



ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเหตุ Extrapyramidal symptoms ที่รุนแรงจากการใช้ยา ต้านอาการทางจิตที่สามารถป้องกันได้ โดยใช้ Benztropine เป็น Trigger Tool

จงกลณี จงพรชัย^{1,*}, สิทธิพันธ์ ตัณจจักรวรานนท์²

¹ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสระบุรี สระบุรี

² กลุ่มงานจิตเวชและยาเสพติด โรงพยาบาลสระบุรี สระบุรี

* ติดต่อผู้พิมพ์: jongkonnee.cho@gmail.com

บทคัดย่อ

การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug events: ADEs) ที่สามารถป้องกันได้ (preventable ADEs) เป็นสิ่งสำคัญที่ต้องค้นหาเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด preventable ADEs ในผู้ป่วยที่ได้รับยา benzotropine เป็นตัวบ่งชี้ (trigger tool) สำหรับการเฝ้าระวังภาวะ extrapyramidal symptoms ที่รุนแรงจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอาการทางจิต การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรงพยาบาลสระบุรี ประชากรคือผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา benzotropine ที่โรงพยาบาลสระบุรี ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2567 กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยที่ได้รับยา benzotropine ในช่วงเวลาที่กำหนด โดยมีเกณฑ์คัดเข้าคือได้รับยาต้านอาการทางจิตและเป็น ADEs มีเกณฑ์คัดออกคือข้อมูลไม่ครบถ้วน ผิดปกติและไม่สมเหตุผล ข้อมูลที่เก็บรวบรวมได้แก่ ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย และข้อมูลทางคลินิก วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและทดสอบความสัมพันธ์ด้วย chi-square test หรือ fisher's exact test จากนั้นใช้ univariate binary logistic regression เพื่อประเมินปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะ EPS ที่ป้องกันได้หรือไม่ จากการวิเคราะห์แบบ univariate binary logistic regression ในผู้ป่วย 62 ราย มี preventable ADEs 38 ราย พบว่าปัจจัยส่วนใหญ่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิด preventable ADEs ยกเว้นระยะเวลาการใช้ยาต้านอาการทางจิต มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิด preventable ADEs (p -value = 0.017) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอาการทางจิต นานเกิน 4 เดือน มีโอกาสเกิด preventable ADEs มากกว่าผู้ที่ได้รับยา ไม่เกิน 4 เดือน ประมาณ 5.83 เท่า (OR = 5.833) จึงควรมีการติดตามอาการและประเมินความเสี่ยง รวมถึงพัฒนาระบบเฝ้าระวังด้านความปลอดภัยของการใช้ยาเพื่อป้องกันภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยกลุ่มนี้

คำสำคัญ: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้, ยาต้านอาการทางจิต, Extrapyramidal symptoms

รับต้นฉบับ: 13 สิงหาคม 2568; แก้ไข: 11 พฤศจิกายน 2568; ตอรับตีพิมพ์: 12 พฤศจิกายน 2568

FACTORS ASSOCIATED WITH PREVENTABLE SEVERE EXTRAPYRAMIDAL SYMPTOMS FROM ANTIPSYCHOTIC USE IDENTIFIED USING BENZTROPINE AS A TRIGGER TOOL

Jongkonnee Chongpornchai^{1,*}, Sitthinant Tanchakvaranont²

¹ Department of pharmacy, Saraburi hospital, Saraburi

² Department of Psychiatry and Drugs, Saraburi hospital, Saraburi

* Corresponding author: jongkonnee.cho@gmail.com

ABSTRACT

Preventable adverse drug events (ADEs) are critical targets for detection to ensure patient safety. This study aimed to evaluate factors associated with the occurrence of preventable ADEs among patients receiving benztropine, used as a trigger tool for monitoring severe extrapyramidal symptoms in patients treated with antipsychotics. A retrospective study was conducted by reviewing patient medical records at Saraburi Hospital. The population comprised all patients who received benztropine at Saraburi Hospital between October 1, 2021, and September 30, 2024. The sample included those who met the inclusion criteria of receiving antipsychotics and assessing ADEs, excluding cases with incomplete, abnormal, or implausible data. Collected data included patient demographic characteristics and clinical data. Data were analyzed using descriptive statistics, and the associations between variables were examined using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Subsequently, univariate binary logistic regression was performed to assess the factors affected with the occurrence of preventable and non-preventable ADEs. The univariate analysis of 62 patients, of whom 38 experienced preventable ADEs, most factors were not significantly associated with the occurrence of preventable ADEs. However, the duration of antipsychotic use showed a statistically significant association with the occurrence of preventable ADEs (p -value = 0.017). Patients who had received antipsychotic treatment for more than 4 months were approximately 5.83 times more likely to experience preventable ADEs compared with those who had received treatment for 4 months or less (OR = 5.833). The findings indicated that prolonged use of antipsychotics for more than 4 months was associated with preventable ADEs. Therefore, regular monitoring and risk assessment should be implemented, along with the development of pharmacovigilance systems, to prevent such events in this patient group.

Keywords: preventable adverse drug events, antipsychotics, extrapyramidal symptoms

Received: 13 August 2025; Revised: 11 November 2025; Accepted: 12 November 2025

บทนำ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug events; ADEs) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา และได้รับการประเมินแล้วว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยา โดยแบ่งได้ 2 ประเภท คือ ADEs จาก medication error (ME) และ ADEs ที่เกิดทั้ง ๆ ที่ใช้ยาอย่างเหมาะสม หาก ADEs เกิดขึ้นจากความคลาดเคลื่อนทางยา จะเรียกว่า เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้ (preventable ADEs) หรือลดความรุนแรงได้ ซึ่งหมายรวมถึง preventable adverse drug reactions (ADRs) และ รายงานอุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยาความรุนแรงระดับ E ขึ้นไป โดย preventable ADRs คือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ จากปฏิกิริยาการตอบสนองต่อยาที่เป็นอันตราย สามารถเกิดขึ้นได้เมื่อใช้ยาในขนาดปกติ แต่ไม่รวมถึงการใช้ยาขนาดสูงโดยตั้งใจหรือไม่ตั้งใจ หรือจากการใช้ยาในทางที่ผิด ซึ่งการทราบความถี่และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จะเป็นพื้นฐานในการสร้างมาตรการเชิงระบบเพื่อให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยามากยิ่งขึ้น¹⁻³ การใช้เครื่องมือส่งสัญญาณ (trigger tool) เพื่อค้นหาความถี่และลักษณะของปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา มีประสิทธิภาพมากที่สุด สามารถประยุกต์ใช้ได้ทุกคลินิก และค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้มากกว่าการรายงานแบบสมัครใจจากผู้พบเหตุการณ์^{4,5} ตัวอย่างของเครื่องมือส่งสัญญาณ เช่น vitamin K หรือ ระดับ INR เพื่อหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin⁶ การใช้เครื่องมือส่งสัญญาณ sodium polystyrene และ calcium polystyrene sulfonate ในการค้นหา hyperkalemia ที่เกิดจาก potassium supplement⁷ มีงานวิจัยได้ค้นพบว่าชนิดของตัวส่งสัญญาณแต่ละตัวอาจทำให้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้แตกต่างกัน ทั้งนี้การใช้ตัวส่งสัญญาณขึ้นกับบริบทของแต่ละโรงพยาบาล⁸

