

การเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวจากการใช้ยา clozapine ในผู้ป่วยจิตเวช  
โรงพยาบาลศรีธัญญา

โดย  
นางสุพาณี ตันตะโนกิจ

# มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-464-658-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

CLOZAPINE- INDUCED WHITE BLOOD COUNT DISORDERS  
IN PSYCHIATRIC PATIENTS AT SRITUNYA HOSPITAL

By

Supranee Tantanokit

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree

MASTER OF PHARMACY

Program of Clinical Pharmacy

Graduate School

SILPAKORN UNIVERSITY

2004

ISBN 974-464-658-6

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร อนุมัติให้วิทยานิพนธ์เรื่อง “การเปลี่ยนแปลงระดับ เม็ดเลือดขาวจากการใช้ยา clozapine ในผู้ป่วยจิตเวชโรงพยาบาลศรีธัญญา” เสนอโดย นางสาวภาณี ตันตะโนกิจ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรรมคลินิก

.....  
( รองศาสตราจารย์ ดร.จิราวรรณ คงคล้าย )

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ผู้ควบคุมวิทยานิพนธ์  
มหาวิทยาลัยศิลปากร ส่วนวนลิขสิทธิ์  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นลินี พูลทรัพย์

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา)

...../...../.....

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นลินี พูลทรัพย์)

...../...../.....

.....กรรมการ

(แพทย์หญิงอรวรรณ ศิลปกิจ)

...../...../.....

K 43550006: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

คำสำคัญ: clozapine / โรคจิตเภท / เม็ดเลือดขาว

สุพานี ตันตะโนกิจ : การเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวจากการใช้ยา clozapine ในผู้ป่วยจิตเวชโรงพยาบาลศรีธัญญา (CLOZAPINE - INDUCED WHITE BLOOD COUNT DISORDER IN PSYCHIATRIC PATIENTS AT SRITUNYA HOSPITAL) อาจารย์ผู้ควบคุมวิทยานิพนธ์ : ผศ. ดร.นลินี พูลทรัพย์. 71 หน้า. ISBN 974-464-658-6

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบสังเกตติดตามไปข้างหน้า มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และแนวโน้มการเกิดความผิดปกติของระดับเม็ดเลือดขาวจากยา clozapine ในผู้ป่วยจิตเวช โดยศึกษาในผู้ป่วยที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลศรีธัญญาและได้รับ clozapine เป็นครั้งแรกจำนวน 100 ราย และติดตามผลการตรวจเลือดทุกสัปดาห์เป็นเวลา 18 สัปดาห์ เก็บข้อมูลจากใบรายงานผลการตรวจเลือดจากห้องปฏิบัติการ ใบบันทึกการสั่งใช้ยา และใบบันทึกประวัติการรักษาพยาบาลผู้ป่วย คำนวณหาอุบัติการณ์โดยวิธี Kaplan Meier

พบภาวะ neutropenia ในผู้ป่วยทั้งหมด 6 ราย (6%) ในจำนวนนี้มีภาวะ progressive neutropenia เกิดเป็น agranulocytosis 1 ราย (1%) ภาวะ recurrent transient neutropenia 2 ราย (2%) และภาวะ transient neutropenia 3 ราย (3%) ภาวะ recurrent และ transient neutropenia สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้ภายในเวลาเฉลี่ย 1.4 สัปดาห์โดยไม่ต้องปรับลดขนาดยา ความผิดปกติอื่นๆของระดับเม็ดเลือดขาวที่พบได้แก่ leucocytosis (36%) eosinophilia (44%) neutrophils สูงกว่าค่าปกติ (71%) ต่ำกว่าค่าปกติ (17%) lymphocytes สูงกว่าค่าปกติ (4%) ต่ำกว่าค่าปกติ (30%) eosinophil สูงกว่าค่าปกติ (40%) monocytes สูงกว่าค่าปกติ (58%) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นความผิดปกติแบบชั่วคราว

---

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2547

ลายมือชื่อนักศึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ผู้ควบคุมวิทยานิพนธ์ .....

K 43550006: MAJOR: CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: CLOZAPINE / SCHIZOPHRENIA / WHITE BLOOD CELL

SUPRANEE TANTANOKIT: CLOZAPINE INDUCED WHITE BLOOD COUNT DISORDERS IN PSYCHIATRIC PATIENTS AT SRITUNYA HOSPITAL. THESIS ADVISOR: ASST.PROF. NALINEE POOLSUP,Ph.D. 71 pp. ISBN 974-464-658-6.

The aim of the study was to examine the incidence and course of clozapine induced white blood count disorders in psychiatric patients. 100 patients who were admitted at Sritunya hospital and were prescribed clozapine for the first time were followed – up for 18 weeks. Data were collected from laboratory reports, medication record, and OPD card. 6 patients (6%) developed neutropenia. Among these, one (1%) developed progressive neutropenia , leading to agranulocytosis, two (2%) had recurrent neutropenia, and the other three (3%) had transient neutropenia. White blood count in all patients, except the one with agranulocytosis , returned to normal range within about 1.4 weeks without dosage adjustment. Other white blood count disorders included leucocytosis (36%), eosinophilia (44%),increase of neutrophils over upper limit of normal (71%), decrease of neutrophils below lower limit of normal (17%), increase of lymphocytes over upper limit of normal (4% ) ,decrease of lymphocytes below lower limit of normal (30%), increase of eosinophils over upper limit of normal (40%), and increase of monocytes over upper limit of normal (58%). Most of the WBC disorders were transient.

---

Program of Clinical Pharmacy Graduate School, Silpakorn University Academic Year 2004

Student's signature .....

Thesis Advisor's signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาจากบุคคลหลายท่าน ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.ภญ. นลินี พูลทรัพย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ให้การแนะนำและคำปรึกษาเกี่ยวกับการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จ ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.ภก. มนัส พงศ์ชัยเดชา ที่กรุณาให้ข้อคิดเห็นตลอดจนข้อเสนอแนะต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่อการทำวิทยานิพนธ์เรื่องนี้ และขอบพระคุณ ผศ.ดร. น้ำฝน ศิวะนาวินทร์ ที่ให้คำแนะนำในการทำวิทยานิพนธ์ตลอดจนแนวคิดในการทำงาน

ขอขอบพระคุณ นพ. วชิระ เพ็งจันทร์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลศิริราช ภา. ศักดิ์สิทธิ์ จันทศักดิ์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม ที่ให้โอกาสในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้ ขอขอบพระคุณ พญ. รักสุดา กิจอรุณชัย และ นพ. พิเชิตพงษ์ อริยวงศ์ ที่ให้ความช่วยเหลือด้านผู้ป่วยในการวิจัย

ขอขอบคุณ ภญ. รุ่งทิภา หมื่นป่า ผศ.ดร.ภญ.ศณาวรรณ พจนาคม เพื่อนที่มอบกำลังใจและเป็นแรงผลักดันให้ข้าพเจ้าสามารถคลี่คลายปัญหาและอุปสรรคต่างๆจนสามารถทำวิทยานิพนธ์ได้สำเร็จ

ขอขอบคุณ คุณอารีย์ ใจหนักแน่น นักสถิติ 6 โรงพยาบาลศิริราชสำหรับความช่วยเหลือเรื่องสถิติในการวิจัย และความช่วยเหลือในการจัดรูปเล่มวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ น้องๆเภสัชกร เจ้าพนักงานเภสัชกรรม ตลอดจนผู้ร่วมงานทุกคนในกลุ่มงานเภสัชกรรมที่ช่วยแบ่งเบาภาระงานแทนในช่วงที่ข้าพเจ้าทำวิทยานิพนธ์

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณ พ่อ แม่ พี่ สามี และบุตร ที่เป็นกำลังใจที่ดีเสมอมา

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ ภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อ ภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ .....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	4
ขอบเขตการวิจัย.....	5
นิยามศัพท์.....	5
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
โรคจิตเภท.....	6
สาเหตุของโรคจิตเภท.....	6
อาการแสดงของโรคจิตเภท.....	6
ประเภทของโรคจิตเภท.....	7
การดำเนินโรคจิตเภท.....	7
โรคจิตเภทเรื้อรัง.....	8
การรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท.....	8
ประเภทของยาจิตเวช.....	9
ผลข้างเคียงยาจิตเวช.....	13
Clozapine.....	19
ข้อบ่งใช้.....	19
กลไกการออกฤทธิ์.....	19
ขนาดและวิธีการให้ยา.....	20
ข้อห้ามใช้.....	20

มาตรการป้องกันพิเศษ.....	21
ปฏิภยาระหว่างยา.....	22
อาการข้างเคียง.....	23
เภสัชจลนศาสตร์.....	25
การใ้ยา clozapine ทางคลินิก.....	26
การสร้างเม็ดเลือดขาว.....	29
กลไกการเกิด agranulocytosis.....	31
การศึกษากลไกการเกิด agranulocytosis จาก clozapine.....	33
3    วิธีดำเนินการวิจัย.....	35
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	35
เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย.....	35
เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากกรวิจัย.....	35
วิธีดำเนินการ.....	35
การเก็บข้อมูล.....	36
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	36
4    ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	37
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วย.....	37
ส่วนที่ 2 การเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาว.....	38
การเปลี่ยนแปลงของ neutrophil.....	38
การเปลี่ยนแปลงของ lymphocytes.....	39
การเพิ่มขึ้นของ eosinophils.....	39
การเพิ่มขึ้นของ monocyte.....	39
Neutropenia.....	40
Leucocytosis.....	48
Eosinophilia.....	49
Agranulocytosis.....	50
5    สรุป อภิปราย และข้อเสนอแนะ.....	51



	หน้า
เอกสารอ้างอิง.....	59
ภาคผนวก ก แบบแสดงความจำนงของผู้ป่วยหรือญาติเกี่ยวกับการรักษาพยาบาล.....	64
ภาคผนวก ข เอกสารชี้แจงรายละเอียดแก่ผู้ป่วย.....	66
ภาคผนวก ค คำชี้แจง บัตรเขียว.....	68
ภาคผนวก ง แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัยเรื่องการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาว.....	70
จาก clozapine	
ประวัติผู้วิจัย .....	71

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	รายละเอียดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยา..... เปรียบเทียบกับ chlorpromazine และค่าครึ่งชีวิตของยาจิตเวช รูปแบบรับประทาน	11
2	รายละเอียดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยา..... เปรียบเทียบกับ chlorpromazine และค่าครึ่งชีวิตของยาจิตเวช รูปแบบฉีด	11
3	รายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์ของยาจิตเวช.....	12
4	ยาสำหรับรักษาผลข้างเคียงที่เป็นผลจาก antidopaminergic effects ของ..... ยาจิตเวช	14
5	ระยะเวลาในการเกิด agranulocytosis หลังจากได้รับยาชนิดต่างๆ.....	32
6	อาการทางคลินิกของภาวะ agranulocytosis จากยาชนิดต่างๆ.....	32
7	ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย.....	38
8	การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวภายหลังจากใช้ยา clozapine.....	40

## สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	การสร้าง granulocytes และ monocytes จาก stem cells .....	30
2	กลไกที่น่าจะเป็นไปได้ของยาที่เหนี่ยวนำให้เกิด agranulocytosis.....	31
3	การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะ neutropenia....	41
4	การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia.....	42
5	เปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Recurrence .....	43
	transient neutropenia	
6	การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ progressive.....	44
	neutropenia	
7	การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยภาวะ transient .....	45
	neutropenia	
8	Kaplan – Meier Curve ของการเกิดภาวะ neutropenia .....	46
9	cumulative incidence curve ของการเกิดภาวะ neutropenia.....	47
10	Kaplan – Meier Curve ของการเกิดภาวะ Leucocytosis .....	48
11	Kaplan – Meier Curve ของการเกิดภาวะ Eosinophilia.....	49
12	การเปลี่ยนแปลงจำนวนเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยที่เกิด agranulocytosis.....	50

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัญหาสุขภาพจิต เป็นปัญหาด้านสุขภาพที่สำคัญในหลายประเทศ ผู้ที่มีปัญหาสุขภาพจิตจะมีการเปลี่ยนแปลงบุคลิกภาพ ภาวะทางอารมณ์ รวมทั้งมีผลต่อทางสังคมและเศรษฐกิจของประเทศ องค์การอนามัยโลกได้ตระหนักและให้ความสำคัญกับปัญหานี้ จึงกำหนดให้ปี พ.ศ. 2544 เป็นปีสุขภาพจิตโลกและคาดว่าใน 20 ปีข้างหน้า จะมีการเปลี่ยนแปลงของปัญหาสุขภาพจิตของประชากรทั่วโลกโดยจะมีความรุนแรงขึ้นเรื่อยๆ จึงมีการกำหนดคำขวัญว่า Stop Exclusion Dare To Care (WHO 2001)

โรคจิตเภท (Schizophrenia) เป็นปัญหาสำคัญและรุนแรงของกลุ่มโรคจิตเวชในหลายประเทศทั่วโลก มีผลกระทบต่อผู้ป่วยทำให้สูญเสียความสามารถทั้งหน้าที่การทำงาน การเรียน การใช้ชีวิตประจำวัน มีผลกระทบต่อครอบครัว และก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายเพื่อการรักษาพยาบาลในระยะยาว จากการศึกษาระบาดวิทยาพบว่ามีความชุกของโรค 3.2 ต่อ 1000 โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างระหว่างเชื้อชาติหรือทำเลที่ตั้งทางภูมิศาสตร์ (Black and Andreasen 1999 : 446) ทุกๆปีในประเทศอุตสาหกรรมจะพบผู้ป่วยใหม่ที่มีอาการของโรคจิตเภท 16-28 ราย ต่อประชากร 1,000 คน โดยครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอายุน้อยกว่า 23 ปี และพบว่าความรุนแรงของอาการของโรคมีความสัมพันธ์กับความเครียดจากอาชีพและสภาพสังคมที่กดดัน (Keneth 1995 : 199-222) สถาบันสุขภาพจิตแห่งชาติประเทศสหรัฐอเมริการายงานว่า ต้นทุนรวมของโรคจิตเภทในปี ค.ศ. 1991 เป็น 65 พันล้านเหรียญ โดยประมาณ 2 ใน 3 เป็นต้นทุนทางอ้อมด้านครอบครัวผู้ดูแลผู้ป่วยที่ต้องสูญเสียรายได้ และการสูญเสียเนื่องจากผู้ป่วยฆ่าตัวตาย (Black and Andreasen 1999 : 425) 70-80% ของผู้ป่วยโรคจิตเภทไม่สามารถทำงานเลี้ยงดูตัวเองได้ (Herz 2000 : 299-312) ในประเทศไทย จากการศึกษาระบาดวิทยาโรคและการบาดเจ็บ ปี พ.ศ. 2542 พบว่าปัญหาทางสุขภาพจิตและจิตเวช ถูกจัดอยู่ใน 20 อันดับของโรคที่เป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสีย

ปีสุขภาวะหรือ Disability Adjusted Life Years (DALYs) โดยในกลุ่มเพศหญิงโรคจิตเภทอยู่ในลำดับที่ 17 มีค่า DALYs 60,800 ส่วนกลุ่มเพศชายโรคจิตเภทมีค่า DALYs 74,454 แต่ไม่อยู่ใน 20 อันดับแรกเนื่องจากโรคสุราเรื้อรังและยาเสพติดมีมากกว่า (กระทรวงสาธารณสุข, กรมสุขภาพจิต 2546 : 27-30) จำนวนผู้ป่วยโรคจิตเภทของโรงพยาบาลศรีธัญญา ซึ่งเป็นโรงพยาบาลจิตเวชขนาด 1,500 เตียง มีจำนวน 61,166 ราย 64,463 ราย และ 56,179 ราย ในปี พ.ศ. 2543 2544 และ 2545 ตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 43.44 48.56 และ 50.42 ของผู้ป่วยจิตเวชทั้งหมด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539- 2543 มีผู้ป่วยจิตเภทเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสมเด็จพระยาเจติยปีละ 41,597 คน คิดเป็นร้อยละ 45.8 ของผู้ป่วยจิตเวชทั้งหมด สำหรับผู้ป่วยจิตเวชที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจิตเวชในปี พ.ศ. 2542 -2544 มีผู้ป่วยจิตเภทร้อยละ 42.75 43.44 และ 41.82 ของผู้ป่วยจิตเวชทั้งหมด ความชุกชั่วชีวิตโรคจิตเภทของคนไทยมีค่าร้อยละ 0.17 (อนุรักษ์ บัณฑิตยชาติ และคณะ 2544 : 335-343)

จากการศึกษาของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่น (วิวัฒน์ ยถาภูพานนท์และคณะ 2536) พบว่าต้นทุนของผู้ป่วยนอกโรคจิตเภทเฉลี่ยรายละ 175.36 บาทต่อรายต่อครั้ง ต้นทุนผู้ป่วยในโรคจิตเภทเฉลี่ย 9,446.17 บาทต่อรายต่อครั้ง ทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเป็นจำนวนมากในแต่ละปี ซึ่งยังไม่รวมถึงการสูญเสียรายได้ของผู้ป่วยและครอบครัวผู้ดูแล สำหรับแนวทางการดูแลรักษากลุ่มผู้ป่วยจิตเภท ประกอบด้วยการใช้ยา การให้คำปรึกษาทางจิตสังคม และการรักษาด้วยไฟฟ้า ซึ่งยาที่ใช้ในการรักษาสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่มคือ ยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิม ( typical antipsychotics ) และยาจิตเวชกลุ่มใหม่ ( atypical antipsychotics ) การค้นพบ chlorpromazine ในปีค.ศ.1952 ซึ่งเป็นยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิมตัวแรกส่งผลให้การรักษาผู้ป่วยจิตเภทจากเดิมซึ่งใช้การกักขังในโรงพยาบาล มาเป็นการรักษาแบบผู้ป่วยนอก หลังจากนั้นก็ค้นพบยาจิตเวชอีกหลายตัวด้วยกัน ตัวอย่างเช่น thioridazine perphenazine และ haloperidol เป็นต้น ซึ่งมีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถลดกลุ่มอาการด้านบวก (positive symptoms ) เช่น ประสาทหลอน (hallucination ) หลงผิด (delusion ) และความรู้สึกนึกคิดที่ผิดปกติ ( thought disorder ) แต่ให้ผลน้อยมากต่อกลุ่มอาการด้านลบ (negative symptoms ) เช่น ความรู้สึกเฉย เมย (blunted effect) ไม่สนใจสิ่งเร้าหรือรางวัล (no reward ) และมีอาการข้างเคียงของ extrapyramidal side effect (EPS ) ได้แก่ akathisia dystonia และ tremor ซึ่งมีผลต่อการดำรงชีวิตประจำวันของผู้ป่วย ก่อให้เกิดความไม่ร่วมมือของผู้ป่วยต่อการรักษาด้วยยา (Marder 1998 : 21-25) นอกจากนี้ยังพบว่า 10-20 % ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ใช้ยา รักษาแล้วไม่ดีขึ้น (current concepts in schizophrenia 1995: 269-280) เนื่องจากยาจิตเวช กลุ่มดั้งเดิมให้ผลการรักษาที่น้อยต่อกลุ่มอาการด้านลบและเกิดผลข้างเคียงของ EPS จึงมีการพัฒนายาจิตเวชกลุ่มใหม่ซึ่งพบว่ามีประสิทธิผลดีไม่แตกต่างจากยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิม แต่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียง EPS น้อยกว่า

และมีราคาแพงกว่า ยาจิตเวชกลุ่มใหม่ที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ clozapine risperidone olanzapine quetiapine และ ziprasidone

Clozapine เป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้น dopamine D2 receptors เล็กน้อย แต่มีผลปิดกั้น 5-HT<sub>2</sub> receptors มาก clozapine เป็นที่นิยมใช้กับผู้ป่วยจิตเภท เพราะได้ผลดีในการรักษาผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาชนิดอื่นและผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำใหม่ (จุฑามณี สุทธิสีสังข์, ใน จุฑามณี สุทธิสีสังข์ และ รัชณี เมฆมณี, บรรณานิติกร 2540 : 149-157) clozapine สามารถรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการด้านบวก เช่น อาการหลงผิด อาการประสาทหลอน และกลุ่มอาการด้านลบ เช่น อารมณ์เฉยชา ได้ผลเป็นอย่างดี และยังสามารถลดการเกิด tardive dyskinesia ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่รุนแรงและเมื่อเกิดขึ้นแล้วไม่สามารถกลับคืนเป็นปกติได้ ยา clozapine มีผลข้างเคียงคือ ง่วง ซึม หัวใจเต้นเร็ว ความดันต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ น้ำหนักเพิ่ม น้ำลายมาก และอาการข้างเคียงที่สำคัญที่สุดคือ agranulocytosis ซึ่งเป็นภาวะที่มีจำนวน granulocyte ต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ซึ่งมีผลให้ร่างกายมีภูมิต้านทานลดลงเกิดการติดเชื้อรุนแรงถึงตายได้ (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา , เอกสารตำรับยา)

Agranulocytosis ที่เกิดจาก clozapine มีอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 1-2 (Pfister et al 1992: 242-244 ; Alvir et al 1993 : 162-167 ; Rascati 1993 : 1663-1665) โดยเฉพาะชาวเอเชียมีโอกาสเกิด agranulocytosis มากกว่าชาวยุโรป 2.4 เท่า (Munro et al 1999 : 576-580) ผู้หญิงมีความเสี่ยงมากกว่าผู้ชาย ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงมากกว่าผู้ที่มีอายุน้อย ( Pfister et al 1992 : 242-244) การเกิดภาวะ agranulocytosis ไม่สามารถคาดการณ์ได้จากขนาดยาที่ใช้หรือจากระยะเวลาของการรักษา แต่พบว่าร้อยละ 75-85 ของผู้ป่วยจะเกิดภาวะ agranulocytosis ได้มากในช่วง 18 สัปดาห์แรกของการใช้ยา (Alvir et al 1993 : 162-167; Atkin et al 1996: 486-488) ดังนั้นบริษัทผู้ผลิตยาจึงได้มีข้อกำหนดให้ติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (clozapine monitoring program) โดยให้มีการตรวจระดับเม็ดเลือดขาวทุกสัปดาห์ติดต่อกัน 18 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นต้องตรวจทุกเดือนตลอดระยะเวลาการใช้ยา กรณีที่ผู้ป่วยหยุดใช้ยามากกว่า 1 เดือนแล้วกลับมาใช้ยาอีกต้องเริ่มต้นการติดตามผลเลือดใหม่จนครบ 18 สัปดาห์ (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา , เอกสารตำรับยา) ถ้าผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 3500 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ควรหยุดยาเนื่องจากมีโอกาสที่จะเกิด agranulocytosis เมื่อผู้ป่วยหยุดยาควรติดตามระดับเม็ดเลือดขาว ซึ่งโดยทั่วไปจะเข้าสู่ภาวะปกติภายใน 2-4 สัปดาห์ หลังจากหยุดยา

ภาวะ agranulocytosis อาจเกิดจากสาเหตุอื่น ได้แก่ การใช้ยา clozapine ร่วมกับ carbamazepine phenytoin fluvoxamine หรือยาอื่นๆ ( Pfister et al 1992: 242-244)

ในประเทศไทยรายงานอาการไม่พึงประสงค์จาก clozapine ยังมีน้อยจากการศึกษาแบบย้อนหลังของจันทร์เพ็ญ ตั้งตระกูล ( 2545 : 89-98 ) พบอุบัติการณ์ agranulocytosis ร้อยละ 0.7 และอุบัติการณ์ neutropenia ร้อยละ 2.2 มาตรการเรื่องความปลอดภัยและการติดตามอาการไม่พึงประสงค์แบบใกล้ชิด ( intensive adverse drug monitoring ) ยังไม่มีข้อตกลงที่เป็นการบังคับจากคณะกรรมการอาหารและยา คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาล ศรีรัษฎาใช้นโยบาย “ no blood, no drug ” โดยเภสัชกรจะจ่ายยาให้เฉพาะผู้ป่วยมีผลตรวจเลือดมาด้วยเท่านั้น จากการรวบรวมข้อมูลพบว่าโรงพยาบาลศรีรัษฎามีการสั่งใช้ยา clozapine ในปี พ.ศ. 2543 ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 44,500 เม็ด ขนาด 25 มิลลิกรัม จำนวน 35,050 เม็ด ปี พ.ศ. 2544 ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 148,000 เม็ด ขนาด 25 มิลลิกรัม จำนวน 57,500 เม็ด ปี พ.ศ. 2545 ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 210,850 เม็ด ขนาด 25 มิลลิกรัม จำนวน 83,800 เม็ด ซึ่งเป็นปริมาณการใช้ที่สูง และเนื่องจากโรงพยาบาลยังไม่เคยมีรายงานเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จาก clozapine รวมทั้งอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของระดับเม็ดเลือดขาว ดังนั้นการติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาวจาก clozapine จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจ โดยการศึกษาที่มุ่งเน้นติดตามการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวจากการใช้ยา clozapine ในผู้ป่วยจิตเวชที่มารับการรักษาที่

## บทาวิทย์ เตยศิลาปากกร สงวนลิขสิทธิ์

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของระดับเม็ดเลือดขาวจากยา clozapine ในผู้ป่วยจิตเวชโรงพยาบาลศรีรัษฎา
2. เพื่อศึกษาแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาวจากยา clozapine ในผู้ป่วยจิตเวชโรงพยาบาลศรีรัษฎา

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของระดับเม็ดเลือดขาวจากยา clozapine ตลอดจนทราบแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวจากยา clozapine ซึ่งเป็นข้อมูลของคนไทย
2. เป็นแนวทางในการกำหนดแนวปฏิบัติในการใช้ยา clozapine ของโรงพยาบาลศรีรัษฎา ในการรักษาผู้ป่วยจิตเวช เพื่อเพิ่มคุณภาพและประกันคุณภาพการรักษาพยาบาล

## ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้มุ่งศึกษาภาวะการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยจิตเวชที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีธัญญาที่ได้รับยา clozapine เป็นครั้งแรก มีระยะเวลาเริ่มต้นเก็บข้อมูลเป็นเวลา 6 เดือนหรือจนกว่าจะได้ผู้ป่วยครบ 100 ราย โดยติดตามผู้ป่วยตลอดช่วง 18 สัปดาห์แรกของการใช้ยา

## นิยามศัพท์ (Dale, in Wilson, eds 1991 :359-460)

white blood count disorder: ภาวะที่เม็ดเลือดขาวมีการเปลี่ยนแปลงโดยอาจจะมากกว่า หรือน้อยกว่าค่าปกติ

Leukocytosis: ภาวะที่มีจำนวน leukocytes มากกว่า 10,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

Leukopenia: ภาวะที่มีจำนวน leukocytes น้อยกว่า 3,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร. และมีจำนวน neutrophil ไม่น้อยกว่า 2,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร.

