

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาความชุกและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดระยะคิวทียาว ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านภาวะโรคจิตของโรงพยาบาลศรีธัญญา

พงศ์ธีระ เสรีสันติกุล, พ.บ. และ จอมสุรางค์ โพธิ์ศัตย์, พ.บ.

โรงพยาบาลศรีธัญญา กรมสุขภาพจิต

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะระยะคิวทียาว (QTc prolongation) และศึกษาความสัมพันธ์กับภาวะเกลือแร่ในเลือดผิดปกติ ในกลุ่มผู้ป่วยนอกจิตเวชที่ได้รับยาต้านภาวะโรคจิต ณ โรงพยาบาลศรีธัญญา

วัสดุและวิธีการ : เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาภาคตัดขวาง (prospective cross-sectional study) ในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาต้านภาวะโรคจิตและได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2568 กำหนดนิยามภาวะระยะคิวทียาวตามเกณฑ์ขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา รวบรวมข้อมูล ประวัติทางการแพทย์ ยาที่ได้รับ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการใช้สารเสพติดจากเวชระเบียนและสัมภาษณ์ผู้ป่วย จำนวน 318 ราย วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา การทดสอบ chi-square และการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุคูณ

ผล : ความชุกของภาวะ QTc prolongation ในกลุ่มตัวอย่างคิดเป็นร้อยละ 9.4 (95% CI: 6.4–13.1) การวิเคราะห์ปัจจัยพหุคูณพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ QTc prolongation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศชาย (adjusted odds ratio [AOR] = 0.14 เมื่อเทียบกับเพศหญิง; 95% CI: 0.04-0.52, $p=0.00$) และการได้รับยาต้านภาวะโรคจิตในขนาดสูง (เทียบเท่า chlorpromazine > 800 mg/day) (AOR = 2.17; 95% CI: 1.02-4.63, $p = 0.04$) การวิเคราะห์กลุ่มย่อย ($n=64$) พบว่าภาวะเกลือแร่ในเลือดผิดปกติ (โพแทสเซียม แมกนีเซียม และแคลเซียม) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ

สรุป : ความชุกของภาวะคิวทียาวในกลุ่มผู้ป่วยนอกจิตเวชพบว่าเพศชายและการใช้ยาขนาดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด จึงควรมีการพัฒนาแนวปฏิบัติทางคลินิกเพื่อเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา และการรักษาสมดุลเกลือแร่เพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการดูแลผู้ป่วย

คำสำคัญ : เกลือแร่ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ คิวทียาว ผู้ป่วยจิตเวช ยาต้านภาวะโรคจิต

ติดต่อผู้นิพนธ์ : pongthiraserisantikul@gmail.com

*วันรับ 29 พฤศจิกายน 2568; วันแก้ไข 13 ธันวาคม 2568; วันตอบรับ 15 ธันวาคม 2568

Original article

The study of prevalence and factors associated with QT prolongation in patients receiving antipsychotic medication at Srithanya hospital

Pongthira Serisantikul, M.D. and Chomsurang Phothisut, M.D.

Srithanya Hospital, Department of mental Health

Abstract

Objective: To determine the prevalence of QTc prolongation and analyze its associated factors, including the association with electrolyte abnormalities, among psychiatric outpatients receiving antipsychotic medication at Srithanya Hospital. This study aims to provide foundational knowledge for the development of clinical practice guidelines for medication safety surveillance.

Methods: A prospective cross-sectional study was conducted among outpatients aged 18 years and older receiving antipsychotic medication who underwent an electrocardiogram (EKG) between February 1 and June 30, 2025. QTc prolongation was defined according to food and drug administration (FDA) criteria. Demographic data, medical history, medications, laboratory results, and substance use were collected from 318 participants. Data were analyzed using descriptive statistics, chi-square tests, and multivariable logistic regression.

Results: The prevalence of corrected QT (QTc) prolongation in the study population was 9.4% (95% CI: 6.4–13.1). Multivariable analysis revealed that factors significantly associated with QTc prolongation were male sex (adjusted odds ratio [AOR] = 0.14 vs. female; 95% CI: 0.04-0.52, $p = 0.00$) and receiving high-dose antipsychotics (chlorpromazine equivalent > 800 mg/day) (AOR = 2.17; 95% CI: 1.02-4.63, $p = 0.04$). Furthermore, in a subgroup analysis ($n=64$), electrolyte abnormalities were significantly associated with QTc prolongation.

Conclusion: The prevalence of QTc prolongation among screened psychiatric outpatients is clinically significant, with male sex and high-dose medication being the most critical risk factors. Clinical practice guidelines for medication safety surveillance should be developed, particularly for male patients and those on high-dose regimens. Attention to maintaining electrolyte balance is also crucial to enhance the overall safety of psychiatric care.

Keywords: antipsychotics, electrocardiogram, electrolytes, psychiatric patients, QT prolongation

Corresponding author: pongthiraserisantikul@gmail.com

*Received: November 29, 2025; Revised: December 9, 2025; Accepted: December 15, 2025

บทนำ

ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา (drug-related problems) เป็นประเด็นสำคัญในระบบสาธารณสุขทั่วโลก โดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction; ADR) ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเจ็บป่วยและการเสียชีวิต^{1,2} หนึ่งใน ADR ที่มีความสำคัญทางคลินิกสูงคือภาวะระยะคิวทียาว (QT prolongation) ซึ่งบ่งชี้ถึงการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจที่ช้าลง (cardiac repolarization) อันเกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งปัจจัยทางพันธุกรรม ภาวะเกลือแร่ในเลือดผิดปกติ (electrolyte imbalance) และผลของยาบางชนิด และเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่นำไปสู่ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดร้ายแรงที่เรียกว่า Torsades de pointes (TdP) ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac arrest) ได้^{3,4}

ยาต้านภาวะโรคจิต (antipsychotics) เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยจิตเวช และเป็นกลุ่มยาที่ทราบกันดีว่ามีความเสี่ยงสูงในการทำให้เกิด QT prolongation⁵ แม้จะมีการศึกษาความชุกของภาวะนี้ในต่างประเทศซึ่งพบความชุกแตกต่างกันไปตั้งแต่ 3.9% ถึง 12.3%^{6,7} แต่ในบริบทของประเทศไทย โดยเฉพาะในโรงพยาบาลจิตเวชซึ่งเป็นสถานพยาบาลเฉพาะทาง ยังคงขาดข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญเกี่ยวกับขนาดของปัญหา และปัจจัยเสี่ยงที่จำเพาะต่อประชากรกลุ่มนี้ โรงพยาบาลศรีธัญญาซึ่งเป็นโรงพยาบาลจิตเวชหลักของประเทศ ยังไม่มีแนวปฏิบัติที่ชัดเจนในการคัดกรองหรือเฝ้าระวังภาวะดังกล่าวอย่างเป็นระบบ

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความชุกและวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ QTc prolongation ในผู้ป่วยนอกจิตเวชที่ได้รับยาต้านภาวะโรคจิตของโรงพยาบาลศรีธัญญา องค์ความรู้ที่ได้จากการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลเชิงประจักษ์ที่จะนำไปสู่การพัฒนาแนวปฏิบัติทางคลินิกสำหรับการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา เพื่อลดความเสี่ยงและเพิ่มคุณภาพการดูแลผู้ป่วยจิตเวชอย่างเป็นองค์รวม

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการวิจัย prospective cross-sectional study ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลศรีธัญญา (เลขที่ใบรับรอง: STY.CO.A017/2568)

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาคือผู้ป่วยนอกแผนกจิตเวช โรงพยาบาลศรีธัญญา ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป และได้รับยาต้านภาวะโรคจิตอย่างน้อยหนึ่งชนิด

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป n4Studies ซึ่งอ้างอิงสูตรมาตรฐานสำหรับการศึกษาความชุกในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ คือ

$$n = \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 p(1-p)}{d^2}$$

ในการกำหนดค่าความชุกที่คาดการณ์ (p) ได้มีการทบทวนข้อมูลจากหลายแหล่ง จากการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยที่มีรับบริการในโรงพยาบาลศรีธัญญาช่วงเดือนตุลาคม ปี 2567 พบว่าความชุกของระยะคิวทียาวในกลุ่มที่ได้รับยาต้านภาวะโรคจิตอยู่ที่ร้อยละ 23 ขณะที่การศึกษาในประชากรจีนพบอัตราความชุกร้อยละ 31.6⁸ และการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่มีความผิดปกติในการกินอาหารพบความชุกร้อยละ 14.0⁹ จากข้อมูลดังกล่าว งานวิจัยนี้จึงกำหนดค่าความชุก (p) ที่จะใช้ในการคำนวณที่ร้อยละ 25 เพื่อให้ครอบคลุมและมีความระมัดระวังในการประมาณค่า

เมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 95% ($z=1.96$) และความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ 5% ($d=0.05$) คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างขั้นต่ำได้ 289 คน และได้เพิ่มขนาดตัวอย่างอีกร้อยละ 10 เพื่อเผื่อกรณีข้อมูลไม่สมบูรณ์หรือการถอนตัวจากการศึกษา ทำให้ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างเป้าหมายเท่ากับ 318 รายกลุ่มตัวอย่างถูกคัดเลือกตามเกณฑ์ ดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria): ผู้ป่วยที่มีคำสั่งส่งตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ในช่วงระยะเวลาศึกษา (1 กุมภาพันธ์ – 30 มิถุนายน 2568)

เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria): ผู้ป่วยที่ขาดยาต้านภาวะโรคจิตชนิดรับประทานนานกว่า 1 สัปดาห์ หรือชนิดฉีดออกฤทธิ์ยาวนานกว่า 2 สัปดาห์ และผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือในการตรวจ EKG ได้

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จะได้รับการอธิบายข้อมูลโครงการวิจัยและลงนามในเอกสารแสดงความยินยอม ซึ่งครอบคลุมถึงการอนุญาตให้เก็บข้อมูลจากเวชระเบียน การตรวจ EKG และการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับผู้ป่วยบางราย จากนั้นจะได้รับการตรวจ EKG ตามมาตรฐาน ในกรณีที่ตรวจพบภาวะ QTc prolongation ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการส่งตรวจเลือดเพื่อประเมินระดับเกลือแร่ สำหรับกลุ่มที่ไม่มีภาวะ QTc prolongation จะมีการสุ่มคัดเลือกผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 (จำนวน 32 ราย) เพื่อส่งตรวจเลือดเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ โดยการสุ่มตัวอย่างแบบเป็นระบบ (systematic sampling) ใช้การจับฉลากหมายเลข 1-10 ในจุดเริ่มต้น หลังจากนั้นคัดเลือกผู้ป่วย 1 ราย จากทุก 10 ราย (Sampling interval = 10)

การประเมินคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ค่า QT interval จะถูกปรับตามอัตราการเต้นของหัวใจ (corrected QT: QTc) ด้วยสูตรของ Bazett (สำหรับอัตราการเต้นหัวใจ 60-100 ครั้งต่อนาที) หรือ Fridericia (สำหรับอัตราการเต้นหัวใจนอกช่วงดังกล่าว) การแปลผลภาวะ QTc prolongation ใช้เกณฑ์ของ FDA คือ QTc > 450 มิลลิวินาที (ms) ในเพศชาย และ > 470 ms ในเพศหญิง¹⁰ คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีสัญญาณรบกวน (artifacts), ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) หรือภาวะ bundle branch block (BBB) จะถูกคัดออกจากการวิเคราะห์

เครื่องมือและการเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลถูกรวบรวมผ่านแบบบันทึกข้อมูล (case record form) ซึ่งประกอบด้วยข้อมูล 7 ส่วน ได้แก่: (1) ข้อมูลทั่วไป, (2) ประวัติทางการแพทย์, (3) การวินิจฉัยโรคจิตเวช, (4) ข้อมูลคลื่นไฟฟ้าหัวใจ, (5) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ได้แก่ ระดับ potassium, magnesium, calcium และ albumin), (6) ข้อมูลยาที่ได้รับ (แปลงขนาดยาทุกชนิดเป็นขนาดเทียบเท่า chlorpromazine¹¹⁻¹³, และ (7) ข้อมูลการใช้สารเสพติดภายใน 1 เดือนล่าสุด โดยรวบรวมจากระบบเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (HosXP) และการสัมภาษณ์ผู้ป่วย

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < .05$ ประกอบด้วย สถิติเชิงพรรณนา ในการบรรยายลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างด้วยความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คำนวณความชุกเป็นร้อยละ ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% CI) สถิติเชิงวิเคราะห์ univariate analysis ด้วย Chi-square test หรือ Fisher's exact test เพื่อหาความสัมพันธ์เบื้องต้นระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะ QTc prolongation และ multivariate analysis ด้วย multivariable logistic regression analysis เพื่อหาปัจจัยทำนายอิสระ โดยนำปัจจัยที่มีค่า $p\text{-value} < .02$ จากการวิเคราะห์

เบื้องต้นเข้าสู่ตัวแบบ ผลลัพธ์นำเสนอในรูปของ adjusted odds ratio (AOR) ที่ความเชื่อมั่น 95% CI และวิเคราะห์ subgroup analysis หาความสัมพันธ์ในกลุ่มตัวอย่างย่อยที่มีผลการตรวจเลือด (n=64) ด้วยสถิติเชิงวิเคราะห์แบบเดียวกับกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด (ทั้ง univariate และ multivariate)

ผล

ข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างและความชุกของภาวะ QTc prolongation

จากการคัดกรองผู้ป่วยตามเกณฑ์ที่กำหนด ได้กลุ่มตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ทั้งสิ้น 318 ราย (ดังแสดงในภาพที่ 1) กลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 47.8 ปี (SD = 14.35) โดยเป็นเพศชายร้อยละ 51.6 และเพศหญิงร้อยละ 48.4 การวินิจฉัยหลักทางจิตเวชที่พบบ่อยที่สุดคือโรคจิตเภท (schizophrenia, F20) คิดเป็นร้อยละ 61.6 โรคประจำตัวทางกายที่พบบ่อยคือโรคหัวใจและหลอดเลือด (ICD-10: I00 ถึง I99 พบ essential hypertension เป็นส่วนใหญ่ พบ ischemic heart diseases และ other and specified disorders of circular system อย่างละ 1 ราย) ร้อยละ 25.8 ยาต้านภาวะโรคจิตที่ใช้บ่อยที่สุดคือ risperidone (ร้อยละ 45.6) และ clozapine (ร้อยละ 28.6) และพบการสูบบุหรี่เป็นประจำในผู้ป่วยร้อยละ 19.9