benztropine เป็นยาที่จัดอยู่ในกลุ่ม anticholinergic ซึ่งใช้ในการรักษาอาการที่เกี่ยวข้องกับโรคพาร์กินสัน และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้านอาการทางจิต เช่น อาการเกร็งกล้ามเนื้อและอาการสั่น ยานี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของสารสื่อประสาทที่ชื่อว่า acetylcholine ซึ่งส่งผลต่อการควบคุมการเคลื่อนไหวและการทำงานของกล้ามเนื้อ ช่วยปรับสมดุลของ dopamine และ acetylcholine เนื่องจากยาด้านอาการทางจิตจะไปยับยั้ง dopamine receptor การทำงานของ acetylcholine จึงเด่นขึ้นไม่สมดุลกับ dopamine ทำให้เกิด extrapyramidal symptoms (EPS) ยาในกลุ่ม anticholinergic ส่งผลให้สมดุลระหว่าง dopamine และ acetylcholine กลับมาใกล้เคียงกับปกติ ทำให้อาการ EPS ลดลง การออกฤทธิ์ของ benztropine จะช่วยลดการกระตุ้นกล้ามเนื้อที่มากเกินไป ทำให้ช่วยลดอาการเกร็ง การสั่น และการเคลื่อนไหวผิดปกติที่พบในผู้ป่วยพาร์กินสันหรือผู้ที่ได้รับยาด้านอาการทางจิต ซึ่งเป็นยาชนิดตัวเดียวในกลุ่ม anticholinergic ที่มีใช้ในหลายโรงพยาบาล โดยการฉีดยาจะทำให้ยาออกฤทธิ์เร็วขึ้นเมื่อเทียบกับการรับประทาน ซึ่งเป็นประโยชน์ในสถานการณ์ที่ต้องการการบรรเทาอาการอย่างรวดเร็วและรุนแรง หากอาการไม่รุนแรง สามารถรักษาโดยการให้ยาในกลุ่ม anticholinergic ชนิดรับประทาน เช่น trihexyphenidyl หรือ diphenhydramine ยาชนิด benztropine จะใช้ในขนาด 1-2 mg จะเริ่มออกฤทธิ์ในเวลาอันสั้น ประมาณ 15-30 นาที สามารถให้ซ้ำได้หลังจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดและคงอยู่นาน 6-12 ชั่วโมง ขึ้นอยู่กับขนาดยาและการตอบสนองของผู้ป่วย ดังนั้นการได้รับยาชนิด benztropine จึงจัดเป็น trigger tool ส่งสัญญาณเตือนถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง โดยเฉพาะการเกิดภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็งเฉียบพลันจากการได้รับยาด้านอาการทางจิต⁹ ซึ่งตรงกันข้ามกับยา anticholinergic อื่น ในรูปแบบรับประทานที่พบการใช้อย่างแพร่หลายทั้งในรูปแบบการให้เป็นประจำเพื่อป้องกันและการรักษา EPS ที่ไม่รุนแรง

ต่อเนื่องในเชิงปฏิบัติ ทำให้ไม่สามารถแยกได้ชัดเจนระหว่างการสั่งยาเพื่อป้องกันหรือการสั่งยาเพื่อรักษาอาการ EPS ที่เกิดขึ้นจริง จึงอาจก่อให้เกิดการตีความผิดพลาดหากนำมาใช้เป็น trigger tool ยาต้านอาการทางจิตแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ ยาต้านอาการทางจิตกลุ่มเก่า (typical antipsychotics) ซึ่งออกฤทธิ์หลักโดยยับยั้งตัวรับ dopamine receptor type2 (D2) ที่สมองส่วน limbic system จึงสามารถรักษาอาการด้านบวกในผู้ป่วยโรคจิตเภทได้ อย่างไรก็ตามฤทธิ์ในการยับยั้งตัวรับ D2 ที่สมองบริเวณอื่นมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ โดยเฉพาะการยับยั้งตัวรับ D2 ที่สมองบริเวณ nigrostriatal tract ทำให้เกิด EPS ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็งเฉียบพลัน (acute dystonia) อาการนั่งไม่ติดที่ (akathisia) ภาวะคล้ายอาการของโรคพาร์กินสัน (pseudoparkinsonism) และกลุ่มอาการยักเยื้อง (tardive dyskinesia)^{9,10} ซึ่งหากผู้ป่วยเกิดภาวะ EPS จะเกิดทั้งผลกระทบต่อร่างกาย ผลกระทบต่อจิตใจและคุณภาพชีวิต รวมถึงผลกระทบต่อการรักษาโรค เช่น การหยุดใช้ยาด้วยตัวของผู้ป่วยเอง หรือการลดยาเปลี่ยนยาจากแพทย์ทำให้ส่งผลต่อการควบคุมอาการของโรคจิต ยาต้านอาการทางจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotic) ยับยั้งตัวรับ D2 ที่สมองส่วน limbic system เช่นเดียวกับยากลุ่มเก่า แต่มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2A} ส่งผลเพิ่มระดับ dopamine ที่สมองส่วน nigrostriatal และ mesocortical tract ทำให้ยากลุ่มใหม่มีข้อดีเหนือกว่ายากลุ่มเก่า คือ ลดความเสี่ยงในการเกิด EPS และช่วยบรรเทาอาการด้านลบและอาการด้านพุทธิปัญญาได้

ในปัจจุบันมีการค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดภาวะ EPS จากยาต้านอาการทางจิต ซึ่งจัดเป็น ADEs ได้แก่ เพศชาย, อายุน้อยกว่า 40 ปี, ได้รับยาต้านอาการทางจิตในขนาดสูง หรือได้รับยาต้านอาการทางจิตชนิดที่มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D2 แรง (high potency), การปรับขนาดยารักษาโรคจิตเพิ่มขึ้นภายใน 7 วัน, ได้รับยาต้านประทุพพิษ ซึ่งมี defined daily dose (DDD) เทียบเท่า risperidone

มากกว่า 5 mg, ไม่ได้รับยาต้านประทุพพิษกลุ่ม anticholinergic มาก่อน, ระยะเวลาการใช้ต้านอาการทางจิตที่ยาวนาน, และการใช้ยาต้านอาการทางจิตมากกว่า 1 ชนิด^{9,11,12} แต่ยังไม่มีการค้นหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับ preventable ADEs การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด preventable ADEs โดยใช้ยา benztropine เป็น trigger tool สำหรับระบุเหตุการณ์ดังกล่าว เนื่องจากการใช้ benztropine ในการรักษามักสะท้อนถึงการเกิด EPS ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและเกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านอาการทางจิต โดย Institute for Healthcare Improvement (IHI) เป็นหน่วยงานที่เสนอคำว่า trigger tool เพื่อใช้ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์¹³ โดยความเหมาะสมของ trigger tool ขึ้นกับบริบทของโรงพยาบาล การศึกษานี้ตั้งอยู่บนแนวคิดของการเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งมุ่งเน้นการระบุและป้องกันเหตุการณ์ที่สามารถป้องกันได้ โดยใช้ trigger tool ที่ถูกใช้เพิ่มประสิทธิภาพในการค้นหากรณีที่อาจถูกมองข้ามจากการรายงานโดยสมัครใจ ซึ่งผลตรวจสอบข้อมูลการรายงาน EPS โดยสมัครใจ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2567 ของโรงพยาบาลสระบุรี พบเพียงร้อยละ 26 ของเหตุการณ์ทั้งหมด แนวคิดนี้สอดคล้องกับหลักการของการประเมินเหตุและผลของยาต้านอาการทางจิต และ EPS ที่เป็นผลข้างเคียงในกรณีที่รุนแรง ที่เกิดจากการยับยั้ง ตัวรับ D2 ซึ่งสามารถบรรเทาได้ด้วยการใช้ยา benztropine การใช้ยา benztropine จึงเป็น trigger tool ซึ่งสะท้อนกลไกเชิงทฤษฎีทั้งด้านเภสัชวิทยาและระบบเฝ้าระวังยา ช่วยให้สามารถระบุเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจป้องกันได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

นิยามศัพท์

ADEs หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา และได้รับการประเมินแล้วว่ามีความสัมพันธ์กับยา เนื่องจากงานวิจัยนี้ค้นหา ADEs โดย

ใช้ trigger tool benztropine ซึ่งใช้รักษาภาวะ EPS ดังนั้น ADEs ในที่นี้จึงหมายถึงภาวะ EPS จากยาต้านอาการทางจิต โดยจะมีการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยใช้ naranjo's algorithm¹ และจะถือว่าเหตุการณ์นั้นเป็น ADEs หากมีความน่าจะเป็นตั้งแต่ระดับน่าจะใช่ (probable) ขึ้นไป

Preventable ADEs หมายถึง อันตรายจากการใช้ยาที่เป็นผลมาจากความคลาดเคลื่อนทางยา งานวิจัยนี้ได้ประยุกต์เกณฑ์การประเมิน preventable ADE ตามแนวทางของ National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP)¹⁴ งานวิจัยนี้ได้มีการสำรวจแล้วว่าการสั่งยาและการจ่ายยามีความถูกต้องเหมาะสม ไม่มีอันตรกิริยาจากยาเกิดขึ้นกับผู้ป่วย จึงใช้ประวัติการใช้ยาไม่สม่ำเสมอ หรือการที่ผู้ป่วยมีประวัติเคยได้รับ benztropine มาก่อน เป็นตัวบ่งชี้แทน (proxy indicators) ในการจำแนกว่าเกิด preventable ADEs ส่วน non-preventable ADEs หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดขึ้นแม้มีการสั่งใช้ยาอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการและไม่สามารถป้องกันได้ การจำแนกเหตุการณ์เป็น preventable หรือ non-preventable ADEs ดำเนินการโดยผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่าน โดยใช้เกณฑ์ NCC MERP หากมีความเห็นไม่ตรงกัน จะมีการอภิปรายร่วมจนได้ข้อสรุป

Defined daily dose (DDD) หมายถึง ขนาดยารักษาเฉลี่ยต่อวัน โดยในการศึกษานี้ได้คำนวณปริมาณรวมของยาต้านอาการทางจิตทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน และแปลงเป็นค่าเทียบเท่ากับขนาดยาของ risperidone

มีประวัติเคยได้ benztropine มาก่อน เป็นตัวบ่งชี้ว่าผู้ป่วยเคยเกิดอาการ EPS จากยาต้านอาการทางจิตมาก่อน ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความประหลาดใจ และไวต่อการเกิดอาการดังกล่าวซ้ำเมื่อได้รับยากลุ่มเดิมอีกครั้ง

ความแรงของยาต้านอาการทางจิต แบ่งตามความสามารถของยาในการยับยั้งตัวรับ D2 ซึ่งแบ่งเป็นระดับสูง ปานกลาง และต่ำ ตามแนวทางสากล¹²

ประวัติความไม่สม่ำเสมอในการใช้ยา มีความหมายครอบคลุมถึงการไม่ปฏิบัติตามแผนการรักษา¹⁵ ได้แก่ การทานยาเกิน การใช้ยาไม่สม่ำเสมอจนต้องปรับยาเพิ่มเอง หรือการกลับไปใช้ยาอีกครั้งหลังจากหยุดยา เนื่องจากขณะหยุดยาดัวยับ D2 จะถูก upregulate (เพิ่มความไวต่อ dopamine blockade) เมื่อกลับมาใช้ยาอีกครั้ง โดยเฉพาะถ้าให้ในขนาดเท่าเดิมหรือสูงจะเกิด EPS ได้ง่ายกว่าเดิมเพราะ receptor ที่ไวขึ้นถูก ยับยั้งทันที

ได้รับยากลุ่ม anticholinergic ร่วม หมายความว่ามีการใช้ยากลุ่ม anticholinergic ร่วมกับยาต้านอาการทางจิตร่วมกัน ก่อนเกิดอาการ EPS

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยทบทวนจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ในระยะเวลา 3 ปีงบประมาณ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2567 จากโรงพยาบาลสระบุรี การศึกษานี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสระบุรี เลขที่หนังสือรับรอง EC055/2567

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา benztropine ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2567 ที่โรงพยาบาลสระบุรี

เกณฑ์คัดเข้า

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยาต้านอาการทางจิตในช่วงระยะเวลาศึกษา
2. ผู้ป่วยได้รับการประเมินว่าเกิด ADEs

เกณฑ์คัดออก

1. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน จนไม่สามารถประเมินผลได้
2. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลผิดปกติหรือไม่สมเหตุสมผล เช่น ค่าอายุที่อยู่นอกช่วงความเป็นไปได้ หรือข้อมูลที่บันทึกผิดพลาดซึ่งไม่สามารถยืนยันหรือแก้ไขได้

การเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลสระบุรี โดยใช้รหัสยาของ benztropine เพื่อระบุผู้ป่วยในช่วงเวลาที่ศึกษา เนื่องจาก benztropine เป็น trigger tool ในการระบุ EPS จากนั้นทำการทบทวนเวชระเบียนตามแบบเก็บข้อมูล case record form (CRF) ข้อมูลที่เก็บรวบรวมประกอบด้วย

1. ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ ปีงบประมาณที่รักษา เพศ และอายุ
2. ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ รายการยา ขนาดยา ข้อมูลการแพ้ยา ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาที่ถูกบันทึกไว้ และวันที่ผู้ป่วยเข้ารับบริการในช่วงเวลาต่าง ๆ

เพื่อควบคุมคุณภาพข้อมูล ผู้วิจัยได้ทำการตรวจสอบซ้ำกับระหว่างข้อมูลที่ถูกบันทึกในคอมพิวเตอร์ และข้อมูลจากเวชระเบียนต้นฉบับเพื่อยืนยันความถูกต้องและความสอดคล้องของข้อมูล นอกจากนั้นยังตรวจสอบความสอดคล้องของการประเมินระหว่างผู้วิจัยร่วมกัน ทั้งนี้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ benztropine ในช่วงเวลา 3 ปีมีจำนวนไม่มาก เนื่องจากการใช้ยา benztropine ในทางคลินิกจำกัดเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการ EPS รุนแรงเท่านั้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลแบ่งเป็น 2 ส่วนคือ ส่วนที่ 1 สถิติเชิงพรรณนาเพื่อใช้วิเคราะห์ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยและข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ เพศ อายุ ลักษณะการใช้ยาด้านอาการทางจิต พฤติกรรมการใช้ยาของผู้ป่วย และ preventable ADEs ส่วนที่ 2 เป็นการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร โดยใช้สถิติ chi-square test เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิด preventable ADEs ทั้งนี้ได้ตรวจสอบข้อกำหนดของการใช้สถิติ chi-square test โดยพิจารณาค่าความถี่ที่คาดหวัง (expected frequency) ในแต่ละช่องของตาราง หากพบว่ามีช่องที่มีค่าความถี่ที่คาดหวังน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของจำนวนเซลล์ทั้งหมด จะใช้สถิติ fisher's exact test แทน นอกจากนี้ได้รายงานอิทธิพลของความสัมพันธ์

ด้วยค่า odd ratio (OR) จากวิเคราะห์แบบ univariate โดย binary logistic regression การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดดำเนินการด้วยโปรแกรม stata version 18¹⁶ โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา benztropine ได้รับยาด้านอาการทางจิต และถูกประเมินว่าเป็น ADEs มีจำนวนทั้งสิ้น 62 ราย มีจำนวนมากที่สุดในปีงบประมาณ 2565 ร้อยละ 38.70 ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (64.52%) และมีอายุต่ำกว่า 40 ปี ร้อยละ 38.71 กลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 43.28 ± 15.85 ปี มากกว่าครึ่งหนึ่ง (59.68%) ได้รับยาด้านอาการทางจิตที่มีความแรงระดับสูง และร้อยละ 33.87 DDD มากกว่า 5 mg ของ risperidone ร้อยละ 70.97 ใช้ยาด้านอาการทางจิตมากกว่าหนึ่งชนิด และร้อยละ 17.74 ใช้ยาด้านอาการทางจิตน้อยกว่า 4 เดือน ผู้ป่วยร้อยละ 9.68 มีการปรับเปลี่ยนยาในช่วง 7 วันก่อนได้รับ benztropine และร้อยละ 62.90 มีการปรับเปลี่ยนยาภายใน 3 เดือนก่อนได้รับ benztropine ส่วนใหญ่ (82.26%) ได้รับยากลุ่ม anticholinergic รวม ร้อยละ 19.35 เคยได้รับ benztropine มาก่อน และร้อยละ 43.55 ของผู้ป่วยมีประวัติการใช้ยาไม่สม่ำเสมอ และร้อยละ 61.29 มี preventable ADEs ดังแสดงในตารางที่ 1

ปัจจัยส่วนใหญ่ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้ ยกเว้นเพียง ระยะเวลาการใช้ยาด้านอาการทางจิต ซึ่งผู้ป่วยที่ใช้ยามากกว่า 4 เดือนมีสัดส่วนการเกิด preventable ADEs สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (92.11% เทียบกับ 66.67%, $p = 0.017$) สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ ปีงบประมาณ เพศ อายุ ความแรงของยาด้านอาการทางจิต DDD จำนวนยาด้านอาการทางจิต ระยะเวลาการใช้ยาด้านอาการทางจิต ระยะเวลาการปรับเปลี่ยนยาก่อนเริ่ม benztropine และการได้รับยากลุ่ม anticholinergic รวม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัดส่วนของการเกิด preventable ADEs ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (N=62)

ลักษณะผู้ป่วย	จำนวน (ราย)	ร้อยละ (%)
1. ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย		
ปีงบประมาณ		
■ ปีงบประมาณ 2564	19	30.65
■ ปีงบประมาณ 2565	24	38.70
■ ปีงบประมาณ 2566	19	30.65
เพศ		
■ ชาย	40	64.52
■ หญิง	22	35.48
อายุ		
■ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี	24	38.71
■ มากกว่า 40 ปี	38	61.29
2. ลักษณะการใช้ยาต้านอาการทางจิต		
ความแรงของยาต้านอาการทางจิต		
■ ระดับสูง	37	59.68
■ ระดับปานกลาง-ต่ำ	25	40.32
จำนวนยาต้านอาการทางจิต		
■ มากกว่า 1 ชนิด	44	70.97
■ 1 ชนิด	18	29.03
ได้รับยากลุ่ม anticholinergic ร่วม		
■ ใช่	51	82.26
■ ไม่ใช่	11	17.74
ปรับเปลี่ยนยาต้านอาการทางจิตในช่วง 7 วัน ก่อนได้ benztropine		
■ ใช่	6	9.68
■ ไม่ใช่	56	90.32
ปรับเปลี่ยนยาต้านอาการทางจิตในช่วง 3 เดือน ก่อนได้ benztropine		
■ ใช่	39	62.90
■ ไม่ใช่	23	37.10
มีประวัติการใช้ benztropine		
■ ใช่	12	19.35
■ ไม่ใช่	50	80.65

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (N=62) (ต่อ)

ลักษณะผู้ป่วย	จำนวน (ราย)	ร้อยละ (%)
ระยะเวลาการใช้ยาต้านอาการทางจิต		
■ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 เดือน	11	17.74
■ มากกว่า 4 เดือน	51	82.26
DDD		
■ มากกว่า 5 mg ของ risperidone	21	33.87
■ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 mg ของ risperidone	41	66.13
3. พฤติกรรมการใช้ยา		
ประวัติความไม่สม่ำเสมอในการใช้ยา		
■ ใช่	27	43.55
■ ไม่ใช่	35	56.45
4. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบจาก trigger tool benztropine preventable ADEs		
■ ใช่	38	61.29
■ ไม่ใช่	24	38.71

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางประชากรและทางคลินิกกับการเกิด preventable ADEs

ปัจจัย	preventable ADEs		p-value
	ใช่	ไม่ใช่	
	38 ราย (ร้อยละ)	24 ราย (ร้อยละ)	
ปีงบประมาณ			
■ ปีงบประมาณ 2564	14 (36.84)	5 (20.83)	0.383
■ ปีงบประมาณ 2565	14 (36.84)	10 (41.67)	
■ ปีงบประมาณ 2566	10 (26.32)	9 (37.5)	
เพศ			
■ หญิง	11 (28.95)	11 (45.83)	0.176
■ ชาย	27 (71.05)	13 (54.17)	
อายุ			
■ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี	13 (34.21)	11 (45.83)	0.360
■ มากกว่า 40 ปี	25 (65.79)	13 (54.17)	

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางประชากรและทางคลินิกกับการเกิด preventable ADEs (ต่อ)

ปัจจัย	preventable ADEs		p-value
	ใช่	ไม่ใช่	
	38 ราย (ร้อยละ)	24 ราย (ร้อยละ)	
ความแรงของยาต้านอาการทางจิต			
■ ระดับสูง	22 (57.89)	15 (62.50)	0.719
■ ระดับปานกลาง-ต่ำ	16 (42.11)	9 (37.50)	
DDD			
■ มากกว่า 5 mg ของ risperidone	13 (34.21)	8 (33.33)	0.943
■ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 mg ของ risperidone	25 (65.79)	16 (66.67)	
จำนวนยาต้านอาการทางจิต			
■ มากกว่า 1 ชนิด	26 (68.42)	18 (75.0)	0.578
■ 1 ชนิด	12 (31.58)	6 (25.0)	
ระยะเวลาการใช้ยาต้านอาการทางจิต			
■ น้อยกว่า 4 เดือน	3 (7.89)	8 (33.33)	0.017*
■ มากกว่า 4 เดือน	35 (92.11)	16 (66.67)	
ปรับเปลี่ยนยาต้านอาการทางจิตในช่วง 7 วัน			
ก่อนได้ benztropine			
■ ใช่	3 (7.89)	3 (12.50)	0.669*
■ ไม่ใช่	35 (92.11)	21 (87.50)	
ปรับเปลี่ยนยาต้านอาการทางจิตในช่วง 3 เดือน			
ก่อนได้ benztropine			
■ ใช่	25 (65.79)	14 (58.33)	0.554
■ ไม่ใช่	13 (34.21)	10 (41.67)	
ได้รับยากลุ่ม anticholinergic ร่วม			
■ ใช่	34 (89.47)	17 (70.83)	0.089*
■ ไม่ใช่	4 (10.53)	7 (29.17)	

* Fisher exact test

จากการวิเคราะห์แบบ univariate โดย binary logistic regression พบว่า ปัจจัยส่วนใหญ่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิด preventable ADEs ได้แก่ ปึงบประมาณ เพศ อายุ ความ

แรงของยาต้านอาการทางจิต DDD จำนวนยาต้านอาการทางจิต การปรับเปลี่ยนยาก่อนได้ benztropine (7 วัน หรือ 3 เดือน) และการได้รับยากลุ่ม anticholinergic ร่วม (p -value > 0.05) อย่างไรก็ตาม พบว่า ระยะเวลาการใช้

ยาต้านอาการทางจิต มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิด preventable ADEs (p -value = 0.017) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอาการทางจิต นานเกิน 4 เดือน มีโอกาสเกิด preventable ADEs มากกว่าผู้ที่ได้รับยาน้อยกว่า 4 เดือน 5.83 เท่า (OR = 5.833) ซึ่งบ่งชี้ว่าระยะเวลาการใช้ยามีบทบาทสำคัญต่อความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ ดังแสดงในตารางที่ 3

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ในการหาปัจจัยที่มีอิทธิพลสัมพันธ์กับการเกิด preventable ADEs โดยใช้ trigger tool เป็นยา benzotropine ซึ่งการทราบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้ จะเป็นพื้นฐานในการสร้างมาตรการเชิงระบบเพื่อให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยามากยิ่งขึ้น¹⁻³ การใช้ trigger tool เพื่อค้นหาปัญหาที่เกี่ยวกับยา มีประสิทธิภาพ สามารถประยุกต์ใช้ได้ทุกคลินิก และค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้มากกว่าการรายงานแบบสมัครใจจากผู้พบเหตุการณ์^{4,5} โดย IHI เสนอคำว่า trigger tool เพื่อใช้ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และระดับความรุนแรง¹³ นอกจากนั้นในบริบทของโรงพยาบาล การใช้ยา benzotropine เป็น trigger tool เป็นการแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยาต้านอาการทางจิต หากผู้ป่วยเกิด EPS จะเกิดผลกระทบ

ต่อทั้งร่างกาย จิตใจและคุณภาพชีวิต รวมถึงผลกระทบต่อการรักษาโรค ในปัจจุบันมีการค้นหาปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะ EPS จากยาต้านอาการทางจิต ที่เป็น ADEs ได้แก่ เพศ, อายุ, ความแรงของยาต้านอาการทางจิต, DDD, จำนวนยาต้านอาการทางจิต, การปรับเปลี่ยนยาในช่วง 7 วันและ 3 เดือน ก่อนได้รับ benzotropine และประวัติการได้รับยาในกลุ่ม anticholinergic มาก่อน^{9,11,12} แต่ยังไม่มีการค้นหาปัจจัยที่มีอิทธิพลสัมพันธ์สัมพันธ์กับการเกิด preventable ADEs

การใช้ benzotropine เป็น trigger tool สำหรับการตรวจจับภาวะ EPS ซึ่งเป็น ADEs จากการใช้ยาต้านอาการทางจิตในการศึกษานี้มีค่า positive predictive value (PPV) เท่ากับ 0.71 โดยคำนวณจากการใช้ trigger ตรวจเหตุการณ์ EPS ทั้งหมดได้ 87 เหตุการณ์ และเมื่อตรวจสอบเวชระเบียนเพิ่มเติมพบว่า มีเพียง 62 เหตุการณ์ (71%) ที่ EPS เกิดจากยาต้านอาการทางจิต เมื่อพิจารณาเฉพาะเหตุการณ์ที่จัดว่าเป็น preventable ADEs พบว่ามีจำนวน 38 เหตุการณ์จากทั้งหมด 62 เหตุการณ์ ทำให้ได้ค่า PPV สำหรับการตรวจจับ preventable ADEs เท่ากับ 0.61 ค่าดังกล่าวถือว่ามีประสิทธิภาพดี สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า trigger tool ที่มีค่า PPV มากกว่าร้อยละ 30-50 มีความสามารถในการตรวจจับ ADEs ได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹⁷ จึงแสดงให้เห็นว่า benzotropine เป็น trigger tool ที่มีประสิทธิภาพในการใช้ระบุเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาต้านอาการทางจิตได้

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยกับการเกิด preventable ADEs แบบ univariate โดย binary logistic regression

ปัจจัย	OR	p -value
ปีงบประมาณ		
■ ปีงบประมาณ 2564	Ref	Ref
■ ปีงบประมาณ 2565	0.500	0.298
■ ปีงบประมาณ 2566	0.397	0.183

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยกับการเกิด preventable ADEs แบบ univariate โดย binary logistic regression (ต่อ)

ปัจจัย	OR	p-value
เพศ		
▪ หญิง	Ref	Ref
▪ ชาย	2.070	0.179
อายุ		
▪ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี	Ref	Ref
▪ มากกว่า 40 ปี	1.627	0.362
ความแรงของยาต้านอาการทางจิต		
▪ ระดับสูง	Ref	Ref
▪ ระดับปานกลาง-ต่ำ	1.212	0.719
DDD		
▪ มากกว่า 5 mg ของ risperidone	Ref	Ref
▪ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 mg ของrisperidone	0.962	0.943
จำนวนยาต้านอาการทางจิต		
▪ มากกว่า 1 ชนิด	Ref	Ref
▪ 1 ชนิด	0.722	0.579
ระยะเวลาการใช้ยาต้านอาการทางจิต		
▪ น้อยกว่า 4 เดือน	Ref	Ref
▪ มากกว่า 4 เดือน	5.833	0.017
ปรับเปลี่ยนยาต้านอาการทางจิตในช่วง 7 วัน ก่อนได้ benztropine		
▪ ใช่	Ref	Ref
▪ ไม่ใช่	1.666	0.553
ปรับเปลี่ยนยาต้านอาการทางจิตในช่วง 3 เดือน ก่อนได้ benztropine		
▪ ใช่	Ref	Ref
▪ ไม่ใช่	0.728	0.554
ได้รับยากลุ่ม anticholinergic ร่วม		
▪ ใช่	Ref	Ref
▪ ไม่ใช่	0.286	0.071

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าปัจจัยส่วนใหญ่ที่สืบค้นมาจากการศึกษาก่อนหน้า^{9,11,12,20,21} ที่ทำให้เกิดภาวะ EPS จากยาต้านอาการทางจิตไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ preventable ADEs ยกเว้นระยะเวลาการใช้ยาด้านอาการทางจิต ซึ่งความหมายของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในการศึกษาก่อนหน้า^{9,11,12,20,21} ทั้งหมดมีความหมายในภาพรวมถึง ADEs เกิดขึ้น ซึ่งรวมทั้งเหตุการณ์ที่ป้องกันได้และป้องกันไม่ได้ การศึกษานี้มีความโดดเด่นและแตกต่าง เนื่องจากสนใจศึกษาเฉพาะเจาะจงไปที่ preventable ADEs ซึ่งมีความสำคัญต่อการพัฒนาระบบเฝ้าระวังด้านความปลอดภัยของการใช้ยา ปัจจัยด้านระยะเวลาการใช้ยาด้านอาการทางจิตที่แสดงความสัมพันธ์กับ preventable ADEs ในศึกษานี้ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า^{11,12} ที่รายงานผลการศึกษาว່ายังใช้ยาเป็นระยะเวลานานยังทำให้เกิด EPS ได้มากกว่าการใช้ยาเป็นระยะเวลาสั้น การศึกษาก่อนหน้ากำหนดนิยามของการใช้ยาเป็นระยะเวลานาน คือ 3 เดือนและ 6 เดือน การศึกษานี้เลือกใช้จุดตรงกลาง ทำให้ครอบคลุมความเสี่ยงที่เริ่มปรากฏตั้งแต่ 3 เดือน และยังไม่ยาวเกินไปจนสูญเสียจำนวนตัวอย่างมาก นอกจากนั้นยังสอดคล้องกับรอบการติดตามรักษาผู้ป่วยจิตเวชในโรงพยาบาลสระบุรี ซึ่งมักนัดติดตามทุก 3-4 เดือน ทำให้ 4 เดือนเป็นจุดที่มีข้อมูลเพียงพอทั้งด้านยาและการเกิดอาการ เหตุผลด้านระยะเวลาการใช้ยาจากการศึกษาก่อนหน้านั้นเกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา^{11,12} ได้แก่ การยับยั้ง D2 ในสมองส่วน nigrostriatal ต่อเนื่องทำให้สมดุลระหว่าง dopamine and acetylcholine เสียไป ร่วมกับการที่สมองปรับตัวเพิ่มความไวของตัวรับ (receptor supersensitivity) และการสะสมของยาที่มีครึ่งชีวิตยาวหรือมีสารออกฤทธิ์ตกค้าง ส่งผลให้ความเสี่ยงต่อการเกิดอาการ EPS สูงขึ้น คำแนะนำแนวทางป้องกันจากการศึกษาก่อนหน้า ได้แก่ ควรเน้นการใช้ขนาดยาต่ำที่สุดที่ยังคงควบคุมอาการได้ เลือกใช้ยาในกลุ่ม atypical antipsychotics ที่มีความเสี่ยงต่ำกว่า ประเมินความ

จำเป็นในการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง และติดตามภาวะ EPS อย่างสม่ำเสมอเพื่อตรวจพบและแก้ไขตั้งแต่ระยะเริ่มต้น

จากการพิจารณาเบื้องต้นผู้ป่วยทุกรายในการศึกษาได้รับการสั่งยาและการจ่ายยาที่ถูกต้อง และไม่มีอันตรกิริยาที่รุนแรงจากการใช้ยา เมื่อใช้เกณฑ์ NCC MERP ในการประเมิน preventable ADEs ซึ่งเกณฑ์ดังกล่าวได้รับการยืนยันความเหมาะสมและความน่าเชื่อถือจากหลายการศึกษา^{18,19} ด้วยวิธีการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง การศึกษานี้จึงได้นำประวัติการได้รับ benztropine ในอดีต และ การใช้ยาไม่สม่ำเสมอมาเป็นส่วนหนึ่งในการพิจารณา ประวัติการได้รับ benztropine ในอดีต เข้าช่วย preventable ADEs เนื่องจากเป็นข้อมูลที่ผู้สั่งยาทราบสามารถระวังและหลีกเลี่ยงได้ ส่วนการทานยาไม่สม่ำเสมอ เข้าช่วย preventable ADEs เนื่องจากเกิดจากความผิดพลาดในขั้นตอนการใช้ยา ไม่ตรงตามแผนการรักษา¹¹ จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าไม่ว่าจะเป็นปัจจัย ได้แก่ ปึงบประมาณ, เพศ, อายุ, ความแรงของยาด้านอาการทางจิต, DDD, จำนวนยาด้านอาการทางจิต, การปรับเปลี่ยนยาในช่วง 7 วันและ 3 เดือน ก่อนได้รับ benztropine และประวัติการได้รับยาในกลุ่ม anticholinergic มาก่อนซึ่งมาจากการศึกษาก่อนหน้า^{9,11,12,20,21} ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด preventable ADEs มีเพียง ระยะเวลาการใช้ยาด้านอาการทางจิตที่มีความสัมพันธ์ สาเหตุที่ปัจจัยด้านอื่นไม่สัมพันธ์กับ preventable ADEs เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้าอาจเนื่องมาจาก การศึกษาก่อนหน้าสนใจ ADEs เกิดขึ้น ซึ่งรวมทั้งเหตุการณ์ที่ป้องกันได้และป้องกันไม่ได้^{9,11,12,20,21} ส่วนการศึกษานี้มุ่งเน้น preventable ADEs นอกจากนั้นบางการศึกษาจำกัดเฉพาะ EPS บางชนิด เช่น acute dystonia⁹ ในขณะที่การศึกษานี้รวม EPS ทุกชนิดที่มีความรุนแรงจนถึงขีด benztropine ทำให้ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและความสนใจแตกต่างกัน อีกทั้งการศึกษานี้ใช้เฉพาะ benztropine เป็น trigger tool ในการระบุเหตุการณ์ ไม่ได้รวมยาในกลุ่ม anticholinergic อื่น^{11,12} ซึ่งในทางคลินิกอาจถูกใช้เพื่อรักษาหรือป้องกัน

ภาวะ EPS ร่วมกัน ทำให้ผลการวิเคราะห์อาจแตกต่างจากการศึกษาที่ใช้ trigger tool หลายชนิดร่วมกัน

ผลการศึกษาไม่เพียงแต่ชี้ให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการใช้ยาต้านอาการทางจิตกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้เท่านั้น แต่ยังสะท้อนแนวคิดเชิงระบบของการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยา ที่มุ่งเน้นการตรวจจับเหตุการณ์ที่ป้องกันได้ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าที่ส่วนใหญ่ประเมิน ADEs โดยรวมโดยไม่จำแนกเหตุการณ์ที่ป้องกันได้และป้องกันไม่ได้ การใช้ benzotropine เป็น trigger tool ในการศึกษาครั้งนี้ จึงสอดคล้องกับแนวคิดของ Institute for Healthcare Improvement (IHI) ที่เสนอการใช้ trigger เพื่อค้นหาเหตุการณ์ที่อาจไม่ถูกบันทึกในระบบรายงานโดยสมัครใจ และช่วยให้สามารถปรับปรุงกระบวนการดูแลผู้ป่วยได้เชิงรุกมากยิ่งขึ้น ในเชิงคลินิกผลการศึกษาที่มีความหมายต่อการดูแลผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยาต้านอาการทางจิตระยะยาว โดยเสนอให้มีการติดตามภาวะ EPS อย่างต่อเนื่องโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านอาการทางจิตในระยะเวลาที่ยาวนาน มากกว่า 4 เดือนขึ้นไป พร้อมทั้งทบทวนความเหมาะสมของการใช้ยาเพื่อพิจารณาปรับขนาดยา ลดจำนวนยา หรือเปลี่ยนไปใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่ำในการเกิด EPS หากสามารถควบคุมอาการได้ นอกจากนี้ควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและผู้ดูแลเกี่ยวกับสัญญาณเตือนของ EPS และความสำคัญของการรายงานอาการผิดปกติ เพื่อให้สามารถรายงานและได้รับการจัดการตั้งแต่ระยะเริ่มต้น รวมทั้งพัฒนาระบบเตือนในเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์เพื่อแจ้งเตือนบุคลากรทางการแพทย์เมื่อพบผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านอาการทางจิตเกินระยะเวลา 4 เดือน และส่งเสริมการทำงานร่วมกันของทีมสหสาขาวิชาชีพเพื่อให้เกิดการติดตามและจัดการความเสี่ยงอย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนั้นควรขยายการประยุกต์ใช้ trigger tool ในระดับเครือข่ายโรงพยาบาลเพื่อให้ระบบเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเป็นระบบเชิงรุกที่ครอบคลุมมากขึ้น และสามารถเชื่อมโยง

ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างหน่วยบริการต่าง ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันเหตุการณ์ที่ป้องกันได้ในระบบบริการสุขภาพโดยรวม

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือการประเมิน preventable ADEs โดยใช้เกณฑ์ของ NCC MERP อาจมีความแตกต่างในการตีความระหว่างผู้ประเมิน (observer bias) เกณฑ์ NCC MERP อาจมีความไวสูงในการตรวจจับ ADEs แต่ความจำเพาะต่ำ ซึ่งหมายความว่าอาจมีเหตุการณ์ที่ไม่ใช่ ADEs จริง ๆ ถูกจัดว่าเป็น ADEs ได้ (false positives) กลุ่มตัวอย่างมีจำนวนค่อนข้างน้อยและเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลเพียงแห่งเดียว ทำให้ข้อค้นพบมีข้อจำกัด อาจไม่สามารถอธิบายหรือประยุกต์ใช้ได้กับประชากรในบริบทอื่น ซึ่งโรงพยาบาลสระบุรีเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิส่งผลให้รูปแบบการใช้ยาและความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อาจแตกต่างจากโรงพยาบาลปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ นอกจากนี้ยังอาจมีปัจจัยกวนบางประการที่ไม่ได้ถูกรวบรวมและวิเคราะห์ เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน เช่น การจำแนกลักษณะอาการของ EPS การระบุระยะเวลาการเกิด EPS ที่ชัดเจน การใช้ยาจากแหล่งอื่นนอกเหนือจากโรงพยาบาลสระบุรี ข้อมูลโรคร่วมและภาวะสุขภาพอื่นที่มีผลต่อการเกิด EPS รวมถึงการใช้ยาร่วมที่อาจเพิ่มความเสี่ยง ซึ่งไม่ได้ถูกบันทึกไว้ในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลสระบุรี ข้อจำกัดเหล่านี้อาจทำให้ผลลัพธ์ของการศึกษาไม่สามารถสรุปอธิบายได้ในทุกบริบท แต่ยังคงสะท้อนแนวโน้มที่มีคุณค่าเชิงระบบและสามารถใช้เป็นข้อมูลตั้งต้นสำหรับการพัฒนาการศึกษาในอนาคตได้ และการศึกษาไม่ได้ประเมินผลลัพธ์ระยะยาว ได้แก่ การติดตามผลกระทบของการเกิด preventable ADEs ต่อคุณภาพชีวิต ระยะเวลาการรักษา หรือค่าใช้จ่าย การศึกษาครั้งต่อไปควรออกแบบเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อให้สามารถเก็บข้อมูลปัจจัยเสี่ยงและตัวแปรต่าง ๆ ได้อย่างครบถ้วน รวมถึงข้อมูลการใช้ยานอกโรงพยาบาล ควรขยายขอบเขตการศึกษาโดยการประยุกต์ใช้ trigger tool

ไปยังหลายศูนย์วิจัยทั้งในโรงพยาบาลระดับปฐมภูมิ ทุติยภูมิ และตติยภูมิ เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างด้าน รูปแบบการใช้ยาและความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ นอกจากนี้ควรติดตามผลลัพธ์ระยะยาวของผู้ป่วย หลังเกิด preventable ADEs เพื่อประเมินผลกระทบต่อ คุณภาพชีวิต ระยะเวลาการรักษา และภาระค่าใช้จ่ายทาง การแพทย์ รวมถึงพัฒนาระบบเฝ้าระวังด้านความปลอดภัย ของการใช้ยาที่สามารถเชื่อมโยงข้อมูลผู้ป่วยระหว่างแหล่ง บริการต่าง ๆ เพื่อการป้องกันอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้พบว่า ระยะเวลาการใช้ยาต้านอาการ ทางจิตมากกว่า 4 เดือนมีความสัมพันธ์กับการเกิด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้ (preventable ADEs) ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ EPS จากยา ต้านอาการทางจิต โดยใช้ trigger tool benzotropine ขณะที่ปัจจัยอื่น ได้แก่ ปิงปประมาณ, เพศ, อายุ, ความ แรงของยาต้านอาการทางจิต, DDD, จำนวนยาต้านอาการ ทางจิต, การปรับเปลี่ยนยาในช่วง 7 วันและ 3 เดือน ก่อน ได้รับ benztropine และประวัติการได้รับยากลุ่ม anticholinergic มาก่อน ไม่พบความสัมพันธ์ ผล การศึกษานี้ชี้ให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการพัฒนาระบบ เฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ใช้ยา ต้านอาการทางจิตเป็นระยะเวลานานมากกว่า 4 เดือน เช่น การประเมินภาวะ EPS อย่างสม่ำเสมอ การทบทวนความ เหมาะสมของขนาดยาเพื่อนำไปสู่การปรับขนาดยา ลด จำนวนยารวม หรือเปลี่ยนเป็นยาที่มีความเสี่ยงต่ำในการ เกิด EPS หากสามารถควบคุมอาการได้ การให้ความรู้แก่ ผู้ป่วยและผู้ดูแลเกี่ยวกับสัญญาณเตือนและความสำคัญ ของการรายงาน EPS รวมทั้งพัฒนาระบบแจ้งเตือน บุคลากรทางการแพทย์เมื่อพบผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านอาการทาง จิตเกิน 4 เดือน และส่งเสริมการทำงานร่วมกันของทีมสห สาขาวิชาชีพเพื่อให้เกิดการติดตามและจัดการ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณโรงพยาบาลสระบุรีที่เอื้อเพื่อ ข้อมูลผู้ป่วยสำหรับการวิจัยครั้งนี้ รวมทั้งผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง ทุกท่านที่ให้การสนับสนุนทั้งทางตรงและทางอ้อม จนทำให้ การวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Rattanadetsakul P, Rattanadetsakul C. Reducing the risk of medication use through adverse drug reaction (ADR) data. [Internet]. 2017 [cited 2024 Oct 27]. Available from: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=312 (in Thai)
2. Tragulpiankit P. Trigger tools for enhancing the detection and prevention of medication-related harm. In: Jindawijak B, Suansanae T, Chulavatnatol S, Montakantikul P, editors. Advances in pharmaceutics and pharmacy practice. Bangkok: Prachachon; 2011. p.184–96. (in Thai)
3. Urairerkul C. Medication management system (MMS) [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 27]. Available from: <https://hpc.go.th/standard/ha2018/topicDisplay.php?id=10> (in Thai)
4. Resar R, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. Qual Saf Health Care. 2003;12(Suppl 2):ii39-45.
5. Rozich J, Haraden C, Resar R. Adverse drug event trigger tool: A practical methodology for measuring medication related harm. Qual Saf Health Care. 2003;12(3):194-200.
6. Yothapitak J, Songsiripong R. The use of trigger tools in detecting adverse drug events. In: Suansanae T, Jindawijak B, editors. Milestones to professionalism: Hospital pharmacists. Bangkok: The Association of Hospital Pharmacy (Thailand); 2009. p.140-54. (in Thai)
7. Suksanan P. Case study: The use of kayexalate as an indicator of hyperkalemia in hospitalized patients (abstract presented at a conference). In: Suansanae T, Jindawijak B, editors. Milestones to professionalism: Hospital pharmacists. Bangkok: The Association of Hospital Pharmacy (Thailand); 2009. p.239. (in Thai)
8. Yeelsonpan N, Tragulpiankit P, Kaeratigachakorn W, Uaviseswong T, Ninsananda T, Chaikledkaew U, et al. Detecting adverse drug events by trigger tool at a provincial

- hospital in Thailand. *Thai J Pharm Pract.* 2015;7(2):234-49. (in Thai)
9. Theraratchilert P, Chanakul W, Mongkolnavin J, Sathienluckana T, Suwattanapreeda S, Tiangphattanawong P, et al. Development of a predictive model for serious adverse drug reaction in psychiatric patients leading to the use of benzotropine injection by using data mining techniques. *Thai J Pharm Pract.* 2023;15(2):523-35. (in Thai)
 10. Wananukul W. Adverse reactions of psychotropic drugs and management [Internet]. 2014 [cited 2024 Oct 15]. Available from: https://www.rama.mahidol.ac.th/poisoncenter/sites/default/files/public/pdf/books/Antidote_book4-06_Adverse-Reactions-of-Psychotropic-Drugs-and-Management.pdf (in Thai)
 11. Weng J, Zhang Y, Li H, Shen Y, Yu W. Study on risk factors of extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics and its correlation with symptoms of schizophrenia. *Gen Psychiatr.* 2019;32(1):1-8.
 12. Kroken RA, Johnsen E, Ruud T, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. *BMC Psychiatry.* 2009;9:24:1-9
 13. Griffin FA, Resar RK. IHI global trigger tool for measuring adverse events. 2nd ed. Cambridge (MA): Institute for Healthcare Improvement; 2009.
 14. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Contemporary view of medication-related harm. A new paradigm [Internet]. 2015 [cited 2024 Oct 15]. Available from: https://www.nccmerp.org/sites/default/files/nccmerp_fact_sheet_2015-02-v91.pdf
 15. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: Challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;23(5):43-62.
 16. StataCorp. Stata statistical software: Release 18. College Station (TX): StataCorp LLC; 2023.
 17. Pérez Zapata AI, Gutiérrez Samaniego M, Rodríguez Cuéllar E, Ruiz López P. Detection of adverse events in general surgery by applying the "Trigger Tool" methodology. *Cir Esp.* 2015;93(2):84-90.
 18. Assiri GA, Bin Shihah AS, Alkhalifah MK, Alshehri AS, Alkhenizan AH. Identification and characterization of preventable adverse drug events in family medicine clinics from central Saudi Arabia. *Saudi J Med Med Sci.* 2023;11(1):26-35.
 19. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995;274:29-34.
 20. Abu-Naser D, Gharaibeh S, Al Meslamani AZ, Alefan Q, Abunaser R. Assessment of extrapyramidal symptoms associated with psychotropics pharmacological treatments, and associated risk factors. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2021;17:1-7.
 21. Huang Y, Pan L, Teng F, Wang G, Li C, Jin L. A Cross-sectional study on the characteristics of tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2017;29(5):295-303.