



นิพนธ์ต้นฉบับ ความชุกและลักษณะของผู้ป่วยโรคจิตเภทที่เกิด ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการใช้ยาโคลซาปีน

ขวัญควา สุครณาพันธ์*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อสำรวจความชุกและลักษณะบางประการของผู้ป่วยโรคจิตเภท ที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำชนิด neutropenia และ agranulocytosis จากการใช้ยาโคลซาปีนในแผนกผู้ป่วยนอก สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา

วัสดุและวิธีการ : เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาค้นหลัง เก็บข้อมูลผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาโคลซาปีนจากระบบฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา ในช่วงระหว่าง 1 ตุลาคม 2549 ถึง 30 กันยายน 2555 ทั้งหมดจำนวน 1,545 คน

ผล : พบผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia จำนวน 18 คน (ร้อยละ 1.17) และไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะ agranulocytosis ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 55.56) อยู่ในช่วงอายุ 50-59 ปี (ร้อยละ 50.00) ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับน้อยกว่า 100 มก./วัน (ร้อยละ 61.11) ผู้ป่วยมีระดับ neutrophils อยู่ในช่วง 1,400-1,499 เซลล์/มม³ (ร้อยละ 50.00) ส่วนระดับ neutrophils ก่อนได้รับยาโคลซาปีนอยู่ในช่วง 2,000-2,999 เซลล์/มม³ (ร้อยละ 38.89) ระยะเวลาที่ใช้ยาโคลซาปีนจนถึงระยะเวลาที่เกิดภาวะดังกล่าวไม่น้อยกว่า 1 ปี (ร้อยละ 38.89) และการรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่แพทย์ส่วนใหญ่ใช้คือการลดขนาดยาลง หรืออาจยังไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา เพียงแต่ให้เฝ้าระวังก่อน

สรุป : ความชุกในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ต่ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลซาปีน ซึ่งได้แก่ ภาวะ neutropenia เท่ากับร้อยละ 1.17 และไม่พบว่าเกิดภาวะ agranulocytosis ในระยะเวลา 6 ปี

คำสำคัญ : ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ, ผู้ป่วยโรคจิตเภท, ยาโคลซาปีน

*เกสัชกร สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา



PREVALENCE AND CHARACTERISTIC OF CLOZAPINE INDUCED NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

*Khwandao Sudthanaphan**

Abstract

Objective : To survey the incidence of neutropenia and agranulocytosis then evaluate the correlation of related factors.

Material and method : Retrospective descriptive study was performed using Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry' s database 1,545 out patient who take clozapine in October 1, 2006 to September 30, 2012.

Results : 18 case (1.17%) of patient with neutropenia were found but no case with agranulocytosis was found in this study. Most of the neutropenia patients were women (55.56%), age between 50-59 (50.00%), dose of clozapine was less than 100 mg/day (61.11%), neutrophil level was between 1,400-1,499 cell/mm³ (50.00%), baseline neutrophil level was between 2,000-2,999 cell/mm³ (38.89%) and duration of clozapine use was less than 1 year (38.89%).

Conclusion : Prevalence of cases with neutropenia was 1.17% and no case with agranulocytosis in 6 years was found in this study.

Keywords : neutropenia, patients with schizophrenia, clozapine

*Pharmacist, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

บทนำ

โรคจิตเภทเป็นโรคที่มีความรุนแรงและเรื้อรัง ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก พ.ศ. 2554 พบว่า ทั่วโลกมีผู้ป่วยจิตเภทในอัตราส่วน 7 คนต่อประชากรวัยผู้ใหญ่ 1,000 คน ส่วนใหญ่พบได้ในช่วงอายุ 15-35 ปี และมีประชากรที่ป่วยด้วยโรคจิตเภทสูงถึง 24 ล้านคน¹

อาการของโรคจิตเภท ได้แก่ มองโลกผิดไปจากความเป็นจริง ประสาทหลอน หลงผิด ความคิดผิดปกติ การแสดงอารมณ์ไม่เหมาะสม ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความบกพร่องในการดูแลตนเองและการดำเนินชีวิตประจำวัน² รวมถึงเกิดการดำเนินโรคเรื้อรังและทำให้การรักษายากขึ้น

การรักษาโรคจิตเภทมีหลายวิธี ได้แก่ การใช้ยารักษาโรคจิตเภท การรักษาด้วยไฟฟ้า การรักษาทางจิตสังคม การให้สุขภาพจิตศึกษา และการรักษาด้วยจิตบำบัด³ ซึ่งการรักษาโดยการใช้นั้น จะมีความแตกต่างกันไปในแต่ละระยะของโรค แต่ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง ซึ่งมีได้มากถึงร้อยละ 40 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามการรักษามาตรฐาน โดยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่า ยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา คือ ยาโคลซาปีน⁴

ยาโคลซาปีนเป็นยาในกลุ่ม second-generation antipsychotics (atypical antipsychotics) ซึ่งมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (treatment-refractory schizophrenia) เพื่อลดความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยโรคจิตเภท และโรคจิตอารมณ์ (schizoaffective disorder)⁵ ถึงแม้ว่า

ยาโคลซาปีนจะมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่ายาตัวอื่นๆ แต่ยาโคลซาปีนสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยได้ เช่น ง่วง (sedation), น้ำลายไหล (hypersalivation), ท้องผูก (constipation), ความดันโลหิตต่ำ (hypotension), หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia), น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (weight gain), ไข้ (fever), ชัก (seizures), และภาวะที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำลง (neutropenia และ agranulocytosis)⁶ ซึ่งถือว่าเป็นผลข้างเคียงที่รุนแรง เนื่องจากอาจก่อให้เกิดติดเชื้อที่รุนแรง และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้แก่ ภาวะ neutropenia (ภาวะที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils 500 - 1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร⁷) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลซาปีน โดยทั่วไปพบได้ร้อยละ 2.7 และมีการพัฒนาไปสู่ภาวะ agranulocytosis ได้ร้อยละ 0.8 โดยปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดภาวะดังกล่าว ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติ Afro-Caribbean (ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ 77), อายุน้อย (ความเสี่ยงจะลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้นทุก 10 ปี), มีประวัติระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ 31 สำหรับระดับเม็ดเลือดขาวที่ลดลงทุก 1×10^9 ต่อลิตร) โดยความเสี่ยงในการเกิด neutropenia และ agranulocytosis ไม่เกี่ยวข้องกับขนาดยาโคลซาปีน⁶

สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา เป็นโรงพยาบาลจิตเวชที่มีผู้ป่วยที่เป็นโรคจิตเภทจำนวนมาก และผู้ป่วยโรคจิตเภทจำนวนไม่น้อยที่ได้รับ การรักษาด้วย

ยาโคลซาปีน ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยาโคลซาปีน

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยนี้ เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาย้อนหลัง (retrospective descriptive study) โดยศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทและได้รับการรักษาด้วยยาโคลซาปีนระหว่างวันที่ 1 ต.ค. 2549 – 30 ก.ย. 2555 โดยจะต้องมีข้อมูลการใช้ยาโคลซาปีนและข้อมูลผลการตรวจระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ในระบบฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยาสำหรับเกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่ไม่มีการบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาโคลซาปีนและผลการตรวจเลือด

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย เป็นแบบเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นเอง ประกอบด้วยข้อมูลเพศ อายุ ขนาดยาโคลซาปีนที่ใช้ต่อวัน ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ก่อนได้รับยาโคลซาปีน (baseline) ระยะเวลาที่ใช้ยาถึงระยะเวลาที่เกิดภาวะ neutropenia ยาที่ใช้ร่วม และวิธีการรักษาเมื่อเกิดภาวะ neutropenia

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ค่าความถี่ ร้อยละ สำหรับหาอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำชนิด neutropenia และ agranulocytosis และข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ที่เกิดภาวะดังกล่าว

การวิเคราะห์ข้อมูลในส่วนปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ neutropenia

ซึ่งได้แก่ ปัจจัยด้านเพศ อายุ และขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติทดสอบความสัมพันธ์ กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผล

ผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าสู่การศึกษาทั้งหมด 1,545 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 55.34) มีอายุเฉลี่ย 44.61 ปี ผู้ป่วยอยู่ในช่วงอายุ 30-39 ปี มากที่สุด (ร้อยละ 29.51) รองลงมาคือ ช่วงอายุ 40-49 ปี (ร้อยละ 29.39) ขนาดยาโคลซาปีนที่ผู้ป่วยได้รับเฉลี่ย 158.41 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนใหญ่ขนาดยาโคลซาปีนที่ผู้ป่วยได้รับ อยู่ในช่วงน้อยกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน (ร้อยละ 33.40) โดยขนาดยาที่น้อยที่สุดที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 6.25 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยาที่มากที่สุดที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 800 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ตามนิยามของภาวะ neutropenia จำนวน 18 คน (ร้อยละ 1.17) และไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะ agranulocytosis ดังแสดงในตาราง 1

