

อาการแสดงทางคลินิก ระดับโพรแลคติน และการจัดการ ในผู้ป่วยที่มีภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวช

Clinical Characteristics, Prolactin Level and Management of Psychotropic Drug-Induced Hyperprolactinemia

ชมภูณัฐ วีระวัณชัย ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: wchompoonuch@yahoo.com

อภิรดี แสงงาม ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
e-mail: iceblue_41@windowslive.com

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

สิปณัฐ ศิลาเกษ พ.บ., ว.ว. (จิตเวชศาสตร์)
กลุ่มงานการแพทย์ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
e-mail: sipanut@gmail.com

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

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

Apiradee Sang-ngarm, B.Pharm, M.Pharm (Clin. Pharm)
Pharmacy Department, Prasimahabhodi Psychiatric Hospital
e-mail: iceblue_41@windowslive.com

Kamonrat Somrak, B.Pharm, M.Pharm (Clin. Pharm)
Pharmacy Department, Prasimahabhodi Psychiatric Hospital
e-mail: kamonrat_puy@yahoo.com

Sipanut Silaket, M.D., Dip.Thai Board of Psychiatry
Medical Department, Prasimahabhodi Psychiatric Hospital
e-mail: sipanut@gmail.com

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

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยาต้านโรคจิต

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอาการแสดงทางคลินิกและผลลัพธ์การจัดการภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง

วิธีวิจัย: การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวางในผู้ป่วยโรคทางจิตเวชที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต และมีอาการแสดงของภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงโดยการคัดกรองจากแบบสอบถามที่พัฒนาโดยผู้วิจัย กลุ่มตัวอย่างได้รับการวัดระดับโพรแลคตินในเลือดที่เริ่มต้นและหลังจากได้รับการจัดการ

Abstract

Background: Hyperprolactinemia is a common adverse drug reaction from antipsychotics in psychiatric patients.

Objectives: The study aims to assess clinical presentation and outcomes of management of hyperprolactinemia.

Method: A cross-sectional analytical study in psychiatric patients with symptom of hyperprolactinemia after being treated with antipsychotics was conducted. Patients were recruited using hyperprolactinemia symptom-based

รับบทความ: 20 กันยายน 2565

แก้ไข: 6 พฤศจิกายน 2565

ตอบรับ: 12 พฤศจิกายน 2565

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 127 ราย มีระดับโพรแลคตินในเลือดสูงจำนวน 109 ราย (ร้อยละ 85.83) อาการแสดงที่พบมากที่สุด คือ ประจำเดือนผิดปกติ จำนวน 84 ราย (ร้อยละ 77.06) พบค่าเฉลี่ยของระดับโพรแลคตินในเลือดมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ amisulpride รองลงมาคือ paliperidone และยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ ตามลำดับ การจัดการที่มีผลในการคงระดับโพรแลคตินในเลือดไม่ให้สูง ได้แก่ การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ ($p\text{-value} < 0.001$) การเปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโพรแลคติน ($p\text{-value} = 0.02$) และการให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ ($p\text{-value} = 0.001$)

สรุปผล: ผู้ป่วยจิตเวชที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับโพรแลคตินสูงส่วนมากจะตรวจพบระดับโพรแลคตินสูง อาการแสดงที่พบมากที่สุดคือ ประจำเดือนผิดปกติ มีหลายวิธีการจัดการที่ลดระดับโพรแลคตินในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ ควรมีการพัฒนาและวางแผนทางการติดตามและการจัดการภาวะนี้ในผู้ป่วยจิตเวชต่อไป

questionnaire, we developed. Blood prolactin level were measured before and after receiving management of hyperprolactinemia.

Results: In total, 127 patients were enrolled and 109 patients had hyperprolactinemia (85.83%). The most common hyperprolactinemia symptom was menstrual irregularities, which was found in 84 patients (77.06%). High average blood prolactin level was found in patients who received amisulpride, paliperidone and combination of typical and atypical antipsychotics, consecutively. The strategies for managing of hyperprolactinemia was decreasing the dose of causing drug ($p\text{-value} < 0.001$), switching to prolactin-sparing antipsychotic ($p\text{-value} = 0.02$) and using the same dose together with monitoring ($p\text{-value} = 0.001$).

Conclusions: Antipsychotics can cause hyperprolactinemia in psychiatric patients. The most common presenting symptom was menstrual irregularities. Many strategies for management of hyperprolactinemia can significantly lower blood prolactin level. Guidance for monitoring and management of hyperprolactinemia in psychiatric patients should be developed and implemented.

คำสำคัญ: ระดับโพรแลคติน; ยาด้านโรคจิต; ภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง; การจัดการ

การอ้างอิงบทความ:

ชมนุช วีระวัณชัย, อภิรติ แสงงาม, กมลรัตน์ โสมรักษ์, สิปณัฐ ศิลาเกษ, ทวนธน บุญลือ. อาการแสดงทางคลินิก ระดับโพรแลคติน และการจัดการในผู้ป่วยที่มีภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวช. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):218-29.

Keyword: prolactin level; antipsychotic drugs; hyperprolactinemia; management

Citation:

Werawattanachai C, Sang-ngarm A, Somrak K, Silaket S, Boonlue T. Clinical characteristics, prolactin level and management of psychotropic drug-induced hyperprolactinemia. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):218-29.

บทนำ

ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง (hyperprolactinemia) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยที่ใช้ยาจิตเวช โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาด้านโรคจิต (antipsychotics) ทั้งยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า (typical antipsychotics) และยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) โดยยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) โดยยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่ามีโอกาสทำให้เกิดภาวะนี้ได้มากกว่ายาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่¹ กลไกในการเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงมาจากการปิดกั้นตัวรับโดปามีน (dopamine receptor) ชนิด D2 ซึ่งปกติโดปามีนจะยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคตินจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า นอกจากนี้ยังมีสารอื่นที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งของโดปามีน เช่น serotonin, GABA (gamma-aminobutyric acid), estrogens, opioids เป็นต้น การใช้ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าทำให้เกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงยาวนาน เนื่องจากความสามารถในการจับกับตัวรับ D2 มากกว่าและการแยกตัวออกจากตัวรับช้ากว่ายาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่²

อาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงจากยาด้านโรคจิตอาจแตกต่างกันในแต่ละเพศ โดยในเพศชายอาจพบเต้านมโต (gynecomastia) สำหรับเพศหญิงอาจมีขนดก (hirsutism) สิว ประจำเดือนผิดปกติ (ได้แก่ขาดประจำเดือน และ รอบประจำเดือนห่างผิดปกติ)³ นอกจากนี้ในระยะยาวยังอาจทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) กระดูกสะโพกหัก (hip fracture) รวมทั้งอาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงการเป็นมะเร็งเต้านมได้⁴ ผลกระทบเหล่านี้ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย รวมถึงส่งผลต่อสุขภาพทางกายในระยะยาวอีกด้วย⁵

การศึกษาความชุกของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่เกิดจากยาทางจิตเวชมีค่อนข้างหลากหลาย การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงได้ตั้งแต่น้อยกว่า 35-87 ขึ้นกับขนาดของยา ในยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ เช่น amisulpride พบว่าสามารถเป็นสาเหตุเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงแม้ใช้ยาในขนาดต่ำ (น้อยกว่า 50 มิลลิกรัมต่อวัน) ในผู้ป่วยเกือบทุกราย สำหรับ risperidone และ paliperi-

done พบได้ถึงร้อยละ 72-100 ส่วนยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ชนิดอื่นเกิดได้น้อยกว่า aripiprazole พบการเกิดได้น้อยที่สุด คือ ร้อยละ 3.1-5 นอกจากนี้ clozapine ก็พบได้น้อยกว่าร้อยละ 5 เช่นกัน⁶ จึงมีการจัดกลุ่มยาที่ส่งผลต่อระดับโปรแลคตินเป็น 2 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่เพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือด (PRL-raising) ได้แก่ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า amisulpride, risperidone และ paliperidone สำหรับยาด้านโรคจิตที่คงระดับโปรแลคตินในเลือด (PRL-sparing) ได้แก่ clozapine, quetiapine, olanzapine, ziprasidone และ aripiprazole⁷

การตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดมีคำแนะนำจากแนวทางการรักษาโรคจิตในต่างประเทศส่วนใหญ่ให้มีการตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดก่อนเริ่มต้นให้ยาด้านโรคจิตในผู้ป่วย มีเพียงส่วนน้อย เช่น แนวทางการรักษาโรคจิตของสมาคมจิตแพทย์ประเทศสหรัฐอเมริกาที่แนะนำให้เจาะวัดระดับโปรแลคตินในเลือดเมื่อมีอาการทางคลินิก และแนะนำให้มีการประเมินสมรรถภาพทางเพศและประวัติการมีประจำเดือนก่อนเริ่มการใช้ยาด้านโรคจิต⁸ ในประเทศไทยคำแนะนำในการตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดในผู้ป่วยโรคทางจิตเวชที่ได้รับยาจิตเวชยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน รวมทั้งการจัดการภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่ยังมีข้อจำกัดโดยการจัดการตามแนวทาง ได้แก่ การลดขนาดยา การหยุดยาที่เป็นสาเหตุ หรือการเปลี่ยนเป็นยาที่มีผลคงระดับโปรแลคติน อย่างไรก็ตามวิธีการเหล่านี้ก็มีความเสี่ยงทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการกำเริบได้ วิธีการอื่น ๆ ได้แก่ การเพิ่ม aripiprazole การเพิ่มยาในกลุ่ม dopamine agonists (cabergoline และ bromocriptine) การให้ metformin และการใช้ยาสมุนไพร⁹

จากสถิติการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยาด้านโรคจิต พบผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงเพิ่มมากขึ้น เนื่องมาจากยาด้านโรคจิตในบัญชียาหลักแห่งชาติส่วนใหญ่เป็นยาที่เพิ่มระดับโปรแลคติน นอกจากนี้ในเวชปฏิบัติปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการจัดการภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่ชัดเจน อาจเนื่องจากปัจจัยของค่าใช้จ่ายการส่งตรวจระดับโปร-

แลคตินที่ค่อนข้างสูง รวมทั้งการใช้ยาจิตเวชที่จะช่วยลดหรือไม่มีผลต่อระดับโปรแลคตินส่วนใหญ่ยังเป็นยาที่อยู่นอกบัญชียาหลักแห่งชาติและมีราคาสูง ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงยากลุ่มดังกล่าว การทราบขนาดของปัญหา การจัดการที่ดำเนินการอยู่ในเวชปฏิบัติปัจจุบัน และผลของการจัดการจะเป็นข้อมูลเบื้องต้นเพื่อนำไปสู่การพัฒนาแนวเวชปฏิบัติเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยจิตเวชที่มีอาการแสดงภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง และเป็นข้อมูลที่จะช่วยสนับสนุนในการผลักดันยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีความจำเป็นเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาอาการทางคลินิกและระดับโปรแลคตินของผู้ป่วยจิตเวชที่มีภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่ได้รับยาจิตเวช
2. ประเมินความสัมพันธ์ของระดับโปรแลคตินในเลือดและอาการแสดงทางคลินิก
3. ประเมินการจัดการและผลลัพธ์ของการจัดการในผู้ป่วยจิตเวชที่มีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงจากยาด้านโรคจิต

วัสดุและวิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวาง (analytical cross sectional study) ในระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2565 โดยมีเกณฑ์คัดเข้า คือ 1) ผู้ป่วยอายุ 18 ปี ขึ้นไป ที่มีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงตามเกณฑ์แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ของอาการแสดงภาวะโปรแลคตินโดยมี 6 อาการ ได้แก่ น้ำนมไหล เต้านมขยาย ประจำเดือนผิดปกติ สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง ขนดก และสิว ที่ผ่านผู้เชี่ยวชาญตรวจสอบความตรงของเนื้อหา 2) ผู้ป่วยได้รับยาด้านโรคจิตมาแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์ 3) ผู้ป่วยยินยอมให้ความร่วมมือในการตอบคำถามเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ เกณฑ์คัดออก คือ 1) ผู้ป่วยไม่สามารถสื่อสารได้ ไม่เข้าใจ ไม่สามารถตอบคำถามได้

2) ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร 3) ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อระดับโปรแลคตินในเลือด เช่น โรคที่เกี่ยวข้องต่อมใต้สมอง โรคที่เกี่ยวข้องกับ hypothalamus เช่น prolactinoma, acromegaly, other pituitary tumor, infiltrative disorders, hypothalamic and pituitary stalk disease or damage เป็นต้น 4) ผู้ป่วยที่เมื่อประเมินภาวะระดับโปรแลคตินในเลือดสูงแล้วพบว่าน่าจะเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่จากยาจิตเวช เช่น ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ในเลือดต่ำ โรคลมชัก ภาวะถุงน้ำในรังไข่หลายใบ การบาดเจ็บของหน้าอก การได้รับการผ่าตัด การติดเชื้อไวรัสฮิวส์ โรคการทำงานของไตบกพร่อง โรคตับแข็ง หรืออยู่ระหว่างการได้รับยาที่เพิ่มระดับโปรแลคติน เช่น metoclopramide, domperidone เป็นต้น

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ทำการเก็บรวบรวมจากเวชระเบียน และสอบถามผู้ป่วยตามแบบเก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงซึ่งผ่านการตรวจสอบจากผู้เชี่ยวชาญจำนวน 3 ท่าน ในการตรวจสอบความตรงของเนื้อหา (ค่า Item-Objective Congruence Index : IOC=0.78) จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการวัดระดับโปรแลคตินในเลือดและมีการติดตามระดับโปรแลคติน กรณีที่มีภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงกว่าปกติ ผู้วิจัยจะปรึกษาแพทย์เจ้าของไข้ถึงแนวทางการจัดการภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่มีสาเหตุมาจากยาด้านโรคจิต⁹ เช่น การลดขนาดยา หรือการปรับเปลี่ยนยาเป็นกลุ่มที่คงระดับโปรแลคติน เป็นต้น และผู้วิจัยจะติดตามผู้ป่วยต่อเนื่อง และวัดระดับโปรแลคตินซ้ำ ในอีก 1 ครั้ง หลังจากปรับยาไปแล้ว 1 เดือน

การวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง และนำเสนอด้วย ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอาการแสดงและระดับโปรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวชใช้สถิติ chi-square ความแตกต่างระหว่างยาด้านโรคจิตแต่ละกลุ่ม ค่าเฉลี่ยระดับโปรแลคตินในเลือดใช้

สถิติ one-way ANOVA และการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างผลลัพธ์การจัดการใช้สถิติ Wilcoxon matched pair sign rank test

งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข เลขที่ DMH.IRB.CO.A 012/2563

ผลการศึกษา

การศึกษาในครั้งนี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 127 คน เมื่อทำการตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดซึ่งใช้ค่าปกติในเพศชาย ≤ 20 ng/mL และเพศหญิง ≤ 25 ng/mL พบว่ามีผู้ที่มีค่าโปรแลคตินในเลือดสูงจำนวน 109 คน คิดเป็นร้อยละ 85.83 ผู้ป่วยที่มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูงส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จำนวน 103 คน อายุเฉลี่ย 30.53 ± 0.81 ปี ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภท จำนวน 47 คน คิดเป็นร้อยละ 43.12 รองลงมาคือโรคซึมเศร้า จำนวน 40 คน คิดเป็นร้อยละ 36.70 ผู้ป่วยส่วนมากมีภาวะอ้วน จำนวน 43 คน คิดเป็นร้อยละ 39.45 ดังแสดงในตารางที่ 1

เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่ได้จากแบบสอบถามอาการไม่พึงประสงค์และระดับโปรแลคตินในเลือดสูงที่แบ่งตามความรุนแรง โดยในระดับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (mild hyperprolactinemia) คือสูงกว่าค่าปกติจนถึง 50 ng/mL เพิ่มขึ้นปานกลาง (moderate hyperprolactinemia) คือ อยู่ระหว่าง 50-100 ng/mL และเพิ่มขึ้นมาก (severe hyperprolactinemia) คือมีระดับโปรแลคตินในเลือดสูงกว่า 100 ng/mL พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอาการแสดงและระดับโปรแลคตินในเลือดสูงที่แบ่งตามความรุนแรงของการเพิ่มขึ้นของระดับโปรแลคตินในเลือด ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แสดงในตารางที่ 2

เมื่อทำการวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับโปรแลคตินในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตทั้ง 6 กลุ่ม ได้แก่ ยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่า risperidone,

amisulpride, paliperidone ยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ และยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน พบว่าระดับโปรแลคตินในเลือดเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีค่าสูงที่สุด โดยมีระดับโปรแลคตินในเลือดเฉลี่ย 198.28 ± 29.19 ng/mL รองลงมาคือ paliperidone มีระดับโปรแลคตินในเลือดเฉลี่ย 132.77 ± 38.57 ng/mL นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยหาค่า mean difference จากยาชนิดแรกหรือกลุ่มแรกลดด้วยยาชนิดหลังหรือกลุ่มหลังพบว่า amisulpride มีผลเพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือดได้มากกว่ายาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าเฉลี่ย 116.42 ± 31.92 ng/mL (p -value = 0.005) และมากกว่ายา risperidone เฉลี่ย 115.41 ± 29.42 ng/mL (p -value = 0.002) ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างแสดงในตารางที่ 3

การวิเคราะห์ผลลัพธ์การจัดการโดยแบ่งการจัดการเป็น 1. การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ 2. การเปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโปรแลคติน 3. การให้ยากกลุ่ม dopamine agonist 4. การให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ 5. การเพิ่ม aripiprazole 6. อื่น ๆ การจัดการที่มีการใช้มากที่สุด คือ การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ จำนวน 45 คน คิดเป็นร้อยละ 41.28 รองลงมาคือ การติดตามอาการ 43 คน คิดเป็นร้อยละ 39.45 ซึ่งแสดงในตารางที่ 4 เมื่อทำการวิเคราะห์พบว่าการจัดการที่ลดระดับโปรแลคตินในเลือดแตกต่างจากเมื่อเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ การเปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโปรแลคติน การให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ โดยมีค่า p -value เป็น <0.001 , 0.02 และ 0.001 ตามลำดับ การจัดการและผลลัพธ์การจัดการของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงแสดงดังรูปที่ 1

อภิปรายผล

การศึกษาในครั้งนี้พบว่ามีผู้ที่มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูงจากผู้ที่มีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงร้อยละ 85.83 และพบว่าเพศหญิงมีจำนวนคนที่เกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงมากกว่าเพศชาย เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นพบว่ามีการศึกษาในผู้ป่วย

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูง (n=109)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	6 (5.50)
หญิง	103 (94.50)
อายุ (mean±SD)	30.53±0.81
ระดับการศึกษา	
ประถมศึกษา	17 (15.60)
มัธยมศึกษา	60 (55.05)
ปริญญาตรีขึ้นไป	32 (29.36)
สิทธิการรักษา	
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	70 (64.22)
ประกันสังคม	15 (13.76)
จ่ายตรง	9 (8.26)
ชำระเงินเอง	15 (13.76)
อาชีพ	
ว่างงาน	26 (23.85)
พนักงาน	49 (44.95)
นักเรียน นักศึกษา	21 (19.27)
เกษตรกร	13 (11.93)
การวินิจฉัยโรคทางจิตเวช	
โรคจิตเภท	47 (43.12)
โรคอารมณ์สองขั้ว	16 (14.68)
โรคซึมเศร้า	40 (36.70)
อื่น ๆ	6 (5.50)
การมีโรคร่วมทางกาย	
ไม่มี	99 (90.83)
มี	10 (9.17)
การใช้สารเสพติด	
ไม่ใช้	73 (66.97)
บุหรี่	5 (4.59)
สุรา	8 (7.34)
ยาบ้า	2 (1.83)
กัญชา	21 (19.27)
ดัชนีมวลกาย	
ต่ำกว่าเกณฑ์	15 (13.76)
ปกติ	31 (28.44)
น้ำหนักเกิน	20 (18.35)
อ้วน	43 (39.45)
ยาที่ได้รับร่วม	
Sertraline	34 (31.19)
Fluoxetine	14 (12.84)
Valproic acid	25 (22.94)
Lithium	3 (2.75)

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างอาการแสดงและระดับโพรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวช (n=109)

อาการแสดง ^a	จำนวน (ร้อยละ)	ระดับโพรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวช ^b			p-value
		เล็กน้อย	ปานกลาง	มาก	
น้ำนมไหล (galactorrhea)	49 (44.95)	10 (20.41)	22 (44.90)	17 (34.69)	0.59
เต้านมโต (gynecomastia)	41 (37.61)	7 (17.07)	17 (41.46)	17 (41.46)	0.12
ประจำเดือนผิดปกติ (menstrual irregularities)	84 (77.06)	20 (23.81)	39 (46.43)	25 (29.76)	0.97
สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง (sexual dysfunction)	43 (39.45)	12 (27.91)	17 (39.53)	14 (32.56)	0.54
ขนดก (hirsutism)	14 (12.84)	2 (14.29)	7 (50.00)	5 (35.71)	0.76
สิว (acne)	33 (32.04)	9 (27.27)	13 (39.39)	11 (33.33)	0.66

^aสามารถมีได้มากกว่า 1 อาการ

^bระดับโพรแลคตินในเลือดสูง เล็กน้อย: <50 ng/mL; ปานกลาง: 50–100 ng/mL; มาก: >100 ng/mL

ในจำนวน 170 คนที่ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภทและโรคอารมณ์สองขั้ว พบการเกิดภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงจำนวน 120 คน คิดเป็นร้อยละ 70.6 พบในเพศหญิงจำนวน 80 คน คิดเป็นร้อยละ 66.7 และเพศชาย 40 คน คิดเป็นร้อยละ 33.3¹⁰ อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงจึงอาจมีความแตกต่างในวิธีการศึกษานอกจากนี้การศึกษาภาคตัดขวางที่ทำการศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงจากยาต้านโรคจิตในผู้ป่วย 997 คน พบว่ามีค่าเฉลี่ย 32.6 ± 44.1 ng/mL ซึ่งพบว่าในเพศหญิงมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าเพศชาย และพบความชุกของการเกิดภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงร้อยละ 44.3 โดยไม่พบความแตกต่างของความชุกระหว่างเพศชายและเพศหญิง (เพศหญิงพบความชุกร้อยละ 41.9 และเพศชายพบความชุกร้อยละ 46.3, p -value = 0.164)¹¹

การศึกษาในครั้งนี้ใช้แบบประเมินอาการแสดงภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับยาจิตเวชแบบประเมินนี้พัฒนาโดยประกอบด้วยคำถามอาการแสดงจำนวน 6 คำถามและประเมินการมีหรือไม่มีอาการโดยนับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาทางจิตเวช เนื่องจากการเจาะ

วัดระดับโพรแลคตินในผู้ป่วยโรคทางจิตเวชยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน¹² ในแนวทางของต่างประเทศส่วนใหญ่มีคำแนะนำในการเจาะวัดระดับโพรแลคตินในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มได้ยาต้านโรคจิต และบางส่วนมีคำแนะนำให้เจาะวัดระดับโพรแลคตินเมื่อผู้ป่วยมีอาการแสดงของภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง⁸ เมื่อพิจารณาจากบริบทของประเทศไทยพบว่ายังไม่มีแนวทางการตรวจวัดระดับโพรแลคตินในเลือดในผู้ป่วยจิตเวชที่ชัดเจน ดังนั้นการวิจัยในครั้งนี้จึงใช้การพัฒนาแบบประเมินเพื่อทบทวนอาการแสดงอย่างเป็นระบบ หากมีอาการอย่างน้อย 1 อาการจาก 4 อาการหลัก คือ น้ำนมไหล เต้านมขยาย ประจำเดือนผิดปกติ สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง และมีอาการเป็นเวลอย่างน้อย 1 เดือน คาดว่าผู้ป่วยจะมีภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง สำหรับแบบประเมินที่มีการใช้ในงานวิจัยในต่างประเทศคือ Prolactin-Related Adverse Event Questionnaire (PRAEQ) ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ในการศึกษาด้านสมรรถภาพทางเพศ^{13, 14}

อาการทางคลินิกของภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้คือ ประจำเดือนผิดปกติ รองลงมาคือ น้ำนมไหล สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง และเต้านมโต ส่วนขนดก และสิว พบได้น้อย เมื่อเปรียบเทียบ

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างยาด้านโรคจิตและระดับโปรแลคตินในเลือด

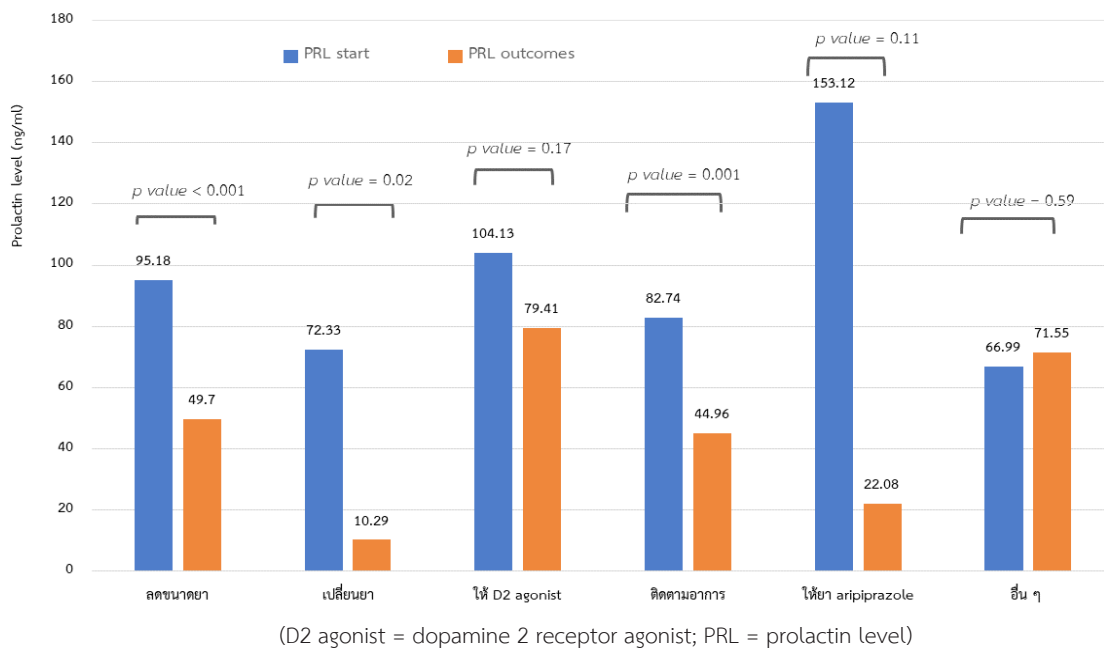
ตัวแปร	ระดับโปรแลคติน	p-value
ยาด้านโรคจิต	(Mean±SD)	
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า (n=13)	81.86±49.54	0.004
Risperidone (n=66)	82.86±49.54	0.004
Amisulpride (n=3)	198.28±29.19	0.004
Paliperidone (n=3)	132.77±38.57	0.004
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ (n=19)	93.41±49.49	0.004
ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน (n=5)	84.75±66.39	0.004
การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม	(Mean diff.)	
Risperidone เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า	1.00±15.12	1.00
Amisulpride เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า	116.42±31.92	0.005
Amisulpride เปรียบเทียบกับ risperidone	115.41±29.42	0.002
Paliperidone เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า	50.91±31.92	0.60
Paliperidone เปรียบเทียบกับ risperidone	49.90±29.42	0.53
Paliperidone เปรียบเทียบกับ amisulpride	-65.50±40.69	0.59
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า	11.55 ±17.94	0.98
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ เปรียบเทียบกับ risperidone	10.55±12.98	0.96
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ เปรียบเทียบกับ amisulpride	-104.86±30.96	0.01
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ เปรียบเทียบกับ paliperidone	-29.36±30.96	0.80
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน	-8.66 ±25.05	0.99
ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน เปรียบเทียบกับ risperidone	1.88±23.11	1.00
ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน เปรียบเทียบกับ amisulpride	-113.52±36.40	0.03
ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน เปรียบเทียบกับ paliperidone	-48.02±36.40	0.77
ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า	2.89±26.23	1.00

ตารางที่ 4 การจัดการและผลลัพธ์การจัดการของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง

การจัดการ	จำนวน (ร้อยละ)	ระดับโปรแลคตินหลังการจัดการ (จำนวน, ร้อยละ)		
		No HPRL	HPRL	N/A ^a
การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ	45 (41.28)	15 (40.54)	19 (51.35)	11 (31.43)
การเปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโปรแลคติน	11 (10.09)	7 (18.92)	0 (0.00)	4 (11.43)
การให้ยากกลุ่ม dopamine agonist	2 (1.83)	0 (0.00)	2 (5.41)	0 (0.00)
การให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ	43 (39.45)	11 (29.73)	14 (37.84)	18 (51.43)
การให้ยา aripiprazole	4 (3.67)	3 (8.11)	0 (0.00)	1 (2.86)
อื่น ๆ	4 (3.67)	1 (2.70)	2 (5.41)	1 (2.86)
รวม	109 (100)	37 (100)	37 (100)	35 (100)

^aไม่ได้ทำการวัดระดับโปรแลคติน

HPRL = Hyperprolactinemia



รูปที่ 1 การจัดการและผลลัพธ์การจัดการของภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง

กับการศึกษาอื่น พบการศึกษาทบทวนวรรณกรรมจาก 78 การศึกษา พบว่าการเกิดภาวะขาดประจำเดือนพบในผู้หญิงที่ได้รับยาต้านโรคจิตร้อยละ 22-50 นอกจากนี้เมื่อพิจารณาความชุกของการเกิดภาวะประจำเดือนผิดปกติและการขาดประจำเดือนพบได้ร้อยละ 15-97 ในผู้ป่วยทางจิตเวชที่ได้รับการรักษาด้วยยาจิตเวช¹⁵ สำหรับอาการน้ำนมไหล เป็นอาการที่พบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิง โดยทั่วไปจะพบในเพศหญิงมากกว่า ความชุกของภาวะนี้พบได้ร้อยละ 10-50¹⁶ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในครั้งนี้ที่พบอาการน้ำนมไหลในผู้ป่วยที่มีภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงร้อยละ 44.95 สำหรับสมรรถภาพทางเพศบกพร่อง มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยาต้านโรคจิตโดยทำการประเมินเมื่อเริ่มต้นการรักษาและหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านอาการของสมรรถภาพทางเพศบกพร่องทั้งในเพศชายและเพศหญิง และพบว่าระดับโพรแลคตินในเลือดสูงมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับการไม่สามารถถึงจุดสุดยอดทางเพศ (orgastic dysfunction) ของทั้งสองเพศ¹⁷ การศึกษาที่วัดระดับโพรแลคตินและเทสโทสเตอโรนในผู้ป่วยเพศชายที่ได้รับยาต้านโรคจิต

พบการเกิดอาการที่เกี่ยวข้องกับองชาต (penile-related symptoms) ร้อยละ 73 และพบการเพิ่มขึ้นของระดับโพรแลคตินสัมพันธ์กับการลดลงของระดับเทสโทสเตอโรน รวมทั้งความสัมพันธ์ของระดับเทสโทสเตอโรนที่ต่ำกับการเกิดอาการที่เกี่ยวข้องกับองชาต¹⁸ อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้วัดระดับเทสโทสเตอโรนเนื่องจากมีข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เมื่อเปรียบเทียบการเพิ่มขึ้นของระดับโพรแลคตินในเลือดจากยาต้านโรคจิตพบว่า amisulpride เป็นยาที่เพิ่มระดับโพรแลคตินได้มากที่สุด รองลงมาคือ paliperidone และยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมที่พบว่า amisulpride สามารถเพิ่มระดับโพรแลคตินในเลือดได้เฉลี่ย 113 ng/mL ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำ (50 มิลลิกรัมต่อวัน)¹⁹ นอกจากนี้ มีการศึกษาที่พบการเพิ่มขึ้นของระดับโพรแลคตินในผู้ป่วยที่ได้รับ paliperidone โดยมีระดับโพรแลคตินในเลือดอยู่ระหว่าง 1500 - 3996 mIU/L (70.5-187.81 ng/mL)²⁰ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีสาเหตุการเกิดภาวะโพรแลคตินในเลือด

สูงมาจาก risperidone จำนวน 66 ราย (คิดเป็นร้อยละ 60.6) เนื่องจาก risperidone เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติและมีการใช้ในข้อบ่งใช้ที่แพร่หลาย เช่น โรคจิตเภท โรคอารมณ์สองขั้ว และโรคซึมเศร้า เป็นต้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยนอกโรคจิตเภทที่ได้รับ risperidone จำนวน 12 คนพบว่า risperidone ทำให้มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูงได้ร้อยละ 100 ของผู้ที่ได้รับยา²¹ การที่ risperidone ส่งผลต่อการเพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือดมากกว่ายาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ เนื่องมาจากการผ่านตัวกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood-brain barrier) ได้ช้าจากการมีความชอบไขมันต่ำกว่ายาอื่นทำให้มีการสะสมอยู่ในต่อมใต้สมองส่วนหน้าได้มากส่งผลให้มีความเข้มข้นของยาในบริเวณเซลล์ที่หลั่งฮอร์โมนโปรแลคติน จึงส่งผลให้มีการเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงได้มากกว่ายาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ชนิดอื่น²² สำหรับยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่คงระดับโปรแลคตินมีการศึกษาพบว่า clozapine และ olanzapine มีผลในการลดระดับโปรแลคตินในเลือด²² สำหรับ aripiprazole มีผลลดระดับโปรแลคตินในเลือดทั้งการให้ยาเดี่ยวและเมื่อให้ร่วมกับยาด้านโรคจิตอื่น²² อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่คงระดับโปรแลคตินในเลือดเพียงตัวเดียว (monotherapy) เมื่อเริ่มต้นการศึกษา มีเพียงการได้รับยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่เริ่มต้นร่วมกับยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า และได้รับเมื่อแพทย์ทำการจัดการภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงเท่านั้น

แนวทางการจัดการภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงส่วนใหญ่แนะนำให้ทำการลดขนาดยา การหยุดยาที่เป็นสาเหตุ การเปลี่ยนเป็นยาด้านโรคจิตที่คงระดับโปรแลคตินในเลือด การให้ dopamine agonist และการเพิ่ม aripiprazole^{9,23} การศึกษาในครั้งนี้พบว่าการจัดการที่ลดระดับโปรแลคตินในเลือดแตกต่างจากเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ การเปลี่ยนยาเป็นยาที่ลดระดับโปรแลคติน และการให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ เมื่อเปรียบเทียบกับจัดการในการศึกษาอื่น ๆ พบว่ามีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หือภิมาน รวบรวมการศึกษา

จำนวน 26 การศึกษาโดยมีการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 7 การศึกษา โดยแบ่งเป็น 4 วิธีการ ได้แก่ การเปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโปรแลคติน ได้แก่ aripiprazole, quetiapine, paliperidone, blonanserin การเพิ่ม aripiprazole การเพิ่ม dopamine agonist ได้แก่ cabergoline, bromocriptine, terguride และการเพิ่ม metformin ผลการศึกษาพบว่า การเพิ่ม aripiprazole เป็นวิธีที่ลดระดับโปรแลคตินได้มากที่สุด²⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ ได้รับการจัดการโดยการลดขนาดยา จำนวน 45 ราย (คิดเป็นร้อยละ 41.28) ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสิทธิการรักษาประกันสุขภาพถ้วนหน้าหรือประกันสังคม รวมทั้งสิ้น 85 ราย (คิดเป็นร้อยละ 78.0) ทำให้แพทย์ใช้ทางเลือกในการปรับลดขนาดยาในเบื้องต้น ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติที่เป็นยาที่คงระดับโปรแลคตินในเลือด ได้แก่ clozapine และ quetiapine ขนาด 200 mg ซึ่งแนวทางการจัดการที่เปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโปรแลคตินในเลือดในบัญชียาหลักแห่งชาติตามสิทธิประกันสุขภาพหรือประกันสังคมมีจำนวนไม่มากนัก (จำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.09) เนื่องจากมีข้อจำกัดของการใช้ยา คือ clozapine จะต้องมีการตรวจวัดค่า absolute neutrophil count (ANC) ในช่วงแรกของการใช้ยาและต่อเนื่อง สำหรับ quetiapine มีเฉพาะขนาด 200 mg ทำให้การปรับขนาดยามีความยุ่งยาก ในกลุ่มที่ได้รับการจัดการโดยเพิ่ม aripiprazole มีระดับโปรแลคตินในเลือดลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะมีกลุ่มที่ได้รับการจัดการด้วยวิธีนี้ค่อนข้างน้อย จะมีเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เบิกได้เนื่องจาก aripiprazole ยังเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับการรักษาโดยให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ พบว่าเป็นวิธีการรักษาที่ทำให้ลดระดับโปรแลคตินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาครั้งนี้ วิธีนี้เป็นวิธีที่อาจจะใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีอาการในระดับน้อยและส่วนใหญ่มักจะไม่สามารถคาดเดาการลดลงของระดับโปรแลคตินในเลือดได้เนื่องจากอาศัยกลไกในการเกิดทอนายา (tolerance)²⁵

การศึกษาในครั้งนี้มีข้อจำกัด คือ การกระจาย

ของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันเนื่องจากการคัดเลือกผู้ป่วยจากการมีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง รวมทั้งแนวทางการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะระดับโปรแลคตินในเลือดสูงไม่ได้มีข้อกำหนดที่ชัดเจน แพทย์สามารถเลือกวิธีการจัดการได้เอง จึงทำให้มีผู้ที่ได้รับการจัดการในบางวิธีมีจำนวนน้อยอาจทำให้ไม่พบความแตกต่างหลังการจัดการ รวมทั้งการวัดอาการที่ลดลงไม่ได้ทำการวัดในผู้ป่วยทุกรายจึงไม่ได้แสดงผลในการศึกษาครั้งนี้ นอกจากนี้ในการศึกษาครั้งนี้ยังไม่ได้มีการประเมินผลกระทบของการเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงในด้านผลต่อความร่วมมือในการใช้ยา ผลต่อคุณภาพชีวิต รวมทั้งผลกระทบระยะยาวของการเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง

ข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งถัดไป ควรมีการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าโดยมีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตเป็นกลุ่มที่เพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือดและกลุ่มที่ลดระดับโปรแลคตินในเลือด รวมทั้งค้นหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงเพื่อจะเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการวางแผนแนวทางการตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดในผู้ป่วยจิตเวช รวมทั้งเป็นข้อมูลการวางแผนการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย รวมถึงทำการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในด้านการเจาะวัดระดับโปรแลคตินเพื่อ

หากกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมในการตรวจวัดรวมถึงความคุ้มค่าของวิธีการจัดการเมื่อเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงแต่ละวิธีต่อไป

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงจากแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ด้านโปรแลคตินในเลือดสูง เมื่อทำการตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดพบว่ามีความโน้มที่จะมีระดับสูงกว่าค่าปกติ เมื่อพิจารณาอาการแสดงทางคลินิกแต่ละข้อที่อยู่ในแบบประเมินและความสัมพันธ์กับระดับโปรแลคตินในเลือดที่สูงไม่พบความแตกต่างกันในแต่ละระดับความรุนแรงยาที่ส่งผลในการเพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือดสูงพบว่า amisulpride เป็นยาที่มีผลทำให้เพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือดได้มากที่สุด รองลงมาคือ paliperidone การจัดการที่ให้ผลในการลดระดับโปรแลคตินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ การลดขนาดยา การเปลี่ยนยาไปเป็นยาที่มีผลคงระดับโปรแลคติน และการให้ยาในขนาดเดิมและติดตามอาการ

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาในครั้งนี้ได้รับทุนวิจัยจากสำนักงานการวิจัยแห่งชาติ ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics--a review. Hum Psychopharmacol. 2010;25(4):281-97.
2. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: What is the connection? A review article. J Psychopharmacol. 2008;22(2 Suppl):12-9.
3. Tewksbury A, Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. Ment Health Clin. 2016;6(4):185-90.
4. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. J Psychopharmacol. 2008;22(2 Suppl):46-55.
5. Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. J Clin Psychopharmacol. 2007;27(6):639-61.
6. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;74(2):141-7.

7. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28(5):421-53.
8. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(22):3279-97.
9. Rusgis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(10):862-71.
10. Dehelean L, Romosan AM, Papava I, Bredicean CA, Dumitrascu V, Ursoniu S, et al. Prolactin response to antipsychotics: an inpatient study. *PLoS One*. 2020; 15(2):e0228648. doi: 10.1371/journal.pone.0228648.
11. Alosaimi FD, Fallata EO, Abalhassan M, Alhabbad A, Alzain N, Alhaddad B, et al. Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medications. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018;22(4):274-81.
12. Walters J, Jones I. Clinical questions and uncertainty--prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2 Suppl):82-9.
13. Kelly DL, Conley RR. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(3):340-6.
14. Roke Y, Buitelaar JK, Boot AM, Tenback D, van Harten PN. Risk of hyperprolactinemia and sexual side effects in males 10-20 years old diagnosed with autism spectrum disorders or disruptive behavior disorder and treated with risperidone. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22(6):432-9.
15. Bargiota SI, Bonotis KS, Messinis IE, Angelopoulos NV. The effects of antipsychotics on prolactin levels and women's menstruation. *Schizophr Res Treatment*. 2013;2013:502697. doi: 10.1155/2013/502697.
16. Glocker C, Grohmann R, Engel R, Seifert J, Bleich S, Stübner S, et al. Galactorrhea during antipsychotic treatment: results from AMSP, a drug surveillance program, between 1993 and 2015. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(8):1425-35.
17. Rettenbacher MA, Hofer A, Ebenbichler C, Baumgartner S, Edlinger M, Engl J, et al. Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(6):711-5.
18. Redman B, Kitchen C, Johnson KW, Bezwada P, Kelly DL. Levels of prolactin and testosterone and associated sexual dysfunction and breast abnormalities in men with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *J Psychiatr Res*. 2021;143:50-3.
19. Kopecek M, Bares M, Svarc J, Dockery C, Horáček J. Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004;25(6):419-22.
20. Skopek M, Manoj P. Hyperprolactinaemia during treatment with paliperidone. *Australas Psychiatry*. 2010;18(3):261-3.
21. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract*. 2000;6(6):425-9.
22. Stojkovic M, Radmanovic B, Jovanovic M, Janjic V, Muric N, Ristic DI. Risperidone induced hyperprolactinemia: from basic to clinical studies. *Front Psychiatry*. 2022;13:874705. doi: 10.3389/fpsy.2022.874705.
23. Gupta S, Lakshmanan DAM, Khastgir U, Nair R. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *BJPsych Advances*. 2017;23(4):278-86.
24. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A, García-Rizo C, Crespo-Facorro B, Monreal JA, et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2020;222:88-96.
25. Navy H, Gardner K. Strategies for managing medication-induced hyperprolactinemia. *Current Psychiatry*. 2018;17(3):42-7.