



การประเมินการใช้ยา Trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภท ณ โรงพยาบาลสวนสราญรมย์
Evaluation of Trihexyphenidyl Use in Schizophrenia Patients at Suansaranrom Hospital

ชุลีกร แซ่อู๋

Chuleekorn Sae-ui

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of
Master of Pharmaceutical Sciences in Clinical Pharmacy

Prince of Songkla University

2555

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์ การประเมินการใช้ยา Trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภท ณ โรงพยาบาล
สวนสราญรมย์
ผู้เขียน นางสาวชุลีกร แซ่อู่ย
สาขาวิชา เกษัตริกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	คณะกรรมการสอบ
..... (รองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร)ประธานกรรมการ (รองศาสตราจารย์ ดร.วันทนา เจริญมงคล)
กรรมการ (นายแพทย์ธนรัตน์ พุทธิชาติ)
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	
..... (แพทย์หญิงสรสพร จวงษ์)กรรมการ (รองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร)
..... (ดร.วิลาวัณย์ ทองเรือง)กรรมการ (ดร.วิลาวัณย์ ทองเรือง)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษา ตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

.....
(ศาสตราจารย์ ดร.อมรรัตน์ พงศ์คารา)
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้เป็นผลมาจากการศึกษาวิจัยของนักศึกษาเอง และขอขอบคุณผู้ที่มีส่วน
เกี่ยวข้องทุกท่านไว้ ณ ที่นี้

ลงชื่อ _____

(รองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ลงชื่อ _____

(นางสาวชุลีกร แซ่อู๋)

นักศึกษา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้ไม่เคยเป็นส่วนหนึ่งในการอนุมัติปริญญาในระดับใดมาก่อน และ
ไม่ได้ถูกใช้ในการยื่นขออนุมัติปริญญาในขณะนี้

ลงชื่อ _____

(นางสาวชุลีกร แซ่อู่ย)

นักศึกษา

ชื่อวิทยานิพนธ์	การประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภท ณ โรงพยาบาลสวนสราญรมย์
ผู้เขียน	นางสาวชวลีกร แซ่อ้อย
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา	2554

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง มีวัตถุประสงค์เพื่อ 1) หาค่าสัดส่วนผู้ป่วยจิตเภทที่มีการใช้ยา trihexyphenidyl ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก ได้แก่ (1.1) ระยะเวลาการใช้ยา trihexyphenidyl น้อยกว่า 3 เดือน (1.2) มีข้อบ่งชี้ trihexyphenidyl เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันเนื่องจากการใช้ยาด้านโรคจิต 2) ศึกษาอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยจิตเภทที่มีการใช้ trihexyphenidyl โดยการสุ่มตัวอย่างเวชระเบียนผู้ป่วยนอกโรคจิตเภท โรงพยาบาลสวนสราญรมย์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี จำนวน 450 ราย เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยคือ 1) เวชระเบียนผู้ป่วย 2) แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย 3) แบบประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl 4) แบบประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Naranjo's algorithm)

เวชระเบียนตัวอย่าง ประกอบด้วยเพศชายจำนวน 324 ราย (72.4%) ค่าเฉลี่ยอายุ 37.3 ปี (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 11.7 ปี) ได้รับการรักษาด้วยยาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม (typical antipsychotics) เพียงอย่างเดียว 77.1% ยาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบ (atypical antipsychotics) 4.9% และได้รับยาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมและนอกแบบร่วมกัน 18.0% ระยะเวลาการใช้ยาด้านโรคจิตเฉลี่ย 29.4 (มัธยฐาน 24.0, พิสัย 6-140) เดือน ระยะเวลาการใช้ยา trihexyphenidyl เฉลี่ย 27.1 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 12 เดือน มีจำนวน 360 ราย (80%) ผลการวิจัยพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระยะเวลา และข้อบ่งชี้ trihexyphenidyl ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก คือ 5 ราย (1.1%) และ 2 ราย (0.4%) ตามลำดับ ผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (99.6%) ได้รับยา trihexyphenidyl เพื่อป้องกันการเกิดผลไม่พึงประสงค์ของยาด้านโรคจิต คือ อาการพาร์กินสัน พบอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มผู้ป่วยจิตเภทที่มีการใช้ trihexyphenidyl 7 ราย โดยผู้ป่วยมีอาการปากแห้ง 2 ราย และท้องผูก 5 ราย ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเนื่องจากผู้ป่วยได้รับยา trihexyphenidyl ในขนาดไม่สูงนัก (5-10 มิลลิกรัม/วัน) ผู้ป่วยที่ได้รับการพิจารณาหยุดยามีจำนวน 104 ราย (23.1%) โดยหยุดสำเร็จแล้ว 62 ราย (13.8%) โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยและมัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้ยา

trihexyphenidyl 28.8 และ 25 เดือน ตามลำดับ และมีผู้ป่วยกำลังอยู่ในช่วงปรับลดขนาดยา trihexyphenidyl 39 ราย (8.7%) ผู้ป่วยประมาณเกือบครึ่ง (45%) ยังมีการใช้ยา trihexyphenidyl ควบคู่กับยาต้านโรคจิตมานานกว่า 80 เดือน (ผู้ป่วยได้รับยาระยะเวลาสูงสุด 140 เดือน) ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับยา trihexyphenidyl เพื่อป้องกันการเกิดผลไม่พึงประสงค์ของยาต้านโรคจิต คือ อาการพาร์กินสัน อาจเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ (95.1%) ได้รับยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม ซึ่งมีแนวโน้มการเกิดอาการพาร์กินสันมากกว่ายาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ และมีผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่ได้รับการประเมินความจำเป็นในการใช้ยาหรือหยุดใช้ยาที่ระยะเวลา 3 เดือน ของการรักษาด้วยยา trihexyphenidyl

โดยสรุป ผู้ป่วยจิตเภทที่มีการใช้ยา trihexyphenidyl มีระยะเวลาการใช้ยาและข้อบ่งชี้ที่ไม่สอดคล้องตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก ดังนั้น การประยุกต์แนวทางการประเมินความจำเป็นในการใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยโรคจิตเภท รวมทั้งพิจารณาปรับลดขนาดยาลงเพื่อหยุดยาเมื่อไม่พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านโรคจิต เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัย รวมทั้งประสิทธิผลในการรักษา และลดการเกิดอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา trihexyphenidyl

Thesis Title	Evaluation of Trihexyphenidyl Use in Schizophrenia Patients at Suansaranrom Hospital
Author	Miss Chuleekorn Sae-ui
Major Program	Clinical pharmacy
Academic Year	2011

ABSTRACT

This retrospective study aimed to determine 1) proportions of patients who were treated with trihexyphenidyl following the World Health Organization (WHO) recommendations regarding (1.1) duration (less than 3 months) of trihexyphenidyl therapy and (1.2) trihexyphenidyl indication (treatment of extrapyramidal symptoms associated with antipsychotic therapy), and (2) the incidence of adverse drug event to in patients treated with trihexyphenidyl. Eligible population was medical records of out-patients diagnosed with schizophrenia and trihexyphenidyl was prescribed concomitantly with antipsychotics. 450 medical records of eligible population at Suansaranrom hospital, Suratthani were randomly selected. Instruments used in this study were 1) outpatient medical records, 2) patient demographic data collection form, 3) trihexyphenidyl assessment form, and 4) Naranjo's algorithm.

Most of study samples were male (n = 324, 72.4%), age (mean±SD) 37.3±11.7 years. Antipsychotic used were: typical antipsychotics 77.1%; atypical antipsychotics 4.9%; and combined typical and atypical antipsychotics 18.0%. Mean (median) duration of antipsychotic and trihexyphenidyl use were 29.4 (24.0) and 27.1 (22) months, respectively. Frequencies (%) of patients who were treated in accordance with the WHO recommendation regarding the duration and indication of trihexyphenidyl therapy were 5 (1.1%) and 2 (0.4%), respectively. Trihexyphenidyl was prescribed in 99.6% of patients for prophylaxis of antipsychotic extrapyramidal adverse effects. Adverse drug events were reported in 7 patients (2 cases with dry

mouth, and 5 cases with constipation), no serious adverse drug event associated with trihexyphenidyl use was reported. Discontinuation of trihexyphenidyl was considered in one-fourth of patients, and successfully discontinued in 65 (14.4%) patients, and 39 (8.7%) patients were being tried for trihexyphenidyl discontinuation. Nearly a half of patients had been prescribed antipsychotics concomitantly with trihexyphenidyl for > 80 month duration (maximum 144 months). The mean (median) duration of trihexyphenidyl use among trihexyphenidyl discontinued patients was 28.8 (25) months. Trihexyphenidyl was mostly prescribed for prevention of extrapyramidal side effects related to antipsychotic drugs especially typical antipsychotics which were widely prescribed in the study setting (95.1% patients). Evaluation for trihexyphenidyl discontinuation after 3 months of use was important, but it was done in a very small number of patients.

In conclusion, trihexyphenidyl use among schizophrenia patients was not in accordance with WHO recommendations. Guideline for trihexyphenidyl therapy should be applied in these patients. For improvement of effectiveness and safety among schizophrenia patients, trihexyphenidyl dose reduction or discontinuation should be tried in patients who did not experience antipsychotic associated adverse drug events, especially after 3 months of use.

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้เสร็จสมบูรณ์ได้เนื่องจากได้รับความกรุณาจากบุคคลหลายท่าน ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้ให้คำปรึกษา และแนะนำเกี่ยวกับการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จ ขอขอบพระคุณ แพทย์หญิงสรสพร จวงษ์ และ อาจารย์ ดร.วิลาวัณย์ ทองเรือง อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ในการให้ความรู้ตลอดจนอำนวยความสะดวกต่าง ๆ ที่เอื้อต่อการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จ

ขอขอบพระคุณองค์กร และบุคลากรต่าง ๆ ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โดยอันดับแรกขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนการวิจัยเพื่อวิทยานิพนธ์ครั้งนี้ ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลสวนสราญรมย์ นายแพทย์พงศ์เกษม ไข่มุกด์ ที่อนุญาตให้เข้าทำการศึกษาในโรงพยาบาลสวนสราญรมย์ ขอขอบพระคุณเภสัชกรหญิง วรพัทธ์ ติมปนาภา เภสัชกรหญิงปิยพร ชูชีพ เภสัชกรหญิงนพวรรณ เอกสุวีรพงษ์ และเภสัชกรท่านอื่น ๆ ที่ให้การส่งเสริม สนับสนุน และให้คำแนะนำในการเก็บข้อมูลผู้ป่วย รวมทั้งขอขอบคุณเจ้าหน้าที่งานเวชระเบียนและสถิติทุกท่านที่ให้ความร่วมมือช่วยเหลือในทุก ๆ ด้าน

ท้ายที่สุดนี้ขอขอบพระคุณ คุณพ่อ คุณแม่ ครอบครัว และเพื่อน ๆ ที่ช่วยสนับสนุน และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด จนทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ชวลีกร แซ่อู๋

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	(5)
Abstract	(7)
กิตติกรรมประกาศ	(9)
สารบัญ	(10)
รายการตาราง	(12)
รายการภาพประกอบ	(14)
รายการคำย่อ	(15)
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
โรคจิตเภท	4
การรักษา	8
ยาต้านโรคจิต	12
อาการข้างเคียงของยาต้านโรคจิต	17
การรักษาอาการ EPS	21
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา trihexyphenidyl	23
ข้อห้ามใช้และข้อควรระวังในการใช้ยา trihexyphenidyl	25
การประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl	25
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	31
วิธีดำเนินการ	31
วัสดุและอุปกรณ์	35
บทที่ 4 ผลการวิจัย	36
ข้อมูลจากการศึกษานำร่อง	36

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ข้อมูลจากการศึกษาจริง	40
ผลการประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl	40
อุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl	52
ผลการวิเคราะห์ปัจจัยทำนายการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl	53
บทที่ 5 อภิปรายผลและสรุปผล	56
สรุปผลการศึกษา	56
อภิปรายผล	57
โอกาสที่จะนำผลการวิจัยไปใช้	61
ข้อจำกัดของการวิจัย	62
อุปสรรคและปัญหาในการวิจัย	62
ข้อเสนอแนะ	63
บรรณานุกรม	65
ภาคผนวก	74
ก แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	75
ข แบบประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl	77
ค แบบประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Naranjo's algorithm)	79
ง หนังสือราชการผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย	81
ประวัติผู้เขียน	83

รายการตาราง

ตารางที่	หน้า
1 อุบัติการณ์ชั่วชีวิตของโรคจิตเภทแยกตามประวัติการป่วย ของบุคคลในครอบครัว	8
2 ขนาดรักษาของยาต้านโรคจิต ขนาดยาสมมูลกับขนาดยา chlorpromazine และค่าครึ่งชีวิตของยาต้านโรคจิตรูปแบบรับประทาน	15
3 ขนาดรักษาของยาต้านโรคจิต ขนาดยาสมมูลกับขนาดยา chlorpromazine และค่าครึ่งชีวิตของยาต้านโรคจิตรูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	16
4 ราคาต้านโรคจิตรูปแบบรับประทานในขนาดที่แนะนำในการรักษาระหว่าง ยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics และยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics	16
5 ราคาต้านโรคจิตรูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อในขนาดที่แนะนำในการรักษาระหว่าง ยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics และยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics	17
6 อาการข้างเคียงทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยของยาต้านโรคจิต	20
7 เปรียบเทียบอาการข้างเคียงของยาต้านโรคจิต	21
8 การใช้ยาต้านพาร์กินสัน ในการรักษาอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต้านโรคจิต	22
9 การเลือกใช้ยาและขนาดยาที่ใช้รักษาอาการ EPS จากยาต้านโรคจิต	23
10 อาการข้างเคียงจากการใช้ยา anticholinergics เพื่อรักษาอาการ EPS	24
11 เหตุผลการสนับสนุน และไม่สนับสนุนการใช้ยา anticholinergics ในการป้องกันการเกิดอาการ EPS จากยาต้านโรคจิต	27
12 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างการศึกษานำร่อง	37
13 ข้อมูลการใช้ยาต้านจิตเภทของกลุ่มตัวอย่างการศึกษานำร่อง	38
14 ผลการวิเคราะห์ความสอดคล้องและสถิติ kappa ของข้อมูลจากการศึกษานำร่อง	38
15 ระยะเวลา ข้อบ่งใช้ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl จากตัวอย่างนำร่อง	39

รายการตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
16 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง	41
17 ข้อมูลการใช้ยาด้านโรคจิตของกลุ่มตัวอย่าง	42
18 ระยะเวลา ขอบ่งใช้ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl ของกลุ่มตัวอย่าง	42
19 ผู้ป่วยที่มีระยะเวลา และขอบ่งใช้ trihexyphenidyl ตามคำแนะนำของ WHO	43
20 รายละเอียดการใช้ยาด้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยที่มีระยะเวลาในการใช้ trihexyphenidyl น้อยกว่า 3 เดือน	44
21 รายละเอียดการใช้ยาด้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยที่หยุดยา trihexyphenidyl สำเร็จหลังจากมีการใช้ยาคิดต่อกัน นานกว่า 3 เดือน	45
22 รายละเอียดการใช้ยาด้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยที่กำลังอยู่ในช่วงปรับลดขนาด trihexyphenidyl	46
23 รายละเอียดข้อมูลการใช้ยาด้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยที่เคยหยุด trihexyphenidyl แล้วมีอาการข้างเคียง EPS	47
24 รายละเอียดข้อมูลการใช้ยาด้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยที่ปัจจุบันยังคงใช้ยา trihexyphenidyl	48
25 ระยะเวลาที่ติดตาม, อุบัติการณ์ของการหยุดยา และระยะเวลาที่หยุดยา trihexyphenidyl	50
26 รายละเอียดการใช้ยาด้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์	52
27 ผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ด้วย Naranjo's algorithm ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl	53
28 ปัจจัยทำนายการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภท	54

รายการภาพประกอบ

ภาพที่	หน้า
1 แนวทางการรักษาโรคจิตเภท	11
2 ขั้นตอนการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยจิตเภท	14
3 แสดงระยะเวลา (เดือน) ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต และได้รับยา trihexyphenidyl	49
4 แสดงระยะเวลา (เดือน) ในผู้ป่วยที่หยุดยา trihexyphenidyl ในระยะเวลาที่ติดตาม	51
5 แสดงระยะเวลา (เดือน) ในผู้ป่วยที่หยุดยา trihexyphenidyl หรือหยุดการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต หรือสิ้นสุดการติดตาม ในระยะเวลาที่ติดตาม	51

รายการคำย่อ

คำย่อ

ADR	adverse drug reaction
ANC	absolute neutrophil count
95% CI	95% confidence interval
D ₂	dopamine receptor type 2
ECT	electroconvulsive therapy
EPS	extrapyramidal side effect, extrapyramidal symptoms
FGA	first generation antipsychotic
HR	hazards ratio
5-HT _{2A}	serotonin receptor type 2A
IM	intramuscular
IQR	interquartile range
IV	intravenous
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid
NMS	neuroleptic malignant syndrome
OR	odds ratio
RR	relative risk
SGA	second generation antipsychotic
SMD	standardized mean difference
WBC	white blood cell count
WHO	world health organization

บทที่ 1

บทนำ

ในบทนี้จะกล่าวถึงความสำคัญและที่มาของงานวิจัย และวัตถุประสงค์ของการวิจัย ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้ และในการศึกษานี้เมื่อกล่าวถึงยาต้านจิตเภทจะใช้คำว่ายาต้านโรคจิต

ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย

องค์การอนามัยโลกได้ประมาณการณ์ว่าในปัจจุบันมีผู้ป่วยจิตเภททั่วโลกประมาณ 24 ล้านคน คิดเป็นสัดส่วนประมาณ 7 ต่อ 1,000 คนของประชากรวัยผู้ใหญ่ ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 15-35 ปี แม้ว่าอุบัติการณ์ของโรคไม่สูงนัก แต่โรคจิตเภทมีความชุกสูงเนื่องจากเป็นโรคเรื้อรัง (World Health Organization, 2009) สำหรับในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2545-2549 จำนวนผู้ป่วยโรคจิตมีแนวโน้มลดลงจาก 520,013 ราย, 474,005 ราย, 423,078 ราย, 357,241 ราย และ 402,488 ราย ตามลำดับ แต่จากข้อมูลของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา ในปี พ.ศ. 2545-2549 พบว่าผู้ป่วยโรคจิตที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น คือ 95,174 ราย, 92,641 ราย, 96,325 ราย, 97,637 ราย และ 101,456 ราย ตามลำดับ ซึ่งประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยจิตเภท (กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข, 2545; พิเชฐ อุคมรัตน์, 2552) นอกจากนี้โรคจิตเภทยังเป็นโรคที่เป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสียปีสุขภาวะ (Disability Adjusted Life Years, DALYs) ซึ่งเป็นตัวชี้วัดปัญหาสุขภาพที่เปรียบเทียบความรุนแรงของโรคทั้งที่ทำให้เสียชีวิตก่อนถึงวัยอันควร และทำให้ผู้ป่วยต้องทุกข์ทรมานจากความเจ็บป่วยหรือพิการอยู่ในดัชนีชี้วัดตัวเดียวกัน โดยปี พ.ศ. 2542 โรคจิตเภทมีค่าจำนวนปีที่มีชีวิตอยู่ด้วยความเจ็บป่วยหรือพิการมากกว่าจำนวนปีที่สูญเสียไปจากการตายก่อนวัยอันควร คือ มีค่า DALYs เท่ากับ 132,162 และ 3,103 ตามลำดับ ทั้งนี้ 1 DALY เท่ากับ การสูญเสียช่วงอายุที่ดีไปจำนวน 1 ปี และในเพศหญิงพบว่าโรคจิตเภทมีค่า DALYs เป็นอันดับที่ 17 ใน 20 อันดับแรกของการจัดอันดับ (กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข, 2553)

การรักษาผู้ป่วยจิตเภทมีหลายวิธี ได้แก่ การรักษาด้วยยา การรักษาด้วยไฟฟ้า และการรักษาด้วยจิตสังคม แต่ใช้วิธีการรักษาด้วยยาเป็นหลัก ซึ่งสามารถแบ่งยาต้านโรคจิตออกเป็น 2 กลุ่ม คือ typical antipsychotics และ atypical antipsychotics (Lehman *et al.*, 2004; มาโนช หล่อตระกูล, 2548) อย่างไรก็ตาม ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านของประสิทธิภาพ (Geddes *et al.*, 2000) แต่ในด้านของการเกิดอาการ Extrapyrimal side effect (EPS) พบว่า atypical antipsychotics เกิด EPS น้อยกว่า typical antipsychotics ซึ่งจากการศึกษาของ Leucht และคณะ (1999) พบว่า typical antipsychotics มีความถี่ในการใช้ antiparkinson medication มากกว่า atypical antipsychotics อย่างมีนัยสำคัญ

จากข้อมูลข้างต้นมาตรฐานการรักษาโรคจิตเภทในปัจจุบันในต่างประเทศได้กำหนดให้ atypical antipsychotics เป็นยาทางเลือกอันดับแรก (first line drug) (Crismon *et al.*, 2008; Moore *et al.*, 2007; Miller *et al.*, 2004) แต่ในประเทศไทย atypical antipsychotics ส่วนใหญ่ถูกกำหนดให้เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ (คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา, 2551) และยังเป็นยาที่มีราคาแพง ดังนั้น typical antipsychotics จึงยังเป็นยาทางเลือกอันดับแรกในการรักษาโรคจิตเภทในประเทศไทย

อย่างไรก็ดี typical antipsychotics มีแนวโน้มการเกิด EPS ได้สูง ทำให้การรักษาโรคจิตเภทในประเทศไทยยังคงพิจารณาให้ยา trihexypheidyl ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม anticholinergics ร่วมกับยาต้านโรคจิตตั้งแต่เริ่มรักษา เพื่อป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงด้าน EPS และพบว่ามักจะให้รวมกันไปตลอดโดยไม่ได้ประเมินถึงความจำเป็นในการใช้ยาของผู้ป่วย แม้ว่าองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ใช้ anticholinergic drugs เพื่อการรักษาอาการ EPS จากยาต้านโรคจิตเท่านั้น เนื่องจากการใช้ anticholinergic drugs มีผลข้างเคียง โดยเฉพาะการใช้ในระยะยาวมีแนวโน้มทำให้เกิด tardive dyskinesia เนื่องจากการเกิด dopamine receptor supersensitivity การเกิดอาการทางระบบประสาทอัตโนมัติที่รุนแรง เช่น urinary retention และ paralytic ileus การเกิด hyperthermic episode หากมีการใช้ anticholinergic drugs ในขนาดสูงอาจทำให้เกิดอาการพิษเฉียบพลัน เช่น agitation, ภาวะที่การรับรู้ผิดปกติเกี่ยวกับเวลาและสถานที่ (time and space disorientation) ภาวะหูแว่ว ประสาทหลอน การทำให้อาการทางจิตรุนแรงขึ้น นอกจากนี้การใช้ anticholinergic drugs ในระยะยาวยังส่งผลกระทบต่อความจำของผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วยจิตเภทนั้นด้วยภาวะของโรคก็มีแนวโน้ม

ในการทำให้เกิดการถดถอยของความจำอยู่แล้ว และที่สำคัญผู้ป่วยบางรายได้รับ anticholinergic drugs แม้ไม่เกิดอาการข้างเคียง (Bohacek *et al.*, 1990) ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีเป้าหมายเพื่อศึกษาสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระยะเวลา และข้อบ่งชี้ของยา trihexyphenidyl และอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก และองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัย รวมทั้งประสิทธิผลในการรักษา และลดการเกิดอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา trihexyphenidyl

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

การศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์ ดังนี้

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาสัดส่วนผู้ป่วยจิตเภทที่มีระยะเวลาการใช้ยา trihexyphenidyl น้อยกว่า 3 เดือน

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาสัดส่วนผู้ป่วยจิตเภทที่มีข้อบ่งชี้ trihexyphenidyl เพื่อรักษาอาการพาร์กินสัน เนื่องจากการใช้ยาด้านโรคจิต
2. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยจิตเภทที่มีการใช้ trihexyphenidyl

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การวิจัยนี้มีเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคจิตเภท การรักษา ยาต้านโรคจิต อาการข้างเคียงของยาต้านโรคจิต การรักษาอาการ extrapyramidal side effects และการประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา trihexyphenidyl ดังมีรายละเอียดต่อไปนี้

โรคจิตเภท

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นความผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด อาการแสดงแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มอาการด้านบวก (positive symptoms) จะแสดงออกในด้านความผิดปกติของความคิด การรับรู้ การติดต่อสื่อสาร และพฤติกรรม ได้แก่ อาการหลงผิด (delusion) อาการประสาทหลอน (hallucination) ไม่สามารถรวบรวมความคิดให้เป็นไปในแนวทางเดียวกันได้ตลอด ซึ่งจะแสดงออกผ่านทาง การพูดสนทนา ทำให้ไม่สามารถสื่อสารกับผู้อื่นได้อย่างมีประสิทธิภาพ (disorganized speech) มีพฤติกรรมที่ผิดไปจากปกติอย่างมาก (disorganized behavior) และกลุ่มอาการด้านลบ (negative symptoms) เป็นภาวะที่ขาดในสิ่งที่คนทั่ว ๆ ไปควรมีในด้านความรู้สึก ความต้องการในสิ่งต่าง ๆ ได้แก่ พูดน้อย เนื้อหาที่พูดมีน้อย ใช้เวลานานกว่าจะตอบ (alogia) การแสดงออกทางด้านอารมณ์ลดลงอย่างมาก (affective flattening) ขาดความกระตือรือร้น (avolition) เก็บตัว ไม่ค่อยแสดงออก (asociality) (มาโนช หล่อตระกูล, 2548; Tandon and Jibson, 2003) โดยทั่วไปโรคจิตเภทจัดเป็นโรคเรื้อรังโดยสามารถประเมินจากการสูญเสียความสามารถในการทำงานหรือการดำเนินกิจกรรมประจำวันเป็นเวลานานกว่า 6 เดือน โดยหลังจากการป่วยระยะแรก (first episode) ผู้ป่วยจะมีภาวะถดถอยของการทำงานอย่างรวดเร็ว (Crismon *et al.*, 2008) ซึ่งมักพบว่าเริ่มมีอาการตั้งแต่ช่วงวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ตอนต้น (Tandon and Jibson, 2003)

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภทตาม DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000; สุวรรณ อรุณพงศ์ไพศาล, 2552)

- A. มีอาการต่อไปนี้อย่างน้อย 2 อาการ และเป็นนานอย่างน้อย 1 เดือน (อาจจะน้อยกว่า 1 เดือนก็ได้ ถ้าหากได้รับการรักษา):
- (1) หลงผิด (Delusions)
 - (2) ประสาทหลอน (Hallucinations)
 - (3) พูดผิดปกตีสับสน (Disorganized speech) เช่น พูดตก ๆ หล่น ๆ หรือพูดไม่ปะติดปะต่อ
 - (4) มีพฤติกรรมสับสนอย่างชัดเจน (Grossly disorganized or catatonic behavior) หรือมีพฤติกรรม catatonia
 - (5) มีอาการลบ (Negative symptoms) เช่น สีหน้าไม่แสดงอารมณ์ (apathy) ไม่ค่อยพูดหรือพูดน้อย (alogia) หรือไม่มีความกระตือรือร้น (avolition)

หมายเหตุ: อาการข้อ 1 หรือ 2 เพียงข้อเดียวก็อาจจะถือว่าครบเกณฑ์ สำหรับข้อ A นี้ แต่อาการหลงผิดต้องมีลักษณะแปลกประหลาด (bizarre delusion) หรืออาการประสาทหลอนต้องเป็นเสียงที่คอยวิพากษ์วิจารณ์พฤติกรรมหรือความคิดของผู้ป่วย หรือเป็นเสียงอย่างน้อยสองเสียงที่สนทนาเกี่ยวกับผู้ป่วย

- B. มีความบกพร่องในด้านสังคมหรืออาชีพ นับตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการไม่สบาย ซึ่งจะมีช่วงเวลานึงที่ยาวนานพอสมควรที่ผู้ป่วยไม่สามารถทำหน้าที่ที่สำคัญได้ เช่น การทำงาน การสร้างสัมพันธภาพกับบุคคลอื่น หรือดูแลอนามัยตนเอง ความสามารถในการทำหน้าที่เหล่านี้จะต่ำกว่าเมื่อก่อนป่วยอย่างมาก ถ้าผู้ป่วยเป็นเด็กหรือวัยรุ่น อาการไม่สบายของผู้ป่วยจะต้องเป็นมาก จนทำให้ผู้ป่วยทำหน้าที่ ด้านการเรียนหรือด้านอาชีพต่ำกว่าที่คาดไว้หรือรบกวนต่อการสร้างสัมพันธภาพกับบุคคลอื่น
- C. ระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องมีอาการตามที่กล่าวข้างต้น เป็นนานอย่างต่อเนื่อง และเป็นอยู่เรื่อย ๆ อย่างน้อย 6 เดือน ระยะ 6 เดือนที่กำหนดนี้ ประกอบด้วยระยะที่มีอาการรุนแรงจนเข้าเกณฑ์ข้อแรก 1 เดือน (หรืออาจจะน้อยกว่าก็ได้ ถ้าการรักษาได้ผล) และระยะอาการนำของโรค (prodromal symptoms) หรือระยะอาการหลงเหลือ (residual symptoms) ผู้ป่วยอาจมีอาการลบหรือมีอาการในข้อ A เพียง 2 อาการหรือมากกว่าก็ได้ แต่จะไม่รุนแรงเท่ากับอาการในข้อ A ในระยะเกิดอาการโรคจิต ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยมีเพียงความเชื่อที่ดูประหลาด หรือมีเพียงการรับรู้สัมผัสที่ผิดปกติ เป็นต้น

- D. จะต้องไม่ใช่ schizoaffective disorder และจะต้องไม่ใช่ความผิดปกติทางอารมณ์ กล่าวคือ ต้องวินิจฉัยแยกโรคจิตเภทออกจาก schizoaffective disorder และความผิดปกติทางอารมณ์ ที่มีอาการของโรคจิตร่วมด้วย โดยจะวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทก็ต่อเมื่อ
- (1) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง 4 สัปดาห์ตามเกณฑ์ข้อแรก ผู้ป่วยจะต้องไม่มีอาการของ major depressive episode หรือ manic episode หรือ mixed episode
 - (2) ถ้ามี mood episode เกิดขึ้นในระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง ระยะเวลารวมทั้งหมดของ mood episode จะต้องน้อยกว่ามาก เมื่อเทียบกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการโรคจิตในข้อแรก ร่วมกับระยะอาการหลงเหลือรวมกัน
- E. อาการไม่สบายของผู้ป่วยจะต้องไม่เกิดจากสารเสพติด (หรือยาที่ใช้แล้วทำลายสุขภาพ หรือ ยาที่ใช้ในทางการแพทย์) หรือโรคทางกาย
- F. ถ้าผู้ป่วยเคยเป็น autistic disorder หรือ pervasive developmental disorder มาก่อนจะวินิจฉัย ว่าผู้ป่วยเป็นโรคจิตเภทเพิ่มอีกอย่างหนึ่งก็ต่อเมื่อ มีอาการหลงผิดหรืออาการประสาทหลอน อย่างชัดเจนอย่างน้อย 1 เดือน (หรือน้อยกว่าถ้าการรักษาได้ผลดี)

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค

1. ปัจจัยทางด้านชีวภาพ

1.1. พันธุกรรม ปัจจัยทางพันธุกรรมมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคจิตเภท โดยครอบครัวที่มีประวัติการป่วยทางจิตของคนในครอบครัว จะมีความเสี่ยงสูงกว่าในครอบครัวที่ไม่มีประวัติคนในครอบครัวป่วยทางจิตอย่างมีนัยสำคัญ (odds ratio, OR 8.324, $p < 0.001$) (Gonzalez-Pinto *et al.*, 2010) ได้แก่ ผู้ที่มีมารดา บิดา พี่น้อง และทั้งบิดามารดาป่วยเป็นโรคจิตเภท มีค่าความเสี่ยงที่จะเกิดโรคเพิ่มขึ้น โดยมีค่า RR (95% CI) 9.31 (7.24-11.96), 7.20 (5.10-10.16), 6.99 (5.38-9.09) และ 46.9 (17.56-125.26) ตามลำดับ (มานิต ศรีสุรภานนท์, 2547)

1.2. ระบบสารชีวเคมีในสมอง (neurotransmitters) ผิดปกติ

1.2.1 สมมติฐานโดปามีน (dopamine hypothesis) เชื่อว่าเกิดจาก dopaminergic hyperactivity เนื่องจากยาด้านโรคจิตส่วนใหญ่ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้น dopamine receptor type 2 (D_2 antagonist) และยาที่เพิ่ม dopamine ในสมอง เช่น methylphenidate และ L-dopa จะทำให้เกิดอาการทางจิตได้

1.2.2 สมมติฐาน serotonin พบว่า clozapine ซึ่งเป็นยาด้านโรคจิตในกลุ่มของ dibenzodiazepine สามารถออกฤทธิ์ได้ทั้ง ๆ ที่ปิดกั้น dopamine D_2 receptors ได้เล็กน้อย ในขณะที่

ยานี้จะปิดกั้น 5-HT_{2A} ได้ดี และพบว่ายาที่มีฤทธิ์ปิดกั้น 5-HT_{2A} receptors แต่เพียงอย่างเดียว เช่น ritanserin ก็ยังมีฤทธิ์ในการรักษาโรคจิตได้

การศึกษาในระยะหลังพบว่า N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor ของ glutamatergic pathway มีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิดโรค โดยพบว่าเมื่อ NMDA receptor ถูกยับยั้ง จะทำให้ glutamatergic neurotransmission ที่ receptor complex ลดลง ทำให้เกิดอาการโรคจิต รวมทั้งอาการด้านลบ และ cognitive dysfunction (มาโนช หล่อตระกูล, 2548)

1.3. กายวิภาคของสมองพบว่าสมองของผู้ป่วยจิตเภทมีความหนาของชั้น cortex ในบริเวณ frontal lobe และ temporal lobe น้อยกว่าในคนปกติ (Yang *et al.*, 2010; Takahashi *et al.*, 2009) รวมทั้ง gray matter ลดลงประมาณ 3.0-3.8% ต่อปี ซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการหลงผิด (Takahashi *et al.*, 2009)

1.4. ประสาทสรีรวิทยา พบว่า cerebral blood flow และ glucose metabolism ลดลงในบริเวณ frontal lobe โดยเชื่อว่าอาการด้านลบและอาการด้าน cognitive มีความสัมพันธ์กับ prefrontal lobe dysfunction

2. ปัจจัยทางด้านครอบครัวและสังคม

2.1. สภาพและสิ่งแวดล้อมของครอบครัวมีผลต่อการเกิดโรคจิตและการกำเริบของโรค พบว่าครอบครัวที่มีสิ่งแวดล้อมทางครอบครัวที่ไม่ดีจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคจิตเล็กน้อย แม้ว่าจะมีนัยสำคัญ (OR 1.083, $p < 0.011$) และครอบครัวที่มีความกดดันทางอารมณ์สูง การดำเนินชีวิตวิพากษ์วิจารณ์ มีท่าที่ไม่เป็นมิตร หรือสู้กับผู้ป่วยมากเกินไป ก็จะเพิ่มความเสี่ยงในการกำเริบของอาการทางจิต (Gonzales-Pinto *et al.*, 2010)

2.2. ผู้ที่แต่งงาน เศรษฐฐานะต่ำ โสด หรือหย่าร้าง ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงในการทำให้เกิดอาการทางจิต (Kelleher and Cannon, 2010)

3. ปัจจัยแทรกซ้อนในช่วงเวลาก่อนและหลังคลอด

ปัจจัยแทรกซ้อนหลายอย่างจะเพิ่มภาวะเสี่ยงของการเกิดโรคจิตเภท ได้แก่ ภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ (OR 7.76, $p < 0.03$) น้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่า 2,000 กรัม (OR 3.89, $p = 0.009$) น้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่า 2,500 กรัม (OR 1.67, $p = 0.002$) การผ่าตัดคลอดอย่างฉุกเฉิน (OR 3.24, $p = 0.006$) Asphyxia (OR 1.74, $p = 0.008$) ภาวะตกเลือดระหว่างตั้งครรภ์ (OR 1.69, $p = 0.009$) และ Preeclampsia (OR 1.36, $p = 0.05$) (Cannon *et al.*, 2002; Brown, 2011)

อุบัติการณ์ชั่วชีวิตของโรคจิตเภทแยกตามประวัติการป่วยของบุคคลในครอบครัว แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ชั่วชีวิตของโรคจิตเภทแยกตามประวัติการป่วยของบุคคลในครอบครัว

(Lewis and Lieberman, 2000)

Family history	Approximate lifetime incidence (%)
None (e.g., general population)	1
Third-degree relative (e.g., first cousin)	2
Second-degree relative (e.g., niece or nephew)	2-6
First-degree relative (e.g., parent, child, sibling)	6-17
Dizygotic twin	17
Monozygotic twin	50

การรักษา

การรักษาผู้ป่วยจิตเภทมี 3 วิธี ได้แก่ การรักษาด้วยยา การรักษาด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy, ECT) และ การรักษาโดยให้คำปรึกษา เป้าหมายในการรักษาเพื่อลดความถี่และความรุนแรงในการเกิดโรคจิตเภท และเพิ่มความสามารถของผู้ป่วยในการปฏิบัติหน้าที่ด้านต่าง ๆ และเพิ่มคุณภาพชีวิต (Lehman *et al.*, 2004; Tandon, 2011)

1. การรักษาด้วยยา (pharmacological treatment) เป็นการรักษาหลัก เพื่อควบคุมอาการด้านบวกและเพื่อลดการกำเริบซ้ำของโรคได้

ระยะเวลาในการรักษา แบ่งออกเป็น 3 ช่วง (Crismon *et al.*, 2008)

1.1 Acute phase เป้าหมายการรักษาในช่วงนี้ คือ ภายใน 7 วันแรก โดยการลดอาการของผู้ป่วย ได้แก่ อาการวุ่นวาย (agitation) การต่อต้าน (hostility) การต่อสู้ (combateness) วิตกกังวล (anxiety) ภาวะตึงเครียด (tension) และการก้าวร้าว (aggression) รวมทั้งช่วยปรับรูปแบบการนอนและการรับประทานอาหารให้เป็นปกติ การรักษาในช่วงนี้หลังจากเริ่มให้ยา ควรปรับขนาดยาหลังจาก 2-3 วันแรก จนกระทั่งถึงขนาดที่ให้ผลในการรักษา เนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีความไวต่อการเกิดอาการข้างเคียงโดยเฉพาะอาการ extrapyramidal ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม typical antipsychotics ในขนาด 50% ของขนาดที่ใช้ในผู้ป่วยเรื้อรัง หากได้รับยาในขนาดรักษาไปแล้ว 3-4 สัปดาห์ อาการยังไม่ดีขึ้น ควรพิจารณาปรับเปลี่ยนชนิดยาด้านโรคจิต

แม้ไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่แน่ชัดแต่ยังมีความเชื่อว่าการให้ยาในขนาดสูงมีความจำเป็นในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง ซึ่งอาการบางอย่าง เช่น อาการวุ่นวาย ภาวะติงเครียด และการก้าวร้าว สามารถตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างรวดเร็ว แต่อย่างไรก็ดีการเกิดอาการข้างเคียงก็มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาในขนาดสูง

1.2 Stabilization phase อาการในช่วงนี้จะค่อย ๆ ดีขึ้นโดยใช้เวลาประมาณ 6-12 สัปดาห์ หรืออาจจะนานกว่านี้ ในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกผู้ป่วยควรจะมีการเข้าสังคมที่ดีขึ้น และสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้เอง แต่หากผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมแล้วอาการไม่ดีขึ้นหลังจาก 3-4 สัปดาห์ หรือมีอาการทางด้านบวก และด้านลบดีขึ้นเล็กน้อยภายใน 12 สัปดาห์ ควรพิจารณาปรับเปลี่ยนยา

1.3 Maintenance phase การรักษาในช่วงนี้เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ โดยผู้ป่วยควรได้รับยาต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือน แต่ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ใช้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 15 เดือน ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดี และในผู้ป่วยเรื้อรังจำเป็นต้องใช้ยาต่อเนื่องตลอดชีวิต โดยให้ใช้ยาขนาดต่ำสุดที่ให้ผลในการรักษา

อย่างไรก็ดีควรปรับลดขนาดยาต้านโรคจิตอย่างช้า ๆ ก่อนการหยุดยา เนื่องจากการหยุดยาอย่างรวดเร็ว อาจเป็นสาเหตุของการเกิดอาการถอยกลับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยากกลุ่ม typical antipsychotics ที่เป็น low-potency และ clozapine ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการนอนไม่หลับ ฝันร้าย ปวดศีรษะ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย

2. การรักษาด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy) เป็นการรักษาแบบกระตุ้นให้ชักด้วยไฟฟ้า โดยการใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นสมองผ่านขั้วไฟฟ้า (electrode) ที่วางบริเวณศีรษะของผู้ป่วย เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการชัก มักให้ร่วมกับการรักษาด้วยยาในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยจิตเภท หรือผู้ป่วยจิตเภทที่มีความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมด้วย (schizoaffective) ผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตรุนแรง หรือในผู้ป่วยที่มีอาการ catatonic หรือมีประวัติการตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยไฟฟ้ามาก่อน ซึ่งผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรังที่ไม่มีลักษณะดังกล่าว อาจจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยไฟฟ้าได้ไม่ด้นัก (วรวัฒน์ จันทรพัฒนะ, 2542)

3. การรักษาจิตสังคม เป็นส่วนสำคัญของการรักษา เนื่องจากอาการของผู้ป่วยมักก่อให้เกิดปัญหาระหว่างตนเองกับสังคมรอบข้าง นอกจากนี้อาการบางอย่าง เช่น อาการด้านลบ หรือภาวะท้อแท้หมดกำลังใจไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องคำนึงถึงปัจจัยด้านจิตสังคมของผู้ป่วย ดังนี้

3.1 จิตบำบัด (psychotherapy) ใช้วิธีการของจิตบำบัดชนิดประคับประคอง โดยการตั้งเป้าหมาย ต้องเป็นสิ่งที่ผู้ป่วยสามารถนำไปปฏิบัติได้

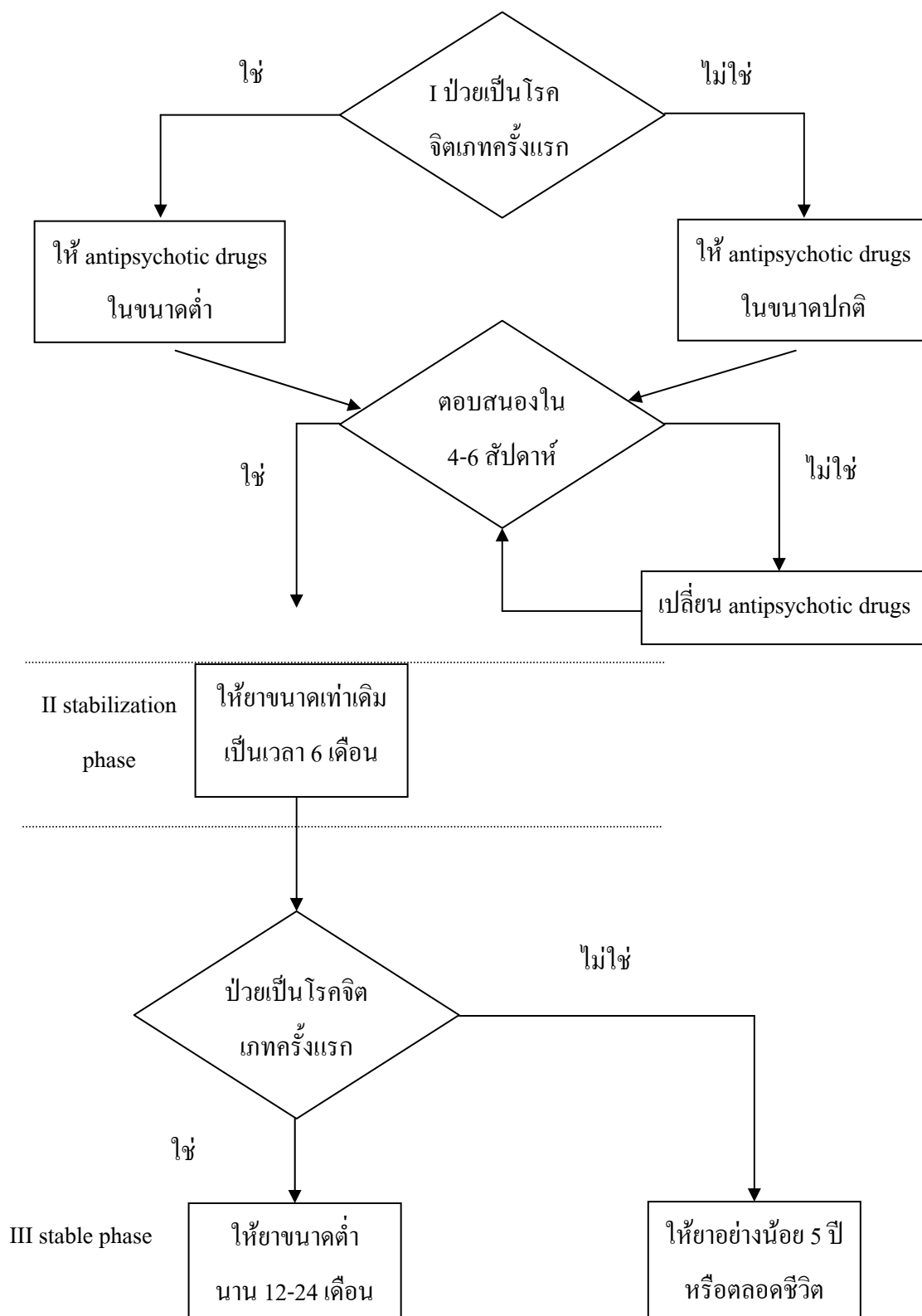
3.2 การให้คำแนะนำแก่ครอบครัว (family counseling or psychoeducation) ซึ่งครอบครัวมักเข้าใจว่าการเลี้ยงดูของตนไม่ดี ทำให้ผู้ป่วยเป็นโรคจิต จึงเกิดความรู้สึกผิด หรือกล่าวโทษตนเอง และบางครอบครัวยังมีการใช้อารมณ์ต่อกันสูง ดังนั้นการทำครอบครัวบำบัดหรือให้ความรู้ในเรื่องโรค รวมถึงสิ่งที่ผู้ดูแลควรปฏิบัติต่อผู้ป่วย ก็สามารถช่วยได้

3.3 กลุ่มบำบัด (group therapy) เป็นการจัดกิจกรรมกลุ่มระหว่างผู้ป่วย โดยส่งเสริมให้เกิดความรู้สึกว่ามีเพื่อน มีคนเข้าใจ มีการช่วยเหลือแก้ไขปัญหาและให้คำแนะนำแก่กัน ฝึกทักษะทางสังคม เน้นการสนับสนุนให้กำลังใจ

3.4 นิเวศน์บำบัด (milieu therapy) เป็นการจัดสภาพแวดล้อมเพื่อช่วยส่งเสริมกระบวนการรักษา เช่น การจัดสภาพแวดล้อมให้น่าอยู่ ให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจเป็นบางกรณี รวมทั้งให้ช่วยกิจกรรมต่าง ๆ เท่าที่พอทำได้ เพื่อส่งเสริมความรู้สึกเชื่อมั่นในตนเองของผู้ป่วย

แนวทางการรักษาโรคจิตเภทของราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทยและกรมสุขภาพจิต แสดงรายละเอียดดังภาพที่ 1

ภาพที่ 1 แนวทางการรักษาโรคจิตเภท (ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย, 2544)



ยาต้านโรคจิต

ยาต้านโรคจิตชนิดแรกที่สังเคราะห์ได้ คือ chlorpromazine ซึ่งนำมาใช้เพื่อรักษาโรคจิตเภทเมื่อปี ค.ศ. 1952 ต่อมาได้มีการสังเคราะห์ยาชนิดอื่นเพิ่มมากขึ้น จนในปัจจุบันได้มียาต้านโรคจิตอยู่ประมาณ 60 ชนิด ซึ่งในแต่ละประเทศก็จะมียาชนิดต่าง ๆ แตกต่างกันไป (Tandon, 2011) สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ typical antipsychotics และ atypical antipsychotics โดยจะออกฤทธิ์หลัก ๆ เป็น D₂ receptor antagonist ในสมอง ที่ pathway ต่าง ๆ ดังนี้

- mesolimbic pathway เกี่ยวข้องกับการรักษาอาการด้านบวก (positive symptoms)
- mesocortical pathway เกี่ยวข้องกับอาการด้านลบ (negative symptoms)
- nigrostriatal pathway เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการข้างเคียง extrapyramidal side effect
- tuberoinfundibular pathway ทำให้การหลั่ง prolactin มากขึ้น มีผลให้น้ำนมไหล (galactorrhea) และ เต้านมโต (gynecomastia)

typical antipsychotics ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้น dopamine ในสมองทุก pathway ทำให้สามารถลดอาการด้านบวก (Lehman *et al.*, 2004) แต่จากการปิดกั้น dopamine ที่ nigrostriatal area ส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงทางระบบประสาทที่พบได้บ่อย คือ extrapyramidal side effects (EPS)

ส่วน atypical antipsychotic drugs ออกฤทธิ์บริเวณ mesolimbic และ mesocortical เป็นหลัก นอกจากนี้ยังไปจับกับ serotonin (5-HT_{2A}) receptor ซึ่งเชื่อว่าจะไปมีผลยับยั้งการหลั่ง dopamine บริเวณ nigrostriatum (Matsui-Sakata *et al.*, 2005) และยังพบว่ามีความชอบจับกับ D₂ receptor น้อยกว่า typical antipsychotic drugs ทำให้ยาหลุดออกจาก receptor ง่ายกว่า ทำให้ dopamine สามารถเข้าไปจับกับ receptor ได้บางส่วน ดังนั้นจึงทำให้เกิด EPS ลดลง (Miyamoto *et al.*, 2005)

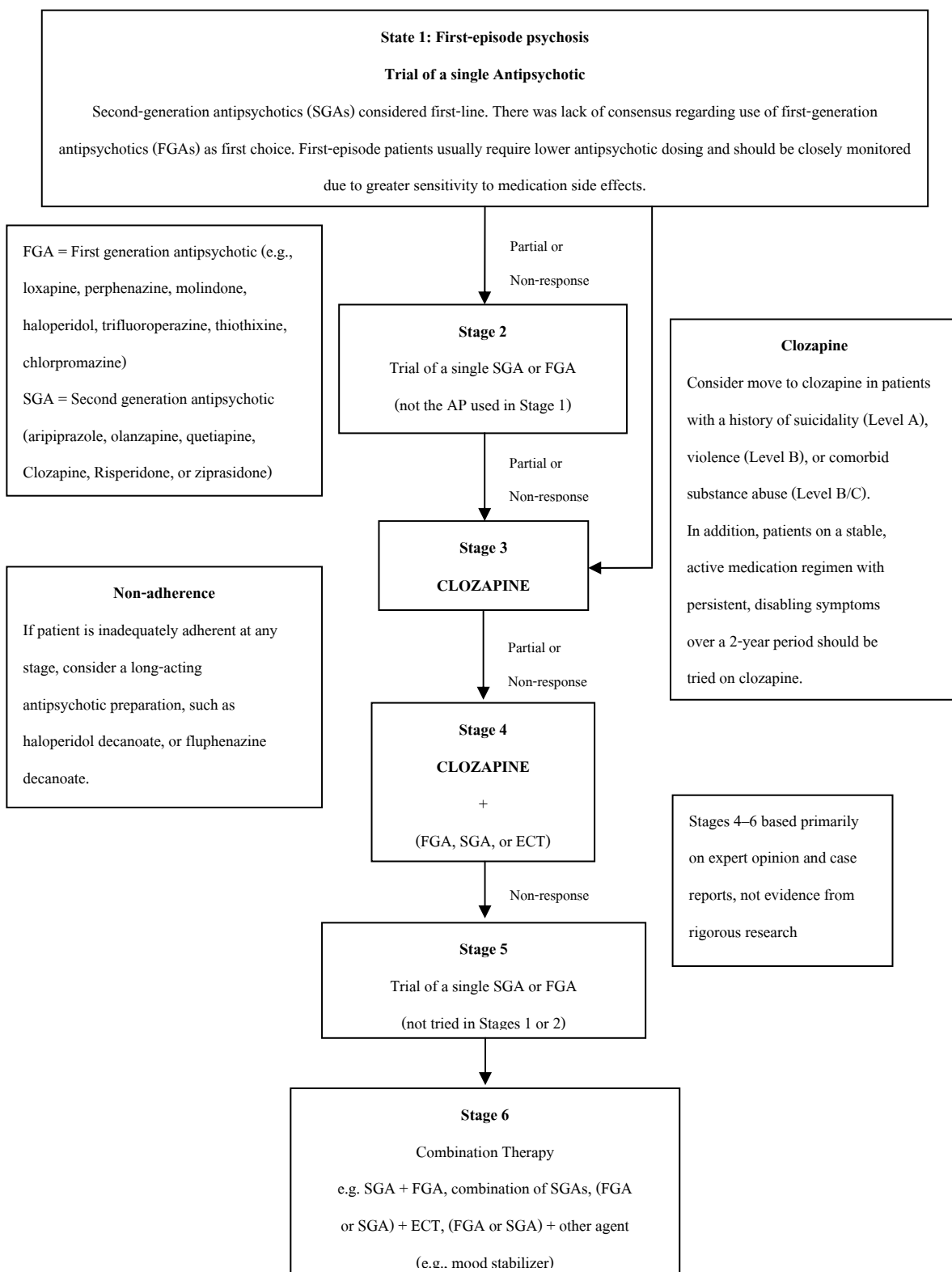
อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของอาการทางจิตของยาต้านโรคจิตทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า standardized mean difference (SMD) เท่ากับ -0.1 โดยมีค่าความเชื่อมั่นที่ 95% (95% CI) -0.2 ถึง 0.02 (Lieberman *et al.*, 2003; Crespo-Facorro *et al.*, 2006; Crossley *et al.*, 2010) แต่จะมีความแตกต่างกันในด้านความปลอดภัยหรืออาการข้างเคียงจากการใช้ยาซึ่ง typical antipsychotics มีรายงานว่าพบอาการทาง EPS ได้แก่

rigidity 14.3% hypokinesia 19.6% และ akathisia 23.2% ซึ่งมากกว่า atypical antipsychotics อย่างมีนัยสำคัญ (Sikich *et al.*, 2008; Crespo-Facorro *et al.*, 2006) ส่วน atypical antipsychotic drugs นั้นพบอาการข้างเคียงเกี่ยวกับน้ำหนักเพิ่ม โดยพบว่าจะมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.9-2.1 กิโลกรัมต่อเดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 0.1-4.1 กิโลกรัม) (Lieberman *et al.*, 2005; Crossley *et al.*, 2010) และทำให้ผู้ป่วยมีความอยากอาหารเพิ่มขึ้น สูงกว่ายาในกลุ่ม typical antipsychotics (Sikich *et al.*, 2008) แม้ความชุกของอาการข้างเคียงทาง EPS จะมีความสัมพันธ์กับขนาดยาต้านโรคจิต โดยพบว่าขนาดยาต้านโรคจิตที่มากกว่าขนาดสมมูล (equivalent dose) ของ chlorpromazine 375 mg นอกจากจะไม่เพิ่มประสิทธิผลในการรักษาแล้ว ยังทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่มากขึ้น (Schillevoort *et al.*, 2005) แต่ทั้งนี้อาจมีปัจจัยอื่นร่วมด้วย ได้แก่ การเริ่มยาหรือปรับขนาดยาอย่างรวดเร็ว และความแตกต่างของแต่ละบุคคล (Gjerden *et al.*, 2009)

จากข้อมูลข้างต้น มาตรฐานการรักษาโรคจิตเภทในปัจจุบันในต่างประเทศได้กำหนดให้ atypical antipsychotics เป็นยาทางเลือกอันดับแรก (first line drug) (Crismon *et al.*, 2008; Moore *et al.*, 2007; Miller *et al.*, 2004) แต่ในประเทศไทย atypical antipsychotics ส่วนใหญ่ถูกกำหนดให้เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ (คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา, 2551) และยังเป็นยาที่มีราคาแพง ดังนั้น typical antipsychotics จึงยังเป็นยาทางเลือกอันดับแรกสำหรับรักษาโรคจิตเภทในประเทศไทย

ขั้นตอนการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยจิตเภท แสดงดังภาพที่ 2 ขนาดรักษาของยาต้านโรคจิต ขนาดยาสมมูลกับขนาดยา chlorpromazine และค่าครึ่งชีวิตของยาต้านโรคจิตรูปแบบรับประทาน แสดงดังตารางที่ 2 ขนาดรักษาของยาต้านโรคจิต ขนาดยาสมมูลกับขนาดยา chlorpromazine และค่าครึ่งชีวิตของยาต้านโรคจิตรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แสดงดังตารางที่ 3 ราคาต้านโรคจิตรูปแบบรับประทานในขนาดที่แนะนำในการรักษาระหว่างยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics และยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics แสดงดังตารางที่ 4 ราคาต้านโรคจิตรูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อในขนาดที่แนะนำในการรักษาระหว่างยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics และยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics แสดงดังตารางที่ 5

ภาพที่ 2 ขั้นตอนการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยจิตเภท (Crismon *et al.*, 2008; Moore *et al.*, 2007)



หมายเหตุ: ECT = electroconvulsive therapy, Level A is supported by one or more randomized controlled trials. Level B is supported by large cohort studies, epidemiological studies, and so on. Level C is supported by case series, case reports, or expert opinion.

ตารางที่ 2 ขนาดรักษาของยาต้านโรคจิต ขนาดยาสมมูลกับขนาดยา chlorpromazine และค่าครึ่งชีวิตของยาต้านโรคจิตรูปแบบรับประทาน (Lehman *et al.*, 2004; Schatzberg *et al.*, 2004)

ยาต้านโรคจิต	ช่วงขนาดยาที่แนะนำ (mg/day)	ขนาดยาที่สมมูลกับ chlorpromazine (mg/day)	ค่าครึ่งชีวิต ของยา (ชั่วโมง)
ยารุ่นแรก			
<i>Phenothiazines</i>			
Chlorpromazine	300–1000	100	6
Fluphenazine	5–20	2	33
Mesoridazine	150–400	50	36
Perphenazine	16–64	10	10
Thioridazine	300–800	100	24
Trifluoperazine	15–50	5	24
<i>Butyrophenone</i>			
Haloperidol	5–20	2	21
<i>Others</i>			
Loxapine	30–100	10	4
Molindone	30–100	10	24
Thiothixene	15–50	5	34
ยารุ่นที่สอง			
Aripiprazole	10–30	10	75
Clozapine	150–600	50	12
Olanzapine	10–30	~5	33
Quetiapine	300–800		6
Risperidone	2–8	0.5	24
Ziprasidone	120–200		7

ตารางที่ 3 ขนาดรักษาของยาต้านโรคจิต ขนาดยาสมมูลกับขนาดยา chlorpromazine และค่า
 ครึ่งชีวิตของยาต้านโรคจิตรูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (Kane *et al.*, 1998)

ยาต้านโรคจิต	ช่วงขนาดยาที่ แนะนำ (mg)	ขนาดยาทุก 2 สัปดาห์ ที่สมมูล กับ chlorpromazine 100 mg/day	ค่าครึ่งชีวิต ของยา (วัน)
Fluphenazine decanoate	12.5-100 ทุก 2-5 สัปดาห์	10 mg	14
Flupenthixol decanoate	20-300 ทุก 2-4 สัปดาห์	16 mg	17
Zuclopenthixol decanoate	200-400 ทุก 2-4 สัปดาห์	80 mg	19
Haloperidol decanoate	50-300 ทุก 4 สัปดาห์	30 mg	21

ตารางที่ 4 ราคาต้านโรคจิตรูปแบบรับประทานในขนาดที่แนะนำในการรักษา ระหว่างยาต้านโรค
 จิตกลุ่ม typical antipsychotics และยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics (กลุ่มงาน
 เกสัชกรรม โรงพยาบาลสวนสราญรมย์, 2555)

ยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotic	ช่วงขนาดยา ที่แนะนำ (mg/day)	ราคา (baht/day)	ยาต้านโรคจิต กลุ่ม atypical antipsychotic	ช่วงขนาดยา ที่แนะนำ (mg)	ราคา (baht/day)
Chlorpromazine	300-1000	4.50-15	Aripiprazole	10-30	187-561
Perphenazine	16-64	1.50-6	Clozapine	150-600	16.50-66
Thioridazine	300-800	9.50-25	Olanzapine	10-30	121-363
Trifluoperazine	15-50	3-10	Quetiapine	300-800	226-602.50
Haloperidol	5-20	1.50-6	Risperidone	2-8	74.50-298
Flupenthixol	3-15	4.50-22.50	Ziprasidone	120-200	309-515

ตารางที่ 5 ราคายาต้านโรคจิตรูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อในขนาดที่แนะนำในการรักษาระหว่างยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics และยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics (กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวนสราญรมย์, 2555)

ยาต้านโรคจิต	ช่วงขนาดยาที่แนะนำ (mg)	ราคา (baht/dose)
Fluphenazine decanoate (typical antipsychotic drug)	12.5-100 ทุก 2-5 สัปดาห์	32.50-96
Flupenthixol decanoate (typical antipsychotic drug)	20-300 ทุก 2-4 สัปดาห์	220.50-1,762
Zuclopenthixol decanoate (typical antipsychotic drug)	200-400 ทุก 2-4 สัปดาห์	116.50-232.50
Haloperidol decanoate (typical antipsychotic drug)	50-300 ทุก 4 สัปดาห์	74-405
Risperidone (atypical antipsychotic drug)	25-50 ทุก 2 สัปดาห์	5,228-10,456

อาการข้างเคียงของยาต้านโรคจิต

อาการข้างเคียงของยาต้านโรคจิตมักเกิดจากการออกฤทธิ์ปิดกั้น dopamine receptors ซึ่งไม่ได้มีผลเฉพาะอาการโรคจิตเท่านั้น แต่ยังมีผลต่อการทำงานของสมองส่วนอื่น ๆ ทำให้เกิดอาการข้างเคียง รวมทั้งออกฤทธิ์ปิดกั้นที่ receptors อื่น ๆ ด้วย ทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้หลายระบบ ซึ่งสามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ extrapyramidal side effects และกลุ่มอาการอื่น ๆ ได้แก่

1. Anticholinergic การปิดกั้น muscarinic receptors ทำให้เกิดอาการชนิด anticholinergic ได้แก่ อาการปากแห้ง ตาพร่า ท้องผูก ปัสสาวะคั่ง sinus tachycardia และอาจทำให้เกิดอาการสับสน ถ้าอาการข้างเคียงรุนแรง ควรพิจารณาลดขนาดยา หรือเปลี่ยนชนิดยา

2. Sedation อาการง่วงซึมเกิดจากการปิดกั้น cholinergic และ histaminergic receptors ซึ่งอาการง่วงซึมมักเป็นมากในช่วงต้นของการรักษา และจะค่อย ๆ น้อยลงเมื่อได้ยาต่อเนื่องไปเป็นระยะเวลานาน

3. Neuroleptic malignant syndrome (NMS) เป็นอาการข้างเคียงที่พบได้ไม่บ่อยแต่รุนแรง ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ อาจเกิดในช่วงเวลาใดก็ได้ แต่ 80% ของผู้ป่วยที่เกิด NMS จะเกิดใน 2 สัปดาห์แรกของการเริ่มใช้ยา การรักษาในช่วงแรกหากเกิดอาการ คือ ต้องหยุดยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น dopamine receptors ก่อน จากนั้นจึงรักษาตามอาการ

4. ผลต่อระบบหัวใจ การปิดกั้น dopamine receptors อาจทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) เปลี่ยนในลักษณะ prolonged QT และ PR intervals, blunt T waves และ depressed ST segment ซึ่งยาที่มีฤทธิ์อ่อนในการปิดกั้น dopamine receptors จะมีความเป็นพิษต่อหัวใจได้มากกว่ายาที่มีฤทธิ์แรงในการปิดกั้น dopamine receptors ดังนั้นหากเกิดอาการควรเปลี่ยนไปใช้ยาที่ปิดกั้น dopamine receptors ได้ดีกว่า

5. Orthostatic hypotension เกิดจากการปิดกั้น α_1 adrenergic receptors ทำให้เกิดความดันโลหิตตก เมื่อเปลี่ยนจากการนอนเป็นนั่งหรือยืน อาการข้างเคียงมักเกิดในช่วงแรกที่ได้รับยา ซึ่งโดยทั่วไปผู้ป่วยจะสามารถปรับตัวและทน (tolerance) ต่ออาการข้างเคียงนี้ได้ ดังนั้นจึงควรเพิ่มขนาดยาต้านโรคจิตช้า ๆ และแนะนำให้ลุกขึ้นนั่งหรือยืนช้า ๆ

6. ผลต่อระบบต่อมไร้ท่อ การปิดกั้น dopamine receptors ที่ tuberoinfundibular pathway และใน pituitary ทำให้ระดับ prolactin สูงขึ้น มีผลให้เต้านมใหญ่ขึ้น น้ำนมไหล อารมณ์ทางเพศลดลง ยับยั้งภาวะ orgasm ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ (irregular menses) หรือไม่มีประจำเดือน (amenorrhea)

7. ผลต่อระบบเลือด อาจทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาว (white blood cell count, WBC) ลดลงน้อยกว่า $3,500 \text{ cell/mm}^3$ (leukopenia) และอาจเกิดการลดลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดรุนแรงคือจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า $1,000 \text{ cell/mm}^3$ หรือมีจำนวน neutrophil (absolute neutrophil count, ANC) ต่ำกว่า 500 cell/mm^3 (agranulocytosis)

8. ผลต่อการทำงานของตับ อาจทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับชั่วคราว

9. ผลข้างเคียงต่อตา thioridazine ในขนาดมากกว่า 800 mg/day จะสัมพันธ์กับการเกิด pigmentation ที่ retina ทำให้มองเห็นไม่ชัดในเวลากลางคืน และอาจเป็นมากขึ้นจนทำให้ตาบอดได้ (สรยุทธ วาสิกันานนท์, 2552)

10. EPS เป็นอาการข้างเคียงที่พบบ่อยจากการใช้ยาต้านโรคจิต โดยสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ตามระยะเวลาในการเกิด (Lehman *et al.*, 2004) คือ

10.1 กลุ่มอาการ EPS ที่เกิดในระยะแรกของการรักษา (early-onset EPS) คือเกิดภายใน 4 สัปดาห์แรกของการรักษา ได้แก่

10.1.1 Acute dystonia มีอาการกล้ามเนื้อบิดเกร็งอย่างทันที อาจจะมีลิ้นแข็ง พูดหรือกลืนลำบาก ตาเหลือก คอบิด หรืออาจมีหลังแอ่น อาการที่รุนแรงอาจถึงแก่ชีวิตได้ คือ laryngospasm (Burgoyne *et al.*, 2004) โดยทั่วไปมักเกิดภายใน 24-96 ชั่วโมง หลังจากเริ่มได้รับยาหรือปรับเพิ่มขนาดยา และจากการใช้ typical antipsychotic drugs ที่มีความแรงสูง (high potency) อย่างกว้างขวางทำให้พบอุบัติการณ์ถึง 64% (Crismon *et al.*, 2008)

10.1.2 Akathisia เป็นความรู้สึกกระวนกระวายใจ จนไม่สามารถนั่งนิ่ง ๆ ได้ ต้องขยับแขนหรือขา เดินไปมาตลอดเวลา มักพบในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกของการรักษา (Burgoyne *et al.*, 2004) โดยจะพบ 20-40% ในผู้ป่วยที่ใช้ typical antipsychotics ที่มีความแรงสูง (Crismon *et al.*, 2008)

10.1.3 Parkinsonism เป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง มี cogwheel, masked face, rigidity อาการสั่น การเคลื่อนไหวเชื่องช้า เดินไม่แกว่งแขน มักพบได้บ่อยในผู้สูงอายุ (Avorn *et al.*, 1995) มักเกิดในช่วง 4 สัปดาห์แรกของการรักษา ซึ่งการใช้ typical antipsychotics จะพบอุบัติการณ์ 15.4-36.0% ขึ้นกับชนิดและขนาดของยา (Crismon *et al.*, 2008)

10.2 กลุ่มอาการ EPS ที่เกิดในระยะหลัง (late-onset EPS) คือหลังได้ยาไปเป็นเดือนหรือเป็นปี ได้แก่ tardive dyskinesia เป็นกลุ่มอาการทางระบบประสาท เป็นความผิดปกติของการเคลื่อนไหวที่พบมากในส่วนของ bucco-oral area เรียกว่า buccolinguomasticatory triad ได้แก่ อาการดูดหรือขมูบขมิบปาก lateral jaw movement และลิ้นม้วนไปมาในปากหรือเอาลิ้นดูดแก้ม รวมทั้งอาจมีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของระยางค์ส่วนบน หรือส่วนล่าง โดยมีการเคลื่อนไหวแบบ choreoathetoid ซึ่งมักเกิดอาการหลังจากได้รับยาในระยะเวลาเป็นเดือนจนกระทั่งเป็นปี (Burgoyne *et al.*, 2004) โดยการรักษาในระยะยาวพบความชุก 20-25% (Crismon *et al.*, 2008) และผู้ป่วยประมาณ 6% ไม่สามารถหายเป็นปกติ (Burgoyne *et al.*, 2004)

ในประเทศไทยมีรายงานการศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และผลของการจัดการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากันชักและยาจิตเวชของสถาบันราชานุกูลในผู้ป่วย 331 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์ด้าน EPS จากยาด้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics จำนวน 9 ราย คิดเป็น ร้อยละ 14.3 ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 63 ราย (มาลี ปรีชาพลสิทธิ์, 2551)

อาการข้างเคียงทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยของยาด้านโรคจิต แสดงดังตารางที่ 6 และเปรียบเทียบความรุนแรงของอาการข้างเคียงของยาด้านโรคจิต แสดงดังตารางที่ 7

ตารางที่ 6 อาการข้างเคียงทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยของยาต้านโรคจิต (Schultz *et al.*, 2007)

Side effect	Features	Time of maximal risk	Proposed mechanism	Treatment
Acute dystonia	Muscle spasms of the tongue, face, neck, and back; may mimic seizures; not hysteria	1 to 5 days	Unknown	Antiparkinsonian agents are diagnostic and curative*
Akathisia	Motor restlessness; not anxiety or agitation	5 to 60 days	Unknown	- Reduce dose or change antipsychotic drugs - antiparkinsonian agents - benzodiazepines or propranolol
Parkinsonism	Bradykinesia, rigidity, variable tremor, mask facies, shuffling gait	5 to 30 days (can recur even after a single dose)	Antagonism of dopamine	Antiparkinsonian agents
Neuroleptic malignant syndrome	Catatonic, stupor, fever, unstable blood pressure, myoglobinemia; can be fatal	One or more weeks (can persist for days after stopping medication)	Antagonism of dopamine may contribute	Stop medication immediately; dantrolene or bromocriptine may; antiparkinsonian agents not effective
Perioral tremor (i.e., rabbit syndrome)	Perioral tremor (may be a late variant of parkinsonism)	After months or years	Unknown	Antiparkinsonian agents
Tardive dyskinesia	Oral facial dyskinesia; widespread choreoathetosis or dystonia	After months or years (worse on withdrawal)	Excess function of dopamine hypothesized	Prevention crucial; treatment unsatisfactory

* The most common treatments for acute dystonia are diphenhydramine 25-50 mg IM; or benztropine 1 or 2 mg IV, followed by oral medication with the same agent for a period of days to perhaps several weeks.

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบอาการข้างเคียงของยาต้านโรคจิต (Crismon *et al.*, 2008)

ยาต้านโรคจิต	Sedation	EPS	Anticholinergic effects	Orthostasis	Weight gain	Hyper prolactinemia
Aripiprazole	+	+	+	+	+	+
Chlorpromazine	++++	+++	+++	++++	++	+++
Clozapine	++++	+	++++	++++	++++	+
Fluphenazine	+	++++	+	+	+	++++
Haloperidol	+	++++	+	+	+	++++
Olanzapine	++	++	++	++	++++	+
Perphenazine	++	++++	++	+	+	++++
Quetiapine	++	+	+	++	++	+
Risperidone	+	++	+	++	++	++++
Thioridazine	++++	+++	++++	++++	+	+++
Thiothixine	+	++++	+	+	+	++++
Ziprasidone	++	++	+	+	+	+

+ : low, ++ : moderate, +++ : moderately high, ++++ : high

การรักษาอาการ EPS

การรักษาอาการ EPS จากการใช้ยาต้านโรคจิต มีหลายวิธี ได้แก่ การปรับลดขนาดยาต้านโรคจิต การปรับเปลี่ยนเป็นยาต้านโรคจิตชนิดอื่นที่มีอุบัติการณ์ความรุนแรงของอาการ EPS น้อยกว่า การใช้ยาที่มีฤทธิ์ทำให้สงบ (sedative effect) แทนยาต้านโรคจิต และ การใช้ยา anticholinergic (Avorn *et al.*, 1995)

การใช้ยาในการรักษาอาการ EPS มีทั้งการใช้ยากลุ่ม dopaminergic drugs, anticholinergic drugs กลุ่ม beta-blockers โดยยากลุ่ม dopaminergics จะไปช่วยรักษาภาวะที่มี dopamine ต่ำ (hypodopaminergic activity) ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการทางจิตกำเริบ จากผลดังกล่าวจึงนิยมใช้ยากลุ่ม anticholinergics ในการรักษาอาการ EPS ที่เกิดจากการใช้ยาต้านโรคจิต โดย anticholinergics จะไปยับยั้ง muscarinic cholinergic receptors ทำให้ลดการทำงานของ

acetylcholine และทำให้เกิดสมดุลใหม่ของระบบ dopaminergic และ cholinergic แต่กลไกการออกฤทธิ์ของ beta-blockers ในการรักษาอาการ EPS ยังไม่ทราบแน่ชัด (Burgoyne *et al.*, 2004) ซึ่งการใช้ยาต้านพาร์กินสัน ในการรักษาอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต้านโรคจิตแสดงดังตารางที่ 8 และการเลือกใช้ยาและขนาดยาที่ใช้รักษาอาการ EPS จากยาต้านโรคจิต แสดงดังตารางที่ 9

ตารางที่ 8 การใช้ยาต้านพาร์กินสัน ในการรักษาอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต้านโรคจิต

(Burgoyne *et al.*, 2004)

กลุ่ม	ยา	ข้อบ่งใช้
Anticholinergic Agents	Trihexyphenidyl	EPS
	Benztropine	
	Biperiden	
	Procyclidine hydrochloride	
	Diphenhydramine hydrochloride	Dystonia
Non-anticholinergic Agents	Amantadine	ถ้าไม่สามารถทนต่อยาในกลุ่ม anticholinergic และในผู้สูงอายุ
Beta-blockers	Propranolol, Betaxolol, Metoprolol, Pindolol และ Nadolol	Akathisia
Benzodiazepines	Diazepam และ Lorazepam	Akathisia, Dystonia

ตารางที่ 9 การเลือกใช้ยาและขนาดยาที่ใช้รักษาอาการ EPS จากยาต้านโรคจิต (Lehman *et al.*, 2004)

ยา	ช่วงขนาดยาที่ แนะนำ (mg/day)	ค่าครึ่งชีวิต ของยา (hr)	Extrapyramidal side effects
Benztropine mesylate	0.5-6.0	24	Akathisia, dystonia, parkinsonism
Trihexyphenidyl hydrochloride	1-15	4	Akathisia, dystonia, parkinsonism
Amantadine	100-300	10-14	Akathisia, parkinsonism
Propranolol	30-90	3-4	Akathisia
Lorazepam	1-6	12	Akathisia
Diphenhydramine	25-50	4-8	Akathisia, dystonia, parkinsonism

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา trihexyphenidyl

องค์การอนามัยโลก (World health organization, WHO) ให้ความหมาย อาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction; ADR) ว่าเป็นการตอบสนองต่อยาที่เป็นอันตราย และไม่ได้ตั้งใจให้เกิดขึ้น อันเนื่องจากการใช้ขนาดปกติในมนุษย์ เพื่อวัตถุประสงค์ในการป้องกัน วินิจฉัย รักษาโรค หรือเพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกาย (Edwards and Aronson, 2000)

อาการข้างเคียงจากการใช้ยา anticholinergics เพื่อรักษาอาการ extrapyramidal side effects แสดงดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 อาการข้างเคียงจากการใช้ยา anticholinergics เพื่อรักษาอาการ EPS

(Burgoyne *et al.*, 2004)

Common side effects	Dry mouth, blurred vision, confusion, urinary retention, and very rarely paralytic ileus
Chronic use	Dental caries and diverticula
Behavioral toxicity	In a severe form can consist of restlessness, irritability, disorientation, florid hallucinations and loss of immediate memory
Abuse potential	Produce euphoria leading to addiction and toxicity
Toxic overdose	Fixed, dilated pupils; flushed face; sinus tachycardia; urinary retention; dry mouth; and fever. This condition can proceed to coma, cardio-respiratory collapse, and death
Aggravation of pre-existing conditions	Acute angle glaucoma

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา trihexyphenidyl ที่พบอุบัติการณ์ได้บ่อย 30-50% ต่อระบบต่าง ๆ ได้แก่ ระบบประสาทส่วนกลาง คือ ภาวะมึนงง (dizziness) และอาการกระสับกระส่าย (nervousness) ระบบทางเดินอาหาร คือ ปากแห้ง และคลื่นไส้ และอาการทางสายตา คือ ตาพร่า (blurred vision) (MICROMEDEX Healthcare Series, 2009; Lacy *et al.*, 2004)

การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จากการสำรวจ algorithms ที่ใช้มากในประเทศไทย ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพบว่า Naranjo's algorithm (ภาคผนวก ค) เป็นที่นิยมใช้กันมากที่สุด (ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ, 2551)

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวังในการใช้ยา trihexyphenidyl (Lacy *et al.*, 2004; Lacy *et al.*, 2012)

ข้อห้ามใช้ยา trihexyphenidyl

- ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา trihexyphenidyl หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของสูตรตำรับ
- Narrow-angle glaucoma
- Pyloric หรือ duodenal obstruction
- Stenosing peptic ulcers
- Bladder neck obstruction
- Achalasia
- Myasthenia gravis

ข้อควรระวังในการใช้ยา trihexyphenidyl

- ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในสภาพอากาศร้อน หรือระหว่างออกกำลังกาย โดยเฉพาะเมื่อได้รับร่วมกับยากลุ่ม atropine-like drugs อื่น ๆ รวมทั้งผู้ป่วยโรคเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ติดเชื้อรา ผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลาง หรือผู้ที่ทำงานในสภาพอากาศที่ร้อน
- ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมทั้งผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง
- ผู้ป่วย glaucoma, prostatic hyperplasia, โรคตับหรือโรคไต และผู้ป่วยระบบทางเดินอาหารอุดตัน

การประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl

การประเมินการใช้ยา ได้ถูกนิยามโดย American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) ว่าเป็นกระบวนการประกันคุณภาพการใช้ยาเพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าในการใช้ยานั้น ๆ จะเป็นการใช้ยาอย่างเหมาะสม (appropriate) ปลอดภัย (safe) และมีประสิทธิภาพ (effective) โดยกระบวนการดังกล่าวจะต้องทำอย่างมีขั้นตอนและโดยผู้มีความรู้ (รุ่งเพ็ชร สกุลบำรุงศิลป์, 2543)

การศึกษาเกี่ยวกับการประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl

1. ด้านข้อบ่งใช้

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้กำหนดข้อบ่งใช้ของยา trihexyphenidyl เพื่อรักษาโรคพาร์กินสัน และอาการพาร์กินสันซึ่งเกิดจากการใช้ยา (MICROMEDEX Healthcare Series, 2009) แต่ยังคงมีข้อโต้แย้งต่าง ๆ ในการสนับสนุนการใช้ยา trihexyphenidyl ร่วมไปกับการให้ยาด้านโรคจิตตั้งแต่เริ่มการรักษา เพื่อป้องกันการเกิดอาการ EPS จากยาด้านโรคจิต จากการศึกษาของ Dhavale และคณะ (2004) เกี่ยวกับการป้องกันอาการข้างเคียงจากการใช้ยาด้านโรคจิตในชาวอินเดียตะวันออก พบว่าผู้ป่วยชาวอินเดียตะวันออกมีแนวโน้มในการเกิด EPS จากการใช้ยาในกลุ่ม typical antipsychotics ได้ง่าย และอาจจำเป็นต้องให้ยาด้านพาร์กินสันร่วมไปกับยาด้านโรคจิตตั้งแต่เริ่มรักษา นอกจากนี้ยังพบว่ามีการใช้ยา anticholinergics ในทางที่ผิดเนื่องจากยามีฤทธิ์ euphoria (Gjerden *et al.*, 2009; Gjerden *et al.*, 2008; Pullen *et al.*, 1984) ทำให้อาจเกิดอาการพิษจากการใช้ยาเกินขนาด ได้แก่ agitation, delusions, hallucinations และ disorientation เรื่องเวลาและสถานที่ (Bohacek *et al.*, 1990) และยังพบว่าการใช้ยา trihexyphenidyl ในขนาดสูงคือ 25-50 mg ต่อวัน อาจทำให้เกิดอาการทางจิตได้ (Trend *et al.*, 1989) แต่อย่างไรก็ดี การประเมินและแนวทางในการดูแลรักษาภาวะโรคจิตของกรมสุขภาพจิต และองค์การอนามัยโลก ได้ระบุไว้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านโรคจิตไม่จำเป็นต้องได้รับยา anticholinergics เช่น trihexyphenidyl เพื่อป้องกันการเกิดผลข้างเคียงจากยาด้านโรคจิต (ฉัฐกร จำปาทอง, 2554; World Health Organization, 2010)

เหตุผลการสนับสนุน และไม่สนับสนุนการใช้ยา anticholinergics ในการป้องกันการเกิดอาการ EPS จากยาด้านโรคจิต แสดงดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 เหตุผลการสนับสนุน และไม่สนับสนุนการใช้ยา anticholinergics ในการป้องกันการเกิดอาการ EPS จากยาต้านโรคจิต (Bohacek *et al.*, 1990; Barnes, 1990)

สนับสนุน	ไม่สนับสนุน
<p>1. เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอาการทางระบบประสาทซึ่งคล้ายคลึงกับอาการทางจิต ทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นอาการทางจิตที่กำเริบ จึงมีการสั่งเพิ่มขนาดยาต้านอาการทางจิตอย่างไม่เหมาะสม</p> <p>2. เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยา เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงทางระบบประสาท จะมีแนวโน้มทำให้เกิดความร่วมมือในการรับประทานยา</p>	<p>1. การใช้ anticholinergics ในระยะยาว อาจมีแนวโน้มทำให้เกิด tardive dyskinesia เนื่องจากเชื่อว่า tardive dyskinesia เกิดจาก dopamine receptor supersensitivity</p> <p>2. anticholinergics อาจเหนี่ยวนำให้เกิดอาการข้างเคียง autonomic ซึ่งบางครั้งอาจมีความรุนแรง เช่น ปัสสาวะคั่ง การอุดตันของลำไส้ หรือการเกิดอัมพาตของลำไส้</p> <p>3. การใช้ anticholinergics ในระยะยาวทำให้เกิดผลกระทบต่อความจำ</p> <p>4. การใช้ anticholinergics อาจทำให้เกิด hyperthermic episodes ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต</p> <p>5. การได้รับ anticholinergics ในขนาดสูง อาจทำให้เกิดความเป็นพิษเฉียบพลัน (acute toxicity) อาการหลงผิด และประสาทหลอนได้</p> <p>6. การใช้ anticholinergics อาจทำให้เกิดภาวะติดยา ทำให้ยากต่อการหยุดยา</p> <p>7. การใช้ Anticholinergics อาจมีผลลดประสิทธิภาพของยาต้านโรคจิต โดยเฉพาะยาในกลุ่ม phenothiazine โดยการเกิด delayed gastric emptying และลดการดูดซึมของยาในกลุ่ม phenothiazine (MICROMEDEX Healthcare Series, 2009)</p> <p>8. ผู้ป่วยบางรายอาจไม่จำเป็นต้องได้รับ anticholinergics เนื่องจากไม่เกิดอาการ EPS</p>

จากคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก และข้อบ่งชี้ที่กำหนดโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ที่ระบุให้ใช้ยา anticholinergics เพื่อรักษาโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) และอาการพาร์กินสันซึ่งเกิดจากยา (drug induced parkinsonism) และหากมีการใช้ยา anticholinergics เพื่อป้องกันหรือรักษา ควรพิจารณาหยุดยาเพื่อประเมินความจำเป็นในการใช้ยา trihexyphenidyl หลังจากได้รับยาไปนาน 3 เดือน (Barnes, 1990) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรัง (chronic schizophrenia) ส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องใช้ยา anticholinergics (Ungvari *et al.*, 1999) Perenyi และคณะ (1983) ได้ศึกษาการเกิดอาการ EPS จากการหยุดยา anticholinergic ในผู้ป่วยจิตเภทประเภทผู้ป่วยนอกพบว่า 65% ของผู้ป่วยไม่เกิดอาการข้างเคียงที่สำคัญ และการศึกษาโดยใช้รูปแบบ double-blind ศึกษาการถอนยา benztropine mesylate ในผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรัง โดยการแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ซึ่งกลุ่มหนึ่งได้ยาหลอก และอีกกลุ่มหนึ่งยังคงได้ยา benztropine พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมี 14.2% เกิดอาการ EPS รุนแรงที่จำเป็นต้องได้รับยา benztropine (Baker *et al.*, 1983) อย่างไรก็ตามการหยุดยาค่อย ๆ ลดขนาดยาลงอย่างช้า ๆ เนื่องจากการค่อย ๆ หยุดยา จะพบการกลับเป็นซ้ำของ EPS น้อยกว่าการหยุดยาอย่างทันทีทันใด (Burgoyne *et al.*, 2004) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ค่อย ๆ ปรับลดขนาดยา trihexyphenidyl ลงภายใน 2 สัปดาห์ พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 27.3% ที่จำเป็นต้องได้รับ trihexyphenidyl อีกครั้ง ในขณะที่ผู้ป่วยที่หยุดยา trihexyphenidyl อย่างทันทีทันใด 76.9% จำเป็นต้องได้รับยา trihexyphenidyl อีกครั้ง (Ben *et al.*, 1995) และในประเทศอิสราเอลได้มีการศึกษาถึงผลกระทบจากการหยุดยา anticholinergic ที่มีการใช้มาเป็นเวลานานในผู้ป่วยสูงอายุ โดยการปรับลดขนาดยาภายใน 3 วัน ซึ่งลดลงวันละ 1 ใน 3 ส่วนของขนาดที่ผู้ป่วยรับประทานอยู่ พบว่าผู้ป่วยไม่เกิดอาการ EPS จากการหยุดยา anticholinergic (Drimer *et al.*, 2004) จากการศึกษาของ Ungvari และคณะ (1999) เกี่ยวกับการปรับลดขนาดยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรังที่ได้รับการวินิจฉัยมาอย่างน้อย 5 ปี และได้รับยาต้านโรคจิตร่วมกับยา trihexyphenidyl มาตลอดอย่างน้อย 2 ปี โดยให้ผู้ป่วยค่อย ๆ ลดขนาดยาลง 1 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่า 90% ของผู้ป่วยที่หยุดยา trihexyphenidyl ไม่พบความผิดปกติทางสมองหรือการเคลื่อนไหวที่แย่ง แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยหยุดยาแล้วมีอาการ EPS กำเริบ และจำเป็นต้องได้รับยา anticholinergics ต่อ ควรให้ยา anticholinergics ในขนาดต่ำที่สุดที่ป้องกัน

การกำเริบของอาการดังกล่าว จากนั้น 3-6 เดือน จึงพิจารณาปรับลดขนาดยา anticholinergics อีกครั้ง (Pullen *et al.*, 1984)

2. ด้านระยะเวลา

พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา anticholinergic มักมีการใช้ยาต่อเนื่องโดยไม่มีกำหนดว่าจะหยุดยาเมื่อใด แม้ว่าองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้พิจารณาหยุดยาเมื่อใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลา 3 เดือน (Barnes, 1990) ซึ่งการใช้ยา anticholinergic เป็นเวลานานหรือการใช้ในขนาดสูงต่างก็มีผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งด้านความจำและคุณภาพชีวิต (Tracy *et al.*, 2001) จากการศึกษาของ Ogino และคณะ (2011) ในประเทศญี่ปุ่นเกี่ยวกับผลจากการหยุดยา anticholinergics แบบค่อย ๆ ลดขนาดยาลง 1 mg ทุก 2-3 สัปดาห์ ต่อความจำ คุณภาพชีวิต และการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาด้านโรคจิต ในผู้ป่วยจิตเภทที่มีการใช้ยา anticholinergics ร่วมกับยาด้านโรคจิตเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน พบว่าหลังจากผู้ป่วยหยุดยา anticholinergics ระดับความจำ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งไม่พบว่าเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงหรือการเกิด EPS ที่ต้องได้รับการรักษาอย่างฉุกเฉิน และไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเกี่ยวกับการเกิดอาการข้างเคียงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่หยุดยา anticholinergics และในประเทศไทยก็มีการศึกษาเกี่ยวกับผลของขนาดยา trihexyphenidyl ซึ่งเป็น anticholinergic ที่นิยมใช้ในประเทศไทยต่อระดับความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยนอกโรคจิตเภท วัดค่าความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา trihexyphenidyl กับระดับคะแนนความจำ ระดับคะแนนคุณภาพชีวิต และอาการทาง anticholinergic โดยใช้ Spearman's correlation coefficient (ρ) ได้ค่า -0.15 ($p = 0.013$), -0.12 ($p = 0.039$), และ 0.25 ($p = 0.000$) ตามลำดับ ส่วนระดับคะแนนคุณภาพชีวิตสัมพันธ์กับอาการทาง anticholinergic มีค่า $\rho = -0.33$ ($p = 0.000$) (วิชัยสันติมาลีวรกุล, 2547) นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มทำให้เกิด tardive dyskinesia เนื่องจากการเกิด dopamine receptor supersensitivity (Soares-Weiser *et al.*, 2010) การเกิดอาการทางระบบประสาทอัตโนมัติที่รุนแรง เช่น urinary retention และ paralytic ileus รวมทั้งการเกิด hyperthermic episode (Bohacek *et al.*, 1990)

ดังนั้นการใช้ยา trihexyphenidyl ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม anticholinergics ในด้านข้อบ่งใช้และด้านระยะเวลาตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก คือ การใช้เพื่อรักษาโรคพาร์กินสัน และอาการพาร์กินสันซึ่งเกิดจากการใช้ยา และหากมีการใช้ยา trihexyphenidyl ทั้งเพื่อการรักษาหรือ

ป้องกันการเกิดอาการพาร์กินสันจากการใช้ยาต้านโรคจิต ต่อเนื่องเป็นเวลานานกว่า 3 เดือน ควร
ประเมินความจำเป็นในการใช้ยา เพื่อพิจารณาหยุดยาหรือการให้ยาต่อเนื่องตามความจำเป็น

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ในบทนี้จะกล่าวถึงรูปแบบของการวิจัย ขอบเขตการวิจัย กลุ่มตัวอย่างและขนาดกลุ่มตัวอย่าง วิธีดำเนินการวิจัย สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล และวัสดุอุปกรณ์ ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

3.1 วิธีดำเนินการ

3.1.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษาวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective study)

3.1.2 ขอบเขตการวิจัย

งานวิจัยเรื่องการประเมินการไ้ช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภท ณ โรงพยาบาลสวนสราญรมย์ เป็นการศึกษาเพื่อประเมินการไ้ช้ยาในผู้ป่วยจิตเภทด้านระยะเวลาในการไ้ช้ยา ข้อบ่งใช้ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการไ้ช้ยา trihexyphenidyl ศึกษาแบบย้อนหลังโดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยประเภทผู้ป่วยนอกที่มารับบริการที่โรงพยาบาลสวนสราญรมย์ อำเภอพุนพิน จังหวัดสุราษฎร์ธานี ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2551 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2553 โดยมีระยะเวลาศึกษาวิจัยตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2553 ถึง เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2555 รวมระยะเวลา 2 ปี 2 เดือน

โรงพยาบาลสวนสราญรมย์ เป็นโรงพยาบาลจิตเวชในส่วนภูมิภาค ตั้งอยู่เลขที่ 298 ถนนธราธิบดี ตำบลท่าข้าม อำเภอพุนพิน จังหวัดสุราษฎร์ธานี จัดเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิ ขนาด 970 เตียง มีผู้ป่วยนอกมารับบริการในปีงบประมาณ 2551-2553 จำนวน 69,038, 71,499 และ 76,999 ราย ตามลำดับ เป็นผู้ป่วยจิตเภท จำนวน 19,140 (27.7%), 20,674 (28.9%) และ 20,974 (27.2%) รายตามลำดับ

3.1.3 กลุ่มตัวอย่างและขนาดกลุ่มตัวอย่าง

1. กลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria)

- เวชระเบียนผู้ป่วยประเภทผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคจิตเภท ที่ได้รับการรักษาด้วยยามานานกว่า 6 เดือน และได้รับยา trihexyphenidyl ที่มารับบริการตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2551 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2553

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

- เวชระเบียนผู้ป่วยที่มีประวัติรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ
- เวชระเบียนผู้ป่วยที่มีการส่งต่อเพื่อรับการรักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน รับยาทางไปรษณีย์ หรือผู้ป่วยที่ไม่ได้พบแพทย์

2. ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

เพื่อให้ได้ขนาดของกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ที่สุด จึงกำหนด $P = 0.5$

$$n = Z_{\alpha/2}^2 \frac{P(1-P)}{d^2}$$

โดย n = ขนาดของตัวอย่าง

α = ความน่าจะเป็น = 0.05

Z = standard normal deviation ของการทดสอบ 2 ทาง = 1.96

P = สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระยะการใช้ trihexyphenidyl เหมาะสม = 0.5

d = precision of estimation = 0.05

จากการคำนวณจะได้

$n = 385$ เวชระเบียน

ดังนั้นกลุ่มตัวอย่างมีขนาด 385 เหวระเบียน และอาจเกิดการตัดข้อมูลออกไปภายหลัง จึงเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างอีก 10% รวมกลุ่มตัวอย่างที่ต้องเก็บเบื้องต้น 430 เหวระเบียน แต่ได้ทำการเก็บข้อมูลตัวอย่างจริง 450 เหวระเบียน

3.1.4 วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้ได้ขออนุมัติเก็บข้อมูลการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมและการวิจัยของโรงพยาบาลสวนสราญรมย์ และได้ผ่านการเห็นชอบ และอนุมัติให้เก็บข้อมูลได้ ตามหนังสือที่ สธ 0๘๑๒/๑๔๕๔ (ภาคผนวก ง)

การศึกษานำร่อง

1. แบบประเมินการใช้ยา trihexyohemidyl (ภาคผนวก ข)
 - 2.1 ทำการศึกษานำร่อง โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยจำนวน 30 เหวระเบียน เพื่อวัดความตรง (validity) ของแบบสอบถาม และความเที่ยงของผู้ประเมิน (intra-rater reliability) เพื่อนำไปปรับแบบประเมินให้ถูกต้อง ชัดเจน เข้าใจง่าย และนำค่าที่ได้จากการศึกษานำร่องไปคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างอีกครั้ง
 - 2.2 วัดความตรงด้วย content validity โดยจิตแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการทำงานอย่างน้อย 3 ปี จำนวน 1 ท่าน และเภสัชกรที่มีประสบการณ์ในการทำงานอย่างน้อย 3 ปี จำนวน 2 ท่าน
 - 2.3 วัดความเที่ยงของผู้ประเมิน จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยด้วยแบบประเมินจำนวน 30 เหวระเบียน และทำการประเมินซ้ำหลังจากเวลาผ่านไป 3 เดือน โดยบุคคลเดียวกันจากนั้นจึงทดสอบทางสถิติด้วย kappa statistic

การศึกษาจริง

1. ปรับปรุงแบบประเมินภายหลังจากการศึกษานำร่อง
2. สุ่มคัดเลือกเวชระเบียน
 - 2.1 ค้นหารายชื่อผู้ป่วยประเภทผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภท ที่มารับบริการที่โรงพยาบาลตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2551 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2553 รวมระยะเวลา 27 เดือน จากทะเบียนเวชระเบียนผู้ป่วยนอก

- 2.2 สุ่มเวชระเบียนตัวอย่างจำนวน 450 เวชระเบียน โดยมีวิธีการสุ่มแบบเจาะจง (purposive sampling) โดยการเลือกกลุ่มตัวอย่างให้สอดคล้อง เหมาะสม และตรงตามวัตถุประสงค์ของการวิจัย (บุญธรรม กิจปรีดาบริสุทธิ, 2534)
- 2.3 จัดทำคู่มือรหัส (coding manual) สำหรับการกำหนดรหัสของค่าตัวแปรต่าง ๆ เช่น การแปลงจาก HN ของผู้ป่วยเป็น patient identification code
3. ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย
- 3.1 บันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)
- 3.2 ประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl ตามแบบประเมินในงานวิจัย (ภาคผนวก ข)
- 3.3 ประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยใช้ Naranjo's algorithm (ภาคผนวก ค)

3.1.5 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

- ใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับสรุปข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ อายุ อาชีพ การศึกษา ผู้ดูแล ชนิดของยาต้านโรคจิต และข้อบ่งใช้ยา trihexyphenidyl หาอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา trihexyphenidyl
- ใช้สถิติเชิงอนุมานประมาณค่าสัดส่วน และค่าช่วงความเชื่อมั่น 95% ของผู้ป่วยจิตเภทที่มีระยะเวลาการใช้ยา trihexyphenidyl น้อยกว่า 3 เดือน และสัดส่วนผู้ป่วยจิตเภทที่มีข้อบ่งใช้ trihexyphenidyl เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันเนื่องจากการใช้ยาด้านโรคจิต
- ใช้สถิติวิเคราะห์การคงอยู่ (survival analysis) เพื่อวิเคราะห์ระยะเวลาที่ติดตามอุบัติการณ์ของการหยุดยา และระยะเวลาที่หยุดยา trihexyphenidyl
- ใช้ Cox's proportional hazard model เพื่อหาปัจจัยทำนายการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมทางสถิติ (STATA program, version 8.0, Stata Corporation, Texas, USA)

3.2 วัสดุและอุปกรณ์

1. เวชระเบียนผู้ป่วย
2. แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย patient identification code วันที่ทำการเก็บข้อมูล อายุ น้ำหนัก เพศ อาชีพ ระดับการศึกษา การวินิจฉัยโรค วันที่ได้รับการวินิจฉัย ผู้ดูแล และยาที่ได้รับใน 3 เดือนแรกของการรักษาอาการเจ็บป่วยในปัจจุบัน (ภาคผนวก ก)
3. แบบประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl ประกอบด้วย ขนาดยาต้านโรคจิตเทียบกับ chlorpromazine เฉลี่ยต่อวันใน 3 เดือนแรก ข้อบ่งใช้ trihexyphenidyl ระยะเวลาในการใช้ trihexyphenidyl และอาการข้างเคียงจากการใช้ trihexyphenidyl (ภาคผนวก ข)
4. แบบประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Naranjo's algorithm) เป็นการประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับยา trihexyphenidyl โดยจัดเป็นระดับความน่าจะเป็น (Probability scale) ซึ่ง Algorithm นี้ประกอบด้วยคำถาม 10 ข้อ โดยมีคะแนนกำกับไว้ ในกรณีที่ตอบว่า ใช่ ไม่ใช่ หรือ ไม่ทราบ นำคะแนนที่ตอบได้มารวมกัน แล้วจัดลำดับคะแนน ดังนี้ (ภาคผนวก ค)

น้อยกว่า 1 คะแนน	หมายถึง	ระดับน่าสงสัย (Unlikely)
1-4 คะแนน	หมายถึง	ระดับอาจจะใช่ (Possible)
5-8 คะแนน	หมายถึง	ระดับน่าจะใช่ (Probable)
9 คะแนนขึ้นไป	หมายถึง	ระดับใช่แน่ (Certainly)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การเสนอผลการวิจัยแบ่งเป็นข้อมูลจากการศึกษานำร่อง และข้อมูลจากการศึกษาจริง ซึ่งข้อมูลจากการศึกษานำร่อง ได้นำเสนอข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลการใช้ยาต้านโรคจิต และผลการวิเคราะห์ความสอดคล้องและสถิติ kappa ของข้อมูลนำร่อง ส่วนข้อมูลจากการศึกษาจริง ได้นำเสนอข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลการใช้ยาต้านโรคจิต ระยะเวลา ข้อบ่งใช้ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา trihexyphenidyl ของกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

ข้อมูลจากการศึกษานำร่อง

จากกลุ่มตัวอย่างของการศึกษานำร่อง 30 เวชระเบียน ตารางที่ 12 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างของการศึกษานำร่อง เป็นเพศชาย 76.7% และเพศหญิง 23.3% ส่วนใหญ่ไม่ได้ประกอบอาชีพ (40%) รองลงมามีอาชีพเกษตรกร (36.7%) ได้รับการศึกษาสูงสุดระดับประถมศึกษามากที่สุด (43.3%) และมีบิดา มารดาเป็นผู้ดูแล 70.0%

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics 53.3% และได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics กับ atypical antipsychotics ร่วมกัน 33.3% นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับขนาดยาต้านโรคจิตที่สมมูลกับ chlorpromazine ในขนาดที่มากกว่า 375 มิลลิกรัม (70.0%) (ตารางที่ 13)

จากการเก็บค่าตัวแปรจำนวน 9 ตัวแปร คำนวณ intra-rater reliability ของแต่ละตัวแปร พบว่าค่าสถิติ kappa มีค่าระหว่าง 0.87-1.00 และค่า %ความสอดคล้อง (% agreement) มีค่าระหว่าง 93.33%-100.00% (ตารางที่ 14)

ตารางที่ 15 แสดงระยะเวลา ข้อบ่งใช้ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl ของข้อมูลนำร่อง พบว่า มีผู้ป่วย 1 รายที่ใช้ trihexyphenidyl เป็นระยะเวลาไม่เกิน

3 เดือน ค่าเฉลี่ยระยะเวลาในการใช้ trihexyphenidyl คือ 13.2 เดือน มัชฐาน 8 เดือน IQR 7-28 เดือน และประมาณค่าสัดส่วน (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) ของผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl น้อยกว่า 3 เดือน คือ 3.3% (0.1%-17.2%)

ตารางที่ 12 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างการศึกษานำร่อง

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 30
เพศชาย : เพศหญิง, n (%)	23 (76.7) : 7 (23.3)
อายุ, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) [พิสัย] ปี	33.8 (10.5) [20-66]
อาชีพ, n (%)	
- รับราชการ	1 (3.3)
- รับจ้าง	4 (13.3)
- ค้าขาย	2 (6.7)
- เกษตรกร	11 (36.7)
- ว่างงาน	12 (40.0)
การศึกษา, n (%)	
- ประถมศึกษา	13 (43.3)
- มัธยมศึกษาตอนต้น	7 (23.3)
- มัธยมศึกษาตอนปลาย	4 (13.3)
- อาชีวศึกษา	4 (13.3)
- ปริญญาตรี	2 (6.7)
ผู้ดูแล, n (%)	
- บิดา มารดา	21 (70.0)
- คู่สมรส (สามี หรือภรรยา)	5 (16.7)
- ญาติ	3 (10.0)
- อื่น ๆ	1 (3.3)

ตารางที่ 13 ข้อมูลการใช้ยาต้านโรคจิตของกลุ่มตัวอย่างการศึกษานำร่อง

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 30
ชนิดของยาต้านโรคจิต, n (%)	
- typical antipsychotic drugs	16 (53.3)
- atypical antipsychotic drugs	4 (13.3)
- combined	10 (33.3)
ขนาดยาที่สมมูลกับ chlorpromazine, n (%)	
- ขนาดยามากกว่า 375 mg	21 (70.0)
- ขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 375 mg	7 (23.3)

ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์ความสอดคล้องและสถิติ kappa ของข้อมูลนำร่อง

ตัวแปร	ความสอดคล้อง (% agreement)	% Expected agreement	kappa statistic	Standard error	p-value
เพศ	96.67	62.44	0.9112	0.1819	0.0000
อาชีพ	93.33	31.00	0.9034	0.1139	0.0000
ระดับการศึกษาสูงสุด	100.00	28.22	1.0000	0.1029	0.0000
รหัสโรค (ICD 10 codes)	93.33	24.22	0.9120	0.0938	0.0000
ผู้ดูแล	93.33	48.22	0.8712	0.1183	0.0000
ชนิดของยาต้านโรคจิต	100.00	41.33	1.0000	0.1399	0.0000
ขนาดยาต้านโรคจิต	100.00	3.57	1.0000	0.0364	0.0000
รายงานการเกิด ADR	100.00	93.56	1.0000	0.1826	0.0000
Naranjo's score	100.00	93.56	1.0000	0.1826	0.0000

ตารางที่ 15 ระยะเวลา ขอบ่งใช้ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl จาก ตัวอย่างนำร่อง

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 30
ผู้ป่วยที่ใช้ trihexyphenidyl เป็นระยะเวลาเกิน 3 เดือน, n (%)	29 (96.6)
ผู้ป่วยที่ใช้ trihexyphenidyl เป็นระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน, n (%)	1 (3.3)
ระยะเวลาในการใช้ trihexyphenidyl, mean [median] (months), {IQR}	13.2 [8], {7-28}
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl น้อยกว่า 3 เดือน	3.3%
ผู้ป่วยที่มีการใช้ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคพาร์กินสัน, n (%)	0 (0%)
ผู้ป่วยที่มีการใช้ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อรักษาอาการพาร์กินสัน จากการใช้ยาต้านโรคจิต, n (%)	0 (0%)
ผู้ป่วยที่มีการใช้ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงจากยาต้านโรคจิต, n (%)	30 (100%)
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้ trihexyphenidyl เพื่อรักษาอาการพาร์กินสัน	0%
รายงานอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl, n (%)	1 (3.3%)

ผู้ป่วยทั้ง 30 ราย ได้รับ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้าน extrapyramidal จากการใช้ยาต้านโรคจิต นั่นคือ ไม่มีผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากยาต้านโรคจิต

รายงานอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl มีเพียง 1 ราย (3.3%) โดยผู้ป่วยมีอาการปากแห้ง ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง แต่อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยอีก 29 ราย นั้นไม่พบบันทึกการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl ทั้งนี้ อาจเนื่องจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมีการบันทึกข้อมูลน้อยกว่าที่เกิดขึ้นจริง (under-reporting)

ข้อมูลจากการศึกษาจริง

ผลการประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl

กลุ่มตัวอย่างจำนวน 450 เวชระเบียน (ตารางที่ 16) เป็นเพศชาย 72.4% และเพศหญิง 27.6% อายุเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 37.3 (11.7) ปี ผู้ป่วยอายุน้อยสุด 17 ปี และอายุมากที่สุด 78 ปี ส่วนใหญ่มีอาชีพเกษตรกร (40.7%) รองลงมาไม่ได้ประกอบอาชีพ (34.2%) ส่วนใหญ่ได้รับการศึกษาระดับประถมศึกษา (41.8%) รองลงมาได้รับการศึกษาระดับมัธยมศึกษาตอนต้น (22.2%) และมีระดับการศึกษาตั้งแต่ปริญญาตรีขึ้นไปเพียง 8.8% ผู้ป่วย 98% มีผู้ดูแล โดยมีบิดามารดาเป็นผู้ดูแล 56.7% ส่วนที่เหลืออีกประมาณ 1 ใน 3 มีสามี/ภรรยา หรือญาติเป็นผู้ดูแล ผู้ป่วยที่ไม่มีผู้ดูแลมีน้อยมาก (2.0%) และเป็นผู้ที่อยู่สถานสงเคราะห์หรือวัดอีก 1.6%

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics (77.1%) (ผู้ป่วยได้รับยาที่มีความแรงสูงร่วมกับความแรงปานกลางและ/หรือความแรงต่ำ 77.5% ได้รับยาที่มีความแรงสูง 11.0% ได้รับยาที่มีความแรงปานกลาง 9.2% และได้รับยาที่มีความแรงต่ำ 2.3%) และมีผู้ป่วยได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics ร่วมกับ atypical antipsychotics 18.0% นอกจากนี้มีผู้ป่วย 2 ใน 3 ของทั้งหมดที่ได้รับยาต้านโรคจิตขนาดสูงกว่า 375 มิลลิกรัมต่อวันในขนาดสมมูลกับ chlorpromazine (ตารางที่ 17) ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตเฉลี่ย 29.4 เดือน (พิสัย 6-140 เดือน) ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภทตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2550-2553

ระยะเวลาการรักษา และข้อบ่งใช้ของยา trihexyphenidyl แสดงดังตารางที่ 18 ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา trihexyphenidyl และผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 99.6) ได้รับยาเพื่อป้องกันการเกิดผลไม่พึงประสงค์ของยาต้านโรคจิต คือ EPS ส่วนอีก 0.4% นั้นได้รับเพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากการใช้ยาต้านโรคจิต โดยมีระยะเวลาการใช้ยา trihexyphenidyl เฉลี่ย 27.1 เดือน ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยได้รับยามากกว่า 12 เดือน

ตารางที่ 16 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 450
เพศชาย : เพศหญิง, n (%)	324 (72.4) : 124 (27.6)
อายุ, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) [พิสัย] ปี	37.3 (11.7) [17-78]
อาชีพ, n (%)	
- รับราชการ	14 (3.1)
- รับจ้าง	59 (13.1)
- ค้าขาย	16 (3.6)
- เกษตรกร	183 (40.7)
- ว่างาน	154 (34.2)
- อื่น ๆ	24 (5.3)
การศึกษา, n (%)	
- ไม่ได้รับการศึกษา	1 (0.2)
- ประถมศึกษา	186 (41.8)
- มัธยมศึกษาตอนต้น	99 (22.2)
- มัธยมศึกษาตอนปลาย	73 (16.4)
- อาชีวศึกษา	47 (10.6)
- ปริญญาตรีขึ้นไป	39 (8.8)
ผู้ดูแล, n (%)	
- บิดา มารดา	255 (56.7)
- คู่สมรส (สามี หรือภรรยา)	92 (20.4)
- บุตร	25 (5.6)
- ญาติ	62 (13.8)
- อื่น ๆ	7 (1.6)
- ไม่มีผู้ดูแล	9 (2.0)

ตารางที่ 17 ข้อมูลการใช้ยาต้านโรคจิตของกลุ่มตัวอย่าง

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 450
ชนิดของยาต้านโรคจิต, n (%)	
- typical antipsychotic drugs	347 (77.1)
- atypical antipsychotic drugs	22 (4.9)
- combined	81 (18.0)
ขนาดยาที่สมมูลกับ chlorpromazine, n (%)	
- ขนาดยามากกว่า 375 mg/day	297 (66.0)
- ขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 375 mg/day	122 (27.1)
ระยะเวลาการใช้ยาต้านโรคจิต, mean [median] {IQR}, (months)	29.4 [24] {6-140}

ตารางที่ 18 ระยะเวลา ข้อบ่งใช้ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl ของกลุ่มตัวอย่าง

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 450
ระยะเวลาในการใช้ trihexyphenidyl, mean [median] {IQR}, (months)	27.1 [22] {1-108}
ผู้ป่วยที่ใช้ trihexyphenidyl เป็นระยะเวลาเกิน 3 เดือน, n (%)	445 (98.9)
ผู้ป่วยที่ใช้ trihexyphenidyl เป็นระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน, n (%)	5 (1.1)
ความถี่ (%) ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl 3-6 เดือน	12 (2.7)
ความถี่ (%) ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl 6-9 เดือน	44 (9.8)
ความถี่ (%) ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl 9-12 เดือน	29 (6.4)
ความถี่ (%) ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl > 12 เดือน	360 (80.0)
ผู้ป่วยที่มีการใช้ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคพาร์กินสัน, n (%)	0 (0%)
ผู้ป่วยที่มีการใช้ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากการใช้ยาต้านโรคจิต, n (%)	2 (0.4%)
ผู้ป่วยที่มีการใช้ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงจากยาต้านโรคจิต, n (%)	448 (99.6%)
รายงานอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl, n (%)	7 (1.6%)

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก (ระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน) มีจำนวนเพียง 5 ราย ร้อยละ 1.1% (ช่วงความเชื่อมั่น 95% = 0.4%-2.6%) ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาในการศึกษานำร่อง โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยทั้ง 5 รายได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต ตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นจิตเภทจนกระทั่งสิ้นสุดระยะเวลาที่ติดตามในการศึกษาคือ 25.0 เดือน (พิสัย 10-67 เดือน) และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับการรักษาน้อยกว่า 3 เดือน ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยในปี พ.ศ. 2549 จำนวน 1 ราย, พ.ศ. 2552 จำนวน 1 ราย และ พ.ศ. 2553 จำนวน 3 ราย ขนาดยาเฉลี่ยของขนาดสมมูล (equivalent dose) ของ chlorpromazine ต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 434.72 มิลลิกรัม และผู้ป่วย 3 ราย จาก 5 ราย ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics นอกจากนี้มีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics ในกลุ่มที่มีความแรงสูง นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับ trihexyphenidyl เพื่อป้องกันการเกิดอาการ EPS จากยาต้านโรคจิต อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากไม่มีการบันทึกข้อมูลดังกล่าวในเวชระเบียนของผู้ป่วย

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้ตามคำแนะนำขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา มีเพียง 2 ราย ซึ่งได้รับยาเพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากการใช้ยาต้านโรคจิต คิดเป็นร้อยละ (ช่วงความเชื่อมั่น 95%) คือ 0.4% (0.05%-1.5%) ซึ่งผู้ป่วย 1 รายได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics กลุ่มที่มีความแรงสูงร่วมกับกลุ่มที่มีความแรงต่ำ และอีก 1 รายได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics ร่วมกับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics ที่มีความแรงสูง (ตารางที่ 19 และตารางที่ 20)

ตารางที่ 19 ผู้ป่วยที่มีระยะเวลา และข้อบ่งใช้ trihexyphenidyl ตามคำแนะนำของ WHO

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 450
ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl ไม่เกิน 3 เดือน, n (%), 95% CI	5 (1.1%, 0.4%-2.6%)
ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้ trihexyphenidyl เพื่อรักษาอาการพาร์กินสัน, n (%), 95% CI	2 (0.4%, 0.05%-1.5%)

ตารางที่ 20 รายละเอียดการใช้ยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยที่มีระยะเวลาในการใช้ trihexyphenidyl น้อยกว่า 3 เดือน

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 5
ชนิดของยาต้านโรคจิต, n (%)	
- typical antipsychotic drugs	1 (20.0)
- atypical antipsychotic drugs	3 (60.0)
- combined	1 (20.0)
ขนาดยาที่สมมูลกับ chlorpromazine, n (%)	
- ขนาดยามากกว่า 375 mg	3 (60.0)
- ขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 375 mg	2 (40.0)
ขนาดยาเฉลี่ยที่สมมูลกับ chlorpromazine (mg/day)	434.72
ระยะเวลาเฉลี่ยในการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต (พิสัย) เดือน	25.0 (10-67)
ระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้ยา trihexyphenidyl (พิสัย) เดือน	1.1 (0.8-2.0)
ข้อบ่งใช้ trihexyphenidyl, n (%)	
- เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากการใช้ยาต้านโรคจิต	0 (0)
- เพื่อป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงจากยาต้านโรคจิต	5 (100)

ตลอดระยะเวลาที่เก็บข้อมูล พบผู้ป่วยที่หยุดยา trihexyphenidyl สำเร็จ (หลังจากมีการใช้ยาดัดต่อกันนานกว่า 3 เดือน) จำนวน 62 ราย (13.8%) โดยผู้ป่วย 61 ราย (98.4%) ได้รับ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการเกิดอาการข้างเคียง EPS จากการใช้ยาต้านโรคจิต และอีก 1 ราย ได้รับเพื่อรักษาอาการ EPS จากการใช้ยาต้านโรคจิต ซึ่งผู้ป่วย 40 ราย (64.5%) ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics (ผู้ป่วยได้รับยาที่มีความแรงสูงร่วมกับความแรงปานกลางและ/หรือความแรงต่ำ 62.5% ได้รับยาที่มีความแรงสูง 10.0% ได้รับยาที่มีความแรงปานกลาง 17.5% และได้รับยาที่มีความแรงต่ำ 10.0%) และผู้ป่วย 16 ราย (24.6%) ได้รับยาในกลุ่ม typical antipsychotics ร่วมกับ atypical antipsychotics ขนาดยาเฉลี่ยของขนาดสมมูล (equivalent dose) ของ chlorpromazine ต่อวัน คือ 400.33 มิลลิกรัม ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตเฉลี่ย 43.2 เดือน (พิสัย 11-93 เดือน) และระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้ trihexyphenidyl คือ 28.8 เดือน (พิสัย

4-81 เดือน) นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ทุกรายมีการใช้ยาต้านโรคจิตต่อหลังจากหยุด trihexyphenidyl (ตารางที่ 21)

ตารางที่ 21 รายละเอียดการใช้ยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยที่หยุดยา trihexyphenidyl สำเร็จหลังจากมีการใช้ยาคิดต่อกันนานกว่า 3 เดือน

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 62
ชนิดของยาต้านโรคจิต, n (%)	
- typical antipsychotic drugs	40 (64.5)
- atypical antipsychotic drugs	6 (9.7)
- combined	16 (25.8)
ขนาดยาที่สมมูลกับ chlorpromazine, n (%)	
- ขนาดยามากกว่า 375 mg	27 (41.5)
- ขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 375 mg	32 (49.2)
ขนาดยาเฉลี่ยที่สมมูลกับ chlorpromazine (mg/day)	400.33
ระยะเวลาเฉลี่ยในการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต (พิสัย) เดือน	43.2 (11-93)
ระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้ยา trihexyphenidyl (พิสัย) เดือน	28.8 (4-81)
ข้อบ่งใช้ trihexyphenidyl, n (%)	
- เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากการใช้ยาต้านโรคจิต	1 (1.6)
- เพื่อป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงจากยาต้านโรคจิต	61 (98.4)

นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่กำลังอยู่ในช่วงปรับลดขนาด trihexyphenidyl 39 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม typical antipsychotics 30 ราย (76.9%) (ผู้ป่วยได้รับยากลุ่มที่มีความแรงสูง ร่วมกับความแรงปานกลางและ/หรือความแรงต่ำ 76.7% ได้รับยากลุ่มที่มีความแรงสูง 20.0% และได้รับยากลุ่มที่มีความแรงปานกลาง 3.3%) และเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม typical antipsychotics ร่วมกับ atypical antipsychotics 8 ราย (20.5%) โดย 28 ราย (71.8%) ที่กำลังปรับลดขนาด trihexyphenidyl ได้รับยาต้านโรคจิตขนาดมากกว่า 375 mg ของขนาดสมมูลของ chlorpromazine ซึ่งขนาดยาเฉลี่ยของขนาดสมมูลของ chlorpromazine ที่ผู้ป่วยได้รับคือ 726.80 มิลลิกรัมต่อวัน ระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้ trihexyphenidyl และการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต คือ 31.5 เดือน (พิสัย 6-

140 เดือน) และในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีบันทึกรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl 2 ราย ได้แก่ อาการปากแห้ง 1 ราย และท้องผูก 1 ราย ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ทั้ง 2 รายอยู่ในระดับ possible ส่วนผู้ป่วยที่เหลือไม่มีการบันทึกข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl ในเวชระเบียนของผู้ป่วย (ตารางที่ 22)

ตารางที่ 22 รายละเอียดการใช้ยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยที่กำลังอยู่ในช่วงปรับลดขนาด trihexyphenidyl

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 39
ชนิดของยาต้านโรคจิต, n (%)	
- typical antipsychotic drugs	30 (76.9)
- atypical antipsychotic drugs	1 (2.6)
- combined	8 (20.5)
ขนาดยาที่สมมูลกับ chlorpromazine, n (%)	
- ขนาดยามากกว่า 375 mg	28 (71.8)
- ขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 375 mg	6 (15.4)
ขนาดยาเฉลี่ยที่สมมูลกับ chlorpromazine (mg/day)	726.80
ระยะเวลาเฉลี่ยในการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต (พิสัย) เดือน	31.5 (6-140)
ระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้ยา trihexyphenidyl (พิสัย) เดือน	31.5 (6-140)
ข้อบ่งใช้ trihexyphenidyl, n (%)	
- เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากการใช้ยาต้านโรคจิต	0 (0)
- เพื่อป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงจากยาต้านโรคจิต	39 (100)

พบว่าผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่เคยหยุด trihexyphenidyl แล้วมีอาการข้างเคียง EPS ทำให้ต้องกลับมาใช้ trihexyphenidyl อีกครั้ง เนื่องจากหยุดยาอย่างทันทีทันใด ซึ่งทุกรายได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics (ผู้ป่วยได้รับยาที่มีความแรงสูงร่วมกับความแรงปานกลางและ/หรือความแรงต่ำ 2 ราย และได้รับยาที่มีความแรงปานกลาง 1 ราย) และได้รับยา trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านโรคจิต ขนาดยาเฉลี่ยของขนาดสมมูลของ chlorpromazine ที่ผู้ป่วยได้รับคือ 400.48 มิลลิกรัมต่อวัน

ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตเฉลี่ย 57.33 เดือน (พิสัย 34-70 เดือน) และผู้ป่วยทุกรายไม่มีการบันทึกข้อมูลการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl ในเวชระเบียน (ตารางที่ 23)

อย่างไรก็ดี เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่หยุดยา trihexyphenidyl พบว่า สัดส่วนผู้ป่วยที่ต้องกลับมาใช้ยา trihexyphenidyl อีกนั้นมีน้อยมาก (3/70 ราย, 4.3%) และรายละเอียดข้อมูลการใช้ยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยที่ปัจจุบันยังคงใช้ยา trihexyphenidyl แสดงดังตารางที่ 24

ตารางที่ 23 รายละเอียดข้อมูลการใช้ยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยที่เคยหยุด trihexyphenidyl แล้วมีอาการข้างเคียง EPS

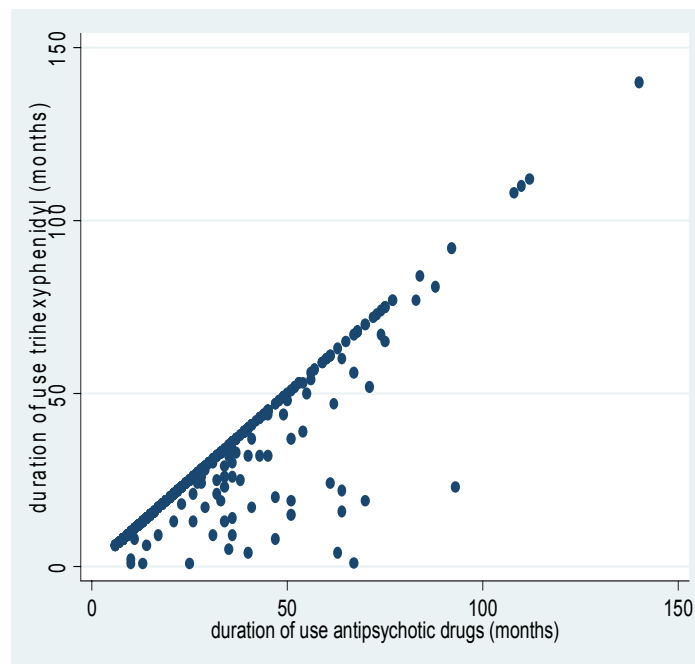
ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 3
ชนิดของยาต้านโรคจิต, n (%)	
- typical antipsychotic drugs	3 (100.0)
ขนาดยาที่สมมูลกับ chlorpromazine, n (%)	
- ขนาดยามากกว่า 375 mg	2 (66.7)
- ขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 375 mg	1 (33.3)
ขนาดยาเฉลี่ยที่สมมูลกับ chlorpromazine (mg/day)	400.48
ระยะเวลาเฉลี่ยในการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต (พิสัย) เดือน	57.3 (34-70)
ข้อบ่งใช้ trihexyphenidyl, n (%)	
- เพื่อป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงจากยาต้านโรคจิต	3 (100)

ตารางที่ 24 รายละเอียดข้อมูลการใช้ยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยที่ปัจจุบันยังคง
ใช้ยา trihexyphenidyl

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 341
ชนิดของยาต้านโรคจิต, n (%)	
- typical antipsychotic drugs	273 (80.1)
- atypical antipsychotic drugs	12 (3.5)
- combined	56 (16.4)
ขนาดยาที่สมมูลกับ chlorpromazine, n (%)	
- ขนาดยามากกว่า 375 mg	240 (70.4)
- ขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 375 mg	81 (23.8)
ขนาดยาเฉลี่ยที่สมมูลกับ chlorpromazine (mg/day)	720.99
ระยะเวลาเฉลี่ยในการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต (พิสัย) เดือน	26.3 (6-112)
ข้อบ่งใช้ trihexyphenidyl, n (%)	
- เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากการใช้ยาต้านโรคจิต	1 (0.3)
- เพื่อป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงจากยาต้านโรคจิต	340 (99.7)

กราฟแสดงระยะเวลาที่รักษาด้วยยาต้านโรคจิตและและระยะเวลาการรักษาด้วยยา trihexyphenidyl แสดงดังภาพที่ 3 โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ = 0.9052 จะเห็นว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมาก ผู้ป่วยส่วนมากใช้ยา trihexyphenidyl ตลอดการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต และเมื่อวัดความสัมพันธ์โดยสร้างสมการถดถอย (regression equation) จะได้สมการดังนี้

ระยะเวลาการรักษาด้วยยา trihexyphenidyl (เดือน) = (0.86 x ระยะเวลาที่รักษาด้วยยาต้านโรคจิต) (เดือน) + 1.57



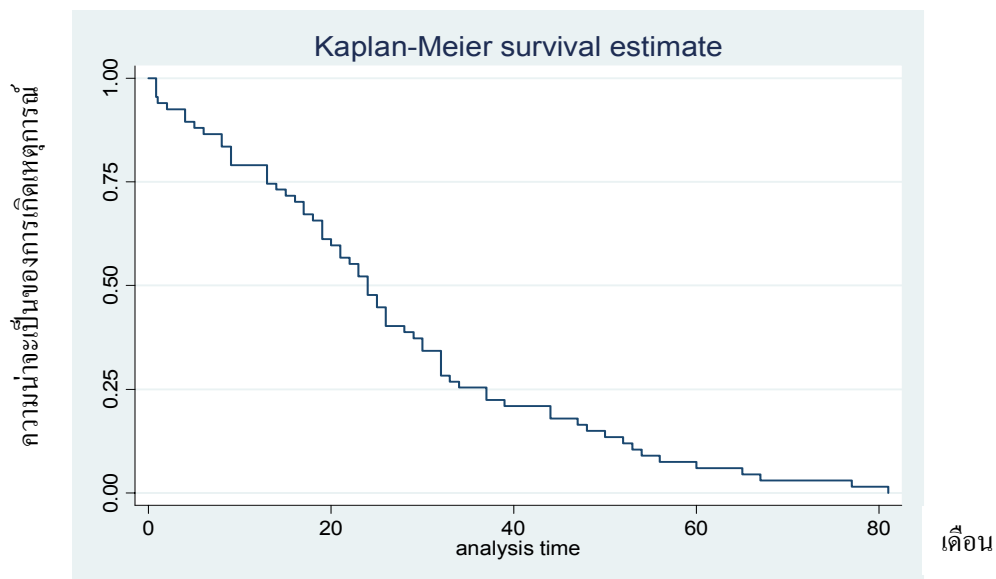
ภาพที่ 3 แสดงระยะเวลา (เดือน) ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต และได้รับยา trihexyphenidyl

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ สถิติวิเคราะห์การคงอยู่ (survival analysis) สามารถสรุประยะเวลาการใช้ยาในผู้ป่วย อุบัติการณ์ และระยะเวลาที่หยุดยา trihexyphenidyl โดยแยกตามกลุ่ม ดังตารางที่ 25

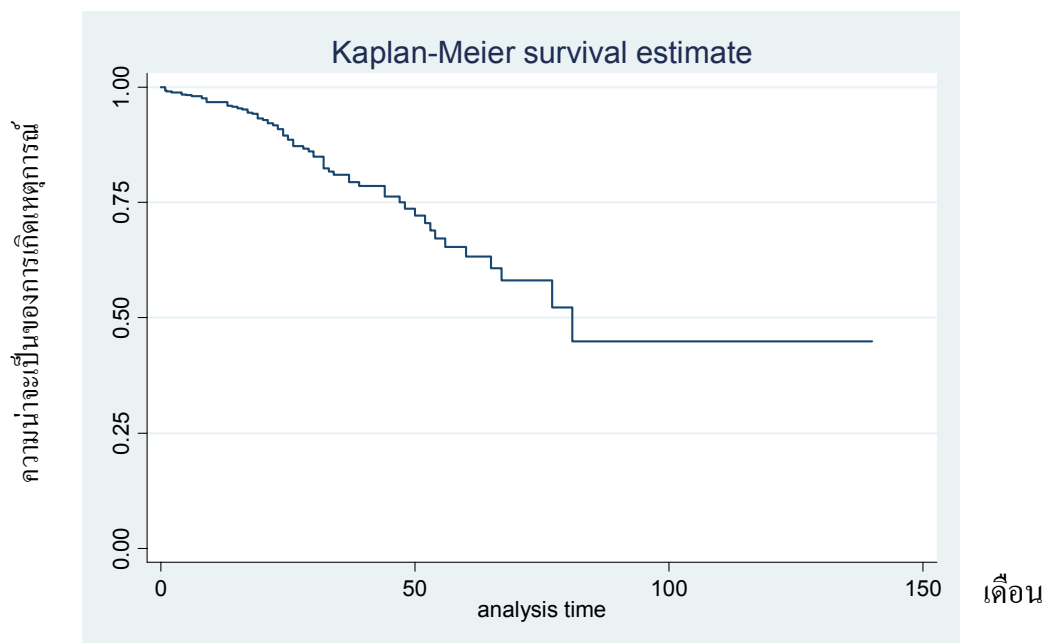
ตารางที่ 25 ระยะเวลาที่ติดตาม, อุบัติการณ์ของการหยุดยา และระยะเวลาที่หยุดยา trihexyphenidyl

กลุ่ม	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลา ที่ติดตาม (เดือน)	อุบัติการณ์ ราย/100ราย-เดือน	ระยะเวลาที่หยุด trihexyphenidyl (เดือน), mean [median, min-max]
ไม่หยุดยา trihexyphenidyl	383	10,334	0	-
หยุดยา trihexyphenidyl	67	1813.5	3.69	27.1 [24.0, 0.83-81]
รวม	450	12147.5	0.55	-

นอกจากนี้ ในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถหยุดยา trihexyphenidyl สามารถแสดงเวลาที่ผู้ป่วยหยุดยาได้ดังภาพที่ 4 ซึ่งค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ผู้ป่วยหยุดยา trihexyphenidyl คือ 24 เดือน สำหรับในผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ (หยุดยา trihexyphenidyl) หรือผู้ป่วยที่ไม่ทราบผลลัพธ์ของการติดตาม (censored) ได้แก่ผู้ป่วยที่หยุดการรักษาด้วยยาต้านโรคลจิตก่อนสิ้นสุดระยะเวลาที่ติดตาม หรือสิ้นสุดการติดตาม (ในการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยที่สูญหายจากการติดตาม) แสดงดังภาพที่ 5 ซึ่งค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ผู้ป่วยถูกติดตาม หรือหยุดยา trihexyphenidyl (median survival time) คือ 81 เดือน และมีผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคลจิต และใช้ยา trihexyphenidyl ร่วมด้วยตลอดระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านโรคลจิต (overall survival) ประมาณ 45% ของผู้ป่วยทั้งหมด อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ survival analysis จัดผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างการปรับลดขนาดยาเพื่อหยุดยา trihexyphenidyl อยู่ในกลุ่มที่ไม่เกิดผลลัพธ์ (ไม่หยุดยา trihexyphenidyl) ซึ่งอาจทำให้อุบัติการณ์ผู้ป่วยหยุดใช้ยา trihexyphenidyl น้อยกว่าจริง



ภาพที่ 4 แสดงระยะเวลา (เดือน) ในผู้ป่วยที่หยุดยา trihexyphenidyl ในระยะเวลาที่ติดตาม (n = 67)



ภาพที่ 5 แสดงระยะเวลา (เดือน) ในผู้ป่วยที่หยุดยา trihexyphenidyl หรือหยุดการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต หรือสิ้นสุดการติดตามในระยะเวลาที่ติดตาม (n = 450)

อุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl

รายงานอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl พบ 7 ราย โดยผู้ป่วยมีอาการปากแห้ง 2 ราย ท้องผูก 5 ราย นอกจากนี้แล้วไม่พบอาการข้างเคียงในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl 4 ราย และเวชระเบียนที่เหลือทั้งหมดอีกจำนวน 439 ราย ไม่มีการบันทึกเกี่ยวกับอาการข้างเคียงในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl อย่างไรก็ตาม อาการข้างเคียงที่พบเป็นอาการที่ไม่รุนแรง โดยพบผู้ป่วยที่ใช้ trihexyphenidyl จำนวน 7 ราย ที่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งมีระยะเวลาเฉลี่ยการได้รับ trihexyphenidyl ตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นจิตเภทจนกระทั่งเกิดอาการไม่พึงประสงค์เฉลี่ย 8.7 เดือน ซึ่งผู้ป่วย 4 ราย (57.1%) ได้รับยากลุ่ม typical antipsychotics มี 2 ราย ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics ร่วมกับ atypical antipsychotics และทั้งหมดได้รับยาต้านโรคจิตในขนาดสมมูลกับ chlorpromazine มากกว่า 375 มิลลิกรัมต่อวัน คิดเป็นค่าเฉลี่ยคือ 748.33 มิลลิกรัมต่อวัน รวมทั้งได้รับ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการเกิดอาการ EPS จากยาต้านโรคจิต (ตารางที่ 26) ผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ด้วย Naranjo's algorithm ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl แสดงดังตารางที่ 27

ตารางที่ 26 รายละเอียดการใช้ยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 7
ชนิดของยาต้านโรคจิต, n (%)	
- typical antipsychotic drugs	4 (57.1)
- atypical antipsychotic drugs	1 (14.3)
- combined	2 (28.6)
ขนาดยาที่สมมูลกับ chlorpromazine, n (%)	
- ขนาดยามากกว่า 375 mg	7 (100.0)
ขนาดยาเฉลี่ยที่สมมูลกับ chlorpromazine (mg/day)	748.33
ระยะเวลาเฉลี่ยในการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต (พิสัย) เดือน	14.8 (7-28)
ระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้ยา trihexyphenidyl (พิสัย) เดือน	14.8 (7-28)

ตารางที่ 26 รายละเอียดการใช้ยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl ของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ต่อ)

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 7
ข้อบ่งใช้ trihexyphenidyl, n (%)	
- เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากการใช้ยาต้านโรคจิต	0 (0)
- เพื่อป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงจากยาต้านโรคจิต	7 (100)

ตารางที่ 27 ผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ด้วย Naranjo's algorithm ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl

ลำดับที่	อาการไม่พึงประสงค์	คะแนนจากการประเมิน	ระดับความน่าจะเป็น
1	ปากแห้ง	2	Possible
2	ปากแห้ง	2	Possible
3	ท้องผูก	2	Possible
4	ท้องผูก	2	Possible
5	ท้องผูก	2	Possible
6	ท้องผูก	2	Possible
7	ท้องผูก	2	Possible

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยทำนายการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl

ตารางที่ 28 แสดงผลการวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยวและตัวแปรพหุโดยใช้ Cox's proportional hazards model เพื่อหาปัจจัยทำนายการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl พบว่า ตัวแปรเดี่ยวที่เป็นปัจจัยทำนายการหยุดใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ การได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics หรือการได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics ร่วมกับยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics โดยมีค่า HR 7.89 และ 3.69 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า การได้รับยาต้านโรคจิตในขนาดมากกว่า 375 มิลลิกรัมต่อวัน ของขนาดสมมูล chlorpromazine เป็นปัจจัยป้องกันการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วย นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภทระหว่าง พ.ศ. 2549-2551 มีโอกาสหยุดใช้ยา trihexyphenidyl มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยระหว่างปี

พ.ศ. 2542-2548 ประมาณ 2.5 เท่า อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภทหลังปี พ.ศ. 2551 กลับพบว่าค่า HR ลดลงเป็น 1.75 ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยา trihexyphenidyl และยาต้านโรคจิตในระยะเวลาที่ยังไม่มากพอที่แพทย์จะพิจารณาปรับลดขนาดยาหรือหยุดยา

ตารางที่ 28 ปัจจัยทำนายการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภท

ตัวแปร	วิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยว		วิเคราะห์ตัวแปรพหุ			
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
ชนิดยาต้านโรคจิต*			Model 1		Model 2	
Atypical antipsychotics	7.89 (3.79-16.42)	0.0005	7.87 (3.34-15.51)	0.0005	7.87 (3.70-16.74)	0.0005
Combined antipsychotics	3.69 (2.03-6.71)	0.0005	4.14 (2.26-7.59)	0.0005	4.47 (2.43-8.22)	0.0005
ขนาดยาต้านโรคจิต เฉลี่ย >375 mg/วัน	0.55 (0.34-0.90)	0.0170	0.55 (0.33-0.92)	0.0240	0.58 (0.35-0.97)	0.0390
เพศหญิง	1.55 (0.95-2.53)	0.0820	1.78 (1.06-2.97)	0.0280	1.70 (1.02-2.84)	0.0410
ปีที่วินิจฉัย (กลุ่ม อ้างอิง คือ พ.ศ. 2542- 2548)						
พ.ศ.2549-2551	2.51 (1.00-6.29)	0.0500	2.40 (0.92-6.26)	0.0720	-	-
หลังปี พ.ศ. 2551	1.75 (0.60-5.14)	0.3060	1.55 (0.50-4.80)	0.7700	-	-

* กลุ่มอ้างอิงคือผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics

เมื่อวิเคราะห์แบบตัวแปรพหุ โดยคงตัวแปรทำนายทุกตัวที่ได้จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวไว้ใน model (model 1) พบว่าแต่ละตัวแปรมีค่า HR ใกล้เคียงกับผลการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว อย่างไรก็ตาม model ที่เหมาะสมสำหรับการทำนายการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภทในการศึกษานี้คือ model 2 ซึ่งทุกตัวแปรเป็นปัจจัยทำนายหยุดใช้ยา trihexyphenidyl ที่สำคัญ

บทที่ 5

อภิปรายผล และสรุปผล

การวิจัยนี้เป็นการประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยโรคจิตเภท เพื่อหาสัดส่วนผู้ป่วยจิตเภทที่มีระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl น้อยกว่า 3 เดือน และสัดส่วนผู้ป่วยจิตเภทที่มีข้อบ่งชี้ของ trihexyphenidyl เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากยาต้านโรคจิต รวมถึงอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยจิตเภทที่มีการใช้ trihexyphenidyl เพื่อให้การใช้ยาของผู้ป่วยมีประสิทธิภาพและความปลอดภัย ซึ่งการศึกษานี้ได้ทำการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลสวนสราญรมย์ อำเภอพนพิณ จังหวัดสุราษฎร์ธานี ผู้วิจัยขอสรุปผลการศึกษาโดยย่อ และอภิปรายผลการศึกษา ตามลำดับ ดังนี้

สรุปผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 450 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ยา trihexyphenidyl ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก คือ ไม่เกิน 3 เดือน จำนวน 5 ราย และมีผู้ป่วยที่หยุดยา trihexyphenidyl สำเร็จหลังจากการใช้ยาติดต่อกันนานกว่า 3 เดือน จำนวน 65 ราย และค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ผู้ป่วยหยุดยา trihexyphenidyl คือ 24 เดือน นอกจากนี้การใช้ยา trihexyphenidyl ตามคำแนะนำขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา มีเพียง 2 ราย ในข้อบ่งชี้เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากการใช้ยาต้านโรคจิต และอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl พบรายงาน 7 ราย มีอาการปากแห้ง 2 ราย และท้องผูก 5 ราย ไม่พบอาการข้างเคียงจากการใช้ยา trihexyphenidyl 4 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (347 ราย) ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics ซึ่ง 3 ใน 4 ของผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศชาย อายุเฉลี่ยประมาณ 40 ปี ส่วนผลการวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อประเมินปัจจัยที่มีผลต่อการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl พบปัจจัยสำคัญที่ทำนายการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl ได้แก่ การได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics

หรือการได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics ร่วมกับยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics โดยมีค่า HR 7.89 และ 3.69 ตามลำดับ

อภิปรายผล

ผู้ป่วยทั้งหมดมีระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้ยา trihexyphenidyl ประมาณ 27 เดือน ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยได้รับยามากกว่า 12 เดือน และมีผู้ป่วยเพียง 5 ราย ที่ได้รับยา trihexyphenidyl เป็นระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา trihexyphenidyl ต่อเนื่องหลังการใช้นานี้ 3 เดือน ไม่ได้รับการประเมินการถอนยาจากแพทย์ เมื่อไม่เกิดอาการ EPS ซึ่งตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกให้พิจารณาหยุดยาเมื่อมีการใช้ต่อเนื่องเป็นเวลา 3 เดือน ไม่ว่าจะเป็นการให้เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากยาต้านโรคจิต หรือเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านโรคจิต คือ อาการพาร์กินสัน เนื่องจากการใช้ยา trihexyphenidyl เองก็อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้เช่นกัน นอกจากนี้การใช้ในระยะยาวก็อาจทำให้เกิด tardive dyskinesia ที่อาจทำให้เกิดอาการอย่างถาวรได้ (Bohacek *et al.*, 1990)

ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl เป็นระยะเวลาเกิน 3 เดือน มีจำนวน 445 ราย ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 62 ราย ที่หยุดใช้ trihexyphenidyl สำเร็จหลังจากมีการใช้ติดต่อกันนานกว่า 3 เดือน และมีผู้ป่วยที่กำลังอยู่ในช่วงปรับลดขนาดยา trihexyphenidyl จำนวน 39 ราย นอกจากนี้อีก 3 ราย เป็นผู้ป่วยที่เคยหยุดยา trihexyphenidyl แล้วมีอาการ EPS การศึกษานี้พบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ผู้ป่วยหยุดยา trihexyphenidyl คือ 24 เดือน โดยผู้ป่วยกลุ่มที่สามารถหยุดยา trihexyphenidyl สำเร็จมีระยะเวลาการใช้ยานานที่สุด 81 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่กำลังอยู่ในช่วงปรับลดขนาดยา trihexyphenidyl มีค่าเฉลี่ยขนาดยาต้านโรคจิตต่อวันสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่หยุด trihexyphenidyl สำเร็จหลังจากมีการใช้ติดต่อกันนานกว่า 3 เดือน และผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl น้อยกว่า 3 เดือน เนื่องจากยาต้านโรคจิตในขนาดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงในการทำให้เกิดอาการ EPS ทำให้ต้องใช้ขนาด trihexyphenidyl สูงตามไปด้วย (Lehman *et al.*, 2004; วิชัย สันติ มาลีวรกุล, 2547) การปรับขนาด trihexyphenidyl ลงจึงอาจต้องใช้เวลาานานกว่ากลุ่มที่ใช้ยาต้านโรคจิตในขนาดต่ำ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่เคยหยุด trihexyphenidyl แล้วมีอาการ EPS แม้ว่าจะมีค่าเฉลี่ยขนาด

ยาต้านโรคจิตต่อวันที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่หยุดใช้ trihexyphenidyl สำเร็จหลังจากมีการใช้ยาติดต่อกันนานกว่า 3 เดือน แต่กลับเกิดอาการ EPS หลังจากหยุดยา ซึ่งจากงานวิจัยของ Ben และคณะ (1995) พบว่าการปรับลดขนาดยา trihexyphenidyl ลงอย่างช้า ๆ จะพบอาการ EPS หลังจากหยุดยาน้อยกว่าการหยุดยาอย่างทันทีทันใด โดยได้ทำการศึกษาการถอนยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภทที่มีการใช้ยาต้านโรคจิตร่วมกับ trihexyphenidyl มาอย่างน้อย 6 เดือน ซึ่งพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ค่อย ๆ ปรับลดขนาดยา trihexyphenidyl ลงจนกระทั่งหยุดยาภายใน 2 สัปดาห์ มีผู้ป่วยที่ต้องได้รับ trihexyphenidyl อีกครั้ง น้อยกว่าในกลุ่มที่หยุดยา trihexyphenidyl อย่างทันทีทันใด อย่างมีนัยสำคัญที่ $p < 0.001$ (27.3% และ 76.9% ตามลำดับ) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Manos และคณะ (1981) ที่พบว่า การหยุดยา trihexyphenidyl อย่างทันทีทันใดนั้น อาจทำให้เกิดอาการ EPS ได้สูง แม้แต่การถอนยา trihexyphenidyl โดยการปรับลดขนาดยาลงอย่างช้า ๆ ก็ควรทำด้วยความระมัดระวังเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น แต่อย่างไรก็ดีในการศึกษาของ Horiguchi และ Nishimatsu (1992) ก็พบว่าหลังจากหยุดยา antiparkinson แล้ว ติดตามต่ออีกอย่างน้อย 6 เดือน ผู้ป่วย 66.7% ไม่พบที่เกิดอาการ EPS แต่อย่างใด ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการใช้ trihexyphenidyl จึงควรปรับลดขนาดยาอย่างช้า ๆ จนกระทั่งสามารถถอนยาได้โดยที่ผู้ป่วยไม่เกิดอาการ EPS ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพ และลดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากยาได้ อย่างไรก็ตาม การวิจัยในครั้งนี้ไม่ได้ทำการศึกษาถึงวิธีการหรือแบบแผนการถอนยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภท จึงยังไม่มีข้อมูลว่าในกลุ่มที่เคยหยุด trihexyphenidyl แล้วมีอาการ EPS นั้นมีการปรับลดขนาดยาที่แตกต่างจากกลุ่มที่หยุดยาสำเร็จหรือไม่ แต่เมื่อย้อนไปดูข้อมูลในกลุ่มที่เคยหยุด trihexyphenidyl แล้วมีอาการ EPS จำนวน 3 ราย พบว่ามีการหยุดยา trihexyphenidyl อย่างทันทีทันใด และผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ด้วยอาการ EPS

ผู้ป่วยได้รับ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านโรคจิต คือ EPS จำนวน 448 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยเกือบทั้งหมด ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่ได้รับ trihexyphenidyl ในข้อบ่งใช้เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากยาต้านโรคจิตตามที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้กำหนดข้อบ่งใช้ของ trihexyphenidyl เพื่อรักษาโรคพาร์กินสัน และอาการพาร์กินสันซึ่งเกิดจากการใช้ยาต้านโรคจิต (MICROMEDEX Healthcare Series, 2009) อาจเนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจิตเภทเกือบทั้งหมดในการศึกษาได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม

typical antipsychotics ซึ่งมีรายงานการเกิดอาการ EPS มากกว่า atypical antipsychotics (Leucht *et al.*, 1999) จึงอาจทำให้แพทย์สั่งใช้ trihexyphenidyl ร่วมกับยาต้านโรคจิตตั้งแต่เริ่มการรักษาเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านโรคจิต และหวังผลในการเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย เนื่องจากการเกิดอาการ EPS ตั้งแต่ช่วงแรกของการรักษามีความสัมพันธ์กับการหยุดยาต้านโรคจิตตั้งแต่เริ่มการรักษา รวมทั้งความร่วมมือในการใช้ยาในระยะยาว (Tandon and Jibson, 2003) แม้ว่า trihexyphenidyl เองอาจจะทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้เช่นกัน แต่การไม่ใช้ยาดังกล่าวอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการ EPS จนกระทั่งเกิดการปฏิเสธ การรักษาได้ ซึ่งนับเป็นผลเสียที่รุนแรงกว่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Dhavale และคณะ (2004) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยจิตเภทชาวอินเดียตะวันออก พบว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มการเกิด EPS จากยาในกลุ่ม typical antipsychotics ได้ง่าย โดยพบว่าผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงดังกล่าวจำนวน 90% ของผู้ป่วยทั้งหมดหลังจากได้รับยา 10 วัน ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับ trihexyphenidyl ทั้งในข้อบ่งใช้เพื่อรักษาอาการพาร์กินสันจากการใช้ยาต้านโรคจิต หรือเพื่อป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงจากยาต้านโรคจิต ควรมีการพิจารณาปรับลดขนาดยาเมื่อไม่พบอาการ EPS เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา และความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วย รวมทั้งไม่ให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl

อุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ trihexyphenidyl พบรายงาน 7 ราย มีอาการปากแห้ง 2 ราย และท้องผูก 5 ราย ซึ่งทั้งหมดเป็นอาการทาง anticholinergic ที่มักพบรายงานได้บ่อยในผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl และพบได้น้อยมากในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ยา trihexyphenidyl (Horrocks *et al.*, 1973) นอกจากนี้การได้รับ trihexyphenidyl ร่วมกับยาต้านโรคจิต ซึ่งมีฤทธิ์ anticholinergic จะทำให้เกิดอาการดังกล่าวได้สูงยิ่งขึ้น โดยเฉพาะยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics จะพบอาการ anticholinergic สูงกว่ายาในกลุ่ม atypical antipsychotics (Ozbilen *et al.*, 2009; Gaszner and Kosza 2004; Stanniland and Taylor 2000) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kennedy และคณะ (2003) พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ haloperidol พบอาการ anticholinergic มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ olanzapine ได้แก่ อาการปากแห้ง (haloperidol 10.5%, olanzapine 7.0%) ท้องผูก (haloperidol 9.9%, olanzapine 5.3%) และปัสสาวะคั่ง (haloperidol 5.3%, olanzapine 0.0%) แต่จากการวิจัยนี้พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา trihexyphenidyl น้อยมาก และไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ของยา trihexyphenidyl ได้แก่ ภาวะมีนังง อาการ

กระสับกระส่าย และตาพร่า ที่พบอุบัติการณ์ได้บ่อย 30-50% (MICROMEDEX Healthcare Series, 2009) อาจเนื่องมาจากการบันทึกรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่ำกว่าความเป็นจริง ซึ่งจากข้อมูลพบว่าผู้ป่วยอีก 439 ราย ที่ไม่มีการบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl ดังนั้น ควรมีแนวทางการประเมินผลไม่พึงประสงค์จาก trihexyphenidyl รวมทั้งยาต้านโรคจิตอย่างชัดเจน เพื่อเพิ่มความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการใช้ยา รวมทั้งการหยุดใช้ยาที่ไม่จำเป็น

อย่างไรก็ดีจากการศึกษาของ Hert และคณะ (2011) พบว่ามีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับอาการ anticholinergic ต่ำกว่าความเป็นจริง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ozbilen และคณะ (2009) ที่พบว่าผู้ป่วยประมาณ 40,000 ราย ที่เกิดอาการ anticholinergic แล้วไม่มีการบันทึกข้อมูล หรือไม่มีการรายงาน นอกจากนี้การรายงานอาการไม่พึงประสงค์ขององค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ยังมีข้อจำกัด และไม่สามารถแสดงถึงความชุกที่แม่นยำของอาการไม่พึงประสงค์หรืออาการแทรกซ้อน เพราะการรายงานนั้นจะเน้นเฉพาะอาการที่รุนแรงเท่านั้น (Food and Drug Administration, 2009) ดังนั้นจึงควรให้ความสำคัญในการบันทึกข้อมูล และรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอาการ anticholinergic เพื่อป้องกันการเกิดอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงขึ้น เช่น paralytic ileus, bowel occlusion และอาจทำให้เสียชีวิตได้ (Hert *et al.*, 2011) และเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยการดำเนินการติดตามอาการดังกล่าวอย่างเป็นระบบเช่นเดียวกับอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่มีการปฏิบัติในโรงพยาบาล รวมทั้งพิจารณาปรับลดขนาดยาต้านโรคจิต ลงในขนาดที่ยังคงควบคุมอาการทางจิตได้ และการพิจารณาปรับลดขนาดยา trihexyphenidyl เมื่อพบว่าผู้ป่วยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านโรคจิต เพื่อช่วยลดอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Suzuki *et al.*, 2007)

ผู้ป่วยได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics 347 ราย atypical antipsychotics 22 ราย และได้รับ typical antipsychotics ร่วมกับ atypical antipsychotics 81 ราย ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics ตามแนวทางการรักษาโรคจิตเภทของราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทยและกรมสุขภาพจิต ที่ได้กำหนดให้ typical antipsychotics เป็นยาต้านโรคจิตลำดับแรกในผู้ป่วยโรคจิตเภททั่วไป (ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย, 2544) แม้ว่าในต่างประเทศได้กำหนดให้ atypical antipsychotics เป็นยาทางเลือก

อันดับแรก (Moore *et al.*, 2007) อาจเนื่องมาจากประเทศไทยจัดอยู่ในกลุ่มรายได้เฉลี่ยต่อบุคคลปานกลาง ทำให้การเข้าถึงยากกลุ่ม atypical antipsychotics เป็นไปได้ยาก (ฉัตรกร จำปาทอง, 2554)

ผู้ป่วย 3 ใน 4 ของทั้งหมดเป็นเพศชาย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาทางระบาดวิทยา ก่อนหน้านี้ที่พบว่าผู้ชายมีแนวโน้มที่จะป่วยเป็นโรคจิตเภทได้มากกว่าผู้หญิง 1.4 เท่า (RR 1.4) ความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) ประมาณ 4 ต่อ 1,000 คน (ศิริจิต สุทธิจิตต์ และ มานิต ศรีสุรภานนท์, 2552; Picchioni and Murray, 2007; Saha *et al.*, 2005; McGrath *et al.*, 2008) และอยู่ในช่วงวัยรุ่นตอนปลาย หรือผู้ใหญ่ตอนต้น ซึ่งเป็นวัยทำงาน ช่วงอายุหลักที่พบความเสี่ยงในการป่วยเป็นโรคจิตเภทคือ 20-35 ปี ซึ่งจากการศึกษาผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 40 ปี (อนุรักษ์ บัณฑิตยชาติ และคณะ, 2544; Hafner and Heiden, 1997; Picchioni and Murray, 2007)

จากการศึกษานี้พบปัจจัยสำคัญที่ทำนายการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl ได้แก่ การได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics หรือการได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics ร่วมกับยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics เนื่องจากยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics มีแนวโน้มในการเกิดอาการ EPS และความถี่ในการใช้ยา antiparkinson ต่ำกว่ายาต้านโรคจิตกลุ่ม typical antipsychotics (Leucht *et al.*, 1999) ดังนั้นผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical antipsychotics เพียงอย่างเดียวหรือการได้รับร่วมกับ typical antipsychotics มีโอกาสที่จะหยุดยา trihexyphenidyl สำเร็จได้สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ typical antipsychotics

โอกาสที่จะนำผลการวิจัยไปใช้

การวิจัยนี้ทำให้ทราบถึงการสั่งใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภท ซึ่งพบว่าส่วนใหญ่ไม่เป็นไปตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก ทั้งด้านข้อบ่งชี้และระยะเวลาในการใช้ยา trihexyphenidyl แต่ก็มีผู้ป่วยที่หยุดยาได้สำเร็จหลังมีการใช้ยา trihexyphenidyl ติดต่อกันนานกว่า 3 เดือน และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยระหว่างปี พ.ศ. 2549-2551 มีการหยุดใช้ยา trihexyphenidyl มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมาก่อนหน้านี้ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าในระยะหลังแพทย์มีการพิจารณาปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการ EPS มากขึ้น ดังนั้น หากมีการศึกษาแบบแผนการปรับลดขนาดยา trihexyphenidyl อย่างเป็นทางการแล้ว ก็น่าจะทำให้เกิดการใช้ยา

trihexyphenidyl อย่างเหมาะสมมากขึ้น โดยเฉพาะด้านระยะเวลาในการใช้ยา trihexyphenidyl ซึ่งก็ จะทำให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยทั้งในด้านความปลอดภัย และประสิทธิภาพในการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังทำให้การเก็บข้อมูลมีข้อจำกัด คือสามารถเก็บข้อมูล ได้เฉพาะที่มีการบันทึกในเวชระเบียนเท่านั้น ทำให้การวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์จากยา trihexyphenidyl ต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา trihexyphenidyl ส่วนใหญ่ไม่มีการบันทึกข้อมูล
2. เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ trihexyphenidyl ทำให้ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ trihexyphenidyl ตั้งแต่แรก (ซึ่งถือว่ามีการใช้ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกในด้านข้อบ่งใช้ยา) ไม่ได้รับการคัดเลือกเข้ามาในกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งอาจทำให้ผลการศึกษา ให้ค่าประมาณของผู้ป่วยที่มีการใช้ trihexyphenidyl ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกมีค่าต่ำกว่าจริง (under estimate)

อุปสรรคและปัญหาในการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลโดยการทบทวนเวชระเบียนเป็นจำนวนมาก ผู้วิจัยไม่สามารถเข้าถึงเวชระเบียนได้โดยตรง จำเป็นต้องส่งเลขประจำตัวผู้ป่วยเพื่อให้งานเวชระเบียนและสถิติ ทำการค้นเวชระเบียน ซึ่งมีข้อจำกัด เช่น บางวันมีผู้ป่วยมารับบริการจำนวนมาก หรือมีเจ้าหน้าที่ปฏิบัติงานไม่เพียงพอ ส่งผลให้การค้นเวชระเบียนเป็นไปด้วยความล่าช้า ดังนั้น หากจะมีการเก็บข้อมูลต่อไปในอนาคต ผู้วิจัยควรทำหนังสือถึงหัวหน้างานเวชระเบียนและสถิติ เพื่อขอเข้าถึงเวชระเบียนด้วยตนเอง โดยให้เจ้าหน้าที่งานเวชระเบียนและสถิติเป็นผู้แนะนำวิธีการค้นอาจช่วยให้ การเก็บข้อมูลมีความสะดวกและรวดเร็วมากขึ้น

ข้อเสนอแนะ

1. จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ trihexyphenidyl ส่วนใหญ่ไม่เคยพิจารณาปรับลดขนาดยา ดังนั้นควรพิจารณาปรับลดขนาดยา trihexyphenidyl ลงในผู้ป่วยที่ไม่พบอาการ EPS และการลดขนาดยาควรใช้รูปแบบค่อย ๆ ปรับลดขนาดยา เพื่อลดการเกิดอาการถอนยา

2. การใช้ยา trihexyphenidyl ร่วมกับยาต้านโรคจิตตั้งแต่เริ่มการรักษา เพื่อป้องกันการเกิดอาการ EPS ควรพิจารณาการใช้ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มในการเกิดอาการ EPS สูง ได้แก่ ผู้ที่มีประวัติเคยเกิดอาการ EPS และผู้ป่วยจิตเภททุกคนที่ได้รับยาต้านโรคจิตในขนาดสูง เพื่อลดการเกิดอาการข้างเคียงจากยา trihexyphenidyl และผลกระทบที่อาจเกิดต่อผู้ป่วยทั้งความบกพร่องด้านความจำ ความสามารถในการดำรงชีวิตและการปรับตัวเข้าสู่สังคม ซึ่งจะมีผลต่อการประกอบอาชีพ และรายได้ของผู้ป่วย ซึ่งนับว่าเป็นความสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างมาก

3. จากการศึกษาครั้งนี้มีข้อสังเกตว่ามีการถอนยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยโดยไม่เกิดอาการ EPS โดยวิธีการค่อย ๆ ปรับลดขนาดยาลงอย่างช้า ๆ แต่ไม่ได้ทำการศึกษาถึงแบบแผน หรือขนาดยาที่ทำการปรับลดลงในผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้นในอนาคตอาจศึกษาแบบแผนการปรับลดขนาดยา trihexyphenidyl ที่เหมาะสม เช่น ขนาดยาที่ทำการปรับลดลงในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมารับบริการ ระยะเวลาที่ใช้ในการปรับลดขนาดยาลงในแต่ละครั้ง เป็นต้น

4. ในการศึกษาพบผู้ป่วยที่เกิดอาการ EPS จากการหยุดยา trihexyphenidyl ซึ่งเกิดจากการที่มีการปรับลดขนาดยาอย่างทันทีทันใด ดังนั้นหากผู้ป่วยไม่เกิดอาการ EPS แล้ว อาจทำความเข้าใจกับผู้ป่วยก่อนเริ่มการปรับขนาดยาอีกครั้งเพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความเข้าใจ และเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยา จากนั้นจึงทำการปรับขนาดยา โดยการค่อย ๆ ปรับลดขนาดยาลงอย่างช้า ๆ เพื่อป้องกันการเกิดอาการ EPS

5. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl ที่มีการบันทึกในเวชระเบียนเป็นอาการทาง anticholinergic ที่ผู้ป่วยแจ้งให้แพทย์/เจ้าหน้าที่ทราบ และส่วนใหญ่ยังคงไม่มีการบันทึกข้อมูลดังกล่าวในเวชระเบียน ทำให้การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl ในปัจจุบันต่ำกว่าความเป็นจริง ดังนั้นจึงควรมีการดำเนินการให้มีการสัมภาษณ์ผู้ป่วยถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ trihexyphenidyl รวมทั้งควรทำการประเมินอาการดังกล่าวตามแนวปฏิบัติ

ประเมินอาการ ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา และมีการบันทึกข้อมูลดังกล่าว เช่นเดียวกับการสัมภาษณ์
อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาต้านโรคจิต ซึ่งเป็นการดำเนินการเชิงรุก เพื่อป้องกันอาการไม่พึง
ประสงค์ทาง anticholinergic ที่อาจทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนที่รุนแรง และอาจทำให้เสียชีวิต
รวมทั้งป้องกันความไม่ร่วมมือในการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้นอีกด้วย

บรรณานุกรม

- กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข (2545). จำนวนและอัตราผู้ป่วยทางสุขภาพจิตของประเทศ
ไทยต่อประชากร 100,000 คน ปี 2545. Available from:
<http://www.dmh.go.th/report/population/pop.asp?field21=2545> (Accessed: 2009, June 20).
- กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข (2553). สถานการณ์และแนวโน้มความเจ็บป่วยทางจิตของ
คนไทย. Available from: <http://www.dmh.go.th/trend.asp> (Accessed: 2010, April 19).
- กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวนสราญรมย์ (2555), *บัญชีราคายาโรงพยาบาล, โรงพยาบาล
สวนสราญรมย์, สุราษฎร์ธานี.*
- คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา (2551), *บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551, พิมพ์ครั้งที่ 1, โรงพิมพ์
ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, กรุงเทพมหานคร.*
- ณัฐกร จำปาทอง (2554), “ภาวะโรคจิต”, *mhGAP Intervention Guide สำหรับโรคทางสุขภาพจิต
และจิตเวช โรคทางระบบประสาท และโรคที่เกิดจากการใช้สารเสพติด ในหน่วยบริการ
สาธารณสุขที่ไม่ใช่หน่วยเฉพาะทาง ฉบับที่ 1, พิมพ์ครั้งที่ 1, โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์
การเกษตรแห่งประเทศไทย, กรุงเทพมหานคร.*
- บุญธรรม กิจปริดาบริสุทธิ (2534), *ปทานุกรมการวิจัย, พิมพ์ครั้งที่ 3, หจก. การพิมพ์พระนคร,
กรุงเทพมหานคร.*
- ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ (2551), “การใช้ algorithms ในการประเมิน ADR”, *การประชุมเชิง
ปฏิบัติการเรื่อง การประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาภาคใต้, วันที่ 24-25
เมษายน 2551 ณ โรงแรมเจบีหาดใหญ่, สงขลา.*
- มานิต ศรีสุรภานนท์ (2547), “ปัจจัยเสี่ยงของโรคจิตเภท: การทบทวนวรรณกรรมทางระบาด
วิทยา”, *การประชุมวิชาการสุขภาพจิตนานาชาติ ครั้งที่ 13, วันที่ 25-27 สิงหาคม 2547 ณ
โรงแรมแอมบาสซาเดอร์, กรุงเทพมหานคร.*
- มานิช หล่อตระกูล (2548), “โรคจิตเภทและโรคจิตอื่น ๆ”, ใน: มานิช หล่อตระกูล และ
ปราโมทย์ สุคนิษฐ์, บรรณาธิการ, *จิตเวชศาสตร์ รามาธิบดี, พิมพ์ครั้งที่ 2, ปียอนด์ เอ็นเทอร์
ไพรซ์ จำกัด, หน้า 121-142.*

- มาลี ปรีชาพลสิทธิ์ (2551). การเกิดอาการไม่พึงประสงค์และผลของการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากันชักและยาจิตเวช. Available from:
http://www.rajanakul.com/main/_admin/images/.../review0002176.pdf (Accessed: 2012, May 19).
- พิเชฐ อุคมรัตน์ (2552), “ระบาดวิทยา”, ใน: พิเชฐ อุคมรัตน์ และ สรยุทธ วาสิกนันนท์, บรรณาธิการ, *ตำราโรคจิตเภท*, ชานเมืองการพิมพ์, หน้า 21-38.
- ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย (2544), “โรคจิตเภท (Schizophrenia)”, Available from:
<http://www.maeprikhos.go.th/CPGonline/Schizophrenia.pdf> (Accessed: 2012, January 23).
- รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์ (2543), “แนวคิดของการประเมินการใช้ยากับการประกันคุณภาพในระบบสาธารณสุข”, ใน: สุวัฒนา จุฬารัตนทล และ จุฑามณี สุทธิสิทธิ์สังข์, บรรณาธิการ, *การรักษาด้วยยาบนหลักฐานวิชาการสำหรับเภสัชกร*, สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย), หน้า 97-108.
- วรวัฒน์ จันทรพัฒนะ (2542), “การรักษาด้วยไฟฟ้าในโรคจิตเภท”, *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย*, ฉบับที่ 44, หน้า 1-13.
- วิชัย สันติมาลีวรกุล (2547), “ผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อระดับความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยนอกโรคจิตเภท: การศึกษาแบบภาคตัดขวาง”, *วิทยานิพนธ์, ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก, คณะเภสัชศาสตร์, มหาวิทยาลัยศิลปากร, กรุงเทพมหานคร*.
- ศิริจิต สุทธิจิตต์ และ มานิต ศรีสุรภานนท์ (2552), “โรคจิตเภท (Schizophrenia): ระบาดวิทยาและการรักษา”, *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย*, ฉบับที่ 54 (ผนวก 1), หน้า 21S-37S.
- สรยุทธ วาสิกนันนท์ (2552), “จิตเวชวิทยาของยาโรคจิต”, ใน: พิเชฐ อุคมรัตน์ และ สรยุทธ วาสิกนันนท์, บรรณาธิการ, *ตำราโรคจิตเภท*, ชานเมืองการพิมพ์, หน้า 151-210.
- สุวรรณ อรุณพงศ์ไพศาล (2552), “การวินิจฉัยโรคและการวินิจฉัยแยกโรค”, ใน: พิเชฐ อุคมรัตน์ และ สรยุทธ วาสิกนันนท์, บรรณาธิการ, *ตำราโรคจิตเภท*, ชานเมืองการพิมพ์, หน้า 101-118.
- อนุรักษ์ บัณฑิตย์ชาติ, พนมศรี เสาร์สาร, ภัคนพิน กิตติรักษนนท์ และคณะ (2544), “ระบาดวิทยาของความผิดปกติทางจิตของประชาชนไทย”, *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย*, ฉบับที่ 46, หน้า 335-343.

- American Psychiatric Association (2000), "Diagnostic criteria from DSM-IV-TR", *American Psychiatric Association*, Wilson Garden, pp.153-154.
- Avorn, J., Bohn, R.L., Mogun, H. *et al.* (1995), "Neuroleptic drug exposure and treatment of parkinsonism in the elderly: A case-control study", *Am J Med*, vol. 99, no. 1, pp.48-54.
- Baker, L.A., Cheng, L.Y. and Amara, I.B. (1983), "The withdrawal of benztropine mesylate in chronic schizophrenic patients", *Br J Psychiatry*, vol. 143, pp.584-590.
- Barnes, T.R.E. (1990), "Comment on the WHO consensus statement", *Br J Psychiatry*, vol. 156, pp.413-414.
- Ben, H.A.B., Dogui, M., Ben, A.S. *et al.* (1995), "Antiparkinson drugs in neuroleptic treatment: comparative study of progressive and abrupt withdrawal", *Encephale*, vol. 21, no. 3, pp.209-215.
- Bohacek, N., Bolwig, T., Bunney, W.E. *et al.* (1990), "Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment: A consensus statement", *Br J Psychiatry*, vol. 156, pp.412.
- Brown, A.S. (2011), "The environment and susceptibility to schizophrenia", *Progress in Neurobiology*, vol. 93, pp.23-58.
- Burgoyne, K., Aduri, K., Ananth, J. *et al.* (2004), "The use of antiparkinsonian agents in the management of drug-induced extrapyramidal symptoms", *Curr Pharm Design*, vol. 10, no. 18, pp.2239-2248.
- Cannon, M., Jones, P.B. and Murray, R.M. (2002), "Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review", *Am J Psychiatry*, vol. 159, no. 7, pp.1080-1092.
- Crespo-Facorro, B., Perez-Iglesias, R., Ramirez-Bonilla, M. *et al.* (2006), "A Practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis", *J Clin Psychiatry*, vol. 67, no.10, pp.1511-1521.

- Crismon, M.L., Argo, T.R. and Buckley, P.F. (2008), "Schizophrenia", in: Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C. *et al.*, editor, *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 7th edition, McGraw-Hill medical, New York, pp.1099-1122.
- Crossley, N.A., Constante, M., McGuire, P. *et al.* (2010), "Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis", *Br J Psychiatry*, vol. 196, pp.434-439.
- Dhavale, H.S., Pinto, C., Dass, J. *et al.* (2004), "Prophylaxis of Antipsychotic-Induced Extrapyramidal Side Effects in East Indians: Cultural Practice or Biological Necessity?", *J Psychiatr Pract*, vol. 10, no. 3, pp.200-202.
- Drimer, T., Shahal, B. and Barak, Y. (2004), "Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients", *Intern Clin Psychopharmacol*, vol. 19, pp.27-29.
- Edwards, I.R. and Aronson, J.K. (2000), "Adverse drug reaction: definitions, diagnosis, and management", *Lancet*, vol. 356, pp.1255-1259.
- Food and Drug Administration (2009). FDA Requires Boxed Warning on Serious Neuropsychiatric Events for Chantix and Zyban. Is a Ban Next?. Available: http://www.fda.gov/areas/advanced_query/ (Accessed: 2012, February 11)
- Gaszner, G. and Kosza, P. (2004), "Paralytic ileus during haloperidol therapy", *Neuropsychopharmacol Hung*, vol. 6. No. 1, pp.36-38.
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P. *et al.* (2000), "Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis", *British Medical Journal*, vol. 321, pp.1371-1376.
- Gjerden, P., Bramness, J. and Slordal, L. (2008), "The use and potential abuse of anticholinergic antiparkinson drugs in Norway: a pharmacoepidemiological study", *Br J Clin Pharmacol*, vol. 2, no. 2, pp.228-233.

- Gjerden, P., Slordal, L. and Bramness, J.G. (2009), "Association between the use of anticholinergic antiparkinson drugs and safety and receptor drug-binding profiles of antipsychotic agents", *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 65, no. 12, pp.1229-1235.
- Gonzales-Pinto, A., Ruiz de Azua, S., Ibanez, B. *et al.* (2010), "Can positive family factors be protective against the development of psychosis?", *Psychiatry Research*, pp.1-6.
- Hafner, H. and Heiden, W. (1997), "Epidemiology of schizophrenia", *Can J Psychiatry*, vol. 42, no. 2, pp.139-151.
- Heinik, J. (1998), "Effect of trihexyphenidyl on MMSE and CAMCOG Scores of medicated elderly patients with schizophrenia", *Int Psychogeriatric*, vol. 10, no. 1, pp.103-108.
- Hert, M.D., Hudyana, H., Dockx, L. *et al.* (2011), "Second-generation antipsychotics and constipation: A review of the literature", *Eur Psychiatry*, vol. 26, pp.34-44.
- Horiguchi, J. and Nishimatsu, O. (1992), "Usefulness of antiparkinsonian drugs during neuroleptic treatment and the effect of clonazepam on akathisia and parkinsonism occurred after antiparkinsonian drug withdrawal: a double-blind study", *Jpn J Psychiatry Neurol*, vol. 46, no. 3, pp.733-739.
- Horrocks, P.M., Vicary, D.J., Rees, J.E. *et al.* (1973), "Anticholinergic withdrawal and benzhexol treatment in Parkinson's disease", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 36, pp. 936-941.
- Kane, J.M., Aguglia, E., Altamura A.C. *et al.* (1998), "Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia", *Eur Neuropsychopharmacol*, vol. 8, pp.55-66.
- Kelleher, I. and Cannon, M. (2010), "Psychotic-like experiences in the general population: characterizing a high-risk group for psychosis", *Psycho Medicine*, vol. 41, no. 1, pp.1-6.
- Kennedy, J.S., Jeste, D., Kaiser, C.J. *et al.* (2003), "Olanzapine vs haloperidol in geriatric schizophrenia: analysis of data from a double-blind controlled trial", *Int J Geriatr Psychiatry*, vol. 18, pp.1013-1020.
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P. *et al.* (2004), *Drug Information Handbook*, 11th ed, American Pharmaceutical Association, Canada.

- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P. *et al.* (2012), *Drug Information Handbook*, 20th ed, American Pharmaceutical Association, Canada.
- Lehman, A.F., Lieberman, J.A., McGlashan, T.H. *et al.* (2004), "Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edition", *Am J Psychiatry*, vol. 161, suppl. 2, pp.1-184.
- Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D. *et al.* (1999), "Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials", *Schizophrenia research*, vol. 35, no. 1, pp.51-68.
- Lewis, D.A. and Lieberman, J.A. (2000), "Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology", *Neuron*, vol. 28, pp.325-334.
- Lieberman, J.A., Tollefson, G., Tohen, M. *et al.* (2003), "Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol", *Am J Psychiatry*, vol. 160, no. 8, pp.1396-1404.
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P. *et al.* (2005), "Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia", *New Eng J Medicine*, vol. 353, no. 12, pp.1209-1223.
- Manos, N., Gkiouzevas, J., Tzotzoros, T. *et al.* (1981), "Gradual withdrawal of antiparkinson medication in chronic schizophrenia: any better than the abrupt?", *J Nerv Ment Dis*, vol. 169, no. 10, pp.659-661.
- Matsui-Sakata, A., Ohtani, H. and Sawada, Y. (2005), "Pharmacokinetic-Pharmacodynamic analysis of antipsychotics-induced extrapyramidal symptoms based on receptor occupancy theory incorporating endogenous dopamine release", *Drug Metabol Pharmacoki*, vol. 20, no. 3, pp.187-199.

- McGrath, J., Saha, S., Chant, D. *et al.* (2008), "Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality", *Epidemiol Rev*, vol. 30, pp.67-76.
- MICROMEDEX Healthcare Series (2009). Trihexyphenidyl. Available:
<http://www.thomsonhc.com> (Accessed: 2009, July 30).
- Miller, A.L., Hall, C.S., Buchanan, R.W. (2004), "The Texas Medication Algorithm Project Antipsychotic Algorithm for Schizophrenia: 2003 Update", *Journal Clinical Psychiatry*, vol. 65, pp.500-508.
- Miyamoto, S., Duncan, G.E., Marx, C.E. *et al.* (2005), "Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs", *Mol Psychiatry*, vol. 10, no. 1, pp.79-104.
- Moore, T.A., Buchanan, R.W., Buckley, P.F. *et al.* (2007), "The Texas Medication Algorithm Project Antipsychotic Algorithm for Schizophrenia: 2006 Update", *Journal Clinical Psychiatry*, vol. 68, pp.1751-1762.
- Ogino, S., Miyamoto, S., Tenjin, T. (2011), "Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia", *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 35, no. 1, pp.78-83.
- Ozbilen, M. and Adams, C.E. (2009), "Systematic Overview of Cochrane Reviews for Anticholinergic Effects of Antipsychotic Drugs", *J Clin Psychopharmacol*, vol. 29, pp.141-146.
- Perenyi, A., Gardos, G., Samu, I. *et al.* (1983), "Changes in extrapyramidal symptoms following anticholinergic drug withdrawal", *Clin Neuropharmacol*, vol. 6, no. 1, pp.55-61.
- Picchioni, M.M. and Murray, R.M. (2007), "Schizophrenia", *BMJ*, vol. 335, pp.91-95.
- Pullen, G.P., Best, N.R. and Maguire, J. (1984), "Anticholinergic drug abuse: a common problem?", *Bri Medical J*, vol. 289, no. 6445, pp.612-613.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J. *et al.* (2005), "A systematic review of the prevalence of schizophrenia", *PloS Med*, vol. 2, pp.413-433.

- Schatzberg, A.F., Cole, J.O. and DeBattista, C. (2004), "Antipsychotic Drugs", *Manual of Clinical Psychopharmacology*, 5th edition, American Psychiatric Publishing, London, pp.149-236.
- Schillevoort, I., Herings, R.M.C., Hugenholtz, G.W.K. *et al.* (2005), "Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes in psychiatric practice: a case-control study", *Pharm World Sci*, vol. 27, no. 4, pp.285-289.
- Schultz, S.H., North, S.W. and Shields, C.G. (2007), "Schizophrenia: A review", *American Family Physician*, vol. 75, no. 12, pp.1821-1829.
- Sikich, L., Frazier, J.A., McClellan, J. *et al.* (2008), "Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study", *Am J Psychiatry*, vol. 165, no. 11, pp.1420-1431.
- Soares-Weiser, K., Mobsy, C. and Holliday, E. (2010), "Anticholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia", *Cochrane Database of systematic Reviews*, vol. 2, pp.1-12.
- Stanniland, C. and Taylor, D. (2000), "Tolerability of Atypical Antipsychotics", *Drug Safety*, vol. 22, no. 3, pp.195-214.
- Suzuki, T., Uchida, H., Watanabe, K. *et al.* (2007), "Minimizing antipsychotic medication obviated the need for enema against severe constipation leading to paralytic ileus: a case report", *J Clin Pharm Ther*, vol. 32, no. 5, pp.525-527.
- Takahashi, T., Wood, S.J., Yung, A.R. *et al.* (2009), "Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis", *Arch Gen Psychiatry*, vol. 66, no. 4, pp.366-376.
- Tandon, R. (2011), "Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: An Overview", *J Clin Psychiatry*, vol. 72, suppl. 1, pp.4-8.

- Tandon, R. and Jibson, M.D. (2003), "Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia", *Psychoneuroendocrinology*, vol. 28, pp.9-26.
- Tracy, J.I., Monaco, C., Giovannetti, T. *et al.* (2001), "Anticholinergic and cognitive processing in chronic schizophrenia", *Biol Psychol*, vol. 56, no. 1, pp.1-22.
- Trend, P., Trimble, M. and Wessely, S. (1989), "Schizophrenia psychosis associated with benzhexol (artane) therapy", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 52, pp.1115.
- Ungvari, G.S., Chiu, H.F.K., Lam, L.C.W. *et al.* (1999), "Gradual withdrawal of long-term anticholinergic antiparkinson medication in chinese patients with chronic schizophrenia", *Journal J Clin Psychopharmacol*, vol. 19, no. 2, pp.141-148.
- World Health Organization (2009). Schizophrenia. Available from:
http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/ (Accessed: 2009, June 20).
- World Health Organization (2010). mhGAP Intervention Guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Available from:
http://www.who.int/mental_health/evidence/mhGAP_intervention_guide/en/index.html
(Accessed: 2012, January 16).
- Yang, Y., Nuechterlein, K.H., Phillips, O. *et al.* (2010), "The contributions of disease and genetic factors towards regional cortical thinning in schizophrenia: The UCLA family study", *Schizophr Res*, vol. 123, no. 2-3, pp.116-125.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ภาคผนวก ข
แบบประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl

แบบประเมินการใช้ยา trihexyphenidyl

Date.....

Patient code.....

Antipsychotic drugs (current episode)		
ขนาดยาด้านโรคจิตเทียบกับ chlorpromazine เกลี่ย.....mg/day (3 เดือนแรก)		
<input type="checkbox"/> ไม่สามารถเปรียบเทียบได้		
Trihexyphenidyl (current episode)		
ข้อบ่งใช้		
<input type="checkbox"/> Parkinson's disease <input type="checkbox"/> Parkinsonism due to drug <input type="checkbox"/> EPS prophylaxis		
ระยะเวลาในการใช้ยา.....เดือน		
<input type="checkbox"/> ใช้ยา trihexyphenidyl น้อยกว่า 3 เดือน		
<input type="checkbox"/> หากมีการใช้ยาดิตต่อนานกว่า 3 เดือน เคยมีช่วงที่หยุดยาแล้วมีอาการทาง EPS		
<input type="checkbox"/> หากมีการใช้ยาดิตต่อนานกว่า 3 เดือน แต่มีการปรับลดขนาดยาลงเรื่อย ๆ		
<input type="checkbox"/> มีการใช้ยาดิตต่อกันมากกว่า 3 เดือน และไม่มีการหยุดยา		
อาการข้างเคียงจากการใช้ยา trihexyphenidyl <input type="checkbox"/> มี <input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> ไม่มีการบันทึกข้อมูล		
Central nervous system:		
<input type="checkbox"/> ภาวะมึนงง	<input type="checkbox"/> อาการกระสับกระส่าย	
Gastrointestinal effects:		
<input type="checkbox"/> ปากแห้ง	<input type="checkbox"/> คลื่นไส้	<input type="checkbox"/> อัมพาตของลำไส้
<input type="checkbox"/> ท้องผูก	<input type="checkbox"/> ปัสสาวะคั่ง	
Ophthalmic effects:		
<input type="checkbox"/> ตาพร่า		
Cardiovascular effects:		
<input type="checkbox"/> หัวใจเต้นช้า (bradycardia)		
อื่น ๆ		
.....		

ภาคผนวก ค

Naranjo's algorithm

Naranjo's algorithm

Date.....

Patient code.....

Adverse drug event.....

รายการประเมิน	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสูตรหรือรายงานปฏิกิริยานี้กับยาที่สงสัยชนิดนี้มาก่อน	+1	0	0	
2. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหลังจากการได้รับยาที่สงสัย	+2	-1	0	
3. อาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือเมื่อให้ยาด้านที่เฉพาะเจาะจง	+1	0	0	
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาที่สงสัยเข้าไป	+2	-1	0	
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัยได้	-1	+2	0	
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อให้ยาหลอก	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาในเลือดหรือของเหลวอื่นได้ในความเข้มข้นที่เป็นพิษ	+1	0	0	
8. ปฏิกิริยารุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดลงเมื่อลดขนาดยา	+1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาค้ำกันนี้มาแล้วกับยาแบบเดียวกัน	+1	0	0	
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้มีหลักฐานได้รับการยืนยันโดยวิธีอื่นที่เหมาะสม	+1	0	0	
Total scores				
scores ≥ 9 = certainly	scores 5–8 = probable	scores 1–4 = possible	scores ≤ 0 = unlikely	

ภาคผนวก ง

หนังสือราชการผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

สำเนาฉบับ

ที่ สธ ๐๘๑๒/ ๑๕๕๕

โรงพยาบาลสวนสราญรมย์
ตำบลท่าข้าม อำเภอพุนพิน
จังหวัดสุราษฎร์ธานี ๘๔๑๓๐

๙๑ พฤษภาคม ๒๕๕๔

เรื่อง ผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

เรียน หัวหน้าภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

อ้างถึง หนังสือที่ สธ ๐๕๒๑.๑.๐๗๐๔/๐๙๑ ลงวันที่ ๓ มีนาคม ๒๕๕๔

สิ่งที่ส่งมาด้วย ผลการพิจารณาโครงการวิจัย จำนวน ๑ ชุด

ตามหนังสือที่อ้างถึงภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ แจ้งความประสงค์ให้ นางสาวชุลีกร แซ่อ้อย นักศึกษาหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก ดำเนินโครงการวิจัยเพื่อเสนอเป็นวิทยานิพนธ์เรื่อง "การประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภท" โดยเก็บรวบรวมข้อมูลวิจัยโครงการดังกล่าว ณ โรงพยาบาลสวนสราญรมย์ อำเภอพุนพิน จังหวัดสุราษฎร์ธานี

โรงพยาบาลสวนสราญรมย์ ได้พิจารณาแล้วไม่ขัดข้องให้ นางสาวชุลีกร แซ่อ้อย นักศึกษา หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก เก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อดำเนินโครงการวิจัยดังกล่าว ตามรายละเอียดที่แนบ

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาดำเนินการต่อไปด้วย จะเป็นพระคุณ

ขอแสดงความนับถือ



(นายพงศ์เกษม ไข่มุกด์)

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสวนสราญรมย์

งานสุขภาพจิตและจิตเวชชุมชน

โทรศัพท์ ๐-๗๗๓๑-๑๙๔๔

โทรสาร ๐-๗๗๑๔-๐๕๖๕ , ๐-๗๗๓๑-๑๘๔๔

.....ร่าง
.....พิมพ์
.....ทาน

ประวัติผู้เขียน

ชื่อสกุล	นางสาวชุลีกร แซ่อู่ย		
รหัสประจำตัวนักศึกษา	5210720008		
วุฒิการศึกษา	วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา
	ภบ. (เภสัชศาสตรบัณฑิต)	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	2547

ทุนการศึกษา

ทุนอุดหนุนการศึกษา ประเภทค่าธรรมเนียมการศึกษา เงินรายได้ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ปีการศึกษา 2553

ตำแหน่งและสถานที่ทำงาน

เภสัชกรระดับปฏิบัติการ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวนสราญรมย์ อำเภอบุพผิน จังหวัดสุราษฎร์ธานี

การเผยแพร่ในการประชุมวิชาการ

ชุลีกร แซ่อู่ย, ฉวีวรรณ รัตนจามิตร, วิลาวัณย์ ทองเรือง และสรสพร จวงษ์ (2555), “การประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจิตเภท”, การประชุมวิชาการระดับชาติมหาวิทยาลัยทักษิณ ครั้งที่ 22, วันที่ 23-26 พฤษภาคม 2555 ณ ศูนย์ประชุมนานาชาติฉลองสิริราชสมบัติครบ 60 ปี, สงขลา.