Neutropenia: ภาวะที่มีจำนวน neutrophil น้อยกว่า 2,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

Agranulocytosis: ภาวะที่มีจำนวน neutrophil น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

Eosinophilia: ภาวะที่มี eosinophil มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร.

Transient neutropenia: ภาวะที่เกิด neutropenia แต่จำนวน neutrophil สามารถกลับเพิ่มขึ้นถึง 2,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรหรือมากกว่า เมื่อยังคงใช้ยา clozapine ต่อไป

Recurrent transient neutropenia: มีปรากฏการณ์ของ transient neutropenia เกิดขึ้นมากกว่าหนึ่งครั้ง

Progressive neutropenia: ภาวะที่เกิด neutropenia แล้วแต่จำนวน neutrophils ยังคงลดลงไปเรื่อยๆ



## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### โรคจิตเภท (Schizophrenia)

มีลักษณะสำคัญคือ ผู้ป่วยมีความผิดปกติของความคิด อารมณ์ การรับรู้ และพฤติกรรม (มานิต หล่อตระกูล, ใน มานิต หล่อตระกูล และ ปราโมทย์ สุคนิษฐ์, บรรณาธิการ 2539: 114-126) มีอุบัติการณ์เกิดร้อยละ 1 (พันธ์ศักดิ์ วราห์ศวปติ 2536:71-87) อายุที่เริ่มเป็นโรคมักอยู่ระหว่าง 18 - 24 ปี (Marder 1994:1122-1126)

**สาเหตุของโรคจิตเภท** ยังไม่ทราบแน่นอน สันนิษฐานว่าเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน ที่สำคัญได้แก่ กรรมพันธุ์ ความผิดปกติของชีวเคมีของสมอง จิตใจ และความกดดันในชีวิต โดยพบว่ามีการทำงานผิดปกติของสมองส่วน limbic system เป็นส่วนใหญ่ และจากสมองส่วน frontal cortex รวมทั้ง basal ganglia ซึ่งบริเวณเหล่านี้มีการเชื่อมโยงต่อกันและทำงานร่วมกัน ความผิดปกติของบริเวณหนึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้อีกส่วนหนึ่งแปรปรวนได้ ความผิดปกติอาจเป็นผลมาจากพัฒนาการที่ผิดปกติหรือการเสื่อมของเซลล์ประสาท (Marder 1994:1122-1126) สาเหตุทางกรรมพันธุ์ที่สัมพันธ์กับโรคจิตเภทพบว่า คู่แฝดของผู้ป่วยจากไข่ใบเดียวกัน ลูกที่พ่อแม่ป่วยทางจิต คู่แฝดของผู้ป่วยจากไข่คนละใบและพี่น้องของผู้ป่วย มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจิตเภทสูงกว่าประชากรทั่วไป ส่วนความผิดปกติของชีวเคมีของสมองพบว่า สารสื่อประสาทโดปามีนของระบบ limbic system มีการทำงานมากกว่าปกติ (มานิต หล่อตระกูล, ใน มานิต หล่อตระกูล และ ปราโมทย์ สุคนิษฐ์, บรรณาธิการ 2539: 114-126)

**อาการแสดงของโรคจิตเภท** แบ่งออกเป็น กลุ่มอาการทางบวก และกลุ่มอาการทางลบ (Positive and Negative Symptoms) ซึ่งเป็นการแบ่งประเภทที่ใช้กันมากในทางจิตเวช

กลุ่มอาการทางบวก ได้แก่ หลงผิด (delusion) และประสาทหลอน (hallucination)

กลุ่มอาการทางลบ ได้แก่ ความรู้สึกเฉยเมย (affective flattening) พูดน้อย

(alogia) ขาดแรงจูงใจ (lack of motivation) และแยกตัวไม่เข้าสังคม (social withdrawal) (เกษม ตันติผลาชีวะ 2536:331-343; ไพรัตน์ พุกษชาติคุณากร 2534:723-751)

**ประเภทของโรคจิตเภท** โรคจิตเภท แบ่งตาม Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV (DSM IV) ของสหรัฐอเมริกา เป็น 5 กลุ่มย่อย ได้แก่ (มานิต ศรีสุรภานนท์ และ จำลอง ดิษยวณิช ,ใน มานิต ศรีสุรภานนท์ และ จำลอง ดิษยวณิช , บรรณานิการ 2542: 139-164 )

1. กลุ่ม paranoid มีอาการหวาดระแวง หลงผิด หูแว่ว
2. กลุ่ม disorganized มีอาการพูดจาสับสน พฤติกรรมวุ่นวาย ไม่เป็นเรื่องเป็นราว การแสดงออกของอารมณ์ไม่เหมาะสม
3. กลุ่ม catatonic มีอาการเด่นของความผิดปกติของระบบการเคลื่อนไหว การรับรู้ และการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมลดลงอย่างมาก ร่วมกับการเคลื่อนไหวของร่างกายลดลง ชัดขึ้น ต่อทุกคำสั่งอย่างไม่มีเหตุผล (negativism) วุ่นวาย เคลื่อนไหวมาก หรือ อยู่ในท่าใดท่าหนึ่งเป็น เวลานาน (catalepsy) อยู่ในท่าทางแปลกๆ อย่างจงใจ พูดซ้ำๆ ตามผู้อื่น (echolalia)
4. กลุ่ม undifferentiated มีอาการของโรคจิตเภทชัดเจน แต่ไม่สามารถจัดเข้ากลุ่มใดได้
5. กลุ่ม residual เคยเป็นโรคจิตเภทแล้วอาการดีขึ้น ขณะนี้ไม่มีอาการโรคจิต แต่มีความผิดปกติเหลืออยู่ เช่น กลุ่มอาการด้านลบ สีหน้าเฉยเมย ขาดความคิดริเริ่ม มีความคิด และคำพูดแปลกๆ การดำเนินโรคแบบเรื้อรัง

การแบ่งประเภทของโรคจิตเภทนอกเหนือจากใช้เกณฑ์ตาม DSM IV ของสหรัฐอเมริกาแล้ว ระบบการจำแนกโรคขององค์การอนามัยโลก หรือ International Classification of Diseases and Related Health Problems Tenth Revision ( ICD 10 ) เป็นที่นิยมใช้อีก ระบบหนึ่ง โดยจะเหมือนกับ DSM IV แต่เพิ่มกลุ่ม Simple ซึ่งมีอาการพฤติกรรมแปลกๆ มีอาการในกลุ่มด้านลบ เช่น เจ็บเฉย ขาดความกระตือรือร้น จะค่อย ๆ เป็นมากขึ้น ไม่มีอาการด้านบวก เลย (Potkin,Albers and Richmond 1993:142-154)

**การดำเนินโรคจิตเภท** มี 3 แบบ คือ

1. Subchronic: ผู้ป่วยมีอาการติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน แต่ไม่เกิน 2 ปี
2. Chronic: ผู้ป่วยมีอาการติดต่อกันนานกว่า 2 ปีขึ้นไป
3. In remission: ขณะนี้ผู้ป่วยไม่มีอาการของโรคเลย

พบว่าประมาณ 80% ของผู้ป่วยจะเกิด second episode ภายใน 5 ปีถ้าไม่ได้รับการรักษาต่อเนื่อง โดยอัตราการเกิดที่สูงอาจจะเป็นเพราะว่าผู้ป่วยขาดการรักษาต่อเนื่อง และในผู้ป่วยที่

เป็นโรคเรื้อรังพบว่า 76% จะ relapse ภายใน 1-2 ปีถ้าไม่ได้รับการรักษาต่อเนื่อง แม้ว่าจะมี remission เป็นเวลานานก็ตาม (Kane 1999: 13-17)

**โรคจิตเภทเรื้อรัง** คือผู้ป่วยโรคจิตเภทที่แสดงอาการทางจิตต่อเนื่องมากกว่า 2 ปี ทั้งนี้เนื่องจากการดำเนินของโรคจิตเภทมีการป่วยซ้ำใน 2 ปี ถ้าผู้ป่วยรับยารักษาต่อเนื่องจะมีอัตราการป่วยซ้ำประมาณ 40% แต่ถ้าไม่ได้รับยาจะเกิดขึ้นประมาณ 80% ในระยะอาการกำเริบอาการสำคัญส่วนใหญ่ของโรคจิตเภทจะเป็นอาการในกลุ่มบวก และในระยะหลังของโรคมักพบอาการด้านลบ โรคจิตเภทเรื้อรังจึงไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเหมือนกลุ่มอาการทางบวก (พันธ์ศักดิ์ วราอศฺวปติ, ในวิวัฒน์ ยถาภูพานนท์ และคณะ, บรรณานิติการ 2536:71-87)

### การรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท

การรักษานั้นอาจแบ่งออกเป็น 2 ระยะ

1. ระยะควบคุมอาการ เป้าหมายของการรักษาในระยะนี้คือการควบคุมอาการให้สงบ การที่อาการรุนแรงหรือพฤติกรรมของผู้ป่วยดีขึ้นตั้งแต่วินาทีแรกเป็นผลมาจากฤทธิ์ทำให้สงบของยา ส่วนฤทธิ์ในการรักษาอาการโรคจิตของยานั้นต้องใช้เวลานานถึงเห็นผล หากหลังจาก 2 สัปดาห์แล้วอาการโรคจิตยังไม่ดีขึ้นจึงพิจารณาเพิ่มขนาดยา

2. ระยะให้ยาต่อเนื่อง หลังจากมีอาการสงบแล้วผู้ป่วยยังจำเป็นต้องได้รับยาอย่างต่อเนื่อง เพื่อป้องกันมิให้กลับมามีอาการกำเริบซ้ำ ระยะเวลาในการรักษาส่วนใหญ่แล้วให้ยาต่อไปอีกประมาณ 1 ปี หากผู้ป่วยมีอาการกำเริบควรให้ยาต่อเนื่อง 2-5 ปี (มานิต ศรีสุรภานนท์ และจำลอง ดิษยวณิช, ใน มานิต ศรีสุรภานนท์ และจำลอง ดิษยวณิช, บรรณานิติการ 2542:139-164; American psychiatric association 1997:1-63 )

นอกจากการรักษาด้วยยาจิตเวชแล้ว มีการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ ร่วมด้วย ดังนี้

1. การรักษาด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy) การรักษาด้วยไฟฟ้าในผู้ป่วยจิตเภทนั้น โดยทั่วไปจะใช้ในกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ซึ่งการรักษาด้วยไฟฟ้าต้องควบคู่กับการรักษาด้วยยาร่วมด้วย

2. การรักษาจิตสังคม ( psychosocial therapy) การบำบัดด้านจิตสังคมเป็นส่วนสำคัญของการรักษา เนื่องจากอาการของผู้ป่วยมักก่อให้เกิดปัญหาต่อสังคมรอบข้าง แม้ในระยะอาการดีขึ้นบ้างแล้ว แต่ปัญหาทางด้านสังคมยังคงมีอยู่ ดังนั้นจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องเข้าใจและช่วยเหลือผู้ป่วยทุกด้าน การรักษาทางด้านจิตสังคมประกอบด้วย

2.1 จิตบำบัด ใช้วิธีการของจิตบำบัดชนิดประคับประคอง ผู้รักษาตั้งเป้าหมายตามเป็นจริงและผู้ป่วยสามารถนำไปปฏิบัติได้

2.2 การให้คำปรึกษาแก่ครอบครัว

2.3 กลุ่มบำบัด เป็นการจัดกิจกรรมกลุ่มระหว่างผู้ป่วย โดยส่งเสริมให้เกิดความรู้สึกว่ามีเพื่อน มีคนเข้าใจ ไม่โดดเดี่ยว มีการช่วยเหลือแก้ไขปัญหาและให้คำแนะนำแก่กัน ใช้กลุ่มในการฝึกทักษะทางสังคม

2.4 นิเวศน์บำบัด เป็นการจัดสภาพแวดล้อมในโรงพยาบาลเพื่อช่วยส่งเสริมกระบวนการรักษา ประกอบด้วยการจัดกิจกรรมต่างๆในหอพักผู้ป่วย การจัดสภาพแวดล้อมให้เหมาะสมอยู่ ผู้ป่วยต้องช่วยในกิจกรรมต่างๆเท่าที่ทำได้ เพื่อส่งเสริมความรู้สึกมั่นใจในตนเองของผู้ป่วย (มานิต ศรีสุรภานนท์ และ จำลอง ดิษยวณิช ใน มานิต ศรีสุรภานนท์ และ จำลอง ดิษยวณิช, บรรณานุกรม 2542: 139-164)

## ประเภทของยาจิตเวช

การรักษาด้วยยาเป็นการรักษาหลักอย่างหนึ่งของโรคนี้ พบว่าการให้ยารักษาเป็นสิ่งสำคัญที่สุด(สมภพ เรื่องตระกูล 2533: 66-72)เพื่อให้ยาช่วยแก้ไขความผิดปกติของการสื่อสารประสาท ยาที่ใช้รักษาอาการโรคจิตตัวแรกคือ chlorpromazine ถูกสังเคราะห์โดยนาย Paul Charpentier ในปี ค.ศ. 1950 เพื่อใช้เป็นยาช่วยลดความวิตกกังวลก่อนผ่าตัด โดยมีนาย Henri Laborit เป็นผู้แนะนำให้สังเคราะห์ ต่อมา ปี ค.ศ. 1952 มีการทดลองใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตพบว่า chlorpromazine สามารถลดอาการของผู้ป่วยได้ นับตั้งแต่นั้นมาได้มีการสังเคราะห์ยาจิตเวชตัวอื่นๆตามมามากมาย ซึ่งสามารถแบ่งเป็นกลุ่มต่างๆตามสูตรโครงสร้างได้ 7 กลุ่ม ดังนี้

1. phenothiazines เช่น chlorpromazine perphenazine thioridazine
2. thioxanthene เช่น clopenthixol flupenthixol
3. butyrophenone เช่น haloperidol bromperidol
4. diphenylbutylpiperidines เช่น pimozide
5. aminoalkylbenzamides เช่น metoclopramide sulpiride
6. dibenzodiazepine เช่น clozapine olanzapine
7. benzisoxazole เช่น risperidone

ยาในกลุ่มที่ 1-5 เป็นยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิมซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการด้านบวก ได้แก่ ประสาทหลอน หลงผิด และความรู้สึกนึกคิดที่ผิดปกติ แต่โดยทั่วไปไม่ช่วยให้กลุ่มอาการด้านลบดีขึ้น ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หลายประการ ซึ่งมีผลให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบายจนหยุดการใช้ยาไป อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ EPS orthostatic hypotension

neuroleptic malignant syndrome (NMS) และ anticholinergic effect เช่น ปากแห้งคอแห้ง ตาพร่า ท้องผูก ปัสสาวะไม่ออก

ยาในกลุ่มที่ 6-7 เป็นยาจิตเวชกลุ่มใหม่ เนื่องจากผลการรักษาของยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิมมีประมาณร้อยละ 30 โดยเฉพาะกลุ่มอาการด้านลบ รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์หลายประการดังกล่าวจึงมีการพัฒนายาจิตเวชกลุ่มใหม่ขึ้น clozapine เป็นยาตัวแรกของกลุ่มนี้ นอกจากนี้ในประเทศไทยที่มีใช้ คือ risperidone olanzapine quetiapine และ ziprasidone จากการทดลองทางคลินิก พบว่า ให้ประสิทธิผลในการรักษาดี ผลข้างเคียงด้าน EPS ต่ำ ยากลุ่มนี้เป็นยาใหม่จึงมีราคาแพงมากเมื่อเปรียบเทียบกับยากลุ่มดั้งเดิม (จุฑามณี สุทธิสีสังข์ 2540:134-159)

สำหรับรายละเอียดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยาเปรียบเทียบกับ chlorpromazine ค่าครึ่งชีวิตของยาจิตเวชรูปแบบรับประทาน แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 1 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยาเปรียบเทียบกับ chlorpromazine ค่าครึ่งชีวิตของยาจิตเวชรูปแบบฉีด แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 2 และอาการไม่พึงประสงค์ของยาจิตเวชแสดงรายละเอียดดังตารางที่ 3

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยาเปรียบเทียบกับ chlorpromazine และค่าครึ่งชีวิตของยาจิตเวชรูปแบบรับประทาน

ยาจิตเวช	ขนาดที่แนะนำ (มิลลิกรัม/วัน)	chlorpromazine equivalents (มิลลิกรัม/วัน)	ค่าครึ่งชีวิตของยา (ชั่วโมง)
ยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิม			
Chlorpromazine	300-1000	100	6
Fluphenazine	5-20	2	33
Perphenazine	16-64	10	10
Thioridazine	300-800	100	24
Trifluoperazine	15-50	5	24
Haloperidol	5-20	2	21
ยาจิตเวชกลุ่มใหม่			
Clozapine	150-600	50	12
Olanzapine	10-30	2	33
Quetiapine	300-800	50	6
Risperidone	2-8	1	24
Ziprasidone	120-200	20	7

ตารางที่ 2 แสดงรายละเอียดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยาเปรียบเทียบกับ chlorpromazine และค่าครึ่งชีวิตของยาจิตเวชรูปแบบฉีด

ยาจิตเวช	ขนาดยาฉีด chlorpromazine equivalents 100 มิลลิกรัม / วัน	ขนาดยาที่แนะนำ (มิลลิกรัม)	ค่าครึ่งชีวิตของยา (วัน)
Fluphenazine decanoate	10	12.5-100 ทุก 2-5 สัปดาห์	14
Flupenthixol decanoate	16	20-300 ทุก 2-4 สัปดาห์	17
Zuclopenthixol decanoate	80	200-400 ทุก 2-4 สัปดาห์	19
Haloperidol decanoate	30	5-300 ทุก 2-4 สัปดาห์	21

ตารางที่ 3 แสดงรายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์ของยาจิตเวช

ยาจิตเวช	EPS / tardive dys- kinesia	prolactin elevation	weight gain	Glucose abnormalities	lipid abnormalities	QT prolongation	sedation	hypotension	anticholinergic side effects
Thioridazine	+	++	+	+?	+?	+++	++	++	++
Perphenazine	++	++	+	+?	+?	0	+	+	0
Haloperidol	+++	+++	+	0	0	0	++	0	0
Clozapine	0 <sup>C</sup>	0	+++	+++	+++	0	+++	+++	+++
Risperidone	+	+++	++	++	++	+	+	+	0
Olanzapine	0 <sup>C</sup>	0	+++	+++	+++	0	+	+	++
Quetiapine	0 <sup>C</sup>	0	++	++	++	0	++	++	0
Ziprasidone	0 <sup>C</sup>	+	0	0	0	++	0	0	0

- 0 คือ ไม่มีความเสี่ยง หรือ มีความเสี่ยงน้อยมากหากใช้ยาในขนาดการรักษา
- +
- คือ มีโอกาสน้อยที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในขนาดยาช่วงที่แนะนำ
- ++ คือ มีโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในขนาดยาช่วงที่แนะนำ
- +++ คือ บ่อยครั้งที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในขนาดยาช่วงที่แนะนำ
- ? คือ ข้อมูลการศึกษาสรุปไม่ได้ชัดเจน
- C คือ เป็นไปได้ แต่ยกเว้นอาการ akathisia

## ผลข้างเคียงยาจิตเวช

ยาจิตเวชมีผลข้างเคียงที่สำคัญ 4 ประเภท คือ antidopaminergic antihistamine anti-alpha-adrenergic และ anticholinergic effects นอกจากนั้นยังมีผลข้างเคียงอื่นๆ อีกที่พบได้น้อยกว่า (วนิดา พุ่มไพศาลชัย ,กิตติพงษ์ สานิชวรรณกุล และปริทรรศ ศิลปกิจ 2540: 6-13 )

1. Antidopaminergic Effectsฤทธิ์ของยาในการต้านโรคจิตเชื่อว่าเกิดจากการยับยั้ง dopamine ใน mesolimbic terminal ของระบบประสาทส่วนกลางในขณะที่การยับยั้ง dopamine ใน nigrostriatal terminal นั้นจะมีผลทำให้เกิด EPS EPS ที่พบอาจเป็นแบบ acute dystonic reaction (บางคนเรียกว่า dyskinesia) akathisia หรือ parkinsonian like syndrome และ akinesia

1.1 Acute dystonic reactions มักเกิดขึ้นระหว่าง 1 ชั่วโมงถึง 5 วันหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาจิตเวช อาการ dystonias แบบเฉียบพลันที่พบบ่อยมี 3 แบบ คือ คีรษะและคอบิดเบี้ยวไปข้างใดข้างหนึ่งอย่างรุนแรง (torticollis) คีรษะ คอ รวมทั้งลำตัวแอ่นจนผิดปกติ (opisthotonus) ตาทั้งสองข้างจ้องเขม็งและเหลือบขึ้นไปค้างอยู่ข้างบนจนไม่เห็นตาดำ (oculogyric crisis) บางรายอาจมีลิ้นโด้ยื่นออกมาจนคับปากและสิ้น

acute dystonias มักได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็นโรคลมชัก เยื่อหุ้มสมองอักเสบ สมองอักเสบ โรคโปลิโอ หรือบาดทะยัก จนบางครั้งต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เจาะน้ำไขสันหลังและเจาะหลอดคอ อาการนี้มักเกิดจากการใช้ยาจิตเวชที่มีฤทธิ์สูงโดยเฉพาะ piperazine phenothiazine, thioxanthen และ haloperidol และพบได้บ่อยในผู้ชายอายุน้อย ในรายที่สงสัยอาจลองให้ diphenhydramine 25 มิลลิกรัมถึง 50 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จะช่วยทั้งในการวินิจฉัยและการทำให้อาการทุเลาลง นอกจากนี้อาจใช้ยาตัวอื่น เช่น benztropine 1-2 มิลลิกรัม หรือ biperiden 5 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

1.2 Akathisia มักเกิดภายใน 5 ถึง 40 วัน หลังจากเริ่มใช้ยากลุ่มนี้ ผู้ป่วยจะรู้สึกกระวนกระวาย ตื่นเต้น อยู่ไม่สุข เดินไปเดินมา ผุดลุกผุดนั่ง ขาอยู่ไม่สุข (restless legs) งุนงำนนั่งอยู่เฉยกับที่ไม่ได้ (drive to move about) ถ้าหากพบผู้ป่วยมีอาการคล้ายความวิตกกังวล ร่วมกับการใช้ยาจิตเวช ควรพิจารณาถึงการเกิด akathisia ด้วย

1.3 Parkinsonian like syndrome ประกอบด้วยมือสั่นขณะพัก(resting tremor) กล้ามเนื้อเกร็ง (muscle rigidity) ท่าเดินแบบชอยเท้า (shuffling gait) การเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) และสีหน้าไร้อารมณ์ (expressionless or marked face) น้ำลายไหล (drooling) การให้ benztropine 0.5-2 มิลลิกรัมโดยรับประทาน หรือ trihexyphenidryl 2-8 มิลลิกรัมโดยรับประทาน ต่อวัน ช่วยบรรเทาอาการดังกล่าวได้



1.4 Akinesia (หรือ Bradykinesia) อาการ akinesia ที่เกิดจากยา จะแสดงออกมาเป็นแบบอ่อนเพลีย กล้ามเนื้ออ่อนแรง การเคลื่อนไหวช้า ท่าทางแข็งทื่อ ในรายที่มีอาการรุนแรงจะเกิดอาการปวดกล้ามเนื้อและข้อต่อ ผู้ป่วยมีท่าทางไร้อารมณ์หรือเฉยเมย (apathetic) พูดน้อยหรือไม่อยากพูด อาการ akinesia มักจะไม่ได้รับการวินิจฉัยอย่างถูกต้อง บางทีก็คิดว่าอาการนี้เกิดจากฤทธิ์ระงับประสาทของยาจิตเวชทำให้ผู้ป่วยอาจได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น depression หรือ chronic withdrawal schizophrenic state ชนิดยาและขนาดยาที่ใช้เพื่อการรักษาผลข้างเคียงทางด้านอาการ dystonia akathisia และ parkinsonism แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 4 (Ahern et al editor 1996 : 15 – 28)

ตารางที่ 4 ยาสำหรับรักษาผลข้างเคียงที่เป็นผลจาก antidopaminergic effects ของยาจิตเวช

กลุ่มยา	ขนาดที่ใช้ (มิลลิกรัม)	หมายเหตุ
Anticholinergic Benztropine Trihexyphenidyl Biperiden	1-6 5-15 2-8	Anticholinergics มีผลดีต่ออาการ Parkinsonism และ dystonia รวมทั้ง akathisia.
Dopamine agonists Amantadine	100-400	อาจได้ผลน้อยกว่า anticholinergics บางครั้งอาจเพิ่มอาการทางจิต
Beta-blocker Propranolol	30-100	ได้ผลดีใน akathisia ถ้าเป็นกลุ่ม peripheral beta blocker (เช่น atenolol) ใช้ไม่ได้ผล
Benzodiazepines Clonazepam Lorazepam	1.5-4 2-8	ระวังการใช้ร่วมกับ clozapine เนื่องจากมีรายงานการเกิด respiratory depression เมื่อใช้ร่วมกัน
Antihistamine Diphenhydramine	25-150	นิยมใช้แบบ IM สำหรับ acute dystonia ได้ผลดีต่อ akathisia โดยเฉพาะในรายที่ต้องการผลสงบระงับ

การใช้ยา anticholinergics หรือ antiparkinsonism drug อาจก่อให้เกิดผลเสียบางอย่างได้ ประการแรกคือ ลดประสิทธิผลของยาจิตเวชโดยการเพิ่ม dopaminergic activity

และโดยการลดการดูดซึมของยาจิตเวช นอกจากนั้นอาจก่อให้เกิดกลุ่มอาการทางสมองแบบเฉียบพลัน (acute brain syndrome) หรืออาการโรคต่อหินรุนแรงมากขึ้นและทำให้อาการ tardive dyskinesia กำเริบมากขึ้น

1.5 Tardive dyskinesia (TD) เป็นกลุ่มของการเคลื่อนไหวโดยไม่ได้ตั้งใจ (involuntary movement) ที่เกิดจากการรักษาด้วยยาจิตเวชเป็นเวลานาน ความผิดปกติที่เกิดขึ้นไม่สามารถรักษาให้หายได้ ลักษณะสำคัญของ tardive dyskinesia คือ การเคลื่อนไหวสามแห่งของแก้ม-หน้า-ลิ้น (a triad of cheek-face-tongue movement) ซึ่งบางที่เรียกว่า buccolingual masticatory syndrome ผู้ป่วยมีอาการแก้มพอง ซึ่งเกิดซ้ำแล้วซ้ำอีก เคี้ยว สูดปาก เลียและดูดริมฝีปาก แลบลิ้น ขากรรไกรเคลื่อนไหวด้านข้าง อาจเกิดอาการกระพริบตา หน้าตาบูดบึ้ง ขมวดคิ้ว เปลือกตากระตุก นอกจากการเคลื่อนไหวบริเวณหน้าผู้ป่วยอาจมีอาการกระตุกไม่เป็นจังหวะค่อนข้างเร็วและคาดคะเนไม่ได้ เกิดขณะพักหรือขณะที่ตั้งใจจะเคลื่อนไหว (choreiform movements) การเคลื่อนไหวของลำตัวแบบเอียงไปมาและการชักไหล่

กลไกของการเกิดอาการกลุ่มนี้เชื่อว่า เนื่องจาก hypersensitivity หรือ supersensitivity ของ dopamine receptors ใน nigrostriatal system ซึ่งเป็นผลมาจากการที่มี dopaminergic blockade เป็นระยะเวลานาน dopamine จำนวนเล็กน้อยที่เล็ดลอดได้จากการยับยั้งดังกล่าว จะกระตุ้น hypersensitivity receptors ทำให้เกิด TD ขึ้นได้ภายหลังจากการใช้ยาจิตเวชเป็นเวลาหลายเดือนหรือปี นอกจากนั้น cholinergic activity ในสมองที่ลดลงอาจเกี่ยวข้องกับการเกิด TD การใช้ anticholinergic drug เช่น trihexyphenidyl benztropine และ procyclidine ในการรักษา EPS กลับทำให้อาการของ TD หดลง

อย่างไรก็ตาม อาการอาจหายไปได้เมื่อหยุดใช้ยาจิตเวชตั้งแต่เริ่มมีอาการปรากฏเป็นครั้งแรก อาการแสดงเริ่มแรกที่พบบ่อยของ TD คือ การเคลื่อนไหวเป็นจังหวะคล้ายตัวหนอน (rhythmic vermiform movement) ของพื้นล่างของปากและลิ้น การที่ผู้ป่วยไม่สามารถแลบลิ้นออกมาเกินสองสามวินาทีเป็นเครื่องบ่งชี้ของอาการเริ่มแรกด้วย

การรักษากลุ่มอาการ TD ควรทำดังนี้ ประการแรก ลดหรือหยุดการใช้ยาจิตเวช โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อ desensitizing dopamine receptors ประการที่สองเลือกใช้ anticholinergic drug ทั้งหมด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง antiparkinsonism drug และ tricyclic antidepressants ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นในช่วงสองสามสัปดาห์ ถ้าไม่ดีอาจลองใช้ benzodiazepine (diazepam ขนาดสูงถึง 40 มิลลิกรัม/วัน)

การป้องกันไม่ให้เกิด TD อาจทำได้ด้วยการใช้ยาจิตเวชอย่างระมัดระวังและควรติดตามดูอาการที่อาจเกิดขึ้นได้ในระยะแรกอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการ TD อาจหายเป็นปกติได้ถ้าหยุดใช้ยาจิตเวช ในรายที่มีอาการรุนแรงและชัดเจนมักไม่ค่อยหาย

1.6 Neuroleptic malignant syndrome (NMS) เป็นฤทธิ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง และอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตจากการใช้ยาจิตเวช กลุ่มอาการนี้มีลักษณะเฉพาะคือ ความสับสนหรือความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลงไป (altered consciousness) การเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ (muscle rigidity) อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น (hyperthermia) และความไม่มั่นคงทางระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic instability) แม้ว่าพยากรณ์การเกิดของ NMS จะยังไม่ทราบชัด ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ เมื่อเกิดมีอุณหภูมิสูงขึ้น ความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลงและมีอาการแสดงทางระบบประสาท ควรรีบหยุดยาทันที และอาจต้องรับไว้ในโรงพยาบาลและให้การช่วยเหลือแบบประคับประคองโดยด่วน

1.7 Galactorrhea น้ำนมไหลเกิดจากการปิดกั้น dopamine ใน tuberoinfundibular system จึงเพิ่มการหลั่งของ prolactin อาการเต้านมโตในผู้ชาย (gynecomastia) ประจำเดือนหยุด ความผิดปกติในความรู้สึกทางเพศสามารถเกิดขึ้นได้และเป็นผลจากการหลั่งของ prolactin ความผิดปกติในการหลั่งน้ำกามอาจพบได้ โดยเฉพาะ thioridazine มักทำให้การหลั่งน้ำกามช้ากว่าปกติ บางรายมีการเปลี่ยนแปลงในความรู้สึกทางเพศ รับประทานอาหารจุก น้ำหนักเพิ่มขึ้น น้ำในร่างกายนั่ง การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เป็นผลมาจาก autonomic หรือ hypothalamic effects

2. Antihistamine Effects phenothiazines ทำให้เกิดอาการง่วงนอน ซึ่งเป็นผลมาจาก antihistaminine effects ผลข้างเคียงดังกล่าวใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยโรคจิตที่นอนไม่หลับถ้าให้ยาตอนก่อนนอน อย่างไรก็ตามระมัดระวังในผู้ป่วยที่ขับรถหรือทำงานกับเครื่องจักรหรือโรงงานอุตสาหกรรม

3. Anti-Alpha-Adrenergic Effects คุณสมบัติในการยับยั้งระบบแอดดรีเนอจิก (adrenergic blocking properties) ของยาจิตเวชทำให้เกิด orthostatic hypotension ยาจิตเวชที่มีฤทธิ์ต่ำ เช่น chlorpromazine และ thioridazine เป็น adrenergic blockers ที่รุนแรง ผู้ป่วยที่รับประทานยาเหล่านี้ควรได้รับคำแนะนำให้ลุกขึ้นช้าๆ จากท่านอนหรือนั่ง เพื่อป้องกันการหน้ามืดเป็นลม (syncopal episode)

Cardiac arrhythmias เกิดได้บางครั้ง การเปลี่ยนแปลงใน ECG ที่พบบ่อยเป็นแบบ prolongation of QT interval และ T wave blurring อาการ arrhythmias อาจเกี่ยวข้องกับการตายแบบฉับพลันในผู้ป่วยบางรายที่ใช้ยาจิตเวช โดยเฉพาะอย่างยิ่ง thioridazine และรองลงมาคือ

chlorpromazine ผลที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งของ alpha adrenergic blockade คือ การยับยั้งการหลั่งของน้ำกาม (inhibition of ejaculation)

4. Anticholinergic Effects ยาจิตเวชยับยั้ง muscarinic receptors ในกล้ามเนื้อเรียบและต่อมต่างๆ ทำให้เกิด anticholinergic effects ซึ่งได้แก่ ตาพร่า ปากแห้ง ปัสสาวะคั่ง ท้องผูก และบางครั้งลำไส้ไม่ทำงาน (paralytic ileus) ผลข้างเคียงดังกล่าวสามารถรักษาได้ด้วย bethanecol 25 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่อาจเกิดอาการของโรคต่อหินอย่างเฉียบพลันจากการถูกกระตุ้นด้วยยาจิตเวช อาจจำเป็นต้องปรึกษาจักษุแพทย์

5. ผลอื่นๆ (Miscellaneous Effects) ที่พบได้อาจมีหลายอย่าง

#### 5.1 อาการดีซ่าน (jaundice)

มักเป็นแบบ cholestatic jaundice ที่เกิดจากการแพ้ มีอาการไม่รุนแรงและเมื่อหยุดยาก็หายไปเอง อาการดีซ่านมักเกิดขึ้นในสัปดาห์ที่ 2-8 หลังจากเริ่มการรักษา มักจะมี total bilirubin alkaline phosphatase cholesterol และ eosinophils สูงมาก เมื่อเกิดอาการดีซ่านควรหยุดยา และให้กลูโคสทางหลอดเลือด ถ้ายังมีข้อบ่งชี้ควรให้วิตามิน อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตและโปรตีนสูงแต่ไขมันต่ำ

#### 5.2 ภาวะ Agranulocytosis

เป็นภาวะผิดปกติที่เกิดขึ้นได้น้อยมาก แต่ถ้าเกิดขึ้นแล้วอาจอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ เชื่อว่าเป็นปรากฏการณ์ที่เกี่ยวกับการแพ้ และไม่เกี่ยวข้องกับขนาดยาที่ใช้ อาจถือได้ว่าเป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงที่สุด โดยทั่วไปจะเกิดภายใน 4-10 สัปดาห์แรกของการใช้ยา phenothiazine การเริ่มต้นเป็นแบบทันทีทันใดและผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บคออย่างเฉียบพลัน มีแผลในปากและมีไข้ เมื่อเกิดขึ้นแล้วอัตราการตายมักสูงประมาณร้อยละ 30 หรือมากกว่า ต้องงดการใช้ยา phenothiazine ทันทีและรีบปรึกษาแพทย์ทางอายุรกรรมเรื่องการติดเชื้อ ในรายที่สงสัยต้องรีบตรวจจำนวนเม็ดโลหิตขาว

อัตราการเกิด agranulocytosis ต่ำมากประมาณ 1 ต่อ 500,000 ราย อาจพบได้จากการใช้ยาพวก chlorpromazine prochlorperazine และ thioridazine แม้ว่าจะเกิดกับ phenothiazines ตัวใดตัวหนึ่งก็ได้ agranulocytosis ที่เกิดจากการใช้ phenothiazine มักพบในผู้ป่วยหญิงสูงอายุ

Phenothiazines มักทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงจากเดิมร้อยละ 40 ถึง 80 แต่เกิดเพียงชั่วคราว การลดลงดังกล่าวเป็นปรากฏการณ์ทางโลหิตวิทยาที่แตกต่างจาก agranulocytosis ถือว่าเป็นเรื่องไม่รุนแรง ไม่ต้องการรักษาหรือแม้แต่การหยุดยา

#### 5.3 ปฏิกิริยาทางผิวหนัง (skin reaction)

อาจพบได้ในผู้ป่วยบางราย เกิดภายใน 1-5 สัปดาห์หลังจากเริ่มใช้ยา อาจเป็นแบบ ลมพิษ ผื่นนูนแบน บวม หรือ จุดแดงๆ เมื่อหยุดยาอาการทางผิวหนังจะหายไป เชื่อว่าเกิดจากการตอบสนองที่ไวผิดปกติ (hypersensitivity response)

#### 5.4 ความไวต่อแสง (photosensitivity)

เกิดเฉพาะบริเวณที่ถูกแสงแดดเมื่อใช้ chlorpromazine และ phenothiazine ตัวอื่นๆ บางตัว บริเวณที่เป็นจะแดงและคัน แต่บางครั้งอาจบวมและมีตุ่มพองเกิดขึ้น ใช้ sun block lotion และ antihistamine ก็เพียงพอในการรักษา

#### 5.5 การเกิดสีคล้ำตามผิวหนังที่ผิดปกติ (Abnormal skin pigmentation)

ผิวหนังบริเวณที่ถูกกับแสงแดดจะมีสีเทา-น้ำเงิน (grey-blue discoloration) เมื่อใช้ยา จิตเวช ในขนาดสูงและเป็นเวลานาน การใช้ D-penicillamine ขนาด 0.3 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 6 วันช่วยลดความผิดปกติดังกล่าว

#### 5.6 การมีสารสีจับนัยน์ตา (Ocular pigmentation)

มีสองแบบ คือ corneal และ lentical pigmentation เกิดจากการใช้ low-potency phenothiazine เช่น chlorpromazine และ thioxanthenes ในขนาดที่สูงเป็นระยะเวลานาน ตรวจพบได้ด้วย slit lamp แต่มักไม่กระทบกระเทือนต่อสายตา และค่อยๆ หายได้ภายในเวลาหลาย เดือนหลังจากหยุดยา

แบบที่สองเป็นอาการแทรกซ้อนทางจักษุวิทยาที่ร้ายแรงที่สุดคือ irreversible degeneration pigment retinopathy ซึ่งเกิดจากการใช้ thioridazine ในขนาดเกินกว่า 800 มิลลิกรัมต่อวัน ดังนั้นในการรักษาผู้ป่วยจึงไม่ควรใช้ thioridazine ด้วยขนาดที่สูงกว่านี้

#### 5.7 การชัก (Seizures)

ยาจิตเวชบางตัวทำให้ seizure threshold ลดลงแนวโน้มที่จะเกิดอาการชักจึงมีมากขึ้น มีรายงานว่า thioridazine เกือบจะไม่มีผลต่อ seizure threshold เลย chlorpromazine มี epileptogenic effect สูงที่สุด

#### 5.8 การเป็นลมเนื่องจากความร้อน (Heat stroke)

ยาจิตเวช อาจกระทบกระเทือนศูนย์ควบคุมอุณหภูมิของ hypothalamus โดย anti-dopaminergic effect และยับยั้งการหลั่งของเหงื่อโดย anticholinergic effect จึงทำให้ผู้ป่วย เกิดเป็นลมเนื่องจากความร้อนได้ง่าย ฉะนั้นผู้ป่วยที่อยู่ในอากาศที่ร้อน และออกกำลังกายนอก บ้านจึงควรระมัดระวัง

#### 5.9 การตั้งครรภ์และกายรูปวิปริต (Pregnancy and Dysmorphogenesis)

ไม่ควรใช้ยาจิตเวชในสตรีที่มีครรภ์ ยกเว้นเมื่อมีความจำเป็นจริงๆ สำหรับชีวิตหรือ  
สวัสดีภาพของผู้ป่วย

### Clozapine ( สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 2544)

Clozapine ได้ถูกสังเคราะห์ในปี คศ.1959 ซึ่งใกล้เคียงกับ haloperidol ที่ได้ถูก  
สังเคราะห์ในปี คศ. 1960 โดยมีการศึกษาทดลองทางคลินิกในประเทศเยอรมันจำนวน 4  
การศึกษา ในปี คศ. 1970 มีการนำ clozapine มาใช้รักษาโรคจิตเวชเพื่อลดผลข้างเคียงด้าน EPS  
และในปี คศ. 1974 มีผู้เสียชีวิตด้วย 8 ราย จาก 17 รายที่เกิด agranulocytosis ในผู้ป่วยที่ใช้ยา  
clozapine ทั้งหมด 35000 รายในประเทศฟินแลนด์ ยาจึงได้ถูกถอนทะเบียนออกจากตลาดยา  
ต่อมาจิตแพทย์ชาวเยอรมันได้มีการเรียกร้องให้มีการนำ clozapine มาใช้รักษาโรคจิตเวชอีกครั้ง  
เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่เคยใช้ clozapine ได้ผลดี มีอาการทางจิตกำเริบ ในปี คศ.1998 clozapine  
ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อใช้รักษาโรคจิตเภท  
เรื้อรัง (Hippius1999 :22-23)

#### ข้อบ่งใช้

ใช้เฉพาะในผู้ป่วยโรคจิต ที่ไม่ตอบสนองต่อยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิม (treatment-resistant  
schizophrenic patient) หรือไม่สามารถทนอาการข้างเคียงของยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิม

ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิม หมายความว่าผู้ป่วยที่อาการไม่ดีขึ้นหลังจาก  
ใช้ยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิมมาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิด ชนิดละ 1 เดือน

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิมหมายความว่าผู้ป่วยที่  
ไม่สามารถใช้ยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิมรักษาจนได้ผลทางคลินิกที่เพียงพอ เนื่องจากมีอาการข้างเคียง  
ทางระบบประสาทที่รุนแรงและไม่สามารถรักษาได้

#### กลไกการออกฤทธิ์

Clozapine เป็นสารเคมีประเภท dibenzodiazepine ออกฤทธิ์ปิดกั้นทั้ง dopamine และ  
serotonin receptor ในโมเลกุลเดียวกัน โดยออกฤทธิ์ปิดกั้น serotonin receptor มากกว่า do-  
pamine receptor ซึ่งเป็นคุณสมบัติของยาจิตเวชกลุ่มใหม่คือเป็น serotonin – dopamine an-  
tagonists (SDAs) โดยที่การออกฤทธิ์ปิดกั้น dopamine receptor ของ clozapine จะจับกับ  
dopamine receptor subtype D<sub>4</sub> มากกว่า D<sub>1</sub> D<sub>2</sub> D<sub>3</sub> และ D<sub>5</sub> และเกิดที่สมองส่วน mesolim-  
bic มากกว่าส่วน nigrostriatum จึงมีผลเกิด EPS น้อยมาก ไม่ออกฤทธิ์ที่สมองส่วน tuberoin-  
fundibular จึงไม่มีผลต่อระดับ prolactin ในเลือดเหมือนยาจิตเวชกลุ่มดั้งเดิม

### ขนาดและวิธีการให้ยา

ต้องปรับขนาดยาในแต่ละคนโดยเริ่มใช้ขนาดต่ำสุดที่ให้ผลในการรักษาคือ เริ่มด้วย 12.5 มิลลิกรัม วันละ 1 หรือ 2 ครั้งในวันแรก ตามด้วยขนาด 25 มิลลิกรัมในวันที่สอง ถ้าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีสามารถเพิ่มขนาดยาขึ้นอย่างช้าๆ วันละ 25 มิลลิกรัม เพื่อให้ได้ผลในการรักษาเต็มที่ ผู้ป่วยบางรายอาจต้องให้ยาในขนาดที่สูงกว่าปกติโดยให้เพิ่มขนาดยาได้ ( ครั้งละไม่เกิน 100 มิลลิกรัม ) จนถึงขนาดสูงสุดไม่เกิน 900 มิลลิกรัมต่อวัน การเพิ่มขนาดยาเกิน 450 มิลลิกรัมต่อวัน มีโอกาสจะเพิ่มอาการข้างเคียงได้มาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือเป็นลมชักเนื่องจากยามีผลลด seizure threshold เช่นเดียวกับยาจิตเวชตัวอื่นๆ หลังจากได้ผลในการรักษาสูงสุดแล้วผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถควบคุมอาการได้โดยใช้ขนาดยาที่ต่ำลง ดังนั้นควรจะทำค่อยๆ ลดขนาดยาลง ควรทำการรักษาผู้ป่วยติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน ถ้าขนาดยาในแต่ละวันไม่เกิน 200 มิลลิกรัม สามารถให้ยารวันละครั้งได้ในตอนเย็น การหยุดยา ควรค่อยๆ ลดขนาดยาลงภายใน 1-2 สัปดาห์

การเริ่มให้ยาใหม่อีกครั้ง (Re-starting therapy) ในผู้ป่วยที่หยุดยาค้างที่สุดทำไปแล้ว 2 วัน การเริ่มให้ยาใหม่ต้องเริ่มจาก 12.5 มิลลิกรัม ให้วันละ 1 หรือ 2 ครั้งในวันแรก ถ้าผู้ป่วยทนยาได้ดี สามารถเพิ่มขนาดยาจนถึงขนาดที่ให้ผลในการรักษาได้เร็วกว่าการให้ยาครั้งแรก

การเปลี่ยนจากยาจิตเวชตัวอื่นเป็น Clozapine ถ้าต้องการเริ่มให้ยา ในผู้ป่วยที่ใช้ยาจิตเวชตัวอื่นอยู่ ต้องให้ผู้ป่วยหยุดยานานก่อน โดยค่อยๆ ลดขนาดยาลงจนหมดภายใน 1 สัปดาห์ หลังจากหยุดใช้ยาจิตเวชตัวอื่นไปแล้ว 24 ชั่วโมง จึงสามารถใช้ clozapine ได้โดยเริ่มจาก 12.5 มิลลิกรัม

### ข้อห้ามใช้

- มีประวัติแพ้ clozapine มาก่อน
- มีประวัติของ toxic หรือ idiosyncratic granulocytopenia / agranulocytosis ( ยกเว้น granulocytopenia / agranulocytosis จากเคมีบำบัดที่ได้รับก่อนหน้านี้ )
- การทำงานของไขกระดูกบกพร่อง
- มีประวัติเป็นโรคลมชักที่ควบคุมไม่ได้
- Alcoholic psychosis หรือ toxic psychosis จากสาเหตุอื่นๆ
- ภาวะโคมา
- ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลวและ/หรือ ภาวะระบบประสาทส่วนกลางถูกกดจากสาเหตุต่างๆ
- ภาวะไตหรือหัวใจทำงานผิดปกติอย่างรุนแรง (เช่น กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ)

- โรคตับที่เป็นอยู่ ซึ่งมีอาการคลื่นไส้ เบื่ออาหารหรือดีซ่าน โรคตับที่กำเริบ ภาวะตับล้มเหลว

### มาตรการป้องกันพิเศษ

เนื่องจาก clozapine อาจทำให้เกิด agranulocytosis ได้ ดังนั้นต้องมีการปฏิบัติตาม มาตรการป้องกันการเกิด agranulocytosis อย่างเคร่งครัด

ห้ามใช้ยาที่มีผลในการกดไขกระดูกร่วมกับการใช้ยา Clozapine และควรหลีกเลี่ยงการใช้ ยาจิตเวชแบบชนิดฉีดซึ่งอยู่ในร่างกายเป็นเวลานานด้วย เนื่องจากยาเหล่านี้มีแนวโน้มการกดไข กระดูกเช่นกัน รวมทั้งไม่สามารถกำจัดยาออกจากร่างกายได้ทันทีในเวลาที่ต้องการ

ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดความผิดปกติของไขกระดูกเริ่มแรก อาจให้การรักษาได้ถ้า ประโยชน์ที่ได้รับมากกว่าความเสี่ยงที่เกิดขึ้น ควรมีการตรวจสอบอย่างระมัดระวังโดยแพทย์ทาง โลหิตวิทยา ก่อนเริ่มการใช้ยา clozapine

ระดับเม็ดเลือดขาวและการติดตาม absolute neutrophil count (ANC) ก่อนเริ่มใช้ยา clozapine ต้องตรวจนับระดับเม็ดเลือดขาวและ differential blood count ของผู้ป่วยภายใน 10 วันก่อนการรักษาด้วย clozapine เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยมีระดับเม็ดเลือดขาว และ ANC ปกติ (ระดับเม็ดเลือดขาว  $\geq 3500$  ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และ ANC  $\geq 2000$  ต่อ ลูกบาศก์มิลลิเมตร) ก่อนได้รับยา หลังจากผู้ป่วยเริ่มใช้ยาแล้วต้องตรวจวัดระดับเม็ดเลือดขาวและถ้าเป็นไปได้วัด ระดับ ANC ด้วย โดยตรวจวัดทุกสัปดาห์ สำหรับ 18 สัปดาห์แรกของการรักษา และต่อไปต้อง ตรวจอย่างน้อยเดือนละครั้ง ผู้ป่วยต้องรายงานให้แพทย์ผู้ทำการรักษาทราบทันทีถ้ามีอาการของ การติดเชื้อ มีไข้ เจ็บคอหรืออาการคล้ายไข้หวัดอื่นๆ เกิดขึ้น ต้องตรวจวัดระดับ differential blood count ทันทีถ้าเกิดมีอาการหรือการติดเชื้อขึ้น

ในกรณีระดับเม็ดเลือดขาว หรือ ANC ต่ำ ถ้าระดับเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 3000 ลูกบาศก์ มิลลิเมตร หรือระดับ ANC น้อยกว่า 1500 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรหรือระดับ ANC น้อยกว่า 1000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หลังจาก 18 สัปดาห์ของการรักษาด้วยยา clozapine ต้องหยุดใช้ยาทันที และต้องเจาะเลือดหาระดับเม็ดเลือดขาวและ differential blood counts ทุกวัน และต้องติดตามดู อาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะอาการคล้ายไข้หวัด และอาการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการ ติดเชื้อ ระหว่างหยุดใช้ยาควรมีการเจาะเลือดตรวจ จนกระทั่งค่าทางโลหิตวิทยากลับคืนสู่ระดับ ปกติ

ถ้าหยุดใช้ยาแล้ว แต่ระดับเม็ดเลือดขาวยังคงลดต่ำกว่า 2000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรและ/ หรือ neutrophil granulocytes ต่ำกว่า 1000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ



ทางโลหิตวิทยา ถ้าเป็นไปได้ควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังหน่วยโลหิตวิทยา และควรอยู่ในห้องแยกพิเศษ เพื่อป้องกันการติดเชื้อและให้ฉีด GM-CSP ( granulocyte macrophage colony stimulating factor ) หรือ G-CSF ( granulocyte colony stimulating factor ) เพื่อกระตุ้นการสร้าง neutrophil แนะนำให้หยุดใช้ colony stimulating factor เมื่อระดับ neutrophil กลับขึ้นมาสูงกว่า 1000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

การใช้ยาในเด็ก ยังไม่มีข้อมูลเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยาในเด็ก

การใช้ยาในผู้สูงอายุ แนะนำให้เริ่มใช้ยาดังด้วยขนาดต่ำ (12.5 มิลลิกรัม) ครั้งเดียวในวันแรกและให้เพิ่มยาได้ไม่เกิน 25 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้สูงอายุอาจได้รับผล anticholinergic effect จากยา ได้แก่ การปัสสาวะไม่ออกและท้องผูก

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร ไม่มีข้อมูลที่เพียงพอเกี่ยวกับความปลอดภัยของ clozapine ในสตรีมีครรภ์ ควรใช้เฉพาะกรณีเมื่อประโยชน์ที่ได้รับมากกว่าอันตรายที่จะเกิดขึ้น

clozapine ถูกขับออกทางน้ำนมได้ ดังนั้นมารดาที่ใช้ยาไม่ควรให้นม

### ปฏิกริยาระหว่างยา

#### 1. ปฏิกริยาระหว่างยาที่เกี่ยวข้องกับเภสัชพลศาสตร์

ไม่ควรใช้ยาที่มีผลกดไขกระดูกร่วมกับ clozapine ยาอาจเสริมฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางของแอลกอฮอล์ MAO-Inhibitors และยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางอื่นๆ เช่น ยาแก้ปวดชนิดเสพติด ยาด้านฮีสตามีน และยาในกลุ่ม benzodiazepine

ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ clozapine และกำลังได้รับยาในกลุ่ม benzodiazepine หรือยาในกลุ่มรักษาโรคจิตอื่นๆ เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว และในบางกรณีอาจรุนแรงจนเกิด cardiac และ/หรือ respiratory arrest ได้แต่พบน้อยมาก

ควรระวังการใช้ clozapine ร่วมกับยาที่มี anticholinergic effect hypotensive effect หรือยาที่กดการหายใจ เนื่องจาก clozapine จะไปเสริมฤทธิ์ต่าง ๆ เหล่านี้ได้

การให้ clozapine ร่วมกับ lithium และยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด neuroleptic malignant syndorome ( NMS )

clozapine อาจลดความดันโลหิตที่เกิดจากฤทธิ์ของ norepinephrine หรือ  $\alpha$  adrenergic agents อื่นๆ รวมทั้งต้านฤทธิ์ในการเพิ่มความดันโลหิตของ epinephrine อีกด้วย เนื่องจากยามีฤทธิ์ anti  $\alpha$  adrenergic effect

## 2. ปฏิกริยาระหว่างยาที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์

clozapine เป็นสารตั้งต้นสำหรับ CYP450 isoenzymes หลายชนิด โดยเฉพาะ 1A2 และ 3A4 ควรมีความระมัดระวังในการให้ยานี้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับยายับยั้งหรือกระตุ้นเอนไซม์เหล่านี้ การได้รับยานี้ร่วมกับยาที่ทราบแน่ชัดว่ากระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ 3A4 และมีรายงานว่าเกิดปฏิกริยาระหว่างยากับยา clozapine ด้วยได้แก่ carbamazepine phenytoin และ rifampicin

ยาที่ทราบแน่ชัดว่ากระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ 1A2 ได้แก่ omeprazole และ nicotine ในรายที่หยุดการใช้ nicotine ทันที อาจทำให้ความเข้มข้นของ clozapine ในพลาสมาเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่มากขึ้น ยังไม่มีรายงานการเกิดปฏิกริยาระหว่างยานี้กับ omeprazole

การได้รับยานี้ร่วมกับยาที่ทราบแน่ชัดว่ายับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 isoenzymes ได้แก่ cimetidine erythromycin (3A4) และ fluvoxamine (1A2) อาจทำให้ระดับ clozapine ในพลาสมาเพิ่มขึ้น

ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง ได้แก่azole antimycotics และ protease inhibitors สามารถทำให้ความเข้มข้นของ clozapine ในพลาสมาเพิ่มขึ้นได้ด้วย อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่พบรายงานการเกิดปฏิกริยาระหว่างยา

ความเข้มข้นของ clozapine ในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับ caffeine (1A2) ร่วมด้วย และพบว่าจะลดลงเกือบ 50% หลังจาก 5 วันที่ไม่ได้รับ caffeine

มีรายงานพบว่า ความเข้มข้นของ clozapine ในพลาสมาของผู้ป่วยจะสูงขึ้น เมื่อได้รับยานี้ร่วมกับยาในกลุ่ม selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) ได้แก่ paroxetine และ fluoxetine

### อาการข้างเคียง

#### ระบบเลือด

อาจทำให้เกิด granulocytopenia และ agranulocytosis ทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ ส่วนใหญ่ (ประมาณ 85%) จะเกิด agranulocytosis ภายใน 18 สัปดาห์แรกของการใช้ยา และถ้าผู้ป่วยเกิดมี agranulocytosis ขึ้นต้องหยุดยานี้ทันที

#### ระบบประสาทส่วนกลาง

ที่พบบ่อยมากที่สุด คือ อ่อนเพลีย ง่วงซึม อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ EEG มีผลลด seizures threshold ได้ มักจะเกิดขึ้นเมื่อมีการเพิ่มขนาดอย่างรวดเร็วและพบในผู้ป่วยที่มี

แนวโน้มของการชักได้ง่าย ถ้าการชักเกิดขึ้นต้องลดขนาดยาลง และถ้าจำเป็นควรใช้ยากันชักควบคู่ไปด้วย แต่ควรหลีกเลี่ยงยากันชัก carbamazepine เพราะมีผลกดไขกระดูก

ผู้ป่วยที่เกิด tardive dyskinesia จากยาจิตเวช อื่นๆ จะมีอาการดีขึ้นเมื่อได้รับ clozapine

### ระบบประสาทอัตโนมัติ

ทำให้เกิดปากแห้ง ตาพร่า เหงื่อออกมาก และการควบคุมอุณหภูมิผิดปกติ อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือ มีน้ำลายมากกว่าปกติ

### ระบบหัวใจและหลอดเลือด

clozapine ทำให้หัวใจเต้นเร็ว และความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า และถ้ามีการวินิจฉัยยืนยันพบ myocarditis ให้หยุดยาทันที

Cohen และคณะ (2001 :167-171) วิเคราะห์ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยที่ใช้ยาจิตเวชเดี่ยวๆ ในขนาดมาตรฐาน มี 21 รายที่ใช้ clozapine 18 รายที่ใช้ยา Haloperidol 17 รายที่ใช้ Olanzapine เปรียบเทียบกับผู้มีสุขภาพดี จำนวน 53 ราย พบว่าผู้ป่วยจิตเภทที่ใช้ Clozapine มีอัตราการเต้นของหัวใจสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ช่วง QT ที่ยาวขึ้นพบในผู้ป่วยที่ใช้ยาจิตเวชมากกว่ากลุ่มควบคุม สรุปได้ว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาจิตเวช โดยเฉพาะ clozapine มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นหัวใจ จึงควรมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

### ระบบหายใจ

ในบางครั้งอาจพบการกดการหายใจ หรือหยุดหายใจอย่างเดียว หรือพบการเกิดระบบโลหิตล้มเหลวร่วมด้วย

### ระบบทางเดินอาหาร

พบอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก

การได้รับยาเกินขนาด ทำการล้างท้องและ/หรือตามด้วยการใช้ activated charcoal ภายใน 6 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาเข้าไป (การทำ peritoneal dialysis และ haemodialysis อาจไม่ได้ผล)

clozapine ไม่ทำให้เกิด acute dystonia parkinsonian-like side effects akathisia gynaecomastia amenorrhoea galactorrhoea และ impotence

อาการข้างเคียงที่รุนแรง คือ agranulocytosis ดังนั้นการใช้ยา ควรจะจำกัดอยู่แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถให้ความร่วมมือในการเจาะเลือดได้ตลอดเวลาที่ใช้ยา

## เภสัชจลนศาสตร์

clozapine ถูกดูดซึมได้ 90-95% จากทางเดินอาหาร อัตราเร็วและปริมาณการดูดซึมไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยอาหารหลังจากถูกดูดซึมแล้ว clozapine จะถูกทำลายที่ตับเป็นครั้งแรก (first-pass metabolism) พอสมควรทำให้ปริมาณยา clozapine ที่เข้าสู่ systemic circulation (absolute bioavailability) มีเพียง 50-60% ในภาวะ steady-state เมื่อให้ยารวันละ 2 ครั้ง จะให้ระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดที่ 2.1 ชั่วโมง (ช่วง 0.4-4.2 ชั่วโมง) ปริมาตรการกระจายตัว 1.6 ลิตรต่อกิโลกรัม clozapine จับกับ plasma protein 95% การกำจัดยาเป็น biphasic มีค่า mean terminal half-life 12 ชั่วโมง (ช่วง 6-12 ชั่วโมง) ภายหลังจากการให้ยาขนาด 75 มิลลิกรัมครั้งเดียว พบว่าค่า mean terminal half-life มีค่า 7.9 ชั่วโมง และค่านี้จะเพิ่มเป็น 14.2 ชั่วโมง เมื่อระดับยาคงที่จากการให้ยาในขนาดวันละ 75 มิลลิกรัม ติดต่อกันอย่างน้อย 7 วัน การเพิ่มขนาดยาจาก 37.5 มิลลิกรัม เป็น 75 มิลลิกรัม และ 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จะเพิ่มพื้นที่ใต้เส้นโค้งของเส้นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในพลาสมาและเวลา (AUC) รวมทั้งระดับยาสูงสุดในเลือดและระดับยาต่ำสุดในเลือด ในลักษณะที่สัมพันธ์โดยตรงกับขนาดยา

clozapine ถูกเมตาบอลิซึมเกือบหมดก่อนที่จะขับออก active metabolite มีเพียงตัวเดียวคือ desmethyl metabolite ซึ่งมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาเหมือน clozapine แต่จะมีฤทธิ์อ่อนกว่าและระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นกว่า clozapine พบปริมาณ clozapine ที่ขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระในรูปเดิมน้อยมาก ประมาณ 50% ของยาที่ให้ถูกขับออกทางปัสสาวะและ 30% ทางอุจจาระในรูปของเมตาบอลิท์

Lane และคณะ (1999 :36-40) ทำการศึกษาผลของเพศ น้ำหนักตัว และอายุต่อระดับยาในเลือดของ clozapine และ clozapine-N-Oxide โดยศึกษาในผู้ป่วยชาวจีนที่เป็นโรคจิตเภทจำนวน 162 คน มีขนาดการใช้ยาระหว่าง 100-900 มิลลิกรัมต่อวัน ค่าเฉลี่ยขนาดยา  $379.5 \pm 142.2$  มิลลิกรัมต่อวัน ผลพบว่าแต่ละ 1 มิลลิกรัม ที่เพิ่มขึ้นของขนาดยา มีผลเพิ่มระดับ clozapine ในเลือด 0.31% norclozapine 0.27% และ clozapine-N-oxide 0.16% ในผู้ป่วยหญิงระดับ clozapine สูงกว่าเพศชาย 34.9% norclozapine 0.27% เพศไม่มีผลต่อระดับ clozapine-N-Oxide ทุก 1 ปี ของอายุที่เพิ่มขึ้นมีผลเพิ่มระดับ clozapine 1.1% norclozapine 1.0% และ clozapine-N-Oxide 1.0% น้ำหนักตัวไม่มีผลต่อระดับยาในเลือด สรุปได้ว่าเพศมีผลต่อระดับยาในเลือด โดยเพศหญิงมีระดับยาสูงกว่าเพศชายประมาณ 1 ใน 3 ซึ่งพบใน clozapine และ norclozapine แต่

ไม่มีผลต่อ N-Oxide metabolite ทุก 1 ปี ของอายุที่เพิ่มขึ้นมีผลเพิ่ม clozapine และ metabolite ประมาณ 1% นอกจากนี้ทุก 1 มิลลิกรัมของขนาดยาที่เพิ่มขึ้น มีผลเพิ่มความเข้มข้นของ clozapine และ norclozapine ประมาณ 0.3%

## การใช้ยา clozapine ทางคลินิก

Kane et al (1988: 788-796) ศึกษาแบบไปข้างหน้าถึงการให้ clozapine ในผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรังจำนวน 268 ราย เปรียบเทียบกับ chlorpromazine โดยเป็นการศึกษาแบบ randomized double blind การให้ยา clozapine ขนาดสูงสุดได้ถึง 900 มิลลิกรัมต่อวัน ยา chlorpromazine ขนาดสูงสุด 1800 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์วัดประสิทธิผลโดยใช้ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) และ Clinical Global Impression (CGI) พบว่า 30% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ clozapine ได้ผลตอบสนองดี ขณะที่ 4% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ chlorpromazine ที่ได้ผลตอบสนองดี ไม่พบการเกิด agranulocytosis ในการศึกษา

## มหาวิทยาลัยศิลปากร ส่วนเภสัชศาสตร์

Lindstrom (1988:524-529) ศึกษาแบบย้อนหลังถึงผลการใช้ยา clozapine ระยะยาวในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับไว้ในโรงพยาบาล จำนวน 96 ราย ของศูนย์วิจัยจิตเวช มหาวิทยาลัย Uppsala ประเทศสวีเดน ในช่วง ค.ศ. 1974-1986 โดยผู้ป่วยทุกรายเคยได้รับการรักษาด้วยยาจิตเวชอื่นแล้ว ไม่ได้ผลหรือเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยรักษาตัวก่อนจะเริ่มใช้ยา clozapine คือ 8 ปี 9 เดือน และระยะเวลาเฉลี่ยการใช้ยา clozapine 3 ปี 11 เดือน พบว่า 36% ของผู้ป่วยหยุดใช้ clozapine เนื่องจากใช้ยาแล้วไม่ได้ผล อาการไม่ดีขึ้น และยาได้ถูกถอนทะเบียนจากตลาดในปี 1975 มีผู้ป่วย 2 ราย เกิดภาวะ leukopenia หรือ agranulocytosis 10 รายเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำชั่วคราว 4 รายเสียชีวิตขณะใช้ยา clozapine โดยไม่มีสาเหตุเกี่ยวข้องกับยา 85% ของผู้ป่วยสามารถออกจากโรงพยาบาลเพื่อไปรักษาตัวที่บ้านได้ และ 62 รายยังคงใช้ยา clozapine ต่อไปอีก 2 ปี 18% สามารถทำงานประจำได้ 21% รับจ้างทำงานแบบ part-time 43% ของผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อประเมินด้วย Global Assessment 38% ของผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นปานกลางเปรียบเทียบกับยาจิตเวชที่ใช้อยู่เดิม ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ง่วงซึม และน้ำหนักตัวเพิ่ม มี 4 รายต้องได้รับการรักษา grandmal seizures ไม่พบ EPS ขณะที่ใช้ยา clozapine สรุปได้ว่า clozapine เป็นยาจิตเวชที่มีประสิทธิผลดีต่อผู้ป่วยจิตเภทเปรียบเทียบกับยาจิตเวชกลุ่มเก่า อย่างไรก็ตามควรประเมินความเสี่ยง ในการใช้ยาระยะยาวต่อไปด้วย

Meltzer et al (1993: 1630-1638) ศึกษาความคุ้มค่าด้านต้นทุน – ประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทเรื้อรัง โดยรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรัง 96 ราย ที่รักษาด้วยยาอื่นมาก่อนอย่างน้อย 2 ปี ก่อนจะใช้ clozapine และเมื่อเปลี่ยนมาใช้ clozapine เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี ข้อมูลต้นทุนในการรักษาผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน และค่าสูญเสียโอกาสได้จากการสัมภาษณ์และตอบแบบสอบถาม รวมทั้งข้อมูลการสูญเสียรายได้และค่าประกันสังคม ผลลัพธ์ของการรักษาได้พิจารณารวมถึงคุณภาพชีวิตและการกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล ผลการศึกษาพบว่า ต้นทุนการรักษาลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ใช้ clozapine ต่อเนื่องอย่างน้อย 2 ปี โดยลดลงในต้นทุนของการกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลและสามารถประหยัดได้ 8,702 เหรียญต่อปีต่อราย

Howwanitz et al (1999 : 41-44) ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ clozapine และ chlorpromazine ในผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรังสูงอายุ จำนวน 42 ราย มีระยะเวลาการศึกษานาน 12 สัปดาห์ ใช้การสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มใช้ยา clozapine กับกลุ่มใช้ยา chlorpromazine ประเมินประสิทธิผลโดย positive and negative symptom scale (PANSS) และ clinical global improvement (CGI) เปรียบเทียบก่อนและหลังใช้ยาและติดตามผลข้างเคียงจากยา โดยขนาดของ clozapine ที่ใช้คือ 300 มิลลิกรัมต่อวันและ chlorpromazine 600 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่ายาทั้งสองชนิดทำให้อาการของโรคเมื่อวัดโดย PANSS และ CGI ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนใช้ยาและยาทั้งสองชนิดให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน มีผู้ป่วย 1 ราย ในแต่ละกลุ่มการศึกษาเสียชีวิตเนื่องจากผลข้างเคียงจากยา ในกลุ่มที่ใช้ยา clozapine พบ tachycardia และน้ำหนักตัวเพิ่มมากกว่า ขณะที่ในกลุ่มที่ใช้ chlorpromazine พบอาการง่วงซึม มากกว่า สรุปได้ว่ายาทั้งสองชนิดมีประสิทธิผลดีในการรักษาโรคจิตเภทเรื้อรังในผู้สูงอายุและมีอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงไม่แตกต่างกัน การติดตามและเฝ้าตรวจขนาดยาทั้งสองชนิดอย่างระมัดระวังทำให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อการใช้ยาได้ดี

Ciapparelli et al (2000 : 329-334) ประเมินผลการตอบสนองของ clozapine ในผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรัง จำนวน 91 ราย ที่มีการใช้ยา clozapine ตั้งแต่ 24 เดือนขึ้นไป การประเมินอาการโดย Brief Psychiatric Rating Scale และ The Clinical Global Impressions – Severity of Illness Scale ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและทำให้ความคิดฆ่าตัวตายของผู้ป่วยลดลงด้วย ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ทั้งในการรักษาแบบเฉียบพลันและการรักษาระยะยาวในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาจิตเวชกลุ่มเก่า

Alvir et al (1993 :162-167) ศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า เป็นเวลา 1ปีครึ่ง ซึ่งเก็บข้อมูลตั้งแต่กุมภาพันธ์ 1990 – เมษายน 1991 เพื่อประเมินอุบัติการณ์การเกิด agranulocytosis และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดในผู้ป่วย 11,555 ราย ผลการศึกษาพบการเกิด agranulocytosis 73 ราย มีผลให้เสียชีวิต 2 ราย โดยการเกิด agranulocytosis ภายใน 3 เดือนแรกหลังจากใช้ยา มีจำนวน 61 ราย ค่า cumulative incidence เป็น 0.8 % (95%CI 0.61% – 0.99 % )ใน 1 ปี และ 0.91% (95%CI 0.62 % – 1.2 % ) ใน 1ปีครึ่ง ความเสี่ยงการเกิด agranulocytosis เพิ่มขึ้นตามอายุโดยมี risk ratio 1.06 (95%CI 1.05 – 1.08) และสูงกว่าในกลุ่มสตรีโดยมี risk ratio 2.23 (95%CI 1.40 – 3.54)

Hummer et al (1994 : 429-432) ทำการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าเป็นเวลา 1ปีโดยศึกษาอุบัติการณ์ของ clozapine ที่มีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจำนวนเม็ดเลือดขาวแบบชั่วคราวในผู้ป่วยจำนวน 68 รายที่ได้รับยา clozapine เป็นครั้งแรก พบว่า 22%ของผู้ป่วยเกิด neutropenia โดย 8 ราย เกิด transient neutropenia และเกิดหลังจาก 3 สัปดาห์แรกของการใช้ยา เม็ดเลือดขาวกลับสู่ปกติภายใน 1.4 สัปดาห์โดยไม่ต้องปรับขนาดยา ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดกับ เพศ ขนาดยา และระดับยาในเลือด 61.7% เกิด eosinophilia และ 40.9 % เกิด Leukocytosis

Atkin et al (1996 :483-488) ศึกษาแบบไปข้างหน้าถึงการเกิด neutropenia และ agranulocytosis ในผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine ในประเทศอังกฤษและไอร์แลนด์ รวมทั้งหาปัจจัยเสี่ยงโดยการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วย 6,316 ราย ที่ได้รับ clozapineเป็นเวลา 4 ปี และ 4 ปีครึ่ง ในประเทศอังกฤษและไอร์แลนด์ ผลการศึกษาพบว่า เวลาที่เริ่มเกิด agranulocytosis ที่เร็วที่สุดพบใน 5 สัปดาห์ และเวลาที่เริ่มเกิดช้าที่สุดพบใน 18 เดือน โดยมีช่วงเวลาที่เกิดสูงสุดภายใน 6-18 สัปดาห์แรกที่ได้รับยา หลังจาก 1 ปีแรกของการรักษาด้วยยาพบว่าการเกิด agranulocytosis ลดลงเป็น 10 เท่าคือในปีแรกมี อุบัติการณ์ 0.7% (95%CI 0.53 % –0.97 % ) และปีที่สองมี อุบัติการณ์ 0.07% (95%CI 0 % –0.25 % ) ในปีแรกมีการเกิด neutropenia 2.3% (95%CI 1.97 % –2.73 % ) ในปีที่สองมีการเกิดลดลงเป็น 0.7% (95%CI 0.41 % –1.04 % ) ไม่พบว่าเพศ อายุ เชื้อชาติ และขนาดยาสัมพันธ์กับการเกิด agranulocytosis และ neutropenia

Munro et al (1999 : 576-580) ศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด agranulocytosis ในผู้ป่วยที่ได้รับ clozapine โดยศึกษาผู้ป่วยจำนวน 12,760 ราย ในประเทศ

อังกฤษและไอร์แลนด์ ที่ได้รับ clozapine ตั้งแต่ มกราคม 1990 – เมษายน 1997 พบว่าคนเชื้อชาติเอเชียมีความเสี่ยงเป็น 2.4 เท่าของเชื้อชาติคอเคเซียน ( hazard ratio 2.39 , 95%CI 1.10 – 5.19 , P = 0.03 ) ทุก 10 ปีของอายุที่เพิ่มขึ้นขณะได้รับยา มีผลให้เกิด agranulocytosis เพิ่มขึ้น ( hazard ratio 1.53 , 95%CI 1.32 – 1.78 , P = 0.0001)

พิเชษ อุดมรัตน์ (2543 : 229 – 236) ศึกษาย้อนหลังถึงอุบัติการณ์ของ agranulocytosis และ leukopenia ในผู้ป่วยไทย 239 ราย ที่ได้รับ clozapine จากแบบบันทึกการตรวจนับเม็ดเลือดขาวในช่วง 1 มกราคม 2540 - 30 กันยายน 2541 จากโรงพยาบาลต่างๆ 8 โรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร ซึ่งเก็บรวบรวมจากบริษัท Novartis แห่งประเทศไทย ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์เกิด agranulocytosis และ leukopenia

จันทร์เพ็ญ ตั้งตระกูลและคณะ (2545 : 89-98) ศึกษาย้อนหลังจากประวัติการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ clozapine ของโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าพระยา ระหว่างปี พ.ศ. 2538 –2544 จำนวน 273 ราย พบอุบัติการณ์เกิด agranulocytosis 0.7% (2 ราย) neutropenia 2.2 % (6 ราย) leukopenia 2.6% (7 ราย) ไม่สามารถศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด agranulocytosis ได้ เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยเกิด agranulocytosis น้อย

