

ภาวะหัวใจเต้นเร็วในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยาโคลซาพินที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล

จารวีกร เสริมรัมย์¹, ภูธฤทธิ์ ประคำมินทร์¹, ชมภูษ วีระวัธนชัย², ทวนธน บุญลือ^{3*}

¹นักศึกษาระดับปริญญาตรี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

²ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก), เภสัชกรชำนาญการพิเศษ, กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์

³ว.ภ. (เภสัชบำบัด), ผู้ช่วยศาสตราจารย์, กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

* ติดต่อผู้พิมพ์: กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190

โทรศัพท์/โทรสาร 045-353-600 E-mail: tuanthon.b@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

ภาวะหัวใจเต้นเร็วในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยาโคลซาพินที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล

จารวีกร เสริมรัมย์¹, ภูธฤทธิ์ ประคำมินทร์¹, ชมภูษ วีระวัธนชัย², ทวนธน บุญลือ^{3*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2563; 16(4) : 13-23

รับบทความ: 2 มกราคม 2563

แก้ไขบทความ: 4 พฤษภาคม 2563

ตอบรับ: 6 สิงหาคม 2563

ยาโคลซาพินเป็นยาหลักในโรคจิตเภทที่ต้องได้รับการรักษาและเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ปัจจุบันมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตามยาที่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและผลข้างเคียงค่อนข้างมากทำให้ต้องติดตามผู้ป่วย โดยเฉพาะภาวะหัวใจเต้นเร็วซึ่งเป็นหนึ่งในผลข้างเคียงที่สามารถพัฒนาต่อเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นที่รุนแรงได้ **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาอัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วและปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากการใช้ยาโคลซาพิน **วิธีดำเนินการวิจัย:** ติดตามภาวะหัวใจเต้นเร็วในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยและวิเคราะห์ข้อมูลโดยหาค่าความสัมพันธ์โดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกและการทดสอบไคสแควร์ **ผลการวิจัย:** มีผู้ป่วยจำนวน 327 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 70.64 เพศหญิงร้อยละ 29.35 มีอายุเฉลี่ย 41.60 ปี มีผู้ที่ได้รับยาโคลซาพินในขนาดต่ำ (<300 มิลลิกรัม/วัน) จำนวน 253 ราย และในขนาดสูง (≥ 300 มิลลิกรัม/วัน) จำนวน 74 ราย ผลการศึกษาพบอัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากยาโคลซาพิน ร้อยละ 30.89 และมีปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะหัวใจเต้นเร็ว ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย (น้ำหนักเกินเกณฑ์) ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล การวินิจฉัยโรค ยาที่ได้รับก่อนเข้าการรักษาในโรงพยาบาล การสูบบุหรี่ การใช้เครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน โรคเบาหวาน ขนาดยาโคลซาพินที่ได้รับ และยาที่ได้รับร่วมในการรักษา เมื่อพิจารณาปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลกระทบมากที่สุดพบว่าปัจจัยด้านขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลซาพินขนาดสูงมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วมากกว่าผู้ที่ได้รับยาโคลซาพินในขนาดต่ำ 2.19 เท่า ($p=0.004$) **สรุปผลการวิจัย:** ความชุกของการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากการวิจัยพบร้อยละ 30.89 ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกันกับงานวิจัยอื่นและปัจจัยด้านขนาดยาเป็นปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อภาวะหัวใจเต้นเร็วจากยาโคลซาพินมากที่สุด

คำสำคัญ: โคลซาพิน, ภาวะหัวใจเต้นเร็ว, ความชุก



Tachycardia in Schizophrenia Patients Treated with Clozapine During Inpatient Hospitalization

Jarawee Korn Sermram¹, Phutarit Prakhammintara¹, Chompoonuch Werawattanchai², Tuanthon Boonlue^{3*}

¹ Pharmacy student, Faculty of Pharmaceutical sciences, Ubonratchathani university

² M.Pharm (Clinical Pharmacy), Department of Pharmacy, Prasrimahabhodi Psychiatric Hospital

³ B.Pharm, BCP, Assistant Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubonratchathani University

*Corresponding author: Tuanthon boonlue, Faculty of Pharmaceutical sciences, Ubonratchathani university, 85 Sathonlamark road, Srichri villege, warinchamrab district, Ubonratchathani 34190, Thailand. E-mail: tuanthon.b@ubu.ac.th

Abstract

Tachycardia in Schizophrenia Patients Treated with Clozapine During Inpatient Hospitalization

Jarawee Korn Sermram¹, Phutarit Prakhammintara¹, Chompoonuch Werawattanchai², Tuanthon Boonlue^{3*}

IJPS, 2020; 16(4): 13-23

Received: 2 January 2019

Revised: 4 May 2020

Accepted: 6 August 2020

Clozapine is an atypical antipsychotics in the national list of essential medicines (NELM) for treatment of refractory schizophrenia. Although clozapine has superior efficacy, most of patients may not be able to tolerate side effects of clozapine. Tachycardia is one of common side effects that could later develop to serious cardiovascular diseases. **Objective:** This study aimed to investigate the prevalence of tachycardia and factors of clozapine-induced tachycardia **Methods:** This study was retrospective cohort study using inpatient medical record of Prasrimahabhodi psychiatric hospital during January 2015 to December 2017. Data were analyzed using logistic regression and chi-square test. **Results:** There were 327 schizophrenia patients (Male 70.64%, Female 29.35%) enrolled in this study. The mean age was 41.60 years. There were 253 patients received clozapine at low dose (<300 mg/day) and 74 patients with high dose (\geq 300 mg/day). The prevalence of tachycardia was 30.89%. Factors that affect tachycardia include age, BMI, length of stay, diagnosis, medication before admitting, smoking, caffeine consumption, diabetes mellitus, dose of clozapine, and concomitant medication. When compare the risk factor, clozapine in high dose group affected tachycardia 2.19 times than the low dose group ($p=0.004$). **Conclusion:** The prevalence of tachycardia in our study was 30.89% and consistent with other studies. Clozapine dose is major risk factor for clozapine-induced tachycardia.

Keywords: Clozapine, tachycardia, schizophrenia

บทนำ

ยา Clozapine เป็นยาเพียงชนิดเดียวที่เป็นยาหลักในการรักษาโรคจิตเภทที่ติดต่อกัน (Kane and Correll 2016) ยา clozapine เป็นยารักษาโรคจิตเภทกลุ่มใหม่ กลไกของยาคือ ยามีความชอบจับกับตัวรับ D4 บริเวณ cortical มากกว่าตัวรับ D2 การจับของยากับตัวรับเป็นแบบยับยั้งทำให้

ลดระดับ dopamine ในสมองลงส่งผลให้ลดอาการด้านบวก (11) นอกจากนี้ยา ยังมีความสามารถในการยับยั้ง serotonergic (5-HT₂), adrenergic (alpha1 และ alpha2), muscarinic (M1, M2), histaminergic (H1) อีกด้วย (Meltzer 1994) การศึกษาประสิทธิภาพของ clozapine นั้นจากการศึกษาของ Leucht



และคณะ ในปี ค.ศ. 2009 (Leucht, Corves *et al.* 2009) ทำการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) พบว่ามีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญในด้านประสิทธิภาพ clozapine มีผลการรักษาดีกว่า zotepine ต่อมา Masuda และคณะ ทำการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณในปี 2019 (Masuda, Misawa *et al.* 2019) ทำการศึกษารวบรวมการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized, controlled trials ; RCTs) ของยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ซึ่งไม่ได้ศึกษาจำเพาะในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ติดต่อการรักษา เพื่อทำการประเมินประสิทธิภาพของการใช้ยา clozapine ในผู้ป่วยโรคจิตเภท การศึกษานี้มีผู้ป่วย 109,341 ราย ได้รับยา clozapine หรือยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ พบว่ายา clozapine สามารถลดการนอนโรงพยาบาลได้ร้อยละ 18 และมีการหยุดใช้ยาจากทุกสาเหตุ ร้อยละ 27 เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ เมื่อเปรียบเทียบกับกันกับยาแต่ละชนิดพบว่ายา clozapine มีประสิทธิภาพดีกว่า ยกเว้นยา olanzapine ในการนอนโรงพยาบาล ยา aripiprazole และ amisulpride ในการหยุดยาจากทุกสาเหตุ อย่างไรก็ตามพบว่ายา clozapine มีการเพิ่มน้ำหนักตัว การเพิ่มดัชนีมวลกาย การเกิดภาวะต่อต่ออินสุลินและความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่ายาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่

ดังนั้นจะเห็นได้ว่ายา clozapine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี แต่มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งแบ่งได้เป็น อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงอาจทำให้เกิดการเสียชีวิตได้ (Citrome, McEvoy *et al.* 2016) ได้แก่ 1. ภาวะแกรนูโลไซต์น้อย (agranulocytosis) การเกิดภาวะแกรนูโลไซต์น้อย หมายถึง ภาวะที่มีระดับ absolute neutrophil count (ANC) < 500/mm³ และมีอาการทางคลินิกร่วมด้วยคือ มีไข้ หรืออาการของการติดเชื้อ เช่น คอหอยอักเสบที่เกิดขึ้นระหว่าง 6 เดือนแรกของการรักษา ความชุกของการเกิดภาวะแกรนูโลไซต์น้อย อยู่ที่ 1.3% ทำให้ต้องมีการติดตามระดับ ANC เป็นส่วนหนึ่งในการติดตามการเกิดภาวะแกรนูโลไซต์น้อย เมื่อ ANC อยู่ในช่วงปกติ (ANC ≥ 1,500/ μ L) กรณีผู้ป่วยเริ่มใช้ยา clozapine ติดตามระดับ ANC ทุกสัปดาห์ตั้งแต่เริ่มการรักษา จนถึงเดือนที่ 6 จากนั้นติดตามทุก 2 สัปดาห์ ตั้งแต่เดือนที่ 6 จนถึงเดือนที่ 12 และติดตามทุกเดือนตั้งแต่หลังเดือนที่ 12 เป็นต้นไป กรณีที่ผู้ป่วยหยุดยาเป็นเวลาน้อยกว่า 30 วันให้ติดตามเหมือนก่อนที่จะหยุดยาและกรณีที่ผู้ป่วยหยุดยาเป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 30 วันให้ติดตามเหมือนผู้ป่วยใหม่เมื่อระดับ ANC ลดลง ควรหยุดยาและจัดการตามระดับ ANC ที่ลดลง โดย moderate neutropenia (ANC 500-999/ μ L) แนะนำ

ให้หยุดยา clozapine กรณีที่คาดว่า neutropenia เกิดจากการใช้ยา clozapine และกลับมาเริ่มใช้ยาได้ ถ้า ANC ≥ 1,000/ μ L และ severe neutropenia (<500/ μ L) ให้หยุดยา clozapine และไม่ควรถูกกลับมาใช้ยาซ้ำ จนกว่าจะพบว่าการใช้ยามีประโยชน์มากกว่าเกิดความเสี่ยง พร้อมทั้งติดตาม ANC ทุกวัน จนกระทั่ง ANC ≥ 1,000/ μ L และติดตาม ANC สัปดาห์ละ 3 ครั้ง จนกระทั่ง ANC ≥ 1,500/ μ L และติดตาม ANC ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วกลับไปติดตามค่า ANC ตาม ANC ในช่วงปกติ 2. กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อม (myocarditis and cardiomyopathy) อาการไม่พึงประสงค์นี้มีความชุกอยู่ในช่วง 0.02-1.0%(22) กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเกิดขึ้นใน 6 เดือนแรกของการเริ่มการรักษาด้วยยา clozapine และ 85- 90% เกิดขึ้นใน 8 สัปดาห์ อุบัติการณ์การเกิดสูงในสัปดาห์ที่ 3 ของการรักษา การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อมจากการใช้ clozapine ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา ทั้งในขนาดปกติและในขนาดต่ำ การติดตามการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ/กล้ามเนื้อหัวใจเสื่อมอาจจะติดตามทุกสัปดาห์ (โดยติดตามใน 4 สัปดาห์แรกซึ่งอาจเป็นช่วงเวลาที่ใช้ในการติดตาม ANC) ติดตามอาการควบคู่กับค่า eosinophils, C-reactive protein และ creatinine kinase-MB และหรือระดับ white blood cell (WBC) เมื่อพบค่าทางห้องปฏิบัติการบ่งบอกว่าอาจจะเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อม ให้พิจารณาหยุดยา clozapine 3. อาการชัก (seizure) การเกิดอาการชักในผู้ป่วยที่ได้รับ clozapine มีความชุกในการเกิดอยู่ระหว่าง 1.3-1.8% ระยะเวลาการเกิดไม่มีความจำเพาะเจาะจง แต่มักจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเมื่อมีการปรับขนาดยาขึ้นอย่างรวดเร็ว การลดความเสี่ยงของการเกิดอาการชักจากยา clozapine ทำได้โดยการปรับเพิ่มขนาดยาอย่างช้าๆและรักษาระดับไว้ที่ขนาดยาต่ำสุดที่มีผลต่อการรักษา การลดขนาดยาในผู้ป่วยที่หยุดสูบบุหรี่และลดขนาดยาลง 50% ในผู้ป่วยโรคลมชัก

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง (Citrome, McEvoy *et al.* 2016) ได้แก่ 1. อาการไข้ (fever) การเกิดไข้หลังจากการให้ยา clozapine เป็นภาวะที่พบได้บ่อย การเกิดไข้สามารถแบ่งเป็น 2 ชนิดตามอุณหภูมิร่างกาย ได้แก่ low grade (37°C) และ hyperpyrexia (41°C) การเกิดไข้ส่วนมากจะเกิดขึ้นใน 4 สัปดาห์แรกของการได้รับยาและความชุกของการเกิดไข้จะอยู่ระหว่าง 0.5 – 55 % 2. น้ำหนักตัวเพิ่มและกลุ่มอาการด้านเมตาบอลิก (weight gain and metabolic syndrome) ภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเป็นอีกหนึ่งผลข้างเคียงของ clozapine พบประมาณ 60-75% ของผู้ได้รับยา จะพบได้ใน 6 เดือน-1 ปี หลังจากได้รับยา น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเป็นสิ่งที่ต้องให้ความสำคัญอย่างยิ่ง

เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่แย่ลง ลดความมั่นใจ และการเข้าถึงของแพทย์ผู้ป่วย น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นยังทำให้ผู้ป่วย เห็นด้านแยของตนเองและจะทำให้ลดความร่วมมือในการใช้ยา ได้ มากไปกว่านั้นมีการพบรายงานว่าน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจะ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ 3. ท้องผูก (constipation) ท้องผูกเกิดขึ้นประมาณ 30% ของผู้ป่วยที่ได้รับ clozapine อาการท้องผูกเป็นผลมาจากฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก ของยา clozapine การลดขนาดยา (แต่ยังอยู่ในช่วงการรักษา) จะสามารถช่วยให้ผู้ป่วยดีขึ้นได้หรือหากไม่สามารถลดขนาดยา ได้ อาจมีการใช้ยาขยาย 4. การง่วงซึม (sedation) การง่วงซึมนั้นเป็นผลข้างเคียงอย่างหนึ่งที่พบได้โดยทั่วไปของ clozapine เกิดขึ้นได้ 44% ในผู้ป่วยและถูกกล่าวถึงโดยทั่วไปจากผู้ป่วย และผู้ดูแล ข้อมูลมีจำกัดเกี่ยวกับผลข้างเคียงนี้ แต่ก็บอกถึงความสัมพันธ์ว่าความง่วงจะเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา เกิดในช่วงแรกของการรักษา และจะหายได้เองใน 6-12 สัปดาห์ 5. ภาวะหลั่งน้ำลายมาก (hypersalivation) การรายงานอัตราการเกิด ภาวะหลั่งน้ำลายมากผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ clozapine พบได้ ตั้งแต่ 30-80% ในผู้ป่วยและเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการหยุดยา เนื่องจากส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย สร้าง ความทุกข์ ความลำบากใจ ปัญหาในการเข้าถึง ลดความ มั่นใจในตัวเอง ผลข้างเคียงดังกล่าวขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้ เกิดขึ้นบ่อยในช่วงแรกของการรักษาและเวลาตื่นนอนและนอน หลับ 6. การปัสสาวะรดที่นอน (nighttime enuresis) การ รายงานของยา clozapine พบการทำให้เกิดอาการปัสสาวะรดที่ นอนได้ตั้งแต่ 0.23-44% อาการปัสสาวะรดที่นอนมักจะเกิด ในช่วงเริ่มให้ยาและช่วงปรับขนาดยาและจะลดลงในผู้ป่วยส่วน ใหญ่ 7. ภาวะหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) ภาวะหัวใจเต้นเร็ว เป็นอาการไม่พึงประสงค์หนึ่งที่เกิดจากยา clozapine ซึ่ง สามารถส่งผลทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่น ๆ ตามมา ได้เช่น กล้ามเนื้อหัวใจเสื่อมหรือกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ดังนั้น การติดตามและจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์จึงมีความสำคัญ ภาวะหัวใจเต้นเร็วพบได้ประมาณ 25% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา โดยทั่วไปอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้น 10-15 bpm และ เพิ่มขึ้นสูงถึง 100-120 bpm โดยผู้ป่วย 50% จะพบในช่วงแรก ของการให้ยาหรือการปรับขนาดยาสูงขึ้นและอาการจะลดลง ภายใน 4-6 สัปดาห์ (Nielsen J, Correll CU *et al.*, 2013)

ภาวะหัวใจเต้นเร็ว เป็นหนึ่งในผลข้างเคียงที่สำคัญของ clozapine ซึ่งอาจทำให้พัฒนาต่อเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด อื่นๆได้ (Citrome, McEvoy *et al.* 2016) กลไกการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วที่เกิดจาก clozapine นั้นเกี่ยวข้องกับผลโดยตรงกับ

ระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการยับยั้งตัวรับ muscarinic ชนิด M2 บริเวณหัวใจทำให้ยับยั้งสัญญาณประสาท vagal และทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น และยับยั้งบริเวณตัวรับ alpha 2 ซึ่งผลที่ตามมาขึ้นกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก และการ กระตุ้นทางอ้อมของตัวรับ beta ภาวะหัวใจเต้นเร็วจาก clozapine นั้นพบได้ในผู้ป่วยเวลายืนและนอน ดังนั้นจึงไม่ใช่แค่ เป็นความดันต่ำขณะเปลี่ยนท่าทาง การศึกษาในปี 2017 (Ronaldson KJ, 2017) เป็นการศึกษาทบทวนวรรณกรรมพบว่าการรักษาด้วย clozapine เป็นระยะเวลาที่มีความสัมพันธ์กับ ภาวะหัวใจเต้นเร็วโดยผู้ป่วย 54% ที่ได้รับ clozapine แล้วมีอาการหัวใจเต้นเร็วเกิดขึ้น การเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจะทำให้ เกิด cardiomyopathy ตามมาได้ การศึกษาของ Norman และ คณะ (Norman SM, Sullivan KM *et al.*, 2017) ทำการศึกษา แบบตามรุ่นย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยเป็นการ ทบทวนระเบียบผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18-75 ปี ที่ถูกวินิจฉัยว่า เป็นโรคจิตเภทตาม DSM-IV จำนวน 18 ราย โดยติดตามความ ดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระยะเวลา 12 สัปดาห์ ก่อนได้รับยา clozapine และ 24 สัปดาห์ขณะที่ได้รับยา clozapine ขนาดยา clozapine เฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับคือ 441.7±171.8 mg/day ค่า diastolic blood pressure (DBP) เพิ่มขึ้น 1.02 mmHg และอัตราการเต้นของหัวใจ เพิ่มขึ้น 1.32 bpm นั้นสูงกว่าก่อนได้รับยา clozapine อย่างมีนัยสำคัญ ส่วน systolic blood pressure (SBP) นั้นพบว่ามีแนวโน้มสูงขึ้น แต่ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติไม่พบการเปลี่ยนแปลงด้านน้ำหนักตัว และการทำงานของไตอย่างมีนัยสำคัญระหว่างได้รับ clozapine ไม่มีผู้ป่วยเกิด cardiomyopathy ข้อมูลดังกล่าวสามารถบอ กได้ว่า clozapine มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้น ของหัวใจ และอาจมีความเสี่ยงสูงที่จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจาก โรคหัวใจและหลอดเลือดตามมาได้ การศึกษาของ Lally และ คณะ (Lally J, Docherty MJ *et al.*, 2016) เป็นการศึกษาแบบ อภิमानวิเคราะห์ (meta-analysis) เพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก และประสิทธิภาพของการจัดการการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจาก clozapine และเป็นการทบทวนเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ ของการจัดการภาวะหัวใจเต้นเร็วในผู้ป่วยที่ได้รับ clozapine โดยเป็นการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่าง และการศึกษาต้อง เป็นการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบการจัดการ ทั้งเรื่องขนาดยา วิธีการให้ยา พบว่ายังไม่พบการศึกษาที่ กล่าวถึงแนวทางการจัดการผู้ป่วยที่เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจาก clozapine ที่เป็นมาตรฐาน ทำให้มีข้อมูลไม่เพียงพอในการ จัดการภาวะดังกล่าวทางคลินิกและไม่สามารถสรุปได้ว่าการ



จัดการแบบเฉพาะรายเช่น การให้ beta-blocker ดีกว่าหรือด้อยกว่าการจัดการแบบปกติของการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว

ดังนั้นการติดตามอาการหัวใจเต้นเร็วและการจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นจึงมีความจำเป็น เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอและยังไม่มีแนวทางการจัดการที่เป็นมาตรฐาน การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาความชุกของการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากยา clozapine ปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากยา clozapine เพื่อเพิ่มความตระหนักแก่บุคลากรทางการแพทย์และประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่ได้รับยานี้

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (Retrospective Cohort study) เพื่อศึกษาอัตราการเกิดและปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วในผู้ป่วยจิตเภทที่ใช้ยา clozapine ในผู้ป่วยในที่ถูกวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภทโดยเก็บข้อมูลประวัติการรักษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน โดยมีนิยามศัพท์ที่ใช้ในการวิจัยคือ ภาวะหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) คือ ภาวะที่มีอัตราเต้นของหัวใจ >100 ครั้ง/นาที ตามนิยามของสมาคมโรคหัวใจประเทศสหรัฐอเมริกา (The American heart Association; AHA) (Page, Joglar et al. 2016) เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าศึกษาคือ 1) ผู้ป่วยเพศชายหรือหญิงอายุระหว่าง 18 ถึง 65 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัย F20.0-F20.9 และ F25 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine ในขณะที่เข้ารับการรักษาโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ จังหวัดอุบลราชธานี ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558-31 ธันวาคม 2560 ส่วนเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่พบเวชระเบียนหรือข้อมูลขาดหาย

การกำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่าง โดยอ้างอิง expected prevalence จากการศึกษา Tachycardia in patients treated with clozapine versus antipsychotic long-acting injections (Nilsson, Edstrom et al. 2017) พบว่ามีโอกาสเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากยา clozapine ร้อยละ 33 จึงคำนวณขนาดตัวอย่างที่ต้องการคือ 340 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา คือแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยซึ่งประกอบด้วย ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ ลำดับที่ เพศ อายุ วันที่เข้ารับการรักษา วันที่ออกจากโรงพยาบาล การวินิจฉัย ยาที่ได้รับก่อนเข้า รับการรักษาที่โรงพยาบาล โรคร่วมทางกาย ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่ม แอลกอฮอล์ ประวัติการใช้

คาเฟอีน และการปรับขนาดยา clozapine ส่วนที่ 2 คือแบบบันทึกภาวะหัวใจเต้นเร็ว ประกอบด้วย วัน เดือน ปีที่ได้รับยา clozapine ขนาดยา clozapine ที่ได้รับ การรักษาและยาที่ได้รับร่วม การจัดการภาวะหัวใจเต้นเร็ว อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และส่วนที่ 3 : การแปลผลข้อมูลและสรุปผลการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว โดยในการแปลผลข้อมูลจะใช้ผู้วิจัยจำนวน 2 คน ในการแปลผล โดยจะนับการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วหลังจากการได้รับยา clozapine อย่างน้อย 2 สัปดาห์เท่านั้น และไม่รวมการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากสาเหตุอื่น โดยหากมีความขัดแย้งในการแปลผล จะมีการให้ผู้วิจัยท่านที่ 3 เป็นผู้แปลผลร่วม การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข เลขที่รับรองที่ กจม (ภบ.) 011/2561

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ระยะเวลา การนอนโรงพยาบาล โรคทางจิตเวช โรคร่วมทางกาย ยารักษาโรคจิตเภทที่ได้รับก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ประวัติการใช้สาร การปรับขนาดยา ขนาดยา clozapine และยาที่ได้รับร่วมขณะได้รับการรักษาในโรงพยาบาล สถิติที่ใช้ คือ ความถี่และร้อยละ การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระต่างๆกับตัวแปรตามทีละตัว โดยใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher-exact test จากนั้นนำตัวแปรที่มีนัยสำคัญมาวิเคราะห์โดยใช้โดยใช้สถิติถดถอยพหุโลจิสติก (Multiple logistic regression) โดยมีการควบคุมตัวแปร เพศ อายุ และตัวแปรอื่นๆ ที่มีค่า p value น้อยกว่า 0.05 นำมาวิเคราะห์โดยนำเสนอเป็นค่า adjusted odds ratio

ผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine ทั้งหมด 327 ราย จากการเก็บข้อมูลในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2560 พบว่า เมื่อใช้นิยามการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว (Tachycardia) คือ ภาวะที่มีอัตราเต้นของหัวใจมากกว่า 100 ครั้งต่อนาที พบผู้ป่วยจำนวน 101 ราย คิดเป็นร้อยละ 30.89 เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว โดยมีข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=327)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
อายุ		
< 35	83	25.38
35-49	148	45.26
> 50	96	29.36
เพศ		
ชาย	231	70.64
หญิง	96	29.36
ดัชนีมวลกาย		
น้ำหนักต่ำกว่าปกติ (<18.5)	75	22.94
น้ำหนักปกติ (18.5-22.9)	177	54.13
น้ำหนักเกิน (23-24.9)	39	11.93
อ้วน (> 25)	36	11.00
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (เดือน)		
< 1	151	46.18
1-3	131	40.06
> 3	45	13.76
โรคทางจิตเวช		
F20.0 - 20.9 Schizophrenia	294	89.91
F25 Schizoaffective disorder	33	10.09
ยารักษาโรคจิตเภทที่ได้รับก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล		
Clozapine	95	29.05
ไม่ได้รับยา Clozapine	53	16.21
ไม่เคยได้รับยารักษาโรคจิตเภท	179	54.74
โรคร่วมทางกาย		
โรคเบาหวาน	9	2.75
โรคความดันโลหิตสูง	9	2.75
ประวัติการใช้สารเสพติด		
การสูบบุหรี่	148	45.26
การดื่มแอลกอฮอล์	95	29.05
คาเฟอีน	56	17.12
ขนาดยา Clozapine		
Low dose (<300 mg/day)	253	77.37
High dose (\geq 300 mg/day)	74	22.63
ยาที่ได้รับร่วม ขณะได้รับการรักษาในโรงพยาบาล		
Atypical antipsychotics	25	13.08
Typical antipsychotics	19	5.81
Anticholinergics	228	69.72
Valproic acid	70	21.41



ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine ได้แก่ อายุ < 35 ปี ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล โรค Schizophrenia การได้รับยา clozapine ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล การไม่เคยใช้ยารักษาโรคจิตเภทมาก่อน โรคเบาหวาน ประวัติ

การสูบบุหรี่ ประวัติการใช้คาเฟอีน การได้รับยา clozapine ขนาด >300 mg/day ขณะรักษาในโรงพยาบาล การได้รับยากลุ่ม Anticholinergics และ Valproic acid ขณะได้รับการรักษาในโรงพยาบาล อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine

ปัจจัย	เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว		P-value
	จำนวน	ร้อยละ	
อายุ			
< 35	37	44.58	0.002
35-49	41	27.70	0.257
> 50	23	23.96	0.080
เพศ			
ชาย	64	27.71	0.053
หญิง	37	38.54	
ดัชนีมวลกาย			
น้ำหนักต่ำกว่าปกติ (<18.5)	20	26.67	0.368
น้ำหนักปกติ (18.5-22.9)	53	29.94	0.688
น้ำหนักเกิน (23-24.9)	10	25.64	0.450
อ้วน (> 25)	18	50.00	0.009
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (เดือน)			
< 1	38	25.17	0.038
1-3	55	41.98	0.000
> 3	8	17.78	0.040
โรคทางจิตเวช			
F20.0 - 20.9 Schizophrenia	84	28.57	0.007
F25 Schizoaffective disorder	17	51.52	
ยารักษาโรคจิตเภทที่ได้รับก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล			
Clozapine	37	38.95	0.044
ไม่ได้รับยา Clozapine	22	41.51	0.067
ไม่เคยได้รับยารักษาโรคจิตเภท	42	23.46	0.001
โรคร่วมทางกาย			
โรคเบาหวาน	7	77.78	0.002
โรคความดันโลหิตสูง	5	55.56	0.104
ประวัติการใช้สาร			
การสูบบุหรี่	22	26.83	0.011
การดื่มแอลกอฮอล์	30	31.58	0.200
คาเฟอีน	12	21.43	0.017

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine (ต่อ)

ปัจจัย	เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว		P-value
	จำนวน	ร้อยละ	
การปรับขนาดยา Clozapine			
ไม่มีการปรับขนาดยา	56	28.57	0.331
การปรับขนาดยาแบบเร็ว	20	35.09	0.400
การปรับขนาดยาแบบช้า	16	32.65	0.716
ขนาดยา Clozapine			
Low dose (<300 mg/day)	74	73.12	0.004
High dose (\geq 300 mg/day)	27	55.41	
ยาที่ได้รับร่วมขณะได้รับการรักษาในโรงพยาบาล			
Atypical antipsychotics	6	24.00	0.438
Typical antipsychotics	7	36.84	0.563
Anticholinergics	78	34.21	0.048
Valproic acid	30	42.86	0.016

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine แบ่งเป็น ปัจจัยป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value < 0.05) ดังนี้ ในผู้ที่อายุ > 50 ปี ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว 0.84 เท่าเทียบกับผู้ป่วยอายุ < 50 ปี (95% CI 0.02-0.98) ผู้ที่มีประวัติการใช้คาเฟอีน ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว 0.80 เท่า (95% CI 0.05-0.84) เทียบกับผู้ป่วยที่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ นอกจากนี้ประวัติการสูบบุหรี่ มีแนวโน้มลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว 0.59 เท่า เทียบกับผู้ป่วยที่มีประวัติการการดื่มแอลกอฮอล์ (95% CI 0.20-0.82)

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value < 0.05) ดังนี้ ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน (ดัชนีมวลกาย > 25) มีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว 2.75 เท่า (95% CI 1.19-6.30) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย \leq 25 ผู้ที่มีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลช่วง 1-3 เดือน มีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว 2.15 เท่า (95% CI 1.29-3.56) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลน้อยกว่า 1 เดือน และมากกว่า 3 เดือน ผู้ป่วยโรค Schizoaffective disorder มี

แนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว 1.21 เท่า (95% CI 1.05-1.40) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เป็นโรค Schizophrenia การไม่ได้รับยา clozapine รวมทั้งการไม่เคยได้รับการรักษาโรคจิตเภทก่อนเข้ารับรักษาที่โรงพยาบาล เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว 3.97 เท่า (95% CI 1.25-12.61) และ 6.51 เท่า (95% CI 1.49-28.35) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เคยได้รับยา clozapine มาก่อน การใช้ยา clozapine ขนาด \geq 300 mg/day มีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว 2.19 เท่า (95% CI 1.28-3.74) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine ขนาด < 300 mg/day และการได้รับยา Valproic acid ขณะได้รับการรักษาในโรงพยาบาล มีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว 1.96 เท่า (95% CI 1.13-3.39) นอกจากนี้เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติถดถอยพหุโลจิสติกพบว่า มีเพียงการไม่ได้รับยา clozapine ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลรวมทั้งการไม่เคยได้รับการรักษาโรคจิตเภทก่อนเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อมูลปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากยา clozapine แสดงดังตารางที่ 3



ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากยา clozapine

ปัจจัยที่มีผล	Odd ratio (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95%CI)	P-value
อายุ 35-49 ปี	0.47 (0.27-0.83)	0.010	0.38 (0.11-1.21)	0.106
อายุ > 50 ปี	0.39 (0.20-0.74)	0.004	0.16 (0.02-0.98)	0.048
ดัชนีมวลกาย อ้วน (>25)	2.75 (1.19-6.30)	0.017	0.52 (0.07-3.52)	0.503
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล 1-3 เดือน	2.15 (1.29-3.56)	0.003	2.75 (0.95-7.97)	0.062
โรคทางจิตเวช F25 Schizoaffective disorder	1.21 (1.05-1.40)	0.009	1.09 (0.82-1.44)	0.545
ไม่ได้รับยา Clozapine ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล	2.08 (1.12-3.56)	0.008	3.97 (1.25-12.61)	0.019
ไม่เคยได้รับยารักษาโรคจิตเภทก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล	2.31 (1.21-4.41)	0.011	6.51 (1.49-28.35)	0.013
ประวัติการใช้สารเสพติด การสูบบุหรี่	0.41 (0.20-0.82)	0.012	1.18 (0.28-4.93)	0.819
ประวัติการใช้สารเสพติด คาเฟอีน	0.38 (0.17-0.85)	0.019	0.20 (0.05-0.84)	0.028
ขนาดยา High dose (≥ 300 mg/day)	2.19 (1.28-3.74)	0.004	1.09 (0.31-3.74)	0.888
ยาที่ได้รับร่วมขณะได้รับการรักษาในโรงพยาบาล – Valproic acid	1.96 (1.13-3.39)	0.015	2.15 (0.65-7.15)	0.210

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การศึกษาภาวะหัวใจเต้นเร็วในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล เป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยา clozapine จากเวชระเบียนผู้ป่วย ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยมีกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 327 คน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 70.64 อายุเฉลี่ย 41.60 ปี ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะหัวใจเต้นเร็วจะถูกจำแนกเป็น 2 ประเภทด้วยกัน คือ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว ได้แก่ ดัชนีมวลกายที่สูง ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลระหว่าง 1-3 เดือน โรค schizoaffective disorder ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ขนาดยา clozapine ขนาดสูง ยาร่วม valproic acid และปัจจัยป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว ได้แก่ อายุมากกว่า 50 ปี ประวัติการสูบบุหรี่ และประวัติการใช้คาเฟอีน

ผลลัพธ์จากการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากการใช้ยา clozapine ในศึกษาอยู่ที่ร้อยละ 30.89 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine ทั้งหมด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ โดยการศึกษาของ Nilsson และคณะในปี 2017 (Nilsson, Edstrom et al. 2017) เปรียบเทียบการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วระหว่าง clozapine กับยา Long Acting Injection antipsychotics (LAI) พบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา clozapine มีผลข้างเคียงคือภาวะหัวใจเต้นเร็วเกิดขึ้น 33% การศึกษาต่อมา

เป็นของ Jones และคณะในปี 2014 (Jones, Narayana et al. 2014) พบว่าภาวะหัวใจเต้นเร็วจากการใช้ยา clozapine อยู่ที่ 34% พบว่าผลลัพธ์ที่ได้มีความสอดคล้องกันกับการศึกษาในครั้งนี้ จึงสามารถสรุปได้ว่าภาวะหัวใจเต้นเร็วจากการใช้ยา clozapine เกิดขึ้นประมาณ 30%

ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากยา clozapine ในด้านดัชนีมวลกาย การศึกษาที่ใช้เกณฑ์การแบ่งดัชนีมวลกายตามแบบประชากรทวีปเอเชีย และดัชนีมวลกายสูงจะอยู่ในช่วง BMI > 25 และมีค่า odd ratio อยู่ที่ 2.75 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุม คือช่วง BMI < 18.5 อย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์แบบ adjusted odd ratio พบว่ายังไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ดัชนีมวลกายที่สูงสามารถทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วได้เนื่องจากมีปริมาณ adipose tissue ในร่างกายที่เพิ่มขึ้น, Body surface area เพิ่มขึ้นทำให้ร่างกายเพิ่มความต้องการออกซิเจน ส่งผลให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นสูงขึ้นในขณะที่พัก แต่ก็ยังมีบางการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจในอาสาสมัครที่มีดัชนีมวลกายแตกต่างกันเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอ (Bemelmans, van der Graaf et al. 2012) แต่ความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกายกับภาวะหัวใจเต้นเร็วจากยา clozapine นั้นยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัด

ปัจจัยด้านระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล อาจมีผล เนื่องจากช่วงระยะเวลาดังกล่าวเป็นระยะเวลาที่มีการปรับขนาดยาขึ้นจนถึงระดับยาที่อยู่ในช่วงการรักษา การปรับขนาดยาส่วนใหญ่จะปรับจนถึงช่วงการรักษาใน 30 วัน ซึ่งภาวะหัวใจเต้นเร็วสามารถเกิดขึ้นได้ในช่วง 2 สัปดาห์ หากระดับยาถึงช่วงการรักษา กล่าวคืออยู่ในช่วง 8 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา clozapine ดังนั้นช่วงระยะเวลาดังกล่าวอาจมีผลต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วได้ โดยขนาดยาที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้น จากการศึกษาของ Ifteni และคณะในปี 2013 (Ifteni, Nielsen *et al.* 2014) พบว่า เมื่อผู้ป่วยได้รับยา clozapine แบบทั้งแบบ rapid titration และ slow titration นั้นอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยหลังจากผ่านไป 1 เดือนอยู่ที่ 92.4 และ 85.0 bpm แต่มีบางรายที่เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วโดยวัดอัตราการเต้นของหัวใจได้อยู่ที่ 135 ครั้งต่อนาที

ปัจจัยด้านขนาดยา พบว่าขนาดยา clozapine ขนาดสูง (≥ 300 mg/day) มีค่า odd ratio จากการวิเคราะห์ทางสถิติ อยู่ที่ 2.19 ซึ่งมีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้ clozapine ขนาดต่ำ (<300 mg/day) ซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสรุปได้ว่าจากงานวิจัยฉบับนี้พบว่าขนาดยาที่สูงเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อภาวะหัวใจเต้นเร็วในผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine และเป็นปัจจัยที่มีผลที่สุด เนื่องจากค่า p-value มีค่าน้อยที่สุด โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาอื่นที่สรุปว่าภาวะหัวใจเต้นเร็วเป็น dose related side effect ของ clozapine เช่นกัน โดยการศึกษาของ Nilsson และคณะ ในปี 2017 (Nilsson, Edstrom *et al.* 2017) ในกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ clozapine ในขนาดยาที่สูงนั้นมีอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 95 ครั้งต่อนาที เทียบกับกลุ่มที่ใช้ clozapine ขนาดต่ำซึ่งเต้นเพียงแต่ 87 ครั้งต่อนาที และภาวะหัวใจเต้นเร็วที่เกิดขึ้นในกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ clozapine ขนาดสูงมีถึง 46% เทียบกับขนาดต่ำที่มีเพียง 20% ดังนั้นจากการศึกษาดังกล่าวจึงสรุปได้ว่าภาวะหัวใจเต้นเร็วเป็น dose related และเป็น type A ADR อีกด้วย ขนาดยาที่เริ่มพบภาวะหัวใจเต้นเร็วอยู่ที่ 300 mg/day ขึ้นไป

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ single center study เนื่องจากได้ทำการศึกษาเฉพาะที่โรงพยาบาลจิตเวชเพียงแห่งเดียวเท่านั้น ผลลัพธ์ที่ได้จึงไม่สะท้อนข้อมูลในหลายส่วน เช่น ผลของยา นอกเหนือจากยาทางจิตเวช ผลจากโรคทางกาย รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ retrospective cohort study ข้อจำกัดของ

รูปแบบการศึกษานี้ได้แก่ ข้อมูลบางส่วนที่ขาดหาย ไม่สามารถย้อนกลับไปเก็บข้อมูลใหม่ได้ เนื่องจากเป็นการรักษาหรือข้อมูลรายการยาในอดีต อาจแก้ไขโดยทำการศึกษาเป็นแบบ prospective cohort study การเก็บบางตัวแปรทำได้ไม่ครบเช่น ค่าการทำงานของไตหรือฮอร์โมน ซึ่งผู้ป่วยไม่ได้ส่งตรวจทุกราย ทำให้กลุ่มตัวอย่างน้อยจนนำไปสู่การแปลผลไม่ได้ และความถี่ในการตรวจติดตามผู้ป่วย เนื่องจากภาวะหัวใจเต้นเร็วที่เกิดขึ้นเป็นแบบชั่วคราว (transient) กล่าวคือเกิดขึ้นแล้วสามารถหายได้เอง ดังนั้นอาจเกิดการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยกว่าความเป็นจริงโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ความถี่ในการตรวจติดตามผู้ป่วยน้อยนำไปสู่การแปลผลที่ไม่ตรงกับความเป็นจริงได้ การแก้ไขทำได้โดยตรวจติดตามอัตราการเต้นของหัวใจถี่ขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้ที่ได้รับยา clozapine ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 300 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป เพื่อที่จะทำการจัดการโดยการลดขนาดยา การให้ยาในกลุ่ม beta-blockers หรือ calcium channel blockers นอกจากนี้การศึกษายังไม่สามารถค้นหาปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากการใช้ยา clozapine เช่น การบริหารยา (การให้ยารวันละครั้งกับการให้ยารวันละหลายครั้ง) เป็นต้น

โดยสรุปพบว่า อัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากยา clozapine อยู่ที่ 30.89% ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยอื่น รวมทั้งพบปัจจัยที่มีแนวโน้มในการทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วได้แก่ ดัชนีมวลกายที่สูง ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในช่วง 1-3 เดือน การได้รับการวินิจฉัย schizoaffective disorder ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล ขนาดยา clozapine ที่สูง (>300 mg/day) การได้รับยา valproic acid ร่วมในขณะนอนโรงพยาบาล เป็นปัจจัยเสี่ยงการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากยา clozapine ส่วน ผู้ที่ อายุมากกว่า 50 ปี ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการใช้คาเฟอีน เป็นปัจจัยที่ป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วจากการใช้ยา clozapine และพบว่าปัจจัยที่มีผลที่สุดต่อภาวะหัวใจเต้นเร็วคือ ขนาดยา clozapine ที่สูง (>300 mg/day) ซึ่งมีความเสี่ยงมากกว่าขนาดต่ำ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine ในขนาดสูงจึงควรได้รับการตรวจติดตามอย่างอัตราการเต้นของหัวใจอย่างใกล้ชิดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านหัวใจและหลอดเลือดต่อไป



References

- Bemelmans RH, van der Graaf Y, Nathoe HM, Wassink AM, Vernooij JW, Spiering W, *et al.* Increased visceral adipose tissue is associated with increased resting heart rate in patients with manifest vascular disease. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2012;20(4):834-41.
- Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. A Guide to the Management of Clozapine-Related Tolerability and Safety Concerns. *Clinical schizophrenia & related psychoses*. 2016 ;10(3):163-177
- Ifteni P, Nielsen J, Burtea V, Correll CU, Kane JM, Manu P. Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2014;130(1):25-9.
- Jones WR, Narayana U, Howarth S, Shinnars J, Nazar Q. Cardiovascular monitoring in patients prescribed clozapine. *Psychiatric bulletin* 2014;38(3):140.
- Kane JM, Correll CU. The Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. *JAMA psychiatry* 2016;73(3):187-8.
- Lally J, Docherty MJ, MacCabe JH. Pharmacological interventions for clozapine-induced sinus tachycardia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jun 9;(6):CD011566.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9657):31-41
- Masuda T, Misawa F, Takase M, Kane JM, Correll CU. Association With Hospitalization and All-Cause Discontinuation Among Patients With Schizophrenia on Clozapine vs Other Oral Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *JAMA psychiatry* 2019 ;76(10):1052–1062.
- Meltzer HY. An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl B:47-52.
- Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided?. *J Clin Psychiatry* 2013 Jun;74(6):603-13.
- Nilsson BM, Edstrom O, Lindstrom L, Wernegren P, Boden R. Tachycardia in patients treated with clozapine versus antipsychotic long-acting injections. *International clinical psychopharmacology* 2017;32(4):219-24
- Norman SM, Sullivan KM, Liu F, DiPaula BA, Jose PA, Kitchen CA, *et al.* Blood Pressure and Heart Rate Changes During Clozapine Treatment. *Psychiatr Q* 2017;88(3):545-52.
- Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, *et al.* 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2016;133(14):e506-74.
- Ronaldson KJ. Cardiovascular Disease in Clozapine-Treated Patients: Evidence, Mechanisms and Management. *CNS drugs* 2017;31(9):777-95.