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia ทั้งหมด 18 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 55.56) มีอายุเฉลี่ย 44.54 ปี ผู้ป่วยอยู่ในช่วงอายุ 50-59 ปี มากที่สุด (ร้อยละ 50.00) รองลงมา คือ ช่วงอายุ 30-39 ปี (ร้อยละ 33.33) ขนาดยาโคลซาปีนที่ผู้ป่วยได้รับเฉลี่ย 122.22 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนใหญ่ขนาดยาโคลซาปีนที่ผู้ป่วยได้รับ อยู่ในช่วงน้อยกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน (ร้อยละ 61.10) โดยขนาดยาที่น้อยที่สุดที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 12.50 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยาที่มากที่สุดที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 500 มิลลิกรัมต่อวัน

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (คน) N = 1545 คน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	855	55.34
หญิง	690	44.66
อายุ		
น้อยกว่า 20 ปี	8	0.52
20-29 ปี	87	8.22
30-39 ปี	456	29.51
40-49 ปี	454	29.39
50-59 ปี	322	20.84
มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี	178	11.52
ขนาดยาโคลซาพินที่ผู้ป่วยได้รับ (มก./วัน)		
<100	516	33.34
100-199	393	25.44
200-299	332	21.49
300-399	171	11.07
400-499	94	6.08
500-599	25	1.62
> 600	14	0.91
ผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia	18	1.17
ผู้ป่วยที่มีภาวะ agranulocytosis	0	0.00

ผู้ป่วยมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils เฉลี่ย 1,377 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร โดยมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils อยู่ในช่วง 1,400-1,499 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มากที่สุด (ร้อยละ 50.00) ส่วนค่าเฉลี่ยระดับเม็ดเลือดขาวก่อนได้รับยาโคลซาพินเท่ากับ 3,807 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร โดยอยู่ในช่วง 2,000-2,999 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มากที่สุด (ร้อยละ 38.89) ระยะเวลาที่ใช้ยาโคลซาพินจนถึงระยะเวลาที่เกิดภาวะ neutropenia เฉลี่ย 17.22 เดือน ซึ่งพบ

ว่า อยู่ในชวงน้อยกว่า 12 เดือน หรือน้อยกว่า 1 ปี มากที่สุด (ร้อยละ 38.89) ดังแสดงในตาราง 2 สำหรับยาที่มีการใช้ร่วมกับยาโคลซาพินในช่วงที่เกิดภาวะ neutropenia ได้แก่ ยาในกลุ่ม mood stabilizers มากที่สุด (ร้อยละ 50.00) รองลงมา คือ ยาในกลุ่ม anticholinergics (ร้อยละ 44.44) สำหรับยาที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา เช่น Fluoxetine พบว่ามีการใช้เพียง 1 ราย (ร้อยละ 5.56) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia

ข้อมูล	จำนวน (คน) N = 18 คน	ร้อยละ
เพศ ชาย	8	44.44
หญิง	10	55.56
อายุ น้อยกว่า 20 ปี	0	0.00
20-29 ปี	1	5.56
30-39 ปี	6	33.33
40-49 ปี	2	11.11
50-59 ปี	9	50.00
มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี	0	0.00
ขนาดยาโคลซาปีนที่ผู้ป่วยได้รับ (มก./วัน)		
<100	11	61.11
100-199	3	16.67
200-299	3	16.67
300-399	0	0.00
400-499	0	0.00
500-599	1	5.56
> 600	0	0.00
ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils (เซลล์ต่อลบ.มม.)		
500- 1,000	0	0.00
1,000-1,099	1	5.56
1,200-1,299	2	11.11
1,300-1,399	6	33.33
1,400-1,499	9	50.00
มากกว่า 1,499	0	0.00
ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ก่อนได้รับยาโคลซาปีน (เซลล์ต่อลบ.มม.)		
น้อยกว่า 2,000	0	0.00
2,000-2,999	7	38.89
3,000-3,999	5	27.78
4,000-4,999	2	11.11
5,000-5,999	2	11.11
มากกว่า 5,999	2	11.11
ระยะเวลาที่ใช้ยาโคลซาปีนจนถึงระยะเวลาที่เกิดภาวะ neutropenia (เดือน)		
น้อยกว่า 12	7	38.89
12-23	6	33.33
24-47	5	27.78
มากกว่า 48	0	0.00

ตารางที่ 3 ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาโคลซาปีนในขณะเกิดภาวะเมื่อดเลือดขาวต่ำ

ข้อมูล	จำนวน (คน) N = 18 คน	ร้อยละ
Mood stabilizers	9	50.00
Valproate	8	44.44
Topiramate	1	5.56
Anticholinergics	8	44.44
Trihexyphenidyl	7	38.89
Diphenhydramine	1	5.56
Antipsychotics	4	22.22
Haloperidol	3	16.67
Bromperidol	1	5.56
Benzodiazepines	4	22.22
Diazepam	2	11.11
Clonazepam	1	5.56
Lorazepam	1	5.56
Antidepressants	2	11.11
Fluoxetine	1	5.56
Amitriptyline	1	5.56
ยาอื่นๆ		
Senokot	4	22.22
Propanolol	2	11.11
Vitamins and Minerals	2	11.11
Propylthiouracil	1	5.56
Terbutaline	1	5.56
Cyproheptadine	1	5.56

ตารางที่ 4 การให้การรักษาลงเกิดภาวะเมื่อดเลือดขาวต่ำ

วิธีการ	จำนวน	ร้อยละ
ลดขนาดยาโคลซาปีนลง	10	55.56
ใช้ยาโคลซาปีนในขนาดเดิม แต่เพิ่มการเฝ้าระวัง	7	38.89
หยุดยาโคลซาปีน	1	5.56

การให้การรักษาล้างเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่าส่วนใหญ่แพทย์จะใช้วิธีการลดขนาดยาโคลซาปีนลง (ร้อยละ 55.56) รองลงมา คือ ใช้ยาโคลซาปีนในขนาดเดิม แต่เพิ่มการเฝ้าระวัง และหยุดยาโคลซาปีน (ร้อยละ 38.89 และ 5.56 ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 4

วิจารณ์

จากผลการวิจัยครั้งนี้ พบว่า ความชุกในการเกิดภาวะ neutropenia เท่ากับร้อยละ 1.17 และไม่พบการเกิดภาวะ agranulocytosis ซึ่งพบว่ามีอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะดังกล่าว น้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา⁸⁻¹¹ รวมทั้งน้อยกว่าการศึกษาของ จันทรเพ็ญ ตั้งตระกูล และคณะ¹² ซึ่งศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ agranulocytosis ของผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลซาปีน จำนวน 273 คน ในโรงพยาบาล สมเด็จพระยา ระหว่างปี พ.ศ. 2538 ถึง พ.ศ. 2544 ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะ agranulocytosis จำนวน 2 คน (ร้อยละ 0.7) ภาวะ neutropenia จำนวน 6 คน (ร้อยละ 2.2) โดยเก็บข้อมูลในสถานที่เดียวกันกับการศึกษาในครั้งนี้ ต่างกันที่เวลาในการศึกษา ซึ่งความชุกของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่ลดลง อาจเนื่องมาจาก สถาบันจิตเวชศาสตร์ สมเด็จพระยามีระเบียบปฏิบัติเกี่ยวกับการสั่งจ่ายยาโคลซาปีนที่ชัดเจน โดยเภสัชกรจะมีบทบาทในการช่วยตรวจสอบค่าของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils หากพบว่า ค่าของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils มีแนวโน้มต่ำลง จะแจ้งกลับไปยังแพทย์ผู้รักษาทันที เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำใน

ผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลซาปีน

ระเบียบปฏิบัติเกี่ยวกับการสั่งจ่ายยาโคลซาปีน โดยคณะกรรมการบริหารระบบจัดการด้านยา สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา¹³ ได้กำหนดให้มีการตรวจติดตามระดับเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลซาปีนทุกราย ทั้งก่อนและหลังจากได้รับยานั้น โดยกำหนดให้ตรวจติดตามระดับเม็ดเลือดขาวทุก 2 สัปดาห์ ในช่วง 18 สัปดาห์แรกของการใช้ยา และหลังจากนั้นตรวจทุก 2 เดือน ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับแนวปฏิบัติของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า ระเบียบปฏิบัติของสถาบันจิตเวชศาสตร์ สมเด็จพระยา มีความถี่ของการตรวจติดตามระดับเม็ดเลือดขาวน้อยกว่าแนวปฏิบัติของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา อย่างไรก็ตาม จากผลการศึกษาที่พบว่าการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือภาวะ neutropenia และ agranulocytosis น้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ทั้งจากการศึกษาในและต่างประเทศไทย ดังนั้น ระเบียบปฏิบัติของเกี่ยวกับการสั่งจ่ายยาโคลซาปีนของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา อาจยังไม่ต้องปรับเพิ่มความถี่ในการตรวจติดตามระดับเม็ดเลือดขาวให้ อีกทั้งในการตรวจระดับเม็ดเลือดขาวที่บ่อยครั้งมากขึ้น จะทำให้ผู้ป่วยเกิดค่าใช้จ่ายในการรักษาที่มากขึ้นด้วย

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia มีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ในขณะเกิดภาวะ neutropenia อยู่ในช่วง 1,400-1,499 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ซึ่งถือว่าต่ำกว่าเกณฑ์ที่

กำหนดไว้ไม่มากนัก⁷ จึงอาจเป็นสาเหตุให้แพทย์ผู้ทำการรักษาไม่สั่งให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยาโคลซาพีน เพียงแต่ให้การรักษาด้วยการลดขนาดยาลง หรืออาจยังไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา เพียงแต่ให้เฝ้าระวังก่อน

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาโคลซาพีนจนถึงระยะเวลาที่เกิดภาวะ neutropenia พบว่าน้อยกว่า 1 ปี โดยคล้ายกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{7,14} ซึ่งได้กำหนดให้มีการเฝ้าระวังระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils หลังจากได้รับยาอย่างสม่ำเสมอไปจนถึง 1 ปี เนื่องจากเป็นช่วงเวลาที่มีผู้ป่วยเกิดภาวะ neutropenia และ agranulocytosis ได้บ่อย

ส่วนยาที่ผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia ได้รับร่วมในขณะที่ใช้ยาโคลซาพีน จากการตรวจสอบในฐานข้อมูล Drug Interaction Checker ของ Medscape¹⁵ พบว่า มียาทางจิตเวชที่อาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ neutropenia และ agranulocytosis คือ ยา fluoxetine โดยยา fluoxetine สามารถเพิ่มระดับของยาโคลซาพีนได้ ซึ่งจะมีผลต่อกระบวนการ metabolism ของเอนไซม์ CYP 2D6 อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา¹⁶ พบว่ามีการใช้ยา fluoxetine เพียงหนึ่งรายเท่านั้น ที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

สรุป

ความชุกในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ต่ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลซาพีน ซึ่งได้แก่ ภาวะ neutropenia เท่ากับร้อยละ 1.17 และไม่พบภาวะ agranulocytosis ภายในระยะเวลา 6 ปี

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงอยู่ในช่วงอายุ 50-59 ปี ขนาดยาโคลซาพีนที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในช่วงน้อยกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ในขณะที่เกิดภาวะ neutropenia อยู่ในช่วง 1,400-1,499 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ส่วนระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ก่อนได้รับยาโคลซาพีน อยู่ในช่วง 2,000-2,999 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา โคลซาพีน จนถึงระยะเวลาที่เกิดภาวะ neutropenia พบว่า น้อยกว่า 1 ปี ส่วนยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาโคลซาพีน ในช่วงที่ทำให้เกิดภาวะ neutropenia ได้แก่ ยาในกลุ่ม Mood stabilizers และยาในกลุ่ม Anticholinergics และ Intervention ส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับหลังจากพบว่าเกิด neutropenia คือ ลดขนาดยาโคลซาพีนลง

ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะ neutropenia กับปัจจัยด้านเพศ อายุ และขนาดยาโคลซาพีนที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

การวิจัยในครั้งนี้ เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลซาพีนจากระบบฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา ซึ่งผู้ป่วยบางรายมีข้อมูลที่ต้องการในระบบข้อมูล (MIS) ไม่ครบถ้วน ทำให้ถูกคัดออกจากการวิจัย ซึ่งอาจทำให้ผลการวิจัยคลาดเคลื่อนได้ นอกจากนั้น วิจัยนี้เป็นเพียงการพรรณนาถึงลักษณะที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยาโคลซาพีนแล้ว มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ดังนั้น วิจัยครั้งต่อไป

จึงควรมีการเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วย
ลักษณะเดียวกันที่ไม่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ
เพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อป้องกันการเกิด
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำต่อไปในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเภสัชกรวิรัช ลักคนสุวรรณ
หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม เภสัชกรเอกรัตน์
วงษ์พันธ์ุคำ ที่ได้ให้คำแนะนำปรึกษา และตรวจ
แก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ด้วยความเอาใจใส่
และขอบคุณเภสัชกรหญิงชมภูนุช สุคนธวาริ
ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization [Internet]. Schizophrenia. Geneva; 2012 [cited 2012 Dec 12]. Available from: http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/.
2. ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
โรงพยาบาลรามาธิบดี [อินเทอร์เน็ต].
โรคจิตเภท. กรุงเทพฯ; 2554 [เข้าถึงเมื่อ 23
มิถุนายน 2554]. Available from: [http://
www.ra.mahidol.ac.th/mental/schiz.html](http://www.ra.mahidol.ac.th/mental/schiz.html).
3. พิเชฐ อุดมรัตน์, สรยุทธ วาสิกนันทน์.
ประวัติความเป็นมาของโรคจิตเภท.
ใน: พิเชฐ อุดมรัตน์, สรยุทธ วาสิกนันทน์,
บรรณาธิการ. ตำราโรคจิตเภท. สงขลา:
ซานเมืองการพิมพ์; 2552. หน้า 1-20.
4. Bourgeois JA, Hales RE, Young JS,
Yudofsky SC, editors. The American
Psychiatric Publishing Board Review for
Psychiatry. England: American Psychiatric
Publishing; 2009.
5. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP,
Lance LL, editors. Drug information
handbook with international trade names
index. 20th ed. Ohio: Hudson; 2012.
6. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley
Prescribing Guidelines in Psychiatry. 11th
ed. London: Wiley-Blackwell; 2012.
7. Kang BJ, Cho MJ, Oh JT, Lee Y, Chae BJ,
Ko J. Long-term patient monitoring for
clozapine-induced agranulocytosis and
neutropenia in Korea: when is it safe to
discontinue CPMS? Hum Psychopharmacol.
2006 Aug;21(6):387-91.
8. UpToDate[Internet]. Guidelines for
prescribing clozapine in schizophrenia.
Philadelphia; 2013 [cited 2013 Jun 19].
Available from: [http://www.uptodate.com/
contents/guidelines-for-prescribing-
clozapine-in-schizophrenia#H207044](http://www.uptodate.com/contents/guidelines-for-prescribing-clozapine-in-schizophrenia#H207044)
9. Nooijen PMM, Carvalho F, Flanagan RJ.
Haematological toxicity of clozapine and
some other drugs used in psychiatry. Hum
Psychopharmacol: Clinical and
Experimental. 2011;26(2):112-9.

10. Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry*. 1996.
11. Pons A, Undurraga J, Batalla A, Bernardo M. Clozapine and agranulocytosis in Spain: Do we have a safer population? A 5-year haematologic follow-up. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*. 2012; 5(1): 37-42.
12. จันทร์เพ็ญ ตั้งตระกูล, วัลลภ มงคลสกุลฤทธิ, อารีย์ จงกุลแก้ว, มนต์วิ สีนะกนิษฐ, อำไพ หุ่นดี. การศึกษาย้อนหลังของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ Agranulocytosis ของผู้ป่วยที่ใช้ยา Clozapine ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าพระยา. *วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย*. 2545; 10(2): 89-98.
13. คณะกรรมการบริหารระบบจัดการด้านยา สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา. ระเบียบปฏิบัติเลขที่ PH-SP-01 การบริหารจัดการยาที่ต้องดูแลเป็นพิเศษ (High Alert Drugs). 2552.
14. Atkin K1, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry*. 1996 Oct;169(4):483-8.
15. Medscape reference [Internet]. Drug Interaction Checker 2013. [cited 2013 Jun 15]. Available from: <http://reference.medscape.com/drug-interactioncheck>.
16. Munro J1, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry*. 1999 Dec;175:576-80.