



รายงานเบื้องต้น: ผลการใช้ยาต้านโรคจิตตามแนวปฏิบัติในการดูแลรักษา ผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม

พงศธร ระพีพัฒน์ชัย, พ.บ.

ทัตกมล พรหมมา, พ.บ.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลการใช้ยาต้านโรคจิตในการรักษาผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม

วัสดุและวิธีการ จิตแพทย์ 2 คนทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลศรีธัญญา ระหว่างเดือนตุลาคม ๒๕๕๖ - กันยายน ๒๕๕๗ เก็บข้อมูลทั่วไป การสั่งใช้ยาต้านโรคจิต ผลข้างเคียง extrapyramidal symptoms (EPS) กลุ่มอาการนิวโรเล็ปติก และการทำตามแนวปฏิบัติหลังนำแนวปฏิบัติมาใช้ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา และวิเคราะห์ผลข้างเคียงระหว่างการสั่งยาตามแนวปฏิบัติและไม่เป็นไปตามแนวปฏิบัติด้วย odds ratio

ผล กลุ่มตัวอย่าง 57 คน มีคำสั่งใช้ยาต้านโรคจิต 144 ครั้งตามข้อบ่งชี้ทุกราย จำแนกยาต้านโรคจิตแบบรับประทานขนาดเดียวร้อยละ 60 ยาที่สั่งมากที่สุดคือ risperidone ร้อยละ 51 การสั่งยาต้านโรคจิตไม่เป็นไปตามแนวปฏิบัติจำแนกเป็นยาต้านโรคจิตชนิดรับประทานเกินขนาดที่แนะนำร้อยละ 19 ยาต้านโรคจิตแบบรับประทานที่ไม่ควรใช้ร้อยละ 2 ยา haloperidol ในผู้ป่วยสมองเสื่อมจากโรคพาร์กินสันร้อยละ 1 ยาฉีดชนิดออกฤทธิ์ยาวร้อยละ 3 ยาแบบฉีดเวลามีอาการกระวนกระวายร้อยละ 14 พบผลข้างเคียงสูงเป็น 3 เท่าของการสั่งยาตามแนวปฏิบัติ ผลข้างเคียง EPS ชนิด parkinsonism ร้อยละ 35 เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกร้อยละ 3

สรุป การสั่งใช้ยาต้านโรคจิตของจิตแพทย์ไม่เป็นไปตามแนวปฏิบัติ ทำให้เกิดผลข้างเคียง 3 เท่าของการสั่งยาตามแนวปฏิบัติ จึงควรสร้างแนวปฏิบัติการใช้ยาต้านโรคจิตในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่สามารถใช้ในเวชปฏิบัติได้จริง

คำสำคัญ: แนวปฏิบัติ ยาต้านโรคจิต โรคสมองเสื่อม



Preliminary report: The antipsychotic prescriptions after the implementation of the clinical practice guideline for dementia

Pongsatorn Rapeepatchai, M.D.

Tatkamon Promma, M.D.

Abstract

Objective The purposes of this study were to evaluate the antipsychotic prescriptions of patients with dementia in Srithanya Hospital.

Materials and methods This retrospective study was performed in dementia patients admitted to Srithanya hospital. Medical records were reviewed from October 2013 - September 2014 by two psychiatrists. Demographic data, antipsychotic prescriptions, extrapyramidal symptoms, incidence of neuroleptic malignant syndrome were collected. And assessed the practice after the implementation of Srithanya hospital's clinical practice guideline for dementia. Descriptive statistics was applied. The association between side effects and guideline compliance was determined by odds ratio.

Results There were 57 dementia patients and 144 antipsychotic prescriptions were analyzed. All prescribing was clinically indicated. Of these, 60% was a single oral antipsychotic which risperidone was the most frequently prescribed (51%). The antipsychotic prescriptions not follow the clinical practice guideline caused three times side effects higher than those of the prescriptions follow the guideline. Among the prescriptions not follow the guideline, there were overdose oral antipsychotics (19%), inappropriate oral antipsychotics (2%), haloperidol for parkinson's disease dementia (1%), long acting antipsychotics (3%) and antipsychotic injections for acute agitation (14%). Drug induced parkinsonism was reported at 35% and neuroleptic malignant syndrome at 3%.

Conclusion The antipsychotic prescriptions not follow the clinical practice guideline caused three times side effects higher than those of the prescriptions follow the guideline, therefore the practical guideline for antipsychotic prescription in dementia patients should be developed.

Key words: antipsychotic, clinical practice guideline, dementia

บทนำ

โรคสมองเสื่อมเป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ ความชุกของโรคสมองเสื่อมมีประมาณร้อยละ 5-7 ในประชากรทั่วไปที่มีอายุ ≥ 60 ปี ปัญหาพฤติกรรม อารมณ์และความผิดปกติทางจิตพบได้ในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมถึงร้อยละ 90² ทำให้เกิดความเครียดทั้งในผู้ป่วย ญาติและผู้ดูแล ยาต้านโรคจิตกลุ่มดั้งเดิม (conventional antipsychotic drugs) และยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotic drugs) มีประสิทธิภาพเหนือยาหลอกในการรักษาปัญหาพฤติกรรมและอาการโรคจิต (psychotic symptoms) ในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม แต่ยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่มีผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่า³ โดยยาทั้ง 2 กลุ่มมีข้อบ่งชี้ในการใช้รักษาผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่มีปัญหาพฤติกรรมและอาการโรคจิตที่รุนแรง⁴ ตั้งแต่ปี 2005 องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้ออกคำเตือนเกี่ยวกับการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่เพิ่มอัตราตายในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม 1.6-1.7 เท่าเมื่อเทียบกับยาหลอก สาเหตุของการตายส่วนใหญ่เนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์ด้านหัวใจ หลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง หรือการติดเชื้อ เช่น ปอดบวม⁵ ยาต้านโรคจิตกลุ่มดั้งเดิมมีความเสี่ยงของการตายมากกว่ายากลุ่มใหม่^{7,8} ปัจจุบันยังไม่เคยมีการศึกษาการใช้ยาต้านโรคจิตในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมในประเทศไทย โรงพยาบาลศรีธัญญา มีแนวปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมฉบับปรับปรุงใหม่มาตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๕๕๕⁹ โดยพัฒนามาจากแนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อมของสถาบันประสาทวิทยา¹⁰ มีเนื้อหาครอบคลุมความรู้เรื่องโรคสมองเสื่อม การวินิจฉัย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษาด้วยยา ขนาดยาต้านโรคจิต

ที่แนะนำให้ใช้ และการรักษาโดยไม่ใช้ยา แต่จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมของโรงพยาบาลศรีธัญญาในเดือน พฤษภาคม ๒๕๕๖ พบว่าผู้ป่วยบางรายได้รับยาต้านโรคจิตในขนาดสูงกว่าที่แนะนำให้ใช้ และมีการใช้ยาต้านโรคจิตแบบฉีดชนิดออกฤทธิ์ระยะยาวซึ่งทำให้เกิดกลุ่มอาการนิวโรเลปติกในผู้ป่วย 2 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 คน เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น การศึกษาครั้งนี้เพื่อศึกษาผลการใช้ยาต้านโรคจิตในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมของโรงพยาบาลศรีธัญญา และประเมินการทำตามแนวปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม ด้านใช้ยาต้านโรคจิต

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนา ศึกษาผลการใช้ยาต้านโรคจิตในการรักษาผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมของโรงพยาบาลศรีธัญญา และประเมินผลการทำตามแนวปฏิบัติของจิตแพทย์ด้านการสั่งใช้ยาต้านโรคจิต หลังนำแนวปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมของโรงพยาบาลศรีธัญญาฉบับปี ๒๕๕๕ มาประกาศใช้ โดยทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ผ่านการพิจารณาอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยโรงพยาบาลศรีธัญญา รหัสโครงการที่ Q๑๓/๒๕๕๗ กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีธัญญาแบบผู้ป่วยในตามช่วงเวลาที่กำหนดคือระหว่างเดือนตุลาคม ๒๕๕๖ ถึง กันยายน ๒๕๕๗

เกณฑ์คัดเข้าคือ เป็นผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมชายและหญิง อายุ 50-90 ปี ได้รับการวินิจฉัยจากจิตแพทย์ว่าเป็นโรคสมองเสื่อมตามเกณฑ์การวินิจฉัย ICD10¹¹ รหัสโรค G30, F00, F01, F02, F03 และ

ได้รับการรักษาจากจิตแพทย์ด้วยยาต้านโรคจิต
เกณฑ์คัดออกคือ ผู้ป่วยไม่สามารถวินิจฉัยได้ชัดเจน
เวชระเบียนไม่สมบูรณ์ เช่น สูญหาย

เครื่องมือที่ใช้เก็บข้อมูลประกอบด้วย

1) แบบบันทึกข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ การวินิจฉัย
โรคตาม ICD 10 ประวัติมีโรคพาร์กินสันร่วมด้วย
ประวัติป่วยเป็นโรคทางจิตเวชมาก่อน 2) แบบประเมิน
ที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นเพื่อประเมินผลการทำตาม
แนวปฏิบัติของจิตแพทย์ ได้แก่ ข้อบ่งชี้ของการสั่งยา
ต้านโรคจิตตามแนวปฏิบัติ การสั่งยาต้านโรคจิตที่
ไม่เป็นไปตามแนวปฏิบัติ การสั่งยา trihexyphenidyl
หรือ benadryl ที่ไม่ควรใช้ และการประเมินและ
บันทึกการเกิดผลข้างเคียงจากยาต้านโรคจิต
โดยจิตแพทย์ เลือกตอบว่ามีหรือไม่มี และระบุ
รายละเอียดของยาต้านโรคจิต ขนาดยาที่ใช้รักษา ผล
ข้างเคียง EPS และภาวะนิวโรเลปติกจากยาต้านโรคจิต
ทั้งกลุ่มดั้งเดิมและกลุ่มใหม่ ใช้เกณฑ์การประเมิน
ตามแนวปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม
ของโรงพยาบาลศรีธัญญาฉบับปี ๒๕๕๕ 3) แบบ
ประเมินพฤติกรรมรุนแรง (PHUA) พัฒนามาจาก
แบบประเมิน Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
เพื่อกำหนดเกณฑ์ในการจัดยาตามอาการของผู้ป่วย
ในระยะวิกฤติที่มีพฤติกรรมรุนแรงรวมถึงพยายาม
ทำร้ายตนเอง แบบประเมินมีจำนวน 4 ข้อ ข้อละ
1, 3, 5 และ 7 คะแนน โดย 5 คะแนน ตั้งแต่ 3 ข้อ
ขึ้นไป หรือ 7 คะแนน 1 ข้อขึ้นไปจัดว่ามีอาการวิกฤติ
5 คะแนน 2 ข้อ จัดว่ามีอาการรุนแรง ผู้ป่วยจะได้รับ
ยาฉีดตามอาการเมื่อประเมินได้ ≥ 5 คะแนน 2 ข้อ
ขึ้นไป¹² 4) แบบประเมินอุบัติการณ์/การค้นหาความ
เสี่ยงของโรงพยาบาล เพื่อประเมินผลข้างเคียงจาก
ยาต้านโรคจิตตามระดับความรุนแรงของอุบัติการณ์

ทางคลินิก (ระดับ A-I) มีเกณฑ์การประเมินที่สัมพันธ์
กับงานวิจัยนี้ ได้แก่ ระดับ D คือ เกิดอุบัติการณ์
ส่งผลให้ต้องมีการเฝ้าระวัง/ติดตามเพื่อให้มั่นใจว่าไม่
เกิดอันตราย ระดับ E คือ เกิดอุบัติการณ์ส่งผลให้
เกิดอันตราย/เสียหายชั่วคราว ต้องได้รับการรักษา
ระดับ F คือ เกิดอุบัติการณ์ ส่งผลให้เกิดอันตราย/
เสียหายชั่วคราวมากขึ้น ต้องได้รับการรักษา ต้องอยู่
โรงพยาบาลนานขึ้น¹³

ศึกษาการสั่งยาต้านโรคจิตในผู้ป่วยโรค
สมองเสื่อม ชนิดของยาต้านโรคจิตแบบรับประทาน
กลุ่มยาต้านโรคจิตที่จิตแพทย์สั่งใช้ว่าเป็นกลุ่มดั้งเดิม
หรือกลุ่มใหม่ หรือใช้ทั้งสองกลุ่มร่วมกัน การเกิด
ผลข้างเคียง EPS ชนิดของผลข้างเคียง EPS และ
กลุ่มอาการนิวโรเลปติกจากการใช้ยาต้านโรคจิต มี
การทบทวนการสั่งยาต้านโรคจิตเป็นจำนวนครั้ง
โดยจิตแพทย์จะทบทวนทุกครั้งที่มีการเปลี่ยนแปลง
คำสั่งการใช้ยาต้านโรคจิตทั้งเวลาเปลี่ยนชนิดและ
ขนาดของยา

ประเมินผลการทำตามแนวปฏิบัติหลัง
นำแนวปฏิบัติมาใช้ โดยศึกษาการสั่งยาต้านโรคจิต
ตามข้อบ่งชี้ในแนวปฏิบัติ คือมีอาการโรคจิตที่รุนแรง
หรือมีภาวะกระวนกระวายและก้าวร้าว ศึกษาการ
สั่งยาต้านโรคจิตที่ไม่เป็นไปตามแนวปฏิบัติ ได้แก่
การสั่งยาต้านโรคจิตแบบรับประทานเกินขนาดที่
แนะนำ ยาฉีดชนิดออกฤทธิ์ระยะยาว (long-acting
injectable antipsychotic drugs) ยาฉีดเวลามีอาการ
กระวนกระวาย (short-acting intramuscular anti-
psychotic drugs) ยาต้านโรคจิตแบบรับประทานที่
ไม่ควรใช้ (perphenazine และ chlorpromazine) ยา
haloperidol ซึ่งไม่ควรใช้ในผู้ป่วยสมองเสื่อมจากโรค
พาร์กินสัน รวมถึงศึกษาการสั่งยา trihexyphenidyl

หรือ benadryl ที่ไม่ควรใช้รักษาผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม และศึกษาการได้รับการทบทวน ประเมิน ติดตามผล การใช้ยา เฝ้าระวังและบันทึกการเกิดผลข้างเคียงจาก ยาโดยจิตแพทย์ โดยทบทวนจากเวชระเบียน

มีการทบทวนการเกิดผลข้างเคียงจากยา ด้านโรคจิตจากบันทึกความก้าวหน้าของผู้ป่วย (progress note) ในส่วนของจิตแพทย์และพยาบาลจิตเวช ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยดังนี้ 1) เกณฑ์การวินิจฉัย EPS ชนิด parkinsonism คือ มีอาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง เดินชอยเท้าถี่ ลำตัวมีลักษณะโน้มตัวไปด้านหน้า น้ำลายไหลยืด มี cogwheel rigidity มีอาการมือ ขา หรือ ริมฝีปากสั่น 2) เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะนิวโรเลปติก คือ มีอาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็งอย่างรุนแรง มีภาวะ เสียการเคลื่อนไหว พูดไม่ได้ มี dystonia ซึมลง หรือ มีภาวะกระวนกระวาย ความดันโลหิตสูง อัตราการเต้นของหัวใจเร็ว มีไข้ ระดับ creatinine phosphokinase และจำนวนเม็ดเลือดขาวในโลหิตสูงขึ้น¹⁴ และ ประเมินผลข้างเคียงจากยาต้านโรคจิตตามระดับ ความรุนแรงของอุบัติการณ์ทางคลินิก (ระดับ A-I)

โดยจิตแพทย์ 2 คนจะทบทวนเวชระเบียน ของผู้ป่วยรายเดียวกันไม่พร้อมกัน กรณีที่จิตแพทย์ ทั้ง 2 คนมีความเห็นไม่ตรงกันในเรื่องข้อบ่งชี้ของการ สั่งใช้ยา การประเมินและบันทึกการเกิดผลข้างเคียง จากยาต้านโรคจิต การเกิด EPS ภาวะนิวโรเลปติก จะต้องมีการทบทวนร่วมกันเพื่อให้ได้ผลสรุปที่ตรงกัน ในผู้ป่วยทุกราย

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาได้แก่ ค่าเฉลี่ย ร้อยละ และวิเคราะห์เปรียบเทียบผลข้างเคียง ระหว่างการสั่งยาตามแนวปฏิบัติและไม่เป็นไปตาม แนวปฏิบัติด้วย odds ratio

ผล

กลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 57 คน อายุเฉลี่ยคือ 70.1 ปี (SD=8.3) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคตาม ICD 10 เป็น F03 (unspecified dementia) 39 คน (ร้อยละ 68) รองลงมาคือ F00 และ G30 (dementia in alzheimer's disease) 15 คน (ร้อยละ 26) มีโรค พาร์กินสันร่วมด้วย 6 คน (ร้อยละ 11) มีประวัติป่วย เป็นโรคทางจิตเวชมาก่อน 7 คน (ร้อยละ 12) ซึ่ง ส่วนใหญ่มีประวัติเป็นโรคจิตเภทมาก่อน

จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด มีคำสั่งใช้ยาต้าน โรคจิตทั้งหมด 144 ครั้ง มีคำสั่งใช้ยาต้านโรคจิตแบบ รับประทานอย่างเดียว 121 ครั้ง โดยสั่งยาต้านโรคจิต แบบรับประทานขนาดเดียว 85 ครั้ง (ร้อยละ 59) ใน จำนวนนี้เป็นการสั่งยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ 72 ครั้ง (ร้อยละ 85) ยาต้านโรคจิตแบบรับประทานขนาด เดียวที่จิตแพทย์สั่งใช้มากที่สุดคือยา risperidone 43 ครั้ง (ร้อยละ 51) รองลงมาคือยา quetiapine 20 ครั้ง (ร้อยละ 23) และ ยา haloperidol 13 ครั้ง (ร้อยละ 15) ตามลำดับ มีการสั่งยาต้านโรคจิต แบบรับประทานจำนวน 2 ขนาด 35 ครั้ง (ร้อยละ 24.3) เป็นการสั่งยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ทั้ง 2 ขนาด 25 ครั้ง (ร้อยละ 72) โดยยาต้านโรคจิต 2 ขนาด ร่วมกัน ที่จิตแพทย์สั่งใช้มากที่สุดคือยา risperidone ร่วมกับ quetiapine 9 ครั้ง (ร้อยละ 26) รองลงมาคือ ยา risperidone ร่วมกับ clozapine 8 ครั้ง (ร้อยละ 23) และยา quetiapine ร่วมกับ aripiprazole 6 ครั้ง (ร้อยละ 17) ตามลำดับ มีการสั่งยาต้านโรคจิตแบบ รับประทาน 3 ขนาด 1 ครั้ง (ร้อยละ 1) โดยสั่งยา ทั้งกลุ่มดั้งเดิมและกลุ่มใหม่ร่วมกัน ยาที่ใช้คือ ยา haloperidol risperidone และ quetiapine ผู้ป่วยราย นี้เป็นสมองเสื่อมจากโรคพาร์กินสัน

มีคำสั่งการใช้ยาต้านโรคจิตแบบฉีด 23 ครั้ง (ร้อยละ 15.9) มีการใช้ยาฉีดเวลามีอาการ กระวนกระวาย ร่วมกับยาแบบรับประทานกลุ่มใหม่ 9 ครั้ง (ร้อยละ 38) รองลงมาคือ ใช้ยาฉีดเวลามีอาการกระวนกระวาย ร่วมกับยาแบบรับประทานกลุ่มดั้งเดิม 5 ครั้ง (ร้อยละ 22) (ตารางที่ 1)

จากการประเมินผลการทำตามแนวปฏิบัติ พบว่าจิตแพทย์สั่งยาต้านโรคจิตตามข้อบ่งชี้ทุกราย คือสั่งยาเมื่อมีอาการโรคจิตร่วมกับภาวะกระวนกระวายและก้าวร้าวร้อยละ 90 แต่การสั่งยาต้านโรคจิตที่ไม่เป็นไปตามแนวปฏิบัติร้อยละ 39 จำแนกเป็นการสั่งยาต้านโรคจิตแบบรับประทาน

ตารางที่ 1 ข้อมูลคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง

	จำนวน	ร้อยละ
เพศ (คน) n=57		
ชาย	35	61
หญิง	22	39
การวินิจฉัยตาม ICD 10 (คน) n=57		
F03 (unspecified dementia)	39	68
F00, G30 (dementia in alzheimer's disease)	15	26
F01 (vascular dementia)	2	4
F02 (dementia in other diseases classified elsewhere)	1	2
มีประวัติป่วยเป็นโรคทางจิตเวชมาก่อนโดยวินิจฉัยตาม ICD 10 (คน) n=57		
F20 (schizophrenia)	5	72
F41 (generalized anxiety disorder)	1	14
F32 (depressive episode)	1	14
ยาต้านโรคจิตแบบรับประทานขนาดเดียวที่สั่งใช้ (ครั้ง) n=85		
ยากลุ่มใหม่	72	85
ยากลุ่มเดิม	13	15
ยาต้านโรคจิตแบบรับประทาน 2 ขนาดที่สั่งใช้ (ครั้ง) n=35		
ยากลุ่มใหม่ทั้ง 2 ขนาด	25	72
ยากลุ่มดั้งเดิมและกลุ่มใหม่	8	23
ยากลุ่มดั้งเดิมทั้ง 2 ขนาด	2	5
ยาต้านโรคจิตแบบฉีด (ครั้ง) n=23		
ยาฉีดเวลามีอาการกระวนกระวายอย่างเดียว	2	9
ยาฉีดเวลามีอาการกระวนกระวายร่วมกับยาแบบรับประทานกลุ่มดั้งเดิม	5	22
ยาฉีดเวลามีอาการกระวนกระวายร่วมกับยาแบบรับประทานกลุ่มใหม่	9	38
ยาฉีดเวลามีอาการกระวนกระวายร่วมกับยาแบบรับประทานกลุ่มดั้งเดิม และกลุ่มใหม่	3	13
ยาฉีดชนิดออกฤทธิ์ระยะยาวร่วมกับยาแบบรับประทานกลุ่มใหม่	3	13
ยาฉีดชนิดออกฤทธิ์ระยะยาวร่วมกับยาฉีดเวลามีอาการกระวนกระวาย	1	4

ตารางที่ 2 การประเมินผลการทำตามแนวปฏิบัติ

	จำนวน	ร้อยละ
ข้อบ่งชี้ของการใช้ยาต้านโรคจิตตามแนวปฏิบัติ (คน) n=57		
มีอาการโรคจิตร่วมกับภาวะกระวนกระวายและก้าวร้าว	51	90
มีภาวะกระวนกระวายและก้าวร้าว	6	10
การสั่งยาไม่เป็นไปตามแนวปฏิบัติ (ครั้ง) (การสั่งยาทั้งหมด=144 ครั้ง)	56	39
การสั่งยาต้านโรคจิตแบบรับประทานขนาดมากกว่าที่แนะนำ	27	19
การสั่งยาต้านโรคจิตที่ไม่ควรใช้		
ยานี้ใช้เวลามีอาการกระวนกระวาย	20	14
ยานี้ติดชนิดออกฤทธิ์ระยะยาว	4	3
ยาด้านโรคจิตแบบรับประทานที่ไม่ควรใช้	3	2.0
ยา haloperidol ที่ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยสมองเสื่อมจากโรคพาร์กินสัน	2	1
การสั่งยา trihexyphenidyl หรือ benadryl ที่ไม่ควรใช้ (ครั้ง) (การสั่งยาทั้งหมด=144 ครั้ง)	22	15
ติดตามผลการใช้ยาเฝ้าระวังและบันทึกการเกิดผลข้างเคียงจากยาโดยจิตแพทย์ (ครั้ง) n=144	79	55

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงจากยาต้านโรคจิต

	ระดับความรุนแรงของผลข้างเคียง: ครั้ง			จำนวนครั้ง (ร้อยละ)
	D	E	F	
parkinsonism จากยาแบบรับประทานเกินขนาดที่แนะนำ (n=27)	11	7		18 (67)
ยา 1 ขนาน ยากลุ่มดั้งเดิม	3	2		5 (19)
ยากลุ่มใหม่	4	4		8 (29)
ยา 2 ขนานร่วมกัน ยากลุ่มดั้งเดิมและกลุ่มใหม่	2			2 (7)
ยากลุ่มใหม่ทั้ง 2 ขนาน	2	1		3 (12)
parkinsonism จากยาแบบรับประทานตามขนาดที่แนะนำ (n=98)	18	7		25 (25)
ยา 1 ขนาน ยากลุ่มใหม่	14	3		17 (17)
ยากลุ่มดั้งเดิม	2			2 (2)
ยา 2 ขนานร่วมกัน ยากลุ่มดั้งเดิมและกลุ่มใหม่	1	1		2 (2)
ยากลุ่มใหม่ทั้ง 2 ขนาน	1	2		3 (3)
ยา 3 ขนานร่วมกัน		1		1 (1)
การกลืนลำบากจากยาแบบรับประทานตามขนาดที่แนะนำ			1	1 (1)
กลุ่มอาการนิวโรเลปติกจากยาแบบรับประทานตามขนาดที่แนะนำ			1	1 (1)
parkinsonism จากยานี้ใช้เวลามีอาการกระวนกระวาย (n=20)		4		4 (20)
การกลืนลำบากจากยานี้ใช้เวลามีอาการกระวนกระวาย			1	1 (5)
กลุ่มอาการนิวโรเลปติกจากยานี้ใช้เวลามีอาการกระวนกระวาย			3	3 (15)
parkinsonism จากยานี้ติดชนิดออกฤทธิ์ระยะยาว (n=4)	2	2		4 (100)

เกินขนาดที่แนะนำให้ใช้ร้อยละ 19 และสั่งยาต้านโรคจิตที่ไม่ควรใช้คือ ยาแบบฉีดเวลามีอาการกระวนกระวายร้อยละ 14 มีการสั่งยา trihexyphenidyl หรือ benadryl ที่ไม่ควรใช้ร้อยละ 15 และผู้ป่วยได้รับการประเมิน ติดตามผลการใช้ยาเฝ้าระวังและบันทึกการเกิดผลข้างเคียงจากยาโดยจิตแพทย์ร้อยละ 55 (ตารางที่ 2)

ไม่พบกลุ่มตัวอย่างที่มีประวัติป่วยเป็นโรคทางจิตเวชมาก่อนเป็นโรคสมองเสื่อม ได้รับยาต้านโรคจิตในขนาดสูงกว่าที่แนะนำให้ใช้

การสั่งใช้ยาต้านโรคจิตทั้งแบบรับประทานและแบบฉีดทั้งหมด 144 ครั้ง เกิดผลข้างเคียง EPS ชนิด parkinsonism 51 ครั้ง (ร้อยละ 35) มีผลข้างเคียงการกลืนลำบาก (dysphagia) ทำให้สำลักและเกิดโรคปอดอักเสบตามมา 2 ครั้ง (ร้อยละ 1) เกิดผลข้างเคียงกลุ่มอาการนิวโรเลปติก 4 ครั้ง (ร้อยละ 3)

การสั่งใช้ยาต้านโรคจิตแบบรับประทาน กลุ่มดั้งเดิมและกลุ่มใหม่ขนาดมากกว่าที่แนะนำ 27 ครั้ง เกิดผลข้างเคียง EPS ชนิด parkinsonism 18 ครั้ง (ร้อยละ 67) การสั่งยาต้านโรคจิตแบบรับประทาน กลุ่มดั้งเดิมและกลุ่มใหม่ตามขนาดที่แนะนำ 98 ครั้ง เกิดผลข้างเคียง EPS ชนิด parkinsonism 25 ครั้ง (ร้อยละ 25) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ OR (95%CI)=5.84 (2.32-14.65) ($p < .01$)

จากการสั่งยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่แบบรับประทานขนาดเดียวตามขนาดแนะนำ 64 ครั้ง พบผลข้างเคียง EPS ชนิด parkinsonism 17 ครั้ง (ร้อยละ 27) โดยมีความรุนแรงของอุบัติการณ์ทางคลินิก ระดับ D 14 ครั้ง (ร้อยละ 82) และ ระดับ E 3 ครั้ง (ร้อยละ 18) จากการสั่งยาต้านโรคจิตกลุ่มดั้งเดิมแบบรับประทานขนาดเดียวตามขนาดแนะนำคือ

haloperidol 7 ครั้ง เกิดผลข้างเคียง EPS ชนิด parkinsonism 2 ครั้ง (ร้อยละ 29) และเป็นระดับ D ทุกครั้ง ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ OR (95%CI)=1.10(0.19-6.24) ($p=0.90$)

เกิดผลข้างเคียงการกลืนลำบากจากยาต้านโรคจิตแบบรับประทาน ทำให้สำลักและเกิดโรคปอดอักเสบ 1 ครั้ง โดยเกิดจากยา quetiapine 50 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลข้างเคียงกลุ่มอาการนิวโรเลปติกจากยาแบบรับประทาน 1 ครั้ง ซึ่งเป็นจากยา risperidone 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยผู้ป่วยรายนี้เป็นสมองเสื่อมจากโรคพาร์กินสัน

มีการสั่งยาฉีดชนิดออกฤทธิ์ระยะยาวคือยา haloperidol decanoate 25 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 1 เดือน 4 ครั้ง เกิดผลข้างเคียง EPS ชนิด parkinsonism ในทุกครั้งที่สั่งยา สั่งยาฉีดเวลามีอาการกระวนกระวาย 20 ครั้ง ยาฉีดที่สั่งใช้คือ haloperidol ขนาด 2.5 และ 5 มิลลิกรัม 18 ครั้ง (ร้อยละ 90) และยา olanzapine ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม 2 ครั้ง (ร้อยละ 10) จากการทบทวนเวชระเบียนพบว่ามีการสั่งฉีดยาเวลามีอาการกระวนกระวาย ตั้งแต่ทุก 2, 4, 6 หรือ 8 ชั่วโมง แต่ผู้ป่วยได้รับยาฉีดจริงเพียงวันละ 1 ครั้ง ผู้ป่วยได้รับการประเมินด้วยแบบประเมิน PHUA ทุกครั้ง ก่อนได้รับยาฉีดเวลามีอาการกระวนกระวาย และมีการประเมินผู้ป่วยซ้ำทุกครั้งหลังฉีดยา คะแนนจากแบบประเมิน PHUA ในผู้ป่วยทุกรายก่อนได้รับยาฉีดอยู่ในระดับรุนแรงหรือวิกฤติตรงตามเกณฑ์คะแนนในการฉีดยาเวลามีอาการกระวนกระวาย ในจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดเวลามีอาการกระวนกระวายทั้งหมด เกิดผลข้างเคียง EPS ชนิด parkinsonism 4 ครั้ง เกิดผลข้างเคียงทำให้สำลักและเกิดโรคปอด

อีกเสบตามมา 1 ครั้ง โดยเกิดจากยา haloperidol แบบชนิด 2.5 มิลลิกรัม เกิดผลข้างเคียงกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติก 3 ครั้ง จากยานี้ haloperidol 5 มิลลิกรัม 2 ครั้ง และยา olanzapine 10 มิลลิกรัม 1 ครั้ง โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา olanzapine แบบชนิดเวลามีอาการกระวนกระวายเป็นสมองเสื่อมจากโรคพาร์กินสัน ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงการกลืนลำบากและกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกจากทั้งยาแบบรับประทานและยาชนิดเวลา

มีอาการกระวนกระวาย มีความรุนแรงของอุบัติเหตุทางคลินิกระดับ F ที่ต้องได้รับการส่งต่อไปรักษาทางกายที่โรงพยาบาลฝ่ายกายทุกครั้ง (ตารางที่ 3) จากตารางที่ 2 และ 3 การสั่งยาไม่ เป็นไปตามแนวปฏิบัติ 56 ครั้งทำให้เกิดผลข้างเคียง 30 ครั้ง (ร้อยละ 54) และการสั่งยาตามแนวปฏิบัติ 98 ครั้ง เกิดผลข้างเคียง 27 ครั้ง (ร้อยละ 28) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (95% CI)=3.03(1.52-6.03) ($p < .01$)

มีการสั่งยา haloperidol ในผู้ป่วยสมองเสื่อมจากโรคพาร์กินสัน 2 ครั้ง โดยสั่งยาต้านโรคจิตแบบรับประทานร่วมกัน 3 ขนาน 1 ครั้ง และยาชนิด haloperidol 5 มิลลิกรัม เวลามีอาการกระวนกระวาย 1 ครั้ง เกิด EPS ในผู้ป่วยทั้ง 2 ครั้ง

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้พบผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่มีได้ระบุรายละเอียด (unspecified dementia) มากที่สุด ร้อยละ 68 ควรมีการสนับสนุนให้จิตแพทย์วินิจฉัยแยก subtype ของโรคสมองเสื่อมเพื่อประโยชน์ในการรักษา และการให้สุขภาพจิตศึกษาแก่ญาติและผู้ดูแล เนื่องจากบาง subtype มีการดำเนินโรคและการใช้ยาที่แตกต่างกัน¹⁰

ในการสั่งยาต้านโรคจิตแบบรับประทานขนานเดียว มีการสั่งใช้ยากลุ่มใหม่ (ร้อยละ 85) โดยยา risperidone เป็นยาต้านโรคจิตแบบรับประทานขนานเดียวที่สั่งในการศึกษานี้มากที่สุด (ร้อยละ 51) สอดคล้องกับการศึกษาของ Bonin¹⁵ การศึกษาครั้งนี้พบผลข้างเคียง EPS ชนิด parkinsonism จากการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ และยา haloperidol แบบรับประทานชนิดเดียวตามขนาดแนะนำไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นยา haloperidol ตามขนาดแนะนำนี้ จึงยังเป็นยาที่ปลอดภัย สามารถใช้รักษาผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมในประเทศไทยได้ ไม่แตกต่างจากยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ แต่เมื่อผู้ป่วยอาการสงบดีแล้ว แพทย์ควรลดยาลงและหยุดยาภายใน 3 เดือนแรก¹⁶ เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงของ tardive dyskinesia มากกว่ายากลุ่มใหม่¹⁵

การใช้ยาไม่ เป็นไปตามแนวปฏิบัติ คือ การสั่งยาต้านโรคจิตแบบรับประทานขนาดสูงกว่าที่แนะนำให้ใช้อาจเป็นจากผู้ป่วยในการศึกษานี้มีภาวะกระวนกระวาย ก้าวร้าว หลงผิดและประสาทหลอนรุนแรงจนต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล และทำให้เกิดผลข้างเคียง EPS ชนิด parkinsonism ซึ่งสูงกว่าการสั่งยาต้านโรคจิตตามขนาดแนะนำอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับการศึกษาของ Rochon ที่พบว่ายาต้านโรคจิตในขนาดที่สูงขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียง EPS ชนิด parkinsonism ในผู้ป่วยสูงอายุโรคสมองเสื่อมมากขึ้น¹⁷ รวมทั้งมีการศึกษาที่พบการเพิ่มอัตราการตาย⁸ และโรคหลอดเลือดสมอง¹⁸ ในผู้ป่วยสูงอายุโรคสมองเสื่อมที่ได้รับยาต้านโรคจิตในขนาดสูงขึ้นไป ส่วนการสั่งยาต้านโรคจิตในขนาดสูงโดยเฉพาะยาในรูปแบบออกฤทธิ์ยาว (depot form) มักเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการ

นิวโรเล็ปติก¹⁹ อัตราตายจากกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติก อาจสูงถึงร้อยละ 10-20 หรือมากกว่าเมื่อใช้ยาชนิด ชนิดออกฤทธิ์ระยะยาว¹⁴ แต่ในการศึกษานี้ ผู้ป่วย ทุกรายที่ได้ยาชนิดชนิดออกฤทธิ์ระยะยาวเกิด EPS ชนิด parkinsonism ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการ นิวโรเล็ปติกจากยาชนิดชนิดออกฤทธิ์ระยะยาว

พบผลข้างเคียงกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติก จากยา risperidone 1 ครั้ง จึงควรระวังการใช้ยา risperidone ในผู้ป่วยสมองเสื่อมจากโรคพาร์กินสัน เพราะทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้แม้จะใช้ยาใน ขนาดต่ำ และจากยาชนิดเวลาที่มีการระวนกระวาย 3 ครั้ง โดยเกิดจากยาชนิด haloperidol 5 มิลลิกรัม ซึ่งมีขนาดเทียบเท่ากับยา haloperidol แบบรับประทาน 10 มิลลิกรัม¹⁴ และยาชนิด olanzapine ที่สั่งใช้ในผู้ป่วย สมองเสื่อมที่เกิดจากโรคพาร์กินสัน จึงควรระมัดระวัง การฉีดยา olanzapine ขนาดสูงในผู้ป่วยโรคนี้เพราะ ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้

ในการศึกษานี้ไม่พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่มี ประวัติผู้ป่วยเป็นโรคทางจิตเวชมาก่อนเป็นโรคสมองเสื่อม ได้รับยาต้านโรคจิตในขนาดสูงกว่าที่แนะนำให้ใช้ ไม่ สอดคล้องกับการศึกษาของ Taipale และคณะ²⁰ ที่ พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติผู้ป่วยเป็นโรคทางจิตเวชมาก่อน ได้แก่ โรคจิตเภท โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว และ โรคซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยาต้านโรคจิต ขนาดสูงกว่าที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรค สมองเสื่อม ซึ่งจากการศึกษาค้นคว้า การได้รับยาต้าน โรคจิตในขนาดสูงกว่าที่แนะนำให้ใช้สัมพันธ์กับการมี ปัญหาพฤติกรรมและอาการโรคจิตที่รุนแรงมากกว่ามี ประวัติผู้ป่วยเป็นโรคทางจิตเวชมาก่อน

แนวปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสมอง เสื่อมของโรงพยาบาลศรีธัญญาฉบับปี ๒๕๕๕ มีข้อดี

คือมีเนื้อหาละเอียดครอบคลุมทุกด้าน แต่ไม่ได้เน้น เรื่องใดเป็นพิเศษ ผลการประเมินการปฏิบัติตามแนว ปฏิบัติของจิตแพทย์ด้านการใช้ยาต้านโรคจิตหลังนำ แนวปฏิบัติมาใช้พบว่า มีการสั่งยาต้านโรคจิตที่ไม่ เป็นไปตามแนวปฏิบัติทำให้เกิดผลข้างเคียงมากกว่า การสั่งยาตามแนวปฏิบัติ 3 เท่า นอกจากนี้ยังมิ มีการใช้ยา trihexyphenidyl หรือ benadryl ที่ไม่ควร ใช้รักษาผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม เพื่อรักษาหรือป้องกัน EPS ที่เกิดจากการใช้ยาต้านโรคจิต ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic อาจทำให้เกิดอาการสับสนหรือเพ้อ (delirium)²¹ มีผลให้พุทธิปัญญา (cognition) บกพร่อง²² และทำให้อาการทางประสาทจิตเวช (neuropsychiatric symptoms) รุนแรงมากขึ้น²³ เนื่องด้วยยาต้านโรคจิต เพิ่มอัตราตายในผู้สูงอายุที่เป็นโรคสมองเสื่อม จึง เป็นยาที่ต้องเฝ้าระวังการเกิดผลข้างเคียงจากยา เป็นพิเศษ แต่ผู้ป่วยเพียงครึ่งหนึ่งได้รับการประเมิน ติดตามผลการใช้ยาโดยเฝ้าระวังและบันทึกการเกิด ผลข้างเคียงจากยาจิตแพทย์ควรตรวจและบันทึกการ เกิดผลข้างเคียงจากยา ด้านโรคจิตลงในเวชระเบียน ทุกครั้งที่ตรวจรักษาผู้ป่วยเพื่อลดความเสี่ยงจากการ เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

การทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ขาด ข้อมูลการบันทึกผลข้างเคียง EPS ควรศึกษาความ เหมาะสมของระยะเวลาในการใช้ยาต้านโรคจิตใน ผู้ป่วยสมองเสื่อม

สรุป

การสั่งใช้ยาต้านโรคจิตในการรักษาผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมแบบผู้ป่วยในของโรงพยาบาลศรีธัญญาหลังจากนำแนวปฏิบัติมาใช้ พบว่ามีการสั่งยาต้านโรคจิตตามข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยทุกราย มีการสั่งยาต้านโรคจิตที่ไม่เป็นไปตามแนวปฏิบัติร้อยละ 39 โดยแบ่งเป็น การสั่งยาแบบรับประทานขนาดมากกว่าที่แนะนำให้ใช้ร้อยละ 19 สั่งยาแบบฉีดชนิดออกฤทธิ์ระยะยาวร้อยละ 3 สั่งยาแบบฉีดเวลามีอาการ กระวนกระวายร้อยละ 14 การไม่สั่งยาตามแนวปฏิบัติทำให้เกิดผลข้างเคียงสูงกว่าการสั่งยาตามแนวปฏิบัติ 3 เท่า จึงควรสร้างแนวปฏิบัติการใช้ยาต้านโรคจิตในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม เน้นเนื้อหาในส่วนการใช้ยาที่เหมาะสม เป็นคู่มือในทางเวชปฏิบัติได้จริง

References

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9:63-75.
2. Cumming JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-14.
3. Gareri P, De Fazio P, Manfredi VG, De Sarro G. Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:109-23.
4. Kalapatapu RK, Schimming C. Update on neuropsychiatric symptoms of dementia: antipsychotic use. *Geriatrics* 2009;64:8-10.
5. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, et al. ACNP white paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacol* 2008;33:957-70.
6. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:191-210.
7. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:71-9.
8. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015;72:438-45.
9. Promma T. Clinical practice guidelines for dementia in Srithanya Hospital. Nonthaburi: Srithanya Hospital; 2009.
10. Neurological institute and hospital. Clinical practice guideline for dementia. Bangkok: Neurological institute and hospital; 2008.
11. Bureau of policy and strategy. ICD-10-TM. Nonthaburi: Bureau of policy and strategy, Ministry of public health of Thailand; 2012.
12. Silpakit O, Chomchuen S. The care plan for violent patients from BPRS:PHUA, G-HARD. *J Ment Health Thai* 2010;18:96-104.
13. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Medication error index. [online]. Available from:<http://www.nccmerp.org/types-medication-errors> [26 December 2015].
14. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HI. Synopsis of psychiatry behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
15. Bonin-Guillaume S, Martin G, Zafack J, Gentile G, Allaria-Lapierre V, Sciortino V, et al. Antipsychotic use in the cohort PACA-Alz in patients with alzheimer's disease and other dementia in 2010. *Therapie* 2014;69:213-22.

16. Thai society of geriatric psychiatry and neuropsychiatry. Psychotropic drug use in elderly patients. Chiangmai: Klangwiang; 2012.
17. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, et al. Atypical antipsychotics and parkinsonism. *Arch Intern Med* 2005;165:1882-8.
18. Mittal V1, Kurup L, Williamson D, Muralee S, Tampi RR. Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011;26:10-28.
19. Leelanuntakit T. Schizophrenia with neuroleptic malignant syndrome. Bangkok: Thammasat University; 2007.
20. Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S. Antipsychotic doses among community-dwelling persons with alzheimer disease in Finland. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:435-40.
21. Neurological institute and hospital. Clinical practice guidelines: dementia. Bangkok: Tanapress; 2014.
22. Starr JM, Whalley LJ. Drug-induced dementia. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 1994;11:310-7.
23. Agronin ME, Maletta GJ. Principles and practice of geriatric psychiatry. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2006.