

# ความสัมพันธ์และปัจจัยของการเกิดภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงจากการใช้ยาริสเพอริโดน

น้ำฝน ปิยะตระกูล\*, ทวนธน บุญลือ\*\*, ชมกฤษ วิระวัณชัย\*\*\*, ปิยพร ชูชีพ\*\*\*\*

\*กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวนปรุง

\*\*คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

\*\*\*โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์

\*\*\*\*โรงพยาบาลสวนสราญรมย์

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์** วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดกับยา risperidone และปัจจัยอื่น ๆ รวมถึงศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดกับการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการจัดการระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone

**วิธีการศึกษา** การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytical study) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone และมีการวัดระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงจากโรงพยาบาลสวนปรุง โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ และโรงพยาบาลสวนสราญรมย์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2566 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา Linear regression และ Paired t-test

**ผลการศึกษา** ผู้ป่วยจำนวน 190 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 95.3) ขนาดยา risperidone เฉลี่ย  $2.92 \pm 1.92$  มิลลิกรัมต่อวัน และระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดเฉลี่ย  $81.20 \pm 57.48$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร การวิเคราะห์ด้วย Multivariable linear regression พบว่าขนาดยา risperidone มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $\beta = 9.03$ , 95% CI: 4.85 - 13.21,  $P < 0.001$ ) เช่นเดียวกับระดับการศึกษาในระดับมัธยมศึกษาถึงก่อนปริญญาตรี ( $P = 0.023$ ) ส่วนดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์เชิงลบ ( $P = 0.023$ ) อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ประจำเดือนผิดปกติ (ร้อยละ 74.5) น้ำนมไหล (ร้อยละ 50.4) และเต้านมโต (ร้อยละ 42.3) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับความรุนแรงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงกับการแสดงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนการจัดการภาวะนี้ด้วยการหยุดยา เปลี่ยนยา และลดขนาดยา risperidone ทำให้ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ )

**สรุป** การศึกษานี้พบว่าขนาดยา risperidone มีความสัมพันธ์กับระดับโปรแลคตินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับโปรแลคตินกับการแสดงทางคลินิก การหยุดยา เปลี่ยนยา หรือการลดขนาดยา risperidone สามารถลดระดับโปรแลคตินได้อย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษานี้อาจใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นเพื่อพัฒนาแนวทางการคัดกรองและจัดการภาวะดังกล่าวในเวชปฏิบัติจริง

**คำสำคัญ** ยาริสเพอริโดน ภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง การจัดการภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง

Corresponding author: น้ำฝน ปิยะตระกูล

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวนปรุง

E-mail: namfon.piyatrakul@gmail.com

วันรับ 17 ตุลาคม 2568 วันแก้ไข 8 พฤษภาคม 2569 วันตอบรับ 25 พฤษภาคม 2569

# Association and Factors of Risperidone Induced Hyperprolactinemia

Namfon Piyatrakul\*, Tuanthon Boonlue\*\*, Chompoonuch Werawattanachai\*\*\*, Piyaporn Chuchee\*\*\*\*

\*Department of Pharmacy, Suanprung Psychiatric Hospital

\*\*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

\*\*\*Prasimahabhodi Psychiatric Hospital

\*\*\*\*Suansaranrom Hospital

## ABSTRACT

**Objective:** The primary objective was to study the association between serum prolactin levels and risperidone as well as other factors and to study the association between serum prolactin levels and the clinical symptoms of hyperprolactinemia. The secondary objective was to study the outcomes of prolactin level management in patients receiving risperidone.

**Methods:** This retrospective analytical study collected data from the electronic medical records of patients receiving risperidone and measurement of prolactin level at Suanprung Psychiatric Hospital, Suansaranrom Hospital, and Prasimahabhodi Psychiatric Hospital between January 1, 2021, and July 31, 2023. Data were analyzed using descriptive statistics, linear regression, and paired t-test.

**Results:** A total of 190 patients were included. Most were female (95.3%). The mean risperidone dosage was  $2.92 \pm 1.92$  mg/day, and the mean serum prolactin level was  $81.20 \pm 57.48$  ng/mL. Multivariable linear regression analysis showed that risperidone dosage was positively associated with serum prolactin levels with statistical significance ( $\beta = 9.03$ , 95% CI: 4.85 - 13.21,  $P < 0.001$ ), as well as educational level at secondary to sub-bachelor education level ( $P = 0.023$ ). In contrast, the body mass index was negatively associated with serum prolactin levels ( $P = 0.023$ ). The most common clinical manifestations were menstrual irregularity (74.5%), galactorrhea (50.4%), and gynecomastia (42.3%). However, there was no statistically significant association between the severity of hyperprolactinemia and the clinical symptoms. Management strategies including drug discontinuation, medication switching, and dose reduction of risperidone significantly decreased serum prolactin levels ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** This study demonstrated that risperidone dosage was significantly associated with serum prolactin levels. However, no significant association was observed between prolactin levels and clinical manifestations of risperidone-induced hyperprolactinemia. Discontinuation, switching, or dose reduction of risperidone significantly decreased prolactin levels. These findings may serve as preliminary evidence to inform screening strategies and optimize management of risperidone-induced hyperprolactinemia in routine clinical practice.

**Keywords:** risperidone, hyperprolactinemia, management of hyperprolactinemia

Corresponding author: Namfon Piyatrakul

E-mail: namfon.piyatrakul@gmail.com

Received: 17 October 2025   Revised: 8 May 2026   Accepted: 25 May 2026

## บทนำ

ยาริสเพอริโดน (risperidone) เป็นหนึ่งในยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ที่ใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาอาการทางจิต โดยยานี้ได้รับการรับรองในข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคจิตเภท โรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 ระยะเฉียบพลันหรือระยะผสม โดยใช้แบบเดี่ยวในผู้ใหญ่และเด็กอายุ 10 ปีขึ้นไป หรือให้ร่วมกับลิเทียม (lithium) ในผู้ใหญ่ และภาวะหงุดหงิดในโรคออทิซึมติกในเด็กอายุ 5 ปีขึ้นไป ในประเทศไทย ยา risperidone ถูกจัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี ข จึงเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายเนื่องจากยามีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคดังกล่าว<sup>1,2</sup>

กลไกการออกฤทธิ์ของยา risperidone คือ serotonin-dopamine antagonists มีฤทธิ์ยับยั้ง ตัวรับเซโรโทนินชนิด 5-HT<sub>2A</sub> และตัวรับโดปามีนชนิด D<sub>2</sub> นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้ง  $\alpha_1$  และ  $\alpha_2$  adrenergic receptor และ histamine receptor (H<sub>1</sub>) ด้วย โดยลำดับการจับกับตัวรับจะพบว่ายาจับกับตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub>,  $\alpha_1$  และ  $\alpha_2$  adrenergic receptor และ H<sub>1</sub> ได้ดีตามลำดับ<sup>1,3</sup>

อย่างไรก็ตามพบว่ายานี้ทำให้เกิดภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง (hyperprolactinemia) ซึ่งเป็นหนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย เนื่องจากกลไกการยับยั้งตัวรับ D<sub>2</sub> ใน tuberoinfundibular pathway ซึ่งเป็นหนึ่งในเส้นทางของ dopamine ที่สมอง โดยปกติระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดของเพศชายและเพศหญิงทั่วไปอยู่ที่ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (ng/mL) และ 25 ng/mL ตามลำดับ ภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงจึงหมายถึงระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงเกินกว่าค่าดังกล่าว และสามารถแบ่งความรุนแรงออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ระดับต่ำ (ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงกว่าค่าปกติ แต่ไม่เกิน 50 ng/mL) ระดับปานกลาง (ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดอยู่ที่ 51 - 100 ng/mL) และระดับสูง (ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดเกินกว่า 100 ng/mL) ซึ่งพบได้บ่อยในเพศหญิง<sup>4</sup> และมีรายงานความชุกของภาวะนี้ตั้งแต่ร้อยละ 44.9 - 73 ขึ้นอยู่กับประชากรและวิธีการศึกษา<sup>5</sup>

ภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงมีผลกระทบต่อนผู้ป่วยทั้งระยะสั้นและระยะยาว โดยในระยะสั้น ทั้งผู้ป่วยเพศชายและหญิงอาจพบภาวะน้ำนมไหล (galactorrhea) เต้านมโต (gynecomastia) สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง (sexual dysfunction) เป็นหมัน (infertile) ขนดก (hirsutism) และสิว (acne) ส่วนในเพศหญิงอาจพบปัญหาประจำเดือนมาผิดปกติ (menstrual

irregularity) ได้ด้วย<sup>1,4,6</sup> ส่วนในระยะยาวปัญหาที่อาจตามมาได้คือภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis)<sup>7</sup> และมะเร็งเต้านม (breast cancer)<sup>8</sup> ซึ่งแนวทางการรักษาโดยทั่วไปยังไม่ได้แนะนำให้เจาะวัดระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในผู้ป่วยทุกราย ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์จึงควรคำนึงถึงภาวะนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone

ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงในต่างประเทศ จากการศึกษาของ Kinon BJ และคณะ ในปี ค.ศ. 2003<sup>9</sup> ทำการศึกษาความชุกของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง ในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา conventional antipsychotics หรือ risperidone อย่างน้อย 3 เดือน จำนวน 402 ราย พบว่าเกิดภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงมากถึงร้อยละ 44.78 และจากการศึกษาของ Alosaimi FD และคณะ ในปี ค.ศ. 2018<sup>10</sup> ศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะนี้ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตทุกประเภทและได้รับการรักษาด้วยยาจำนวน 997 ราย พบว่ายาต้านโรคจิตที่พบความชุกสูงสุดคือ risperidone (ร้อยละ 73.0) รองลงมาคือ fluphenazine (ร้อยละ 72.0) และ paliperidone (ร้อยละ 62.0) ตามลำดับ อย่างไรก็ตามยังมียาในกลุ่มอื่นนอกเหนือจากยาต้านโรคจิตที่พบอุบัติการณ์ได้ เช่น ยาปรับอารมณ์ (mood stabilizers) หรือยาต้านเศร้า (antidepressants)

สำหรับการศึกษาในประเทศไทย พบการศึกษาของ Hongkaew Y และคณะ ในปี ค.ศ. 2015<sup>11</sup> พบว่าความชุกของระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงจากยา risperidone อยู่ที่ร้อยละ 44.90 อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดของกลุ่มตัวอย่างเนื่องจากทำการศึกษาในผู้ป่วยโรค Autism Spectrum Disorder (ASD) ส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุ 3 - 12 ปี ซึ่งไม่ใช่กลุ่มผู้ป่วยที่มีความชุกสูงหากเทียบกับผู้ป่วยโรคจิตเภท รวมถึงขนาดยาที่ใช้มีขนาดต่ำกว่าผู้ป่วยจิตเภท นอกจากนี้ในประเทศไทยยังมีการศึกษาของ Werawattanachai C และคณะ ในปี ค.ศ. 2022<sup>12</sup> พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมศึกษามีระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงจำนวน 109 ราย (ร้อยละ 85.83) โดยอาการแสดงที่พบมากที่สุดคือ ประจำเดือนผิดปกติ (ร้อยละ 77.06) การศึกษานี้ยังกล่าวถึงวิธีการจัดการกับภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงอีกด้วย โดยพบว่าการจัดการที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ การลดขนาดยาที่มีสาเหตุ การเปลี่ยนยาเป็นยาที่ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด และการให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ

จากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้นจะเห็นได้ว่า ปัจจุบันยังไม่พบการศึกษาที่ชัดเจนเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงกับยา risperidone โดยเฉพาะในประเทศไทย การศึกษาวิจัยในครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดกับยา risperidone และปัจจัยอื่นๆ ความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดที่เกิดจากยา risperidone กับอาการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง และวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของผลลัพธ์การจัดการกับระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด เพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับการพัฒนาแนวทางการเฝ้าระวังและจัดการภาวะนี้ในเวชปฏิบัติได้อย่างเหมาะสม

### คำนิยามศัพท์เฉพาะ

1. อาการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง หมายถึง น้ำนมไหล (galactorrhea) เต้านมโต (gynecomastia) ประจำเดือนผิดปกติ (menstrual irregularity) สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง (sexual dysfunction) ขนดก (hirsutism)
2. ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง<sup>13</sup> หมายถึง ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงเกินค่าปกติ โดยเพศหญิง  $\leq 25$  ng/mL, เพศชาย  $\leq 20$  ng/mL แบ่งได้ 3 ระดับ ได้แก่
  - ระดับต่ำ (mild) มีระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด 31 - 50 ng/mL
  - ระดับปานกลาง (moderate) มีระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด 51 - 100 ng/mL
  - ระดับสูง (severe) มีระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด  $> 100$  ng/mL
3. รูปแบบการเปลี่ยนแปลงของอาการ หมายถึง การเปลี่ยนแปลงอาการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง ได้แก่
  - ดีขึ้น หมายถึง หลังการจัดการผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง และระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดปกติ
  - คงเดิม หมายถึง หลังการจัดการยังคงมีอาการแสดงภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงเหมือนเดิม และระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดผิดปกติ
  - แย่ลง หมายถึง หลังการจัดการมีอาการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงมากขึ้นกว่าเดิม และระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดผิดปกติ

## วิธีการศึกษา

### รูปแบบการศึกษาและประชากร

รูปแบบการศึกษาเป็นเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytical study) ที่ดำเนินการเก็บข้อมูลในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2566 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone และมีอาการแสดงของโปรแลคตินในเลือดสูง ซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสวนปรุง โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ และโรงพยาบาลสวนสราญรมย์ โดยทำการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (HOSxP) และบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนและถูกต้องในการวิเคราะห์ผลลัพธ์ และแนวทางการจัดการทางคลินิกที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยในบริบทการใช้ยา risperidone จริงในเวชปฏิบัติประจำวัน

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ 1) ได้รับยา risperidone อย่างต่อเนื่องในช่วงเวลาเก็บข้อมูล 2) มีอาการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงอย่างน้อย 1 อาการ เช่น น้ำนมไหล เต้านมขยาย ประจำเดือนผิดปกติ สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง ขนดก หรือสิว และ 3) ได้รับการตรวจระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดอย่างน้อย 1 ครั้ง และ/หรือ มีการตรวจซ้ำหลังปรับแผนการรักษานาน 1 เดือน ส่วนเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา risperidone 2) ผู้ที่มีภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงจากสาเหตุอื่น เช่น การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร ภาวะพร่องไทรอยด์ เนื่องจากต่อมใต้สมอง ภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ หรือได้รับยาที่มีผลกระตุ้นระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด เช่น metoclopramide หรือ domperidone หรือยาคุมกำเนิด และ 3) ผู้ที่ไม่มีข้อมูลผลตรวจระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดในระบบ

การคัดกรองและวินิจฉัยภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง ผู้ป่วยได้รับการคัดกรองอาการที่อาจเกี่ยวข้องกับภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงโดยพยาบาล ผ่านการซักประวัติอาการ เช่น น้ำนมไหล เต้านมขยาย ประจำเดือนผิดปกติหรือขาดประจำเดือน และความต้องการทางเพศลดลง ผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวจะถูกส่งต่อให้เภสัชกรประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการกับการใช้ยาในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา (ADR) โดยใช้ Naranjo Algorithm หากประเมินว่ามีความเป็นไปได้ว่าเกี่ยวข้องกับยา ผู้ป่วยจะถูกส่งต่อให้จิตแพทย์เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและตรวจระดับ

Prolactin ในเลือด จากนั้นเภสัชกรจะคัดเลือกผู้ป่วยที่มีภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงที่สัมพันธ์กับการใช้ยา risperidone เข้าสู่การศึกษา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง ใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการประมาณสัดส่วนในประชากรจากการคาดการณ์ความชุกที่สนใจจากการศึกษาของ Alosaini FD และคณะ<sup>10</sup> อยู่ในช่วงร้อยละ 72 จำนวนตัวอย่างที่ต้องการสำหรับการศึกษานี้คืออย่างน้อย 160 ราย กลุ่มตัวอย่างที่ได้มาจากโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ จำนวน 140 คน (ร้อยละ 74) โรงพยาบาลสวนปรุง จำนวน 40 คน (ร้อยละ 21) และโรงพยาบาลสวนสราญรมย์ จำนวน 10 คน (ร้อยละ 5)

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

การเก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบเก็บข้อมูลที่ผ่านการออกแบบอย่างเป็นระบบและครอบคลุม ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย การศึกษา อาชีพ สิทธิการรักษา การใช้สารเสพติด โรคร่วม การออกกำลังกาย การวินิจฉัยโรคทางจิตเวช) ข้อมูลการใช้ยาจิตเวช (ชื่อยา ขนาดยา วิธีใช้ วันที่ได้รับยาครั้งแรก) ข้อมูลทางคลินิก (ข้อมูลการเกิดอาการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง) ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด) ข้อมูลการจัดการในผู้ป่วยที่มีภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง (เพิ่ม aripiprazole หยุดยา เปลี่ยนยา ลดขนาดยา ขนาดยาเท่าเดิม เพิ่มขนาดยา)

### ผลลัพธ์และสถิติที่ใช้วิเคราะห์

การวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษานี้จะวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม STATA version 14.0 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในการสรุปลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างและอาการแสดงที่พบ เช่น ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย มัธยฐาน พิสัย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา risperidone และปัจจัยอื่นๆ กับระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดจะใช้ Linear regression นำเสนอผลการวิเคราะห์ด้วย ค่า beta ( $\beta$ ) และ 95% Confidence Interval (CI) ส่วนการวิเคราะห์ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดก่อนและหลังใช้ยาจะวิเคราะห์ด้วยสถิติ Paired t-test

งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลสวนปรุง เลขที่โครงการ SPH. IRB003/2568 SCs\_exp

## ผลการศึกษา

### ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้สามารถรวบรวมจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงจากการใช้ยา risperidone ได้ทั้งหมด 190 ราย โดยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงมากถึงร้อยละ 95.3 มีดัชนีมวลกายอยู่ในระดับของโรคอ้วน (25.0 - 29.9 kg/m<sup>2</sup>) อยู่ที่ร้อยละ 25.8 โรคจิตเภทเป็นโรคที่พบมากที่สุด อยู่ที่ร้อยละ 37.8 รองลงมาคือโรคซึมเศร้า อยู่ที่ร้อยละ 33.3 ขนาดยา risperidone เฉลี่ยที่ได้รับอยู่ที่  $2.92 \pm 1.92$  มิลลิกรัมต่อวัน (mg/day) โดยส่วนใหญ่ขนาดจะอยู่ในช่วง 2.00 - 3.99 mg/day คิดเป็นร้อยละ 34.7 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone มีผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 55.3 ที่ได้รับยานี้ต่อเนื่องมากกว่า 6 เดือน ส่วนระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดเฉลี่ยอยู่ที่  $81.20 \pm 57.48$  ng/mL รายละเอียดของผลลัพธ์ดังตารางที่ 1

### ความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดกับยา risperidone และปัจจัยอื่นๆ

จากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Univariable linear regression พบว่าขนาดยา risperidone มีความสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $\beta = 8.298$ , 95% CI = 4.15 - 12.45,  $P < 0.001$ ) โดยระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น ส่วนตัวแปรอื่นที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญได้แก่ เพศหญิง ( $\beta = 40.875$ , 95% CI = 2.50 - 79.25,  $P = 0.037$ ) ดัชนีมวลกาย ( $\beta = -1.584$ , 95% CI = -2.95 - (-0.21),  $P = 0.024$ ) และระดับการศึกษาในระดับมัธยมศึกษาถึงก่อนปริญญาตรี เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการศึกษต่ำกว่ามัธยมต้น ( $\beta = 27.488$ , 95% CI = 0.66 - 54.24,  $P = 0.045$ ) ในขณะที่ปัจจัยอื่น เช่น ระยะเวลาที่ได้รับยา risperidone อายุ การใช้สารเสพติด การวินิจฉัยโรคทางจิตเวช หรือยาอื่นที่ได้รับ นอกเหนือจาก risperidone ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดของผลลัพธ์ดังตารางที่ 2

จากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Multivariable linear regression (พิจารณาปรับผลลัพธ์ด้วยตัวแปร ระยะเวลาที่ได้รับยา เพศ ดัชนีมวลกาย การศึกษา การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ โรคร่วม สิทธิการรักษา และการออกกำลังกาย) พบว่า ขนาดยา risperidone ยังคงมีความสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $\beta = 9.03$ , 95% CI = 4.85 - 13.21,

**ตารางที่ 1** ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n = 190)

| ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง                                          | จำนวน (ร้อยละ)   | ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง                                                 | จำนวน (ร้อยละ) |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>เพศ</b>                                                      |                  | <b>โรคร่วมทางกาย</b>                                                   |                |
| ชาย                                                             | 9 (4.7)          | มี                                                                     | 27 (14.2)      |
| หญิง                                                            | 181 (95.3)       | โรคต่อมไทรอยด์และเมตาบอลิก                                             | 9 (4.7)        |
| <b>อายุ (ปี, mean <math>\pm</math> SD)</b>                      | 32.27 $\pm$ 9.45 | โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด                                               | 6 (3.2)        |
| < 18 ปี                                                         | 11 (5.8)         | โรคทางโลหิตวิทยา                                                       | 3 (1.6)        |
| 18 - 25 ปี                                                      | 41 (21.6)        | โรคระบบทางเดินหายใจ                                                    | 1 (0.5)        |
| 26 - 40 ปี                                                      | 99 (52.1)        | โรคระบบประสาท                                                          | 1 (0.5)        |
| 41 - 65 ปี                                                      | 39 (20.5)        | โรคระบบทางเดินอาหาร                                                    | 2 (1.1)        |
| <b>ดัชนีมวลกาย (kg/m<sup>2</sup>, mean <math>\pm</math> SD)</b> | 25.30 $\pm$ 5.98 | โรคภูมิแพ้                                                             | 2 (1.1)        |
| น้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ (< 18.5 kg/m <sup>2</sup> )                 | 23 (12.1)        | อื่นๆ                                                                  | 3 (1.6)        |
| สมส่วน (18.5 - 22.9 kg/m <sup>2</sup> )                         | 46 (24.2)        | ไม่มี                                                                  | 163 (85.8)     |
| น้ำหนักเกิน (23.0 - 24.9 kg/m <sup>2</sup> )                    | 32 (16.8)        | <b>การออกกำลังกาย</b>                                                  |                |
| โรคอ้วน (25.0 - 29.9 kg/m <sup>2</sup> )                        | 49 (25.8)        | ไม่ออกกำลังกาย                                                         | 144 (75.8)     |
| โรคอ้วนระดับอันตราย ( $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )             | 40 (21.1)        | 1 - 3 ครั้ง/สัปดาห์                                                    | 22 (11.6)      |
| <b>การศึกษา</b>                                                 |                  | > 3 ครั้ง/สัปดาห์                                                      | 24 (12.6)      |
| ต่ำกว่ามัธยมต้น                                                 | 21 (11.1)        | <b>การวินิจฉัยโรคทางจิตเวช</b>                                         |                |
| มัธยมศึกษาถึงก่อนปริญญาตรี                                      | 117 (61.6)       | โรคจิตเภท                                                              | 71 (37.8)      |
| ปริญญาตรี                                                       | 50 (26.3)        | โรคซึมเศร้า                                                            | 62 (33.0)      |
| สูงกว่าปริญญาตรี                                                | 2 (1.1)          | โรคอารมณ์สองขั้ว                                                       | 26 (13.8)      |
| <b>อาชีพ</b>                                                    |                  | โรควิตกกังวล                                                           | 3 (1.6)        |
| ว่างงาน                                                         | 43 (22.6)        | อื่นๆ                                                                  | 26 (13.8)      |
| ทำงานประจำ                                                      | 72 (37.9)        | <b>ยาอื่นที่ได้รับนอกเหนือจาก risperidone</b>                          |                |
| นักเรียน/นักศึกษา                                               | 45 (23.7)        | ยาด้านโรคจิตที่เพิ่มระดับฮอร์โมน                                       | 31 (16.3)      |
| ทำไร่/ทำนา/ทำสวน                                                | 25 (13.2)        | โปรแลคตินในเลือด <sup>14,15</sup>                                      |                |
| อื่นๆ                                                           | 5 (2.6)          | Fluphenazine                                                           | 15 (7.9)       |
| <b>สิทธิการรักษา</b>                                            |                  | Perphenazine                                                           | 9 (4.7)        |
| ประกันสุขภาพถ้วนหน้า                                            | 141 (75.0)       | Chlorpromazine                                                         | 4 (2.1)        |
| ประกันสังคม                                                     | 17 (9.0)         | Haloperidol                                                            | 4 (2.1)        |
| เบิกได้/จ่ายตรง                                                 | 10 (5.3)         | Trifluoperazine                                                        | 1 (0.5)        |
| ชำระเงินเอง                                                     | 20 (10.6)        | ยาด้านโรคจิตที่ทำให้ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดคงที่ <sup>14,15</sup> | 4 (2.1)        |
| <b>การใช้สารเสพติด</b>                                          |                  | Clozapine                                                              | 3 (1.6)        |
| บุหรี่                                                          | 18 (9.5)         | Aripiprazole                                                           | 1 (0.5)        |
| แอลกอฮอล์                                                       | 18 (9.5)         |                                                                        |                |
| ยาบ้า                                                           | 2 (1.1)          |                                                                        |                |
| คาเฟอีน                                                         | 44 (23.2)        |                                                                        |                |
| กัญชา                                                           | 1 (0.5)          |                                                                        |                |

**ตารางที่ 1** ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n = 190) (ต่อ)

| ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง                                 | จำนวน (ร้อยละ)    |
|--------------------------------------------------------|-------------------|
| ยาด้านซึมเศร้า                                         | 94 (49.5)         |
| Sertraline                                             | 71 (37.4)         |
| Fluoxetine                                             | 21 (11.1)         |
| Venlafaxine                                            | 2 (1.1)           |
| ยาควบคุมอารมณ์                                         | 40 (21.1)         |
| Valproate                                              | 38 (20.0)         |
| Lithium                                                | 5 (2.6)           |
| ขนาดยา risperidone (mg/day, mean $\pm$ SD)             | 2.92 $\pm$ 1.92   |
| < 2.00 mg/day                                          | 54 (28.4)         |
| 2.00 - 3.99 mg/day                                     | 66 (34.7)         |
| 4.00 - 5.99 mg/day                                     | 45 (23.7)         |
| 6.00 - 7.99 mg/day                                     | 17 (9.0)          |
| $\geq$ 8.00 mg/day                                     | 8 (4.2)           |
| ระยะเวลาที่ได้รับยา risperidone (เดือน, mean $\pm$ SD) | 37.77 $\pm$ 97.24 |
| < 6 สัปดาห์                                            | 50 (26.3)         |
| 6 สัปดาห์ - 6 เดือน                                    | 35 (18.4)         |
| > 6 เดือน                                              | 105 (55.3)        |
| ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด (ng/mL, mean $\pm$ SD)    | 81.20 $\pm$ 57.48 |
| ระดับต่ำ (mild)                                        | 65 (34.2)         |
| ระดับปานกลาง (moderate)                                | 72 (37.9)         |
| ระดับสูง (severe)                                      | 53 (27.9)         |

P < 0.001) เช่นเดียวกับการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Univariable linear regression โดยระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ได้รับ นอกจากนี้ ดัชนีมวลกายยังคงมีความสัมพันธ์เชิงลบกับระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด ( $\beta = -1.59$ , 95% CI = -2.95 - (-0.22), P = 0.023) และระดับการศึกษาในระดับมัธยมศึกษาถึงก่อนปริญญาตรี เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการศึกษต่ำกว่ามัธยมต้น ยังคงมีความสัมพันธ์เชิงบวกที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $\beta = 30.42$ , 95% CI = 4.19 - 56.65, P = 0.023) ส่วนปัจจัยอื่นไม่พบว่ามีผลสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อปรับผลลัพธ์ด้วยตัวแปรดังที่ได้กล่าวไป โดยเฉพาะเพศหญิงที่มีนัยสำคัญเมื่อวิเคราะห์ด้วย Univariable linear regression ในส่วนก่อนหน้า รายละเอียดของผลลัพธ์ดังตารางที่ 3

**ความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดกับอาการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงที่เกิดจากยา risperidone**

อาการแสดงที่พบมากที่สุดคือประจำเดือนผิดปกติ (ร้อยละ 74.5) รองลงมาเป็นน้ำหนักไม่ลด (ร้อยละ 50.4) เต้านมโต (ร้อยละ 42.3) สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง (ร้อยละ 40.9) สิว (ร้อยละ 35.0) และขนคด (ร้อยละ 12.4) ตามลำดับ โดยแต่ละอาการแสดงมีระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดที่ใกล้เคียงกันอยู่ในช่วง 79.1 - 89.1 อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับความรุนแรงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงกับอาการแสดงดังกล่าว ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดของผลลัพธ์ดังตารางที่ 4

### ผลลัพธ์การจัดการกับระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด

จากการวิเคราะห์ผลของการจัดการระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone พบว่าการหยุดยา การเปลี่ยนยา และการลดขนาดยาส่งผลให้ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.001) โดยเฉพาะการหยุดยา ซึ่งมีค่าเฉลี่ยลดลงมากที่สุดที่  $-56.30 \pm 47.42$  ng/mL และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการดีขึ้น ขณะที่การเพิ่มยา aripiprazole มีแนวโน้มช่วยลดระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดแต่ยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้ปรับขนาดยาและกลุ่มที่เพิ่มขนาดยาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และในกลุ่มที่เพิ่มขนาดยาผู้ป่วยทั้งหมดมีอาการแย่ลง รายละเอียดของผลลัพธ์ดังตารางที่ 5

## วิจารณ์

การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยที่มีภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงจากการใช้ยา risperidone จำนวน 190 ราย โดยมีระดับโปรแลคตินเฉลี่ย  $81.20 \pm 57.48$  ng/mL และส่วนใหญ่อยู่ในระดับความรุนแรงปานกลาง ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ซึ่งสอดคล้องกับความแตกต่างทางสรีรวิทยาที่เพศหญิงมีระดับโปรแลคตินสูงกว่าเพศชาย ส่งผลให้มีโอกาสเกิดภาวะนี้ได้มากกว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 26 - 40 ปี สอดคล้องกับข้อมูลเดิมที่พบว่าภาวะดังกล่าวสามารถเกิดได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม ลักษณะประชากรของโรงพยาบาลจิตเวชทั้ง 3 แห่งที่ให้บริการผู้ป่วยผู้ใหญ่เป็นหลัก อาจทำให้ข้อมูลในกลุ่มเด็กและวัยรุ่นมีจำกัด ขนาดยา risperidone เฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับคือ

**ตารางที่ 2** ความสัมพันธ์ของระดับฮอริโมนโปรแลคตินในเลือดกับยา risperidone และปัจจัยอื่นๆ (univariable linear regression)

| ตัวแปร                                  | Unadjusted $\beta$ | SE     | P-value | 95% CI           |
|-----------------------------------------|--------------------|--------|---------|------------------|
| ขนาดยา risperidone (mg/day)             | 8.298              | 2.104  | <0.001* | 4.15 – 12.45     |
| ระยะเวลาที่ได้รับยา risperidone (เดือน) | 0.035              | 0.043  | 0.422   | -0.05 – 0.12     |
| เพศหญิง                                 | 40.875             | 19.454 | 0.037*  | 2.50 – 79.25     |
| อายุ                                    | 0.442              | 0.443  | 0.319   | -0.43 – 1.31     |
| ดัชนีมวลกาย ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )  | -1.584             | 0.694  | 0.024*  | -2.95 – (-0.21)  |
| <b>ระดับการศึกษา</b>                    |                    |        |         |                  |
| ต่ำกว่ามัธยมต้น                         | Reference          | -      | -       | -                |
| มัธยมศึกษาถึงก่อนปริญญาตรี              | 27.488             | 13.579 | 0.045*  | 0.66 – 54.24     |
| ปริญญาตรี                               | 20.486             | 14.899 | 0.171   | -8.91 – 49.88    |
| สูงกว่าปริญญาตรี                        | 17.915             | 42.401 | 0.673   | -65.73 – 101.56  |
| <b>อาชีพ</b>                            |                    |        |         |                  |
| ว่างงาน                                 | Reference          | -      | -       | -                |
| ทำงานประจำ                              | 10.514             | 11.083 | 0.344   | -11.35 – 32.38   |
| นักเรียน/นักศึกษา                       | -6.079             | 12.263 | 0.621   | -30.27 – 18.11   |
| ทำไร่/ทำนา/ทำสวน                        | 16.314             | 14.463 | 0.261   | -12.22 – 44.85   |
| อื่นๆ                                   | -6.322             | 27.171 | 0.816   | -59.30 – 47.28   |
| <b>การใช้สารเสพติด</b>                  |                    |        |         |                  |
| สูบบุหรี่                               | -28.250            | 14.127 | 0.047   | -56.12 – (-0.38) |
| ดื่มแอลกอฮอล์                           | -24.366            | 14.165 | 0.087   | -52.31 – 3.58    |
| ใช้แอมเฟตามีน                           | -4.605             | 40.965 | 0.911   | -85.41 – 76.20   |
| ดื่มคาเฟอีน                             | -7.675             | 9.895  | 0.439   | -27.20 – 11.84   |
| ใช้กัญชา                                | -51.106            | 57.661 | 0.377   | -164.85 – 62.64  |
| <b>การวินิจฉัยโรคทางจิตเวช</b>          |                    |        |         |                  |
| โรคจิตเภท                               | Reference          | -      | -       | -                |
| โรคซึมเศร้า                             | -1.194             | 13.283 | 0.928   | -27.40 – 25.01   |
| โรคอารมณ์สองขั้ว                        | -1.856             | 10.072 | 0.854   | -21.73 – 18.02   |
| โรควิตกกังวล                            | -28.651            | 34.156 | 0.403   | -96.04 – 38.74   |
| อื่นๆ                                   | -14.929            | 13.283 | 0.263   | -41.14 – 11.28   |
| <b>มีโรคร่วม</b>                        | 16.106             | 11.917 | 0.178   | -7.40 – 39.61    |
| <b>สิทธิการรักษา</b>                    |                    |        |         |                  |
| ประกันสุขภาพถ้วนหน้า                    | Reference          | -      | -       | -                |
| ประกันสังคม                             | 29.609             | 14.631 | 0.044   | 0.74 – 58.48     |
| เบิกได้/จ่ายตรง                         | 2.353              | 18.649 | 0.900   | -34.44 – 39.15   |
| ชำระเงินเอง                             | 21.413             | 13.617 | 0.118   | -5.45 – 48.28    |

**ตารางที่ 2** ความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดกับยา risperidone และปัจจัยอื่นๆ (univariable linear regression) (ต่อ)

| ตัวแปร                                                      | Unadjusted $\beta$ | SE     | P-value | 95% CI         |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|--------|---------|----------------|
| <b>ยาอื่นที่ได้รับนอกเหนือจาก risperidone</b>               |                    |        |         |                |
| ได้รับยาต้านโรคจิตที่เพิ่มระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด      | 11.129             | 11.437 | 0.332   | -11.43 – 33.69 |
| ได้รับยาต้านโรคจิตที่ทำให้ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดคงที่ | -17.898            | 29.093 | 0.539   | -75.29 – 39.49 |
| ได้รับยาต้านซึมเศร้า                                        | -3.559             | 8.366  | 0.671   | -20.06 – 12.94 |
| ได้รับยาควบคุมอารมณ์                                        | -8.237             | 10.238 | 0.422   | -28.43 – 11.96 |

$\beta$  = regression coefficient; SE = standard error; CI = confidence interval

**ตารางที่ 3** ความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดกับยา risperidone และปัจจัยอื่นๆ (multivariable linear regression)

| ตัวแปร                                  | Adjusted $\beta^{\dagger}$ | SE    | P-value | 95% CI          |
|-----------------------------------------|----------------------------|-------|---------|-----------------|
| ขนาดยา risperidone (mg/day)             | 9.03                       | 2.12  | <0.001* | 4.85 – 13.21    |
| ระยะเวลาที่ได้รับยา risperidone (เดือน) | 0.016                      | 0.044 | 0.725   | -0.07 – 0.10    |
| เพศหญิง                                 | 35.39                      | 20.19 | 0.081   | -4.46 – 75.24   |
| ดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> )        | -1.59                      | 0.69  | 0.023*  | -2.95 – (-0.22) |
| <b>ระดับการศึกษา</b>                    |                            |       |         |                 |
| ต่ำกว่ามัธยมต้น                         | Reference                  | -     | -       | -               |
| มัธยมศึกษาถึงก่อนปริญญาตรี              | 30.42                      | 13.29 | 0.023*  | 4.19 – 56.65    |
| ปริญญาตรี                               | 14.81                      | 15.11 | 0.328   | -15.01 – 44.62  |
| สูงกว่าปริญญาตรี                        | 23.11                      | 42.63 | 0.588   | -61.03 – 107.27 |
| <b>การใช้สารเสพติด</b>                  |                            |       |         |                 |
| สูบบุหรี่                               | -25.01                     | 14.48 | 0.086   | -53.58 – 3.57   |
| ดื่มแอลกอฮอล์                           | -15.37                     | 14.10 | 0.277   | -43.21 – 12.47  |
| มีโรคร่วม                               | 11.55                      | 11.77 | 0.328   | -11.68 – 34.78  |
| <b>สิทธิการรักษา</b>                    |                            |       |         |                 |
| ประกันสุขภาพถ้วนหน้า                    | Reference                  | -     | -       | -               |
| ประกันสังคม                             | 25.72                      | 14.66 | 0.081   | -3.21 – 54.66   |
| เบิกได้/จ่ายตรง                         | 9.84                       | 18.34 | 0.592   | -26.37 – 46.05  |
| ชำระเงินเอง                             | 26.51                      | 13.52 | 0.052   | -0.18 – 53.21   |
| <b>การออกกำลังกาย</b>                   |                            |       |         |                 |
| ไม่ออกกำลังกาย                          | Reference                  | -     | -       | -               |
| 1 - 3 ครั้ง/สัปดาห์                     | -0.66                      | 12.92 | 0.959   | -26.17 – 24.85  |
| > 3 ครั้ง/สัปดาห์                       | 2.74                       | 12.91 | 0.819   | -22.79 – 26.27  |

$\beta$  = regression coefficient; SE = standard error; CI = confidence interval

$\dagger$  ปรับอิทธิพลของตัวแปร ระยะเวลาที่ได้รับยา เพศ ดัชนีมวลกาย การศึกษา การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ โรคร่วม สิทธิการรักษา และการออกกำลังกาย

**ตารางที่ 4** ความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดกับอาการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงที่เกิดจากยา risperidone

| อาการแสดง                                  | จำนวนทั้งหมด (ร้อยละ) | ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด (mean $\pm$ SD) | ระดับความรุนแรงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง |                               |                        | P-value |
|--------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------|
|                                            |                       |                                              | ระดับต่ำ (< 50 ng/mL)                                 | ระดับปานกลาง (50 - 100 ng/mL) | ระดับสูง (> 100 ng/mL) |         |
| น้ำนมไหล (galactorrhea)                    | 69 (50.4)             | 81.3 $\pm$ 52.1                              | 41 (59.4)                                             | 17 (24.6)                     | 11 (15.9)              | 0.917   |
| เต้านมโต (gynecomastia)                    | 58 (42.3)             | 83.6 $\pm$ 54.1                              | 33 (56.9)                                             | 16 (27.6)                     | 9 (15.5)               | 0.971   |
| ประจำเดือนผิดปกติ (menstrual irregularity) | 102 (74.5)            | 85.7 $\pm$ 60.6                              | 55 (53.9)                                             | 27 (26.5)                     | 20 (19.6)              | 0.122   |
| สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง (sexual dysfunction) | 56 (40.9)             | 79.1 $\pm$ 58.8                              | 37 (66.1)                                             | 12 (21.4)                     | 7 (12.5)               | 0.261   |
| ขนดก (hirsutism)                           | 17 (12.4)             | 89.1 $\pm$ 66.6                              | 10 (58.8)                                             | 5 (29.4)                      | 2 (11.8)               | 0.938   |
| สิว (acne)                                 | 48 (35.0)             | 84.0 $\pm$ 51.0                              | 27 (56.2)                                             | 16 (33.3)                     | 5 (10.4)               | 0.248   |

**ตารางที่ 5** ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดก่อนและหลังได้รับการจัดการ

| วิธีการจัดการ      | จำนวน (ร้อยละ) | ระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือด (ng/mL) |                      |                                | P-value | รูปแบบการเปลี่ยนแปลงของอาการ (ร้อยละ) |           |           |
|--------------------|----------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------|---------------------------------------|-----------|-----------|
|                    |                | ก่อน (Mean $\pm$ SD)                 | หลัง (Mean $\pm$ SD) | การเปลี่ยนแปลง (Mean $\pm$ SD) |         | ดีขึ้น                                | คงเดิม    | แย่ลง     |
| เพิ่ม aripiprazole | 5 (1.7)        | 97.37 $\pm$ 80.52                    | 16.50 $\pm$ 16.08    | -80.87 $\pm$ 73.44             | 0.070   | 3 (60.0)                              | 2 (40.0)  | 0 (0.0)   |
| หยุดยา             | 32 (11.1)      | 75.31 $\pm$ 50.78                    | 19.02 $\pm$ 18.78    | -56.30 $\pm$ 47.42             | <0.001* | 19 (59.4)                             | 13 (40.6) | 0 (0.0)   |
| เปลี่ยนยา          | 17 (5.9)       | 55.93 $\pm$ 31.12                    | 15.44 $\pm$ 13.66    | -40.49 $\pm$ 33.02             | <0.001* | 9 (52.9)                              | 8 (47.1)  | 0 (0.0)   |
| ลดขนาดยา           | 63 (22.0)      | 99.98 $\pm$ 64.24                    | 65.26 $\pm$ 50.02    | -34.72 $\pm$ 60.52             | <0.001* | 27 (42.9)                             | 33 (52.4) | 3 (4.8)   |
| ขนาดยาเท่าเดิม     | 30 (10.5)      | 85.12 $\pm$ 49.79                    | 77.63 $\pm$ 44.24    | -7.49 $\pm$ 65.94              | 0.539   | 6 (20.0)                              | 19 (63.3) | 5 (16.7)  |
| เพิ่มขนาดยา        | 3 (1.0)        | 71.70 $\pm$ 22.22                    | 110.28 $\pm$ 47.75   | +38.58 $\pm$ 28.51             | 0.144   | 0 (0.0)                               | 0 (0.0)   | 3 (100.0) |

หมายเหตุ: การลดขนาดยาโดยเฉลี่ย ลดลงร้อยละ 46.05 จากขนาดยาเดิม และการเพิ่มขนาดยาโดยเฉลี่ย เพิ่มขึ้นร้อยละ 216.67 จากขนาดยาเดิม

2.92  $\pm$  1.92 mg/day โดยร้อยละ 34.7 ได้รับขนาด 2.00 - 3.99 mg/day ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาโรคจิตเภท<sup>17</sup> ขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 28.4 ได้รับขนาดยาน้อยกว่า 2 mg/day ซึ่งอาจสะท้อนการใช้ยาเป็นการรักษาเสริมในโรคซึมเศร้า<sup>18,19</sup>

ผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าขนาดยา risperidone มีความสัมพันธ์กับระดับโปรแลคตินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในการวิเคราะห์แบบ Univariable และ Multiple variable linear regression สะท้อนลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ที่ขึ้นกับขนาดยา (dose-dependent) ความสัมพันธ์นี้สอดคล้องกับ

หลายการศึกษาที่รายงานว่าขนาดยา risperidone ทำให้เกิดภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงได้อย่างมีนัยสำคัญ ไม่ว่าจะเป็นการเพิ่มขนาดเพื่อรักษาโรคจิตเภท หรือแม้กระทั่งการเพิ่มขนาดยาเพื่อการรักษาเสริมในโรคซึมเศร้าหรือโรควิตกกังวลก็ตาม<sup>20,21</sup> สำหรับระยะเวลาการได้รับ risperidone ไม่พบความสัมพันธ์กับระดับโปรแลคตินในเลือด แม้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะใช้นานกว่า 6 เดือน ทั้งนี้ภาวะดังกล่าวสามารถเกิดได้ตั้งแต่ระยะแรกของการรักษาจนถึงระยะยาว<sup>22</sup> และยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระยะเวลาการใช้ยา ดังนั้นควรติดตามระดับโปรแลคตินในเลือด

ผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องตลอดการรักษา สำหรับตัวแปรเพศมีนัยสำคัญในการวิเคราะห์แบบ univariable แต่ไม่คงอยู่ใน multivariable analysis สาเหตุอาจเป็นเพราะตัวแปรเพศหญิงได้รับผลกระทบจากประสิทธิภาพของตัวแปรหลายตัวแปร และสัดส่วนของเพศหญิงในกลุ่มตัวอย่างมีมากกว่าเพศชายดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น<sup>23</sup> อย่างไรก็ตาม เพศหญิงยังอาจเป็นปัจจัยสำคัญต่อระดับโปรแลคตินในเลือด จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมด้วยการควบคุมตัวแปรอย่างเหมาะสม

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยเกือบครึ่งมีดัชนีมวลกายในระดับโรคอ้วนถึงโรคอ้วนระดับอันตราย อย่างไรก็ตาม ระดับดัชนีมวลกายที่สูงขึ้นกลับสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดที่ลดลง ซึ่งขัดแย้งกับบางการศึกษาก่อนหน้านี้ที่รายงานความสัมพันธ์เชิงบวก<sup>24,25</sup> ทั้งนี้ความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีมวลกายกับระดับโปรแลคตินยังไม่ชัดเจน โดยอาจสะท้อนผลข้างเคียงด้านเมตาบอลิกของยาต้านโรคจิตมากกว่าความสัมพันธ์เชิงสาเหตุโดยตรง<sup>26</sup>

สำหรับระดับการศึกษา ยังไม่พบหลักฐานชัดเจนว่ามีผลต่อระดับโปรแลคตินในเลือด แม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 61.6) อยู่ในระดับมัธยมศึกษาถึงก่อนปริญญาตรี ซึ่งอาจเพิ่มโอกาสในการตรวจพบนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ผู้ป่วยที่มีการศึกษาสูงกว่าอาจมีความรู้และความตระหนักรู้ด้านสุขภาพดีกว่า ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาและการติดตามการรักษา ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันความสัมพันธ์ดังกล่าวต่อไป

อาการที่พบบ่อยที่สุดคือประจำเดือนผิดปกติ รองลงมาคือน้ำนมไหล เต้านมโต และสมรรถภาพทางเพศบกพร่อง โดยความชุกแตกต่างกันตามแต่ละการศึกษา เช่น การศึกษาของ Savarimuthu MK และคณะ ในปี ค.ศ. 2019<sup>27</sup> รายงานภาวะขาดประจำเดือนในผู้หญิงที่ใช้ยา risperidone มีถึงร้อยละ 73.4 ขณะที่การศึกษาของ Glocker C และคณะ ในปี ค.ศ. 2021<sup>28</sup> พบอาการน้ำนมไหลในประชากรหญิงที่ใช้ยา risperidone เพียงร้อยละ 0.25 ส่วนการศึกษาของ Ugene A และคณะ ในปี ค.ศ. 2018<sup>29</sup> รายงานอาการเต้านมโตในวัยรุ่นชายที่ใช้ risperidone ร้อยละ 21.3 และการศึกษาของ Park Y และคณะ ในปี ค.ศ. 2012<sup>30</sup> รายงานความชุกของสมรรถภาพทางเพศบกพร่องร้อยละ 67.8 ขณะที่อาการขนดกและสิวส่วนใหญ่เป็นเพียงรายงาน (case report) อย่างไรก็ตาม หลักฐานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับโปรแลคตินในเลือดกับอาการแสดงยังมีจำกัด ในการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างระดับโปรแลคติน

ในเลือดกับอาการในทุกกลุ่ม ( $p > 0.05$ ) สะท้อนว่าความรุนแรงของอาการอาจไม่สัมพันธ์เชิงเส้นกับระดับโปรแลคตินในเลือด และขึ้นอยู่กับปัจจัยเฉพาะบุคคล

ผลลัพธ์การจัดการภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูงพบว่า การหยุดยา risperidone ให้ผลลดระดับโปรแลคตินในเลือดดีที่สุด รองลงมาคือการเปลี่ยนยาและการลดขนาดยา อย่างไรก็ตาม หลักฐานเชิงระบบสนับสนุนการเสริมการรักษาด้วย aripiprazole โดยการศึกษาของ Lu Z และคณะ ในปี ค.ศ. 2022<sup>31</sup> และ Jiang Q และคณะ ในปี ค.ศ. 2024<sup>32</sup> รายงานว่า adjunctive aripiprazole มีประสิทธิภาพในการลดระดับโปรแลคตินอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับแนวทางการรักษาหลายฉบับ<sup>33-35</sup> เนื่องจากออกฤทธิ์เป็น dopamine partial agonist อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบผลดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ aripiprazole มีน้อย และข้อจำกัดด้านการเข้าถึงยาในระบบหลักประกันสุขภาพ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งอาจมีข้อมูลไม่ครบถ้วน การศึกษาในหลายโรงพยาบาลที่มีความแตกต่างด้านการดูแลรักษาอาจก่อให้เกิดความแปรปรวนของข้อมูล และการคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการซึ่งอาจทำให้เกิด selection bias นอกจากนี้ การไม่มีค่าพื้นฐานของระดับโปรแลคตินในเลือดก่อนเริ่มยา risperidone และขนาดตัวอย่างที่จำกัด โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ aripiprazole อาจลดความสามารถในการตรวจพบความแตกต่าง อีกทั้งการวัดระดับโปรแลคตินในเลือดเพียงครั้งเดียวหลังปรับการรักษาอาจไม่เพียงพอในการประเมินแนวโน้มในระยะยาว

ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาในอนาคตควรออกแบบไปข้างหน้า (prospective study) มีการกำหนดระเบียบวิธีวิจัยที่ชัดเจนและขนาดตัวอย่างเพียงพอ ทั้งในรูปแบบศูนย์เดียวหรือหลายศูนย์ โดยควรวัดระดับโปรแลคตินในเลือดตั้งแต่ก่อนเริ่มยา risperidone และติดตามอย่างต่อเนื่องหลายช่วงเวลาเพื่อประเมินแนวโน้มการเปลี่ยนแปลง ควรรวมผู้ป่วยทั้งที่มีและไม่มีอาการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง เพื่อหลีกเลี่ยง selection bias และควบคุมปัจจัยกวนที่สำคัญ นอกจากนี้ ควรมีการศึกษาเชิงวิเคราะห์เกี่ยวกับประสิทธิผลของ aripiprazole ในการลดระดับโปรแลคตินในเลือดโดยเฉพาะ รวมถึงการติดตามผลระยะยาวเพื่อประเมินผลกระทบทั้งด้านอาการและคุณภาพชีวิตอย่างครอบคลุม

## สรุป

การศึกษานี้พบว่าขนาดยา risperidone เป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนโพรแลคตินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮอร์โมนโพรแลคตินในเลือดกับอาการแสดงของภาวะระดับฮอร์โมนโพรแลคตินในเลือดสูงที่เกิดจากยา risperidone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้านการจัดการภาวะระดับฮอร์โมนโพรแลคตินในเลือดสูง พบว่าการหยุดยา การเปลี่ยนยา และการลดขนาดยา risperidone ช่วยลดระดับฮอร์โมนโพรแลคตินในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่การเสริมการรักษาด้วย aripiprazole มีแนวโน้มช่วยลดระดับฮอร์โมนโพรแลคตินในเลือดแต่ยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญ สรุปผลการศึกษานี้สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการพัฒนาแนวทางการค้นหาและวางแผนการจัดการภาวะระดับฮอร์โมนโพรแลคตินในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone ในเวชปฏิบัติจริงต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณโรงพยาบาลสวนปรุง โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ และโรงพยาบาลสวนสราญรมย์ สำหรับการสนับสนุนด้านข้อมูล ตลอดจนขอขอบพระคุณ ญ.ชมนกชวีระวัณชัย, ผศ.ภก.ทวนธน์ บุญลือ, ดร.ญ.ชิดชนก เรือนก้อน, ผศ.ญ.เรวดี เจนร่วมจิต, ดร.ญ.วนิดา พุ่มไพศาลชัย, ญ.ขวัญจิรา ศรีดาวเรือง, ญ.พรทิพย์ อภิวัฒน์นกร และ ญ.กมลรัตน์ โสมรักษ์ สำหรับข้อเสนอแนะทางวิชาการ อันทรงคุณค่า ทั้งนี้ ขอขอบคุณผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่มีส่วนสนับสนุนในการวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

## ผลประโยชน์ขัดกัน (conflict of interest)

การศึกษานี้ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนกับหน่วยงานใดๆ

## การมีส่วนร่วมของผู้นิพนธ์ (authors' contributions)

น้ำฝน ปิยะตระกูล: การเขียนแนวคิด การออกแบบการศึกษา การเก็บข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูล การเขียนบทความ และการตรวจสอบแก้ไขบทความ; ทวนธน์ บุญลือ: การเขียนแนวคิด การออกแบบการศึกษา และการตรวจสอบการแก้ไขบทความ; ชมนกชวีระวัณชัย: การเขียนแนวคิด การออกแบบการศึกษา การเก็บข้อมูล; ปิยพร ชูชีพ: การเก็บข้อมูล

## เอกสารอ้างอิง

- McNeil SE, Gibbons JR, Cogburn M. Risperidone. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- National Drug System Development Subcommittee. National list of essential medicines (NLEM) Thailand 2023. Nonthaburi: Ministry of Public Health; 2023.
- Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. CNS Drugs 2006; 20(5): 389-409.
- Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. Schizophr Bull 2009; 35(5): 937-48.
- Stojkovic M, Radmanovic B, Jovanovic M, Janjic V, Muric N, Ristic DI. Risperidone-induced hyperprolactinemia: from basic to clinical studies. Front Psychiatry 2022; 13: 874705.
- Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. J Clin Psychopharmacol 2002; 22(2): 109-14.
- Al Jumaili W, Jain SB. Atypical antipsychotic effect on bone mineral density. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Johnston AN, Bu W, Hein S, Garcia S, Camacho L, Xue L, et al. Hyperprolactinemia-inducing antipsychotics increase breast cancer risk by activating JAK-STAT5 in precancerous lesions. Breast Cancer Res 2018; 20(1): 42.
- Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. Psychoneuroendocrinology 2003; 28(Suppl 2): 55-68.
- Alosaimi FD, Fallata EO, Abalhassan M, Alhabbad A, Alzain N, Alhaddad B, et al. Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medications. Int J Psychiatry Clin Pract 2018; 22(4): 274-81.
- Hongkaew Y, Ngamsamut N, Puangpetch A, Vanwong N, Srisawasdi P, Chamnanphon M, et al. Hyperprolactinemia in Thai children and adolescents with autism spectrum disorder treated with risperidone. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11: 191-6.
- Werawattanachai C, Sang-ngarm A, Somrak K, Silaket S, Boonlue T. Clinical characteristics, prolactin level and management of psychotropic drug-induced hyperprolactinemia. Thai J Hosp Pharm 2022; 32(3): 218-29.
- Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. CMAJ 2003; 169(6): 575-81.
- Werawattanachai C. Hyperprolactinemia in psychiatric patients. J Health Sci BCNSP 2018; 2(1): 1-11.
- Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs 2014; 28(5): 421-53.
- Kroigaard SM, Clemmensen L, Tarp S, Pagsberg AK. A meta-analysis of antipsychotic-induced hypo- and hyperprolactinemia in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol 2022; 32(7): 374-89.
- Keepers GA, Fochtman LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabei R, et al. The American Psychiatric Association practice

- guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2020; 177(9): 868-72.
18. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, Ninan PT, Solomon DA, Nemeroff CB, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 2009; 43(3): 205-14.
  19. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso CM, Kujawa MJ, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147(9): 593-602.
  20. Bo Q, Dong F, Li X, Wang Z, Ma X, Wang C. Prolactin-related symptoms during risperidone maintenance treatment: results from a prospective, multicenter study of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2016; 16(1): 386.
  21. Kopecek M, Bares M, Horacek J, Mohr P. Low-dose risperidone augmentation of antidepressants or anxiolytics is associated with hyperprolactinemia. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27(6): 803-6.
  22. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician* 2010; 81(5): 617-22.
  23. Olvera Astivia OL, Gadermann A, Guhn M. The relationship between statistical power and predictor distribution in multilevel logistic regression: a simulation-based approach. *BMC Med Res Methodol* 2019; 19(1): 97.
  24. Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1015520.
  25. Kirsch P, Kunadia J, Shah S, Agrawal N. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1002320.
  26. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(3): 110-6.
  27. Savarimuthu MK, Bhaskar S, Alexander AM, Kurian S. A cross-sectional study on antipsychotic-induced amenorrhoea in women attending a tertiary care centre in South India. *Int J Res Med Sci* 2019; 7(6): 2067-71.
  28. Glocker C, Grohmann R, Engel R, Seifert J, Stübner S, Bleich S, et al. Galactorrhea during antipsychotic treatment: results from AMSP, a drug surveillance program, between 1993 and 2015. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021; 271(8): 1425-35.
  29. Eugene AR, Eugene B. An opportunity for clinical pharmacology trained physicians to improve patient drug safety: a retrospective analysis of adverse drug reactions in teenagers. *F1000Res* 2018; 7: 677.
  30. Park YW, Kim Y, Lee JH. Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management. *World J Mens Health* 2012; 30(3): 153-9.
  31. Lu Z, Sun Y, Zhang Y, Chen Y, Guo L, Liao Y, et al. Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2022; 12(1): 267.
  32. Jiang Q, Li T, Zhao L, Sun Y, Mao Z, Xing Y, et al. Treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Front Psychiatry* 2024; 15: 1337274.
  33. Gupta S, Lakshmanan DAM, Khastgir U, Nair R. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *BJPsych Adv* 2017; 23(4): 278-86.
  34. Rusgis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. *Am J Health Syst Pharm* 2021; 78(10): 862-71.
  35. Tewksbury A, Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Ment Health Clin* 2016; 6(4): 185-90.