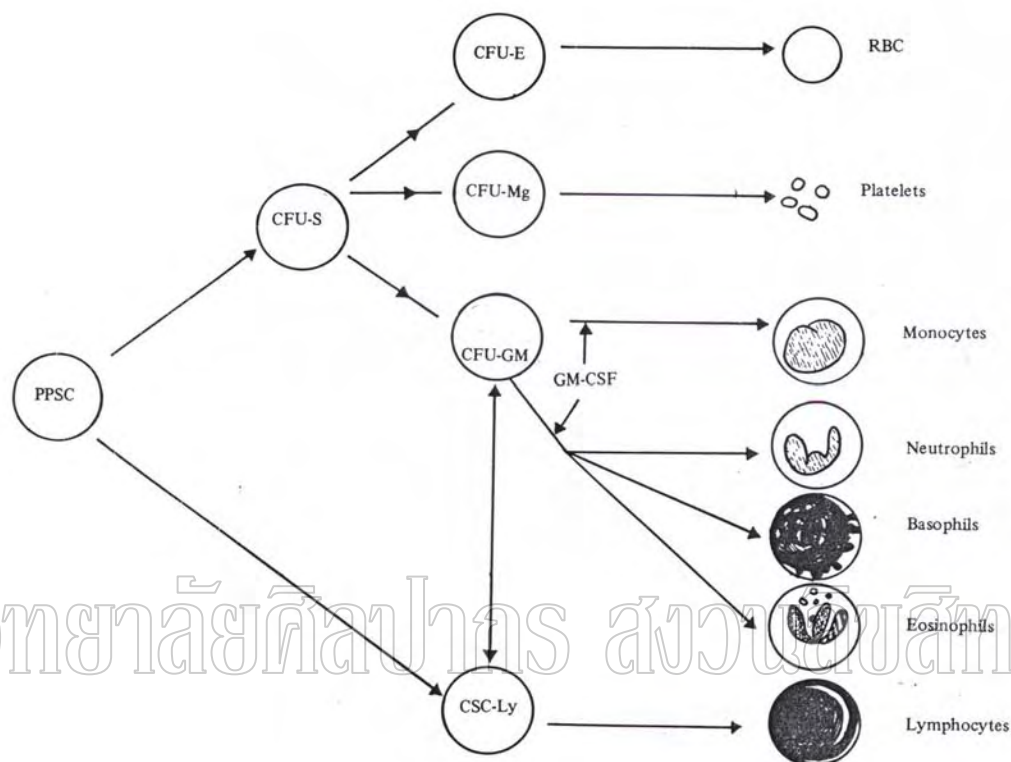
Clozapine เป็นยาจิตเวชกลุ่มใหม่ที่ใช้รักษาโรคจิตเภทได้ผลดี โดยเฉพาะกลุ่มอาการทางลบซึ่งยาจิตเวชกลุ่มเก่าใช้ไม่ค่อยได้ผล และมีผลข้างเคียง EPS น้อย เหมาะสมที่ใช้รักษาผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม clozapine มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงคือ agranulocytosis ถึงขั้นเสียชีวิตได้ สำหรับในประเทศไทยการรายงานการเกิด agranulocytosis ยังมีน้อยมาก

### การสร้างเม็ดเลือดขาว (ถนอมศรี ศรีวิชัยกุลและวิชัย อติชาตการ 2529:177-201)

stem cells ซึ่งเป็นเซลล์สร้างเม็ดเลือดขาวในกระดูกแบ่งออกได้ 3 ระดับคือ pluripotent stem cells (PPSC) colony forming unit in spleen (CFU-S) และ committed stem cells (CSC) ซึ่งประกอบด้วย colony forming unit granulocyte – monocyte (CFU-GM) สำหรับเป็นเซลล์แม่บทในการสร้าง neutrophils และ monocytes colony forming unit - erythroid (CFU-E) สำหรับเป็นเซลล์แม่บทในการสร้างเม็ดเลือดแดง colony forming unit – megakaryocyte (CFU-



Mg) สำหรับเป็นเซลล์แม่ทในการสร้างเม็ดเลือด และ committed stem cells ของ lymphocytes (CSC-Ly) ดังภาพที่ 1

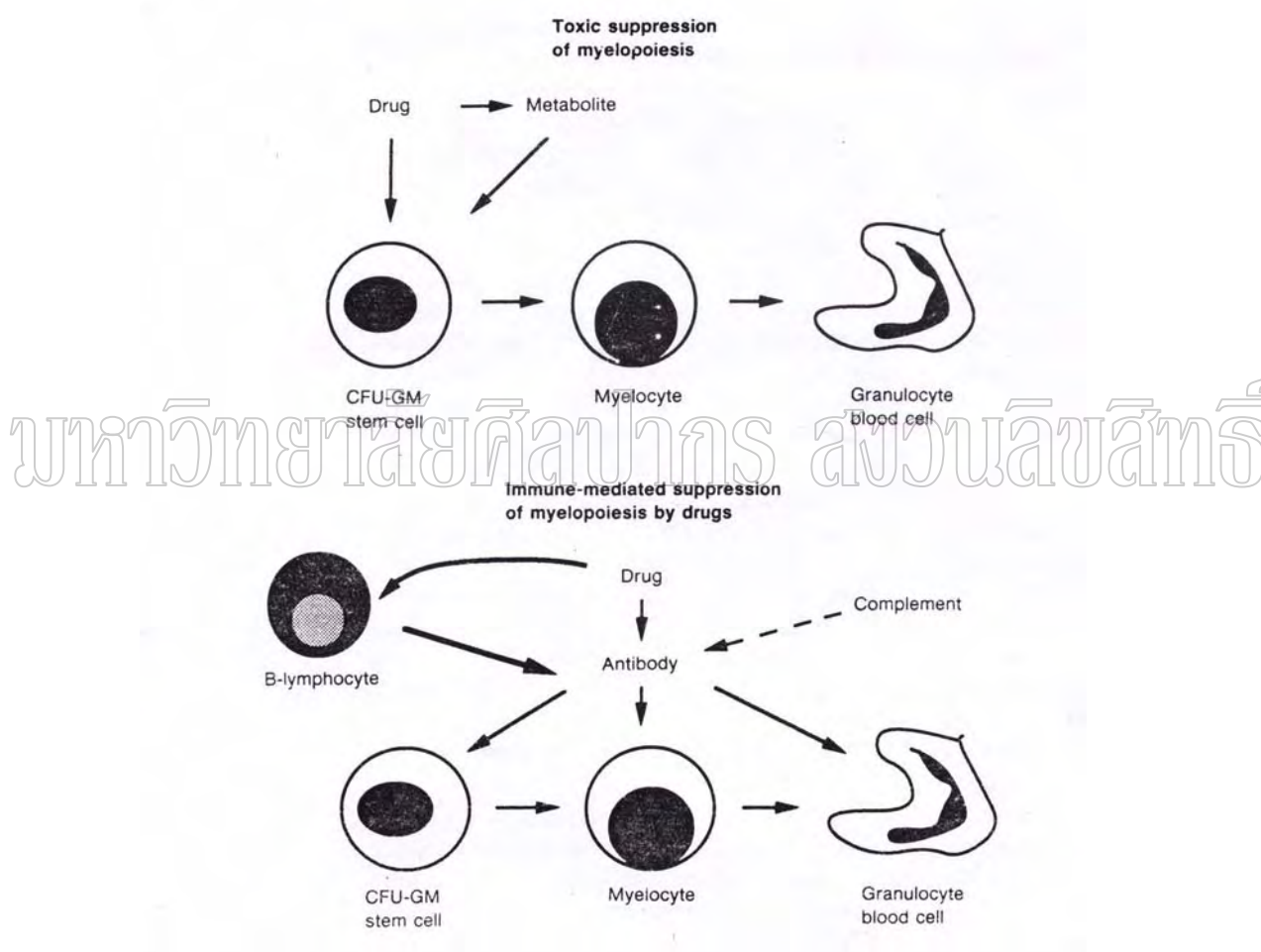


ภาพที่ 1 แสดงการสร้าง granulocytes และ monocytes จาก stem cells

วิวัฒนาการของ CFU-GM ซึ่งเป็นเซลล์แม่ทของ neutrophil นั้นมีการเปลี่ยนแปลงรูปของเซลล์เป็นระยะๆตามลำดับคือ myeloblast promyelocyte myelocyte metamyelocyte band form และ neutrophil เป็นระยะสุดท้ายวิวัฒนาการดังกล่าวนี้เกิดขึ้นในไขกระดูกใช้เวลาประมาณ 7-14 วัน เมื่อ neutrophil เจริญเติบโตเต็มที่ก็จะเคลื่อนย้ายเข้าสู่กระแสโลหิตต่อไป

## กลไกการเกิด agranulocytosis

มีหลายกลไกที่น่าจะเป็นไปได้ว่ายาเหนี่ยวนำให้เกิด agranulocytosis ซึ่งรวมทั้งการต้านการสร้างเม็ดเลือดขาวจากระบบภูมิคุ้มกันที่สร้าง antibody หรือเกิดจาก metabolite ของยา ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 แสดงกลไกที่น่าจะเป็นไปได้ของยาที่เหนี่ยวนำให้เกิด agranulocytosis

Lekhakula and Swasdikul (1991:121-129) ทำการศึกษาแบบย้อนหลังเรื่องยาที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ agranulocytosis โดยศึกษาจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาล คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์จำนวน 31 รายและโรงพยาบาลคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยจำนวน 25 ราย ในระหว่างปี คศ. 1976-1988 พบว่า

14% เกิดจากยาปฏิชีวนะ 9% เกิดจากยากลุ่ม antithyroid 7% เกิดจากยารักษาวัณโรค 7% เกิดจาก NSAIDs นอกจากนั้นยังมียาอื่นๆที่ไม่ทราบชนิดของยา พบ onset ของการเกิด agranulocytosis ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงระยะเวลาในการเกิด agranulocytosis หลังจากได้รับยาชนิดต่าง ๆ (N = 56)

onset	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
น้อยกว่า 7 วัน	10	17.9
8 – 14 วัน	12	21.4
15 – 21 วัน	9	16.1
4 – 6 สัปดาห์	8	14.3
มากกว่า 6 สัปดาห์	17	30.4

พบว่าเวลาของการเกิด neutropenia เฉลี่ย  $6.8 \pm 4.5$  วัน (median 6.8 ช่วงเวลาการเกิด

2 – 21 วัน) ภายหลังจากหยุดยาแล้ว และมี 7 รายเสียชีวิตจากภาวะ agranulocytosis ผู้ป่วย 56 รายมีอาการแสดงทางคลินิกของภาวะ agranulocytosis สรุปดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงอาการทางคลินิกของภาวะ agranulocytosis จากยาชนิดต่างๆ

อาการทางคลินิก	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
ไข้	56	100
Severe prostration	56	100
เจ็บคอ	22	39.3
ผื่น	4	7.1
แผลในปาก	3	5.4
ปวดท้อง	2	3.6
ท้องเสีย	2	3.6
ปวดเหงือก	1	1.8

## การศึกษากลไกการเกิด agranulocytosis จากยา clozapine (Gerson and Meltzer 1992:17-25)

จากการทบทวนลักษณะการเกิด agranulocytosis จาก clozapine สรุปได้ว่าเป็นการเกิดแบบ delayed onset โดยประมาณร้อยละ 76 ของผู้ป่วยที่เกิด agranulocytosis อยู่ระหว่างสัปดาห์ที่ 4 ถึงสัปดาห์ที่ 18 ซึ่งอาจจะเป็นเพราะว่าขนาดยาที่ใช้จะเริ่มจาก 25-50 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วไตเตรทเพิ่มขึ้นเป็น 300-600 มิลลิกรัมต่อวัน ภายใน 4-6 สัปดาห์ พบว่าบางราย เมื่อเม็ดเลือดขาวเริ่มจะลดลง ภาวะ agranulocytosis เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 2-5 วัน ในบางรายมีการค่อยๆ ลดลงของเม็ดเลือดขาวก่อนจะเริ่มเกิด agranulocytosis ในขณะที่บางรายเกิดการลดลงของเม็ดเลือดขาวแต่ไม่ได้ลดลงจนเกิด agranulocytosis และพบว่าบางรายเมื่อหยุดยา clozapine เนื่องจาก neutrophils ลดลงต่ำกว่า 1000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรก็ยังคงเกิดภาวะ agranulocytosis หลังหยุดยา 14-24 วัน

การศึกษากลไกการเกิด agranulocytosis จากระบบภูมิคุ้มกัน (immune mechanism) ทำการศึกษาในหลอดทดลอง โดยนำเลือดภายใน 48 ชั่วโมงที่เริ่มเกิด agranulocytosis จากผู้ป่วย 5 ราย เติมนลงใน haematopoietic stem cell colony ไม่พบว่าเกิดการยับยั้งการเติบโตของ CFU-GM stem cell แสดงว่า antibody ไม่ได้ทำลาย stem cell โดยตรง ดังนั้นในการศึกษาต่อไป ควรใช้เลือดภายใน 48 ชั่วโมงที่เริ่มเกิด agranulocytosis ผสมกับ clozapine หรือ metabolite ของ clozapine เพื่อศึกษาผลทางระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งปัจจุบันยังสรุปได้ไม่ชัดเจนว่า antibody มีผลต่อการลดการสร้างไขกระดูกในผู้ป่วยที่เกิด agranulocytosis จากยา clozapine

การศึกษาความเป็นไปได้ของกลไกการเกิดพิษ (toxic mechanism) ของ clozapine ที่ทำให้เกิด agranulocytosis ซึ่งทดสอบสมมติฐานว่า clozapine หรือ metabolite (N-desmethyl clozapine และ N-oxide clozapine) ที่เป็นตัวก่อให้เกิดพิษ ต่อ haematopoietic stem cells ในไขกระดูก พบว่า N-desmethyl clozapine จากเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับ clozapine เป็นตัวทำให้เกิดพิษต่อ CFU-GM โดยมีค่า  $IC_{50}$  ประมาณ 3 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งเป็นค่าที่สูงกว่าความเข้มข้นปกติที่พบในเลือด 3-5 เท่า เท่านั้น (ค่า  $IC_{50}$  คือ drug concentration producing 50% inhibition of cell growth) จึงเป็นไปได้ทั้งสองลักษณะว่า N-desmethyl clozapine ก่อให้เกิด agranulocytosis ประการแรกคือ ผู้ป่วยที่เกิด agranulocytosis เกิด hypersensitivity ต่อ clozapine หรือ N-desmethyl clozapine ประการที่สองคือ ผู้ป่วยตอบสนองต่อ metabolites แตกต่างกันและ

มีผลเพิ่มความเข้มข้นของ N-desmethyl clozapine จึงควรมีการประเมินความสัมพันธ์ของระดับ N-desmethyl clozapine ในเลือดต่อระยะเวลาของการเกิด agranulocytosis หรือ neutropenia ต่อไป เพื่อนำผลที่ได้จากการตรวจวัดระดับ N-desmethyl clozapine มาประกอบการพิจารณาหยุดยาเพื่อป้องกันการเกิด agranulocytosis ต่อไป

Pfister (1992: 242-244) ศึกษาผู้ป่วยชาวอเมริกันที่เกิดภาวะ agranulocytosis จากการใช้ยา clozapine พบว่า Human leukocyte antigens เป็นชนิด HLA-B16, Variant B 39 DR4 DQW 3 haplotype ซึ่งคล้ายกับที่ Liberman และคณะ ได้พบในชาวยิว มีความเป็นไปได้ว่า HLA-B16,DR4 และ DQW3 haplotype จะเป็นตัวทำนายการเกิด agranulocytosis

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

## บทที่3

### วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวจาก clozapine ในผู้ป่วยจิตเวชที่มา  
รับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีธัญญา โดยการศึกษาเป็นแบบการเฝ้าสังเกตแบบไปข้างหน้า  
(prospective observational study) ในผู้ป่วย100 ราย เก็บข้อมูลจากใบรายงานผลการตรวจ  
เลือดจากห้องปฏิบัติการ ใบบันทึกการสั่งใช้ยา (medical order sheet ) ใบบันทึกประวัติการ  
รักษาพยาบาลผู้ป่วย (OPD card)

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ในการศึกษาเป็นผู้ป่วยจิตเวชที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีธัญญา  
กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยจิตเวชที่เข้าพักรักษาตัวที่โรงพยาบาลในช่วงเดือนมกราคม 2546 ถึง  
สิงหาคม 2546

#### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่แพทย์สั่งใช้ยา Clozapine เป็นครั้งแรก
2. ผู้ป่วยหรือญาติยินยอมให้ความร่วมมือในการวิจัย และให้ความร่วมมือในการเจาะ  
เลือดสัปดาห์ละครั้งเป็นเวลาติดต่อกัน 18 สัปดาห์

#### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากกรวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคลมชัก
2. ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
3. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคตับแข็ง
4. ผู้ป่วยเป็นไข้ หูหนวก ตาบอด
5. ผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับไขกระดูกหรือมีความผิดปกติของระบบเลือด

#### วิธีดำเนินการ

เมื่อได้รับอนุมัติโครงการวิจัยจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลศรีธัญญา เกสัชกรประสานงาน  
กับองค์กรแพทย์ พยาบาลหัวหน้างานผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ซึ่งแจ้งรายละเอียดโครงการวิจัย  
และ ขอความร่วมมือ ในการส่งตรวจเลือดผู้ป่วยก่อนการใช้ยา clozapine รวมทั้งการส่งตรวจ

เลือดสัปดาห์ละครั้งติดต่อกันจนครบ 18 สัปดาห์ โดยแพทย์บันทึกลงในใบบันทึกการสั่งใช้ยาและแจ้งเภสัชกรทราบ จากนั้นเภสัชกรพบผู้ป่วยหรือญาติเพื่อขอความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย พร้อมลงนามยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (ภาคผนวก ก) กรณีที่ญาติมอบอำนาจให้พยาบาล หัวหน้าหอผู้ป่วยดำเนินการแทน เภสัชกรพบหัวหน้าหอผู้ป่วยเพื่อลงนามยินยอมแทนโดยเภสัชกรชี้แจงรายละเอียดแก่ผู้ป่วยหรือญาติ (ภาคผนวก ข) ในรายที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการ เภสัชกรจะติดบัตรเขียว (ภาคผนวก ค) หน้าแบบบันทึกการรักษาพยาบาลผู้ป่วย (OPD card) และ/หรือหน้าแฟ้มผู้ป่วยใน เพื่อเป็นการสื่อสารทำความเข้าใจกับแพทย์และพยาบาลกรณีผู้ป่วยย้ายหอผู้ป่วยก่อนครบ 18 สัปดาห์ ประมาณ 40 % ของผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันพุธ ส่วนที่เหลือจะได้รับการตรวจเลือดในวันอื่น ๆ ของสัปดาห์ และผลการตรวจเลือดจะถูกส่งมาที่หอผู้ป่วยในวันศุกร์ หลังจากเริ่มใช้ยาพยาบาลหอผู้ป่วยจะส่งเลือดผู้ป่วยให้ห้องปฏิบัติการตรวจระดับเม็ดเลือดขาวสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 18 สัปดาห์ ประมาณ 40% ของผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันพุธ ส่วนที่เหลือจะได้รับการตรวจในวันอื่นๆของสัปดาห์และผลการตรวจเลือดจะถูกส่งมาที่หอผู้ป่วยในวันศุกร์ เภสัชกรติดตามผลการตรวจระดับเม็ดเลือดขาวจากใบรายงานผลการตรวจเลือดจากห้องปฏิบัติการสัปดาห์ละครั้งในวันเสาร์หรืออาทิตย์ ที่หอผู้ป่วย กรณีที่ผู้ป่วยกลับบ้านก่อนครบ 18 สัปดาห์แพทย์จะจ่ายยาให้พอใช้ในเวลา 1 สัปดาห์ พร้อมนัดผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ที่งานผู้ป่วยนอกทุกสัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับการตรวจเลือดและทราบผลการตรวจเลือดภายในวันเดียวกัน ผู้ป่วยพบเภสัชกรที่ห้องให้คำปรึกษาเรื่องยาทุกครั้งหลังพบแพทย์เพื่อติดตามการใช้ยาตามสั่ง (compliance) และแนะนำการปฏิบัติตัว

### การเก็บข้อมูล

เก็บข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่สร้างขึ้น (ภาคผนวก ง) ข้อมูลที่เก็บประกอบด้วย ชื่อ นามสกุล เพศ อายุ การวินิจฉัย ขนาดยาที่ได้รับ ผลการตรวจระดับเม็ดเลือดขาวก่อนเริ่มใช้ยาและติดต่อกันทุกสัปดาห์ 18 สัปดาห์ รวมทั้งสิ้น 19 ครั้ง ยาที่ใช้ร่วมด้วย สาเหตุที่หยุดใช้ยาก่อนครบ 18 สัปดาห์ การติดตามการใช้ยากรณีผู้ป่วยนอก โดยเก็บข้อมูลจากใบรายงานผลการตรวจเลือดจากห้องปฏิบัติการ ใบบันทึกการสั่งใช้ยา และใบบันทึกประวัติการรักษาพยาบาลผู้ป่วย (OPD card)

### การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 11.5 โดยข้อมูลเชิงพรรณนาแสดงในรูปจำนวน ร้อยละ มัธยฐาน ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และคำนวณอุบัติการณ์โดยวิธี Kaplan Meier

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษากการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวจาก clozapine ในผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลศรีธัญญา เป็นการศึกษาแบบสังเกตโดยติดตามไปข้างหน้า โดยศึกษาในผู้ป่วยที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลและได้รับ clozapine เป็นครั้งแรกจำนวน 100 ราย ติดตามผลการตรวจเลือดทุกสัปดาห์เป็นเวลา 18 สัปดาห์ ในกรณีที่แพทย์อนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ก่อนครบ 18 สัปดาห์จะนัดผู้ป่วยเพื่อมารับยาและติดตามผลการตรวจเลือดที่งานบริการผู้ป่วยนอก สัปดาห์ละครั้งจนครบ 18 สัปดาห์ จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 100 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 17 รายที่ติดตามข้อมูลได้ไม่ครบตามกำหนด โดยที่ 16 รายเป็นผู้ป่วยใช้สิทธิการรักษาในโครงการประกันสุขภาพถ้วนหน้า 30 บาทซึ่งต้นสังกัดไม่ส่งตัวผู้ป่วยมารับการรักษาต่อเนื่อง และมี 1 รายหลบหนีออกจากโรงพยาบาล มีผู้ป่วยจำนวน 8 รายที่แพทย์อนุญาตให้กลับไปรักษาตัวที่บ้านโดยนัดติดตามผลการตรวจเลือดและมารับยาต่อที่งานบริการผู้ป่วยนอกสัปดาห์ละครั้ง ผลการวิจัยแบ่งออกเป็น 2 ส่วนดังต่อไปนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วย

ส่วนที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาว

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วย

มีผู้ป่วยเพศหญิง 70 รายและเพศชาย 30 ราย อายุเฉลี่ย 42.34 ปี เพศหญิงมีอายุเฉลี่ยมากกว่าเพศชาย คือ 43.57 ปี และ 39.47 ปี ตามลำดับ (ตารางที่ 6) ผู้ป่วยที่อายุมากที่สุดคือ 88 ปี ผู้ป่วยที่อายุน้อยที่สุดคือ 18 ปี โดยเพศหญิงอายุน้อยที่สุดคือ 18 ปี อายุมากที่สุดคือ 88 ปี ส่วนเพศชายอายุน้อยที่สุดคือ 25 ปี อายุมากที่สุดคือ 55 ปี

ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ระหว่าง 100 – 600 มิลลิกรัมต่อวัน ค่าเฉลี่ยขนาดยาสูงสุดต่อวันคือ 249.50 มิลลิกรัม โดยเพศหญิงมีค่าเฉลี่ยขนาดยาสูงสุดต่อวันมากกว่าเพศชาย คือ 255.36 และ 235.83 มิลลิกรัม ตามลำดับ (ตารางที่ 7) ขนาดยาสูงสุดต่อวันของเพศหญิงคือ 600 มิลลิกรัม



ขนาดยาต่ำสุดต่อวันคือ 100 มิลลิกรัม ส่วนเพศชายขนาดยาสูงสุดต่อวันคือ 400 มิลลิกรัม ขนาดยาต่ำสุดต่อวันคือ 100 มิลลิกรัม

ตารางที่ 7 ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย

	หญิง	ชาย	รวม
จำนวน (คน)	70	30	100
อายุ (ปี) (mean $\pm$ SD)	43.57 $\pm$ 12.39	39.47 $\pm$ 8.1	42.34 $\pm$ 11.39
ขนาดยาสูงสุดต่อวัน(มิลลิกรัม)(mean $\pm$ SD)	255.36 $\pm$ 75.89	235.83 $\pm$ 70.31	249.50 $\pm$ 74.45
จำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการให้ยา (เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) (mean $\pm$ SD) (range)	7117 $\pm$ 1968.68 (4200 – 11700)	7870 $\pm$ 2888.88 (4300 – 19200)	7385 $\pm$ 2290.80 (4200 – 19200)
การวินิจฉัยโรค			
- schizophrenia	27	62	89
- psychosis	2	3	5
- schizo – affective disorder	1	4	5
- bipolar disorders	-	1	1
ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย			
- trihexylphenidyl	9	42	51
- diazepam	-	22	22
- haloperidol	2	6	8
- lorazepam	2	4	6

## ส่วนที่ 2 การเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาว

### การเปลี่ยนแปลงของ neutrophils

ตลอดระยะเวลาการติดตามผลในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นเวลา 18 สัปดาห์ พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะการเพิ่มขึ้นและหรือลดลงของจำนวนเม็ดเลือดขาว โดยการเปรียบเทียบกับช่วงค่าปกติทางห้องปฏิบัติการคือ 55 – 75% (Hummer et al 1994: 429 - 432) พบการเพิ่มขึ้นของ neutrophils ซึ่ง

มีค่ามากกว่า 75% จำนวน 71 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 71 เกิดการลดลงของ neutrophils ซึ่งมีค่าน้อยกว่า 55% จำนวน 17 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 17 และมีผู้ป่วยที่มีระดับ neutrophils เพิ่มขึ้นและลดลงในรายเดียวกัน 11 ราย ค่า mean survival time ของการเพิ่มขึ้นของ neutrophils คือ 55 วัน (95% CI 45 – 64 วัน) ค่า mean survival time ของการลดลงของ neutrophils คือ 111 วัน (95% CI 104 - 118 วัน) (ตาราง 8) การเปลี่ยนแปลงของระดับ neutrophil ในผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะ neutropenia ตลอดช่วงเวลาของการศึกษาแสดงในภาพที่ 3

#### **การเปลี่ยนแปลงของ lymphocytes**

จากการเปรียบเทียบกับค่าปกติทางห้องปฏิบัติการ คือ 15 – 40% (Hummer et al 1994 : 429 - 432) พบการเพิ่มขึ้นของ lymphocytes ซึ่งมีค่ามากกว่า 40% จำนวน 4 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 4 เกิดการลดลงของ lymphocytes ซึ่งมีค่าน้อยกว่า 15% จำนวน 30 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 30 และมีผู้ป่วยที่มีระดับ lymphocytes เพิ่มขึ้นและลดลงในรายเดียวกัน 3 ราย ค่า mean survival time ของการเพิ่มขึ้นของ lymphocytes คือ 123 วัน (95% CI 120 - 126 วัน) ค่า mean survival time ของการลดลงของ lymphocytes คือ 97 วัน (95% CI 88 – 106 วัน) (ตาราง 8)

#### **การเพิ่มขึ้นของ eosinophils**

พบผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ eosinophils สูงมากกว่า 4% (ค่าปกติทางห้องปฏิบัติการ 0 – 4%) จำนวน 40 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 40 ค่า mean survival time 84 วัน (95% CI 74 – 95 วัน)

#### **การเพิ่มขึ้นของ monocytes**

พบผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ monocytes ซึ่งมีค่ามากกว่า 10% (ค่าปกติทางห้องปฏิบัติการ 4 – 10%) จำนวน 58 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 58 ค่า mean survival time 60 วัน (95% CI 48 – 71 วัน)

การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวภายหลังจากใช้ยา clozapine

เม็ดเลือดขาว	อัตราการเกิดการเปลี่ยนแปลง*			ช่วงค่าปกติทางห้องปฏิบัติการ**
	จำนวน (ราย) หรือ %	mean survival time	95% CI	
neutrophils				55 - 75 %
เพิ่มขึ้น	71	55	45 - 64	
ลดลง	17	111	104 - 118	
lymphocytes				15 - 40 %
เพิ่มขึ้น	4	123	120 - 126	
ลดลง	30	97	88 - 106	
Eosinophils				0 - 4 %
เพิ่มขึ้น	40	84	74 - 95	
Monocytes				4 - 10 %
เพิ่มขึ้น	58	60	48 - 71	

\* : คำนวณโดย Kaplan - Meier

\*\* : ที่มา Hummer et al (1994 : 429 -432)

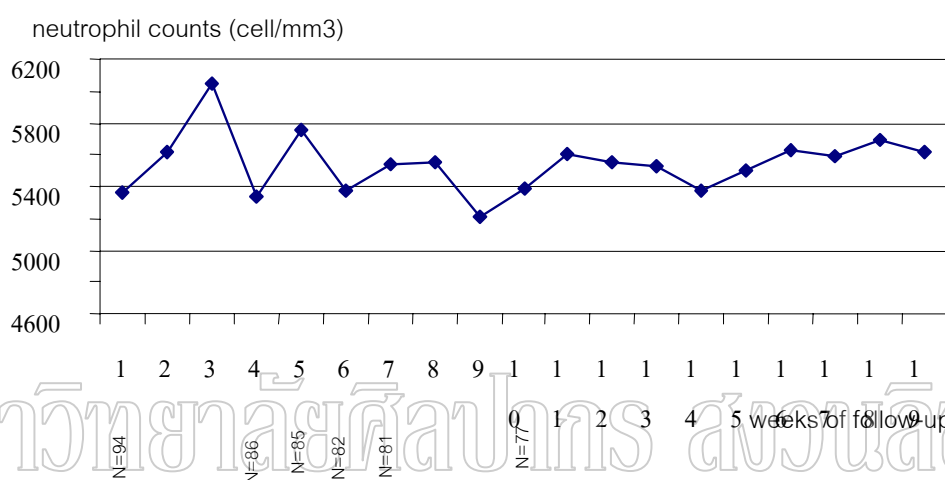
เพิ่มขึ้น : มีค่ามากกว่าค่าสูงสุดของช่วงค่าปกติทางห้องปฏิบัติการ

ลดลง : มีค่าน้อยกว่าค่าต่ำสุดของช่วงค่าปกติทางห้องปฏิบัติการ

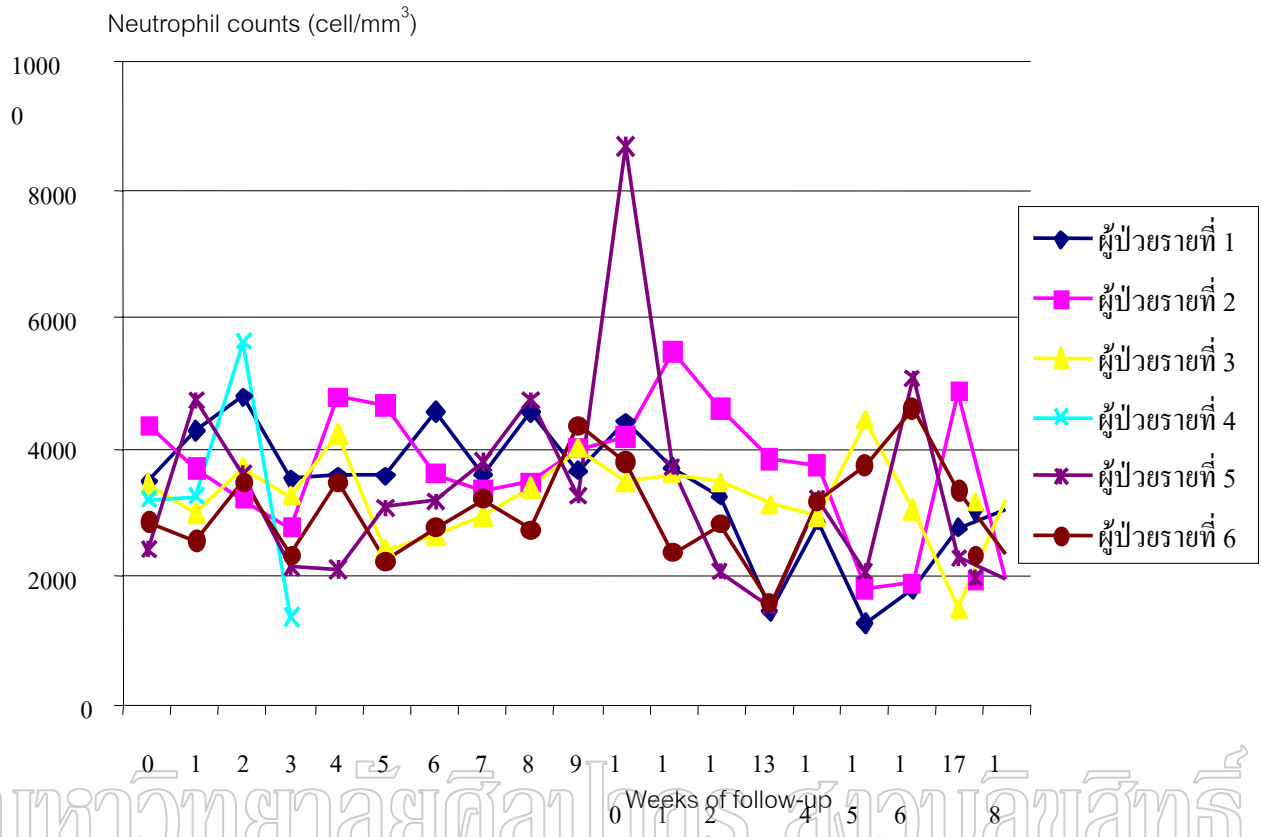
### Neutropenia

ตลอดระยะเวลาการติดตามผลในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นเวลา 18 สัปดาห์ พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia จำนวน 6 ราย เป็นเพศหญิงทั้งหมด คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 6 ผู้ป่วย 3 รายเกิด transient neutropenia อีก 2 รายเกิดภาวะ recurrent transient neutropenia และ 1 รายเกิดภาวะ agranulocytosis และเสียชีวิต ภาวะ neutropenia เกิดเร็วที่สุดในสัปดาห์ที่ 3 และเกิดช้าที่สุดในสัปดาห์ที่ 17 หลังจากได้รับยา ในผู้ป่วย 3 ราย ระดับเม็ดเลือดขาวกลับสู่ภาวะปกติภายใน 2 สัปดาห์ อีก 2 รายกลับสู่ภาวะปกติในเวลา 1 สัปดาห์ ทั้งนี้ระดับเม็ดเลือดขาวกลับสู่ภาวะปกติได้

ในผู้ป่วยทุกราย (ยกเว้นรายที่เกิด agranulocytosis) โดยไม่มีการปรับลดขนาดยา ระดับเม็ดเลือดขาวกลีบสี่ภาวะปกติภายในเวลาเฉลี่ย 1.4 สัปดาห์ ขนาดยาที่ใช้ (median) ในผู้ป่วยเหล่านี้เท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อวัน การเปลี่ยนแปลงของจำนวน neutrophil ในผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะ neutropenia แสดงในภาพที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia แสดงในภาพที่ 4 – 7 Kaplan – Meier curve ของการเกิดภาวะ neutropenia แสดงในภาพที่ 8 cumulative incidence curve ของการเกิดภาวะ neutropenia แสดงในภาพที่ 9



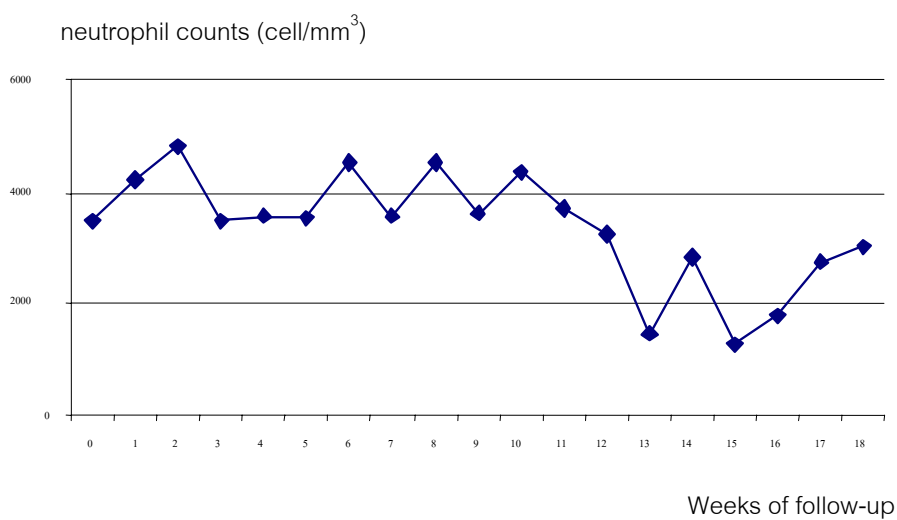
ภาพที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของจำนวน เม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะ neutropenia



มหาวิทยาลัยศิลปากร สังกัดคณะสัตวแพทย์

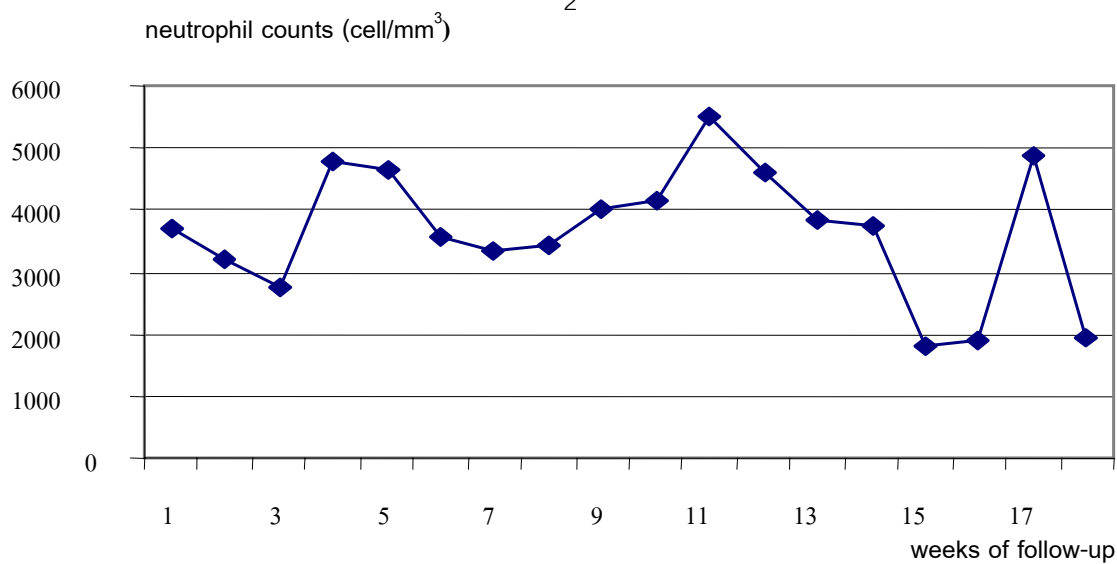
ภาพที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Neutropenia

ผู้ป่วยรายที่ 1



มหาวิทยาลัยศิลปากร ส่วนวนลิขสิทธิ์

ผู้ป่วยรายที่ 2

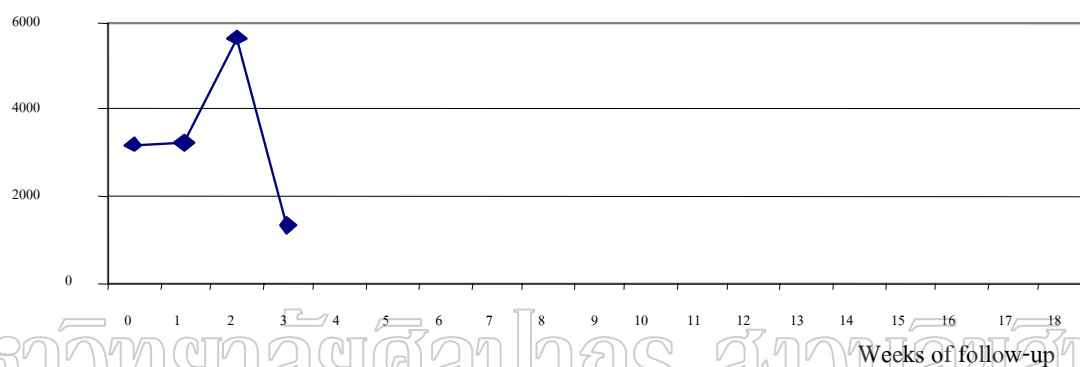


ภาพที่ 5 การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ

Recurrent transient neutropenia

Progressive neutropenia

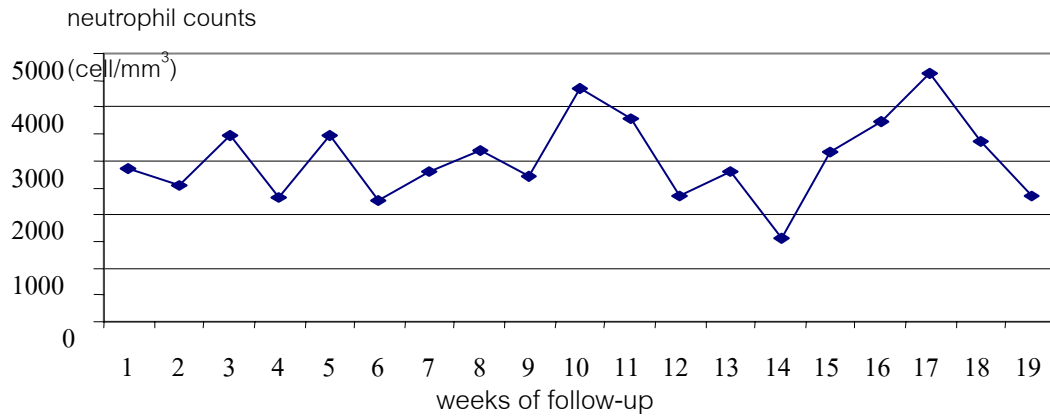
Neutrophil counts (cell/mm<sup>3</sup>)



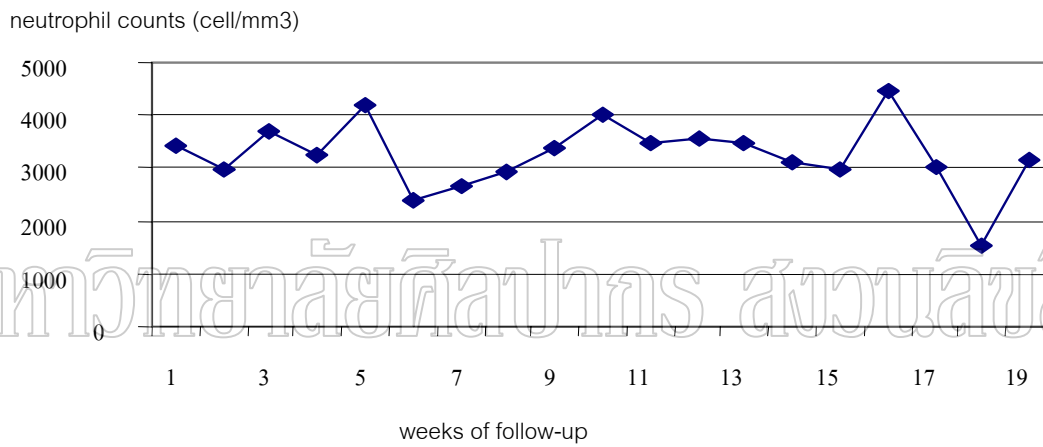
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ภาพที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ progressive neutropenia

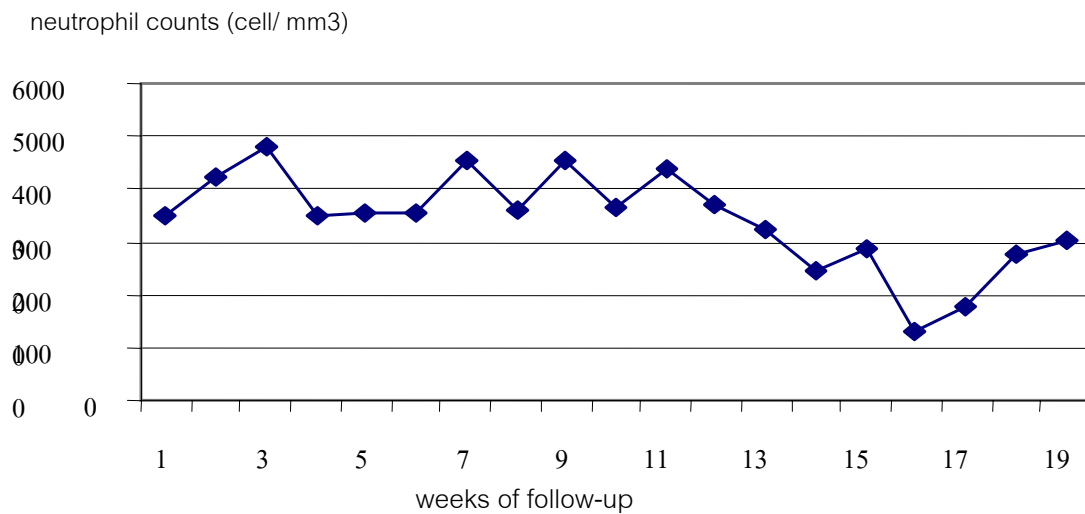
Transient neutropenia ผู้ป่วยรายที่ 1



Transient neutropenia ผู้ป่วยรายที่ 2

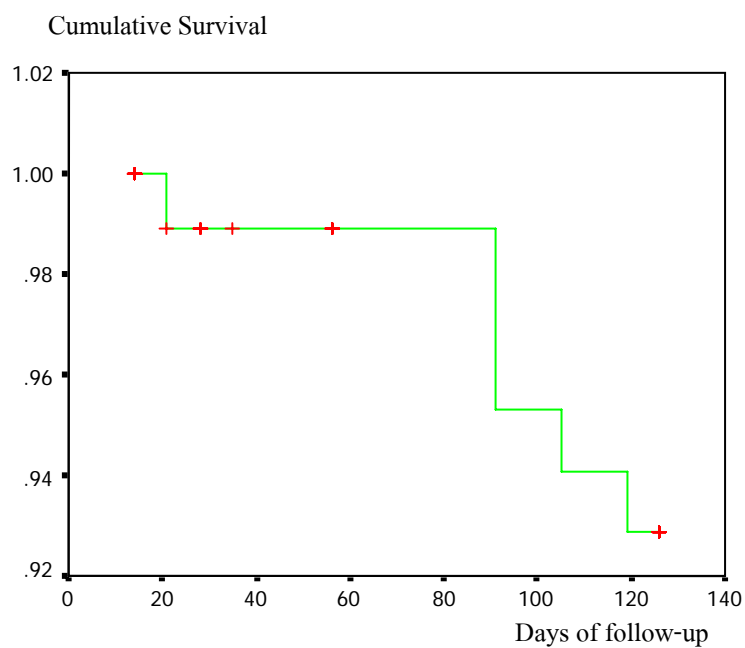


Transient neutropenia ผู้ป่วยรายที่ 3



ภาพที่ 7 การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยภาวะ transient neutropenia

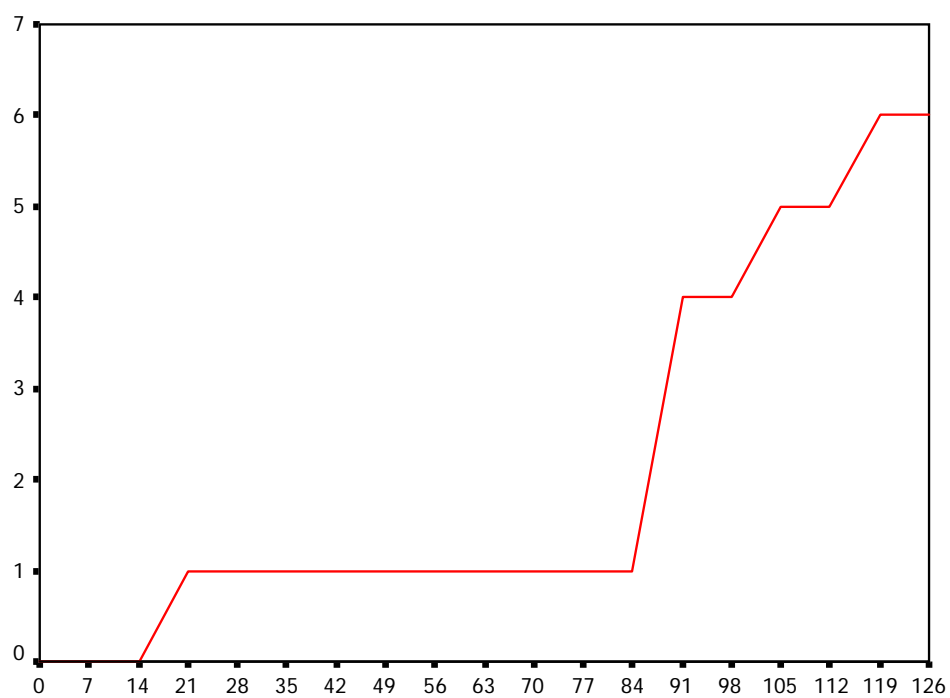




มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ภาพที่ 8 Kaplan – Meier Curve ของการเกิดภาวะ neutropenia