จากการวิเคราะห์ข้อมูลคลื่นไฟฟ้าหัวใจ พบผู้ป่วยที่มีภาวะ QTc prolongation จำนวน 30 ราย ดังนั้น ความชุกของภาวะ QTc prolongation ในกลุ่มตัวอย่างนี้จึงคิดเป็น ร้อยละ 9.4 (95% CI: 6.4–13.1)

การวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ QTc prolongation ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด (n=318)

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์เบื้องต้น (univariate analysis) พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ QTc prolongation อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ เพศ, โรคหัวใจและหลอดเลือด, บุหรี่ และขนาดยาที่ได้รับในระดับสูง (total chlorpromazine equivalent dose > 800 mg/day) นอกจากนี้ ยังพบว่าการใช้ยา risperidone และ flupentixol มีแนวโน้มความสัมพันธ์ที่ควรพิจารณาในขั้นต่อไป ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์เบื้องต้นระหว่างปัจจัยต่างๆ กับภาวะ QTc prolongation (n=318)

ปัจจัย (factor)		จำนวน (n), ร้อยละ			p-value
		QTc prolongation			
		ไม่มี (n = 288)	มี (n = 30)	รวม (n)	
อายุ					
อายุ (ปี), mean (SD), (min, max)	47.78 (14.35), (19,87)	47.7 (14.6) (18, 81)	48.7 (12.2) (24, 76)	-	0.71
อายุ ≥ 65 ปี		39 (13.5)	4 (13.3)	43 (13.5)	1.00
เพศ					
ชาย		137 (47.6)	27 (90.0)	164 (51.6)	0.00*
หญิง		151 (52.4)	3 (10.0)	154 (48.4)	

ปัจจัย (factor)	จำนวน (n), ร้อยละ			p-value
	QTc prolongation			
	ไม่มี (n = 288)	มี (n = 30)	รวม (n)	
โรคประจำตัว				
โรคหัวใจและหลอดเลือด	69 (24.0)	13 (43.3)	82 (25.8)	0.02*
โรคหลักทางจิตเวช				
schizophrenia (F20)	175 (60.8)	21 (70.0)	196 (61.6)	-
bipolar affective disorder (F31)	62 (21.5)	3 (10.0)	65 (20.4)	-
schizoaffective disorder (F25)	13 (4.5)	2 (6.7)	15 (4.7)	-
recurrent depressive disorder (F33)	10 (3.5)	1 (3.3)	11 (3.5)	-
other mental disorders due to brain damage and dysfunction and to physical disease (F06)	10 (3.5)	0 (0.0)	10 (3.1)	-
โรคทางจิตเวชอื่น	18 (6.2)	4 (13.3)	22 (6.9)	-
ยาต้านภาวะโรคจิตชนิดกิน				
risperidone	127 (44.1)	18 (60.0)	145 (45.6)	0.10
clozapine	80 (27.8)	11 (36.7)	91 (28.6)	0.31
quetiapine	83 (28.8)	6 (20.0)	89 (28.0)	0.31
perphenazine	44 (15.3)	4 (13.3)	48 (15.1)	1.00
haloperidol	29 (10.1)	3 (10.0)	32 (10.1)	1.00
chlorpromazine	25 (8.7)	3 (10.0)	28 (8.8)	0.74
aripiprazole	22 (7.6)	2 (6.7)	24 (7.5)	1.00
flupentixol	9 (3.1)	3 (10.0)	12 (3.8)	0.09
olanzapine	8 (2.8)	2 (6.7)	10 (3.1)	0.24
lurasidone	8 (2.8)	0 (0.0)	8 (2.5)	1.00
brexpiprazole	4 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.3)	1.00
pimozide	4 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.3)	1.00
thioridazine	4 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.3)	1.00
trifluoperazine	4 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.3)	1.00
paliperidone	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.6)	1.00
ยาต้านภาวะโรคจิตชนิดฉีด				
fluphenazine decanoate	24 (8.3)	3 (10.0)	27 (8.5)	0.73

ปัจจัย (factor)	จำนวน (n), ร้อยละ			p-value
	QTc prolongation			
	ไม่มี (n = 288)	มี (n = 30)	รวม (n)	
haloperidol decanoate	5 (1.7)	1 (3.3)	6 (1.9)	0.45
จำนวนยาด้านภาวะโรคจิต				
1 ชนิด	130 (45.3)	9 (30.0)	139 (43.7)	
> 1 ชนิด	157 (54.7)	21 (70.0)	178 (56.0)	0.11
total chlorpromazine equivalent dose				0.00*
low (≤ 400 mg/day)	242 (84.0)	18 (60.0)	260 (81.8)	-
medium (401-800 mg/day)	37 (12.8)	8 (26.7)	45 (14.2)	-
high (> 800 mg/day)	9 (3.1)	4 (13.3)	13 (4.1)	-
การใช้ยาร่วม (combined drug use)				
ยาด้านภาวะโรคจิตแบบกิน (oral) + แบบฉีด (LAIs)	29 (10.1)	3 (10.0)	32 (10.6)	1.00
ยาด้านเศร้า (any antidepressant)	114 (39.6)	10 (33.3)	124 (39.0)	0.50
ยาปรับอารมณ์ (any mood stabilizer)	17 (16.8)	2 (18.2)	19 (17.0)	1.00
การใช้สารเสพติด (ภายใน 1 เดือน)				
บุหรี่	53 (18.5)	10 (34.5)	63 (19.9)	0.04*

โรคทางจิตเวชอื่น = dementia in Alzheimer disease(F00) + unspecified dementia(F03) + mental and behavioral disorders due to use of other stimulants including caffeine(F15)+ persistent delusional disorders(F22) + acute and transient psychotic disorders(F23) + depressive episode(F32) + persistent mood disorder(F34) + mild mental retardation(F70) + moderate mental retardation (F71) + mixed specific developmental disorders(F83) + pervasive developmental disorder(F84), LAIs = long-acting injectable antipsychotics

* คือ p-value < .05

เมื่อนำปัจจัยที่มีแนวโน้มความสัมพันธ์ ($p < 0.2$) เข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุคูณ (multivariable logistic regression analysis) เพื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรกวน พบว่ามีเพียง 2 ปัจจัยที่ยังคงเป็นปัจจัยทำนายอิสระของการเกิดภาวะ QTc prolongation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศชาย ซึ่งมีความเสี่ยงสูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญ (AOR = 0.14; 95% CI: 0.04-0.52) และการได้รับยาในขนาดสูง (เทียบเท่า chlorpromazine > 800 mg/day) ซึ่งเพิ่มความเสี่ยง 2.17 เท่าเมื่อเทียบกับการได้รับยาขนาดต่ำ (AOR = 2.17; 95% CI: 1.02-4.63) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุคูณของปัจจัยที่ทำนายการเกิดภาวะ QTc prolongation (n=318)

ปัจจัย (factor)	COR (95% CI)	p-value	AOR (95% CI)	p-value
เพศ (ref : ชาย)	0.10 (0.03, 0.34)	0.00*	0.14 (0.04, 0.52)	0.00*
โรคหัวใจและหลอดเลือด	2.43 (1.12, 5.25)	0.09	2.28 (0.95, 5.46)	0.07
risperidone	1.90 (0.88, 4.09)	0.10	2.26 (0.92, 5.54)	0.08
flupentixol	3.44 (0.88, 13.49)	0.11	0.97 (0.17, 5.48)	0.97
จำนวนยาต้านภาวะโรคจิต > 1 ชนิด	1.93 (0.85, 4.36)	0.11	0.79 (0.28, 2.23)	0.65
การสูบบุหรี่	2.32 (1.02, 5.28)	0.04*	1.12 (0.45, 2.77)	0.81
ขนาดยา (ref : low dose เทียบกับ medium to high dose)	-	0.00*	2.17 (1.02, 4.63)	0.04*

AOR = adjusted odds ratio, COR = crude odds ratio, * คือ p-value < .05

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับระดับเกลือแร่ในเลือดในกลุ่มย่อย (n=64)

สำหรับการวิเคราะห์ในกลุ่มตัวอย่างย่อยจำนวน 64 รายที่ได้รับการตรวจวัดระดับเกลือแร่ในเลือด (กลุ่มที่มี QTc prolongation n=30, กลุ่มที่ไม่มี n=34) พบความสัมพันธ์เบื้องต้นอย่างมีนัยสำคัญระหว่างภาวะเกลือแร่ผิดปกติกับการเกิด QTc prolongation โดยกลุ่มที่มีภาวะ QTc prolongation มีสัดส่วนของภาวะโพแทสเซียมผิดปกติ ภาวะแมกนีเซียมผิดปกติ และภาวะแคลเซียมที่ปรับค่าแล้วผิดปกติ สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าวอย่างชัดเจน ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบลักษณะและระดับเกลือแร่ในเลือดระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีภาวะ QTc prolongation (กลุ่มตัวอย่างย่อย n=64)

ปัจจัย (factor)	จำนวน (n), ร้อยละ			p-value
	QTc prolongation			
	ไม่มี (n = 34)	มี (n = 30)	รวม (n)	
เพศ				
ชาย	18 (52.9)	27 (90.0)	45 (70.3)	0.00*
หญิง	16 (47.1)	3 (10.0)	19 (29.7)	
โรคประจำตัว				
โรคหัวใจและหลอดเลือด	8 (23.5)	13 (43.3)	21 (32.8)	0.09
โรคหลักทางจิตเวช				
schizophrenia (F20)	23 (67.6)	21 (70.0)	44 (68.8)	-
bipolar affective disorder (F31)	8 (23.5)	3 (10.0)	11 (17.2)	-

ปัจจัย (factor)	จำนวน (n), ร้อยละ			p-value
	QTc prolongation			
	ไม่มี (n = 34)	มี (n = 30)	รวม (n)	
schizoaffective disorder (F25)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.1)	-
recurrent depressive disorder (F33)	1 (2.9)	1 (3.3)	2 (3.1)	-
โรคทางจิตเวชอื่น	2 (5.9)	3 (10.0)	5 (7.8)	-
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
potassium				0.00*
ปกติ	30 (88.2)	16 (53.3)	46 (71.9)	-
ผิดปกติ	4 (11.8)	14 (46.7)	18 (28.1)	-
magnesium				0.00*
ปกติ	31 (91.2)	12 (40.0)	43 (67.2)	-
ผิดปกติ	3 (8.8)	18 (60.0)	21 (32.8)	-
corrected calcium				0.00*
ปกติ	30 (88.2)	14 (46.7)	44 (68.8)	-
ผิดปกติ	4 (11.8)	16 (53.3)	20 (31.3)	-
ยาต้านภาวะโรคจิตชนิดกิน				
risperidone	16 (47.1)	18 (60.0)	34 (53.1)	0.30
clozapine	10 (29.4)	11 (36.7)	21 (32.8)	0.54
quetiapine	13 (38.2)	6 (20.0)	19 (29.7)	0.11
perphenazine	5 (14.7)	4 (13.3)	9 (14.1)	1.00
chlorpromazine	4 (11.8)	3 (10.0)	7 (10.9)	1.00
haloperidol	3 (8.8)	3 (10.0)	6 (9.4)	1.00
olanzapine	3 (8.8)	2 (6.7)	5 (7.8)	1.00
flupentixol	1 (2.9)	3 (10.0)	4 (6.3)	0.33

โรคทางจิตเวชอื่น = dementia in Alzheimer disease(F00) + unspecified dementia(F03) + other mental disorders due to brain damage and dysfunction and to physical disease(F06) + persistent mood disorder(F34) + mild mental retardation(F70) + pervasive developmental disorder(F84),

* คือ p-value < .05

อย่างไรก็ตาม เมื่อนำปัจจัยด้านเกลือแร่เหล่านี้เข้าสู่วิเคราะห์พหุคูณในกลุ่มย่อยเพื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรอื่น พบว่ามีเพียง เพศชาย เท่านั้นที่ยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุคูณของปัจจัยที่ทำนายการเกิดภาวะ QTc prolongation (กลุ่มตัวอย่างย่อย n=64)

ปัจจัย (factor)	COR (95% CI)	p-value	AOR (95% CI)	p-value
เพศ (ref : ชาย)	0.12 (0.032, 0.49)	0.00*	0.37 (0.003, 0.50)	0.01*
โรคหัวใจและหลอดเลือด	2.48 (0.85, 7.26)	0.09	2.75 (0.61, 12.32)	0.19
potassium	6.56 (1.85, 23.28)	0.00*	4.15 (0.73, 23.63)	0.34
magnesium	15.50 (3.85, 62.36)	0.00*	2.70 (0.35, 21.08)	0.10
corrected calcium	5.57 (2.42, 30.40)	0.00*	4.99 (0.72, 34.39)	0.06
quetiapine	0.40 (0.13, 1.25)	0.11	0.66 (0.11, 3.89)	0.64

AOR = adjusted odds ratio, COR = crude odds ratio, *p-value < .05

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นหนึ่งในการศึกษาแรกๆ ที่ประเมินความชุกของภาวะ QTc prolongation ในบริบทของโรงพยาบาลจิตเวชในประเทศไทยอย่างเป็นระบบ ความชุกที่พบร้อยละ 9.4 จัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น "บ่อย" (common) ตามเกณฑ์ของ CIOMS¹⁴ ซึ่งตอกย้ำถึงความสำคัญของปัญหานี้ในทางคลินิก และสอดคล้องกับผลการศึกษาในต่างประเทศที่พบความชุกใกล้เคียงกัน^{7,15}

ข้อค้นพบที่สำคัญที่สุดคือ เพศชายเป็นปัจจัยเสี่ยงที่โดดเด่นที่สุด ซึ่งดูเหมือนจะขัดแย้งกับความเข้าใจทางสรีรวิทยาโดยทั่วไปที่ว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงพื้นฐานสูงกว่า อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์นี้อาจสะท้อนถึง "อคติในการสั่งจ่ายยา (prescribing bias)" ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่ได้รับการสนับสนุนจากหลายการศึกษา Seeman ได้ตั้งข้อสังเกตว่ายาต้านภาวะโรคจิตมักถูกสั่งใช้เพื่อควบคุมพฤติกรรมก้าวร้าว ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยชายระหว่างมีอาการกำเริบ และอาจเป็นเหตุผลที่ทำให้แพทย์สั่งยาในขนาดที่สูงกว่า¹⁶ สอดคล้องกับงานวิจัยเชิงปริมาณในกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ถูกบังคับรักษาและกลุ่มนิติจิตเวช พบว่าเพศชายเป็นปัจจัยทำนายอิสระที่สำคัญของการได้รับยาขนาดสูง (high-dose) และการใช้ยาหลายขนาน (polypharmacy) มีโอกาสสูงกว่าผู้หญิง 2 ถึง 2.7 เท่า^{17,18} ดังนั้น จึงมีความเป็นไปได้สูงว่าความเสี่ยงต่อภาวะ QTc prolongation ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยชายที่พบในการศึกษานี้ อาจเป็นผลสืบเนื่องมาจากรูปแบบการสั่งยาของแพทย์เพื่อควบคุมอาการทางพฤติกรรม มากกว่าจะเป็นความเปราะบางทางชีวภาพโดยตรง

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอีกประการคือ การได้รับยาต้านภาวะโรคจิตในขนาดสูง ซึ่งยืนยันถึงความสัมพันธ์แบบขึ้นกับขนาด (dose-dependent relationship) ที่ทราบกันดี กลไกนี้เกี่ยวข้องกับการที่ยาในขนาดสูงไปยับยั้งช่องโพแทสเซียม (hERG channel) ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น ทำให้ระยะเวลาการคลายตัวของหัวใจยาวนานขึ้น¹¹ ข้อค้นพบนี้เน้นย้ำถึงความสำคัญของการใช้ยาในขนาดต่ำที่สุดที่ยังคงประสิทธิภาพในการรักษา ซึ่งเป็นไปตามหลักการใช้อย่างสมเหตุผล (rational drug use)

ข้อจำกัด

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ ประการแรก รูปแบบการศึกษาเชิงภาคตัดขวางทำให้ไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์เชิงสาเหตุได้ และการที่เป็นการศึกษาในสถานพยาบาลแห่งเดียวอาจจำกัดการอ้างอิงผลลัพธ์ไปยังประชากรในวงกว้าง ประการสำคัญ การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อตรวจ EKG และระดับเกลือแร่ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์เป็นหลัก ซึ่งอาจนำไปสู่อคติจากการคัดเลือก (selection bias) และทำให้ความชุกที่พบสูงกว่าความเป็นจริงได้ สุดท้าย ขนาดกลุ่มตัวอย่างย่อย ($n=64$) สำหรับการวิเคราะห์ปัจจัยด้านเกลือแร่มีขนาดเล็ก ซึ่งจำกัดอำนาจทางสถิติในการยืนยันความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงบางชนิดในการวิเคราะห์พหุคูณ

สรุป

ความชุกของภาวะ QTc prolongation ในผู้ป่วยนอกจิตเวชโรงพยาบาลศรีธัญญาอยู่ที่ร้อยละ 9.4 ซึ่งมีความสำคัญทางคลินิก โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดคือเพศชายและการได้รับยาขนาดสูง ซึ่งความเสี่ยงที่สูงขึ้นในเพศชายอาจเป็นผลมาจากรูปแบบการสั่งยาเพื่อควบคุมอาการทางพฤติกรรม นอกจากนี้ภาวะไม่สมดุลของเกลือแร่ยังเป็นปัจจัยร่วมที่ต้องให้ความสำคัญ ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นถึงความจำเป็นในการพัฒนาแนวปฏิบัติทางคลินิกเพื่อเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยมุ่งเน้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาไปข้างหน้าแบบ prospective cohort study เพื่อยืนยันความสัมพันธ์เชิงสาเหตุของปัจจัยเสี่ยงที่ค้นพบ โดยเฉพาะเพศชายและการใช้ยาขนาดสูง และขยายขอบเขตเป็นการศึกษาพหุสถาบัน (multi-center study) เพื่อเพิ่มอำนาจทางสถิติในการยืนยันบทบาทของปัจจัยร่วมทางคลินิกที่สำคัญ เช่น ภาวะเกลือแร่ผิดปกติ และโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ ควรมีการวิจัยเชิงลึกเพื่อสำรวจอคติในการสั่งยา (prescribing bias) ที่อาจเป็นปัจจัยแฝงซึ่งส่งผลให้เพศชายมีความเสี่ยงสูงขึ้นในบริบทนี้ ระหว่างนี้ ผลการศึกษปัจจุบันสนับสนุนการพัฒนาแนวปฏิบัติทางคลินิกสำหรับการคัดกรองและเฝ้าระวังภาวะ QTc prolongation โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยชายและผู้ที่ได้รับยาขนาดสูง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณมูลนิธิโรงพยาบาลศรีธัญญาที่สนับสนุนทุนวิจัย

ความรู้เดิม : ยาต้านภาวะโรคจิตเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะระยะคิวทียาว (QTc prolongation) และปัจจัยเสี่ยงทั่วไปคือการใช้ยาขนาดสูงและภาวะเกลือแร่ผิดปกติ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่จำเพาะเจาะจงในบริบทของโรงพยาบาลจิตเวชในประเทศไทยอย่างเป็นระบบ

ความรู้ใหม่ : การศึกษานี้ค้นพบความชุกของภาวะคิวทียาวในผู้ป่วยนอกจิตเวช ณ โรงพยาบาลศรีธัญญาอยู่ที่ร้อยละ 9.4 โดยระบุได้ว่า เพศชาย และ การใช้ยาขนาดสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดในกลุ่มตัวอย่างนี้ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าความเสี่ยงในเพศชายอาจสัมพันธ์กับอคติในการสั่งยา (prescribing bias) มากกว่าปัจจัยทางชีวภาพ

ประโยชน์ที่จะนำไปใช้ : ผลการวิจัยนี้จะเป็นข้อมูลเชิงประจักษ์สำหรับพัฒนา แนวปฏิบัติทางคลินิก (Clinical practice guideline) เพื่อคัดกรองและเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยมุ่งเน้นการติดตามผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง (ผู้ป่วยชาย และผู้ที่ได้รับยาขนาดสูง) และเน้นย้ำถึงความสำคัญของการตรวจและรักษาสสมดุลเกลือแร่เพื่อช่วยลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้จริง

เอกสารอ้างอิง

1. Amsalu A, Baraki AG, Muche EA. Drug-Related Problems and associated factors among hospitalized pediatric patients at the University of Gondar Comprehensive and Specialized Hospital [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.09.12.22279865>
2. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.1 [Internet]. PCNE; 2020 Jan [cited 2024 Nov 10]. Available from: https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf
3. Li M, Ramos LG. Drug-Induced QT Prolongation And Torsades de Pointes. P T. 2017 Jul;42(7):473–7.
4. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHCh. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol. 2010 Jul;70(1):16–23.
5. Funk MC, Beach SR, Bostwick JR, Celano C, Hasnain M, Pandurangi A, et al. QTc Prolongation and Psychotropic Medications. Am J Psychiatry. 2020 Mar 1;177(3):273–4.
6. Ali Z, Ismail M, Nazar Z, Khan F, Khan Q, Noor S. Prevalence of QTc interval prolongation and its associated risk factors among psychiatric patients: a prospective observational study. BMC Psychiatry. 2020 Dec 20;20(1):277.
7. Ansermot N, Bochatay M, Schl pfer J, Gholam M, Gonthier A, Conus P, et al. Prevalence of ECG abnormalities and risk factors for QTc interval prolongation in hospitalized psychiatric patients. Ther Adv Psychopharmacol. 2019 Jan 1;9:2045125319891386.

8. Ma Q, Li Z, Guo X, Guo L, Yu S, Yang H, et al. Prevalence and risk factors of prolonged corrected QT interval in general Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Dec 11;19(1):276.
9. Benayon M, Latchupatula L, Kacer E, Shanjer M, Weiss E, Amar S, et al. QTc Interval Prolongation and Its Association With Electrolyte Abnormalities and Psychotropic Drug Use Among Patients With Eating Disorders. *CJC Pediatr Congenit Heart Dis*. 2024 Feb;3(1):14–21.
10. Lindström E, Farde L, Eberhard J, Haverkamp W. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005 Jun;8(4):615.
11. Taylor D, Barnes T, Young A. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 14th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2021. p. 141-6.
12. Thippaiah SM. Switching antipsychotics: A guide to dose equivalents. *Curr Psychiatry* [Internet]. 2021 Apr [cited 2025 Jan 12];20(4). Available from: <https://www.mdedge.com/psychiatry/article/237881/schizophrenia-other-psychotic-disorders/switching-antipsychotics-guide>
13. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun 1;167(6):686–93.
14. Council for International Organizations of Medical Sciences. *Guidelines for preparing core clinical-safety information on drugs*. 2nd ed. Geneva: CIOMS; 2001.
15. Girardin F, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz JM, Dayer P. Drug-Induced Long QT in Adult Psychiatric Inpatients: The 5-Year Cross-Sectional ECG Screening Outcome in Psychiatry Study. *Am J Psychiatry*. 2013 Dec 1;170(12):1468–76.
16. Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 2004 Aug;161(8):1324-33.
17. Kaikoushi K, Karanikola M, Middleton N, Bella E, Chatzittofis A. Prescription patterns in psychiatric compulsory care: polypharmacy and high-dose antipsychotics. *BJPsych Open*. 2021 Jul 22;7(e149).
18. Mandarelli G, Carabellese F, Di Sciascio G, Catanesi R. Antipsychotic Polypharmacy and High-Dose Antipsychotic Regimens in the Residential Italian Forensic Psychiatric Population (REMS). *Front Psychol*. 2022 Feb 10;13:722985.