



การทบทวนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา รักษาโรคจิตรุ่นที่สองในผู้ป่วยนอกโรคจิตเวช โรงพยาบาลศรีนครินทร์

A Retrospective Study of the Adverse Effects of Second Generation Antipsychotics at the Psychiatric Outpatient Clinic in Srinagarind Hospital

สุธาร จันทะวงศ์*, ภัทรี พหลภาคย์**, สุชาติ พหลภาคย์**, สมัย จันทร์นามอม***

Suthan Chanthawong*, Pattharee Paholpak**, Suchat Paholpak**, Samai Junnamom***

* ภา.สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** พบ.ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

*** ภา.กลุ่มงานเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

** Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

*** Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาการรักษาโรคจิตรุ่นที่สองในผู้ป่วยนอกโรคจิตเวชที่มารับบริการที่ห้องตรวจจิตเวช โรงพยาบาลศรีนครินทร์

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยทบทวนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาการรักษาโรคจิตรุ่นที่สองในผู้ป่วยโรคจิตเวชทุกรายจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกโรคจิตเวช โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2547 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2557 (ระยะเวลา 11 ปี) ผู้บันทึกอาการไม่พึงประสงค์ในเวชระเบียนคืออาจารย์จิตแพทย์ แพทย์ประจำบ้าน และแพทย์ใช้ทุนสาขาจิตเวชศาสตร์ซึ่งทำเวชปฏิบัติภายใต้การดูแลของอาจารย์จิตแพทย์

ผลการศึกษา พบว่าเวชระเบียนที่ได้รับการสำรวจการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นของผู้ป่วยทั้งหมด 242 ราย เป็นผู้ป่วยชาย 118 ราย (ร้อยละ 48.8) หญิง 124 ราย (ร้อยละ 57.2) อายุเฉลี่ย 47.5 ± 19.6 ปี อายุมัธยฐาน 48.0 ปี เป็นผู้ป่วยโรคจิตเภทร้อยละ 48.4 และโรคอารมณ์สองขั้ว ร้อยละ 15.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ น้ำหนักตัวขึ้น (ร้อยละ 33.8) ยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้คือ olanzapine และ clozapine คิดเป็นร้อยละ 54.6 และ 43.3 ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบรองลงมาคือ extrapyramidal side effect (EPS) คิดเป็นร้อยละ 10.8 โดยเกิดจากยา paliperidone และ ziprasidone คิดเป็นร้อยละ 35.7 และ 28.6 ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อยเป็นลำดับที่สามคืออาการง่วงนอน (ร้อยละ 4.8) ยาที่ทำให้เกิดอาการง่วงนอนคือยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองทุกขนานในจำนวนที่พอๆ กัน ยกเว้นไม่พบการบันทึกว่าเกิดจากยา quetiapine พบกลุ่มอาการทางเมแทบอลิคเพียงร้อยละ 2.2 ซึ่งเกิดจากยา aripiprazole

สรุป อาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองที่พบบ่อยจากมากไปหาน้อยคือน้ำหนักตัวขึ้นอาการ EPS และอาการง่วง ยาที่ทำให้เกิดอาการข้างต้นสองชนิดแรกได้บ่อยที่สุดคือ olanzapine และ paliperidone ตามลำดับ ส่วนอาการง่วงจะเกิดจากยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองทุกขนานพอๆ กัน ยกเว้นไม่พบการบันทึกว่าเกิดจากยา quetiapine อาการไม่พึงประสงค์กลุ่มอาการทางเมแทบอลิคพบน้อยมาก

คำสำคัญ adverse drug reaction, second generation antipsychotics, weight gain, extrapyramidal side effect, sedation

Corresponding author: สุธาร จันทะวงศ์

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2560; 62(1): 71-82

ABSTRACT

Objective : To study the rate of adverse drug reactions that occurred in psychiatric patients treated with second generation antipsychotics at the psychiatry outpatient clinic, Srinagarind Hospital.

Method : This was a descriptive retrospective study. The purpose was to review the occurrence of adverse drug reactions from second generation antipsychotics recorded in the medical records of all psychiatric outpatients of Srinagarind hospital during January 2004 to December 2014 (11 years). The occurrences of adverse drug reactions were recorded by Thai Medical Council certified psychiatrists and psychiatric residents who were under supervision by any certified psychiatrists.

Result : Two-hundred and forty-two medical records were reviewed, 118 of which were male (48.8%) and 124 were female (51.2%). Their mean age \pm SD was 47.5 \pm 19.6, median age was 48.0 years old. There were patients with schizophrenia for 48.4% and bipolar disorder for 15.9%. The most frequent adverse drug reaction was weight gain (33.8%) which was caused by olanzapine (54.6%) and clozapine (43.3%). The second most frequent adverse drug reaction was extrapyramidal side effect (EPS; 10.8%), most of which were caused by paliperidone and ziprasidone (35.7% and 28.6% respectively). The third most frequent adverse drug reaction was sedation (4.8%) which was caused by all second-generation antipsychotics in an equal rate except not any record was for quetiapine. Metabolic syndrome was found only 2.2%, the cause of which was aripiprazole.

Conclusion : The most frequent adverse drug reaction from second generation antipsychotics in descending order were weight gain, EPS and sedation. Weight gain was mostly from olanzapine; EPS from paliperidone; and sedation from any second-generation antipsychotics. Metabolic syndrome was found in very few rates.

Keywords : adverse drug reaction, second generation antipsychotics, weight gain, extrapyramidal side effect, sedation

Corresponding author: Suthan Chanthawong

J Psychiatr Assoc Thailand 2017; 62(1): 71-82

บทนำ

โรคจิตเภท (Schizophrenia) เป็นโรคทางจิตเวชชนิดหนึ่ง ผู้ป่วยมีอาการทั้งทางบวก (positive symptoms) และทางลบ (negative symptoms) อาการทางบวก ได้แก่อาการหลงผิดและอาการประสาทหลอน อาการทางลบ ได้แก่อาการปลีกตัวออกจากสังคม ไม่พูด สีหน้าเฉยชา และอาการเฉื่อยชา¹ ตั้งแต่ พ.ศ. 2549-2555 จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะแปรปรวนทางจิตและพฤติกรรมเพิ่มขึ้นทุกปี² ส่งผลให้แนวโน้มของการสั่งใช้ยารักษาโรคจิตเพิ่มมากขึ้นความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจึงเพิ่มขึ้น ปัจจุบันยารักษาโรคจิตแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ยารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่ง (first generation antipsychotics; FGAs) ซึ่งมีประสิทธิภาพดีในการรักษากลุ่มอาการทางบวกแต่มีประสิทธิภาพจำกัดในการรักษากลุ่มอาการทางลบ ยากลุ่มนี้มักทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ extrapyramidal side effect (EPS) จึงมีการพัฒนา ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง (second generation antipsychotics; SGAs) ขึ้นมา ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาทั้งกลุ่มอาการทางบวกและทางลบ ขณะเดียวกันอัตราการเกิดกลุ่มอาการ EPS น้อยลงมาก อย่างไรก็ตามยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญดังต่อไปนี้ น้ำหนักตัวขึ้น น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ภาวะไขมันในเลือดสูง และกลุ่มอาการทางเมแทบอลิกซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดนำไปสู่การเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น³⁻⁶ การศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้นี้เกี่ยวกับอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง โดยเน้นที่กลุ่มอาการเมแทบอลิกเป็นหลักพบร้อยละ 15.4 ถึงร้อยละ 20.5⁷⁻⁹ อย่างไรก็ตามการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ด้านอื่นๆ เช่น น้ำหนักตัวขึ้น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง อาการง่วง ความดันต่ำ เมื่อยขึ้นจากยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองในประเทศไทย

ยังมีจำนวนน้อยมาก การศึกษาวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทุกชนิดจากการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองในผู้ป่วยทุกโรคทางจิตเวชในโรงพยาบาลศรีนครินทร์

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (descriptive retrospective study) ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) คืออัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้รูปแบบการศึกษาเป็นการทบทวนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองในผู้ป่วยโรคทางจิตเวชทุกราย ทบทวนจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกห้องตรวจโรคจิตเวช โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เป็นข้อมูลจากเวชระเบียนระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2547 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2557 รวมระยะเวลา 11 ปีผู้บันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองคืออาจารย์จิตแพทย์ และแพทย์ประจำบ้านสาขาวิชาจิตเวชศาสตร์ ซึ่งปฏิบัติงานภายใต้การกำกับดูแลของอาจารย์จิตแพทย์

ข้อมูลที่บันทึกและใช้ในการวิเคราะห์ทางสถิติประกอบด้วยข้อมูลเชิงประชากรศาสตร์ (demographic data) และข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองและอาการไม่พึงประสงค์วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่ใช้ ด้วยเกณฑ์ Naranjo's algorithm ความน่าจะเป็นของความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่ใช้รักษาโรคจิตแต่ละชนิดตามเกณฑ์นี้แบ่งเป็น 4 ระดับจากมากไปน้อยคือ ไซแน่นอน (definite) ไซ (probable) อาจจะเป็น (possible) และน่าสงสัย (doubtful)¹⁰ ในกรณีที่มีอาการไม่พึงประสงค์อาจเกิดจากการใช้ยาตั้งแต่สองชนิดที่เข้าร่วมกัน จะรายงานความชุกของยาทุกรายการที่มีระดับอาจจะเป็นไซขึ้นไป

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม Microsoft excel 2010 รายงานผลการศึกษาดังด้วยวิธีพรรณนา (descriptive) แสดงความถี่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในรูปร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่นแล้ว(HE571020)

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

จากการสำรวจข้อมูลในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่ได้รับการรักษาด้วยยาโรคจิตรุ่นที่สอง ระหว่าง

เดือนมกราคม พ.ศ. 2547 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2557 มีเวชระเบียนที่ได้รับการประเมินทั้งสิ้น 242 ราย เป็นของผู้ป่วยเพศหญิง 124 ราย (ร้อยละ 51.2) เพศชาย 118 ราย (ร้อยละ 48.8) มีอายุตั้งแต่ 7-95 ปี อายุเฉลี่ย 47.5±19.6 ปี มัธยฐานอายุ 48.0 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภท 150 ราย (ร้อยละ 62.0) โรคอารมณ์สองขั้ว 45 ราย (ร้อยละ 18.6) โรคสมองเสื่อมที่มีโรคจิตร่วมด้วย (dementia with psychosis) 16 ราย (ร้อยละ 6.6) โรคอัลไซเมอร์ที่มีโรคจิตร่วมด้วย (alzheimer's disease with psychosis) 10 ราย (ร้อยละ 4.1) โรคออทิสติก (autistic disorder) 10 ราย (ร้อยละ 4.1) และโรคอื่นๆ รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Patient characteristic)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
เพศ	
หญิง	124 (51.2)
ชาย	118 (48.8)
อายุ (ปี)	
mean±SD	47.5±19.6
median	48.0
พิสัย	7-95
การวินิจฉัยโรค	
Schizophrenia	150 (62.0)
Bipolar disorder	45 (18.6)
Dementia with psychosis	16 (6.6)
Alzheimer's disease with psychosis	10 (4.1)
Autistic disorder	10 (4.1)
Delusional disorder	7 (2.9)
Substance induced psychotic disorder	4 (1.7)

ข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ยาการรักษาโรคจิตรุ่นที่สองและอาการไม่พึงประสงค์

ในผู้ป่วย 242 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา risperidone 115 ราย (ร้อยละ 47.7) quetiapine 82 ราย (ร้อยละ 34.0) clozapine 60 ราย (ร้อยละ 24.9) aripiprazole 45 ราย (ร้อยละ 18.7) olanzapine 22 ราย (ร้อยละ 9.1) paliperidone 14 ราย

(ร้อยละ 5.8) และ ziprasidone 14 ราย (ร้อยละ 5.8) นับจำนวนรายการรวมกันได้ 352 รายการพบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา olanzapine มากที่สุด (ร้อยละ 63.6) จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ พิสัยของขนาดยาที่ใช้ และพิสัยของระยะเวลาที่ใช้ยาการรักษาโรคจิตแต่ละชนิดแสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง

ข้อมูล (Total N=352)	A (N=45)	C (N=60)	O (N=22)	P (N=14)	Q (N=82)	R (N=115)	Z (N=14)
ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยา [†]	18.7	24.9	9.1	5.8	34.0	47.7	5.8
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการ	15	36	14	8	18	19	7
ไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ) [‡]	(33.3)	(60.0)	(63.6)	(57.1)	(22.0)	(16.5)	(50.0)
พิสัยของขนาดยาที่ใช้ (มิลลิกรัม)	2.5-45	12.5-500	2.5-20	3-12	6.25-900	0.25-8	20-240
พิสัยของระยะเวลาที่ใช้ยา (วัน)	4-3000	7-4300	42-3650	22-1717	17-3600	4-1700	7-2959

(A=aripiprazole, C=clozapine, O=olanzapine, P=paliperidone, Q=quetiapine, R=risperidone, Z=ziprasidone)

[†] ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาคำนวณจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละขนานต่อจำนวนรายการยาของผู้ป่วยทั้งหมด (352 รายการ)

[‡] ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแต่ละขนานคำนวณจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยานั้นต่อจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยานั้น

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา risperidone จำนวน 115 ราย พบน้ำหนักตัวขึ้น 42 ราย (ร้อยละ 36.5) อาการ EPS 14 ราย (ร้อยละ 12.2) กินมากขึ้น 6 ราย (ร้อยละ 5.2) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา quetiapine จำนวน 82 ราย พบน้ำหนักตัวขึ้น 26 ราย (ร้อยละ 31.7) อาการ EPS 5 ราย (ร้อยละ 6.1) ความดันต่ำเมื่อยืนขึ้นและท้องผูกอย่างละ 2 ราย (อย่างละร้อยละ 2.4) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine จำนวน 60 ราย พบน้ำหนักตัวขึ้น 26 ราย (ร้อยละ 43.3) น้ำลายไหลออกมาก (sialorrhea) 5 ราย (ร้อยละ 8.3) อาการง่วง และ อาการ EPS อย่างละ 4 ราย (อย่างละร้อยละ 6.7) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา aripiprazole จำนวน 45 ราย พบน้ำหนักตัวขึ้น 8 ราย (ร้อยละ 17.8) อาการ EPS 6 ราย (ร้อยละ 13.3) และ

อาการง่วง 2 ราย (ร้อยละ 4.4) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา olanzapine จำนวน 22 ราย พบน้ำหนักตัวขึ้น 12 ราย (ร้อยละ 54.6) โรคเบาหวาน 2 ราย (ร้อยละ 9.1) อาการกินบ่อยขึ้น อาการง่วงและอาการ EPS อย่างละ 1 ราย (อย่างละร้อยละ 4.6) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา paliperidone จำนวน 14 ราย เกิดอาการ EPS 4 ราย (ร้อยละ 35.7) น้ำหนักตัวขึ้น 3 ราย (ร้อยละ 21.4) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ziprasidone จำนวน 14 ราย พบการเกิดอาการง่วงและอาการ EPS อย่างละ 4 ราย (อย่างละร้อยละ 28.6) ความผิดปกติของการมองเห็นและน้ำหนักตัวขึ้นอย่างละ 2 ราย (ร้อยละ 14.3) ตามลำดับอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาแต่ละชนิดได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง

อาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่เกิดจากยา รักษาโรคจิตรุ่นที่สอง (ร้อยละ) [†]	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาโรคจิตรุ่นที่สอง (ร้อยละ) [‡]						
	A	C	O	P	Q	R	Z
(Total N=352)	(N=45)	(N=60)	(N=22)	(N=14)	(N=82)	(N=115)	(N=14)
น้ำหนักตัวขึ้น (33.8)	8 (17.8)	26 (43.3)	12 (54.6)	3 (21.4)	26 (31.7)	42 (36.5)	2 (14.3)
Extrapyramidal side effect (10.8)	6 (13.3)	4 (6.7)	1 (4.6)	4 (35.7)	5(6.1)	14 (12.2)	4 (28.6)
เจริญอาหารเพิ่มขึ้น (3.1)	1 (2.2)	1 (1.7)	1 (4.6)	1 (7.1)	-	6 (5.2)	1 (7.1)
อาการง่วง (4.8)	2 (4.4)	4 (6.7)	1 (4.6)	1 (7.1)	-	5 (4.3)	4 (28.6)
ภาวะไขมันในเลือดสูง (1.7)	1 (2.2)	3 (5.0)	-	-	-	2 (1.7)	-
นอนไม่หลับ (0.9)	-	1 (1.7)	-	-	1 (1.2)	1 (0.9)	-
ความผิดปกติของการมองเห็น (1.1)	-	-	-	-	1 (1.2)	1 (0.9)	2 (14.3)
ภาวะอ้วน (0.9)	1 (2.2)	-	-	-	1 (1.2)	1 (0.9)	-
ความดันต่ำเมื่อยืนขึ้น (0.9)	-	1 (1.7)	-	-	2 (2.4)	-	-
ท้องผูก (1.7)	-	2 (3.3)	-	1 (7.1)	2 (2.4)	1 (0.9)	-
ซีด (0.3)	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-
ไร้อารมณ์ (0.3)	1 (2.2)	-	-	-	-	-	-
โรคเบาหวาน (1.4)	-	1 (1.7)	2 (9.1)	-	-	2 (1.7)	-
น้ำลายไหลออกมาก (1.4)	-	5 (8.3)	-	-	-	-	-
กลุ่มอาการทางเมแทบอลิก (0.9)	1 (2.2)	2 (3.3)	-	-	-	-	-
คลื่นไส้ (0.3)	-	-	-	-	1 (1.2)	-	-
เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (0.3)	-	-	-	-	-	1 (0.9)	-
อัตราหัวใจเต้นเร็ว (0.6)	-	1 (1.7)	-	-	1 (1.2)	-	-
กระเพาะปัสสาวะไวเกิน (0.3)	-	-	-	-	-	1 (0.3)	-
ความดันโลหิตสูง (0.3)	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-
ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน (0.3)	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-
ชัก (0.28)	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-
ปากแห้ง (0.28)	-	1 (1.7)	-	-	-	-	-
ระดับโปรแลคตินสูง (0.57)	-	-	-	1 (7.1)	-	1 (0.9)	-
ปวดศีรษะ (0.28)	-	-	-	-	-	1 (0.9)	-

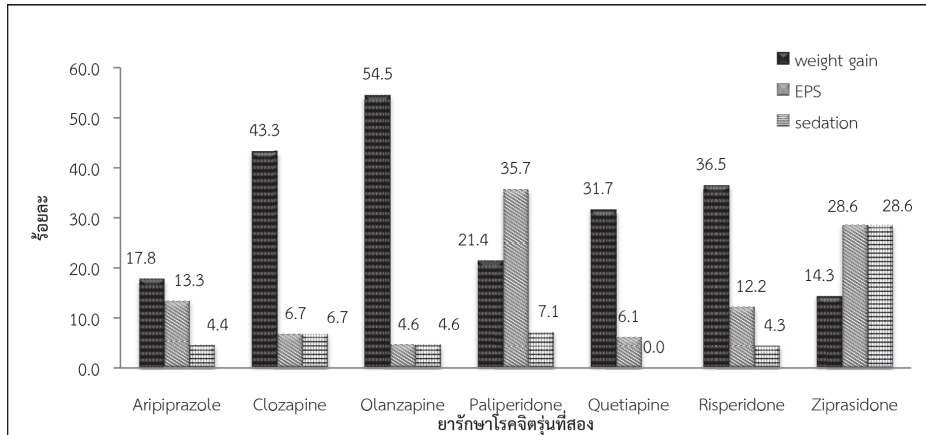
(A=aripiprazole, C=clozapine, O=olanzapine, P=paliperidone, Q=quetiapine, R=risperidone, Z=ziprasidone)

[†] ร้อยละที่ได้คำนวณจากผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้นๆ ต่อผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง

[‡] ร้อยละที่ได้คำนวณจากผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาแต่ละขนานต่อผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยานั้นๆ

ดังนั้นเมื่อพิจารณาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองทุกชนิด พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือน้ำหนักตัวขึ้น คิดเป็นร้อยละ 33.8 โดยเฉพาะจากยา olanzapine และ clozapine ร้อยละ 54.6 และ 43.3 ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากเป็นอันดับที่สองคืออาการ EPS คิดเป็นร้อยละ 10.8 โดยเกิดจากยา

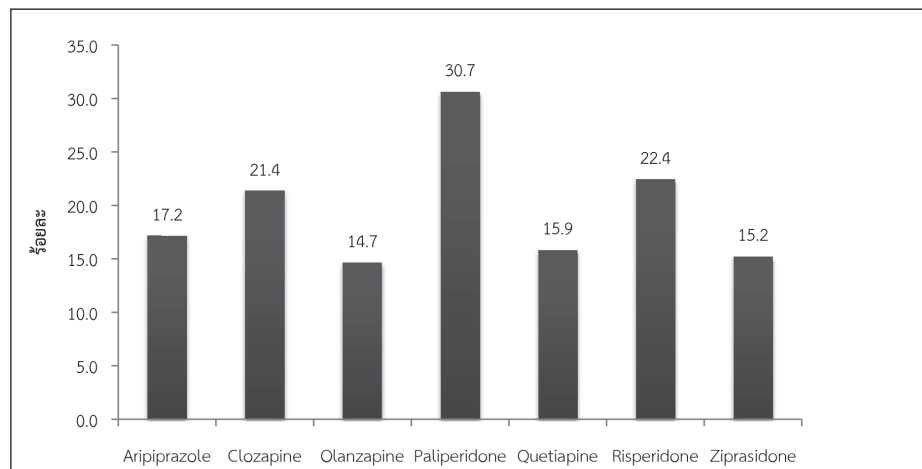
paliperidone และ ziprasidone ร้อยละ 35.7 และ 28.6 ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากเป็นลำดับที่ 3 คืออาการง่วงคิดเป็นร้อยละ 4.8 โดยเกิดจากยา ziprasidone, paliperidone และ clozapine ร้อยละ 28.6, 7.1 และ 6.7 ตามลำดับรายละเอียดได้แสดงไว้ใน (ตารางที่ 3 และรูปที่ 1)



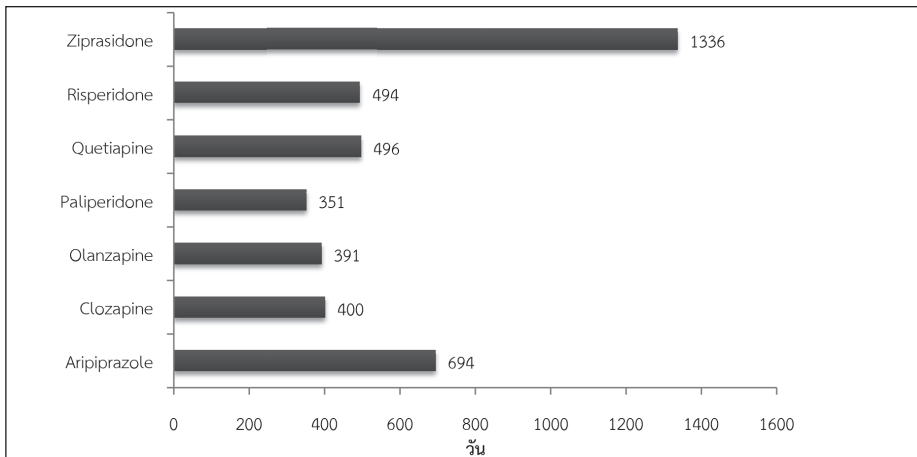
รูปที่ 1 กราฟแท่งแสดงร้อยละการเกิดภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น, extrapyramidal side effect (EPS) และอาการง่วงจากยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองแต่ละชนิด

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา paliperidone ร้อยละ 30.7 จะมีอาการน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น แต่ในภาพรวมยา risperidone และ clozapine ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นร้อยละ 22.4 และ 21.4 ตามลำดับ ยาที่ทำให้ onset ของอาการน้ำหนักตัวขึ้นเร็วที่สุดคือ paliperidone น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นภายใน 351 วัน รองลงมาคือ olanzapine และ clozapine คือ 392 วัน และ 400 วัน ตามลำดับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา paliperidone มี 14 ราย (ร้อยละ 5.8) ผู้ป่วยที่น้ำหนักตัว

เพิ่มขึ้นมี 3 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 รายที่มีโรคขาดฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroid) ร่วมด้วย ผู้ป่วยคนนี้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 57.8 จนทำให้ค่าเฉลี่ยที่มากที่สุดของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นเกิดจากยา paliperidone จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่ายา paliperidone ทำให้อาการน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเร็วที่สุดได้ ร้อยละเฉลี่ยของจำนวนผู้ที่มีน้ำหนักตัวขึ้นและ onset ของอาการน้ำหนักตัวขึ้นแสดงในรูปที่ 2 และ 3



รูปที่ 2 กราฟแท่งแสดงค่าเฉลี่ยของร้อยละของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นของยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองแต่ละชนิด



รูปที่ 3 กราฟแท่งแสดงระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มใช้ยาจนถึงเริ่มเกิดภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นของยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองแต่ละชนิด

เมื่อประเมินระดับความสัมพันธ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองตาม Naranjo's algorithm¹⁰ พบว่าจากผู้ป่วยทั้งหมด 242 รายและจำนวนรายการยาทั้งสิ้น 352 รายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ 238 เหตุการณ์ ระดับความสัมพันธ์ที่พบมากที่สุดคือระดับอาจจะใช่ (possible) 201 เหตุการณ์ (ร้อยละ 84.5) รองลงมาคือระดับใช่ (probable) 34 เหตุการณ์ (ร้อยละ 14.3) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด 3 อันดับจากการรักษาด้วยยารักษาโรคจิตรุ่นสองในระดับอาจจะใช่ได้แก่น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น อาการ EPS และอาการง่วงโดยพบร้อยละ 45.4, 11.8 และ 5.5 ตามลำดับ และในระดับใช่พบการเกิดร้อยละ 4.6, 3.8 และ 1.7 ตามลำดับ

วิจารณ์

จากการทบทวนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองในผู้ป่วยจำนวน 242 รายที่ได้รับยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองทุกชนิดรวมทั้งสิ้น 352 รายการ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย³

ลำดับแรกจากมากไปหาน้อยคือน้ำหนักตัวขึ้นซึ่งเกิดจากยา olanzapine และ clozapine ตามลำดับผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Said และคณะ¹¹ และ Correll¹² แม้ว่ายารักษาโรคจิตรุ่นที่สองจะมีอัตราอาการเกิดอาการ EPS น้อยลงมาก³ แต่จากการศึกษานี้พบอัตรานี้เป็นอันดับสอง โดยพบมากในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา paliperidone และ ziprasidone ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Cohen และคณะที่รายงานอัตราการเกิดอาการ EPS ที่เป็นผลจากยารักษาโรคจิตจากยา ziprasidone เป็นอันดับต้นๆ เมื่อเปรียบเทียบกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่น อาการ EPS ที่เป็นผลจากยารักษาโรคจิตเป็นผลมาจากยานี้ไปยับยั้งปุ่มรับสัญญาณประสาท dopamine₂ มากกว่ายารักษาโรคจิตชนิดอื่น¹³ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบเป็นอันดับสามคืออาการง่วงซึ่งพบในยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองทุกชนิดโดยพบมากที่สุดในยา ziprasidone, paliperidone และ clozapine ตามลำดับในการศึกษานี้ไม่พบการง่วงที่เกิดจากยา quetiapine ซึ่งอาจเป็นผลมาจาก quetiapine เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งปุ่มรับสัญญาณ

ประสาท histamine¹ ได้น้อยกว่ายาการรักษาโรคจิตรุ่นที่สองชนิดอื่น เช่น clozapine, ziprasidone, risperidone เป็นต้น¹⁴ ร่วมกับอาจมีการใช้ยาในขนาดต่ำกว่าการศึกษาของ Sharif¹⁵ จึงพบอัตราการเกิดอาการง่วงน้อยกว่านอกจากนี้ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine เกิดอาการง่วงน้อยกว่าการศึกษาของ Sharif¹⁵ อาจเกิดจากในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา clozapine ในจำนวนยังน้อย จึงมีอัตราการง่วงที่น้อย

การศึกษานี้พบการเกิดเบาหวานมากที่สุด ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา olanzapine ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rummel-Kluge และคณะ³, Gautam และคณะ¹⁶, Arango และคณะ¹⁷ และ Correll และคณะ¹² แม้ว่าการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา olanzapine และ clozapine จะมีอัตราการเกิดกลุ่มอาการเมแทบอลิกและภาวะไขมันในเลือดสูงมากที่สุด^{11,16} การศึกษานี้พบความชุกของอาการไม่พึงประสงค์ชนิดโรคเบาหวานภาวะไขมันในเลือดสูงกลุ่มอาการเมแทบอลิกและความอ้วนค่อนข้างต่ำเนื่องจากมีผู้ป่วยส่วนน้อยที่ได้รับการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการอย่างสม่ำเสมอ เช่น ติดตามระดับไขมันในเลือดระดับน้ำตาลในเลือดการวัดรอบเอวรอบสะโพกและส่วนสูงทำให้ประเมินอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้ในระยะเวลาสั้นผู้ป่วยได้เพียงบางรายเท่านั้นส่งผลให้อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอาจต่ำกว่าความเป็นจริงกลุ่มอาการเมแทบอลิกเกิดจากยาออกฤทธิ์ยับยั้งปุ่มรับสัญญาณประสาท dopamine, histamine, orexigenic neuropeptides, adrenergic, และ muscarinic อย่างไรก็ตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านน้ำหนักตัวขึ้นอาจมีสาเหตุจากยาหลายชนิดที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกันในระหว่างการศึกษา เช่น

mirtazapine, venlafaxine, fluoxetine, sodium valproate และ atenolol หรือปัจจัยอื่นที่ไม่ใช่ยา ได้แก่ ขาดการออกกำลังกาย การไม่ควบคุมการบริโภคอาหาร ความเครียด เป็นต้น การศึกษานี้ยังพบความชุกของอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบน้อยและเกิดเฉพาะจากยาบางชนิดเท่านั้นได้แก่น้ำลายออกมาก ความดันโลหิตสูง ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน (hyperthyroidism) ซัก ปากแห้ง ซีด ความดันต่ำเมื่อยืนขึ้น¹⁸

จุดเด่นของการศึกษานี้คือ มีการประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองที่ผู้ป่วยได้รับตามเกณฑ์ Naranjo's algorithm¹⁰ พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่อยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible) แต่อย่างไรก็ตามจากรูปแบบการศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถประเมินได้ว่าเมื่อหยุดยาแล้วอาการไม่พึงประสงค์จะดีขึ้นหรือไม่รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ไม่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยัน ทำให้ระดับความสัมพันธ์ที่ประเมินได้อาจต่ำกว่าความเป็นจริงผู้ป่วยบางรายมีโรคร่วมซึ่งอาจจะส่งผลต่อผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์นั้นๆ ได้อาจจะไม่สามารถประเมินได้อย่างชัดเจนว่าเกิดจากยาหรือโรคร่วมของผู้ป่วย ตัวอย่างของอิทธิพลร่วมในกรณีนี้ในการศึกษานี้คือผู้ป่วยที่ได้รับยา paliperidone มี 1 รายที่มีโรคขาดฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroid) ร่วมด้วย ผู้ป่วยคนนี้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 57.8 จนทำให้ค่าเฉลี่ยที่มากที่สุดของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นเกิดจากยา paliperidone จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่ายา paliperidone ทำให้ onset อาการน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเร็วที่สุดได้ นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังไม่สามารถติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยบางรายได้เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้มาพบแพทย์ด้วยตนเอง

ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาในอนาคตคือ ควรมีการพัฒนาแบบแผนการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองและนำมาใช้ในเวชปฏิบัติจริงจ้องอย่างเป็นระบบ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้อง ครบถ้วน ซึ่งความถี่ในการติดตามควรเป็นไปตามมาตรฐานที่ได้รับการแนะนำโดย American Diabetes Association (ADA), American Psychiatric Association (APA), American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE), and North American Association for the Study of Obesity (NAASO)¹⁹ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างสม่ำเสมอและสามารถประเมินอาการไม่พึงประสงค์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

สรุป

การทบทวนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สองในผู้ป่วยนอกห้องตรวจโรคจิตเวชโรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบว่ามีการใช้ยากลุ่มนี้รักษาโรคจิตเภทร้อยละ 48.4 และ โรคอารมณ์สองขั้วร้อยละ 15.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งคือน้ำหนักตัวขึ้น (ร้อยละ 33.8) สาเหตุเกิดจากยาolanzapine และ clozapine ตามลำดับจากมากไปน้อย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบรองลงมาคือ การเกิดกลุ่มอาการเมแทบอลิก (ร้อยละ 10.8) เกิดจากpaliperidoneและziprasidone ตามลำดับจากมากไปน้อย และอันดับสามคือ อาการง่วง (ร้อยละ 4.8) โดยพบจากยา ziprasidone มากที่สุด (ร้อยละ 28.6) รองลงไปพบจากยาทุกขนานในอัตราที่พอๆ กัน ยกเว้นไม่พบการบันทึกอาการง่วงจากยา quetiapine อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ กินมากขึ้นภาวะไขมันในเลือดสูง ท้องผูก เบาหวาน ภาวะหลังน้ำลายมาก ความผิดปกติของการมองเห็น นอนไม่หลับ ความดัน

เลือดต่ำเมื่อยืนขึ้น ภาวะอ้วน เป็นต้น การศึกษานี้เสนอให้มีการติดตามเป็นระยะและสม่ำเสมอ และควรมีแบบแผนการติดตามและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวโดยเฉพาะกลุ่มอาการเมแทบอลิกในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edition. Am J Psychiatry 2004; 161(Suppl): S1-S56.
2. The Task Force of Health Data and Information. Bureau of Policy and Strategy. Office of Permanent Secretary. The Ministry of Public Health. Morbidity rates of out-patients according to top ten diseases (not included Bangkok) 2006-2012 (per 1,000 population) [internet]; 2012 [Accessed 23 September 2015]. Available from: <http://bps.ops.moph.go.th/Healthinformation/ill55/tenill-out49-55.pdf>.
3. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2010; 123(2-3): 225-33.
4. Chanthawong S, Paholpak P, Junnamom S, Subongkot S, Patthanasetthanon D, Boontawee W, et al. Drug Use Review of Olanzapine for Psychiatric Outpatients at Srinagarind Hospital. Journal of the Psychiatric Association of Thailand 2012; 57: 447-54.

5. John M, Ann M. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *Am Fam Physician* 2010; 81: 617-22.
6. Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WV, Pandurangi AK. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 209-16.
7. Oukhanthawong S, Vasiknanonte S, Udomratn P. Second Generation antipsychotics and Metabolic Syndrome. *Journal of the Psychiatric Association of Thailand* 2006; 52: 216-32.
8. Tansupasiri P, Arunpongpisal S, Pimpanit V, Khiewyoo J. The prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia at psychiatric outpatient clinic, Srinagarind Hospital. *Journal of the Psychiatric Association of Thailand* 2008; 53: 98-113.
9. Vasiknanonte S, Oukhanthawong S. Metabolic syndrome in antipsychotic treated psychiatric patients. *Journal of the Psychiatric Association of Thailand* 2009; 54: 273-86.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, RobertS EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
11. Said MA, Hatim A, Habil MH, Zafidah W, Haslina MY, Badiah Y, et al. Metabolic syndrome and antipsychotic monotherapy treatment among schizophrenia patients in Malaysia. *Prev Med* 2013; 57(suppl): S50-3.
12. Correll C, Olfson M, Blanco C, Liu SM, Wang S, Manu P, et al. Dysglycemic signals in children and adolescents treated with antipsychotics for the first time. *Biennial Schizophrenia International Research Conference/Schizophr Res* 2014; 153(suppl): S19.
13. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharm* 2012; 32: 309-16.
14. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(suppl 2): 3-7.
15. Sharif ZA. Overview of safety and tolerability of atypical antipsychotics used in primary care. *J Clin Psychaitry* 2003; 5: 14-21.
16. Gautam S, Meena PS. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics. *Indian J Psychiatry* 2011; 53: 128-33.
17. Arango C, Giráldez M, Merchán-Naranjo J, Baeza I, Castro-Fornieles J, Alda JA, et al. Second-generation antipsychotics in children and adolescents: a six-month prospective cohort study in drug-naïve patients. *J Am Acad Child Psy* 2014; 53: 1179-90.
18. Miller DD. Review and Management of Clozapine Side Effects. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(suppl): S14-7.

19. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 596-601.