



ความเสี่ยงของการใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิกกับการหกล้มในผู้ป่วยสูงอายุ: การศึกษาโคฮอร์ตแบบย้อนหลัง

ธัญญา สองเมือง¹, ทวนธน บุญลือ^{2,*}, แสง วังระธนกิจ², จิภาดา สามสีทอง²

¹ นักศึกษาหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อุบลราชธานี

² กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อุบลราชธานี

* ติดต่อผู้พิมพ์: tuanthon.b@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

ยาด้านโคลิเนอร์จิกก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทำให้เกิดอาการง่วงซึม ตาพร่ามัว และอื่น ๆ จนนำมาสู่การหกล้ม อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของยาด้านโคลิเนอร์จิกกับการหกล้มในประเทศไทย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราอุบัติการณ์ และหาความสัมพันธ์ของยาด้านโคลิเนอร์จิกกับการหกล้ม โดยดำเนินการศึกษาโคฮอร์ตแบบย้อนหลัง จากข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามคะแนน Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) ณ โรงพยาบาลวารินชำราบและโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลเครือข่าย ระหว่างปี พ.ศ. 2553 ถึง พ.ศ. 2562 ติดตามการใช้ยาอย่างต่อเนื่องจนเกิดหกล้มครั้งแรก วิเคราะห์ข้อมูลอัตราอุบัติการณ์การหกล้ม และความสัมพันธ์ของการใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิกกับการหกล้มโดยใช้ Cox Proportional Hazard Regression Model มีผู้ป่วยในการศึกษา 16,624 ราย อายุเฉลี่ย 73.02 ± 6.77 ปี ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 4.15 ± 1.52 ปี พบอัตราอุบัติการณ์ของการหกล้มในกลุ่มที่ใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิกและกลุ่มยาอื่น ๆ 60.80 และ 22.77 คนต่อ 1,000 คน-ปีตามลำดับ เมื่อจำแนกการใช้ยาตามคะแนนรวม ACB = 1 คะแนน, 2 - 3 คะแนน และ ≥ 4 คะแนน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ACB = 0 คะแนน) พบว่า Adjusted Hazard Ratio ของการหกล้มเพิ่มขึ้น 1.28 เท่า (95%CI 1.14 – 1.44, $p < 0.001$), 1.83 เท่า (95%CI 1.61 – 2.09, $p < 0.001$) และ 3.25 เท่า (95%CI 2.71 – 3.89, $p < 0.001$) ตามลำดับ การศึกษาพบยาด้านโคลิเนอร์จิกเพิ่มความเสี่ยงการหกล้มในผู้สูงอายุ หากมีการใช้ยาต่อเนื่องควรติดตามและประเมินความเสี่ยงดังกล่าว พร้อมทั้งให้ความรู้และคำแนะนำกับผู้ป่วยสูงอายุเพื่อเฝ้าระวังการหกล้มที่อาจเกิดขึ้นได้

คำสำคัญ: ยาด้านโคลิเนอร์จิก, ผู้ป่วยสูงอายุ, การหกล้ม

รับต้นฉบับ: 22 เมษายน 2564; แก้ไข: 6 กรกฎาคม 2564; ตอรับตีพิมพ์: 14 กรกฎาคม 2564

RISK OF ANTICHOLINERGIC DRUGS USE AND FALLS IN THE ELDERLY PATIENTS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Thanatcha Songmuang¹, Tuanthon Boonlue^{2,*}, Sawaeng Watcharathanakij², Tipada Samseethong²

¹ Graduate student Master of Pharmacy, Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani

² Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani

* Corresponding author: tuanthon.b@ubu.ac.th

ABSTRACT

Anticholinergic drug use can cause adverse drug reactions to include sedation, blurred vision and others which, in turn, results in hospital-related falls. However, there is no report of the association between anticholinergic drug use and falls in Thailand. The objectives of this study were to measure the incidence rate of falls and the association between anticholinergic drug use and falls. This retrospective cohort study using data from electronic medical records (EMRs) of patients who received medical services in Warinchamrab Hospital and 22 Health Promoting Hospitals in the network from 1 January 2010 through 31 December 2019. The patients included were 65 years or older, firstly prescribed with and continuously used either anticholinergic drugs or other medications. They were divided into groups by Anticholinergic Cognitive Burden score (ACB). Data was analyzed by incidence rate and the association between anticholinergic drug use and falls was identified by Cox proportional hazard regression model. Of the 16,624 patients included, average age was 73.02 ± 6.77 years and mean follow-up time was 4.15 ± 1.52 years. The incidence rate of patients with falls in anticholinergic users and other drug users were 60.80 and 22.77 cases per 1,000 person-years, respectively. The adjusted hazard ratio (95% CI) for ACB scores of 1, 2-3, and ≥ 4 compared with the control group (ACB=0) for hospital-related falls were 1.28 (1.14 - 1.44, $p < 0.001$), 1.83 (1.61 - 2.09, $p < 0.001$) and 3.25 (2.71 - 3.89, $p < 0.001$), respectively. Anticholinergic drugs increase the risk of falls in elderly patients. If the elderly use anticholinergic drugs continuously, the risk of falls should be monitored and assessed. Patient information about anticholinergic drugs-induced falls must be provided for active self-monitoring.

Keywords: anticholinergic drugs, elderly patients, falls

Received: 22 April 2021; Revised: 6 July 2021; Accepted: 14 July 2021

บทนำ

จากข้อมูลขององค์การสหประชาชาติ (United Nations) ระบุว่า ประชากรทั่วโลกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจาก 6,803.3 ล้านคน ในปี พ.ศ. 2553 เป็น 7,851.4 ล้านคน ในปี พ.ศ. 2568¹ ซึ่งนิยามของประเทศที่เข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ (aging society) หมายถึง ประเทศที่มีประชากรอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ที่มีสัดส่วนมากกว่า ร้อยละ 10.0 จากประชากรทั้งประเทศ ข้อมูลของประเทศไทย พบว่าประชากรสูงอายุ ปี พ.ศ. 2564 มีจำนวนประชากร 13.9 ล้านคน หรือคิดเป็นร้อยละ 20.0 ของประชากรทั้งหมด ส่งผลให้ปัจจุบันประเทศไทยเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุโดยสมบูรณ์² นอกจากนี้ผลจากการคาดประมาณประชากรผู้สูงอายุที่มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็นร้อยละ 32.1 ในปี พ.ศ. 2583 ในขณะที่ประชากรวัยเด็กและวัยทำงาน แนวโน้มลดลง³

ประชากรสูงอายุเป็นกลุ่มที่ต้องมีการดูแลเป็นพิเศษและเป็นกลุ่มประชากรที่เสี่ยงต่อการเกิดปัญหาจากการใช้ยาได้มากกว่ากลุ่มวัยอื่น⁴ เนื่องมาจากการเสื่อมถอยของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ทำให้มีความไวต่อการออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น กระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกายที่ลดลงส่งผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อีกทั้งการเจ็บป่วยด้วยโรคเรื้อรังและความรุนแรงของโรคที่มากกว่ากลุ่มประชากรวัยอื่น ส่งผลให้ผู้สูงอายุมีการใช้ยาหลายขนานตามมา^{5,6} เกิดจากการใช้ยาที่มีแนวโน้มอาจไม่เหมาะสมและเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันของยา เกิดการเจ็บป่วยจากการใช้ยาส่งผลให้ผู้สูงอายุเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายของการรักษาที่เพิ่มมากขึ้น และนำมาสู่การเสียชีวิตจากการใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผล⁷

ยาด้านโคลิเนอร์จิกเป็นยาในกลุ่มหนึ่งที่มีการใช้ในผู้สูงอายุ เนื่องจากมีข้อบ่งใช้ที่หลากหลาย เช่น conventional H1-antihistamines (เช่น chlorpheniramine),

antiemetics (เช่น promethazine), antiparkinson drugs (เช่น benzotropine, trihexyphenidyl), bladder spasmolytics (เช่น oxybutinin, tolterodine) และ tricyclic antidepressants (เช่น imipramine, amitriptyline) เป็นต้น ผลการศึกษาในอดีตแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาด้านโคลิเนอร์จิกนำมาสู่อาการไม่พึงประสงค์ในผู้สูงอายุได้⁸ โดย พบความชุกของอาการไม่พึงประสงค์จากข้อมูลใบสั่งยาที่มีการใช้ยาด้านโคลิเนอร์จิกร้อยละ 10.0 ถึง 20.0 ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องติดตามในผู้สูงอายุอย่างใกล้ชิด เช่น อาการสับสน อาการง่วงซึม อาการวิงเวียนศีรษะ การนำมาสู่ฤทธิ์ปัญญบกพร่อง ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้มและอุบัติเหตุที่เกิดตามมาจากการใช้ยาได้^{9,10} จากการศึกษาของ Virginie D และคณะ¹¹ พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก ได้แก่ กลุ่มยา antipsychotics และกลุ่มยา tricyclic antidepressants อย่างไม่เหมาะสมจะนำมาสู่การเข้านอนโรงพยาบาลจากการหกล้มเพิ่มขึ้น และการศึกษาของ Cross AJ และคณะ¹² พบว่าผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาไม่สมเหตุผลในกลุ่มยาด้านโคลิเนอร์จิก และยาช่วยนอนหลับ โดยใช้เกณฑ์ STOPP Criteria 2014¹³ ประเมินการสั่งใช้ยาด้านโคลิเนอร์จิกที่ไม่เหมาะสม จนนำมาสู่การเสียชีวิตในผู้สูงอายุเพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 18.0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาอื่นที่ยืนยันผลของยาด้านโคลิเนอร์จิกที่ทำให้เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่มากขึ้นด้วยเช่นกัน¹⁴ จากผลลัพธ์ที่กล่าวมาข้างต้นบุคลากรทางการแพทย์ควรให้การเฝ้าระวัง และดูแลผู้สูงอายุที่ใช้ยาก่อนหน้านี้ ดังนั้นงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทราบอัตราอุบัติการณ์ของการหกล้ม และศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยาด้านโคลิเนอร์จิกต่อการหกล้ม ซึ่งคาดหวังว่าสามารถนำข้อมูลที่ได้มาพัฒนาระบบการติดตาม เฝ้าระวังในการใช้ยาอย่างสมเหตุผล และช่วยในการตัดสินใจการสั่งใช้ยาด้านโคลิเนอร์จิกต่อไป

วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงสังเกตการณ์ย้อนหลัง (Retrospective Cohort Study) โดยใช้ข้อมูลเวชระเบียนทั้งแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี และโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพระดับตำบลในเครือข่ายจำนวน 22 แห่ง การวิจัยได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี เลขที่อนุมัติ UBU-REC-111/2563 โดยมีรายละเอียดการดำเนินการวิจัย ดังนี้

ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรในการศึกษาครั้งนี้ตามเกณฑ์การคัดเข้ามีดังต่อไปนี้ 1) ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป 2) ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติหกล้มก่อนเริ่มใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิกอย่างน้อย 6 เดือน 3) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการส่งใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิก ผู้ป่วยต้องมีประวัติในฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ก่อนได้รับการส่งใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิกอย่างน้อย 6 เดือน และ 4) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการส่งใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิก การส่งใช้ยาต้องเป็นไปตามเกณฑ์ Anticholinergic Cognitive Burden เกณฑ์การคัดออก มีดังต่อไปนี้ 1) ผู้ป่วยที่มีข้อมูลยาหรือรวมถึงข้อมูลอื่น ๆ ที่ไม่ครบถ้วน เช่น ไม่มีเลขบัตรประจำตัวประชาชน ไม่ระบุวิธีบริหารยา ไม่ลงจำนวนยาที่ใช้ เป็นต้น 2) ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาด้านโคลิเนอร์จิกต่อเนื่องน้อยกว่า 30 วัน 3) ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการรักษาหลังวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 (เนื่องจากเป็นกลุ่มที่ไม่สามารถติดตามการหกล้มได้ครบกำหนดตามระยะเวลา 5 ปี) 4) ผู้ป่วยย้ายสถานพยาบาลระหว่างการติดตาม และ 5) ผู้ป่วยที่ไม่ใช่สัญชาติไทย

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่างจากการวิเคราะห์การอยู่รอด (survival analysis) เปรียบเทียบ survival function ของกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่ม ในกลุ่มผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาด้านโคลิเนอร์จิก และกลุ่มที่ได้รับยาอื่นที่ไม่ใช่ยา

ต้านโคลิเนอร์จิก ด้วยโปรแกรม Stata 14.2 ด้วยสูตรการคำนวณ¹⁵ ดังนี้

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/k}\epsilon_0^{1/2} + z_{1-\beta}\epsilon_a^{1/2})^2}{\delta^2}$$

จากการอ้างอิงผลการศึกษาของ Tan MP และคณะ (2020)¹⁶ กำหนดอำนาจของการทดสอบร้อยละ 80 ($1-\beta=0.8$) ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 (α) ค่า Z เท่ากับ 1.96 ระยะเวลาการติดตาม 60 เดือน (k) ค่า hazard ratio ของกลุ่มที่ได้รับยาด้านโคลิเนอร์จิกและกลุ่มยาอื่น ๆ (กลุ่มควบคุม) เท่ากับ 0.1722 (ϵ_a) และ 0.1221 (ϵ_0) ตามลำดับ ค่า hazard difference เท่ากับ 0.0501 (δ) ผลการคำนวณจำนวนตัวอย่างที่เกิดการหกล้มในการศึกษาครั้งนี้ทั้งหมดต้องไม่น้อยกว่า 274 ราย

ผลลัพธ์

ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ในการศึกษาคือการหกล้มครั้งแรกหลังจากที่ใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิกต่อเนื่องไม่น้อยกว่า 30 วัน โดยนิยามการหกล้มคือได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์ ICD 10 ด้วยรหัส W00-W220, Y30-Y31 และจากการสืบค้นคำสำคัญ เช่น “หกล้ม” ที่ระบุในเวชระเบียน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

จากการศึกษาข้อมูลก่อนหน้าพบว่าเครื่องมือประเภท anticholinergic burden scale ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในการติดตามการหกล้ม ได้แก่ Anticholinergic Cognitive Burden (ACB), Anticholinergic Drug Scale (ADS) และ Anticholinergic Risk Scale (ARS) มีค่าความสอดคล้องซึ่งวัดด้วย Spearman's correlation coefficient พบว่า ACB กับ ADS พบความสอดคล้อง $p=0.82$ และ ACB กับ ARS สอดคล้อง $p=0.60$ อีกทั้งรายการยาด้านโคลิเนอร์จิกจากเครื่องมือ ACB มีความครอบคลุมกับรายการยาในบัญชียาโรงพยาบาลมากที่สุด ใน 3 เครื่องมือที่กล่าวมา¹⁷ ผู้วิจัยจึงเลือกใช้เกณฑ์การวัดระดับคะแนนของยาด้านโคลิเนอร์จิกด้วยเครื่องมือ Anticholinergic

Cognitive Burden (ACB) พัฒนาโดย Boustani M และคณะ¹⁸ ซึ่งเป็นเครื่องมือที่บ่งชี้ถึงระดับความรุนแรงของรายการยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เพื่อนำมาสู่การประเมินความเสี่ยงของยาต้านโคลิเนอร์จิกต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ทั้งจากการใช้ยาด้านโคลิเนอร์จิกแบบรายการยาเดียวหรือการได้รับยาแบบหลายรายการร่วมกันแปรผลในรูปแบบคะแนน โดยสามารถคำนวณคะแนน ACB ได้จากสมการดังต่อไปนี้

$$\text{คะแนนรวม ACB} = (\text{จำนวนรายการยาที่มีคะแนน ACB 1 คะแนน} \times 1) + (\text{จำนวนรายการยาที่มีคะแนน ACB 2 คะแนน} \times 2) + (\text{จำนวนรายการยาที่มีคะแนน ACB 3 คะแนน} \times 3)$$

การแปลผลคะแนนมีนิยามดังต่อไปนี้ ระดับ 0 คะแนน หมายถึง รายการยาที่ได้รับไม่มีผลต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ระดับ 1 คะแนน รายการยาที่ได้รับมีความเป็นไปได้ต่ออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา ระดับ 2 คะแนน หมายถึง รายการยาที่ได้รับมีข้อมูลของการวิจัยที่ชัดเจนถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาระดับปานกลาง และระดับ 3 คะแนน หมายถึง รายการยาที่ได้รับมีข้อมูลของการวิจัยที่ชัดเจนถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาระดับรุนแรง ทั้งนี้หากผู้ป่วยได้รับยาด้านโคลิเนอร์จิกหลายรายการและมีผลรวมคะแนนตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไป การแปรผลจะยึดถือระดับ 3 คะแนนที่สูงสุดเท่านั้น

การจัดเก็บรวบรวมข้อมูล

สร้างแบบเก็บข้อมูลที่ออกแบบขึ้นเองจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ที่มีการใช้ยาอย่างต่อเนื่องไม่น้อยกว่า 30 วัน จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ณ โรงพยาบาลวารินชำราบที่ใช้โปรแกรม Hospital Information (HI) และโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพระดับตำบลในเครือข่ายที่ใช้โปรแกรม Java Health Center Information System (JHCIS) โดยข้อมูลที่สามารถดึงโดยตรง ได้แก่ เพศ อายุ โรคร่วม ค่าความดัน

โลหิต ดัชนีมวลกาย ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มสุรา สิทธิการรักษา การบกพร่องในการมองเห็น การบกพร่องในการเดิน รายการยาที่ได้รับ วันที่ได้รับยา จำนวนยาที่ได้รับ วิธีการใช้ยา การวินิจฉัยการหกล้ม รายละเอียดของการหกล้ม วันที่หกล้ม จากนั้นจัดกลุ่มอายุ คำนวณระยะเวลาของการได้รับยาจนเกิดหกล้มครั้งแรก จัดกลุ่มคะแนนรวม ACB โดยจำแนกกลุ่มที่ได้รับยาด้านโคลิเนอร์จิกออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ คะแนนรวม ACB 1 คะแนน, 2 ถึง 3 คะแนน, มากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน และกลุ่มที่ได้รับยาอื่น ๆ มีคะแนนรวม ACB เท่ากับ 0 คะแนน ตัวอย่างยาอื่น ๆ เช่น metformin, amlodipine และ simvastatin เป็นต้น ดำเนินการติดตามผู้ป่วยจากวันที่เริ่มใช้ยาด้านโคลิเนอร์จิกเป็นครั้งแรกและใช้อย่างต่อเนื่องจนกระทั่งเกิดหกล้มครั้งแรกจนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือจนกระทั่งสิ้นสุดระยะเวลา 5 ปี (หรือไม่เกิดการหกล้ม) ขึ้นกับเหตุการณ์ใดเกิดขึ้นก่อน

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม Stata 14.2 นำเสนอข้อมูลผลการวิจัยด้วยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ตัวอย่างเช่น อายุ เพศ ค่าความดันโลหิต ดัชนีมวลกาย สิทธิการรักษา เป็นต้น โดยนำเสนอผลในรูปแบบความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และสถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics) ได้แก่ การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม 2 กลุ่มขึ้นไปเมื่อข้อมูลเป็นแบบต่อเนื่อง (continuous data) ด้วยสถิติ Kruskal-Wallis test และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มเมื่อข้อมูลเป็นแบบกลุ่ม (categorical data) ด้วยสถิติ Chi-square test เปรียบเทียบความหนาแน่นของอัตราอุบัติการณ์ของการหกล้ม (incidence rate) และวิเคราะห์ข้อมูลแบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนน ACB = 0 คะแนน กลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนน ACB = 1 คะแนน กลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนน ACB = 2 ถึง 3 คะแนน และกลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนน ACB มากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน กับการเข้า

รักษาตัวในโรงพยาบาลจากการหกล้มครั้งแรกโดยใช้ Cox Proportional Hazard Regression Model และควบคุมตัวแปรที่อาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาทั้งหมด กำหนดช่วงของความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

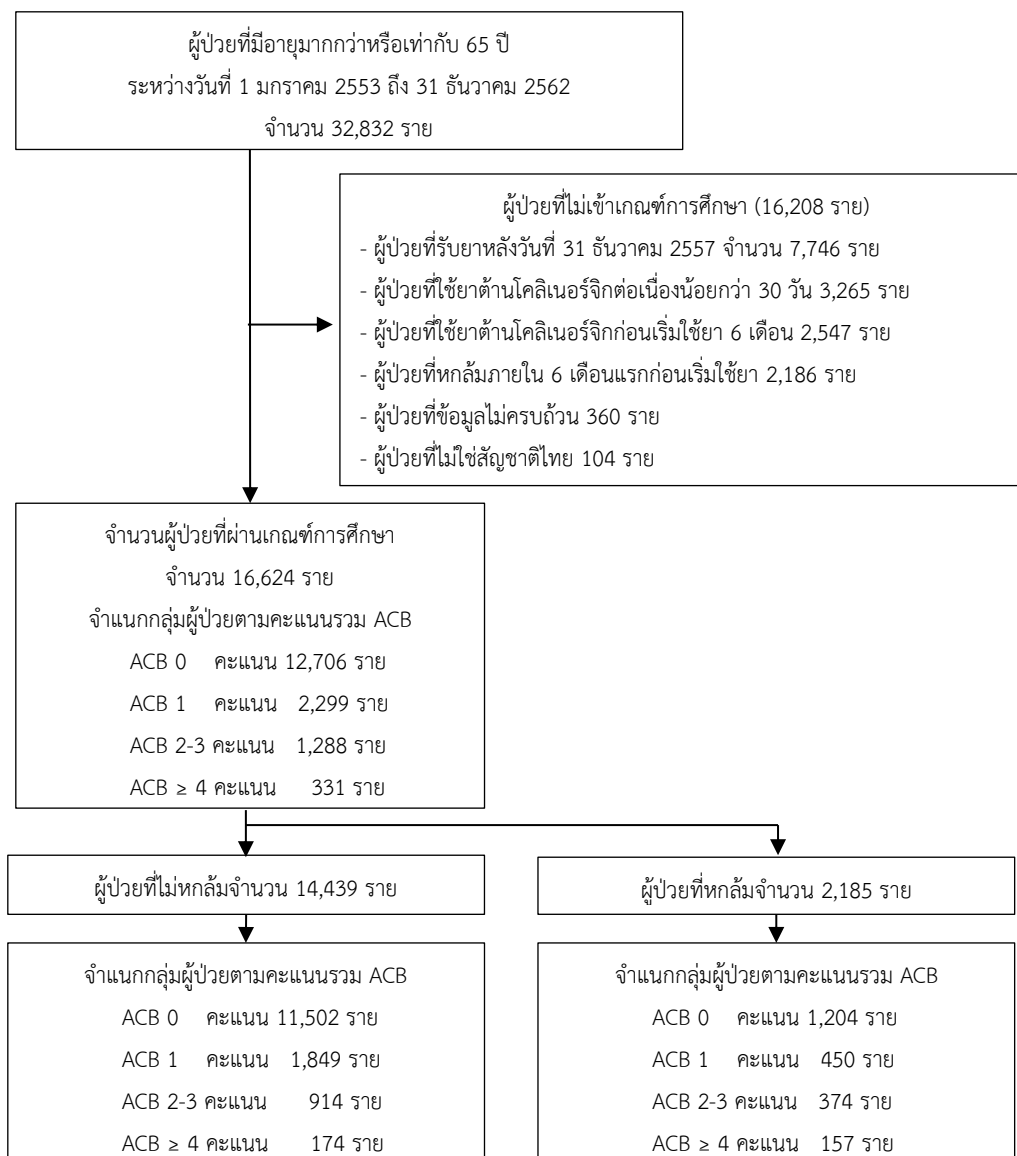
ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษาตามเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 16,624 ราย (รูปที่ 1) ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 73.02 ± 6.77 ปี เพศหญิงร้อยละ 54.7 ค่าความดันโลหิตตัวบนเฉลี่ย

(SBP) และค่าความดันโลหิตตัวล่างเฉลี่ย (DBP) เท่ากับ 124.96 ± 12.10 และ 73.97 ± 6.16 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.18 ± 3.64 กิโลกรัมต่อตารางเมตร สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าร้อยละ 67.9 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา (ตารางที่ 1)

รายการยาต้านโคลิเนอร์จิกและจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา จำแนกเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านโคลิเนอร์จิก (กลุ่มคะแนนรวม ACB = 0) จำนวน 12,706 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโคลิเนอร์จิก (กลุ่มคะแนนรวม ACB ตั้งแต่ 1



รูปที่ 1 ผังการไหลการคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา

คะแนนขึ้นไป) จำนวน 3,918 ราย รายการยาที่มีคะแนน ACB 1 คะแนน ที่ใช้มากที่สุด 3 ลำดับแรก ได้แก่ atenolol, furosemide และ theophylline มีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้อย่างน้อย 11.2, 9.8 และ 7.7 ตามลำดับ ในส่วนรายการยาที่มีคะแนน ACB 2 คะแนน ซึ่งมี 2 รายการ ได้แก่ cyproheptadine และ carbamazepine มีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้อย่างน้อย 9.9 และ 0.4 ตามลำดับ และรายการยาที่มีคะแนน ACB 3 คะแนน ที่ใช้มากที่สุด 3 ลำดับแรก ได้แก่ amitriptyline, chlorpheniramine และ trihexyphenidyl มีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้อย่างน้อย 8.6, 2.1 และ 2.0 ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

ระยะเวลาของการใช้ยาจนเกิดการหกล้ม

จากผู้ป่วยที่ติดตามจำนวน 16,624 ราย พบว่าระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 4.15 ± 1.52 ปี คิดเป็นระยะเวลาดูแลตาม 69,007.41 คน-ปี มีผู้ป่วยเกิดการหกล้มจำนวน 2,185 ราย อัตราอุบัติการณ์ของการหกล้มเท่ากับ 31.66 คนต่อ 1,000 คน-ปี ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มใช้ยาอย่างต่อเนื่องจนพบการหกล้มครั้งแรกที่เท่ากับ 2.12 ± 1.68 ปี ทั้งนี้เมื่อจำแนกการใช้ยาตามคะแนนรวม Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) = 0 คะแนน, 1 คะแนน, 2 ถึง 3 คะแนน และ ≥ 4 คะแนน พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มมีการใช้ยาจนเกิดหกล้มเท่ากับ 2.65 ± 1.57 , 1.67 ± 1.60 , 1.47 ± 1.64 และ 0.95 ± 1.22 ปี ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) (ตารางที่ 3)

อัตราอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการหกล้ม

อัตราอุบัติการณ์ของการหกล้มในกลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนนรวม ACB = 0 คะแนน, 1 คะแนน, 2 ถึง 3 คะแนน และ ≥ 4 คะแนน เท่ากับ 22.77, 45.02, 73.05 และ 153.94 คนต่อ 1,000 คน-ปี หากพิจารณาปัจจัยที่มีอุบัติการณ์ของการหกล้มมากที่สุด พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคพาร์กินสันมีอัตราอุบัติการณ์ของการหกล้มเท่ากับ 163.17 คนต่อ 1,000 คน-ปี เมื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการหกล้มด้วยอัตราส่วนอันตรายอย่างหยาบ (Crude hazard

ratio) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนนรวม ACB = 1 คะแนน, 2 ถึง 3 คะแนน และ ≥ 4 คะแนน มีความเสี่ยงต่อการหกล้มเมื่อติดตามไป 5 ปี มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนนรวม ACB = 0 คะแนน เป็น 1.97 เท่า (95%CI 1.76 – 2.19), 3.17 เท่า (95%CI 2.82 – 3.55) และ 6.45 เท่า (95%CI 5.46 – 7.62) ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการได้รับยาต้านโคลิเนอร์จิกกับการหกล้ม โดยควบคุมอิทธิพลของตัวแปรอื่น ๆ ด้วยการใช้วิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ (multivariable analysis) โดยควบคุมปัจจัย อายุ ค่าดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิต สิทธิการรักษา การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การบกพร่องในการมองเห็น การบกพร่องของการเดิน การเกิดอาการวิงเวียน โรคสมองเสื่อม โรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคเส้นประสาทอักเสบเหตุเบาหวานร่วม โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคข้ออักเสบ โรคกระดูกพรุน โรคพาร์กินสัน การใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ และการใช้ยาช่วยนอนหลับ ผลปรากฏว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนนรวม ACB = 1 คะแนน, 2 ถึง 3 คะแนน และ ≥ 4 คะแนน มีความเสี่ยงต่อการหกล้มตลอดระยะเวลา 5 ปี มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนนรวม ACB = 0 คะแนน โดยติดตามอัตราส่วนอันตรายแบบปรับค่า (Adjusted Hazard Ratio) เท่ากับ 1.28 เท่า (95%CI 1.14 – 1.44), 1.83 เท่า (95%CI 1.61 – 2.09) และ 3.25 เท่า (95%CI 2.71 – 3.89) ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

อภิปรายผลการศึกษา

จากผลการศึกษาติดตามการใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิกระยะยาวในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี โดยใช้เครื่องมือ Anticholinergic Cognitive Burden ซึ่งมีคุณสมบัติจำแนกระดับความรุนแรงและความชัดเจนของอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิก^{16,19,20} พบว่ากลุ่มคะแนนรวม ACB มีอัตราอุบัติการณ์การหกล้มครั้งแรกจนนำมาสู่การรักษาตัวในโรงพยาบาลในแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกัน โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนนรวม ACB มากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน มีอัตราอุบัติการณ์การหกล้มมากที่สุดเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ สอดคล้อง

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษา

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=16,624)	จำแนกตามกลุ่มคะแนนรวม ACB				p-value
		0 คะแนน (n=12,706)	1 คะแนน (n=2,299)	2-3 คะแนน (n=1,288)	≥4 คะแนน (n=331)	
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	73.02 (6.77)	72.92 (6.77)	73.10 (6.86)	73.83 (6.52)	73.22 (6.78)	<0.001 [‡]
เพศหญิง, จำนวน (ร้อยละ)	9,087 (54.7)	6,994 (55.0)	1,189 (51.7)	701 (54.4)	203 (61.3)	0.002*
ดัชนีมวลกาย (กก./ม ²), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	22.18 (3.64)	22.17 (3.44)	22.42 (4.20)	21.85 (4.16)	22.10 (4.29)	<0.002 [‡]
ความดันโลหิตตัวบน (SBP) (มิลลิเมตรปรอท), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	124.96 (12.10)	124.90 (12.03)	126.09 (12.84)	124.12 (11.65)	122.75 (10.64)	<0.001 [‡]
ความดันโลหิตตัวล่าง (DBP) (มิลลิเมตรปรอท), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	73.97 (6.16)	74.01 (6.24)	74.28 (6.07)	73.29 (5.56)	72.90 (5.56)	<0.001 [‡]
สิทธิการรักษา, จำนวน (ร้อยละ)						
1. ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	11,294 (67.9)	8,502 (66.9)	1,685 (73.3)	850 (66.0)	257 (77.6)	<0.001*
2. จ่ายตรงกรมบัญชีกลาง	2,670 (16.1)	2,110 (16.6)	271 (11.8)	251 (19.5)	38 (11.5)	
3. ประกันสังคม	136 (0.8)	111 (0.9)	17 (0.7)	7 (0.5)	1 (0.3)	
4. อื่น ๆ	2,524 (15.2)	1,983 (15.6)	326 (14.2)	180 (14.0)	35 (10.6)	
การมีโรคร่วม ≥ 1, จำนวน (ร้อยละ)	3,459 (20.8)	1,307 (10.3)	1,192 (51.8)	744 (57.8)	216 (65.3)	<0.001*
การใช้ยา ≥4 รายการ (polypharmacy), จำนวน (ร้อยละ)	7,186 (43.2)	3,669 (28.9)	2,035 (88.5)	1,184 (91.9)	298 (90.0)	<0.001*
คะแนนดัชนีโรครวมชาร์ลสัน (CCI), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	0.51 (1.02)	0.26 (0.67)	1.26 (1.36)	1.42 (1.50)	1.44 (1.71)	<0.001 [‡]
ข้อมูลด้านอื่น ๆ, จำนวน (ร้อยละ)						
ภาวะข้ออักเสบ	285 (1.7)	160 (1.3)	68 (3.0)	40 (3.1)	17 (5.1)	<0.001*
ภาวะกระดูกพรุน	68 (0.4)	31 (0.2)	10 (0.4)	23 (1.8)	4 (1.2)	<0.001*
โรคเส้นประสาทเหตุเบาหวานร่วม	31 (0.2)	9 (0.1)	8 (0.3)	12 (0.9)	2 (0.6)	<0.001*
โรคสมองเสื่อม	45 (0.3)	15 (0.1)	14 (0.6)	6 (0.5)	10 (3.0)	<0.001*
โรคหลอดเลือดสมอง	626 (3.8)	179 (1.4)	227 (9.9)	170 (13.2)	50 (15.1)	<0.001*
มีความบกพร่องด้านการมองเห็น	2,158 (13.0)	1,455 (11.5)	376 (16.4)	239 (18.6)	88 (26.6)	<0.001*
มีความบกพร่องด้านการเดิน	2,181 (13.1)	1,347 (10.6)	442 (19.2)	292 (22.7)	100 (30.2)	<0.001*
มีประวัติการเกิดอาการรบกวน	475 (2.9)	353 (2.8)	74 (3.2)	36 (2.8)	12 (3.6)	0.554*
มีประวัติการเกิดอาการวิงเวียน	3,363 (20.2)	1,838 (14.5)	782 (34.0)	576 (44.7)	167 (50.5)	<0.001*
การใช้ยาในกลุ่มโอปิออยด์	995 (6.0)	440 (3.5)	229 (10.0)	245 (19.0)	81 (24.5)	<0.001*
การใช้ยาช่วยนอนหลับ	1,384 (8.3)	527 (4.1)	361 (15.7)	363 (28.2)	133 (40.2)	<0.001*

หมายเหตุ: [‡]Kruskal-Wallis test, *chi-square test, Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)

ตารางที่ 2 รายการยาต้านโคลิเนอร์จิกและจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา 5 ลำดับแรกของแต่ละคะแนน ACB

รายการยา	คะแนน ACB	จำนวนราย*	ร้อยละ
atenolol	1	672	11.2
furosemide	1	586	9.8
theophylline	1	461	7.7
colchicine	1	387	6.5
loratadine	1	383	6.4
cyproheptadine	2	595	9.9
carbamazepine	2	26	0.4
amitriptyline	3	517	8.6
chlorpheniramine	3	123	2.1
trihexyphenidyl	3	121	2.0
dimenhydrinate	3	31	0.5
chlorpromazine	3	23	0.4

หมายเหตุ: *ผู้ป่วย 1 ราย อาจได้รับรายการยาต้านโคลิเนอร์จิกมากกว่า 1 รายการ, คะแนน ACB 2 คะแนนมีรายการยา 2 รายการ, Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)

ตารางที่ 3 ระยะเวลาและจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาจนเกิดหกล้มครั้งแรก จำแนกตามกลุ่มคะแนนรวม ACB

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=16,624)	จำแนกตามกลุ่มคะแนนรวม ACB				p-value
		0 คะแนน (n=12,706)	1 คะแนน (n=2,299)	2-3 คะแนน (n=1,288)	≥4 คะแนน (n=331)	
ค่าเฉลี่ยระยะเวลาดังแต่เริ่มได้รับยา จนเกิดการหกล้ม (ปี), (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	2.12 (1.68)	2.65 (1.57)	1.67 (1.60)	1.47 (1.64)	0.95 (1.22)	<0.001*
ผู้ป่วยที่เกิดการหกล้ม, จำนวน (ร้อยละ)	2,185 (13.1)	1,204 (9.5)	450 (19.6)	374 (29.0)	157 (47.4)	<0.001*

หมายเหตุ: *Kruskal-Wallis test, *chi-square test, Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)

กับการศึกษาของ Tan MP และคณะ ที่พบว่าคะแนนรวม ACB ที่สูงขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงของการหกล้มมากขึ้น¹⁶ ทั้งนี้เป็นผลมาจากกลไกทางเภสัชวิทยาของฤทธิ์ anticholinergic เกิดจากการปิดกั้นสารสื่อประสาทประเภท acetylcholine ที่ muscarinic receptor ซึ่งกระจายอยู่ทั่วร่างกายส่งผลทั้งระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system: CNS) และระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system: PNS) ที่ทำให้

เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ตามมา โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบเป็นสิ่งที่ต้องระวังในการสั่งจ่ายยาในผู้สูงอายุ เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุเป็นช่วงวัยที่มีโรคประจำตัวหลายโรค อีกทั้งการใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิกต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคสมองเสื่อม (dementia) เนื่องจากยาส่งผลให้ความสามารถในการจดจำลดลง เป็นต้น¹⁰ นอกจากนี้ ผู้สูงอายุมักมีการใช้ยาหลายขนานร่วมกัน และด้วยอายุที่มากขึ้นส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเภสัชจลนศาสตร์

ตารางที่ 4 อัตราอุบัติการณ์การหกล้มครั้งแรก (Incidence rate of hospital-related falls) อัตราส่วนอันตรายอย่างหยาบ (Crude hazard ratio) และอัตราส่วนอันตรายแบบปรับค่า (Adjusted hazard ratio) ในผู้ป่วยที่ติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 5 ปี และปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วย

ข้อมูล	การหกล้ม		Crude hazard ratio			Adjusted hazard ratio*	
	No. of Person-years	No. of Events	Incidence Rate No. of case/1,000 person-years	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
ทั้งหมด (n=16,624)	69,007.41	2,185	31.66				
กลุ่มตามคะแนนรวม ACB							
ACB คะแนนรวม = 0	52,872.74	1,204	22.77	1		1	
ACB คะแนนรวม = 1	9,994.93	450	45.02	1.97 (1.76–2.19)	<0.001	1.28 (1.14–1.44)	<0.001
ACB คะแนนรวม = 2-3	5,119.86	374	73.05	3.17 (2.82–3.55)	<0.001	1.83 (1.61–2.09)	<0.001
ACB คะแนนรวม ≥ 4	1,019.88	157	153.94	6.45 (5.46–7.62)	<0.001	3.25 (2.71–3.89)	<0.001
เพศหญิง	37,382.39	1,194	31.94	1.02 (0.93–1.11)	0.701	0.98 (0.89–1.07)	0.600
ค่าความดัน (มิลลิเมตรปรอท)							
ความดันโลหิตตัวบน (SBP)	69,007.41	2,185	31.66	0.99 (0.99–1.00)	0.799	1.00 (0.99–1.01)	0.807
ความดันโลหิตตัวล่าง (DBP)	69,007.41	2,185	31.66	0.99 (0.99–1.00)	0.093	0.99 (0.98–1.01)	0.360
อายุ (ปี)	69,007.41	2,185	31.66	1.00 (0.99–1.01)	0.214	0.99 (0.99–1.01)	0.821
ดัชนีมวลกาย (กก./ม²)	69,007.41	2,185	31.66	0.99 (0.98–1.00)	0.207	0.98 (0.97–0.99)	0.007
มีประวัติสูบบุหรี่	1,025.11	94	91.69	2.91 (2.37–3.58)	<0.001	1.82 (1.46–2.27)	<0.001
มีประวัติดื่มสุรา	1,408.27	100	71.01	2.27 (1.86–2.78)	<0.001	1.35 (1.09–1.67)	0.006
สิทธิการรักษา							
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	46,210.38	1,686	36.49	1		1	
จ่ายตรงกรมบัญชีกลาง	10,971.02	327	29.81	0.82 (0.73–0.92)	0.001	0.91 (0.80–1.02)	0.109
ประกันสังคม	598.18	7	11.70	0.32 (0.15–0.68)	0.003	0.39 (0.18–0.82)	0.012
สิทธิการรักษาอื่น ๆ	11,227.84	165	14.69	0.40 (0.34–0.47)	<0.001	0.50 (0.43–0.59)	<0.001
มีความบกพร่องด้านการมองเห็น	7,833.38	504	64.34	2.32 (2.09–2.56)	<0.001	1.46 (1.32–1.62)	<0.001
มีความบกพร่องด้านการเดิน	6,986.07	697	99.77	4.07 (3.72–4.46)	<0.001	2.73 (2.48–3.01)	<0.001
มีประวัติการเกิดอาการเวียน	1,722.97	143	82.99	2.72 (2.29–3.22)	<0.001	2.14 (1.79–2.55)	<0.001
มีประวัติการเกิดอาการวิงเวียน	12,497.07	795	63.61	2.55 (2.34–2.79)	<0.001	1.37 (1.24–1.51)	<0.001
มีการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์	3,638.04	292	71.57	2.73 (2.41–3.08)	<0.001	1.32 (1.16–1.51)	<0.001
มีการใช้ยาช่วยนอนหลับ	4,966.17	391	78.73	2.76 (2.47–3.07)	<0.001	1.32 (1.17–1.49)	<0.001
มีภาวะข้ออักเสบ	972.88	90	92.51	2.95 (2.39–3.64)	<0.001	1.55 (1.25–1.92)	<0.001
มีภาวะกระดูกพรุน	239.59	18	75.13	2.33 (1.47–3.71)	<0.001	0.92 (0.57–1.47)	0.717
มีโรคเส้นประสาทอักเสบเหตุ	110.39	12	108.70	3.36 (1.91–5.93)	<0.001	1.14 (0.64–2.03)	0.651
เบาหวาน							
มีโรคสมองเสื่อม	172.82	16	92.58	2.89 (1.77–4.74)	<0.001	1.70 (1.04–2.79)	0.036
มีโรคหลอดเลือดสมอง	2,403.82	176	73.22	2.39 (2.05–2.79)	<0.001	1.19 (1.01–1.39)	0.039
มีโรคเบาหวาน	4,342.86	293	67.47	2.27 (2.01–2.57)	<0.001	1.26 (1.09–1.45)	0.002
มีโรคความดันโลหิตสูง	8,896.82	570	64.07	2.35 (2.14–2.59)	<0.001	1.19 (1.05–1.34)	0.005
มีโรคพาร์กินสัน	165.47	27	163.17	4.95 (3.38–7.23)	<0.001	1.66 (1.12–2.45)	0.011

หมายเหตุ: CI = Confidence Interval, Anticholinergic Cognitive Burden (ACB), *ตัวแปรที่อยู่ในสมการประกอบด้วย กลุ่มคะแนนรวม ACB เพศ อายุ ค่าดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิต สิทธิการรักษา การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การบกพร่องในการมองเห็น การบกพร่องในการเดิน โรคเบาหวาน การเกิดอาการวิงเวียน โรคสมองเสื่อม โรคหลอดเลือดสมอง โรคเส้นประสาทอักเสบเหตุเบาหวานร่วม โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคพาร์กินสัน ภาวะข้ออักเสบ ภาวะกระดูกพรุน การใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ และการใช้ยานอนหลับ

ตามมา เช่น กระบวนการดูดซึมยาที่ลดลงเนื่องจากความเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดลง (gastric pH ที่สูงขึ้น) จากการฝ่อของ parietal cell ทำให้การสร้างกรดไฮโดรคลอริกซึ่งเป็นน้ำย่อยที่สำคัญในกระเพาะอาหารลดลง กระบวนการกระจายตัวของยาในผู้สูงอายุจะมีการเปลี่ยนแปลงโดยร่างกายจะมีสัดส่วนของไขมันที่มากขึ้น ส่งผลให้ปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ละลายในไขมันเพิ่มขึ้นทำให้ยาอยู่ในร่างกายและออกฤทธิ์ต่อสมองนานขึ้น กระบวนการเมตาบอลิซึมของยาผู้สูงอายุจะมี first pass metabolism ลดลง oxidative metabolism เกิดจากการที่ตับมีกระบวนการกำจัดยา (phase I reaction) ลดลงจากการที่มีเลือดมาเลี้ยงที่ตับลดลง อีกทั้งเมื่ออายุมากขึ้นกระบวนการกำจัดออกของยาทางไตจะลดลง เนื่องจากการที่เลือดไปเลี้ยงที่ไตและอัตราการกรองที่ไต (glomerular filtration rate: GFR) ลดลง ทำให้ค่าการกำจัดของเสียของไต (creatinine clearance: CrCl) ลดลง ในผู้สูงอายุ ในส่วนการเปลี่ยนแปลงด้านเภสัชพลศาสตร์ที่เกิดขึ้นในผู้สูงอายุ พบว่าจำนวนและความไวของตัวรับ (receptor) ลดลงซึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงของเภสัชจลนศาสตร์ที่ทำให้ปริมาณยามีมากกว่าปกติทำให้การจับกับตัวรับได้มากขึ้น ส่งผลให้ผู้สูงอายุเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่ากลุ่มประชากรวัยอื่น ดังนั้นการเลือกยาในผู้สูงอายุให้เหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญในการรักษา^{21,22} จากข้อมูลการศึกษาในอดีตพบว่า อาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านโคลิเนอรัจิกในระบบประสาทส่วนปลาย พบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ปากแห้ง ผิวเยื่ออ่อนสูญเสีย น้ำตาพรำมัว ท้องผูก ปัสสาวะคั่งหรือปัสสาวะราด และความสามารถในการมองเห็นผิดปกติ เป็นต้น ในส่วนอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านโคลิเนอรัจิกในระบบประสาทส่วนกลางพบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น อาการง่วงซึม อาการสับสน อาการแพ้ และพฤติกรรมผิดปกติ บกพร่อง เป็นต้น ซึ่งเป็นอาการที่นำมาสู่การหกล้มหรือการเกิดอุบัติเหตุตามมา^{9,10,23} ทั้งนี้อัตราอุบัติการณ์การหกล้มจากการใช้ยาด้านโคลิเนอรัจิกที่พบครั้งนี้เป็น

การศึกษาแรกที่ทำในประเทศไทยพบอัตราอุบัติการณ์ของการหกล้ม 60.80 คนต่อ 1,000 คน-ปี ซึ่งสูงกว่าอัตราอุบัติการณ์การหกล้มในประชากรผู้สูงอายุไทยปี พ.ศ. 2560 เท่ากับ 27.00 – 42.00 คนต่อ 1,000 คน-ปี²⁴ เมื่อเปรียบเทียบอัตราอุบัติการณ์การหกล้มของการศึกษาครั้งนี้กับการศึกษาในประเทศอังกฤษของ Tan MP และคณะ¹⁶ พบอัตราอุบัติการณ์ของการหกล้มจากการใช้ยาด้านโคลิเนอรัจิกเท่ากับ 12.3 คนต่อ 1,000 คน-ปี เมื่อเปรียบเทียบผลอัตราอุบัติการณ์การหกล้มจากการใช้ยาด้านโคลิเนอรัจิกครั้งนี้พบว่าเกิดมากกว่า ทั้งนี้เป็นผลจากการศึกษาในประเทศอังกฤษใช้ข้อมูลในส่วนของโรงพยาบาลเพียงแหล่งเดียวแตกต่างจากการศึกษาครั้งนี้ที่มีการเชื่อมโยงข้อมูลของโรงพยาบาลและโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพระดับตำบล อีกทั้งข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ที่ใช้ในครั้งนี้ใช้ระบบสั่งยาโดยแพทย์ทางคอมพิวเตอร์ (computerised physician order entry: CPOE) ในทุกขั้นตอนของการให้บริการส่งผลให้ข้อมูลที่ได้มีความครอบคลุมที่จะติดตามการใช้ยาด้านโคลิเนอรัจิกจนเกิดการหกล้มตามมา นอกจากนี้ผลการศึกษาในประเทศมาเลเซียของ Zia A และคณะ²⁵ โดยติดตามการหกล้มหลังใช้ยาด้านโคลิเนอรัจิกในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปในระยะเวลา 12 เดือนด้วยเครื่องมือ ACB พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านโคลิเนอรัจิกที่มีคะแนน ACB มากกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนน มีความเสี่ยงต่อการหกล้มเพิ่มขึ้นร้อยละ 80 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (Odds ratio 1.8, 95% CI 1.1–3.0; $p=0.01$) ทั้งนี้ผลการศึกษาดังกล่าวไม่ได้รายงานผลอัตราอุบัติการณ์แต่อย่างใด ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศมาเลเซีย โดยพบว่าผู้ป่วยสูงอายุที่เริ่มได้รับยาด้านโคลิเนอรัจิกที่มีคะแนน ACB มากกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนน เกิดความเสี่ยงต่อการหกล้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์การหกล้มด้วย Cox-proportional hazard regression เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนนรวม ACB = 0

คะแนน, 1 คะแนน, 2 ถึง 3 คะแนน และ ≥ 4 คะแนน พบว่าผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมีความเสี่ยงในการหกล้มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Tan MP และคณะ¹⁶ และ Squires P และคณะ²⁰ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโคลิเนอร์จิกที่มีคะแนนมากจะส่งผลต่อการหกล้มที่มากขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่คะแนน ACB ที่น้อยกว่าหรือกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านโคลิเนอร์จิก อย่างไรก็ตามทั้ง 2 การศึกษาที่กล่าวถึงมีระยะเวลาของการติดตามผู้ป่วยที่แตกต่างกัน โดยมีระยะเวลาติดตามการใช้ยา 4 ปี ถึง 20 ปี อีกทั้งลักษณะของการเก็บรวบรวมข้อมูลของบางตัวแปรมีความแตกต่างกัน อาทิ การระบุถึงระดับความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันของผู้สูงอายุ การประเมินความสามารถในการจำ ความสามารถในการพูด เป็นต้น ในขณะที่การศึกษาส่วนใหญ่ที่ผ่านมาทำการรวบรวมข้อมูลในการศึกษาจากสถานพยาบาลเพียงแห่งเดียว^{16,20} หากแต่การศึกษานี้ทำการศึกษาในสถานการณ์การใช้ยาในเวชปฏิบัติ โดยเชื่อมโยงการรักษาให้ครอบคลุมทั้งในส่วนของโรงพยาบาลและโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพระดับตำบลในเครือข่าย อีกทั้งการที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษอย่างต่อเนื่องส่งผลให้มีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันและครอบคลุมรายการยาที่นำมาวิเคราะห์คะแนนรวม ACB ทั้งนี้ด้านความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่มากขึ้นกับการหกล้มในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ทั้งนี้อาจมาจากระยะเวลาของการติดตาม 5 ปี ไม่เพียงพอซึ่งการศึกษาครั้งถัดไปควรเพิ่มระยะเวลาของการติดตามสำหรับปัจจัยที่เกิดจากการใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิกซึ่งการศึกษานี้ใช้เครื่องมือ ACB ผลการศึกษาพบว่าแนวโน้มที่มีความชัดเจนต่อการหกล้มจากยาจะพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนนรวม ACB ตั้งแต่ 1 ขึ้นไป ร่วมกับการมีปัจจัยเสี่ยงที่นำมาสู่การหกล้มที่เพิ่มขึ้น เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การมีความบกพร่องด้านการมองเห็น ความบกพร่องด้านการเดิน ประวัติเกิดอาการวูบ ประวัติเกิดอาการวิงเวียน ผู้ป่วยที่มีภาวะข้ออักเสบ โรคสมองเสื่อม โรคหลอดเลือด

สมอง โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และโรคพาร์กินสัน เป็นต้น ซึ่งการได้รับยาต้านโคลิเนอร์จิกและปัจจัยที่กล่าวมาข้างต้นเป็นสิ่งที่บุคลากรทางการแพทย์ต้องตระหนักและให้ความสำคัญเนื่องจากนำมาสู่ความเสี่ยงต่อการหกล้มที่เพิ่มสูงขึ้นในผู้สูงอายุ สำหรับความเสี่ยงจากการใช้ยาต้านโคลิเนอร์จิกต่อการหกล้มในระยะยาวจะต้องมีการติดตามปัจจัยอื่น ๆ เช่น การมีโรคร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการนำมาสู่การหกล้มที่ยังไม่ได้ติดตามในการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ โรคลมชัก และโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น หรือกลุ่มยาอื่นนอกเหนือรายการยาต้านโคลิเนอร์จิกที่มีการรายงานถึงความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้ม ได้แก่ กลุ่มยาลดความดัน กลุ่มยาเบาหวาน เป็นต้น อีกทั้งควรมีการวิเคราะห์ผลข้างเคียงจากยาที่นำมาสู่ความสามารถในการจดจำที่ลดลง อาการตาพร่ามัว การง่วงซึม และอื่น ๆ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้จะส่งผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงจากการหกล้ม ซึ่งไม่สามารถใช้คะแนนรวม ACB เพียงอย่างเดียวในการทำนายการหกล้มได้

ด้านข้อจำกัดของการศึกษานี้พบว่าการวัดตัวแปรต้นบางตัว เช่น อายุ ค่าความดันโลหิตตัวบน (SBP) ค่าความดันโลหิตตัวล่าง (DBP) และน้ำหนักตัวของผู้ป่วย โดยวัดข้อมูลในวันแรกของการเข้าสู่การศึกษาเท่านั้น (การวัดแบบเพียงจุดหนึ่งของเวลา) ซึ่งหากมีการวัดตัวแปรต้นในลักษณะที่สามารถเปลี่ยนค่าได้ไปตามเวลา (time varying covariates) จะสะท้อนข้อมูลได้ชัดเจนยิ่งขึ้น นอกจากนี้การเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ทำให้ข้อมูลบางด้านไม่ครบถ้วน ซึ่งข้อมูลบางปัจจัยอาจจะส่งผลต่อการหกล้ม อาทิ การทดสอบความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ประวัติการรับยาในร้านขายยาหรือสถานพยาบาลอื่นที่ผู้ป่วยอาจจะใช้ยาอยู่แต่ไม่ได้แจ้งแพทย์ให้ทราบตอนที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล การมีผู้ดูแล สภาพแวดล้อมของที่อยู่อาศัยที่เสี่ยงต่อการหกล้มง่าย เป็นต้น อย่างไรก็ตามข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้นไม่มีการเก็บบันทึกเป็นประจำในทางปฏิบัติ และขาดการรวบรวมข้อมูลระหว่างร้านยาหรือสถานพยาบาลอื่น ๆ ที่เป็นระบบที่ควรได้รับการ

พัฒนาในระดับประเทศ เพื่อให้การศึกษาเชิงสังเกตการณ์มีข้อมูลที่ดีขึ้น รวมทั้งในการศึกษานี้ดำเนินการวิเคราะห์จากการแบ่งกลุ่มตัวอย่างโดยใช้คะแนนรวม ACB เพียงอย่างเดียว ซึ่งไม่ได้ดำเนินการวิเคราะห์ถึงขนาดและปริมาณของยาต้านโคลิเนอร์จิก ทั้งนี้ข้อมูลในด้านขนาดและปริมาณของยาที่ผู้ป่วยใช้ในการศึกษาก่อนหน้านี้ได้รายงานว่ามีผลต่อการนำมาสู่การหกล้มได้เช่นกัน ดังนั้นการศึกษาต่อยอดในอนาคตควรต้องวัดตัวแปรต้นในลักษณะ time varying covariates รวบรวมข้อมูลในด้านขนาดและปริมาณยา

การศึกษาในครั้งต่อไปควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อให้ได้ซึ่งข้อมูลที่มีความครบถ้วนและครอบคลุมถึงปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดการหกล้ม เพิ่มระยะเวลาติดตามการใช้ยาและผลลัพธ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านอื่น ๆ ของยาต้านโคลิเนอร์จิก รวมทั้งนำข้อมูลด้านขนาดและปริมาณยามาใช้พิจารณา เพื่อให้สามารถพัฒนาระบบการติดตามการใช้ยาอย่างสมเหตุผล เช่น เกณฑ์และนำมาสู่การพัฒนาช่วยในการตัดสินใจการสั่งจ่ายยา (Clinical decision support system: CDSS) จากคะแนนรวม ACB เพื่อสนับสนุนการใช้ยาอย่างสมเหตุผลทั้งในระดับสถานพยาบาลและระดับชาติต่อไป

สรุปผลการศึกษา

การใช้ยาด้านโคลิเนอร์จิกอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป เมื่อติดตามการหกล้มต่อเนื่อง 5 ปี มีความสัมพันธ์กับการหกล้ม หากจำเป็นต้องมีการใช้ยาด้านโคลิเนอร์จิกอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยต้องได้รับการประเมินการใช้ยา ปัจจัยเสี่ยง และให้ความรู้เพื่อเฝ้าระวังการหกล้มทั้งตัวผู้ป่วยและญาติผู้ดูแล เพื่อลดความเสี่ยงและอันตรายจากการใช้ยาในผู้ป่วยให้มากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Population Division of United Nation [internet]. World population; 2019. [cited 2020 Jul 19]. Available from: <http://www.un.org/esa/population>
2. Ministry of Information and Communication Technology. The 2014 Survey of the older persons in Thailand 2014. Bangkok: Text and Journal Publication; 2014. (in Thai)
3. Office of the national Economic and Social development board. Population projections for Thailand 2010 - 2014. Bangkok: Thailand Standard Industrial Classification (TSIC); 2013. (in Thai)
4. Office of Promotion and Protection of Children Youth and the Elderly. Strategic Plan of the Office Promotion and Protection of Elderly; 2019. [cited 2020 Jul 19]. Available from: http://www.oppo.opp.go.th/info/strategy_2562. (in Thai)
5. Ruangritchankul S, Krairit O, Putthipokin K, Chansirikarnjana S, Assavapokee T, Sraium S. Polypharmacy among older adults in outpatient clinic, Internal Medicine Department, Ramathibodi Hospital. Thai J Toxicol. 2018;30;33(1):35-50.
6. Elliott RA. Problems with medication use in the elderly: an Australian perspective. J Pharm Prac res. 2006;36(1):58-66.
7. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. American J Hosp Pharm. 1990;1;47(3):533-43.
8. Beuscart JB, Dupont C, Defebvre MM, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: a population based study in a French region. Archives of gerontology and geriatrics. 2014;1;59(3):630-5.
9. Sura SD, Carnahan RM, Chen H, Aparasu RR. Prevalence and determinants of anticholinergic medication use in elderly dementia patients. Drugs & aging. 2013;1;30(10):837-44.
10. Bell J, Mezrani C, Blacker N, LeBlanc T, Frank O, Alderman CP, Rossi S, Rowett D, Shute R. Anticholinergic and sedative medicines: prescribing considerations for people with dementia. Aust Fam Physician. 2012;41(1/2):45-9.
11. Dauphinet V, Faure R, Omrani S, Goutelle S, Bourguignon L, Krolak- Salmon P, Mouchoux C. Exposure to anticholinergic and sedative drugs, risk of falls, and mortality: an elderly inpatient, multicenter cohort. J clin psychopharmacol. 2014;1;34(5):565-70.
12. Cross AJ, George J, Woodward MC, Ames D, Brodaty H, Wolfe R, Connors MH, Elliott RA. Potentially inappropriate medication, anticholinergic burden, and mortality in people attending memory clinics. J Alzheimers Dis. 2017;1;60(2):349-58.

13. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/ START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age ageing*. 2015;1;44(2):213-8.
14. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(10): 1916-22.
15. StataCorp LP. Stata power exponential — Power analysis for a two-sample exponential test. Texas: A Stata Press Publication StataCorp LP. Retrieved May. 2021;05:2021.
16. Tan MP, Tan GJ, Mat S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT, Myint PK. Use of medications with anticholinergic properties and the long-term risk of hospitalization for falls and fractures in the EPIC- Norfolk Longitudinal Cohort Study. *Drugs aging*. 2020 Feb;37(2):105-14.
17. Lozano- Ortega G, Johnston KM, Cheung A, Wagg A, Campbell NL, Dmochowski RR, Ng DB. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;1;87:103885.
18. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311–20.
19. Peters N. Antimuscarinic side- effects of anticholinergic medications in the elderly. *Arch Intern Med*. 1989;149:2414-20.
20. Squires P, Pahor M, Manini TM, Vouri S, Brown JD. Impact of anticholinergic medication burden on mobility and falls in the Lifestyle Interventions for Elders (LIFE) Study. *J Clin Med*. 2020;9(9):2989.
21. Valladales-Restrepo LF, Duran-Lengua M, Castro-Osorio EE, Machado- Alba JE. Consistency between anticholinergic burden scales in the elderly with fractures. *Plos one*. 2020 ;24;15(2):e0228532.
22. Delafuente J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult Pharm*. 2008;1;23(4):324-34.
23. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;10;168(5):508-13.
24. Division of Non communicable Diseases. Forecasting reports of falls among the elderly (age 60 years and older) in Thailand 2017 – 2021. Nonthaburi: Department of disease control Ministry of Public Health; 2017. (in Thai)
25. Zia A, Kamaruzzaman S, Myint PK, Tan MP. Anticholinergic burden is associated with recurrent and injurious falls in older individuals. *Maturitas*. 2016;1;84:32-7.