

อุบัติการณ์การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลซาพีนที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์

พิสิษฐ์ แถวจันทิก¹, อภิรดี แสงงาม¹, กมลรัตน์ โสมรักษ์¹, ทวนธน บุญลือ²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์

²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ **วิธีการ:** การศึกษาแบบเหตุไปหาผลแบบย้อนหลังโดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทและได้รับยา clozapine ในช่วงระหว่าง 1 มกราคม 2564 – 31 ธันวาคม 2565 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การใช้ยาร่วม โรคเรื้อรัง และปัจจัยอื่น ๆ กับการเกิดภาวะติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine ใช้สถิติ cox proportional hazards regression **ผลการศึกษา:** จากผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine 350 คน มี 51 คน ที่มีภาวะติดเชื้อทางเดินหายใจ คิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ 1.544 ต่อประชากร 1,000 คน-วัน ทั้งนี้พบผู้ป่วยติดเชื้อทางเดินหายใจที่มีภาวะปอดอักเสบ 4 คน ซึ่งคิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ 0.121 ต่อประชากร 1,000 คน-วัน ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine ได้แก่ การได้รับยา clorazepate ($HR_{adj}=5.51$; 95%CI 1.29-23.51, $P=0.021$) การได้รับยา lorazepam ($HR_{adj}=2.00$; 95% CI 1.05-3.79, $P=0.034$) การมีโรคร่วมเป็นความดันโลหิตสูง ($HR_{adj}=5.65$; 95%CI 1.32-24.19, $P=0.019$) และการมีโรคร่วมเป็นเบาหวาน ($HR_{adj}=2.02$; 95%CI 1.06-3.85, $P=0.031$) **สรุป:** ผู้ป่วยในที่ได้รับยา clozapine ที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา lorazepam หรือ clorazepate หรือมีโรคร่วมเบาหวานหรือความดันโลหิตสูง ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์ควรเฝ้าระวังผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อป้องกันการติดเชื้อทางเดินหายใจ **คำสำคัญ:** โรคจิตเภท ยาโคลซาพีน การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ อาการไม่พึงประสงค์

รับต้นฉบับ: 2 ส.ค. 2566, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 31 ส.ค. 2566, รับลงตีพิมพ์: 6 ก.ย. 2566

ผู้ประสานงานบทความ: พิสิษฐ์ แถวจันทิก กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ เลขที่ 212 ถนนแจ้งสนิท ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดอุบลราชธานี 34000 E-mail: phisit.thaao@gmail.com

Incidence of Respiratory Tract Infection Following the Use of Clozapine among Patients admitted to Prasimahabhodi Psychiatric Hospital

Phisit Thaeochanthuek¹, Apiradee Sangngam¹, Kamonrat Somrak¹, Tuanthon Boonlue²

¹Pharmacy Department, Prasimahabhodi Psychiatric Hospital

²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

Abstract

Objectives: To determine the incidence of respiratory tract infection (URI) and its risk factors following the use of clozapine among patients admitted to Prasimahabhodi Psychiatric Hospital. **Methods:** This study was a retrospective cohort study. The data were retrospectively collected from medical records of inpatients diagnosed with schizophrenia who had received clozapine from January 1, 2021 to December 31, 2022. Cox proportional hazards regression was used to assess the relationship of adverse events, concomitantly used medication, chronic diseases, and URI in patients with clozapine use. **Results:** Among 350 eligible patients with clozapine use, 51 patients developed URI with the incidence rate of 1.544 per 1,000 person-days. There were four patients with URI progression to pneumonia with the incidence rate of 0.121 per 1,000 person-days. Factors significantly associated with an increased risk of URI in patients with clozapine use included clorazepate use ($HR_{adj}=5.51$; 95% CI 1.29-23.51, $P=0.021$), lorazepam use ($HR_{adj}=2.00$; 95% CI 1.05-3.79, $P=0.034$), having hypertension as comorbidity ($HR_{adj}=5.65$; 95%CI 1.32-24.19, $P=0.019$) and having diabetes as comorbidity ($HR_{adj}=2.02$; 95%CI 1.06-3.85, $P=0.031$). **Conclusion:** Inpatients with clozapine use may have an increased risk of URI if they also receive lorazepam or clorazepate or having diabetes mellitus or hypertension as comorbidities. Health professionals should monitor these groups of patients to prevent them from developing URI.

Keywords: schizophrenia, clozapine, respiratory tract infection, adverse events

บทนำ

ยา clozapine จัดอยู่ในกลุ่มยาต้านโรคจิตรุ่นสองที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านโรคจิตกลุ่มอื่น ๆ หรือผู้ป่วยจิตเภทที่มีความคิดอยากฆ่าตัวตาย (1, 2) clozapine มีโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของ tricyclic dibenzodiazepine โดยออกฤทธิ์ที่ dopamine type 2 (D2) receptor ในส่วน mesolimbic pathway ทำให้ลดอาการด้านบวก และออกฤทธิ์ยับยั้ง 5HT-2A ในส่วน mesocortical pathway nigrostriatal และ basal ganglia ทำให้ลดอาการทางด้านลบ (3) แม้ว่า clozapine จะมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว แต่พบว่า clozapine ทำให้มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรงหลายอย่าง ได้แก่ เกิดนิวโทรฟิลต่ำ ชัก และภาวะทางหัวใจและหลอดเลือด คือ ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า หัวใจเต้นช้า หหมดสติ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ และกล้ามเนื้อหัวใจโต (cardiomyopathy) (4) รวมถึงปอดติดเชื้อซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับผลกระทบที่รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต (5) โดยพบรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 ว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา clozapine มีแนวโน้มเกิดปอดอักเสบได้ง่ายกว่าผู้ที่ได้รับยาต้านโรคจิตชนิดอื่น และผู้ป่วยที่เสียชีวิตหลายรายจากปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใช้ยา clozapine โดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ความสำคัญกับเรื่องนี้มากขึ้นจากหลายการศึกษาที่พบว่า ยา clozapine เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตจากปอดอักเสบถึงร้อยละ 24 โดยอัตราการเสียชีวิตจากปอดอักเสบในผู้ที่ได้รับยา clozapine พบมากกว่ากลุ่มที่เสียชีวิตจาก agranulocytosis หรือกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ(6)

การศึกษาของ Dzahini และคณะ (7) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดอักเสบจากการสำลักอาหาร (aspiration pneumonia) โดยมีกลไกที่เกี่ยวข้องได้แก่ การบกพร่องของการกลืน และการเปลี่ยนแปลงของความตึงตัวของกล้ามเนื้อที่บริเวณหลอดอาหาร หรือการเกิดอาการข้างเคียง extrapyramidal symptoms สำหรับ ยา clozapine มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบด้วยหลายกลไก ได้แก่ 1) ยา clozapine รบกวนการกลืนและอาจทำให้เกิดการสำลักจากภาวะน้ำลายไหล 2) กลไกเกิดการอักเสบโดยเฉพาะกรณีเมื่อปรับขนาดยา clozapine เร็วเกินไป และ 3) ผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อ นอกจากนี้การติดเชืวยังส่งผลให้ cytokines ไปยับยั้ง

cytochrome P450 ชนิด 1A2 ซึ่งทำให้ระดับยา clozapine สูงขึ้นจนเกิดภาวะเป็นพิษและส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงจากยา clozapine มากขึ้น ทั้งอาการง่วงซึมและน้ำลายไหล และสุดท้ายคือการเกิดปอดอักเสบ ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้ นอกจากนี้ยังพบว่า ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจทำให้เกิดปอดอักเสบ ได้แก่ 1) การสูบบุหรี่เนื่องจากผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ติดต่อการรักษามักสูบบุหรี่ค่อนข้างมาก 2) ภาวะอ้วน (BMI 25 ขึ้นไป) และ 3) การใช้ยากกลุ่ม benzodiazepines ในขนาดสูง อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดปอดอักเสบเนื่องจากทำให้เกิดปัญหาการกลืนและง่วงซึมมาก (8)

การติดเชืของระบบทางเดินหายใจส่วนบนเป็นปัญหาที่สำคัญ การติดเชื้อในผู้ป่วยบางรายสามารถนำไปสู่การเกิดปอดอักเสบ (9) การศึกษาทางด้านโรคจิตรุ่นหนึ่งและรุ่นสองในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจและมีการดำเนินของโรคไปสู่การเกิดภาวะปอดอักเสบ พบว่า ยา clozapine เป็นยาเดียวที่มีความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคของการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจไปสู่การเกิดภาวะปอดอักเสบได้สูงกว่ายาต้านโรคจิตชนิดอื่น ๆ (10) ยา clozapine ร้อยละ 95 ในพลาสมาจับกับโปรตีน alpha 1 acid glycoprotein (AGP) (11-13) ในระหว่างที่มีการติดเชื้อหรือการอักเสบ AGP จะเพิ่มขึ้นหลายเท่าตัว ทำให้ clozapine จับกับโปรตีนได้มากขึ้น ทำให้เกิดอาการข้างเคียงจาก clozapine ได้ (14, 15) จึงควรติดตามอาการข้างเคียงของ clozapine เพราะเป็นตัวบ่งชี้ถึงระดับยาที่สูงขึ้น (16, 17)

จากการทบทวนประเด็นทางคลินิกที่สำคัญในผู้ป่วยจิตเภทที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ที่ถูกส่งตัวเพื่อเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลทางกาย พบปัญหาผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากภาวะปอดอักเสบและสันนิษฐานว่า clozapine อาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล รวมถึงวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดการติดเชืดังกล่าวในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อนำไปสู่การวางแผน ติดตาม และเฝ้าระวังไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อน จนมีการดำเนินโรคไปสู่การเกิดภาวะปอดอักเสบต่อไป

วิธีการวิจัย

การศึกษาค้นนี้เป็นการศึกษาแบบเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ซึ่งผ่านการ

พิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในคน โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ เลขที่ COA No. 04/2566 วันที่ 12 พฤษภาคม 2566

ประชากรและตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยจิตเภท 861 คนที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ซึ่งได้รับยา clozapine ตั้งแต่ 1 มกราคม 2564 – 31 ธันวาคม 2565 เกณฑ์การคัดเข้าตัวอย่าง ได้แก่ ผู้ป่วยจิตเภทได้รับยาโคลซาพีนอายุ 18 ปีขึ้นไป (ICD-10 code F20-F29) ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ส่วนเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่ข้อมูลในเวชระเบียนหรือระบบสารสนเทศของโรงพยาบาลไม่ครบถ้วน และผู้ป่วยมีการติดเชื้ระบบทางเดินหายใจหรือได้รับยาด้านจุลชีพก่อนได้รับยา clozapine

การกำหนดขนาดตัวอย่างอ้างอิงความชุกจากการศึกษาของ Stoecker และคณะที่พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่สนใจมีโอกาสเกิดปอดอักเสบร้อยละ 34.8 (13) โดยให้ความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่ง 0.05 และความคลาดเคลื่อนในการประมาณค่าที่ร้อยละ 3.82 ขนาดตัวอย่างขั้นต่ำที่คำนวณได้ คือ 350 ราย การเลือกตัวอย่างใช้วิธีการสุ่มอย่างง่ายโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์

ปัจจัยที่ศึกษา

ปัจจัยที่ศึกษาเป็นตัวแปรที่พบจากการทบทวนวรรณกรรมว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้ในทางเดินหายใจ ประกอบด้วยกลุ่มที่ 1 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ภาวะง่วงซึม (18) น้ำลายไหล ท้องผูก กลุ่มที่ 2 การใช้ยาร่วม ได้แก่ ยากลุ่ม benzodiazepines (7) (lorazepam, clorazepate, clonazepam) และยากุมกำเนิด กลุ่มที่ 3 โรคเรื้อรัง ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง การใช้สารเสพติด และการติดสุรา(19) และกลุ่มที่ 4 ปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะอ้วน และการปรับขนาดยา clozapine เร็วกว่า 25 mg/day (7)

เครื่องมือวิจัยและการเก็บข้อมูล

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา คือ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยประกอบด้วย 4 ส่วน ดังต่อไปนี้ ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยประกอบด้วย เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติการดื่มสุรา และประวัติการสูบบุหรี่ ส่วนที่ 2 ประวัติการเจ็บป่วยและรายการยาก่อนเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ส่วนที่ 3 วัน เดือน ปีที่เริ่มรับยา clozapine รายงานการเกิดอาการข้างเคียงจากยา clozapine ประวัติการติดเชื้ในระบบทางเดินหายใจ และส่วนที่ 4 การวินิจฉัยโรคภาวะติด

เชื้ในระบบทางเดินหายใจและปอดอักเสบติดเชื้อ (ICD-10 code J06.9 -J22) ซึ่งทุกรายมีการยืนยันการวินิจฉัยจากแพทย์ การปรับขนาดยา clozapine ระหว่างรับไว้รักษาในโรงพยาบาล และการปรับลดขนาดยา clozapine หลังพบการติดเชื้ ทั้งนี้แบบสอบถามได้รับการตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิ 3 ท่านซึ่งเป็นเภสัชกรที่ปฏิบัติงานด้านจิตเวชและสุขภาพจิตไม่น้อยกว่า 10 ปี มีค่าดัชนีความสอดคล้องเชิงเนื้อหา (index of item-objective congruence) อยู่ระหว่าง 0.66-1.00 ผู้วิจัยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยข้างต้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะของตัวอย่างใช้สถิติเชิงพรรณนา การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ที่ละตัวกับการเกิดภาวะติดเชื้ในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine ใช้สถิติ chi-square test และ independent t-test หลังจากนั้น นำตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติ cox proportional hazards regression เพื่อทำนายการเกิดภาวะติดเชื้ในระบบทางเดินหายใจ การศึกษากำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการวิจัย

ลักษณะของตัวอย่าง

จากตารางที่ 1 ตัวอย่าง 350 คนเป็นเพศชายร้อยละ 76.6 อายุเฉลี่ย 39.02 ± 11.09 ปี มีภาวะอ้วนร้อยละ 16.6 ขนาดยา clozapine ที่ใช้เฉลี่ย 154.46 ± 100.09 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยร้อยละ 4.3 มีประวัติการติดเชื้ในระบบทางเดินหายใจใน 180 วันก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยร้อยละ 58.0 มีประวัติการรักษาตัวในโรงพยาบาลใน 180 วันก่อนเข้าร่วมการศึกษา ตัวอย่างร้อยละ 44.3 และ 57.1 ดื่มสุราและสูบบุหรี่ ตามลำดับ

ภาวะโรคร่วมที่พบ ได้แก่ การใช้สารเสพติด (ร้อยละ 17.7) ติดสุรา (ร้อยละ 7.4) โรคเบาหวาน (ร้อยละ 4.3) รายการยาที่ใช้ร่วม ได้แก่ flupentixol (ร้อยละ 38.9) risperidone (ร้อยละ 57.4) และ fluphenazine (ร้อยละ 26.3)

ตัวอย่างเคยมีอาการข้างเคียงจากยา clozapine ก่อนพบภาวะติดเชื้ในระบบทางเดินหายใจภายใน 30 วัน ดังนี้ น้ำลายไหล (ร้อยละ 20.9) ภาวะหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ (ร้อยละ 16.9) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1. ลักษณะผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine (n=350)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	268	76.6
หญิง	82	23.4
อายุ (ปี): เฉลี่ย 39.02±11.09		
18-39	188	53.7
40-59	153	43.7
60-80	9	2.6
ดัชนีมวลกาย (กก/ม ²): เฉลี่ย 21.8±24.06		
<18.50 (น้ำหนักตัวน้อย)	71	20.3
18.50- 24.99 (ปกติ)	221	63.1
≥25 (อ้วน)	58	16.6
ขนาดยา clozapine ที่ใช้ก่อนเข้ารับการ รักษา (mg/day): เฉลี่ย 154.46±100.09		
ประวัติการติดเชื้ในระบบทางเดิน หายใจใน 180 วัน	15	4.3
ประวัติการนอนโรงพยาบาลใน 180 วัน	203	58.0
ประวัติการดื่มสุรา	155	44.3
ประวัติการสูบบุหรี่	200	57.1
โรคและอาการที่เป็นร่วม		
เบาหวาน	15	4.3
ความดันโลหิตสูง	13	3.7
หืด	5	1.4
การใช้สารเสพติด	62	17.7
การติดสุรา	26	7.4
ยาทางจิตที่ใช้ภายใน 30 วันก่อนเข้าโรงพยาบาล		
ยาด้านโรคจิตรุนแรง		
flupentixol	136	38.9
fluphenazine	92	26.3
haloperidol	47	13.4
chlorpromazine	47	13.4
perphenazine	15	4.3
ยาด้านโรคจิตรุนแรงสอง		
risperidone	201	57.4
quetiapine	6	1.7
benzodiazepines		
lorazepam	66	18.9

ตารางที่ 1. ลักษณะผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine (n=350)
(ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
clonazepam	37	10.6
clorazepate	5	1.4
medroxyprogesterone acetate	79	22.6

อุบัติการณ์การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ

การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine ติดเชื้อทางเดินหายใจ 51 คน คิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ 1.544 ต่อจำนวนประชากร 1,000 คน-วัน การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบตัวแปรเดียวพบว่า ตัวแปรที่แสดงในตารางที่ 3 มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดภาวะติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine

ภาวะติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจพบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยได้รับยา clorazepate และมีโรคร่วมความดันโลหิตสูง ซึ่งมีอุบัติการณ์เท่ากับ 10.256 และ 6.814 ต่อจำนวนประชากร 1,000 คน-วัน ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์

จากตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในผู้ที่ได้รับยา clozapine ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล คือ ผู้ที่ได้รับยา clorazepate ซึ่งมีความสัมพันธ์กับโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจที่เพิ่มขึ้น 5.51 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว ($HR_{adj}=5.51$, 95%CI 1.29-23.51, $P=0.021$) และผู้ที่ได้รับยา lorazepam มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจเพิ่มขึ้น 2.00 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว ($HR_{ad}=2.00$, 95%CI 1.05-3.79, $P=0.034$)

ผู้ที่มีโรคร่วมเป็นโรคความดันโลหิตสูงมีโอกาเสี่ยงต่อการป่วยติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจเพิ่มขึ้น 5.65 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีโรคนี้ ($HR_{ad}=5.65$, 95%CI 1.32-24.19, $P=0.019$) ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีโอกาเสี่ยงต่อการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจเพิ่มขึ้น 2.02 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ป่วยด้วยโรคนี้ ($HR_{ad}=2.02$, 95%CI 1.06-3.85, $P=0.031$) ปัจจัยอื่น ๆ ไม่พบความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2. อาการข้างเคียงจากยา clozapine ก่อนพบภาวะติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจภายใน 30 วัน และความชุกของการติดเชื้อทางเดินหายใจ (n=350)

ข้อมูล	ผู้ที่เกิดอาการข้างเคียง		ผู้ที่เกิดการติดเชื้อทางเดินหายใจ	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
น้ำลายไหล	73	20.9	1	1.37
หัวใจเต้นเร็ว	59	16.9	10	16.95
ง่วงซึม	24	6.9	5	20.83
ท้องผูก	24	6.9	5	20.83
เม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลสูงกว่าปกติ	15	4.3	2	13.33
ความดันโลหิตต่ำ	8	2.3	0	0.00
เม็ดเลือดขาวต่ำ	5	1.4	0	0.00
การนำไฟฟ้าของหัวใจผิดปกติ (prolonged QT)	3	0.9	0	0.00
ใจสั่น	2	0.6	0	0.00
โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ	1	0.3	0	0.00
เม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรง (agranulocytosis)	1	0.3	0	0.00

การอภิปรายและสรุปผล

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ

การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยในที่เป็นจิตเภทที่ได้รับยา clozapine ร้อยละ 14.6 เกิดการติดเชื้อในระบบทางเดิน

หายใจ (51 คน จากทั้งหมด 350 ราย) คิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ 1.544 ต่อประชากร 1,000 คน-วัน ทั้งนี้ ในผู้ป่วยติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ 51 คน มีผู้ป่วยปอดอักเสบ 4 คน (ร้อยละ 7.8 ของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อทางเดินหายใจ)

ตารางที่ 3. อุตบัติการณ์การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจต่อ 1000 คน-วัน

ข้อมูล	จำนวนวันรวมที่ติดตาม	จำนวนคนที่พบ	อุบัติการณ์ (1000 คน-วัน)	95% CI
อาการไม่พึงประสงค์ของยา clozapine	20086	26	1.294	0.881-1.901
ง่วงซึม	1558	5	3.209	1.335-7.710
น้ำลายไหล	5503	9	1.635	0.850-3.143
ท้องผูก	1176	5	4.251	1.769-10.214
รายการยาร่วม				
lorazepam	6991	14	2.002	1.186-3.381
clorazepate	195	2	10.256	2.565-41.1
clonazepam	2490	6	2.409	1.082-5.363
โรคเรื้อรัง				
โรคเบาหวาน	636	2	3.144	0.786-12.573
โรคความดันโลหิตสูง	587	4	6.814	0.557-18.156
การใช้สารเสพติด	2810	8	2.846	1.423-2.032
การติดสุรา	1274	4	3.139	1.173-2.032
ปัจจัยอื่น				
ภาวะอ้วน	3101	9	2.902	1.510-5.577
การปรับขนาดยา clozapine เร็วเกินไป	2432	9	3.7	1.925-7.112
รวม	33016	51	1.544	1.173-2.032

ตารางที่ 4. ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดภาวะติดเชื้ในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine (n=350)

ข้อมูล	crude HR ¹	95%CI	adjusted HR ¹	95% CI	P
อาการไม่พึงประสงค์ของยา clozapine	0.86	0.49-1.49	0.88	0.46-1.67	0.699
ง่วงซึม	1.44	0.57-3.64	1.46	0.53-3.98	0.456
น้ำลายไหล	0.81	0.39-1.67	0.68	0.29-1.59	0.384
ท้องผูก	1.72	0.68-4.34	1.96	0.70-5.49	0.196
รายการยาร่วม					
lorazepam	1.79	0.97-3.32	2.00	1.05-3.79	0.034*
clorazepate	4.61	1.11-19.13	5.51	1.29-23.51	0.021*
clonazepam	1.15	0.49-2.70	1.40	0.58-3.40	0.449
โรคเรื้อรัง					
โรคเบาหวาน	1.13	0.27-4.68	2.02	1.06-3.85	0.031*
โรคความดันโลหิตสูง	2.58	0.92-7.19	5.65	1.32-24.19	0.019*
การใช้สารเสพติด	1.03	0.48-2.21	0.87	0.42-1.83	0.730
การติดเชื้อ	1.19	0.42-3.33	1.34	0.47-3.78	0.574
ปัจจัยอื่น					
ภาวะอ้วน	1.24	0.60-2.57	1.24	0.60-2.56	0.556
การปรับขนาดยา clozapine เร็วเกินไป	1.88	0.91-3.88	1.96	0.94-4.06	0.069

1: HR (hazard ratio) ส่วน adjusted HR คือ HR ที่ควบคุมตัวแปรทุกตัวที่แสดงในตาราง; * มีนัยสำคัญทางสถิติ P < 0.05

คิดเป็นอุบัติการณ์ 0.121 ต่อประชากร 1,000 คน-วัน ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจากกองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรคที่พบว่า ปอดอักเสบหรือปอดบวมพบได้ร้อยละ 8-10 ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฉียบพลันระบบทางเดินหายใจ (20) จึงควรเฝ้าระวังอาการปอดอักเสบติดเชื้อจากยา clozapine โดยควรลดขนาดยา clozapine ลงร้อยละ 50 ของขนาดยาปกติหากไม่พบอาการแสดงของการติดเชื้อ สามารถค่อย ๆ ปรับขนาดยาจนถึงขนาดปกติได้ (5)

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ

การศึกษานี้พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine ได้แก่ การได้รับยา clorazepate ($HR_{adj}=5.51$, 95% CI 1.29- 23.51, $P=0.021$) หรือ lorazepam ($HR_{adj}=2.00$, 95%CI 1.05-3.79, $P=0.034$) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะยาในกลุ่ม benzodiazepine เสริมฤทธิ์ง่วงซึมของ clozapine เมื่อใช้ร่วมกันจึงทำให้มีโอกาสติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจได้ง่ายขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ Cheng และคณะ (21) ที่พบว่า ยาในกลุ่ม benzodiazepines

(ได้แก่ midazolam, diazepam, lorazepam, triazolam) มีความสัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยจิตเภท โดยเป็นความสัมพันธ์ที่ขึ้นกับขนาดยา ซึ่งยังไม่ทราบกลไกการเกิด แต่แนะนำให้ระวังการใช้ยากลุ่ม benzodiazepines และคอยสังเกตสัญญาณการติดเชื้อ

การศึกษานี้พบว่า ปัจจัยอื่นที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง ($HR_{adj}=5.65$, 95% CI 1.32- 24.19, $P=0.019$) หรือโรคเบาหวาน ($HR_{adj}=2.02$, 95%CI 1.06-3.85, $P=0.031$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Haupt และ Newcomer ที่กล่าวว่า ผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่เพิ่มสูงขึ้น (19) และสอดคล้องกับการศึกษาข้อมูลทางระบาดวิทยาของ Zekavat ที่พบว่า โรคความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ รวมถึงปอดอักเสบโดยไม่ขึ้นกับตัวแปรอื่น ๆ และแนะนำว่าการควบคุมความดันโลหิตที่เหมาะสมอาจลดความเสี่ยงนี้ได้ (22)

การเกิดปอดอักเสบ

ผลการศึกษาพบว่า การเกิดปอดอักเสบมีอุบัติการณ์ต่ำมาก เพียง 0.121 ต่อจำนวนประชากร 1,000 คน-วันหรือเพียง 4 คนจากกลุ่มตัวอย่าง 350 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 7.8 เมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อทางเดินหายใจทั้งหมด สอดคล้องกับ เอกสารจากกองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ที่ระบุว่า ปอดอักเสบหรือปอดบวมพบได้ร้อยละ 8-10 ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฉียบพลันในระบบทางเดินหายใจ ดังนั้น อัตราการเกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับยา clozapine ของโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ ยังเกิดในระดับที่ไม่มากกว่าเกณฑ์เฉลี่ยของผู้ป่วยทั่วไปของประเทศไทย ผลการศึกษานี้จึงอาจไม่สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ โดย Abdelmawla และ Ahmed (23) และ De Leon และคณะ (23) ที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา clozapine มีความเสี่ยงต่อการเกิดปอดอักเสบเพิ่มขึ้น สันนิษฐานว่าอาจเป็นผลมาจากการที่ผู้ป่วยในการศึกษาค้างนี้ได้รับ clozapine ในโรงพยาบาลเฉพาะทาง และได้รับการดูแลโดยจิตแพทย์และเภสัชจิตเวช ซึ่งมีแนวทางปฏิบัติและมีการระมัดระวังอย่างเข้มงวดในการป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงจากยา clozapine โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการปรับขนาดยาในอัตราที่เหมาะสม (ร้อยละ 90) มีการติดตามระดับเม็ดเลือดขาวตามแนวทางอย่างเหมาะสม แม้จะมีผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำถึง 5 ราย แต่ก็มีผู้ป่วยถึง 10 รายที่แพทย์พบแนวโน้มการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและสั่งหยุดยา clozapine ได้ทัน และมีการติดตามผู้ป่วยเพื่อค้นหาอาการแสดงถึงการติดเชื้ออยู่เสมอ ดังนั้นการจัดการที่ดีสามารถลดการเกิดอาการข้างเคียงจากยาได้ และอาจส่งผลทางอ้อมทำให้ผู้ป่วยเกิดปัญหาจากการใช้ยาลดลง

อย่างไรก็ดี เนื่องจากขนาดตัวอย่างมีจำกัดและการศึกษานี้เป็นการหาความสัมพันธ์ที่ไม่อาจยืนยันความ เป็นเหตุเป็นผลได้อย่างแน่ชัด หากมีการศึกษาเพิ่มเติมในบริบทของโรงพยาบาลที่รักษาโรคทางกาย น่าจะช่วยให้ยืนยันได้ว่าข้อสันนิษฐานดังกล่าวถูกต้อง ประกอบกับการศึกษานี้ไม่มีการประเมินความเป็นไปได้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อและการใช้ยา

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ที่อนุญาตให้เก็บรวบรวมข้อมูล และคณะผู้เชี่ยวชาญที่ให้คำปรึกษาอันเป็น

ประโยชน์ ตลอดจนเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ที่อำนวยความสะดวก ทำให้การศึกษานี้สำเร็จได้ด้วยดี ผู้วิจัยขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Kanjanasilp J, Ploylearmsang C. A short term outcomes of pharmaceutical care in Thai patients with schizophrenia: a randomized controlled trial. Songklanakarin J Sci Technol 2016; 38: 189-97.
2. Sathienluckna T. Pharmacotherapy of schizophrenia [online]. 2017[cited Mar 13, 2023]. Available from: ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=218.
3. Mortimer A, Singh P, Shepherd C, Puthirayackal J. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. Clin Schizophr Relat Psychoses 2010; 4: 49-55.
4. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. Curr Drug Saf 2010; 5: 97-104.
5. De Leon J, Ruan C-J, Verdoux H, Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. Gen Psychiatr 2020; 33: 25-36.
6. De Leon J, Ruan C-J, Schoretsanitis G, De las Cuevas C. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. Psychother Psychosom 2020; 89: 200-14.
7. Dzahini O, Singh N, Taylor D, Haddad P. Antipsychotic drug use and pneumonia: systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol 2018; 32: 1167-81.
8. Cicala G, Barbieri MA, Spina E, de Leon J. A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults. Expert Rev Clin Pharmacol 2019; 12: 219-34.

9. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. New York, USA: McGraw-hill; 2015.
10. Chang C-K, Chen P-H, Pan C-H, Su S-S, Tsai S-Y, Chen C-C, et al. Antipsychotic medications and the progression of upper respiratory infection to pneumonia in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2020; 222: 327-34.
11. Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482: 157-71.
12. Israili Z, Dayton P. Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs. *Drug Metab Rev* 2001; 33: 161-235.
13. Stoecker ZR, George WT, O'Brien JB, Jancik J, Colon E, Rasimas JJ. Clozapine usage increases the incidence of pneumonia compared with risperidone and the general population: a retrospective comparison of clozapine, risperidone, and the general population in a single hospital over 25 months. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32: 155-60.
14. Espnes KA, Heimdal KO, Spigset O. A puzzling case of increased serum clozapine levels in a patient with inflammation and infection. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 489-92.
15. Leung JG, Nelson S, Takala CR, Gören JL. Infection and inflammation leading to clozapine toxicity and intensive care: a case series. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 801-5.
16. Osborne IJ, Mclvor RJ. Clozapine-induced myoclonus: a case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5: 351-6.
17. Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 457-63.
18. Clark SR, Warren NS, Kim G, Jankowiak D, Schubert KO, Kisely S, et al. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophr Res* 2018; 192: 50-6.
19. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 15-26.
20. Department of Disease Control. Epidemiological surveillance report 2019. Nonthaburi: Ministry of public health, Thailand; 2019.
21. Cheng SY, Chen WY, Liu HC, Yang TW, Pan CH, Yang SY, et al. Benzodiazepines and risk of pneumonia in schizophrenia: a nationwide case-control study. *J Psychopharmacology (Berl)* 2018; 32: 3329-38.
22. Zekavat SM, Honigberg M, Pirruccello JP, Kohli P, Karlson EW, Newton-Cheh C, et al. Elevated blood pressure increases pneumonia risk: epidemiological association and mendelian randomization in the UK Biobank. *Med* 2021; 2: 137-48.
23. Abdelmawla N, Ahmed MI. Clozapine and risk of pneumonia. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 468-9.