% cumulative incidence of neutropenia

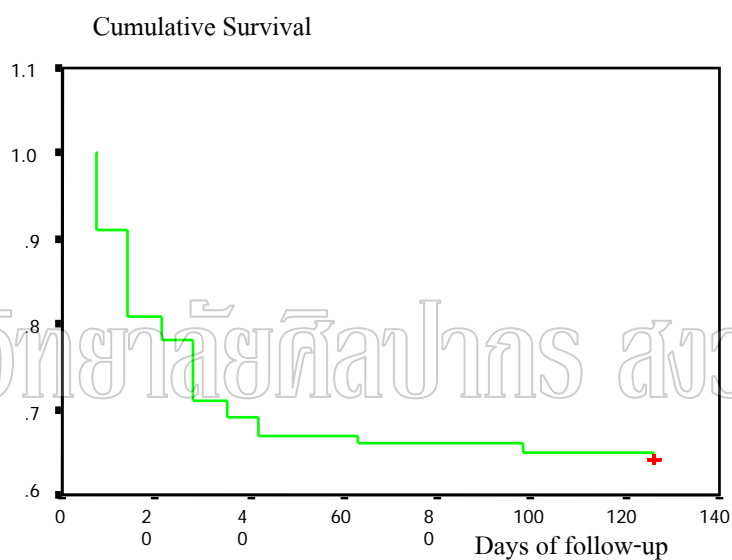


มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ภาพที่ 9 cumulative incidence curve ของการเกิดภาวะ neutropenia

## Leucocytosis

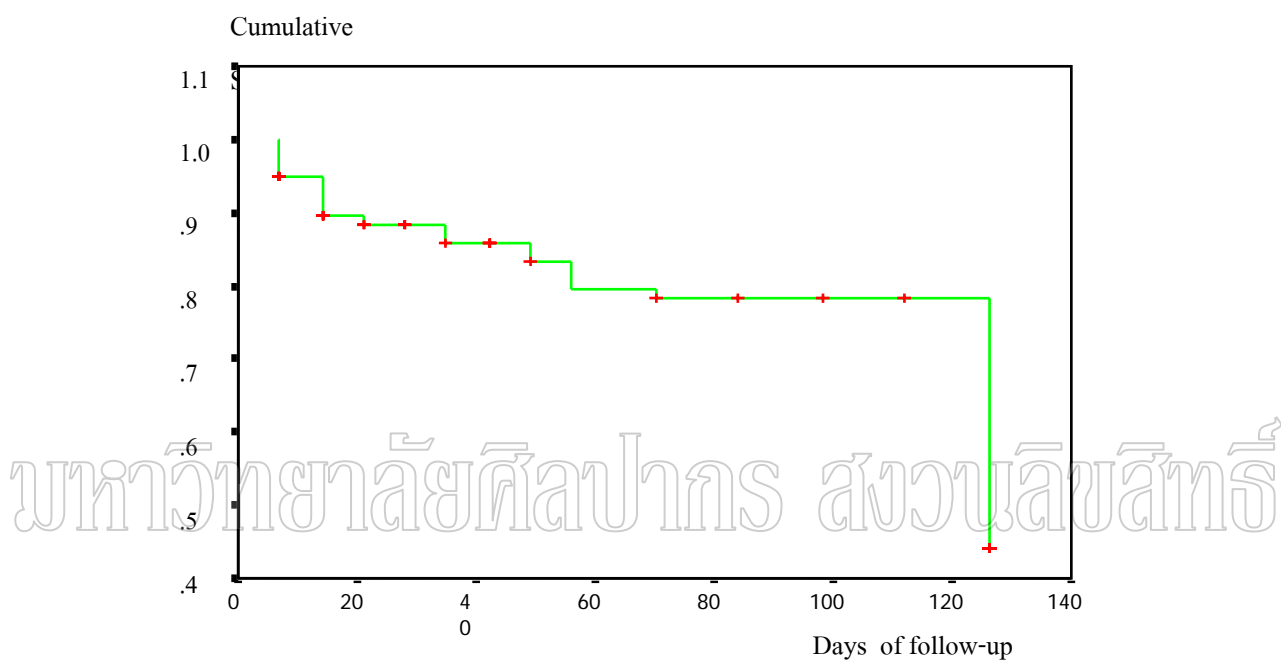
ตลอดระยะเวลาการติดตามผลในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นเวลา 18 สัปดาห์ พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ leucocytosis จำนวน 36 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 36 ขนาดยาที่ใช้ (median) ในผู้ป่วยเหล่านี้เท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อวัน ภาวะ leucocytosis เกิดเร็วที่สุดในสัปดาห์ที่ 1 และเกิดช้าที่สุดในสัปดาห์ที่ 14



ภาพที่ 10 Kaplan – Meier Curve ของการเกิดภาวะ Leucocytosis

## Eosinophilia

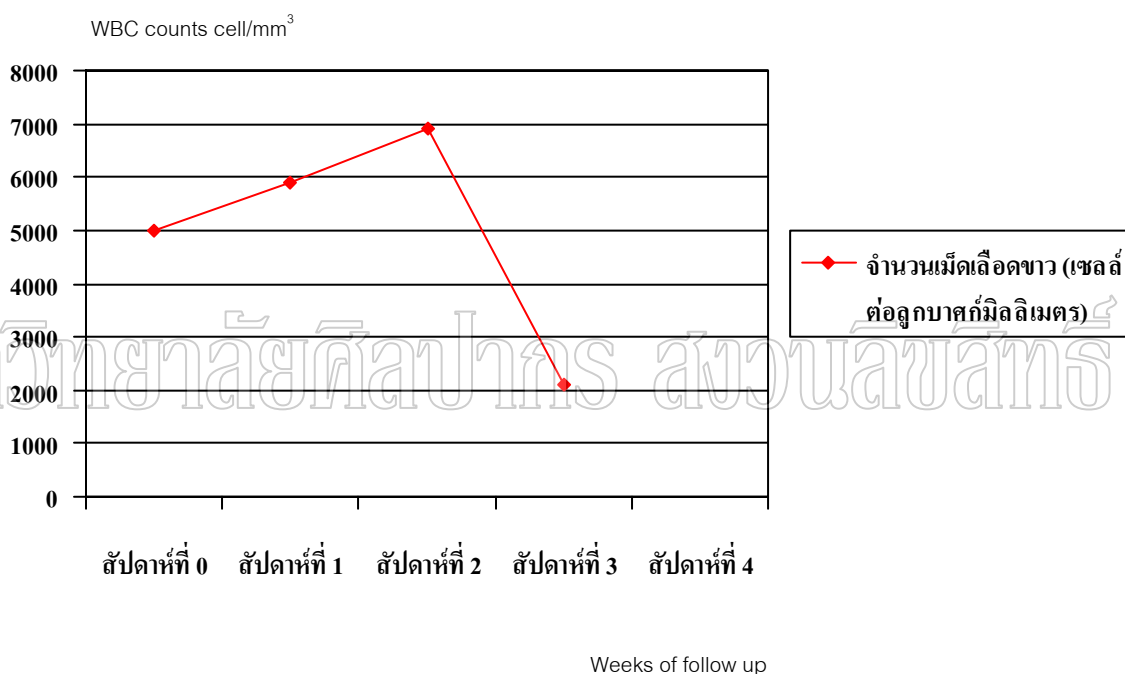
ตลอดระยะเวลาการติดตามผลในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นเวลา 18 สัปดาห์ พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ eosinophilia จำนวนราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 44 ขนาดยาที่ใช้ (median) ในผู้ป่วยเหล่านี้เท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อวัน ภาวะeosinophil เกิดเร็วที่สุดในสัปดาห์ที่ 1 และเกิดช้าที่สุดในสัปดาห์ที่ 8



ภาพที่ 11 Kaplan – Meier Curve ของการเกิดภาวะ Eosinophilia

## Agranulocytosis

จากการศึกษา พบผู้ป่วยเพศหญิง 1 ราย อายุ 46 ปี เสียชีวิตภายหลังจากใช้ยา clozapine ได้ 3 สัปดาห์ แพทย์ลงความเห็นว่าเกิดภาวะ agranulocytosis มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต โดยขนาดยาที่ได้รับคือ 150 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการให้ยาคือ 5000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จำนวนเม็ดเลือดขาวตั้งแต่สัปดาห์แรกจนถึงสัปดาห์ที่ 3 มีค่า 5900 6900 และ 2100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ตามลำดับ ดังภาพที่ 12



ภาพที่ 12 การเปลี่ยนแปลงจำนวนเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยที่เกิด agranulocytosis

## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวจาก clozapine ในผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลศรีธัญญา ในรูปแบบการศึกษาแบบสังเกตติดตามไปข้างหน้าครั้งนี้ ได้ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลศรีธัญญา อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี ในระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2546 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2546 โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่แพทย์สั่งใช้ยา clozapine เป็นครั้งแรก และให้ความร่วมมือในการเจาะเลือดสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 18 สัปดาห์ กรณีที่ผู้ป่วยกลับบ้านก่อนครบกำหนด 18 สัปดาห์ แพทย์จะจ่ายยาให้พอใช้ในเวลา 1 สัปดาห์ และนัดผู้ป่วยกลับมารับยา และตรวจเลือดทุกสัปดาห์ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้ให้ความร่วมมือดีในการใช้ยา ติดตามผลการตรวจนับเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยทุกราย ข้อมูลที่ได้ทั้งหมดนำมาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมสถิติ SPSS version 11.5 ซึ่งผลการศึกษาสามารถวิจารณ์และสรุปได้ ดังนี้

1. เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ clozapine โดยเกิดภาวะ leucocytosis ร้อยละ 36 เกิดภาวะ eosinophilia ร้อยละ 44 โดยเกิดแบบชั่วคราวสามารถกลับสู่สภาพปกติได้โดยไม่ได้ปรับลดขนาดยา และจากการเปรียบเทียบกับช่วงค่าปกติทางห้องปฏิบัติการ (Hummer et al 1994 : 429-432) มีการเพิ่มขึ้นของ lymphocytes ร้อยละ 4 และเกิดการลดลงร้อยละ 30 พบการเพิ่มขึ้นของ eosinophil ร้อยละ 40 พบการเพิ่มขึ้นของ monocytes ร้อยละ 58 มีการเพิ่มขึ้นของ neutrophil ร้อยละ 71 และเกิดการลดลงร้อยละ 17 พบว่ามีความแตกต่างจากการศึกษาของ Hummer et al (1994: 429-432) ซึ่งมีการเพิ่มขึ้นของ lymphocytes ร้อยละ 69.1 และเกิดการลดลงร้อยละ 28.5 พบการเพิ่มขึ้นของ eosinophil ร้อยละ 61.7 พบการเพิ่มขึ้นของ monocytes ร้อยละ 69 และเกิดการลดลงของ monocytes ร้อยละ 74.1 มีการเพิ่มขึ้นของ neutrophil ร้อยละ 43.8 และเกิดการลดลงร้อยละ 88.4

แนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาว พบว่ามีการเพิ่มขึ้นและลดลงในทุก 1 สัปดาห์ ไม่สามารถทำนายหรือคาดการณ์ได้ว่าจะเกิดการเปลี่ยนแปลงเมื่อไรและนานเท่าไร เกิดการเปลี่ยนแปลงแบบชั่วคราวสามารถกลับสู่ภาวะปกติได้โดยไม่ได้ปรับลดขนาดยา การตรวจเลือดทุกสัปดาห์น่าจะเป็นการติดตามการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวที่ดีที่สุด

2. เกิดภาวะ neutropenia ร้อยละ 6 โดยมี 3 ราย (ร้อยละ 3) เกิด transient neutropenia มี 2 ราย (ร้อยละ 2) เกิด recurrent transient neutropenia และ โดยที่ภาวะ recurrent และ transient neutropenia สามารถกลับสู่สภาพปกติได้โดยไม่ได้มีการปรับลดขนาดยา และมี 1 ราย (ร้อยละ 1) เกิด progressive เป็น agranulocytosis

การเกิด neutropenia แบบ recurrent transient จำนวน 2 ราย โดย 1 รายเกิด neutropenia 3 ครั้ง คือเกิดในสัปดาห์ที่ 15 16 และ 18 และอีก 1 รายเกิด neutropenia 2 ครั้ง คือในสัปดาห์ที่ 13 และ 18 เกิด neutropenia แบบ transient จำนวน 3 ราย โดยเกิดในสัปดาห์ที่ 13 15 และ 17 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Hummer et al (1994 : 429 – 432) ที่ศึกษาแบบ ย้อนหลังพบว่าเกิด progressive neutropenia ร้อยละ 5.5 recurrent transient neutropenia ร้อยละ 7.2 และ transient neutropenia ร้อยละ 14.9 แต่ระยะเวลากลับสู่สภาพปกติเฉลี่ยภายใน 1.4 สัปดาห์เท่ากัน ค่า medianขนาดยาขณะเกิด neutropenia คือ 200 มิลลิกรัมต่อวัน ค่า neutrophil ต่ำสุดคือ 1280 ค่า neutrophil สูงสุดคือ 1980 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ระยะเวลาที่เร็วที่สุดที่เกิด neutropenia คือ 3 สัปดาห์ ระยะเวลาที่ช้าที่สุดคือ 17 สัปดาห์ ค่า mean survival time ของการเกิด neutropenia คือ 123 วัน ค่า cumulative survival 0.93

จากการวิเคราะห์ที่เปรียบเทียบกับ kaplan Meier ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญของ เพศต่อการเกิด neutropenia เนื่องจากมีการเกิด neutropenia น้อย ทั้งๆที่ในการวิจัยครั้งนี้ผู้ป่วยที่ เกิดภาวะ neutropenia เป็นเพศหญิงทั้ง 6 ราย

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ transient neutropenia จำนวน 3 ราย ดังนี้

รายที่ 1 หญิงไทย โสัด อายุ 39 ปี สูง 166 เซนติเมตร น้ำหนัก 52 กิโลกรัม การศึกษาจบชั้น ประถมศึกษาปีที่ 4 มีอาการทางจิตมานานประมาณ 20 ปี เคยชักเมื่ออายุ 16 ปี หลังจากนั้นพูด ไม่ได้ ไม่เคยมีประจำเดือน จิตแพทย์วินิจฉัย schizophrenia ญาตินำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการ ทางจิตกำเริบ อาละวาดทำลายข้าวของ และทำร้ายมารดา ร้องไห้ หัวเราะเรื่อยเปื่อย ประวัติการ ใช้ยาตั้งแต่ 21 ธันวาคม พ.ศ. 2542 ได้รับยา perphenazine 8 มิลลิกรัม หลังอาหาร 2 เม็ด เข้า เย็น benzhexol 2 มิลลิกรัม หลังอาหาร 1 เม็ด เข้า เย็น chlorpromazine 100 มิลลิกรัม 2 เม็ด ก่อนนอน และ perphenazine 25 มิลลิกรัม ชีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 1 เดือน เมื่อ 24 เมษายน 2546 จิตแพทย์ ปรับการรักษาโดยให้ยา clozapine 50 มิลลิกรัม วันละครั้งก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ขนาด 100 มิลลิกรัมก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ขนาด 200 มิลลิกรัมก่อนนอน benzhexol 2 มิลลิกรัม หลัง อาหาร 1 เม็ด เข้า เย็น ผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการใช้ยา clozapine 5800 เซลล์ต่อ ลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 2550 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผลเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติจนถึง สัปดาห์ที่ 12 จำนวนเม็ดเลือดขาว 5500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 2805 เซลล์ต่อ

ลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 13 เกิด transient neutropenia จำนวนเม็ดเลือดขาว 4600 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 1564 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 14 กลับสู่ภาวะปกติ จำนวนเม็ดเลือดขาว 6600 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 3168 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผู้ป่วยรายนี้เกิดภาวะ transient neutropenia 1 สัปดาห์แล้วกลับสู่ภาวะปกติโดยไม่มีอาการผิดปกติทางคลินิก

รายที่ 2 หญิงไทย โสัด อายุ 55 ปี สูง 156 เซนติเมตร น้ำหนัก 54 กิโลกรัม การศึกษาจบชั้นประถมศึกษาปีที่ 4 ญาตินำส่งด้วยอาการ อาละวาด ทำลายข้าวของในบ้าน ทำร้ายมารดา กลางคืนไม่นอน รับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาลตั้งแต่ 18 กรกฎาคม พ.ศ. 2518 จิตแพทย์วินิจฉัย schizophrenia ประวัติการใช้ยาตั้งแต่ 12 กุมภาพันธ์ 2545 ได้รับยา perphenazine 50 มิลลิกรัม ชีดเข้ากล้ำมเนื้อเดือนละครั้ง chlorpromazine 100 มิลลิกรัม หลังอาหาร วันละ 4 ครั้ง เข้ากลางวัน เย็น และก่อนนอน เมื่อ 24 เมษายน พ.ศ. 2546 จิตแพทย์ปรับการรักษาโดยให้ยา clozapine 100 มิลลิกรัม ครั้งเม็ด วันละครั้ง ก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ขนาด 100 มิลลิกรัม ก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ขนาด 150 มิลลิกรัม ก่อนนอน ผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการใช้ยา clozapine 5700 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 3420 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผลเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติจนถึงสัปดาห์ที่ 16 จำนวนเม็ดเลือดขาว 5900 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 3009 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 17 เกิด transient neutropenia จำนวนเม็ดเลือดขาว 4200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 1512 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 18 กลับสู่ภาวะปกติจำนวนเม็ดเลือดขาว 6600 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 3168 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผู้ป่วยรายนี้เกิดภาวะ transient neutropenia 1 สัปดาห์แล้วกลับสู่ภาวะปกติโดยไม่มีอาการผิดปกติทางคลินิก

รายที่ 3 หญิงไทย อายุ 53 ปี สูง 159 เซนติเมตร น้ำหนัก 55 กิโลกรัม การศึกษาจบชั้นประถมศึกษาปีที่ 4 มีอาการทางจิตมานานประมาณ 10 ปี ญาตินำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการทางจิตกำเริบ อาละวาดทำร้ายพ่อแม่ตัวเอง พุดคนเดียว หูแว่ว ต้องล่ามโซ่ไว้บนบ้าน จิตแพทย์วินิจฉัย schizophrenia ปฏิเสธการแพ้ยา สารเสพติด และโรคประจำตัว ประวัติการใช้ยาตั้งแต่ 20 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2545 ได้รับยา perphenazine 8 มิลลิกรัม หลังอาหาร 2 เม็ด เข้า เย็น benzhexol 5 มิลลิกรัม หลังอาหาร 1 เม็ด เข้า เย็น chlorpromazine 100 มิลลิกรัม 1 เม็ด ก่อนนอน และ haloperidol decanoate 50 มิลลิกรัม ชีดเข้ากล้ำมเนื้อ ทุก 1 เดือน เมื่อ 24 เมษายน 2546 จิตแพทย์ปรับการรักษาโดยให้ยา clozapine 50 มิลลิกรัม วันละครั้งก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ก่อนนอน benzhexol 2 มิลลิกรัม หลังอาหาร 1 เม็ด เข้า เย็น diazepam 5 มิลลิกรัม 1 เม็ด ก่อนนอน ผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการใช้ยา clozapine



6000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 3480 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผลเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติจนถึงสัปดาห์ที่ 14 จำนวนเม็ดเลือดขาว 5200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 2860 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 15 เกิด transient neutropenia จำนวนเม็ดเลือดขาว 4000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 1280 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 16 จำนวนเม็ดเลือดขาว 5100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 1785 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 17 กลับสู่ภาวะปกติ จำนวนเม็ดเลือดขาว 5400 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 2754 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผู้ป่วยรายนี้เกิดภาวะ transient neutropenia ติดต่อกัน 2 สัปดาห์แล้วกลับสู่ภาวะปกติโดยไม่มีอาการผิดปกติทางคลินิก

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ recurrent transient neutropenia จำนวน 2 ราย ดังนี้

รายที่ 1 หญิงไทย โสัด อายุ 42 ปี สูง 150 เซนติเมตร น้ำหนัก 44 กิโลกรัม การศึกษาจบชั้นประถมศึกษาปีที่ 4 มีประวัติการคลอดปกติ มารดาเสียชีวิตตั้งแต่ผู้ป่วยมีอายุ 6 เดือน บิดามีภรรยาใหม่ ยายเป็นผู้เลี้ยงดู มีอาการทางจิตมานานประมาณ 10 ปี ปฏิเสธสารเสพติดและการแพ้ยา ญาตินำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการทางจิตกำเริบ อาละวาดทำลายข้าวของ ทำร้ายคนในบ้าน ต่ำคนอื่นตลอดเวลา พูด ยิ้ม หัวเราะคนเดียว กลางคืนไม่นอน จิตแพทย์วินิจฉัย schizophrenia ประวัติการใช้ยาตั้งแต่ 27 พฤศจิกายน พ.ศ. 2544 ได้รับยา haloperidol 10 มิลลิกรัม หลังอาหาร 1 เม็ด เข้า เย็น benzhexol 2 มิลลิกรัม หลังอาหาร 1 เม็ด เข้า เย็น chlorpromazine 100 มิลลิกรัม 1 เม็ด ก่อนนอน lorazepam 2 มิลลิกรัม ก่อนนอน และ haloperidol decanoate 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เดือนละครั้ง เมื่อ 24 เมษายน 2546 จิตแพทย์ปรับการรักษาโดยให้ยา clozapine 50 มิลลิกรัม วันละครั้งก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ขนาด 100 มิลลิกรัมก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ขนาด 150 มิลลิกรัมก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ clozapine 100 มิลลิกรัม ครั้งเม็ด หลังอาหารเช้าเย็นและ 1 เม็ดก่อนนอน benzhexol 2 มิลลิกรัม หลังอาหาร 1 เม็ด เข้า เย็น lorazepam 2 มิลลิกรัม ก่อนนอน ผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการให้ยา clozapine 8900 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 4361 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผลเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติจนถึงสัปดาห์ที่ 14 จำนวนเม็ดเลือดขาว 7800 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 3744 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 15 เกิด transient neutropenia จำนวนเม็ดเลือดขาว 6000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 1800 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 16 จำนวนเม็ดเลือดขาว 6800 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 1904 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 17 กลับสู่ภาวะปกติ จำนวนเม็ดเลือดขาว 7700 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 4851 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 18 เกิด recurrent transient

neutropenia จำนวนเม็ดเลือดขาว 5100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 1938 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผู้ป่วยรายนี้เกิดภาวะ transient neutropenia ในสัปดาห์ที่ 15 และ 16 ติดต่อกัน 2 สัปดาห์ แล้วกลับสู่ภาวะปกติ จากนั้นเกิดภาวะ recurrent transient neutropenia ในสัปดาห์ที่ 18 โดยไม่มีอาการผิดปกติทางคลินิก

รายที่ 2 หญิงไทย โสด อายุ 48 ปี สูง 162 เซนติเมตร น้ำหนัก 51 กิโลกรัม การศึกษาจบชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 5 มีอาการทางจิตมานานประมาณ 20 ปี ปฏิเสธสารเสพติดและการแพ้ยา ญาตินำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการทางจิตกำเริบ ซบเซาเกือบนอนบ้าน ไม่ยอมทานยา พูดเรื่อยเปื่อย ต่ำหยาบคาย จิตแพทย์วินิจฉัย schizophrenia ประวัติการใช้ยาตั้งแต่ 5 เมษายน พ.ศ. 2544 รับประทาน lithium 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง ก่อนนอน และ haloperidol decanoate 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เดือนละครั้ง เมื่อ 24 เมษายน 2546 จิตแพทย์ปรับการรักษาโดยให้ยา clozapine 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น และ 100 มิลลิกรัม ก่อนนอน benzhexol 2 มิลลิกรัม หลังอาหาร 1 เม็ด เข้า เย็น ผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการใช้ยา clozapine 5100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 2397 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผลเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติจนถึงสัปดาห์ที่ 12 จำนวนเม็ดเลือดขาว 4100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 2050 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 13 เกิด transient neutropenia จำนวนเม็ดเลือดขาว 3500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 1540 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 14 กลับสู่ภาวะปกติ จำนวนเม็ดเลือดขาว 4800 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 3216 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 17 จำนวนเม็ดเลือดขาว 4300 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 2279 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 18 เกิด recurrent transient neutropenia จำนวนเม็ดเลือดขาว 4500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 1980 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผู้ป่วยรายนี้เกิดภาวะ transient neutropenia ในสัปดาห์ที่ 13 เป็นเวลา 1 สัปดาห์แล้วกลับสู่ภาวะปกติ จากนั้นเกิดภาวะ recurrent transient neutropenia อีกครั้งในสัปดาห์ที่ 18 โดยไม่มีอาการผิดปกติทางคลินิก

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ progressive neutropenia 1 ราย ดังนี้

หญิงไทย โสด อายุ 42 ปี สูง 155 เซนติเมตร น้ำหนัก 42 กิโลกรัม การศึกษาจบชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 5 มีอาการทางจิตมานานประมาณ 10 ปี ปฏิเสธสารเสพติดและการแพ้ยา ญาตินำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการทางจิตกำเริบ ทำร้ายคนในบ้าน พูดคนเดียว หูแว่วได้ยินเสียงคนพูด เห็นภาพหลอนเป็นเด็กผู้ชายมาหาตอนกลางคืน หลงผิดว่าตัวเองคือเฮมา มาลินี ปฏิเสธความเจ็บป่วยของตัวเอง จิตแพทย์วินิจฉัย schizophrenia ประวัติการใช้ยาตั้งแต่ 12 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2545 รับประทาน thioridazine 50 มิลลิกรัม วันละครั้งก่อนนอน benzhexol 2 มิลลิกรัม หลังอาหาร 1 เม็ด เข้า เย็น

เมื่อ 24 เมษายน 2546 จิตแพทย์ปรับการรักษาโดยให้ยา clozapine 50 มิลลิกรัม วันละครั้งก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ขนาด 100 มิลลิกรัมก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ขนาด 150 มิลลิกรัมก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ clozapine 100 มิลลิกรัม 1 เม็ดก่อนนอน 3 วัน จากนั้นให้ขนาด 150 มิลลิกรัม วันละครั้งก่อนนอน benzhexol 2 มิลลิกรัม หลังอาหาร 1 เม็ด เช้า เย็น diazepam 5 มิลลิกรัม ก่อนนอน ผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการให้ยา clozapine 5000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 3200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 1 จำนวนเม็ดเลือดขาว 5900 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 3245 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 2 จำนวนเม็ดเลือดขาว 6900 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 5658 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สัปดาห์ที่ 3 เกิด neutropenia จำนวนเม็ดเลือดขาว 2100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil 1344 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร 5 วันต่อมาผู้ป่วยเริ่มบ่นเจ็บคอ ไม่กินอาหาร มีไข้ และเสียชีวิต จิตแพทย์ระบุสาเหตุการเสียชีวิตเนื่องจากติดเชื้อในกระแสเลือดจากภาวะ agranulocytosis

3. จาก cumulative incidence curve ของการเกิดภาวะ neutropenia ดังภาพที่ 9 เป็นที่น่าสังเกตว่ามีการเกิด neutropenia ในสัปดาห์ที่ 3 ซึ่งเมื่อศึกษาถึงวงจรชีวิตของ neutrophil จะพบว่าหลังจากมีการเปลี่ยนแปลงของ stem cell จนได้เป็น neutrophil ซึ่งใช้เวลา 7 - 14 วัน neutrophil ที่ได้จะอยู่ในไขกระดูกอีก 4 วันก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตและยังคงอยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตอีก 9 - 10 ชั่วโมง ก่อนเคลื่อนเข้าสู่เนื้อเยื่อและจะอยู่ในเนื้อเยื่อประมาณ 4 วัน ก็จะถูกทำลายไปโดยไม่มีการย้อนกลับเข้าในระบบไหลเวียนโลหิตอีก จะเห็นว่าเวลาที่ใช้ตั้งแต่การเปลี่ยนแปลงของ stem cell จนถึงการทำลายของ neutrophil ใช้เวลาประมาณ 2 - 3 สัปดาห์และจากการเก็บข้อมูลพบว่าแพทย์มีการไต่ตรวจหาทุก 3 วันจนถึงขนาดยาที่ใช้ในการรักษาภายใน 7 วัน ซึ่งเป็นการไต่ตรวจที่เร็วและมีผลลดการสร้าง neutrophil ทำให้สังเกตพบ neutropenia ได้ภายในสัปดาห์ที่ 3

4. เกิดภาวะ agranulocytosis ร้อยละ 1 ผลการเกิดการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยจิตเวชจากการวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยแบบติดตามไปข้างหน้าในคนไทยเป็นครั้งแรก ภาวะ agranulocytosis ร้อยละ 1 ใกล้เคียงกับ Alvir et al (1993 :162-167) Atkin et al (1996 : 483-488) และจันทร์เพ็ญ ตั้งตระกูลและคณะ (2545 : 89-98) โดยผู้ป่วยรายนี้เสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสโลหิตเนื่องจาก agranulocytosis ภายหลังจากให้ยา clozapine ไป 3 สัปดาห์ ในขนาดยา 150 มิลลิกรัมต่อวัน ดังกล่าวแล้วในข้อ 2 ตรวจสอบประวัติการให้ยาผู้ป่วยรายนี้ไม่พบที่มีการใช้ยาจิตเวชกลุ่ม phenothiazines ร่วมด้วยซึ่งมีผลข้างเคียงของ agranulocytosis เช่นเดียวกัน ในการลดความเสี่ยงการเสียชีวิตของผู้ป่วยรายนี้ ควรมีการรายงานอาการทางคลินิกของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มบ่นเจ็บคอ มีไข้ เพื่อให้มีการสั่งหยุดให้ยา clozapine

5. การเตรียมความพร้อมของผู้ป่วยหรือญาติเป็นเรื่องจำเป็นและสำคัญ ควรมีวิธีการชี้แจง และให้ความรู้เรื่องยาตลอดจนให้ตระหนักถึงความสำคัญของการติดตามผลเลือด

6. ควรคำนึงถึงความสามารถในการใช้ตามสั่งกรณีผู้ป่วยนอก เนื่องจากการเจาะเลือด ตรวจนับเม็ดเลือดขาวทุกสัปดาห์ติดต่อกันนาน 18 สัปดาห์ อาจเพิ่มค่าใช้จ่ายในการเดินทางของผู้ป่วยและญาติ

7. ผลการศึกษาที่ได้ สามารถนำไปใช้ในการพิจารณาจัดทำแนวปฏิบัติเรื่องการใช้ยา clozapine ของโรงพยาบาลศรีธัญญาซึ่งเป็นโรงพยาบาลจิตเวชระดับตติยภูมิที่มีการดูแลผู้ป่วยจิตเวชที่มีความยุ่งยากซับซ้อน เนื่องด้วยการเกิดภาวะ agranulocytosis มีอุบัติการณ์ร้อยละ 1 ซึ่งค่อนข้างต่ำ จึงไม่ได้มีข้อกำหนดในแนวปฏิบัติให้ติดตามผลเลือดติดต่อกันนาน 18 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ใช้ clozapine เป็นครั้งแรก ปัจจุบันโรงพยาบาลศรีธัญญาได้จัดทำ clozapine card ประจำตัวผู้ป่วยโดยมีการติดตามและบันทึกผลเม็ดเลือดขาวรวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วย ในปัจจุบันมีผู้ป่วยจิตเวชเรื้อรังที่ได้รับยา clozapine จากโรงพยาบาลศรีธัญญา และเมื่ออาการสงบได้ส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลเครือข่ายตามเขตรับผิดชอบแล้วต้องกลับมารักษาตัวที่โรงพยาบาลศรีธัญญาอีกด้วยอาการทางจิตกำเริบเพราะว่าโรงพยาบาลเครือข่ายไม่มียา clozapine และแพทย์โรงพยาบาลเครือข่ายไม่ถนัดใช้ยา clozapine ผลการวิจัยครั้งนี้สามารถนำไปใช้ประกอบการพิจารณาเสนอขอเช่าของคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาลเครือข่าย เพื่อให้ระบบส่งต่อผู้ป่วยจิตเวชมีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นนอกจากนี้อาจใช้ clozapine card ของโรงพยาบาลศรีธัญญาเพื่อติดตามเรื่องความปลอดภัยของผู้ป่วยในระบบส่งต่อผู้ป่วย

### ข้อจำกัดของการศึกษา

1. ในการวิจัยครั้งนี้ไม่ได้ติดตามการเปลี่ยนแปลงของยาที่ใช้ร่วมด้วย มีการลงบันทึกเฉพาะครั้งแรกที่รับรักษาตัวไว้เท่านั้น จึงไม่ทราบว่ายาที่ใช้ร่วมด้วยขณะเกิดภาวะ neutropenia มียาอะไรบ้างอย่างไรก็ตามยาที่ใช้ร่วมด้วยขณะรับรักษาตัวไว้ในโรงพยาบาลไม่มียาจิตเวชกลุ่ม phenothiazines

2. การติดตามผลการตรวจนับเม็ดเลือดขาวจะไม่ทราบผลในวันที่ส่งตัวอย่างเลือด เช่น ส่งตัวอย่างเลือดวันพุธผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะรายงานมาที่หอผู้ป่วยในวันศุกร์เภสัชกรจะเข้าไปเก็บข้อมูลในวันเสาร์หรือวันอาทิตย์ยกเว้นในรายที่มีผลเม็ดเลือดขาวจากสัปดาห์ก่อนค่อนข้างต่ำหรือในผู้ป่วยรายที่ส่งสัปดาห์จะขอผลเลือดด่วนซึ่งจะได้ผลภายในวันที่ส่งตัวอย่างเลือด

3. ไม่สามารถติดตามผู้ป่วยทุกรายจนครบ 18 สัปดาห์ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายที่ใช้สิทธิการรักษาในโครงการประกันสุขภาพถ้วนหน้า 30 บาท ต้นสังกัดไม่ยอมส่งตัวผู้ป่วยมารักษาต่อเนื่อง และผู้ป่วยบางรายสามารถหลบหนีออกจากโรงพยาบาลได้สำเร็จ

4. การติดตามผลตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาว ไม่ได้มีการยืนยันจากแพทย์ผู้รักษาว่า ขณะที่เม็ดเลือดขาวต่ำนั้นเกิดจากภาวะแทรกซ้อนอื่นหรือไม่ ที่ไม่ใช่จากยา clozapine

5. การแปลผล agranulocytosis ในการวิจัยครั้งนี้ตามนิยามศัพท์คือ ภาวะที่มี neutrophil น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร แต่ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก agranulocytosis ที่พบในครั้ง นี้มีการลดลงของเม็ดเลือดขาวอย่างรวดเร็วก่อนจะครบกำหนด 7 วันที่จะเจาะเลือดครั้งต่อไปผู้วิจัย จึงแปลผลจากผลการวินิจฉัยของแพทย์ใน medication record ว่าผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อในเลือด จากภาวะ agranulocytosis โดยไม่มีผลการตรวจนับเม็ดเลือดขาวเพื่อยืนยันการเกิด agranulocytosis

### ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจำนวนมากกว่านี้หรือเก็บจากโรงพยาบาลมากกว่า 1 แห่ง เพื่อให้มีจำนวนตัวอย่างมากพอที่จะศึกษาหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆกับการเกิดความผิดปกติของเม็ดเลือดขาว

2. ควรมีการตกลงเรื่องค่าใช้จ่ายในการเจาะเลือดว่าใครเป็นผู้รับผิดชอบ ผู้ป่วย โรงพยาบาล หรือเจ้าของโครงการวิจัย

3. กลไกการเกิดภาวะ agranulocytosis ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่นอน แต่จากการศึกษา Pfister (1992 : 242-244) ศึกษาผู้ป่วยชาวอเมริกันที่เกิดภาวะ agranulocytosis จากการใช้ยา clozapine พบว่า human leukocyte antigens เป็นชนิด HLA-B16, Variant B 39;DR4;DQW 3 haplotype มีความน่าจะเป็นไปได้ว่า HLA-B16,DR4,DQW3 haplotype จะเป็นตัวทำนายการเกิด agranulocytosis ในผู้ป่วยที่ใช้ clozapine จึงน่าจะมีการนำผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia มาศึกษาเรื่องชนิดของ human leukocyte antigens ต่อไป ดังนั้นงานวิจัยในอนาคตอาจเป็นการศึกษาในเรื่อง ลักษณะทางพันธุกรรมต่อการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวจากการใช้ยา clozapine หรือ ความสัมพันธ์ของระดับยา clozapine ในเลือดต่อการเกิดภาวะ neutropenia และ agranulocytosis ซึ่งแต่ละงานวิจัยนับว่ามีประโยชน์ต่อผู้ป่วยทั้งสิ้นโดยเฉพาะผู้ป่วยจิตเวชเรื้อรัง

## เอกสารอ้างอิง

ภาษาไทย

กระทรวงสาธารณสุข. กรมสุขภาพจิต. สุขภาพจิตไทย พ.ศ.2545-2546. 27-30. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์  
องค์การรับส่งสินค้าและพัสดุภัณฑ์, 2546.

เกษม ดันติผลชีวะ. ตำราจิตเวชศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์,  
2536.

จุฑามณี สุทธิสีสังข์. “ ยาด้านอาการโรคจิต.” ใน เภสัชวิทยาเล่ม1. พิมพ์ครั้งที่2, 149-157.

จุฑามณี สุทธิสีสังข์ และ รัชณี เมฆมณี ,บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ : มหาวิทยาลัยมหิดล,  
2540.

\_\_\_\_\_. “ ยาด้านอาการโรคจิตในกลุ่ม Sreotonin-Dopamine Antagonist (SDRs).”

ใน ความก้าวหน้าทางเภสัชวิทยาของยาที่ใช้ในโรคทางระบบประสาทส่วนกลาง.10-19.

นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์ ,บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ : บริษัทนิวไทยมิตรการพิมพ์,  
2540.

จันทร์เพ็ญ ตั้งตระกูล และคณะ. “ การศึกษาอันหลังของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ agranulo

cytosis ของผู้ป่วยที่ใช้ยา clozapine ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าพระยา.” วารสารสุขภาพ  
จิตแห่งประเทศไทย 10 , (ตุลาคม-ธันวาคม 2545) : 89-98.

ถนอมศรี ศรีชัยกุล และ วิชัย อติชาติการ. “การสร้างเม็ดเลือดขาวและปัญหาที่ผิดปกติของเม็ด  
เลือดขาว.” ใน ตำราโลหิตวิทยาเล่มที่ 1, 177-201. ถนอมศรี ศรีชัยกุล วิชัย อติชาติการ  
และ แสงสุรี จุฑา,บรรณาธิการ. กรุงเทพมหานคร: ยูนิตีพับลิเคชั่น, 2529.

ไพรัตน์ พุกษชาติคุณากร. ใน จิตเวชศาสตร์ เล่มที่ 3 พิมพ์ครั้งที่ 2. เชียงใหม่

: มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2534.

พันธศักดิ์ วราอัศวปติ และ ทวี ตั้งเสรี. “จิตเภท” ใน คู่มือจิตเวชศาสตร์สำหรับแพทย์ทั่วไป. 71-87.

วิวัฒน์ ขตาภูพานนท์ และคณะ, บรรณาธิการ. ขอนแก่น: โรงพิมพ์ศิริภรณ์ออฟเซต, 2536.

มานิช หล่อตระกูล. “ โรคจิตเภท” ใน จิตเวชศาสตร์รามาริบัติ. 114-126. มานิช หล่อตระกูล และ

ปราโมทย์ สุคนิษฐ์. บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชวนพิมพ์, 2533.

วนิดา พุ่มไพศาลชัย, กิตติพงษ์ สานิชวรรณกุล และ ปรีทรรศ ศิลปกิจ, การใช้ยาด้านโรคจิต,

เชียงใหม่ : โรงพิมพ์โรงพยาบาลสวนปรุง , 2540.

วิวัฒน์ ขตาภูพานนท์ และคณะ. “ ต้นทุนโรคจิตเภทและโรคประสาทโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่น.”

รายงาน การวิจัย , โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่น , 2538.

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. “ Clozapine ยารักษาโรคจิต. ” เอกสารตำรับยาเลขที่ 1c 90/42(N). 2544

สมพร บุษวานิจ และ ศิริรัตน์ คุปติวุฒิ. จิตเวชปฏิบัติ 41. กรุงเทพฯ: เรือนแก้วการพิมพ์, 2540.

สมภพ เรืองตระกูล. คู่มือจิตเวชศาสตร์. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์อักษรสัมพันธ์, 2533.

อนุรักษ บัณฑิตย์ และคณะ. “ ระบาดวิทยาของความผิดปกติทางจิตของประชาชนไทย.” วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 46,4 (ตุลาคม-ธันวาคม 2544) : 335-343.

#### ภาษาต่างประเทศ

Ahern, Gl., Becken JV. and Blederman J, editors. “Guidelines. In : the expert consensus panel for schizophrenia. ” Journal of Clinical Psychiatry 57 suppl 125 (1996) : 15-28.

Alvir , Jose M et al . “ Clozapine induced agranulocytosis.Incidence and risk factors in the united states. ” The New England Journal of Medicine 329, 3 (July 1993) :162-167.

American Psychiatric Association. “ Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia.” American Journal Psychiatry 154 suppl 4 (1997) : 1-63.

Atkin , Karen et al . “ Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the \_\_\_\_\_UK and Ireland.” British Journal of Psychiatry 169 (October 1996) : 483-488.

Black , Donald W., and Andreasen ,NC. “ Schizophrenia ,schizophreniform disorder and delusion (paranoid). ” In Textbook of psychiatry. 3 rd ed , 425. Edited by Hales RE, Yudofsky SC and Talbott JA. Washington : American Psychiatric Press,1999.

\_\_\_\_\_ “ Schizophrenia ,schizophreniform disorder and delusion (paranoid). ” In Textbook of psychiatry. 3 rd ed , 446. Edited by Hales RE, Yudofsky SC and Talbott JA. Washington : American Psychiatric Press,1999.

Ciapparelli, Antonio et al, “ Clozapine for Treatment – Refractory Schizophrenia Schizoaffective Disorder, and Psychotic Bipolar disorder : A 24 – Month Naturalistic study. “ Journal of Clinical Psychiatry 61, 5 (May 2000) : 329 – 334.

Cohen, Hagit et al, “Association of autonomic dysfunction and clozapine,”

British Journal of Psychiatry 179, 2 (August 2001) : 167 – 171.

Current concepts in schizophrenia : international symposia report new standard for assessment and treatment. Journal of Clinical Psychiatry 56,6 (June 1995) : 269-280.

Dale, David C." Leukocytosis , leucopenia and eosinophilia." In Harrison' s Principles of Internal Medicine, 359 – 460. Edited by Wilson,Jean D. United States of America : McGraw Hill,Inc, 1991.

Gerson, Stanton L., and Herbert, Meltzer. "Mechanisms of Clozapine – Induced Agranulocytosis. " Drug Safety 7 Suppl 1 (1992) : 17 – 25.

Herz , MI. "Practice Guideline for the Treatment of patients with Schizophrenia.Psychiatric Disorders." In Practice Guideline for the Treatment of Psychiatric Disorders. Edited by McIntyre IS. Washington DC :Compendium, 2000.

Hippius, Hanns. "A Historical Perspective of clozapine." Journal of Clinical Psychiatry 60 suppl 12(1999): 22 - 23

Howanitz, Evelyn etal. " The Efficacy and Safety of Clozapine Versus Chlorpromazine in Geriatric Schizophrenia," Journal of Clinical Psychiatry 60, 1 (January 1999) : 41 – 44.

Hummer , Martina et al . " Clozapine induced transient white blood count disorders." Journal of Clinical Psychiatry 4,6 (October 1994) : 429-432.

Kane, John M etal : " Clozapine for the Treatment – Resistant Schizophrenic." Archives of General Psychiatry 45 (September 1988) : 788-796.

Kane , John M. " Management Strategies for the Treatment of Schizophrenia." Journal of Clinical Psychiatry 60 suppl 12 (1999) : 13-17.

Keneth ,Terkelsen G., and Alan Menikoff. " Measuring the costs of schizophrenia." Pharmacoeconomics 8,3 (1995) : 199-222.

Land, Hsien-Yuan et al. " Effects of Gender and Age on Plasma levels of Clozapine and its Metabolites : Analyzed by critical Statistics. "Journal of Clinical Psychiatry 60, 1 (January 1999) : 36 – 40.



Lekhakula, Arnuparp, and Daratana swaadikul. "Drug-induced agranulocytosis: Experience in two university hospital." Journal of Medication Association Thailand. 74,3(March 1991):121-129.

Lindstrom,LH." The effect of long – term treatment with clozapine in Schizophrenia : A retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years." Acta Psychiatrica Scandinavica 77 (1988) : 524 – 529.

Mader , Stephen R. " Facilitating compliance with anti psychotic medication. " Journal of Clinical Psychiatry 59 suppl 3 (1998) : 21-25.

Meltzer, Herbert Y. " Cost Effectiveness of Clozapine in Neuroleptic – Resistant Schizophrenia. " American Journal Psychiatry 150, 11 (November 1993) : 1630 – 1638.

Munro , Janet et al . " Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ire-land. " British Journal of Psychiatry 175 (December 1999) : 576-580.

Pfsiter , Gregory M et al . " Clozapine induced agranulocytosis in a native American , HLA typing and further support for an immune mediated mechanism. " Journal of Clinical Psychiatry 53 ,7 (July 1992): 242-244.

Rascati ,Karen L., and Rascati ,Joseph E. " Use of clozapine in texas state mental Health facilities. " American Journal of Hospital Pharmacy 50 , (August 1993) : 1663 - 665.

Tandon, R., Milner K. and Jibson, MD. "Antipsychotics from theory to Practice : integrating clinical and basic data. " Journal of Clinical Psychiatry 60 suppl 8 (1996) : 21-28.

ภาคผนวก ก

แบบแสดงความจำเป็นของผู้ป่วยหรือญาติเกี่ยวกับการรักษาพยาบาล

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

โรงพยาบาลศรีธัญญา  
แบบแสดงความจำนงของผู้ป่วยหรือญาติเกี่ยวกับการรักษาพยาบาล

ยินยอมให้ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาติดตามการใช้ยา Clozapine ในโรงพยาบาล

วันที่ ...../...../.....เวลา.....

โดยหนังสือฉบับนี้ข้าพเจ้า.....

ได้รับทราบคำอธิบายและชี้แจงของแพทย์หรือเภสัชกรแล้วยินยอมให้ .....

.....เข้าร่วมการวิจัยในโรงพยาบาล และยินยอมให้แพทย์ทำการ  
ตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการเพื่อศึกษาระดับเม็ดเลือดขาวทุก 1 สัปดาห์ เป็นเวลาติดต่อกัน 18 สัปดาห์

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ลงชื่อ.....

เกี่ยวข้องเป็น .....ของผู้ป่วย

เบอร์โทรติดต่อสะดวก .....

ลงชื่อ .....พยาน (แพทย์/พยาบาล)

ภาคผนวก ข

มหาวิทยาลัยศิลปากร เอกสารที่แจ้งรายละเอียดแก่ผู้ปกครอง สงวนลิขสิทธิ์

### เอกสารชี้แจงรายละเอียดแก่ผู้ป่วย

1. เพื่อให้การใช้ยาเกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยและป้องกันอาการข้างเคียงจากการลดลงของระดับเม็ดเลือดขาว จะทำการเจาะเลือดผู้ป่วยก่อนการใช้ยา 1 ครั้ง และเจาะเลือดหลังจากใช้ยาทุก 1 สัปดาห์ติดต่อกัน 18 สัปดาห์นี้ เพื่อติดตามระดับเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วย
2. ผู้ป่วยสามารถซักถามข้อสงสัยทุกประการได้จากแพทย์ผู้ตรวจหรือเภสัชกร
3. ผู้ป่วยสามารถถอนตัวจากการศึกษาติดตามการใช้ยา clozapine ได้ถ้าต้องการ โดยแจ้งความประสงค์ที่เภสัชกรหญิงสุพาณี ตันตะโนกิจ โทร. 02 – 5252333 ต่อ 1633
4. ติดต่อซักถามข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่ เภสัชกรหญิงสุพาณี ตันตะโนกิจ งานจ่ายยาผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศรีธัญญา โทร. 02 – 5252333 ต่อ 1633

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ภาคผนวก ค  
คำชี้แจง ปัตถุเขียว  
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

คำชี้แจง บัตรเขียว

เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างโครงการวิจัย

กำหนดให้ตรวจจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนใช้ยา clozapine คือ วันที่.....

และติดต่อกันทุก 1 สัปดาห์จนครบ 18 สัปดาห์คือ วันที่ .....

พบเภสัชกรที่ห้องให้คำปรึกษาเรื่องยาทุกครั้งหลังพบแพทย์ที่งานผู้ป่วยนอก (กรณีเป็นผู้ป่วยนอก)

ติดต่อสอบถามรายละเอียดได้ที่ ภาญ. สุพาณี ตันตะโนกิจ โทร. 1633

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

มหาวิทยาลัยศิลปากร ภาคพัฒนกิจ สงวนลิขสิทธิ์  
แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัยเรื่องการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวจาก clozapine



แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัยเรื่องการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาว จาก Clozapine ในผู้ป่วยจิตเวชโรงพยาบาลศรีธัญญา

ชื่อ-นามสกุล.....HN.....ผู้ป่วยนอก /ผู้ป่วยใน หอผู้ป่วย..... แพทย์ประจำ.....  
 การวินิจฉัยโรค .....ระยะเวลาที่เป็น ..... โรคอื่นที่เป็นร่วมด้วย .....ระยะเวลาที่เป็น.....  
 ยาอื่นๆที่ใช้ร่วมด้วย.....  
 ประวัติการให้ยาในอดีต .....  
 ประวัติการแพ้ยา .....

ผลการติดตามระดับเม็ดเลือดขาว

สัปดาห์ที่	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
ขนาดยา																			
leukocyte																			
neutrophil																			
eosinophil																			

การติดตาม compliance โดยเภสัชกรกรณีผู้ป่วยนอก

สัปดาห์ที่	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18

## ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ-สกุล	นางสุพาณี ตันตะโนกิจ
ที่อยู่	55/84 ถนนบรมราชชนนี แขวงศาลาธรรมสพน์ เขตทวีวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10170
ที่ทำงาน	กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีธัญญา กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2531	สำเร็จการศึกษาปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัย เชียงใหม่
พ.ศ. 2543	ศึกษาต่อระดับปริญญามหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ประวัติการทำงาน	
พ.ศ. 2531	เภสัชกร 3 โรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี
พ.ศ. 2533	เภสัชกร 4 โรงพยาบาลนิติจิตเวช กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข
พ.ศ. 2535	เภสัชกร 5 โรงพยาบาลนิติจิตเวช กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข
พ.ศ. 2537	เภสัชกร 6 โรงพยาบาลนิติจิตเวช กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข
พ.ศ. 2540	เภสัชกร 7 โรงพยาบาลนิติจิตเวช กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข
พ.ศ. 2545 - ปัจจุบัน	เภสัชกร 8 โรงพยาบาลศรีธัญญา กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข