

ผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อระดับความจำและคุณภาพชีวิต  
ของผู้ป่วยนอกโรคจิตเภท : การศึกษาแบบภาคตัดขวาง

โดย  
นายวิชัย สันติมาลีวรกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก  
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร  
ปีการศึกษา 2547  
ISBN 974-464-498-2  
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

**EFFECTS OF TRIHEXYPHENIDYL DOSES ON COGNITIVE FUNCTION AND  
QUALITY OF LIFE IN OUT PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA :  
A CROSS-SECTIONAL STUDY**

**By**

**Wichai Santimaleeworagul**

**A thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree**

**MASTER OF PHARMACY**

**Program of Clinical Pharmacy**

**Graduate School**

**SILPAKORN UNIVERSITY**

**2004**

**ISBN 974-464-498-2**

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร อนุมัติให้วิทยานิพนธ์เรื่อง "ผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อระดับความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยนอกโรคจิตเภท : การศึกษาแบบภาคตัดขวาง" เสนอโดย นายวิชัย สันติมาลีวรกุล เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เกษศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

.....  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.จิราวรรณ คงคล้าย)  
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ผู้ควบคุมวิทยานิพนธ์

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.น้ำฝน ศิวะนาวิรินทร์
3. นายแพทย์ นรวิรุฬห์ พุ่มจันทร์

คณะกรรมการการตรวจสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นลินี พูลทรัพย์)

...../...../.....

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา)

...../...../.....

.....กรรมการ

(นายแพทย์นรวิรุฬห์ พุ่มจันทร์)

...../...../.....

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.น้ำฝน ศิวะนาวิรินทร์)

...../...../.....

.....กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.นัยพินิจ คชภักดี)

...../...../.....



K 44351201 : MAJOR : CLINICAL PHARMACY

KEY WORDS: TRIHEXYPHENIDYL / COGNITIVE FUNCTION / QUALITY OF LIFE / SCHIZOPHRENIA

WICHAI SANTIMALEEWORAGUL : EFFECTS OF TRIHEXYPHENIDYL DOSES ON COGNITIVE FUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN OUT PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA : A CROSS-SECTIONAL STUDY. THESIS ADVISORS : ASST. PROF. MANAT PONGCHAIDECHA, Ph.D., ASST. PROF. NUMFON SIVANAWIN, Pharm.D., BCPS , AND NORAWEE PUMCHAN, MD. 107 pp. ISBN 974-464-498-2

This cross sectional study was conducted to assess 1) the effects of trihexyphenidyl on cognitive function 2) the effects of trihexyphenidyl on quality of life and 3) the correlation among dose of trihexyphenidyl, cognitive function, quality of life and anticholinergic symptoms in schizophrenic patients. 291 patients were recruited from out patient department at Somdejchaophraya Psychiatric Instituted, Bangkok. All of patients were divided into 3 groups; non-trihexyphenidyl, 2-5 mg of trihexyphenidyl, and  $\geq 6$  mg of trihexyphenidyl/day group. The instruments used in this study were 1) Mini-Mental State Examination (MMSE) 2) WHO-quality of life-26 items and 3) UKU side effects rating scale version patient.

The results revealed that the levels of mean rank of MMSE scores in non-trihexyphenidyl group were 171.56 that was significantly higher than 131.42 in 2-5 mg/day and higher than 130.87 in  $\geq 6$  mg of trihexyphenidyl/day group. However, there was no significant difference between those in 2-5 mg/day and  $\geq 6$  mg of trihexyphenidyl/day group. Patients who had been taking trihexyphenidyl showed increased risk of cognitive impairment 2.32 times (odd ratio=2.32; 95% CI=1.01-5.33;  $p=0.046$ ) higher than patients who did not use trihexyphenidyl.

The quality of life mean scores were significant lower in  $\geq 6$  mg of trihexyphenidyl/day group (mean=84.05) than 2-5 mg/day (mean=87.45;  $p=0.015$ ) and non-tihexyphenidyl group (mean=89.57;  $p=0.041$ ). However, there was no significant difference in quality of life scores between 2-5 mg/ day and non-tihexyphenidyl group ( $p=0.298$ ).

The correlation among doses of trihexyphenidyl, MMSE scores, quality of life and scores of anticholinergic symptoms in schizophrenic patients was found. The doses of trihexyphenidyl had a significantly negative correlation with MMSE scores and score of quality of life, but had a positive correlation with score of anticholinergic symptoms with the Spearman's correlation coefficient (rho) of -0.15 ( $p=0.013$ ), -0.12 ( $p=0.039$ ) and 0.25 ( $p=0.000$ ) respectively. In addition, scores of quality of life had a negative correlation with scores of anticholinergic symptoms with the correlation coefficient -0.33 ( $p=0.000$ ).

In conclusion, the findings suggest that use of trihexyphenidyl should be born in mind and monitored in order to avoid its effects on cognitive function, quality of life and anticholinergic symptoms

---

Program of Clinical Pharmacy                      Graduate School, Silpakorn University                      Academic Year 2004

Student's signature .....

Thesis Advisors' signature 1. .... 2. .... 3. ....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาจากบุคคลหลายท่าน ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา อาจารย์ที่ปรึกษาทางวิชาการและที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ให้คำปรึกษาและแนะนำเกี่ยวกับการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จ ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.น้ำฝน ศิวะนาวิทร์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่ให้ข้อเสนอแนะที่ดีทั้งด้านการทำวิทยานิพนธ์และด้านการทำงานของข้าพเจ้า ขอขอบพระคุณ อ.นพ.นรวิทย์ พุ่มจันทร์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมในการให้ความรู้ตลอดจนอำนวยความสะดวกต่อการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จ

ขอขอบพระคุณ ญญ.จันทร์เพ็ญ ตั้งตระกูล หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม และ ญญ.อรภรณ์ สอนขัง จากสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา ที่ให้ข้อเสนอแนะ และความช่วยเหลือด้านต่างๆ เกี่ยวกับการดำเนินงานวิจัย ซึ่งท่านทั้งสองมีเจตนารมณ์อย่างแรงกล้าในการทำให้วิทยานิพนธ์นี้ประสบความสำเร็จ

ขอขอบคุณพยาบาล และเจ้าหน้าที่ กลุ่มงานบริการผู้ป่วยนอก สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยาทุกท่าน ที่ช่วยเหลือในเรื่องสถานที่และการประสานงานกับผู้ป่วย ด้วยบรรยากาศที่เป็นกันเอง อบอุนซึ่งเป็นที่ประทับใจกับข้าพเจ้าอย่างยิ่ง

ขอขอบคุณ อ.เขวาลักษณ์ อ่ำรำไพ อ.นันท์ลักษณ์ สถาพรนานนท์ อ.ณัฐธิยา คำผล และ ญญ.อัมพร ณรงค์สันติ สำหรับกำลังใจที่มีให้ตลอดเวลา หลายครั้งที่ข้าพเจ้าพบอุปสรรคและปัญหาต่างๆ แต่ข้าพเจ้าจะได้รับความกำลังใจที่ดีจากท่านเหล่านี้ทุกครั้ง ซึ่งเป็นแรงผลักดันที่ทำให้ข้าพเจ้าประสบความสำเร็จ

ขอขอบคุณ อ.ดร.สุทธิพร ภัทรชยางกูร คณะเภสัชศาสตร์ ผศ.นพ.จรงค์ศักดิ์ ศิลปโภชากุล ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และ ญญ.เป็ญจมาพร อภิรมย์รักษ์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ สำหรับความรู้และกำลังใจที่อาจารย์ทั้งสามท่านมอบให้

ขอขอบคุณ นพ.สุวัฒน์ มหัตนิรันดร์กุล และ รศ.ดร.นัยพินิจ คชภักดี สำหรับการอนุญาตให้ใช้เครื่องมือที่อาจารย์ทั้งสองท่านพัฒนาขึ้น และการสละเวลาอันมีค่าของ รศ.ดร.นัยพินิจ สำหรับการควบคุมการสอบวิทยานิพนธ์ ขอขอบคุณ ญญ.หทัยพร ศิรินามารัตนะ ญญ.ทสมพร สุขวัฒนาสินธิ์ ภก.เฉลิมพล วนวงษ์ไทย และเพื่อนๆ ที่มอบกำลังใจที่ดีต่อข้าพเจ้า

และสุดท้ายนี้ขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่มอบข้อมูลอันมีค่าต่อการรักษาในอนาคต ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ขอให้ท่านจงมีสุขภาพกาย และโดยเฉพาะอย่างยิ่งสุขภาพจิตที่แข็งแรง สามารถยืนหยัดในสังคมได้อย่างเท่าเทียม และสมศักดิ์ศรีแห่งความเป็นมนุษย์

## สารบัญ

บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ .....	ฉ
สารบัญตาราง .....	ญ
บทที่	
1      บทนำ .....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา .....	1
จุดมุ่งหมายและความสำคัญของปัญหา .....	4
วัตถุประสงค์ของการศึกษา .....	4
2      เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	6
โรคจิตเภท .....	6
เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภทของ DSM-IV TR .....	7
การรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท .....	10
ยาต้านโรคจิต .....	11
ยาต้านโรคจิต และการเกิด EPS .....	18
คุณสมบัติของยา trihexyphenidyl .....	21
สมมติฐานของยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ .....	24
สมมติฐานการปิดกั้นตัวรับอะซิติล โคลีนของเซลล์ประสาท .....	24
สมมติฐานการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง .....	25
ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความจำ .....	26
ความจำในผู้ป่วยโรคจิตเภท .....	27
การศึกษาผลกระทบของยา trihexyphenidyl ที่มีความจำ .....	29
คุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคจิตเภท .....	30
ความสัมพันธ์ระหว่างความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภทและคุณภาพชีวิต .....	31
ความสัมพันธ์ระหว่างคะแนน Mini-mental state examination (MMSE) ของผู้ป่วยโรคจิตเภทและคุณภาพชีวิต .....	31
ยา trihexyphenidyl และอาการ anticholinergics .....	32
แบบทดสอบ MMSE – การวัดความจำ .....	34

บทที่	หน้า
	เครื่องมือการวัดคุณภาพชีวิตฉบับองค์การอนามัยโลก ชุด 26 ข้อ
	-การวัดคุณภาพชีวิต ..... 35
	การวัดอาการทาง anticholinergic – UKU side effect rating scale
	version patient (UKU SERS Pat) ..... 37
3	วิธีการดำเนินการวิจัย ..... 38
	ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ..... 38
	เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา ..... 38
	เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา ..... 38
	การวัดผลลัพธ์ ..... 42
	เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย ..... 42
	รายละเอียดเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย ..... 42
	ขั้นตอนการนำเครื่องมือมาใช้ในงานวิจัย ..... 45
	การเก็บรวบรวมข้อมูล ..... 45
	ขั้นตอนการเก็บข้อมูล ..... 46
	การวิเคราะห์ข้อมูล ..... 48
4	ผลการวิเคราะห์ข้อมูล ..... 49
	ตอนที่ 1 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง ..... 50
	ตอนที่ 2 ผลการวิจัย ..... 52
	ด้านความจำ ..... 52
	ด้านคุณภาพชีวิต ..... 61
	อาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภท ..... 68
	ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา ระดับคะแนนความจำ ระดับคุณภาพ
	ชีวิต และอาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภท ..... 70
5	สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ ..... 72
	เอกสารอ้างอิง ..... 83
	ภาคผนวก ..... 98
	ภาคผนวก ก แบบทดสอบความจำ ..... 98
	ภาคผนวก ข แบบสอบถามผลข้างเคียงจากยา และ เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต ... 100



ภาคผนวก ค แบบประเมิน Barnes akathisia rating scale .....	104
ภาคผนวก ง แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย .....	106
ประวัติผู้วิจัย .....	107

## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1	รายละเอียดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยาเมื่อเปรียบเทียบกับ chlorpromazine ค่าครึ่งชีวิตของยาต้านโรคจิตรูปแบบรับประทาน ..... 13
2	รายละเอียดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยาเมื่อเปรียบเทียบกับ chlorpromazine ค่าครึ่งชีวิตของยาต้านโรคจิตรูปแบบฉีด ..... 14
3	รายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านโรคจิต ..... 14
4	รายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านโรคจิต ..... 15
5	การเลือกยาต้านโรคจิตในภาวะอาการของโรคจิตเภทเฉียบพลัน (Acute phase of schizophrenia) ..... 16
6	อุบัติการณ์การเกิดอาการ dystonia, akathisia และ parkinsonism ของยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม ..... 20
7	รายการยาและขนาดยาเพื่อรักษาอาการ dystonia, akathisia และ parkinsonism ..... 21
8	รายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้าน anticholinergic ของยา trihexyphenidyl.....33
9	การแปลผลคะแนนจากเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL- BREF -THAI ในองค์ประกอบด้านต่างๆ ..... 44
10	ลักษณะข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ..... 51
11	การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อความจำ ..... 53
12	การวิเคราะห์ปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อระดับคะแนน MMSE ..... 54
13	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับคะแนนทางด้านความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภท.... 56
14	ปัจจัยอายุ และ การใช้ยา trihexyphenidyl ที่มีความสัมพันธ์กับความบกพร่องทางด้านความจำ โดยใช้การวิเคราะห์ Logistic regression ..... 58
15	ปัจจัยอายุ การใช้ยา trihexyphenidyl และ ระดับการศึกษา ที่มีความสัมพันธ์กับความบกพร่องทางด้านความจำ โดยใช้การวิเคราะห์ Logistic regression ..... 60
16	จำนวน ร้อยละ ระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท ในแต่ละด้านและ โดยรวม.....61
17	การเปรียบเทียบคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทในแต่ละปัจจัย ..... 63
18	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยขนาดยาและปัจจัยอื่นกับคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยวิธี Spearman's rho correlations และ Cramer's V coefficient ..... 65

ตารางที่	หน้า
19	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการประกอบอาชีพ รายได้ และขนาดยา trihexyphenidyl กับคะแนนคุณภาพชีวิต โดยรวม และในแต่ละด้าน โดยใช้ Manova .....67
20	คะแนนอาการทาง anticholinergic โดยรวม และแยกตามอาการในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ... 69
21	ระดับความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา trihexyphenidyl ระดับคะแนนความจำระดับคุณภาพชีวิต และ อาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภท .....70
22	การวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับคะแนนความจำ จำแนกตามปัจจัยการประกอบอาชีพ และรายได้.....71

## สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	โครงสร้างทางเคมีของ trihexyphenidyl (ซ้าย) และ อะเซทิลโคลีน (ขวา) .....	22

## สารบัญภาพประกอบ

แผนผังที่		หน้า
1	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทในระยะอาการเฉียบพลัน และ อาการคงที่ .....	17
2	รายละเอียดขั้นตอนการเก็บข้อมูล .....	47

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ประมาณการว่า จำนวนผู้ป่วยโรคจิตเภท (Schizophrenia) มีอยู่ประมาณ 24 ล้านคนทั่วโลก (1) และในประเทศไทยปัญหาดังกล่าวได้ทวีความรุนแรงเช่นกัน ดังการรายงานของกรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข พบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทในปี 2543 2544 และ 2545 มีจำนวน 279,085 323,730 และ 520,013 ราย ซึ่งเพิ่มขึ้นทุกๆ ปีตามลำดับ (2-4) ตัวเลขดังกล่าวเป็นระบบการรายงานของกระทรวงสาธารณสุข จากผู้ป่วยที่มารับบริการสถานพยาบาลของรัฐบาล ซึ่งไม่ได้รวมถึงผู้ป่วยที่มีอาการ แต่ไม่ได้มารับบริการสถานพยาบาลของรัฐบาล พบว่าความชุกชั่วชีวิต (life-time prevalence) ของผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ไม่ได้มารับบริการ ประมาณ 0.17 % (5) และโรคจิตเภทจัดเป็นปัญหาสุขภาพที่ทำให้ประชากรต้องทนทุกข์ทรมานจากความเจ็บป่วยจนเกิดการสูญเสียที่เรียกว่า “การสูญเสียปีสุขภาวะ” (disability adjusted life year) เป็นลำดับที่ 17 ของโรคที่เป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสียปีสุขภาวะในประเทศไทย (6)

สำหรับแนวทางการดูแลรักษากลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภท จะประกอบไปด้วย การใช้ยารักษา การให้คำปรึกษาทางจิตสังคม และการรักษาด้วยไฟฟ้า (7-9) ซึ่งยาที่ใช้ในการรักษาสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่มคือ ยาด้านโรคจิตชนิดแบบดั้งเดิม (conventional antipsychotics) และ ยาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบ (atypical antipsychotics) การค้นพบ chlorpromazine ในปี ค.ศ. 1952 ซึ่งเป็นยาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมตัวแรกส่งผลให้การรักษาผู้ป่วยจิตเภทจากการกักขังในโรงพยาบาลมาเป็นการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (7) หลังจากนั้นเป็นต้นมา ก็ค้นพบยาด้านโรคจิตอีกหลายตัวด้วยกันโดยที่จัดอยู่ในกลุ่มยาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมซึ่งมีประสิทธิผลในการรักษา อย่างไรก็ตามการไม่พึงประสงค์ของยากลุ่มดังกล่าวที่พบบ่อยคือ Extra-Pyramidal Symptoms (EPS) (8, 9) จึงได้มีการพัฒนากลุ่มใหม่ๆ ที่มีประสิทธิผลและเหนียวนำไปเกิด EPS น้อยที่สุด โดยในปี ค.ศ. 1989 ยาตัวแรกของกลุ่มยาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบคือ clozapine ได้ถูกนำมาใช้ (10) และปัจจุบันก็เป็นที่ยอมรับว่ากลุ่มยา

ด้านโรคจิตชนิดนอกแบบเหนี่ยวนำการเกิด EPS ได้น้อยกว่ายาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม ดังการวิจัยของ Geddes และคณะที่ศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมาน พบว่ายาทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของประสิทธิผล แต่ในแง่ของการเกิด EPS นั้นยากกลุ่มชนิดนอกแบบเกิด EPS น้อยกว่ายาอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมานของ Leucht และคณะ ที่พบว่ายาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ (olanzapine, risperidone, quetiapine) เกิดอาการ EPS น้อยกว่ายา haloperidol อย่างมีนัยสำคัญ (12) อย่างไรก็ตามการวิจัยด้านโรคจิตชนิดนอกแบบยังคงถูกใช้อย่างจำกัด เนื่องจากยามีราคาที่สูงเมื่อเทียบกับยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม

การเกิดอาการ EPS ที่เกิดจากยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทตามระยะเวลาการเกิดอาการ (8, 9) คือ อาการ EPS ระยะแรก ได้แก่ dystonia, akathisia และ parkinsonism พบได้ประมาณร้อยละ 12-50, 5-25 และ 15.4-47 ตามลำดับ (13-18) ส่วนอาการ EPS ระยะยาวคือ tardive dyskinesia พบได้ประมาณร้อยละ 4 ต่อปี (8, 9) ซึ่งการรักษาอาการ EPS ที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของยาต้านโรคจิตที่พบได้บ่อยนั้นได้แก่ยากกลุ่ม anticholinergics ซึ่งได้แก่ benztropine และ trihexyphenidyl (8, 9)

trihexyphenidyl เป็นยาที่ใช้ในการควบคุมอาการ EPS ที่เกิดขึ้น โดยขนาดยาในการรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการ EPS แม้ว่าอาการ EPS ของผู้ป่วยจะได้รับการรักษาจากยา trihexyphenidyl แล้วก็ตาม แต่อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดังกล่าวก็ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยไม่น้อย เช่น อาการทาง anticholinergics ซึ่งได้แก่ อาการปากแห้ง คอแห้ง ปัสสาวะคั่ง ท้องผูก (19) นอกจากนี้จากงานวิจัยของ Tune และคณะพบว่าอาการเกิดภาวะ delirium นั้นสัมพันธ์กับระดับยา anticholinergic ในเลือด ถ้าระดับยาในเลือดสูงโอกาสการเกิด delirium จะมากขึ้นตามไปด้วย ( $p < 0.001$ ) (20) ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Fracker และคณะที่พบว่าระดับยา anticholinergic ที่สูงนั้นสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ delirium ( $p = 0.003$ ) (21) อีกทั้งมีการรายงานการใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยโรคจิตเภทส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการ tardive dyskinesia ซึ่งจากงานวิจัยของ Greil และคณะพบว่าหลังจากทำการหยุดยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวแล้วอาการ tardive dyskinesia ดีขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้หยุดยาที่ 6 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) (22) นอกจากนี้การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ข้างต้นแล้วยังมีรายงานหลายชิ้นด้วยกันที่เกี่ยวกับการใช้ยา trihexyphenidyl ในทางที่ผิดของผู้ป่วยจิตเภทโดยใช้ยาเกินขนาดจนกระทั่งเกิดพิษของยา (23-26) รวมถึงการทำให้เกิดอาการของโรคจิตเภท (27, 28) และมีการเสียชีวิตด้วย (29)

ผลกระทบที่นักวิจัยให้ความสนใจในปัจจุบันคือ มีรายงานว่ายาในกลุ่ม trihexyphenidyl ส่งผลกระทบต่อความจำของผู้ป่วยจิตเภทด้วย โดยเชื่อว่าไปรบกวนการทำงานของ cholinergic system ในสมองส่วน cortical (30) และเกี่ยวข้องกับกรด cerebral blood flow และ oxygen metabolic rate (31, 32) มีการศึกษาวิจัยหลายชิ้นที่ยืนยันว่ายาในกลุ่ม anticholinergics ส่งผลกระทบต่อความจำของผู้ป่วยที่ใช้ยาเหล่านี้ ดังการวิจัยของ Potamianos และ Kellett ที่ศึกษาผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำในผู้ป่วยสูงอายุที่ยังไม่มีภาวะบกพร่องทางด้านความจำ หลังจากบริหารยาโดยการรับประทาน trihexyphenidyl ขนาด 2 มิลลิกรัมไป 90 นาทีเปรียบเทียบกับยาหลอกเมื่อทำการทดสอบความจำ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ trihexyphenidyl ให้คะแนนทางด้านความจำของเครื่องมือทดสอบต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) (33) นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของความจำในผู้ป่วยจิตเภทมีความสัมพันธ์กับระดับยา anticholinergics ในเลือด ดังการวิจัยของ Perlicks และคณะที่ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของความจำและระดับยา anticholinergics ในเลือดในผู้ป่วยจิตเภท โดยพบว่าระดับความจำมีความสัมพันธ์เป็นแบบผกผันกับระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ( $r = -0.54, p = 0.01$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับความจำกับระดับยารักษาโรคจิตเภทในเลือด ( $p > 0.10$ ) (34) ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Tune และคณะที่พบว่าระดับยา anticholinergics ในเลือดสัมพันธ์กับระดับความจำของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ( $r = -0.51, p < 0.01$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์เช่นนี้กับระดับยารักษาโรคจิตเภทในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (35) และจากการศึกษาระดับยาในกลุ่ม anticholinergics ในเลือด กับระดับความจำของผู้ป่วยที่วัดด้วยเครื่องมือ Mini-mental state examination (MMSE) พบว่ามีความสัมพันธ์แบบผกผันที่ค่อนข้างสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $r = -0.83, p < 0.001$ ) (20) นอกจากนี้ผลการศึกษาของ McDermid สอดคล้องกับหลายๆ การศึกษา เช่น Tek, Harvey และ Bowie ที่พบว่าระดับความจำของผู้ป่วยจิตเภทนั้นสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต โดยผู้ป่วยที่มีระดับความจำที่ต่ำก็จะมีระดับคุณภาพชีวิตที่น้อยตามไปด้วย (36-39)

ในปัจจุบันการใช้ trihexyphenidyl นั้นยังไม่ทราบแน่ชัดว่าต้องให้ในผู้ป่วยที่เกิด EPS เป็นเวลานานเท่าใด อีกทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ trihexyphenidyl ก็ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยหลายประการด้วยกัน จึงมีผู้สนใจที่ศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการหยุดยาในผู้ป่วยที่ใช้ trihexyphenidyl ที่สามารถควบคุมอาการ EPS ได้ดีแล้วและใช้ยามาได้ระยะหนึ่ง โดยมีหลายงานวิจัยด้วยกันที่ศึกษาทั้งการศึกษามีการหยุดใช้ยา anticholinergic โดยฉับพลัน (abrupt withdrawal) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภท ซึ่งพบว่าอาการ EPS ที่กลับมากำเริบหลังจากหยุดยามีประมาณร้อยละ 37.5-68 (40-42) จากการศึกษาอาการ EPS ที่ค่อนข้างสูงข้างต้นหลังจากหยุดยาแบบฉับพลัน จึงมีผู้วิจัยพยายามศึกษาถึงกลวิธีการหยุดยา anticholinergic แบบค่อยๆ ปรับลดขนาดยา (gradual withdrawal) เพื่อลดการเกิด



อาการนอนยา พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 90 สามารถหยุดยาได้สำเร็จโดยไม่จำเป็นต้องใช้ trihexyphenidyl และไม่มีอาการ EPS กำเริบ (43)

จากข้างต้นจะเห็นได้ว่าผลกระทบที่ผู้ป่วยได้รับจากการใช้ยา trihexyphenidyl ทั้งอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่เกิดขึ้น การใช้ยาในทางที่ผิดของผู้ป่วย ผลกระทบที่มีต่อความจำตลอดจนคุณภาพชีวิตผู้ป่วย ซึ่งนำไปสู่กลวิธีที่จะทำการลดขนาดยาหรือหยุดยา trihexyphenidyl หลังจากที่ควบคุมอาการ EPS ไปได้ระยะหนึ่ง

ณ ปัจจุบันการใช้ trihexyphenidyl สำหรับรักษาอาการ EPS นั้น ยังคงมีการใช้กับผู้ป่วยอยู่ และยังไม่มีความเห็นสำหรับการปรับลดขนาดยาดังกล่าวลง ซึ่งผลกระทบจากการใช้ยาดังกล่าวจึงไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ สำหรับประเทศไทยการศึกษาผลของขนาดยา trihexyphenidyl ที่มีต่อระดับความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภทนั้นยังไม่มีผู้ศึกษา อีกทั้งผลกระทบที่มีต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยก็ยังไม่มีการศึกษาเช่นกัน ดังนั้นจากข้อมูลข้างต้นทั้งหมดผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยนอกโรคจิตเภท รวมถึงอาการทาง anticholinergic ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย เพื่อที่จะได้นำผลการศึกษาดังกล่าวมาเป็นแนวทางในการพิจารณาขนาดยา trihexyphenidyl ในการรักษาอาการ EPS ที่เหมาะสมและไม่ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งด้านความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทต่อไป

#### จุดมุ่งหมายและความสำคัญของการศึกษา

เนื่องจากใช้ยาด้านโรคจิตโดยเฉพาะกลุ่มยาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมนั้น สำหรับประเทศไทยแล้วจัดเป็นยาที่พิจารณาเลือกใช้เป็นลำดับแรก เนื่องจากมีประสิทธิภาพที่ดีและราคาถูก แต่อย่างไรก็ตามยากกลุ่มดังกล่าวก่อให้เกิดอาการ dystonia, akathesia และ parkinsonism อย่างมาก ซึ่งจำเป็นต้องใช้ trihexyphenidyl เป็นยาเพื่อป้องกันและควบคุมอาการดังกล่าว ทั้งนี้ระดับความรุนแรงของปัญหาเรื่องความจำของผู้ป่วย และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากยา trihexyphenidyl ที่มีต่อผู้ป่วยรวมถึงปัญหาดังกล่าวที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทในประเทศไทยนั้นยังไม่มีการศึกษา งานวิจัยนี้จึงเป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษาปัญหาดังกล่าวที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยซึ่งเป็นรูปแบบการศึกษาระบบภาคตัดขวางในผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl

#### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อระดับคะแนนของความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภท

2. เพื่อศึกษาผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อระดับคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา ระดับคะแนนความจำ ระดับคุณภาพชีวิต และอาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภท

ผู้วิจัยหวังว่าผลการศึกษาจากงานวิจัยครั้งนี้ จะเป็นแนวทางในการพิจารณาขนาดยา trihexyphenidyl ในการรักษาอาการ dystonia akathesia และ EPS ที่เหมาะสมและไม่ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งด้านความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทต่อไป

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย  
มหาวิทยาลัยศิลปากร

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### โรคจิตเภท (schizophrenia)

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นความผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุได้แน่ชัด ลักษณะอาการแสดงทางคลินิกแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มอาการด้านบวก ได้แก่ อาการหลงผิด อาการหลอน ผู้ป่วยไม่สามารถรวบรวมความคิดให้เป็นในแนวทางเดียวกันโดยแสดงออกมาทางคำพูด และมีพฤติกรรมที่ผิดไปจากปกติ และกลุ่มอาการด้านลบ ได้แก่ พูดน้อย การแสดงทางอารมณ์ลดลง ขาดความกระตือรือร้น เก็บตัวเงียบ (44-46) สมมติฐานของโรคเชื่อว่าเกิดจากการทำงานของสมองส่วนลิมบิกที่ผิดปกติไป (47)

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคจิตเภทนั้น เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับปัจจัยดังนี้ คือ ปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม ปัจจัยด้านพยาธิสรีรวิทยา และ ปัจจัยความผิดปกติของโครงสร้างสมอง

1. ปัจจัยทางพันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับสาเหตุของโรคจิตเภท พบว่าคู่แฝดของผู้ป่วย (ไข่ใบเดียวกัน) ลูกที่พ่อและแม่ป่วย คู่แฝดของผู้ป่วย (ไข่คนละใบ) พี่น้องของผู้ป่วย มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจิตเภทสูงกว่าประชากรทั่วไป (44-46, 48, 49)
2. ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อมมีส่วนสัมพันธ์กับการเกิดโรค คือ การที่สภาพสังคมบีบคั้นอาจทำให้คนเป็นโรคจิตเภทมากขึ้น (50-53)
3. ปัจจัยด้านพยาธิสรีรวิทยา เชื่อว่าเป็นภาวะที่สารสื่อประสาทโดปามีนของระบบประสาทลิมบิกทำงานมากเกินไป จึงก่อให้เกิดอาการของโรคจิตเภท (54-57)
4. ปัจจัยความผิดปกติของโครงสร้างสมอง พบว่าสมองของผู้ป่วยโรคจิตเภทที่เสียชีวิตส่วนลิมบิก ได้แก่ amygdala, hippocampus และ parahippocampal gyrus มีขนาดเล็กกว่าปกติ (58) และมีการรายงานว่าเซลล์ประสาทใน hippocampus ของผู้ป่วยโรคจิตเภทมีการเรียงตัวไม่เป็นระเบียบ นอกจากนี้ยังพบว่า lateral และ third ventricle ในสมองของผู้ป่วยโรคจิตเภทมีขนาดกว้างขึ้น และ cortical volume มีขนาดเล็กลง (58-62)

### เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภทของ DSM-IV TR (44, 45)

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภทมีด้วยกันทั้งหมด 6 ข้อ จากข้อ ก แบ่งเป็นหลายข้อย่อย การวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็นโรคจิตเภท ผู้ป่วยต้องมีลักษณะครบเกณฑ์ทั้ง 6 ข้อ

- ก. ลักษณะอาการจำเพาะ : มีอาการต่อไปนี้อย่างน้อยสองข้อขึ้นไป โดยมีแต่ละอาการอยู่นานพอสมควรในช่วงเวลา 1 เดือน (หรือน้อยกว่านี้ หากรักษาได้ผล)
- อาการหลงผิด
  - อาการประสาทหลอน
  - disorganized speech (เช่น มี derailment หรือ incoherence อยู่บ่อยๆ)
  - มีพฤติกรรมแบบ disorganized หรือ catatonic อย่างเห็นได้ชัด
  - กลุ่มอาการด้านลบ (negative symptoms) ได้แก่ อารมณ์เรียบเฉย (affective flattening) พูดน้อยหรือไม่พูด (alogia) หรือขาดความกระตือรือร้น (avolition)
- . มีปัญหาด้านสังคมหรือการทำงาน : ตั้งแต่เริ่มเจ็บป่วย กิจกรรมด้านสำคัญๆ ของผู้ป่วยลดลงจากระดับเดิมก่อนป่วยอย่างชัดเจน อย่างน้อย 1 ด้านขึ้นไป เช่น การงาน สัมพันธภาพผู้อื่น หรือการดูแลตนเองโดยมีปัญหานี้อยู่นานพอสมควร
- . ระยะเวลา : มีอาการของความผิดปกติอย่างต่อเนื่องนานอย่างน้อย 6 เดือน ซึ่งภายใน 6 เดือนนี้ ต้องมีอาการตามเกณฑ์ข้อ ก. นานอย่างน้อย 1 เดือน (หรือน้อยกว่านี้หากรักษาได้ผล) และอาจรวมถึงระยะที่มีอาการเริ่มต้น (prodromal symptoms) หรืออาการหลงเหลือ (residual symptoms) ด้วย
- . ไม่รวมถึง schizoaffective และ mood disorder : ต้องแยกโรค schizoaffective และ mood disorder ที่มีอาการโรคจิต
- . ไม่รวมถึงภาวะจากการใช้สารหรือโรคทางกาย : อาการมิได้เป็นผลโดยตรงด้านสรีรวิทยาจากสาร (เช่น สารเสพติด ยา) หรือจากภาวะความเจ็บป่วยทางกาย
- . ความเกี่ยวข้องกับ pervasive developmental disorder : หากมีประวัติของ autistic disorder หรือ pervasive developmental disorder อื่นๆ จะวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทต่อเมื่อผู้ป่วยมีอาการหลงผิดหรือประสาทหลอนอย่างชัดเจน นานอย่างน้อย 1 เดือน (หรือน้อยกว่านี้หากรักษาได้ผล)

โรคจิตเภทมีหลายกลุ่มย่อย ซึ่งมีลักษณะอาการแตกต่างกันไป และอาจมีการพยากรณ์โรคต่างกัน การจัดกลุ่มย่อยนั้นพิจารณาตามอาการที่แสดงออกมาเด่นในช่วงเวลาหลังสุดที่ได้ประเมินอาการ

### 1. กลุ่ม paranoid

โรคจิตเภทกลุ่ม paranoid เป็นกลุ่มย่อยที่ได้รับการวินิจฉัยซึ่งพบได้มากที่สุด ลักษณะสำคัญของกลุ่มนี้ได้แก่ การมีอาการหลงผิดที่เกี่ยวข้องกับเรื่องใดเรื่องหนึ่ง เช่น หลงผิดว่ามีคนคอยกลั่นแกล้งปองร้าย หรือหลงผิดว่าตัวเองกลับชาติมาเกิด อาการประสาทหลอนมักเป็นไปตามอาการหลงผิด ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยได้ยินเสียงแว่วที่สนับสนุนความเชื่อผิดๆ จากอาการหลงผิดของผู้ป่วย ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีอาการวิตกกังวล โกรธมาก ระวังระไว หวาดกลัวทุกสิ่ง และมีแต่เรื่องทะเลาะวิวาท อาการเฉพาะในกลุ่มย่อยนี้ ตามเกณฑ์ใน DSM-IV TR ได้แก่

- หมกมุ่นกับความหลงผิดตั้งแต่หนึ่งเรื่องขึ้นไป หรือมีอาการหูแว่วเกิดขึ้นบ่อย
- ไม่มีอาการเหล่านี้เป็นอาการเด่น : อาการพูดจาสับสน, พฤติกรรมวุ่นวาย หรือ catatonic, อารมณ์เฉยเฉย หรือไม่เหมาะสม

### 2. กลุ่ม disorganized (hebephrenic)

อาการของกลุ่มย่อย disorganized หรือ hebephrenic นี้ แตกต่างจากกลุ่มย่อย paranoid อย่างมาก อาการเด่นของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้แก่ การพูดจาสับสน พฤติกรรมวุ่นวายไม่เป็นเรื่องเป็นราวและการแสดงออกของอารมณ์ไม่เหมาะสม หากมีอาการหลงผิด ประสาทหลอนร่วมด้วย มักไม่เป็นเรื่องราวชัดเจน นอกจากนี้อาจมีพฤติกรรมที่ไม่มีจุดมุ่งหมาย ไม่เป็นเรื่องราว เกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV TR สำหรับกลุ่มย่อย disorganized ได้แก่

- พูดจาสับสน พฤติกรรมวุ่นวายไม่เป็นเรื่องราว การแสดงออกของอารมณ์ไม่เหมาะสม
- ไม่มีอาการเข้ากับเกณฑ์ catatonic

### 3. กลุ่ม catatonic

อาการเด่นของกลุ่มนี้ คือ มีความผิดปกติของระบบการเคลื่อนไหว โดยอาจมี

- catatonic stupor การรับรู้และการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมลดลงอย่างมาก ร่วมกับการเคลื่อนไหวของร่างกายลดลง
- negativism ผู้ป่วยขัดขืนต่อคำสั่งทุกคำสั่งอย่างไม่มีเหตุผล หรือขัดขืนต่อความพยายามของผู้อื่นที่จะให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหว โดยการนั่งเฉยอยู่ในท่าใดท่าหนึ่ง
- ทำทางแข็งเกร็ง
- excitement วุ่นวายมีการเคลื่อนไหวมาก

- catalepsy การตอบสนองโดยรวมลดลง โดยการตกอยู่ในภวังค์ หรืออยู่ในท่าใดท่าหนึ่ง เป็นเวลานาน
- posturing ผู้ป่วยอยู่ในท่าแปลกๆ อย่างจงใจ

ในเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV TR ระบุว่า กลุ่ม catatonic ต้องมีอาการดังต่อไปนี้ อย่างน้อย 2 ข้อขึ้นไป

- ปราศจากการเคลื่อนไหว แสดงโดยการมี catalepsy (รวมถึง waxy flexibility การอยู่นิ่งในท่าต่างๆ ตามแต่มีคนที่จับให้เป็น) หรือ stupor
- มีการเคลื่อนไหวมากอย่างเห็นได้ชัดว่าไม่มีจุดมุ่งหมายและไม่ได้เป็นมาจากอิทธิพลสิ่งแวดล้อมภายนอก
- มี negativism อย่างมาก หรือ mutism (ไม่พูด)
- ทำพฤติกรรมแปลกๆ เช่น อยู่ท่าใดท่าหนึ่งนานๆ มีท่าทางหรือพฤติกรรมซ้ำๆ โดยไม่มีความหมาย
- echolalia (พูดซ้ำๆ ตามผู้อื่น) หรือ echopraxia (ทำซ้ำๆ เลียนแบบผู้อื่น)

#### 4. กลุ่ม undifferentiate

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการเข้าตามเกณฑ์ในข้อ ก. ของ DSM-IV TR แต่มีอาการต่างๆ ไม่เข้ากับเกณฑ์สำหรับกลุ่ม paranoid, disorganized หรือ catatonic

#### 5. กลุ่ม residual

ผู้ป่วยกลุ่มนี้เคยอย่างน้อย 1 ครั้งที่มีอาการโรคจิตครบเกณฑ์วินิจฉัยของ DSM-IV TR และในปัจจุบันไม่มีอาการโรคจิตให้เห็นชัดเจนแล้ว อย่างไรก็ตามผู้ป่วยยังคงมีอาการผิดปกติอยู่ เช่นมีอาการในกลุ่มอาการด้านลบ หรือมีอาการตามข้อ ก. ใน DSM-IV TR อยู่ 2 อาการ หรือมากกว่า แต่อาการไม่รุนแรง ผู้ป่วยกลุ่ม residual อาจมีอาการเช่นนี้เรื่อยๆ ไปหลายๆปี หรืออาจเป็นแค่ระยะเวลาหนึ่ง โดยเป็นอาการที่อยู่ในช่วงระหว่างอาการกำเริบที่รุนแรง กับช่วงที่อาการสงบ

การจำแนกโรคนอกเหนือจากการใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยตาม DSM-IV แล้วระบบการจำแนกโรคสากลขององค์การอนามัยโลก หรือ ICD-10 เป็นที่นิยมอีกระบบหนึ่งเช่นกัน โดยโรคจิตเภทจัดให้มีเลขรหัสคือ F20 (63)

## การรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท (7-9)

การรักษานั้นอาจแบ่งออกเป็น 2 ระยะ

### 1. ระยะควบคุมอาการ

เป้าหมายของการรักษาในระยะนี้ คือการควบคุมอาการให้สงบ การที่อาการรุนแรงหรือพฤติกรรมของผู้ป่วยโดยทั่วไปดีขึ้นตั้งแต่ระยะแรกนั้น เป็นผลมาจากฤทธิ์ทำให้สงบของยา ส่วนฤทธิ์ในการรักษาอาการโรคจิตของยานั้นต้องใช้เวลาเป็นสัปดาห์จึงเห็นผล หากหลังจาก 2 สัปดาห์แล้วอาการโรคจิตยังไม่ดีขึ้น จึงพิจารณาเพิ่มขนาดยา

### 2. ระยะให้ยาต่อเนื่อง

หลังจากที่อาการสงบลงแล้ว ผู้ป่วยยังจำเป็นต้องได้รับยาอย่างต่อเนื่อง เพื่อป้องกันมิให้กลับมามีอาการกำเริบซ้ำ ระยะเวลาในการรักษานั้น ส่วนใหญ่แล้วให้ยาต่อไปอีกประมาณ 1 ปี หากผู้ป่วยมีอาการกำเริบควรให้ยาต่อเนื่อง

การรักษาด้วยวิธีอื่นๆ

#### 1. การรักษาด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy)

การรักษาด้วยไฟฟ้าในผู้ป่วยจิตเภทนั้น โดยทั่วไปจะใช้ในกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ซึ่งการรักษาด้วยไฟฟ้าต้องควบคู่กับการรักษาด้วยยาร่วมกัน

#### 2. การรักษาด้านจิตสังคม

การบำบัดด้านจิตสังคมเป็นส่วนสำคัญของการรักษา เนื่องจากอาการของผู้ป่วยมักก่อให้เกิดปัญหาระหว่างตัวเข้ากับสังคมรอบข้าง แม้ในระยะอาการดีขึ้นบ้างแล้ว แต่ปัญหาทางด้านสังคมยังคงมีอยู่ ดังนั้นจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องเข้าใจและช่วยเหลือผู้ป่วยทุกด้าน การรักษาทางด้านจิตสังคม ประกอบไปด้วย

- 2.1 จิตบำบัด (psychotherapy) ใช้วิธีการของจิตบำบัดชนิดประคับประคอง ผู้รักษาตั้งเป้าหมายตามเป็นจริงและผู้ป่วยสามารถนำไปปฏิบัติได้
- 2.2 การให้คำปรึกษาแก่ครอบครัว (family counseling or psychoeducation)
- 2.3 กลุ่มบำบัด (group therapy) เป็นการจัดกิจกรรมกลุ่มระหว่างผู้ป่วย โดยส่งเสริมให้เกิดความรู้สึกว่ามีเพื่อน มีคนเข้าใจ ไม่โดดเดี่ยว มีการช่วยเหลือแก้ไขปัญหาและให้คำแนะนำแก่กัน ฝึกทักษะทางสังคม
- 2.4 นิเวศน์บำบัด (milieu therapy) เป็นการจัดสภาพแวดล้อมในโรงพยาบาลเพื่อช่วยส่งเสริมกระบวนการรักษา ประกอบด้วยการจัดกิจกรรมต่างๆ ภายในหอพักผู้ป่วย การจัด

สภาพแวดล้อมให้น่าอยู่ ผู้ป่วยต้องช่วยในกิจกรรมต่างๆ เท่าที่ทำได้ เพื่อส่งเสริมความรู้สึกมั่นใจในตนเองของผู้ป่วย

### ยาด้านโรคจิต

โรคจิตเภทมีสมมติฐานที่เชื่อว่าภาวะสารสื่อประสาทโดปามีนในระบบลิมบิกทำงานมากเกินไป ก่อให้เกิดอาการต่างๆของโรคจิตเภท จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่เสียชีวิต พบว่าสมองส่วนลิมบิกมีปริมาณของสารสื่อประสาทโดปามีนสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะบริเวณ Nucleus accumbens, Anterior perforated substance (54) และ Caudate nucleus (56) มีรายงานวิจัยเพิ่มเติมว่านอกเหนือจากมีปริมาณของสารสื่อประสาทโดปามีนสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคจิตเภทแล้ว ปริมาณตัวรับโดปามีนมีปริมาณสูงขึ้นเช่นกัน และมีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปอย่างชัดเจน และพบว่าไม่ว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทจะมีประวัติการได้รับหรือไม่ได้ยาด้านโรคจิต ตัวรับโดปามีนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีปริมาณไม่แตกต่างกัน(55) จากองค์ความรู้ข้างต้นจึงเป็นพื้นฐานของการพัฒนายาด้านโรคจิตให้มีกลไกที่ยับยั้งการออกฤทธิ์ของโดปามีน

หลังจากที่ Laborit สังเคราะห์อนุพันธ์ของ promethazine ได้เป็น chlorpromazine ซึ่งถือว่าเป็นยาด้านแบบของยาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม (7, 10) การพัฒนายายังคงมีอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากยาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม คือ อาการ extrapyramidal (EPS) ซึ่งเป็นอาการที่ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวของร่างกายผิดปกติ อาการเหล่านี้เป็นสาเหตุที่สำคัญของความไม่ร่วมมือในการใช้ยา และนำไปสู่การรักษาที่ประสบความสำเร็จต่ำ จึงได้มีการพัฒนายาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบที่ก่อให้เกิด EPS น้อยลง โดยในปี ค.ศ. 1989 ยาตัวแรกของกลุ่มยาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบ คือ clozapine ได้ถูกนำมาใช้ (10) และปัจจุบันก็เป็นที่ยอมรับว่ายาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบหนึ่งช่วยการเกิด EPS ได้น้อยกว่ายาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม ดังการวิจัยของ Geddes และคณะ ที่ศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมาน พบว่ายาททั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของประสิทธิผล แต่ในแง่ของการเกิด EPS นั้นยาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบเกิด EPS น้อยกว่ายาอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11) และการศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมานของ Leucht และคณะ พบว่ายาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบ (olanzapine, risperidone, quetiapine) รักษาอาการด้านลบของผู้ป่วยโรคจิตเภทได้ดีกว่ายา haloperidol และเกิดอาการ EPS น้อยกว่ายา haloperidol อย่างมีนัยสำคัญ (12)



คุณสมบัติอีกของยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบนอกเหนือจากการเกิดอาการ EPS ที่น้อยกว่ายาชนิดดั้งเดิมแล้ว กลุ่มยาชนิดนอกแบบมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับ prolactin น้อยมากหรือไม่มีเลย อีกทั้งกลไกการออกฤทธิ์เชื่อว่านอกเหนือจากที่ตัวรับโดปามีนแล้ว ยังออกฤทธิ์ที่ตัวรับซีโรโตนินชนิด 2<sub>A</sub> อีกด้วย (64) ซึ่งเกณฑ์ในการแบ่งกลุ่มยาต้านโรคจิต จึงอาศัยคุณสมบัติความชอบจับกับตัวรับโดปามีน และซีโรโตนินชนิด 2<sub>A</sub> (65)

ด้วยเหตุผลดังกล่าวแนวทางการรักษาทั้งจาก American Psychiatric Association (APA) และ National institute for clinical excellence (NICE) จึงแนะนำให้ใช้ยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดดั้งเดิม หรือ มีอาการด้านลบที่ยาชนิดดั้งเดิมให้การรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ หรือ ผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำบ่อยๆ (8, 9, 64)

อย่างไรก็ดียาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบยังคงถูกใช้อย่างจำกัด เนื่องจากยามีราคาที่สูงเมื่อเทียบกับยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม ดังนั้นในประเทศไทยยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมจึงเป็นที่นิยมเลือกใช้เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีและมีราคาถูก (66) แต่สำหรับผู้ป่วยที่ติดต่อยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมแล้ว จะพิจารณาเลือกยาชนิดนอกแบบทำการรักษาผู้ป่วย (67)

ระยะเวลาในการรักษาโรคจิตเภทขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วย หากพบว่ามีอาการกลับมาเป็นซ้ำบ่อย แพทย์อาจพิจารณาให้ขาดตลอดชีวิต (7) มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างรูปแบบการให้ยาต่อเนื่องกับรูปแบบให้เฉพาะเวลาก่อนมีอาการ พบว่าอัตราการกำเริบของอาการในกลุ่มการให้ยาต่อเนื่องต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาเฉพาะเวลาก่อนมีอาการอย่างมีนัยสำคัญ (68) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมาน พบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทประมาณร้อยละ 40.2 จะมีอาการดีขึ้นหลังจากที่ทำการรักษาเฉลี่ย 5.6 ปี (ต่ำสุด-สูงสุด; 1-40 ปี) และการรักษาทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นร้อยละ 48.5 ในช่วง ค.ศ. 1956-1985 ซึ่งแตกต่างจากช่วง ค.ศ. 1895-1955 ที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเพียงร้อยละ 35.4 (69)

สำหรับรายละเอียดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยาเมื่อเปรียบเทียบกับ chlorpromazine ค่าครึ่งชีวิตของยาต้านโรคจิตรูปแบบรับประทาน แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 1 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยาเมื่อเปรียบเทียบกับ chlorpromazine ค่าครึ่งชีวิต ของยาต้านโรคจิตรูปแบบฉีด แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 2 และอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านโรคจิตแสดงรายละเอียดดังตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 1: รายละเอียดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยาเมื่อเปรียบเทียบกับ chlorpromazine ค่าครึ่งชีวิตของยาด้าน โรคจิตรูปแบบรับประทาน (8, 9)

ยาด้านโรคจิต	ขนาดที่แนะนำ (มิลลิกรัม/วัน)	Chlorpromazine Equivalent (มิลลิกรัม/วัน)	ค่าครึ่งชีวิตของยา (ชั่วโมง)
<b>ยาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม</b>			
<b>Phenothiazines</b>			
Chlorpromazine	300-1000	100	6
Fluphenazine	5-20	2	33
Perphenazine	16/64	10	10
Thioridazine	300-800	100	24
Trifluoperazine	15-50	5	24
<b>Butyrophenone</b>			
Haloperidol	5-20	2	21
<b>ยาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบ</b>			
Clozapine	150-600	50	12
Olanzapine	10-30	2	33
Quetiapine	300-800	50	6
Risperidone	2-8	1	24
Ziprasidone	120-200	20	7

อย่างไรก็ดีผู้ป่วยสูงอายุอาจพิจารณาขนาดยาได้ ซึ่งจะเป็นขนาดต่ำๆ ของขนาดยาที่แนะนำโดยทั่วไป (70, 71)

ตารางที่ 2: รายละเอียดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ขนาดยาเมื่อเปรียบเทียบกับ chlorpromazine ค่าครึ่งชีวิต ของยาต้านโรคจิตรูปแบบฉีด (72)

ยาต้านโรคจิต	ขนาดยาฉีดที่ให้ทุกสองสัปดาห์ Chlorpromazine Equivalent 100 มิลลิกรัม/วัน	ขนาดยาที่แนะนำ (มิลลิกรัม) ทุก 2-5 สัปดาห์	ค่าครึ่งชีวิตของยา (ชั่วโมง)
Fluphenazine decanoate	10 มิลลิกรัม	12.5-100	14 วัน
Flupenthixol decanoate	16 มิลลิกรัม	20-300	17 วัน
Zuclopenthixol decanoate	80 มิลลิกรัม	200-400	19 วัน
Haloperidol decanoate	30 มิลลิกรัม	5-300	21 วัน

ตารางที่ 3: รายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านโรคจิต (9)

ยาต้านโรคจิต	Extrapyramidal side effects/Tardive Dyskinesia	Prolactin Elevation	Weight gain	Glucose abnormalities
Thioridazine	+	++	+	+?
Perphenazine	++	++	+	+?
Haloperidol	+++	+++	+	0
Clozapine	0 <sup>c</sup>	0	+++	+++
Risperidone	+	+++	++	++
Olanzapine	0 <sup>c</sup>	0	+++	+++
Quetiapine	0 <sup>c</sup>	0	++	++
Ziprasidone	0 <sup>c</sup>	+	0	0

ตารางที่ 4: รายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านโรคจิต (9)

ยาต้านโรคจิต	Lipid abnormalities	QTc prolongation	Sedation	Hypotension	Anticholinergic side effects
Thioridazine	+?	+++	++	++	++
Perphenazine	+?	0	+	+	0
Haloperidol	0	0	++	0	0
Clozapine	+++	0	+++	+++	+++
Risperidone	++	+	+	+	0
Olanzapine	+++	0	+	+	++
Quetiapine	++	0	++	++	0
Ziprasidone	0	++	0	0	0

0 คือ ไม่มีความเสี่ยง หรือ มีความเสี่ยงน้อยมากหากใช้ในขนาดการรักษา, + คือ มีโอกาสน้อยที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในขนาดยาช่วงที่แนะนำ, ++ คือ มีโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในขนาดยาช่วงที่แนะนำ, +++ คือ บ่อยครั้งที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในขนาดยาช่วงที่แนะนำ, ? คือ ข้อมูลการศึกษาสรุปไม่ได้ชัดเจน, C คือ เป็นไปได้ แต่ยกเว้นอาการ akathisia

การเลือกยาสำหรับการรักษานั้น American Psychiatric Association ได้กำหนดมาตรฐานการรักษาโรคจิตเภท ซึ่งต้องอาศัยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยสำหรับพิจารณาเลือกยาในการรักษา รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 5 และแผนผังที่ 1

ตารางที่ 5: การเลือกยาต้านโรคจิตในภาวะอาการของโรคจิตเภทเฉียบพลัน (Acute phase of Schizophrenia) (8, 9)

การพิจารณาเลือกยา				
	กลุ่มที่ 1 :	กลุ่มที่ 2 :	กลุ่มที่ 3 :	กลุ่มที่ 4 :
ข้อมูลผู้ป่วย	ยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม	Risperidone, Olanzapine, Quetiapine or Ziprasidone	Clozapine	ยาต้านโรคจิตชนิดฉีด
อาการครั้งแรก		ใช่		
มีความคิดหรือพฤติกรรมฆ่าตัวตาย			ใช่	
มีพฤติกรรมก้าวร้าวและทำทางไม่เป็นมิตร			ใช่	
Tardive dyskinesia		ใช่	ใช่	
มีประวัติว่าไวต่อการเกิดอาการ extrapyramidal		ใช่ แต่ยกเว้น risperidone ในขนาดสูง		
มีประวัติว่าไวต่อการเพิ่มขึ้นของระดับ prolactin		ใช่ แต่ยกเว้น risperidone		
มีประวัติไวต่อการเพิ่มน้ำหนักตัว ระดับน้ำตาลหรือไขมันในเลือด		Ziprasidone		
มีประวัติไม่ร่วมมือในการใช้ยา				ใช่

**แผนผังที่ 1: แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทในระยะอาการเฉียบพลัน และอาการคงที่ (8, 9)**

ระยะอาการเฉียบพลัน (Acute phase)	เลือกยาต้านโรคจิต โดยพิจารณาข้อมูล จากตารางที่ 3, 4 และ 5	กลุ่มที่ 1 : ยาค้านโรคจิตรุ่นที่ 1 กลุ่มที่ 2 : Risperidone, Quetiapine, Olanzapine, Ziprasidone กลุ่มที่ 3 : Clozapine กลุ่มที่ 4 : ยาค้านโรคจิตชนิดชนิด แบบออกฤทธิ์เน้น
-------------------------------------	--	--



ระยะอาการคงที่ (Maintenance phase) : การรักษาต่อเนื่องจากระยะอาการเฉียบพลัน : ควรรักษาด้วยไฟฟ้าต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยไฟฟ้าในระยะอาการเฉียบพลัน และในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว

หากทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ไม่ได้ เลือกใช้อื่นในกลุ่มที่ 1 หรือ 2 (โดยพิจารณาข้อมูลจากตารางที่ 3, 4 และ 5)	หากมีอาการหลงเหลือทางด้านบวก ด้านลบ อาการทางด้านอารมณ์ เลือกใช้อื่นในกลุ่มที่ 2 หรือ 3 หรือเลือกใช้ยาเสริมอื่นๆ	ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการใช้ยา พิจารณาเลือกยาอื่นๆ ในกลุ่มที่ 4
---	---	---

## ยาต้านโรคจิต และการเกิด EPS

การเกิด EPS เป็นอาการที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาต้านโรคจิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม เชื่อว่ากลไกของยาต้านโรคจิตนอกเหนือจากไปปิดกั้นตัวรับโดปามีนที่ระบบลิมบิกเพื่อควบคุมอาการโรคจิตแล้ว ยาดังกล่าวสามารถปิดกั้นตัวรับโดปามีนที่ nigrostriatal pathway ได้ด้วย จึงส่งผลให้การทำงานของอะซิติลโคลีนในบริเวณสมองส่วน nigrostriatal pathway เพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยเกิดการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ หรือเรียกว่าเกิดอาการ EPS (73)

การเกิดอาการ EPS ที่พบสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทตามระยะเวลาการเกิดอาการ คือ อาการ EPS ระยะแรก และอาการ EPS ระยะยาว (7-9, 74)

1. อาการ EPS ระยะแรก เป็นอาการหรืออาการแสดงที่เกิดขึ้น พบได้ในช่วงหลังจากใช้ยาต้านโรคจิตตั้งแต่วันแรกจนถึงสัปดาห์ ได้แก่ออาการ dystonia, akathisia และ parkinsonism

### Dystonia (8, 9, 13-18, 75)

อาการ dystonia เกิดจากการหดตัวของกล้ามเนื้อบางมัด ผู้ป่วยจะมีอาการกล้ามเนื้อล้า ยึดติด ออกมาภายนอก ศีรษะหันไปทางด้านข้าง (torticollis) หรือ ศีรษะเงยไปทางด้านหลัง (retrocollis) ตาเหลือกขึ้นทางด้านบน หรือ เหลือกไปทางด้านข้าง (occulogyric crisis) ลักษณะแขนขามีการเกร็งผิดปกติ อุบัติการณ์การเกิด dystonia จากการให้ยาต้านโรคจิตนั้นชนิดดั้งเดิมพบได้ประมาณร้อยละ 12-50 ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีอาการประมาณร้อยละ 90 พบในสามวันแรกของการรักษา ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด dystonia ได้แก่ อายุ น้อย เพศชาย การใช้ยาต้านโรคจิตที่มีฤทธิ์แรง การได้รับยาต้านโรคจิตขนาดสูง และการใช้ยาต้านโรคจิตชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ การรักษาอาการดังกล่าวได้แก่ การให้ยาในกลุ่ม anticholinergic เช่น trihexyphenidyl, biperiden, benztropine หรือ การให้ยา diphenhydramine

### Akathisia (8, 9, 13-18, 76, 77)

ลักษณะอาการ Akathisia นั้นผู้ป่วยอยู่ในภาวะพักนิ่งไม่ได้ จะแสดงออกทั้งอาการแสดงทางร่างกายและภาวะรุกร้าภายในจิตใจ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 5-25 ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม ผู้ป่วยมักอธิบายอาการว่าเกิดภาวะรุกร้าภายในจิตใจจนทำให้ผู้ป่วยต้องขยับแขนขาหรือร่างกาย อาการที่แสดงออก เช่น ผู้ป่วยไม่สามารถนั่งนิ่งๆ ได้ หรือมีอาการหุดลุกหุดนั่ง โยกตัวไปมา แกว่งแขนหรือขาไปมา อาการ Akathisia ทำให้ผู้ป่วยทนภาวะรุกร้าภายในจิตใจไม่ได้และ

บ่อยครั้งที่เป็นสาเหตุของปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาต้านโรคจิต หรือบางรายคิดฆ่าตัวตายได้ ไม่พบว่าอายุและเชื้อชาติเป็นปัจจัยเสี่ยงของการ Akathisia การรักษาอาการดังกล่าวได้แก่ การให้ยากลุ่ม anticholinergic, propranolol ขนาด 30-90 มิลลิกรัม/วัน, ยากลุ่ม benzodiazepine เช่น clonazepam

### **Parkinsonism (8, 9, 13-18, 76, 78)**

กลุ่มอาการดังกล่าวประกอบไปด้วย rigidity, tremor, akinesia, และ bradykinesia พบได้ตั้งแต่ช่วงแรกของการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต และอาการดังกล่าวขึ้นอยู่กับขนาดยาต้านโรคจิตที่ใช้ อาการ akinesia และ bradykinesia นั้นผู้ป่วยจะเคลื่อนไหวได้ช้า ไม่ค่อยตื่นตัวแม้มีสิ่งมากระตุ้น ไม่แสดงอารมณ์ บางครั้งเจ็บและอาจพบอาการซึมเศร้าได้ด้วย อุบัติการณ์การเกิด Parkinsonism จากการใช้ยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมนั้น พบได้ประมาณร้อยละ 15.4-47 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดอาการ Parkinsonism ได้แก่ อายุ เพศ ความแรงของยาต้านโรคจิต และขนาดยาต้านโรคจิต การรักษาอาการดังกล่าวคล้ายคลึงกับการรักษาอาการ dystonia ซึ่งได้แก่ การให้ยากลุ่ม anticholinergic เช่น trihexyphenidyl, biperiden, benztropine หรือ การให้ยา diphenhydramine

2. อาการ EPS ระยะยาว เป็นอาการแสดงที่เกิดขึ้นและพบได้ในช่วงหลังจากใช้ยาต้านโรคจิตในระยะเป็นเดือนจนถึงปี ได้แก่อาการ tardive dyskinesia

### **Tardive dyskinesia (8, 9, 74, 79-83)**

tardive dyskinesia เป็นการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติและไม่สามารถควบคุมได้ ซึ่งเกิดขึ้นได้กับทุกส่วนของร่างกาย แต่ที่พบได้บ่อยคือ บริเวณใบหน้า ได้แก่ การเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อรอบปาก ทำให้มีอาการสั่นคล้ายปากกระต่าย หรือเรียกอาการดังกล่าวว่า rabbit syndrome มีอาการลิ้นแลบออกมาภายนอกริมฝีปาก ขากรรไกรขยับเป็นจังหวะติดต่อกัน อาการดังกล่าวมักพบในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านโรคจิต ยกเว้น clozapine อุบัติการณ์การเกิด tardive dyskinesia ประมาณร้อยละ 4 ต่อปี ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุมาก เพศหญิงที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น affective disorder และการใช้ยาต้านโรคจิตขนาดสูง การรักษาอาการดังกล่าวได้แก่ การลดขนาดยาต้านโรคจิต การใช้ยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ หรือการใช้ยาบางชนิด เช่น วิตามินอี levodopa หรือ amantadine



สำหรับอุบัติการณ์การเกิดอาการ dystonia, akathisia และ parkinsonism ของยาต้านโรคจิตชนิด  
ดั้งเดิม แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 6 รายการยาและขนาดยาเพื่อรักษาอาการ dystonia, akathisia  
และ parkinsonism แสดงรายละเอียดได้ดังตารางที่ 7

**ตารางที่ 6:** อุบัติการณ์การเกิดอาการ dystonia, akathisia และ parkinsonism ของยาต้านโรคจิตชนิด  
ดั้งเดิม (13-18)

ผู้วิจัย	จำนวน (คน)	อาการไม่พึงประสงค์	ร้อยละ
Ayd 1961	3775	EPS	38.9
		Dystonia	2.3
		Akathisia	21.2
		Parkinsonism	15.4
Binder and Levy 1981	20	Dystonia	50
		Akathisia	5
		Parkinsonism	40
Demars 1966	371	EPS	15
		Akathisia	8
		Parkinsonism	7
Keepers และคณะ 1983	135	EPS	69
		Dystonia	39
		Akathisia	25
		Parkinsonism	32
Kennedy 1971	63	Dystonia	41
		Akathisia	22
		Parkinsonism	47
The national institute of mental health psychopharmacology service center collaborative study group 1964	270	EPS	66.5
		Dystonia	12.2
		Akathisia	23.3
		Parkinsonism	31

ตารางที่ 7: รายการยาและขนาดยาเพื่อรักษาอาการ dystonia, akathisia และ parkinsonism (8, 9)

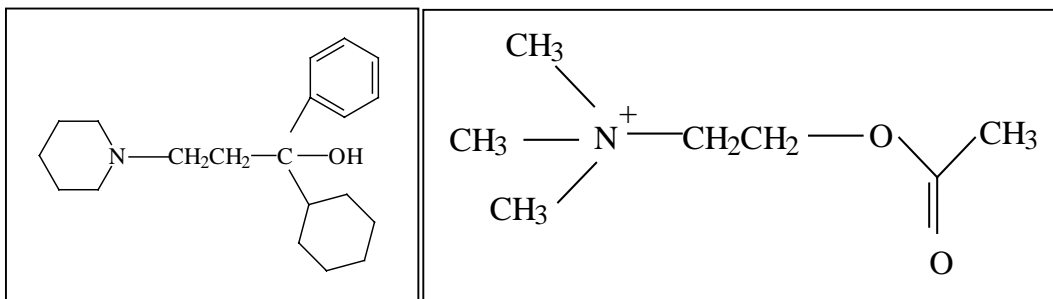
ชื่อสามัญทางยา	ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อวัน)	ค่าครึ่งชีวิตของยา	เป้าหมายของการรักษา Extrapyramidal Side Effects
Benztropine mesylate <sup>a</sup>	0.5-6.0	24	Akathisia, dystonia, parkinsonism
Trihexyphenidyl hydrochloride	1-15	4	Akathisia, dystonia, parkinsonism
Amantadine	100-300	10-14	Akathisia, parkinsonism
Propranolol	30-90	3-4	Akathisia
Lorazepam	1-6	12	Akathisia
Diphenhydramine <sup>a</sup>	25-50	4-8	Akathisia, dystonia, parkinsonism

<sup>a</sup> ทั้งรูปแบบยาเม็ดและยารับประทาน

#### คุณสมบัติของยา trihexyphenidyl

trihexyphenidyl มีชื่อทางเคมีคือ piperidyl-phenyl-cyclohexyl-propanol ซึ่งอยู่ในรูปของเกลือ hydrochloride มีมวลโมเลกุล 337.9 เป็นยาที่ถูกพัฒนาโดยบริษัท Lederle Laboratories trihexyphenidyl ใช้สำหรับรักษาอาการ Parkinson ทั้งที่มีสาเหตุมาจาก Postencephalitis, Idiopathic และ Artherosclerotic (18, 84, 85)

trihexyphenidyl จัดเป็นยาในกลุ่ม anticholinergics เป็นยาที่ใช้ในการควบคุมอาการ EPS ที่เกิดขึ้น (86) ซึ่งออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นตัวรับอะซิติลโคลีน (acetylcholine receptor antagonist) เนื่องจากมีโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับอะซิติลโคลีน ทำให้อะซิติลโคลีนไม่สามารถจับกับตัวรับและออกฤทธิ์ได้ โดยคุณสมบัติของ trihexyphenidyl จะจับกับตัวรับชนิด muscarinic (M) ได้ดี แต่จับกับตัวรับชนิด nicotinic (N) ได้น้อยมาก (87) และความสามารถในการจับกับตัวรับชนิด M นั้นจะแตกต่างกันตามชนิดย่อยๆ ของตัวรับชนิด M โดย trihexyphenidyl มีสัมประสิทธิ์ในการจับกับตัวรับ (pKi) ชนิด M<sub>1</sub>, M<sub>4</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>2</sub> เป็น 8.9, 8.8, 8.1 และ 7.7 ตามลำดับ (88)



ภาพที่ 1: โครงสร้างทางเคมีของ trihexyphenidyl (ซ้าย) และ อะซิติลโคลีน (ขวา)

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ trihexyphenidyl นั้น จากวิจัยของ Cheung และคณะ ที่ศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 24 ราย อายุ 20-33 ปี รับประทานยาขนาด 5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง พบว่ามีค่าความเข้มข้นยาสูงสุดในเลือด ( $C_{max}$ )  $30.8 \pm 15.2$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร ระยะเวลาที่ความเข้มข้นยาสูงสุดในเลือด ( $t_{max}$ )  $2.0 \pm 0.8$  ชั่วโมง ค่าพื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างยากับเวลา (AUC)  $334 \pm 243$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร ค่ากำจัดยา (Clearance)  $42.6 \pm 23.4$  ลิตร/ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของยา ( $t_{1/2}$ ) เท่ากับ  $8.67 \pm 3.23$  ชั่วโมง (89) และงานวิจัยของ He และคณะ ที่ศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 8 ราย รับประทานยา trihexyphenidyl ขนาด 4 มิลลิกรัมครั้งเดียว พบว่ามีค่าความเข้มข้นยาสูงสุดในเลือด ( $C_{max}$ )  $7.15 \pm 2.58$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร ระยะเวลาที่ความเข้มข้นยาสูงสุดในเลือด ( $t_{max}$ )  $1.32 \pm 0.58$  ชั่วโมง ค่าพื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างยากับเวลา (AUC)  $201 \pm 71$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร (90) แต่ค่าครึ่งชีวิตของยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยจะแตกต่างจากข้อมูลข้างต้น ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ dystonia จำนวน 14 ราย รับประทานยาขนาด 10 มิลลิกรัม พบว่ามีค่าครึ่งชีวิตของยา ( $t_{1/2}$ ) ประมาณ 2.7 ชั่วโมง และระยะเวลาที่ความเข้มข้นยาสูงสุดในเลือด ( $t_{max}$ ) ประมาณ 1.5 ชั่วโมง มีการกำจัดยาในรูปแบบ first-order kinetics (91) ส่วนการเมตาบอลิซึม trihexyphenidyl จะเกิดขึ้นที่ตับ โดยผ่านกระบวนการ hydroxylation ที่กลุ่ม alicyclic (92)

ข้อมูลการกระจายตัวของยา trihexyphenidyl ในกระต่ายพบว่า ยาดังกล่าวจะกระจายตัวได้ดีโดยมีค่าสัมประสิทธิ์ระหว่างเนื้อเยื่อกับเลือด ( $K_p$ ) คือ เนื้อเยื่อไขมัน ปอด หัวใจ สมอง เป็น 76.4, 74.3, 22.8 และ 21.2 ตามลำดับ (93) และข้อมูลการกระจายตัวของยาในหนูพบว่ามีค่าสัมประสิทธิ์ระหว่างเนื้อเยื่อกับเลือด ( $K_p$ ) คือ เนื้อเยื่อไขมัน ปอด หัวใจ สมอง เป็น  $67.8 \pm 6.5$ ,  $59.5 \pm 2.6$ ,  $7.3 \pm 1.0$  และ  $6.8 \pm 0.7$  ตามลำดับ (94) ส่วนข้อมูลการกระจายตัวของยาในอวัยวะต่างๆ ของมนุษย์ยังไม่มีการศึกษา

ข้อมูลความเป็นพิษของ trihexyphenidyl นั้น มีค่า LD<sub>50</sub> จากการให้ยาทางหลอดเลือดดำในหนู mouse และ rat เท่ากับ 39 และ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัมตามลำดับ สำหรับข้อมูลความเป็นพิษของ trihexyphenidyl ในมนุษย์นั้น พบว่ามีรายงานน้อยมาก จากรายงานทางการแพทย์ของ Gall และคณะ ในผู้ป่วยโรคจิตเภทชายอายุ 48 ปี ที่เสียชีวิตรับประทานยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัม/วันและฉีดยาต้านโรคจิต fluphenazine ขนาด 37.5 มิลลิกรัม ทุกๆ 3 สัปดาห์ จากการตรวจปีศาจะวะ ไม่พบการใช้สารเสพติด พบปริมาณยา trihexyphenidyl ในกระแสเลือดและในเนื้อเยื่อตับประมาณ 0.12 มิลลิกรัม/ลิตร และ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (29)

สำหรับข้อมูลทางคลินิกของยา trihexyphenidyl ในการป้องกันอาการ EPS ที่เกิดจากการใช้ยาต้านโรคจิตนั้น จากงานวิจัยของ Keepers และคณะ พบว่า ยากลุ่ม anticholinergics สามารถป้องกันการเกิดอาการ EPS ได้ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ป้องกันด้วยยาดังกล่าวพบอุบัติการณ์การเกิด EPS ร้อยละ 22 แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้ป้องกันซึ่งเกิดอาการร้อยละ 69 ( $p < 0.001$ ) และถ้าพิจารณาแบ่งเป็นตามอาการ EPS พบว่า อุตติการณ์การเกิด dystonia, akathisia และ parkinsonism ในกลุ่มที่ใช้ยาป้องกัน แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาป้องกันอย่างมีนัยสำคัญ (18)

นอกจากการใช้ trihexyphenidyl เพื่อการป้องกันอาการ EPS แล้ว ยาดังกล่าวนำมาใช้ในการรักษาอาการ EPS ทั้งที่มีสาเหตุมาจาก Postencephalitis, Artherosclerotic และ Idiopathic จากงานวิจัยของ Corbin ในผู้ป่วย 86 รายที่มีอาการ extrapyramidal จาก Postencephalitis 17 ราย และ Idiopathic 69 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการ spasmodic torticollis (dystonia) ยาดังกล่าวรักษาอาการได้ 5 รายจาก 9 รายหรือร้อยละ 56 และผู้ป่วย 4 รายที่มีอาการ oculogyric crisis (dystonia) พบว่าทั้งหมดมีอาการดีขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการ tremor ประมาณร้อยละ 50 มีอาการดีขึ้น(95) และจากการติดตามผลการรักษา trihexyphenidyl โดย Doshay ในผู้ป่วย 411 รายที่มีอาการ EPS ทั้งที่มีสาเหตุมาจาก Postencephalitis (166 ราย), Artherosclerotic (133 ราย ) และ Idiopathic (112 ราย) พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 72 มีอาการดีขึ้น แยกเป็นจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการเกร็งน้อยลงร้อยละ 53 มีอาการสั่นน้อยลงร้อยละ 51 และการเคลื่อนไหวของตาดีขึ้นร้อยละ 84 (96)

จากข้อมูลข้างต้น trihexyphenidyl จึงใช้ในการควบคุมอาการ EPS ที่เกิดขึ้น ทั้งจากการเป็นโรค Parkinson ซึ่งเป็นโรคที่มีพยาธิสภาพที่ nigrostriatal pathway หรือ เกิดจากการปิดกั้นตัวรับโดปามีน ที่ nigrostriatal pathway จากยาด้านโรคจิต ในประเทศไทยยาดังกล่าวเป็นที่นิยมใช้อย่าง

แพร่หลายเนื่องจากมีประสิทธิภาพดีและราคาถูก รูปแบบของยามีเพียงรูปแบบรับประทาน ขนาดเม็ดละ 2 และ 5 มิลลิกรัม โดยขนาดยาที่ใช้เริ่มตั้งแต่ 2 มิลลิกรัมขึ้นไปซึ่งขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วย

### สมมติฐานของยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ

ในปัจจุบันสมมติฐานเรื่องผลกระทบของยา trihexyphenidyl ต่อความจำนั้นยังสรุปได้ไม่ชัดเจนนัก มีเพียง 2 สมมติฐานที่นักวิจัยพยายามอธิบายถึงปรากฏการณ์ดังกล่าวที่เกิดขึ้น ซึ่ง 2 สมมติฐานดังกล่าวคือ

1. สมมติฐานการปิดกั้นตัวรับอะซิติลโคลีนของเซลล์ประสาท
2. สมมติฐานการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง

### สมมติฐานการปิดกั้นตัวรับอะซิติลโคลีนของเซลล์ประสาท

ในปี ค.ศ.1906 นายแพทย์ Alois Alzheimer ได้ตีพิมพ์รายงานในวารสารทางการแพทย์ถึงการพบผู้ป่วยมีอาการหลงลืมซึ่งจัดว่าเป็น presenile dementia (อาการหลงลืมที่เกิดขึ้นก่อนวัยชรา) หลังจากนั้นเป็นต้นมาก็มีรายงานผู้ป่วยในลักษณะนี้อีกหลายรายและเรียกอาการของโรคนี้ว่าโรค Alzheimer (97) พยาธิสภาพที่พบได้ในผู้ป่วย Alzheimer คือ การลดลงของเซลล์ประสาท cholinergic และการลดลงของ choline-o-acetyl-transferase ทั้งในส่วน cortical และ subcortical areas (98, 99) ซึ่ง choline-o-acetyl-transferase นั้นจำเป็นต่อการสังเคราะห์สารสื่อประสาทอะซิติลโคลีน การลดลงของเซลล์ประสาท cholinergic พบได้ทุกส่วนของสมอง ทั้ง Temporal visual association, Auditory association, Superior parietal association, Inferior parietal lobule, Temporal pole, Visual association, Primary auditory, CA1 sector of hippocampus, Primary visual, และ Primary somatosensory (98, 100) ขณะเดียวกันปริมาณตัวรับอะซิติลโคลีนที่ hippocampal membranes ก็มีการลดลงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ปกติ (101)

ดังนั้นผู้ป่วย Alzheimer จึงเกิดความผิดปกติในด้านความจำ ความผิดปกติเกี่ยวกับการใช้ภาษา ทำยที่สุดผู้ป่วยจะไม่สามารถดูแลตนเองได้ และเสียชีวิตลง (102) จากความรู้เกี่ยวกับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจากผู้ป่วย Alzheimer นักประสาทวิทยาจึงมีสมมติฐานที่เชื่อว่า trihexyphenidyl น่าจะไปปิดกั้นตัวรับอะซิติลโคลีนของเซลล์ประสาท เป็นผลให้ระบบการทำงานของระบบ cholinergic ในสมองลดลง ซึ่งคล้ายคลึงกับผู้ป่วย Alzheimer ที่มีปริมาณอะซิติลโคลีนในสมองลดลงและเกิดการทำงานของระบบ cholinergic ในสมองลดลงเช่นกัน

สมมติฐานดังกล่าวได้รับการสนับสนุนจากงานวิจัยของ Nishiyama และคณะ ได้ศึกษาเกี่ยวกับผลของการให้ยา trihexyphenidyl ต่อการใช้กลูโคสของเซลล์สมองในผู้ป่วยโรค Parkinson ที่ให้ยาขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยใช้ยามาเป็นเวลา 5 ปี โดยใช้ PET (positron emission tomography) เพื่อศึกษาการทำงานของสมองในระหว่างที่ผู้ป่วยกำลังให้ยา เปรียบเทียบกับหลังจากหยุดยาแล้ว 4 สัปดาห์ พบว่าการใช้กลูโคสของสมองในสมองส่วน cortex, basal ganglia, thalamus, hippocampal และ cerebellum ลดลง และหลังจากหยุดยา trihexyphenidyl พบว่าการใช้กลูโคสของสมองส่วนต่างข้างต้นเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะสมองส่วน hippocampus ซึ่งเกี่ยวข้องกับความจำ (30) ซึ่งแสดงว่า trihexyphenidyl ไปปิดกั้นที่ตัวรับอะซิติลโคลีนส่งผลให้การทำงานของเซลล์ประสาทลดลง และนำไปสู่ผลกระทบที่เกิดขึ้นกับความจำ

จากการศึกษาข้างต้น จึงนำไปอธิบายผลกระทบของ trihexyphenidyl ต่อความจำ ภายใต้สมมติฐานการปิดกั้นตัวรับอะซิติลโคลีน ทำให้เกิดการทํางานของระบบประสาท cholinergic ลดลง ซึ่งคล้ายคลึงกับผู้ป่วยในภาวะ Alzheimer ที่มีปริมาณสารสื่อประสาทอะซิติลโคลีนและ การทํางานของระบบประสาท cholinergic ที่ลดลงนั่นเอง

#### สมมติฐานการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง

เป็นที่ทราบกันดีว่าโรคสมองเสื่อมอาจมีสาเหตุจากหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมองผิดปกติ ทำให้เกิดอาการสมองเสื่อมได้ โดยเฉพาะเมื่อเป็นในหลายตำแหน่ง (multi-infarct dementia) (102-104) อะซิติลโคลีนเป็นสารสื่อประสาทที่มีผลต่อการขยายตัวของหลอดเลือดไปเลี้ยงสมอง เมื่ออะซิติลโคลีน จับกับตัวรับที่บริเวณหลอดเลือดจะเกิดขบวนการที่เกี่ยวข้องกับ nitric oxide จนในที่สุดเกิดการขยายตัวของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง

ดังนั้นเมื่อบริหารยา trihexyphenidyl เข้าสู่ร่างกายทำให้เกิดการปิดกั้นตัวรับอะซิติลโคลีน มีผลทำให้เกิดการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมองเนื่องจากหดตัวของหลอดเลือด สมมติฐานได้รับการสนับสนุนจากงานวิจัยของ Takahashi และคณะ ได้ศึกษาเกี่ยวกับผลของการให้ยา trihexyphenidyl ต่อการไหลเวียนของเลือดในสมองและการใช้ออกซิเจนของเซลล์สมอง ในผู้ป่วยโรค Parkinson จำนวน 6 ราย โดยใช้ positron emission tomography (PET) เพื่อศึกษาการทำงานของสมอง ผู้ป่วยทุกรายใช้ขนาดยา 6 มิลลิกรัมต่อวันคงที่ตลอดการศึกษา ทำการวัด PET ก่อนการได้รับยา เปรียบเทียบกับระหว่างที่ได้รับยา trihexyphenidyl ที่ 7 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า Cerebral Blood Flow (CBF) และ Oxygen Metabolic Rate ลดลงประมาณ 15 % ในสมองส่วน

striatum และลดลงประมาณ 10% ในส่วน cortical ทั้งหมด (31) ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Mori และคณะ ที่ศึกษาการไหลเวียนเลือดในสมองของผู้ป่วยโรคจิตเภทหลังจากหยุดรับประทานยา anticholinergic ซึ่งมี trihexyphenidyl รวมอยู่ด้วย พบว่าปริมาณเลือดในสมองซีกซ้ายและขวาไหลเวียนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และการทดสอบความจำด้วยเครื่องมือ digit span พบว่ามีคะแนนเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนหยุดยา และพบว่าการไหลเวียนเลือดในสมองสัมพันธ์กับคะแนนความจำอย่างมีนัยสำคัญ ( $r = 0.531$ ) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า trihexyphenidyl มีต่อการไหลเวียนของเลือดในสมองและการใช้ออกซิเจนของเซลล์สมองที่ลดลง ทำให้การทำงานของเซลล์ประสาทได้รับผลกระทบ (105)

ผลกระทบจากยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำนั้น อาจเกิดจากสมมติฐานใดสมมติฐานหนึ่งในการอธิบาย แต่ทั้งนี้อาจเป็นไปได้ที่ผลกระทบดังกล่าวเกิดขึ้นจากทั้งสมมติฐานการปิดกั้นตัวรับอะซิติลโคลีนของเซลล์ประสาท และสมมติฐานการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง ซึ่งเกิดขึ้นพร้อมๆ กัน แม้ว่าทั้ง 2 สมมติฐานข้างต้นจะยังไม่เป็นที่แน่ชัดนัก แต่ก็สามารถอธิบายผลกระทบของ trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำได้

### ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความจำ

ความจำในประชากรทั่วไปพบว่าเมื่ออายุสูงขึ้นระดับความจำจะลดต่ำลง และระดับการศึกษาก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญเช่นกัน โดยพบว่าอุบัติการณ์ของความจำที่บกพร่องจะพบได้สูงในกลุ่มที่มีการศึกษาน้อย ขณะที่ปัจจัยด้านเพศทั้งชายและหญิงไม่พบว่าเป็นความปัจจัยที่สัมพันธ์กับความจำ (106, 107) สาเหตุจากโรคบางอย่างมีผลต่อระดับความจำได้ เช่น โรคที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดสมอง (104, 108) การได้รับอุบัติเหตุทางศีรษะ (104, 109) โรคกลุ่มอาการดาวน์ และ ออทิสติก (110, 111) โรค Alzheimer (109) โรคเบาหวาน (109, 112) โรคของต่อมไทรอยด์ (109) โรคขาดสารอาหาร เช่น วิตามินบี 1 และ บี 12 (109) และ โรคโลหิตจาง (109)

บุหรินับว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดความจำเสื่อม พบว่าผู้ป่วยที่สูบบุหรี่จะมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรค Alzheimer เป็น 1.33 (95% CI of RR; 1.3-4.1) ของผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ แต่อย่างไรก็ดีการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์นั้น ยังมีผลการศึกษาที่ไม่ชัดเจนนัก (112, 113) นอกจากนี้พบว่าปัจจัยทางพันธุกรรม คือ การพบ apolipoprotein E4 ในเลือดเป็นปัจจัยที่มีผลต่อความจำเช่นกัน (104, 107)

การวัดความจำในประชากรทั่วไป แบบทดสอบ MMSE นับว่าเป็นที่นิยมใช้ในตรวจสอบเพื่อค้นหาผู้ป่วยที่มีภาวะความผิดปกติทางด้านความจำ คะแนนของ MMSE นั้นมีปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องคือ อายุ และระดับการศึกษา กล่าวคือในกลุ่มที่อายุน้อยคะแนนความจำจะสูงกว่ากลุ่มที่มีอายุมาก และการศึกษาในระดับสูงคะแนนความจำจะสูงกว่ากลุ่มที่มีการศึกษาน้อย (114)

### ความจำในผู้ป่วยจิตเภท

ระดับความจำในผู้ป่วยโรคจิตเภทมักอยู่ในระดับที่ต่ำกว่าคนปกติทั่วไป เมื่อทดสอบด้วยแบบทดสอบทางด้านความจำ ทั้งความจำระยะสั้นซึ่งใช้แบบทดสอบ Forward digit span, Backward digit span ความจำระยะกลาง และระยะยาว โดยใช้แบบทดสอบ Recognized words พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทมีระดับคะแนนความจำต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (115-117) และการศึกษาของ Mckenna และคณะ ในผู้ป่วยโรคจิตเภทซึ่งมีอายุระหว่าง 18-68 ปี พบว่าคะแนนจากแบบทดสอบ MMSE ในระดับที่มีความจำบกพร่องเล็กน้อยถึงรุนแรง มีประมาณ ร้อยละ 20 และเมื่อทดสอบด้วยแบบทดสอบ The Rivermead behavioral memory test (RBMT) พบว่าคะแนนความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภทแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยปกติอย่างมีนัยสำคัญ (118)

จากข้างต้นชี้ให้เห็นว่าระดับความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภทในระหว่างการรักษามีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน นอกเหนือความผิดปกติที่พบได้ระหว่างการรักษาแล้ว ความบกพร่องด้านความจำในผู้ป่วยโรคจิตเภทพบได้ตั้งแต่ก่อนการรักษา ดังการศึกษาของ Saykin และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการครั้งแรก และยังไม่มีการได้รับการรักษาโรคจิตเภท (naive patients with first-episode schizophrenia) พบความผิดปกติทางด้านความจำของแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยควบคุมเช่นกัน ทั้งจากแบบทดสอบ attention-vigilance, verbal intelligence and language function, spatial organization, verbal memory and learning, visual memory และ speeded visual-motor processing and attention อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการของโรคจิตเภทกำเริบเคยมีประวัติการได้รับยา แต่ในปัจจุบันไม่ได้รับยานั้น พบว่าระดับความจำของผู้ป่วยกลุ่มนี้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน แต่ไม่พบความแตกต่างนี้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการครั้งแรก และยังไม่มีการได้รับการรักษา ซึ่งชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทนั้นไม่ว่าผู้ป่วยจะมีประวัติการได้รับยาเพื่อรักษาหรือไม่นั้น ความผิดปกติของความจำของผู้ป่วยจะแตกต่างจากคนปกติอย่างเห็นได้ชัด (119)



การศึกษาเกี่ยวกับความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภทในรูปแบบการวิเคราะห์เชิงปริมาณนั้น Aleman และคณะ ได้รวบรวมงานวิจัยประมาณ 70 บทความเพื่อมาวิเคราะห์ พบว่าความจำที่บกพร่องของผู้ป่วยนั้นไม่มีอิทธิพลจาก อายุ ยาต้านโรคจิต ระยะการเจ็บป่วย สถานะผู้ป่วย (ผู้ป่วยใน-ผู้ป่วยนอก) ระดับความรุนแรงของอาการโรคจิตเภท และอาการด้านบวกของโรคจิตเภทเข้ามาเป็นตัวแปรสำคัญ ส่วนอาการทางด้านลบของโรคจิตเภทพบว่ามีอิทธิพลต่อความจำเพียงเล็กน้อยแต่มิ่นัยสำคัญ ส่วนประเภทของความจำที่ถูกกระทบมากที่สุดเป็นความจำประเภท Verbal recall (mean weighted effect size ; 1.21) รองลงมาคือ Digit span (0.71) และ Recognition (0.64) ตามลำดับ (120) ซึ่งงานวิจัยของ Brebion และคณะ พบเช่นเดียวกันว่าคะแนนความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภทนั้นสัมพันธ์กับอาการทางด้านลบของโรคจิตเภทอย่างมีนัยสำคัญ (121)

งานวิจัยของ Calev มีผลการศึกษาน่าสนใจเกี่ยวกับความจำในผู้ป่วยโรคจิตเภทคือ ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านโรคจิตร่วมกับยา anticholinergic จะมีความจำแบบ recall ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านโรคจิตเพียงอย่างเดียว ซึ่งชี้ให้เห็นว่ายาน anticholinergic น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับความจำ (122) ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ brebion และคณะที่พบว่ายาต้านโรคจิตนั้นไม่มีผลกระทบต่อคะแนนความจำแบบ verbal memory แต่ยา anticholinergic ที่ใช้ร่วมด้วยนั้นส่งผลกระทบต่อความจำอย่างมีนัยสำคัญ (123)

อย่างไรก็ดีการศึกษาชนิดของยาต้านโรคจิตต่อความจำของผู้ป่วยนั้น กำลังเป็นที่สนใจของนักวิจัย โดยเชื่อว่ายาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบส่งผลกระทบต่อระดับความจำน้อยกว่ายาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม (116) ดังงานวิจัยของ Gallhofer และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบจะมีการวางแผนสำหรับแก้ปัญหาในการทดสอบด้วยวิธี maze stimuli ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม จากการวางแผนข้างต้นทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ใช้ระยะเวลาในการผ่านการทดสอบและความผิดพลาดจากการทดสอบน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมอย่างมีนัยสำคัญ (124) และงานวิจัยของ Velligan ที่ศึกษาผลของยาต่อความจำ เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ใช้ quetiapine กับยากลุ่มดั้งเดิมหลังจากใช้ยา 6 เดือน พบว่าคะแนนความจำจากแบบทดสอบ digits span, California verbal learning test และ verbal fluency letters ในกลุ่ม quetiapine สูงกว่ากลุ่มยาดั้งเดิม อย่างมีนัยสำคัญ (125)

### การศึกษาผลกระทบของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำ

มีงานวิจัยหลายชิ้นด้วยกันที่ศึกษาผลกระทบของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำ ดัง การวิจัยของ Potamianos และ Kellett ที่ศึกษาผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำในผู้ป่วยสูงอายุ ที่ยังไม่มีภาวะบกพร่องทางด้านความจำจำนวน 13 ราย หลังจากบริหารยาโดยการรับประทาน trihexyphenidyl ขนาด 2 มิลลิกรัมไป 90 นาทีเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยใช้แบบทดสอบ คือ word list, short story, digit span และ names learning test เพื่อทดสอบความจำ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ trihexyphenidyl ให้คะแนนทางด้านความจำของแบบทดสอบ word list, short story และ names learning test ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) (33) ส่วนงานวิจัยของ Hitri และคณะ พบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทที่รับประทานยา trihexyphenidyl ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันจะมีคะแนนความจำจากแบบทดสอบ word recall ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับก่อนรับประทานยาอย่างมีนัยสำคัญ (32) และศึกษาของ Nishiyama และคณะ ที่ศึกษาเกี่ยวกับผลของการให้ยา trihexyphenidyl ต่อการใช้กลูโคสของเซลล์สมองในผู้ป่วยโรค Parkinson ที่ให้ยาในขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งผู้ป่วยใช้ยามาเป็นเวลา 5 ปี โดยใช้เครื่องมือการทดสอบความจำคือ Wechsler adult intelligence scale (WAIS) และ Wechsler scale-revised test (WMS-R) ในระหว่างที่ผู้ป่วยกำลังให้ยา เปรียบเทียบกับ หลังจากหยุดยาแล้ว 4 สัปดาห์ พบว่าการทดสอบด้วย WAIS ในช่วงที่ให้ยาได้คะแนนเท่ากับ 96 คะแนน และหลังจากหยุดยาได้เท่ากับ 102 คะแนน ซึ่งเพิ่มขึ้นจากในช่วงที่มีการให้ยา (30)

การศึกษาที่ชี้ให้เห็นว่าผลกระทบของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำนั้น มีความสัมพันธ์แบบขึ้น อยู่กับขนาดยา (dose-dependent) นั่นคือ เมื่อขนาดยา trihexyphenidyl สูงขึ้นระดับคะแนนความจำ ระดับของผู้รับประทานยาจะยิ่งต่ำลง (ความสัมพันธ์เป็นแบบผกผัน) ดังการศึกษาความสัมพันธ์ของ ระดับยา anticholinergics ในเลือดกับระดับของความจำในผู้ป่วยโรคจิตเภทโดย Perlicks และคณะ ซึ่งใช้คะแนนความจำจากแบบทดสอบคือ 20-word list, Wechsler adult intelligence scale-revised และ Mattis-Kovner memory inventory เปรียบเทียบกับระดับยา anticholinergics ในเลือดของผู้ป่วย โรคจิตเภท พบว่าระดับความจำจากแบบทดสอบ 20-word list มีความสัมพันธ์เป็นแบบผกผันกับ ระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ( $r = -0.54$ ,  $p = 0.01$ ) และพบความสัมพันธ์เป็นแบบผกผันของ คะแนนความจำ Mattis-Kovner memory inventory กับระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญสำคัญ ( $r = -0.56$ ,  $p < 0.05$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนความจำกับระดับยาด้าน โรคจิตในเลือด ( $p > 0.10$ ) (34)

ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Tune และคณะ ที่ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์คะแนนความจำจากแบบทดสอบ Wechsler adult intelligence scale กับระดับยา anticholinergics ในเลือดของผู้ป่วยโรคจิตเภทจำนวน 15 ราย พบว่าระดับยา anticholinergics ในเลือดสัมพันธ์กับระดับความจำของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ( $r = -0.51, p < 0.01$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์เช่นนี้กับระดับยาต้านโรคจิตในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (35)

เช่นเดียวกับการวิจัยของ Heinik ที่ศึกษาผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อความจำของผู้ป่วยสูงอายุโรคจิตเภท โดยแบ่งผู้ป่วยดังกล่าวออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน และผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบคะแนนจากแบบทดสอบ MMSE และ Cambridge cognitive examination (CAMCOG) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน มีคะแนนจากแบบทดสอบทั้ง MMSE และ CAMCOG ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อวัน 5 มิลลิกรัม และผู้ป่วยที่ได้รับยา 5 มิลลิกรัม มีคะแนนต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (126)

### คุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคจิตเภท

การศึกษาเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทนั้น Aksaray และคณะพบว่าปัจจัยอาการด้านลบและอาการทาง EPS มีผลต่อระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทอย่างมีนัยสำคัญ (127) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Fitzgerald และคณะ พบว่าอาการด้านลบมีผลต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโรคจิตเภท แต่อายุและเพศต่างก็เป็นปัจจัยที่ไม่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตเช่นกัน (128) ส่วนการศึกษาของ Auquier และคณะพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโรคจิตเภทคือ เพศ สถานะการรักษาเป็นแบบผู้ป่วยนอก ส่วนอายุและการศึกษาไม่พบว่ามีผลสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต (129)

สำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภทในประเทศไทยจากการวิจัยของ พรชัย และคณะ ได้ศึกษาเรื่องคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจิตเวช ญาติผู้ดูแล และเจ้าหน้าที่ผู้ให้บริการ : เฉพาะกรณีโรงพยาบาลศรีธัญญา โดยใช้เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL-26 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ประเมินตนเองว่ามีคุณภาพชีวิตอยู่ในระดับปานกลางทั้งสิ้นร้อยละ 67.8 และปัจจัยที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตคือ ปัจจัยด้านสถานภาพการเงิน ส่วนปัจจัยทางด้านอายุ การศึกษา สถานภาพสมรสไม่มีผลต่อคุณภาพชีวิต (130) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ อุไรวรรณ และคณะ ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างคุณภาพชีวิตและพฤติกรรมการใช้จ่ายทางจิตของผู้ป่วยจิตเวชที่มารับบริการที่โรงพยาบาลศรีธัญญา พบว่าคุณภาพชีวิตของ

ผู้ป่วยโดยรวมอยู่ในระดับปานกลางทั้งสิ้นร้อยละ 71.5 และปัจจัยการประกอบอาชีพได้ของผู้ป่วยสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (131) จากสองงานวิจัยข้างต้นจึงชี้ให้เห็นว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทโดยรวมอยู่ในระดับปานกลางและปัจจัยที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต คือ ปัจจัยรายได้และปัจจัยการประกอบอาชีพได้ของผู้ป่วย

### ความสัมพันธ์ระหว่างความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภทและคุณภาพชีวิต

จากงานวิจัยของ McDermid และคณะ ได้ศึกษาเกี่ยวกับความจำที่บกพร่องของผู้ป่วยโรคจิตเภท และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความจำกับคุณภาพชีวิต ซึ่งใช้เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตคือ Sickness Impact Profile (SIP) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความจำบกพร่องมีระดับคุณภาพชีวิตด้านการนอนหลับและการพักผ่อน (subscales SIPA; sleep and rest) และ ด้านความสัมพันธ์ต่อครอบครัวและเพื่อน (subscales SIPC; contact with family and friends) ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีความบกพร่องของความจำ และพบว่าคุณภาพชีวิตโดยรวมของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความจำบกพร่องมีระดับคุณภาพชีวิตที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (36) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Tek และคณะ ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีความบกพร่องด้านความจำจะมีระดับคุณภาพชีวิตและความสามารถในการทำงานต่ำกว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ไม่มีความบกพร่องด้านความจำอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.0001$  และ  $< 0.002$  ตามลำดับ) (37) แม้ในงานวิจัยของ McDermid และคณะไม่ได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างยา trihexyphenidyl กับระดับคุณภาพชีวิต แต่จากข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความจำบกพร่องและไม่บกพร่องนั้น พบว่า ไม่มีความแตกต่างทางด้าน อายุ ระดับการศึกษา เพศ ระยะเวลาเจ็บป่วย ขนาดยาต้านโรคจิตเมื่อสมมูลกับขนาดยา chlorpromazine ต่อวัน แต่กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความจำบกพร่องมีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความจำไม่บกพร่องอย่างมีนัยสำคัญ จึงเป็นไปได้ว่าเนื่องจากระดับความจำบกพร่องอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการใช้ยา trihexyphenidyl และนำไปสู่คุณภาพชีวิตของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความจำบกพร่องต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความจำไม่บกพร่องอย่างมีนัยสำคัญ (36)

### ความสัมพันธ์ระหว่างคะแนน MMSE ของผู้ป่วยโรคจิตเภทและคุณภาพชีวิต

ในด้านการดำรงชีวิตประจำวัน การทำกิจกรรมของผู้ป่วยโรคจิตเภทนั้นก็ได้รับผลกระทบจากระดับความจำที่บกพร่องเช่นกัน ดังการศึกษาของ Patterson และคณะ พบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทมีคะแนนความจำจากแบบทดสอบ MMSE ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และกลุ่มผู้ป่วยจะมีความบกพร่องในกิจกรรมชีวิตประจำวัน ซึ่งวัดได้โดย UCSD performance-based skills assessment ทั้งในเรื่อง การทำงานบ้าน การสื่อสาร การจัดการทางการเงิน การเดินทาง การวางแผนหรือความ

คิดริเริ่มในกิจกรรมต่างๆ มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทั้งสิ้น ส่วนปัจจัยที่ทำนายคะแนน จากแบบทดสอบ UCSD performance-based skills assessment ที่มีนัยสำคัญคือ คะแนนจาก MMSE และคะแนนจากอาการทางลบของผู้ป่วยโรคจิตเภท (132) ซึ่งสอดคล้องกับวิจัยของ Klapow และคณะ ที่พบว่าพบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทมีคะแนนจากแบบทดสอบ MMSE ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และกลุ่มผู้ป่วยจะมีความบกพร่องในกิจกรรมชีวิตประจำวัน ซึ่งวัดได้โดย Direct Assessment of Functional Status Scale ทั้งในเรื่อง การสื่อสาร การจัดการทางการเงิน การเดินทาง การจับจ่ายซื้อสินค้า และ การดูแลเครื่องแต่งกาย มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ พบว่าปัจจัยที่ทำนายคะแนนจากแบบทดสอบ Direct Assessment of Functional Status Scale คือ คะแนนจากแบบทดสอบ MMSE เพียงปัจจัยเดียว ส่วนปัจจัยอายุ เพศ การศึกษา ระยะเวลาเจ็บป่วย ขนาดยาต้านโรคจิต อาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการ EPS ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการทำนาย (133)

การปรับตัวทางด้านสังคมของผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับผลกระทบจากระดับความจำเช่นกัน ดังงานวิจัยของ Harvey และคณะ และงานวิจัยของ Bowie และคณะ ที่ให้ผลการศึกษาสอดคล้องกันว่าคะแนนจากแบบทดสอบ MMSE ของผู้ป่วยโรคจิตเภท มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการปรับตัวเข้ากับสังคม ซึ่งวัดได้จากแบบทดสอบ Social adaptive functioning evaluation scale (38, 39)

#### **ยา trihexyphenidyl และอาการ anticholinergics**

เนื่องจากคุณสมบัติของ trihexyphenidyl จะจับกับตัวรับชนิด muscarinic (M) ได้ดี แต่ความสามารถในการจับกับตัวรับชนิด M นั้นจะแตกต่างกันตามชนิดย่อยๆ ของตัวรับชนิด M โดย trihexyphenidyl มีสัมประสิทธิ์ในการจับกับตัวรับ (pKi) ชนิด  $M_1$ ,  $M_4$ ,  $M_3$ ,  $M_2$  เป็น 8.9, 8.8, 8.1 และ 7.7 ตามลำดับ (88) ซึ่งตัวรับชนิด M กระจายตัวตามอวัยวะต่างๆ เช่น  $M_1$  พบมากในสมอง  $M_2$  พบที่หัวใจ  $M_4$  พบที่ pancreatic acinar และ islet tissue ซึ่งมีหน้าที่ช่วยในการหลั่งน้ำย่อยของตับอ่อนและอินซูลิน นอกจากนี้ในกล้ามเนื้อเรียบจะพบทั้ง  $M_3$  และ  $M_4$  (134) ดังนั้นการรับประทาน trihexyphenidyl นอกเหนือจากฤทธิ์ที่พึงประสงค์ในจับกับตัวรับ M ในสมองเพื่อควบคุมอาการ EPS แล้ว trihexyphenidyl ก็ออกฤทธิ์ผ่านทั้งตัวรับ ชนิด  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$  ด้วย ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น อาการปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะคั่ง ใจสั่น ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยในทางคลินิกของผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ โดยแสดงรายละเอียดได้ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8: รายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้าน anticholinergic ของยา trihexyphenidyl (95, 96, 135, 136)

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วย	ลักษณะการศึกษา	ผลการศึกษา
Corbin 1949	104	การศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จาก trihexyphenidyl ในผู้ป่วยที่มีอาการ Parkinson	อาการปากแห้ง (dryness mouth) ตาพร่ามัว (blur vision) พบร้อยละ 11 และ 6 ตามลำดับ พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจำนวน 4 ซึ่งจำเป็นต้องหยุดยาราย 2 รายแรก มีอาการ delirium แต่หลังจากหยุดยาดังกล่าวได้หายไป ส่วนอีก 2 รายมีอาการกระวนกระวายและวิงเวียนศีรษะตามลำดับ (Corbin 1949)
Doshay และคณะ 1949	117	การศึกษาผลการรักษาของ trihexyphenidyl ในผู้ป่วยที่มีอาการ Parkinson	อาการปากแห้ง (dryness mouth) ตาพร่ามัว (blurred vision) วิงเวียนศีรษะ และง่วงซึม พบร้อยละ 12, 5, 2 และ 2 ตามลำดับ
Doshay และคณะ 1954	411	การติดตามผลการรักษาของ trihexyphenidyl แบบไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 5 ปี	อาการปากแห้ง (dryness mouth) ตาพร่ามัว (blurred vision) วิงเวียนศีรษะ และอาการสับสนพบร้อยละ 24, 14, 4 และ 3 ตามลำดับ
Guthrie 2000	14	การศึกษาผลของยา trihexyphenidyl ต่อระบบประสาทส่วนปลายในอาสาสมัครสุขภาพดี	การผลิมน้ำลายในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ และในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl มีค่า R-R ratio* เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ

\* R-R ratio วัดได้โดยให้ผู้ป่วยติดขั้วไฟฟ้าเพื่อวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจและอยู่ในท่านั่งประมาณ 10 นาทีหลังจากนั้นให้ผู้ป่วยลุกขึ้นยืน อ่านค่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เลือกระหว่างจุด R กับจุด R ถัดไปบนที่ยาวที่สุด ในช่วงการเดินของหัวใจ 30 ครั้งแรกหารด้วยจุด R กับจุด R ถัดไปบนที่สั้นที่สุด ในช่วงการเดินของหัวใจ 15 ครั้งแรก ซึ่งจะได้เป็น R-R ratio ยิ่งมีค่าสูง แสดงสิ่งทดสอบมีอิทธิพลต่อการตอบสนองของระบบประสาท parasympathetic

### แบบทดสอบ Mini-mental state examination (MMSE) - การวัดความจำ

แบบทดสอบสภาพจิตแบบย่อ (Mini-mental state examination หรือ MMSE) พัฒนาขึ้นโดย Folstein ตั้งแต่ปี 1975 ใช้สำหรับตรวจหาความบกพร่องในการทำงานของสมองด้านความรู้ความเข้าใจ โดยแบ่งออกเป็นด้านต่างๆ คือ ด้านการรับรู้วัน เวลา สถานที่ ด้านความจำ ด้านความตั้งใจและการคำนวณ ด้านเข้าใจภาษาและ ด้านการแสดงออกทางภาษา (114)

MMSE เป็นเครื่องมือที่ได้รับการยอมรับสำหรับทดสอบผู้ป่วยเบื้องต้นเพื่อค้นหาความผิดปกติของความจำ (114) และได้นำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยโรคจิตเภทด้วย ดังงานวิจัยของ Ganguli และคณะที่พบว่าปัจจัยในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่สัมพันธ์กับคะแนน MMSE คือ ระดับการศึกษาและเชื้อชาติ (137) ความไวของ MMSE นั้น นอกเหนือจากความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนกับระดับความจำที่เสื่อมถอยแล้ว DeKosky และคณะ พบว่าการสูญเสียซิแนปส์ของผู้ป่วย Alzheimer ในบริเวณสมองคอร์เทกซ์ส่วนหน้าสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของความจำ และระดับคะแนนที่ได้จากการทดสอบด้วย MMSE ความสัมพันธ์ดังกล่าวเป็นไปในเชิงบวก กล่าวคือความหนาแน่นของซิแนปส์ต่อตารางมิลลิเมตรมากขึ้นคะแนนจาก MMSE จะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $r=0.77$ ;  $p<0.01$ ) (138)

ได้มีการนำ MMSE ไปใช้ในการทดสอบเพื่อคัดกรองผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมกันอย่างแพร่หลาย Blecker และคณะ พบว่าเมื่อนำ MMSE ไปทดสอบในคนสุขภาพดีทั่วไปที่มีอายุระหว่าง 40-89 ปี พบว่าอายุของผู้ทดสอบเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับคะแนนความจำอย่างมีนัยสำคัญ ( $p<0.0001$ ) ในขณะที่ระดับการศึกษา และเพศ ไม่พบความสัมพันธ์ แต่ทั้งนี้งานวิจัยดังกล่าวคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างมีระดับการศึกษาเทียบเท่ามัธยมศึกษาขึ้นไป แต่ไม่มีกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการศึกษาจนถึงระดับประถมศึกษา รวมถึงอยู่ด้วย จึงไม่สามารถสรุปปัจจัยระดับการศึกษาได้ชัดเจนนัก (139) สำหรับงานวิจัยของ Crum และคณะ ได้ศึกษาคะแนน MMSE จากการเก็บข้อมูลในประชากรทั่วไปจำนวน 18,056 ราย ซึ่งนับได้ว่าเป็นการศึกษาที่มีขนาดใหญ่และรวบรวมผู้ป่วยทุกระดับการศึกษา พบว่าคะแนนจากแบบทดสอบ MMSE มีความสัมพันธ์กับอายุและระดับการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญ (140) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าคะแนนจากแบบทดสอบ MMSE นั้นปัจจัยที่สัมพันธ์กับคะแนนคือ อายุ ส่วนระดับการศึกษายังสรุปได้ไม่ชัดเจนนัก เนื่องจากมีผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกันระหว่างงานวิจัยข้างต้น

สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา anticholinergic ในเลือดกับระดับคะแนน MMSE นั้น จากงานวิจัยของ Tune และคณะ ที่ศึกษาภาวะสับสน (delirium) ของผู้ป่วยหลังผ่าตัดกับระดับ anticholinergic ในเลือดจำนวน 24 ราย พบว่าผลต่างของคะแนน MMSE ก่อนการผ่าตัดและหลังผ่าตัดสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดที่ระดับ 0.83 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (20) และงานวิจัยของ Heinik พบว่าผู้ป่วยสูงอายุโรคจิตเภทที่รับประทานยา trihexyphenidyl มีคะแนนจากการทดสอบด้วย MMSE กล่าวคือ ผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา trihexyphenidyl จะมีคะแนนความจำสูงกว่ากลุ่มที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) (126) สำหรับในประเทศไทยนั้น MMSE ได้ถูกพัฒนาและแปลเป็นภาษาไทยแล้ว (141)

จากข้อมูลข้างต้น แบบทดสอบสภาพจิตแบบย่อ หรือ MMSE จึงได้รับความรับเชื่อถือและใช้กันอย่างแพร่หลาย สามารถวัดความจำได้ในหลายๆ ด้านทั้ง ด้านการรับรู้วัน เวลา สถานที่ ด้านความจำ ด้านความตั้งใจและการคำนวณ ด้านเข้าใจภาษาและ ด้านการแสดงออกทางภาษา อีกทั้งข้อมูลความไวของเครื่องมือในการวัดความจำของผู้ป่วยที่ใช้ยา anticholinergic และยา trihexyphenidyl สามารถแจ่มแจ้งและ มีความสัมพันธ์กับขนาดยาในเลือด และขนาดยาที่ผู้ป่วยใช้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ประกอบกับแบบทดสอบดังกล่าวได้พัฒนาและแปลเป็นภาษาไทยเรียบร้อยแล้ว ด้วยเหตุผลดังกล่าวผู้วิจัยจึงเลือกแบบทดสอบ MMSE ในการทดสอบความจำสำหรับงานวิจัยนี้

#### **เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตฉบับองค์การอนามัยโลก ชุด 26 ข้อ-การวัดคุณภาพชีวิต**

การวัดผลลัพธ์เกี่ยวกับคุณภาพชีวิตจะใช้เครื่องมือที่เรียกว่า เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL- BREF โดยมี 26 ข้อคำถามซึ่งพัฒนามาจากเครื่องวัด WHOQOL-100 เนื่องจาก WHOQOL-100 จะให้รายละเอียดของการวัดในแต่ละหัวข้อย่อย จึงต้องใช้เวลามากในการตอบคำถาม จึงได้ปรับปรุงเครื่องวัดดังกล่าวเป็นฉบับย่อเพื่อลดระยะเวลาในการตอบ ข้อคำถาม 26 ข้อ นั้นได้มาจากเลือกข้อคำถามมาเพียง 1 ข้อ จากแต่ละหมวดใน 24 หมวดของเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตฉบับ 100 ข้อ รวมกับหมวดที่เป็นคุณภาพชีวิตและสุขภาพทั่วไปอีก 2 ข้อคำถาม รวมทั้งสิ้น 26 ข้อคำถาม (142, 143)

เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL- BREF -THAI เป็นแบบวัดคุณภาพชีวิตฉบับภาษาไทยที่พัฒนาขึ้นโดย สุวัฒน์ มหัตนิรันดร์กุล และคณะ โดยมีกรมสุขภาพจิตรับรองจะประกอบด้วยองค์ประกอบ 4 ด้าน (144) คือ



1. ด้านร่างกาย (physical domain) คือ การรับรู้สภาพทางด้านร่างกายของบุคคล ซึ่งมีผลต่อชีวิตประจำวัน เช่น การรับรู้สภาพความสมบูรณ์แข็งแรงของร่างกาย การรับรู้ถึงความรู้สึกสุขสบาย ไม่มีความเจ็บปวด การรับรู้ถึงความสามารถที่จะจัดการกับความเจ็บปวดทางร่างกายได้ การรับรู้ถึงผลกำลังในการดำเนินชีวิตประจำวัน การรับรู้ถึงความเป็นอิสระที่ไม่ต้องพึ่งพาผู้อื่น การรับรู้ถึงความสามารถในการเคลื่อนไหวของตน การรับรู้ถึงความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันของตน การรับรู้ถึงความสามารถในการทำงาน การรับรู้ว่าคุณไม่จำเป็นต้องพึ่งพาอาศัยต่าง ๆ หรือการรักษาทางการแพทย์อื่น ๆ เป็นต้น

2. ด้านจิตใจ (psychological domain) คือ การรับรู้สภาพทางจิตใจของตนเอง เช่น การรับรู้ความรู้สึกทางบวกที่บุคคลมีต่อตนเอง การรับรู้ภาพลักษณ์ของตนเอง การรับรู้ถึงความรู้สึกภาคภูมิใจในตนเอง การรับรู้ถึงความมั่นใจในตนเอง การรับรู้ถึงความคิด ความจำ สมาธิ การตัดสินใจ และความสามารถในการเรียนรู้เรื่องราวต่าง ๆ ของตน การรับรู้ถึงความสามารถในการจัดการกับความเศร้า หรือกังวล การรับรู้เกี่ยวกับความเชื่อต่าง ๆ ของตน ที่มีผลต่อการดำเนินชีวิต เช่น การรับรู้ถึงความเชื่อด้านวิญญาณ ศาสนา การให้ความหมายของชีวิต และความเชื่ออื่น ๆ ที่มีผลในทางที่ดีต่อการดำเนินชีวิต มีผลต่อการเอาชนะอุปสรรค เป็นต้น

3. ด้านความสัมพันธ์ทางสังคม (social relationships) คือ การรับรู้เรื่องความสัมพันธ์ของตนกับบุคคลอื่น การรับรู้ถึงการที่ได้รับความช่วยเหลือจากบุคคลอื่นในสังคม การรับรู้ว่าคุณได้เป็นผู้ให้ความช่วยเหลือบุคคลอื่นในสังคมด้วย รวมทั้งการรับรู้ในเรื่องอารมณ์ทางเพศ หรือการมีเพศสัมพันธ์

4. ด้านสิ่งแวดล้อม (environment) คือ การรับรู้เกี่ยวกับสิ่งแวดล้อม ที่มีผลต่อการดำเนินชีวิต เช่น การรับรู้ว่าคุณมีชีวิตอยู่อย่างอิสระ ไม่ถูกกักขัง มีความปลอดภัยและมั่นคงในชีวิต การรับรู้ว่าคุณได้อยู่ในสิ่งแวดล้อมทางกายภาพที่ดี ปราศจากมลพิษต่าง ๆ การคมนาคมสะดวก มีแหล่งประโยชน์ด้านการเงิน สถานบริการทางสุขภาพและสังคมสงเคราะห์ การรับรู้ว่าคุณมีโอกาสที่จะได้รับข่าวสาร หรือฝึกฝนทักษะต่าง ๆ การรับรู้ว่าคุณได้มีกิจกรรมสันทนาการ และมีกิจกรรมในเวลาว่าง เป็นต้น

สำหรับการใช้เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL-26 กับผู้ป่วยจิตเวชในประเทศไทยนั้นพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ประเมินตนเองว่ามีคุณภาพชีวิตอยู่ในระดับปานกลางทั้งสิ้นร้อยละ 67.8-71.5 และปัจจัยที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตคือ ปัจจัยด้านสถานภาพการเงิน และปัจจัยการประกอบอาชีพได้ของผู้ป่วย ส่วนปัจจัยทางด้านอายุ การศึกษา สถานภาพสมรสไม่มีผลต่อคุณภาพชีวิต (130, 131)

### การวัดอาการทาง anticholinergic - UKU Side Effect Rating Scale version

#### Patient (UKU SERS Pat)

การวัดผลลัพธ์เกี่ยวกับอาการทาง anticholinergic จะใช้เครื่องมือที่เรียกว่า UKU Side Effect Rating Scale version Patient (UKU SERS Pat) โดยให้ผู้ป่วยทำแบบทดสอบด้วยตนเอง UKU Side Effect Rating Scale (UKU SERS) ฉบับดั้งเดิมเป็นเครื่องมือที่พัฒนาขึ้นในปี ค.ศ. 1986 เพื่อวัดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากยาต้านโรคจิต โดยเครื่องมือวัดอาการไม่พึงประสงค์จะแบ่งออกเป็น 4 ด้านคือ Psychotic side effects, Neurological side effects, Autonomic side effect และ Other side effects ซึ่งแพทย์เป็นผู้ประเมินอาการผู้ป่วย

หลังจากนั้น Lindstrom และคณะ ได้พัฒนารูปแบบมาเป็นเครื่องมือวัดอาการไม่พึงประสงค์ UKU Side Effect Rating Scale version Patient (UKU SERS Pat) มาเป็นผู้ป่วยเป็นผู้ประเมินอาการต่างๆ ด้วยตนเอง ซึ่งหัวข้อที่ใช้ในการประเมินอาการ anticholinergic symptom คือในด้าน Autonomic Side Effect ซึ่งประกอบด้วย 5 ข้อด้วยกัน คือ อาการปากแห้ง อาการตาพร่า อาการท้องผูก อาการปัสสาวะ (145)

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นรูปแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) เพื่อศึกษาผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อระดับความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยนอกโรคจิตเภท

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ในการศึกษานี้จะมุ่งเน้นที่ผู้ป่วยโรคจิตเภทประเภทผู้ป่วยนอกที่มารับการรักษาที่สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระยา เขตคลองสาน กรุงเทพมหานคร ซึ่งมีการใช้ยารักษาโรคจิตเภท โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ กลุ่มที่มีการใช้ยา trihexyphenidyl เพื่อเป็นกลุ่มศึกษา (treatment group) ผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อระดับความจำและคุณภาพชีวิต และในกลุ่มที่ไม่มีการใช้ยา trihexyphenidyl เป็นกลุ่มควบคุม (control group) เพื่อเปรียบเทียบระดับความจำ และคุณภาพชีวิตกับกลุ่มที่ใช้ยา trihexyphenidyl กลุ่มประชากรเป้าหมายคือ ผู้ป่วยที่มารับบริการในช่วงเดือน เมษายน ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2547 รวมระยะเวลา 3 เดือน

#### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา

- ◆ ผู้ป่วยอายุ 20 ขึ้นไป
- ◆ ผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคจิตเภท คือ chlorpromazine, thioridazine, perphenazine, haloperidol, trifluoperazine, fluphenazine, zuclopenthixol, risperidone, pimozide, olanzapine, quetiapine, clozapine, ziprasidone และ flupenthixol เป็นเวลาอย่างน้อย 2 เดือน โดยที่ไม่มีการปรับขนาดยา

#### เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

- ◆ ผู้ป่วยที่มีภาวะ down's syndrome, autism, delirium
- ◆ ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น Alzheimer's disease, โรคหลอดเลือดสมอง

◆ ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการกระทบเทือนอย่างแรงที่ศีรษะ หรือ เคยผ่าตัดสมองมาก่อน หรือมีการติดเชื้อที่สมอง

◆ ผู้ป่วยที่ใช้ยา benztropine, atropine, scopolamine, diphenhydramine, ยากลุ่ม benzodiazepines เช่น diazepam, clonazepam, lorazepam, ยากลุ่ม antihistamine เช่น chlorpheniramine, triprolidine และ brompheniramine ในช่วงระยะเวลา 5 วันก่อนการศึกษา

◆ ผู้ป่วยที่ใช้ยา donepezil, rivastigmine, galantamine

◆ ผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการสื่อสาร เช่น หูหนวก เป็นใบ้ ตาบอด

◆ ผู้ป่วยที่มีอาการ extra-pyramidal โดยมีการบันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยนอก

จากการใช้เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาได้จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 1,534 ราย จากนั้นแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มย่อย โดยอาศัยเกณฑ์ขนาดยาในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย ดังนี้

◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต แต่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl

◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต และยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัม

◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต และยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป

โดยการสุ่มเลือกจะกระจายตามช่วงอายุต่างๆ คือ ช่วงอายุ 20-35 ปี, 36-59 ปี และ 60 ปี ขึ้นไป สามารถแจกแจงเป็น

◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต แต่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl มีอายุ 20-35 ปี

◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต แต่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl มีอายุ 36-59 ปี

◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต แต่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl มีอายุ 60 ปี ขึ้นไป

◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต และยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัม มีอายุ 20-35 ปี

◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต และยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัม มีอายุ 36-59 ปี

◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต และยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัม มีอายุ 60 ปี

ขึ้นไป

◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต และยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป มีอายุ 20-

35 ปี

- ◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต และยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป มีอายุ 36-59 ปี
- ◆ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิต และยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป และมีอายุ 60 ปี ขึ้นไป

กลุ่มตัวอย่างได้จากการสุ่มผู้ป่วยจากกลุ่มย่อยข้างต้น กลุ่มละ 60 ราย และใช้วิธีการสุ่มตัวอย่าง ด้วยโปรแกรม SPSS version 9.0 for window ซึ่งอาศัยหลักการการสุ่มอย่างอิสระ (random sampling) หรือกรณีกลุ่มย่อยนั้นมีจำนวนผู้ป่วยไม่ถึง 60 รายจะคัดเลือกผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มย่อยนั้นมาศึกษา นำรายชื่อผู้ป่วยที่สุ่มได้ทั้งหมด ไปสืบค้นเวชระเบียน และทำการติดสัญลักษณ์เพื่อแสดงว่าเป็นผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกไว้ ซึ่งเป้าหมายของขนาดตัวอย่างคือ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl ผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัม และ ผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป รวมกัน 3 กลุ่มเป็นจำนวน 210 ราย ซึ่งคำนวณได้จากสูตร (146) ดังนี้

$$Z_{power} = \frac{\sqrt{\frac{2(df_{num} + NCP) - df_{num} + 2NCP}{df_{num} + NCP}} \cdot \sqrt{\frac{(2df_{num} - 1) * df_{num} F_{cv}}{df_{den}}}}{\sqrt{\frac{df_{num} F_{cv}}{df_{den}} + \frac{df_{num} + 2NCP}{df_{num} NCP}}}}$$

โดยที่

- $Z_{power}$  ค่าเปอร์เซนต์ไทล์ของกำลัง การทดสอบ
- $df_{num}$  องศาความอิสระของ numerator หรือ (จำนวนกลุ่ม - 1)
- $NCP$  nowcentraling parameter หรือ  $f^2 N (df_{num} + 1)$
- $f$  เท่ากับ  $W*d$  ; โดยที่ค่า  $W = \sqrt{\frac{1}{2K}}$  ; (K = จำนวนกลุ่ม) และ d คือ effect size
- $df_{den}$  องศาความอิสระของ denominator หรือ เท่ากับ  $(df_{num} + 1) (N - 1)$   
โดยที่ N คือ จำนวนตัวอย่างต่อกลุ่ม
- $F_{cv}$  ค่าวิกฤติของค่า F

นำค่า  $Z_{\text{power}}$  แปลงเป็นค่า power โดยเปิดจากตารางกระจายตัวค่า  $Z$  (power = probability of a  $Z_{\text{power}}$ ) จากตารางค่าต่างๆ ลงในสูตรข้างต้น โดยเปลี่ยนจำนวนตัวอย่างต่อกลุ่มหลายๆ ค่า เพื่อให้  $Z_{\text{power}}$  แปลงเป็นค่า power ได้ที่ระดับ 0.80 ซึ่งจะถือว่าจำนวนตัวอย่างต่อกลุ่มนั้นเหมาะสม

ในที่นี้กำหนดให้เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยจำนวน 3 กลุ่ม กลุ่มละ 70 ราย จากการคำนวณผลลัพธ์โดยแทนค่าดังนี้

$$\begin{array}{ll} df_{\text{num}} = 2 & N = 70 \\ d = 0.5 & W = 0.408 \\ f = 0.408 * 0.5 = 0.204 & NCP = (0.204)^2 * 70 * 30 = 8.74 \\ df_{\text{den}} = 279 & F_{\text{cv}} = 3.00 \end{array}$$

$$Z_{\text{power}} = \frac{\sqrt{\frac{2(2 + 8.74) - 2 + 2*(8.74)}{2 + 8.74}} - \sqrt{\frac{3 * (2*3)}{2}}}{\sqrt{\frac{2*3}{279} + \frac{2 + 2*(8.74)}{2+8.74}}}$$

$$Z_{\text{power}} = \frac{4.44 - 3}{1.35} = \frac{1.44}{1.35} = 1.07$$

เมื่อได้ค่า  $Z_{\text{power}}$  เท่ากับ 1.07 นำไปหาค่า power ซึ่งให้ค่า power ที่ประมาณ 0.86 โดยทั่วไปการคำนวณขนาดตัวอย่างมักกำหนดให้ค่า power อยู่ที่ 0.80 ดังนั้นการกำหนดขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 70 ราย จึงเหมาะสม นอกจากนี้อาจเกิดการตัดข้อมูลในภายหลังออกไป จึงเพิ่มขนาดตัวอย่างอีก 10 % รวมตัวอย่างที่ต้องเก็บทั้งสิ้น 230 ราย ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl แบบตามอาการนั้นมีจำนวนที่น้อย จึงเก็บในผู้ป่วยทุกรายที่ยินยอมเข้าการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา และผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาค้นคว้านี้ได้ลงลายมือชื่อยินยอมตามความสมัครใจ

## การวัดผลลัพธ์ (outcome)

ในการวัดผลลัพธ์ จะแบ่งออกเป็น

### 1. primary outcome

- 1.1 การวัดระดับความจำ
- 1.2 การวัดคุณภาพชีวิต

### 2. secondary outcome

- 2.1 การวัด anticholinergic symptoms

## เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- ◆ แบบทดสอบด้านความจำ Mini-mental state examination (ภาคผนวก ก)
- ◆ แบบทดสอบคุณภาพชีวิตฉบับองค์การอนามัยโลก ชุด 26 ข้อ (ภาคผนวก ข)
- ◆ UKU Side Effect Rating Scale version Patient (UKU SERS Pat) (ภาคผนวก ข)
- ◆ Barnes akathisia rating scale (ภาคผนวก ค)
- ◆ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ง)

## รายละเอียดเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

### 1. การวัดระดับความจำ - แบบทดสอบด้านความจำ Mini-mental state examination

การวัดผลลัพธ์เกี่ยวกับความจำจะใช้เครื่องมือที่เรียกว่า Mini-mental state examination (MMSE) ฉบับภาษาไทย ซึ่งพัฒนาโดยอภิญา กังสนารักษ์ และนัยพินิจ คชภักดี (141) เป็นแบบตรวจหาความบกพร่องในการทำงานของสมองด้านความรู้ ความเข้าใจด้านต่างๆ คือ ด้านการรับรู้ เวลาสถานที่ ด้านความจำ ด้านความตั้งใจและด้านการคำนวณ ด้านความเข้าใจภาษาและการแสดงออกทางภาษา การจำภาพโครงสร้างด้วยตา คะแนนเต็มของแบบทดสอบคือ 30 คะแนน โดยแบ่งระดับของความจำ คือ

- 1.1 คะแนน 24 - 30 คะแนน จัดเป็นระดับความจำที่ปกติ
- 1.2 คะแนน 17 - 23 คะแนน จัดเป็นระดับความจำที่น่าจะผิดปกติ
- 1.3 คะแนนต่ำกว่า 17 คะแนน จัดเป็นระดับความจำที่ผิดปกติ

## 2. การวัดคุณภาพชีวิต - เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตฉบับองค์การอนามัยโลก ชุด 26 ข้อ (144)

การวัดผลลัพธ์เกี่ยวกับคุณภาพชีวิตจะใช้เครื่องมือที่เรียกว่า เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL- BREF โดยมี 26 ข้อคำถามซึ่งพัฒนามาจากเครื่องชี้วัด WHOQOL-100 เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL- BREF -THAI เป็นแบบวัดคุณภาพชีวิตฉบับภาษาไทยที่พัฒนาขึ้นโดย สุวัฒน์ มหัตถนิรันดร์กุล และคณะ โดยมีกรมสุขภาพจิตรับรอง ซึ่งเป็นเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตฉบับย่อ จะประกอบด้วยองค์ประกอบ 4 ด้าน คือ ด้านร่างกาย (physical domain) ด้านจิตใจ (psychological domain) ด้านความสัมพันธ์ทางสังคม (social relationships domain) และ ด้านสิ่งแวดล้อม (enviromental domain)

การแปลผลคะแนนจากเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL- BREF -THAI มีดังนี้  
คะแนนคุณภาพชีวิตมีคะแนนตั้งแต่ 26 – 130 คะแนน เมื่อผู้ตอบรวมคะแนนทุกข้อได้คะแนนแล้วสามารถเปรียบเทียบกับเกณฑ์ที่กำหนดดังนี้

คะแนน 26 – 60 คะแนน	แสดงถึงการมีคุณภาพชีวิตที่ไม่ดี
คะแนน 61 – 95 คะแนน	แสดงถึงการมีคุณภาพชีวิตกลาง ๆ
คะแนน 96 – 130 คะแนน	แสดงถึงการมีคุณภาพชีวิตที่ดี

เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL- BREF -THAI สามารถแบ่งออกเป็นองค์ประกอบต่าง ๆ คือ

1. องค์ประกอบด้านร่างกาย ได้แก่ ข้อ 2, 3, 4, 10, 11, 12, 24
2. องค์ประกอบด้านจิตใจ ได้แก่ ข้อ 5, 6, 7, 8, 9, 23
3. องค์ประกอบด้านสัมพันธ์ทางสังคม ได้แก่ ข้อ 13, 14, 25
4. องค์ประกอบด้านสิ่งแวดล้อม ได้แก่ ข้อ 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22

ซึ่งการแปลผลคะแนนจากเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL- BREF -THAI ในองค์ประกอบด้านต่างๆ ดังตารางที่ 9 นี้



ตารางที่ 9: การแปลผลคะแนนจากเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL- BREF -THAI ใน องค์ประกอบด้านต่างๆ

องค์ประกอบ	คุณภาพชีวิตที่ไม่ดี	คุณภาพชีวิตกลาง ๆ	คุณภาพชีวิตที่ดี
1. ด้านร่างกาย	7 – 16	17 – 26	27 - 35
2. ด้านจิตใจ	6 – 14	15 – 22	23 - 30
3. ด้านสัมพันธภาพทางสังคม	3 – 7	8 – 11	12 - 15
4. ด้านสิ่งแวดล้อม	8 – 18	19 – 29	30 – 40
คุณภาพชีวิตโดยรวม	26 – 60	61 – 95	96 - 130

ส่วนข้อ 1 และข้อ 26 เป็นตัวชี้วัดที่อยู่ในหมวดคุณภาพชีวิตและสุขภาพโดยรวม จะไม่รวมอยู่ใน องค์ประกอบทั้ง 4 ด้านนี้

### 3. การวัดอาการทาง anticholinergic - UKU Side Effect Rating Scale version

#### Patient (UKU SERS Pat) (145)

การวัดผลลัพท์เกี่ยวกับอาการทาง anticholinergic จะใช้เครื่องมือที่เรียกว่า UKU Side Effect Rating Scale version Patient (UKU SERS Pat) โดยให้ผู้ป่วยทำแบบทดสอบด้วยตนเอง แบบทดสอบดังกล่าวพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ใช้ยารักษา โรควิตกกังวล โดยแบบทดสอบแบ่งอาการไม่พึงประสงค์ออกเป็น 4 ด้านคือ Psychotic side effects, Neurological side effects, Autonomic side effect, Other side effects ซึ่งหัวข้อที่ใช้ในการประเมิน อาการ anticholinergic symptom คือในด้าน Autonomic Side Effect ซึ่งประกอบด้วย 5 ข้อ คือ อาการปากแห้ง อาการตาพร่า อาการท้องผูก อาการปัสสาวะลำบาก และอาการใจสั่น

### 4. Barnes akathisia rating scale (147)

Barnes akathisia rating scale เป็นแบบทดสอบที่พัฒนาขึ้นโดย barnes สำหรับการวัด อาการ akathisia ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย อาการ akathisia เป็นอาการที่พบได้บ่อยและเป็นอาการที่พบ มากที่สุดหากผู้ป่วยหยุดการใช้ยากลุ่ม anticholinergics และจัดเป็นหนึ่งในกลุ่มอาการ EPS จุด ประสงค์ของการทดสอบผู้ป่วยด้วยแบบทดสอบ Barnes akathisia rating scale คือ เพื่อตรวจสอบ ความสม่ำเสมอในการใช้ยา trihexyphenidyl ร่วมกับข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาจากการสัมภาษณ์ และ เพื่อพิจารณาว่าผู้ป่วยรายดังกล่าวไม่มีอาการ EPS เกิดขึ้น เพราะอาการ EPS จะส่งผลกระทบต่อ

ประเมินคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยได้ ผู้ทำการประเมินอาการผู้ป่วยทุกราย คือ ผู้วิจัย และมีแพทย์ทางจิตเวชเป็นร่วมผู้ประเมินในผู้ป่วยบางรายเพื่อทำการวัดความสอดคล้อง (interpersonal reliability) ในประเมินอาการดังกล่าว สำหรับเกณฑ์ในการพิจารณาคือ ถ้าคะแนนข้อ Objective มีคะแนนมากกว่า 1 คะแนนขึ้นไป ร่วมกับมีคะแนนในข้อ subjective (ข้อ 2 หรือ 3) มากกว่า 1 คะแนนขึ้นไป จะถือว่าผู้ป่วยมีภาวะ akathisia นอกจากนี้จะพิจารณาร่วมกับอาการ rigidity, tremor, dystonia, และ tardive dyskinesia ด้วยโดยพิจารณาจากข้อมูลทั้งบันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย หากพบอาการ akathisia, rigidity, tremor, tardive dyskinesia และ dystonia จะถือว่าผู้ป่วยรายนี้มีอาการ EPS

### 5. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยเป็นเอกสารที่ผู้วิจัยทำขึ้น เพื่อไว้เก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น รหัสผู้ป่วย (จะสงวนชื่อเป็นความลับ) เพศ อายุ ประวัติการได้รับยา ขนาดยาต้านโรคจิตเมื่อสมมูลกับขนาดยา chlorpromazine ขนาดยา trihexyphenidyl ระยะเวลาของการได้รับยาทั้งยาต้านโรคจิตและ trihexyphenidyl ระยะเวลาการเป็นโรคจิตเภท รายการยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยใช้ โรคอื่นๆ นอกเหนือจากโรคจิตเภท อาชีพ การศึกษา สถานะครอบครัว และรายได้

### ขั้นตอนการนำเครื่องมือมาใช้ในการวิจัย

- ◆ แบบทดสอบความจำ Mini-mental state examination นั้นผู้วิจัยได้รับอนุญาตจากผู้พัฒนาเครื่องมือ คือ รศ.ดร. นัยพินิจ คชภักดี
- ◆ เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตฉบับองค์การอนามัยโลก ชุด 26 ข้อ ผู้วิจัยได้รับอนุญาตจากผู้พัฒนาเครื่องมือ คือ นายแพทย์สุวัฒน์ มหัตถ์นิรันดร์กุล ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสวนปรุง
- ◆ UKU Side Effect Rating Scale version Patient (UKU SERS Pat) ผู้วิจัยได้พัฒนา และแปลเป็นภาษาไทย ได้นำไปทดสอบกับผู้ป่วยจำนวน 30 ราย ก่อนเก็บข้อมูลจริง
- ◆ Barnes akathisia rating scale ได้รับความอนุเคราะห์เกี่ยวกับการใช้แบบทดสอบจากอาจารย์ที่ปรึกษาพร้อม นายแพทย์ นรวิทย์ พุ่มจันทร์

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

ช่วงแรกของการศึกษาได้นำแบบทดสอบ คือ แบบทดสอบ Mini-mental state examination แบบทดสอบคุณภาพชีวิตฉบับองค์การอนามัยโลก ชุด 26 ข้อ และ UKU Side Effect Rating Scale

version Patient (UKU SERS Pat) กับผู้ป่วยจำนวน 30 รายในช่วงปลายเดือนเมษายน พ.ศ. 2547 เพื่อดูความเที่ยงของแต่ละแบบทดสอบ (reliability) รวมถึงการปรับข้อคำถามของแบบสอบถามให้ถูกต้อง ชัดเจน และเข้าใจได้ง่าย

สำหรับการเก็บข้อมูลจริงนั้น ผู้วิจัยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยนอกที่มารับบริการทุกวันทำการ ตลอดช่วงเดือนพฤษภาคม - มิถุนายน พ.ศ. 2547 ผู้วิจัยได้บันทึกรายละเอียดต่างๆ ของผู้ป่วยประกอบไปด้วย รหัสผู้ป่วย (จะสงวนชื่อเป็นความลับ) เพศ อายุ ประวัติการได้รับยา ขนาดยาต้านโรคจิตที่สมมูลย์กับขนาดยา chlorpromazine ขนาดยา trihexyphenidyl ระยะเวลาของการได้รับยาทั้งยารักษาโรคจิตเภทและ trihexyphenidyl ระยะเวลาการเป็นโรคจิตเภท รายการยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยใช้ โรคอื่นๆ นอกเหนือจากโรคจิตเภท อาชีพ การศึกษา สถานะครอบครัว ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา และรายได้

ส่วนเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลได้ดังนี้

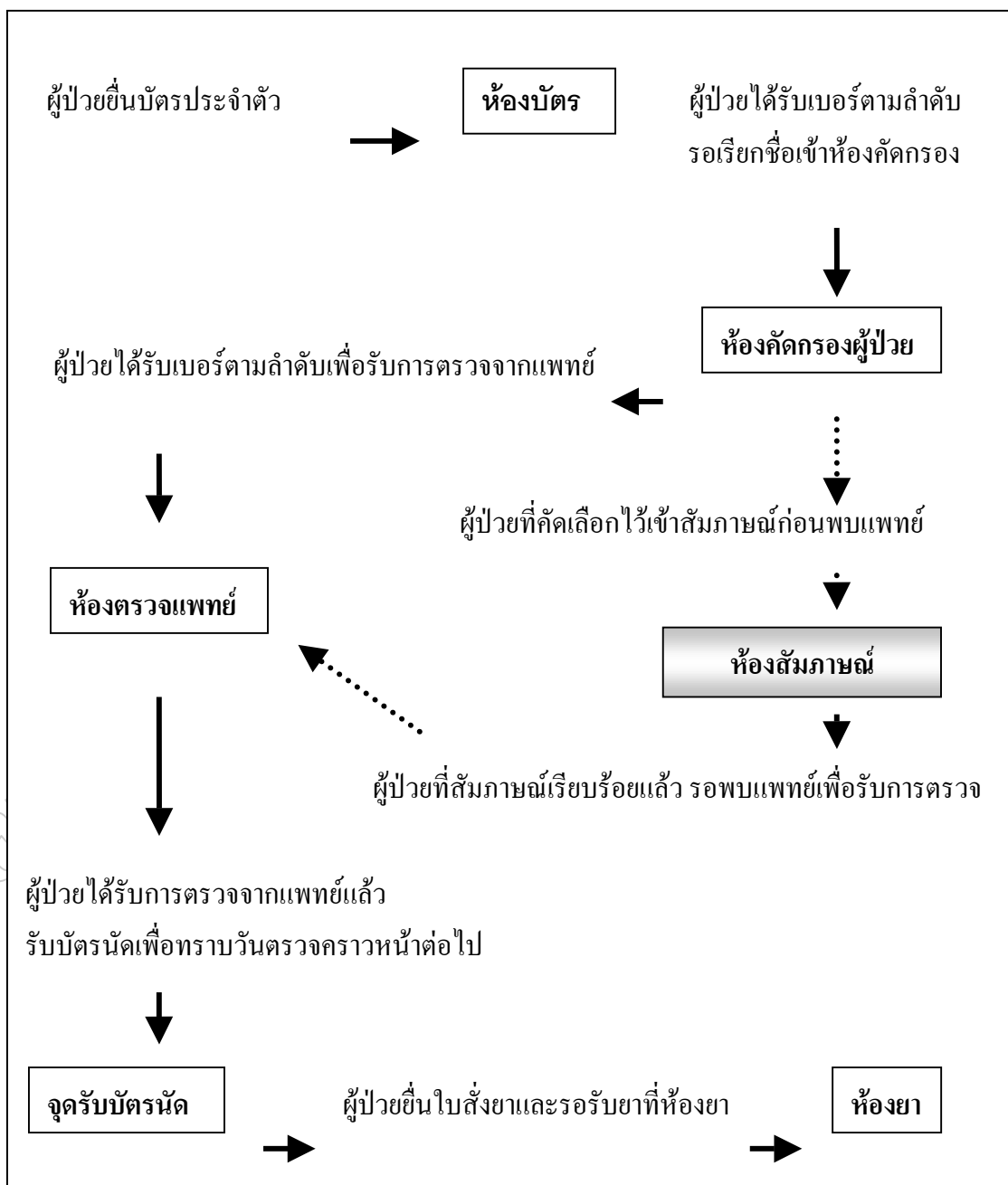
- ◆ การทำแบบทดสอบด้านความจำโดยใช้ Mini-mental state examination ประเมินโดยผู้วิจัย
- ◆ การทำแบบทดสอบคุณภาพชีวิต และอาการทาง anticholinergic ซึ่งประเมินโดยตัวผู้ป่วย
- ◆ การประเมิน Barnes akathisia rating scale ประเมินโดยผู้วิจัย

#### ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

1. เมื่อผู้ป่วยมารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก พยาบาลคัดกรอง จะแยกแยะระเบียบของผู้ป่วยที่ติดสัญลักษณ์ ส่งมาที่ผู้วิจัยก่อนผู้ป่วยจะเข้าพบแพทย์
2. ผู้ป่วยจะเข้าสัมภาษณ์ในห้องที่มีมิดชิด ป้องกันเสียงรบกวน
3. ผู้ป่วยได้รับการอธิบายถึงโครงการวิจัยอย่างเข้าใจ และเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยได้ซักถามในประเด็นที่สงสัย ก่อนตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษา
4. ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าสู่การศึกษาด้วยความสมัครใจ จะลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐาน
5. ผู้วิจัยสอบถามข้อมูลทั่วไปจากผู้ป่วย
6. ผู้วิจัยนำเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัยมาทดสอบผู้ป่วย
7. เมื่อสัมภาษณ์เสร็จ ผู้วิจัยส่งต่อผู้ป่วยเพื่อรอพบแพทย์ต่อไป

สามารถสรุปรายละเอียดขั้นตอนการเก็บข้อมูลดังแผนผังที่ 2

แผนผังที่ 2: รายละเอียดขั้นตอนการเก็บข้อมูล



### การวิเคราะห์ข้อมูล

สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลจะทำการแสดงข้อมูลทั้งการพรรณนาและการวิเคราะห์ทางสถิติ ข้อมูลเชิงพรรณนาแสดงในรูปของร้อยละ จำนวน ค่ามัธยฐาน และเปรียบเทียบค่ามัธยฐานระหว่างกลุ่มด้วยสถิติแบบนอนพาราเมตริก กรณี 2 กลุ่มใช้ Mann-Whitney U test, กรณี 3 กลุ่มใช้ Kruskal-Wallis H และข้อมูลเชิงกลุ่มใช้  $\chi^2$  test ส่วนการวิเคราะห์หาความเที่ยงแบบสอดคล้องภายในของแบบทดสอบคุณภาพชีวิตฉบับองค์การอนามัยโลก ชุด 26 ข้อ และ UKU Side Effect Rating Scale version Patient (UKU SERS Pat) โดยพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์แอลฟา (Cronbach's alfa coefficient) แบบทดสอบด้านความจำ Mini-mental state examination วิเคราะห์หาความเที่ยงโดยสูตร Kuder & Richardson และทดสอบความสอดคล้องระหว่างบุคคล (interpersonal reliability) ในแบบทดสอบ Barnes akathisia rating scale ส่วน Spearman correlation และ Cramer's V coefficient ใช้หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับคะแนนจากแบบทดสอบ MMSE และคะแนนจากแบบทดสอบคุณภาพชีวิต

ส่วนการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามกับตัวแปรต้นหลายปัจจัย ใช้เทคนิคการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรมากกว่า 2 ตัวขึ้นไป ซึ่งตัวแปรตามเป็นข้อมูลเชิงกลุ่ม จะใช้การวิเคราะห์ Multiple logistic regression เพื่อหาระดับความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆ และทราบถึงอิทธิพลของตัวแปรนั้นๆ และการทดสอบความสัมพันธ์กันเองของตัวแปรอิสระ (Multiple collinearity) ด้วย โดยการทดสอบทางสถิติจะกำหนดนัยสำคัญไว้ ( $\alpha$ ) ที่ 0.05 การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรม SPSS version 9

หลังจากเก็บข้อมูลพบว่าค่าความเที่ยงของแต่ละแบบทดสอบ คือ Mini-mental state examination, แบบทดสอบคุณภาพชีวิตฉบับองค์การอนามัยโลก ชุด 26 ข้อ, UKU Side Effect Rating Scale version Patient (UKU SERS Pat) และ Barnes akathisia rating scale คือ 0.81, 0.87, 0.62 และ 0.92 ตามลำดับ

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

จากการใช้เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 1,534 ราย จากนั้นแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มย่อย โดยอาศัยเกณฑ์ขนาดยาได้เป็น กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยา trihexyphenidyl จำนวน 156 ราย กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัมต่อวันจำนวน 854 ราย กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไปต่อวันจำนวน 486 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ตามอาการ extrapyramidal จำนวน 38 ราย หลังจากนั้นสุ่มโดยอาศัยช่วงอายุต่างๆ กัน คือ ช่วงอายุ 20-35, 36-59 ปี และ 60 ปี ขึ้นไป เก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 28 เมษายน จนถึงวันที่ 25 มิถุนายน พ.ศ. 2547 รวมเวลาการเก็บข้อมูลทั้งสิ้น 40 วันทำการ คัดเลือกผู้ป่วยไว้ 499 ราย มีผู้ป่วยเข้าสู่งานศึกษาครั้งนี้ทั้งสิ้น 291 ราย แยกเป็นชาย 158 ราย และหญิง 133 ราย โดยไม่มาตามนัดจำนวน 32 ราย ญาติผู้ป่วยมารับยาแทนผู้ป่วย 136 ราย ปฏิเสธเข้าร่วมงานวิจัย 21 ราย เปลี่ยนขนาดยาต้านโรคจิต 14 ราย มีอาการ extrapyramidal จำนวน 5 ราย

ผู้ป่วยที่เข้าสู่งานศึกษาจำนวน 291 ราย แยกเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl 45 ราย กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัม 156 ราย กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป 79 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl แบบตามอาการมีจำนวน 11 ราย

ตอนที่ 1 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ตอนที่ 2 ผลการวิจัย

#### 2.1 ด้านความจำ

2.1.1 การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อความจำ

2.1.2 การวิเคราะห์ปัจจัยอื่น ที่ส่งผลต่อระดับคะแนน MMSE

2.1.3 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับระดับคะแนนด้านความจำ

ของผู้ป่วยโรคจิตเภท

2.1.4 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบตัวแปรเชิงกลุ่มโดยใช้ Logistic regression

2.1.4.1 รูปแบบที่มีปัจจัยอายุ และปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl

2.1.4.2 รูปแบบที่มีปัจจัยอายุ ปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl และปัจจัยระดับการศึกษา

2.2 ด้านคุณภาพชีวิต

2.2.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท

2.2.2 การวิเคราะห์เปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทจำแนกตามปัจจัย

2.2.3 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา trihexyphenidyl และปัจจัยอื่น ต่อระดับคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท

2.2.4 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการประกอบอาชีพ รายได้ และขนาดยา trihexyphenidyl กับคะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม และในแต่ละด้านโดยใช้ Multivariate analysis of variance (Manova)

2.3 อาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภท

2.4 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา ระดับคะแนนความจำ ระดับคุณภาพชีวิต และ อาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภท

2.5 การวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับคะแนนความจำ จำแนกตามปัจจัยการประกอบอาชีพ และรายได้

### ตอนที่ 1 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยนั้น ได้เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไปต่อวัน (ดังตารางที่ 10) มีปัจจัยดังนี้คือ เพศ อายุ ขนาดยาต้านโรคจิต ระยะเวลาการเป็นโรค ระยะเวลาการศึกษา การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ รายได้ต่อเดือน การประกอบอาชีพ สถานะครอบครัว สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง ทดสอบด้วยสถิติ Kruskal Wallis test พบว่ามีข้อมูลพื้นฐานที่แตกต่างกันใน ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม คือ ปัจจัยอายุ ( $p=0.007$ ) ขนาดยาต้านโรคจิตต่อวัน ( $p=0.000$ ) รายได้ต่อเดือน ( $p=0.010$ ) ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพทดสอบด้วยสถิติ  $\chi^2$  test พบว่ามีข้อมูลพื้นฐานที่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม คือ ปัจจัยการประกอบอาชีพ ( $p=0.009$ ) (ดังตารางที่ 10)

ตารางที่ 10 : ลักษณะข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ปัจจัย	กลุ่มไม่ได้รับยา trihexyphenidyl	กลุ่มขนาดยา 2-5 มก./วัน	กลุ่มขนาดยา 6 มก.ขึ้นไป/วัน	<i>p</i> value
จำนวนผู้ป่วย (ราย)	45	156	79	
อายุเฉลี่ย (ปี) <sup>a</sup> (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	42.33 (±10.75)	39.06 (± 10.51)	37.64 (±9.76) <sup>c</sup>	0.007
เพศ ชาย/หญิง (ราย) <sup>b</sup>	23/22	82/74	47/32	0.694
ขนาดยาต้านโรคจิต (มิลลิกรัม/วัน) <sup>a</sup> (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	271.09 (± 245.02)	318.59 (± 281.88)	653.75 <sup>c,d</sup> (±506.28)	0.000
ระยะเวลาการเป็นโรค (ปี) <sup>a</sup> (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	10.33 (±7.42)	8.67 (± 7.05)	9.28 (±7.43)	0.312
ระยะเวลาเรียน (ปี) <sup>a</sup> (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	11.07 (±3.87)	9.89 (± 3.78)	10.06 (±3.22)	0.129
สูบบุหรี่ (สูบ / ไม่สูบ) <sup>b</sup>	16/29	53/103	26/53	0.548
เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ <sup>b</sup> (ดื่ม / ไม่ดื่ม)	4/41	14/143	3/75	0.301



ตารางที่ 10 (ต่อ): ลักษณะข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ปัจจัย	กลุ่มไม่ได้รับยา trihexyphenidyl	กลุ่มขนาดยา 2-5 มก./วัน	กลุ่มขนาดยา 6 มก.ขึ้นไป/วัน	<i>p</i> value
รายได้ (บาท) <sup>a</sup> (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	4521.78 (±4771.64)	3280.32 (±3583.22)	2373.92 <sup>c</sup> (±2865.77)	0.010
การประกอบอาชีพ (มี / ไม่มี) <sup>b</sup>	21/24	67/89	24/55	0.009
สถานะครอบครัว <sup>b</sup> (โสด หรือ หย่าร้าง / คู่)	35/10	128/28	61/18	0.298

a ทดสอบด้วย Kruskal Wallis test ; b ทดสอบด้วย  $\chi^2$  test ; c ค่าเฉลี่ยเลขคณิตแตกต่างจากกลุ่มไม่ใช้ยา ; d ค่าเฉลี่ยเลขคณิตแตกต่างจากกลุ่มขนาดยา 2-5 มก./วัน

## ตอนที่ 2 ผลการวิจัย

### 2.1 ด้านความจำ

#### 2.1.1 การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อความจำ

ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อความจำได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มไม่ใช้ยา trihexyphenidyl กลุ่มใช้ยา trihexyphenidyl 2-5 มก./วัน และ กลุ่มใช้ยา trihexyphenidyl 6 มก.ขึ้นไป/วัน พบว่ากลุ่มไม่ใช้ยา trihexyphenidyl มีคะแนนความจำแตกต่างจากกลุ่มใช้ยา trihexyphenidyl 2-5 มก./วัน และ กลุ่มใช้ยา trihexyphenidyl 6 มก.ขึ้นไป/วัน ( $p = 0.016$ ) แต่กลุ่มใช้ยา trihexyphenidyl 2-5 มก./วัน และ กลุ่มใช้ยา trihexyphenidyl 6 มก.ขึ้นไป/วัน มีคะแนนความจำไม่แตกต่างกัน จึงทำการรวมกลุ่มการใช้ยา trihexyphenidyl เป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มไม่ใช้ยา trihexyphenidyl และ กลุ่มใช้ยา trihexyphenidyl ซึ่งพบว่ามีความจำแตกต่างกัน ( $p = 0.001$ ) (ดังตารางที่ 11)

ตารางที่ 11 : การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อความจำ

ปัจจัย		คะแนน MMSE [mean rank]	p value
การใช้ยา trihexyphenidyl (ราย)	กลุ่มไม่ใช้ยา trihexyphenidyl (45)	171.56	0.016 <sup>a</sup>
	กลุ่มใช้ยา trihexyphenidyl 2-5 มก./วัน (156)	136.42	
	กลุ่มใช้ยา trihexyphenidyl 6 มก.ขึ้นไป/วัน (79)	130.87	
	กลุ่มไม่ใช้ยา trihexyphenidyl (45)	137.81	0.001 <sup>b</sup>
	กลุ่มใช้ยา trihexyphenidyl (235)	180.36	

a : ทดสอบด้วย Kruskal Wallis test , b : ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

### 2.1.2 การวิเคราะห์ปัจจัยอื่น ที่ส่งผลต่อระดับคะแนน MMSE

การวิเคราะห์ปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อระดับคะแนน MMSE ซึ่งได้แก่ ปัจจัยเพศ อายุ ระดับการศึกษา ขนาดยาต้านโรคจิตต่อวัน ระยะเวลาการเจ็บป่วย ระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และ ยาอื่นๆ (นอกเหนือจากยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl) จากการวิเคราะห์แต่ละปัจจัย เมื่อแบ่งอายุออกเป็น 3 กลุ่มย่อย คือ กลุ่มอายุ 20-35, 36-59 และ 60 ปีขึ้นไป พบว่า กลุ่มอายุ 20-35, 36-59 มีคะแนนความจำแตกต่างจากกลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป ( $p=0.005$ ) แต่กลุ่มอายุ 20-35 และ 36-59 ปี มีคะแนนความจำไม่แตกต่าง จึงทำการรวมกลุ่มอายุเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มอายุ 20-59 และ 60 ปีขึ้นไป ซึ่งพบว่ามีความจำแตกต่างกัน ( $p=0.003$ )

สำหรับปัจจัยระดับการศึกษา ผู้วิจัยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 5 กลุ่มคือ กลุ่มไม่ได้รับการศึกษา-ระดับประถมศึกษา ระดับมัธยมศึกษาตอนต้น ระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย หรือประกาศนียบัตรวิชาชีพ, ระดับอนุปริญญา และ ระดับปริญญาตรีขึ้นไป พบว่าคะแนนความจำในกลุ่มไม่ได้รับการศึกษา-ระดับประถมศึกษา แตกต่างจากกลุ่มอื่นๆ ( $p=0.000$ ) และ กลุ่มระดับปริญญาตรีขึ้นไป มีคะแนนความจำแตกต่างจากกลุ่มอื่นๆ ด้วยเช่นกัน ( $p=0.000$ ) จึงทำการรวมกลุ่มระดับการศึกษาเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มไม่ได้รับการศึกษา-ระดับประถมศึกษา, กลุ่มระดับมัธยมศึกษา หรือ ประกาศนียบัตร

วิชาชีพ (ปวช.) และ ระดับอนุปริญญาขึ้นไป ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างกัน ( $p = 0.000$ ) ส่วนปัจจัยอื่นๆ คือ เพศ ขนาดยาต้านโรคจิตต่อวัน ระยะเวลาการเจ็บป่วย ระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และ ยาอื่นๆ ไม่มีผลต่อระดับคะแนนความจำ (ดังตารางที่ 12)

ตารางที่ 12 : การวิเคราะห์ปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อระดับคะแนน MMSE

ปัจจัย	กลุ่มย่อย (ราย)	คะแนน MMSE [mean rank]	p value
เพศ	ชาย (158)	147.75	0.665 <sup>a</sup>
	หญิง (133)	143.20	
อายุ แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ	กลุ่มอายุ 20-35 ปี (131)	156.56	0.005 <sup>b</sup>
	กลุ่มอายุ 36-59 ปี (149)	142.06	
	กลุ่มอายุ 60 ปี ขึ้นไป (11)	73.50	
แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ	กลุ่มอายุ 20-59 ปี (280)	148.85	0.003 <sup>a</sup>
	กลุ่มอายุ 60 ปี ขึ้นไป (11)	73.50	
ระดับการศึกษา แบ่งเป็น 5 กลุ่ม คือ	ไม่ได้รับการศึกษา-ระดับประถมศึกษา (93)	91.10	0.000 <sup>b</sup>
	ระดับมัธยมศึกษาตอนต้น (53)	155.11	
	ระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย- ประกาศนียบัตรวิชาชีพ (89)	162.57	
	ระดับอนุปริญญา (17)	190.41	
	ระดับปริญญาตรีขึ้นไป (39)	207.36	

ตารางที่ 12 (ต่อ): การวิเคราะห์ปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อระดับคะแนน MMSE

ปัจจัย	กลุ่มย่อย (ราย)	คะแนน MMSE [mean rank]	p value
ขนาดยาต้าน โรคลจิต	ขนาดยา 0-300 มก./วัน (149)	148.73	0.494 <sup>b</sup>
	ขนาดยา 301-1000 มก./วัน (127)	140.42	
	ขนาดยา 1001 มก.ขึ้นไป/วัน (15)	126.30	
ระยะเวลาการเจ็บป่วย	0-5 ปี (104)	127.48	0.176 <sup>b</sup>
	5.1-10 ปี (72)	145.75	
	10.1 ปีขึ้นไป (115)	146.40	
ระยะเวลาการใช้ trihexyphenidyl	0-5 ปี (143)	151.66	0.165 <sup>b</sup>
	5.1-10 ปี (67)	145.01	
	10.1 ปีขึ้นไป (81)	129.74	
การสูบบุหรี่	สูบบุหรี่ (100)	144.18	0.844 <sup>a</sup>
	ไม่สูบบุหรี่ (191)	146.20	
การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	ดื่ม (23)	153.17	0.646 <sup>a</sup>
	ไม่ดื่ม (268)	144.84	
ยาอื่นๆ (นอกเหนือจากยาต้าน โรคลจิต และ trihexyphenidyl)	มี (19)	148.79	0.859 <sup>a</sup>
	ไม่มี (272)	145.27	

a : ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test , b : ทดสอบด้วย Kruskal Wallis test

### 2.1.3 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับระดับคะแนนทางด้านความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภท

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับคะแนนทางด้านความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภท มีปัจจัยที่ศึกษา คือ ปัจจัยอายุ จำนวนปีที่ศึกษา ขนาดยา trihexyphenidyl ระยะเวลาในการใช้ยา trihexyphenidyl ขนาดยาต้านโรคจิต และ ระยะเวลาการเป็นโรคจิตเภท โดยใช้ Spearman's rho correlations และปัจจัยเพศ การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ชนิดของยาต้านโรคจิต และยาอื่นๆ ใช้สถิติ Cramer's V coefficient (ดังตารางที่ 13) พบว่า ปัจจัยอายุ ( $\rho = -0.20$ ;  $p = 0.001$ ) จำนวนปีที่ศึกษา ( $\rho = 0.48$ ;  $p = 0.000$ ) และขนาดยา trihexyphenidyl ต่อวัน ( $\rho = -0.15$ ;  $p = 0.013$ ) มีผลต่อระดับคะแนนความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภท

ตารางที่ 13 : ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับคะแนนทางด้านความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภท

ปัจจัย (หน่วย)	ระดับความสัมพันธ์	p value
ขนาดยา trihexyphenidyl (มิลลิกรัม/วัน)	-0.15	0.013
ระยะเวลาที่ใช้ยา trihexyphenidyl (ปี)	-0.11	0.082
ขนาดยาต้านโรคจิต (มิลลิกรัม/วัน)	-0.05	0.400
อายุ (ปี)	-0.20	0.001
จำนวนปีที่ศึกษา (ปี)	0.48	0.000
ระยะเวลาการเป็นโรค (ปี)	-0.07	0.242
เพศ (ชาย/หญิง)	0.29	0.254
การสูบบุหรี่ (สูบ/ไม่สูบ)	0.27	0.409
การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (ดื่ม/ไม่ดื่ม)	0.19	0.976
ชนิดของยาต้านโรคจิต (กลุ่มดั้งเดิม/นอกแบบ)	0.30	0.171
ยาอื่นๆ (นอกเหนือจากยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl)	0.24	0.708

### 2.1.4 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบตัวแปรเชิงกลุ่มโดยใช้ Logistic regression

การวิเคราะห์ปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลต่อระดับคะแนน MMSE ได้แก่ ปัจจัยอายุ ระดับการศึกษา การใช้ยา trihexyphenidyl กับ การเกิดความบกพร่องทางด้านความจำโดยวิธี logistic regression ก่อนการวิเคราะห์ให้ได้แบ่งกลุ่มในปัจจัยข้างต้นออกเป็นกลุ่มย่อย (ดังตารางที่ 11 และ 12) จากข้างต้น นำปัจจัยต่างๆ เข้าสู่การวิเคราะห์ Logistic regression แบ่งเป็น 2 รูปแบบ คือ 1. รูปแบบที่มีปัจจัยอายุ และปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl และ 2. รูปแบบที่มีปัจจัยอายุ ปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl และปัจจัยระดับการศึกษา

#### 2.1.4.1. รูปแบบที่มีปัจจัยอายุ และปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl

จากการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความบกพร่องทางด้านความจำอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl ( $p = 0.012$ ) และปัจจัยอายุ ( $p = 0.003$ ) (ดังตารางที่ 14) โดยแสดงสมการได้ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{Log} (P_i/1-P_i) &= 1.02 \quad (\text{การใช้ยา trihexyphenidyl}) \\ &+ 2.12 \quad (\text{ปัจจัยกลุ่มอายุ}) \\ &- 1.84 \end{aligned}$$

การใช้ยา trihexyphenidyl : แทนค่า 0 เมื่อไม่ใช้ยา, 1 เมื่อใช้ยา trihexyphenidyl

ปัจจัยกลุ่มอายุ : แทนค่า 0 เมื่อผู้ป่วยมีอายุ 20-59 ปี, 1 เมื่อผู้ป่วยมีอายุ 60 ปีขึ้นไป

Model $\chi^2$	=	16.68	$p = 0.0002$
-2 Log Likelihood	=	334.86	
Goodness of Fit	=	292.01	
Nagelkerke- $R^2$	=	0.08	

จากสมการสามารถประมาณค่า Odds ratio แต่ละปัจจัยได้ดังนี้ (ตารางที่ 14)

**การใช้ยา trihexyphenidyl** เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ แล้วพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl จะเกิดความบกพร่องทางด้านความจำ เท่ากับ 2.78 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยา trihexyphenidyl (OR=2.78, 95% CI = 1.25-6.16)

**ปัจจัยกลุ่มอายุ** เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ แล้วพบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป จะเกิดความบกพร่องทางด้านความจำ เท่ากับ 8.30 เท่าของผู้ป่วยที่มีอายุ 20-59 ปี (OR=8.30, 95% CI = 2.05-33.59)

**ตารางที่ 14 :** ปัจจัยอายุ และ การใช้ยา trihexyphenidyl ที่มีความสัมพันธ์กับความบกพร่องทางด้านความจำ โดยใช้การวิเคราะห์ Logistic regression

ปัจจัย	$\beta$	SE ( $\beta$ )	Exp $\beta$	95% CI of OR	p value
<b>การใช้ยา trihexyphenidyl</b>					
กลุ่มที่ไม่ใช้ยา					
กลุ่มที่ใช้ยา	1.02	0.41	2.78	1.25-6.16	0.0121
<b>อายุ</b>					
กลุ่มผู้ป่วยอายุ 20-59 ปี					
กลุ่มผู้ป่วยอายุ $\geq 60$ ปี	2.12	0.71	8.30	2.05-33.59	0.0030
ค่าคงที่	-1.84	0.38			0.0000

### 2.1.4.2 รูปแบบที่มีปัจจัยอายุ ปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl และปัจจัยระดับการศึกษา

จากการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความบกพร่องทางด้านความจำอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl ( $p = 0.046$ ) ปัจจัยอายุ ( $p = 0.0039$ ) และปัจจัยกลุ่มไม่ได้เรียน-ประถมศึกษา ( $p = 0.000$ ) (ตารางที่ 15) โดยแสดงสมการได้ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{Log (Pi/1-Pi)} &= 0.84 \quad (\text{การใช้ยา trihexyphenidyl}) \\ &+ 2.27 \quad (\text{ปัจจัยกลุ่มอายุ}) \\ &+ 2.27 \quad (\text{ปัจจัยการศึกษา}) \\ &- 2.93 \end{aligned}$$

การใช้ยา trihexyphenidyl : แทนค่า 0 เมื่อไม่ใช้ยา, 1 เมื่อใช้ยา trihexyphenidyl  
 ปัจจัยกลุ่มอายุ : แทนค่า 0 เมื่อผู้ป่วยมีอายุ 20-59 ปี, 1 เมื่อผู้ป่วยมีอายุ 60 ปีขึ้นไป  
 ปัจจัยการศึกษา : แทนค่า 0 เมื่อผู้ป่วยไม่ได้เรียน-ประถมศึกษา, 1 เมื่อผู้ป่วยมีระดับการศึกษาชั้นอื่นๆ

Model $\chi^2$	=	54.37	$p = 0.0000$
-2 Log Likelihood	=	297.17	
Goodness of Fit	=	282.15	
Nagelkerke- $R^2$	=	0.24	

จากสมการสามารถประมาณค่า Odds ratio แต่ละปัจจัยได้ดังนี้ (ตารางที่ 15)

**การใช้ยา trihexyphenidyl** เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ แล้วพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl จะเกิดความบกพร่องทางด้านความจำ เท่ากับ 2.32 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยา trihexyphenidyl (OR=2.32, 95% CI = 1.01-5.33)

**ปัจจัยกลุ่มอายุ** เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ แล้วพบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป จะเกิดความบกพร่องทางด้านความจำ เท่ากับ 9.71 เท่าของผู้ป่วยที่มีอายุ 20-59 ปี (OR=9.71, 95% CI = 2.07-45.49)



**ปัจจัยการศึกษา** เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ แล้วพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เรียน-ระดับประถมศึกษา จะเกิดความบกพร่องทางด้านความจำ เท่ากับ 9.6311 เท่าของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับการศึกษา ระดับมัธยมศึกษาขึ้นไป (OR=9.63, 95% CI = 3.64-25.50)

จากการคำนวณหาอิทธิพลของความสัมพันธ์แบบการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อนพบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดความบกพร่องทางด้านความจำมากที่สุดคือ ผู้ป่วยกลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป (OR=2.78) รองลงมาคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl (OR=8.30) หากพิจารณาปัจจัยระดับ การศึกษาร่วมด้วย พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดความบกพร่องทางด้านความจำมากที่สุดคือ ผู้ป่วยกลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป (OR=9.70) รองลงมาคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เรียน-ประถมศึกษา (OR=9.63) และ กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl (OR=2.32)

**ตารางที่ 15 :** ปัจจัยอายุ การใช้ยา trihexyphenidyl และ ระดับการศึกษา ที่มีความสัมพันธ์กับความ บกพร่องทางด้านความจำ โดยใช้การวิเคราะห์ Logistic regression

ปัจจัย	$\beta$	SE ( $\beta$ )	Exp $\beta$	95% CI of OR	p value
การใช้ยา trihexyphenidyl					
กลุ่มที่ไม่ใช้ยา					
กลุ่มที่ใช้ยา	0.84	0.42	2.32	1.01-5.33	0.0460
อายุ					
กลุ่มผู้ป่วยอายุ 20-59 ปี					
กลุ่มผู้ป่วยอายุ $\geq$ 60 ปี	2.27	0.79	9.71	2.07-45.48	0.0039
ระดับการศึกษา					
กลุ่มไม่ได้เรียน-ประถมศึกษา	2.27	0.50	9.63	3.63-25.50	0.0000
กลุ่มมัธยมศึกษา หรือ ปวช.	0.78	0.49	2.19	3.64-25.50	0.1130
กลุ่มอนุปริญญาขึ้นไป					
ค่าคงที่	-2.93	0.58			0.0000

## 2.2 ด้านคุณภาพชีวิต

### 2.2.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท

ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท จากผลการวิจัยพบว่า ผู้ป่วยโรคจิตเภทมีคุณภาพชีวิตโดยรวมและในแต่ละด้าน อันได้แก่ ด้านร่างกาย ด้านจิตใจ ด้านสัมพันธทางสังคม และด้านสิ่งแวดล้อม ส่วนใหญ่อยู่ในระดับคุณภาพชีวิตกลาง ๆ ทั้งสิ้น ร้อยละ 73.90 67.0 67.40 73.50 และ 75.60 ตามลำดับ (ดังตารางที่ 16)

ตารางที่ 16 : จำนวน ร้อยละ ระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท ในแต่ละด้านและโดยรวม

	ระดับคุณภาพชีวิต					
	คุณภาพชีวิตที่ไม่ดี		คุณภาพชีวิตกลาง ๆ		คุณภาพชีวิตที่ดี	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
ด้านร่างกาย	9	3.10	215	73.90	67	23.00
ด้านจิตใจ	14	4.80	195	67.0	82	28.20
ด้านสัมพันธสังคม	68	23.30	196	67.40	27	9.30
ด้านสิ่งแวดล้อม	9	3.20	214	73.50	68	23.30
คุณภาพชีวิตโดยรวม	6	2.10	220	75.60	65	22.30

## 2.2.2 การวิเคราะห์เปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท จำแนกตามปัจจัย

การวิเคราะห์เปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยจำแนกตามปัจจัยต่าง ๆ เพื่อทราบถึงอิทธิพลของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิต ได้แก่ ปัจจัยอายุ ระดับการศึกษา ขนาดยา trihexyphenidyl รายได้ ระยะเวลาการเจ็บป่วย ขนาดยาต้านโรคจิต สถานะครอบครัว และชนิดของยาต้านโรคจิต โดยใช้สถิติ Anova ส่วนปัจจัยเพศ และการประกอบอาชีพ ใช้สถิติ student t-test ในการทดสอบ

พบว่าปัจจัยขนาดยา trihexyphenidyl ( $p = 0.041$ ) รายได้ ( $p = 0.037$ ) และ การประกอบอาชีพ ( $p = 0.006$ ) มีผลต่อระดับคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl มีคะแนนเฉลี่ย 89.57 คะแนน ในกลุ่มที่ได้รับยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัม มีคะแนนเฉลี่ย 87.45 คะแนน และ 6 มิลลิกรัมขึ้นไปต่อวัน มีคะแนนเฉลี่ย 84.05 คะแนน ทดสอบด้วยสถิติ Anova และ multiple comparison test พบว่าคะแนนเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยา 6 มิลลิกรัมขึ้นไปต่อวัน แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl และ กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2-5 มิลลิกรัมอย่างมีนัยสำคัญ (ดังตารางที่ 17) ส่วนคะแนนเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2-5 มิลลิกรัมไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl

ส่วนปัจจัยรายได้นั้น ในกลุ่มที่ไม่มีรายได้มีคะแนนคุณภาพชีวิตเฉลี่ย 83.96 คะแนน กลุ่มรายได้ 1-3,500 บาท มีคะแนนเฉลี่ย 86.77 คะแนน กลุ่มรายได้ 3,501-7,000 บาท มีคะแนนเฉลี่ย 87.25 คะแนน และในกลุ่มรายได้ 7,001 บาทขึ้นไป มีคะแนนเฉลี่ย 91.88 คะแนน พบว่าคะแนนเฉลี่ยในกลุ่มที่ไม่มีรายได้ แตกต่างจากกลุ่มที่มีรายได้ 7,001 บาทขึ้นไป อย่างมีนัยสำคัญ (ดังตารางที่ 17) ส่วนคะแนนเฉลี่ยในกลุ่มรายได้อื่นๆ ไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีรายได้

ปัจจัยการประกอบอาชีพ พบว่าในกลุ่มที่ประกอบอาชีพมีคะแนนคุณภาพชีวิตเฉลี่ย 89.08 คะแนน และในกลุ่มที่ไม่ได้ประกอบอาชีพมีคะแนนเฉลี่ย 85.14 คะแนน ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.006$ ) (ดังตารางที่ 17)

ตารางที่ 17 : การเปรียบเทียบคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทในแต่ละปัจจัย

ปัจจัย		ค่าเฉลี่ยเลขคณิต (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	p value
ขนาดยา trihexyphenidyl	กลุ่มผู้ป่วยไม่ได้รับยา	89.57 (9.84)	0.041
	trihexyphenidyl		
	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2-5 มิลลิกรัม	87.45 (12.48)	
	กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไปต่อวัน	84.05 (11.61)	
อายุ	กลุ่มอายุ 20-35 ปี	86.79 (11.84)	0.741
	กลุ่มอายุ 36-59 ปี	86.77 (12.37)	
	กลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป	83.91 (9.39)	
ระดับการศึกษา	กลุ่มไม่ได้เรียน-ประถมศึกษา	87.30 (12.21)	0.416
	กลุ่มมัธยมศึกษา	85.74 (11.28)	
	กลุ่มอนุปริญญาขึ้นไป	87.98 (13.44)	
ระยะเวลาการเจ็บป่วย	0-5 ปี	87.13 (11.10)	0.711
	6-10 ปี	86.43 (13.14)	
	10.1 ปีขึ้นไป	85.75 (12.23)	
รายได้	ไม่มีรายได้	83.96 (11.60)	0.037
	1-3,500 บาท	86.77 (11.28)	
	3,501-7,000 บาท	87.25 (13.18)	
	7,001 บาทขึ้นไป	91.88 (11.92)	

ตารางที่ 17 (ต่อ): การเปรียบเทียบคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภทในแต่ละปัจจัย

ปัจจัย		ค่าเฉลี่ยเลขคณิต (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	p value
ขนาดยาต้านโรคจิต	น้อยกว่า 300 มิลลิกรัม ต่อวัน	88.30 (11.25)	0.067
	300-1,000 มิลลิกรัม ต่อวัน	85.01 (12.42)	
	1,001 มิลลิกรัมขึ้นไป ต่อวัน	85.75 (12.93)	
การประกอบอาชีพ	ทำ	89.08	0.006
	ไม่ทำ	85.14	
เพศ	ชาย	86.76	0.900
	หญิง	86.58	
สถานะทางครอบครัว	โสด	87.13 (12.35)	0.303
	คู่	86.56 (11.84)	
	หย่าร้าง	83.33 (9.240)	
ชนิดยาต้านโรคจิต	กลุ่มดั้งเดิม	86.73 (12.20)	0.848
	กลุ่มนอกแบบ	85.59 (10.06)	
	กลุ่มดั้งเดิม + กลุ่มนอกแบบ	89.33 (11.02)	

### 2.2.3 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา trihexyphenidyl และปัจจัยอื่น ต่อระดับคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยมีปัจจัยที่ศึกษา คือ ปัจจัยอายุ จำนวนปีที่ได้รับการศึกษา ขนาดยา trihexyphenidyl ขนาดยาต้านโรคจิต ระยะเวลาการเป็นโรคจิตเภท รายได้ต่อเดือน โดยใช้ Spearman's rho correlations และ

ปัจจัยเพศ การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การประกอบอาชีพ และ ยาอื่นๆ (นอกเหนือจากยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl) ใช้สถิติ Cramer's V coefficient (ดังตารางที่ 18) พบว่า ปัจจัยขนาดยา trihexyphenidyl ( $\rho = -0.12$  ;  $p = 0.039$ ) และปัจจัยรายได้ต่อเดือน ( $\rho = 0.17$ ;  $p = 0.003$ ) สัมพันธ์กับระดับคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนปัจจัยอื่นๆ ไม่พบความสัมพันธ์แบบมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดังตารางที่ 18)

ตารางที่ 18 : ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยขนาดยาและปัจจัยอื่น กับคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยวิธี Spearman's rho correlations และ Cramer's V coefficient

ปัจจัย (หน่วย)	ระดับความสัมพันธ์	p value
ขนาดยา trihexyphenidyl (มิลลิกรัม/วัน)	-0.12	0.039
ขนาดยาต้านโรคจิต (มิลลิกรัม/วัน)	-0.11	0.068
อายุ (ปี)	-0.01	0.843
จำนวนปีที่ศึกษา (ปี)	0.02	0.785
ระยะเวลาการเป็นโรค (ปี)	-0.02	0.802
รายได้ต่อเดือน (บาท)	0.17	0.003
เพศ (ชาย/หญิง)	0.41	0.698
การสูบบุหรี่ (สูบ/ไม่สูบ)	0.46	0.247
การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (ดื่ม/ไม่ดื่ม)	0.37	0.924

ตารางที่ 18 (ต่อ): ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยขนาดยาและปัจจัยอื่น กับคะแนนคุณภาพชีวิตของ ผู้ป่วยโรคจิตเภทโดยวิธี Spearman's rho correlations และ Cramer's V coefficient

ปัจจัย (หน่วย)	ระดับความสัมพันธ์	p value
สถานะทางครอบครัว (โสด-คู่-หย่าร้าง)	0.45	0.214
การประกอบอาชีพ (ทำ/ไม่ทำ)	0.47	0.153
ยาอื่นๆ (มี/ไม่มี) (นอกเหนือจากยาต้านโรคจิต และ trihexyphenidyl)	0.40	0.783

#### 2.2.4 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการประกอบอาชีพ รายได้ และขนาดยา trihexyphenidyl กับคะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม และในแต่ละด้านโดยใช้ Multivariate analysis of variance (Manova)

การวิเคราะห์ความแปรปรวนของตัวแปรตามหลายตัว ซึ่งมีปัจจัยทำนายคือ ปัจจัยการประกอบอาชีพ รายได้ และขนาดยา trihexyphenidyl กับตัวแปรตามคือ คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม และคะแนนในแต่ละด้านคือ ด้านร่างกาย ด้านจิตใจ ด้านสัมพันธภาพทางสังคม และด้านสิ่งแวดล้อม โดยใช้เทคนิคการวิเคราะห์ Manova ซึ่งแบ่งกลุ่มของแต่ละปัจจัยดังนี้ ปัจจัยการประกอบอาชีพ แบ่งเป็น ประกอบและไม่ประกอบอาชีพ ปัจจัยรายได้ แบ่งเป็น ไม่มีรายได้ รายได้ 1-3,500 บาท รายได้ 3,501-7,000 บาท และรายได้ 7,001 บาทขึ้นไป ส่วนปัจจัยขนาดยา trihexyphenidyl แบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับขนาดยา trihexyphenidyl 0-5 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มที่ได้รับขนาดยา 6 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป พบว่า ปัจจัยขนาดยา trihexyphenidyl เป็นปัจจัยที่ทำให้คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม ( $p = 0.027$ ) และในด้านร่างกาย ( $p = 0.000$ ) จิตใจ ( $p = 0.027$ ) ในแต่ละกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และปฏิสัมพันธ์ระหว่างรายได้และปัจจัยขนาดยาเป็นปัจจัยทำนายคะแนนคุณภาพชีวิตด้านร่างกาย ได้อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.009$ ) ส่วนปัจจัยการประกอบอาชีพ ปัจจัยรายได้ และผลของปฏิสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยอื่นๆ ไม่เป็นปัจจัยที่ทำนายคะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวมและในแต่ละด้านได้ (ดังตารางที่ 19)

ตารางที่ 19 : ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการประกอบอาชีพ รายได้ และขนาดยา trihexyphenidyl กับคะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม และในแต่ละด้าน โดยใช้ Manova

ปัจจัย	ตัวแปรตาม	<i>p</i> value
อาชีพ	คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม	0.164
	คะแนนด้านร่างกาย	0.236
	คะแนนด้านจิตใจ	0.333
	คะแนนด้านสิ่งแวดล้อม	0.254
	คะแนนด้านสัมพันธภาพทางสังคม	0.092
รายได้	คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม	0.978
	คะแนนด้านร่างกาย	0.847
	คะแนนด้านจิตใจ	0.938
	คะแนนด้านสิ่งแวดล้อม	0.883
	คะแนนด้านสัมพันธภาพทางสังคม	0.902
ขนาดยา trihexyphenidyl	คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม	0.027
	คะแนนด้านร่างกาย	0.000
	คะแนนด้านจิตใจ	0.027
	คะแนนด้านสิ่งแวดล้อม	0.806
	คะแนนด้านสัมพันธภาพทางสังคม	0.220
อาชีพ * รายได้	คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม	0.921
	คะแนนด้านร่างกาย	0.808
	คะแนนด้านจิตใจ	0.996
	คะแนนด้านสิ่งแวดล้อม	0.680
	คะแนนด้านสัมพันธภาพทางสังคม	0.136



ตารางที่ 19 (ต่อ): ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการประกอบอาชีพ รายได้ และขนาดยา trihexyphenidyl กับคะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม และในแต่ละด้าน โดยใช้ Manova

ปัจจัย	ตัวแปรตาม	<i>p</i> value
อาชีพ * ขนาดยา trihexyphenidyl	คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม	0.697
	คะแนนด้านร่างกาย	0.729
	คะแนนด้านจิตใจ	0.491
	คะแนนด้านสิ่งแวดล้อม	0.674
	คะแนนด้านสัมพันธภาพทางสังคม	0.661
รายได้ * ขนาดยา trihexyphenidyl	คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม	0.347
	คะแนนด้านร่างกาย	0.009
	คะแนนด้านจิตใจ	0.389
	คะแนนด้านสิ่งแวดล้อม	0.964
	คะแนนด้านสัมพันธภาพทางสังคม	0.715
รายได้ * ขนาดยา trihexyphenidyl * อาชีพ	คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม	0.645
	คะแนนด้านร่างกาย	0.694
	คะแนนด้านจิตใจ	0.540
	คะแนนด้านสิ่งแวดล้อม	0.673
	คะแนนด้านสัมพันธภาพทางสังคม	0.603

### 2.3 อาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภท

จากการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยา trihexyphenidyl กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัมต่อวัน กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป และ กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ตามอาการ extrapyramidal เพื่อเปรียบเทียบคะแนนอาการทาง anticholinergic โดยรวม และแยกตามอาการคือ ตาพร่ามัว ปากแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะคั่ง อาการใจสั่น เมื่อทดสอบด้วย Kruskal Wallis test พบว่า คะแนนอาการทาง

anticholinergic โดยรวม ( $p = 0.000$ ) อาการปากแห้ง ( $p = 0.000$ ) อาการท้องผูก ( $p = 0.018$ ) และอาการใจสั่น ( $p = 0.001$ ) มีคะแนนแตกต่างกัน เมื่อวิเคราะห์ multiple comparison พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป มีคะแนนของอาการปากแห้ง แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ยา trihexyphenidyl และผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ตามอาการ extrapyramidal มีคะแนนอาการท้องผูกแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป อย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป มีคะแนนของอาการใจสั่นและคะแนนอาการทาง anticholinergic โดยรวม แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ยา trihexyphenidyl และผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างมีนัยสำคัญ (ดังตารางที่ 20)

ตารางที่ 20 : คะแนนอาการทาง anticholinergic โดยรวม และแยกตามอาการในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ

อาการ	ค่าเฉลี่ย (SD)				p value
	กลุ่ม 1	กลุ่ม 2	กลุ่ม 3	กลุ่ม 4	
ตาพร่า	1.58 (0.66)	1.72 (0.83)	1.86 (0.82)	1.67 (0.65)	0.303
ปากแห้ง	1.51 (0.79)	1.78 (0.94)	2.36 (1.01)	2.08 (1.00)	0.000
ท้องผูก	1.53 (0.97)	1.62 (1.00)	1.89 (1.08)	1.17 (0.39)	0.018
ปัสสาวะคั่ง	1.13 (0.46)	1.17 (0.50)	1.36 (0.72)	1.08 (0.29)	0.090
ใจสั่น	1.18 (0.44)	1.28 (0.60)	1.53 (0.66)	1.25 (0.45)	0.001
คะแนนรวม	6.39 (2.08)	7.57 (2.43)	9.00 (2.82)	7.25 (1.66)	0.000

หมายเหตุ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่ไม่ใช่ยา trihexyphenidyl  
 กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัมต่อวัน  
 กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป  
 กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ตามอาการ extrapyramidal

## 2.4 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา trihexyphenidyl ระดับคะแนนความจำ ระดับคุณภาพชีวิต และ อาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภท

ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา trihexyphenidyl ระดับคะแนนความจำ ระดับคุณภาพชีวิต และอาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภทนั้น เมื่อหาความสัมพันธ์โดยใช้ Spearman's rho พบความสัมพันธ์ดังนี้ ขนาดยา trihexyphenidyl สัมพันธ์กับระดับคะแนนความจำ ( $\rho = -0.15$ ;  $p = 0.013$ ) ระดับคะแนนคุณภาพชีวิต ( $\rho = -0.12$ ;  $p = 0.039$ ) และอาการทาง anticholinergic ( $\rho = 0.25$ ;  $p = 0.000$ ) ส่วนระดับคะแนนคุณภาพชีวิตสัมพันธ์กับอาการทาง anticholinergic ( $\rho = -0.33$ ;  $p = 0.000$ ) (ดังตารางที่ 21)

ตารางที่ 21 : ระดับความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา trihexyphenidyl กับ ระดับคะแนนความจำ ระดับคุณภาพชีวิต อาการทาง anticholinergic และ ความสัมพันธ์ระหว่างอาการทาง anticholinergic กับ ระดับคุณภาพชีวิต ของผู้ป่วยโรคจิตเภท

	ระดับความสัมพันธ์ ( <i>p</i> value)			
	ขนาดยา trihexyphenidyl	ระดับคะแนนความจำ	ระดับคะแนนคุณภาพชีวิต	อาการทาง anticholinergic
ขนาดยา trihexyphenidyl (มิลลิกรัมต่อวัน)	1.00	<b>-0.15</b> ( <b>0.013</b> )	<b>-0.12</b> ( <b>0.039</b> )	<b>0.25</b> ( <b>0.000</b> )
ระดับคะแนนความจำ (คะแนน)	<b>-0.15</b> ( <b>0.013</b> )	1.00	0.09 (0.150)	-0.08 (0.196)
ระดับคุณภาพชีวิต (คะแนน)	<b>-0.12</b> ( <b>0.039</b> )	0.09 (0.150)	1.00	<b>-0.33</b> ( <b>0.000</b> )
อาการทาง anticholinergic (คะแนน)	<b>0.25</b> ( <b>0.000</b> )	-0.08 (0.196)	<b>-0.33</b> ( <b>0.000</b> )	1.00

## 2.5 การวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับคะแนนความจำ จำแนกตามปัจจัยการประกอบอาชีพ และรายได้

การวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับคะแนนความจำ จำแนกตามการประกอบอาชีพ ซึ่งแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ประกอบอาชีพ และไม่ได้ประกอบอาชีพ โดยใช้การทดสอบ Mann-Whitney U test พบว่าระดับคะแนนความจำในกลุ่มผู้ป่วยที่ประกอบอาชีพสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ประกอบอาชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.005$ ) และเมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับคะแนนความจำ จำแนกตามรายได้ต่อเดือน ซึ่งแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีรายได้น้อยกว่า 3,500 บาท/เดือน กลุ่มผู้ป่วยที่มีรายได้ 3,501-7,000 บาท/เดือน และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรายได้ตั้งแต่ 7001 บาทขึ้นไป/เดือน โดยใช้การทดสอบ Kruskal Wallis test พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีรายได้ 3,501-7,000 บาท/เดือน และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรายได้ตั้งแต่ 7001 บาทขึ้นไป/เดือน มีระดับคะแนนความจำสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีรายได้น้อยกว่า 3,500 บาท/เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.049$ ) แต่ระดับคะแนนความจำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีรายได้ 3,501-7,000 บาท/เดือน และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรายได้ตั้งแต่ 7001 บาทขึ้นไป/เดือน มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ดังตารางที่ 22)

ตารางที่ 22 : การวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับคะแนนความจำ จำแนกตามปัจจัยการประกอบอาชีพ และรายได้

ปัจจัย	กลุ่มย่อย (ราย)	คะแนน MMSE [mean rank]	$p$ value
การประกอบอาชีพ	ประกอบอาชีพ (112)	163.49	0.021
	ไม่ได้ประกอบอาชีพ (179)	135.06	
รายได้	น้อยกว่า 3,500 บาท/เดือน (194)	137.08	0.049
	3,501-7,000 บาท / เดือน (72)	160.38	
	7,001 บาท /เดือน (25)	167.66	

## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อระดับความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยนอกโรคจิตเภท ในรูปแบบการศึกษาแบบภาคตัดขวางครั้งนี้ ได้ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยในสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา เขตคลองสาน กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2547 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2547 โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป และทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภท เข้ารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกของสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มตามการได้รับยา trihexyphenidyl คือ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยา trihexyphenidyl กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัมต่อวัน กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป และ กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ตามอาการ extrapyramidal ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการทดสอบด้านความจำโดยใช้ Mini-mental state examination ซึ่งประเมินโดยผู้วิจัย ใช้เวลาประมาณ 5-10 นาที และการทำแบบทดสอบคุณภาพชีวิตและอาการทาง anticholinergic ซึ่งประเมินโดยตัวผู้ป่วย ใช้เวลาประมาณ 10-30 นาที ผู้วิจัยได้บันทึกการยาระยะต่างๆ ของผู้ป่วยประกอบไปด้วย รหัสผู้ป่วย (สงวนชื่อเป็นความลับ) เพศ อายุ ประวัติการได้รับยา ขนาดยาต้านโรคจิตที่สมมูลกับขนาดยา chlorpromazine ขนาดยา trihexyphenidyl ระยะเวลาของการได้รับยาทั้งยารักษาโรคจิตเภทและ trihexyphenidyl ระยะเวลาการเป็นโรคจิตเภท รายการยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยใช้ โรคอื่นๆ นอกเหนือจากโรคจิตเภท อาชีพ การศึกษา สถานะครอบครัว ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา และรายได้ เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

ข้อมูลที่ได้ทั้งหมดนำมาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS version 9.0 ซึ่งผลการศึกษสามารถสรุปได้ดังนี้

1. ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยา trihexyphenidyl กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 6

มิลลิกรัมขึ้นไปต่อวัน เพศ ระยะเวลาการเป็นโรคจิตเภท ระยะเวลาที่ได้รับการศึกษา การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ สถานะทางครอบครัว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปัจจัยอายุ ขนาดยาต้านโรคจิตต่อวัน รายได้ และการประกอบอาชีพ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ความแตกต่างของปัจจัยของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มข้างต้น อาจเนื่องมาจากกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัม มักเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านโรคจิตขนาดสูง ซึ่งต้องใช้ขนาดยา trihexyphenidyl สูงตามไปด้วยเพื่อป้องกันการเกิดอาการ extrapyramidal (8, 9, 13-18, 75, 148) ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านโรคจิตขนาดสูงมักเป็นผู้ป่วยที่มีอาการของโรคจิตเภทรุนแรง ด้วยเหตุนี้ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทำงานได้และมีรายได้น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ (39) สำหรับขนาดยาต้านโรคจิตขนาดสูงมักพบในผู้ป่วยอายุน้อย เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุมักมีการปรับขนาดยาให้ต่ำกว่าขนาดที่แนะนำทั่วไป (70, 71)

2. ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดความบกพร่องทางด้านความจำจากการใช้ยา trihexyphenidyl วิเคราะห์แบบตัวแปรเชิงกลุ่ม โดยใช้ Logistic regression แบ่งเป็น 2 รูปแบบ คือ รูปแบบที่ 1 มีปัจจัยอายุ และ ปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl และ รูปแบบที่ 2 มีปัจจัยอายุ ปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl และ ปัจจัยการศึกษา พบว่าในรูปแบบที่ 1 ปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl ( $p = 0.0121$ ) และปัจจัยอายุ ( $p = 0.003$ ) เป็นปัจจัยที่ทำนายการเกิดความบกพร่องทางด้านความจำได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนรูปแบบที่ 2 ปัจจัยการใช้ยา trihexyphenidyl ( $p = 0.046$ ) ปัจจัยอายุ ( $p = 0.0039$ ) และ ปัจจัยการศึกษา ( $p = 0.000$ ) เป็นปัจจัยที่ทำนายการเกิดความบกพร่องทางด้านความจำได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ซึ่งไม่มีงานวิจัยใดก่อนหน้านี้ที่วิเคราะห์ผลของการใช้ยา trihexyphenidyl ออกมาในรูปแบบของความเสี่ยงต่อความจำบกพร่อง

หากพิจารณาค่า Nagelkerke-  $R^2$  และ -2 Log Likelihood สมการทำนายในรูปแบบที่ 2 เป็นสมการที่เหมาะสมกว่ารูปแบบที่ 1 เนื่องจาก ในรูปแบบที่ 2 มีค่า Nagelkerke-  $R^2$  สูงกว่า ในรูปแบบที่ 1 (0.24 กับ 0.08) และในรูปแบบที่ 2 มีค่า -2 Log Likelihood น้อยกว่า ในรูปแบบที่ 1 (297.17 กับ 334.54)

หากพิจารณาเพื่อหาความเสี่ยงต่อการเกิดความบกพร่องทางด้านความจำจะพบว่า

**การใช้ยา trihexyphenidyl** เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ แล้วพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl จะเกิดความบกพร่องทางด้านความจำ เท่ากับ 2.32 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยา trihexyphenidyl (OR=2.32, 95% CI = 1.01-5.33)

**ปัจจัยกลุ่มอายุ** เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ แล้วพบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป จะเกิดความบกพร่องทางด้านความจำ เท่ากับ 9.71 เท่าของผู้ป่วยที่มีอายุ 20-59 ปี (OR=9.71, 95% CI = 2.07-45.49)

**ปัจจัยการศึกษา** เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นๆ แล้วพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เรียน-ระดับประถมศึกษา จะเกิดความบกพร่องทางด้านความจำ เท่ากับ 9.63 เท่าของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับการศึกษา ระดับมัธยมศึกษาขึ้นไป (OR=9.63, 95% CI = 3.64-25.50)

จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าคะแนนความจำของผู้ป่วยมีรูปแบบเบ้ซ้าย นั่นคือคะแนนส่วนใหญ่ของกลุ่มตัวอย่างโน้มเอียงไปในทางด้านคะแนนมาก ส่งผลให้การแบ่งระดับความจำผู้ป่วยเป็น 3 ระดับคือ คะแนน 24 - 30 คะแนน จัดเป็นระดับความจำที่ปกติ คะแนน 17 - 23 คะแนน จัดเป็นระดับความจำที่น่าจะผิดปกติ และ คะแนนต่ำกว่า 17 คะแนน จัดเป็นระดับความจำที่ผิดปกติ เมื่อนำไปวิเคราะห์ข้อมูลแล้วไม่พบว่าปัจจัยขนาดยาส่งผลให้เกิดความจำที่บกพร่อง ทั้งๆ ที่ขนาดยา trihexyphenidyl ต่อวัน ( $\rho = -0.15$ ) มีความสัมพันธ์กับระดับคะแนนความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภท อย่างมีนัยสำคัญ จึงได้จัดแบ่งกลุ่มระดับความจำที่บกพร่องใหม่ โดยใช้ค่าจุดตัดคะแนนที่เท่ากับหรือน้อยกว่า 23 คะแนนเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความจำบกพร่อง เกณฑ์ดังกล่าวได้รับการยอมรับจากงานวิจัยหลายชิ้นด้วยกัน (149) และได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเหลือเพียง 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ยา และ กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl เนื่องจากคะแนน MMSE ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไปต่อวัน แตกต่างกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จึงรวมผู้ป่วย 2 กลุ่มเข้าด้วยกัน เพื่อนำไปวิเคราะห์ Logistic regression ซึ่งได้ผลการศึกษาที่มีนัยสำคัญทางสถิติดังที่กล่าวแล้วข้างต้น นับได้ว่าเป็นการวิเคราะห์ที่ทำให้ทราบความเสี่ยงของการใช้ยา trihexyphenidyl ซึ่งยังไม่มีการรายงานในลักษณะดังกล่าวก่อนหน้านี้

3. ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับระดับคะแนนทางด้านความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภท ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับคะแนนทางด้านความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภท พบว่า ปัจจัยอายุ ( $\rho = -0.2$ ) จำนวนปีที่ศึกษา ( $\rho = 0.48$ ) และขนาดยา trihexyphenidyl ต่อวัน ( $\rho = -0.15$ ) มีผลต่อระดับคะแนนความจำของผู้ป่วยโรคจิตเภท อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Crum และคณะ และ Bleecker และคณะ ที่พบว่าคะแนน MMSE มีความสัมพันธ์กับอายุ (139, 140) และจากงานวิจัยของ Heinik พบว่าขนาดยา trihexyphenidyl ต่อวัน

มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับคะแนนความจำที่ได้จากแบบทดสอบ MMSE (126) ส่วน Bleeker และคณะ พบว่าคะแนน MMSE สัมพันธ์กับระดับการศึกษาเช่นกัน (140)

4. จากผลการวิจัยพบว่า ผู้ป่วยโรคจิตเภทมีคุณภาพชีวิตโดยรวมและในแต่ละด้าน อันได้แก่ ด้านร่างกาย ด้านจิตใจ ด้านสัมพันธภาพทางสังคม และด้านสิ่งแวดล้อม ส่วนใหญ่อยู่ในระดับคุณภาพชีวิตกลาง ๆ ทั้งสิ้น ร้อยละ 75.60, 73.90, 67.0, 67.40 และ 73.50 ตามลำดับ

ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ พรชัยและคณะ และ อุไรวรรณและคณะ ที่ศึกษาระดับคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยจิตเวชด้วยเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต WHOQOL-26 พบว่าคุณภาพชีวิตโดยรวมส่วนใหญ่อยู่ในระดับปานกลางทั้งสิ้น ร้อยละ 67.80 และ 71.50 (130, 131) ซึ่งใกล้เคียงกับงานวิจัยครั้งนี้คือร้อยละ 75.60

5. การวิเคราะห์เปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท จำแนกตามปัจจัยซึ่งในงานวิจัยครั้งนี้ พบว่าปัจจัยขนาดยา trihexyphenidyl ( $p=0.041$ ) รายได้ต่อเดือน ( $p=0.037$ ) และการประกอบอาชีพ ( $p=0.006$ ) เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับคะแนนคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ

ในงานวิจัยของ พรชัยและคณะ พบว่าปัจจัยด้านสถานภาพการเงินสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยครั้งนี้ ที่พบว่ารายได้เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับคะแนนคุณภาพชีวิต ส่วนงานวิจัยของ อุไรวรรณและคณะ พบว่าปัจจัยการประกอบอาชีพได้สัมพันธ์กับคะแนนคุณภาพชีวิต ซึ่งงานวิจัยครั้งนี้ก็พบว่าปัจจัยการประกอบอาชีพเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์เช่นกัน (130, 131) แต่ไม่มีผลการวิจัยใดก่อนหน้านี้ที่ชี้ว่าขนาดยา trihexyphenidyl สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

6. เมื่อวิเคราะห์ความแปรปรวนของตัวแปรตามคือ คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวม คะแนนในแต่ละด้านคือ ด้านร่างกาย ด้านจิตใจ ด้านสัมพันธภาพทางสังคม และด้านสิ่งแวดล้อม กับตัวแปรทำนายคือ ปัจจัยการประกอบอาชีพ รายได้ และขนาดยา trihexyphenidyl พบว่า ปัจจัยขนาดยา trihexyphenidyl เป็นปัจจัยที่ทำให้คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวมและในด้านร่างกาย จิตใจ ในแต่ละกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และปฏิกริยาระหว่างรายได้และปัจจัยขนาดยาเป็นปัจจัยทำนายคะแนนคุณภาพชีวิตด้านร่างกาย ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบข้อมูลว่า ขนาดยา trihexyphenidyl มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย มีเพียงแต่งานวิจัยที่พบว่าความจำของผู้ป่วยที่บกพร่องส่งผลต่อคุณภาพชีวิต (36, 37,



132, 133) และเมื่อวิเคราะห์คะแนนคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่มีระดับความจำบกพร่อง พบว่าแตกต่างกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา trihexyphenidyl กับระดับความจำ มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับความจำกลับไม่มีความสัมพันธ์กับระดับคุณภาพชีวิต จึงอธิบายตามสมมติฐานการวิจัยครั้งนี้ไม่ได้ว่าขนาดยาส่งผลให้ระดับความจำแย่ลง จนส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต ดังนั้นความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา trihexyphenidyl กับระดับคุณภาพชีวิต อาจมีปัจจัยอื่นๆ เข้ามาอธิบายความสัมพันธ์ดังกล่าวได้ คือ ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาดสูง มักพบในผู้ป่วยที่ไ้ยาต้านโรคจิตขนาดสูง (148) ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตรุนแรง ความสามารถในการทำงาน หรือการประกอบอาชีพก็ลดน้อยลง (39) ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีคุณภาพชีวิตที่ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตน้อย (143, 150-153) อีกประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจ คือ ผู้ป่วยที่มีระดับความจำที่บกพร่อง การทำงาน หรือ การปรับตัวเข้าสู่สังคมจึงเป็นไปได้ยาก (143, 150-153) จึงจำเป็นต้องได้รับการช่วยเหลือจากญาติผู้ป่วย (154) เมื่อมีผู้ดูแลคอยช่วยเหลือผู้ป่วย ผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ดังการศึกษาของ Thornicroft และคณะ ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีญาติดูแลจะมีระดับคุณภาพชีวิตที่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่คนเดียว (152) ดังนั้นเพื่อให้เกิดคำอธิบายได้ชัดเจน ระหว่างขนาดยา trihexyphenidyl กับระดับคุณภาพชีวิต จึงควรเก็บข้อมูลความรุนแรงของอาการโรคจิตเภท และการได้รับการดูแลจากญาติผู้ป่วยด้วย

7. อาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภท จากการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยา trihexyphenidyl กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 2-5 มิลลิกรัมต่อวัน กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาด 6 มิลลิกรัมขึ้นไป และ กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ตามอาการ extrapyramidal พบว่า คะแนนอาการทาง anticholinergic โดยรวม อาการปากแห้ง อาการท้องผูก และอาการใจเต้น มีคะแนนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มที่ใช้ขนาดยา trihexyphenidyl สูง มีคะแนนสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาขนาดต่ำ และในกลุ่มไม่ใช้ยา ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Corbin, Horrocks และคณะ และ Doshay และคณะ ที่พบว่าอาการทาง anticholinergic พบได้สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาดสูง และพบได้น้อยมากในผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยา (19, 95, 96)

8. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา ระดับคะแนนความจำ ระดับคุณภาพชีวิต และอาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภทนั้น พบว่า ขนาดยา trihexyphenidyl สัมพันธ์กับระดับคะแนน

ความจำ ( $\rho = -0.15$ ) และอาการทาง anticholinergic ( $\rho = 0.25$ ) ส่วนระดับคะแนนคุณภาพชีวิตสัมพันธ์กับอาการทาง anticholinergic ( $\rho = -0.33$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับความสัมพันธ์เชิงบวกของขนาดยา trihexyphenidyl กับอาการทาง anticholinergic ชี้ให้เห็นว่าความสัมพันธ์ดังกล่าวเป็นแบบขึ้นอยู่กัขนาดยา ซึ่งระดับความจำที่บกพร่องมีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดแบบขึ้นอยู่กัขนาดยาเช่นกัน ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์จากยา trihexyphenidyl ในระบบประสาทส่วนกลาง คือ ด้านความจำ และระบบประสาทส่วนปลาย คือ อาการปากแห้ง อาการท้องผูก และอาการใจสั่น มีความสัมพันธ์กัขนาดยา trihexyphenidyl ซึ่งสอดคล้องกัผลการศึกษาก่อนหน้านี้ (19, 34, 35, 95, 96)

ประเด็นที่น่าสนใจคือ ระดับคะแนนคุณภาพชีวิตสัมพันธ์กัอาการทาง anticholinergic ( $\rho = -0.33$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าขนาดยา trihexyphenidyl สัมพันธ์กัอาการทาง anticholinergic ( $\rho = 0.25$ ) ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl ขนาดสูง จะก่อให้เกิดอาการทาง anticholinergic ส่งผลให้กระทบกัคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ แม้ว่าไม่มีผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ชี้ว่าขนาดยา trihexyphenidyl สัมพันธ์กัคุณภาพชีวิต แต่ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการท้องผูก ใจสั่น พบว่าสัมพันธ์กัคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (150, 151) นับได้ว่าเป็นประเด็นที่ควรได้รับการศึกษาต่อไป

9. จากงานวิจัยครั้งนี้ พบว่าระดับคะแนนความจำในกลุ่มผู้ป่วยที่ประกอบอาชีพสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ประกอบอาชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีรายได้ 3,501-7,000 บาท/เดือน และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรายได้ตั้งแต่ 7001 บาทขึ้นไป/เดือน มีระดับคะแนนความจำสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีรายได้น้อยกว่า 3,500 บาท/เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าความจำมีผลต่อการประกอบอาชีพและรายได้ของผู้ป่วย ซึ่งสอดคล้องกังานวิจัยก่อนหน้าของ McGurk และคณะ ที่ศึกษาเกี่ยวกับความจำกัการประกอบอาชีพของผู้ป่วยโรคจิตเภท พบว่าความจำมีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งต่อการทำงานของผู้ป่วย โดยกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถทำงานได้เต็มเวลา (full-time) และ ผู้ป่วยที่ทำงานแบบไม่เต็มเวลา (part-time) มีคะแนนความจำในแบบทดสอบของ California verbal learning and memory test สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำงาน อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.001$  และ  $0.01$  ตามลำดับ) และ กลุ่มผู้ป่วยที่สามารถทำงานได้เต็มเวลา (full-time) มีคะแนนในแบบทดสอบ digit span สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำงาน อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.04$ ) (155) สอดคล้องกั Meuser และคณะที่พบว่า ระดับความจำของผู้ป่วยสามารถทำนายระดับการทำงานของผู้ป่วยได้

(156) จากองค์ความรู้ข้างต้นชี้ให้เห็นว่า ความจำเกี่ยวข้องกับความสามารถในการทำงานประกอบอาชีพของผู้ป่วย

ส่วนผลกระทบของ trihexyphenidyl ต่อความจำในผู้ป่วยเด็ก และวัยรุ่นนั้น แม้ว่าในงานวิจัยครั้งนี้ไม่ได้รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มอายุดังกล่าวเข้ามาศึกษา แต่กลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวอาจได้รับผลกระทบจากยาในแง่ของความจำได้ เนื่องจากเป็นวัยที่อยู่ระหว่างการศึกษา ดังนั้นการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรเป็นไปอย่างเหมาะสม และอาจพิจารณาใช้เป็นยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบเพื่อลดผลกระทบดังกล่าวที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้ชีวิตประจำวันและมีความสามารถในการเรียนรู้ได้อย่างเต็มที่

ผลกระทบของยา trihexyphenidyl ในด้านความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคจิตเภท จึงเป็นประเด็นที่สำคัญและควรได้รับการศึกษาวิจัยต่อไป ทั้งในแง่ของผลกระทบของความจำที่เกิดขึ้นกับการประกอบอาชีพของผู้ป่วย การประเมินความสูญเสียรายได้ของผู้ป่วยที่เกิดขึ้นจากการประกอบอาชีพไม่ได้ ซึ่งหมายถึงการพิจารณาเรื่องต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness) ของการใช้ยาต้านโรคจิตในกลุ่มชนิดดั้งเดิมและชนิดนอกแบบ แม้ว่ายาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม มีราคาต่ำกว่ายาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ และเมื่อใช้ยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมแล้วต้องให้ยา trihexyphenidyl ในการควบคุมอาการ EPS ราคาของยาทั้งสองตัวยังคงถูกกว่าการใช้ยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ แต่จากงานวิจัยของ Palmer และคณะ ที่ศึกษาเรื่องต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness) ของการรักษาโรคจิตเภทด้วยยา haloperidol และ olanzapine พบว่าการใช้ยา olanzapine มีความคุ้มค่าทางต้นทุนประสิทธิผลสูงกว่าการใช้ยา haloperidol ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยที่ใช้ยา olanzapine มีการเกิดอาการ EPS และ การกลับมาเป็นซ้ำของอาการน้อยกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา haloperidol (157) ทั้งนี้การคิดต้นทุนดังกล่าวไม่ได้รวมถึงค่าสูญเสียโอกาสในการทำงานของผู้ป่วยด้วย และการศึกษาของ Montes และคณะ ที่ศึกษาความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพชีวิต ของผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ใช้ยา olanzapine และ risperidol เปรียบเทียบกับการใช้ยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา olanzapine และ risperidol เกิดอาการ EPS น้อยกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม และผู้ป่วยที่ใช้ยา olanzapine และ risperidol มีประสิทธิผลการรักษาและคุณภาพชีวิตที่สูงกว่าในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม (158)

ดังนั้นการใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยโรคจิตเภท ควรพิจารณาการใช้อย่างเหมาะสม เพื่อลดการเกิดผลกระทบดังกล่าวต่อผู้ป่วย เพราะหากผู้ป่วยมีความจำที่บกพร่องแล้ว ความสามารถในการดำรงชีวิตและการปรับตัวเข้าสู่สังคมจะแย่ลง ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานประกอบอาชีพ และรายได้ของผู้ป่วย ตลอดจนคุณภาพชีวิตที่แย่ลงของผู้ป่วย ซึ่งนับว่าเป็นความสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่าง

มาก ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ จึงเป็นทางเลือกสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่น่าสนใจ เพราะยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ เมื่อพิจารณาตามต้นทุนประสิทธิผลแล้วคุ้มค่ากว่ายาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม ทั้งนี้ยังไม่ได้รวมความสูญเสียความสามารถในการทำงานที่เกิดขึ้นจากผลกระทบทางด้านความจำ ซึ่งยังไม่มีการวิจัยใดก่อนหน้านี้พิจารณาความสูญเสียดังกล่าวที่เกิดขึ้น

### ปัญหาและอุปสรรคที่พบจากการวิจัย

1. ในการวิจัยนี้มีข้อจำกัดคือ จำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่การศึกษาน้อยกว่าที่ได้สุ่มไว้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ และ กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา trihexyphenidyl แบบตามอาการ โดยในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุมักไม่ได้มาพบแพทย์ด้วยตนเอง เนื่องจากสภาพทางร่างกายที่ถดถอยตามอายุเป็นอุปสรรคต่อการเดินทาง และถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการกำเริบ การพบแพทย์เพื่อรับยาแต่ละครั้งนั้น จะเป็นญาติผู้ปวยมารับยาแทน ทำให้จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มนี้เข้าสู่การศึกษาลดลง ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาแบบตามอาการนั้น มักเป็นผู้ป่วยใหม่ที่เริ่มใช้ยาต้านโรคจิตในขนาดต่ำๆ แพทย์จึงให้ยา trihexyphenidyl แบบตามอาการ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการ extrapyramidal บ่อยจนกระทั่งผู้ป่วยต้องทานยาเป็นประจำ ทำให้กลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวลดจำนวนลงอย่างมาก

2. แม้ว่าจะเป็นการวิจัยโดยเก็บข้อมูลจากตัวอย่างเพียง 1 ครั้ง แต่เป็นงานวิจัยที่ใช้เครื่องมือทดสอบผู้ป่วยหลายชิ้นด้วยกัน ซึ่งใช้ระยะเวลาสัมภาษณ์ประมาณ 15-30 นาทีต่อผู้ป่วย 1 ราย ทำให้มีผู้ป่วยบางรายปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษาตั้งแต่ก่อนเข้าร่วม หรือ ขอยุติกลางคันระหว่างที่สัมภาษณ์ไปแล้ว โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่พบปัญหานี้มากที่สุด

3. การสัมภาษณ์ หรือ การทดสอบด้วยเครื่องมือ บางครั้งไปกระทบกระเทือนจิตใจผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยบางรายเกิดอารมณ์หงุดหงิด โมโห หรือ เส่ร้าโศกเสียใจ ทำให้เก็บข้อมูลต้องยุติกลางคัน

4. ในบางกรณีผู้ป่วยได้ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย แต่ญาติที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาลกลับไม่สมัครใจให้ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย จึงไม่สามารถเก็บข้อมูลในผู้ป่วยรายดังกล่าวได้

5. ผู้ป่วยบางรายมีปัญหาอาการทางโรคจิตเภทที่ไม่คงที่ และบางรายรับประทานยาต้านโรคจิตไม่สม่ำเสมอ ทำให้มีอาการกำเริบ จึงไม่สามารถเก็บข้อมูลในผู้ป่วยรายดังกล่าวได้

6. ในบางกรณี ญาติผู้ป่วยเข้ามานั่งร่วมกับผู้ป่วยเพื่อสังเกตการณ์งานวิจัย ซึ่งญาติผู้ป่วยบางรายรบกวนการทดสอบของผู้ป่วย หรือ ตอบคำถามแทนผู้ป่วย หรือ อาจชี้นำคำตอบให้ผู้ป่วยตอบคำถาม จึงไม่สามารถเก็บข้อมูลในผู้ป่วยรายดังกล่าวได้

7. เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง เป็นการเก็บข้อมูลเพียงครั้งเดียว ซึ่งทำให้ไม่เห็นภาพการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนของผลลัพธ์ที่ศึกษามากนัก

### ข้อเสนอแนะ

1. ในงานวิจัยนี้ แม้ว่ามีปัญหาหลายประการที่ส่งผลต่อจำนวนผู้ป่วย เช่น ปัญหาญาติที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาลกลับไม่สมัครใจให้ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย ปัญหาผู้ป่วยบางรายเกิดอารมณ์หงุดหงิด โมโห หรือ เสรีาโศกเสียใจ ทำให้เก็บข้อมูลต้องยุติกลางคัน ปัญหาเป็นงานวิจัยที่ใช้เครื่องมือทดสอบผู้ป่วยหลายชิ้นด้วยกัน จึงใช้ระยะเวลาานาน ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่งานวิจัยลดลง แต่เนื่องจากงานวิจัยนี้เก็บตัวอย่างที่สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา แม้ว่าได้คัดผู้ป่วยบางรายออกจากการศึกษาแล้ว แต่จำนวนผู้ป่วยที่คาดหวังไว้ตามแผนงานวิจัยสามารถเก็บได้ครบตามจำนวน เพราะมีจำนวนผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มากพอ ดังนั้น หากเป็นงานวิจัยที่ต้องใช้จำนวนผู้ป่วยมาก หรือ คาดว่าเป็นงานวิจัยที่ผู้ป่วยจะปฏิเสธเข้าร่วมโครงการสูง ผู้วิจัยควรเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลที่มีจำนวนผู้ป่วยมาก หรือ เก็บจากโรงพยาบาลมากกว่า 1 แห่ง

2. เนื่องจากเป็นรูปแบบการศึกษาที่เก็บข้อมูลหลายอย่าง ทั้งการศึกษาผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อระดับคะแนนของความจำ และระดับคะแนนคุณภาพชีวิต รวมถึงอาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภท ซึ่งใช้ระยะเวลาสัมภาษณ์ประมาณ 15-30 นาทีต่อผู้ป่วย 1 ราย ทำให้มีผู้ป่วยบางรายปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษา ดังนั้นการวิจัยในผู้ป่วยกลุ่มโรคจิตเภทควรใช้เวลาให้น้อยที่สุด และไม่ควรรีกรศึกษาในหลายๆ เรื่องพร้อมๆ กัน เพราะโอกาสที่เก็บข้อมูลผู้ป่วยได้ลดลงมีสูง

3. การเตรียมและศึกษาข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนการเก็บข้อมูล จะช่วยลดปัญหาการกระทบเทือนจิตใจของผู้ป่วยได้ การสัมภาษณ์ผู้ป่วยควรสร้างความคุ้นเคยเป็นกันเองก่อนที่จะเก็บข้อมูล เมื่อผู้ป่วยไว้วางใจแล้ว บรรยากาศในการเก็บข้อมูลจะเป็นไปอย่างราบรื่น

4. นอกเหนือจากตัวผู้ป่วยแล้ว ญาติผู้ป่วยนับเป็นบุคคลที่ส่งผลต่อการเก็บข้อมูลเช่นกัน ดังนั้นเพื่อลดปัญหาความไม่สมัครใจให้ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย นอกเหนือจากที่การอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจในงานวิจัยแล้ว การทำความเข้าใจกับญาติผู้ป่วยก่อนเริ่มเก็บข้อมูลนับว่าเป็นสิ่งที่สำคัญเช่นกัน และ ลดปัญหาการรบกวนการทดสอบผู้ป่วย

5. จากผลการศึกษาคั้งนี้ พบว่าปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดความจำที่บกพร่อง คือ การใช้ยา trihexyphenidyl อายุที่มากกว่า 60 ปีขึ้นไป และกลุ่มที่ไม่ได้รับการศึกษา-ประถมศึกษา แม้ว่ายา trihexyphenidyl เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความจำที่บกพร่อง แต่การใช้ยาดังกล่าวอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการ extrapyramidal จนกระทั่งเกิดการปฏิเสธการรักษาได้ ซึ่งนับว่าเป็นความสูญเสียที่รุนแรงมากกว่า ดังนั้นแนวทางในการแก้ไขปัญหาคือ การปรับขนาดยาเมื่อผู้ป่วยไม่เกิดอาการ extrapyramidal เลือกรักษาด้วยยาต้านโรคจิตที่ก่อให้เกิดอาการ extrapyramidal น้อย หรือพิจารณาเลือกใช้ยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ หากผู้ป่วยไม่มีปัญหาเรื่องเศรษฐกิจ

6. จากผลการวิจัยคั้งนี้ พบว่าการใช้ยา trihexyphenidyl จะเกิดความบกพร่องทางด้านความจำเป็น 2.32 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยา trihexyphenidyl และ ทำให้เกิดอาการทาง anticholinergic ด้วย ถึงแม้ความจำที่บกพร่องจะไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่ขนาดยา trihexyphenidyl นั้นมีความสัมพันธ์กับคะแนนคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการใช้ยาดังกล่าวจึงควรไปอย่างเหมาะสม ผู้ป่วยรายใดที่ไม่พบอาการ extrapyramidal ควรปรับขนาดยาลง โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ trihexyphenidyl ในขนาดสูง และการลดขนาดยาอาจใช้แนวทางแบบค่อยๆ ปรับลดขนาดยา (gradual withdrawal) เพื่อลดการเกิดอาการถอนยา สามารถหยุดยาได้สำเร็จโดยไม่จำเป็นต้องใช้ trihexyphenidyl และ ไม่มีอาการ extrapyramidal กำเริบ (43)

7. การใช้ยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยโรคจิตเภท ควรพิจารณาการใช้ที่เหมาะสม เพื่อลดการเกิดผลกระทบบังคับต่อผู้ป่วย เพราะหากผู้ป่วยมีความจำที่บกพร่องแล้ว ความสามารถในการดำรงชีวิตและการปรับตัวเข้าสู่สังคมจะแย่ลง ส่งผลกระทบต่อประกอบอาชีพ และรายได้ของผู้ป่วย ซึ่งนับว่าเป็นความสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างมาก ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ จึงเป็นทางเลือกสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่น่าสนใจ เพราะยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ เมื่อพิจารณาตามต้นทุนประสิทธิผลแล้วคุ้มค่ากว่ายาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม

8. แม้ว่าการศึกษาคั้งนี้เป็นรูปแบบการศึกษาภาคตัดขวาง ทำให้ทราบปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระดับความจำ คุณภาพชีวิต และอาการทาง anticholinergic ของผู้ป่วยโรคจิตเภท ได้ทราบถึงความเสี่ยงที่ทำให้เกิดระดับความจำที่บกพร่อง อย่างไรก็ตาม ขนาดยา trihexyphenidyl กับระดับความจำอาจให้คำตอบได้ไม่ชัดเจนเท่ากับความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดกับระดับความจำ เพราะการวิเคราะห์โดยใช้ขนาดยา trihexyphenidyl ต่อวัน ไม่ได้พิจารณาถึงปัจจัยทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยที่รับประทาน ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกายได้ และเนื่องจากเป็นงาน

วิจัยที่เก็บข้อมูลเพียงจุดเดียว ทำให้ไม่ทราบถึงผลกระทบในระยะยาวได้ชัดเจนนัก การออกแบบงานวิจัยแบบติดตามไปข้างหน้า อาจตอบคำถามในเรื่องระดับความจำ หรือคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยตั้งแต่ได้รับยา trihexyphenidyl ว่าแนวโน้มเป็นเช่นไร หรือ งานวิจัยที่ศึกษาถึงแนวทางการปรับลดขนาด trihexyphenidyl ลงในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ extrapyramidal แล้ว และวัดระดับความจำหลังจากหยุดยา

ดังนั้นงานวิจัยในอนาคตอาจเป็นการศึกษาในเรื่อง ความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์จากยา trihexyphenidyl และคุณภาพชีวิต หรือ ความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดกับระดับความจำ งานวิจัยในรูปแบบติดตามผลกระทบต่อความจำจากการใช้ยา trihexyphenidyl แบบไปข้างหน้า หรือ งานวิจัยที่ศึกษาถึงแนวทางการปรับลดขนาด trihexyphenidyl รวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวกับต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness) จากการใช้ยาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมและนอกแบบ โดยเน้นที่ความสูญเสียทางการเงินในการประกอบอาชีพที่เกิดขึ้นจากความจำที่บกพร่อง ซึ่งแต่ละงานวิจัยนับว่าเป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยโรคจิตเภททั้งสิ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Organization WH. Schizophrenia. [homepage on the Internet]; date unknow [date unknow;cited 2004 Aug 10]. [1 screen]. Available from:  
[http://www.who.int/mental\\_health/management/schizophrenia/en/](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/)
2. กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข. จำนวนและอัตราผู้ป่วยทางสุขภาพจิตของประเทศไทยต่อประชากร 100,000 คน ปี 2543. [homepage on the Internet]. กรุงเทพมหานคร: กองแผนงาน; date unknow [date unknow;cited 2004 Aug 10]. [2 screens]. Available from:  
<http://www.dmh.go.th/report/population/pop.asp?field21=2543>
3. กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข. จำนวนและอัตราผู้ป่วยทางสุขภาพจิตของประเทศไทยต่อประชากร 100,000 คน ปี 2544. [homepage on the Internet]. กรุงเทพมหานคร: กองแผนงาน; date unknow [date unknow;cited 2004 Aug 10]. [2 screens]. Available from:  
<http://www.dmh.go.th/report/population/pop.asp?field21=2544>
4. กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข. จำนวนและอัตราผู้ป่วยทางสุขภาพจิตของประเทศไทยต่อประชากร 100,000 คน ปี 2545. [homepage on the Internet]. กรุงเทพมหานคร: กองแผนงาน; date unknow [date unknow;cited 2004 Aug 10]. [2 screens]. Available from:  
<http://www.dmh.go.th/report/population/pop.asp?field21=2545>
5. อนุรักษ์ บัณฑิตยชาติ, พนมศรี เสาร์สาร, ภัคนพิน กิตติรักษนนท์, วรวรรณ จุฑา. ระบาดวิทยาของความผิดปกติทางจิตของประชาชนไทย. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2544;46:335-42.
6. กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์และแนวโน้มความเจ็บป่วยทางจิตของคนไทย. [homepage on the Internet]. กรุงเทพมหานคร: กองแผนงาน; date unknow [date unknow;cited 2004 Aug 10]. [16 screens]. Available from: <http://www.dmh.go.th/trend.asp>
7. มานิต ศรีสุรภานนท์. การใช้ยาทางจิตเวช. เชียงใหม่: ธนุขพรินติ้ง; 2545.
8. Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 1997;154(Suppl 4):1-63.



9. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(Suppl 2):1-56.
10. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry* 1999;40:407-14.
11. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.
12. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
13. Binder RL, Levy R. Extrapyramidal reactions in Asians. *Am J Psychiatry* 1981;138:1243-4.
14. Ayd FJ, Jr. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA* 1961;175:1054-60.
15. Kennedy PF, Hershon HI, McGuire RJ. Extrapyramidal disorders after prolonged phenothiazine therapy. *Br J Psychiatry* 1971;118:509-18.
16. Guttmacher MS. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia; effectiveness: The National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1964;10:246-61.
17. Demars JP. Neuromuscular effects of long-term phenothiazine medication, electroconvulsive therapy and leucotomy. *J Nerv Ment Dis* 1966;143:73-9.
18. Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE. Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1113-7.
19. Horrocks PM, Vicary DJ, Rees JE, Parkes JD, Marsden CD. Anticholinergic withdrawal and benzhexol treatment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:936-41.
20. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 1981;2:651-3.

21. Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Jr., Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:31-41.
22. Greil W, Haag H, Rosznagl G, Ruther E. Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. A controlled discontinuation study. *Br J Psychiatry* 1984;145:304-10.
23. Rubinstein JS. Abuse of antiparkinsonism drugs. Feigning of extrapyramidal symptoms to obtain trihexyphenidyl. *JAMA* 1978;239:2365-6.
24. Morgenstern GF. Trihexyphenidyl (Artane) intoxication due to overdosage with suicidal intent. *Can Med Assoc J* 1962;87:79-80.
25. Macvicar K. Abuse of antiparkinsonian drugs by psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1977;134:809-11.
26. McInnis M, Petursson H. Trihexyphenidyl dependence. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:538-42.
27. Trend P, Trimble M, Wessely S. Schizophrenic psychosis associated with benzhexol (artane) therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1115.
28. Ananth JV. Toxic psychosis induced by benzhexol hydrochloride. *Can Med Assoc J* 1970;103:771.
29. Gall JAM, Drummer OH, Landgren AJ. Death due to benzhexol toxicity. *Forensic Sci Int* 1995;71:9-14.
30. Nishiyama K, Momose T, Sugishita M, Sakuta M. Positron emission tomography of reversible intellectual impairment induced by long-term anticholinergic therapy. *J Neurol Sci* 1995;132:89-92.
31. Takahashi S, Tohgi H, Yonezawa H, Obara S, Yamazaki E. The effect of trihexyphenidyl, an anticholinergic agent, on regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999;167:56-61.
32. Hitri A, Craft RB, Fallon J, Sethi R, Sinha D. Serum neuroleptic and anticholinergic activity in relationship to cognitive toxicity of antiparkinsonian agents in schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:33-7.

33. Potamianos G, Kellett JM. Anti-cholinergic drugs and memory: the effects of benzhexol on memory in a group of geriatric patients. *Br J Psychiatry* 1982;140:470-2.
34. Perlick D, Stastny P, Katz I, Mayer M, Mattis S. Memory deficits and anticholinergic levels in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986;143:230-2.
35. Tune LE, Strauss ME, Lew MF, Breitlinger E, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1982;139:1460-2.
36. McDermid Vaz SA, Heinrichs RW. Schizophrenia and memory impairment: evidence for a neurocognitive subtype. *Psychiatry Res* 2002;113:93-105.
37. Tek C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. A five-year followup study of deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:253-60.
38. Bowie CR, Harvey PD, Moriarty PJ, Parrella M, White L, Mohs RC, et al. Cognitive assessment of geriatric schizophrenic patients with severe impairment. *Arch Clin Neuropsychol* 2002;17:611-23.
39. Harvey PD, Howanitz E, Parrella M, White L, Davidson M, Mohs RC, et al. Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry* 1998;155:1080-6.
40. Manos N, Gkiouzepas J. Discontinuing antiparkinson medication in chronic schizophrenics. At what cost to the patient? *Acta Psychiatr Scand* 1981;63:28-32.
41. Manos N, Gkiouzepas J, Logothetis J. The need for continuous use of antiparkinsonian medication with chronic schizophrenic patients receiving long-term neuroleptic therapy. *Am J Psychiatry* 1981;138:184-8.
42. Jellinek T, Gardos G, Cole JO. Adverse effects of antiparkinson drug withdrawal. *Am J Psychiatry* 1981;138:1567-71.
43. Ungvari GS, Chiu HF, Lam LC, Pang AH, Chung DW, Li SW, et al. Gradual withdrawal of long-term anticholinergic antiparkinson medication in Chinese patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:141-8.
44. Association AP. *Diagnosis and statistical manual of mental disorders*. 4 th ed. Washington DC: American psychiatric association; 1999.

45. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 thd. rev. ed. Washington DC: American psychiatric association; 2000.
46. มาโนช หล่อตระกูล. โรคจิตเภท. ใน: มาโนช หล่อตระกูล, ปราโมช สุกนิษฐ์, บรรณาธิการ. จิตเวชศาสตร์ งามาธิบัติ. พิมพ์ครั้งที่ 8. กรุงเทพมหานคร: ห้างหุ้นส่วนจำกัด สวีชาญ การพิมพ์; 2546: หน้า 113-27.
47. Taylor SF, Liberzon I, Decker LR, Koeppe RA. A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;58:159-72.
48. Waldo MC, Adler LE, Leonard S, Olincy A, Ross RG, Harris JG, et al. Familial transmission of risk factors in the first-degree relatives of schizophrenic people. *Biol Psychiatry* 2000;47:231-9.
49. Guerra A, Fearon P, Sham P, Jones P, Lewis S, Mata I, et al. The relationship between predisposing factors, premorbid function and symptom dimensions in psychosis: an integrated approach. *Eur Psychiatry* 2002;17:311-20.
50. McDonald C, Murray RM. Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:130-7.
51. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004;67:131-42.
52. Walsh E, Gilvarry C, Samele C, Harvey K, Manley C, Tattan T, et al. Predicting violence in schizophrenia: a prospective study. *Schizophr Res* 2004;67:247-52.
53. Murray RM, Fearon P. The developmental 'risk factor' model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1999;33:497-9.
54. Bird ED, Spokes EG, Iversen LL. Increased dopamine concentration in limbic areas of brain from patients dying with schizophrenia. *Brain* 1979;102:347-60.
55. Lee T, Seeman P. Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980;137:191-7.
56. Mackay AV, Iversen LL, Rossor M, Spokes E, Bird E, Arregui A, et al. Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:991-7.
57. van Praag HM. The significance of dopamine for the mode of action of neuroleptics and the pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1977;130:463-74.

58. Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lantin A, et al. Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Res* 2002;116:1-23.
59. Kasai K, Iwanami A, Yamasue H, Kuroki N, Nakagome K, Fukuda M. Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neurosci Res* 2002;43:93-110.
60. Vita A, Dieci M, Giobbio GM, Tenconi F, Invernizzi G. Time course of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia supports the hypothesis of its neurodevelopmental nature. *Schizophr Res* 1997;23:25-30.
61. Weinberger DR, Wyatt RJ. Brain morphology in schizophrenia: in vivo studies. In: Henn FA, Nasrallah HA, editors. *Schizophrenia as a brain disease*. New York: Oxford university press Inc; 1982. p. 149-75.
62. Stevens JR. Neurology and neuropathology of schizophrenia. In: Henn FA, Nasrallah HA, editors. *Schizophrenia as a brain disease*. New York: Oxford university press Inc; 1982. p. 112-47.
63. ทวี ตั้งเสรี. คู่มือการจำแนกโรคและวินิจฉัยโรคทางจิตเวชแบบ ICD-10. วารสารกรมสุขภาพจิต 2541;5:143-52.
64. Mortimer AM. Antipsychotic treatment in schizophrenia: atypical options and NICE guidance. *Eur Psychiatry* 2003;18:209-19.
65. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin<sub>2</sub> pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;251:238-46.
66. Udomratn P. Prescribing habits of Thai psychiatrists in the treatment of a first episode schizophrenia. *J Psychiatr Assoc Thailand* 1999;44:119-23.
67. Disayavanish C, Srisurapanont M, Udomratn P, Disayavanish P, Kasantikul D, Netrakom P, et al. Guideline for the pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia. Royal College of Psychiatrists of Thailand. *J Med Assoc Thai* 2000;83:579-89.
68. Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, Sheard MA, Szymanski HV, Hafez H, et al. Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia. Two-year results. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:333-9.

69. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Wateraux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.
70. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patient. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 2):5-102.
71. Harris MJ, Heaton RK, Schalz A, Bailey A, Patterson TL. Neuroleptic dose reduction in older psychotic patients. *Schizophr Res* 1997;27:241-8.
72. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW, et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8:55-66.
73. Casey DE. Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 9):25-8.
74. Gerach J, Peacock L. Intolerance to neuroleptic drugs: the art of avoiding extrapyramidal syndromes. *Eur Psychiatry* 1995;10(Suppl 1):27s-31s.
75. Casey DE. Neuroleptic-induced acute dystonia. In: Anthony E Lang WJW, editor. *Drug-induced movement disorder*. New York: Futura publishing co., Inc; 1992. p. 21-40.
76. Chong SA, Mythily, Remington G. Clinical characteristics and associated factors in antipsychotic-induced akathisia of Asian patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;59:67-71.
77. Leonard AA, Angrist B, Rotrosen J. Acute neuroleptic-induced akathisia. In: Lang AE, Weiner WJ, editors. *Drug-induced movement disorder*. New York: Futura publishing co., Inc; 1992. p. 85-120.
78. Friedman JH. Drug-induced parkinsonism. In: Anthony E Lang WJW, editor. *Drug-induced movement disorder*. New York: Futura publishing co., Inc; 1992. p. 41-84.
79. Jeste DV. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in older adults. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 9):21-4.
80. Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 9):16-20.

81. Khot V, Egan MF, Hyde TM. Neuroleptics and classic tardive dyskinesia. In: Lang AE, Weiner WJ, editors. Drug-induced movement disorder. New York: Futura publishing co., Inc; 1992. p. 86-121.
82. Deshmukh DK, Joshi VS, Agarwal MR. Rabbit syndrome--a rare complication of long-term neuroleptic medication. *Br J Psychiatry* 1990;157:293.
83. Lane RD, Glazer WM, Hansen TE, Berman WH, Kramer SI. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis* 1985;173:353-7.
84. Doshay LJ, Constable K. Newer drugs in the treatment of parkinsonism. *Neurology* 1951;1:68-74.
85. Pidcock FS, Hoon AH, Jr., Johnston MV. Trihexyphenidyl in posthemorrhagic dystonia: motor and language effects. *Pediatr Neurol* 1999;20:219-22.
86. Lavin MR, Rifkin A. Prophylactic antiparkinson drug use: I. Initial prophylaxis and prevention of extrapyramidal side effects. *J Clin Pharmacol* 1991;31:763-8.
87. Gao ZG, Liu BY, Cui WY, Li LJ, Fan QH, Liu CG. Anti-nicotinic properties of anticholinergic antiparkinson drugs. *J Pharm Pharmacol* 1998;50:1299-305.
88. Waelbroeck M, Camus J, Tastenoy M, Mutschler E, Strohmann C, Tacke R, et al. Stereoselective interaction of procyclidine, hexahydro-difenidol, hexbutinol and oxyphencyclimine, and of related antagonists, with four muscarinic receptors. *Eur J Pharmacol* 1992;227:33-42.
89. Cheung WK, Stravinski SS, Engel SI, Sia LL, Yacobi A, Silber BM. Pharmacokinetic evaluation of a sustained-release formulation of trihexyphenidyl in healthy volunteers. *J Pharm Sci* 1988;77:748-50.
90. He H, McKay G, Wirshing B, Midha KK. Development and application of a specific and sensitive radioimmunoassay for trihexyphenidyl to a pharmacokinetic study in humans. *J Pharm Sci* 1995;84:561-7.
91. Burke RE, Fahn S. Pharmacokinetics of trihexyphenidyl after short-term and long-term administration to dystonic patients. *Ann Neurol* 1985;18:35-40.
92. Brock DR. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: an overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *J Pharm Pharmaceut Sci* 1999;2:39-46.

93. Yokogawa K, Nakashima E, Ishizaki J, Maeda H, Nagano T, Ichimura F. Relationships in the structure-tissue distribution of basic drugs in the rabbit. *Pharm Res* 1990;7:691-6.
94. Ishizaki J, Yokogawa K, Nakashima E, Ohkuma S, Ichimura F. Influence of ammonium chloride on the tissue distribution of anticholinergic drugs in rats. *J Pharm Pharmacol* 1998;50:761-6.
95. Corbin kB. Trihexyphenidyl: evaluation of the new agent in the treatment of parkinsonism. *JAMA* 1949;139:377-382.
96. Doshay LJ, Constable K, Zier A. Five year follow-up of treatment with trihexyphenidyl (artane); outcome in four hundred eleven cases of paralysis agitans. *J Am Med Assoc* 1954;154:1334-6.
97. Bick KL. The early story of alzheimer disease. In: R D Terry RK, K L Bick, editor. *Alzheimer Disease*. Newyork: Raven press; 1994. p. 1-8.
98. Francis PT, Palmer AM, Sims NR, Bowen DM, Davison AN, Esiri MM, et al. Neurochemical studies of early-onset Alzheimer's disease. Possible influence on treatment. *N Engl J Med* 1985;313:7-11.
99. Rossor MN, Garrett NJ, Johnson AL, Mountjoy CQ, Roth M, Iversen LL. A post-mortem study of the cholinergic and GABA systems in senile dementia. *Brain* 1982;105:313-30.
100. Zubenko GS, Moossy J, Martinez AJ, Rao GR, Kopp U, Hanin I. A brain regional analysis of morphologic and cholinergic abnormalities in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1989;46:634-8.
101. Mesulam MM GC. Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer disease. In: Terry RD KR, Bick KL, editor. *Alzheimer Disease*. New York: Raven press Ltd; 1994. p. 230-56.
102. กัมมันต์ พันธุมจินดา. ข้อมูลทางวิชาการเกี่ยวกับโรคสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ. ใน: กัมมันต์ พันธุมจินดา, บรรณาธิการ. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร: โครงการจัดพิมพ์คบไฟ; 2543: หน้า 3-51.
103. Rockwood K. Vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002;203-204:23-7.



104. de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 2004;3:184-90.
105. Mori K, Yamashita H, Nagao M, Horiguchi J, Yamawaki S. Effects of anticholinergic drug withdrawal on memory, regional cerebral blood flow and extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:6-11.
106. Bischkopf J, Busse A, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment--a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:403-14.
107. Christensen H. What cognitive changes can be expected with normal ageing? *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:768-75.
108. Abate G, Ferrari-Ramondo V, Iorio ADI. Risk factors for cognitive disorders in the elderly: a review. *Arch Gerontol Geriatr* 1998;(Supp 6):7-15.
109. Christensen H, Brien JO. Age-related cognitive decline and its relationship to dementia. In: Brien JO, Ames David, Burns A, editors. *Dementia*. 2 nd ed. London: Oxford university press Inc; 2000. p. 15-27.
110. Vicari S. Memory development and intellectual disabilities. *Acta Paediatr* 2004;93:60-4.
111. Mulas F, Hernandez Muela S, Etchepareborda MC, Abad Mas L. [The neuropaediatric and pathogenic clinical bases of autistic spectrum disorder]. *Rev Neurol* 2004;38(Suppl 1):S9-14.
112. Bornebroek M, Breteler MM. Epidemiology of non-AD dementias. *Clin Neurosci Res* 2004;3:349-61.
113. Letenneur L, Larrieu S, Barberger-Gateau P. Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies. *Biomed Pharmacother* 2004;58:95-9.
114. Santacruz KS, Swagerty D. Early diagnosis of dementia. *Am Fam Physician* 2001;63:703-13, 717-8.
115. Brebion G, Amador X, Smith MJ, Gorman JM. Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychol Med* 1997;27:383-93.
116. Carroll RO. Cognitive impairment in schizophrenia. *Advan Psychiatr Treat* 2000;6:161-8.

117. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:618-24.
118. McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD. Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 1990;20:967-72.
119. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:124-31.
120. Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1358-66.
121. Brebion G, Smith MJ, Amador X, Malaspina D, Gorman JM. Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *Am J Psychiatry* 1997;154:1538-43.
122. Caley A. Recall and recognition in mildly disturbed schizophrenics: the use of matched tasks. *Psychol Med* 1984;14:425-9.
123. Brebion G, Bressan RA, Amador X, Malaspina D, Gorman JM. Medications and verbal memory impairment in schizophrenia: the role of anticholinergic drugs. *Psychol Med* 2004;34:369-74.
124. Gallhofer B, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gruppe H. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6(Suppl 2):S13-20.
125. Velligan DI, Prihoda TJ, Sui D, Ritch JL, Maples N, Miller AL. The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings. *J Clin Psychiatry* 2003;64:524-31.
126. Heinik J. Effects of trihexyphenidyl on MMSE and CAMCOG scores of medicated elderly patients with schizophrenia. *Int Psychogeriatr* 1998;10:103-8.
127. Aksaray G, Oflu S, Kaptanoglu C, Bal C. Neurocognitive deficits and quality of life in outpatients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:1217-9.

128. Fitzgerald PB, de Castella AR, Filia K, Collins J, Brewer K, Williams CL, et al. A longitudinal study of patient- and observer-rated quality of life in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003;119:55-62.
129. Auquier P, Simeoni MC, Sapin C, Reine G, Aghababian V, Cramer J, et al. Development and validation of a patient-based health-related quality of life questionnaire in schizophrenia: the S-QoL. *Schizophr Res* 2003;63:137-49.
130. พรชัย พงศ์สงวนสิน, จุฬารัตน์ วิระระรัตน์, ชุตติมา ประทีปะจิตติ. คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจิตเวช ญาติผู้ดูแล และเจ้าหน้าที่ผู้ให้บริการ : เฉพาะกรณีโรงพยาบาลศรีธัญญา. *วารสารกรมสุขภาพจิต* 2541;5:16-23.
131. อุไรวรรณ เหลืองไพโรจน์, ชุตติมา ประทีปะจิตติ, สุคนธ์ คำอ่อน. ความสัมพันธ์ระหว่างคุณภาพชีวิตและพฤติกรรมการใช้ยาทางจิตของผู้ป่วยจิตเวชที่มารับบริการที่โรงพยาบาลศรีธัญญา. *วารสารกรมสุขภาพจิต* 2541;5:58-64.
132. Patterson TL, Goldman S, McKibbin CL, Hughs T, Jeste DV. UCSD Performance-Based Skills Assessment: development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. *Schizophr Bull* 2001;27:235-45.
133. Klapow JC, Evans J, Patterson TL, Heaton RK, Koch WL, Jeste DV. Direct assessment of functional status in older patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:1022-4.
134. ราตรี สุตทรวง, วีระชัย สิงหนิยม. *ประสาทศรัวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2545.*
135. Guthrie SK, Manzey L, Scott D, Giordani B, Tandon R. Comparison of central and peripheral pharmacologic effects of biperiden and trihexyphenidyl in human volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:77-83.
136. Doshay LJ, Constable K. Artane therapy for parkinsonism: a preliminary study of results in one hundred and seventeen cases. *JAMA* 1949;27:1317-22.
137. Ganguli R, Brar JS, Vemulapalli H, Jafar H, Ahuja R, Sharma S, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) performance of partially remitted community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;33:45-52.
138. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990;27:457-64.

139. Bleecker ML, Bolla-Wilson K, Kawas C, Agnew J. Age-specific norms for the Mini-Mental State Exam. *Neurology* 1988;38:1565-8.
140. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993;269:2386-91.
141. อภิญญา กังสนารักษ์, นัยพินิจ คชภักดี. แบบการตรวจสอบสภาพจิตแบบย่อ (MMSE) และแบบประเมินอาการสมองเสื่อมทางคลินิก (CDR) สำหรับผู้สูงอายุในชุมชน. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย* 1991;36:89-97.
142. Orley J, Saxena S, Herrman H. Quality of life and mental illness. Reflections from the perspective of the WHOQOL. *Br J Psychiatry* 1998;172:291-3.
143. Orsel S, Akdemir A, Dag I. The sensitivity of quality-of-life scale WHOQOL-100 to psychopathological measures in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2004;45:57-61.
144. สุวัฒน์ ตันติพิพัฒนสกุล, วณิชดาพุ่มไพศาลชัย, กรองจิตต์ วงศ์สุวรรณ, ราณี พรมานะจิรังกุล. เครื่องชี้วัดคุณภาพชีวิตขององค์การอนามัยโลกชุดย่อ ฉบับภาษาไทย (WHOQOL – BREF – THAI). เชียงใหม่: โรงพยาบาลสวนปรุง; 2540.
145. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;334(Suppl 1):1-100.
146. Bausell RB, Li YF. *Power analysis for experimental research: a practical guide for the biological, medical and social sciences.* Cambridge: Cambridge university press; 2002. p. 345-50.
147. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989;154:672-6.
148. Chong SA, Sachdev P, Mahendran R, Chua HC. Neuroleptic and anticholinergic drug use in Chinese patients with schizophrenia resident in a state psychiatric hospital in Singapore. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:988-91.
149. Folstein MF. The Mini-Mental State Examination. In: Crook T, Ferris S, Bartus R, editors. *Assesment in geriatric psychopharmacology.* Connecticut: Mark Powley; 1983. p. 50-1.
150. Ritsner M. Predicting changes in domain-specific quality of life of schizophrenia patients. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:287-94.

151. Ritsner M, Ponizovsky A, Endicott J, Nechamkin Y, Rauchverger B, Silver H, et al. The impact of side-effects of antipsychotic agents on life satisfaction of schizophrenia patients: a naturalistic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:31-8.
152. Thornicroft G, Tansella M, Becker B, Knapp M, Leese M, Schene A, et al. The personal impact of schizophrenia in Europe. *Schizophr Res* 2004;69:125-32.
153. Bow-Thomas CC, Velligan DI, Miller AL, Olsen J. Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation and stabilization. *Psychiatry Res* 1999;86:131-42.
154. Winefield HR, Harvey EJ. Needs of family caregivers in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:557-66.
155. McGurk SR, Meltzer HY. The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;45:175-84.
156. Mueser KT, Salyers MP, Mueser PR. A prospective analysis of work in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2001;27:281-96.
157. Palmer CS, Brunner E, Ruiz-Flores LG, Paez-Agraz F, Revicki DA. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of Schizophrenia. *Arch Med Res* 2002;33:572-80.
158. Montes JM, Ciudad A, Gascon J, Gomez JC. Safety, effectiveness, and quality of life of olanzapine in first-episode schizophrenia: a naturalistic study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:667-74.

**คำย่อ : Abbreviation**

<b>APA</b>	American Psychiatric Association
<b>DSM-IV TR</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition (Text revision)
<b>EPS</b>	Extrapyramidal symptom
<b>ICD-10</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th Revision)
<b>MMSE</b>	Mini-mental state examination
<b>NICE</b>	National institute for clinical excellence
<b>PET</b>	Positron emission tomography

## ภาคผนวก ก: แบบทดสอบความจำ

## Mini-mental state examination

## 1. การรับรู้เวลา สถานที่ (10)

## คะแนน

1.1	ปีนี้ พ.ศ.อะไร	0	1
1.2	เดือนนี้ เดือนอะไร	0	1
1.3	วันนี้ วันที่เท่าไร	0	1
1.4	วันนี้ วันอะไรของสัปดาห์	0	1
1.5	ขณะนี้ เป็นช่วง (ตอน) ไหน ของวัน	0	1
1.6	ที่นี่ที่ ไหน (ชื่อสถานที่ เช่น ศูนย์, โรงพยาบาล)	0	1
1.7	ขณะนี้ อยู่ชั้น ไหนของตัว อาคาร	0	1
1.8	ที่นี่ตั้งอยู่ในจังหวัดอะไร	0	1
1.9	ที่นี่อยู่ในภาคใดของประเทศ	0	1
1.10	ที่นี่ตั้งอยู่ในเขตอะไร	0	1
	รวม.....		

## การบันทึกจำ (3)

- ก ผู้ทดสอบบอกชื่อสิ่งของ 3 ชิ้น ดังนี้  
ช้อน เรียกว่า สิ่งมีชีวิต  
diskett เรียกว่า แม่เหล็ก  
หวี เรียกว่า ยา
- ข ผู้ทดสอบชูสิ่งของแล้วถามว่า  
“นี่เรียกว่าอะไร”

## ก ผู้ทดสอบบอกชื่อสิ่งของทั้ง 3 ชิ้น

จนกระทั่งผู้ทดสอบจำได้ 0 1 2 3

รวม.....

## 2. ความตั้งใจและการคำนวณ (5)

จงเอา 100 ลบ 3 ไปเรื่อยๆ

ติดต่อกัน 5 ครั้ง 0 1 2 3 4 5

## 3. การรำลึก (3)

ผู้ทดสอบถามชื่อสิ่งของทั้ง 3 ชิ้นในข้อ 2 ว่า  
“เรียกว่าอะไร” 0 1 2 3

รวม.....

## 4. ภาษา (9)

4.1 ผู้ทดสอบยกดินสอขึ้นมาแล้วถามผู้ถูก  
ทดสอบว่า “โดยทั่วไปเราเรียกสิ่งนี้ว่า  
อะไร” 0 1

4.2 ผู้ทดสอบยกนาฬิกาขึ้นมาแล้วถามผู้ถูก  
ทดสอบว่า “โดยทั่วไปเราเรียกสิ่งนี้ว่า  
อะไร” 0 1

4.3 ผู้ทดสอบบอกผู้ถูกทดสอบว่า จงฟัง  
ประโยคต่อไปนี้ให้ดี ภายหลังจาก  
กระผมพูดจบให้คุณพูดทวนประโยค  
นั้นทันที

“ฉันชอบดอกไม้และเสียงเพลง แต่ไม่  
ชอบหมา” 0 1

4.4 จงทำตามคำสั่งต่อไปนี้  
“หยิบกระดาษด้วยมือขวา (1 คะแนน),  
พับกระดาษเป็นครึ่งแผ่น (1 คะแนน)  
แล้วทิ้งกระดาษลงบนพื้น (1 คะแนน)

0 1 2 3

4.5 จงดูภาพทั้ง 2 รูปนี้ แล้วถามผู้  
ถูกทดสอบว่า “ทั้ง 2 รูปนี้  
แสดงความรู้สึกอะไร”

(ไม่พอใจ-โกรธ, ยินดี-พอใจ)

0 1

4.6 จงสร้างประโยคขึ้นมา 1  
ประโยค จากภาพที่ท่านเห็นว่า  
“เขากำลังทำอะไรอยู่”

0 1

4.7 จงลอกภาพนี้ตามตัวอย่างให้  
เหมือนที่สุดเท่าที่ท่านจะทำได้  
(โดยให้ผู้ถูกทดสอบดูภาพตัว  
อย่างตลอดเวลาที่ลอก)



0 1

รวม.....

ผู้ป่วยมาเอง       ญาติพามา

ระดับการศึกษา \_\_\_\_\_

หมายเหตุ.....

.....

.....

.....

ผู้ทดสอบ.....

วันที่.....





ภาคผนวก ข: แบบสอบถามผลข้างเคียงจากยา และ เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต

แบบสอบถามผลข้างเคียงจากยา และ เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต

เรียน ท่านผู้อ่านที่นับถือ

เอกสารนี้เป็นคำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอนการทำแบบสอบถามที่แนบท้ายมานี้ เพื่อให้ท่านเข้าใจถึงวัตถุประสงค์ของแต่ละแบบสอบถาม

คำชี้แจง แบบสอบถามฉบับนี้ประกอบไปด้วยเนื้อหา 2 ส่วน คือ

- |           |  |              |
|-----------|--|--------------|
| ส่วนที่ 1 | แบบสอบถามผลข้างเคียงจากยา (UKU side effect rating scale) | จำนวน 5 ข้อ  |
| ส่วนที่ 2 | เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต ฉบับองค์การอนามัยโลก            | จำนวน 26 ข้อ |

ขอให้ท่านทำแบบสอบถามตามคำชี้แจงของแต่ละแบบสอบถาม หากท่านมีข้อสงสัย หรือ อ่างงใจท้ยของข้อคำถามไม่เข้าใจ ท่านสามารถสอบถามเพิ่มเติมได้จากผู้วิจัย

ขอขอบคุณอย่างสูง

วิชัย สันติมาลีวรกุล และคณะผู้วิจัย

1. แบบสอบถามผลข้างเคียงจากยา (UKU side effect rating scale)

คำชี้แจง

แบบสอบถามนี้พัฒนาขึ้นเพื่อใช้ประเมินอาการข้างเคียงที่เกิดจากยา ซึ่งประกอบไปด้วยข้อคำถามจำนวน 5 ข้อ ในแต่ละข้อคำถามนั้นจะมีคำตอบ 4 คำตอบให้ท่านเลือก **ขอให้ท่านตอบแบบสอบถามทุกข้อคำถาม และ ในแต่ละข้อคำถามท่านสามารถเลือกคำตอบได้เพียงหนึ่งคำตอบเท่านั้น**

1. ท่านรู้สึกว่าคุณมีอาการตาพร่า (มองภาพแล้วเบลอๆ) โดยเฉพาะเวลาที่ท่าน อ่านหรือเขียนหนังสือ หรืองานที่ต้องใช้สายตามาก เช่น งานเย็บปักถักร้อย หรือไม่
  - ก. ไม่มี
  - ข. มีอาการบ้าง
  - ค. อ่านได้แต่ตัวหนังสือขนาดใหญ่ๆ หรือ ทำงานที่ไม่ต้องใช้สายตามาก
  - ง. ไม่สามารถอ่านตัวหนังสือหรือทำงานที่ใช้สายตามากๆ เช่น เย็บปักถักร้อยได้
2. ท่านรู้สึกว่าคุณมีอาการปากแห้ง หรือไม่

- ก. ไม่มี
- ข. มีอาการ
- ค. มีอาการมากกว่าปกติ
- ง. มีอาการบ่อยมาก
3. ท่านรู้สึกว่าคุณมีอาการท้องผูก หรือไม่
- ก. ไม่มี
- ข. มีอาการเพียงเล็กน้อย แต่ไม่เป็นปัญหามากนัก
- ค. มีอาการท้องผูก
- ง. มีอาการท้องผูก และจำเป็นต้องใช้ยาระบายเพื่อบรรเทาอาการ
4. ท่านมีอาการถ่ายปัสสาวะลำบาก หรือไม่
- ก. ไม่มี
- ข. มีเฉพาะช่วงเริ่มต้นของการถ่ายปัสสาวะ
- ค. ปัสสาวะไหลออกช้า และใช้เวลานานกว่าปกติ จึงปัสสาวะได้สุด
- ง. ไม่สามารถถ่ายปัสสาวะได้เอง และต้องการความช่วยเหลือในการถ่ายปัสสาวะ
5. ท่านมีอาการใจสั่น หรือ หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะสม่ำเสมอ หรือไม่
- ก. ไม่มีอาการดังกล่าว
- ข. มีอาการดังกล่าวเพียงบางครั้ง แต่ไม่รบกวนมากนัก
- ค. มีอาการดังกล่าวค่อนข้างบ่อย และรบกวนเป็นบางครั้ง
- ง. มีอาการดังกล่าวบ่อยๆ และเป็นปัญหาอย่างมาก

## ส่วนที่ 2 เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต ฉบับองค์การอนามัยโลก

เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตขององค์การอนามัยโลกชุดย่อ ฉบับภาษาไทย

**คำชี้แจง** ข้อคำถามต่อไปนี้จะถามถึงประสบการณ์อย่างใดอย่างหนึ่งของท่าน ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา ให้ท่านสำรวจตัวท่านเอง และประเมินเหตุการณ์ หรือความรู้สึกของท่าน แล้วทำ เครื่องหมาย ✓ ในช่องคำตอบที่เหมาะสมและเป็นจริงกับตัวท่านมากที่สุด โดยคำตอบมี 5 ตัวเลือก คือ

ไม่เลย                      หมายถึง                      ท่านไม่มีความรู้สึกเช่นนั้นเลย รู้สึกไม่พอใจมาก หรือแย่มาก

เล็กน้อย	หมายถึง	ท่านมีความรู้สึกเช่นนั้นนานๆ ครั้ง รู้สึกเช่นนั้นเล็กน้อย รู้สึกไม่พอใจ หรือ รู้สึกแย่
ปานกลาง	หมายถึง	ท่านมีความรู้สึกเช่นนั้นปานกลาง รู้สึกพอใจระดับกลางๆ หรือ รู้สึกแย่ ระดับกลางๆ
มาก	หมายถึง	ท่านมีความรู้สึกเช่นนั้นบ่อยๆ รู้สึกพอใจ หรือ รู้สึกดี
มากที่สุด	หมายถึง	ท่านมีความรู้สึกเช่นนั้นเสมอ รู้สึกเช่นนั้นมากที่สุด หรือ รู้สึกว่า สมบูรณ์ รู้สึกพอใจมาก รู้สึกดีมาก

ข้อที่	ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา	ไม่เคย	เล็กน้อย	ปานกลาง	มาก	มากที่สุด
1	ท่านพอใจกับสุขภาพของท่านในตอนนี้อย่างใด					
2	การเจ็บปวดตามร่างกาย เช่น ปวดหัว ปวดท้อง ปวดตามตัว ทำให้ท่านไม่สามารถทำในสิ่งที่ต้องการมากนักน้อยเพียงใด					
3	ท่านมีกำลังเพียงพอที่จะทำสิ่งต่างๆ ในแต่ละวันไหม (ทั้งเรื่องงาน หรือการดำเนินชีวิตประจำวัน)					
4	ท่านพอใจกับการนอนหลับของท่านมากนักน้อยเพียงใด					
5	ท่านรู้สึกพึงพอใจในชีวิต (เช่น มีความสุข ความสงบ มีความหวัง) มากน้อยเพียงใด					
6	ท่านมีสมาธิในการทำงานต่างๆ ดีเพียงใด					
7	ท่านรู้สึกพอใจตนเองมากนักน้อยแค่ไหน					
8	ท่านยอมรับรูปร่างหน้าตาของตัวเองได้ไหม					
9	ท่านมีความรู้สึกไม่ดี เช่น รู้สึกหงา เศร้า หดหู่ สิ้นหวัง วิตกกังวล บ่อยแค่ไหน					
10	ท่านรู้สึกพอใจมากนักน้อยแค่ไหนที่สามารถทำอะไรๆ ผ่านไปได้ในแต่ละวัน					
11	ท่านจำเป็นต้องไปรับการรักษาพยาบาลมากนักน้อยเพียงใด เพื่อที่จะทำงานหรือมีชีวิตอยู่ไปได้ในแต่ละวัน					
ข้อที่	ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา	ไม่เคย	เล็กน้อย	ปานกลาง	มาก	มากที่สุด

12	ท่านพอใจกับความสามารถในการทำงานได้อย่างที่เคยทำมามากน้อยเพียงใด					
13	ท่านพอใจต่อการผูกมิตรหรือเข้ากับคนอื่น อย่างที่ผ่านมาแค่ไหน					
14	ท่านพอใจกับการช่วยเหลือที่เคยได้รับจากเพื่อนๆ แค่ไหน					
15	ท่านรู้สึกว่าคุณชีวิตมีความมั่นคงปลอดภัยดีไหม ในแต่ละวัน					
16	ท่านพอใจกับสภาพบ้านเรือนที่อยู่ตอนนี้มากน้อยเพียงใด					
17	ท่านมีเงินพอใช้จ่ายตามความจำเป็นมากน้อยเพียงใด					
18	ท่านพอใจที่จะสามารถไปใช้บริการสาธารณสุขได้ตามความจำเป็นเพียงใด					
19	ท่านได้รู้เรื่องราวข่าวสารที่จำเป็นในชีวิตแต่ละวันมากน้อยเพียงใด					
20	ท่านมีโอกาสได้พักผ่อนคลายเครียดมากน้อยเพียงใด					
21	สภาพแวดล้อมดีต่อสุขภาพของท่านมากน้อยเพียงใด					
22	ท่านพอใจกับการเดินทางไปไหนมาไหนของท่าน (หมายถึงการคมนาคม) มากน้อยเพียงใด					
23	ท่านรู้สึกว่าคุณชีวิตท่านมีความหมายมากน้อยแค่ไหน					
24	ท่านสามารถไปไหนมาไหนด้วยตนเองได้ดีเพียงใด					
25	ท่านพอใจในชีวิตทางเพศของท่านแค่ไหน ? (ชีวิตทางเพศ หมายถึง เมื่อเกิดความรู้สึกทางเพศขึ้นแล้ว ท่านมีวิธีจัดการทำให้ผ่อนคลายลงได้ รวมถึง การช่วยตนเองหรือการมีเพศสัมพันธ์)					
26	ท่านคิดว่าท่านมีคุณภาพชีวิต (ชีวิตความเป็นอยู่) อยู่ในระดับใด					

## ภาคผนวก ค: แบบประเมิน Barnes akathisia rating scale

### Barnes akathisia rating scale

#### 1. Objective

- 0 = normal, occasional fidgety movements of limbs
- 1 = presence of characteristic restless movements: shuffling or tramping movements of the legs/feet or swinging of one leg while sitting, and/or rocking from foot to foot or "walking on the spot" when standing. but movements present for less than half the time observed.
- 2 = observed phenomena, as described in (1) above, which are present for at least half the observation period.
- 3 = patient is constantly engaged in characteristic restless movements, and/or has the inability to remain seated or standing without walking or pacing during the time observed.

#### 2. Subjective - Awareness of restlessness

- 0 = absence of inner restlessness
- 1 = non-specific sense of inner restlessness
- 2 = patient is aware of an inability to keep the legs still, or a desire to move the legs, and/or complains of inner restlessness aggravated specifically by being required to stand still.
- 3 = awareness of an intense compulsion to move most of the time and/or reports a strong desire to walk or pace most of the time.

#### 3. Subjective - Distress related to restlessness

- 0 = no distress
- 1 = mild
- 2 = moderate
- 3 = severe

#### 4. Global Clinical Assessment of Akathisia

- 0 = Absent. No evidence of awareness of restlessness. Observation of characteristic movements of akathisia in the absence of a subjective report of inner restlessness or compulsive desire to move the legs should be classified as pseudoakathisia.
- 1 = Questionable. Non-specific inner tension and fidgety movements.
- 2 = Mild akathisia. Awareness of restlessness in the legs and/or inner restlessness worse when required to stand still. Fidgety movements present, but characteristic restless movements of akathisia not necessarily observed. Condition causes little or no distress.
- 3 = Moderate akathisia. Awareness of restlessness as described for mild akathisia above, combined with characteristic restless movements such as rocking from foot to foot when standing. Pt. finds the condition distressing.
- 4 = Marked akathisia. Subjective experience of restlessness includes a compulsive desire to walk or pace. However, the pt. is able to remain seated for at least 5 minutes. The condition is obviously distressing.
- 5 = Severe akathisia. Pt. reports a strong compulsion to pace up and down most of the time. Unable to sit or lie down for more than a few minutes. Constant restlessness which is associated with intense distress and insomnia.



## ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ-สกุล	นายวิชัย สันติมาลีวรกุล
ที่อยู่	154 ซอยบรมราชชนนี 6 ถนนบรมราชชนนี บางบำหรุ บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700
ที่ทำงาน	ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2544	สำเร็จการศึกษาปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม
พ.ศ. 2544	ศึกษาต่อระดับปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมคลินิก บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ประวัติการทำงาน	
พ.ศ. 2547	ตำแหน่งอาจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร