



นิพนธ์ต้นฉบับ

การวิเคราะห์รูปแบบการใช้ยาในผู้ป่วยที่เกิด กลุ่มอาการนิโรเล็ปติกโดยใช้เทคนิคกฎความสัมพันธ์

ชมภูษ สุคนธวารี*, ชนัญฉิคา เมืองคำ*, พลภักดิ์ โฉ่เสถียรกิจ**

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อหาความสัมพันธ์รูปแบบการใช้ยาร่วมกันในผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิโรเล็ปติกในสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยาโดยใช้การทำเหมืองข้อมูลแบบเทคนิคการใช้กฎความสัมพันธ์ในการหารูปแบบการใช้ยาร่วมกัน

วัตถุประสงค์และวิธีการ : เป็นการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลังจากฐานข้อมูลและเวชระเบียนของผู้ป่วยในของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยาที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดกลุ่มอาการนิโรเล็ปติก ระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ.2548 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2556 ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 91 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดกลุ่มอาการนิโรเล็ปติกตามการบันทึกรหัสวินิจฉัยโรค (ICD10: G21.0) ใช้เทคนิคกฎความสัมพันธ์ด้วย apriori algorithm ของโปรแกรมเวก้ามาใช้ในการศึกษารูปแบบการใช้ยา ซึ่งโปรแกรมเวก้าเป็นโปรแกรมสำเร็จรูปที่ใช้ algorithm ที่กำหนดไว้ไปใช้ในการทำเหมืองข้อมูลในรูปแบบต่างๆ

ผล : ผู้ป่วยในที่เป็นเกิดกลุ่มอาการนิโรเล็ปติกจำนวน 41 คน เป็นเพศหญิงจำนวน 17 คน ร้อยละ 41.46 และเพศชายจำนวน 24 คน ร้อยละ 58.54 จากการศึกษาารูปแบบการใช้ยา พบรูปแบบการใช้ยาร่วมกัน 5 รูปแบบ ดังนี้ 1) Perphenazine ตามด้วย Trihexyphenidyl 2) Diazepam ตามด้วย Trihexyphenidyl 3) Perphenazine ร่วมกับ Chlorpromazine ตามด้วย Trihexyphenidyl 4) Perphenazine ร่วมกับ Diazepam ตามด้วย Trihexyphenidyl และ 5) Chlorpromazine ตามด้วย Trihexyphenidyl ซึ่งรูปแบบการใช้ยาที่พบบ่อยที่สุดคือ Perphenazine ตามด้วย Trihexyphenidyl ร้อยละ 60.98

สรุป : พบผู้ป่วยนิโรเล็ปติกในสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา มีจำนวน 41 คน จากผู้ป่วยในทั้งหมด 29,792 คน คิดเป็นร้อยละ 0.14 และในผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิโรเล็ปติกพบว่ารูปแบบการใช้ยาร่วมกันที่พบบ่อยคือ การใช้ยา Perphenazine ตามด้วย Trihexyphenidyl ร่วมกัน และพบว่ามีรูปแบบที่มียา 2 รายการที่เป็นยากลุ่มต้านโรคจิตคือยา Perphenazine, ยา Chlorpromazine ตามด้วย Trihexyphenidyl ร่วมกัน ซึ่งรูปแบบนี้เป็นการใช้ยากลุ่ม typical antipsychotics ร่วมกัน ดังนั้นควรมีการเฝ้าระวังการเกิดกลุ่มอาการนิโรเล็ปติกในผู้ป่วยที่มีการใช้ยากลุ่มดังกล่าวร่วมกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการใช้ยารูปแบบดังกล่าวร่วมกัน

คำสำคัญ : กลุ่มอาการนิโรเล็ปติก, เทคนิคกฎความสัมพันธ์, รูปแบบการใช้ยา

*เภสัชกร สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา

**จิตแพทย์ สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา



ANALYSIS OF MEDICATION USED PATTERNS IN PATIENTS WITH NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME BY ASSOCIATION RULES TECHNIQUE

*Chumponuch Sukontavaree**, *Chanatthida Muangkum**,
*Pholphat Losatiankij***

Abstract

Objective : The purpose of this study was to find out the relationship of the pattern of medication use in schizophrenic patients with Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) by using data mining tasks in term of association rules technique.

Material and Method : This was a retrospective study from data base and inpatients medical records of 91 patients who was diagnosed as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) according to ICD 10: G21.0 at Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry from 1st August 2005 to 31st December 2013. This association rules by Weka program which is a collection of machine learning algorithms for data mining tasks was used to analyse.

Results : 41 schizophrenic patients diagnosed as NMS were identified and most of them were males (58.54%). 5 pattern of frequency used medication pattern were found which were perphenazine and trihexyphenidyl, diazepam and trihexyphenidyl, chlorpromazine and trihexyphenidyl, perphenazine + diazepam and trihexyphenidyl, chlorpromazine and trihexyphenidyl. The most frequency used of medication pattern was perphenazine and trihexyphenidyl (60.9%).

Conclusion : NMS in Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry had found 41 patients from 29,792 inpatients (0.14%). In addition, perphenazine and trihexyphenidyl was the most frequency used medication pattern with NMS. However, two items of typical antipsychotic drug group (using this drug group is risk for NMS occurrence) which were perphenazine or chlorpromazine and trihexyphenidyl were used together. Therefore, clinician should be concerned about NMS occurrence, especially using this patterns together.

Keywords : association rule, medication used patterns, neuroleptic malignant syndrome

*Pharmacist, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

**Psychiatrist, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

บทนำ

กลุ่มอาการนิวโรเล็ปติก (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) เป็นอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่มีผลต่อระดับโดปามีนในประสาทส่วนกลาง (central dopaminergic system) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโรคจิตเภทมีโอกาสเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกร้อยละ 0.5 ถึง 1¹ อัตราการเสียชีวิตสูงร้อยละ 10 ถึง 20² และอาจมีโอกาที่จะเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 55³ จึงเป็นภาวะอาการที่พบได้น้อยแต่อาการรุนแรงมีผลต่อชีวิตของผู้ป่วย พยาธิกำเนิดของ NMS เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของสารโดปามีนในระบบประสาทส่วนกลาง เมื่อการทำงานของสารสื่อประสาทโดปามีนของ nigrostriatal pathway และ hypothalamic pituitary pathway ถูกขัดขวางก็จะเกิดอาการของกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติก⁴

เกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติก โดยการวินิจฉัยจะต้องมี 4 major criteria หรือ 3 major + 3 minor criteria ร่วมกับ essential criteria NMS ซึ่งอาการ major criteria มี 5 ข้อ คือ การมีไข้สูง (อุณหภูมิในร่างกายมากกว่า 38 องศาเซลเซียส), ความไม่มั่นคงทางระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic instability), การเปลี่ยนแปลงทางสภาพจิต (alteration of mental status), การแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อ และการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อ (increase creatine phosphokinase level) ส่วนอาการ minor criteria ประกอบด้วย อาการ extrapyramidal syndrome อื่นๆ และการผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ, การผิดปกติของระบบการหายใจ โดยอาการนี้ส่วน

ใหญ่จะเกิดในช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังจากได้รับยา dopamine antagonist หรือหยุด dopamine agonist ซึ่งทั้งสองสาเหตุเป็นการที่ทำให้ระดับ dopamine ในสมองลดลงนอกจากนี้อาจเกิดจาก leukocytosis (WBC > 12,000/mm³) ได้อีกด้วย จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ากลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกเป็นอาการข้างเคียงที่รุนแรง จึงมีการศึกษาย้อนหลัง 5 ปีเพื่อศึกษาอุบัติการณ์เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษารูปแบบผู้ป่วยในของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยาในช่วง พ.ศ.2537-2541 พบว่าอุบัติการณ์เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกคิดเป็นร้อยละ 0.04 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกครั้งหนึ่งของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภท โดยผู้ป่วยทุกรายมีไข้ เหงื่อออกมาก กล้ามเนื้อเกร็ง เม็ดเลือดขาวสูง และเอนไซม์ครีเอทีนฟอสโฟไคนีสในเลือดสูง ปัจจัยชักนำให้เกิด NMS คือ อาการกระวนกระวาย ภาวะขาดน้ำ การหมดแรง การฉีดยาโรคจิตชนิดออกฤทธิ์นาน และการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อบ่อย โดยอัตราการตายพบร้อยละ 16.67⁶ จากนั้นมีการศึกษาย้อนหลัง 5 ปีในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2545 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2549 พบว่ากลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกเกิดในสัปดาห์แรกหลังผู้ป่วยเข้ารับการรักษารูปแบบผู้ป่วยในรวม 7 วัน เท่ากับ ร้อยละ 81 และพบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิด NMS คือ รับประทานอาหารหรือดื่มน้ำได้น้อย อาการไข้สูง ภาวะสับสน ภาวะร่างกายขาดน้ำ และกล้ามเนื้อตึงตัวผิดปกติ⁷ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกมีหลายปัจจัยได้แก่^{3,7,8-12} เพศ และอายุ ไม่ได้

เป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะช่วยในการทำนายการเกิด NMS แต่พบว่า ผู้ป่วยเพศชายวัยกลางคน มีโอกาสในการเกิด NMS มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น โดยพบว่าเพศชายมีโอกาสเกิดได้มากกว่าเพศหญิงสองเท่า สถานที่ โดยผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในของแผนกนิติจิตเวชอาจเป็นสถานที่เสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการ NMS อาการทางจิตที่แสดงออกก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดกลุ่มอาการ NMS โดยผู้ป่วยจะมีอาการรบกวนกว่าธรรมดาจะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดมากกว่าภาวะทางกายของผู้ป่วยเช่น การมีภาวะร่างกายขาดน้ำ การรับประทานได้น้อย หรืออุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น เป็นต้น และเกิดจากการการรักษาด้วยยาโรจิตชนิด high-potency หรือใช้ยาโรจิตขนาดสูงและเพิ่มขนาดยาเร็ว เป็นต้น

จากปัจจัยที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกมาก่อนจะพบว่ายาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาของผู้ป่วย โดยการศึกษารูปแบบการใช้ยาร่วมกันของผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกด้วยการใช้เทคนิคกฎความสัมพันธ์ ซึ่งเทคนิคกฎความสัมพันธ์¹³ เป็นเทคนิคการหาความสัมพันธ์ของการเกิดเหตุการณ์แรกเกิดขึ้นแล้วมีโอกาสเกิดอีกเหตุการณ์ตามมาโดยมีความสัมพันธ์ที่จะเกิดว่ามีโอกาสเกิดมากหรือน้อย เพื่อนำไปเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจหรือวางแผนเรื่องที่น่าสนใจโดยสิ่งที่นำมาค้นหาจะต้องเป็นข้อมูลที่แบ่งออกมาเป็น 2 อย่าง (binary) สามารถนำมาเขียนเป็นรูปแบบได้ว่าถ้าเกิดเหตุการณ์แรกต่อจากนั้นเกิดเหตุการณ์ต่อมา มีโอกาสการ

เกิดเท่าไร โดยสามารถดูความสัมพันธ์ได้จากค่า 2 ค่า คือค่าสนับสนุน (support) และค่าความเชื่อมั่น (confidence) ในการศึกษาผู้วิจัยสามารถกำหนดค่าสนับสนุนและค่าความเชื่อมั่นเพื่อให้เลือกเฉพาะข้อมูลที่สนใจได้ตามความเหมาะสมกับงานแต่ละงานแต่โดยมาตรฐานจะกำหนดค่าสนับสนุน 20% และค่าความเชื่อมั่น 80% ซึ่งมีสูตรคำนวณค่าสนับสนุนและค่าความเชื่อมั่น ดังนี้

ค่าสนับสนุน = $P(A \cap B)$ = จำนวนรายการที่มีทั้งเหตุการณ์ A และ B / จำนวนรายการทั้งหมด

ค่าความเชื่อมั่น = $P(B|A)$ = จำนวนรายการที่มีทั้งเหตุการณ์ A และ B / จำนวนรายการ A

โดยที่ กฎความสัมพันธ์ $A \rightarrow B$ และ A เป็นเหตุการณ์ที่ 1 และ B เป็นเหตุการณ์ที่ 2 จากที่มีการให้เลือกค่าสนับสนุน และค่าความเชื่อมั่นทำให้ผู้วิเคราะห์สามารถเลือกดูกฎความสัมพันธ์ได้หลายแบบ โดยมีการเลือกแบบกฎความสัมพันธ์แบบเข้ม (strong rules) คือกฎที่มีค่าสนับสนุน และค่าความเชื่อมั่นที่ต่ำที่สุดก็ได้ ในการศึกษาครั้งนี้ใช้กฎความสัมพันธ์แบบอปริโอริอัลกอริทึม (apriori algorithm) ในการศึกษารูปแบบการใช้ยาร่วมกัน ซึ่งอปริโอริอัลกอริทึมเป็นการหาความสัมพันธ์วิธีการหนึ่งในประเภทการเรียนรู้แบบไม่มีผู้สอนพัฒนาโดย Agrawal and Srikant ในปี ค.ศ. 1994 และมีการพัฒนาจากผู้อื่นมาอย่างต่อเนื่องโดยข้อดีของอัลกอริทึม คือช่วยลดพื้นที่ในการค้นหาด้วยการกล่าวว่าถ้ากลุ่มรายการหรือข้อมูล A ไม่ได้เกิดบ่อย เมื่อเพิ่มรายการหรือ

ข้อมูล Z เข้าไปในกลุ่ม A การเกิด A ร่วมกับ Z ก็จะไม่เกิดบ่อยเป็นข้อมูลที่สามรถตัดทิ้งได้

ปัจจุบันมีการศึกษาที่มีการใช้เทคนิค กฎความสัมพันธ์ศึกษาทางคลินิกในทางจิตเวช เองยังมีการศึกษาผลทางคลินิกโดยเทคนิคกฎ ความสัมพันธ์ ได้แก่ การใช้เทคนิคกฎความสัมพันธ์ ในการหาความสัมพันธ์ระหว่าง การถ่ายภาพพื้นที่ในสมองกับ โรคสมองเสื่อม (alzheimer's disease, AD) ซึ่งจากการทดลองมีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคสมองเสื่อมถึง 94.87%¹⁴ การใช้เทคนิคกฎความสัมพันธ์เพื่อหา รูปแบบการเกิดอาการข้างเคียงในการใช้ ยาต้านซึมเศร้าในหญิงตั้งครรภ์ทำให้ทราบถึง ปัจจัยที่เกิตร่วมกันของการเกิดอาการข้างเคียง จำนวน 8 รูปแบบของการใช้ยาซิติลาโลแพรม (citalopram) กับปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ที่ทำให้เด็ก ทารกคลอดก่อนกำหนด¹⁵ การศึกษาวิจัยโดยใช้ เทคนิคกฎความสัมพันธ์เพื่อหาโรคที่ปรากฏ ร่วมกับโรคสมาธิสั้นที่เป็นการวินิจฉัยหลัก และเป็นโรคร่วมที่มีความรุนแรงของโรครุนแรงพอที่จะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงชีวิตสูงมากขึ้น พบว่ามี 6 รูปแบบการเกิดโรคร่วมกับโรค สมาธิสั้นที่เสี่ยงต่อการเสียชีวิต¹⁶ จากงานวิจัย ข้างต้นทำให้ทราบถึงการนำเทคนิคกฎความสัมพันธ์ ไปใช้ในการศึกษาข้อมูลทางด้าน คลินิกต่างๆ

จากข้อความข้างต้นทำให้เห็นว่าการ เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกเป็นอาการที่เกิดได้ น้อย แต่รุนแรงอาจถึงแก่ชีวิตของผู้ป่วยโดย ปัจจัยที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกส่วนใหญ่ มาจากการใช้ยารักษาโรคจิตของผู้ป่วย ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีการศึกษาและวิเคราะห์

รูปแบบการใช้ยาในผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการ นิวโรเล็ปติก หลังจากทราบรูปแบบการใช้ยา แล้วสามารถนำไปใช้ในการเฝ้าระวังดูแล ผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการ นิวโรเล็ปติก อย่างใกล้ชิดเป็นผลทำให้อาจจะ ป้องกันการเสียชีวิตจากกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติก ได้ ซึ่งการหารายการยาที่ใช้ยาร่วมกันหรือหา รูปแบบการใช้ยาในการนี้จึงเลือกการทำเหมือง ข้อมูลเนื่องจากผู้ป่วยแต่ละคนมีรายการยาที่ใช้ จำนวนมาก ถ้าทำทางสถิติจะทำหลายขั้นตอน และใช้เวลานาน งานวิจัยนี้จึงเลือกการใช้วิธี ทางการทำเหมืองข้อมูล โดยใช้เทคนิคกฎความสัมพันธ์มาหารูปแบบการใช้ยาร่วมกันของการ ใช้ยาผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติก

วัตถุประสงค์และวิธีการ

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา แบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) จากการหารูปแบบการใช้ผู้ป่วยที่เกิดกลุ่ม อาการนิวโรเล็ปติก จากฐานข้อมูลของสถาบัน จิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา จากข้อมูลใน ฐานข้อมูลและเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มารับ บริการที่สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา ซึ่งได้รับการวินิจฉัยโรคเป็นกลุ่มอาการนิวโร เล็ปติก โดยมีรหัสการวินิจฉัยโรคคือ G21.0 (Malignant neuroleptic syndrome, NMS) ใน ช่วงเวลา วันที่ 1 สิงหาคม 2548 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2556 ของผู้ป่วยในทุกคน โดยมีเกณฑ์ การคัดออกคือผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียน และฐานข้อมูลไม่สมบูรณ์ครบถ้วน หรือเมื่อมี การตรวจสอบข้อมูลโดยจิตแพทย์แล้วพบว่า ผู้ป่วยไม่ได้เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกจริง

ดังที่บันทึกไว้ ผู้วิจัยจะตัดข้อมูลผู้ป่วยที่มีเงื่อนไขตามที่กล่าวมาออกจากงานวิจัย จากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลพบว่ามีผู้ป่วยในทั้งหมด 29,792 คน มีกลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยที่มีรหัสการวินิจฉัยโรคคือ G21.0 จำนวน 91 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ แบบเก็บข้อมูลการใช้ยาที่ก่อนเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติก และโปรแกรมเวก้า (Waikato environment for knowledge analysis, Weka) ซึ่งเป็นโปรแกรมฟรี (freeware) ที่ใช้ในการหาความสัมพันธ์ของการใช้ยาที่นิยมใช้ในการทำงานวิจัยที่เกี่ยวกับการทำเหมืองข้อมูล (data mining) โดยมีหลักการเทคนิคความสัมพันธ์แบบ apriori algorithm เป็นอัลกอริทึมในการสืบค้นความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นได้ทั้งหมดในฐานข้อมูล โดยเทียบกับค่าสนับสนุนขั้นต่ำ (minimum support) ที่กำหนดโดยผู้ใช้งาน ผลลัพธ์ในการสืบค้นถึงความสัมพันธ์ของไอเทมเซต (Itemset) หรือเซตของหน่วยข้อมูลที่อยู่ในฐานข้อมูล

สามารถอธิบายขั้นตอนได้ดังนี้¹⁷

1. คำนวณหาค่าสนับสนุนของแต่ละรายการยา และตัดรายการยาที่มีค่าสนับสนุนน้อยกว่า 20% ออก

2. นำรายการยาที่เข้าเกณฑ์จากข้อ 1 มาสร้างเป็นรูปแบบที่มีการใช้รายการยาร่วมกัน (สร้าง itemset) โดยสร้างตั้งแต่การใช้ยา 2 รายการขึ้นไปเรื่อยๆจนกว่าจะหมดรายการที่สามารถใช้ร่วมกันทั้งหมด พร้อมทั้งหาค่าสนับสนุน โดยรูปแบบการใช้ยาที่มีค่าสนับสนุนน้อยกว่า 20% จะถูกตัดออก

3. ขั้นตอนถัดมาคือการสร้างกฎความสัมพันธ์จากรูปแบบการใช้ยาที่ได้จากข้อ 2 โดยจะพิจารณารูปแบบที่มีการใช้ยามากกว่า 2 รายการขึ้นไปมาสร้างเป็นกฎความสัมพันธ์โดยมีการดูแนวโน้มการเกิดรูปแบบจากกรณาคำนวณค่าต่างๆ ดังนี้

3.1 ค่าความเชื่อมั่น สามารถคำนวณจากสูตรดังนี้

ค่าความเชื่อมั่น = $P(B|A) = \frac{\text{จำนวนรายการที่มีทั้งเหตุการณ์ A และ B}}{\text{จำนวนรายการ A}}$

3.2 ค่าการยกระดับคือค่าที่บ่งบอกถึงความสัมพันธ์ที่น่าสนใจระหว่างเหตุการณ์และผลที่ตามมา มีสูตรการคำนวณ ดังนี้

ค่าสนับสนุน = $P(A \cap B) = \frac{\text{จำนวนรายการที่มีทั้งเหตุการณ์ A และ B}}{\text{จำนวนรายการทั้งหมด}}$

Lift (LHS \rightarrow RHS) = $\frac{\text{support(LHS,RHS)}}{\text{support(LHS)} \times \text{support(RHS)}}$

LHS (Left Hand Side) เป็นการแสดงรูปแบบของ itemset ด้านซ้ายของกฎความสัมพันธ์ คือการเกิดเหตุการณ์ A โดย $LHS = P(A) = \text{itemset การเกิดเหตุการณ์ A}$

RHS (Right Hand Side) แสดงรูปแบบของ itemset ด้านขวาของกฎความสัมพันธ์ คือการเกิดเหตุการณ์ B โดย $RHS = P(B) = \text{itemset การเกิดเหตุการณ์ B}$

ขั้นตอนการศึกษาวิจัย

1. คัดเลือกข้อมูลจากฐานข้อมูลของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยาตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย โดยเลือกผู้ป่วยที่มีเป็นกลุ่มอาการนิวโรเล็พติก ซึ่งเลือกจาก

การที่มีการบันทึกรหัสการวินิจฉัยโรคคือ G21.0 ในช่วงเวลา วันที่ 1 สิงหาคม 2548 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2556

2. นำข้อมูลที่ได้จากการคัดเลือกมาใช้ในการค้นหาเวชระเบียนของผู้ป่วยในจากงานเวชระเบียน

3. คัดกรองเวชระเบียนโดยจิตแพทย์ เพื่อตรวจสอบว่าผู้ป่วยเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกจริง ถ้าตรวจสอบแล้วไม่ได้เกิดนิวโรเล็พติกจะมีการคัดข้อมูลออกจากงานวิจัย

4. นำเวชระเบียนที่คัดกรองแล้วไปบันทึกข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยลงในแบบเก็บข้อมูล

5. รวบรวมข้อมูล และจัดเตรียมไฟล์ในรูปแบบไฟล์ CSV ในการนำไปทำเหมือนข้อมูลของโปรแกรมเวก้า เพื่อหารูปแบบการใช้ยาร่วมกันของผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติก

6. นำรูปแบบการใช้ยาที่ได้จากการหากความสัมพันธ์มาวิเคราะห์ สรุป และอภิปรายผล

ผล

การวิจัยนี้ศึกษาในระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม 2548 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2556 จำนวนผู้ป่วยใน 91 คนที่ได้รับรหัสการวินิจฉัยโรคเป็น G21.0 (Malignant neuroleptic syndrome, NMS) จากผู้ป่วยในทั้งหมด 29,792 คน แต่มีการคัดออกตามเกณฑ์การคัดออกแล้ว จึงมีผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกที่ใช้ในการศึกษาจำนวน 41 คน ซึ่งมีรายละเอียดข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ดังตารางที่ 1

จากการทำเหมืองข้อมูลเพื่อศึกษารูปแบบการใช้ยาโดยใช้เทคนิคกฎความสัมพันธ์แบบ apriori algorithm ด้วยเครื่องมือโปรแกรมเวก้า โดยการศึกษาที่กำหนดค่าสนับสนุน 20% และค่าความเชื่อมั่น 80% ซึ่งเป็นค่ามาตรฐาน ซึ่งเป็นข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 41 คน โดยมีจำนวนรายการยาตามชื่อสามัญทางยาทั้งหมด 28 รายการ สามารถแบ่งได้ตามกลุ่มการรักษา 11 กลุ่มรายละเอียดดังนี้

1. ยาด้านโรคจิต (antipsychotic drugs) จำนวน 9 รายการ คือ perphenazine, thioridazine, chlorpromazine, haloperidol, risperidone, clozapine, quetiapine, olanzapine และ fluanxol

2. ยาต้านอาการซึมเศร้า (antidepressant Drugs) จำนวน 4 รายการ คือ amitriptyline, sertraline, mianserin และ fluoxetine

3. ยาควบคุมอารมณ์ (mood stabilizing drugs/antimanic drugs) จำนวน 2 รายการ คือ sodium valproate และ lithium

4. ยาคลายกังวล (antianxiety) จำนวน 3 รายการ คือ diazepam, clonazepam และ lorazepam

5. ยาที่ใช้สำหรับการผิดปกติในการเคลื่อนไหว (drugs used in movement disorders) จำนวน 2 รายการ คือ trihexyphenidyl และ propranolol

6. ยาที่ใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูง (antihypertensive drugs) จำนวน 1 รายการ คือ amlodipine

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n = 41 คน)

ข้อมูล		จำนวน (คน)	ร้อยละ
เพศ	ชาย	24	58.54
	หญิง	17	41.46
การวินิจฉัยโรค			
	Schizophrenia (F20)	29	70.72
	Mental and behavioural disorders due to use of alcohol, psychotic disorder (F10.5)	2	4.88
	Delirium, unspecified (F05.9)	1	2.44
	Organic delusional [schizophrenia-like] disorder (F06.2)	1	2.44
	Mental and behavioural disorders due to use of alcohol, withdrawal state with delirium (F10.4)	1	2.44
	Other stimulant dependence with stimulant-induced psychotic disorder (F15.25)	1	2.44
	Other psychoactive substance abuse with psychoactive substance-induced psychotic disorder (F19.15)	1	2.44
	Acute schizophrenia-like psychotic disorder (F23.2)	1	2.44
	Acute and transient psychotic disorder, unspecified (F23.9)	1	2.44
	Bipolar disorder, current episode manic severe with psychotic features (F31.2)	1	2.44
	Bipolar affective disorder, Current episode mild or moderate depression (F31.3)	1	2.44
	Mild mental retardation, significant impairment of behaviour requiring attention or treatment (F70.1)	1	2.44
อายุ			
	15 - 25 ปี	8	19.51
	26 - 35 ปี	8	19.51
	36 - 45 ปี	14	34.15
	46 - 55 ปี	9	21.95
	56 - 65 ปี	2	4.88
อาชีพ			
	ว่างงาน	9	21.95
	รับจ้าง	6	14.63
	นักเรียน/นักศึกษา/แม่บ้าน	3	7.32
	ค้าขาย	2	4.88
	รับราชการ	1	2.44
	ไม่ระบุ	20	48.78

ตารางที่ 2 รูปแบบการใช้ยาที่ได้จากการหาความสัมพันธ์แบบ apriori algorithm

รูปแบบที่	รูปแบบยาที่ใช้ร่วมกัน	ค่าสนับสนุน (%)	ค่าความเชื่อมั่น (%)	ค่าการยกระดับ
1	perphenazine => trihexyphenidyl	60.98	100	1.05
2	diazepam => trihexyphenidyl	41.43	100	1.05
3	perphenazine, chlorpromazine => trihexyphenidyl	26.83	100	1.05
4	perphenazine, Diazepam => trihexyphenidyl	24.39	100	1.05
5	chlorpromazine => trihexyphenidyl	43.90	95	1.00

7. ยารักษาโรครกระเพาะอาหาร (ulcer-healing drugs and drugs used in variceal bleeding) จำนวน 1 รายการ คือ omeprazole

8. วิตามิน (vitamins) จำนวน 2 รายการ คือ folic acid และ vitamin b1

9. ยาปฏิชีวนะ (antibacterial drugs) จำนวน 2 รายการ คือ dicloxacillin และ norfloxacin

10. ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet drug) จำนวน 1 รายการ คือ aspirin

11. ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs) จำนวน 1 รายการ คือ diclofenac

หลังจากที่นำข้อมูลไปทำเหมืองข้อมูล คือการใช้กฎความสัมพันธ์ในการหารูปแบบการใช้ยา โดยกำหนดค่าสนับสนุน 20% และค่าความเชื่อมั่น 80% ซึ่งจำนวนรอบที่ใช้ในการทำ apriori algorithm เท่ากับ 16 รอบ พบกฎความสัมพันธ์หรือรูปแบบการใช้ยาที่ดีที่สุดมี 5 กฎ มีรายละเอียดดังตารางที่ 2

จากตารางที่ 2 พบว่ามีรูปแบบการใช้ยาร่วมกันจำนวน 5 รูปแบบในผู้ป่วยที่เกิด

กลุ่มอาการนิ่วโรเล่ฟติก ซึ่งค่าสนับสนุนเป็นอธิบายถึงร้อยละการเกิดรูปแบบการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิ่วโรเล่ฟติก ส่วนค่าความเชื่อมั่นจะอธิบายถึงว่าเกิดการใช้ยาตัวที่ 1 แล้วจะมีโอกาสเกิดการใช้ยาตัวที่ 2 มีโอกาสเกิดเป็นร้อยละเท่าไร นอกจากนี้ค่าการยกระดับ คือค่าที่บ่งบอกว่าการเกิดรูปแบบโดย LHS (left hand side) เป็นการแสดงรูปแบบของ itemset ด้านซ้ายของกฎความสัมพันธ์ คือการเกิดเหตุการณ์ A และ RHS (right hand side) แสดงรูปแบบของ itemset ด้านขวาของกฎความสัมพันธ์ คือการเกิดเหตุการณ์ B มีความสัมพันธ์กันจริงหรือไม่ โดยสามารถแปลผลค่าการยกระดับได้ดังนี้

1. ค่าการยกระดับ น้อยกว่า 1 แสดงว่าการเกิดรูปแบบนี้การเกิดเหตุการณ์ A ไม่ได้ส่งเสริมให้เกิดเหตุการณ์ B จริง

2. ค่าการยกระดับ มากกว่า 1 แสดงว่าการเกิดรูปแบบนี้การเกิดเหตุการณ์ A ส่งเสริมให้เกิดเหตุการณ์ B จริง แสดงว่าการเกิดเหตุการณ์ A มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเหตุการณ์ B ตามมา

3. ค่าการยกระดับ เท่ากับ 1 แสดงว่าการเกิดรูปแบบนี้การเกิดเหตุการณ์ A ไม่ได้สัมพันธ์อย่างใดต่อการเกิดเหตุการณ์ B แสดงว่าทั้งสองเหตุการณ์เป็นอิสระต่อกัน

จากข้อมูลพบว่า รูปแบบการใช้ยาที่พบมากที่สุดคือ รูปแบบการใช้ยาตามกฎข้อที่ 1 คือ การใช้ยา perphenazine ตามด้วย trihexyphenidyl โดยพบรูปแบบการใช้ยาร้อยละ 60.98 ซึ่งมีโอกาสที่จะใช้ยา 2 รายการนี้ร่วมกันในผู้ป่วยโอกาสเกิดขึ้นร้อยละ 100 นอกจากนี้ค่าการยกระดับเท่ากับ 1.05 แสดงว่ารูปแบบการใช้ยามีความสัมพันธ์กัน ซึ่งมีการใช้ยา perphenazine แล้วจะมีการใช้ยา trihexyphenidyl แต่รูปแบบการใช้ยาตามกฎข้อที่ 5 คือ การใช้ยา chlorpromazine ตามด้วย trihexyphenidyl โดยพบรูปแบบการใช้ยาร้อยละ 43.90 ซึ่งมีโอกาสที่จะใช้ยา 2 รายการนี้ร่วมกันในผู้ป่วยโอกาสเกิดขึ้นร้อยละ 95 ซึ่งค่าการยกระดับเท่ากับ 1 แสดงว่า การใช้ยา chlorpromazine และการใช้ยา trihexyphenidyl เป็นเหตุการณ์ที่ไม่มีความสัมพันธ์กัน

อภิปราย

จากผลการศึกษาข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกพบว่า เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง พบว่าเกิดในผู้ป่วยอายุอยู่ในช่วง 36 - 45 ปี และเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภท ดังนั้นยารักษาโรคจิตเภทเป็นปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกซึ่งตรงกับงานวิจัยที่ทบทวนเกี่ยวกับปัจจัยการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติก^{3,7,8-12} นอกจากนี้ผลการศึกษานี้พบ

ว่าการหารูปแบบยาที่ใช้ร่วมกันจากการหาความสัมพันธ์ แบบ apiriori algorithm พบรูปแบบการใช้ยาร่วมกันได้ 5 รูปแบบคือ 1) perphenazine ตามด้วย trihexyphenidyl 2) diazepam ตามด้วย trihexyphenidyl 3) perphenazine ร่วมด้วย chlorpromazine ตามด้วย trihexyphenidyl 4) perphenazine ร่วมด้วย diazepam ตามด้วย trihexyphenidyl และ 5) chlorpromazine ตามด้วย trihexyphenidyl ซึ่งรูปแบบการใช้ยาที่พบบ่อยที่สุดคือ perphenazine ตามด้วย trihexyphenidyl โดยยา perphenazine เป็นยาในกลุ่ม first-generation antipsychotics หรือ typical antipsychotics ออกฤทธิ์ปิดกั้นที่ตัวรับ D2 ได้มากกว่าตัวรับ 5-HT_{2A} และยังสามารถปิดกั้นที่ตัวรับ alpha และตัวรับ muscarinic ได้อีกด้วย จึงทำให้นอกจากจะมีฤทธิ์การรักษาแล้ว ยังเกิดอาการข้างเคียงได้ค่อนข้างมาก คือทำให้เกิดอาการที่เรียกว่า Extrapyramidal side effect (EPS) ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกได้ แต่การที่พบรูปแบบการใช้ยา perphenazine ร่วมกับการใช้ยา trihexyphenidyl เป็นรูปแบบที่นิยมใช้อย่างมากเนื่องจากเพื่อใช้ในการลดอาการข้างเคียง extrapyramidal side effect (EPS) โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ของยา คือการออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ acetylcholine ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวได้ แต่ยังพบการใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันจำนวนมากในผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่รุนแรง ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังในการใช้ยารูปแบบนี้ โดยการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ยาที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกได้คือ

ยากลุ่ม typical antipsychotics ได้แก่ haloperidol, fluphenazine, chlorpromazine, prochlorperazine, trifluoperazine, thioridazine, thiothixene, loxapine, perphenazine, bromperidol, clopenthixol และ promazine นอกจากนี้ยังพบว่ายากลุ่ม atypical antipsychotics ทำให้เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติก ได้แก่ risperidone, clozapine, quetiapine, olanzapine, aripiprazole และ ziprasidone¹¹ ซึ่งเป็นไปทางเดียวกับงานวิจัยนี้โดยจากการศึกษาพบว่ายากลุ่ม atypical antipsychotics ที่ผู้ป่วยใช้มียา risperidone, clozapine, quetiapine และ olanzapine ถึงพบว่ามีการใช้ยาดังกล่าวแต่เมื่อใช้กฎความสัมพันธ์ในการจัดทำรูปแบบยาแล้วไม่พบว่ายากลุ่ม atypical antipsychotics เป็นรูปแบบการใช้ยาที่พบบ่อย แต่รูปแบบยาที่พบบ่อยคือยา perphenazine มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกของในผู้ป่วยเพศหญิงอายุ 50 ปีที่มีการใช้ยา perphenazine¹² แต่การใช้ยา perphenazine ร่วมกันกับยา trihexyphenidyl

จากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่มียารายงานการเกิดรูปแบบการใช้ยานี้ นอกจากนี้รูปแบบการใช้ยา 5 รูปแบบที่มีการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการนิวโรเล็พติก แต่รูปแบบ 1 ถึง 4 เป็นรูปแบบที่มีแสดงว่ามีการใช้รายการที่ 1 มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเหตุการณ์ที่จะใช้ยา รายการที่ 2 ตามมา และจาก 4 รูปแบบนี้มีการใช้ยาในรูปแบบที่ 3 คือ perphenazine ร่วมกับ chlorpromazine ตามด้วย trihexyphenidyl เป็นรูปแบบที่มีการใช้ยากลุ่ม typical antipsychotics คือยา perphenazine และยา chlorpromazine

ร่วมกัน 2 รายการ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายาที่อยู่ในรูปแบบการใช้ยามีการรายงานการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกคือ ยา perphenazine และยา chlorpromazine แต่งานวิจัยอื่นๆ ศึกษาเป็นยาแต่ละรายการมีผลต่อการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกจริง แต่ยังไม่มียานวิจัยที่ศึกษารูปแบบการใช้ยาร่วมกัน ในผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติก ทำให้งานวิจัยนี้มีการศึกษารูปแบบการใช้ยาร่วมกัน ทำให้ทราบว่าบุคลากรทางการแพทย์ควรเฝ้าระวังอาการข้างเคียงถ้ามีการใช้ยา perphenazine หรือยา perphenazine และยา chlorpromazine ร่วมกับยา trihexyphenidyl ถ้ามีการใช้ยารูปแบบดังกล่าวแล้วพบอาการข้างเคียงเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวอาจจะคำนึงถึงกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกอาจจะมีการปรับแผนการรักษาทำให้ป้องกันการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกได้ แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้มีจำนวนผู้ป่วยจำนวน 41 คน ซึ่งเป็นจำนวนไม่มาก ดังนั้นอาจทำให้รูปแบบการใช้ยาที่ได้อาจจะไม่สามารถสะท้อนความเป็นจริงได้ทั้งหมด ดังนั้นควรมีการนำรูปแบบยาที่ได้จากนี้วิจัยนี้ไปวางแผนแนวทางในการดูแลผู้ป่วย และติดตามประเมินผลว่าสามารถนำไปวางแผนการดูแลผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเสียชีวิตจากกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกได้อย่างมีประสิทธิภาพหรือไม่ นอกจากนี้ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกเกิดจากยาเพียงปัจจัยเดียวเนื่องจากมีปัจจัยอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็พติกอีก เช่น การมีภาวะร่างกายขาดน้ำ การรับประทานได้น้อย หรืออุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น เป็นต้น

และรูปแบบการใช้ยาที่พบในผู้ป่วยอาจจะไม่ใช่ยาที่เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกของผู้ป่วย ซึ่งการศึกษาวิจัยต่อไปอาจจะมีการรวบรวมข้อมูลจากสถานพยาบาลต่างๆ เพื่อให้เห็นรูปแบบการใช้ยาที่ชัดเจนและตรงกับความเป็นจริงมากยิ่งขึ้น ส่วนการใช้เทคนิคกฎความสัมพันธ์แบบ apiriori algorithm นั้นทำให้ทราบถึงรูปแบบการใช้ยาร่วมกันที่พบได้ส่วนมากในผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกเท่านั้น ยังไม่สามารถสรุปได้ว่ารูปแบบยาที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์หรือเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกของผู้ป่วย

สรุป

จากการศึกษาในช่วงเวลาวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ.2548 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2556 พบผู้ป่วยที่เป็นเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกจำนวน 41 คน โดยผู้ป่วยเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง และอยู่ในช่วงอายุ 36 - 45 ปี และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภท จากการนำข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกมาหารูปแบบการใช้ยาด้วยวิธีการหากกฎความสัมพันธ์แบบ apiriori algorithm ได้รูปแบบการใช้ยา 5 รูปแบบ โดยรูปแบบการใช้ยาที่พบบ่อยที่สุดคือการใช้ยา perphenazine ร่วมกันยา trihexyphenidyl (ร้อยละ 60.98) และรูปแบบที่มีการใช้ยา 3 รายการร่วมกันคือ perphenazine ร่วมด้วย chlorpromazine ตามด้วย trihexyphenidyl ซึ่งรูปแบบการใช้ยาทั้ง 5 รูปแบบนี้อาจใช้ในการช่วยเฝ้าระวังผู้ป่วย อาจเป็นผลทำให้สามารถ

ตรวจพบการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกได้ทันเวลา และลดอัตราเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ แต่การหารูปแบบการสำคัญของการใช้ยานี้ยังไม่ได้ศึกษาถึงขนาดของยาที่ใช้และระยะเวลาในการปรับขนาดยา ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญในการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Crismon ML, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia. In Wells BG, editors. Pharmacotherapy a pathopsysiologic approach. 7th ed. China: The McGraw-Hill; 2008: 1099-122.
2. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & sadock's pocket handbook of clinical psychiatry 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins; 2005.
3. Langan J, Martin D, Shajahan P, Smith DJ. Antipsychotic dose escalation as a trigger for neuroleptic malignant syndrome (NMS): literature review and case series report. BMC Psychiatry 2012; 12: 214.
4. กุลธิดา เมธาวสิน. ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวนิวโรเล็ปติก: วารสารสมาคมประสาทวิทยาศาสตร์ ภาควะวันออกเฉียงเหนือ 2556; 8(1): 60-70.
5. Neuroleptic malignant syndrome. [online]. Available from: <http://med.mahidol.ac.th/poisoncenter/th/bulletin/bul96/v4n1/Neuro> [2016 Mar 30].
6. เกษม ตันติผลาชีวะ. Neuroleptic Malignant Syndrome: การศึกษาย้อนหลัง 5 ปี. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2542; 44(3): 189-200.

7. ชีระ ลีลา นันทกิจ. โรคจิตเภทกับกลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกที่ร้ายแรง. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์; 2550.
8. Su YP, Chang CK, Hayes RD, Harrison S, Lee W, Broadbent M, et al. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 2013.
9. สมภพ เรืองตระกูล. ตำราจิตเวชศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ 9. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์; 2548.
10. Sadock BJ, Sadock VA. *Concise Textbook of Clinical Psychiatry*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2008.
11. Stern TA, Fricchione GL, Cassem NH, Jellinek MS, Jerrold FR. *Handbook of General Hospital Psychiatry*, 6th ed. Philadelphia: Anne Altepeter; 2010.
12. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 11th ed. London: Wiley-Blackwell; 2012.
13. Brian D. Berman, *Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review for Neurohospitalists* 2011.
14. Chaves R, Gorriz JM, Ramirez J, Illan IA, Salas-Gonzalez D, Gomez-Rio M. Efficient mining of association rules for the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Phys Med Biol* 2011; 56(18): 6047-63.
15. Chen Y, et al. Drug Exposure Side Effects from Mining Pregnancy Data. *Sigkdd Explorations* 2007; 9(1): 22-9.
16. Tai YM, Chiu HW. Comorbidity study of ADHD: applying association rule mining (ARM) to National Health Insurance Database of Taiwan. *Int J Med Inform* 2009; 78(12): 75-83.
17. สายชล สิ้นสมบูรณ์ทอง. การทำเหมืองข้อมูล. กรุงเทพฯ: บริษัทจามจิวรี่ โปรดักส์ จำกัด; 2558.