ป่วยเด็กบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีภาวะชนอนุญไม่หนึ่งร่วมด้วย ที่มีอายุมากกว่า 6 ปี ควรพิจารณาใช้ Methylphenidate เป็นยาชนิดแรก และพิจารณาใช้ Risperidone ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวร่วมด้วย หรือมีปัญหาหน้าหนักตัวลดมาก โดยเฉพาะถ้าเกิดจากผลข้างเคียงของ Methylphenidate
3. ควรเฝ้าระวังการเกิดผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิดและสม่ำเสมอ โดยจัดระดับความเข้มแข็งของคำแนะนำอยู่ในระดับอ่อน

ผล

ผู้ทดลองใช้แนวเวชปฏิบัติ ได้แก่ แพทย์ที่ปฏิบัติงานในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิชั้นสูง สังกัดกรมสุขภาพจิต ประกอบด้วยจิตแพทย์เด็กและวัยรุ่น จำนวน 6 คน จิตแพทย์ทั่วไป จำนวน 3 คน และกุมารแพทย์พัฒนาการจำนวน 2 คน ความคิดเห็นต่อระดับความเป็นไปได้ในการนำแนวเวชปฏิบัติทางคลินิกไปใช้ พบว่าร้อยละ 63.6 มีความเห็นว่ามีความเป็นไปได้ในระดับมาก และร้อยละ 36.4 มีความเห็นว่ามีความเป็นไปได้มากที่สุดทั้งสองหัวข้อ และไม่พบอุปสรรคในการนำไปใช้ ข้อคิดเห็นต่อแนวเวชปฏิบัติทางคลินิก ได้แก่ ควรมีการสรุปแนวเวชปฏิบัติเป็นแผนภาพเพื่อให้ง่ายต่อการนำไปใช้ และควรมีการ

เพิ่มเนื้อหา เช่น การใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่มเดิม และยา Clozapine ขนาดยาที่เหมาะสม รวมถึงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปัญหาอื่นๆ เช่น พฤติกรรมทางเพศที่ไม่เหมาะสม และปัญหาการนอนเป็นต้น

วิจารณ์

การจัดทำแนวเวชปฏิบัติการใช้ยาทางจิตเวชในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าว และชนอนุญไม่หนึ่งครั้งนี้ สร้างกรอบคำถามในรูปแบบของ PICO ซึ่งเป็นที่รู้จักยอมรับกันใน evidence base medicine และช่วยให้การทบทวนวรรณกรรมทำได้อย่างเป็นระบบ การจัดทำคำแนะนำมาจากเอกสารอ้างอิงทั้งหมด 12 เรื่อง และเอกสารอ้างอิงส่วนใหญ่อยู่ในรูปแบบ randomized control trial (RCT) ซึ่งทำให้มีความน่าเชื่อถือมาก แต่เอกสารบางเรื่องมีข้อจำกัด เช่น เป็นการทดลองแบบ open label และเอกสารบางส่วนผลการศึกษาไม่กล่าวถึงจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้น แต่ระบุเป็นค่าคะแนนที่ดีขึ้น ซึ่งส่งผลให้ผู้ศึกษาไม่สามารถคำนวณค่า relative risk และค่า absolute risk reduction ของบางการศึกษาได้ เมื่อพิจารณาในภาพรวมแล้ว จึงทำให้แนวเวชปฏิบัติทางคลินิกมีระดับความน่าเชื่อถือและคุณภาพหลักฐานระดับปานกลาง

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Ageranioti-Belanger และคณะในปี 2012⁵ เกี่ยวกับปัญหาพฤติกรรมในผู้ป่วยเด็กที่มีความบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา กล่าวว่าการรักษาปัญหาพฤติกรรม ไม่ว่าจะเป็นพฤติกรรมก้าวร้าว ทำร้ายตนเอง ชนอนุญไม่หนึ่ง หรือปัญหาเกี่ยวกับการนอน ควรเริ่มด้วยการปรับพฤติกรรมเป็นลำดับแรก เมื่อรักษาโดยการปรับพฤติกรรมไม่ได้ผล จึงให้การรักษาโดยการให้ยา ดังนั้น ในการจัดทำคำแนะนำครั้งนี้ซึ่งเกี่ยว

กับแนวทางการใช้ยาเป็นหลัก ผู้ศึกษาจึงจัดระดับความเข้มแข็งของคำแนะนำอยู่ในระดับอ่อน เนื่องจากการใช้ยามีใช้การรักษาหลัก แต่จะใช้เมื่อรักษาโดยวิธีปรับพฤติกรรมไม่ได้ผล

ผลการทดลองใช้แนวเวชปฏิบัติทางคลินิก ผู้ทดลองใช้ส่วนใหญ่มีความเห็นว่ามีความเป็นไปได้ในการนำแนวเวชปฏิบัติไปใช้ในระดับมาก ซึ่งอาจเป็นเพราะแนวเวชปฏิบัตินี้จัดทำขึ้นจากการวิเคราะห์ปัญหาทางคลินิกที่พบในการปฏิบัติงานจริง คือ ความไม่มั่นใจในการเลือกใช้ยาเนื่องจากไม่มีหลักฐานสนับสนุนทางวิชาการ นอกจากนี้ ชนิดของยาที่เลือกศึกษาในการจัดทำแนวเวชปฏิบัติ เป็นยาที่มีใช้จริงในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขั้นสูง สังกัดกรมสุขภาพจิต ทำให้แนวเวชปฏิบัตินี้มีความเป็นไปได้ที่จะนำไปใช้ ข้อจำกัดของการจัดทำแนวเวชปฏิบัติครั้งนี้ ประการแรกจำนวนเอกสารอ้างอิงค่อนข้างน้อย เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา มีจำนวนไม่มากเมื่อเทียบกับการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กกลุ่มอื่น เช่น ออทิสติก ประการต่อมา ข้อจำกัดในการเข้าถึงเอกสารอ้างอิงฉบับจริง ประการสุดท้าย การให้คำแนะนำในการจัดทำแนวเวชปฏิบัตินั้น เป็นการตัดสินใจให้คำแนะนำของผู้ศึกษาโดยอิงจากหลักฐานทางวิชาการที่สืบค้นได้ในปัจจุบัน ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยาได้มีการพัฒนาขึ้นเรื่อยๆ หากในอนาคตมีงานวิจัยหรือหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับการใช้ยาในการรักษาปัญหาพฤติกรรมในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาใหม่ๆ เกิดขึ้น แนวเวชปฏิบัติในปัจจุบันก็อาจไม่เหมาะสมอีกต่อไป

ข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งต่อไป ได้แก่ ควรมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ

การรักษาตามแนวเวชปฏิบัติและผู้ที่ไม่ได้ใช้แนวเวชปฏิบัตินอกจากการศึกษาเกี่ยวกับชนิด ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาแล้ว ควรมีการศึกษาถึงขนาดยาที่เหมาะสม และควรมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาในปัญหาพฤติกรรมอื่นๆ ที่พบในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญา เช่น ปัญหาเกี่ยวกับการนอน ปัญหาพฤติกรรมทางเพศที่ไม่เหมาะสม ซึ่งเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยเช่นกัน

สรุป

แนวเวชปฏิบัติการใช้ยาทางจิตเวชในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะบกพร่องทางพัฒนาการและสติปัญญาที่มีปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าว และนอนไม่นิ่ง มีระดับความน่าเชื่อถือและคุณภาพหลักฐานระดับปานกลาง ระดับความเข้มแข็งของคำแนะนำอยู่ในระดับอ่อน ความเป็นไปได้ในการนำไปใช้อาศัยอยู่ในระดับมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Synopsis of psychiatry, behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. China: Wolters Kluwer;2015.
2. Desk reference of the diagnostic criteria from DSM-5. United States of America: American Psychiatric Publishing;2013.
3. Sriwongpanich N, Rojmahamongkol P. Mental retardation/ Intellectual disabilities. In: Hansakunachai T, editor. Textbook of development and child behavior for general practice. Bangkok: Beyond enterprise; 2011:299-323.
4. Mongkol A, Visanuyothin T, Chanarong P, Pavasuthiapaisit C, Watcharadilok P. National intelligence quotient survey of Thai student in 2011. J Ment Health Thai 2012;20:81-9.

5. Ageranioti-Belanger S, Brunet S, D'Anjou G, Telier G, Boivin J, Gauthier M. Behavior disorders in children with an intellectual disability. *Paediatr Child Health* 2012;17:84-8.
6. Handen BL, Gilchrist R. Practitioner review: psychopharmacology in children and adolescents with mental retardation. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:871-82.
7. Davies L, Oliver C. The age related prevalence of aggression and self-injury in persons with an intellectual disability: A review. *Res DevDisabil* 2013;34:764-75.
8. Kongsuk T, Kittitharaphan W, Srikosai S, Leejongpermpool J. Guide to develop psychiatric clinical practice guidelines. Nonthaburi: Bangsrimuang;2015.
9. McDermott MR, Demb H. Clinical effects and adverse reactions of off-label use of aripiprazole in children and adolescents with developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:549-60.
10. Aman MG, Smedt GD, Derivan A, Lyons B, Findling RL. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 2002;159:1337-46.
11. Buitelaar JK, Melman C. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 2001;62:239-48.
12. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics* 2002;110.
13. Unwin GL, Deb S. Efficacy of atypical antipsychotic medication in the management of behavior problems in children with intellectual disabilities and borderline intelligence: a systematic review. *Res DevDisabil* 2011;32:2121-33.
14. The Royal Australasian College of Physicians, Australian guideline on attention deficit hyperactivity disorder. 2009.
15. Pearson DA, Santos CW, Roache JD. Treatment effects of methylphenidate on behavioral adjustment in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:209-16.
16. Pearson DA, Santos CW, Casat CD, et al. Treatment effects of methylphenidate on cognitive functioning in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:677-95.
17. Pearson DA, Lane DM, Santos CW, et al. Effects of methylphenidate treatment in children with mental retardation and ADHD: individual variation in medication response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:686-98.
18. Simonoff E, Taylor E, Baird G, Bernard S, Chadwick O, Liang H, et al. Randomized controlled double-blind trial of optical dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:527-35.
19. Filho AG, Bodanese R, Silva TL, Alvares JP, Aman M, Rohde LA. Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:748-55.