



การใช้ยาโคลซาปินในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์

พงษ์ศักดิ์ สมใจ ภบ.*, เพ็ญศิริ สุขอ้วน ภบ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอัตราและขนาดยาโคลซาปินที่ใช้ในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ จำแนกตามกลุ่มอาการหรือโรค อายุ เพศ และยารักษาโรคจิตชนิดอื่นที่มีการใช้ร่วมกับโคลซาปิน

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาแบบพรรณนา โดยรวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอกที่มารับบริการในช่วง 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2548 สุ่มเลือก จำนวน 8,876 ราย แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงอนุมานโดยใช้การทดสอบด้วย Wilcoxon rank sum test หรือ Kruskal-Wallis ANOVA

ผลการศึกษา อัตราการใช้โคลซาปินในผู้ป่วยนอกอยู่ที่ร้อยละ 8.1 ของผู้ป่วยนอกทั้งหมด เมื่อจำแนกตามกลุ่มอาการหรือโรคพบว่าขนาดยาที่ใช้ต่อวันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.0001) และขนาดยาที่ใช้ต่อวันในผู้ป่วยกลุ่มอายุต่างๆ นั้น พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.0001) ส่วนขนาดยาที่ใช้ในเพศชายสูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.0001) สำหรับยารักษาโรคจิตชนิดอื่นที่มีอัตราการใช้ร่วมกับโคลซาปินมากที่สุดคือ ยาฉีด fluphenazine decanoate (ร้อยละ 30.0)

สรุป ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการหรือโรค อายุ และเพศที่ต่างกัน มีขนาดยาโคลซาปินที่ใช้ต่อวันแตกต่างกัน สำหรับผู้ป่วยที่ใช้โคลซาปินร่วมกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่นพบว่า ยาฉีด fluphenazine decanoate มีอัตราการใช้ร่วมกับโคลซาปินมากที่สุด

คำสำคัญ โคลซาปิน ผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์

วารสารสมาคมนิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2550; 52(2): 162-171

* รพ.จิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ อ.เมือง จ.ขอนแก่น



Use of clozapine in Outpatients of Khon Kaen Rajanagarindra Psychiatric Hospital

Pongsak Somchai B.sc.(Pharmacy)*, Phensiri Sukon B.sc.(Pharmacy)*.

Abstract

Objectives : To study the rate and dose of clozapine used in outpatients of Khon Kaen Rajanagarindra Psychiatric Hospital when classified by mental and behavioral disorders, age, and sex as well as to study the combining use of other antipsychotic drugs with clozapine.

Methods : The retrospective study was performed by reviewing medical records of outpatients who were treated in Khon Kaen Rajanagarindra Psychiatric Hospital during January 1 to December 31, 2005. Total numbers of 8,876 medical records were selected randomly. Inferential statistics, Wilcoxon rank sum test or Kruskal Wallis ANOVA, were used to analyze the data.

Results : Rate of clozapine used in the outpatients was 8.1%. There was significantly difference in daily dose of clozapine used among mental and behavioral disorders (p -value = 0.0001). Daily dose of clozapine used in the groups of different age was significantly different (p -value = 0.0001). And daily dose of clozapine used was higher in male than in female (p -value < 0.0001). Fluphenazine decanoate injection was the most frequently used combining with clozapine (30.0%).

Conclusion : The patients with different mental and behavioral disorders, age, and sex had different daily dose of clozapine. For the patients who used clozapine combining with other antipsychotics, fluphenazine decanoate injection was the most frequently used combining with clozapine.

Keywords : clozapine, outpatients, Khon Kaen Rajanagarindra Psychiatric Hospital

J Psychiatr Assoc Thailand 2006; 52(2): 162-171

*Khon Kaen Rajanagarindra Psychiatric Hospital, Khonkaen, Thailand.

บทนำ

โคลซาปินเป็นยารักษาโรคจิตในกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotic drugs) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับกับ serotonin (5HT_{2A}) receptor ได้ดี แต่จับกับ dopamine (D₂) receptor ได้น้อย^{1,2} ซึ่งแตกต่างจากยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม (conventional antipsychotic drugs) ข้อบ่งใช้ของโคลซาปินคือใช้ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมจำนวน 2 ชนิดติดต่อกันแล้วไม่ได้ผล เนื่องจากโคลซาปินมีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ดื้อต่อยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม²⁻⁴ และโคลซาปินยังทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด extrapyramidal ต่ำมาก โดยเฉพาะ acute dystonia⁵ ทั้งยังเกิด tardive dyskinesia ต่ำมากเช่นกัน อย่างไรก็ตามโคลซาปินก็มีข้อเสียที่สำคัญคือ อาจจะทำให้เกิดภาวะ agranulocytosis^{6,7} ได้ ซึ่งการศึกษาภาวะ agranulocytosis ที่มีสาเหตุจากโคลซาปินในประเทศไทยนั้น แม้ผลการศึกษาของพิเชฐ อุดมรัตน์⁸ ไม่พบอุบัติการณ์ของ leukopenia และ agranulocytosis ในผู้ป่วยไทย 239 รายที่ได้รับโคลซาปิน แต่ผลการศึกษา ของจันทร์เพ็ญ ตั้งตระกูล⁹ ในผู้ป่วยที่ใช้โคลซาปิน ของโรงพยาบาลสมเด็จพระยาจำนวน 273 ราย พบว่ามีภาวะ agranulocytosis 2 ราย หรือร้อยละ 0.7 นอกจากนี้โคลซาปินเองก็ยังมีราคาแพงกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมอยู่มาก เมื่อผู้ป่วยต้องใช้จ่ายเป็นเวลานานก็ยิ่งทำให้ค่าใช้จ่ายเพิ่มสูงขึ้นตามไปด้วย

เนื่องด้วยโคลซาปินมีประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมนี้อย่างยิ่ง จึงทำให้อัตราการใช้โคลซาปินมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จากข้อมูลงานบริหารคลังเวชภัณฑ์โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชชนครินทร์ พบว่าในปีงบประมาณ 2546 มีการใช้โคลซาปินทั้งสิ้น คือ ขนาดความแรง 100 มิลลิกรัมต่อเม็ด จำนวน 148,000 เม็ด และขนาด 25 มิลลิกรัมต่อเม็ด จำนวน 34,000 เม็ด ขณะที่ในปีงบประมาณ 2548 มีการใช้โคลซาปินเพิ่มขึ้นเป็น ขนาดความแรง 100 มิลลิกรัมต่อเม็ด จำนวน 370,000 เม็ด และ ขนาด

25 มิลลิกรัมต่อเม็ด จำนวน 240,000 เม็ด สำหรับในประเทศไทย ได้มีผู้ศึกษาการใช้โคลซาปินมาก่อนหน้านี้แล้ว^{8,9} แต่ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเกี่ยวกับภาวะ leukopenia และหรือ agranulocytosis ที่เกี่ยวกับโคลซาปิน แต่เท่าที่ผู้วิจัยทราบ ยังไม่มีผู้ใดได้ศึกษาถึงขนาดโคลซาปินที่มีการสั่งใช้ในผู้ป่วยไทยมาก่อน จากเหตุผลข้างต้น รวมทั้งปริมาณการใช้ที่เพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ ในโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชชนครินทร์นี้เองคณะผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาการใช้โคลซาปินในผู้ป่วยโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชชนครินทร์ เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นให้ผู้บริหาร และคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาล หรือ ผู้ที่เกี่ยวข้อง นำไปใช้ในการกำกับ ติดตาม ควบคุมการใช้จ่ายในโรงพยาบาล และเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาเชิงลึกของการใช้โคลซาปินทางคลินิก ต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ประชากรในการศึกษานี้ ประกอบด้วย ผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชชนครินทร์ ในปี พ.ศ. 2548 (1 มกราคม 2548 - 31 ธันวาคม 2548) ทั้งหมดจำนวน 106,512 คน (ที่มา : งานเวชระเบียนโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชชนครินทร์, 2548) ทำการสุ่มตัวอย่างอย่างง่าย จากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอกประมาณร้อยละ 8 ของประชากร ได้จำนวนตัวอย่างทั้งหมด 8,876 ตัวอย่าง

นำแฟ้มประวัติของตัวอย่างที่สุ่มได้มาทำการศึกษา โดยรวบรวมข้อมูลตามตัวแปรที่ได้กำหนดไว้ ได้แก่ อายุ เพศ การวินิจฉัยโรคตาม ICD-10 ขนาดโคลซาปินที่ใช้ต่อวัน และการใช้โคลซาปินร่วมกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่น การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เพื่อใช้บรรยายคุณลักษณะส่วนบุคคล ได้แก่ เพศ อายุ และใช้บรรยายการใช้โคลซาปินร่วมกับยาจิตเวชอื่นๆ ขนาดโคลซาปินที่ใช้ในผู้ป่วยต่อวัน ส่วนการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงอนุมานนั้นเพื่อใช้

เปรียบเทียบความแตกต่างของการใช้โคลซาปีนในผู้ป่วย
กลุ่มต่างๆรวมทั้งการใช้โคลซาปีนร่วมกับยารักษาโรคจิต
ชนิดอื่น โดยใช้การทดสอบด้วย Wilcoxon rank sum test
หรือ Kruskal-Wallis ANOVA ตามความเหมาะสม และ
ระดับนัยสำคัญทางสถิติกำหนดที่ $p\text{-value} < 0.05$

ผลการศึกษา

ข้อมูลผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่น
ราชชนครินทร์ซึ่งนำมาศึกษา จำนวน 8,876 รายนั้น

พบว่า เป็นผู้ป่วยที่ใช้โคลซาปีนจำนวน 721 ราย
(ร้อยละ 8.1) โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้โคลซาปีนนี้จำแนก
เป็นเพศชาย 495 ราย (ร้อยละ 68.7) และเป็นเพศหญิง
226 ราย (ร้อยละ 31.3) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยนอกที่ใช้
โคลซาปีนคือ 36.1 ± 14.1 ปี โดยช่วงอายุที่มีอัตรา
การใช้โคลซาปีนสูงสุดคือ ระหว่าง 21- 30 ปี จำนวน
266 ราย (ร้อยละ 36.9 ของผู้ป่วยที่ใช้โคลซาปีนทั้งหมด)
รองลงมาคือ ช่วงระหว่างอายุ 31-40 ปี จำนวน 220
ราย (ร้อยละ 30.5) รายละเอียด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงการใช้โคลซาปีนในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชชนครินทร์ จำแนกตามเพศ และ
อายุของผู้ป่วย

เพศและอายุ ของผู้ป่วย	ผู้ป่วยนอก ที่ใช้โคลซาปีน		ขนาดโคลซาปีน (มิลลิกรัม/ วัน)	
			ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน	* ค่ามัธยฐาน
1. เพศ				
- ชาย	495	68.7	154.5 ± 107.7	125.0 ^a
- หญิง	226	31.3	104.1 ± 92.2	100.0 ^b
2. อายุ (ปี)				
9 - 20	39	5.4	114.7 ± 96.9	75 ^a
21- 30	266	36.9	150.7 ± 103.7	100 ^b
31- 40	220	30.5	151.1 ± 107.0	100 ^b
41- 50	83	11.5	149.6 ± 106.0	125 ^c
51- 60	57	7.9	124.1 ± 111.7	100 ^b
61 - 70	27	3.7	62.0 ± 62.7	25 ^d
71 ปีขึ้นไป	29	4.0	35.6 ± 23.1	25 ^d

* หมายเหตุ : การทดสอบความแตกต่างของขนาดโคลซาปีนที่ใช้ต่อวันเมื่อเปรียบเทียบระหว่างเพศ และระหว่าง
ช่วงอายุ แสดงด้วยตัวอักษรภาษาอังกฤษ ตัวพิมพ์เล็ก โดยอักษรที่เหมือนกันหมายถึงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ

ข้อมูลการวินิจฉัยแยกโรคของผู้ป่วยนอกที่มา
รับบริการที่โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชชนครินทร์ตาม
ICD-10 นั้น พบว่า เป็นผู้ป่วยโรคจิตเภท (F20) มาก
ที่สุดคือ 3,788 ราย (ร้อยละ 42.7 ของผู้ป่วยนอกทั้งหมด)
รองลงมาก็คือกลุ่มอาการกังวล เครียดและอาการทางกาย
ที่เกิดจากจิตใจ (F40-48) จำนวน 2,059 ราย (ร้อยละ 23.2)
นอกจากนี้ยังพบว่า โรคจิตเภทเป็นโรคที่มีอัตราการใช้
โคลซาปีนสูงที่สุดถึงร้อยละ 15.8 ของผู้ป่วยโรคจิตเภท
ทั้งหมด รองลงมาก็คือ กลุ่มความผิดปกติทางจิตใจที่มี

สาเหตุจากโรครวมทั้งกลุ่มอาการของโรค(F00-09) ซึ่งมี
อัตราการใช้โคลซาปีนร้อยละ 15.0 ของผู้ป่วยในกลุ่ม
โรคนี้ทั้งหมด และจากผลการศึกษายังพบว่า ผู้ป่วย
โรคจิตเภทนั้นมีขนาดโคลซาปีนที่ใช้ต่อวันสูงที่สุด คือ
เฉลี่ย 155.0 ± 105.7 มิลลิกรัม และค่ามัธยฐาน 125
มิลลิกรัม รองลงมาก็คือ ภาวะปัญญาอ่อน (F70-79) โดย
ขนาดโคลซาปีนที่ใช้ต่อวันคือ 90.6 ± 83.1 มิลลิกรัม
ค่ามัธยฐาน 75 มิลลิกรัม รายละเอียด (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงขนาดโคลซาปีนที่ใช้ในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชชนครินทร์ตามกลุ่มการวินิจฉัย
โรคของระบบ ICD-10

การวินิจฉัยโรค ของระบบ ICD-10	จำนวน ผู้ป่วยนอก (ราย)	ผู้ป่วยนอก ที่ใช้โคลซาปีน		ขนาดโคลซาปีน (มิลลิกรัม/วัน)	
		จำนวน (ราย)	ร้อยละ	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วน เบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน
1. F00-09	474	71	15.0	47.4 ± 39.4	25.0
2. F10-19	461	3	0.7	43.8 ± 37.5	25.0
3. F20-29					
-F20	3,788	600	15.8	155.0 ± 105.7	125.0
-F21-29	482	15	3.1	65.3 ± 64.8	43.8
4. F30-39	662	23	3.5	81.9 ± 85.4	50.0
5. F40-48	2,059	1	0.05	37.5 ± 17.7	37.5
6. F70-79	184	8	4.3	90.6 ± 83.1	75.0
7. อื่นๆ	766	0	0	-	-

เนื่องจากขนาดโคลซาปีนที่ใช้ต่อวันมีการแจกแจง
ไม่ปกติ ดังนั้นการทดสอบทางสถิติเชิงอนุมานจึงใช้สถิติ
ไม่อิงพารามิเตอร์ ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ขนาด

โคลซาปีนที่ใช้ต่อวันในเพศชายสูงกว่าเพศหญิงอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.0001, Wilcoxon rank
sum test) นอกจากนี้ เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามกลุ่มอายุ

พบว่า ขนาดยาที่ใช้ต่อวันในแต่ละกลุ่มอายุนั้น มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value= 0.0001, Kruskal-Wallis ANOVA) โดยช่วงอายุที่มีขนาดการใช้โคลซาปีนต่อวันสูงสุดคือระหว่าง 41-50 ปี และช่วงอายุที่มีขนาดการใช้โคลซาปีนต่อวันต่ำสุดคือตั้งแต่ 61 ปี ขึ้นไป เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามกลุ่มการวินิจฉัยโรคของระบบ ICD-10 พบว่า ขนาดยาที่ใช้ต่อวันในแต่ละกลุ่มอาการหรือโรคมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value= 0.0001, Kruskal-Wallis ANOVA) โดยผู้ป่วยโรคจิตเภทมีขนาดยาที่ใช้ต่อวันสูงสุด

การใช้โคลซาปีนในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์นั้นมี 2 ลักษณะ คือใช้ เป็นยาเดี่ยวและใช้ร่วมกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่น ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล

จิตเวช ขอนแก่นราชนครินทร์มีอัตราการใช้โคลซาปีนเดี่ยวๆ ร้อยละ 58.1 (419 ราย) ของผู้ป่วยนอกที่ใช้โคลซาปีนทั้งหมด ขณะที่ร้อยละ 41.9 (302 ราย) มีการใช้โคลซาปีนร่วมกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่นด้วย ซึ่งในกลุ่มที่ใช้ยาอื่นร่วมนี้เป็นผู้ป่วยโรคจิตเภทมากถึงร้อยละ 46.5 (279 ราย) ของผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ใช้โคลซาปีนทั้งหมด สำหรับยารักษาโรคจิตชนิดอื่นที่มีการใช้ร่วมกับโคลซาปีนได้แก่ ยาฉีด fluphenazine decanoate และ flupenthixol decanoate ซึ่งเป็นยาฉีดชนิดออกฤทธิ์ยาว ส่วนยารับประทานที่มีการใช้เป็นยาร่วมกับโคลซาปีน ได้แก่ haloperidol, thioridazine, chlorpromazine, perphenazine และ trifluoperazine โดยยารักษาโรคจิตชนิดอื่นที่มีอัตราการใช้ร่วมกับโคลซาปีนมากที่สุดคือยา fluphenazine decanoate (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะการใช้โคลซาปีนในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์

ลักษณะการใช้โคลซาปีน	จำนวน (ราย)/(ร้อยละ)	ขนาดยาโคลซาปีน (มิลลิกรัม/วัน)	
		ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน
1. Clozapine only	419/ (58.1)	140.4 $\pm$ 108.1	100
2. Clozapine combining with other antipsychotics	302/ (41.9)	135.5 $\pm$ 101.2	100
2.1 Fluphenazine decanoate	216/ (30.0)	142.9 $\pm$ 101.6	100
2.2 Flupenthixol decanoate	25/ (3.5)	123.2 $\pm$ 106.0	100
2.3 Haloperidol	24/ (3.3)	123.8 $\pm$ 112.7	100
2.4 Perphenazine	18/ (2.5)	158.1 $\pm$ 90.9	200
2.5 Chlorpromazine	8/ (1.1)	93.4 $\pm$ 75.7	50
2.6 Trifluoperazine	6/ (0.8)	77.1 $\pm$ 48.2	62.5
2.7 Thioridazine	5/ (0.7)	96.2 $\pm$ 118.9	50
รวม	721/(100)	138.7 $\pm$ 105.6	100

ผลจากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ขนาดโคลซาปีนที่ใช้ต่อวันทั้งกรณีใช้เป็นยาเดี่ยว และใช้ร่วมกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่นนั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.7, Wilcoxon rank sum test) โดยขนาดยาที่ใช้กรณีเป็นยาเดี่ยวเฉลี่ยที่ 140.4 ± 108.1 มิลลิกรัมต่อวัน และ ค่ามัธยฐานเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่ขนาดของยาโคลซาปีนที่ใช้ต่อวันเมื่อใช้ร่วมกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่นนั้นอยู่ที่ 135.5 ± 101.2 มิลลิกรัมต่อวัน และ ค่ามัธยฐานเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อวัน

วิจารณ์

ผลการวิจัย พบว่า โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชชนครินทร์ มีอัตราการใช้โคลซาปีนในผู้ป่วยนอกค่อนข้างสูง โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคจิตเภท ซึ่งมีอัตราการใช้โคลซาปีนสูงถึงร้อยละ 15.8 ของผู้ป่วยโรคนี้ทั้งหมด ซึ่งอัตราการใช้นี้สูงกว่าการศึกษาของ Ren และคณะ¹¹ ที่ศึกษาผู้ป่วยโรคจิตเภทจาก Veterans Health Administration ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยพบว่าอัตราการใช้โคลซาปีนมีเพียงร้อยละ 1.8 ของผู้ป่วยโรคจิตเภทเท่านั้น เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยา olanzapine ซึ่งมีมากถึงร้อยละ 23 และใช้ยา risperidone ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรคจิตเภททั้งหมด นอกจากนี้ยังพบว่า อัตราการใช้โคลซาปีนจากการศึกษาครั้งนี้แตกต่างจากผลการศึกษาของ Conley และคณะ¹² ซึ่งพบอัตราการใช้โคลซาปีนในผู้ป่วยโรคจิตเภทของรัฐวิคตอเรีย ประเทศออสเตรเลีย สูงถึงร้อยละ 49 ของผู้ป่วยโรคจิตเภททั้งหมด ขณะที่ผลการศึกษาในรัฐแมริแลนด์ประเทศสหรัฐอเมริกา กลับพบว่า อัตราการใช้โคลซาปีนมีเพียงร้อยละ 19 เท่านั้น ซึ่งความแตกต่างของอัตราการใช้โคลซาปีนนี้ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยที่สำคัญ เช่น รายได้หรือฐานะของผู้ป่วย ความปลอดภัยของยา เป็นต้น เนื่องจากการใช้โคลซาปีนมีค่าใช้จ่ายสูงกว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมมากเป็นสองเท่า¹³ แต่อย่างไรก็ตามโคลซาปีนก็อาจ

ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงคือภาวะ agranulocytosis ได้ ซึ่งถ้าต้องการหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์นี้อาจต้องใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ขนาดอื่น ซึ่งล้วนแต่เป็นยาต้นแบบ (original) แต่ค่าใช้จ่ายในการรักษาก็จะสูงขึ้นกว่าการใช้ยา clozapine¹³ ดังนั้นผู้บริหารจึงควรมีการวางแผนการบริหารจัดการที่ดีและชัดเจนเกี่ยวกับโคลซาปีน ทั้งในด้านของการจัดหา การกำหนดขอบเขตของการใช้ การติดตามความปลอดภัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา และการประเมินประสิทธิภาพของการใช้โคลซาปีน

จากผลการวิจัยที่พบว่า ขนาดโคลซาปีนที่ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ มีความแตกต่างกัน โดยผู้ป่วยโรคจิตเภทเป็นกลุ่มที่มีขนาดการใช้โคลซาปีนสูงที่สุดคือเฉลี่ย 155.0 ± 105.7 มิลลิกรัมต่อวัน และค่ามัธยฐาน 125.0 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตาม ขนาดของโคลซาปีนที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทควรมีการปรับขนาดด้วยความระมัดระวังขึ้นกับความจำเป็นของผู้ป่วยแต่ละราย และขนาดยาต่ำสุดที่ยังคงประสิทธิภาพการรักษา การปรับขนาดควรเริ่มให้ในขนาดต่ำ 12.5 มิลลิกรัม 1-2 ครั้งต่อวัน และค่อยๆเพิ่มเป็น 25-50 มิลลิกรัมต่อวัน จนกว่าจะได้ขนาดในการรักษา 300-450 มิลลิกรัมต่อวัน¹ ซึ่งขนาดการรักษาที่แนะนำนี้สูงกว่าขนาดที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากขนาดแนะนำเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวตะวันตกที่มีน้ำหนักตัวสูงกว่าประชากรที่ศึกษาและอีกสาเหตุหนึ่งสำหรับผู้ป่วยชาวไทยส่วนใหญ่คือจะปรับยาถึงขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวันได้ลำบาก เพราะอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงมาก¹ ผู้ป่วยชาวเกาหลีก็ใช้ขนาดยาต่ำกว่าขนาดแนะนำเช่นกัน¹⁴

การรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทโดยใช้ยารักษาโรคจิตมากกว่าหนึ่งชนิดร่วมกันนั้น พบว่า มีอัตราการใช้ที่แตกต่างกันไป เช่น การศึกษาของ Schumacher¹⁵ พบอัตราการใช้ยารวมถึงร้อยละ 41 ในขณะที่การศึกษาของ Wheeler¹⁶ และ Kovacs¹⁷ พบอัตราการใช้ยารวมต่ำเพียงร้อยละ 13.5 และร้อยละ 15 ตามลำดับ ซึ่ง

วัตถุประสงค์ของการใช้ยา ร่วมในการรักษาส่วนใหญ่ ก็เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาในรายที่ผู้ป่วยสนอง ต่อการรักษาด้วยยาชนิดเดียวได้ไม่ดีซึ่งผลการศึกษาค้างนี้ก็พบว่า อัตราการใช้โคลซาปีนร่วมกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่นในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทอยู่ที่ร้อยละ 46.5 ของผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ใช้ยาโคลซาปีนทั้งหมด (600 ราย) ส่วนยารักษาโรคจิตชนิดอื่นที่ใช้ร่วมกับโคลซาปีนเท่าที่ค้นพบได้แก่ risperidone¹⁸, aripiprazole¹⁹ ซึ่งการใช้ยาร่วมนี้ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น แต่จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ยารักษาโรคจิตชนิดอื่นที่ใช้ร่วมกับโคลซาปีนนั้นจะเป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มดั้งเดิม ทั้งนี้ อาจเป็นผลดีในแง่ของต้นทุนการรักษาที่ต่ำกว่า แต่ใน ด้านประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยยังไม่ได้มีการศึกษา นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบว่า อัตราการใช้โคลซาปีนร่วมกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่นสูงกว่า การศึกษาของ Huang และคณะ²⁰ แต่ก็มีผลสอดคล้องกัน เกี่ยวกับขนาดโคลซาปีนที่ใช้ต่อวัน โดยพบว่า ขนาดโคลซาปีนที่ใช้ต่อวันทั้งในรูปแบบเป็นยาเดี่ยวและใช้ร่วมกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่นนั้นไม่มีความแตกต่างกัน ดังนั้น การพิจารณาให้การรักษานี้ผู้ป่วยด้วยโคลซาปีน แพทย์ผู้ให้การรักษาพึงพิจารณาถึงประสิทธิภาพของยา ความจำเป็นของการใช้ยารักษาโรคจิตชนิดอื่นร่วมและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดจากการใช้ยาหลายๆ ตัว ร่วมกันเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วย

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ ไม่ได้เก็บข้อมูลการเจาะเลือดเพื่อตรวจ WBC และผลของ WBC ซึ่งเป็นตัว ที่จะบ่งบอกถึงภาวะ agranulocytosis ที่เกิดจากการใช้โคลซาปีนได้ แม้ผู้ศึกษามีความตระหนักตั้งแต่ต้น แต่เนื่องจากการปฏิบัติที่ไม่สม่ำเสมอ จึงอาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการสรุปผลได้ จึงได้ตัดประเด็นนี้ออกไปจากการศึกษา และข้อจำกัดอีกประการคือไม่ได้แยกผู้ป่วยในกลุ่มโรคจิตเภท ซึ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ที่สุดในการศึกษาครั้งนี้ออกเป็นผู้ป่วย schizophrenia และผู้ป่วย treatment-resistant schizophrenia ทำให้ไม่

สามารถวิเคราะห์ และ เปรียบเทียบอัตราการใช้และขนาดโคลซาปีนที่ใช้ ในผู้ป่วยสองกลุ่มนี้ได้ ข้อเสนอแนะในการศึกษาวิจัยครั้งต่อไปคือ ควรมีการศึกษาเชิงคุณภาพถึงประสิทธิผลของการใช้โคลซาปีนแบบเป็นยาเดี่ยวและการใช้ร่วมกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่น และควรศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโคลซาปีนในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดได้จากการใช้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ทั้งนี้เพื่อเป็นการค้นหาองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับการใช้โคลซาปีนในผู้ป่วยคนไทยต่อไป

สรุป

มีการใช้ยาโคลซาปีนในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ ร้อยละ 8.1 ของผู้ป่วยนอกทั้งหมด พบว่า ผู้ป่วยโรคจิตเภทมีอัตราการใช้โคลซาปีนและขนาดการใช้โคลซาปีนต่อวันสูงที่สุด ส่วนอัตราการใช้โคลซาปีน และ ขนาดการใช้โคลซาปีนต่อวันในเพศชายสูงกว่าเพศหญิง และ ผู้ป่วยในกลุ่มอายุ 21 - 30 ปี มีอัตราการใช้โคลซาปีนมากกว่าช่วงอายุอื่นๆ ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มอายุ 41 - 50 ปี มีขนาดการใช้โคลซาปีนต่อวันสูงที่สุด และ ยาฉีด fluphenazine decanoate เป็นยารักษาโรคจิตชนิดอื่นที่มีอัตราการใช้ร่วมกับโคลซาปีนมากที่สุด

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความกรุณาเป็นอย่างยิ่งจากบุคคลหลายๆ ท่าน คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณมา ณ โอกาสนี้ ขอขอบพระคุณนายแพทย์ทวี ตั้งเสรี ผู้อำนวยการโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ที่ได้ให้คำแนะนำและสนับสนุนการวิจัย เจ้าหน้าที่ในกลุ่มงานเภสัชกรรมทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือในการจัดเก็บข้อมูลและให้เวลาในการค้นคว้าวิจัย และคุณพนิดา ชำปัญญา งานเวชระเบียน ที่ให้ความช่วยเหลือในการจัดเก็บข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. มาโนช หล่อตระกูล. คู่มือการใช้ยาทางจิตเวช: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2547.
2. Michael J. Owens, S. Craig Risch. Atypical antipsychotics. *Psychopharmacology* 1998;331-6.
3. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158:518-26.
4. Wahlbeck K, Cheine M, Esali A, Adams C. Evidence of clozapines effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999;156:990-9.
5. Kurz M, Hummer M, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 1995;118:52-6.
6. Lieberman JA. Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:38-43.
7. Copolov DL, Bell WR, Benson WJ, Keks NA, Strazzeri DC, Johnson GF. Clozapine treatment in Australia: a review of haematological monitoring. *Med J Aust* 1998;168:495-7.
8. พิเชฐ อุดมรัตน์. อุบัติการณ์ของ leucopenia และ agranulocytosis ในผู้ป่วยไทย 239 รายที่ได้รับยาโคลซาปีน. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย* 2543;45:229-36.
9. จันทร์เพ็ญ ตั้งตระกูล. การศึกษาย้อนหลังของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ Agranulocytosis ของผู้ป่วยที่ใช้ยา clozapine ในโรงพยาบาลสมเด็จพระยา. *วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย* 2545;10: 89-98.
10. สำนักงานนโยบายและแผนสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข. หนังสือบัญชีจำแนกโรคระหว่างประเทศฉบับแก้ไขครั้งที่ 10: ส่วนข้อมูลข่าวสารสาธารณสุข สำนักงานนโยบายและแผนสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข; 2538.
11. Ren XS, Kazis LE, Lee AF, Hamed A, Huang YH, Cunningham F, et al. Patient characteristics and prescription patterns of atypical antipsychotics among patients with schizophrenia. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:441-51.
12. Conley RR, Kelly DL, Lambert TJ, Love RC. Comparison of clozapine use in Maryland and in Victoria, Australia. *Psychiatr Serv* 2005;56:320-3.
13. Lewis M, McCrone P, Frangou S. Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62:749-56.
14. Matsuda KT, Cho MC, Lin KM, Smith MW, Young AS, Adams JA. Clozapine dosage, serum levels, efficacy and side-effect profiles: a comparison of Korean-American and Caucasian patients. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:253-7.
15. Schumacher JE, Makela EH, Griffin HR. Multiple antipsychotic medication prescribing patterns. *Ann Pharmacother* 2003;37:951-5.
16. Wheeler A. Atypical antipsychotic use for adult outpatients in New Zealand Auckland and Northland regions. *N Z Med J* 2006;119:U2055.
17. Kovacs G. Prescription of psychotropic drugs for schizophrenic outpatients in Hungary. *Neuropsychopharmacol Hung* 2005;7:4-10.
18. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:350-5.

19. Rocha FL, Hara C. Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30: 1167-9.
20. Huang SS, Liao YC, Hsieh YY, Huang CY, Chiu NY, Yang YK, et al. Combination antipsychotic therapy in psychiatric outpatient clinics in Taiwan. *Compr Psychiatry* 2006;47:421-5.