

## อุบัติการณ์และการจัดการของอาการยีกยื้อเหตุยาในผู้ป่วยจิตเวช: การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังของโรงพยาบาลจิตเวชแห่งหนึ่ง

### Incidence and Management of Tardive Dyskinesia in Psychiatric Patients: A Retrospective Study in A Psychiatric Hospital

เจษฎา ทองเถาว์ พ.บ., ว.ว. (จิตเวชศาสตร์)  
กลุ่มงานการแพทย์ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์  
e-mail: top2view@yahoo.com

ชมภูนุช วีระวัชรชัย ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์  
e-mail: wchompoonuch@yahoo.com

กมลรัตน์ โสมรักษ์ ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์  
e-mail: kamonrat\_puy@yahoo.com

อภิรดี แสงงาม ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์  
e-mail: iceblue\_41@windowslive.com

ทวนธน บุญลือ ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด)  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
ผู้รับผิดชอบบทความ e-mail: Tuanthon.b@ubu.ac.th

Jetsada Thongtao, M.D, Dip.Thai Board of Psychiatry  
Medical Department,  
Prasrimahabodi Psychiatric Hospital  
e-mail: top2view@yahoo.com

Chompoonuch Werawattanachai, B.Sc. (Pharm),  
M.Pharm (Clin. Pharm)  
Pharmacy Department,  
Prasrimahabodi Psychiatric Hospital  
e-mail: wchompoonuch@yahoo.com

Kamonrat Somrak, B.Pharm., M.Pharm (Clin. Pharm)  
Pharmacy Department,  
Prasrimahabodi Psychiatric Hospital  
e-mail: kamonrat\_puy@yahoo.com

Apiradee Sang-ngarm, B.Pharm.,  
M.Pharm (Clin.Pharm)  
Pharmacy Department,  
Prasrimahabodi Psychiatric Hospital  
e-mail: iceblue\_41@windowslive.com

Tuanthon Boonlue, B.Pharm., BCP.  
Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Ubon Ratchathani University  
Corresponding author: e-mail: Tuanthon.b@ubu.ac.th

#### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** อาการยีกยื้อเหตุยาเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากยาต้านโรคจิต

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และการจัดการอาการยีกยื้อเหตุยาในผู้ป่วยโรคทางจิตเวช

**วิธีวิจัย:** ทำการศึกษาย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2550 ถึง วันที่ 30 กันยายน 2560 จากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลจากผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยอาการยีกยื้อเหตุยาที่มีรหัสวินิจฉัย 333.85 หรือ

**รับบทความ:** 22 ตุลาคม 2564

**แก้ไข:** 25 มิถุนายน 2565

**ตอบรับ:** 15 กรกฎาคม 2565

#### Abstract

**Background:** Tardive dyskinesia is a significant adverse drug reaction of antipsychotic drugs.

**Objectives:** To study incidence and management of tardive dyskinesia in psychiatric patients.

**Method:** The study was retrospectively conducted by reviewing medical records from

G24.01 หรือผู้ป่วยที่มีอาการที่เข้าได้กับอาการยึกยือเหตุ  
ยาแต่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้  
สถิติเชิงพรรณนา

**ผลการวิจัย:** การศึกษาที่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการ  
ยึกยือเหตุยา จำนวน 112 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ  
0.14 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 53 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย  
ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภท (F20-F29) มากที่สุด บริเวณ  
ที่เกิดอาการยึกยือเหตุยาที่พบมากที่สุด คือ รอบปาก  
จำนวน 105 คน คิดเป็นร้อยละ 72.41 สำหรับยาที่ทำให้  
เกิดอาการยึกยือเหตุยา พบว่ายาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าเป็น  
สาเหตุมากที่สุดถึงร้อยละ 70.06 ยาที่มีรายงานมากที่สุด  
คือ Fluphenazine long-acting injection การจัดการ  
อาการยึกยือเหตุยาส่วนใหญ่จัดการโดยการลดขนาดยาที่  
เป็นสาเหตุ รองลงมาคือการเปลี่ยนไปใช้ยา clozapine  
หรือยาอื่นที่ความเสี่ยงต่ำกว่า ซึ่งพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มี  
อาการลดลงหรือไม่มีอาการหลังจากได้รับการจัดการ

**สรุปผล:** อาการยึกยือเหตุยาพบอุบัติการณ์ร้อยละ  
0.14 ส่วนใหญ่มาจากการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าและ  
เมื่อได้รับการจัดการผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหรืออาการหาย  
ไป

October 1, 2007 to September 30, 2017. Data of  
patients with diagnosis code of 333.85 or G24.01  
or those without the code but presenting with  
tardive dyskinesia symptom were included.  
Descriptive statistics were used for data ana-  
lysis.

**Results:** There were 112 patients who  
had been diagnosed with tardive dyskinesia,  
the incidence was 0.14%. Most of the patients  
were male and the mean age of patients were  
53 years. The common psychiatric diagnosis  
was schizophrenia and related disorders (F20-  
F29). Symptom of tardive dyskinesia commonly  
presented at mouth and found in 105 patients  
(72.41%). Cause of tardive dyskinesia was  
mainly from typical antipsychotics (70.06 %)  
and fluphenazine long-acting injection was  
mostly reported. The most common strate-  
gies for management of tardive dyskinesia was  
decreasing dose of causative drugs, followed by  
switching to clozapine or other drugs with lower  
risk. These managements resulted in decreasing  
or disappearing of symptoms.

**Conclusions:** The incidence of tardive  
dyskinesia was 0.14%. The common cause was  
typical antipsychotic drug and the symptoms  
decreased or disappeared after receiving ma-  
nagement.

**คำสำคัญ:** อาการยึกยือเหตุยา; โรคทางจิตเวช; ยาต้าน  
โรคจิต

#### การอ้างอิงบทความ:

เจษฎา ทองถาวร, ชมภูณูช วีระวัธนชัย, กมลรัตน์ โสมิตรักษ์, อภิรดี  
แสงงาม, ทวนธน บุญลือ. อุตบัติการณ์และการจัดการของอาการ  
ยึกยือเหตุยาในผู้ป่วยจิตเวช:การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง  
ของโรงพยาบาลจิตเวชแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล.  
2565;32(2):115-25.

**Keyword:** tardive dyskinesia; psychiatric disor-  
ders; antipsychotic drug

#### Citation:

Thongtao J, Werawattanachai C, Somrak K, Sang-  
ngarm A, Boonlue T. Incidence and management of  
tardive dyskinesia in psychiatric patients: a retrospec-  
tive study in a psychiatric hospital. Thai J Hosp Pharm.  
2022;32(2):115-25.

## บทนำ

อาการยึกยือเหตุยา (tardive dyskinesia) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นในระยะยาวของความผิดปกติในการเคลื่อนไหวที่เกิดจากการได้รับยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับโดปามีน (dopamine-receptor blocking agents; DRBAs) ซึ่งส่วนใหญ่คือยาต้านโรคจิต แต่ก็อาจจะเกิดได้จากยาอื่น เช่น metoclopramide เป็นต้น<sup>1</sup> ความเป็นมาของการเกิดอาการยึกยือเหตุยาพบว่ามีการเริ่มใช้ยาต้านโรคจิต ใน ค.ศ. 1950 ในการรักษาโรคจิตเภทและโรคอื่น ๆ ทางจิตเวชอย่างแพร่หลาย แต่ภายหลังจากการได้รับยาเป็นเวลา 2-3 ปี พบว่ามีผู้ป่วยเกิดความผิดปกติในการเคลื่อนไหวขึ้น โดยมีกรายงานที่ได้รับการตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1957 เกี่ยวกับความผิดปกติของกล้ามเนื้อใบหน้าและกล้ามเนื้อรอบปาก (orofacial stereotypic involuntary movement) ซึ่งเรียกว่า paroxysmal dyskinesia ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอนุพันธ์ของยา phenothiazine กลไกการเกิดเชื่อว่าเกิดจากการปิดกั้นตัวรับโดปามีนอย่างต่อเนื่องและยาวนาน ดังนั้นการเกิดอาการยึกยือเหตุยาส่วนใหญ่จึงไม่หายจากอาการแม้จะมีการหยุดยาที่เป็นสาเหตุแล้ว<sup>2</sup> ลักษณะของการเกิดอาการยึกยือเหตุยา จะพบการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติแบบกระตุก (choreiform movement) ที่ไม่ได้ตั้งใจ เกิดขึ้นเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2-3 สัปดาห์ บริเวณที่มักพบการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติได้แก่ ลิ้น ใบหน้าส่วนล่างและขากรรไกร แขนขา ส่วนที่พบได้น้อยได้แก่ คอหอย กระบังลมหรือกล้ามเนื้อส่วนลำตัว อาการผิดปกตินี้เกิดหลังจากได้รับยาต้านโรคจิตอย่างน้อย 2-3 เดือน สำหรับในผู้สูงอายุอาจเกิดความผิดปกตินี้ได้เร็วกว่านี้หลังจากได้รับยาต้านโรคจิต<sup>3</sup> ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการยึกยือเหตุยา ได้แก่ เพศหญิง ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ที่ได้รับยาในขนาดสูง ผู้ที่ได้รับยาเป็นระยะเวลายาวนาน ผู้ที่มีโรคประจำตัวด้านการเรียนรู้และการเคลื่อนไหว การดื่มแอลกอฮอล์ การมีประวัติโรคเบาหวาน การติดเชื้อ human immunodeficiency virus<sup>4</sup> การวินิจฉัยอาการยึกยือเหตุยามิเกลนซีในการวินิจฉัยตาม diagnostic and statistical manual of mental disorders ได้แก่ ได้รับยาต้านโรคจิตอย่าง

น้อย 3 เดือนขึ้นไป มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติปานกลาง นอกเหนือการควบคุมของร่างกายมากกว่าหนึ่งส่วน หากผิดปกติบ่อยต้องมากกว่าสองส่วนและต้องไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น<sup>5</sup>

รายงานการศึกษาความชุกและอุบัติการณ์การเกิดอาการยึกยือเหตุยาต้านโรคจิตมีการศึกษาของ Woods และคณะ<sup>6</sup> เปรียบเทียบอัตราอุบัติการณ์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าและกลุ่มใหม่ที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก จำนวน 352 ราย ที่เริ่มต้นผู้ป่วยได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าเพียงอย่างเดียวร้อยละ 23 ยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่เพียงอย่างเดียวร้อยละ 64 และได้รับยาทั้งสองกลุ่มร้อยละ 14 หลังจากนั้นทำการประเมินอาการยึกยือเหตุยาทุก 6 เดือนจนครบ 4 ปี ผลการศึกษาพบว่าสัดส่วนของอัตราอุบัติการณ์การเกิดอาการยึกยือเหตุยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่เพียงอย่างเดียว ก่อนเริ่มการศึกษาเกิดขึ้นพบประมาณสองในสามเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าเพียงอย่างเดียว สำหรับผู้ที่ได้รับยาต้านโรคจิตทั้งสองกลุ่มก่อนเริ่มการศึกษาพบว่าสัดส่วนอัตราอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าเพียงอย่างเดียว จึงสรุปได้ว่าอัตราอุบัติการณ์ของอาการยึกยือเหตุยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ผ่านมา

การศึกษาแบบการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis)<sup>7</sup> รวบรวมการศึกษาทั้งหมด 41 การศึกษาที่มีการรายงานความชุกจากการประเมินโดยใช้แบบประเมินมาตรฐานพบว่าความชุกของการเกิดอาการยึกยือเหตุยาเฉลี่ยพบร้อยละ 25.3 อัตราการเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่พบร้อยละ 20.7 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าซึ่งพบร้อยละ 30.0 การศึกษานี้จึงสรุปว่าเมื่อใช้แบบประเมินมาตรฐานในการวัดจะพบความชุกของอาการยึกยือเหตุยามากขึ้น และการรายงานความรุนแรงของการเกิดอาการยึกยือเหตุยายังไม่มีความชัดเจนที่จะแยกว่าการเกิดจากยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าหรือกลุ่มใหม่มี

ความรุนแรงมากกว่า การจัดการอาการยึกยื้อเหตุยาที่ดีที่สุดคือการป้องกันไม่ให้เกิดอาการ<sup>๖</sup> อย่างไรก็ตามผู้ป่วยแต่ละรายมีการเกิดอาการและความรุนแรงจากอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกันออกไป แนวทางการรักษาโรคจิตเภทของสมาคมจิตแพทย์ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2020<sup>๗</sup> ได้แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitors ในผู้ป่วยอาการยึกยื้อเหตุยาที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง

การศึกษาทบทวนการเกิดอาการยึกยื้อเหตุยาปัจจุบันยังมีข้อจำกัดเนื่องจากขาดการรายงานข้อมูลที่เป็นระบบ รวมทั้งการวินิจฉัยการเกิดอาการยึกยื้อเหตุยาจากยาต้านโรคจิตยังไม่ได้มีการใช้แบบประเมินมาตรฐานและส่วนใหญ่ข้อมูลมาจากผู้ป่วยเป็นหลัก การขาดการติดตามค้นหาในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง การรักษาอาการยึกยื้อเหตุยาที่มีความแตกต่างกันไป ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพื่อค้นหาอุบัติการณ์และการจัดการรวมทั้งผลลัพธ์ของการจัดการอาการนี้เพื่อเป็นข้อมูลให้เกิดแนวทางที่เหมาะสมในการติดตามและดูแลผู้ป่วยที่เกิดอาการยึกยื้อเหตุยาต่อไป

### วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเพื่อค้นหาอุบัติการณ์และการจัดการอาการยึกยื้อเหตุยาโดยทำการศึกษาย้อนหลังเป็นเวลา 10 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2550 - 30 กันยายน 2560 เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง คือ เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยอาการยึกยื้อเหตุยา โดยได้รับการให้รหัสวินิจฉัย 333.85 (ตาม ICD-9) หรือ G24.01 (ตาม ICD-10) หรือ ผู้ป่วยที่มีอาการที่เข้าได้กับอาการยึกยื้อเหตุยาแต่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในด้านที่เกี่ยวข้องไม่ครบ เช่น ประวัติการได้รับยา ระยะเวลาในการเกิดเป็นต้น หรือข้อมูลสูญหาย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ แบบเก็บข้อมูลซึ่งทำการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่มีผลการวินิจฉัยตามเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ทำการเก็บข้อมูลทั้งในส่วนข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยในด้านอายุ เพศ โรคที่ได้รับการวินิจฉัย ประวัติการใช้ยา ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเกิด

อาการ การวินิจฉัย แผนการรักษา ผลลัพธ์การรักษา การเก็บข้อมูลจะมีขั้นตอนคือใช้ฐานข้อมูลโรงพยาบาลในการค้นหาผู้ป่วยที่เกิดอาการยึกยื้อเหตุยา ตามรหัสวินิจฉัยหรือข้อมูลจากโปรแกรมบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากยาของกลุ่มงานเภสัชกรรม หลังจากนั้นผู้วิจัยทำการยืมเวชระเบียนเพื่อค้นหาข้อมูลรวมทั้งบันทึกในแบบเก็บข้อมูลในการวิจัย เมื่อมีข้อขัดแย้งของการบันทึกข้อมูลจะมีการประเมินโดยใช้ผู้เชี่ยวชาญในการประเมินจำนวน 2 คน คือ จิตแพทย์ และเภสัชกร หากผลการประเมินไม่ตรงกันจะมีผู้ร่วมวิจัยอีก 1 คนเป็นผู้ประเมินเพิ่มเติมจากนั้นผู้วิจัยอีก 1 คนจะเป็นผู้บันทึกข้อมูลในโปรแกรม Microsoft excel เพื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปจะทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และแสดงเป็น จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การหาอุบัติการณ์จะหาจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการยึกยื้อเหตุยาต่อจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาต้านโรคจิต

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ เลขที่ 002/2563

### ผลการศึกษา

การทบทวนเวชระเบียนพบผู้ป่วยที่เกิดอาการยึกยื้อเหตุยา จำนวน 112 คน จากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเวชที่ได้รับยาต้านโรคจิตจำนวน 80,598 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.14 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย จำนวน 70 คน คิดเป็นร้อยละ 62.50 อายุอยู่ระหว่าง 18-60 ปี จำนวน 72 คน คิดเป็นร้อยละ 64.29 ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภทหรือโรคที่เกี่ยวข้อง (F20-F29) จำนวน 84 คน คิดเป็นร้อยละ 75.00 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างแสดงดังตารางที่ 1

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดอาการของอาการยึกยื้อเหตุยา บริเวณรอบปาก พบจำนวน 105 คน คิดเป็นร้อยละ 72.41 รองลงมาคือ ใบหน้า จำนวน 19 คน คิดเป็นร้อยละ 13.10 ระยะเวลาที่เกิดอาการส่วนใหญ่มากกว่า 5 ปี มี

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=112)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)
<b>เพศ</b>	
ชาย	70 (62.50)
หญิง	42 (37.50)
<b>อายุ</b>	
18-60 ปี	72 (64.29)
>60 ปี	40 (35.71)
<b>อายุเฉลี่ย (mean±SD)</b>	53.32±15.72
<b>โรคร่วม</b>	
ไม่มี	80 (66.12)
สติปัญญาบกพร่อง	3 (2.48)
เบาหวาน	17 (14.05)
อื่นๆ	21 (17.36)
<b>โรคจิตเวชที่ได้รับวินิจฉัย</b>	
F00-F09	3 (2.63)
F10-F19	2 (1.75)
F20-F29	84 (75.00)
F30-F39	20 (17.50)
F40-F49	1 (0.81)
F70-F79	2 (1.75)
<b>ประวัติการใช้สารเสพติด</b>	
ไม่ได้ใช้ยาเสพติด	70 (56.45)
บุหรี	27 (21.77)
สุรา	21 (16.94)
ยาบ้า	1 (0.81)
อื่นๆ	5 (4.03)
<b>ยาที่ได้รับร่วม*</b>	
<b>ยากลุ่ม anticholinergic</b>	
Trihexyphenidyl	93 (39.07)
Diphenhydramine	1 (0.42)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=112) (ต่อ)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)
<b>ยากลุ่ม antidepressant</b>	
Trazodone	24 (10.08)
Fluoxetine	19 (7.98)
Sertraline	8 (3.36)
Amitriptyline	4 (1.68)
Mianserin	1 (0.42)
Tianeptine	1 (0.42)
<b>ยากลุ่ม mood stabilizer</b>	
Valproate	14 (5.88)
Lithium	2 (0.84)
<b>ยากลุ่ม benzodiazepine</b>	
Lorazepam	24 (10.08)
Diazepam	21 (8.82)
Clonazepam	14 (5.88)
Clorazepate	2 (0.84)
<b>ยาอื่นๆ</b>	
Propranolol	6 (2.52)
Cyproheptadine	2 (0.84)
Melatonin	1 (0.42)
Amlodipine	1(0.42)
<b>ประวัติการเกิด extrapyramidal side effect</b>	
ไม่เคย	44 (35.48)
เคย	80 (64.52)

\*ผู้ป่วย 1 คนได้รับยาร่วมมากกว่า 1 ชนิดได้

จำนวน 70 คน คิดเป็นร้อยละ 62.50 เมื่อพิจารณายาที่เป็นสาเหตุพบว่าส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าจำนวน 110 คน คิดเป็นร้อยละ 70.06 ยาที่มีรายงานมากที่สุด คือ fluphenazine long-acting injection (LAI) จำนวน 31 คน คิดเป็นร้อยละ 19.74

ส่วนยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่มีจำนวน 47 คน คิดเป็นร้อยละ 29.94 และยาที่มีรายงานมากที่สุด คือ risperidone จำนวน 37 คน คิดเป็นร้อยละ 23.56 (ตารางที่ 2)

การจัดการในผู้ป่วยที่เกิดอาการยักย้อเหตุยาพบว่า วิธีการจัดการที่มีการใช้มากที่สุด คือ การลดขนาดยา

ที่เป็นสาเหตุ จำนวน 54 คน คิดเป็นร้อยละ 48.21 ซึ่งผล อยู่ จำนวน 27 คน คิดเป็นร้อยละ 24.10 รองลงมาคือ การจัดการส่วนใหญ่พบว่าอาการดีขึ้นแต่ยังคงมีอาการ การจัดการโดยการเปลี่ยนยาเป็น clozapine หรือยา

ตารางที่ 2 อาการ ระยะเวลา และยาที่เป็นสาเหตุของอาการยี้กยือเหตุยา

ข้อมูล	จำนวนคน (ร้อยละ)
อวัยวะที่เกิดอาการยี้กยือเหตุยา*	
รอบปาก	105 (72.41)
ใบหน้า	19 (13.10)
แขนขา	12 (8.28)
ลำตัว	9 (6.21)
ระยะเวลาดังแต่เริ่มเกิดอาการ	
≤1 ปี	6 (5.36)
>1-2 ปี	8 (7.14)
>2-5 ปี	28 (25.00)
> 5 ปี	70 (62.50)
ยาที่เป็นสาเหตุ**	
1) First generation antipsychotics	110 (70.06)
1.1 Chlorpromazine	11 (7.00)
1.2 Haloperidol LAI***	3 (1.91)
1.3 Fluphenazine LAI***	31 (19.74)
1.4 Haloperidol	27 (17.20)
1.5 Perphenazine	23 (14.65)
1.6 Flupentixol LAI***	12 (7.64)
1.7 Trifluoperazine	3 (1.91)
2) Second generation antipsychotics	47 (29.94)
2.1 Risperidone	37 (23.56)
2.2 Clozapine	7 (4.46)
2.3 Quetiapine	2 (1.27)
2.4 Paliperidone LAI***	1 (0.64)

\* ผู้ป่วย 1 รายเกิดได้มากกว่า 1 บริเวณ

\*\* ผู้ป่วย 1 รายมีสาเหตุจากยาได้มากกว่า 1 ชนิด

\*\*\* LAI = Long-acting injection

อื่นที่มีความเสี่ยงต่ำกว่า จำนวน 44 คน คิดเป็นร้อยละ 39.29 ผลการจัดการโดยวิธีนี้พบว่าส่วนใหญ่ไม่มีอาการแล้ว จำนวน 23 คน คิดเป็นร้อยละ 20.53 นอกจากนี้วิธีการจัดการโดยลดหรือหยุดยา anticholinergics มีจำนวน 10 คน คิดเป็นร้อยละ 8.92 (ตารางที่ 3)

### อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษาทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังเพื่อค้นหาการเกิดอาการยักยอกเหตุยาในครั้งนี้พบอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 0.14 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบการศึกษาวิเคราะห์อภิมานของ Carbon M และคณะ<sup>7</sup> ที่ทำการรวบรวมการศึกษาจำนวน 41 การศึกษา มีประชากร 11,493 คน อายุเฉลี่ย 42.8 ปี และส่วนใหญ่เป็นโรคจิตเภทหรือโรคที่เกี่ยวข้อง พบความชุกทั่วโลกของการเกิดอาการยักยอกเหตุยา ร้อยละ 25.3 การศึกษาในประเทศอินเดียโดย Achalia RM และคณะ<sup>10</sup> พบความถี่ในการเกิดอาการยักยอกเหตุยาที่เป็นไปได้ (probable) ร้อยละ 26.4 อย่างไรก็ตามผลการศึกษาในครั้งนี้อาจไม่สามารถเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นได้โดยตรงเนื่องจากความแตกต่างในการวิเคราะห์ข้อมูล ในการศึกษาที่ใช้การวิเคราะห์อุบัติการณ์แต่การศึกษาอื่นใช้การวิเคราะห์ความชุก รวมทั้งการศึกษาส่วนใหญ่ใช้การประเมินอาการ

ยักยอกเหตุยาโดยแบบประเมินมาตรฐานแต่การศึกษาในครั้งนี้ใช้อาการทางคลินิกและการวินิจฉัยโดยรหัสวินิจฉัยโรคจึงอาจส่งผลให้แตกต่างกันได้

ปัจจัยในการเกิดอาการยักยอกเหตุยา ในการศึกษาครั้งนี้มีการเก็บข้อมูลเพศ อายุ การวินิจฉัยโรคทางจิตเวช โรคร่วม ยาที่ใช้ร่วม อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาเชิงพรรณนาจึงไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่รวบรวมกับการเกิดได้ อาจพิจารณาได้เพียงแนวโน้มของปัจจัยเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ทำการศึกษาปัจจัยต่าง ๆ<sup>11</sup> พบว่า ปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่เปลี่ยนแปลงไม่ได้ ได้แก่ อายุมาก เพศหญิง ผิวขาวและแอฟริกัน ระยะเวลาการเจ็บป่วยที่นาน ความบกพร่องทางสติปัญญาและสมองถูกทำลาย อาการด้านลบในโรคจิตเภท โรคทางอารมณ์ ภาวะบกพร่องทางพุทธิปัญญาในโรคทางอารมณ์ ความแปรผันทางพันธุกรรมต่อการเมแทบอลิซึมของยา ด้านโรคจิตและการทำงานของโดปามีน การศึกษาในครั้งนี้นับพบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการยักยอกเหตุยาพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงซึ่งแตกต่างจากการทบทวนวรรณกรรมจาก 76 การศึกษา<sup>12</sup> ซึ่งพบความชุกในเพศหญิงร้อยละ 26.6 ซึ่งมากกว่าเพศชายที่พบร้อยละ 21.6 อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทชาวจีน<sup>13</sup> ที่พบความชุกในเพศชายร้อยละ

ตารางที่ 3 การจัดการและผลลัพธ์ของการจัดการอาการยักยอกเหตุยา (n=112)

การจัดการ	จำนวนคน (ร้อยละ)			
	จำนวนรวม	อาการเท่าเดิม	ดีขึ้นแต่ยังมีอาการอยู่	ไม่มีอาการแล้ว
ลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ	54 (48.21)	2 (1.79)	27 (24.10)	25 (22.32)
เปลี่ยนยาเป็น clozapine หรือยาอื่นที่มีความเสี่ยงต่ำกว่า	44 (39.29)	3 (2.67)	18 (16.07)	23 (20.53)
ลดหรือหยุดยา anticholinergics	10 (8.92)	0	6 (5.36)	4 (3.57)
ให้ยา clonazepam	2 (1.79)	0	2 (1.79)	0
ติดตามอาการเพียงอย่างเดียว	2 (1.79)	2 (1.79)	0	0
รวม	112 (100.00)	7 (6.25)	53 (47.32)	52 (46.43)

### 39.2 และเพศหญิงร้อยละ 22.4

ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงได้<sup>11</sup> ได้แก่ โรคเบาหวาน การสูบบุหรี่ การดื่มสุราและการใช้สารเสพติด การได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าหรือกลุ่มใหม่ ขนาดยาต้านโรคจิตสะสมที่สูงหรือระดับยาในเลือดที่สูง การเกิดผลข้างเคียงด้านการเคลื่อนไหวแบบผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่เร็ว การได้รับยากลุ่ม anticholinergic การเกิดอาการกระวนกระวาย ไม่หยุดนิ่ง (akathisia) การมีอาการยุกยิก (dyskinesia) แบบฉุกฉิน ในการศึกษาครั้งนี้มีความสอดคล้องในด้านโรคเบาหวานซึ่งพบในการศึกษานี้ร้อยละ 14.05 นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ใช้สารเสพติด สำหรับในผู้ป่วยที่ใช้สารเสพติดพบว่าสอดคล้องกับการศึกษาอื่นโดยในการศึกษานี้พบว่ามีผู้สูบบุหรี่ร้อยละ 21.77 นอกจากนี้ยังมีการศึกษา<sup>14</sup> พบว่าการสูบบุหรี่มีผลต่อความรุนแรงของการเกิดอาการยี้ห้อเหตุยาอีกด้วย ส่วนปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงได้ในปัจจัยอื่นไม่สามารถเก็บข้อมูลได้เนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษาย้อนหลัง

ปัจจัยด้านยาที่ทำให้เกิดอาการยี้ห้อเหตุยาในการศึกษานี้ส่วนใหญ่มาจากยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมานของ Carbon M และคณะ<sup>7</sup> โดยกลุ่มที่กำลังได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่พบการเกิดร้อยละ 20.7 ส่วนกลุ่มที่กำลังได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าพบการเกิดร้อยละ 30.0 นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาน<sup>15</sup> ที่พบทวนการศึกษา 57 การศึกษา มีการศึกษาการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่า 32 กลุ่มและยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ 86 กลุ่มพบอุบัติการณ์การเกิดอาการยี้ห้อเหตุยาในกลุ่มที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าร้อยละ 6.5 ต่อปีซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ซึ่งพบร้อยละ 2.6 ต่อปี เมื่อทำการเปรียบเทียบพบความเสี่ยงในการเกิดอาการยี้ห้อเหตุยาในผู้ที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่น้อยกว่ากลุ่มเก่าร้อยละ 53 สำหรับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่เปรียบเทียบภายในกลุ่มพบว่า olanzapine มีอัตราการเกิดอาการยี้ห้อเหตุยาน้อยกว่ากลุ่มยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่ไม่ใช่ clozapine ร้อยละ 34 ผลการศึกษาในครั้งนี้แตกต่างจากการศึกษาของ Achalia RM และคณะ<sup>10</sup> ที่พบว่าการ

เกิดอาการยี้ห้อเหตุยาในยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าและกลุ่มใหม่ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการวัดการเกิดอาการยี้ห้อเหตุยาในการศึกษามีความแตกต่างกันจึงอาจทำให้ผลการศึกษาออกมาแตกต่างกัน นอกจากนี้เมื่อพิจารณาจากกลไกการเกิดอาการยี้ห้อเหตุยาซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการปิดกั้นตัวรับโดปามีนชนิด D2 โดยยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่ามีการจับกับตัวรับนี้ได้ดีกว่ายาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ นอกจากนี้ยังมีการจับแบบแน่นซึ่งแตกต่างจากยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ซึ่งจับกับตัวรับแบบปล่อยภายใน 12-24 ชั่วโมง<sup>16</sup> ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลที่อธิบายได้ว่าความเสี่ยงในการเกิดอาการยี้ห้อเหตุยาในยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าจึงมีโอกาสเกิดมากกว่ายาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่

การจัดการการเกิดอาการยี้ห้อเหตุยาจากสมาคมประสาทวิทยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2018<sup>17</sup> ได้แนะนำให้ใช้ deutetrabenazine และ valbenazine ในการรักษาอาการยี้ห้อเหตุยา เป็นทางเลือกแรก และใช้ clonazepam และ *Ginkgo biloba* เป็นยาทางเลือกรอง สอดคล้องกับแนวทางการรักษาของสมาคมจิตแพทย์อเมริกา<sup>9</sup> ซึ่งแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม VMAT2 inhibitors เป็นทางเลือกแรก แต่ในการศึกษานี้เนื่องจากเป็นการทบทวนเวชระเบียนในช่วงก่อนหน้าซึ่งยังไม่มียากลุ่ม VMAT2 inhibitors ในประเทศไทย จึงพบว่าแนวทางการจัดการในการศึกษานี้แพทย์ทำการลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุหรือเปลี่ยนไปเป็น clozapine หรือยาที่ความเสี่ยงต่ำกว่า ซึ่งผลลัพธ์การจัดการส่วนใหญ่คือดีขึ้นแต่ยังมีอาการอยู่และไม่มีอาการแล้วในอัตราใกล้เคียงกัน คิดเป็นร้อยละ 47.32 และ 46.43 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาแบบทบทวน<sup>18</sup> ที่พบว่าการหยุดยาด้านโรคจิตหรือเปลี่ยนยาทำให้อาการดีขึ้นร้อยละ 38.00 ส่วนการลดขนาดยาแตกต่างจากการศึกษาอื่น เนื่องจากการลดขนาดยาไม่ได้เป็นคำแนะนำในการรักษาตามแนวทางการรักษา<sup>17</sup> นอกจากนี้ การให้ clonazepam ที่เป็นยาทางเลือกรองยังพบว่าใช้เป็นวิธีการจัดการน้อยในการศึกษานี้ ส่วนใหญ่การให้ clonazepam ในการศึกษานี้มักให้จากข้อบ่งชี้อื่นและให้ก่อนเกิดอาการจึงไม่ได้นับเป็นการรักษาอาการยี้ห้อเหตุยา

การศึกษาในครั้งนี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ การเก็บข้อมูลย้อนหลังอาจพบการรายงานที่น้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการวินิจฉัยอาการยักยอกเหตุยา ต้องมีการติดตามอาการหลายครั้งจนแน่ใจจึงจะให้การวินิจฉัยและลงรหัสโรค รวมทั้งอาการที่เกิดขึ้นเป็นภาวะที่ไม่ได้เป็นภาวะฉุกเฉิน บางครั้งผู้ป่วยไม่ได้รายงานอาการ เช่น อาการเคี้ยวปาก เป็นต้น จึงอาจทำให้มีการรายงานของข้อมูลที่น้อยกว่าความเป็นจริง นอกจากนี้การเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลจิตเวชเพียงแห่งเดียว อาจไม่ได้ข้อมูลการปรับเปลี่ยนยาหรือการรักษาที่โรงพยาบาลอื่นซึ่งส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการรักษาได้ นอกจากนี้ในระยะเวลาการเก็บข้อมูล 10 ปีย้อนหลัง มีการเปลี่ยนแปลงของบัญชียาหลักแห่งชาติโดยมีการบรรจุ risperidone ซึ่งเป็นยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่เข้ามา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 เป็นต้นมาทำให้ส่งผลกระทบต่อการใช้ยาต้านโรคจิตเป็นยาในกลุ่มใหม่มากขึ้น ส่งผลให้เกิดอาการยักยอกเหตุยาลดลงจากการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าที่ลดลง

ข้อเสนอแนะในการศึกษารั้งถัดไป ควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าพร้อมทั้งมีการใช้แบบประเมินที่ใช้ในการประเมินอาการยักยอกเหตุยาที่เป็นมาตรฐาน

คือ Abnormal Involuntary Movement Scale หรือ อาจใช้ Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale<sup>19</sup> เพื่อประเมินการเกิดอาการรวมทั้งผลลัพธ์ในการรักษา นอกจากนี้ยังควรมีการประเมินความรุนแรงของอาการยักยอกเหตุยาเพื่อที่จะได้วางแผนการจัดการผู้ป่วยที่เกิดอาการยักยอกเหตุยาที่เหมาะสมตามแนวทางการรักษา และในบริบทของประเทศไทย เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มี การนำเข้ายากลุ่ม VMAT2 inhibitors

### สรุปผลการศึกษา

การเกิดอาการยักยอกเหตุยา เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาต้านโรคจิต การศึกษานี้พบผู้ป่วยเกิดอาการนี้จำนวน 112 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.14 สาเหตุส่วนใหญ่มาจากการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่า โดยพบว่า fluphenazine LAI เป็นยาที่มีรายงานมากที่สุด สำหรับยาที่เป็นสาเหตุของยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่มีรายงานมากที่สุด คือ risperidone การจัดการเมื่อเกิดอาการยักยอกเหตุยา ส่วนใหญ่ใช้วิธีลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ รองลงมาคือการเปลี่ยนเป็น clozapine หรือยาอื่นที่มีความเสี่ยงต่ำกว่า หลังจากการจัดการพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการดีขึ้นหรือไม่มีอาการแล้ว

### เอกสารอ้างอิง

1. Citrome L, Saklad SR. Revisiting tardive dyskinesia: focusing on the basics of identification and treatment. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(2):TV18059AH3C. doi:10.4088/JCP.TV18059AH3C.
2. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2013;3:1-11. doi: 10.7916/D88P5Z71.
3. Lerner PP, Miodownik C, Lerner V. Tardive dyskinesia (syndrome): Current concept and modern approaches to its management. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(6):321-34.
4. Jankelowitz SK. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9:1371-80.
5. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81(5):463-9.
6. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical and conventional antipsychotic medications: Prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):463-74. doi:10.4088/

- JCP.07m03890yel.
- Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(3):e264-e78. doi:10.4088/JCP.16r10832.
  - Lerner V, Miodownik C. Motor symptoms of schizophrenia: is tardive dyskinesia a symptom or side effect? A modern treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(4):295-304.
  - Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868-72.
  - Achalia RM, Chaturvedi SK, Desai G, Rao GN, Prakash O. Prevalence and risk factors associated with tardive dyskinesia among Indian patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2014;9:31-5.
  - Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll CU. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia. *J Neurol Sci*. 2018;389:21-7.
  - Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull*. 1992;18(4):701-15.
  - Zhang XY, Chen DC, Qi LY, Wang F, Xiu MH, Chen S, et al. Gender differences in the prevalence, risk and clinical correlates of tardive dyskinesia in Chinese schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;205(4):647-54.
  - Diehl A, Reinhard I, Schmitt A, Mann K, Gattaz WF. Does the degree of smoking effect the severity of tardive dyskinesia? A longitudinal clinical trial. *Eur Psychiatry*. 2009;24(1):33-40.
  - Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2018;17(3):330-40.
  - Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, NY)*. 2013;3:tre-03-161-4138-1. doi: 10.7916/D88P5Z71.
  - Bhidayasiri R, Jitkriksadikul O, Friedman JH, Fahn S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci*. 2018;389:67-75.
  - Owens DC. Tardive dyskinesia update: treatment and management. *BJPsych Advances*. 2019;25(2):78-89.
  - Gharabawi GM, Bossie CA, Lasser RA, Turkoz I, Rodriguez S, Chouinard G. Abnormal involuntary movement scale (AIMS) and extrapyramidal symptom rating scale (ESRS): cross-scale comparison in assessing tardive dyskinesia. *Schizophr Res*. 2005;77(2-3):119-28.