

ความเป็นพิษต่อไตจากยาเทียมในผู้ป่วยจิตเวช



นางสาวจุฑามณี ชาตะวราหะ

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม

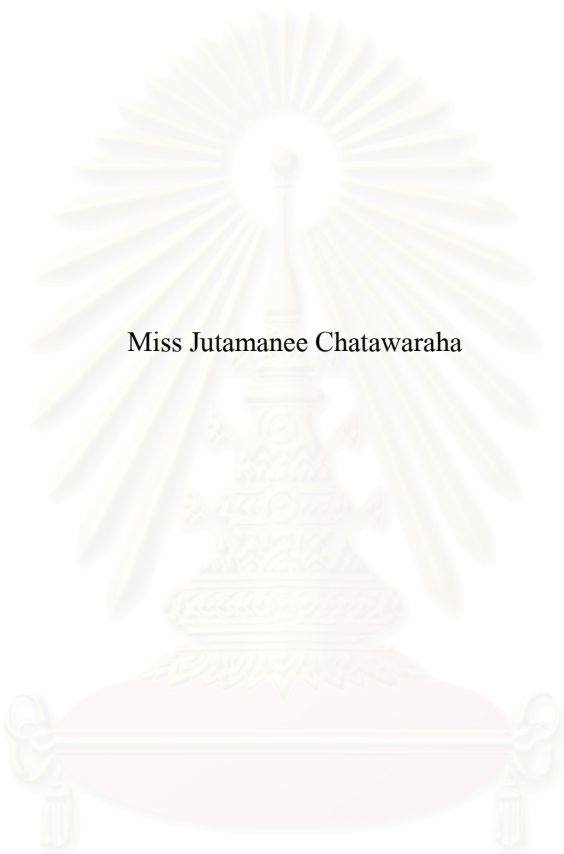
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-03-0529-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LITHIUM NEPHROTOXICITY IN PSYCHIATRIC PATIENTS



Miss Jutamanee Chatawaraha

สถาบันวิทยบริการ

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Departmental of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2001

ISBN 974-03-0529-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความเป็นพิษต่อไตจากยาต้านเชื้อราในผู้ป่วยจิตเวช
โดย	นางสาวจุฑามณี ชาติะวราหะ
สาขาวิชา	เภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์อภิฤดี เหมะจุฑา
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	พันโทนายแพทย์เลอสรรรถ ลือสุทธิวิบูลย์

---

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน  
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุนิพนธ์ ภูมมางกูร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์อภิฤดี เหมะจุฑา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(พันโทนายแพทย์เลอสรรรถ ลือสุทธิวิบูลย์)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ ดร. สมฤทัย ระติสุนทร)

..... กรรมการ  
(พันเอกนายแพทย์วีระ เขื่องศิริกุล)

จุฑามณี ชาติวรราชะ : ความเป็นพิษต่อไตจากยาลิเทียมในผู้ป่วยจิตเวช ( LITHIUM NEPHROTOXICITY IN PSYCHIATRIC PATIENTS ) อ.ที่ปรึกษา: ผศ.อภิฤดี เหมะจุฑา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : พท.นพ.เลอสรณ์ ลือสุทธีวิบูลย์; 128 หน้า. ISBN

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยทำการศึกษา ณ.จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง เพื่อศึกษาความชุกและความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากยาลิเทียมและความสัมพันธ์ของระดับยาลิเทียมต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยจิตเวชที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก กองจิตเวชและระบบประสาทโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ.2543 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ.2544ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาเข้าร่วมการวิจัยจำนวน 42 ราย และผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 35 ราย จากการศึกษาความชุกของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียม พบว่า ความชุกของการเกิดภาวะปัสสาวะมาก เท่ากับ 39.39 , ความชุกของความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง เท่ากับ 85.70 , ความชุกของโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ เท่ากับ 88.10 และความชุกของการเกิดโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของไตเท่ากับ 27.27 การหาระดับความสัมพันธ์โดยใช้ค่า odds ratio ระหว่างการใช้ยาลิเทียมกับการเกิดพิษต่อไต พบว่า ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษามีความเสี่ยงของการเกิดภาวะปัสสาวะมาก 2.13 เท่า ( 95% CI,OR = 6.40-0.70) ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง 1.24 เท่า ( 4.25-0.36 ) โปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ 2.19 เท่า ( 7.43-0.64 ) และ การเกิดโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของไต 1.44 เท่า ( 4.69-0.44 ) ของผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาลิเทียมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไตพบว่า ระดับยาลิเทียมมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( p = 0.031) กับค่าออกซิโมลาติคซ์ของปัสสาวะโดยมีค่าความสัมพันธ์ เท่ากับ - 0.346 นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาในการใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( p = 0.018 ) กับค่าซีรัมครีอะตินิน โดยมีค่าความสัมพันธ์เท่ากับ 0.362 นอกจากนี้พบว่าแนวโน้มของผลของการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยาลิเทียมจะเกิดขึ้นในระยะยาวที่มีการใช้ยาลิเทียมติดต่อกันมากกว่า 10 ปี และการเกิดพิษต่อไตมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการใช้ยา และระดับยาลิเทียมในเลือดที่เพิ่มขึ้น ผลจากการศึกษานี้ยังพบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลการชำระของครีอะตินินของปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และจากผลการวิเคราะห์ระดับยาลิเทียม มีแนวโน้มของความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับระยะเวลาในการใช้ยาลิเทียม ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามหน้าที่การทำงานของไต และระดับยาลิเทียมในเลือดอย่างสม่ำเสมอเมื่อมีการใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาในระยะยาว เพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อไตที่อาจเกิดขึ้นได้ในอนาคต.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิติศ.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา .....2544.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4276557133: MAJOR HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: LITHIUM NEPHROTOXICITY / DRUGS INDUCED NEPHROTOXICITY /  
POLYURIA / DIABETES INSIPIDUS

JUTAMANE CHATAWARAHA: LITHIUM NEPHROTOXICITY IN PSYCHIATRIC PATIENTS. THESIS ADVISOR: ASSIST.PROF. APIRUDEE HEMACHUDA , THESIS CO-ADVISOR: Lt.Col LERSAN LUESUTTHIVIBOON, M.D. 128 pp. ISBN

The aim of this cross - sectional descriptive research was to study prevalence rates , odds ratio of lithium induced nephrotoxicity and correlation of lithium level and nephrotoxicities in psychiatric patients at psychiatric out - patient department at Phramongkutklao Hospital from October 2000 to April 2001.

Forty two psychiatric lithium users and thirty five psychiatric non-lithium users were recruited to this study . The prevalence rate of nephrotoxicities in psychiatric lithium users were polyuria 39.39, decrease urine concentrating ability 85.70 , proteinuria 88.10 and nephrogenic diabetes insipidus 27.27, respectively. Strength of association between lithium-used and nephrotoxicities by odds ratio were polyuria 2.13 ( 95% CI ,OR = 6.40-0.70 ),decrease urine concentrating ability 1.24 ( 4.25-0.36 ) , proteinuria 2.13 ( 7.43-0.64 ) and nephrogenic diabetes insipidus 2.19 ( 4.69-0.44 ). The correlation between lithium level and nephrotoxicities showed negative statistical significant (  $p = 0.031$  ) in lithium level and urine osmolality at correlation coefficient of - 0.346 but showed positive statistical significant (  $p = 0.018$  ) in duration of lithium-used and serum creatinine at correlation coefficient of 0.362. In addition , trend of lithium induced nephrotoxicity were presented in more than 10 years of lithium-used. Lithium half life which calculated from 24 hrs urine creatinine clearance and lithium level showed linear relationship with duration of lithium-used. Lithium induced nephrotoxicities correlated with duration of lithium-used and lithium level. So , renal function and lithium level should be monitor to prevent nephrotoxicity in long term lithium-users.

Department .....Pharmacy .....Student's signature.....  
Field of study.....Pharmacy .....Advisor's signature.....  
Academic year.....2001.....Co-advisors's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พลตรี นายแพทย์บุญเลิศ จันทราภาส ที่อนุญาตให้เข้าทำการศึกษาวิจัยใน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ขอขอบพระคุณ พันเอก นายแพทย์วีระ เชื้องศิริกุล ผู้อำนวยการกองจิตเวชและระบบประสาท ที่อนุญาตให้เข้าทำการศึกษา ในแผนกจิตเวช ขอขอบพระคุณจิตแพทย์ , พยาบาล และเจ้าหน้าที่กองจิตเวชและระบบประสาท ที่ให้ความช่วยเหลือ และให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์อย่างมากต่อการดำเนินการวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ พันเอกหญิงสิริมา เรืองฤทธิพันธ์ ผู้อำนวยการกองเภสัชกรรม พันเอกหญิงสุภัททา เต็มบุญเกียรติ และร้อยเอกหญิงนงลักษณ์ ไตรรักษา ที่ส่งเสริม สนับสนุน และให้คำแนะนำ และขอขอบพระคุณ เกสัชกร เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการตรวจเลือดและปัสสาวะ แผนกจิเวชเคมี เจ้าหน้าที่แผนกเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่ให้ความร่วมมือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล

ขอขอบพระคุณทบวงมหาวิทยาลัย และบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนส่วนหนึ่งในการวิจัยครั้งนี้

โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์อภิฤดี เหมาะจุฑา และพันโท นายแพทย์เลอสรรพ์ ลือสุทธิวิบูลย์ ที่กรุณาช่วยเหลือให้คำปรึกษา และให้คำแนะนำตลอดจนควบคุมการวิจัยอย่างใกล้ชิดโดยตลอด ทำให้การทำวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงด้วยดี ขอขอบพระคุณนายแพทย์รัชชชัย คุณฎีประเสริฐ แพทย์ประจำบ้านกองอายุรกรรม ที่กรุณาช่วยเหลือในการดำเนินการวิจัย และคณาจารย์ทุกท่านในภาควิชาเภสัชกรรม สาขาเภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก ที่ได้ส่งเสริม และสนับสนุนด้วยดีมาตลอด

ท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่ขอขอบพระคุณบิดา มารดา พี่ น้อง เพื่อน ๆ ที่มีส่วนช่วยสนับสนุนและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยในครั้งนี้

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่	
1  บทนำ.....	1
2  ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
3  วิธีดำเนินการวิจัย.....	38
4  ผลการวิจัย และอภิปรายผล.....	54
5  สรุปผลและข้อเสนอแนะ.....	106
รายการอ้างอิง.....	114
ภาคผนวก	
ก  แบบบันทึกประวัติการใช้ยา และการทดสอบ.....	119
ข  เอกสารแนะนำการวิจัย และใบยินยอมเข้าร่วมโครงการ.....	124
ประวัติผู้เขียน.....	128



## สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	แสดงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิเทียม.....	8
ตารางที่ 2	มาตรฐานการตรวจติดตามระดับยาลิเทียมในเทียม.....	13
ตารางที่ 3	อาการข้างเคียงจากการใช้ยาลิเทียมและการรักษา.....	14
ตารางที่ 4	อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลิเทียมที่สัมพันธ์กับระดับยาลิเทียม ในเลือด.....	17
ตารางที่ 5	แสดงปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดพิษจากยาลิเทียม.....	18
ตารางที่ 6	การเกิดพิษจากยาลิเทียม.....	19
ตารางที่ 7	แสดงรายการยาที่ผลต่อระดับยาลิเทียมในเลือด.....	24
ตารางที่ 8	Urine volume and renal concentrating ability in lithium treated psychiatric patients.....	28
ตารางที่ 9	Persistent nephrogenic diabetes insipidus following discontinuation of lithium.....	29
ตารางที่ 10	Studies of GFR in lithium patients.....	33
ตารางที่ 11	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียม และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวช ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา.....	58
ตารางที่ 12	แสดงรายการยาและกลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาลิเทียมในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ ยาลิเทียม.....	63
ตารางที่ 13	แสดงรายการยาและกลุ่มยาที่ผู้ป่วยจิตเวชได้รับเพื่อการรักษาในกลุ่มผู้ป่วย จิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียม.....	65
ตารางที่ 14	แสดงวิธีการใช้ยาและระดับยาลิเทียมเพื่อการรักษา รวม 42 คน.....	67
ตารางที่ 15	แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย.....	76
ตารางที่ 16	แสดงความชุกของการเกิดพิษต่อไต.....	80
ตารางที่ 17	แสดงค่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะปัสสาวะมากระหว่างกลุ่มผู้ป่วยจิตเวช ที่ใช้ยาลิเทียมและกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียม.....	86
ตารางที่ 18	แสดงความเสี่ยงของการที่ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น ลดลงระหว่างกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมและกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ ไม่ได้ใช้ยาลิเทียม.....	87
ตารางที่ 19	แสดงความเสี่ยงของการที่มีโปรตีนออกมาในปัสสาวะมากผิดปกติระหว่างกลุ่ม ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมและกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียม.....	88



## สารบัญตาราง

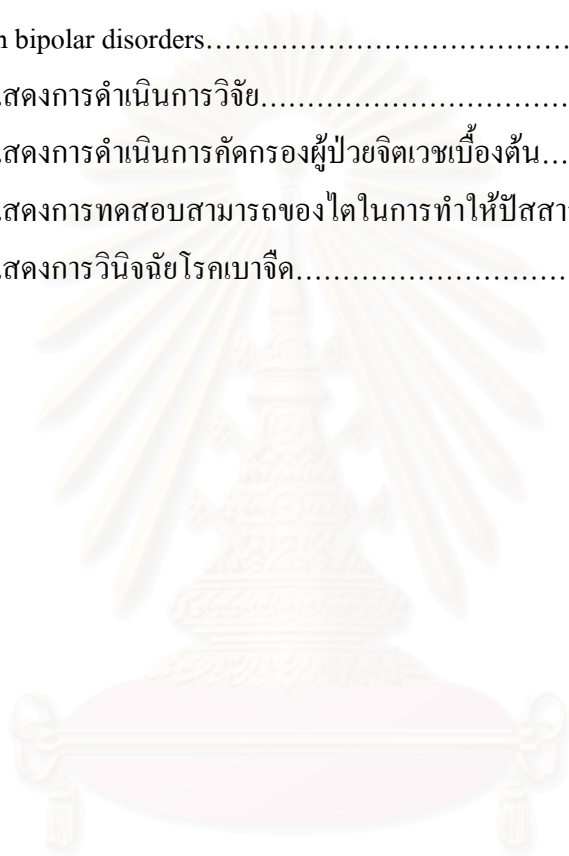
หน้า

ตารางที่ 20	แสดงความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาจีคระหว่างกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยา ลิเทียมและกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียม.....	88
ตารางที่ 21	ตารางแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาลิเทียม ขนาดยาลิเทียม และระยะ เวลาในการใช้ยาลิเทียม กับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่แสดง ถึงหน้าที่การทำงานของไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียม.....	89
ตารางที่ 22	แสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิเทียมที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ข้อมูล ของผู้ป่วย.....	97
ตารางที่ 23	แสดงการเปรียบเทียบค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ ข้อมูลการชำระของครีอะตินิน และข้อมูลระดับยาลิเทียม.....	104

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1	General scheme for pharmacokinetics monitoring of lithium therapy in bipolar disorders.....	12
แผนภูมิที่ 2	แสดงการดำเนินการวิจัย.....	49
แผนภูมิที่ 3	แสดงการดำเนินการคัดกรองผู้ป่วยจิตเวชเบื้องต้น.....	50
แผนภูมิที่ 4	แสดงการทดสอบสมรรถภาพของไตในการทำให้ปีศาจวะเข้มข้น.....	51
แผนภูมิที่ 5	แสดงการวินิจฉัยโรคเบาใจัด.....	52



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญรูป

หน้า

ภาพที่ 1	แสดงค่าครึ่งชีวิตของยาตีเทียม กับระยะเวลาในการใช้ยาตีเทียม.....	98
ภาพที่ 2	แสดงค่าครึ่งชีวิตของยาตีเทียม กับระยะเวลาในการใช้ยาตีเทียมใน ช่วง 1 ปีแรก .....	100



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 1

### บทนำ

เมื่อยา lithium ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1817 และถูกนำมาใช้เพื่อรักษาอาการทางจิตเวชเมื่อปี ค.ศ. 1949 โดยใช้รักษาอาการคลุ้มคลั่ง (mania) และมีการใช้ยา lithium อย่างแพร่หลายเพื่อรักษาความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorders) เช่น โรคอารมณ์เศร้า (major depressive disorders), รักษาอารมณ์แปรปรวนแบบขั้วเดียว (bipolar I), อารมณ์ก้าวร้าว (aggression), โรคจิตเภท (schizophrenia) และโรคจิตเภทร่วมกับอารมณ์แปรปรวน (schizoaffective disorders) การรักษาโรคจิตเวชต่าง ๆ ด้วยยา lithium นั้นต้องใช้เวลาในการรับประทานยา 5 - 10 ปี หากผู้ป่วยบางรายมีอาการกำเริบหลายครั้งอาจต้องรับประทานยาตลอดชีวิต<sup>(12,16)</sup>

นอกจากคุณสมบัติของ lithium ที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ยา lithium อาจทำให้เกิดอาการพิษได้ง่ายเนื่องจากยา มีช่วงของการรักษาและช่วงการเกิดพิษแคบ (narrow therapeutic window) นอกจากนี้การใช้ยา lithium ยังมีผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่นๆ ของร่างกายได้อีก เช่น ผลต่อต่อมไทรอยด์ ทำให้เกิดภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism), ผลต่อหัวใจอาจทำให้ผู้ป่วยที่มีหัวใจไม่ได้อยู่แล้วเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น (heart block) และผลต่อไต ที่ทำให้ความสามารถในการทำงานของไตลดลง เกิดภาวะปัสสาวะมาก (polyuria) และอาจตามมาด้วยการเป็นโรคเบาหวาน (diabetes insipidus), ภาวะไตวายชนิดเฉียบพลัน (acute renal failure) ได้ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตนี้หากผู้ป่วยเป็นแล้วมิใช่จะกลับคืนสู่ปกติทุกราย ดังนั้นเพื่อป้องกันปัญหาการใช้ยาเหล่านี้ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการตรวจติดตามระดับยาให้อยู่ในช่วงของการรักษา (0.5 - 1.5 mmol/L) อย่างสม่ำเสมอ รวมทั้งต้องป้องกันภาวะขาดน้ำ (dehydration) เพื่อการรักษาและป้องกันการเกิดพิษ รวมถึงการตรวจภาวะการทำงานของหน้าที่ของไต เป็นประจำทุกปี จะช่วยลดอัตราการเกิดโรคเบาหวานและพิษต่อไตอื่น ๆ ได้

ตามคุณสมบัติของยา lithium เองจะถูกกรองผ่านเส้นเลือดในไตที่ขดรวมกันเป็นก้อน (glomeruli) ได้ดี เหมือนโซเดียม และถูกดูดซึมกลับที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ไม่มีการขับออก (secretion) แต่มีการดูดซึมกลับ (reabsorption) ที่ท่อไตส่วนปลาย (distal tubule) และหลอดไตฝอย (collecting tubule) การชำระ (clearance) ของยา lithium มีค่าร้อยละ 20 - 25 ของ อัตราการกรองผ่านไต (glomerular filtration rate) การดูดซึมกลับของ lithium ที่ท่อไตส่วนปลาย (proximal tubule) ขึ้นกับปริมาณน้ำ และ โซเดียม . ถ้าน้ำและ โซเดียมที่ไหลผ่านท่อไตส่วนปลายมาก lithium ก็จะถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ร่างกายน้อย

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา lithium มีดังนี้ (1) อาการปัสสาวะมาก (polyuria) และทำให้เกิดโรคเบาหวาน (nephrogenic diabetes insipidus) (2) ท่อไตส่วนปลายสูญเสียความ

สามารถในการทำให้ปัสสาวะเป็นกรด ( distal renal tubular acidosis ) ( 3 ) ไตสูญเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง ( progressive impairment of urinary concentration ability ) ( 4 ) อัตราการกรองผ่านไตลดลง ( decreases glomerular filtration rate : GFR ) และ ( 5 ) ภาวะปัสสาวะมีโปรตีนมากผิดปกติ ( nephrotic syndrome )

ผู้ป่วยที่รับประทานยาลิเทียมจะพบอาการปัสสาวะมาก ( polyuria ) ได้ถึงร้อยละ 20 - 80<sup>19,20</sup> แต่อาการมักไม่รุนแรงและจะหายเองเมื่อหยุดยา และพบว่าลิเทียมทำให้หลอดไตฝอยตอบสนองต่อแอนตี้ไดยูเรติกฮอร์โมน ( antidiuretic hormone : ADH) ลดลง และอาจทำให้เกิดโรคเบาจืด ซึ่งทำให้ร่างกายไม่สามารถเก็บน้ำไว้ได้ ทำให้มีอาการปัสสาวะมาก โดยปัสสาวะต่อวัน ตั้งแต่ 3 ลิตร จนถึง 24 ลิตร แล้วแต่ความรุนแรงของโรค ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลีย , มีไข้ , มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัวเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของออสโมลาลิตี ในเลือด และจากภาวะการขาดน้ำ<sup>( 1 )</sup> จากการรายงานของศูนย์รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้เกิดโรคเบาจืดขององค์การอนามัยโลก จำนวน 359 ราย ตั้งแต่ปี 1990 - 1997 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบจำนวน 159 รายเกิดจากการใช้ยาลิเทียม

ผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมพบว่า ลิเทียมมีผลต่อท่อไตส่วนปลาย ทำให้เสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเป็นกรด เมื่อมีการให้กรดเข้าไปในร่างกายพบว่า ค่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะยังมากกว่า 5.5 ขณะที่สัดส่วนของการขับออก ( fractional excretion ) ของไบคาร์บอเนตปกติ แต่ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ต่อท่อไตส่วนปลายสูญเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเป็นกรดนั้น เป็นแบบไม่สมบูรณ์ สามารถหายเป็นปกติได้เมื่อหยุดใช้ยา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตชนิดนี้มักเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาลิเทียมในขนาดสูง

ผลของยาลิเทียมต่อความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลงนั้นเมื่อหยุดใช้ยาความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลงนี้ยังคงอยู่ต่อไป การตรวจชิ้นเนื้อทางกล้องจุลทรรศน์พบกลุ่มของเนื้อไตเกิดการฝ่อ ( focal interstitial nephropathy ) ทำให้เข้าใจว่า การรับประทานยาลิเทียมอยู่นาน ๆ จะทำให้เกิดการทำลายเนื้อไตทำให้สูญเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น จากการรวบรวมรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตที่ทำให้ความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลงไปจากการใช้ยาลิเทียมของ Gitlin ในปี ค.ศ.1999.<sup>(28)</sup> พบว่ามีความชุกของการเกิดอาการดังกล่าวได้ถึงร้อยละ 54 จากการศึกษานี้ของ Forrest และคณะ 1974 พบว่าการที่ผู้ป่วยรับประทานยาลิเทียมติดต่อกันเป็นเวลานาน จะส่งผลกระทบต่อระบบการทำงานของไตทั้งในมนุษย์และสัตว์โดยมีผลทำให้ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นขึ้นลดลง และทำให้ฮอร์โมนของปัสสาวะลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ลิเทียมสามารถทำให้เกิดภาวะไตวายชนิดเฉียบพลัน ได้ในกรณีที่เกิดพิษเฉียบพลัน ( acute intoxication ) จากระดับยาที่สูงเกินช่วงของการรักษาของยาลิเทียม ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นจากการที่เนื้อของท่อไตมีการตายเฉียบพลัน ( acute tubular necrosis ) นอกจากนี้ยังพบว่าการรับประทาน ลิเทียมติดต่อกันเป็นเวลานาน จะมีอัตราการกรองผ่านไตโดยเฉลี่ยตามเกณฑ์อายุต่ำกว่าคนที่

ไม่ได้รับประทานยาเทียม จากการตรวจชิ้นเนื้อไตพบว่า มีลักษณะกลุ่มของเนื้อไตฝ่อไปมากกว่าคนทั่วไปในเกณฑ์อายุเท่ากัน โดยความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตดังกล่าวพบถึงร้อยละ 15

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไต ที่ทำให้เกิดภาวะที่มีโปรตีนหลุดออกมาในปัสสาวะมากกว่าปกติ จากการใช้ยาเทียม ซึ่งมักเกิดขึ้นภายหลังจากการใช้ยานานติดต่อกันตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป แต่การเกิดพิษต่อไตดังกล่าวพบได้น้อย โดยกลไกการเกิดเนื่องจากการที่ยาเทียมรบกวนคุณสมบัติของการซึมผ่านของผนังเส้นเลือดฝอยที่โกลเมอรูลัส ( glomerular capillary permeability ) โดยอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวจะหายไปได้เองเมื่อหยุดยาเทียม

ดังนั้นหากผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมและมีอาการของโรคเบาจัด และอาการไม่พึงประสงค์ต่อไต ลักษณะอื่นข้างต้นในขั้นรุนแรง ที่กล่าวมา ผู้ป่วยจะเกิดอาการซึมเนื่องจากเกิดความผิดปกติของสมดุลน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย และ หมดสติ จนมักต้องรับเข้าไว้รักษาตัวในโรงพยาบาลซึ่งจากการรายงานพบว่าผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมต้องเข้ารับการรักษาดูแลในห้องผู้ป่วยวิกฤต ( Intensive Care Unit ) ของโรงพยาบาลฝ่ายกายเกิดจากความผิดปกติของสมดุลน้ำและ อิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย และโรคเบาจัด ( 4 , 8 , 13 , 14 ) นอกจากนี้ความผิดปกติของสมดุลน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกายยังทำให้เกิดอาการพิษจากยาเทียมในร่างกาย เนื่องจากร่างกายไม่สามารถกำจัดยาเทียมออกทางไตได้เป็นปกติ เสมือนทำให้ระดับยาในร่างกายสูงขึ้นทั้งที่ได้รับยาในขนาดปกติ ซึ่งอาการซึมจากความผิดปกติของระบบสมดุลน้ำและเกลือแร่ในร่างกายในโรคเบาจัดของผู้ป่วยจิตเวช จะถูกมองข้ามไปว่าเป็นอาการของโรคทางจิตเวชที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ จึงไม่ได้รับการบำบัดรักษาที่ทันท่วงที จนอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้

จากการทบทวนรายงานการศึกษาและวิจัยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาเทียมที่ผ่านมามีการศึกษาแบบติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาเทียมแบบไปข้างหน้า โดยเริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาเทียมเพื่อการรักษาและติดตามผลของยาที่ระยะเวลาต่าง ๆ และการศึกษา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งเมื่อผู้ป่วยได้รับยาเทียมเพื่อการรักษามาช่วงระยะเวลาหนึ่งแล้วมีการศึกษาและติดตามผลจากการใช้ยาเทียมต่อไต พบว่าผลจากการใช้ยาเทียมต่อไตสามารถสรุปได้ดังนี้

ผลของยาเทียมต่อการทำงานของท่อไต ( tubular function ) พบว่าการใช้ยาเทียมมีความสัมพันธ์กับความสามารถในการทำให้ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นขึ้นลดลง โดยแสดงออกในรูปแบบของค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะลดลงต่ำกว่าค่าปกติ เช่น การศึกษาของ Boton และ Colleagues<sup>28</sup> ในปี ค.ศ. 1987 พบว่าผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษามีค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะลดลงต่ำกว่าค่าปกติ ( < 800 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O ) โดยคิดเป็นร้อยละ 54 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา และพบผู้ป่วยร้อยละ 19 ที่มีภาวะปัสสาวะมาก โดยปริมาตรของปัสสาวะมากกว่า 3 ลิตรต่อวัน แต่การศึกษานี้พบว่าการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาก็มีค่าออสโมลา



ลี้ของปีสภาวะของปีสภาวะลดลงต่ำกว่าค่าปกติได้เช่นกัน สรุปโดยรวมคือ การใช้ยาลิเทียมมีความสัมพันธ์กับการลดลงของค่าออสโมลาลิตีของปีสภาวะและการเพิ่มขึ้นของปริมาตรปีสภาวะต่อวัน แต่ความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตดังกล่าวนี้มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการใช้ยา ลิเทียมนั้นหรือไม่ ยังไม่มีการศึกษาใดที่พิสูจน์ได้เด่นชัดเท่าที่ควร

ผลการศึกษาของยาลิเทียมต่ออัตราการกรองผ่านไตหลายการศึกษา เช่นการศึกษาของ Benze และคณะ<sup>28</sup> ในปี ค.ศ.1994 พบว่าผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษามีอัตราการกรองผ่านไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ และจากการศึกษานี้ให้ข้อเสนอแนะว่า ระยะเวลาการใช้ยาลิเทียมมีความสัมพันธ์กับอัตราการกรองผ่านไตที่ลดลง และจากการศึกษา Jorkasky และคณะในปี ค.ศ. 1988 , Hetmer และคณะ ในปี ค.ศ. 1992 , และ Kallner และ Peterson ในปี ค.ศ.1995 สรุปว่าผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษามีการลดลงของค่าการชำระของครีอะตินินที่ไตและมีการเพิ่มขึ้นของครีอะตินินในเลือด

ผลของการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาในหลาย ๆ การศึกษาของ Benze และคณะ<sup>28</sup> พบว่ามีการตายและฝ่อของเซลล์เนื้อไต , ท่อไต และเกิดถุงน้ำที่ไต และจากการศึกษาดังกล่าวได้เสนอเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพของเนื้อไตนี้เกิดจากการระดับยา ลิเทียมที่สูงเกินขนาดจนทำให้เกิดอาการพิษ โดยจะพบในผู้ป่วยที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาและมีประวัติเคยเกิดพิษจากการใช้ยาลิเทียมมาอย่างน้อย 1 ครั้งมีโอกาสพบพยาธิสภาพที่ไตสูงกว่าและพบว่ามีความรุนแรงกว่าคนที่ไม่เคยมีประวัติการเกิดพิษจากยาลิเทียม

ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของไตจากการใช้ยาลิเทียมจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ปัจจัยแรกคือระยะเวลาในการใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาซึ่งมีความสัมพันธ์และมีความเสี่ยงสูงกับการลดลงของอัตราการกรองผ่านไต และความสามารถในการทำงานของท่อไตที่ลดลง ปัจจัยที่สองคือ ยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม ในบางการศึกษานำเสนอว่าการใช้ยาด้านโรคจิตอื่น ๆ ร่วมกับยาลิเทียมจะพบอัตราการทำงานของท่อไตลดลงสูงกว่าการใช้ยาลิเทียม หรือการใช้ยาด้านโรคจิตรักษาเดี่ยว ๆ ปัจจัยที่สามคือ จำนวนครั้งของการเกิดพิษจากยาลิเทียม ( episode of lithium intoxication ) ปัจจัยที่สี่โรคทางกายอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย จากการศึกษาของ Benz และคณะ พบว่าผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยา ลิเทียมเพื่อการรักษาและมีโรคทางกายร่วมด้วยจะพบว่าม้อัตราการกรองผ่านไตและออสโมลาลิตีของปีสภาวะต่ำกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาลิเทียมและไม่เป็นโรคทางกาย และปัจจัยที่ห้า คือแบบแผนของการใช้ยา ลิเทียมเพื่อการรักษา พบว่าการเปลี่ยนแบบแผนการใช้ยาลิเทียมแบบบริหารยาวันละหลาย ๆ ครั้ง มาเป็นวันละ 1 ครั้ง จะทำให้ลดปริมาตรของปีสภาวะต่อวันและอาการปีสภาวะมากได้ แต่จากการศึกษาดังกล่าวทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อย และมีระยะเวลาในการใช้ยาน้อยกว่า 5 ปี จึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่าการปรับเปลี่ยนแบบแผนการใช้ยาลิเทียมจะมีผลดีต่อไตของผู้ป่วยที่ใช้ยา ลิเทียม



จากความสำคัญของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาต้านเชื้อราที่กล่าวมาข้างต้น ล้วนแล้วแต่เป็นการศึกษาในต่างประเทศ และที่ผ่านมายังไม่มีข้อมูลและรายงานการวิจัยที่ศึกษา อาการไม่พึงประสงค์ต่อไตที่เกิดจากการใช้ยาต้านเชื้อราในผู้ป่วยจิตเวชคนไทย เพราะฉะนั้นการศึกษานี้ ได้จัดทำขึ้นเพื่อหาความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาต้านเชื้อราในผู้ป่วยจิตเวช คนไทย รวมถึงศึกษาความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตแต่ละชนิด เปรียบเทียบกับผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านเชื้อราเพื่อการรักษา รวมถึงศึกษาความสัมพันธ์ของระดับยาต้านเชื้อราและระยะเวลาในการใช้ยาต้านเชื้อรา กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตแต่ละชนิด เพื่อที่จะได้เป็นข้อมูล เพื่อติดตามและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาต้านเชื้อราในผู้ป่วย ควบคู่กับการ รักษาอาการทางจิตเวชต่อไปในอนาคต

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาความชุกของการพิษต่อไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านเชื้อรา
2. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาต้านเชื้อราในเลือดกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไต
3. ศึกษาและเปรียบเทียบค่าการชำระของครีเอตินินที่ไต และค่าครึ่งชีวิตของยาต้านเชื้อราของผู้ป่วยจิตเวชกับระยะเวลาในการใช้ยาต้านเชื้อรา
4. ศึกษาความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านเชื้อรา

### ขอบเขตและข้อจำกัดของการวิจัย

การศึกษานี้ ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านเชื้อราเพื่อการรักษาทั้งในกรณีที่ใช้เป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับยาจิตเวชอื่น ๆ และมารับการรักษาอย่างต่อเนื่องที่ แผนกผู้ป่วยนอกกองจิตเวช และระบบประสาท โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่าง วันที่ 31 เดือนตุลาคม พ.ศ.2543 ถึง วันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2544

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงสถานการณ์ , ปัญหาและปัจจัยต่าง ๆ ที่ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยาต้านเชื้อราเพื่อการรักษาในผู้ป่วยจิตเวช
2. เป็นข้อมูลสำหรับจิตแพทย์ในการประกอบการตัดสินใจสั่งการใช้ยาต้านเชื้อราเพื่อการรักษาของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
3. เป็นข้อมูลในการวางแผนพัฒนาคุณภาพการตรวจรักษา และติดตามผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยาต้านเชื้อราเพื่อการรักษาต่อไปในอนาคต
4. เป็นแนวทางให้แก่เภสัชกร ในการปฏิบัติงานด้านเภสัชกรรมคลินิก

## บทที่ 2

### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยในครั้งนี้แบ่งออกเป็น 2 ส่วนคือ

1. ข้อมูลทางเภสัชวิทยาคลินิกของยาลิเทียมและการรักษา
2. อาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาลิเทียม

#### 1. ข้อมูลทางเภสัชวิทยาคลินิกของยาลิเทียมและการรักษา <sup>(33, 42, 43, 48)</sup>

ลิเทียม (lithium) มีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ หลายประการที่คล้ายคลึงกับอออนบวกในร่างกาย ลิเทียมเป็นธาตุชนิดที่มีประจุหนึ่งตัว (monovalent) ซึ่งอยู่ในตระกูลเดียวกับโซเดียมและโปแตสเซียม มีความหนาแน่นของประจุใกล้เคียงกับแมกนีเซียมและแคลเซียม ในระยะแรกของการค้นพบยาคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์ของลิเทียมอาจเกี่ยวข้องกับการแทนที่ของอออนบวกในร่างกาย แต่จากการที่พบว่าการกำจัดลิเทียมออกจากร่างกายมีความแตกต่างจากอออนบวกอื่น ๆ ทำให้ทฤษฎีข้างต้นเป็นไปได้ยาก ทั้งยังพบว่า ลิเทียมมีการกระจายตัวได้ทั้งในและนอกเซลล์ ซึ่งคิดว่าอออนบวกที่มีอยู่ในร่างกายอีกด้วย จากการศึกษาคาดว่าลิเทียม มีกลไกการออกฤทธิ์ที่อาจเป็นไปได้ โดยสรุปดังนี้

1. เนื่องจากอออนลิเทียมมีความคล้ายคลึงกับอออนของโซเดียม โปแตสเซียม และแมกนีเซียม กลไกการออกฤทธิ์ของยาลิเทียมจึงอาจเกี่ยวข้องกับการแข่งขันกัน หรือแทนที่กันกับอออนชนิดต่าง ๆ ดังกล่าวที่ช่องของอออน หรือตัวรับ ผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียมเพื่อการรักษาจะมีปริมาณของโซเดียมอออนในสมองลดลง รวมทั้งยาลิเทียมยังสกัดกั้นการไหลเข้า (influx) ของอออนของแคลเซียม แล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของแคลเซียมภายในเซลล์ ทำให้กิจกรรมทางไฟฟ้าของเซลล์ประสาทลดลงทำให้เยื่อหุ้มเซลล์มีเสถียรภาพ
2. ยาลิเทียมสกัดกั้นความไวเกิน (supersensitivity) ของตัวรับชนิดโดปามีน กลไกนี้เข้าได้กับสมมติฐานของโรคอารมณ์บ้าคลั่งที่เกิดจากการตัวรับชนิดแคทีโคลามีนมีความไวเกินไป ซึ่งสามารถใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาได้
3. ยาลิเทียมเพื่อระดับของโคลีน (choline) ในเม็ดเลือดแดง แต่ยังไม่ทราบว่าฤทธิ์ของยานี้มีความสำคัญทางคลินิกอย่างไร แต่อาจจะเข้าได้กับสมมติฐานที่เกี่ยวกับสาเหตุของความผิดปกติทางอารมณ์ที่ว่าด้วยสมดุลระหว่างระบบอะครีนาลีนกับระบบโคลีน ซึ่งในโรคอารมณ์บ้าคลั่งเกิดจากระบบโคลีนทำงานลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับระบบอะครีเนอร์จิก ส่วนอารมณ์ซึมเศร้าเกิดจากระบบอะครีเนอร์จิกทำงานลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับระบบโคลีน
4. ยาลิเทียมเสริมการทำงานของระบบ GABA ซึ่งส่งผลต่อไปโดยทำให้ระบบแคทีคอลเอมีนทำงานลดลง

5. ยาลิเทียมออกฤทธิ์ที่ secondary messenger system โดยเฉพาะที่ phosphoinositol cycle ทำให้มีปริมาณของ inositol อีเธอร์ลดลง และทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของแคลเซียมในเซลล์ตามปกติ ระบบนี้จะกระตุ้น โดยโคปามีน ดังนั้นการใช้ลิเทียมจะส่งผลทำให้การทำงานของโคปามีนลดลง
6. ยาลิเทียมสกัดกั้นการปล่อยฮอร์โมนของต่อมไทรอยด์ ปกติฮอร์โมนชนิดนี้จะทำให้ความไวของตัวรับชนิดเบต้าออร์อะครีเนอร์จิก เพิ่มขึ้น
7. ยาลิเทียมทำให้ทำให้อัตราส่วนของธาตุลิเทียมภายในเซลล์เม็ดเลือดแดงต่อในพลาสมาเป็นปกติ ในคนปกติอัตราส่วนของธาตุลิเทียมในเซลล์เม็ดเลือดแดงต่อพลาสมาเท่ากับ 0.3 แต่อัตราส่วนนี้มีค่าสูงในผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวน

### เภสัชจลนศาสตร์คลินิก

#### การดูดซึม ( absorption )

ลิเทียมถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนของเจจูนัมและไอเลียม การดูดซึมจะลดน้อยลงตามความยาวของลำไส้ เมื่อถึงลำไส้ใหญ่ส่วนนั้นแทบจะไม่มี การดูดซึมเลย อัตราการดูดซึมจะขึ้นอยู่กับรูปแบบของยา ในรูปของแคปซูลจะพบระดับยาสูงสุดในเลือดภายใน 0.5 – 3 ชั่วโมงแรกหลังจากรับประทาน การดูดซึมจะเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ภายใน 6 – 8 ชั่วโมง ส่วนยาลิเทียมในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นจะพบระดับยาสูงสุดในเลือดภายใน 2 - 6 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา และยาลิเทียมในรูปแบบของยาน้ำจะให้ระดับยาสูงสุดในเลือดภายใน 0.25 - 1 ชั่วโมงแรกหลังจากรับประทานยา จากการศึกษาพบว่าเกลือที่แตกต่างกันของลิเทียม ไม่มีผลต่อระดับยาในเลือดที่คงที่ ( steady state )

การให้ยาลิเทียมพร้อมอาหาร ทำให้การดูดซึมช้าลง ซึ่งจะทำให้ระดับยาลิเทียมในเลือดสูงขึ้นอย่างช้าๆ ทำให้อาการไม่พึงประสงค์หลายประการของยาลิเทียม เช่น อาการสั่น ( tremor ) , ปัสสาวะบ่อย จะเกิดน้อยลงด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ยาลิเทียมในรูปแบบของออกฤทธิ์เนิ่น ( sustained - release ) จะช่วยลดอาการข้างเคียงดังกล่าวได้เช่นกัน ส่วนข้อดีของการให้ยาลิเทียมพร้อมกับอาหารจะช่วยปรับสมดุลของกรด - ด่าง ในทางเดินอาหาร ทำให้อาการปวดแสบปวดร้อนในกระเพาะลดลง

#### การกระจายตัว ( distribution )

ยาลิเทียมกระจายตัวได้ดีในส่วนที่เป็นน้ำของร่างกาย ( total body fluid ) มีค่าการกระจายตัวของยา เท่ากับ 0.5 - 1 ลิตร ต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ยาไม่ถูกเมตาบอลิซึมหรือจับกับโปรตีนแต่อย่างใด นอกจากนี้เมื่อยาลิเทียมเข้าสู่ร่างกายแล้ว สามารถพบได้ในสมอง กล้ามเนื้อ กระดูก

และไต การลดลงของระดับยาในเลือดเป็นแบบ two - compartment model โดยมีการกระจายที่ central และ peripheral compartment ในอัตราเท่า ๆ กัน ส่วนการเกิดภาวะสมดุลงของยาในเซลล์ต้องใช้เวลา 3 - 10 วัน จากการต้องอาศัยระยะเวลาในการเกิดภาวะสมดุลนี้เอง ที่ทำให้เกิดช่วงว่าง ( lag period ) ในการเห็นผลของการรักษา รวมถึงอาการพิษของยาในเซลล์ เนื่องจากผลการเกิดพิษต่อระบบประสาทจะขึ้นอยู่กับระดับยาในเซลล์ ไม่ขึ้นอยู่กับระดับยาในเลือด

**ตารางที่ 1 แสดงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในเซลล์**

<b>Dosage form ( t max ; hr )</b>	Liquid ( 0.25 - 1 ) Cap , tab ( 0.5 - 3 ) Sustained release ( 2 - 6 )
<b>Bioavailability</b>	80 - 100 %
<b>Volume of distribution</b>	0.5 - 1.5 lit / kg
<b>Metabolism</b>	Not metabolized
<b>Elimination</b>	Renal elimination
<b>Clearance</b>	10 - 40 ml / min
<b>Half - life</b>	18 - 36 hrs.

#### การกำจัดยา ( elimination )

ยาในเซลล์ถูกขับออกจากร่างกายทางไตเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังสามารถขับออกทางน้ำลาย, เหงื่อ และอุจจาระ โดยจะพบในปริมาณที่น้อยมากเพียงร้อยละ 5 เท่านั้น การกำจัดยาในเซลล์ออกจากร่างกายจึงเป็นสัดส่วนโดยตรงกับ อัตราการกรองผ่านไต และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต โดยมีการกำจัดทางไตประมาณร้อยละ 20 ของการชำระของครีเอตินิน ( creatinine clearance ) คือประมาณ 10 - 40 มิลลิลิตรต่อนาที ในผู้ป่วยที่มีไตปกติ ยาในเซลล์จะถูกดูดซึมกลับที่หลอดไตส่วนต้น ประมาณร้อยละ 60 - 80 ที่ถูกขับออกทางท่อไตส่วนไกลเมอรูลัส โดยแย่งกันดูดซึมกลับกับโซเดียม โดยใช้วิธีการแบบกัมมันต์ ( active ) และแบบกสานครึ่ง ( passive )

การขับยาในเซลล์ออกจากร่างกายเป็นแบบ 2 ระยะ ( biphasic pattern ) โดยมีค่าครึ่งชีวิตแอลฟา (  $\alpha$  - half life ) ประมาณ 5 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตเบต้า (  $\beta$  - half life ) ประมาณ 18 ชั่วโมง ซึ่งผู้ป่วยที่รับประทานยาในเซลล์ติดต่อกันนานมากกว่า 1 ปี จะมีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่าผู้ป่วยที่รับประทาน

ยาเทียมน้อยกว่า 1 ปี ส่วนปัจจัยที่มีผลรบกวนการกำจัดยาเทียมออกทางไตได้แก่ สมดุลของโซเดียมเปลี่ยนแปลง ( negative sodium balance ) หรือ การเกิดภาวะน้ำในร่างกายลดลง ( volume depletion ) เช่น เกิดจากการปัสสาวะบ่อย ภาวะดังกล่าวมีผลทำให้เกิดการคั่งของยาเทียม เนื่องจากร่างกายมีการทดแทนภาวะนั้นโดยการเพิ่มการดูดซึมกลับของโซเดียมที่หลอดไตส่วนต้น ทำให้มีการดูดซึมยาเทียมกลับมากขึ้นเช่นกัน นอกจากนี้ยาเทียมเองยังทำให้การขับออกของตัวเองลดลง โดยลดการกำจัดออกทางไต ผ่านการยับยั้งการตอบสนองของไคแอนตี้ไดยูเรติกฮอร์โมน ( antidiuretic hormone ) และแอลโดสเตอโรน ( aldosterone ) ซึ่งผลการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนดังกล่าวทำให้เกิดการยับยั้งการดูดซึมกลับของโซเดียมที่หลอดไตส่วนปลาย ทำให้หลอดไตส่วนปลายมีความเข้มข้นของยาเทียมสูงมาก ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต ( nephrotoxic ) จากยาเทียมมากที่สุด

### เภสัชพลศาสตร์ ( pharmacodynamics )

#### การตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วย bipolar disorders

ผลการรักษาของยาเทียม ประเมินโดยดูจากอาการสำคัญที่เป็นตัวบ่งชี้ที่เชื่อถือได้คือภาวะการทำงานมากเกินไป ( hyperactivity ) ซึ่งรวมถึงภาวะที่รูปแบบของการนอนหลับถูกรบกวน ( disturbed sleep pattern ) ภาวะที่จิตใจไม่สงบ ( agitation ) อาการต่อต้าน ( assaultiveness ) อาการวิตกกังวล ( anxiety ) จะลดลงถ้าการรักษาได้ผลดี โดยที่ภาวะการต่อต้าน ( assaultive และ hostile behavior ) จะลดลงภายใน 1 - 3 สัปดาห์แรกของการให้ยาเทียม การพูดและความคิดที่รุนแรง จะดีขึ้นภายใน 2 - 3 สัปดาห์ นอกจากนี้การแต่งตัว แต่งหน้าให้เหมาะสมกับกาลเทศะ ซึ่งสามารถสังเกตได้ถึงผลการรักษาภายใน 2 - 4 สัปดาห์ ซึ่งแบบแผนในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนชนิดสองขั้ว ( bipolar disorders ) ดังแสดงในรูปที่ 1

ในผู้ป่วยโรคคลุ้มคลั่ง มักมีอาการทางจิตอื่น ๆ ร่วมด้วย เหมือนที่พบในผู้ป่วยโรคจิตเภท อาจต้องใช้ยาต้านโรคจิตร่วมด้วย ( antipsychotics ) ส่วนในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้า การติดตามผลการรักษาด้วยยาเทียม จะต้องอาศัยการติดตามความรู้สึกรู้จักคิด และ สภาวะของจิตใจ พบว่ายาเทียมจะช่วยแก้ไขปัญหานอนไม่หลับได้ในผู้ป่วยซึมเศร้า โดยทั่วไปจะพบว่าอาการซึมเศร้าจะดีขึ้นภายใน 2 - 4 สัปดาห์ ซึ่งจะใช้เวลาานกว่าผู้ป่วยโรคคลุ้มคลั่ง

ปัจจุบันข้อบ่งชี้สำคัญของยาเทียม คือ ใช้รักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวน ในกรณีดังต่อไปนี้



### 1. อาการคลุ้มคลั่งชนิดเฉียบพลัน

ยา lithium จะช่วยให้อารมณ์ ความคิด และพฤติกรรมของผู้ป่วยที่มีอาการคลุ้มคลั่ง ดีขึ้น โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อ lithium ภายใน 1 - 2 สัปดาห์ ระดับยา lithium ที่ใช้เพื่อการรักษา อาการคลุ้มคลั่งชนิดเฉียบพลันอยู่ระหว่าง 0.8 - 1.2 มิลลิโมลต่อลิตร เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ยานอนหายจากอาการคลุ้มคลั่งแล้ว ไม่ควรหยุดใช้ยา lithium แต่ควรใช้ยาติดต่อกันอย่างต่อเนื่องไปอย่างน้อย 6 เดือน จึงค่อยพิจารณาว่าสมควรให้การรักษาเพื่อป้องกันการเกิดโรคครั้งต่อไปหรือไม่ในกรณี ที่ผู้ป่วยมีอาการคลุ้มคลั่งไม่ตอบสนองต่อยา lithium หรือทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยา lithium ไม่ได้ แพทย์อาจพิจารณาใช้ยา carbamazepine แทน

### 2. อาการซึมเศร้าชนิดเฉียบพลัน

2.1 ยา lithium มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวน ชนิดสองขั้วได้ โดยทั่วไปผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 - 70 จะตอบสนองต่อยา lithium เพียงตัวเดียว แต่ การตอบสนองของผู้ป่วยต่อยา lithium ต้องใช้เวลานาน 10 - 20 วัน ดังนั้นสามารถใช้ยา lithium เพียงตัว เดียวในการรักษาผู้ป่วยซึมเศร้าที่มีอาการไม่รุนแรง ความเข้มข้นของยา lithium ในเลือดอาจต้องสูงกว่า 0.6 มิลลิโมลต่อลิตร ถ้าผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้ารุนแรง แพทย์อาจพิจารณาใช้ยา lithium ร่วมกับยาต้าน อาการซึมเศร้า ( antidepressants ) เมื่ออาการซึมเศร้าของผู้ป่วยดีขึ้น จึงค่อย ๆ ลดขนาดยาต้านอาการ ซึมเศร่าลงจนหยุดในที่สุด แต่ควรให้ยา lithium ต่อไปเพื่อผลการรักษาอย่างต่อเนื่องอีกอย่างน้อย 6 เดือน จึงพิจารณาว่าควรใช้ยา lithium เพื่อป้องกันการเกิดซ้ำของโรคครั้งต่อไปหรือไม่

2.2 ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ( major depression ) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้าน อาการซึมเศร้าตัวเดียว หากมีการนำยา lithium มาใช้ร่วมด้วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นภายใน เวลาอันสั้น แต่บางรายอาจต้องรอนาน 2 - 3 สัปดาห์ จึงจะเห็นผลของการรักษา

### 3. การให้การรักษาแบบป้องกัน

3.1 ยา lithium มีประสิทธิภาพในการป้องกัน ( prophylaxis ) การกลับเป็นซ้ำของโรคครั้ง ต่อไป ( recurrence ) ในผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนแบบสองขั้ว ที่มีอารมณ์คลุ้มคลั่งและอารมณ์ เศร้า แต่ผู้ป่วยที่มีลักษณะของการเปลี่ยนแปลงอารมณ์กลับไปมาบ่อยครั้ง คือ มีอารมณ์คลุ้มคลั่ง หรือ อารมณ์เศร้า เกิดขึ้น 4 ครั้งหรือมากกว่าในช่วง 1 ปี มักจะไม่ตอบสนองต่อการให้ยา lithium โดยระดับ ยาที่ใช้เพื่อการรักษาแบบป้องกันอยู่ระหว่าง 0.6 - 0.8 มิลลิโมลต่อลิตร

3.2 ยา lithium มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดโรคซ้ำครั้งต่อไปในผู้ป่วยโรคซึม เศร้า เช่นเดียวกับการรักษาอารมณ์ซึมเศร้าในโรคอารมณ์แปรปรวนแบบสองขั้ว แต่เนื่องจากยา lithium ไม่ใช้รักษาในช่วงของ อาการซึมเศร้าเฉียบพลัน ดังนั้นในกรณีทั่วไปจึงนิยมให้ยารักษาอาการซึม เศร้าที่ผู้ป่วยตอบสนอง แล้วให้ยานั้นเป็นยาป้องกันต่อไปด้วย แต่ถ้าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยไฟฟ้า ( electroconvulsive therapy ) หรือนอนไม่หลับ แพทย์อาจพิจารณาให้ยา lithium ในการป้องกันการ เกิดโรคได้

### ช่วงการรักษา (therapeutic range)

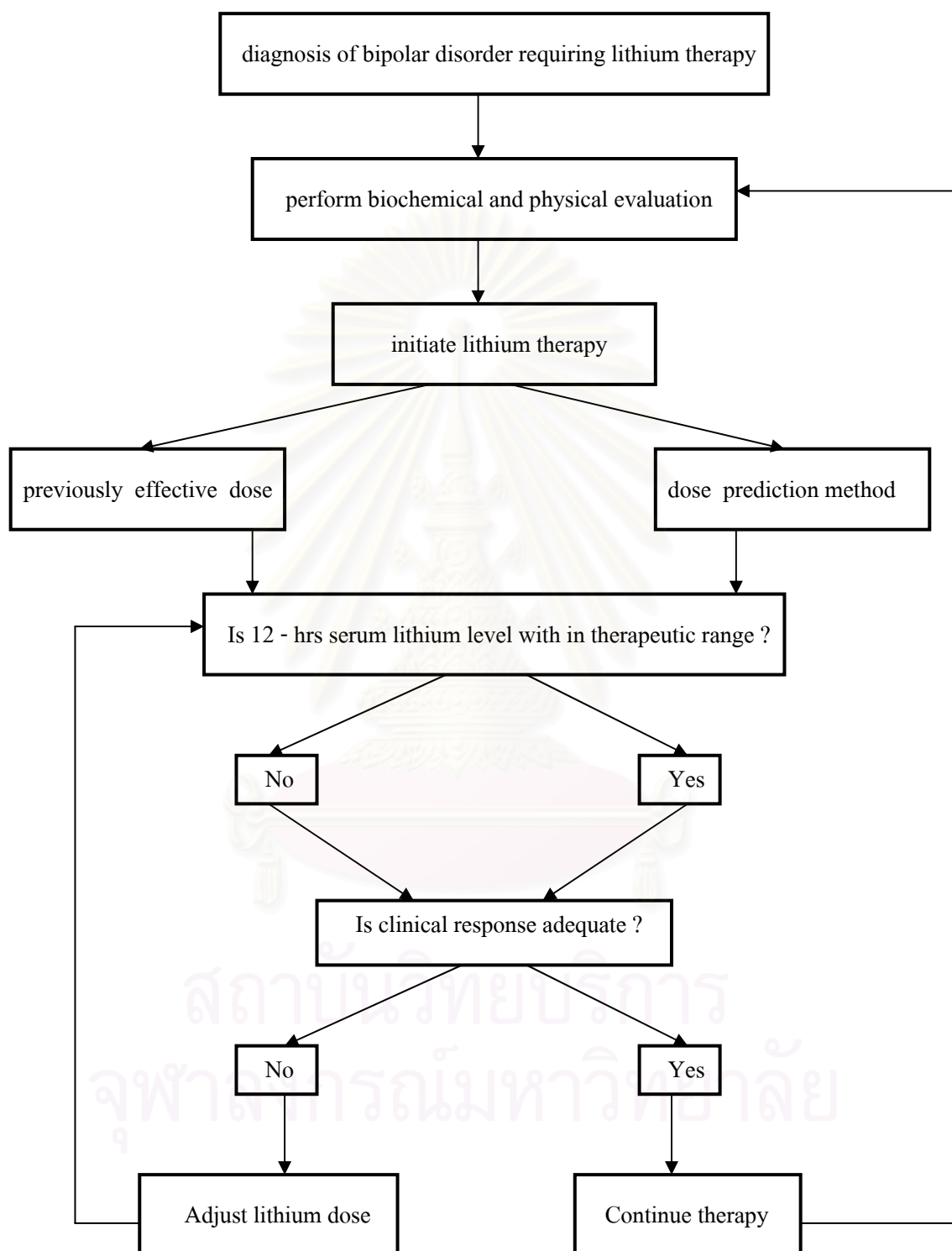
ในทางคลินิกนั้นสามารถวัดระดับยาเทียมในร่างกายได้จากทั้งใน เลือด , น้ำลาย , เม็ดเลือดแดง และน้ำตา แต่อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติจะวัดเฉพาะในเลือดเนื่องจากไม่มีข้อมูลเพียงพอในด้านความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาเทียม ในน้ำลายหรือในเม็ดเลือดแดง และการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย การติดตามระดับยาเทียมในเลือด มักทำเพื่อให้มั่นใจว่าระดับยาเริ่มต้นที่ให้ผู้ป่วนั้นจะทำให้ระดับยาในเลือดที่เพียงพอในการรักษา รวมทั้งติดตามการเกิดพิษ การให้ความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย รวมถึงการทำนายการให้ขนาดยาครั้งแรกแก่ผู้ป่วยโดยใช้เทคนิคทางเภสัชจลนศาสตร์ด้วย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1 General scheme for pharmacokinetic monitoring of lithium therapy in bipolar disorders.  
(Carson SW. 1992.)



### ระดับยาในเลือด ( blood : plasma and serum )

การวัดระดับยาที่นิยมในเลือดสามารถทำได้ทั้งในพลาสมาและซีรัม เนื่องจากยาที่นิยมไม่มี การจับกับโปรตีนในเลือดดังนั้นความแตกต่างของจำนวนโปรตีนในพลาสมา หรือซีรัมจึงไม่เป็น ปัญหา วิธีการที่นิยมใช้ในการตรวจวัดระดับยาที่นิยม ได้แก่ flame photometry และ atomic absorption spectrophotometry

ช่วงของระดับยาที่นิยมในเลือดที่ใช้ในการรักษา อยู่ในช่วง 0.4 - 1.5 มิลลิโมลต่อลิตร ซึ่งขึ้นอยู่กับระยะของโรคที่ทำการรักษา และกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา โดยทั่วไปผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 จะตอบสนองต่อระดับยาที่ต่ำกว่า 1.2 มิลลิโมลต่อลิตร ส่วนระดับยาที่นิยมในเลือด 1.2 - 1.5 มิลลิโมลต่อลิตร เป็นช่วงของระดับยาในเลือดที่ต่ำสุดที่จะทำให้เกิดพิษได้ ดังนั้นการที่จะให้ผู้ป่วยรักษา ด้วยระดับยาค่านี้จะต้องมีการคัดเลือกผู้ป่วยและมีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิด การติดตามระดับ ยาที่นิยมในเลือดจะต้องมีช่วงเวลาในการเจาะเลือดที่เหมาะสมซึ่งปัจจุบันมาตรฐานให้มีการเจาะเลือด เพื่อทำการวัดระดับยาที่นิยม ที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา เนื่องจากถ้าทำการเจาะเลือด ก่อน 10 - 12 ชั่วโมงหลังจากที่รับประทานยาจะทำให้ได้ค่าที่ไม่ถูกต้องเพราะ ยาที่นิยม อาจจะยังอยู่ใน ระยะของการดูดซึม และการกระจายตัว ซึ่งพบว่าถ้ามีการเจาะวัดระดับยาที่ 8 ชั่วโมงหลังจาก รับประทานยา จะตรวจวัดระดับยาที่นิยมได้สูงกว่าที่เจาะที่ 12 ชั่วโมง ประมาณร้อยละ 20 - 25 ซึ่ง อาจทำให้ประเมินช่วงระดับยาที่นิยมในการรักษาสูงกว่าความเป็น ส่วนในกรณีที่มีการเจาะวัดระดับ ยาหลังจาก 12 ชั่วโมงไปแล้ว พบว่าทำให้ระดับยาที่นิยมในเลือดต่ำกว่าการเจาะที่ 12 ชั่วโมง ประมาณร้อยละ 15 - 20 ( เจาะที่เวลา 16 ชั่วโมง ) ซึ่งอาจมีผลให้การประเมินช่วงระดับยาที่นิยมที่ ให้ผล ในการรักษาต่ำกว่าความเป็นจริง นอกจากนี้การเจาะวัดที่ 12 ชั่วโมงหลังการรับประทานยา ( trough concentration ) จะมีความแปรปรวนของระดับยาที่นิยม ในเลือดน้อยกว่าการเจาะวัดที่ 6 - 8 ชั่วโมง หรือเมื่อมีการเจาะวัดที่เวลาอื่นก็ตาม ซึ่งอาจทำให้การประเมินความสัมพันธ์ของระดับยาที่นิยมใน เลือดกับการตอบสนองที่ผิดไปได้ ส่วนข้อกำหนดในการเจาะวัดระดับยาที่นิยมแสดงไว้ดังตารางที่ 2

### ตารางที่ 2 มาตรฐานการตรวจติดตามระดับยาที่นิยมในเลือด

1. การรับประทานยาที่นิยม ควรแบ่งให้ 2 - 3 ครั้งต่อวัน
2. การเจาะเลือดเพื่อวัดระดับยาที่นิยม ควรทำในตอนเช้าก่อนที่จะให้ยาที่นิยมมือต่อไป และควรจะ ห่างจากการรับประทานยามือสุดท้าย 12 ชั่วโมง
3. ควรจัดแบบแผนการให้ยาที่นิยม เช่น จำนวนครั้งที่ให้ต่อวัน หรือระยะเวลาในการให้ยาแต่ละ มือ ให้เป็นไปตามกำหนดอย่างน้อย 1 วันก่อนการเจาะวัดระดับยาในเลือด เนื่องจากจะมีผลต่อ การกำหนดเวลาที่จะเจาะเลือด
4. การติดตามการรักษา ควรจะมีการเจาะวัดระดับยาในเลือด เมื่อยาอยู่ในสภาวะสมดุล ( steady state ) ซึ่งโดยทั่วไปจะใช้เวลาเวลาประมาณ 7 วัน เมื่อให้ยาตามแบบแผนที่แน่นอน

### อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทียม ( adverse drug reactions )

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทียมที่พบได้บ่อยที่สุดคือ อาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร ( gastric distress ) น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ( weight gain ) อาการสั่น ( tremor ) และความคิดอ่านช้าลง ( cognitive impairment ) แสดงดังตารางที่ 3 , 4 โดยอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารได้แก่ อาการคลื่นไส้ ( nausea ) อาเจียน ( vomit ) และท้องเสีย ( diarrhea ) ซึ่งอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาเทียมสามารถแก้ไขได้โดยการแบ่งมื้อการรับประทานยา และรับประทานยาพร้อมอาหาร และเปลี่ยนรูปแบบของยาเทียมที่ใช้ ส่วนอาการข้างเคียงจากการใช้ยาเทียมแล้วทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น กลไกการเกิดยังไม่ทราบชัดเจนว่ายามีผลเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของคาร์โบไฮเดรตในร่างกาย หรือจากการใช้ยาแล้วทำให้ตัวบวม ( edema ) การแก้ไขที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาคือ ควบคุมการรับประทานอาหารให้เพียงพอแก่ความต้องการของร่างกาย และออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ

### ตารางที่ 3 อาการข้างเคียงจากการใช้ยาเทียมและการรักษา

อาการข้างเคียง	การแก้ไข
ระบบทางเดินอาหาร	รับประทานยาพร้อมอาหาร ,แบ่งให้ยาในขนาดต่ำแต่ใช้ยาให้ถี่ขึ้น , เลือกใช้รูปแบบยาแบบออกฤทธิ์เนิ่น , ใช้ยาในขนาดที่ต่ำที่สุด
อาการสั่น	ใช้ยาในขนาดต่ำที่สุด , ใช้ยาโพพราโนลอลร่วมด้วย ( 40-100 มิลลิกรัมต่อวัน ) , พิจารณาใช้ยากลุ่มเบต้าบล็อกเกอร์เพิ่มเติม
ภาวะปัสสาวะมาก และ โรคเบาหวาน	ใช้ยาเทียมในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น , ใช้ยาในขนาดที่ต่ำที่สุด , ใช้ยาอะมิโลไรด์ ( 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน ) , ตรวจสอบติดตามระดับยาเทียมในเลือดอย่างสม่ำเสมอ
สิว	ใช้เบนโซอิลเพอร์ออกไซด์ชนิดทา ( 5-10% ) , ใช้ยาริโทรมัยซินชนิดทา ( 1.5-2% )
กล้ามเนื้ออ่อนแรง ,ปวดศีรษะ	จะหายได้เองภายหลังจากที่ใช้ยาไปแล้ว 2 - 3 สัปดาห์
ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยผิดปกติ	ใช้ยาเลโวไทร็อกซิน ( 0.05 มิลลิกรัมต่อวัน เพิ่มขนาดยาได้จนถึง 0.2 มิลลิกรัมต่อวัน ) , ตรวจสอบติดตามวัดระดับ TSH
คลื่นไฟฟ้าหัวใจ คลื่น T ผิดปกติ	ไม่ร้ายแรง ไม่ต้องการการรักษา
หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ	ต้องหยุดใช้ยาเทียมทันที
สะเก็ดเงิน	ส่งผู้ป่วยปรึกษาแพทย์ผิวหนัง และจะหายเป็นปกติได้หากหยุดใช้ยา
น้ำหนักตัวเพิ่ม	ควบคุมอาหาร และสามารถกลับเป็นปกติได้หากหยุดใช้ยา
ตัวบวม	พิจารณาใช้ยาขับปัสสาวะสไปโรโนแลคโตนรับประทาน ( 50 มิลลิกรัมต่อวัน ) สามารถกลับเป็นปกติได้หากหยุดใช้ยา
เม็ดเลือดขาวเพิ่มจำนวน	ไม่ร้ายแรง ไม่ต้องการการรักษา

### อาการสั่น ( Tremor )

อาการสั่นจากการใช้ยาเทียม โดยทั่วไปมีความถี่ประมาณ 8 - 10 Hz และสามารถสังเกตเห็นได้อย่างชัดเจนถ้าให้ผู้ป่วยยื่นแขนและมือออกมาด้านหน้า จะพบว่ามีอาการของมือสั่น อาการสั่นจะรุนแรงมากเมื่อระดับยาเทียมในร่างกายสูงขึ้น ซึ่งสามารถแก้ไขอาการสั่นได้โดยการแบ่งขนาดยาในการรับประทานยา และงดรับประทานเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนเป็นส่วนประกอบ รวมถึงการพิจารณาใช้ยาโพรพราโนลอล ขนาด 40 - 100 มิลลิกรัมต่อวัน หากผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมมีอาการสั่นมากถึงขั้นรุนแรง อาจต้องคำนึงถึงอาการของการเกิดพิษจากยาเทียมได้

### ผลต่อหัวใจปัญญา ( Cognitive effects )

การใช้ยาเทียมมีความสัมพันธ์กับการเกิดอารมณ์แปรปรวน ขาดความรับผิดชอบ เฉื่อยชา และความจำเสื่อม การวินิจฉัยแยกโรคของอาการดังกล่าวต้องแยกออกจากอาการของโรคซึมเศร้า โรคต่อไทรอยด์ทำงานน้อยผิดปกติ ประวัติการใช้ยาอื่นร่วมด้วย และความเจ็บป่วยอื่น ๆ มีรายงานการใช้ยาในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาแล้วเกิดภาวะร่างกายเมื่อยล้า และความคิดและหัวใจปัญญาลดลง

### ผลต่อไต ( Renal effects )

เป็นอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาเทียมที่พบได้บ่อย โดยจะแสดงออกมาในรูปของอาการปัสสาวะมากผิดปกติ ซึ่งเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีภาวะดื่มน้ำมากผิดปกติ ( secondary polydipsia ) โดยจะพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตดังกล่าวประมาณ ร้อยละ 25 - 35 ของผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา โดยผู้ป่วยจะมีปริมาณของปัสสาวะมากกว่า 3 ลิตรต่อวัน ซึ่งในคนปกติจะมีปริมาณของปัสสาวะประมาณ 1 - 2 ลิตรต่อวัน จากการที่ผู้ป่วยมีภาวะปัสสาวะมากขนาดติดต่อกันจะทำให้ร่างกายเกิดการต่อต้านผลของแอนตี้ไดูเรติกฮอร์โมนส่งผลให้ไตลดการดูดซึมน้ำกลับที่ท่อไต ภาวะปัสสาวะมากจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยในการทำงาน และมักจะสัมพันธ์กับอาการนอนไม่หลับ น้ำหนักตัวเพิ่ม และภาวะร่างกายขาดน้ำ ( dehydration ) เมื่อพบว่าผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อไต ควรให้ความสนใจในการเฝ้าระวังโดยให้ผู้ป่วยเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อคำนวณค่าการชำระครีอะตินิน และควรส่งผู้ป่วยไปปรึกษาและอยู่ในความดูแลของ อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคไตด้วยการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตที่เกิดขึ้นสามารถทำได้โดย ( 1 ) การให้สารน้ำทดแทนให้เพียงพอแก่ความต้องการของร่างกาย ( 2 ) การใช้ยาเทียมในขนาดต่ำเท่าที่ผู้ป่วยจะตอบสนองต่ออาการทางจิต ( 3 ) การจัดเวลาในการบริหารยาเทียมเพียงวันละ 1 ครั้ง ( 4 ) การรักษาด้วยยาขับปัสสาวะโธเซมิไซด์ และกลุ่มของยาขับปัสสาวะที่สงวนไปแต่สเซียมิโนในร่างกาย เช่น อะมิโล สไปโรโนแลคโตน ไตรแอมเรอริน เป็นต้น และ ( 5 ) หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะควรพิจารณาลดขนาดยาเทียมที่ผู้ป่วยได้รับลงเหลือครึ่งหนึ่ง เนื่องจากยาขับปัสสาวะจะเพิ่มการดูดกลับของยาเทียมในร่างกาย อาการไม่พึงประสงค์ต่อไตที่มีความรุนแรงมากที่สุดแต่เกิดน้อยในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาได้แก่ glomerulonephritis , interstitial nephritis และ ภาวะไตวาย ซึ่งอุบัติ

การณ้ของอาการ ไม่พึงประสงค์ต่อไตที่รุนแรงดังกล่าวถึงแม้จะเกิดขึ้นน้อยแต่แพทย์ผู้ทำการรักษาด้วยยา lithium ควรตระหนักถึงและเฝ้าระวังอย่างมาก

### ผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ ( Thyroid effects )

ยา lithium มีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์โดยทำให้ระดับของฮอร์โมนที่หลั่งจากต่อมไทรอยด์ที่ออกมาสู่กระแสเลือดลดลง โดยพบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคคอหอยพอก ( goiter ) ในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยา lithium เพื่อการรักษาร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา และเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยกว่าปกติ ร้อยละ 7 - 9 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยา lithium เพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นเวลานานจะมีฮอร์โมนกระตุ้นการหลั่งของไทรอยด์ฮอร์โมน ( Thyroid stimulating hormone ; TSH ) ผิดปกติ โดยร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา lithium เพื่อการรักษาจะมี ฮอร์โมนกระตุ้นการหลั่งของไทรอยด์ฮอร์โมนสูงขึ้น หากผู้ป่วยมีอาการของภาวะของไทรอยด์ฮอร์โมนในร่างกายน้อยผิดปกติ โดยพิจารณาจากผลของการตรวจวัดระดับฮอร์โมนไทร็อกซิน ( thyroxine ; T3 ) ในกระแสเลือดต่ำผิดปกติ แพทย์อาจพิจารณาใช้ยาเลโวไทร็อกซิน ( levothyroxine ) ในการรักษาผู้ป่วยเพื่อเพิ่มระดับของไทรอยด์ฮอร์โมนในร่างกาย และผู้ป่วยที่ใช้ยา lithium เพื่อการรักษาควรได้รับการติดตามตรวจวัดระดับฮอร์โมนกระตุ้นการหลั่งของไทรอยด์ฮอร์โมนทุก 6 - 12 เดือน และเมื่อผู้ป่วยมีอาการของอารมณ์ซึมเศร้า ในระหว่างการรักษาด้วยยา lithium ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยหาความผิดปกติของภาวะต่อมไทรอยด์ฮอร์โมนทำงานน้อยผิดปกติต่อไปด้วย

### ผลต่อหัวใจ ( Cardiac effects )

ผลของยา lithium ต่อหัวใจ เป็นผลมาจากการที่ยา lithium ทำให้เกิดภาวะโปแตสเซียมในร่างกายต่ำ ( hypokalemia ) ซึ่งภาวะดังกล่าวทำให้ส่งผลกระทบต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ( electrocardiogram ; ECG ) โดยกลไกการเกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำเกิดจากการที่ลิเทียมไอออนเข้าไปแทนที่โปแตสเซียมไอออนในเซลล์ต่าง ๆ ( intracellular potassium ) ทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจเกิดความผิดปกติโดยเกิดการกลับของคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วนที่ ( T - wave inversion ) ควรพิจารณาตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจไว้เป็นพื้นฐานก่อนเริ่มการเริ่มต้นการรักษาด้วยยา lithium และควรให้ผู้ป่วยตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นประจำทุกปีเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา lithium จากการศึกษาการทำงานของหัวใจ ทำให้หัวใจเต้นช้าไม่สม่ำเสมอ ( dysrhythmia ) ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหน้ามืด ( syncope ) เพราะฉะนั้นการใช้ยา lithium จึงเป็นข้อห้ามในผู้ป่วยจิตเวชที่มีภาวะการทำงานของหัวใจผิดปกติ ( sick sinus syndrome ) และจากการรายงานที่ผ่านมาพบว่าการใช้ยา lithium อาจทำให้เกิดภาวะของหัวใจล้มเหลว ( congestive heart failure ) และการเต้นของหัวใจผิดจังหวะ ( ventricular arrhythmias )



### ผลต่อผิวหนัง ( Dermatological effects )

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา lithium เพื่อการรักษาที่เกิดขึ้นที่ผิวหนังมักขึ้นกับขนาดยา lithium ที่ผู้ป่วยได้รับ โดยอุบัติการณ์การเกิดได้แก่ ลิว ( acneiform ) , ผิวหนังอักเสบ ( folliculitis ) , และผื่นชนิดนูน ( maculopapular eruptions ) , pretibial ulceration , และเกิดโรคสะเก็ดเงิน ( psoriasis ) มีรายงานการเกิดผมร่วง ( alopecia ) ข้อควรพิจารณาในการแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นที่ผิวหนังโดยการเปลี่ยนรูปแบบของยา lithium ให้เป็นแบบออกฤทธิ์เน้น หากมีการใช้ยาเตตราไซคลินในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่ผิวหนัง ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามระดับยา lithium ในเลือด อาการของโรคสะเก็ดเงินจะหายไปเองหากผู้ป่วยหยุดใช้ยา lithium

#### ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา lithium ที่สัมพันธ์กับระดับยา lithium ในเลือด

เริ่มในระยะแรก ( ระดับยา lithium 1.5-2.0 มิลลิโมลต่อลิตร )	เริ่มหลังจากใช้ยาไปแล้วระยะหนึ่ง ( ระดับยา lithium 2.0-2.5 มิลลิโมลต่อลิตร )	อาการพิษ ( ระดับยา lithium > 2.5 มิลลิโมลต่อลิตร )
ปากแห้ง	ปากแห้ง	เดินเซ
มือสั่น	มือสั่น	มือสั่นมาก
ระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร	ตัวแข็ง เคลื่อนไหวกระตุก	ระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร
สมาธิไม่ดี	ลิว	รวมทั้งคลื่นไส้ อาเจียน
ความจำไม่ดี	สะเก็ดเงิน	สมาธิไม่ดี
เม็ดเลือดขาวเพิ่มจำนวน	เม็ดเลือดขาวเพิ่มจำนวน	ความจำไม่ดี
กล้ามเนื้ออ่อนแรง	ผลร่วง	พิษต่อไต
คั่งน้ำมาก	คั่งน้ำมาก	กล้ามเนื้ออ่อนแรง
ปัสสาวะมาก	ปัสสาวะมาก	ชัก
	ผื่น	ตัวสั่น
	น้ำหนักตัวเพิ่ม	กล้ามเนื้อบิดเกร็ง
	การรับรสของลิ้นเสียไป	ปวดตามข้อ
	คลื่นไฟฟ้าหัวใจ กลิ่น T เปลี่ยนแปลง	เชื่องช้า, ซึม
	ความต้องการทางเพศลดลง	ไม่รู้สึกรัดตัว
	ภาวะต่อไทรอยด์ทำงานน้อยผิดปกติ	สับสน
		ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นมากผิดปกติ
		หนังตากระตุก

จากการที่ขนาดยา lithium ที่ทำให้ได้ระดับยาในเลือดที่ให้ผลในการรักษามีความแตกต่างกันมากในแต่ละบุคคล อีกทั้งช่วงของระดับยาที่ให้ผลในการรักษานั้นแคบ ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยา lithium มีโอกาสที่จะเกิดพิษได้ ระดับยา lithium ที่ต่ำที่สุดที่ทำให้เกิดพิษได้จะอยู่ในช่วงที่มากกว่า 1.2 - 1.5

มิลลิโมลต่อลิตร เมื่อผู้ป่วยได้รับขนาดยาดังกล่าวติดต่อกัน 2 - 3 วัน ก็จะเริ่มเกิดพิษ ปัจจัยที่เสริมการเกิดพิษคือเมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตผิดปกติเกิดจะทำให้การกำจัดยาเทียมออกจากร่างกายเกิดได้น้อยลง ซึ่งจะยิ่งทำให้ระดับยาเทียมในเลือดสูงขึ้นอีก

การเกิดพิษของยาเทียม แบ่งออกเป็น 3 ระดับได้แก่ ( 1 ) ระดับพิษน้อย ( ความเข้มข้น < 1.5 มิลลิโมลต่อลิตร ) ( 2 ) ระดับปานกลาง ( ความเข้มข้น 1.5 - 2.5 มิลลิโมลต่อลิตร ) ( 3 ) ระดับเป็นพิษมาก ( ความเข้มข้น > 2.5 มิลลิโมลต่อลิตร ) อาการของการเกิดพิษน้อยอาจพบในช่วงแรกของการรักษาซึ่งอาจเกิดเป็นระยะเวลาด้าน ๆ แต่ถ้าอาการของการเกิดพิษกลับมาอีกครั้งในระหว่างการรักษาคควรติดตามการรักษาด้วยความระมัดระวังว่าจะเกิดพิษของยาเทียม โดยที่จะต้องดูแลเรื่องของการอาหารและสุขภาพของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด แต่อย่างไรก็ตามการเกิดพิษอาจพบได้แม้กระทั่งในช่วงระดับยาที่ให้ผลในการรักษา เช่น อาการสับสน ( confusion ) , อาการปวดข้อ ( dysarthric ) , อาการกระวนกระวาย ( agitate ) ร่วมกับการมีความจำไม่ค่อยดี และมีการเคลื่อนไหวแข็งเกร็ง ถ้าผู้ป่วยเกิดอาการพิษ ควรจะต้องลดขนาดยาเทียมลง จนไม่เกิดอาการดังกล่าวแต่ยังสามารถให้ผลของการรักษาอยู่ ส่วนการเกิดพิษชนิดรุนแรงของยาเทียมมักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาด หรือในผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมในขนาดสูงร่วมกับการที่ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนอื่นร่วมด้วย เช่นผู้ป่วยได้รับยาขับปัสสาวะร่วมด้วย , ผู้ป่วยเป็นโรคคิดเชื่อ , โรคไต เป็นต้น ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดพิษจากยาเทียม

#### ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดพิษจากยาเทียม

---

Anorexia
Cystic fibrosis
Decreased effective circulating volume : cirrhosis , congestive heart failure nephrotic syndrome
Decrease dietary sodium intake
Diabetes insipidus
Diabetes mellitus
Gastroenteritis
Infections
Medications : ACEIs , Cyclosporine , NSAIDs , Tetracycline
Overdose
Renal insufficiency
Schizophrenia
Surgery
Volume depletion

---



การเปลี่ยนแปลงภาวะสมดุลของน้ำและเกลือแร่ในร่างกายมักเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดพิษในผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียม ในการรักษาแบบต่อเนื่อง ภาวะการขาดน้ำเนื่องจากการทำงานของไตบกพร่องจัดเป็นปัจจัยที่เป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดพิษ รวมถึงการเกิดภาวะการขาดโซเดียมด้วย โดยทั่วไปแล้วสาเหตุที่ทำให้เกิดการขาดโซเดียมนั้นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงการรับประทานเกลือ หรือมีการสูญเสียเกลือในทางอื่น เช่นการสูญเสียเหงื่อจากพิษไข้, อาเจียน, หรืออาการท้องเสีย ส่วนปัจจัยอื่นที่ทำให้เกิดพิษจากลิเทียม เช่นการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา เช่นการใช้ยาลิเทียมร่วมกับยาขับปัสสาวะไฮโปซายด์ เป็นต้น

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยรับประทานยาลิเทียม มีความสำคัญต่อความรุนแรงของการเกิดพิษด้วย ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลิเทียมมาเป็นระยะเวลานานแล้วต่อมาเกิดพิษ จะพบว่าพิษของลิเทียมที่มีต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกายนั้น ( โดยเฉพาะการเกิดพิษต่อสมอง ) จะรุนแรงกว่าการเกิดพิษของผู้ที่เพิ่งรับประทานยาลิเทียมเกินขนาด ในขณะที่มีระดับยาลิเทียมในเลือดเท่า ๆ กัน ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ที่ต้องพิจารณาถึงความรุนแรงของการเกิดพิษจากยาลิเทียม คือภาวะความเจ็บป่วยของผู้ป่วยและความรุนแรงของอาการพิษที่เกิดขึ้น ซึ่งจะเป็นตัวบ่งชี้ถึงวิธีการที่จะแก้พิษที่เกิดขึ้นได้

#### การรักษาการเกิดพิษจากยาลิเทียม

ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยาลิเทียม นั้นต้องพิจารณาทั้งระดับยาลิเทียมในเลือด และอาการพิษที่เกิดขึ้นควบคู่กัน เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้องและปลอดภัย

#### ตารางที่ 6 การรักษาการเกิดพิษจากยาลิเทียม

Mild intoxication	รักษาตามอาการและดูว่ามีความผิดปกติของสมดุลน้ำหรือเกลือแร่หรือไม่ ถ้ามีให้ทำการแก้ไขภาวะนั้น
Moderate to severe intoxication	ล้างท้อง / hemodialysis <sup>a</sup> / peritoneal dialysis <sup>b</sup> / arteriovenous hemodiafiltration <sup>c</sup>

a การขับออกของลิเทียม 30 - 50 ml / min

b การขับออกของลิเทียม 13 - 15 ml / min

c การขับออกของลิเทียม 20.5 ml / min

#### อันตรกิริยาระหว่างยา ( Drug interaction )

##### ยาขับปัสสาวะ ( Diuretics )

ความสมดุลของโซเดียมในร่างกายเป็นผลที่สำคัญในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาขับปัสสาวะกับยาลิเทียม ยาขับปัสสาวะที่มีการออกฤทธิ์ที่หลอดไตส่วนต้นจะมีผลต่อการกำจัดยาลิเทียม เนื่องจากที่หลอดไตส่วนต้นนั้นมีขบวนการดูดซึมกลับของโซเดียมและลิเทียม จะคล้ายกัน ส่วนที่หลอด

ไตส่วนปลายนั้นขบวนการดูดซึมกลับของโซเดียมและลิเทียมจะแตกต่างกัน ดังนั้นยาขับปัสสาวะที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่หลุดไตส่วนปลาย ส่วนใหญ่จึงไม่มีผลต่อการกำจัดยาลิเทียมออกจากร่างกาย ส่วนยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนเฮนเลย์ และกลุ่มสวงนโปแตสเซียม ยังมีรายงานขัดแย้งกันในเรื่องของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา แต่การศึกษาที่ผ่านมาของกลุ่มนี้ยังมีผลต่อการขับออกของยาลิเทียมน้อย อย่างไรก็ตามการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

#### **Thiazide diuretics**

การออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์ จะอยู่ที่หลอดไตส่วนปลายก็ตาม แต่ผลของการเกิดการขับโซเดียมออกจากร่างกาย ( natriuretic ) ของยาในกลุ่มนี้ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในร่างกายต่ำและปริมาณของน้ำในร่างกายลดลง จะมีผลทำให้ร่างกายเกิดการทดแทนการขาดนี้ โดยเพิ่มการดูดซึมกลับของโซเดียมที่หลอดไตส่วนต้น ส่งผลให้ยาลิเทียมถูกดูดซึมกลับเพิ่มขึ้นเช่นกัน จึงส่งผลให้การกำจัดลิเทียมของร่างกายลดลงโดยทางอ้อม จากการศึกษาพบว่าผลของยาขับปัสสาวะไธอะไซด์ที่มีต่อการลดลงของการกำจัดลิเทียม นั้นเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดยาขับปัสสาวะที่ได้รับ โดยระยะเวลาในการเกิดผลนั้นประมาณ 1-2 สัปดาห์หลังจากใช้ยาทั้งสองตัวร่วมกัน ซึ่งอาจมีผลทำให้เกิดพิษของยาลิเทียมได้ แต่อย่างไรก็ตามสามารถนำผลนี้มาเป็นประโยชน์ในการรักษาได้เช่นกัน ในผู้ป่วยที่มีเป็นโรคเบาจัดเนื่องจากความผิดปกติของไตจากการใช้ยาลิเทียม หรือใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของลิเทียม ในผู้ป่วยที่มีภาวะอารมณ์คลุ้มคลั่งและซึมเศร้ารุนแรง และยังสามารถลดขนาดยาลิเทียมลง ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงที่มีต่อทางเดินอาหารได้ รวมทั้งช่วยลดขนาดยาลิเทียมในการรักษาด้วย ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับยาลิเทียม ควรลดขนาดยาลิเทียมลงประมาณร้อยละ 40

#### **Loop diuretics**

ผลการเกิดปฏิกิริยากับยาลิเทียมนั้นพบน้อย แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้มักมีปัจจัยอื่นที่อาจทำให้เกิดพิษจากการใช้ยาลิเทียมได้ เช่น ระบบการไหลเวียนเลือดไม่สมดุล มีการเปลี่ยนแปลงของน้ำในร่างกาย และ ระดับของสารน้ำในร่างกายผิดปกติ จึงควรระมัดระวังในการใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับลิเทียม

#### **Osmotic diuretics**

ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้จะให้ผลตรงกันข้ามกับยาขับปัสสาวะกลุ่มอื่น ๆ โดยยาจะช่วยเพิ่มการกำจัดยาลิเทียมออกจากร่างกายประมาณ ร้อยละ 36

#### **Potassium - sparing diuretics**

มีรายงานว่า การใช้ยาสไปโรโนแลคโตน จะมีผลทำให้ระดับยาลิเทียมลดลง ส่วนยาอะมิโลไรด์ และ ไตรแอมเทอริน ไม่พบว่ามีรายงานการเกิดปฏิกิริยากับลิเทียม

### Psychotropic medications

ยาจิตเวชมักมีการใช้ร่วมกับยาต้านโรคจิตในการควบคุมอาการของโรคอารมณ์แปรปรวน ชนิดสองขั้วจึงสามารถพบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากลุ่มนี้กับลิเทียมได้ โดยการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันที่พบมักเกิดจากกลไกของเภสัชพลศาสตร์ ซึ่งทำให้เกิดภาวะเป็นพิษจากยาจิตเวช หรืออาจพบอาการทางระบบประสาทที่ไม่สามารถทำนายได้

### Antipsychotic drugs

ปฏิกิริยาระหว่างยาต้านโรคจิต กับยาจิตเวชมีอุบัติการณ์น้อย แต่ถ้าเกิดขึ้นจะมีความรุนแรงค่อนข้างมาก ยาจิตเวชมักทำให้เกิดอาการตอบสนองของประสาทนอกเปลือกสมอง ( extrapyramidal reaction ) ของยาต้านโรคจิตเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ร่วมกับยาต้านโรคจิตในกลุ่มที่มีฤทธิ์แรง เช่น ยา piperazine , phenothiazine นอกจากนี้ยังอาจเกิดพิษต่อระบบประสาท ( neurotoxic reaction ) ด้วย จากการศึกษาพบว่าผลของพิษต่อระบบประสาทที่เกิดขึ้นได้แก่ อาการตอบสนองของร่างกาย ( organic symptom ) ร้อยละ 82 อาการตอบสนองของประสาทนอกเปลือกสมอง ร้อยละ 74 อาการตอบสนองของสมองน้อย ( cerebella signs ) ร้อยละ 26 มีใช้ร้อยละ 18 นอกจากนี้ยังพบปฏิกิริยาระหว่างยาจิตเวชกับยาฮาโลเพอริดอล ( haloperidol ) ด้วย โดยหากเกิดอาการพิษต่อระบบประสาทเมื่อมีการใช้ยา 2 ตัวนี้ร่วมกัน ให้หยุดยาจิตเวช หรือยาฮาโลเพอริดอล ตัวใดตัวหนึ่งทันที

### Antidepressants

ยากลุ่มนี้นิยมใช้ร่วมกับยาจิตเวช เนื่องจากให้ผลเสริมฤทธิ์กันในการรักษา และพบว่าผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ส่วนรายงานการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากลุ่มนี้กับยาจิตเวชมีดังนี้

**Tricyclic Antidepressants** ยาที่มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับ ยาจิตเวช มีดังนี้

- Amitriptyline พบว่าเมื่อมีการใช้ยาจิตเวชร่วมกับยาชนิดนี้ทำให้เกิดการชักทั้งตัว ( grand mal seizure )
- Doxepine พบว่าเมื่อมีการใช้ยาจิตเวชร่วมกับยาชนิดนี้ทำให้เกิดอาการไข้สูงและมีอาการเกร็ง ( neuroleptic malignant syndrome )
- Nortriptyline พบว่าเมื่อมีการใช้ยาจิตเวชร่วมกับยาชนิดนี้ในผู้สูงอายุทำให้เกิดความคิด ( cognitive ) ลดลง

### Selective Serotonin Reuptake Inhibitors ( SSRIs )

การใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับยาจิตเวชอาจทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทได้ แต่โอกาสการเกิดไม่มากนัก แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลัน ( acute confusion

states) และโรคที่ทำให้เยื่อสมองเสื่อม ( encephalopathy ) รวมทั้งอาการบางอย่าง เช่น serotonin syndrome โดยทำให้ผู้ป่วยมีอาการ วิดกกังวล , กระวนกระวาย , กล้ามเนื้อกระตุกรัว , มีไข้ และ เหงื่อออกมาก

กลไกการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากลุ่มนี้กับยาต้านซึมเศร้า คาคว่าเกิดเนื่องจาก ยาต้านซึมเศร้าไปเพิ่มการทำงานของระบบกระตุ้นซีโรโทนิน ( serotonergic ) ของยากลุ่มนี้ ส่วนผลของยากลุ่มนี้ต่อค่าทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาต้านซึมเศร้า พบเพียง 1 รายงาน จากการใช้ยา fluoxetine มีผลเพิ่มระดับยาต้านซึมเศร้าในเลือด หลังจากที่มีการเพิ่มยา fluoxetine เข้าไปในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านซึมเศร้า แต่สำหรับยาอื่น ๆ ในกลุ่มนี้เช่น sertraline , paroxetine , fluvoxamine และ citalopram ไม่พบรายงานว่ามีผลต่อระดับยาต้านซึมเศร้าในเลือด

### **Theophylline**

จากการศึกษาพบว่ายา theophylline มีผลเพิ่มการขับออกของยาต้านซึมเศร้าที่ไต ดังนั้นในผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านซึมเศร้า และมีความจำเป็นต้องใช้ยา theophylline ร่วมด้วยอาจทำให้ระดับยาต้านซึมเศร้าในเลือดลดลง ซึ่งอาจทำให้ไม่ได้ผลในการรักษา และในทางตรงกันข้ามถ้าผู้ป่วยที่ได้รับทั้งยาต้านซึมเศร้าและยา theophylline กรณีที่หยุดยา theophylline อาจทำให้การขับออกของยาต้านซึมเศร้าที่ไตลดลง ทำให้ระดับยาต้านซึมเศร้าในเลือดเพิ่มขึ้นจนอาจเกิดพิษได้ ดังนั้นการใช้ยาทั้งสองตัวนี้ร่วมกัน ควรติดตามตรวจวัดระดับยาต้านซึมเศร้าในเลือด รวมทั้งควรมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมด้วย

### **Nonsteroidal anti - inflammatory drugs ( NSAIDs)**

ยาต้านการอักเสบกลุ่ม NSAIDs มีผลทำให้การกำจัดยาต้านซึมเศร้าออกจากร่างกายลดลง โดยคาคว่าเกิดจากผลการลดเลือดที่ไปเลี้ยงที่ไตจากการยับยั้งพรอสตาแกลนดิน ( prostaglandin ) มีผลทำให้เกิดมีการคั่งของโซเดียม ( sodium retention ) และส่งผลทำให้มีการคั่งของยาต้านซึมเศร้า ยาในกลุ่มนี้ที่มีการรายงานการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาต้านซึมเศร้าได้แก่ diclofenac , ibuprofen , indomethacin ( พบบ่อย ) , ketoprofen , naproxen , oxyphenylbutazone , phenylbutazone และ piroxicam

### **Angiotensin - converting enzyme inhibitors ( ACEI )**

มีการรายงานว่ายากลุ่มนี้ทำให้กระบวนการกำจัดยาต้านซึมเศร้าลดลง คาคว่าเกิดจากการที่ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยลดระดับอัลโดสเตอโรน ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะโซเดียมลดต่ำลง และทำให้เกิดการคั่งของยาต้านซึมเศร้า ผลความเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษในผู้ป่วย ยังไม่มีการศึกษาอย่างชัดเจนแต่ควรระมัดระวังการใช้ร่วมกันในผู้ป่วยสูงอายุ ดังนั้นการใช้ยากลุ่มนี้ควรมีการติดตามระดับยาต้านซึมเศร้าในเลือดด้วยโดยเฉพาะเมื่อเริ่มใช้ยากลุ่มนี้ใน 1 - 2 เดือนแรก

### **Calcium channel blockers**

มีรายงานว่า diltiazem , verapamil ทำให้เกิดพิษจากยาต้านซึมเศร้า และทำให้เกิดอาการทางจิต ( psychotic symptom ) จึงควรระมัดระวังในการใช้ยากลุ่มนี้

### Anticonvulsants

ยาคาร์บามาซีปีน เป็นยาสำคัญตัวหนึ่งที่ใช้แทนยาลิเทียม ในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนชนิดสองขั้ว และบ่อยครั้งที่มีการใช้ยานี้ร่วมกับยาลิเทียม ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเพียงตัวเดียวไม่ดีขึ้น จากการศึกษาหลาย ๆ การศึกษาสรุปได้ว่าการใช้ยาลิเทียมร่วมกับยากันชัก ( anticonvulsants ) ที่มีฤทธิ์ที่ทำให้อารมณ์คงที่ ( mood stabilizers ) นั้นให้ผลดีต่อผู้ป่วยจิตเภท และผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ทนยาได้ดี อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดอาการพิษต่อระบบประสาท เช่น อาการสั่น สับสนกระวนกระวาย ตากระตุก และ เดินเซ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาคาร์บามาซีปีนร่วมกับยาลิเทียม แม้ว่าระดับยาของยาคาร์บามาซีปีนจะอยู่ในช่วงของการรักษาก็ตาม ซึ่งคาดว่ายาลิเทียมจะไปเพิ่มผลการเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากยาคาร์บามาซีปีนได้ ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองตัวพร้อมกัน อาจต้องมีการติดตามการใช้ยา เพื่อสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ด้วย

ยาฟีแนนโทอิน ( phenytoin ) มีรายงานว่าทำให้เกิดพิษจากยาลิเทียม เมื่อมีการใช้ร่วมกัน แต่ยังไม่มีความชัดเจนถึงอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวว่าเกิดจากยาฟีแนนโทอิน หรือจากตัวผู้ป่วย

### Sodium bicarbonate

มีรายงานว่าโซเดียมไบคาร์บอเนต มีผลต่อค่าเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาลิเทียม โดยมีผลทำให้ไม่สามารถควบคุมระดับยาลิเทียมในเลือดให้อยู่ในช่วงของการรักษาได้ โดยพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดกรดที่มีปริมาณโซเดียมไบคาร์บอเนตสูง ๆ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาโซเดียมไบคาร์บอเนตชนิดเม็ด จะเพิ่มการขับออกของลิเทียมประมาณร้อยละ 27



ตารางที่ 7 แสดงรายการยาที่มีผลต่อระดับยาลิเทียมในเลือด

class and generic name	Effect on plasma lithium concentration	significance
Antibiotic Tetracycline Spectinomycin	Possible increase Possible increase	Case reports ; possible from nephrotoxic effect of antibiotics
Tricyclic Antidepressants	Unknown	May cause switch to mania ; increase in tremors
NSAIDs Ibuprofen Indomethacin Naproxen Phenylbutazone	Increase Increase Increase Increase	Case reports of piroxicam and diclofenac sodium increasing lithium concentrations
Antipsychotic drugs Chlorpromazine Fluphenazine Haloperidol Perphenazine Thioridazine	Possible increase in red blood cell lithium Possible increase in red blood cell lithium Possible increase in plasma lithium Possible increase in red blood cell lithium Possible increase in red blood cell lithium	All antipsychotic may increase lithium's neurotoxicity
Cardiovascular drugs Digoxin ACE inhibitors Methyldopa Diltiazem Verapamil	Unknown Increase Unknown Unknown Unknown	Case report of CNS confusion and bradycardia Case report of toxicity , renalinsufficiency Case report of neurological toxicity Case report of neurological toxicity Case report of neurological toxicity
Diuretics Carbonate anhydrase inhibitors Acetazolamide	Decrease Decrease	Increase lithium excretion
Loop diuretics Furosemide Ethacrynic acid	Unclear Unclear	May increase lithium concentration
Distal tubule diuretics Thiazides Metolazone Chlorthalidone	Increase Increase Increase	Well documented interaction with increase in lithium concentrations
Osmotic diuretics Manitol Urea	Decrease Decrease	Increase lithium excretion

ตารางที่ 7 (ต่อ) แสดงรายการยาที่มีผลต่อระดับยาในเลือด

class and generic name	Effect on plasma lithium concentration	significance
Potassium sparing diuretics Triamterene Spironolactone Amiloride	Increase Increase Unclear	May increase lithium concentration May be used to treat lithium - induced polyuria
Xanthines Theophylline Caffeine	Decrease Decrease	Increase lithium excretion
Neuromuscular blocking drugs Succinylcholine Pancuronium bromide	Unknown Unknown	May prolong neuromuscular blockade
Miscellaneous Sodium Chloride Sodium bicarbonate Metronidazole Metoclopramide Carbamazepine Iodides Alcohol Phenytoin	Decrease Decrease Increase Unknown Unknown Unknown Unknown Possible increase	Increase lithium excretion Alkalinization of urine increase lithium excretion Report of toxicity , Reanal damage Case report of extrapyramidal symptoms Case report of neurotoxicity May have synergistic hypothyroid effect Increase lithium toxicity in animal Case reports of lithium toxicity
Quinidine	Unknown	Altered sinus node concentration
Digoxin	Unknown	Altered sinus node concentration



## 2. อาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาเทียม (20,28,29,36,37)

ลิเทียมถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตโดยจะมีความเข้มข้นของยาสูงสุดในส่วนของเนื้อไต ส่วนเมตลลา ยาเทียมเป็นยาตัวหนึ่งที่เป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพที่ไต นำสู่การเกิดอาการของโรคไตบางอย่างได้ ถึงแม้ว่าระดับยาเทียมในเลือดจะอยู่ในช่วงของการรักษาก็ตาม ก็ไม่ได้หมายความว่ายาเทียมจะไม่มีผลต่อไต พยาธิสภาพของไตที่เกิดจากการใช้ยาเทียม แบ่งออกเป็นพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นแล้วสามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติได้ หรือสามารถหายได้เมื่อหยุดใช้ยา และพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นแล้วไม่สามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติ เช่น ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง ซึ่งพยาธิสภาพดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับการเกิดเนื้อเยื่อไตเกิดการอักเสบเรื้อรัง และโรคไตวาย ซึ่งนำมาสู่การพิจารณาและทบทวนการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ซึ่งมีรายงานการศึกษาวิจัยมากมาย เกี่ยวกับผลของยาเทียมที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ไต ดังนี้

### 2.1 ผลของยาเทียมต่อพยาธิสภาพของไตที่เกิดขึ้นแล้วสามารถหาย และกลับคืนสู่สภาวะปกติได้

#### 2.1.1 สมดุลของโซเดียม ( sodium balance )

ลิเทียมมีผลต่อสมดุลของโซเดียมที่ไต โดยทำให้มีการขับโซเดียมออกมาในปัสสาวะมากขึ้น ซึ่งผลดังกล่าวสามารถพบได้ทั้งในคน และในสัตว์ทดลอง โดยกลไกการเกิดมีการรายงานว่าเกิดจากการที่ลิเทียมลดการดูดซึมกลับของโซเดียมที่บริเวณท่อไตส่วนต้น ท่อไตส่วนปลาย และที่ท่อไตรวม และอีกกลไกหนึ่งของการเกิดมีการรายงานว่าเกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง โซเดียมกับฮอร์โมนในร่างกายที่ควบคุมสมดุลของโซเดียมที่ไต เช่น renin - angiotensin - aldosterone

โดยทั่วไปแล้วเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเทียมติดต่อกันเป็นเวลานาน ปริมาณของโซเดียมจะลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าระดับโซเดียมที่ลดลงต่ำกว่าค่าปกติ ที่เกิดจากการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ นั้นเกิดขึ้นเพียงชั่วคราว ไม่มีความรุนแรงมาก อย่างไรก็ตามปริมาณโซเดียมที่ลดลงทำให้เกิดความรุนแรงเพิ่มมากขึ้นและมีความสำคัญทางคลินิกเมื่อ มีกลไกการดูดซึมลิเทียมกลับที่ท่อไต ( renal tubular ) ซึ่งเป็นผลทำให้มีการเพิ่มระดับยาเทียมในเลือดก่อให้เกิดพิษจากยาเทียมที่สูงขึ้นได้ ส่วนปัจจัยเสริมอื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยมีปริมาณโซเดียมในร่างกายลดลง อาจเกิดจาก ความเจ็บป่วยอื่น ๆ เช่น ท้องเสีย อาเจียน การรักษาอื่น ๆ เช่นการให้ผู้ป่วยรับประทานเกลือในปริมาณที่น้อยลง และการให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยาขับปัสสาวะบางกลุ่ม เป็นต้น

### 2.1.2 สมดุลของกรด - ด่าง ( acid - base balance )

ในสัตว์ทดลอง ยาליเทียมส่งผลต่อการทำให้ปัสสาวะเป็นกรด เมื่อมีการให้ยาในขนาดที่สูง ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาליเทียมติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน โดยที่ระดับยาอยู่ในช่วงของการรักษา เมื่อร่างกายไม่สามารถทำให้ภาวะความเป็นกรดของปัสสาวะในร่างกายสู่สภาวะปกติ หรือเป็นกลางได้ เมื่อมีการทดสอบการให้กรดเข้าไปในร่างกาย ผลจากการที่ยาליเทียมทำให้ร่างกายสูญเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะปรับสมดุลของความเป็นกรดด่าง ทำให้เกิดความเป็นกรดที่ท่อไตทำให้ผู้ป่วยร่างกายของผู้ป่วยมีภาวะเลือดเป็นกรด ซึ่งกลไกการเกิด เชื่อว่าเกิดจากการที่ยาליเทียมจะรบกวนสมดุลของการเปลี่ยนแปลงไฮโดรเจนในร่างกาย

### 2.1.3 สมดุลของน้ำ ( water balance )

อาการข้างเคียงจากการใช้ยาליเทียมโดยทั่วไป ได้แก่ อาการกระหายน้ำ, คิมน้ำมากและปัสสาวะมากมีการรายงานว่ายาליเทียมสามารถกระตุ้นการกระหายน้ำได้โดยตรงในสัตว์ทดลอง ยาליเทียมทำให้เกิดการกระหายน้ำมาก แต่ไม่ได้ทำให้เกิดภาวะปัสสาวะมาก ในผู้ป่วยได้ทุกราย

ภาวะปัสสาวะมาก หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีปริมาตรของปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 3,000 มิลลิลิตร ต่อวัน สาเหตุหลักของภาวะปัสสาวะมากทั้งในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ นั้นเกิดจากโรคเบาจืด ( diabetes insipidus ) ซึ่งโรคเบาจืดนี้เกิดจากการใช้ยาליเทียม โดยยาליเทียมมีผลทำให้ไตตอบสนองต่อแอนตี้ไคยูเรติกฮอร์โมน ลดลง ซึ่งเป็นผลทำให้เกิดภาวะปัสสาวะมาก นอกจากนี้ยาליเทียมยังส่งผลต่อกระบวนการอื่น ๆ อีกเช่น การลดการดูดซึมกลับของน้ำที่ท่อไตส่วนเฮนเล และมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของอิเล็กโทรไลต์อิสระ ( free electrolytes ) ที่ปราศจากน้ำที่ส่วนท่อไตรวม ตารางที่ 8 แสดงผลการวิจัยต่าง ๆ เกี่ยวกับปริมาตรของปัสสาวะ และความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาליเทียมจากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 8 Urine volume and renal concentrating ability in lithium treated and nontreated psychiatric patients<sup>(20)</sup>

author	No.of patients	Urine volume (>3L/day)(%)	Fluid Restriction Protocol	Lower limit of normal osmolality ( mOsm / kgH <sub>2</sub> O )	Proportion of patients with reduced concentrating ability	
					Lithium pt.(%)	Control pt. (%)
Forrest et al 1974	96	11/96 (12)	NR	NR	NR	NR
Baylist et al 1978	48	NR	14 h FD	< 2 SD	17/48 (35)	NR
Vestergaard et al 1979	218	80/218 (37)	NR	NR	NR	NR
Donker et al 1979	30	8/30 (27)	22 h FD + DDAVP	< 800	10/30 (33)	NR
Grof et al 1980	50	5/50 (10)	18 h FD + AVP	< 700	19/50 (38)	NR
Albrecht et al 1981	46	1/45 (2)	22 h FD + AVP	< 1 SD	20/46 (43)	NR
Wahlin et al 1980	112	NR	40 ug DDAVP	< 800	97/112 (87)	12/25 (48)
Coppen et al 1980	100	3/100 (3)	40 ug DDAVP	< 800	56/100 (56)	17/32 (53)
Tyrer et al 1980	49	NR	18 h FD	< 800	35/49 (71)	5/14 (36)
Gelenberg et al 1981	54	NR	12 h FD	< 600	34/54 (63)	6/19 (32)
Uldall et al 1981	42	9/42 (21)	18 h FD	< 800	35/41 (85)	NR
Wallin et al 1982	231	NR	16 h FD + DDAVP	< 800	114/231 (49)	NR
Walker et al 1982	41	4/41 (10)	NR	NR	NR	NR
Bendz et al 1983	124	13/124 (12)	12 h FD + DDAVP	< 800	63/124 (51)	NR
Khandelwai et al 1983	40	4/40 (10)	12 h FD	< 500	6/40 (15)	NR
Lokkegaard et al 1985	126	NR	26 h FD	< 95 %	56/126 (44)	NR
Jorgenson et al 1985	54	20/54 (37)	26 h FD	< 800	40/54 (74)	NR

Abbreviations : FD , Fluid deprivation ; AVP , Vassopressin ; DDAVP , Desamino-8-arginine vassopressin ; NR , not repor

## 2.2 ผลของยาที่เชื่อมต่อกับพยาธิสภาพของไตที่เกิดขึ้นแล้วไม่สามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติได้

### 2.2.1 โรคเบาจืดที่เกิดจากพยาธิสภาพของไต ( persistent nephrogenic diabetes insipidus )

ที่ผ่านมาได้มีการอ้างถึงโรคเบาจืดที่เกิดจากการใช้ยาที่เชื่อมว่าสามารถหายคืนสู่สภาวะปกติได้ เมื่อมีการหยุดใช้ยาที่เชื่อม แต่ในปัจจุบันมีรายงานการวิจัยเพิ่มมากขึ้นที่แสดงให้เห็นว่าโรคเบาจืดที่เกิดจากการใช้ยาที่เชื่อม เมื่อมีการหยุดใช้ยาแล้วยังคงทำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรคเบาจืดอยู่นานหลายเดือน และบางรายงานเสนอว่าอาการของโรคเบาจืดนั้นไม่สามารถหายเป็นปกติได้แม้ว่าจะหยุดใช้ยาที่เชื่อมไปแล้วก็ตาม ตารางที่ 9 แสดงการติดตามผู้ป่วยจิตเวชที่เคยใช้ยาที่เชื่อมและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาจืดภายหลังการหยุดใช้ยาที่เชื่อมไปแล้ว

ตารางที่ 9 Persistent Nephrogenic Diabetes Insipidus Following Discontinuation of Lithium<sup>(20)</sup>

Author	No. of Patients	Duration of lithium Therapy (yr)	Maximal Urinary Osmolality ( mOsm / kg H <sub>2</sub> O )		Elapse time after Lithium Stopped (month)
			During therapy (month)	After therapy Discontinued	
Lee et al 1971	1	1.5	198	500	1
Simon et al 1977	1	6	153	156	6
Hansen et al 1977	5	5.25 - 10	414	635	6
			240	260	10
			151	317	12
			333	507	8
Price et al 1978	3	6	519	682	7
			NR	83	3
			274	410	6
			290	380	6
Forrest et al 1979	3	7.5	370	535	6
		8	NR	84	3
Bucht et al 1980	84	6.9 ± 2.9	517 ± 197	658 ± 203	8

การศึกษาของ Albrecht และคณะ ได้มีการรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาจัด ในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้อยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นระยะเวลานานพบว่าผู้ป่วยจำนวน 20 ราย จากทั้งหมด 43 ราย ที่ทำการติดตามผลการรักษา มีความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง ภายหลังจากการหยุดใช้ยาเทียมไปแล้ว 1 - 2 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 46.5 และได้มีการนำเสนอว่าผลจากการใช้ยาเทียมและทำให้ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลงนี้จะนำมาสู่การทำลายไต และเกิดพยาธิสภาพที่ไตในระยะยาว และมีบางรายงานการวิจัยพบว่าผู้ป่วยมีความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นเพิ่มขึ้นเมื่อหยุดใช้ยาเทียมไปนานหลายเดือน แต่ความสามารถดังกล่าวไม่สามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติเดิมได้ นอกจากนี้จากการศึกษาที่ผ่านมายังมีข้อด้อยในแง่ของขอบเขตของผลกระทบและความรุนแรงของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นต่อไตที่เกิดจากการใช้ยาเทียมที่เกิดขึ้นอย่างชัดเจน เนื่องมาจากผลดังกล่าวเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยทางจิต และการใช้ยาในผู้ป่วยดังกล่าวมิได้มีการใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาเพียงตัวเดียว แต่ผลต่อไตดังกล่าวยังอาจเป็นผลจากการใช้ยาต้านโรคจิตตัวอื่น ๆ ก็เป็นไปได้

### 2.2.2 Chronic interstitial nephritis

ในปี ค.ศ.1975 Lindop และ Padfeild ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้อยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน 3 ปี และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาจัด โดยได้ทำการตรวจชิ้นเนื้อไต ( renal biopsy ) ดูพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นพบว่าผู้ป่วยเหล่านั้นมีการทำลายของเนื้อไตในส่วนของท่อไตส่วนปลาย และที่ท่อไตรวม จากการศึกษานี้ได้นำเสนอว่าผลของยาเทียมทำให้มีการทำลายเนื้อไต ซึ่งผลดังกล่าวที่เกิดขึ้นในมนุษย์นั้นเกิดขึ้นเช่นเดียวกันกับในสัตว์ทดลอง ตารางที่ 10 แสดงการศึกษาวิจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับอัตราการกรองผ่านไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้อยาเทียมเพื่อการรักษา

Hestbech และคณะ ในปี ค.ศ.1977 ได้มีการรายงานผลการตรวจชิ้นเนื้อของไตของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้อยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันนาน 2 - 14 ปี พบว่าผู้ป่วย จำนวน 13 ใน 14 ราย ที่ทำการตรวจพบว่ามีเซลล์เนื้อไตมีขนาดเล็กลงเป็นจุด ๆ และมีการสร้างเนื้อไตที่ผิดปกติที่ชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับผลการตรวจชิ้นเนื้อของคนปกติที่มีเพศและอายุเท่ากัน จากรายงานการวิจัยนี้สรุปไว้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเทียมติดต่อกันเป็นระยะเวลานานจะทำให้เกิด interstitial nephritis โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยในครั้งนี้มีการใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นระยะเวลานานกว่า 6 เดือน จากกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ใช้อยาเทียม 110 คน จากผู้ป่วยได้ทำการตรวจวินิจฉัยหน้าที่การทำงานของไต ทำโดยการเก็บปริมาตรปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หากพบว่าปริมาตรปัสสาวะมากกว่า 3,000 มิลลิลิตร และหรือมีค่าการชำระของครีอะตินินที่ไต ต่ำกว่าค่าปกติ ถือว่ามีความผิดปกติ จากการเก็บข้อมูลพบว่าผู้ป่วยจำนวน 32 รายที่มีความผิดปกติของไตตามเกณฑ์ที่กำหนดขึ้น และมีผู้ป่วยจำนวน



18 คน ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตไม่ทราบสาเหตุจาก 32 คน และจากผู้ป่วย 18 คนดังกล่าวมีผู้ป่วยจำนวน 14 ราย ที่ยินยอมและให้ความร่วมมือในการตัดชิ้นเนื้อไตนำมาตรวจสอบ เพื่อค้นหาความผิดปกติของไตที่เกิดขึ้น โดยผู้ป่วยในกลุ่มดังกล่าวมีอายุเฉลี่ย 48 ปี และรับประทานยาที่เข็มติดต่อกันเป็นระยะเวลานานกว่า 2 ปี โดยผู้ป่วยทั้งหมดมีความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง โดยพิจารณาจากค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะที่ลดลงน้อยกว่า  $800 \text{ mOsm} / \text{kg.H}_2\text{O}$  เมื่อผู้ป่วยอยู่ในสภาวะอดน้ำ

จากการศึกษาในประเทศออสเตรเลีย ทำการศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชชาวออสเตรเลียที่ใช้ยาที่เข็มติดต่อกันอยู่ในช่วง 4 ถึง 9 ปี พบว่าไตของผู้ป่วยมีพยาธิสภาพของการทำลายของหน่วยไต และเกิดการสร้างเนื้อไตที่ผิดปกติที่มีความรุนแรงของการทำลายแตกต่างกัน

การศึกษาของ Rafaelson และคณะ ได้นำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาที่เข็มติดต่อกันเป็นเวลา 1 ถึง 17 ปี ( ค่าเฉลี่ยประมาณ 5 ปี ) จำนวน 37 ราย พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อไตเกิดพยาธิสภาพคือ มีการทำลายของหน่วยไต และเกิดการสร้างเนื้อไตที่ผิดปกติ ผู้ป่วย 5 ใน 6 รายมีภาวะปัสสาวะมาก โดยปริมาตรปัสสาวะมากกว่า  $4,000$  มิลลิลิตรต่อวัน ที่ค่าการชำระของครีอะตินินผ่านไต ลดลงต่ำกว่า  $60$  มิลลิลิตรต่อนาที การศึกษานี้ให้ข้อสรุปว่า อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยาที่เข็มติดต่อกันนานกว่า 5 ปี จะมีอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตมากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาที่เข็มติดต่อกันน้อยกว่า 5 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตของผู้ป่วยที่ใช้ยามากกว่า 10 ปี ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผู้ป่วยที่ใช้ยาติดต่อกันที่อยู่ในช่วง 5 -10 ปี งานวิจัยนี้สามารถตั้งสมมติฐานได้ว่า การใช้ยาที่เข็มติดต่อกันส่งผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของเนื้อไต

จากการศึกษาของ Vestergaard และคณะ ที่เมืองโคเปนเฮเก้น ประเทศเดนมาร์ก ศึกษาหน้าที่การทำงานของไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาที่เข็มติดต่อกันจำนวน 237 ราย โดยระยะเวลาในการใช้ยาอยู่ระหว่าง 0.5 - 17 ปี ( ค่าเฉลี่ย 5 ปี ) พบว่า ค่าการชำระของครีอะตินิน ของผู้ป่วยจำนวน 218 รายที่ให้ความร่วมมือในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงพบว่า มีค่าเท่ากับ  $102$  มิลลิลิตรต่อนาที ในผู้ป่วย 218 รายนี้มีผู้ป่วยจำนวน 15 รายที่มีค่าการชำระของครีอะตินินต่ำกว่า  $70$  มิลลิลิตร ต่อนาที โดยค่าการชำระของครีอะตินินมีแนวโน้มลดลงเมื่อระยะเวลาในการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาที่มีผู้ป่วยจำนวน 184 รายที่ได้รับการตรวจวัดระดับของซีรั่มครีอะตินินก่อนเริ่มใช้ยาที่เข็ม จึงสามารถศึกษาถึงค่าการเปลี่ยนแปลงของซีรั่มครีอะตินินได้ สรุปว่า ค่าเฉลี่ยของซีรั่มครีอะตินินเพิ่มขึ้นจาก  $0.94$  ไปเป็น  $1.08$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และพบว่าซีรั่ม



ครีเอตินินของผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มเมื่อระยะเวลาในการใช้ยาเทียมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยจำนวน 31 รายจาก 218 รายที่มีภาวะปัสสาวะมาก โดยมีปริมาตรของปัสสาวะมากกว่า 3,000 มิลลิลิตรต่อวัน และค่าเฉลี่ยของการศึกษาทั้งหมดพบว่าปริมาตรปัสสาวะเฉลี่ยเท่ากับ 2.9 ลิตรต่อวัน โดยอยู่ในช่วง 0.7 - 9.2 ลิตรต่อวัน จากการทดสอบผู้ป่วยจำนวน 31 รายที่มีภาวะปัสสาวะมากโดยกระบวนการอดน้ำ ( water deprivation ) พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะน้อยกว่า 800 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O ซึ่งแสดงถึงผลของยาเทียมทำให้ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง ซึ่งจากการศึกษานี้ให้ข้อเสนอแนะไว้ว่า ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างตรงไปตรงมาว่าการเปลี่ยนแปลงของค่าซีรัมครีเอตินินที่เพิ่มขึ้น และค่าการชำระของครีเอตินินที่ลดลง สัมพันธ์กับการใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา เนื่องมาจากว่าผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีการใช้ยาอื่นร่วมกันหลายชนิด และผู้ป่วยที่ทำการศึกษายังมีจำนวนน้อย จากงานวิจัยนี้ยังสนับสนุนแนวคิดที่ว่า การใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นเวลานาน จะทำให้เสียหายที่การทำงานของไตไป ซึ่งในระยะยาวส่งผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตที่รุนแรงต่อผู้ป่วยตามมา

จากการศึกษาของ Hullin และคณะ ในประเทศอังกฤษ ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 106 รายที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกัน พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่มีภาวะปัสสาวะมาก โดยปริมาตรปัสสาวะมากกว่า 3,500 มิลลิลิตรต่อวัน และพบว่ามีผู้ป่วย 5 รายที่มีค่าซีรัมครีเอตินินเพิ่มสูงขึ้น โดยมีค่ามากกว่า 1.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จากการศึกษานี้ได้สุ่มเลือกผู้ป่วยจำนวน 30 รายจาก 106 ราย มีค่าเฉลี่ยของการใช้ยาเทียมอยู่ระหว่าง 3 - 12 ปี และจับคู่เปรียบข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ กับกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา โดยจับคู่เพศ และอายุ พบว่า ค่าซีรัมครีเอตินิน , ค่าการชำระของครีเอตินิน , ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น และระดับไมโครอัลบูมินชนิดเบต้า (  $\beta_2$  microalbumin ) ในปัสสาวะที่แสดงถึงการทำลายของท่อไตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาจึงไม่ได้ให้สนับสนุนแนวคิดที่ว่า การใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นระยะเวลาไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไต แต่ผู้ทำการศึกษาวินิจฉัยได้ให้ข้อเสนอแนะว่า ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีระดับยาเทียมในเลือดต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยของการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมา

การศึกษาของ Hallgren และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 66 ราย และมีช่วงของการใช้ยาเทียมอยู่ระหว่าง 2 เดือน ถึง 15 ปี โดยศึกษาอัตราการกรองผ่านไต และระดับไมโครอัลบูมินชนิดเบต้า ในปัสสาวะ พบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 13 รายที่มีความผิดปกติของการทำงานของไต และผู้ป่วยจำนวน 7 รายใน 13 รายมีค่าอัตราการกรองผ่านไตลดลงมากผิดปกติ และมีผู้ป่วย 7 รายใน 13 รายมีภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติและผู้ป่วย 4 ใน 7

**ตารางที่ 10 Studies of GFR in Lithium Patients<sup>(20)</sup>**

Study	No. of Patients	Duration of Therapy (yr)	Serum lithium (mmol / L )	GFR (mi/min)	Method of GFR study	Criteria for low GFR	Proportion of patients with low GFR ( % )
Vestergaard et al	218	5.2 (0.5 - 17 )	0.85 (0.2-2.0)	102	Creat CI	< 70 ml / min	15/218 (7)
Hallgren et al	66	NR	NR	NR	EDTA CI	< 85 ml / min (M) < 77 ml / min ( F )	8/66 (12)
Hullin et al	106	6.2 ± 3.2	0.59 ± 0.17	75.7 ± 30	Creat CI	< 70 ml / min	38/106 (36)
Donker et al	30	3.3 ± 0.3	0.79 ± 0.3	101 ± 4	Radioisotope	< 70 ml / min	1/30 (3.3 )
Gener et al	40	2.3 ( 0.1 - 10 )	NR (0.6-1.2)	93 ± 5	Creat CI	NR	NR
Grof et al	50	5.8 ± 2.9 ( 1.0 - 10 )	NR	92.5 ± 33	Creat CI	< 70 ml / min	10/50 (20)
Uldall et al	31	4.6 ± 1.5	1.07 ± 0.30	96.4 ± 21.4	Creat CI	< 2 SD =	5/31 (16)
DePaulo et al	86	2.7 ± 2.9	0.89 ± 0.32	95 ± 23	Creat CI	< 5 th % ++	10/86 (12)
Thysell et al	29	6.5 ( 2.5 - 12 )	1.04 ± 0.06	94.2 ± 3.8	EDTA CI	< 2 SD =	5/29 (17)
Wallin et al	231	6.5	NR (0.7-1.2)	81 ± 21	EDTA CI	< 2 SD =	39/179 (17)
Bendz et al	57	5.3 ( 0.3 - 13 )	0.78 (0.6-1.0)	NR	EDTA CI	< 2 SD =	4/57 (7)
Johnson et al	61	4.5 ( 0.2 - 18 )	0.68	93 ± 3	Inulin CI	< 70 ml /min	7/61 (12)
Lokkegaard et al	153	10.0 ( 3.0 - 17 )	0.77	NR	EDTA CI	< 5 th % ++	31/152 (20)
Jorgensen et al	54	7.1 ( 0.5 - 24 )	NR	NR	EDTA CI	< 2 SD =	5/54 (9)

AbbreviationS : NR , not report ; Creat , creatinine ; CI , clearance ; M ,male ; F , female

∑ Average is given . Range is in parasyntesis

= GFR below 2 standard deviations of reference control values were considered abnormal

== GFRs below the fifth percentile confedence limits for reference control values were considered abnormal.

มีไมโครอัลบูมิน ชนิดเบต้าในปัสสาวะ จากการศึกษาี้สรุปว่า ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง อัตราการกรองผ่านไตที่ลดลง กับระยะเวลาในการใช้ยาเทียม

จากการศึกษาของ Coppin และคณะเป็นการศึกษา ณ.จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง ในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นระยะเวลา 1 - 12.5 ปี ( ค่าเฉลี่ย 5 ปี ) จำนวน 99 ราย และผู้ป่วยจิตเวชโรคซึมเศร้าจำนวน 52 รายที่ใช้ยาอื่นในการรักษาอาการทางจิต และไม่เคยได้รับการสั่งใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา โดยจับคู่เปรียบเทียบข้อมูลของ เพศ , อายุ และเปรียบเทียบกับคนปกติ พบว่า ค่าเฉลี่ยของการชำระครีอะตินินของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเท่ากับ 83 มิลลิตรต่อนาที โดยมีผู้ป่วย 13 รายในกลุ่มนี้ที่มีค่าการชำระของครีอะตินินต่ำกว่า 60 มิลลิตรต่อนาที กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ มีค่าเฉลี่ยของการชำระเท่ากับ 78 มิลลิตร ต่อนาที และมีผู้ป่วยจำนวน 9 รายในกลุ่มนี้ที่มีค่าการชำระของ ครีอะตินินต่ำกว่า 60 มิลลิตรต่อนาที ค่าเฉลี่ยของซีรัมครีอะตินินในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเท่ากับ 1.09 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ เท่ากับ 1.04 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร ซึ่งผลการทดสอบความแตกต่างของค่าการชำระครีอะตินิน และค่าซีรัมครีอะตินิน ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาโดยการวัดปริมาตรของปัสสาวะต่อวันพบว่า กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมจำนวน 15 ราย , กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ จำนวน 5 ราย และคนปกติจำนวน 4 รายที่มีปริมาตรของปัสสาวะมากกว่า 2,000 มิลลิตรต่อวัน และการศึกษาความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น

ขึ้น โดยการให้ผู้ป่วยจิตเวชทั้ง 2 กลุ่มอดน้ำ พบว่าค่าเฉลี่ยของออสโมลาลิตีของปัสสาวะ กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเท่ากับ 756 mOsm / kg H<sub>2</sub>O และของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น เท่ากับ 786 mOsm / kg H<sub>2</sub>O พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการศึกษาี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 14 ราย และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ จำนวน 2 รายที่มีค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะ 600 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O จากการศึกษาี้สรุปว่า ยาเทียมไม่มีผลต่อการทำให้เกิดภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ และไม่ผลต่อการมีไมโครอัลบูมินชนิดเบต้า 2 และ N - acetyl -  $\beta$  - glucosidase หลุดออกมาในปัสสาวะ และยาเทียมไม่มีผลต่อหน้าที่การทำงานของไตในส่วนของโกลเมอรูลัส และท่อไต

การศึกษาของ Grof และคณะ ทำการศึกษาแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 50 ราย โดยมีช่วงระยะเวลาในการใช้ยา 1 - 10 ปี ( ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 5.8 ปี ) โดยค่าเฉลี่ยของซีรัมครีอะตินินก่อนเริ่มใช้ยาเทียมเท่ากับ 1.08 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร ,ค่าเฉลี่ยของ ยูเรียไนโตรเจนในเลือด ( BUN ) เท่ากับ 14 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตรและค่าเฉลี่ยของการชำระครีอะตินินเท่ากับ 97.7 มิลลิตรต่อนาที เมื่อผู้ป่วยใช้ยาไปแล้วพบว่าค่าเฉลี่ยของซีรัมครีอะตินินเท่ากับ 0.97 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร ,ค่าเฉลี่ยยูเรียไนโตรเจนใน

เลือด เท่ากับ 13.7 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตรและค่าเฉลี่ยของการชำระครีอะตินินเท่ากับ 96.6 มิลลิตรต่อนาที จากการศึกษาที่สรุปว่าการลดลงของค่าชำระครีอะตินิน ไม่มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการใช้ยาเทียม จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยจำนวน 5 รายมีภาวะปัสสาวะมาก โดยมีปริมาตรของปัสสาวะมากกว่า 3,000 มิลลิตร ต่อวัน และจากผู้ป่วยทั้งหมดนี้เมื่อทำการทดสอบการอดน้ำและหลังให้ยาเคสโมเพรสซิน พบว่าปัสสาวะมีค่าออสโมลาลิตีต่ำกว่า 725 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O และมีผู้ป่วยจำนวน 19 รายที่มีค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะต่ำกว่า 500 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O แต่จากการศึกษาค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะไม่มีข้อมูลการตรวจค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะของผู้ป่วยก่อนเริ่มใช้ยาเทียม จึงไม่สามารถสรุปได้ว่ายาเทียมมีผลต่อการทำให้ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง

จากการศึกษาของ Gerner และคณะ<sup>(20)</sup> ในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกัน 1 - 10 ปี จำนวน 43 ราย โดยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการใช้ยาเทียมเท่ากับ 2.3 ปี พบว่าค่าเฉลี่ยของชำระครีอะตินิน เท่ากับ 0.97 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร และมีค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินเท่ากับ 93 มิลลิตร ต่อนาที เมื่อเปรียบเทียบกับค่าการชำระของครีอะตินินตามสูตรของการคำนวณของ Cockcroft & Gault พบว่า ค่าการชำระของครีอะตินินไม่แตกต่างกัน จากการศึกษาที่สรุปว่า ค่าการชำระของครีอะตินินที่ลดลงไม่มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา

การศึกษาของ Albecht และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา จำนวน 36 ราย โดยศึกษาค่าการชำระของอินูลิน ( inulin clearance ) พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 13 รายที่มีการชำระของอินูลินต่ำกว่าคนปกติที่มีอายุและเพศเดียวกัน และพบว่าผู้ป่วย 12 ใน 13 รายที่มีความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ และเมื่อทำการหยุดใช้ยาเทียมในผู้ป่วยทั้ง 13 รายไปแล้ว 1- 2 สัปดาห์ ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวยังคงมีค่าการชำระของอินูลินต่ำกว่าคนปกติอยู่ และยังมีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่เกิดภาวะไตวาย ( renal insufficiency )

จากการศึกษาของ Bucht และคณะศึกษาผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 20 ราย โดยผู้ป่วย 10 รายใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาเป็นยาเดี่ยว และอีก 10 รายใช้ยาเทียมร่วมกับยาอื่น ๆ เพื่อการรักษา โดยระยะเวลาในการติดตามผลเป็นเวลา 8 ปี พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาเป็นยาเดี่ยวยังมีค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินเท่ากับ 94 มิลลิตรต่อนาที ส่วนกลุ่มที่ใช้ยาเทียมร่วมกับยาอื่น ๆ มีค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินเท่ากับ 81 มิลลิตรต่อนาที ค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะภายหลังกระบวนการอดน้ำและให้ยาวาโซเพรสซินกลุ่มที่ใช้ยาเทียมเป็นยาเดี่ยวยังมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 736 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O ส่วนกลุ่มที่ใช้ยาเทียมร่วมกับยาอื่น มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 498 mOsm / kg. H<sub>2</sub>O



จากการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของการสร้างเนื้อไตที่ผิดปกติ ( chronic interstitial fibrosis ) จำนวน 10 ราย โดยในจำนวนนี้มี 7 รายที่ใช้ยาเทียมร่วมกับยาอื่น ๆ และมี 3 รายที่ใช้ยาเทียมเป็นยาเดียวในการรักษา และจากผู้ป่วย 10 รายนี้พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 2 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเป็นยาเดียว มีภาวะของโปรตีนในปัสสาวะมีปริมาณมากผิดปกติ จากการศึกษานี้ให้ข้อสรุปว่าการใช้ยาเทียมร่วมกับยาอื่น ๆ เพื่อการรักษาทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางกายภาพของไต และส่งผลถึงหน้าที่การทำงานของไตทำให้หน้าที่ในการทำงานของไตลดลงมากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาเพียงตัวเดียว แต่จากการศึกษานี้มีข้อเสนอแนะว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาร่วมกับยาอื่น ๆ นั้นมีระดับยาเทียมในเลือดสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาเพียงตัวเดียว โดยจากการศึกษานี้ระดับยาเทียมของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมร่วมกับยาอื่น เท่ากับ 1.4 มิลลิโมลต่อลิตร ส่วนกลุ่มที่ใช้ยาเทียมเพียงตัวเดียวมีระดับยาเทียมเท่ากับ 1.0 มิลลิโมลต่อลิตรและยังขาดข้อมูลการศึกษาพยาธิสภาพของไต และข้อมูลเบื้องต้นของหน้าที่การทำงานของไตก่อนการใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา ดังนั้นการศึกษานี้จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่ายาเทียมมีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตหรือไม่

การศึกษาของ Uldall และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 42 รายโดยมีช่วงระยะเวลาในการใช้ยาเพื่อรักษา 1 - 14 ปีโดยเฉลี่ยเท่ากับ 4.5 ปี ค่าซีรัมครีอะตินินมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.93 มิลลิกรัม ต่อ เดซิลิตร ( ค่าสูงสุดเท่ากับ 1.31 มิลลิกรัม ต่อ เดซิลิตร ) จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยจำนวน 31 รายพบว่ามีค่าการชำระของครีอะตินินเฉลี่ยเท่ากับ 96 มิลลิลิตรต่อนาที จากการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 5 รายที่มีค่าการชำระของครีอะตินินต่ำกว่าค่าปกติจำนวน 5 ราย เมื่อเทียบกับอายุและพื้นที่ผิวของร่างกาย และพบว่ามีผู้ป่วย 1 รายที่มีภาวะโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ ซึ่งจากการศึกษานี้สรุปว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาเทียมมีความถี่ของการเกิดขึ้นต่ำกว่าการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมา

จากการศึกษาของ DePaul และคณะทำการศึกษาอัตราการกรองผ่านไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อรักษาจำนวน 99 ราย โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้ยาเทียมเท่ากับ 32 เดือน โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยาเทียมร่วมกับยาอื่น ๆ เพื่อรักษา ในจำนวนนี้ผู้ป่วยจำนวน 22 รายจาก 99 รายเคยมีประวัติการเกิดพิษจากยาเทียมอย่างน้อย 1 ครั้ง มีผู้ป่วยจำนวน 13 รายถูกคัดออกจากการวิจัย เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีพยาธิสภาพที่ไตผิดปกติจากสาเหตุอื่น ๆ ก่อนการใช้ยาเทียม จากการศึกษานี้พบว่ามีค่าซีรัมครีอะตินินมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.06 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีผู้ป่วยจำนวน 10 รายที่มีค่าอัตราการกรองผ่านไตต่ำกว่าค่าปกติ เมื่อเปรียบเทียบกับเพศและอายุของคนปกติ และพบว่ามีค่าอัตราการกรองผ่านไต

เฉลี่ยเท่ากับ 71 มิลลิลิตร ต่อนาที แต่จากการศึกษาดังกล่าวไม่ได้กล่าวถึงข้อสรุปของการวิจัยว่า การใช้ยาเทียมแล้วทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตนั้นเกิดขึ้นชัดเจน

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่น ๆ อีกมากมายเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ต่อไต จากการใช้ยาเทียม เช่น การศึกษาของ Donker และคณะ พบว่าอัตราการกรองผ่านไตของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นระยะเวลา 4 - 76 เดือน พบว่าค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองผ่านไต เท่ากับ 101 มิลลิลิตรต่อนาที การศึกษาของ Muller - Oerlinghausen และ Drescher พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าซีรัมครีอะตินินในผู้ป่วยจิตเวชจำนวน 30 รายที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นระยะเวลา 3 ปี และการศึกษาของ Colt และคณะ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 11 รายในจำนวน 140 รายที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษามีค่าซีรัมครีอะตินินสูงขึ้นมากกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยค่าเฉลี่ยของซีรัมครีอะตินินมีค่าเท่ากับ 1.71 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร และค่าซีรัมครีอะตินินสูงสุดเท่ากับ 2.3 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมา มีความแตกต่างกันในรูปแบบของการศึกษาวิจัย การเลือกกลุ่มตัวอย่าง และการให้ความหมายของความผิดปกติต่อไตที่เกิดขึ้น จึงเป็นการยากที่จะเปรียบเทียบผลการศึกษาที่ได้รวบรวมมา อย่างไรก็ตามความถี่ของการเกิดความผิดปกติต่อหน้าที่การทำงานของไต และพยาธิสภาพของเนื้อไตส่วนต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงไปภายหลังการใช้ยาเทียม ที่ได้จากการศึกษาที่ผ่านมาดูเหมือนจะเกิดขึ้นน้อย แต่ถึงอย่างไรก็ตามก็ยังมีนักวิจัยพยายามที่จะศึกษาหาความชุกของของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตด้วยเหตุผลที่ว่า การใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาอาการทางจิตต้องใช้เวลาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตที่เป็นแล้วไม่สามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติได้แล้ว เป็นผลให้ผู้ป่วยจิตเวชเกิดโรคแทรกซ้อนทางกายที่เกี่ยวกับไตต่อไป ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย รวมถึงผลกระทบต่อเศรษฐกิจ และสังคมต่อไปในอนาคต

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 1. รูปแบบแผนการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา ( descriptive research ) โดยทำการศึกษา ณ.จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง ( cross - sectional study )

#### 2. ลักษณะตัวอย่างหรือประชากรที่ทำการศึกษา

##### ก. ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยจิตเวชที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ของกองจิตเวช โรงพยาบาลกรมมกุฎเกล้า ในระหว่างวันที่ 31 ตุลาคม 2543 จนถึง วันที่ 30 เมษายน 2544

##### ข. การเลือกตัวอย่าง : กลุ่มที่ทำการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ( 1 ) กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียม ( 2 ) กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาเทียม

( 1 ) กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา เป็นผู้ป่วยจิตเวชที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก และได้รับการสั่งใช้ยาเทียม เพื่อการรักษา ระหว่างวันที่ 31 ตุลาคม 2543 - 30 เมษายน 2544 และมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย ดังนี้

##### ■ เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบดังต่อไปนี้ จะถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยได้รับยาเทียมเพื่อรักษานานกว่า 4 สัปดาห์อย่างต่อเนื่องก่อนเข้าร่วมการวิจัย
2. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 16 ปี บริบูรณ์
3. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
4. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเทียม ทั้งในกรณีเป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น ยานอนหลับ , ยาต้านอาการวิตกกังวล และยาต้านอาการซึมเศร้า เป็นต้น

##### ■ เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ จะถูกคัดออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ไม่ได้มารับการรักษาด้วยตนเอง

2. ผู้ป่วยที่จิตแพทย์วินิจฉัยว่าอาการทางจิตยังไม่คงที่และไม่ปลอดภัยถ้าเข้าร่วมการวิจัย
3. ผู้ป่วยที่ป่วยเป็นโรคทางกายเรื้อรังที่สามารถหาข้อมูลการป่วยได้จากแฟ้มประวัติการรักษาของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า หรือจากการสัมภาษณ์ ได้แก่ มะเร็ง , เบาหวาน หรือมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังการอดอาหารผิดปกติ , ความดันโลหิตสูง และโรคไตวาย
4. ผู้ป่วยที่มีระดับของฮีโมโกลินในเลือดผิดปกติ ดังนี้ ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำกว่าค่าปกติ , ระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่าค่าปกติ
5. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

## (2) กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้รับการสั่งใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา

เป็นผู้ป่วยจิตเวชที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกที่ไม่ได้รับการสั่งใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา ระหว่างวันที่ 31 ตุลาคม 2543 - 30 เมษายน 2544 และมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย ดังนี้

### ■ เกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบดังต่อไปนี้ จะถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 16 ปี บริบูรณ์
2. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
3. ผู้ป่วยไม่ประวัติการได้รับการรักษาด้วยยาเทียม ทั้งในกรณีเป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น ยานอนหลับ , ยาด้านอาการวิตกกังวล และยาด้านอาการซึมเศร้า เป็นต้น

### ■ เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ จะถูกคัดออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการรักษาด้วยตนเอง
2. ผู้ป่วยที่จิตแพทย์วินิจฉัยว่าอาการทางจิตยังไม่คงที่และไม่ปลอดภัยถ้าเข้าร่วมการวิจัย
3. ผู้ป่วยที่ป่วยเป็นโรคทางกายเรื้อรังที่สามารถหาข้อมูลการป่วยได้จากแฟ้มประวัติการรักษาของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า หรือจากการสัมภาษณ์ ได้แก่ มะเร็ง , เบาหวาน หรือมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังการอดอาหารผิดปกติ , ความดันโลหิตสูง และโรคไตวาย

4. ผู้ป่วยที่มีระดับของอิเล็กโทรไลต์ในเลือดผิดปกติ ดังนี้ ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำกว่าค่าปกติ, ระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่าค่าปกติ
5. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ค. **ขนาดตัวอย่าง** จำนวนตัวอย่างผู้ป่วยที่ทำการศึกษาไม่ต่ำกว่า 41 ราย

$$\text{การคำนวณขนาดตัวอย่างที่ทำการศึกษา } n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

$Z$  = ค่าที่ได้จากการเปิดตารางที่  $\alpha = 0.05$  เท่ากับ 1.96

$p$  = prevalence rate ของการตรวจพบอาการพิษต่อไตชนิดใดชนิดหนึ่งที่เกิดจากยาเทียมจากการทดลองเก็บข้อมูลเบื้องต้น ( pilot study ) พบ prevalence rate ของการเกิด proteinuria ( ภาวะที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 150 mg / day ) = ร้อยละ 70 = 0.7 ,  $q = 1 - p = 0.3$

$$d = 0.2 \times p = 0.14$$

$$\text{แทนค่า } n = \frac{(1.96)^2 (0.7)(0.3)}{(0.14)^2}$$

$$n = 41.14 \text{ คน}$$

### 3. ขั้นตอนและวิธีดำเนินการวิจัย

ก. การดำเนินการวิจัย แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอนดังนี้

- ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

**ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย**

1.1 ทบทวนและรวบรวมวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

1.2 การประสานงานกับโรงพยาบาลที่ทำการศึกษา

1.3 จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้การวิจัย

1.4 การขออนุมัติจัดทำโครงการวิจัยต่อภาควิชาและคณะเภสัชศาสตร์และโรงพยาบาลที่ทำการศึกษา

**ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย**

2.1 กลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา เป็นผู้ป่วยที่มารับการรักษาด้วยโรคทางจิตเวช ที่แผนกผู้ป่วยนอก และได้รับการสั่งใช้ยาเทียม และผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้รับการสั่งใช้ยาเทียม

เพื่อการรักษา และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเพื่อเข้าร่วมการวิจัยในระหว่างวันที่ 31 ตุลาคม 2543 จนถึง วันที่ 30 เมษายน 2544

## 2.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- 2.2.1 แบบบันทึกประวัติการใช้ยาผู้ป่วย ( patient drugs profile )
- 2.2.2 แบบบันทึกประวัติการรักษาและการสั่งใช้ยาของผู้ป่วยของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (OPD card )
- 2.2.3 แบบบันทึกการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย ( laboratory report )
- 2.2.4 แบบสัมภาษณ์ผู้ป่วย เรื่อง ปริมาณน้ำที่ดื่มต่อวัน , ความถี่ของการปัสสาวะต่อวัน , จำนวนครั้งในการตื่นนอนตอนกลางคืนเพื่อรับประทานน้ำ และปัสสาวะ และช่วงเวลาในการรับประทานยาเพิ่มเติม
- 2.2.5 แนวทางในการตรวจวินิจฉัยความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นของไต ( urine concentrating ability protocol )
- 2.2.6 แนวทางในการตรวจวินิจฉัยโรคเบาจืด ( water deprivation test protocol )

## 2.3 การดำเนินการวิจัย

- 2.3.1 ดำเนินการเก็บข้อมูลโดยขอความร่วมมือจากจิตแพทย์ผู้ทำการรักษาผู้ป่วยที่ไข้ยาลิเทียมและมารับการรักษาต่อเนื่องที่แผนกผู้ป่วยนอก สั่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันนัดเดือนต่อไปที่ผู้ป่วยมารับยาซ้ำ ดังแผนภูมิที่ 1 , 2 ซึ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีดังนี้

### ☉ ปัสสาวะ ( Urine ) :

- 24 - hour urine : volume , creatinine , total protein
- Spot urine : Urinary Analysis , Urine Osmolality and Urine electrolytes

### ☉ เลือด ( Blood ) : Fasting Plasma Glucose , BUN & Creatinine , Electrolytes , Calcium , Albumin , Uric Acid , Serum Osmolality และ Lithium level

- 2.3.2 การสัมภาษณ์ผู้ป่วยเรื่องอาการและอาการแสดงของโรคเบาจืด
- 2.3.3 การวินิจฉัยผู้ป่วยจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นโดยเจ้าหน้าที่แผนกชีวเคมี
- 2.3.4 การตรวจวินิจฉัยความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นของไต และการวินิจฉัยโรคเบาจืดด้วยวาโซเพรสซิน ( vasopressin test ) ในผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะปัสสาวะมาก โดยอายุรแพทย์โรคไต ดังแผนภูมิที่ 3 , 4

2.3.5 การนำผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และผลการตรวจเลือด มาคำนวณค่าการชำระของครีอะตินินในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยา lithium โดยใช้ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละราย

2.3.6 การเก็บข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยจาก แบบบันทึกประวัติผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล ประกอบด้วย

ข้อมูลทั่วไป :

- ก. เพศ
- ข. อายุ
- ค. โรคที่เป็น
- ง. ระยะเวลาในการดำเนินของโรค
- จ. น้ำหนัก และความสูง

ข้อมูลการใช้ยา

- ก. ยาที่ผู้ป่วยได้รับ : ชนิด , ขนาด และวิธีใช้ยา
- ข. ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา lithium

2.3.7 การคำนวณค่าการชำระของครีอะตินินที่ไตโดยการคำนวณโดยใช้สูตร 3 วิธี ดังนี้

1. สูตรการคำนวณค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากข้อมูลของปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ( 24 hrs urine creatinine clearance ; 24 hrs CrCl : ml / min )  

$$24 \text{ hrs CrCl} = \frac{24 \text{ hrs. urine volume} \times 24 \text{ hrs. urine creatinine}}{\text{Serum Creatinine} \times 1,440}$$

Serum Creatinine x 1,440

2. สูตรการคำนวณค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณของสูตรการคำนวณของ Cockcroft & Gault ; CrCl : ml / min )

$$\text{CrCl male} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Ideal Body Weight}}{\text{Serum Creatinine} \times 72}$$

$$\text{CrCl female} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Ideal Body Weight}}{\text{Serum Creatinine} \times 72} \times 0.85$$

( อ้างอิงจาก Cockcroft DW and Gault HM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron .1967 ; 16 : 31 - 41.

Ideal Body Weight male = 50 + 2.3 ( ความสูงเป็นนิ้วที่เกิน 5 ฟุต )

Ideal Body Weight female = 45.5 + 2.3 ( ความสูงเป็นนิ้วที่เกิน 5 ฟุต )

- ถ้าน้ำหนักจริง ( Real Body Weight ) น้อยกว่า Ideal Body

Weight ให้ใช้น้ำหนักจริงในการคำนวณ

- ถ้าน้ำหนักจริง มากกว่าร้อยละ 30 ของ Ideal Body Weight ให้ใช้  
Adjusted Ideal Body Weight

$$\text{Adjusted Ideal Body Weight} = \text{Ideal Body Weight} + 0.25 (\text{Real Body Weight} - \text{Ideal Body Weight})$$

3. สูตรการคำนวณค่าการชำระของครีอะตินินเทียบกับอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน (standard glomerular filtration rate) 100 มิลลิลิตรต่อนาที เทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย (body surface area ; BSA) 1.73 ตารางเมตร

$$\text{BSA} = (\text{Real Body Weight})^{0.425} \times (\text{height})^{0.725} \times 0.007184$$

2.3.8 สูตรการคำนวณค่าครึ่งชีวิตของยาที่ได้จากสูตรการคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร

1. ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาในร่างกาย (volume of distribution ; Vd : lit.)

$$Vd = 0.6 \times \text{Real Body Weight}$$

2. ค่าการชำระของยาเทียม (lithium clearance ; Cl : lit / hr.)

$$Cl = 0.0093 (\text{LBW}) + 0.0885 [ \text{CrCl} (\text{lit} / \text{hr}) ]$$

$$\text{Lean Body Weight male} = 50 + 2.3 (\text{ความสูงเป็นนิ้วที่เกิน 5 ฟุต})$$

$$\text{Lean Body Weight female} = 45.5 + 2.3 (\text{ความสูงเป็นนิ้วที่เกิน 5 ฟุต})$$

CrCl = ค่าการชำระของครีอะตินินที่ไต (creatinin clearance) ที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลผู้ป่วยทั้ง 3 วิธีข้างต้น

3. ค่าคงที่ของการกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination constants ; Ke : hr<sup>-1</sup>)

$$Ke = \frac{\text{lithium clearance}}{\text{volume of distribution}}$$

4. ค่าครึ่งชีวิตของยาเทียม (lithium half life ; t<sub>1/2</sub> : hrs)

$$t_{1/2} = 0.693 / Ke$$

( อ้างอิงจาก Gilman T , Steinberg , Hurst A, Gill M, Robinson D et al. Editors.

Pharmacokinetics data sheet . Department of pharmacy: USC University Hospital.1992. )



2.3.9 สูตรการคำนวณค่าการชำระของยาเทียมจากระดับยาเทียม 1 ค่าที่วัดได้

$$CI = \frac{(S)(F)(Dose)}{\tau \times C_{ss}}$$

$$\text{Lithium Dose (mmol)} = \text{Lithium Dose (mg)} (8.12) / (300 \text{ mg})$$

(อ้างอิงจาก Gilman T , Steinberg , Hurst A, Gill M, Robinson D et al. Editors.

Pharmacokinetics data sheet . Department of pharmacy: USC University Hospital.1992. )

### ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูลและการสรุปผล

#### 3.1 การวิเคราะห์ข้อมูล :

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติสำหรับวิเคราะห์ข้อมูลทางสังคมศาสตร์ ( statistical package for the social sciences : SPSS )

3.1.1 การศึกษาความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทียมใช้สถิติเชิงพรรณนา แสดง ค่าร้อยละ , ความถี่ , ความชุกของการเกิดโรค

3.1.2 การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเทียมในเลือด และระยะเวลาในการใช้ยากับความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไต โดยใช้สถิติค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ ( correlation coefficient : r ) และความสัมพันธ์เชิงถดถอย ( multiple regression )

3.1.3 วิเคราะห์ค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ในรูปของค่าเฉลี่ย และร้อยละ และเปรียบเทียบค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยาเทียมในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาระยะเวลา น้อยกว่า 1 ปี และมากกว่า 1 ปี โดยใช้สถิติ unpaired t - test ที่  $\alpha = 0.05$  ภายใต้สมมติฐาน

**สมมติฐาน H<sub>0</sub> :** ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นเวลานานกว่า 1 ปี มีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยาเทียมไม่แตกต่างกับผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี

**สมมติฐาน H<sub>A</sub> :** ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นเวลานานกว่า 1 ปี มีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยาเทียมแตกต่างกับผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมติดต่อกันน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี

3.1.4 วิเคราะห์ค่าการชำระครีอะตินินของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา และ ของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้รับการสั่งใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา ในรูปของค่าเฉลี่ย และ ร้อยละ และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยา

ลิเทียมเพื่อการรักษา กับ กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้รับการสั่งใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา โดยใช้สถิติ unpaired t - test ที่  $\alpha = 0.05$  ภายใต้สมมติฐาน

**สมมติฐาน  $H_0$**  : กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา มีค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินิน ไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้รับการสั่งใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา

**สมมติฐาน  $H_A$**  : กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา มีค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินิน แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้รับการสั่งใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา

3.1.5 วิเคราะห์ความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตแต่ละในในกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา กับกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่นที่ไม่ได้รับยาลิเทียมเพื่อการรักษา แสดงค่า odd ratio

### 3.2 การสรุปผลการวิจัย

1. ความชุกความเป็นพิษต่อไตแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่ใช้ยาลิเทียม
2. ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาลิเทียมในเลือดกับความเป็นพิษต่อไตแต่ละชนิด และความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาในการใช้ยาลิเทียมกับความชุกของการเกิดความเป็นพิษต่อไตแต่ละชนิด

ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ ( correlation coefficient : r ) ในกรณีนี้

- ค่าความสัมพันธ์เป็นบวก (+1) หมายถึง เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตมากขึ้นเมื่อความเข้มข้นของระดับยาลิเทียมในเลือดสูงขึ้น
- ค่าความสัมพันธ์เป็นลบ (-1) กรณีอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตน้อยลงเมื่อความเข้มข้นของระดับยาลิเทียมในเลือดสูงขึ้น

3. ความแตกต่างของค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาที่มีระยะเวลาในการใช้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี กับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาลิเทียมมากกว่า 1 ปี โดยใช้สถิติ unpaired t - test ที่  $\alpha = 0.05$  ภายใต้สมมติฐาน

$H_0$  : ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นเวลานานกว่า 1 ปี มีค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมเฉลี่ย ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี เมื่อ ค่า P ที่ได้จากการคำนวณน้อยกว่า 0.05 จะยอมรับสมมติฐาน  $H_0$  และถ้าค่า P มากกว่า 0.05 และจะยอมรับสมมติฐาน  $H_A$

4. ความแตกต่างของค่าการชำระของครีอะตินินเฉลี่ยของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา กับ กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้รับการสั่งใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา โดยใช้สถิติ unpaired t - test ที่  $\alpha = 0.05$  ภายใต้สมมติฐาน

$H_0$  : ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา มีค่าการชำระของ ครีอะตินินเฉลี่ย ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา เมื่อ ค่า P ที่ได้จากการคำนวณน้อยกว่า 0.05 จะยอมรับสมมติฐาน  $H_0$  และถ้าค่า P มากกว่า 0.05 และจะยอมรับสมมติฐาน  $H_A$

5. ความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้า กับกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา

#### นิยามคำศัพท์เฉพาะ

1. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา<sup>25</sup> หมายถึง ปฏิกริยาที่เป็นอันตรายและเกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อการป้องกัน, วินิจฉัย และรักษา หรือการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา ทั้งนี้ ไม่รวมถึงการให้ยาโดยเจตนา (ฆ่าตัวตาย) โดยอุบัติเหตุ, ความเป็นพิษ หรือ การให้ยาในทางที่ผิด
2. ความเป็นพิษต่อไต หมายถึง ปฏิกริยาที่เป็นอันตรายและเกิดขึ้นจากการใช้ยาต่อไต และผลของยาที่มีต่อไต มีได้หลายรูปแบบคือ acute functional renal failure , glomerulonephritis , acute tubular necrosis , acute interstitial nephritis , drug-induced renal vasculitis , drug-induced lithiasis , Electrolyte imbalance และ acid - base disorder
3. ความเป็นพิษต่อไตจากยาต้านซึมเศร้า หมายถึง ปฏิกริยาที่เป็นอันตรายและเกิดขึ้นจากการใช้ยาต้านซึมเศร้าต่อไตและผลของยาต้านซึมเศร้าต่อไต เมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อการรักษา โดยขนาดยาสำหรับการรักษาแบบเฉียบพลัน ( acute treatment ) 900 - 2400 mg / วัน และขนาดยาสำหรับการรักษาต่อเนื่อง ( maintenance dose ) 300 - 1200 mg / วัน โดยอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตที่เกิดจากการใช้ยาต้านซึมเศร้าที่ทำการศึกษา ได้แก่ ภาวะปัสสาวะมาก โรคเบาหวานจากความผิดปกติของไต การลดลงของอัตราการกรองผ่านไต ภาวะที่มีโปรตีนออกมาในปัสสาวะ , ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นขึ้นลดลง และรวมถึง สมดุลของโซเดียม และโพแทสเซียมในเลือด
4. ภาวะปัสสาวะมาก ( Polyuria )<sup>24</sup> หมายถึง ภาวะที่มีปริมาณของปัสสาวะมากกว่า 3 ลิตรต่อวัน ซึ่งอาจเกิดได้ในคนปกติที่มีการดื่มน้ำในปริมาณมากต่อวัน สาเหตุของภาวะปัสสาวะมากเกิดจากการหลั่งของฮอร์โมนวาโซเพรสซินน้อย หรือเกิดจากการที่ท่อไตไม่ตอบสนองต่อการทำงานของฮอร์โมน , มีสารละลาย,สารที่มีคุณสมบัติขับ หรือดึงปัสสาวะออกจากร่างกาย การที่จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะปัสสาวะมาก ทำได้โดยการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยจะมีปริมาตรปัสสาวะมากกว่า 3 ลิตรต่อวัน ก่อนการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุอื่นต่อไป
5. โรคเบาหวาน หมายถึง โรคที่มีสาเหตุมาจากการขาด หรือไตไม่ตอบสนองต่อแอนตี้ไดยูเรติกส์ฮอร์โมนทำให้ร่างกายไม่สามารถเก็บน้ำไว้ได้ ทำให้มีภาวะปัสสาวะมาก โดยปัสสาวะต่อวัน ตั้งแต่ 3 ลิตร จนถึง 24 ลิตร แล้วแต่ความรุนแรงของโรค ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลีย , มีไข้ ,มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัวเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของออสโมลาลิตีของปัสสาวะและจากการขาดน้ำ<sup>( 1 )</sup> โรคเบาหวานแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ

( 1 ) โรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของสมอง ( neurogenic , central ) หมายถึงโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของสมองเกิดจากมีการหลั่งของ แอนตี้ไดยูเรติกส์ฮอร์โมนน้อยหรือไม่เพียงพอที่มีสาเหตุจากการได้รับอุบัติเหตุจนทำให้สมองขาดออกซิเจน , เนื้องอก และการติดเชื้อที่สมองและทำให้เกิดการทำลายระบบประสาทที่เชื่อมโยงกันระหว่างสมองส่วนพินทิวทารี และ สมองส่วนไฮโปทาลามัส

( 2 ) โรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของไต ( nephrogenic , peripheral ) โดย ส่วนโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของไต เกิดจากการที่ไตไม่ตอบสนองต่อ antidiuretic hormone ซึ่งมีสาเหตุมาจาก โรคไตบางชนิด , ความผิดปกติของฮิเลคโตไลต์ เช่นภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำและภาวะแคลเซียมในเลือดสูง , โรคจิตที่ผู้ป่วยดื่มน้ำมาก ( psychogenic polydipsia)

6. อาการและอาการแสดงของโรคเบาหวาน หมายถึง อาการที่ผู้ป่วยมีความต้องการหิวกระหายน้ำมาก ดื่มน้ำปริมาณมากต่อวัน , ปัสสาวะมากและบ่อย โดยเฉพาะตอนกลางคืน ปริมาณปัสสาวะ 3 - 18 ลิตรต่อวัน ( หรือมากกว่า 30 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ) , ผู้ป่วยมีอาการซึม และอาจหมดสติได้ การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะ ( specific gravity ) น้อยกว่า 1.005 , และค่าออสโมลาริตีของปัสสาวะ ( urine osmolality ) น้อยกว่า 200 mOsm per kg. มีการเพิ่มขึ้นของ ค่าออสโมลาริตีของซีรัม ( serum osmolality ) สูงขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 300 mOsm per kg.

7. ผู้ป่วยที่ช้ำยาเทียม หมายถึง ผู้ป่วยจิตเวชที่ช้ำยาเทียมเพื่อการรักษาโรคทางจิตเวช ซึ่งได้แก่ โรคความผิดปกติทางอารมณ์ ( mood disorders ) เช่น โรคอารมณ์เศร้า ( major depressive disorders ) , รักษาอารมณ์แปรปรวนแบบขั้วเดียว ( bipolar I ) , อารมณ์ก้าวร้าว ( aggression ) , โรคจิตเภท ( schizophrenia ) และโรคจิตเภทร่วมกับอารมณ์แปรปรวน ( schizoaffective disorders ) เป็นต้น รักษา โดยขนาดยาสำหรับการรักษาแบบเฉียบพลัน ( acute treatment ) 900 - 2400 mg / วัน และขนาดยาสำหรับการรักษาต่อเนื่อง ( maintenance dose ) 300 - 1200 mg / วัน

8. การศึกษาความชุกของการเกิดโรค ( prevalence study ) หมายถึง การศึกษาการเกิดโรคที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาหนึ่ง ๆ ซึ่งเป็นการรวบรวมผู้ป่วยด้วยภาวะที่สนใจ , หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค ลักษณะผู้ป่วยที่รวบรวมไว้ไม่ได้แยกผู้ป่วยเก่าออกจากผู้ป่วยใหม่ และรายงานวิเคราะห์ผู้ป่วยเหล่านั้นตามลักษณะทั่วไปทางคลินิกและทางระบาดวิทยา เพื่อมุ่งที่จะแสดงขนาดของปัญหาและเสนอสมมุติฐานด้านต่าง ๆ โดยสามารถคำนวณ

$$\text{ความชุกของการเกิดโรค} = \frac{\text{จำนวนผู้ป่วยที่ถูกตรวจพบว่ามีโรคตรงตามที่สนใจ} \times 100}{\text{จำนวนผู้ป่วยที่ถูกตรวจทั้งหมดที่ทำการศึกษา}}$$

9. ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง ( Decreases Urinary Concentrating Ability ) หมายถึง ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นขึ้นลดลง โดยยาเทียมจะ

ทำลายเซลล์เนื้อไต ( interstitium cell ) ทำให้ปัสสาวะมีค่าความถ่วงจำเพาะ ( specific gravity ) และทำให้ห่อสมโอสโมแลลิตีของปัสสาวะ ( urine osmolality ) น้อยกว่าค่าปกติ

**10. ภาวะที่มีโปรตีนออกมาในปัสสาวะ แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ**

- Nephrotic Syndrome หมายถึง ภาวะที่มีโปรตีน ( total protein ) ออกมาในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัม ต่อ 24 ชั่วโมง
- Proteinuria หมายถึง ภาวะที่มีโปรตีน ( total protein ) ออกมาในปัสสาวะมากกว่า 150 มิลลิกรัม ต่อ 24 ชั่วโมง

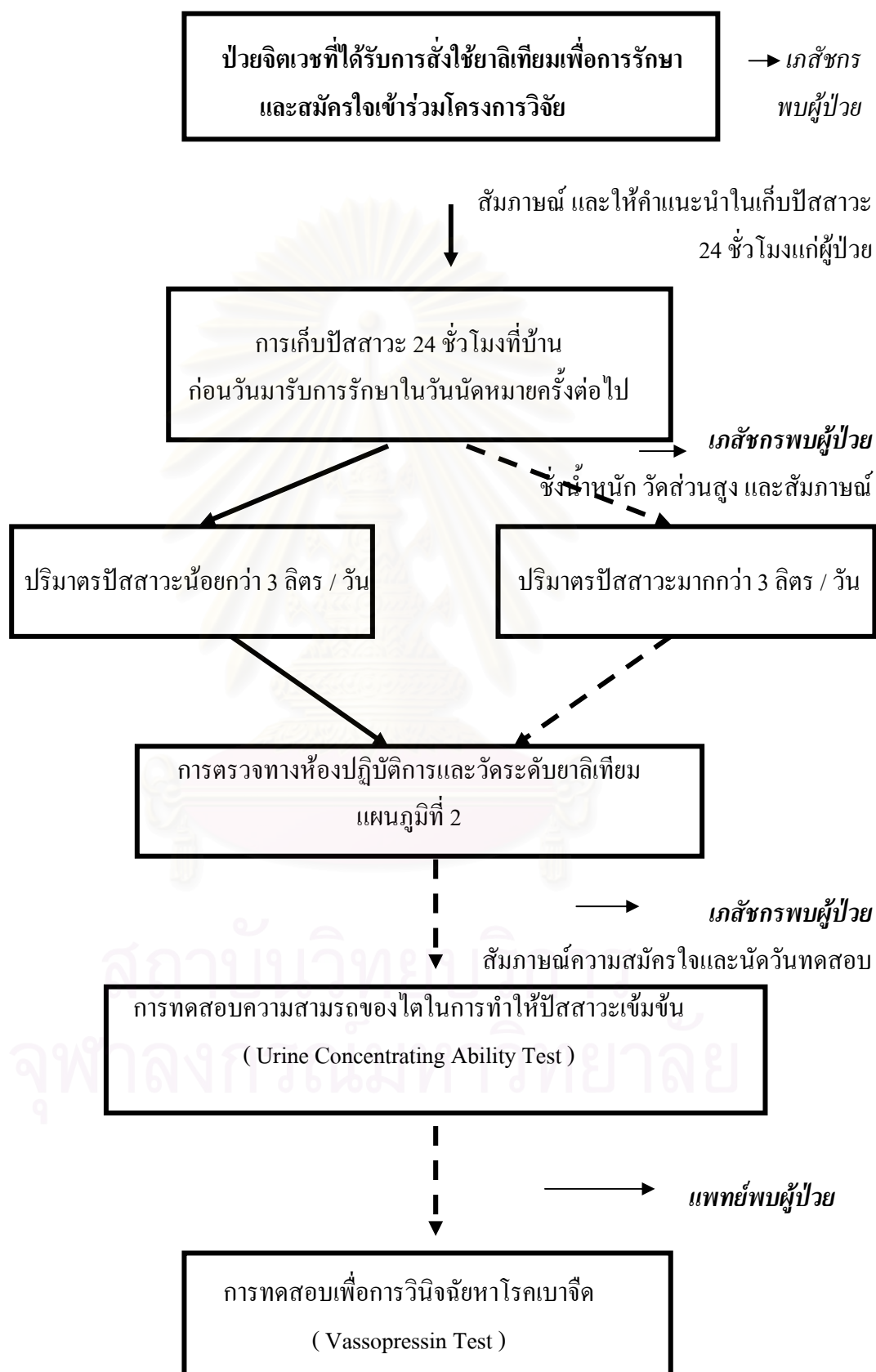
**11. ความเสี่ยงของการเกิดโรค** หมายถึง โอกาสหรือแนวโน้มของการเกิดโรค หรือการบาดเจ็บในคน โดยการคำนวณหาค่า Odd Ratio เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับโรคที่สนใจเฉพาะในการศึกษาย้อนหลัง



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

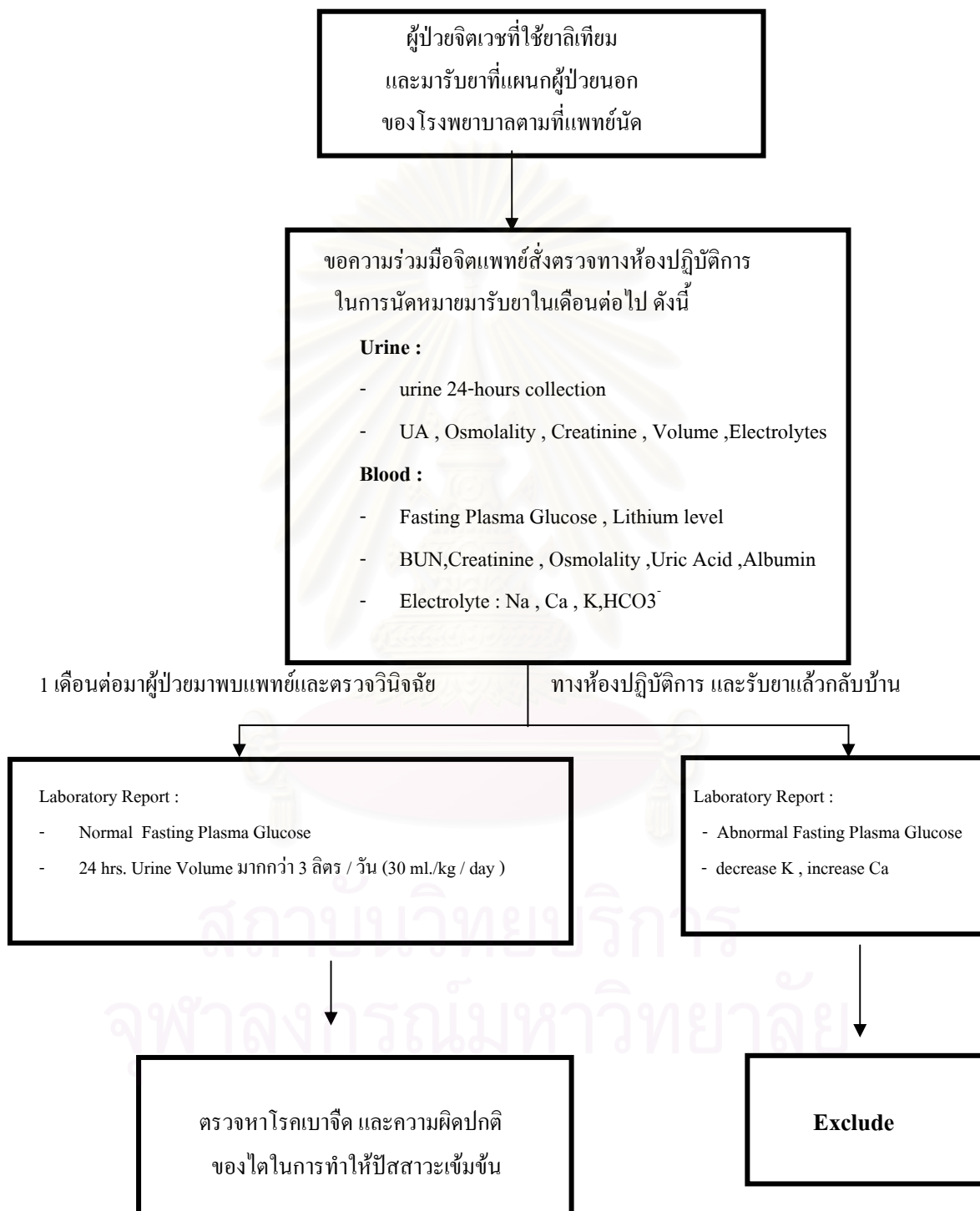


## แผนภูมิที่ 2 แสดงการดำเนินการวิจัย





แผนภูมิที่ 3: การดำเนินการคัดกรองผู้ป่วยที่ใช้ยาลิเทียมและเกิดโรคเบาจัด  
และความผิดปกติของไตอื่น ๆ เบื้องต้น  
( กองจิตเวช โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า )



## แผนภูมิที่ 4 : การทดสอบความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น (Urine Concentrating Ability)

ให้ผู้ป่วยดื่มน้ำได้ตามปกติในวันและคืนก่อนการทดสอบ เช้าวันที่ทำการทดสอบให้  
คนไข้รับประทานอาหารอ่อนในตอนเช้าได้ แต่ไม่ควรดื่มนม ชา กาแฟ  
หรือเครื่องดื่มที่มีรสชาติดหวานจัด ห้ามสูบบุหรี่ตลอดการทดสอบ

เวลา 08.30 น. ให้ผู้ป่วยปัสสาวะทิ้งให้สุด และบันทึกน้ำหนักตัวไว้  
เริ่มกระบวนการอดน้ำ ห้ามผู้ป่วยดื่มน้ำและเครื่องดื่มใด ๆ ตลอดการทดสอบ

ชั่งน้ำหนักตัวผู้ป่วย , วัดปริมาณปัสสาวะ และ ตรวจวัด  
ความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะ และ ออสโมลาลิตีของปัสสาวะ ทุกชั่วโมง

เจาะเลือดเพื่อตรวจวัดค่าออสโมลาลิตีที่เวลา 09.00 , 12.00 , 15.00 และ 16.00 น.

BW	urine	osmolality	specific gravity	blood	osmolality
08.30 น.	08.30 - 09.30 น.			09.00 น.	
09.30 น.	09.30 - 10.30 น.				
10.30 น.	10.30 - 11.30 น.				
11.30 น.	11.30 - 12.30 น.			12.00 น.	
12.30 น.	12.30 - 13.30 น.				
13.30 น.	13.30 - 14.30 น.				
14.30 น.	14.30 - 15.30 น.			15.00 น.	
15.30 น.	15.30 - 16.30 น.			16.00 น.	

ยุติการทดสอบและตรวจวัด

urine & serum osmolality ทันทีเมื่อ

- ผู้ป่วยมีภาวะ dehydrate มาก  
และรู้สึกกระวนกระวาย
- น้ำหนักตัวของผู้ป่วยลดลงมากกว่า  
3 % จากค่าเริ่มต้น
- ค่า urine sp. > 1.020 หรือ urine osmolality  
> 850 mOsm / kg H<sub>2</sub>O

ดำเนินกระบวนการต่อไปเรื่อย ๆ ถ้าผล

วิเคราะห์ไม่เข้าเกณฑ์ให้หยุดการทดสอบ

## แผนภูมิที่ 5 : การวินิจฉัยแยกโรคเบาจืด ( Vassopressin Test )

( การทดสอบนี้มักเริ่มทำหลังจาก urine concentrating ability test )

หลังจากยุติการทดสอบ urine concentrating ability test อีก ครึ่งชั่วโมง  
ถัดมา ให้ทำการฉีดพ่น desmopressin 20 microgram intranasal spray  
ให้ผู้ป่วยนอนพักอยู่บนเตียง 5 นาที



เก็บปัสสาวะเพื่อ วัดปริมาณปัสสาวะ ค่าความถ่วงจำเพาะของ  
ปัสสาวะทุกชั่วโมง เป็นเวลา 4 ชั่วโมงติดต่อกัน



เก็บตัวอย่างเลือดครั้งละ 5 ml. เพื่อตรวจวัดออสโมลาลิตี  
เมื่อเวลาผ่านไป 30 นาที และ 3 ชั่วโมง

เวลา	urine volume	urine sp.	Urine osmolality	Serum osmolality	
18.00 น.				17.30 น.	
19.00 น.					
20.00 น.				20.00 น.	
21.00 น.					



ยุติการทดสอบ

**การแปลผลการทดสอบการอดน้ำเพื่อทดสอบความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น  
( Interpretation PMK Protocol for Urine Concentrating Test ; Water Deprivation Test )**

1. ไตมีการเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น ( concentrating ability ) เมื่อค่า ออสโมลาลิตี ( urine osmolality ) ยังคงน้อยกว่า 750 mOsmol / Kg H<sub>2</sub>O ตลอดการทดสอบร่วมกับค่า ซีรัมออสโมลาลิตี ( serum osmolality ) มากกว่า 295 mOsmol / Kg H<sub>2</sub>O
2. กรณีที่เป็นโรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติของสมอง ( cranial diabetes insipidus ) หรือ โรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติของไต ( nephrogenic diabetes insipidus ) ค่าซีรัมออสโมลาลิตีที่มากกว่า 295 mOsmol / Kg H<sub>2</sub>O ควรใช้ Vasopressin test เพื่อแยก โรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติของสมอง และ โรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติของไตต่อไป
3. ถ้าค่าออสโมลาลิตี ต่ำอยู่ตลอดเวลา และไม่พบว่าการเพิ่มขึ้นของซีรัมออสโมลาลิตี หรือการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว เป็นไปได้อย่างมากว่าผู้ป่วยแอบดื่มน้ำขณะทำการทดสอบ

**การแปลผลการทดสอบด้วยวาโซเพรสซิน**

**( Interpretation PMK Protocol for Vasopressin Test )**

1. ถ้าเป็นโรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติของสมอง ค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะจะต่ำกว่า 300 mOsmol / Kg H<sub>2</sub>O ขณะทำการทดสอบด้วยการอดน้ำและจะสูงกว่า 750 mOsmol / Kg H<sub>2</sub>O หลังการให้ DDAVP
2. ถ้าเป็นหรือ โรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติของไต ค่าออสโมลาลิตี จะต่ำกว่า 750 mOsmol / Kg H<sub>2</sub>O หลังการให้ DDAVP

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย และอภิปรายผล

ผลการวิจัยแบ่งออกเป็น 5 ตอน ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
2. ผลการศึกษาความชุกของการพิษต่อไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้า
3. ผลการศึกษาความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเปรียบเทียบกับผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา
4. ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาต้านซึมเศร้าในเลือดกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไต
5. ผลการศึกษาและเปรียบเทียบค่าครึ่งชีวิตของยาต้านซึมเศร้าที่ได้จากการคำนวณจากการข้อมูลค่าครึ่งชีวิตของ ครีเอตินินที่ไตของผู้ป่วยจิตเวชกับระยะเวลาในการใช้ยาต้านซึมเศร้า

#### 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ซึ่งเป็นผู้ป่วยจิตเวช ที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก กองจิตเวชและระบบประสาท โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2543 ถึง วันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2544 รวมทั้งสิ้น 77 ราย ซึ่งกลุ่มตัวอย่างแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา คือ กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับการสั่งใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาและมีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างครบทุกข้อ จำนวน 42 ราย
2. กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา คือกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้รับการสั่งใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาและมีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง ของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาครบทุกข้อ จำนวน 35 ราย

สามารถแบ่งข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ออกเป็น 2 ส่วนดังนี้คือ

- 1.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
- 1.2 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย



## 1.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

จากการศึกษาได้จำนวนผู้ป่วยดังนี้ ( 1 ) กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไชยาลิเทียมเพื่อการรักษา จำนวน 42 ราย และ ( 2 ) กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ไชยาลิเทียมเพื่อการรักษา จำนวน 35 ราย แสดงรายละเอียดดังตารางที่ 10 หน้า 57 กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไชยาลิเทียมเพื่อรักษามี 42 ราย เป็นเพศหญิง 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 และเป็นเพศชาย 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ไชยาลิเทียมเพื่อรักษามี 35 ราย เป็นเพศหญิง 21 รายคิดเป็นร้อยละ 60 และเป็นเพศชาย 14 คนคิดเป็นร้อยละ 40 เมื่อจำแนกผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มตามอายุ พบว่ามีผู้ป่วยตั้งแต่อายุ 19 ปี ขึ้นไปจนถึงอายุ 72 ปี โดยช่วงอายุที่พบผู้ป่วยมากที่สุดของทั้ง 2 กลุ่ม คือ ช่วงอายุระหว่าง 41 ถึง 50 ปี โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ไชยาลิเทียมพบผู้ป่วย 11 คน คิดเป็นร้อยละ 26.2 และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ไชยาลิเทียมเพื่อการรักษาพบผู้ป่วย 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.1 อายุเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยที่ไชยาลิเทียม และผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ไชยาลิเทียมเพื่อการรักษา คือ  $43.9 \pm 13.1$  ปี และ  $45.5 \pm 14.2$  ปี ตามลำดับ โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p \text{ value} = 0.819$ ) จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษาเชิงพรรณนาแบบ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง ( cross - sectional study ) ในครั้งนี้มีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ไชยาลิเทียมจำนวนใกล้เคียงกับการศึกษาของ Walker และคณะ ปี ค.ศ.1982<sup>(20)</sup> จำนวน 41 ราย และการศึกษาของ Khandelwai และคณะเมื่อปี ค.ศ. 1983<sup>(20)</sup> จำนวน 40 ราย

สถานะภาพสมรสของผู้ป่วย กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไชยาลิเทียม เป็นผู้ป่วยโสดจำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.2 ผู้ป่วยที่สมรสแล้วจำนวน 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 47.6 และผู้ป่วยที่มีสถานะภาพม่าย และหย่า จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.1 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ไชยาลิเทียมเพื่อการรักษาพบว่าเป็นผู้ป่วยโสด จำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.4 ผู้ป่วยที่สมรสแล้วจำนวน 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 65.7 และเป็นผู้ป่วยที่มีสถานะภาพม่าย และหย่า จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.9

น้ำหนักเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไชยาลิเทียมเพื่อการรักษา เท่ากับ  $67.7 \pm 12.9$  กิโลกรัม ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ไชยาลิเทียมเพื่อรักษามีน้ำหนักเฉลี่ย เท่ากับ  $65.5 \pm 12.0$  กิโลกรัม ซึ่งพบว่าน้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.627$ ) ส่วนความสูงเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไชยาลิเทียม เท่ากับ  $159.8 \pm 8.3$  เซนติเมตร ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ไชยาลิเทียมเพื่อการรักษา มีความสูงเฉลี่ย เท่ากับ  $159 \pm 7.6$  เซนติเมตร ซึ่งความสูงของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.273$ ) ซึ่งจากการศึกษานี้ต้องนำน้ำหนักและส่วนสูงของผู้ป่วยแต่ละรายมาคำนวณหาน้ำหนักในอุดมคติของผู้ป่วย ( ideal body weight ; IBW ) และนำมาคำนวณหาช่วงของปริมาณของครีอะตินินมาตรฐานที่ขับออกมาในปัสสาวะต่อวันของผู้ป่วยแต่ละคนเพื่อ ตรวจสอบการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยว่าผู้ป่วยแต่ละรายเก็บปัสสาวะครบ หรือไม่ และยังนำน้ำหนักและส่วนสูงของผู้ป่วยนี้มาคำนวณหาพื้นที่ผิวของผู้ป่วย ( body surface area ; BSA ) เพื่อนำมาคำนวณหาอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐานของผู้ป่วยแต่ละราย เทียบกับค่ามาตรฐาน คือ 100 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร

อาชีพของผู้ป่วยจิตเวชที่ทำการศึกษา ของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาพบว่าส่วนใหญ่มีอาชีพ รับราชการ หรือเป็นข้าราชการบำนาญ และโดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีอาชีพรับราชการทหาร คิดเป็นร้อยละ 42.9 และ 31.4 ตามลำดับ ซึ่งอาจเป็นเพราะว่าโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเป็นโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงกลาโหม ที่รับผิดชอบในการดูแล และรักษา ทหาร และครอบครัวของทหาร เป็นงานหลัก

การวินิจฉัยโรคของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา ส่วนใหญ่ป่วยด้วยโรคอารมณ์แปรปรวนแบบ 2 ขั้วจำนวน 29 ราย คิดเป็นร้อยละ 69.0 รองลงมาป่วยด้วยโรคจิตเภท จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.6 ซึ่งแสดงให้เห็นว่ายาเทียมยังเป็นคงเป็นยาหลักในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนชนิด 2 ขั้ว และยังเป็นยาเสริม ( adjunctive therapy ) ในการรักษาโรคจิตเภท ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา ส่วนใหญ่ป่วยด้วยโรคจิตเภท จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.0 รองลงมาป่วยด้วยโรคจิต จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.1 การวินิจฉัยโรคของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอ้างอิงตามรูปแบบการวินิจฉัยโรคตาม International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Tenth Revision ( ICD 10 ) ขององค์การอนามัยโลกปี ค.ศ. 1992 ซึ่งจากจำนวนผู้ป่วยจิตเวชที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคว่าเป็นโรคจิตเภท และโรคจิตอื่น ๆ นั้น อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดสมดุลของน้ำในร่างกายผิดปกติ โดยจากการศึกษาของ ทวีศิลป์ วิษณุโยธิน และเจนศักดิ์ พันธอักษร ปี พ.ศ. 2543<sup>41</sup> พบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทและโรคจิตอื่น ๆ จะมีกลไกของโรคที่ทำให้มีการเพิ่มการหลั่ง และเพิ่มการออกฤทธิ์ของวาโซเพรสซินในร่างกาย ส่งผลต่อสมดุลน้ำในร่างกาย ทำให้ผู้ป่วยปัสสาวะมาก และบ่อย

ระยะเวลาในการดำเนินของโรค พบว่ากลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาส่วนใหญ่มีการดำเนินของโรคทางจิตอยู่ในช่วง 1 - 5 ปี โดยมีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $93.2 \pm 78.1$  เดือน ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาส่วนใหญ่มีช่วงเวลาของการดำเนินของโรคอยู่ในช่วง 6 - 10 ปี โดยมีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $86.4 \pm 61.7$  เดือน โดยระยะเวลาในการดำเนินของโรคทางจิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p \text{ value} = 0.099$ ) จากการศึกษาในครั้งนี้พบข้อดีของการสืบค้นประวัติในการเจ็บป่วยด้วยอาการทางจิตของคนไข้ทั้งสองกลุ่ม เนื่องจากเพิ่มประวัติผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จะทำการลี้มประวัติผู้ป่วยทุก 5 ปี รายงานการรักษาของผู้ป่วยจิตเวชส่วนใหญ่จึงไม่ต่อเนื่อง ต้องอาศัยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและการสอบถามจากจิตแพทย์ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายมีประวัติการป่วยทางจิตมานานแต่ทำการรักษาในโรงพยาบาลอื่น ๆ มาก่อนจำเป็นต้องสัมภาษณ์และติดตามประวัติการใช้ยาผู้ป่วยจากแหล่งข้อมูลบุคคลรอบข้างผู้ป่วย เช่นญาติ , ผู้ปกครอง และจิตแพทย์ผู้รักษา ข้อมูลระยะเวลาในการดำเนินของโรคที่เก็บได้จากการศึกษาอาจสั้นกว่าระยะเวลาที่แท้จริง

จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อการรักษาอาการทางจิตอย่างต่อเนื่องของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีรายการยาเพื่อการรักษา

จำนวน 3 รายการ จำนวน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.0 รองลงมาคือ 2 รายการ คิดเป็นร้อยละ 28.6 ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาในการศึกษาครั้งนี้ มีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่ใช้ยาเทียมเพียง 1 รายการเพื่อการรักษา และมีผู้ป่วย 2 รายที่ใช้ยาเทียมร่วมกับวิตามิน ส่วนผู้ป่วยคนอื่น ๆ จะใช้ยาเทียมร่วมกับยาอื่น ๆ เพื่อการรักษา ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา ส่วนใหญ่มีรายการยาเพื่อการรักษา จำนวน 2 รายการ คิดเป็นร้อยละ 28.6 และรองลงมา 3 รายการ คิดเป็นร้อยละ 25.7 โดยค่าเฉลี่ยของรายการยาเพื่อรักษาของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา เท่ากับ  $3.3 \pm 1.2$  รายการ และ  $3.1 \pm 1.44$  รายการตามลำดับ โดยจำนวนรายการยาเพื่อรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p \text{ value} = 0.383$ )

จากรายการยาที่ผู้ป่วยจิตเวชกลุ่มที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาพบว่ามีการใช้ยาเทียม ร่วมกับ ยากันชัก ( anticonvulsants ) ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาเป็นยาที่ช่วยทำให้อารมณ์คงที่ ( mood stabilizers ) , ยาต้านโรคจิต ( antipsychotics ) , ยาต้านอารมณ์เศร้า ( antidepressants ) และ ยาต้านโคลิเนอร์จิก ( anticholinergic ) เพื่อการรักษาอาการทางจิตของผู้ป่วย ซึ่งยาเทียมส่วนใหญ่ใช้เป็นยาหลักในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนชนิด 2 ขั้ว และยังใช้เป็นยาเสริม ช่วยในการรักษาโรคซึมเศร้า โรคจิตเภท ร่วมกับยาจิตเวชกลุ่มอื่น ๆ ได้อีกด้วย <sup>(42, 43)</sup>

ตารางที่ 11 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่เข้ายาติเทียม และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้เข้ายาติเทียมเพื่อการรักษา

ข้อมูลทั่วไป ของผู้ป่วย	ผู้ป่วยจิตเวชที่เข้ายา ติเทียม		ผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้เข้า ยาติเทียมเพื่อการ รักษา		<i>p</i> - value (sig.)
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
	ราย	(100.0)	(ราย)	(100.0)	
	N = 42		N = 35		
<b>เพศ</b>					
หญิง	21	50	21	60	
ชาย	21	50	14	40	
<b>อายุ (ปี)</b>					
< 20	1	2.4	2	5.7	
21 - 30	7	16.6	3	8.6	
31 - 40	10	23.8	6	17.1	
41 - 50	11	26.2	13	37.1	
51 - 60	6	14.3	4	11.6	
61 - 70	6	14.3	6	17.1	
> 70	1	2.4	1	2.9	
อายุเฉลี่ย $\pm$ SD (ปี)	43.9 $\pm$ 13.1		45.5 $\pm$ 14.2		<b>0.819</b>
ช่วงอายุ ( range ) (ปี)	19 - 71		19 - 72		
<b>สถานะภาพ</b>					
โสด	19	45.2	11	31.4	
สมรส	20	47.6	23	65.7	
หม้าย / หย่า	3	7.1	1	2.9	
<b>น้ำหนัก ( กิโลกรัม )</b>					
< 45	1	2.4	1	2.9	
46 - 50	3	7.1	2	5.7	
51 - 60	7	16.7	8	22.9	
61 - 70	14	33.3	11	31.4	
71 - 80	11	26.2	9	25.7	
> 81	6	14.3	4	11.4	
น้ำหนักเฉลี่ย $\pm$ SD	67.7 $\pm$ 12.9		65.5 $\pm$ 12.0		<b>0.627</b>

ตารางที่ 11 (ต่อ) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้า และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา

ข้อมูลทั่วไป ของผู้ป่วย	ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยา ต้านซึมเศร้า		ผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา		<i>p</i> - value ( <i>sig.</i> )
	จำนวน (ราย) N = 42	ร้อยละ (100.0)	จำนวน (ราย) N = 35	ร้อยละ (100.0)	
<b>ส่วนสูง (เซนติเมตร)</b>					
< 150	9	21.4	8	22.8	
151 - 160	13	31.0	16	45.7	
161 - 170	16	38.0	8	22.9	
171 - 180	4	9.5	3	8.6	
<b>ส่วนสูงเฉลี่ย (เซนติเมตร)</b>	159.8 ± 8.3		159.0 ± 7.6		<b>0.273</b>
<b>อาชีพ</b>					
- ข้าราชการ / ข้าราชการบำนาญ	18	42.9	11	31.4	
- เกษตรกร	-	-	2	5.7	
- ค้าขาย	5	11.9	3	8.6	
- รับจ้าง	11	26.2	6	17.1	
- แม่บ้าน	6	14.3	7	20.0	
- นักเรียน - นักศึกษา	-	-	3	8.6	
- อื่น ๆ	2	4.8	3	8.6	
<b>การวินิจฉัยโรค</b>					
- Bipolar affective disorders	29	69.0	2	5.7	
- Schizophrenia	7	16.6	7	20.0	
- Schizoaffective disorders	1	2.4	2	5.7	
- Major depression without psychotic features	2	4.8	3	8.6	
- Major depression with psychotic features	1	2.4	3	8.6	
- Dysthymia	1	2.4	2	5.7	
- Psychosis	-	-	6	17.1	
- Anxiety disorders	1	2.4	4	11.4	
- อื่น ๆ	-	-	6	17.1	



ตารางที่ 11 (ต่อ) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้า และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา

ข้อมูลทั่วไป ของผู้ป่วย	ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยา ต้านซึมเศร้า		ผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา		<i>p</i> - value (sig.)
	จำนวน (ราย) N = 42	ร้อยละ (100.0)	จำนวน (ราย) N = 35	ร้อยละ (100.0)	
ระยะเวลาในการดำเนินของโรค (ปี)					
< 1	3	7.1	5	14.3	
1 - 5	15	35.8	8	22.9	
6 - 10	10	23.8	12	34.2	
11 - 15	7	16.7	5	14.3	
16 - 20	4	9.5	5	14.3	
21 - 25	3	7.1	-	-	
ระยะเวลาเฉลี่ยในการดำเนินของโรค (เดือน)	93.2 ± 78.1		86.4 ± 61.7		<b>0.099</b>
ช่วงของระยะเวลาในการดำเนินของโรค (เดือน)	4 - 276		2 - 228		
ระดับยาต้านซึมเศร้าในเลือด (mmol/L)	0.49 ± 0.18				
ระยะเวลาในการใช้ยาต้านซึมเศร้า (เดือน)					
≤ 12	7	16.7	-	-	
13 - 60	17	40.5			
61 - 120	12	28.6			
121 - 180	3	7.1			
181 - 240	3	7.1			
ระยะเวลาในการใช้ยาต้านซึมเศร้าเฉลี่ย (เดือน)	66.3 ± 58.4				
ช่วงระยะเวลาในการใช้ยาต้านซึมเศร้า (เดือน)	1 - 207				
จำนวนรายการยาที่ใช้เพื่อการรักษา					
1 (รายการ)	1	2.4	4	11.4	
2	12	28.6	10	28.6	
3	13	31	9	25.7	
4	9	21.4	5	14.3	
5	6	14.2	6	17.1	
≥ 6	1	2.4	1	2.9	
จำนวนรายการยาที่ใช้เพื่อการรักษา เฉลี่ย (รายการ)	3.3 ± 1.2		3.1 ± 1.44		<b>0.383</b>

รายการยาอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับร่วมเพื่อการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อการรักษา ส่วนใหญ่ได้แก่ กลุ่มยาที่ทำให้อารมณ์คงที่ ( mood stabilizers ) รองลงมาคือ กลุ่มยาด้าน โรคจิต ( antipsychotic drugs ) และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อการรักษา ส่วนใหญ่ได้แก่ กลุ่มยาด้าน โรคจิต ( antipsychotic drugs ) รองลงมาคือ ยาด้านอารมณ์เศร้า ( antidepressant drugs ) แสดงดังตารางที่ 12 และ 13

ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อรักษามีระดับยาต้านอาการซึมเศร้าในเลือดเพื่อการรักษาอยู่ในช่วง 0.10 - 0.82 mmol/L โดยมีค่าเฉลี่ยของระดับยาต้านอาการซึมเศร้าในเลือด เท่ากับ  $0.49 \pm 0.18$  mmol/L ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะเวลาในการใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อรักษาอยู่ในช่วง 13 - 60 เดือน จำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.5 โดยค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อรักษา เท่ากับ  $66.3 \pm 58.4$  เดือน โดยช่วงระยะเวลาดำที่ต่ำที่สุดที่ผู้ป่วยใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อรักษาในการศึกษานี้ เท่ากับ 1 เดือน และ ระยะเวลาในการใช้ยาต้านอาการซึมเศร้านานที่สุดเท่ากับ 207 เดือน ( 17 ปี 3 เดือน ) ค่าเฉลี่ยของขนาดยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อการรักษาเท่ากับ  $707.1 \pm 217.9$  มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งอยู่ในช่วงของขนาดยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่อง ( maintenance dose ) ช่วงของขนาดยาต้านอาการซึมเศร้าที่ใช้เพื่อรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษานี้อยู่ในช่วง 300 - 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน แสดงดังตารางที่ 12 ขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อรักษาในการศึกษานี้เท่ากับ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 1 รายที่ใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าในขนาดดังกล่าว และผู้ป่วยรายดังกล่าวมีภาวะปัสสาวะมาก ( polyuria ) โดยผู้ป่วยมีปริมาตรของปัสสาวะ 4,100 มิลลิลิตรต่อวัน แต่ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการเข้าร่วมกระบวนการวินิจฉัยแยกโรคภาวะปัสสาวะมาก ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อรักษาและมีภาวะปัสสาวะมาก ( polyuria ) จำนวน 13 รายได้รับยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อรักษาอยู่ในช่วง 300 - 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยสามารถแบ่งเป็น ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อรักษา 300 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.4 , ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อรักษา 600 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 30.8 , ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อรักษา 900 มิลลิกรัมต่อวันจำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 46.2 และผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านอาการซึมเศร้า 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.6 จากประวัติการรักษาด้วยยาต้านอาการซึมเศร้าที่สามารถสืบค้นและสอบถามได้จากจิตแพทย์และผู้ป่วยพบว่า มีผู้ป่วย 2 รายที่เคยมีประวัติการเกิดพิษจากยาต้านอาการซึมเศร้าและต้องถูกปรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล

จากข้อมูลระดับยาต้านอาการซึมเศร้าในเลือดของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านอาการซึมเศร้าเพื่อรักษาพบว่า เมื่อพิจารณาขนาดยาต้านอาการซึมเศร้าที่ได้รับต่อวันกับระดับยาต้านอาการซึมเศร้าที่ตรวจวัดได้ จากการศึกษานี้พบว่า ระดับยาที่วัดได้มีค่าค่อนข้างต่ำ ซึ่งอาจเกิดจาก ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านอาการซึมเศร้าในแต่ละรายแตกต่างกัน การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมกันเพื่อรักษา เช่น ยาด้านโรคจิต ฮาร์โลเพอริดอล คลอโพรมาซีน ฟลูเฟนาซีน เพอเฟนาซีน และไซโอริดาซีน จะเพิ่มการนำยาต้านอาการซึมเศร้าเข้าสู่เซลล์เม็ดเลือดแดง ทำให้ระดับยาที่ตรวจวัดได้ แต่ถึงอย่างไรก็ตามระดับยาต้านอาการซึมเศร้าที่ตรวจวัดได้นั้นต่ำกว่าระดับยาต้านอาการซึมเศร้าที่อ้างอิงไว้สำหรับการรักษาแบบต่อเนื่อง แต่ในทางปฏิบัติการใช้ยาขึ้นอยู่กับคำตอบของอาการทางจิตของผู้ป่วยเป็นเพื่otechnicalตรวจวัด

รูปแบบการบริหารยาเทียมของผู้ป่วยในการศึกษาผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเทียมแบบแบ่ง  
 มีของการบริหารยา ออกเป็น 3 ครั้งต่อวัน จำนวน 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 42.9 และรองลงมาคือ 2  
 ครั้งต่อวัน จำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.5 คิดในแบบรวมของการบริหารยวันละหลายครั้ง  
 ( หมายถึงรวมถึงการบริหารยวันละ 2 ,3 และ 4 ครั้งต่อวัน ) ร้อยละ 85.3 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด และ  
 ร้อยละ 14.7 ได้รับการบริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้ง ซึ่งแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มของรูปแบบของการ  
 สั่งใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาอย่างต่อเนื่องที่จิตแพทย์ส่วนใหญ่ สั่งการบริหารยาให้แก่ผู้ป่วยวันละ  
 หลายครั้งหลังอาหาร เพื่อประโยชน์ในการลดอาการข้างเคียงของระบบทางเดินที่เกิดจากการรับ  
 ประทานยาเทียม<sup>(37)</sup>



สถาบันวิทยบริการ  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 12 แสดงรายการยาและกลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาหลักในกลุ่มผู้ป่วยที่ช่วยเหลือไม่ได้

ผู้ป่วยลำดับที่	รายการยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมกัน	กลุ่มยา
1	Chlopromazine 25 mg (3 hs) , Flurazepam 15 mg ( 2 hs )	Antipsychotics + Sedative & Hypnotics
2	Thioridazine 50 mg ( 1 hs ) , Flurazepam 15 mg. ( 2 hs )	Antipsychotics + Sedative & Hypnotics
4	Paroxitine 20 mg (1/2 od) , Merislon ( 1x2 ) , Diazepam 5 mg ( 1 hs ) , B.Complex ( 1 x 2 )	Antidepressants + Anxiolytics + etc.
5	Carbamazepine 200 mg ( 1x2 ) , Olanzapine 10 mg ( 1x2 )	Mood stabilizers + Antipsychotics
6	Alprazolam 0.25 mg. (1x2) , Sertraline ( 2 od )	Antidepressants + Anxiolytics
7	Carbamazepine 200 mg ( 1x4 ) , Perphenazine 4 mg ( 1 od ) , Trihexyphenidyl 2 mg. ( 1 od ) , Flurazepam 15 mg ( 1 hs )	Mood stabilizers + Antipsychotics + Anticholinergics + Sedative & Hypnotics
8	Clozapine 25 mg (1 hs) , Clozapine 100 mg ( 1 hs ) , Sodium valproate 200 mg ( 1x3 ) , Lipanthyl M ( 1x2 )	Mood stabilizer + Antipsychotics
9	Propranolol 10 mg ( 1x3 ) , Mianserine 30 mg ( ½ hs ) , Haloperidol 0.5 mg. (2 hs )	Antidepressants + Antipsychotics + Betablocker
10	-	-
11	Sodium valproate 200 mg ( 1x2 )	Mood stabilizers
12	Clozapine 25 mg ( 1 ½ hs ) , Triazolam 0.25 mg ( 2 hs )	Antipsychotics + Sedative & Hypnotics
13	Imipramine 25 mg ( 2 hs )	Antidepressants
14	Carbamazepine 200 mg ( 1 hs )	Mood stabilizers
15	Perphenazine 4 mg ( 1 hs ) , Flurazepam 15 mg ( 2 hs )	Antipsychotics + Sedative & Hypnotics
16	Perphenazine 4 mg ( 1 x 2 )	Antipsychotics
17	Haloperidol 0.5 mg ( 1x2 ) , Fluoxetine 20 mg ( 1 od ) , Sinemet 25/250 ( 1x2 ) , B 1-6-12 ( 2x 3 )	Antidepressants + Antipsychotics + vitamin + etc.
18	Vitalar ( 1 od. pc. )	vitamin
19	Thioridazine 50 mg ( 1 hs ) , Diazepam 5 mg ( 1 hs )	Antipsychotics + Sedative & Hypnotics
20	Propranolol 10 mg (1x2) , Tranxene 5 mg ( 1x3 ) , Flurazepam 15 mg ( 2 hs ) , Cycloprogynova ( 1 od.pc. )	Anxiolytics + Sedative & Hypnotics + Betablockers + etc
21	Carbamazepine 200 mg ( 1 x 2 )	Mood stabilizers
22	Perphenazine 4 mg ( 1x3 ) , Trihexyphenidyl 2 mg ( 1od ) , Flupentixol depot 20 mg. Inj. , CHLOPROMAZINE 100 mg ( 1 hs )	Antipsychotics + Anticholinergics
23	Vitalar ( 1 x 2 )	vitamin
24	Sodium valproate 200 mg ( 1x2 ) , Carbamazepine 200 mg ( 1x3 ) , Olanzapine 10 mg (1 hs )	Mood stabilizers + Antipsychotics
25	Haloperidol 2 mg ( 1 hs ) , Trihexyphenidyl 2 mg ( ½ od )	Antipsychotics + Anticholinergics

ตารางที่ 12 (ต่อ) แสดงรายการยาและกลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเพิ่มเติม

ผู้ป่วยลำดับที่	รายการยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมกัน	กลุ่มยา
26	Carbamazepine 200 mg ( ½ x 2 ) , Prazepam 5 mg ( 1 od )	Mood stabilizers + Sedative & Hypnotics
27	Diazepam 5 mg ( 1 hs prn. )	Sedative & Hypnotics
28	Clonazepam 2 mg ( 1x2 ) , Flurazepam 15 mg ( 1 hs ) , B1-6-12 ( 1X2 )	Mood stabilizers + Sedative & Hypnotics
29	Carbamazepine 200 mg ( 1x3 ) , Risperidone 2 mg ( 1 hs ) , Haloperidol 2 mg ( 1 pc เย็น ) , Trihexyphenidyl 2 mg ( 1 pc เย็น ) ,Victan ( 1 hs )	Mood stabilizers + Antipsychotics + Anticholinergics + Sedative & Hypnotics
30	Sodium valproate 500 mg ( 1x2 ) , Chlopromazine 100 mg ( 1 hs )	Mood stabilizers + Antipsychotics
31	Sertraline ( 1 od.pc. ) , Carbamazepine 200 mg. ( 1 x 3 )	Mood stabilizers + Antidepressants
32	Sodium valproate 200 mg ( 1x 3 ) , Tranxene 5 mg ( 1 x 2 ) , Lorazepam 0.5 mg ( 1 hs ) , Vitaral ( 1 od.pc )	Mood stabilizers + Anxiolytics + Anxiolytics + vitamin
34	Lorazepam 1 mg ( 1/2 x 2 ) , Flurazepam 15 mg ( 1 hs ) , B.complex ( 1 x 3 )	Anxiolytics + vitamin
35	Sodium valproate 200 mg ( 1x4 pc. ) , Diphenhydramine 25 mg. ( 1 hs. ) ,Flurazepam 15 mg ( 2 hs ) , Clonazepam 0.25 mg ( 1 od.pc. )	Mood stabilizers + Anticholinergics + Sedative & Hypnotics
36	Clozapine 25 mg ( 1 hs ) , Clozapine 100 mg ( 1 hs ) , Sodium valproate 500 mg ( 1 hs ) , Lipanthyl M ( 1x2 )	Mood stabilizers + Antipsychotics + etc.
37	Fluoxetine 20 mg ( 1 od. pc ) , Clonazepam 2 mg ( 1 hs )	Mood stabilizers + Antidepressants
38	Carbamazepine 200 mg ( 1 x 3 ) , Trihexyphenidyl 2 mg ( 1 od. pc. )	Mood stabilizers + Anticholinergics
39	Sodium valproate 200 mg ( 1 hs ) , Librium 10 mg ( 1 x 2 ) , Fluoxetine 20 mg ( 1 od. pc. )	Mood stabilizers + Antidepressants + Anxiolytics
40	Tranxene 5 mg ( 1 x 2 )	Anxiolytics
41	Tranxene 5 mg ( 1 od pc. เย็น )	Anxiolytics
42	Diphenhydramine 25 mg. ( 1 hs )	Anticholinergics
43	Carbamazepine 200 mg ( 1 x 2 )	Mood stabilizers
45	Flupentixol depot 20 mg IM. ( q. 1 mo ) , Trihexyphenidyl 2 mg ( 1 od. pc. ) , Thioridazine 50 mg ( 1 od. pc. )	Antipsychotics + Anticholinergics



ตารางที่ 13 แสดงรายการยาและกลุ่มยาที่ผู้ป่วยจิตเวชได้รับเพื่อการรักษาอาการทางจิตของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียม

ผู้ป่วยลำดับที่	รายการยาที่ใช้	กลุ่มยา
1	Sodium valproate 500 mg (1X3) , Flurazepam 15 mg ( 2hs) , Risperidone 2 mg ( 1 ซ ,1 hs)	Mood stabilizers + Antipsychotics + Sedative & Hypnotics
2	Diphenhydramine 25 mg (1hs), Mianserine 10 mg (1hs), Amitrip 10 mg (1hs), Tranxene 5 mg (1hs), Propranolol 40 mg ( 1/2 prn)	Antidepressants + Anxiolytics + Anticholinergics + Betablockers
3	Haloperidol 5 mg (1x3) , Trihexyphenidyl 2 mg ( 1x2) Amitrip 25 mg ( 1hs )	Antipsychotics + Antidepressants + Anticholinergics
4	Librium 5 mg ( 1x2 ) , B. Complex ( 1x3 )	Anxiolytics + vitamin
5	Sodium valproate 200 mg (1 od pc.), Sodium valproate 200 mg (1hs),Sertraline (2hs),Alprazolam 0.5 mg (1x4) , Eltroxin ( 1od.pc.)	Mood stabilizers + Antidepressants + Anxiolytics + etc.
6	Alprazolam 0.25 mg ( 2 ซ, 1ท , 2 hs )	Anxiolytics
7	Phenytoin 100 mg (1x4) , Risperidone 2 mg (1hs) , Mianserine 10 mg (1hs) , B. Complex ( 1x3 )	Antiepileptics + Antipsychotics + Antidepressants + Vitamin
8	Fluoxetine 20 mg (1 od pc ) , Perphenazine 4 mg ( 1 pc.เย็น ) , Trihexyphenidyl 2 mg ( 1/2 pc. เย็น )	Antipsychotics + Antidepressants + Anticholinergics
9	Clozapine 25 mg ( 1 hs ) , Fluoxetine 20 mg (1 hs ) , B1-6-12 ( 1hs )	Antipsychotics + Antidepressants + Vitamin
10	Mianserine 10 mg ( 1 hs ) , Diazepam 5 mg ( 1 od.pc.),B. Complex ( 1x3 ),Eltroxin ( 1od.pc.)	Antidepressants + Anxiolytics + Vitamin + etc.
11	Clozapine 100 mg ( 2 hs ) , Prothiaden 25 mg (1 od pc) , Prazepam 5 mg ( 1x2 ) , Temazepam 20 mg ( 1 pc. เย็น )	Antipsychotics + Anxiolytics + Sedative & Hypnotics
12	Olanzapine 5 mg ( 1 od pc ) , Trihexyphenidyl 2 mg ( 1x2 ) , Diazepam 2 mg ( 1x2 )	Antipsychotics + Anxiolytics + Anticholinergics
13	Clozapine 100 mg ( 1 pc. เย็น ) , Clozapine 25 mg ( 2 hs )	Antipsychotics
14	Trazodone 50 mg ( 1 1/2 hs ) , Clonazepam 2 mg ( 1 1/2 hs )	Mood stabilizers + Antidepressants
15	Risperidone 1 mg ( 1 hs )	Antipsychotics
16	Haloperidol 5 mg (1x2) , Trihexyphenidyl 2 mg ( 1x2) ,Instenon ( 1x2 ) , Fluoxetine 20 mg ( 1 od.pc.) B.Complex ( 1x2 )	Antipsychotics + Antidepressants + Anticholinergics + etc.
17	Olanzapine 5 mg ( 1 pc เย็น ) , Imipramine 25 mg ( 1 hs )	Antipsychotics + Antidepressants
18	Fluoxetine 20 mg ( 1 od pc ) , Tranxene 5 mg.( 1x2 ) , Deanxit ( 1x2 ) , Lipanthyl 100 mg (1x2) , Flurazepam 15 mg (1hs)	Antidepressants + Anxiolytics + Sedative & Hypnotics + etc.

ตารางที่ 13 (ต่อ) แสดงรายการยาและกลุ่มยาที่ผู้ป่วยจิตเวชได้รับเพื่อการรักษาอาการทางจิต  
ของกลุ่มผู้ป่วยอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียม

ผู้ป่วยลำดับที่	รายการยาที่ใช้	กลุ่มยา
19	Phenytoin 100 mg (1x3) ,Sodium valproate 500 mg (1x4) , Sodium valproate 200 mg (1hs) , Trihexyphenidyl 2 mg ( 1od pc ) Olanzapine 10 mg ( 1 od pc ) , Haloperidol 5 mg ( 1x2 ) , Propranolol 10 mg. ( 1x2 )	Antiepileptics + Antipsychotics + Anticholinergics + Betablocker
20	Flunitrazepam 1 mg (1hs) , Trazodone 50 mg (2hs) , Anafranil 25 mg (1x3) , Fluoxetine 20 mg ( 1 od pc ) ,Aricept ( 1 hs )	Antidepressants + Sedative & Hypnotics + Antialzheimers
21	Risperidone 2 mg ( 1 od pc ) , Mirtazapine 30 mg ( 1 hs )	Antipsychotics + Antidepressants
22	Lorazepam 1 mg ( 1 hs ) , Mianserine 10 mg ( 1 hs )	Antidepressants + Anxiolytics
23	Prazepam 5 mg ( 1 x 2 ) , Hydroxyzine 10 mg ( 1 hs )	Anxiolytics
24	Olanzapine 5 mg ( 1hs ) ,	Antipsychotics
25	Fluoxetine 20 mg ( 2 od pc ) , Diazepam 2 mg (1hs)	Antidepressants + Anxiolytics
26	Haloperidol 5 mg ( 1 hs ) , Sodium valproate 200 mg ( 1x2 ) , Trihexyphenidyl 2 mg ( 1 x 2 )	Mood stabilizers + Antipsychotics + Anticholinergics
27	Alprazolam 0.25 mg ( 1 x 2 ) , Maprotiline 25 mg ( 2 hs ) , B 1-6-12 (1x2) , Vitaral ( 1 od pc )	Antidepressants + Anxiolytics + Vitamin + etcs.
28	Tranxene 5 mg (1x2) , Diazepam 5 mg ( 1 hs ) , Ponstan 250 mg ( 2 cap prn. )	Anxiolytics
31	Clozapine 100 mg ( 2 hs ) , Haloperidol 5 mg ( 1 pc. เย็น , 2 hs )	Antipsychotics
32	Trazodone 50 mg ( 2ช,1ท, 2hs ) , Essential (1x3) , Hydergine FAS ( 1 od pc) , Tranxene 5 mg ( 1 hs) , B1-6-12 ( 1x3 )	Antidepressants + Anxiolytics + Vitamin + etcs.
33	Risperidone 2 mg ( 2 hs ) ,Trihexyphenidyl 2 mg ( 1 od pc ) , Flurazepam 15 mg ( 2 hs )	Antipsychotics + Anticholinergics + Sedative & Hypnotics
34	Lorazepam 0.5 mg ( 1x2 pc ) , Vitaral ( 1 od pc. ) , Sivastatin 10 mg ( 1 pc. เย็น )	Anxiolytics + vitamin + ect.
35	Clozapine ( 100 mg ) 1/2 od pc. เช้า และ 1 hs , Anafranil ( 25 mg ) 2 hs	Antidepressants + Antipsychotics

ตารางที่ 14 แสดงวิธีการใช้ยาและระดับลิเทียมเพื่อการรักษา รวม 42 คน

ผู้ป่วย ลำดับที่	ขนาดยาลิเทียม มิลลิกรัม ต่อ วัน	วิธีบริหารยา	ระดับยา ลิเทียม ในเลือด	ผู้ป่วย ลำดับที่	ขนาดยาลิเทียม มิลลิกรัม ต่อ วัน	วิธีบริหาร ยา	ระดับยา ลิเทียม ในเลือด
1	900	tid	0.58	23	900	tid	0.51
2	900	tid	0.52	24	1,200	qid	0.49
4	900	tid	0.67	25	600	bid	0.48
5	900	tid	0.78	26	900	tid	0.53
6	600	bid	0.73	27	600	bid	0.45
7	900	tid	0.51	28	900	tid	0.58
8	600	bid	0.52	29	900	tid	0.45
9	900	tid	0.74	30	900	tid	0.52
10	600	bid	0.42	31	900	tid	0.68
11	600	bid	0.39	32	900	tid	0.75
12	600	bid	0.39	34	900	tid	0.82
13	900	tid	0.71	35	300	od.pc.เย็น	0.23
14	300	od.pc.เช้า	0.2	36	600	bid	0.46
15	300	hs	0.32	37*	600	bid	0.1
16*	600	bid	0.15	38	900	tid	0.63
17	600	bid	0.48	39*	600	bid	0.17
18	600	hs	0.57	40	600	bid	0.72
19	900	tid	0.55	41	300	od.pc.เย็น	0.28
20	600	bid	0.54	42	600	bid	0.61
21	600	bid	0.51	43	600	bid	0.49
22*	900	tid	0.1	45	300	od.pc.เช้า	0.33
ข้อมูลการใช้ยา		จำนวน ( คน )	ร้อยละ	ระดับยาเฉลี่ย ( min -max )			
ขนาดยาลิเทียม ( มิลลิกรัม ต่อวัน )							
-	300	5	11.9	0.2720 ± 0.0056 ( 0.20 - 0.33 )			
-	600	18	42.9	0.4544 ± 0.1732 ( 0.10 - 0.73 )			
-	900	18	42.9	0.5906 ± 0.1637 ( 0.10 - 0.82 )			
-	1,200	1	2.4				
รวม		42	100				
รูปแบบการบริหารยาลิเทียม							
-	od.pc.เช้า	2	4.8				
-	od.pc.เย็น	2	4.8				
-	hs.	2	4.8				
-	bid.pc.	17	40.5				
-	tid.pc.	18	42.9				
-	qid.	1	2.4				
รวม		42	100				

#### หมายเหตุ

- od.pc.เช้า หมายถึง รับประทานยาเทียม วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเช้า
- od.pc.เย็น หมายถึง รับประทานยาเทียม วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเย็น
- hs. หมายถึง รับประทานยาเทียม วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
- bid.pc. หมายถึง รับประทานยาเทียม วันละ 2 ครั้งหลังอาหารเช้า และเย็น
- tid.pc. หมายถึง รับประทานยาเทียม วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเช้า , กลางวัน และเย็น
- qid. หมายถึง รับประทานยาเทียม วันละ 4 ครั้งหลังอาหารเช้า , กลางวัน , เย็น และ ก่อนนอน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะมาก ( polyuria )
- \* หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาเทียมอย่างสม่ำเสมอ ( non - compliance ) จึงไม่นำระดับยาเทียมในเลือดมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยร่วมกับผู้ป่วยอื่น ๆ

จากข้อมูลการใช้ยาเทียมพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมเพื่อการรักษา ที่มีขนาดการใช้ยาเทียมขนาดมิลลิกรัมต่อวันที่เท่ากัน แต่มีระดับยาเทียมในเลือดแตกต่างกันออกไป โดยจากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมวันละ 300 มิลลิกรัม ต่อวันจำนวน 5 ราย มีระดับยาเทียมในเลือดอยู่ระหว่าง 0.20 - 0.33 mmol/L โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.2720 \pm 0.0056$  mmol/L ผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมวันละ 600 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 18 ราย มีระดับยาเทียมในเลือดอยู่ระหว่าง 0.10 - 0.73 mmol/L โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.4544 \pm 0.1732$  mmol/L โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้จำนวน 3 รายที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาเทียมเพื่อการรักษาอย่างสม่ำเสมอ ทำให้ระดับยาเทียมที่ตรวจวัดได้มีค่าต่ำกว่าค่าที่ควรเป็น และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเทียมวันละ 900 มิลลิกรัม ต่อวัน จำนวน 18 ราย มีระดับยาเทียมในเลือดอยู่ระหว่าง 0.10 - 0.82 mmol/L โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.5906 \pm 0.1637$  mmol/L ในกลุ่มนี้มีผู้ป่วยจำนวน 1 รายที่ความร่วมมือในการใช้ยาไม่ดี ( non compliance ) ทำให้ระดับยาที่ตรวจวัดได้ต่ำกว่าค่าที่ควรจะเป็น จากระดับยาที่ตรวจวัดได้ทั้งหมดของผู้ป่วยมีช่วงของระดับยาอยู่ระหว่าง 0.10 - 0.82 mmol/L และค่าเฉลี่ยของระดับยาที่วัดได้  $0.4544 \pm 0.1732$  mmol/L นั้นอยู่ต่ำกว่าช่วงของการรักษาอาการทางจิตอย่างต่อเนื่อง คือระหว่าง 0.6 - 0.8 mmol / L นอกจากนี้ระดับยาที่ตรวจวัดได้มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับยาเทียมในขนาดที่เท่ากันนั้นอาจเกิดจากความแตกต่างกันของเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของยาเทียมในร่างกายของแต่ละคนที่แตกต่างกัน<sup>(44)</sup> , การใช้ยาหลายชนิดร่วมกันแล้วทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันที่ส่งผลให้การจับยาออกจากร่างกายแตกต่างกัน และ หน้าที่การทำงานของร่างกายในการจับยาออกจากร่างกายแตกต่างกันด้วย นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับความร่วมมือในการใช้ยาอย่างสม่ำเสมออีกด้วย

## 1.2 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของเลือดและปัสสาวะของผู้ป่วย

จากการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการของปัสสาวะของผู้ป่วยกลุ่มที่ทำการศึกษาโดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา พบว่า ปริมาตรของปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่ให้ผู้ป่วยเก็บมา พบว่า ปริมาตรต่อวันของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาเฉลี่ยเท่ากับ  $2,597.6 \pm 1,247.3$  มิลลิลิตรต่อวัน และมีช่วงของปริมาตรปัสสาวะ 24 ชั่วโมงอยู่ระหว่าง 1,000 - 7,100 มิลลิลิตรต่อวัน และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาเฉลี่ย เท่ากับ  $2,266.6 \pm 1,391.6$  มิลลิลิตรต่อวัน และช่วงของปริมาตรปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเท่ากับ 500 - 6,700 มิลลิลิตร ต่อวัน

จากการคำนวณปริมาณของครีอะตินินที่ขับออกทางปัสสาวะของผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อตรวจสอบว่าผู้ป่วยแต่ละรายเก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมงหรือไม่ เปรียบเทียบกับปริมาณของครีอะตินินมาตรฐานที่ขับออกมาในปัสสาวะเพศชายอยู่ในช่วง 20 - 25 มิลลิกรัม ต่อ น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ต่อวัน และเพศหญิงอยู่ในช่วง 14 - 20 มิลลิกรัม ต่อ น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ต่อวัน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา เก็บปัสสาวะครบ ทั้งสิ้น 33 ราย ( พิจารณาจากปริมาณของครีอะตินินที่ขับออกมาทางปัสสาวะ ) และ 9 รายเก็บปัสสาวะไม่ครบ ผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาพบว่า มีผู้ป่วยที่เก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมง จำนวน 29 ราย และ 6 รายที่เก็บปัสสาวะไม่ครบ 24 ชั่วโมง เมื่อนำผลของปริมาตรปัสสาวะของผู้ป่วยจิตเวชที่เก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมงทั้งสองกลุ่มมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยใหม่พบว่า กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา จำนวน 33 รายที่เก็บปัสสาวะครบ มีค่าเฉลี่ยของปริมาตรปัสสาวะ เท่ากับ  $2,825.76 \pm 1,306.00$  มิลลิลิตรต่อวัน และมีช่วงของปริมาตรปัสสาวะที่เก็บได้อยู่ระหว่าง 1,200 - 6,000 มิลลิลิตรต่อวัน ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 29 รายที่เก็บปัสสาวะครบ มีค่าเฉลี่ยของปัสสาวะเท่ากับ  $2,401.03 \pm 1,394.84$  มิลลิลิตรต่อวัน และมีช่วงของปริมาตรปัสสาวะที่ตรวจวัดได้อยู่ระหว่าง 500 - 5,500 มิลลิลิตรต่อวัน และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของปริมาตรปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยจิตเวชทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.908$ )

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของค่าครีอะตินินที่ขับออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ( 24 - hrs - creatinine excretion ) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษามีค่าเฉลี่ยของครีอะตินินที่ขับออกมาในปัสสาวะ เท่ากับ  $4,747.0 \pm 2,868.0$  ไมโครโมล ต่อวัน โดยมีช่วงของการขับครีอะตินิน อยู่ระหว่าง 1,484.0 - 15,180.0 ไมโครโมล ต่อวัน ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษามีค่าการขับครีอะตินินออกมาในปัสสาวะเฉลี่ย เท่ากับ  $6,002.9 \pm 4,943.7$  ไมโครโมล ต่อวัน โดยมีช่วงของการขับครีอะตินิน อยู่ระหว่าง 1,199.0 - 27,400.0 ไมโครโมล ต่อวัน เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการขับครีอะตินินออกมาในปัสสาวะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.048$ ) โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของการขับครีอะตินินออกมาใน



ปัสสาวะของผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา มีค่าเฉลี่ยที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา

การศึกษาปริมาณของโปรตีนที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา พบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนที่ออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ( 24 - hrs - urine protein ) เท่ากับ  $441.9 \pm 330.0$  มิลลิกรัม ต่อวัน และมีช่วงของโปรตีนที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 50 - 2,080 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา พบว่ามีปริมาณของโปรตีนที่ออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเฉลี่ย เท่ากับ  $304.8 \pm 186.4$  มิลลิกรัมต่อวัน และมีช่วงของปริมาณโปรตีนที่ออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงอยู่ระหว่าง 50 - 2,080 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งเมื่อพิจารณาจากค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนที่ออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงแล้ว พบว่าผู้ป่วยจิตเวชส่วนใหญ่มีภาวะโปรตีนออกมาในปัสสาวะมากเกินค่าปกติ ( proteinuria ) ซึ่งค่าปกติของคนทั่วไปปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะต้องไม่เกิน 150 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนที่ได้จากการศึกษาของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา มีแนวโน้มมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้า แต่ค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะทั้งสองกลุ่มนี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.095$ )

การศึกษาค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะของผู้ป่วยภายหลังการอดน้ำหลังเวลา 22.00 น. ของวันก่อนที่จะมาโรงพยาบาลเพื่อตรวจเลือดและปัสสาวะพบว่าค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะของปัสสาวะของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา มีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $475.9 \pm 238.2$  mOsm / Kg. H<sub>2</sub>O โดยมีช่วงของค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะอยู่ระหว่าง 106 - 1,038 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา พบว่า มีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $506.7 \pm 248.7$  mOsm / Kg. H<sub>2</sub>O โดยมีช่วงของค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะอยู่ระหว่าง 118 - 988 mOsm / Kg. H<sub>2</sub>O โดยค่าเฉลี่ยของค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.570$ ) จากค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาภายหลังการอดน้ำที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าค่าเฉลี่ยของออสโมลาลิตีของปัสสาวะภายหลังการอดน้ำมีค่าต่ำกว่าการศึกษาของ Robert boton และคณะ เมื่อปี ค.ศ. 1987 <sup>(20)</sup> ซึ่งทำการศึกษาค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะ ( maximal urine concentrating ability ) ในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา จำนวน 100 คน พบว่าค่าเฉลี่ยของปัสสาวะของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา เท่ากับ  $756 \pm 14$  mOsmol / kg.H<sub>2</sub>O และค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา มีค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $786 \pm 22$  mOsmol / kg.H<sub>2</sub>O ซึ่งจากการเปรียบเทียบค่าทางสถิติดังกล่าวพบว่าค่าเฉลี่ยทั้งสองค่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจากผลการศึกษาในครั้งนี้เป็นผลการศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชคนไทย ซึ่งมีความแตกต่างกันในด้านเชื้อชาติ , ภูมิภาคประเทศที่อยู่อาศัย รวมถึงเทคนิคการตรวจวัดออสโมลาลิตีที่มีความแตกต่างกัน รวมถึงการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยจิตเวชคนไทยมีโอกาสน้อยในการใช้ยาต้านโรคจิตที่พัฒนาขึ้นมาใหม่ ๆ ซึ่งยาใหม่

เหล่านี้ที่เข้าร่วมกับยาลิเทียมเพื่อการรักษา มีผลข้างเคียงต่อการทำงานของไตน้อย และมีฤทธิ์ต้าน โคลิเอร์จิกน้อยด้วย ทำให้ส่งผลต่อค่าออสโมลาลิตีที่ได้จากการศึกษาแตกต่างกัน

ผลการตรวจปัสสาวะของผู้ป่วยจิตเวชทั้งสองกลุ่ม พบว่าค่าเฉลี่ยของค่าความเป็นกรดต่าง และความถี่ของปัสสาวะของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้อยาลิเทียมเพื่อการรักษา มีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $6.6 \pm 0.8$  และ  $1.013 \pm 0.005$  ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้อยาลิเทียมเพื่อการรักษา พบว่ามีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $6.4 \pm 1.0$  และ  $1.013 \pm 0.006$  ตามลำดับ ซึ่งค่าเฉลี่ยของค่าความเป็นกรดต่างของปัสสาวะ และค่าความถี่ของปัสสาวะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.376$ ) และ ( $p = 0.347$ ) ตามลำดับ

ผลการวิเคราะห์ปริมาณอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ ซึ่งได้แก่ปริมาณของโซเดียม โปแตสเซียม คลอไรด์ และไบคาร์บอเนต พบว่า กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้อยาลิเทียมเพื่อการรักษา มีค่าเฉลี่ยของปริมาณอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ เท่ากับ  $96.9 \pm 49.0$ ,  $37.9 \pm 26.2$ ,  $98.8 \pm 47.6$  และ  $5.9 \pm 2.8$  ตามลำดับ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้อยาลิเทียมเพื่อการรักษา มีค่าเฉลี่ยของปริมาณอิเล็กโทรไลต์ เท่ากับ  $88.6 \pm 46.3$ ,  $42.2 \pm 34.4$ ,  $117.6 \pm 65.8$  และ  $7.6 \pm 1.7$  ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณโซเดียม, โปแตสเซียม และไบคาร์บอเนต ในปัสสาวะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.687$ ), ( $p = 0.301$ ) และ ( $p = 0.056$ ) ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยของปริมาณ คลอไรด์ ในปัสสาวะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม นั้นมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.006$ ) โดยค่าเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้อยาลิเทียมเพื่อการรักษา มีแนวโน้มมากกว่า กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้อยาลิเทียม

ผลการศึกษาค่าการชำระของครีอะตินินในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยจิตเวชทั้งสองกลุ่ม พบว่า ค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้อยาลิเทียมเพื่อการรักษา จำนวน 33 ราย ที่เก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมง พบว่ามีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $72.35 \pm 14.26$  มิลลิกรัมต่อนาที โดยมีช่วงของการชำระอยู่ระหว่าง 46.43 - 98.65 มิลลิกรัมต่อนาที ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้อยาลิเทียมเพื่อรักษา ที่เก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมง มีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $72.90 \pm 18.21$  มิลลิกรัมต่อนาที มีช่วงของการชำระเท่ากับ 37.88 - 109.83 มิลลิกรัมต่อนาที ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินในปัสสาวะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแล้ว พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.146$ ) จากค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้ พบว่ามีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ Hullin และคณะเมื่อปี ค.ศ. 1979<sup>(20)</sup> ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้อยาลิเทียมเพื่อรักษา จำนวน 106 ราย พบว่าค่าเฉลี่ยของการชำระครีอะตินินที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $75.7 \pm 30$  มิลลิกรัมต่อนาที โดยที่ระยะเวลาในการใช้อยาลิเทียมของผู้ป่วยทั้งสองการศึกษา มีค่าใกล้เคียงกันคือ  $6.2 \pm 3.2$  ปี การศึกษานี้มีระยะเวลาในการใช้อยาลิเทียมเฉลี่ยเท่ากับ  $66.3 \pm 58.4$  เดือน ( $5.5 \pm 4.8$  ปี) ค่าเฉลี่ยของระดับยาของผู้ป่วยจาก

การศึกษาของ Hullin และคณะเท่ากับ  $0.59 \pm 0.17$  mmol / L และจากการศึกษาในครั้งนี้ค่าเฉลี่ยของระดับยาลิเทียมในเลือดเท่ากับ  $0.49 \pm 0.18$  mmol / L แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่ามีการชำระที่ต่ำกว่าศึกษาของผู้วิจัยอื่น ๆ เช่น Vestergaard และคณะ ปี ค.ศ. 1979<sup>(20)</sup>, Gerner และคณะ ปี ค.ศ. 1980 , Grof และคณะ ปี ค.ศ.1980 , Uldall และคณะ ปี ค.ศ.1981 , Depaulo และคณะ ปี ค.ศ.1979 , Johnson และคณะ ปี ค.ศ.1984 ซึ่งแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันในแง่ของจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา ระยะเวลาในการใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา

ระดับยาลิเทียมในเลือด และวิธีการในการศึกษาค่าการชำระของครีอะตินินที่แตกต่างกัน ส่วนค่าการชำระของครีอะตินินของผู้ป่วยที่ได้จากการคำนวณค่าการชำระโดยใช้ผลการตรวจเลือดของค่าซีรัมครีอะตินิน ( serum creatinine ;Scr ) ของผู้ป่วยแต่ละรายแล้วนำมาคำนวณโดยใช้สูตรการคำนวณของ Cockcroft & Gault พบว่า ค่าการชำระของครีอะตินินของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมที่เก็บปีสภาวะครบ 24 ชั่วโมงจำนวน 33 ราย มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $60.49 \pm 13.92$  มิลลิตรต่อนาที และมีช่วงของการชำระอยู่ระหว่าง 35.93 - 84.47 มิลลิตรต่อนาที ส่วนของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาที่เก็บปีสภาวะครบ 24 ชั่วโมงจำนวน 29 รายพบว่ามีค่าการชำระของครีอะตินินมีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $66.52 \pm 20.79$  มิลลิตรต่อนาที และมีช่วงของการชำระอยู่ระหว่าง 37.65 - 129.14 มิลลิตรต่อนาที และพบว่าเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินของผู้ป่วยโดยใช้ผลของซีรัมครีอะตินินของผู้ป่วยแต่ละรายมาคำนวณของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.129$ )

เมื่อนำค่าการชำระของครีอะตินินของผู้ป่วยที่ได้จากการเก็บปีสภาวะ 24 ชั่วโมง มาเทียบกับค่าการชำระของครีอะตินินที่คำนวณได้จากสูตรของ Cockcroft & Gault โดยใช้ผลของซีรัมครีอะตินินของผู้ป่วยแต่ละราย พบว่า ค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินในปีสภาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาที่สามารถเก็บปีสภาวะครบ 24 ชั่วโมงจำนวน 33 ราย มีค่า เท่ากับ  $72.35 \pm 14.26$  มิลลิตรต่อนาที ส่วนค่าการชำระของครีอะตินิน โดยใช้ผลของซีรัมครีอะตินินของผู้ป่วยแต่ละรายคำนวณตามสูตรของ Cockcroft & Gault เท่ากับ  $60.49 \pm 13.92$  มิลลิตรต่อนาที เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการชำระที่ได้จากการเก็บปีสภาวะ 24 ชั่วโมง และที่ได้จากการคำนวณตามสูตรของ Cockcroft & Gault โดยใช้สถิติ paired t - test แล้วพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.000$ ) โดยค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินจากการเก็บปีสภาวะ 24 ชั่วโมงจะมีค่าสูงกว่าการคำนวณโดยใช้ค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาที่สามารถเก็บปีสภาวะครบ 24 ชั่วโมงจำนวน 29 ราย พบว่า มีค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการเก็บปีสภาวะ 24 ชั่วโมงแล้วพบว่า เท่ากับ  $72.90 \pm 18.21$  มิลลิตรต่อนาที ส่วนการชำระที่ได้จากการคำนวณตามสูตรของ Cockcroft & Gault พบว่ามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $66.52 \pm 20.79$  มิลลิตรต่อนาที ซึ่งค่าเฉลี่ยของการ

ชำระของครีอะตินินของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และจากการคำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault นั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.158$ )

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของเลือดพบว่า ระดับน้ำตาลในเลือด ของผู้ป่วยภายหลังการอดอาหาร 12 ชั่วโมง ของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $88.7 \pm 16.1$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีช่วงของระดับน้ำตาลในเลือดเท่ากับ  $54.4 - 121.8$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อรักษามีค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาล เท่ากับ  $81.8 \pm 11.0$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีช่วงอยู่ระหว่าง  $64.0 - 119.0$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยที่ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอยู่ในช่วงของค่าปกติ ( $\leq 126$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังการอดอาหารของผู้ป่วยจิตเวชทั้งสองกลุ่มแล้วพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.042$ ) โดยที่ค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังการอดอาหารของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อรักษามีค่ามากกว่ากลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อรักษา

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของยูเรียไนโตรเจนในเลือด พบว่าค่าเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อรักษาเท่ากับ  $11.6 \pm 3.4$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีช่วงของค่าที่ตรวจวัดได้ อยู่ระหว่าง  $6.1 - 21.8$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อรักษามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $11.8 \pm 4.4$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีช่วงของค่าที่วัดได้เท่ากับ  $4.76 - 25.2$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของยูเรียไนโตรเจนในเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.375$ )

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของค่าซีรั่มครีอะตินิน ของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อรักษามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $1.01 \pm 0.21$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีช่วงของค่าที่วัดได้เท่ากับ  $0.70 - 1.85$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และค่าเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อรักษาเท่ากับ  $1.05 \pm 0.16$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีช่วงของค่าที่วัดได้อยู่ระหว่าง  $0.76 - 1.44$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของซีรั่มครีอะตินินของผู้ป่วยจิตเวชทั้งสองกลุ่มแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.383$ ) จากการศึกษาในครั้งนี้ไม่สามารถบอกได้ว่าหลังจากที่ผู้ป่วยใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อรักษาแล้วนั้นส่งผลต่อค่าซีรั่มครีอะตินินของผู้ป่วยหรือไม่ เนื่องจากข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยถูกทำลายทุก 5 ปีทำให้ไม่มีประวัติเกี่ยวกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการให้ยา และจิตแพทย์บางรายเริ่มใช้ยาต้านซึมเศร้าโดยไม่มีการตรวจซีรั่มครีอะตินินเริ่มต้นก่อนการให้ยา จึงไม่สามารถเปรียบเทียบค่าซีรั่มครีอะตินินก่อนการให้ยาและค่าซีรั่มครีอะตินินหลังจากที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าติดต่อกันเป็นระยะเวลาสั้น ส่วนค่าเฉลี่ยของซีรั่มครีอะตินินที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของซีรั่มครีอะตินินที่ได้จากการศึกษาของ Hestbech และคณะ<sup>(20)</sup> เมื่อปี ค.ศ.1977 ศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อรักษาจำนวน 18 รายมีค่าเฉลี่ยของซีรั่มครีอะติ



นิพนธ์ทำการศึกษากับ 1.33 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และจากการศึกษาผู้ป่วยมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของซีรัมครีอะตินินก่อนเริ่มใช้ยา พบว่าก่อนเริ่มใช้ยาเทียมผู้ป่วยมีค่าซีรัมครีอะตินินเฉลี่ยเท่ากับ 1.07 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และจากการศึกษาของ Vestergaard และคณะ<sup>(20)</sup> เมื่อปี ค.ศ. 1979 พบว่าค่าเฉลี่ยของซีรัมครีอะตินินของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมก่อนการรักษาด้วยยานั้นเท่ากับ 0.94 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และเมื่อใช้ยาไปแล้วค่าซีรัมครีอะตินินของผู้ป่วยที่ศึกษาเท่ากับ 1.08 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งจากทั้งสองการศึกษานี้สรุปว่าค่าซีรัมครีอะตินินของผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมนั้นเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแต่ละการศึกษาที่อ้างถึงมีความแตกต่างกันในแง่ของจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษาแตกต่างกัน , ระยะเวลาในการใช้ยาเทียมแตกต่างกัน และรวมถึงรูปแบบและวัตถุประสงค์ในการศึกษาแตกต่างกันด้วย โดยพบว่าการศึกษาของ Hestbech มุ่งเน้นการศึกษาพยาธิสภาพของไตโดยการตรวจชิ้นเนื้อไตผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการเป็นหลัก มีผู้ป่วยจำนวน 19 รายซึ่งทั้งหมดใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา และจากผลการตรวจชิ้นเนื้อพบว่ามีกรฝ่อ ( focal nephron atropy ) และตายของเนื้อท่อไต ( interstitial fibrosis ) ส่วนการศึกษาของ Vestergaard มุ่งเน้นการศึกษาหน้าที่การทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ว่ายาเทียมมีผลต่อการลดลงของหน้าที่การทำงานของไตที่สามารถตรวจวัดได้โดยใช้ผลการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการของเลือดและปัสสาวะเป็นหลัก

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอิเล็กโตรไลต์ในเลือด ซึ่งได้แก่ โซเดียม โปแตสเซียม คลอไรด์ และไบคาร์บอเนต พบว่าค่าเฉลี่ยของสารดังกล่าวในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาเท่ากับ  $141.3 \pm 3.1$  ,  $4.3 \pm 0.4$  ,  $107.0 \pm 2.9$  และ  $25.6 \pm 2.9$  ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา เท่ากับ  $142.1 \pm 2.4$  ,  $4.2 \pm 0.3$  ,  $105.9 \pm 2.4$  และ  $17.2 \pm 29.0$  ตามลำดับ โดยค่าเฉลี่ยของอิเล็กโตรไลต์ในเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอยู่ในช่วงของค่าปกติ และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ปริมาณของโซเดียมในเลือด ( $p = 0.442$ ) , โปแตสเซียม ( $p = 0.357$ ) , คลอไรด์ ( $p = 0.894$ ) และไบคาร์บอเนต ( $p = 0.201$ )

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของยูริกแอซิด ( uric acid ) ในเลือดของผู้ป่วยจิตเวชกลุ่มที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา พบว่า ค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $5.2 \pm 1.3$  และช่วงของระดับยูริกแอซิดที่ตรวจพบอยู่ระหว่าง 2.9 - 8.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนค่าเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาพบว่า เท่ากับ  $5.0 \pm 1.7$  มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร และมีช่วงของค่าที่ตรวจพบอยู่ระหว่าง 1.9 - 10.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งจากการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับยูริกแอซิดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.283$ )

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของระดับแคลเซียมในเลือด ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับแคลเซียมในเลือดของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียม เท่ากับ  $2.4 \pm 2.2$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีช่วงของระดับแคลเซียมในเลือด เท่ากับ 1.7 - 3.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มผู้ป่วย

จิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับแคลเซียมในเลือดของผู้ป่วยเท่ากับ  $2.4 \pm 0.1$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีช่วงของระดับแคลเซียมในเลือด เท่ากับ 2.2 - 2.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับแคลเซียมในเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.500$ )

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของระดับอัลบูมินในเลือดของผู้ป่วยจิตเวชทั้งสองกลุ่มพบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับอัลบูมินในเลือดของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา เท่ากับ  $4.8 \pm 0.3$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยค่าที่วัดได้อยู่ระหว่าง 4.1 - 5.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนค่าเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา เท่ากับ  $4.8 \pm 0.4$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยค่าที่วัดได้อยู่ระหว่าง 4.2 - 5.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จากการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับอัลบูมินของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.489$ )

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของซีรัมออสโมลาลิตี๊ ภายหลังจากที่ผู้ป่วยอดน้ำและอาหาร หลังเวลา 22.00 น.ของคืนก่อนที่จะมาโรงพยาบาลพบว่า ค่าซีรัมออสโมลาลิตี๊เฉลี่ยของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา เท่ากับ  $305 \pm 11.0$  mOsm / Kg.H<sub>2</sub>O โดยค่าที่วัดได้อยู่ระหว่าง 287 - 336 mOsm / Kg.H<sub>2</sub>O ส่วนค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเท่ากับ  $306.3 \pm 20.8$  mOsm / Kg.H<sub>2</sub>O โดยค่าที่วัดได้อยู่ระหว่าง 269 - 349 mOsm / Kg.H<sub>2</sub>O จากการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของซีรัมออสโมลาลิตี๊ ของผู้ป่วยจิตเวชทั้งสองกลุ่มพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.004$ )



## 1.2 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

ตารางที่ 15 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

ข้อมูลผลการตรวจทางห้อง ปฏิบัติการของผู้ป่วย	ผู้ป่วยจิตเวชที่เข้ายาเทียม n = 42		ผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้เข้ายาเทียม n = 35		p - value (sig.)**
	Mean $\pm$ SD	Range	Mean $\pm$ SD	Range	
24 - hrs - Urine Volume ( ml. ) ผู้ป่วยที่เก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมง	2,825.76 $\pm$ 1,306.00 ( n = 33 )	1,200 - 6,000	2,401.03 $\pm$ 1,394.84 ( n = 29 )	500 - 5,500	<b>0.908</b>
24 - hrs - Urine Creatinine ( umol /day )	4,747.0 $\pm$ 2,868.0	1,484 - 15,180	6,002.9 $\pm$ 4,943.7	1,199 - 27,400	<b>0.048**</b>
24 - hrs - Urine Protein ( mg / day )	441.9 $\pm$ 330.0	50 - 2,080	304.8 $\pm$ 186.4	70 - 860	<b>0.095**</b>
Urine Osmolality (mOsm / Kg H2O )	475.9 $\pm$ 238.2	106 - 1,038	506.7 $\pm$ 248.7	118 - 988	<b>0.570</b>
Urine pH	6.6 $\pm$ 0.8	5.0 - 8.0	6.4 $\pm$ 1.0	5.0 - 9.0	<b>0.376</b>
Urine Specific gravity	1.013 $\pm$ 0.005	1.005 - 1.025	1.013 $\pm$ 0.006	1.000 - 1.025	<b>0.347</b>
Urine Electrolytes					
- Na	96.9 $\pm$ 49.0	11.9 - 210.9	88.6 $\pm$ 46.3	19.1 - 175.6	<b>0.687</b>
- K	37.9 $\pm$ 26.2	3.8 - 100.5	42.2 $\pm$ 34.4	5.9 - 147.2	<b>0.301</b>
- Cl	98.8 $\pm$ 47.6	15.7 - 208.7	117.6 $\pm$ 65.8	19.7 - 264.3	<b>0.006**</b>
- CO2	5.9 $\pm$ 2.8	5.0 - 16.8	7.6 $\pm$ 10.7	5.0 - 66.2	<b>0.056</b>
24 - hrs- Creatinine Clearance (ml/min )	72.25 $\pm$ 14.26	46.43 - 98.65	72.90 $\pm$ 18.21	37.88 - 109.83	<b>0.146</b>
CrCl by Cockcroft & Gault ( ml/min )	60.49 $\pm$ 13.92	35.93 - 84.47	66.52 $\pm$ 20.79	37.65 - 129.14	<b>0.129</b>

ตารางที่ 15 (ต่อ) แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

ข้อมูลผลการตรวจทางห้อง ปฏิบัติการของผู้ป่วย	ผู้ป่วยจิตเวชที่เข้ายาเทียม n = 42		ผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้เข้ายาเทียมเพื่อการรักษา n = 35		P - value (sig.)**
	Mean $\pm$ SD	Range	Mean $\pm$ SD	Range	
FPG (mg / dL )	88.7 $\pm$ 16.1	54.4 - 121.8	81.8 $\pm$ 11.0	64.0 - 119.0	<b>0.042**</b>
BUN	11.6 $\pm$ 3.4	6.1 - 21.8	11.8 $\pm$ 4.4	4.76 - 25.2	<b>0.375</b>
Creatinine	89.4 $\pm$ 18.8	62 - 164	92.6 $\pm$ 14.4	67 - 127	<b>0.383</b>
Serum Electrolytes					
- Na	141.2 $\pm$ 3.1	130.3 - 148.2	142.1 $\pm$ 2.4	136.5 - 147.7	<b>0.442</b>
- K	4.3 $\pm$ 0.4	3.6 - 5.2	4.2 $\pm$ 0.3	3.6 - 5.0	<b>0.357</b>
- Cl	107.0 $\pm$ 2.9	102.0 - 116.7	105.9 $\pm$ 2.4	101.0 - 111.3	<b>0.894</b>
- CO2	25.6 $\pm$ 2.9	18.5 - 30.5	24.7 $\pm$ 2.5	17.2 - 29.0	<b>0.201</b>
Uric Acid	5.2 $\pm$ 1.3	2.9 - 8.0	5.0 $\pm$ 1.7	1.9 - 10.1	<b>0.283</b>
Calcium	2.4 $\pm$ 2.2	1.7 - 3.3	2.4 $\pm$ 0.1	2.2 - 2.6	<b>0.500</b>
Albumin	4.8 $\pm$ 0.3	4.1 - 5.3	4.8 $\pm$ 0.4	4.2 - 5.7	<b>0.489</b>
Serum Osmolality	305.4 $\pm$ 11.0	287 - 336	306.3 $\pm$ 20.8	269 - 349	<b>0.004**</b>

## 2 ข้อมูลการศึกษาความชุกของการพิษต่อไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้า

ผลการศึกษาความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากยาต้านซึมเศร้าในส่วนของการเกิดภาวะปัสสาวะมาก ตามตารางที่ 16 หน้า 78 พบว่าจากการศึกษาจากผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาจำนวน 42 รายที่เข้าร่วมโครงการพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 33 รายที่สามารถเก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมง และพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 13 รายที่มีภาวะปัสสาวะมาก เมื่อนำมาคำนวณหาความชุกของการเกิดภาวะปัสสาวะมากพบว่ามีค่าความชุกเท่ากับ 39.39 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 29 รายที่สามารถเก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมง และพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 7 รายที่มีภาวะปัสสาวะมาก และเมื่อนำมาคำนวณหาความชุกของการเกิดภาวะปัสสาวะมากพบว่ามีค่าความชุกเท่ากับ 24.14 และยังพบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาตรปัสสาวะของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าที่มีภาวะปัสสาวะมาก พบว่าเท่ากับ  $4,172.31 \pm 928.9$  มิลลิลิตร ต่อวัน ส่วนค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษามีค่าเท่ากับ  $4,500.0 \pm 1,209.6$  มิลลิลิตร ต่อวัน และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของปริมาตรปัสสาวะต่อวันของผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะมากของผู้ป่วยจิตเวชทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.256$ ) จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าความชุกของการเกิดภาวะปัสสาวะมาก ในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาที่ทำการศึกษาในครั้งนี้ มีค่าความชุกของการเกิดภาวะปัสสาวะมาก สูงกว่าการศึกษาของ Forest ( ร้อยละ 12 ) , Donker ( ร้อยละ 27 ) , Groft ( ร้อยละ 10 ) , Coopen ( ร้อยละ 2 ) , Uldall ( ร้อยละ 21 ) , Walkers ( ร้อยละ 10 ) และ Khandelwai ( ร้อยละ 10 ) แต่ค่าความชุกที่ได้จากการศึกษานี้มีค่าต่ำกว่าการศึกษาของ Vestergaard ( ร้อยละ 37 ) และ Jorgensen ( ร้อยละ 37 ) ซึ่งการศึกษาของ Vestergaard และ Jorgensen ไม่ได้รายงานวิธีการเก็บปัสสาวะว่าเป็นการเก็บปัสสาวะแบบ 12 ชั่วโมง หรือ 24 ชั่วโมง และไม่ได้รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของการเก็บปัสสาวะให้ครบ 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งหมดนั้นเก็บปัสสาวะขาด , เกินเป็นจำนวนที่ทราบ การเกิดภาวะปัสสาวะมากในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้า เพื่อการรักษานั้นนอกจากจะเกิดจากการที่ผู้ป่วยรับประทานยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาซึ่งผลของยาต้านซึมเศรานั้นทำให้เกิดภาวะปัสสาวะมากโดยตัวของยาเองแล้ว จากรายงานการศึกษาของ ทวีศิลป์ วิษณุโยธิน และเจนศักดิ์ พนิธอังกูร ปี พ.ศ. 2543<sup>41</sup> พบว่ารายการยาที่ผู้ป่วยจิตเวชใช้เพื่อการรักษาแล้วเป็นสาเหตุของโรคที่ต้องคำนึงถึง เมื่อผู้ป่วยจิตเวชดื่มน้ำมากผิดปกติ ได้แก่ ยาคาร์บามาซีปีน และยาด้านอาการเศร้า กลไกของยาเหล่านี้จะเพิ่มฤทธิ์ของวาโซเพรสซิน ซึ่งจะส่งผลทำให้สมดุลการขับน้ำออกจากร่างกายเสียไป โดยมีแนวโน้มทำให้ผู้ป่วยปัสสาวะมาก และบ่อย นอกจากนี้ยากลุ่มที่ใช้เพื่อการรักษาโรคพาร์คินสัน ยาต้านอาการเศร้า และด้านโรคจิต ที่มีฤทธิ์ต้านระบบโคลิเนอร์จิก กลไกของยาเหล่านี้ทำให้เกิดอาการปากแห้ง คอแห้ง ส่งผลทำให้มีการดื่มน้ำมากผิดปกติ ดังนั้นภาวะปัสสาวะมากจึงมีโอกาสเกิดได้ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา และทั้งในกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้า หากแต่ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยา

ลิเทียมเพื่อการรักษานั้น คัวยาลิเทียมเองที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่อฮอร์โมนวาโซเพรสซินโดยตรง ทำให้การทำงานของฮอร์โมนนี้ลดลง และเสริมกับกลไกที่ส่งผลต่อน้ำในร่างกายอื่น ๆ ที่เกิดจากการใช้ยาต้านโรคจิต ยาต้านอาการเศร้าร่วมกัน นอกจากนี้ผู้ป่วยจิตเวชที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคว่าเป็นโรคจิตเภท และโรคจิตอื่น ๆ นั้น อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดสมดุลของน้ำในร่างกายผิดปกติ โดยจากการศึกษาของ ทวีศิลป์ วิษณุโยธิน และเจนศักดิ์ พันธอักษร ปี พ.ศ. 2543<sup>41</sup> พบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทและโรคจิตอื่น ๆ จะมีกลไกของโรคที่ทำให้มีการเพิ่มการหลั่ง และเพิ่มการออกฤทธิ์ของวาโซเพรสซินในร่างกาย ส่งผลต่อสมดุลน้ำในร่างกาย ทำให้ผู้ป่วย ปัสสาวะมาก และบ่อย น่าจะส่งผลให้ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา มีโอกาสเกิดพิษต่อไตที่ทำให้ภาวะปัสสาวะมากและความผิดปกติของไตอื่น ๆ ที่เกิดจากภาวะปัสสาวะมาก รวมถึงการที่ยาลิเทียมมีผลทำลายเนื้อไตได้โดยตรง มากกว่าผู้ป่วยจิตเวชอื่น



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 16 แสดงความชุกของการเกิดพิษต่อไต

พิษต่อไต	ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยา ลิเทียม	ผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ ยาลิเทียม	P - value (sig.)
<b>Polyuria ( 24-hrs urine volume &gt; 3,000 ml /day )</b>			
จำนวน ( คน )	13 / 33	7 / 29	
ร้อยละ (%)	39.39	24.14	
ค่าเฉลี่ยของปริมาตรปัสสาวะ ml / day	4,234.62 ± 884.45	4,457.14 ± 873.43	<b>0.785</b>
ช่วงของปริมาตรปัสสาวะ ( ml )	3,100 - 6,000	3,300 - 5,500	
<b>Decrease of urine concentrating ability ( urine osmolality &lt; 800 mOsm / kg H2O )</b>			
จำนวน ( คน )	36 / 42	29 / 35	
ร้อยละ (%)	85.7	82.8	
ค่าเฉลี่ยของออสโมลาลิตีปัสสาวะ mOsm / kg. H2O	427.9 ± 197.1	453.3 ± 213.6	<b>0.554</b>
ช่วงของออสโมลาลิตีปัสสาวะ mOsm / kg. H2O	106 - 797	118 - 798	
<b>Proteinuria ( urine proteine &gt; 150 mg . / day )</b>			
จำนวน ( คน )	37 / 42	27 / 35	
ร้อยละ (%)	88.1	77.1	
ค่าเฉลี่ยของโปรตีนในปัสสาวะ mg / day	485.4 ± 327.0	362.6 ± 173.7	<b>0.171</b>
ช่วงของโปรตีนในปัสสาวะ mg / day	160 - 2,080	200 - 860	
<b>Nephrogenic Diabetes Insipidus</b>			
จำนวนผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมทำการ ทดสอบการอดน้ำ	9 / 13 ( 69.2 % )	6 / 7 ( 85.7 % )	
จำนวนผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาจืด จากความคิดปกติที่ไต ตามกระบวนการ ทดสอบการอดน้ำ ( ราย )	9 / 33 ( 27.27% )	6 / 25 ( 20.68 % )	
ค่าเฉลี่ยของค่าออสโมลาลิตี ของปัสสาวะ สูงสุด ระหว่างกระบวนการอดน้ำ mOsm / Kg.H2O	466.4 ± 130.6	549.0 ± 121.4	<b>0.842</b>

ตารางที่ 16 ( ต่อ ) แสดงความชุกของการเกิดพิษต่อไต

พิษต่อไต	ผู้ป่วยจิตเวชที่เข้ายา	ผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้เข้า	P - value (sig.)
	ลิเทียม	ยาอื่น	
ช่วงของค่าออสโมลาลิตี ของปัสสาวะ สูงสุด ระหว่างกระบวนการอดน้ำ mOsm / Kg.H <sub>2</sub> O	288 - 704	357 - 662	
ค่าเฉลี่ยของค่าออสโมลาลิตี ของปัสสาวะ สูงสุด ระหว่างกระบวนการทดสอบโรค เบาจืด ด้วยวาโซเพรสซิน	454.7 ± 150.9	670.8 ± 44.2	
ช่วงของค่าออสโมลาลิตี ของปัสสาวะ สูงสุด ระหว่างกระบวนการทดสอบโรค เบาจืดด้วยวาโซเพรสซิน	244 - 686	590 - 707	

ผลการศึกษาความชุกของความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง แสดงดังตารางที่ 16 โดยพิจารณาจากค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะภายหลังจากที่ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะอดน้ำ โดยจากการทดลองนี้ให้ผู้ป่วยงดน้ำและอาหารหลังเวลา 22.00 น.ของคืนก่อนมาโรงพยาบาล เปรียบเทียบกับค่าของคนปกติ ที่มีค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะขณะอดน้ำ มากกว่าหรือเท่ากับ 800 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O จากการศึกษาพบว่าค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาที่ต่ำกว่า 800 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O มีจำนวน 36 ราย จาก 42 ราย โดยมีค่าเฉลี่ยของออสโมลาลิตีของปัสสาวะเท่ากับ 427.9 ± 197.1 mOsm / Kg.H<sub>2</sub>O ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมมีจำนวน 29 ราย จาก 35 ราย มีค่าเฉลี่ยของออสโมลาลิตีของปัสสาวะ เท่ากับ 453.3 ± 213.6 mOsm / Kg.H<sub>2</sub>O เมื่อนำค่าเฉลี่ยของค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะที่ต่ำกว่า 800 mOsm / Kg.H<sub>2</sub>O ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $p = 0.554$  ) และเมื่อนำมาคำนวณหาความชุกของการเกิดความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลงพบว่า กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษามีความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตที่ทำให้ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง เท่ากับ 85.7 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา มีความชุกเท่ากับ 82.8 ซึ่งจากความชุกของความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นที่ลดลงนี้พบว่ามีค่าความชุกสูงกว่าการศึกษา coppen และคณะ<sup>(20)</sup> ( ร้อยละ 56 ) , Tyrer และคณะ<sup>(20)</sup> ( ร้อยละ 71 ) และ Gelenberg และคณะ<sup>(20)</sup> ( ร้อยละ 63 ) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้มีความชุกของการเกิดความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลงนี้ สูงกว่าการศึกษาของต่างประเทศที่กล่าวมาข้างต้นคือ การศึกษา coppen และคณะ ( ร้อยละ 53 ) , Tyrer และคณะ ( ร้อยละ 36 )



และ Gelenberg และคณะ ( ร้อยละ 32 ) ส่วนการศึกษาของ Wahlin และคณะ มีความชุกของการเกิดความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลงในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้า สูงกว่าการศึกษาอื่นที่มีความชุกเท่ากับ 87 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา มีความชุกของการเกิดเท่ากับ 48 ซึ่งจากการที่ความชุกของความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้า กับผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาไม่แตกต่างกันนั้น แต่หากจะแยกสาเหตุของการเกิดพยาธิสภาพดังกล่าวของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม อาจอาศัยกลไกการเกิดพยาธิสภาพดังกล่าว โดยผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาหากมีการตรวจทางพยาธิของเนื้อไตร่วมด้วยจะพบว่า ยาต้านซึมเศร้าเองมีผลทำให้มีการตายของฝอยตายของเนื้อไต และอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต้านซึมเศร้าเอง และร่วมกับการใช้ยาจิตเวชอื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำมากและส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะปัสสาวะมาก ตามมาด้วยนั้นก็จะทำให้ค่าออสโมลาลิตีของเมดัลลาลีอินเตอร์สตีเทียมลดลงทำให้ไตเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น ปัสสาวะที่ออกมาจึงมีค่าออสโมลาลิตีต่ำกว่าคนปกติ ซึ่งในผู้ป่วยผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้า การเกิดพยาธิสภาพของการเกิดความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลงน่าจะเกิดจากกลไกที่สองที่กล่าวมาข้างต้น และสามารถแยกพยาธิสภาพการเกิดได้จากการตรวจพยาธิของเนื้อไต ( renal biopsy )

การศึกษาระยะที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ โดยพิจารณาจากค่าโปรตีนทั้งหมด ( total protein ) ที่ออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่มากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อวัน แสดงดังตารางที่ 16 จากการศึกษาที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติจำนวน 37 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย โดยปริมาณโปรตีนที่ออกมาในปัสสาวะมากผิดปกติของผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่ากับ  $485.4 \pm 327.0$  มิลลิกรัมต่อวัน และมีช่วงของค่าที่ตรวจวัดได้เท่ากับ 170 - 2,080 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาที่มีผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ จำนวน 27 ราย จากผู้ป่วย 35 ราย โดยมีค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่มากผิดปกติที่ตรวจวัดได้เท่ากับ  $362.6 \pm 273.7$  มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีช่วงของค่าที่ตรวจวัดได้อยู่ระหว่าง 200 - 860 มิลลิกรัมต่อวัน และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $p = 0.171$  ) เมื่อนำจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะมากผิดปกติมาคำนวณหาความชุกของการเกิดภาวะที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา มีความชุกของการเกิดภาวะปัสสาวะมากผิดปกติ เท่ากับ 88.1 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา มีความชุก เท่ากับ 77.1 ซึ่งพบว่าค่าความชุกของการเกิดภาวะที่มีโปรตีนมากผิดปกติของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจากการศึกษานี้สูงมาก ซึ่งเกิดจากการได้ให้คำจำกัดความของภาวะที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ นั้น หมายถึงปริมาณของโปรตีนทั้งหมดในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงต้อง มากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งขอบเขตของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในการศึกษานี้ต่ำเกินไป ทำให้ความชุกที่คำนวณออกมาได้มีค่าสูง ซึ่งข้อเท็จจริงหากพิจารณาในคนปกติ แล้วพบ

ว่าคนปกติส่วนใหญ่มีปริมาณโปรตีนทั้งหมดในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 300 - 600 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>(47)</sup> ( เกรียง ตั้งสง่า 2535) ซึ่งหากใช้เกณฑ์ 300 - 600 มิลลิกรัมต่อวันนี้ในการพิจารณาผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาแล้วพบว่า จะพบผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะผิดปกติ 10 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาพบ 3 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 35 ราย และเมื่อนำมาคำนวณหาความชุกของการเกิดภาวะปัสสาวะมีโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ แล้วพบว่า ความชุกของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาเท่ากับ 23.80 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ มีค่าความชุกเท่ากับ 8.57 ซึ่งจะแตกต่างจากค่าความชุกที่ได้จะต่ำกว่าค่าความชุกจากค่าจำกัดความปรมาณโปรตีนทั้งหมด 150 มิลลิกรัม กลไกการเกิดภาวะที่ปัสสาวะมีโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมนั้น นอกจากจะเกิดจากการที่ยาเทียมมีผลทำลายเนื้อไตได้โดยตรงแล้ว ยังอาจเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ ที่จากการศึกษานี้ไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากไม่สามารถหาข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไตเบื้องต้นของผู้ป่วยก่อนเริ่มใช้ยาเทียมได้

การศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ของไตในลักษณะการเกิดโรคเบาจืดในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาและผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา แสดงดังตารางที่ 16 โดยคัดกรองผู้ป่วยจิตเวชที่มีภาวะปัสสาวะมาก คือมีปัสสาวะต่อวัน ( 24 - ชั่วโมง ) มากกว่า 3,000 มิลลิลิตรมาทดสอบโดยอายุรแพทย์โรคไตโดยวิธีการอดน้ำ ( water deprivation test ) และการทดสอบการตอบสนองของไตต่อวาโซเพรสซิน ( vasopressin test ) ตามหลักเกณฑ์การวินิจฉัยของ Dashe และคณะ ปี ค.ศ.1963 พบว่า ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษามีภาวะปัสสาวะมากจำนวน 13 รายและยินยอมเข้าร่วมกระบวนการอดน้ำเพื่อวินิจฉัยโรคเบาจืด ( diabetes insipidus ) จำนวน 9 ราย ซึ่งจากการวินิจฉัยแล้วพบว่าผู้ป่วยทั้ง 9 รายเข้าได้กับโรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติของไต ( nephrogenic diabetes insipidus ) ส่วนผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 7 ราย ที่มีภาวะปัสสาวะมาก และมีผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่ยินยอมเข้าร่วมกระบวนการอดน้ำเพื่อวินิจฉัยโรคเบาจืด จากการทดสอบพบว่าผู้ป่วยทั้ง 6 รายเข้าได้กับโรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติของไตเช่นเดียวกับผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียม จากกระบวนการวินิจฉัยโรคเบาจืดของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา ด้วยการอดน้ำ เป็นระยะเวลาประมาณ 8 ชั่วโมงพบว่าผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาสามารถทนต่อภาวะของการอดน้ำได้น้อย หมายถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของเลือดและปัสสาวะสามารถเข้าเกณฑ์ของการหยุดกระบวนการอดน้ำได้เร็วกว่า 8 ชั่วโมง คือผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 ของน้ำหนักตัวเริ่มต้น , ค่าซีรัมออสโมลาลิตี้นี้มากกว่า 295 mOsm / kg. H<sub>2</sub>O และผู้ป่วยมีภาวะกระวนกระวายหรือขาดน้ำมาก ส่วนผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาสามารถหยุดกระบวนการอดน้ำได้ที่เวลามากกว่าหรือเท่ากับ 8 ชั่วโมง เมื่อผู้ป่วยผ่าน

กระบวนการอดน้ำแล้วพบว่า ค่าเฉลี่ยของออสโมลาลิตีของปัสสาวะภายหลังจากที่ผู้ป่วยอดน้ำได้ถึง จุดยุติของการทดสอบ พบว่า ค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียม เท่ากับ  $466.4 \pm 130.6$  mOsm / kg.H<sub>2</sub>O และมีช่วงของค่าที่วัดได้อยู่ระหว่าง 288 - 704 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O ส่วนค่าเฉลี่ยของออสโมลาลิตีสูงสุดของปัสสาวะของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ เท่ากับ 549 - 121.4 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O โดยมีช่วงของค่าที่วัดได้อยู่ระหว่าง  $549.0 \pm 212.4$  mOsm / kg.H<sub>2</sub>O จาก การศึกษาเมื่อนำค่าเฉลี่ยของออสโมลาลิตีของปัสสาวะสูงสุดขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในกระบวนการอดน้ำ ของผู้ป่วยจิตเวชทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.842$ ) เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการทดสอบ โรคเบาจืด โดยวิธีการให้วาโซเพรสซินสังเคราะห์ ที่ใช้ในการทดสอบนี้คือ เดสโมเพรสซิน ( desmopressin ) ปริมาณ 20 ไมโครกรัมพ่นเข้าทางจมูกทั้งสองข้าง หลังจากพ่นยาแล้วครึ่งชั่วโมงจะเลือดผู้ป่วยเพื่อนำไปวัดค่าออสโมลาลิตี และเก็บ ปัสสาวะของผู้ป่วยทุกชั่วโมงภายหลังการพ่นยาเพื่อวัดค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะเป็นลำดับ 4 ชั่วโมงติดต่อกันเพื่อวินิจฉัยโรคเบาจืด พบว่า ค่าเฉลี่ยของออสโมลาลิตีภายหลังการให้วาโซเพรสซิน เข้าสู่ร่างกายของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาเท่ากับ  $454.7 \pm 150.9$  mOsm / kg.H<sub>2</sub>O และมีช่วงของค่าที่วัดได้อยู่ระหว่าง 244 - 686 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O และค่าเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาเท่ากับ  $670.8 \pm 44.2$  mOsm / kg.H<sub>2</sub>O และมีช่วงของค่าที่วัดได้ อยู่ระหว่าง 590 - 707 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O ซึ่งเมื่อพิจารณาจากค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะภายหลังการ ให้วาโซเพรสซินเข้าสู่ร่างกายแล้วพบว่าค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะของผู้ป่วยทุกรายไม่สามารถ เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 800 mOsm / kg.H<sub>2</sub>O ผู้ป่วยจิตเวชทุกรายจึงเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็น โรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติของไต

จากผลการวินิจฉัยโรคเบาจืดในผู้ป่วยจิตเวชที่มีภาวะปัสสาวะมากสามารถนำจำนวนผู้ป่วย มาคำนวณหาความชุกของการเกิดโรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติของไตพบว่า กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษามีความชุกประมาณ 27.27 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยา เทียมเพื่อการรักษามีความชุก ประมาณ 20.68 สาเหตุที่ความชุกของการเกิดโรคเบาจืดที่เกิดจาก ความผิดปกติของไตจากการศึกษานี้ เป็นเพียงค่าประมาณการ เนื่องจากไม่สามารถนำผู้ป่วยที่มี ภาวะปัสสาวะมากทั้งหมดที่พบในการศึกษานี้มาเข้าร่วมกระบวนการวินิจฉัยโรคเบาจืดโดยการอด น้ำได้ทั้งหมด ซึ่งผู้ป่วยจิตเวชที่มีภาวะปัสสาวะมากที่ไม่ได้เข้าร่วมการทดสอบ หรือผู้ป่วยจิตเวชอื่น ที่ไม่มีภาวะปัสสาวะมากเนื่องจากการเก็บปัสสาวะไม่ครบ 24 ชั่วโมงอาจเป็นโรคเบาจืดที่เกิดจาก ความผิดปกติของไตก็ได้

จากการศึกษานี้พบว่า ผลของความชุกของการเกิดโรคเบาจืด และพิษต่อไตอื่น ๆ ในผู้ป่วย จิตเวชที่ใช้ยาเทียมไม่แตกต่างจากผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาเทียม ซึ่งอาจเกิดจากการดื่มน้ำมาก ด้วยอาการทางจิตที่เป็นอยู่ เสริมกับการได้รับยาที่มีฤทธิ์ด้านโคลิเนอร์จิก ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปาก แห้ง คอแห้ง เป็นปัจจัยเสริม ในการดื่มน้ำมากเป็นระยะเวลาติดต่อกันนานหลายปี ทำให้เกิดภาวะ

ปีศาจมาก ไตมีการตอบสนองต่อแอนตี้ไดยูเรติกส์ฮอร์โมนลดลง ทำให้เกิดโรคเบาจัดได้เช่นกัน และนอกจากนี้การดื่มน้ำในปริมาณมากต่อวันนาน ๆ จะทำให้หน้าที่การทำงานของเมดัลลารีอินเตอร์สตีเทียมลดลงส่งผลให้ค่าออสโมลาลิตีของปีศาจต่ำลงผิดปกติ ทำให้ความสามารถของไตในการทำให้ปีศาจเข้มข้นของผู้ป่วยลดลงตามไปด้วย แต่ถ้าผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาจัดแล้ว หากได้รับการแนะนำในการลดปริมาณน้ำดื่มในแต่ละวันให้ไม่เกิน 3 ลิตรต่อวัน และการปรับเปลี่ยนการรับประทานอาหารให้มีส่วนประกอบของโปรตีนสูงขึ้น จะช่วยลดปริมาณปีศาจของผู้ป่วยลงได้ และอาการของโรคเบาจัดและความสามารถของไตในการทำให้ปีศาจเข้มข้นที่ลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะหายไปได้เอง และนอกจากนี้ผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาจัดทั้ง 6 รายพบว่าผู้ป่วย 3 ใน 6 รายนี้ใช้ยาโคลซาปีน (clozapine) ซึ่งเป็นยาต้านโรคจิตที่มีการรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 1990 - 1998 ว่าทำให้เกิดโรคเบาจัดได้ ส่วนโรคเบาจัดที่พบในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมจะยังคงอยู่ต่อไปแม้จะหยุดยาไปแล้ว

และนอกจากนี้ซึ่งจากการวิจัยนี้ใช้หลักเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะปีศาจมากที่ไม่สามารถแยกสาเหตุของโรคเบาจัด (diabetes insipidus) ของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียม กับผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาได้ว่าเป็นโรคเบาจัดที่เกิดจากความผิดปกติที่ไตหรือเกิดจากโรคจิตที่ทำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำมากผิดปกติ ซึ่งเป็นข้อด้อยของการศึกษานี้



### 3 การศึกษาความเสี่ยงของการเกิดการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเปรียบเทียบกับผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา

จากการศึกษาหาค่าความเสี่ยง ( odd ratio ) ของการเกิดภาวะปัสสาวะมาก ระหว่างผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษากับผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา โดยพิจารณาจากจำนวนผู้ป่วยที่เก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมงโดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาจำนวน 33 รายจาก 42 ราย และผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาจำนวน 29 รายจาก 35 ราย พบว่าค่าความเสี่ยงของภาวะปัสสาวะมาก เท่ากับ 2.13 ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษามีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะปัสสาวะมากเป็น 2.13 เท่าของผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ความเชื่อมั่นที่ 95 % ( $p = 0.1164$ ) ข้อมูลดังตารางที่ 17

ตารางที่ 17 แสดงค่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะปัสสาวะมากระหว่างกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าและกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้า

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไต	ผู้ป่วยกลุ่ม ยาต้านซึมเศร้า ( คน )	ผู้ป่วยกลุ่ม ควบคุม ( คน )	จำนวนรวม ( คน )	Odd ratio	$\lambda^2$ (df=1)
<b>Polyuria</b>					
24 hrs urine volume $\geq$ 3 lit / day	13	7	20	2.13	2.5277 ( $p = 0.1167$ )
24 hrs urine volume < 3 lit / day	20	22	42		
รวม ( คน )	33	29	62	95%CI OR = (6.40 - 0.70)	

จากตารางที่ 18 แสดงถึงการศึกษาค่าความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตที่ทำให้ความสามารถของไตทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง พบว่าค่าความเสี่ยงเท่ากับ 1.24 ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษานั้นมีความเสี่ยงในการที่ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลงเป็น 1.24 เท่าของผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ความเชื่อมั่นที่ 95 % ( $p = 0.1185$ )



ตารางที่ 18 แสดงค่าความเสี่ยงของการที่ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่เข้ายาเทียมและกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้เข้ายาเทียม

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไต	ผู้ป่วยกลุ่มเทียม	ผู้ป่วยกลุ่มควบคุม	จำนวนรวม (คน)	Odd ratio	$\lambda^2$ (df=1)
<i>Decrease urine concentrating ability</i>					
Urine osmolality < 800 mOsm / kg. H <sub>2</sub> O	36	29	65	1.24	0.1185 ( <i>p</i> = 0.736)
Urine osmolality $\geq$ 800 mOsm / kg. H <sub>2</sub> O	6	6	12		
รวม (คน)	42	35	77	95%CI OR = ( 4.25 - 0.36 )	

จากตารางที่ 19 การศึกษาความเสี่ยงของการที่มีโปรตีนออกมาในปัสสาวะมากผิดปกติ ( total protein > 150 มิลลิกรัม ต่อวัน ) จากจำนวนผู้ป่วยจิตเวชที่เข้ายาเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 42 ราย และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้เข้ายาเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 35 ราย พบว่า ค่าความเสี่ยงเท่ากับ 2.19 ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยจิตเวชที่เข้ายาเทียมเพื่อการรักษามีความเสี่ยงของการที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ มากกว่าผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้เข้ายาเทียมเพื่อการรักษา แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ความเชื่อมั่นที่ 95 % (*p* = 0.202)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 19 แสดงค่าความเสี่ยงของการที่มีโปรตีนออกมาในปัสสาวะมากผิดปกติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาลิเทียมและกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียม

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไต	ผู้ป่วยกลุ่ม ลิเทียม	ผู้ป่วยกลุ่ม ควบคุม	จำนวนรวม ( คน )	Odd ratio	$\lambda^2$ (df=1)
<i>Proteinuria</i>					
24- hrs - Urine protein > 150 mg. / day	37	27	64	2.19	1.6319 ( p = 0.202 )
24- hrs - Urine protein $\leq$ 150 mg. / day	5	8	13		
รวม ( คน )	42	35	77	95%CI OR = ( 7.43 - 0.64 )	

ส่วนการศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของไต โดยพิจารณาจากข้อมูลผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาและสามารถเก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมง จำนวน 33 ราย และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาที่สามารถเก็บปัสสาวะครบ 29 ราย พบว่ามีความเสี่ยงเท่ากับ 1.44 ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษานั้นมีความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของไต 1.44 เท่าของผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ความเชื่อมั่นที่ 95 % ( p = 0.5502 ) ข้อมูลดังตารางที่ 20

ตารางที่ 20 แสดงค่าความเสี่ยงของการโรคเบาหวานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมและกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียม

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไต	ผู้ป่วยกลุ่ม ลิเทียม	ผู้ป่วยกลุ่ม ควบคุม	จำนวนรวม ( คน )	Odd ratio	$\lambda^2$ (df=1)
<i>Diabetes Insipidus</i>					
Yes	9	6	15	1.44	0.3647 ( p = 0.5502 )
No	24	23	47		
รวม ( คน )	33	29	62	95%CI OR ( 4.69 - 0.44 )	

#### 4 ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาลิเทียมในเลือดกับความชุกของการเกิดพิษต่อไตแต่ละชนิด

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาลิเทียมในเลือดกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไตของกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา ดังตารางที่ 21 พบว่าระดับยาลิเทียมที่เพิ่มขึ้นไม่มีความสัมพันธ์ ( correlation ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับค่าซีรัมครีอะตินิน ค่าความสัมพันธ์เท่ากับ  $-0.198$  ( $p = 0.208$ ) , ปริมาตรปัสสาวะต่อวัน ค่าความสัมพันธ์ เท่ากับ  $0.177$  ( $p = 0.263$ ) , ปริมาณของโปรตีนที่ออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ค่าความสัมพันธ์เท่ากับ  $0.118$  ( $p = 0.456$ ) และค่าการชำระของครีอะตินิน ค่าความสัมพันธ์เท่ากับ  $-0.198$  ( $p = 0.208$ ) ส่วนระดับยาลิเทียมที่เพิ่มขึ้นนั้นมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับค่าออสโมลาลิตี้ของปัสสาวะ ( urine osmolality ) ที่ลดลง ซึ่งแสดงถึงความสามารถของไตในการทำปัสสาวะเข้มข้นขึ้นลดลง โดยค่าความสัมพันธ์เท่ากับ  $-0.346$  ( $p = 0.031$ )

ตารางที่ 21 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาลิเทียม , ขนาดยาลิเทียม และระยะเวลาในการใช้ยาลิเทียมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียม

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ระดับยาลิเทียมในเลือด		ขนาดยาลิเทียมต่อวัน		ระยะเวลาในการใช้ยาลิเทียม	
	r	p - value	r	p - value	r	p - value
Serum creatinine ( mg % )	- 0.198	0.208	- 0.100	0.530	<b>0.362</b>	<b>0.018**</b>
24-hrs-Urine volume ( ml / day )	0.177	0.263	0.158	0.317	0.140	0.377
24- hrs urine protein ( mg / day )	0.118	0.456	- 0.017	0.914	0.087	0.583
Urine osmolality	<b>- 0.346</b>	<b>0.031**</b>	- 0.173	0.293	- 0.116	0.481
24-hrs-urine creatinine clearance ( ml/day )	- 0.198	0.208	- 0.130	0.411	- 0.061	0.700

\*\* statistical significant

การศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาลิเทียมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา พบว่า ขนาดยาลิเทียมที่เพิ่มขึ้นนั้นไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าซีรัมครีอะตินิน มีค่าความสัมพันธ์เท่ากับ  $-0.100$  ( $p = 0.530$ ) ส่วนปริมาตรปัสสาวะ 24 ชั่วโมง มีความสัมพันธ์เท่ากับ  $0.158$  ( $p = 0.317$ ) ปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง มีความสัมพันธ์เท่ากับ  $-0.017$  ( $p = 0.914$ ) ค่าออสโมลาลิตี้ของปัสสาวะ ( urine osmolality ) มีความสัมพันธ์ เท่ากับ  $-0.173$  ( $p = 0.293$ ) และ การชำระของครีอะตินิน 24 ชั่วโมง มีความสัมพันธ์เท่ากับ  $-0.130$  ( $p = 0.411$ ) ข้อมูลดังตารางที่ 21

การศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาที่เทียบเพื่อการรักษา จากการศึกษาพบว่าระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบเพื่อการรักษาที่เพิ่มขึ้นนั้นมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับค่าซีรัมครีอะตินิน โดยพบว่าความสัมพันธ์มีค่าเท่ากับ  $0.362$  ( $p = 0.018$ ) ส่วนปริมาตรปัสสาวะ 24 ชั่วโมง , ปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง , ออสโมลาลิตีของปัสสาวะ และการชำระของครีอะตินิน 24 ชั่วโมง นั้นไม่พบว่ามีค่าความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ปริมาตรปัสสาวะ 24 ชั่วโมง มีความสัมพันธ์เท่ากับ  $0.140$  ( $p = 0.377$ ) ปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง มีความสัมพันธ์เท่ากับ  $0.087$  ( $p = 0.583$ ) ค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะมีความสัมพันธ์เท่ากับ  $-0.116$  ( $p = 0.481$ ) และ การชำระของครีอะตินิน 24 ชั่วโมง มีความสัมพันธ์เท่ากับ  $-0.061$  ( $p = 0.700$ ) ข้อมูลดังตารางที่ 21 จากการศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับซีรัมครีอะตินินนี้ให้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาของ DePaulo และคณะปี ค.ศ.1981 ซึ่งพบว่าความสัมพันธ์ของระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบกับค่าซีรัมครีอะตินิน เท่ากับ  $0.32$  ในส่วนของความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ใช้ยาที่เทียบกับค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะ โดยจากการศึกษาของต่างประเทศหลาย (20) การศึกษาพบว่าระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าความสัมพันธ์เท่ากับ  $0.40$  ส่วนการศึกษาของ DePaulo และคณะเมื่อปี ค.ศ.1984 พบว่า ระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบที่เพิ่มขึ้นนั้นมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการทำให้ปริมาตรของปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่เพิ่มขึ้น ซึ่งจากผลการศึกษาระหว่างระยะเวลาที่ใช้ยาที่เทียบเพื่อรักษากับค่าซีรัมครีอะตินินที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้ พบว่ามีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกัน คือ ระยะเวลาที่ใช้ยาที่เทียบที่เพิ่มมากขึ้นจึงทำให้ค่าซีรัมครีอะตินินของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นตามไปด้วย

ซึ่งจากการศึกษานี้พยายามแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของพิษต่อไตจากการใช้ยาที่เทียบที่สัมพันธ์กับระดับยาที่เทียบในเลือด และระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบ โดยในการเกิดพิษจากยาที่เทียบในช่วงแรกของการใช้ยาทำให้ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง ซึ่งเป็นพิษจากการใช้ยาที่ไม่ได้แสดงอาการทางคลินิกและไม่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วยในทันทีทันใดที่ใช้ยา และจากการศึกษานี้สรุปได้ว่า ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นที่ลดลงนี้ มีความสัมพันธ์ในทางลบกับระดับยาที่เทียบในเลือด คือเมื่อระดับยาที่เทียบในเลือดเพิ่มสูงขึ้น จะทำให้ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง โดยพิจารณาจากค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะที่ลดลง แต่จากการศึกษานี้ไม่สามารถสรุปได้ว่าระดับยาที่เทียบในเลือดที่ต่ำที่สุดขนาดใด และระยะเวลาในการใช้ยานานเท่าใดจึงจะส่งผลกระทบต่อความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง

ส่วนผลการศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบกับพิษต่อไตจากการใช้ยาที่เทียบ นั้นพบว่า ยิ่งระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบยาวนานมากขึ้น จะยิ่งทำให้ค่าซีรัมครีอะตินินของผู้ป่วยสูงขึ้น ซึ่งเป็นผลพิษจากการใช้ยาที่ไม่ได้แสดงอาการทางคลินิก จนกว่าค่าซีรัมครีอะตินินที่สูงขึ้น

มากจนทำให้ผู้ป่วยแสดงอาการของโรคไตตามมา แต่จากการศึกษานี้ไม่สามารถสรุปได้ว่า ระดับยาขนาดยาลิเทียม และระยะเวลาในการใช้ยาลิเทียมนานเท่าใดจึงจะส่งผลกระทบต่อค่าซีรัมครีอะตินิน เกิดการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของของผู้ป่วย เนื่องจากพิษต่อยาลิเทียมที่เกิดต่อไปเป็นพยาธิสภาพแบบค่อย ๆ เป็นไป การศึกษาจำเป็นต้องเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่มีระยะเวลาในการใช้ยาลิเทียมที่ยาวนานขึ้นกว่าการศึกษานี้ จึงจะสามารถ เห็นแนวโน้มและสรุปได้ชัดเจนยิ่งขึ้น



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## 5 การศึกษาและเปรียบเทียบค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินิน กับระยะเวลาในการให้ยาลิเทียม

จากข้อมูลตารางที่ 22 ที่แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของค่าการชำระของครีอะตินิน และอัตราการกรองผ่านไต แล้วนำมาคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิเทียมในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 33 รายที่สามารถเก็บปัสสาวะครบ 24 ชั่วโมง พบว่า ค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $72.25 \pm 14.26$  มิลลิลิตรต่อนาที โดยมีช่วงของค่าการชำระอยู่ระหว่าง 46.43 - 98.65 มิลลิลิตรต่อนาที ส่วนค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สูตรของ Cockcroft & Gault โดยใช้ค่าซีรัมครีอะตินินของผู้ป่วย พบว่ามีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $60.50 \pm 13.29$  มิลลิลิตรต่อนาที โดยมีช่วงของการชำระอยู่ระหว่าง 35.93 - 84.47 มิลลิลิตรต่อนาที และการคำนวณเทียบกับค่าอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที เทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $99.72 \pm 10.96$  มิลลิลิตรต่อนาที และช่วงของอัตราการกรองผ่านไตที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง 79.15 - 125.39 มิลลิลิตรต่อนาที จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากข้อมูลของปัสสาวะ 24 ชั่วโมงนั้นมีค่าต่ำกว่าอัตราการกรองผ่านไตที่แท้จริงอยู่ประมาณร้อยละ 10 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินที่ได้จากข้อมูลปัสสาวะ 24 ชั่วโมง กับค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault และค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองผ่านไตที่เทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย พบว่าค่าเฉลี่ยทั้ง 3 ค่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.000$ )

โดยค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองผ่านไตเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย มีค่ามากกว่า การชำระของครีอะตินินที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วย และ มากกว่าค่าเฉลี่ยการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สูตรของ Cockcroft & Gault

จากข้อมูลค่าอัตราการกรองผ่านไต การชำระของครีอะตินินที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง จากการคำนวณโดยใช้สูตร Cockcroft & Gault และรวมถึงระดับยาลิเทียมที่เจาะวัดได้ 1 จุด นำมาคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิเทียม ดังนี้ ค่าการชำระของยาลิเทียม (lithium clearance), ค่าคงที่ของการกำจัดยาลิเทียมออกจากร่างกาย (elimination constant;  $K_e$ ) และค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียม (lithium half life) โดยสูตรที่ใช้ได้จากสูตรการคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร โดย ค่าการชำระของยาลิเทียมคำนวณจากสูตร  $[0.0093 \times \text{lean body weight}] \times [0.0885 \times \text{creatinine clearance}]$  หน่วยเป็น ลิตรต่อชั่วโมง, ค่าคงที่ของการกำจัดยาออกจากร่างกายคำนวณจากสูตร  $[\text{lithium clearance} / \text{volume of distribution}]$  ซึ่งค่าปริมาตรการกระจายตัวคำนวณได้จากสูตร  $[0.6 \times \text{body weight}]$  หน่วยที่ได้เป็น ลิตร หน่วยของค่าคงที่ของการกำจัดยาเป็น ชั่วโมง<sup>-1</sup> และค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมคำนวณจากสูตร  $[0.693 / K_e]$  มีหน่วยเป็น ชั่วโมง ส่วนค่าเภสัชจลนศาสตร์ การชำระของยาลิเทียม ที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาลิเทียม 1 จุดสามารถคำนวณได้จากสูตร  $[(S)(F)(\text{Dose}) / (\tau * C_{ave})]$  เมื่อคำนวณได้ค่าการชำระของยา

ลิเทียม นำมาแทนค่าหาค่าคงที่ของการกำจัดยา และค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมตามสูตรที่กล่าวมาข้างต้น

ซึ่งจากการทดลองแทนค่าการชำระของครีอะตินินด้วย อัตราการกรองผ่านไตเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย , ข้อมูลการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และจากการคำนวณโดยใช้สูตร Cockcroft & Gault ที่เป็นข้อมูลของผู้ป่วยที่ใช้ยาลิเทียมแล้ว พบว่า ค่าเฉลี่ยของค่าการชำระของยาลิเทียม ที่ได้จากการแทนค่าด้วยอัตราการกรองผ่านไตเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย มีค่าเท่ากับ  $0.9774 \pm 0.1286$  ลิตรต่อชั่วโมง (  $16.29 \pm 2.14$  มิลลิลิตร ต่อนาที ) และมีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $0.7442 - 1.2919$  ลิตรต่อชั่วโมง ค่าคงที่ของการกำจัดยาลิเทียมออกจากร่างกาย มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.0246 \pm 0.0023$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> และมีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $0.0168 - 0.0276$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> และค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียม มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $28.46 \pm 3.20$  ชั่วโมง มีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $25.07 - 41.36$  ชั่วโมง

จากการทดลองแทนค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการข้อมูลปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยที่ใช้ยาลิเทียมแล้ว พบว่า ค่าเฉลี่ยของค่าการชำระของยาลิเทียม มีค่าเท่ากับ  $0.8316 \pm 0.1169$  ลิตรต่อชั่วโมง (  $13.86 \pm 1.94$  มิลลิลิตรต่อนาที ) และมีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $0.6381 - 1.0561$  ลิตรต่อชั่วโมง , ค่าคงที่ของการกำจัดยาลิเทียมออกจากร่างกาย มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.0210 \pm 0.0031$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> และมีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $0.0143 - 0.0254$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> และค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียม มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $37.77 \pm 5.89$  ชั่วโมง มีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $27.24 - 48.33$  ชั่วโมง

จากการทดลองแทนค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สูตร Cockcroft & Gault ที่ใช้ค่าซีรัมครีอะตินิน อายุ และน้ำหนักซึ่งเป็นข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายที่ใช้ยาลิเทียมแล้ว พบว่า ค่าเฉลี่ยของค่าการชำระของยาลิเทียม มีค่าเท่ากับ  $0.4787 \pm 0.0786$  ลิตรต่อชั่วโมง (  $7.98 \pm 1.30$  มิลลิลิตรต่อนาที ) และมีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $0.3548 - 0.6444$  ลิตรต่อชั่วโมง ค่าคงที่ของการกำจัดยาลิเทียมออกจากร่างกาย มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.0120 \pm 0.0015$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> และมีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $0.0071 - 0.0139$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> และค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียม มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $58.69 \pm 9.47$  ชั่วโมง มีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $49.86 - 98.02$  ชั่วโมง

ค่าเกณฑ์จนศาสตร์ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ระดับยาลิเทียม 1 จุดที่ตรวจวัดได้พบว่า ค่าเฉลี่ยของค่าการชำระของยาลิเทียม มีค่าเท่ากับ  $1.5700 \pm 0.3978$  ลิตรต่อชั่วโมง (  $26.16 \pm 6.63$  มิลลิลิตรต่อนาที ) และมีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $0.9400 - 2.7600$  ลิตรต่อชั่วโมง ค่าคงที่ของการกำจัดยาลิเทียมออกจากร่างกาย มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.0400 \pm 0.0107$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> และมีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $0.0209 - 0.0677$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> และค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียม มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $18.57 \pm 5.22$  ชั่วโมง มีช่วงของค่าที่คำนวณได้อยู่ระหว่าง  $10.24 - 33.15$  ชั่วโมง

จากการทดลองหาค่าแก๊ซจลนศาสตร์ของยาลิเทียม โดยการแทนค่าการชำระของครีอะตินิน ที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลของผู้ป่วย 4 วิธี ซึ่งได้แก่ ( 1 ) ข้อมูลจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ( 2 ) ข้อมูลจากการคำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault ( 3 ) ข้อมูลพื้นที่ผิวของร่างกายเทียบกับ 1.73 ตารางเมตร เทียบกับอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที และ( 4 ) การคำนวณจากระดับยาลิเทียม 1 จุด พบว่า ค่าเฉลี่ยของการชำระของยาลิเทียมผ่านไตที่ได้จากการแทนค่าด้วยข้อมูลของระดับยาลิเทียมที่เจาะวัดได้ 1 จุด นั้นมีค่าใกล้เคียงกับค่าที่รายงานโดย Mason RW. และคณะ ปี ค.ศ.1978 ซึ่งข้อมูลได้จากการเจาะวัดระดับยาลิเทียมที่เวลาต่าง ๆ โดยค่าเฉลี่ยของค่าการชำระของยาลิเทียมออกทางไตอยู่ระหว่าง 21.3 - 28.2 มิลลิลิตรต่อนาที โดยค่าที่คำนวณได้จากระดับยาลิเทียม 1 จุดมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $26.16 \pm 6.63$  มิลลิลิตรต่อนาที ส่วนค่าการชำระของลิเทียมที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ค่าการชำระที่ได้จากการคำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault และค่าที่ได้จากอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐานเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย มีค่าการชำระของลิเทียมที่ได้ต่ำกว่า ค่าการรายงานของ Mason RW. และคณะ

เมื่อนำค่าการชำระของลิเทียมที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลผู้ป่วยทั้ง 4 วิธีข้างต้นแทนค่าเพื่อหาค่าคงที่ของการกำจัดยา (  $K_e$  ) และค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมจะพบว่า ค่าครึ่งชีวิต (  $t_{1/2}$  ) ที่ได้จากการคำนวณ พบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมที่ได้จากการคำนวณจาก ข้อมูลจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมีค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมเฉลี่ย เท่ากับ  $33.77 \pm 5.89$  ชั่วโมง และมีช่วงของค่าครึ่งชีวิตที่คำนวณได้นี้อยู่ระหว่าง 27.24 - 48.33 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลการชำระของครีอะตินินที่คำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault มีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $58.69 \pm 9.47$  ชั่วโมง และมีช่วงของค่าครึ่งชีวิตที่คำนวณได้ออยู่ระหว่าง 49.86 - 98.02 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลพื้นที่ผิวของร่างกายเทียบกับ 1.73 ตารางเมตร เทียบกับอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $28.46 \pm 3.20$  ชั่วโมง และมีช่วงของค่าครึ่งชีวิตที่คำนวณได้ออยู่ระหว่าง 25.07 - 41.36 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาลิเทียม 1 จุด พบว่ามีค่าเฉลี่ยของยาลิเทียม เท่ากับ  $18.57 \pm 5.22$  ชั่วโมง และมีช่วงของค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมที่คำนวณได้ออยู่ระหว่าง 10.24 - 33.15 ชั่วโมง

จากค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยาลิเทียมที่คำนวณได้จากระดับยาลิเทียม 1 จุด พบว่ามีค่าใกล้เคียงกับค่าการรายงานของ ของ Mason และคณะ ปี ค.ศ.1978 ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย เท่ากับ 23 ชั่วโมง ส่วนค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณจาก ข้อมูลพื้นที่ผิวของร่างกายเทียบกับ 1.73 ตารางเมตร เทียบกับอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที ข้อมูลปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และการคำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault นั้นมีค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่า ค่าเฉลี่ยการรายงาน

การคำนวณหาค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมจากข้อมูลการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลของผู้ป่วย 3 วิธีแรก คือ ( 1 ) ข้อมูลจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ( 2 ) ข้อมูลจากการ

คำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault ( 3 ) ข้อมูลพื้นที่ผิวของร่างกายเทียบกับ 1.73 ตารางเมตร เทียบกับอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที เมื่อนำค่าการชำระของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละวิธีมาแทนค่าเพื่อคำนวณหาค่าการชำระของลิเทียม นั้นพบว่าแต่ละวิธีมีข้อดี และข้อเสียของการคำนวณ ส่งผลต่อค่าครึ่งชีวิตของยาที่ความต้องการหา ดังนี้ ( 1 ) ข้อมูลจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ข้อดี คือการชำระของครีเอตินินที่ไตที่ได้แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไตที่มีหน้าที่ในการกำจัดยาที่ตรง หากแต่ข้อเสียของการคำนวณค่าครึ่งชีวิตของยาที่คำนวณได้จากข้อมูลของปัสสาวะ 24 ชั่วโมงถูกกระทบกับ ด้วยการเก็บปัสสาวะครบหรือไม่ครบของผู้ป่วย ( ความร่วมมือในการเก็บปัสสาวะให้ครบในผู้ป่วยจิตเวชค่อนข้างน้อย ) และการตรวจสอบโดยการพิจารณาจากค่าครีเอตินินที่ขับออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง มาตรฐานในเพศหญิงและเพศชาย นั้นพบว่ามีช่วงที่กว้าง ทำให้ค่าที่ได้มีช่วงของความถูกต้องกว้างไปด้วย ทำให้ค่าการชำระของครีเอตินินที่คำนวณได้นั้นเมื่อนำไปคำนวณหาค่าครึ่งชีวิตของยาที่คำนวณจึงมีช่วงของค่าครึ่งชีวิตของยาที่กว้างไปด้วย ส่งผลต่อค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลของผู้ป่วยด้วยวิธีนี้ แตกต่างจากข้อมูลจากการศึกษาของ Mason และคณะ และจากค่าของระดับยาที่ 1 จุด และนอกจากนี้ ข้อเสียจากข้อมูลการชำระของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เป็นตัวแทนของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในส่วนของการกำจัดยาที่ไตเท่านั้น ไม่ได้สะท้อนถึงกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างของผู้ป่วยทั้งหมด

ส่วนการคำนวณค่าครึ่งชีวิตของยาที่คำนวณจากการชำระของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault ซึ่งข้อดีของการคำนวณด้วยวิธีนี้ คือมีความสะดวก แต่ข้อเสียของวิธีนี้คือ ค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีเอตินินที่ได้จากวิธีคำนวณวิธีนี้คือถูกกระทบด้วย ตัวแปรของ อายุ น้ำหนัก และค่าซีรัมครีเอตินิน ของผู้ป่วย ซึ่งในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาที่รักษา ส่งผลต่อน้ำหนักของผู้ป่วยเนื่องจากยาที่มีผลโดยตรงทำให้น้ำหนักของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 70 ในการศึกษาที่มีน้ำหนักจริง ( real body weight ) มากกว่าร้อยละ 30 น้ำหนักในอุดมคติ ( ideal body weight ) ทำให้การคำนวณต้องมีการปรับค่าน้ำหนักในอุดมคติ ( adjusted ideal body weight ) และค่าซีรัมครีเอตินินซึ่งเป็นตัวแทนของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในส่วนของการกำจัดยาที่ไต ซึ่งการเกิดการเปลี่ยนแปลงของค่าซีรัมครีเอตินินมีการเปลี่ยนแปลงอย่างช้า ๆ และผลต่อไตจากยาที่เป็นแบบค่อย ๆ เป็นไป ผลต่อไตจากยาที่มีผลต่อค่าซีรัมครีเอตินินนั้นต้องอาศัยระยะเวลาในการใช้ยาที่นานมาก จึงจะแสดงความผิดปกติต่อค่าซีรัมครีเอตินินให้เห็นชัดเจนทำให้ครึ่งชีวิตของค่าครึ่งชีวิตของยาที่คำนวณได้จากค่าการชำระของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault มีค่าสูงค่าครึ่งชีวิตของยาที่คำนวณจากการคำนวณด้วยวิธีอื่น ๆ จึงควรพิจารณาอย่างมากหากนำมาคำนวณหาค่าครึ่งชีวิตของยาที่ใช้ในการติดตามผลต่อไตจากการใช้ยา



ส่วนค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลข้อมูลพื้นที่ผิวของร่างกายเทียบกับ 1.73 ตารางเมตร เทียบกับอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที ข้อดีของวิธีนี้คือ มีความสะดวกและเหมาะสมกับการปรับขนาดยาที่ใช้ในเด็ก แต่ข้อเสียของวิธีนี้คือ ค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากวิธีนี้เป็นค่าที่ได้จากข้อมูลของการประมาณการจากค่าของประชากรอีกทีหนึ่ง ผลที่ได้จึงเป็นการประมาณการจากข้อมูลของประชากรถึง 2 ชั้น เกิดความคลาดเคลื่อนได้มาก และค่าที่ใช้ในการคำนวณคือ ค่าของน้ำหนัก และส่วนสูงของผู้ป่วย ที่ไม่ได้เป็นค่าที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไต และค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายของผู้ป่วยเลย เพราะฉะนั้นการคำนวณหาค่าครึ่งชีวิตจึงไม่ควรพิจารณานำมาคำนวณหาค่าครึ่งชีวิตของยาที่ใช้ในการติดตามผลต่อไตจากการใช้ยา

จากการทดลองคำนวณหาค่าครึ่งชีวิตของยาที่ใช้ข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 3 วิธีข้างต้น ข้อมูลค่าครึ่งชีวิตของยาที่มีความใกล้เคียงกับความเป็นจริงของผู้ป่วยมากที่สุด คือค่าที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาที่ได้จากการตรวจวัด 1 จุด เนื่องจากเป็นระดับยาในเลือดที่แท้จริงจากผู้ป่วยแต่ละรายในสภาวะที่ระดับยาอยู่ในสภาวะคงที่ ( steady state ) เมื่อนำมาคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์อื่น ๆ น่าจะเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากที่สุด

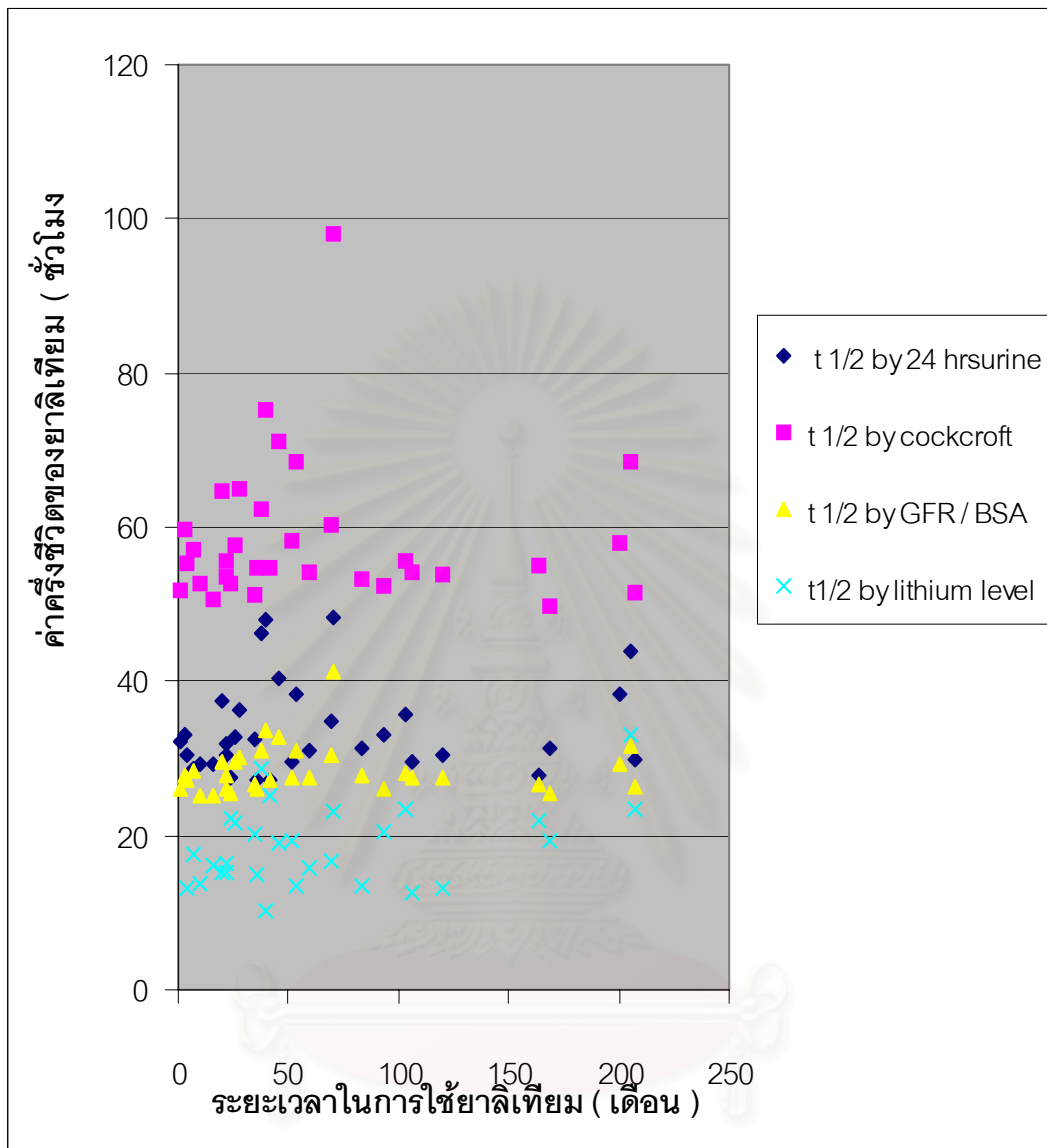
แต่ถึงอย่างไรก็ตาม หากจะทำการศึกษาเพื่อยืนยันค่าครึ่งชีวิตของยาที่ใช้จริงในผู้ป่วยจิตเวชกลุ่มนี้ เพื่อค้นหาวิธีในการติดตามค่าครึ่งชีวิตของยาที่เปลี่ยนแปลงไปตามสภาวะของไต นั้นควรได้รับการโดยการเจาะวัดระดับยาในเลือด อย่างน้อย 2 จุดแล้วนำไปคำนวณต่อไป ซึ่งจะได้ค่าครึ่งชีวิตของยาที่ใช้ของผู้ป่วยที่แท้จริง แล้วนำผลการคำนวณจากสูตรของการใช้ข้อมูลประชากร ที่คำนวณจาก อัตราการกรองมาตรฐานเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย , ข้อมูลจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง การคำนวณโดยใช้สูตรของ Cockcroft & Gault และค่าที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาที่ใช้ที่เจาะวัด 1 จุดมาเปรียบเทียบว่าวิธีการใดสามารถทำนายค่าครึ่งชีวิตของยาที่ใช้ได้ใกล้เคียงที่สุด เพื่อที่จะได้นำมาปรับใช้ในการตรวจติดตามการรักษา และเฝ้าระวังการเกิดพิษยาพิษของไตที่ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยาเปลี่ยนแปลงไป และการปรับขนาดยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยจิตเวชต่อไป



ตารางที่ 22 แสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิเทียมที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ข้อมูลของผู้ป่วย

วิธีการคำนวณ	lithium clearance (Cl ; ml / min)	elimination constants (Ke ; hr <sup>-1</sup> )	Lithium half life (t1/2 ; hrs)
By 24 - hrs urine creatinine clearance			
Mean ± SD	0.8316 ± 0.1169	0.0210 ± 0.0031	33.77 ± 5.89
Range ( min - max )	( 0.6381 - 1.0561 )	( 0.0143 - 0.0254 )	( 27.24 - 48.33 )
By creatinine clearance by Cockcroft & Gault			
Mean ± SD	0.4787 ± 0.0786	0.0120 ± 0.0015	58.69 ± 9.47
Range ( min - max )	( 0.3548 - 0.6444 )	( 0.0071 - 0.0139 )	( 49.86 - 98.02 )
By standard GFR 100 ml / min per BSA 1.73 m <sup>2</sup>			
Mean ± SD	0.9774 ± 0.1286	0.0246 ± 0.0023	28.46 ± 3.20
Range ( min - max )	( 0.7442 - 1.2919 )	( 0.0168 - 0.0276 )	( 25.07 - 41.36 )
By Lithium level			
Mean ± SD	1.5700 ± 0.3978	0.0400 ± 0.0107	18.57 ± 5.22
Range ( min - max )	( 0.9400 - 2.7600 )	( 0.0209 - 0.0677 )	( 10.24 - 33.15 )

รูปที่ 1 แสดงค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียม กับระยะเวลาในการใช้ยาลิเทียม



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

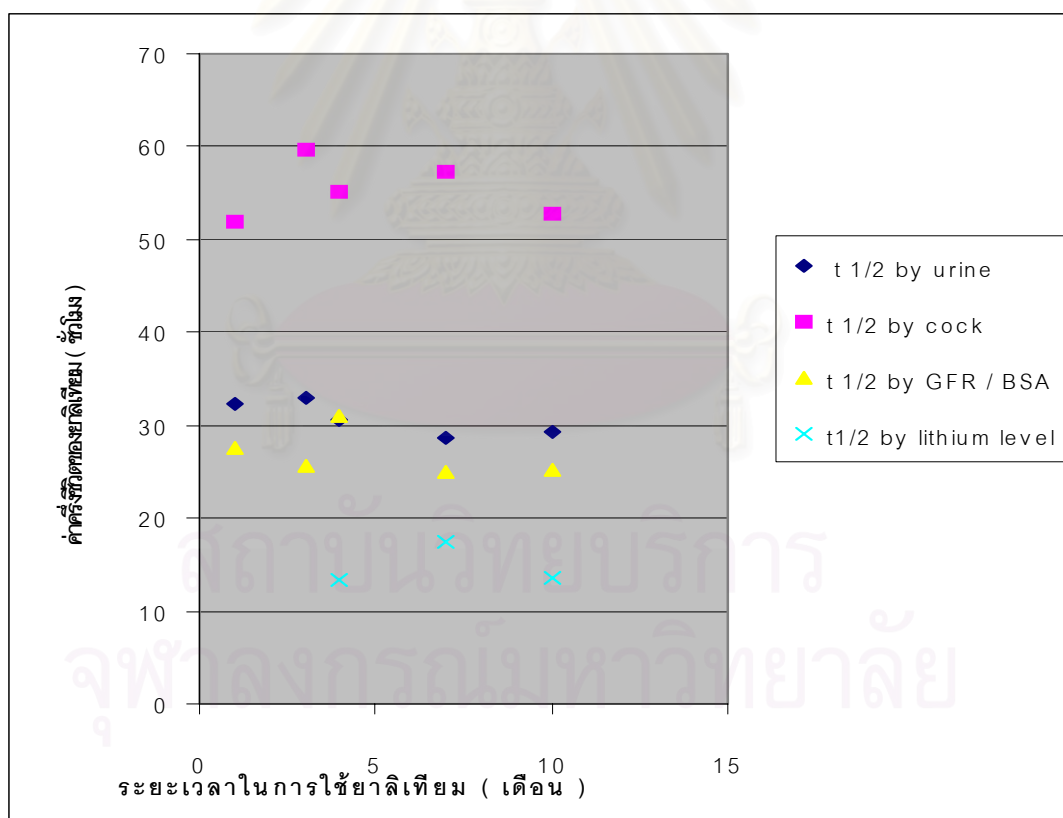
รูปที่ 1 แสดงค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 4 วิธี ได้แก่ ( 1 ) ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลของปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วย ( 2 ) ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากสูตร Cockcroft & Gault ( 3 ) ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากการเทียบพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร กับอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที และ ( 4 ) ค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาที่เทียบที่ตรวจวัด 1 จุด พบว่าเมื่อนำค่าครึ่งชีวิตของยาที่ได้จากการคำนวณโดยอาศัยข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 4 วิธีมาทำการทดสอบค่าความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงแบบถดถอย ( linear regression ) กับระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบ โดยสมมติฐาน  $H_0$  คือ ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณแต่ละวิธีไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบ พบว่ามีค่าความสัมพันธ์ ( correlation ;  $r^2$  ) เท่ากับ 0.014 , 0.001 , 0.011 และ 0.113 ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากทั้ง 4 วิธีข้างต้น ไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบ เมื่อค่า  $p = 0.514$  ,  $p = 0.869$  ,  $p = 0.568$  และ  $p = 0.075$  ตามลำดับ จากรูปที่ 1 แสดงแนวโน้มของค่าครึ่งชีวิตของยาที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลของปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วย และข้อมูลค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault และวิธีที่คำนวณจากการเทียบพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร กับอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที กราฟมีลักษณะขนานกับแกน x แสดงให้เห็นแนวโน้มว่าค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลผู้ป่วยทั้ง 3 วิธีข้างต้นไม่เปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาที่เทียบ 1 จุด พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ความเชื่อมั่นที่ 95 เปอร์เซ็นต์แต่จะมีนัยสำคัญทางสถิติที่ความเชื่อมั่นที่ 90 เปอร์เซ็นต์

จากกราฟรูปที่ 1 ในช่วงแรกของกราฟ แสดงการกระจายของข้อมูลค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่คำนวณได้จากข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 4 วิธี มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเป็นเส้นตรงในช่วง 1 ปีแรกของการใช้ยา จึงนำข้อมูลค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบในช่วง 1 ปีแรกของการใช้ยามาทดลองสร้างกราฟ และหาความสัมพันธ์ของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบในช่วงปีแรก สามารถแสดงได้ดังรูปที่ 2 ซึ่งแสดงค่าครึ่งชีวิตของของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 4 วิธี ของผู้ป่วยจิตเวชที่มีระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี จำนวน 5 ราย และมีผู้ป่วย 2 ใน 5 รายที่ความร่วมมือในการรับประทานยาที่เทียบไม่สม่ำเสมอ ทำให้ต้องตัดค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากระดับยา 1 จุด 2 ค่า ออกไป ( 1 ) ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลของปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วย ( 2 ) ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการ

คำนวณจากสูตร Cockcroft & Gault (3) ค่าครึ่งชีวิตของยาที่ได้อาจการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากการเทียบพื้นที่ผิวของร่างกาย กับอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาทีเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร และ (4) ค่าครึ่งชีวิต และ (4) ค่าครึ่งชีวิตของยาที่คำนวณจากระดับยาที่เพิ่ม 1 จุด พบว่าเมื่อนำค่าครึ่งชีวิตของยาที่ได้จากการคำนวณโดยอาศัยข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 4 วิธีมาทำการทดสอบค่าความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงแบบถดถอย กับระยะเวลาในการใช้ยาที่เพิ่ม โดยสมมติฐาน  $H_0$  คือ ค่าครึ่งชีวิตของยาที่ได้อาจการคำนวณแต่ละวิธีไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับระยะเวลาในการใช้ยาที่เพิ่มที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี พบว่า ค่าครึ่งชีวิตของยาที่ได้อาจการคำนวณจากข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 4 วิธี ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าความสัมพันธ์ เท่ากับ 0.686 , 0.008 , 0.306 และ 0.005 ตามลำดับ และมีค่า  $p = 0.082$  ,  $p = 0.889$  ,  $p = 0.334$  และ  $p = 0.955$  ตามลำดับ

รูปที่ 2 แสดงค่าครึ่งชีวิตของยาที่เพิ่มกับระยะเวลาในการใช้ยาที่เพิ่มในช่วง 1 ปีแรก



จากรูปที่ 2 แสดงแนวโน้มของค่าครึ่งชีวิตของยาที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่คำนวณจากการเทียบพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร กับอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าการชำระของครีอะตินินจากสูตรของ Cockcroft & Gault และที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาที่เทียบ 1 จุด มีแนวโน้มคงที่ตามระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบ คือ เมื่อระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบยาวนานขึ้นค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบมีแนวโน้มคงที่ หรือยาวนานขึ้นแต่ไม่มีความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรง ในช่วงปีแรกของการใช้ยาที่เทียบ

ส่วนค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณค่าการชำระของครีอะตินินจากสูตรของข้อมูลของปีศาจ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วย พบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณโดยวิธีนี้มีการเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบที่ยาวนานขึ้นในช่วง 1 ปีแรก และมีแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงของค่าครึ่งชีวิตตามระยะเวลาในการใช้ยาเป็นเชิงเส้นตรง อย่างมีนัยสำคัญที่ความเชื่อมั่นที่ 90 เปอร์เซ็นต์ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ความเชื่อมั่นที่ 95 เปอร์เซ็นต์

จากข้อมูลค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณทั้ง 4 วิธี ข้างต้น พยายามแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบกับระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบ ซึ่งจากข้อมูลค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากระดับยา 1 จุด นั้นมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาในการใช้ยา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ หากแต่จำนวนผู้ป่วยที่มีระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี ที่สามารถรวบรวมได้ในการศึกษานี้มีจำนวนเพียง 5 ราย ซึ่งไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาในการใช้ยาในช่วง 1 ปีแรกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ชัดเจนเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไป และมีการกระจายแบบไม่ปกติ ดังนั้น หากต้องการศึกษาความสัมพันธ์ของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบกับระยะเวลาในการใช้ยาในช่วงปีแรก หรือช่วงเวลาของการใช้ยาที่เทียบที่ทำให้ค่าความสัมพันธ์ของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบกับระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบมีนัยสำคัญทางสถิติ จำเป็นต้องศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากกว่านี้หลายเท่าตัว ซึ่งผลจากการวิจัยนี้ที่พยายามแสดงให้เห็นคือ วิธีการในการติดตามค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบในช่วงปีแรกของการใช้ยาที่เทียบ ด้วยการคำนวณค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการเก็บปีศาจ 24 ชั่วโมง นั้นมีแนวโน้มแสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงของค่าครึ่งชีวิตของยาที่ชัดเจน ส่วนเมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาที่เทียบเพื่อการรักษาอย่างต่อเนื่องหลายปีติดต่อกัน การติดตามค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบโดยใช้การคำนวณจากระดับยาที่เจาะวัดได้ 1 จุด นั้นมีแนวโน้มที่แนวโน้มแสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงของค่าครึ่งชีวิตของยาที่ชัดเจน การเปลี่ยนแปลงค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ยาวนานขึ้นตามระยะเวลาในการใช้ยา จำเป็นต้องมีการติดตามตรวจวัดระดับยาและค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบอย่างสม่ำเสมอ เพื่อป้องกันการเกิดพิษจากยา

ตารางที่ 25 แสดงค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากสูตรการคำนวณข้อมูลประชากร โดยแทนค่าการชำระของครีอะตินิน ที่ได้จากการศึกษานี้ 4 วิธี ซึ่งได้แก่ ( 1 ) ข้อมูลการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการเก็บปีศาจ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาที่เทียบ ( 2 ) ค่าครึ่ง



ชีวิตที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สูตรของ Cockcroft & Gault (3) อัตราการกรองผ่านไตที่เทียบจากค่ามาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร และ(4) ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่คำนวณจากระดับยาที่เทียบ 1 จุด โดยค่าครึ่งชีวิตที่คำนวณได้จากทั้ง 4 วิธีแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามระยะเวลาในการใช้ยาที่เทียบเพื่อการรักษา

ระยะเวลาในการใช้ยาแบ่งออกเป็นกลุ่มได้ 2 กลุ่ม ดังนี้ (1) กลุ่มที่ใช้ยาที่เทียบน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี (0 - 12 เดือน) (2) กลุ่มที่ใช้ยาที่เทียบมากกว่า 1 ปี พบว่าค่าเฉลี่ยของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาที่เทียบ ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เท่ากับ  $30.17 \pm 1.60$  ชั่วโมง และของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เท่ากับ  $34.42 \pm 6.16$  ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากข้อมูลปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้สถิติ unpaired t - test พบว่าค่าเฉลี่ยของยาที่เทียบของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.031$  โดยค่าที่เฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 มีค่าเฉลี่ยที่ยาวนานกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1

ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่คำนวณโดยใช้สูตรของ Cockcroft & Gault พบว่า ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $53.96 \pm 1.20$  ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เท่ากับ  $59.53 \pm 10.06$  ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้สถิติ unpaired t - test พบว่า ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.071$

ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากอัตราการกรองผ่านไตที่เทียบจากค่ามาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร พบว่า ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $26.66 \pm 1.07$  ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เท่ากับ  $28.79 \pm 3.36$  ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้สถิติ unpaired t - test พบว่า ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.133$

ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาที่เทียบที่ตรวจวัดได้ 1 จุดพบว่า ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $14.81 \pm 2.32$  ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เท่ากับ  $19.00 \pm 5.31$  ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้สถิติ unpaired t - test พบว่า ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยาที่เทียบของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.193$

จากการเปรียบเทียบค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยาที่เทียบที่ได้จากการคำนวณจากสูตรข้อมูลประชากร ที่ได้ข้อมูลค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 3 วิธี และค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาที่เทียบในเลือด 1 จุดที่แสดงดังตามตารางที่ 25 ข้างต้น

พยายามแสดงถึง ค่าครึ่งชีวิตของยาที่เปลี่ยนแปลงโดยมีแนวโน้มยาวนานขึ้นในผู้ป่วยจิตเวชที่มีระยะเวลาในการใช้ยาที่ต่างกัน แนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงของค่าครึ่งชีวิตของยาที่สัมพันธ์กับระยะเวลาในการใช้ยาที่ต่างกันในช่วงปีแรกของการใช้ยาซึ่งมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานขึ้นตามระยะเวลาในช่วงแรกของการใช้ยาเพื่อการรักษา เพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าระวัง , การติดตาม และการป้องกัน การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาที่ต่างกัน และยาอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง หรือพยาธิสภาพที่ไต ในผู้ป่วยจิตเวชต้องใช้เพื่อการรักษาต่อไป หากแต่ข้อมูลของค่าเฉลี่ยที่ได้จากผู้ป่วยแต่ละกลุ่มยังมีจำนวนน้อยเกินไปที่จะแสดงถึง ผลของระยะเวลาเนื่องจากผลของพิษต่อไตจากการใช้ยานั้นขึ้นอยู่กับระยะเวลาในการใช้ยา และพิษต่อไตจากการใช้ยาที่ต่างกัน ซึ่งผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ส่วนใหญ่มีช่วงระยะเวลาในการใช้ยาที่ต่างกันส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 5 - 10 ปีแรกของการใช้ยา ดังนั้นการศึกษาค่าครึ่งชีวิตของยาที่เปลี่ยนแปลงไป และผลของยาที่เกิดขึ้นได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น เพื่อที่จะได้นำมาเป็นแนวทางในการกำหนด รูปแบบและวิธีการในการติดตามการใช้ยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยจิตเวชต่อไปในอนาคต

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 23 แสดงการเปรียบเทียบค่าครึ่งชีวิตของยา lithium ที่ได้จาก การคำนวณโดยใช้ข้อมูล การชำระของครีเอตินิน และจากข้อมูลระดับยา lithium

Pt. กลุ่มที่	ระยะเวลาที่ใช้ lithium (เดือน)	t 1/2 ตาม 24 - hrs urine CrCl (hrs)	t 1/2 ตาม Cockcroft & Gault Clcr (hrs)	t 1/2 ตาม GFR / BSA (hrs)	T 1/2 ตาม lithium level (hrs)
1	1	31.9531	55.5369	26.1647	-
1	3	30.3790	53.4286	27.6653	-
1	4	27.9292	54.9163	26.6759	13.31
1	7	31.2881	53.2175	27.6653	17.49
1	10	29.3225	52.7413	25.1421	13.64
<b>X ± SD</b>		<i>30.17 ± 1.60</i>	<i>53.96 ± 1.20</i>	<i>26.66 ± 1.07</i>	<i>14.81 ± 2.32</i>
2	16	28.7494	57.1935	28.2458	16.06
2	20	29.3810	50.6649	25.0736	15.26
2	22	31.0789	54.1727	27.4565	15.23
2	22	43.8332	68.5745	31.6193	16.35
2	24	38.4786	57.8532	29.3461	22.33
2	26	40.2783	70.9935	32.7564	21.73
2	28	31.4231	49.8611	25.5786	-
2	35	27.2397	54.6504	27.3266	20.06
2	36	32.3794	51.2084	26.6580	14.91
2	38	36.2531	65.0440	30.1692	28.63
2	40	30.5042	53.7741	27.4741	10.24
2	42	47.9068	75.3030	33.6761	25.12
2	46	38.2226	68.5126	30.9752	18.97
2	52	48.3294	98.0204	41.3631	19.36
2	54	30.4987	55.1906	27.1998	13.46
2	60	29.4742	58.2270	27.5294	15.85
2	69	27.3120	54.7097	25.9439	16.59
2	70	32.8766	57.6071	29.5106	23.09

ตารางที่ 23 (ต่อ) แสดงการเปรียบเทียบค่าครึ่งชีวิตของยาลิเทียมที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ข้อมูลการชำระของครีอะตินิน และจากข้อมูลระดับยาลิเทียม

Pt. กลุ่มที่	ระยะเวลาที่ใช้ลิเทียม (เดือน)	t 1/2 ตาม 24 - hrs urine CrCl (hrs)	t 1/2 ตาม Cockcroft & Gault Clcr (hrs)	t 1/2 ตาม GFR / BSA (hrs)	T 1/2 ตาม lithium level (hrs)
2	83	30.0017	51.4049	26.3803	13.37
2	93	33.1583	52.4662	26.0261	20.49
2	103	37.5230	64.6815	29.5886	23.43
2	106	27.4004	52.7539	25.3449	12.70
2	120	32.2537	51.8907	26.1073	13.16
2	164	29.5301	54.2386	27.5863	21.82
2	169	32.9397	59.6221	27.7832	19.44
2	200	46.1278	62.4637	31.1563	-
2	205	34.8417	60.3238	30.3483	33.15
2	207	35.6291	55.4778	27.9666	23.35
<b>X ± SD</b>		<i>34.42 ± 6.16</i>	<i>59.53 ± 10.06</i>	<i>28.79 ± 3.36</i>	<i>19.00 ± 5.31</i>
เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยา ระหว่างกลุ่มที่ 1 และ 2		<i>P = 0.031**</i>	<i>P = 0.071</i>	<i>P = 0.133</i>	<i>P = 0.193</i>

\*\* *Statistical significant*

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาเป็นระยะเวลาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษาเป็นระยะเวลามากกว่า 1 ปี

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 5

### สรุปผลและข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ศึกษา ณ.จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง ( cross - sectional study ) โดยมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ คือ เพื่อหาความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาเทียมในผู้ป่วยจิตเวชคนไทยที่ใช้ยาเพื่อการรักษาติดต่อกัน โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียม และมารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก กองจิตเวชและระบบประสาท ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2543 ถึงวันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2544 รวมทั้งสิ้น 77 ราย โดยแบ่งเป็น กลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 42 ราย และกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาจำนวน 35 ราย สามารถสรุปผลการศึกษาวิจัยได้ดังนี้ คือ

1. ความชุกของการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาในผู้ป่วยจิตเวชคนไทยที่ทำการศึกษาในครั้งนี้ พบว่า ความชุกของการเกิดภาวะปัสสาวะมาก เท่ากับ 39.39 , ความชุกของความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง เท่ากับ 85.70 , ความชุกของการที่ปัสสาวะมีโปรตีนออกมาในปัสสาวะมากผิดปกติ เท่ากับ 88.10 และความชุกของการเกิดโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของไตเท่ากับ 27.27 นอกจากนี้ยังพบความชุกของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา โดยพบว่า ความชุกของการเกิดภาวะปัสสาวะมาก เท่ากับ 24.14 ชุกของความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง เท่ากับ 82.80 , ความชุกของการที่ปัสสาวะมีโปรตีนออกมาในปัสสาวะมากผิดปกติ เท่ากับ 77.10 และความชุกของการเกิดโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของไตเท่ากับ 20.68

2. ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเทียมในกระแสเลือดกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไตของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา ซึ่งได้แก่ ค่าซีรัมครีเอตินิน , ปริมาตรของปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ปริมาณของโปรตีนที่ออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ออสโมลาลิตีของปัสสาวะ ( urine osmolality ) และ ค่าการชำระของครีเอตินิน 24 ชั่วโมง พบว่า ระดับยาเทียมในกระแสเลือดมีความสัมพันธ์กับค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะ เท่ากับ - 0.346 ซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.031$  โดยทิศทางของความสัมพันธ์มีทิศทางตรงกันข้าม ซึ่งหมายถึง เมื่อระดับยาเทียมในกระแสเลือดที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะของผู้ป่วยมีแนวโน้มลดลง ส่วนความสัมพันธ์กับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไตอื่น ๆ ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และนอกจากนี้ยังพบว่าระยะเวลาในการใช้ยาเทียมนั้นมีความสัมพันธ์กับค่าซีรัมครีเอตินิน โดยมีค่าความสัมพันธ์ เท่ากับ 0.362 อย่างมีนัย



สำคัญทางสถิติ  $p = 0.018$  โดยทิศทางของความสัมพันธ์เป็นไปในทางเดียวกัน ซึ่งหมายถึง ระยะเวลาในการใช้ยาเทียมที่เพิ่มขึ้น มีแนวโน้มทำให้ค่าซีรัมครีอะตินินเพิ่มขึ้นตามไปด้วย

3. การศึกษาความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาเทียม ซึ่งได้แก่ภาวะปัสสาวะมาก ความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง การที่ปัสสาวะมีโปรตีนออกมาในปัสสาวะมากผิดปกติ การเกิดโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของไต เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา พบว่า ผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันจากการศึกษาในครั้งนี้ มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปัสสาวะมาก เป็น 2.13 เท่าของผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา , ความเสี่ยงต่อความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นลดลง เท่ากับ 1.24 , ความเสี่ยงต่อการที่ปัสสาวะมีโปรตีนออกมาในปัสสาวะมากผิดปกติ เท่ากับ 2.19 และ ความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของไต เท่ากับ 1.44 ซึ่งความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตแต่ละชนิด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาโดยใช้สถิติความเชื่อมั่นของค่าความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตแต่ละชนิดที่ ความเชื่อมั่นที่ 95 เปอร์เซนต์ ( 95 % confidence interval ; 95% CI ) พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และการทดสอบด้วยไคสแควร์ ( chi - square test ) ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $p > 0.05$  ) เช่นเดียวกัน

4. การศึกษาค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากข้อมูลการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียม เปรียบเทียบกับค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault และค่าอัตราการกรองมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร พบว่า ค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เท่ากับ  $72.25 \pm 14.26$  มิลลิลิตรต่อนาที ค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault มีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $60.49 \pm 13.92$  มิลลิลิตรต่อนาที และค่าเฉลี่ยที่ได้จากการเปรียบเทียบกับอัตราการกรองผ่านไตมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1.73 ตารางเมตร เท่ากับ  $99.72 \pm 10.96$  มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากทั้ง 3 วิธี มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.000$  โดยค่าเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณเทียบกับอัตราการกรองมาตรฐานเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย สูงกว่าค่าเฉลี่ยที่ได้จากข้อมูลการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และสูงกว่าการคำนวณจากสูตร Cockcroft & Gault ตามลำดับ

5. เมื่อนำค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณทั้ง 3 วิธีซึ่งได้แก่ ข้อมูลจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง , การเทียบอัตราการกรองมาตรฐานเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย และค่าการชำระของครีอะตินินที่คำนวณได้จากสูตรของ Cockcroft & Gault และค่าของระดับยาเทียมในเลือด 1 จุด อีก 1 วิธีมาคำนวณหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเทียม ได้แก่ ค่าการชำระของยาเทียม ค่าครึ่งชีวิตของยา โดยใช้สูตรการคำนวณของประชากร และค่าคงที่ของการกำจัดยาเทียมพบว่า ค่าการชำระของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินของ

ปีสวาระ 24 ชั่วโมง มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.8316 \pm 0.1169$  ลิตรต่อชั่วโมง ค่าการชำระของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินโดยใช้สูตรของ Cockcroft & Gault มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.4787 \pm 0.0786$  ลิตรต่อชั่วโมง ค่าการชำระของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระที่เทียบกับอัตราการกรองมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที ต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.9774 \pm 0.1286$  ลิตรต่อชั่วโมง และค่าการชำระของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาเทียมที่ตรวจวัดได้ 1 จุด มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $1.5700 \pm 0.3978$  ลิตรต่อชั่วโมง จากข้อมูลค่าการชำระของยาเทียมที่สามารถคำนวณได้สามารถนำมาคำนวณหาค่าคงที่ของการกำจัดยาเทียมได้ดังนี้ ค่าคงที่ของการกำจัดยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินของปีสวาระ 24 ชั่วโมง มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.0210 \pm 0.0031$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> ค่าคงที่ของการกำจัดยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินโดยใช้สูตรของ Cockcroft & Gault มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.0120 \pm 0.0015$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> ค่าคงที่ของการกำจัดยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระที่เทียบกับอัตราการกรองมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที ต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.0246 \pm 0.0023$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> และค่าคงที่ของการกำจัดยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาเทียมที่ตรวจวัดได้ 1 จุด มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.0400 \pm 0.0107$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> ค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมที่ใช้ข้อมูลจากการเก็บปีสวาระ 24 ชั่วโมง มีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $33.77 \pm 5.89$  ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลการชำระของครีอะตินินของ Cockcroft & Gault มีค่าเฉลี่ย เท่ากับ  $58.69 \pm 9.47$  ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณโดยการเปรียบเทียบกับอัตราการกรองมาตรฐานเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร มีค่าเท่ากับ  $28.46 \pm 3.20$  ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลระดับยาเทียม 1 จุด มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $18.57 \pm 5.22$  ชั่วโมง ซึ่งพบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลทั้ง 4 วิธีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.000$  โดยค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาเทียม 1 จุด มีค่าน้อยกว่า ค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณเทียบกับอัตราการกรองมาตรฐานเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร และสั้นกว่า ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยที่ได้จากข้อมูลการเก็บปีสวาระ 24 ชั่วโมง และสั้นกว่าค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากข้อมูลการคำนวณค่าการชำระของครีอะตินินจากสูตรของ Cockcroft & Gault ตามลำดับ ซึ่งค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาเทียมที่ตรวจวัดได้ 1 จุดมีค่าใกล้เคียงกับค่าการรายงานค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมที่ได้จากการศึกษาข้อมูลของระดับยาเทียมในเลือด

#### 6. การศึกษาความสัมพันธ์ของค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยาเทียมที่คำนวณได้จากสูตรการ

คำนวณของประชากรกับระยะเวลาในการใช้ยาเทียม โดยการคำนวณค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมใช้ข้อมูลการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลปีสวาระ 24 ชั่วโมง การชำระของครีอะตินินที่คำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault ข้อมูลการชำระของครีอะตินินที่ได้จากคำนวณเทียบกับอัตราการกรองมาตรฐานเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร และจากระดับยาเทียมที่

เจาะวัดได้ 1 จุด พบว่าในช่วง 1 ปีแรกของการใช้ยาเทียม ค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณการชำระของครีอะตินินที่ได้ข้อมูลจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วย แนวโน้มมีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง กับระยะเวลาในการใช้ยาเทียมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.082$  โดยมีค่าความสัมพันธ์เท่ากับ 0.689 คือค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลการชำระของครีอะตินินจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ยาวนานขึ้นเมื่อระยะเวลาในการใช้ยาเทียมที่เพิ่มขึ้น ส่วนค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณโดยวิธีอื่น ๆ ในช่วง 1 ปีแรกของการใช้ยาไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรง กับระยะเวลาในการใช้ยา เมื่อพิจารณาค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมทั้งหมดที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลผู้ป่วยทั้ง 4 วิธีเมื่อผู้ป่วยใช้ยาเทียมติดต่อกันเป็นระยะเวลานานขึ้นพบว่า ค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณจากระดับยาเทียม 1 จุด แนวโน้มมีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับระยะเวลาในการใช้ยาเทียม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.075$  โดยมีค่าความสัมพันธ์เท่ากับ 0.113 คือค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากข้อมูลระดับยาเทียม 1 จุดเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ยาวนานขึ้นเมื่อระยะเวลาในการใช้ยาเทียมที่เพิ่มขึ้น ส่วนส่วนค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณโดยวิธีอื่น ๆ ไม่พบว่ามีสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรงกับระยะเวลาในการใช้ยา

7. การเปรียบเทียบค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากทั้ง 4 วิธีระหว่างผู้ป่วยที่มีระยะเวลาในการใช้ยาเทียมน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี กับผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมมากกว่า 1 ปี พบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมที่ได้จากการคำนวณจากค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากข้อมูลปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่มีระยะเวลาในการใช้ยาต่างกันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.031$  ส่วนค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการคำนวณโดยวิธีอื่น ๆ ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

8. ลักษณะหรือแนวโน้มของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาและมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะปัสสาวะมากที่สามารถรวบรวมได้จากการศึกษาในครั้งนี้ได้แก่ ผู้ป่วยที่เป็นเพศชายมีแนวโน้มของการเกิดภาวะปัสสาวะมากได้มากกว่าเพศหญิง , ช่วงอายุของผู้ป่วยที่อยู่ในช่วง 41 - 45 ปี , ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอารมณ์แปรปรวน ( bipolar affective disorder ) รายการยาจิตเวชที่ผู้ป่วยใช้เพื่อการรักษาร่วมกับยาเทียม จำนวน 2 รายการ , กลุ่มยา 2 กลุ่มแรกที่ผู้ป่วยใช้เพื่อการรักษาแล้วพบว่าผู้ป่วยมีภาวะปัสสาวะมาก ได้แก่ ยาแก้นชักที่ใช้รักษาโรคอารมณ์แปรปรวน และยาต้านโรคจิต ระยะเวลาในการเจ็บป่วยด้วยอาการทางจิตพบว่าผู้ป่วยที่ป่วยด้วยอาการทางจิตที่อยู่ในช่วง 0 ถึง 5 ปี ระยะเวลาที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาในช่วง 0 ถึง 5 ปี ขนาดยาเทียมที่ใช้ 900 มิลลิกรัมต่อวัน แบบแผนการใช้ยาเทียมเพื่อการรักษา ให้บริหารยาเทียมวันละ 3 ครั้ง และระดับยาเทียมในเลือดอยู่ระหว่าง 0.51 - 0.75 มิลลิโมลต่อลิตรผู้ป่วยจะมีแนวโน้มของการเกิดปัสสาวะมากสูงกว่าผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมกลุ่มอื่น ๆ

## ข้อเสนอแนะ

1. จากการเก็บข้อมูลการใช้ยาและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยจิตเวชจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างที่ทำการวิจัย พบปัญหาและอุปสรรคที่อาจทำให้ผลของข้อมูลเกี่ยวกับประวัติการใช้ยา , ระยะเวลาในการเจ็บป่วยด้วยอาการทางจิต รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ในช่วงปีที่ผ่านมาของการรักษาตัวของผู้ป่วยที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่ได้จากการศึกษานี้มีความไม่สมบูรณ์ของข้อมูล เนื่องจากแฟ้มประวัติของผู้ป่วยนอกจะทำลายและล้มประวัติผู้ป่วยโดยทางโรงพยาบาลทุก 5 ปี ทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาของผู้ป่วยขาดหายไป ขาดการยืนยันเป็นลายลักษณ์อักษรที่แท้จริง ผลที่ได้บางส่วนจึงได้จากการสอบถามจากญาติ , จิตแพทย์ผู้ทำการรักษา และตัวผู้ป่วยเอง รวมถึงไม่สามารถหาข้อมูลพื้นฐานในส่วนของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นก่อนการเริ่มใช้ยาได้ จึงไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่า การใช้ยาลิเทียมมีผลต่อการทำงานของไตที่ลดลงได้หรือไม่ ข้อเสนอแนะในการปฏิบัติงานเกี่ยวกับข้อมูลผู้ป่วยจิตเวชที่อาจเป็นประโยชน์ต่อการรักษาของผู้ป่วยคือ ควรมีการจัดทำแฟ้มประวัติของผู้ป่วยนอกที่มารับการรักษาที่กองจิตเวชและระบบประสาทเสริมจากประวัติผู้ป่วยนอก เพื่อใช้ในการบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และแผนการรักษาคร่าว ๆ , ประวัติการใช้ยา , ประวัติการฉีดยา เป็นต้น เพื่อประโยชน์ในการติดตามผู้ป่วยให้มารับการรักษาอย่างต่อเนื่อง และเพื่อการสืบค้นเพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยจิตเวชหากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอกสูญหาย หรือมีการทำลายประวัติทิ้ง

2. จากผลการวิจัยในส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาลิเทียม ที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติที่ไต ( nephrogenic diabetes insipidus ) พบว่าหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยแยกโรคโดยวิธีการอดน้ำ ( water deprivation ) ของ Dash และคณะ ปี ค.ศ.1963 ไม่สามารถแยก ภาวะปัสสาวะมากที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติที่ไต กับภาวะดื่มน้ำมากที่เกิดจากความผิดปกติทางจิต ( primary polydipsia , psychogenic polydipsia ) ออกจากกันได้ อย่างชัดเจน ทำให้ผลการเกิดความชุกของการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาลิเทียม ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาลิเทียมเพื่อการรักษา ซึ่งหากต้องการการวินิจฉัยแยกโรคที่ชัดเจน อาจต้องใช้วิธีการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับฮอร์โมนวาโซเพรสซินในกระแสเลือด หรือใช้หลักเกณฑ์การอดน้ำที่มีระยะเวลาในการอดน้ำยาวนานมากขึ้น แต่ข้อดีของหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยแยกโรคภาวะปัสสาวะมากของ Dashe และคณะ ปี ค.ศ.1963 ซึ่งใช้ในการวิจัยในครั้งนี้ คือระยะเวลาในการวินิจฉัยสั้น ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลแบบผู้ป่วยใน ซึ่งการต้องเข้านอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยจิตเวชมักจะทำให้ผู้ป่วยเกิดความวิตกกังวล ที่อาจกระตุ้นให้อาการทางจิตกำเริบ หรือแย่ลงได้ จากการวิจัยในครั้งนี้ขอเสนอแนะในการใช้หลักเกณฑ์การวินิจฉัยของ Dash AM. ใช้เพื่อวินิจฉัยคัดกรองเบื้องต้นในผู้ป่วยจิตเวชที่มีภาวะปัสสาวะมาก เพื่อการรักษาและเฝ้าระวัง ภาวะขาดน้ำ , ภาวะน้ำเกิน หรือน้ำเป็นพิษ ในผู้ป่วยจิตเวช รวมถึงการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตที่เกิดจากการใช้ยา หรือพยาธิสภาพอื่น ๆ ต่อไต ก่อนการใช้หลักเกณฑ์การวินิจฉัย



ภาวะปัสสาวะมากโดยการให้หลักเกณฑ์การอดน้ำอื่น ๆ ที่ต้องใช้ระยะเวลาในการอดน้ำนาน รวมถึงผู้ป่วยต้องเจ็บตัวในการเจาะเลือดบ่อย ๆ ทุกชั่วโมง ซึ่งเป็นการสร้างความเครียด และวิตกกังวล และการไม่ให้ความร่วมมือของผู้ป่วยจิตเวชอีกด้วย

3. จากผลการวิจัยพบผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะมาก จำนวน 23 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาจำนวน 16 ราย และผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาจำนวน 7 ราย แต่มีผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวินิจฉัยภาวะปัสสาวะมาก เพียง 15 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา 9 ราย และผู้ป่วยจิตเวชอื่น ๆ ที่ไม่ได้ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษาจำนวน 6 ราย และมีผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อรักษาอีก 4 รายที่มีภาวะปัสสาวะมาก ยินยอมเข้าร่วมกระบวนการวินิจฉัยภาวะปัสสาวะมาก แต่แอบดื่มน้ำในขณะที่ทำการทดสอบ จึงตัดผู้ป่วยไว้ในกลุ่มที่ไม่สามารถ หรือไม่ยินยอมเข้าร่วมกระบวนการวินิจฉัยภาวะปัสสาวะมากได้ ทำให้ผลการวิจัยต่ำกว่าความเป็นจริงซึ่งเป็นข้อด้อยของการวิจัยในครั้งนี้ที่ไม่สามารถนำตัวอย่างผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะมากทั้งหมดที่ค้นหามาได้เข้าร่วมกระบวนการวินิจฉัยแยกโรค ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยในรูปแบบนี้คือการให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย และญาติผู้ป่วยถึงผลดี และผลเสียของการเข้าร่วมการวิจัยที่มีกระบวนการวิจัยอย่างต่อเนื่อง รวมถึงการขอความร่วมมือ และการทำความเข้าใจกับจิตแพทย์ถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ผลดี และผลเสีย รวมถึงกระบวนการที่ผู้ป่วยจิตเวชที่เข้าร่วมการวิจัยต้องทำทั้งหมด เพื่อประโยชน์ในการถ่ายทอดความเชื่อถือ และความเชื่อมั่น ( transference ) ของผู้ป่วยจิตเวชจากจิตแพทย์เจ้าของไข้สู่ตัวผู้วิจัยในระดับหนึ่ง

4. การนำค่าการชำระของครีอะตินินที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อการรักษา มาคำนวณโดยการใส่สูตรการคำนวณของประชากรเพื่อหาค่าครึ่งชีวิตของยาต้านซึมเศร้าในผู้ป่วย เปรียบเทียบกับ ค่าครึ่งชีวิตของยาต้านซึมเศร้าที่ได้จากการนำค่าการชำระของครีอะตินินที่คำนวณได้จากสูตรของ Cockcroft & Gault ค่าการชำระที่แทนด้วยอัตราการกรองมาตรฐาน 100 มิลลิลิตรต่อนาที เทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร ค่าของระดับยาต้านซึมเศร้า 1 จุดที่ตรวจวัดได้ ซึ่งทั้ง 4 วิธี ได้ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยาต้านซึมเศร้าออกมา ซึ่งหากมีผู้สนใจทำการศึกษาต่อเนื่อง โดยการศึกษาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านซึมเศร้าในผู้ป่วยดังกล่าว โดยใช้การเจาะวัดระดับยาในเลือด จะสามารถหาค่าครึ่งชีวิตของยาต้านซึมเศร้าที่แท้จริงของผู้ป่วยได้ ซึ่งเมื่อนำค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยาต้านซึมเศร้าของ 4 วิธีดังกล่าวข้างต้นมาเปรียบเทียบกับค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการเจาะเลือด ซึ่งจะสามารถมีข้อเสนอแนะในการใช้วิธีการในการติดตามค่าครึ่งชีวิตของยาต้านซึมเศร้าในผู้ป่วยจิตเวชที่ให้ความถูกต้องแม่นยำ ความสะดวก และความประหยัด ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อดี , ข้อเสีย แตกต่างกันไป ซึ่งจะนำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิก ซึ่งจะส่งผลดีต่อการรักษาและการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าเพื่อรักษาต่อไปในอนาคต

5. จากการศึกษาในครั้งนี้จำนวนผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้ควรเก็บผู้ป่วยให้ได้จำนวนมากกว่า หรือเท่ากับ 42 รายหรือมากกว่านี้ ซึ่งจะทำให้ข้อมูลของผู้ป่วยมีการ



กระจายแบบปกติ แต่ในการศึกษานี้สามารถเก็บรวบรวมผู้ป่วยที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาได้ประมาณ 42 ราย แต่ผู้ป่วยทั้งหมด 42 รายนี้มีเพียง 33 รายที่สามารถเก็บปีสภาวะครบ 24 ชั่วโมงทำให้การแปลผลข้อมูลบางส่วนที่ต้องการความสมบูรณ์ของการเก็บปีสภาวะ 24 ชั่วโมงมีการตัดข้อมูลของผู้ป่วยที่เก็บปีสภาวะไม่ครบจำนวน 9 รายออก จากจำนวนผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมที่สามารถรวบรวมได้จากการวิจัยนี้อาจยังมีจำนวนน้อยเกินไป เนื่องจากผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้ามีจำนวนไม่มากพอ รวมถึงจำนวนที่มีอยู่มีบางรายมีโรคทางกายแทรกอยู่ด้วย ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่รวบรวมได้ต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนดไว้ จึงทำให้ความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ได้ลดลง นอกจากนี้พิษต่อไตจากการใช้ยาเทียมเป็นอาการพิษที่ดำเนินแบบค่อยเป็นค่อยไป อาการพิษจะแสดงอย่างชัดเจนหากทำการศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษานานมากกว่านี้ เช่นมีการใช้ยามากกว่า 10 ปี เป็นต้นไป และเพิ่มจำนวนตัวอย่างของการศึกษานี้ให้มากขึ้น ควรทำการศึกษาในโรงพยาบาลเฉพาะทางที่รักษาผู้ป่วยจิตเวชโดยเฉพาะ เช่น โรงพยาบาลจิตเวช ในสังกัดกรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุขซึ่งจะมีจำนวนผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาจำนวนมากเพียงพอ หากแต่มีข้อจำกัดในการศึกษาวิจัยรูปแบบนี้ในโรงพยาบาลจิตเวชในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข เนื่องจากขาดความพร้อมในแง่ของหน่วยงานและศักยภาพในการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ และขาดอายุรแพทย์ทั่วไป หรืออายุรแพทย์โรคไต ในการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยในกระบวนการวินิจฉัยหน้าที่การทำงานของไต เพราะฉะนั้นการวิจัยนี้จึงต้องจัดทำในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการส่งต่อผู้ป่วยไปรับการปรึกษาต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และมีความพร้อมของเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย งานวิจัยนี้จึงเป็นเพียงข้อมูลเบื้องต้นในการหาข้อมูลเพื่อประกอบการดูแลผู้ป่วยจิตเวชที่สามารถจะนำไปปรับใช้ในโรงพยาบาลจิตเวช สังกัดกรมสุขภาพจิตต่อไปในอนาคต

6. ข้อเสนอแนะของการวางแผนการรักษาและการติดตามผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาที่สามารถสรุปได้จากการศึกษานี้ มีดังนี้ คือ

6.1 ค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมมีการเปลี่ยนแปลงในช่วงปีแรกของการใช้ยาเพื่อการรักษาโดยมีแนวโน้มของค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานขึ้นตามระยะเวลาในการใช้ยาในช่วงปีแรก และจะค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมจะค่อย ๆ คงที่เมื่อระยะเวลาในการใช้ยายาวนานขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเทียมในช่วงปีแรกควรได้รับการตรวจวัดระดับยาเทียม และหน้าที่การทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอ

6.2 เมื่อผู้ป่วยจิตเวชได้รับการสั่งใช้ยาเทียมติดต่อกันมากกว่า 1 ปี การตรวจติดตามระดับยาเทียมจะสามารถประเมิน ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย รวมถึงติดตามค่าครึ่งชีวิตของยาเทียมที่เปลี่ยนแปลงไปได้อีกด้วย

6.3 การใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาในช่วงแรกของการเจ็บป่วยทางจิต ต้องทำให้ผู้ป่วยมีระดับยาเทียมในเลือดค่อนข้างสูงเพื่อรักษาอาการทางจิตที่รุนแรง ซึ่งผลของระดับยาเทียมในเลือดจะมีความสัมพันธ์กับพิษต่อไตที่ความสามารถในการทำให้ปีสภาวะเข้มข้นลดลง หากผู้ป่วยมี

อาการทางจิตทุเลาลงแล้วควรพิจารณาปรับลดระดับยาเทียม เพื่อลดพิษต่อไต หากผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาเพื่อการรักษาอย่างต่อเนื่อง ระยะเวลาในการใช้ยามีความสัมพันธ์กับพิษต่อไตที่ทำให้ซีรัมครีเอตินินที่เพิ่มขึ้น หากเป็นไปได้ให้พิจารณาใช้ยาอื่น ๆ เพื่อรักษาอาการทางจิตของผู้ป่วย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อการประวิงเวลาการเริ่มใช้ยาเทียมติดต่อกันเป็นระยะเวลานานติดต่อกันในผู้ป่วย เพื่อลดโอกาสการเกิดพิษต่อไต แต่หากพิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาเทียมติดต่อกันเป็นระยะเวลานานควรพิจารณาตรวจวัดระดับยาเทียม และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของไตที่อาจผิดปกติไปได้

7. จากผลของรายงานการวิจัยนี้ ยังมีข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการพัฒนางานการตรวจติดตามระดับยาเทียมในเลือด ( Therapeutic Drug Monitoring ; TDM ) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการทำงานที่ประสานกันของแพทย์ และเภสัชกร ในการเฝ้าระวังการพิษจากการใช้ยาเทียม และเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น และส่งผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเทียมในร่างกายของผู้ป่วย ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยโดยความร่วมมือกันของบุคลากรทางการแพทย์หลายวิชาชีพ ( multidisciplinary ) ร่วมกัน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### รายการอ้างอิง

1. วิชา ศรีมาดา. โรคของต่อมใต้สมองส่วนหลัง. ใน: วิชา ศรีมาดา บรรณาธิการ, โรคต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม. หน้า 178. กรุงเทพมหานคร : เซ็นจูรี่ , 2540.
2. Bendz H and Aurell M. Drug – Induced Diabetes Insipidus Incidence , Prevention and Management. Drug Safty. 1999; 21(6) : 449 –56.
3. Adam P. Evaluation and Management of Diabetes Insipidus. American family physician. 1997; 55(6) :2146 – 2152.
4. Posner L. Transient Central Diabetes Insipidus in the Setting of Underlying Chronic Nephrogenic Diabetes Insipidus Associated with Lithium Use. American Journal of Nephrology. 1996; 16 :339 – 343.
5. MacGregor D. Hyperosmolar coma due to lithium – induced diabetes insipidus. Lancet. 1995; 346( 8 ) : 413 – 417.
6. Burke C, Fulda GJ and Castellano J. Lithium – induced nephrogenic diabetes insipidus treated with intravenous ketorolac. Critical Care Medicine. 1995; 23 (11) : 1924 – 1924.
7. Allen A, Forni L, Wright G, and Hilton P. Hyperosmolar coma and lithium induced diabetes insipidus.Lancet .1995; 25(11) : 1428 – 1429.
8. Boyce EG. Effect of lithium in water handling . Ann. Pharmacotherapy. 1995; 29 (12) : 1304.
9. Carney SL, Ray C and Gillies AHB. Mechanism of lithium – induced polyuria in the rat. Kidney international.1996; 50 : 377 – 383.
10. Spannow J,Thomsen K, Pertersen JS, Haugen K and Christensen S. Influence of renal nerves and sodium balance on the acute antidiuretic effect of bendroflumethiazide in rat with diabetes insipidus.The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.1997; 282 (3) : 1155 –62.
11. Everts HB, Jang HK and Boston RC. A compartmental model predicts that dietary potassium affects lithium dynamics in rats. American Institute of Nutrition. 1995; 28(7) : 1445 – 1454.
12. สุชาติ พหลภาคย์. ความผิดปกติทางอารมณ์ . พิมพ์ครั้งที่ 1.ขอนแก่น : ศิริภรณ์ ออฟเซ็ท, 2542.
13. Jefferson JW. Hyperosmolar coma and lithium induced diabetes insipidus. Lancet. 1995; 25 (11): 1429 .
14. Matz R. Hyperosmolar coma and lithium induced diabetes insipidus.Lancet . 1995; 25 (11) : 1429 .

15. วิจิตร บุญพรรณคนาวิก , สมชาย เอี่ยมอ่อง, สุพัฒน์ วานิชย์การ, วิวัฒน์ ตปนีย์โอฬาร, โสภณ พานิชพันธ์ และ พรรณบุปผา ชูวิเชียร บรรณาธิการ. ตำราโรคไต. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร : กรุงเทพมหานคร, 2539.
16. มาโนช หล่อตระกูล. โรคจิตเภท. ใน :มาโนช หล่อตระกูล และปราโมทย์ สุกนิษฐ์ บรรณาธิการ . จิตเวชศาสตร์รายาธิบตี. พิมพ์ครั้งที่ 2, กรุงเทพมหานคร: ชวนพิมพ์, 2540.
17. สมชาย เอี่ยมอ่อง และเกรียง ตั้งสง่า. โรคไต: กลไก พยาธิสรีระวิทยา การรักษา. กรุงเทพมหานคร: ชวนพิมพ์, 2538.
18. บุญธรรม จิระจันทร์. Drug-induced Nephrotoxicity. ใน: ประเสริฐ ธนกิจจารุ, วสันต์ สุเมธกุล และเกรียง ตั้งสง่า บรรณาธิการ. Drugs and the kidney. หน้า 19 - 60. กรุงเทพมหานคร: ชวนพิมพ์, 2538.
19. Hans HE. Renal Toxicity of Lithium. Drugs. 1981; 22 : 461-76.
20. Botton R, Graviria M and Battle DC. Prevalence, Pathogenesis, and Treatment of Renal Dysfunction Associated With Chronic Lithium Therapy. American Journal of Kidney Diseases. 1987; 10( 5 ): 329-45.
21. Aurell M, Svalander C, Wallin L and Alling C. Renal function and biopsy findings in patients on long - term lithium treatment. Kidney International. 1981; 22 :663-70.
22. Blevins LS. and Wand GS. Diabetes insipidus. Critical Care Medicine. 1992; 20( 1 ):69-79.
23. Zerbe RL, and Robertson GL. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. The New England Journal of Medicine. 1981; 305( 24 ):1539-46.
24. Levy ST , Forrest JN and Heninger GR. Lithium-Induced Diabetes Insipidus: Manic Symptoms , Brain and Electrolyte Correlates, and Chlorothiazide Treatment. Am. J Psychiatry. 1973; 130(9 ): 1014 - 18.
25. Moses AM and Streeten DHP. Disorders of the neurohypophysis. In: Fauci AS, Braunwald E , Isselbacher KJ , Wilson JD , Martin JB et al. Editors. Harrison 's principles of internal medicine Edition 14 th. page. 2004 - 09. New York (NY) :McGraw - Hill , 1998.
26. Hwang S. and Tuason VB. Long-Term Maintenance Lithium Therapy and Possible Irreversible Renal Damage. J Clin Psychiatry .1980; 41( 1 ): 11- 6.
27. Puavilai G , Himathongkam T , Nopchinda S , Kittivat N and Rajatanavin R. Diabetes Insipidus : Modified Dehydration Test in Thai Subjects. รายาธิบตีเวชสาร. 2524; 4 ( 4 ):239 - 44.
28. Gitlin M. Lithium and the Kidney : An Update Review. Drug Safety. 1999; 20( 3 ): 231-43.

29. Ramsey AR and Cox M. Lithium and the kidney: A Review. Am J Psychiatry. 1982; 139 (4) 443 - 9.
30. Raab E. Lithium in Psychiatry. J Psychia. Ass. Thailand. 1966; 21( 4 ): 417 - 29.
31. Battle D, Gaviria M, Grupp M, Arruda JAL , Wynn J and Kurtzman NA. Distal nephron function in patients receiving chronic lithium therapy. Kidney International . 1982; 21:477-85.
32. Hestbech J, Hansen HE , Amdisen A and Olsen S. Chronic renal lesions following long - term treatment with lithium. Kidney International. 1977; 12: 205-13.
33. Vertrees JE and Ereshefsky L. Lithium. In : Schumacher GE. Editor. TDM Therapeutic Drug Monitoring, Edition . 4<sup>th</sup> edition. page 493-526. Connecticut (CT) :Appleton & Lange ,1995
34. YU Alan SL and Brenner BM. Tubulointerstitial diseases of the kidney. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL et al . Editors. Harrison's principle of interna Medicine. 14 th. page. 1608. New York (NY) :McGraw - Hill , 1998.
35. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. ใน: เฉลิมศรี ภูมมางกูร และ กฤตติกา ตัญญาแสนสุข บรรณาธิการ. โอสถกรรมศาสตร์. หน้า 179 - 202. กรุงเทพฯ :นิว ไทวมิตการพิมพ์ , 2543.
36. Markowitz GS, Radhahrishnan J, KambhaM N, Valeri AM, Hines WH et al. Lithium nephrotoxicity : A progressive combined Glomerular and tubulointerstitial nephropathy. J Am Soc Nephrol . 2000; 11: 1439-48.
37. Timmer RT and Sands JM. Lithium intoxication. J Am Soc Nephrol . 1999(10) : 666-74.
38. Knoers N. V.A.M and Monnens L.L.A.H. Nephrogenic diabetes insipidus. Seminar in Nephrology . 1999; 19: 344-52.
39. Tam VK, Green J, Schwieger and Cohen AH. Nephrotic syndrome and renal insufficiency associated with lithium therapy. American Journal of Kidney Diseases . 1996; (27):715-20.
40. Gill DS, Chhetri M and Milne JR. Nephrotic syndrome associated with lithium therapy. Am J Psychiatry. 1997; 159: 1318-19.
41. ทวีศิลป์ วิษณุโยธิน และเจนศักดิ์ พันธุ์อังกูร. การดื่มน้ำมากผิดปกติในผู้ป่วยโรคจิต. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย. 2543; (45): 355-368.
42. จุฑามณี สุทธิสีสังข์. ขาดอาการคั่งคั่ง. ใน: จุฑามณี สุทธิสีสังข์ และรัชนี เมฆมณี บรรณาธิการ. เภสัชวิทยา เล่ม 1. หน้า 160-64. กรุงเทพมหานคร: นิว ไทวมิตการพิมพ์, 2540.
43. Lenox RH and Hahn CG. Overview of the mechanism of action of lithium in the brain:fifty-year update. J Clin Psychiatry . 2000; 61(suppl 9):5-15.



44. Mukhopadhyay D, Gokulkrishnan L and Mohanaruban K. Lithium induced nephrogenic diabetes insipidus in older people. Age Aging . 2001; 4 : 347-50.
45. Chambers SL. Common calculations in pharmacy practice. In Boh LE, editor. Pharmacy practice manual : A guide to the clinical experience. 2<sup>nd</sup> edition. page. 507 -537. Philadelphia(PA):Williams&Wilkins, 2001.
46. นลินี สุนทรพิมล. การติดตามตรวจวัดระดับยา Lithium. ใน อภรณ์ ไชยคำ และยุพาพร ปรีชากุล, บรรณาธิการ. การติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือด. หน้า 199 - 218. ขอนแก่น: ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น , 2543.
47. Kaplan HI and Sadock BJ. Synopsis of psychiatry behavioral sciences and clinical psychiatry. New York (NY) : Williams&Wilkins;1998.
48. Wing YK, Chan E, Lee S and Shek CC. Lithium pharmacokinetics in chinese manic depressive patients. J Clin Psychopharmacol. 1997; 3:179-84.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ภาคผนวก ก**

แบบบันทึกการเก็บข้อมูล ประกอบด้วย

แบบบันทึกประวัติผู้ป่วย 1

แบบบันทึกประวัติการไช้ยาของผู้ป่วย 2

แบบบันทึกการทดสอบความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น

แบบบันทึกการวินิจฉัยโรคเบาเจ็ดด้วยวาโซเพรสซิน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## แบบบันทึกประวัติผู้ป่วย 1

## Demographic Data :

วันที่เริ่มเก็บข้อมูล :		วันนัด :		ผู้ป่วยลำดับที่	
ชื่อผู้ป่วย:				HN :	
อายุ :	ปี	น้ำหนัก:	กก.	ส่วนสูง:	ซม.
Diagnosis:			การดำเนินของโรค:		
ที่อยู่ :					
เบอร์โทรศัพท์ :					
			จำนวนครั้งที่ admit ด้วยอาการทางจิต :		

## Medications History :

No.	Medications	Regimens												
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														

## Laboratory History:

No.	Laboratory Data	Date					





## แบบบันทึกการทดสอบความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น

PMK PROTOCOL for Urine Concentrating Test ( Water Deprivation Test )						
Patient 's name :		Age:		HN:	AN:	
Clinical diagnosis :						
<b>Principle of test</b>						
<p>การให้ผู้ป่วยดื่มน้ำช่วงหนึ่งใช้ในการตรวจวัดความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นได้ มีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่มีปัญหาปัสสาวะมาก ( polyuria ) และใช้การทดสอบนี้ก่อนทำ Vassopressin test</p> <p>ก่อนทำการทดสอบต้องแน่ใจว่าผู้ป่วยมีภาวะปัสสาวะมากจริงโดยการเก็บปัสสาวะเป็นเวลา 24 ชั่วโมง</p> <p>ห้ามทำการทดสอบนี้ถ้าผู้ป่วยมีภาวะขาดน้ำอยู่แล้ว และต้องทำการเฝ้าติดตามผู้ป่วยตลอดเวลาที่ทดสอบ และต้องระวังมิให้ผู้ป่วยแอบดื่มน้ำขณะไปกับตัวอย่างปัสสาวะในห้องน้ำด้วย</p>						
<b>Method</b>						
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ให้ผู้ป่วยดื่มน้ำได้ตามปกติในวันและคืนก่อนการทดสอบ เช้าที่ทำการทดสอบให้คนไข้รับประทานอาหารเช้าได้แต่ไม่ควรดื่มนม ชา กาแฟ หรือเครื่องดื่มที่มีรสหวานจัดเพราะจะทำให้ผู้ป่วยกระหายน้ำได้ง่าย ห้ามสูบบุหรี่ตลอดการทดสอบ และให้นอนพักอยู่บนเตียงให้มากที่สุด</li> <li>2. เวลา 08.30 น. ให้ผู้ป่วยปัสสาวะทิ้งให้สุด และบันทึกน้ำหนักตัวไว้</li> <li>3. ห้ามดื่มน้ำและเครื่องดื่มใด ๆ ตลอดการทดสอบ ( ประมาณ 8 ชั่วโมง )</li> <li>4. สามารถรับประทานอาหารแห้งได้โดยการควบคุมดูแลจากแพทย์อย่างใกล้ชิด</li> <li>5. ชั่งน้ำหนักตัวผู้ป่วยทุกชั่วโมง วัดปริมาณปัสสาวะและตรวจความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะทุกชั่วโมง ตลอดการทดสอบ</li> <li>6. เก็บตัวอย่างเลือด ( 5 ml. ) และปัสสาวะส่งตรวจ Osmolality ตามตารางเวลาข้างล่าง</li> <li>7. หลังเวลา 16.00 น. อนุญาตให้ผู้ป่วยดื่มน้ำได้ตามปกติ</li> <li>8. ให้อุบัติการทดสอบ และตรวจวัด urine และ serum osmolality ทันที เมื่อ :               <ol style="list-style-type: none"> <li>ก. ผู้ป่วยมีภาวะขาดน้ำมาก ( dehydrate ) และรู้สึกกระวนกระวาย</li> <li>ข. ขณะทดสอบน้ำหนักของผู้ป่วยลดลงมากกว่า 3% ของน้ำหนักเริ่มต้น</li> <li>ค. ค่า urine specific gravity &gt; 1.020 หรือ urine osmolality &gt; 850 mOsmol / kg.H<sub>2</sub>O</li> </ol> </li> </ol>						
Body Weight	Urine	Osmolality	Urine Sp.	Blood	Osmolality	
08.30	08.30 - 09.30			09.00		
09.30	09.30 - 10.30					
10.30	10.30 - 11.30					
11.30	11.30 - 12.30			12.00		
12.30	12.30 - 13.30					
13.30	13.30 - 14.30					
14.30	14.30 - 15.30			15.00		
15.30	15.30 - 16.30			16.00		
<b>Interpretation :</b>						
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ใต้มีการเสีย concentrating ability เมื่อค่า urine osmolality ยังคง &lt; 750 mOsmol / kg.H<sub>2</sub>O ตลอดการทดสอบร่วมกับค่า serum osmolality &gt; 295 mOsmol / kg.H<sub>2</sub>O</li> <li>2. กรณีที่เป็น Cranial หรือ Nephrogenic DI ค่า serum osmolality จะมากกว่า 295 mOsmol / kg.H<sub>2</sub>O ควรใช้ Vasopressin test เพื่อแยกแยะระหว่าง Cranial และ Nephrogenic DI</li> <li>3. ถ้าค่า urine osmolality ต่ำตลอดเวลาและไม่พบว่ามีค่าเพิ่มของ serum osmolality หรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว เป็นไปได้อย่างมากว่าผู้ป่วยแอบดื่มน้ำขณะทำการทดสอบ</li> </ol>						
<b>Reference:</b> Dashe AM, Cramm RE, Habener JF and Solomon DH. A water deprivation test for the differential diagnosis of polyuria. <i>J. Am. Med. Ass.</i> 1963 ; 185: 699.						

**แบบบันทึกการวินิจฉัยแยกโรคเบาจัดด้วยวาโซเพรสซิน**

<b>PMK PROTOCOL for Vasopressin ( DDAVP ) Test</b>				
<b>Patient 's name :</b>		<b>Age:</b>	<b>HN:</b>	<b>AN:</b>
<b>Clinical diagnosis :</b>				
<b>Principle of test</b>				
Vasopressin test ใช้สำหรับทดสอบแยกโรค Nephrogenic DI ออกจาก Cranial DI หรือ vasopressin deficiency เรา จะใช้การทดสอบนี้ก็ต่อเมื่อ พิสูจน์ได้ว่าไ้มีการเสีย concentrating ability จากการทำ urine concentrating test แล้ว				
<b>Method</b>				
การทดสอบนี้มักจะเริ่มหลังจาก urine concentrating test ทันที ขณะทำการทดสอบนี้อนุญาตให้ผู้ป่วยดื่มน้ำได้ตามต้องการ หลังจาก				
1. เวลา 16.30 น. หลังจาก urine concentratin test เสร็จแล้ว หรือเมื่อ				
2. เวลาที่ต้องการยุติการทำ urine concentrating test ก่อน 16.30 น.เมื่อมีข้อบ่งชี้				
อีกครั้งชั่วโมงถัดมา 17.30 น.ให้ทำการฉีด DDAVP ( desmopressin ) 2 microgram เข้ากล้ามเนื้อ หรือ 0.01% DDAVP solution ( minirin ®) 0.2 ml. หรือ 20 microgram intranasal				
เก็บและวัดประมาณปัสสาวะ , specific gravity และ osmolality ทุกชั่วโมง เป็นเวลาต่อไปอีก 4 ชั่วโมงติดต่อกัน				
เก็บตัวอย่างเลือด ( 5 ml. ) ส่งตรวจวัดค่า serum osmolality ที่เวลาผ่านไป 30 นาที และ 3 ชั่วโมง				
เวลา	Urine volume	Urine Sp.	Urine Osmolality	Serm osmolality
<b>18.00</b>				
<b>19.00</b>				
<b>20.00</b>				
<b>21.00</b>				
<b>Interpretation :</b>				
1. ถ้าเป็น Cranial DI ค่า urine osmolality จะต่ำกว่า 300 mOsmol / kg. H <sub>2</sub> O ขณะทำ water deprivation และจะสูงกว่า 750 mOsmol / kg. H <sub>2</sub> O หลังให้ DDAVP				
2. ถ้าเป็น Nephrogenic DI ค่า urine osmolality จะต่ำกว่า 750 mOsmol / kg. H <sub>2</sub> O หลังให้ DDAVP				
<b>Reference:</b> Dashe AM,Cramm RE,Habener JF and Solomon DH. A weter deprivation test for the differential diagnosis of polyuria. <i>J. Am. Med. Ass.</i> 1963 ; 185: 699.				
<b>Test performed by Dr. :</b>			<b>Date:</b>	
( )			( )	

## ภาคผนวก ข

เอกสารแนะนำการเข้าร่วมการวิจัย  
ใบยินยอมของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย  
คำแนะนำในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### เอกสารแนะนำการเข้าร่วมการวิจัย

โครงการวิจัยเรื่อง	ความเป็นพิษต่อไตของยาสิทธิเทียมในผู้ป่วยจิตเวช
ผู้วิจัย	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. พันโทนายแพทย์เลอสรุภ ลือวิสุทธิบุญ แผนกอายุรกรรม โรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โทรศัพท์ 2460066 ต่อ 93308</li> <li>2. พันเอกนายแพทย์วีระ เชื่องศิริกุล ผู้อำนวยการกองจิตเวชและระบบประสาท โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โทรศัพท์ 2460066 ต่อ 93191</li> <li>3. เกศษกรหญิงจุฑามณี คุชฎีประเสริฐ นิสิตปริญญาโทมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรม โรงพยาบาลและคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ (01) 9766711 (152) 184558</li> </ol>

การใช้ยาสิทธิเทียมเพื่อการรักษาโรคทางจิตเวชและระบบประสาท จำเป็นต้องได้รับการตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อป้องกันการเกิดพิษจากการใช้ยา เนื่องจากระดับยาสิทธิเทียมมีช่วงของการรักษาที่แคบ รวมถึงเมื่อมีการใช้ยาดัดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อป้องกันอาการข้างเคียงที่อาจเกิดจากการใช้ยา ซึ่งได้แก่ การตรวจต่อมไทรอยด์ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะการขาดไทรอยด์ฮอร์โมน , การตรวจนับเม็ดเลือดขาว และการตรวจสภาพไต เพื่อเฝ้าระวังการทำลายของเนื้อไตที่ส่งผลให้หน้าที่ในการทำงานของไตเสื่อมลง ทำให้ความสามารถของไตในการขจัดยา และสารต่าง ๆ ออกจากร่างกายลดลง

โครงการวิจัยนี้จัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อ ค้นหาความผิดปกติของไตในผู้ป่วยที่ใช้ยาสิทธิเทียมเพื่อการรักษาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับประโยชน์จากการเข้าร่วมโครงการวิจัยในครั้งนี้ คือการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อค้นหาความผิดปกติของไต และหากพบความผิดปกติจะได้รับคำแนะนำ การรักษาและการปฏิบัติตัวเพื่อรักษาความผิดปกติเหล่านั้นต่อไป โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จะต้องเข้ามานอนพักในแผนกผู้ป่วยอายุรกรรม กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 1 คืน เพื่อทำการทดสอบความสามารถของไต โดยการอดน้ำประมาณ 8 ชั่วโมง เก็บปัสสาวะทุกชั่วโมงที่อยู่ในช่วงเวลาของการทดสอบ และเจาะเลือด 4 ครั้งเพื่อวินิจฉัยความผิดปกติของไต

โดยคณะผู้วิจัยจะไม่เกี่ยวข้องกับการรักษาตามแบบแผนปกติที่ผู้ป่วยเคยรักษาอยู่ และจะรักษาความลับของผู้ป่วยอย่างเคร่งครัด ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจะไม่เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมในการวินิจฉัยโรคและการนอนพักในโรงพยาบาล ผู้วิจัยจะรับผิดชอบผลข้างเคียงที่เกิดจากการเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อวินิจฉัยความผิดปกติของไต และสามารถถอนตัวจากโครงการวิจัยได้ทุกเมื่อ

ซึ่งประโยชน์ที่ได้จากผลของงานวิจัยในครั้งนี้ จะทำให้ทราบถึง ความชุกของความผิดปกติของไตแต่ละชนิดจากการใช้ยาสิทธิเทียมในผู้ป่วยจิตเวช ซึ่งจะส่งผลถึงการรักษาด้วยยาจิตเวชตัว และยารักษาโรคทางกายอื่น ๆ รวมทั้งได้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาสิทธิเทียมในผู้ป่วยคนไทย สามารถนำผลการวิจัยนี้ไปเป็นแนวทางเพื่อป้องกันและแก้ไขความผิดปกติของไตที่อาจเกิดขึ้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาโรคทางจิตเวชได้ดียิ่งขึ้นต่อไปในอนาคต.

## ใบยินยอมของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

ชื่อและนามสกุลผู้ป่วย ..... HN.....

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อมูลจากแพทย์ผู้รักษา และเภสัชกรผู้ร่วมดำเนินการวิจัย ซึ่งได้ลงนามด้านท้ายของหนังสือนี้ ถึงวัตถุประสงค์ ลักษณะแนวทางการศึกษา อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากการใช้ยาเทียม ซึ่งเป็นยาที่ข้าพเจ้าได้รับการสั่งใช้ยาเทียมเพื่อการรักษาโรคอย่างต่อเนื่องอยู่ในปัจจุบัน รวมทั้งทราบถึงผลดี ผลเสีย และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ข้าพเจ้าได้ซักถาม ทำความเข้าใจเกี่ยวกับการศึกษาวิจัยดังกล่าวนี้ เป็นที่เรียบร้อยแล้ว

ข้าพเจ้ายินดีเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้โดยสมัครใจ และอาจถอนตัวจากการเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยนี้เมื่อใดก็ได้โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และยอมปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์และเภสัชกรทุกประการ

ข้าพเจ้าได้รับทราบจากแพทย์ผู้รักษาว่า หากข้าพเจ้าได้รับความผิดปกติเนื่องมาจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับความคุ้มครองตามกฎหมาย และหากข้าพเจ้าเข้ารับการรักษาทางการแพทย์อื่น ๆ โดยมีได้ปรึกษาแพทย์ผู้รับผิดชอบการศึกษาวินิจฉัยนี้ และมีได้แจ้งให้แพทย์ทราบในทันที ถึงความผิดปกติของร่างกายที่เกิดขึ้น จะถือว่าข้าพเจ้าให้การคุ้มครองความปลอดภัยเป็นโมฆะ ( ตามที่กฎหมายกำหนด )

ข้าพเจ้ายินดีให้ข้อมูลของข้าพเจ้าแก่คณะแพทย์ผู้รักษาเพื่อเป็นประโยชน์ในการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ ข้าพเจ้ายินดีเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยนี้ ภายใต้เงื่อนไขที่ได้ระบุไว้แล้วข้างต้น

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า...../...../.....  
 ( สถานที่ / วันที่ ) ( ..... )  
 ลงนามผู้ป่วย

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า...../...../.....  
 ( สถานที่ / วันที่ ) ( ..... )  
 ลงนามญาติ / ผู้ดูแลผู้ป่วย

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า...../...../.....  
 ( สถานที่ / วันที่ ) ( ..... )  
 ลงนามแพทย์ผู้ให้การรักษา



## คำแนะนำในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

ชื่อผู้ป่วย .....HN : ..... วันนัด .....

1. เริ่มเก็บปัสสาวะใส่ภาชนะที่ให้ไปตั้งแต่วันที่ ..... ที่ ..... เดือน.....พ.ศ. .... เวลา 06.00 น. ( หรือเวลาตื่นนอนตอนเช้า ให้จดเวลาเริ่มเก็บปัสสาวะไว้ )
2. ให้เก็บปัสสาวะใส่ภาชนะทุกครั้งที่ปัสสาวะตลอดเวลากลางวัน และเวลากลางคืน ของวันที่ .....เดือน ..... พ.ศ. จนถึงเช้าวัน.....ที่ ..... เดือน..... พ.ศ. ....เวลา 05.59 น. ถ้าเกินเวลานี้ไม่ต้องเก็บใส่ภาชนะ แต่ถ้าตื่นก่อนเวลา 05.59 น. แล้วปวดปัสสาวะ ให้เก็บปัสสาวะใส่ภาชนะที่ให้ไว้
3. 06.00 น. ปิดฝาภาชนะที่ใส่ปัสสาวะให้สนิท เตรียมนำมาส่งตรวจที่แผนกจิตเวช ตามที่นัดหมาย
4. หากไม่เข้าใจการเก็บปัสสาวะ กรุณาติดต่อ ญญ.จุฑามณี โทรศัพท์ ( 01 ) 9766711 วิทยุติดตามตัวให้โทรกลับ (152) 184558

## คำแนะนำในการปฏิบัติตัวก่อนมาโรงพยาบาลในวันนัดครั้งต่อไป

1. จัดเวลารับประทานยา lithium มื้อเย็นให้อยู่ระหว่างเวลา 18.00 น. หากมียา lithium รับประทานเวลาก่อนนอน ให้รับประทานยาเวลา 20.00 น.
2. งดรับประทานน้ำและอาหารในคืนวัน.....ที่ ..... เดือน..... พ.ศ. .... ตื่นเช้า ห้าม ! รับประทานอาหาร , น้ำ และเครื่องดื่มใด ๆ และรีบมาโรงพยาบาลเพื่อตรวจเลือด และนำปัสสาวะที่เก็บได้ มาหา ญญ.จุฑามณี ที่แผนกจิตเวชผู้ป่วยนอก
3. หากมียาสำหรับรับประทานยาในมื้อเช้า โปรดนำยามารับประทานที่โรงพยาบาลหลังจากที่เจาะเลือดเสร็จแล้ว

### ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวจุฑามณี ชาดะวราหะ เกิดเมื่อวันที่ 19 สิงหาคม พ.ศ. 2516 ที่อำเภอเมือง จังหวัดปราจีนบุรี สำเร็จการศึกษาปริญญาตรี เกษศาสตร์บัณฑิต จากมหาวิทยาลัยขอนแก่น ปีการศึกษา 2539 และเข้ารับการศึกษานในหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเกษตรกรรม แขนงเกษตรกรรม โรงพยาบาลและคลินิก คณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อ พ.ศ. 2542 ปัจจุบัน รับราชการในตำแหน่งเภสัชกร ระดับ 4 โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมา กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย