

การศึกษาเรื่องความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวผิดปกติในผู้ป่วยโรคทางจิตเวช โรงพยาบาลราชบุรี ที่ได้รับยาโคลซาปีนในช่วง 5 ปีย้อนหลังและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

The Study on the Prevalence of Abnormal White Blood Cell Counts in Psychiatric Patients at Ratchaburi Hospital Receiving Clozapine During the 5-year Period and Associated Factors

สทศุณ อุดมแสวงโชค*

Sahakhun Udomsawangchoke

กลุ่มงานจิตเวชและยาเสพติด โรงพยาบาลราชบุรี จังหวัดราชบุรี

Department of mental health and addiction, Ratchaburi Hospital, Ratchaburi

(Received: February 20, 2026; Revised: April 8, 2026; Accepted: April 22, 2026)

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: ยาโคลซาปีนเป็นยาเพียงตัวเดียวที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ดื้อต่อการรักษา
หรือมีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง หรือมีความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตาย แต่การใช้ยาจะถูกจำกัดเนื่องจากผลข้างเคียง
เรื่องนิวโทรฟิลต่ำชนิดแกรนูโลไซต์ซึ่งมีอันตรายถึงชีวิต

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาหาความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยาโคลซาปีนและปัจจัย
ที่เกี่ยวข้อง

วิธีการศึกษา: การทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังของผู้ป่วยจิตเวชทุกรายที่มีอายุมากกว่า 18 ปี
ในขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลซาปีนและมีการตรวจค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เภสัชกรรมที่ข้อมูล
ไม่ครบถ้วนจะถูกคัดออก โดยเก็บข้อมูลทั่วไป โรคประจำตัวทางจิตเวช ขนาดยาโคลซาปีน ระยะเวลาที่ได้รับ
ยาโคลซาปีน และขนาดยาจิตเวชตัวอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมกับยาโคลซาปีน เพื่อนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับค่า
เม็ดเลือดที่ผิดปกติ

ผลการศึกษา: เภสัชกรรมผู้ป่วยทั้งหมด 157 ราย เป็นเพศชาย ร้อยละ 62.42 เป็นโรคจิตเภท
ร้อยละ 79.61 มีผลการตรวจค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดรวม 1,093 ครั้ง ขนาดยาโคลซาปีนเฉลี่ย 216.55 มก./วัน
และระยะเวลาที่ได้รับยาโคลซาปีนเฉลี่ย 3,007 วัน พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 5 ครั้ง เป็นภาวะนิวโทรฟิลต่ำ 3 ครั้ง
และไม่พบภาวะนิวโทรฟิลต่ำชนิดแกรนูโลไซต์เลย โดยปัจจัยเรื่องอายุที่มากขึ้นของผู้ป่วย (ค่าเฉลี่ย 62.20 ± 2.95 ปี)
สัมพันธ์กับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับภาวะเม็ดเลือดขาวปกติ
(ค่าเฉลี่ย 47.69 ± 10.77 ปี) หรือภาวะเม็ดเลือดขาวสูง (ค่าเฉลี่ย 45.12 ± 11.01 ปี) และพบว่าระยะเวลาที่ได้รับ
ยาโคลซาปีน (2,176 วัน) มีความสัมพันธ์กับภาวะนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.042$) เมื่อเทียบกับ
กลุ่มนิวโทรฟิลปกติ (3,037 วัน) หรือกลุ่มนิวโทรฟิลสูง (2,830 วัน)

สรุป: การศึกษานี้พบว่าภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้นของผู้ป่วย และภาวะนิวโทรฟิลต่ำ
สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับยาโคลซาปีนที่น้อยกว่า โดยไม่พบภาวะนิวโทรฟิลต่ำชนิดแกรนูโลไซต์เลย

คำสำคัญ: โรคจิตเภท โรคจิตเภทที่ดื้อต่อการรักษา ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำชนิดแกรนูโลไซต์
ภาวะอีโอซิโนฟิลสูง

*ผู้ให้การติดต่อ (Corresponding e-mail: sk.udomsawangchoke@gmail.com)

Abstract

Background: Clozapine is the only medication indicated for treatment-resistant schizophrenia, severe aggressive behavior, or high suicide risk. However, its clinical use remains restricted due to concerns over life-threatening side effects, specifically agranulocytosis.

Objective: To investigate abnormalities in white blood cell (WBC) among psychiatric patients receiving Clozapine and to identify factors associated with these abnormalities.

Methods: This study conducted a retrospective medical record review of psychiatric patients aged 18 and older treated with Clozapine who underwent complete blood count (CBC) monitoring. Records with incomplete data were excluded. Collected data included general demographics, psychiatric diagnoses, Clozapine dosage, duration of treatment, and dosages of concomitant psychiatric medications. These variables were analyzed to determine their correlation with abnormal blood cell counts.

Results: A total of 157 medical records were analyzed, of which 62.42% were male and 79.61% were diagnosed with schizophrenia. A total of 1,093 CBC results were reviewed. The mean Clozapine dosage was 216.55 mg/day, with a mean treatment duration of 3,007 days. Leukopenia (low WBC count) was detected 5 times, and neutropenia (low neutrophil count) was detected 3 times; notably, no cases of agranulocytosis were found. Statistically significant findings showed that increased age (mean 62.20 ± 2.95 years) was significantly associated with leukopenia ($p < 0.001$) compared to patients with normal (mean 47.69 ± 10.77 years) or high WBC counts (mean 45.12 ± 11.01 years). Additionally, a shorter duration of Clozapine treatment (mean 2,176 days) was significantly associated with neutropenia ($p = 0.042$) compared to the normal neutrophil group (mean 3,037 days) or the high neutrophil group (mean 2,830 days).

Conclusion: This study found that leukopenia is associated with older age in patients, while neutropenia is associated with a shorter duration of Clozapine treatment. Importantly, no instances of agranulocytosis were observed during the study period.

Keywords: Schizophrenia, Treatment-resistant schizophrenia, Neutropenia, Agranulocytosis, Eosinophilia

บทนำ

ยาโคลซาพีน (Clozapine) เป็นยาที่ถูกผลิตขึ้นมาเมื่อปี 1958 และปี 1989 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration) อนุมัติให้ใช้ Clozapine สำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ไม่ตอบสนองต่อยารักษาโรคจิตเภทอย่างน้อย 2 ตัวที่เหมาะสมทั้งปริมาณและระยะเวลาแล้ว (treatment-resistant schizophrenia) ในปี 2002 ได้ถูกอนุมัติว่ามีฤทธิ์ป้องกันการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยกลุ่มโรคจิตเภทได้ และยังถูกใช้ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทที่มีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง โดยมีหลักฐานระดับ 2C ตามแนวทางการรักษาโรคจิตเภท National Institute for Health and Care Excellence (NICE guideline)

แม้จะมีประโยชน์ดังที่กล่าวข้างต้น แต่ Clozapine กลับไม่ได้ถูกใช้อย่างที่ควรจะเป็นเนื่องจากผลข้างเคียงที่รุนแรงถึงชีวิต ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลต่ำชนิดรุนแรงหรือชนิดแกรนูโลไซด์ (severe neutropenia or agranulocytosis)^{1,2} และยังมีแนวทางที่กำหนดให้มีการตรวจติดตามค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count: CBC) ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยา Clozapine ตลอดชีวิต โดยมีระดับ Neutropenia เท่าใดที่จำเป็นต้องยุติการใช้ Clozapine ทั้งนี้มีการศึกษาที่มีการเสนอว่าการตรวจ CBC ตามแนวทางดังกล่าวสร้างภาระต่อผู้ป่วยมากและแม้จะพบระดับ Neutropenia จนต้องหยุดการให้ยาแล้วก็ตาม การนำ Clozapine มาลองใช้ในผู้ป่วยรายเดิมใหม่ก็เป็นสิ่งที่ควรทำและพบว่ามากกว่าร้อยละ 80 ประสบความสำเร็จในการลองให้ยารอบใหม่³

นอกจากผลข้างเคียงเรื่อง Neutropenia แล้วยังมีการศึกษาถึงผลข้างเคียงต่อภาวะทางเม็ดเลือดขาวอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวสูง (leukocytosis)⁴ ซึ่งผลการศึกษายังไม่พบว่าเป็นสาเหตุที่จะนำไปสู่ภาวะหรือโรคที่ร้ายแรงต่อไปและภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilia) ซึ่งมีรายงานจากทางบริษัทผู้ผลิตยา (Mylan pharmaceutical company) ว่าเกี่ยวข้องกับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) ได้

ในสถานการณ์ปัจจุบันที่มีผู้ป่วยจิตเวชเพิ่มสูงขึ้นตามข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) และมีการแพร่ระบาดของยาเสพติดที่ส่งผลต่อจิตประสาทเพิ่มมากขึ้นตามผลสำรวจจากสำนักงานสถิติแห่งชาติ ทำให้ผู้วิจัยเห็นถึงความจำเป็นในการใช้ Clozapine เป็นอย่างมาก เนื่องจากผู้ป่วยโรคจิตเภทมีแนวโน้มในการใช้สารเสพติดได้ง่ายและหากมีการใช้สารมกนำมาสู่การไม่ตอบสนองต่อการรักษามากขึ้น⁵ และผู้ป่วยที่มีการใช้สารเสพติดร่วมด้วยมักมีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงมากขึ้นกว่าเดิม⁶

ที่ผ่านมาในประเทศไทยเคยมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ Clozapine และผลข้างเคียง Neutropenia หรือ Agranulocytosis มาก่อน แต่เป็นการศึกษาที่มีระยะเวลาเกินสิบปีมาแล้วและไม่เคยมีการศึกษาที่หาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะดังกล่าว รวมถึงยังไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาเรื่องผลข้างเคียงที่เกี่ยวกับเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น ๆ ผู้วิจัยจึงมีความตั้งใจที่จะทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อเป็นประโยชน์ในการใช้ Clozapine อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในอนาคต โดยเลือกศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเวชที่มารักษาที่โรงพยาบาลราชบุรี ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ในเขตสุขภาพที่ 5 ที่มีการรักษาผู้ป่วยโรคทางจิตเวชทั้งแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน โดยในปี พ.ศ. 2565 มีจำนวนผู้ป่วยโรคทางจิตเวชและจำนวนผู้ป่วยยาเสพติดที่มารักษาทั้งหมด 14,198 คน และ 2,920 คน ตามลำดับ

การศึกษานี้ตั้งใจศึกษาผู้ป่วยโรคทางจิตเวชทุกรายที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลราชบุรี ที่เคยมีประวัติได้รับการรักษาด้วย Clozapine ในช่วงห้าปีที่ผ่านมาและเคยตรวจ CBC ในขณะที่ได้รับยา เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิล (neutrophil) และอีโอซิโนฟิล (eosinophil) โดยปัจจัยที่ตั้งใจศึกษาและเก็บข้อมูลในการศึกษานี้ประกอบด้วย เพศ อายุ การวินิจฉัยโรคทางจิตเวช

การวินิจฉัยโรคประจำตัวทางกาย ขนาดยาโคลซาพีน และยาจิตเวชตัวอื่น ๆ ที่มีการใช้คู่กับยาโคลซาพีนซึ่งเคยมีข้อมูลว่าส่งผลกระทบต่อจำนวนเม็ดเลือดขาวได้ ได้แก่ ยาโซเดียมวาลโพรเอต (Sodium valproate) ยาลิเทียม (Lithium) ยาลาโมไตรจีน (Lamotrigine) ยาโทพิราเมท (Topiramate) ยาคาร์บามาเซพีน (Carbamazepine) และยาคลอโรโพรมาซีน (Chlorpromazine)

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาหาความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยาโคลซาพีนและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

วิธีการศึกษา

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยย้อนหลัง (retrospective chart review) ของผู้ป่วยโรคทางจิตเวชทุกรายที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลราชบุรีและมีประวัติรักษาด้วย Clozapine ในช่วงปี พ.ศ. 2563 ถึง 2567 โดยสาเหตุที่เลือกศึกษาในช่วงเวลาดังกล่าวเนื่องจากเป็นช่วงเวลาเดียวกับที่มีแนวโน้มผู้ป่วยโรคจิตเวชเพิ่มสูงขึ้นตามข้อมูลของ WHO ซึ่งสัมพันธ์กับการระบาดของไวรัสโคโรนา (COVID-19 pandemic) และโปรแกรมที่บันทึกผล CBC ของโรงพยาบาลราชบุรีเก็บผลไว้ถึงปี พ.ศ. 2563

ข้อมูลที่ต้องการเก็บในการศึกษานี้ ได้แก่ เพศ อายุ วินิจฉัยโรคทางกาย วินิจฉัยโรคทางจิตเวช วันที่เริ่มรักษาด้วย Clozapine ขนาดของ Clozapine ที่ผู้ป่วยได้รับในทุกรอบที่มีการตรวจ CBC ผลตรวจ CBC และวันที่ตรวจ CBC ยาจิตเวชตัวอื่น ๆ และขนาดของยาที่ให้ร่วมกับ Clozapine ที่มีข้อมูลว่าส่งผลกระทบต่อจำนวนเม็ดเลือดขาวได้ ได้แก่ Sodium valproate Lithium Lamotrigine Topiramate Carbamazepine และ Chlorpromazine

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ในขณะที่ได้รับรักษาด้วย Clozapine
2. ผู้ป่วยมีผลตรวจ CBC ในช่วงที่ได้รับรักษาด้วย Clozapine

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีประวัติหยุดรับยา Clozapine ก่อนหน้าปี พ.ศ. 2563
2. ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยา Clozapine แต่ไม่ได้ใช้เป็นยารักษาประจำ
3. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวทางกายที่ส่งผลกระทบต่อระดับเม็ดเลือดขาวก่อนที่จะได้รับการรักษาด้วย Clozapine

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยจำนวน 255 รายที่เคยได้รับการรักษาด้วย Clozapine จนได้เวชระเบียนของผู้ป่วยจำนวน 157 รายเพื่อนำไปวิเคราะห์ผลต่อ และ 98 เวชระเบียนถูกคัดออกด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้

1. เวชระเบียนผู้ป่วยจำนวน 52 ราย ที่ได้รับ Clozapine แต่ไม่มีผลตรวจ CBC ในตลอดระยะเวลาที่ได้รับยา
2. เวชระเบียนผู้ป่วยจำนวน 32 รายที่ได้รับ Clozapine แต่มีประวัติหยุดรับยาหรือไม่มาตรวจติดตามต่อก่อนหน้าปี พ.ศ. 2563
3. เวชระเบียนผู้ป่วยจำนวน 4 ราย ที่ได้รับ Clozapine ตอนอายุน้อยกว่า 18 ปี
4. เวชระเบียนผู้ป่วยจำนวน 10 ราย ที่ได้รับ Clozapine เพียงครั้งเดียวเพื่อส่งบอการและไม่ได้ให้รับประทานเป็นยาประจำ

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้สถิติแบบพรรณนา (descriptive statistics) แสดงเป็นความถี่และร้อยละสำหรับข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ การวินิจฉัยโรคทางจิตเวช การวินิจฉัยโรคประจำตัวทางกาย จำนวนผลตรวจ CBC ที่ผิดปกติ และจำนวนของการใช้ยาจิตเวชตัวอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง และใช้ Chi-square test ในการดูความสัมพันธ์ของตัวแปรแต่ละตัว

ใช้ Kruskal-wallis test ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างผลตรวจ CBC โดยแบ่งเป็นค่าปกติ และค่าผิดปกติของเม็ดเลือดขาวทั้งหมด Neutrophil และ Eosinophil หากพบค่าผิดปกติมีการจำแนกต่อเป็นระดับน้อย ปานกลาง และรุนแรง กับอายุขณะที่ได้รับ Clozapine ระยะเวลาที่ได้รับ Clozapine ขนาด Clozapine และขนาดยาของยาจิตเวชตัวอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง และใช้ Spearman's Rho Test ในการดูว่าความสัมพันธ์ของตัวแปรแต่ละตัวสัมพันธ์กันในทิศทางใด

การวิเคราะห์นี้ใช้โปรแกรมทางสถิติสำเร็จรูป และกำหนดให้ค่าความสำคัญทางสถิติ (statistical significance) ที่ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ คือ ค่า p-value น้อยกว่า 0.05

นิยามศัพท์

เกณฑ์ค่า CBC อ้างอิงตามค่ามาตรฐานของผลเลือดของห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลราชบุรี ก่อนวันที่ 1 ตุลาคม พุทธศักราช 2567 ดังนี้

1. ค่าปกติของ WBC คือ 4,000 ถึง 10,000 เซลล์/ไมโครลิตร (ภาวะปริมาณเม็ดเลือดขาวที่ต่ำกว่าเกณฑ์ เรียกว่า Leukopenia และภาวะปริมาณเม็ดเลือดขาวสูงกว่าเกณฑ์ เรียกว่า Leukocytosis)
2. ค่าปกติของ Neutrophil คือ 1,800 ถึง 7,500 เซลล์/ไมโครลิตร (ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่ต่ำกว่าเกณฑ์ เรียกว่า Neutropenia และภาวะที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร เรียกว่า Agranulocytosis)
3. ค่าปกติของ Eosinophil คือ 160 ถึง 600 เซลล์/ไมโครลิตร (ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลที่สูงกว่าเกณฑ์ เรียกว่า Eosinophilia)

จริยธรรมวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลราชบุรี หนังสือรับรองเลขที่ COA-RBHEC 001/2025 (1st Renewal) เลขที่โครงการวิจัย RBHEC 075/67

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป

ตาราง 1 ข้อมูลทางประชากรและทางคลินิกของผู้ป่วยโรคทางจิตเวช โรงพยาบาลราชบุรีที่ได้รับการรักษาด้วย Clozapine ในช่วงปี พ.ศ. 2563 - 2567

ตัวแปร	จำนวนผู้ป่วย (157 ราย)	เพศชาย (98 ราย)	เพศหญิง (59 ราย)	test statistic (χ^2 / t)	p- value
อายุ (ปี)	46.11 $\pm$ 12.38	45.17 $\pm$ 12.91	47.68 $\pm$ 12.78	t = - 1.199	0.233
โรคประจำตัวทางจิตเวช					
Schizophrenia	125 (79.61%)	83 (84.69%)	42 (71.19%)	4.311	0.038
Schizoaffective disorder	7 (4.46%)	2 (2.04%)	5 (8.47%)		
Bipolar disorder	6 (3.82%)	3 (3.06%)	3 (5.08%)		
Amphetamine induced psychosis	2 (1.27%)	2 (2.04%)	0 (0)		
Delusional disorder	2 (1.27%)	0 (0)	2 (3.39%)		
Psychotic disorder	6 (3.82%)	3 (3.06%)	3 (5.08%)		
Depressive disorder	1 (0.64%)	1 (1.02%)	0 (0)		
Generalized anxiety disorder	1 (0.64%)	0 (0)	1 (1.69%)		
Insomnia	1 (0.64%)	0 (0)	1 (1.69%)		
Mental retardation	1 (0.64%)	1 (1.02%)	0 (0)		
Pervasive developmental disorder	1 (0.64%)	1 (1.02%)	0 (0)		
Dementia with BPSD	3 (1.91%)	1 (1.02%)	2 (3.39%)		
Parkinson's disease	1 (0.64%)	1 (1.02%)	0 (0)		
โรคประจำตัวทางกาย					
Hypertension	22 (14.01%)	15 (15.31%)	7 (11.86%)	0.140	0.709
Diabetes mellitus	19 (12.10%)	11 (11.22%)	8 (13.56%)	0.191	0.662
Dyslipidemia	29 (18.47%)	15 (15.31%)	14 (23.73%)	1.744	0.187
Anemia	9 (5.73%)	4 (4.08%)	5 (8.47%)	1.320	0.251
HIV	3 (1.91%)	2 (2.04%)	1 (1.69%)	0.023	0.880

จากตารางพบว่าเวชระเบียนผู้ป่วยจำนวน 157 ราย เป็นเพศชาย 98 ราย (ร้อยละ 62.42) อายุเฉลี่ย 45.17 ± 12.91 ปี และเพศหญิง 59 ราย (ร้อยละ 37.57) อายุเฉลี่ย 47.68 ± 12.78 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภท 125 ราย (ร้อยละ 79.61) และโรคทางจิตเวชอื่น ๆ อีก 32 ราย (ร้อยละ 20.39) โดยมีโรคประจำตัวทางกายร่วมด้วย ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง ภาวะซีด และโรคเอชไอวี

2. หัวข้อตอบตามวัตถุประสงค์การวิจัย

ตาราง 2 ความชุกของผล CBC ที่ผิดปกติของผู้ป่วยโรคทางจิตเวชที่ได้รับการรักษาด้วย Clozapine ที่มีการตรวจติดตามผล CBC ในช่วงปี พ.ศ. 2563 - 2567

ตัวแปร	จำนวนการตรวจ CBC (N = 1093)
WBC	
Normal WBC	869 (79.51%)
Leukopenia	5 (0.46%)
	ไม่มี Neutropenia ร่วมด้วย
Leukocytosis	219 (20.04%)
Neutrophil	
Normal ANC*	944 (86.37%)
Neutropenia	3 (0.27%)
Agranulocytosis	0 (0)
High ANC	146 (13.36%)
Eosinophil	
Normal AEC**	455 (41.63%)
Eosinophilia	72 (6.59%)
Low Eosinophils	566 (51.78%)
ยาจิตเวชตัวอื่น ๆ ที่ให้ร่วมกับ Clozapine (ขนาดยา)	
Chlorpromazine (104.00 ± 2.84 mg/day)	305 (27.90%)
Sodium valproate (571.43 ± 17.53 mg/day)	245 (22.41%)
Lithium (540.00 ± 52.65 mg/day)	30 (2.74%)
Topiramate (25.00 ± 0.00 mg/day)	6 (0.55%)
Lamotrigine (110.00 ± 10.00 mg/day)	5 (0.46%)
Carbamazepine (200.00 ± 0.00 mg/day)	4 (0.37%)

*ANC = absolute neutrophil count, **AEC = absolute eosinophil count

จากตารางพบว่าผลการตรวจ CBC จำนวน 1,093 ครั้ง พบผลตรวจ CBC ที่ผิดปกติจำนวน 299 ครั้ง (ร้อยละ 27.36) โดยแบ่งเป็น Leukopenia จำนวน 5 ครั้ง (ร้อยละ 0.46) ซึ่งไม่พบ Neutropenia ร่วมด้วย

Neutropenia จำนวน 3 ครั้ง (ร้อยละ 0.27) ซึ่งไม่พบ Agranulocytosis เลย Leukocytosis จำนวน 219 ครั้ง (ร้อยละ 20.04) และพบ Eosinophilia จำนวน 72 ครั้ง (ร้อยละ 6.59)

โดยมี CBC ที่มีการใช้ Clozapine ร่วมกับ Chlorpromazine (ขนาดยาเฉลี่ย 104.00 ± 2.84 มิลลิกรัมต่อวัน) มีจำนวน 305 ครั้ง ที่ใช้ร่วมกับ Sodium valproate (ขนาดยาเฉลี่ย 571.43 ± 17.53 มิลลิกรัมต่อวัน) มีจำนวน 245 ครั้ง ที่ใช้ร่วมกับ Lithium (ขนาดยาเฉลี่ย 540.00 ± 52.65 มิลลิกรัมต่อวัน) มีจำนวน 30 ครั้ง ที่ใช้ร่วมกับ Topiramate (ขนาดยาเฉลี่ย 25.00 ± 0.00 มิลลิกรัมต่อวัน) มีจำนวน 6 ครั้ง ที่ใช้ร่วมกับ Lamotrigine (ขนาดยาเฉลี่ย 110.00 ± 10.00 มิลลิกรัมต่อวัน) มีจำนวน 5 ครั้ง และที่ใช้ร่วมกับ Carbamazepine (ขนาดยาเฉลี่ย 200.00 ± 0.00 มิลลิกรัมต่อวัน) มีจำนวน 4 ครั้ง

ตาราง 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่าของ WBC (Kruskal-wallis test)

ตัวแปร	Leukopenia (N=5)	Normal WBC (N=869)	Leukocytosis (N=219)	Test Statistic (H)	P- value
อายุ (ปี)	62.20 ± 2.95 (58–65)	47.69 ± 10.77 (21–86)	45.12 ± 11.01 (21–86)	23.021	<0.001
ระยะเวลาที่ผู้ป่วย ได้รับ Clozapine (วัน)	$1,882.20 \pm 2,631.35$ (21–6,065)	$2,996.13 \pm 2,997.13$ (3–23,486)	$3,076.86 \pm 4,030.71$ (1–23,794)	4.301	0.116
ขนาดของ Clozapine (mg/day)	260.00 ± 204.33 (50–500)	216.93 ± 125.88 (12–600)	214.04 ± 117.77 (25–600)	0.102	0.950
ขนาดของ Sodium valproate (mg/day)	500.00 ± 0.00 (500–500)	587.14 ± 270.52 (250–1,500)	533.09 ± 286.20 (250–1,500)	4.586	0.101
ขนาดของ Lithium (mg/day)	-	525 ± 290.11 (300–900)	750.00 ± 212.13 (600–900)	1.404	0.236
ขนาดของ Chlorpromazine (mg/day)	-	100.95 ± 48.04 (50–400)	114.34 ± 53.68 (50–300)	3.999	0.046

จากตารางพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่า WBC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุ ($p < 0.001$) และขนาดของ Chlorpromazine ที่ใช้ร่วมกับ Clozapine ($p = 0.046$) โดยอายุที่มากขึ้นของผู้ป่วย (62.20 ± 2.95 ปี) สัมพันธ์กับ Leukopenia เมื่อเทียบกับ WBC ที่ปกติ (47.69 ± 10.77 ปี) หรือ Leukocytosis (45.12 ± 11.01 ปี) และขนาดของ Chlorpromazine ที่สูงกว่า (114.34 ± 53.68 มิลลิกรัมต่อวัน) มีความสัมพันธ์กับ Leukocytosis เมื่อเทียบกับ WBC ปกติ (100.95 ± 48.04 มิลลิกรัมต่อวัน) หรือ Leukopenia (ไม่มีการใช้ Chlorpromazine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้)

ตาราง 4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่าของ ANC (Kruskal-wallis test)

ตัวแปร	Neutropenia (N=3)	Normal ANC (N=944)	High ANC (N=146)	Test Statistic (H)	P- value
อายุ (ปี)	60.33 ± 4.04 (58–65)	47.58 ± 10.78 (21–86)	44.80 ± 11.23 (21–84)	2.177	0.337
ระยะเวลาที่ผู้ป่วย ได้รับ Clozapine (วัน)	2,176.00 ± 3,369.87 (21–6,065)	3,037.19 ± 3,073.49 (3–23,486)	2,830.49 ± 4,110.60 (1–23,794)	6.325	0.042
ขนาดของ Clozapine (mg/day)	216.67 ± 246.64 (50–500)	216.89 ± 124.96 (12–600)	214.32 ± 122.56 (25–600)	0.254	0.881
ขนาดของ Sodium valproate (mg/day)	500.00 ± 0.00 (500–500)	578.89 ± 275.67 (250–1,500)	545.92 ± 270.81 (250–1,250)	1.508	0.471

จากตารางพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่าของ ANC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ระยะเวลาที่ได้รับ Clozapine (p = 0.042) โดยกลุ่มที่พบ Neutropenia มีค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ได้รับน้อยกว่า (2,176 วัน) กลุ่มที่มี ANC ปกติ (3,037 วัน) หรือกลุ่มที่มี ANC สูง (2,830 วัน) แม้ว่าจะมีข้อจำกัดเรื่องจำนวนผู้ป่วยของกลุ่ม Neutropenia ที่มีจำนวนเพียง 3 ราย

ตาราง 5 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่าของ AEC (Kruskal-Wallis Test)

ตัวแปร	Eosinophilia (N=72)	Normal AEC (N=455)	Low AEC (N=566)	Test Statistic (H)	P- value
อายุ (ปี)	42.17 ± 11.53 (23–68)	45.62 ± 11.21 (21–86)	49.19 ± 10.15 (21–78)	18.952	<0.001
ระยะเวลาที่ผู้ป่วย ได้รับ Clozapine (วัน)	1,716.47 ± 2,235.03 (1–10,526)	2,908.20 ± 3,216.27 (3–23,794)	3,250.96 ± 3,302.24 (3–21,671)	14.465	<0.001
ขนาดของ Clozapine (mg/day)	158.33 ± 91.54 (25–450)	204.60 ± 115.69 (12–600)	233.55 ± 132.06 (25–600)	25.590	<0.001
ขนาดของ Sodium valproate (mg/day)	441.67 ± 255.77 (250–1,000)	598.67 ± 284.14 (250–1,500)	570.63 ± 268.08 (250–1,500)	5.279	0.071

ตัวแปร	Eosinophilia (N=72)	Normal AEC (N=455)	Low AEC (N=566)	Test Statistic (H)	P- value
ขนาดของ Chlorpromazine (mg/day)	84.62 ± 36.14 (50–150)	99.19 ± 53.68 (50–400)	109.80 ± 47.92 (50–300)	11.341	0.003

จากตารางพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่าของ AEC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุ ($p < 0.001$) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับ Clozapine ($p < 0.001$) ขนาดของ Clozapine ($p < 0.001$) และขนาดของ Chlorpromazine ($p = 0.003$) โดย Eosinophilia สัมพันธ์กับอายุที่น้อยกว่า (42.17 ± 11.53 ปี) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี AEC ปกติ (45.62 ± 11.21 ปี) และกลุ่มที่มี AEC ต่ำ (49.19 ± 10.15 ปี) สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับ Clozapine น้อยกว่า (1,716 วัน) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ AEC ปกติ (2,908 วัน) และต่ำ (3,250 วัน) สัมพันธ์กับขนาด Clozapine ที่ได้รับน้อยกว่า (158.33 ± 91.54 มิลลิกรัมต่อวัน) เทียบกับกลุ่มปกติ (204.60 ± 115.69 มิลลิกรัมต่อวัน) และต่ำ (233.55 ± 132.06 มิลลิกรัมต่อวัน) และสัมพันธ์กับขนาด Chlorpromazine ที่ได้รับน้อยกว่า (84.62 ± 36.14 มิลลิกรัมต่อวัน) เทียบกับกลุ่มปกติ (99.19 ± 53.68 มิลลิกรัมต่อวัน) และต่ำ (109.80 ± 47.92 มิลลิกรัมต่อวัน)

อภิปรายผล

จากผลการศึกษาพบ Neutropenia ร้อยละ 0.27 (ผล CBC 3 ครั้ง จากผล CBC 1,093 ครั้ง) และไม่พบ Agranulocytosis เลย ซึ่งอุบัติการณ์ของการเกิด Neutropenia ในการศึกษาก่อนหน้านี้พบร้อยละ 3.8 และ Agranulocytosis ร้อยละ 0.9 โดยช่วงที่พบอุบัติการณ์ของการเกิด Agranulocytosis สูงสุดคือหนึ่งเดือนหลังได้รับการรักษาด้วย Clozapine และค่อย ๆ ลดลงภายในหนึ่งปีแรกของการรักษา⁷ คิดว่าผลลัพธ์ที่ได้สอดคล้องกัน แต่ถ้าจะอธิบายถึงค่าตัวเลขที่แตกต่างกันอยู่ หนึ่งในสาเหตุหลักน่าจะเกิดจากการผู้ป่วยร้อยละ 13.28 (ผู้ป่วย 32 ราย จาก 241 ราย) ถูกเปลี่ยนการรักษาหรือขาดการมาตรวจติดตามไปก่อนหน้านี้การศึกษา และผู้ป่วยร้อยละ 21.58 (ผู้ป่วย 52 ราย จาก 241 ราย) ไม่เคยตรวจ CBC เลยในตลอดการรักษาแม้ทุกรายจะยังได้รับการรักษาอยู่ต่อเนื่อง รวมถึงผู้ป่วยในการศึกษาที่พบมีเพียงร้อยละ 0.64 ที่มารับการตรวจ CBC อย่างสม่ำเสมอตามที่แพทย์นัด (เฉลี่ยทุก 3 เดือน นับตั้งแต่ได้รับการรักษาด้วย Clozapine) อย่างไรก็ตาม การมาตรวจที่ไม่สม่ำเสมอนี้ก็สะท้อนถึงความเป็นจริงในทางคลินิกของผู้ป่วยได้เป็นอย่างดีเช่นกัน

เนื่องจากอุบัติการณ์ของ Neutropenia ค่อนข้างต่ำและจากค่าที่ได้จริงในผลการศึกษานี้ก็ต่ำเช่นเดียวกัน การหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะนี้จึงอาจไม่สามารถสรุปผลได้อย่างชัดเจนแม้มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.042$) จากจำนวนวัน $2,176.00 \pm 3,369.87$ (21–6,065) เทียบกับจำนวนวัน $3,037.19 \pm 3,073.49$ (3–23,486) และ $2,830.49 \pm 4,110.60$ (1–23,794) ในกลุ่ม normal ANC และ high ANC ตามลำดับ เมื่อลองพิจารณาแยกเป็นผู้ป่วยแต่ละรายจะพบว่ามี 2 รายที่ Neutropenia เกิดตอน 3 สัปดาห์ และ 4 สัปดาห์ และเมื่อตรวจติดตามต่อพบว่าผลเลือดกลับสู่ภาวะปกติในการตรวจ CBC ที่สามเดือนถัดมาทั้งคู่ โดยที่ไม่ได้ลดขนาด Clozapine ส่วนผู้ป่วยรายสุดท้ายที่เกิด Neutropenia หลังจากได้รับยามาต่อเนื่อง 15 ปี (พ.ศ. 2550 ถึง 2565)

และผลเลือดกลับสู่ภาวะปกติในการตรวจ CBC ที่หนึ่งเดือนถัดมาโดยที่ไม่ได้ลดขนาดยาลงเช่นกัน แม้จะไม่สามารถระบุได้ว่ามีปัจจัยอื่นมาเกี่ยวข้องด้วยหรือไม่เนื่องจากเป็น Retrospective study แต่ผู้ป่วยทั้งสามรายมีการตรวจติดตามกับแผนกผู้ป่วยนอก (จิตเวช) ต่อเนื่องทั้งวันที่ตรวจพบ Neutropenia และวันที่ผล Neutropenia ดีขึ้น โดยที่ไม่ประวัติไปตรวจที่แผนกอื่นหรือการนอนโรงพยาบาลในช่วงเวลานั้น

แม้ว่าจะมีข้อจำกัดหลายประการ แต่ผลการศึกษาที่พบว่าระยะเวลาที่ได้รับ Clozapine น้อยกว่า มีความสัมพันธ์กับการเกิด Neutropenia สอดคล้องกับองค์ความรู้เดิมที่มีอยู่ อีกทั้งการที่พบผู้ป่วยหนึ่งรายที่ได้รับ Clozapine ขนาดเดิมมาตลอด (ขนาด 200 mg/day) และได้รับมานานเกินสิบปีแล้วแต่ยังสามารถเจอ Neutropenia ได้ก็อาจช่วยสนับสนุนความน่าเชื่อถือของการศึกษานี้ในเรื่องการลด survivorship bias ได้

ในเรื่องของ Leukopenia ที่พบร้อยละ 0.46 โดยไม่พบ Neutropenia ร่วมด้วย และไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาหรือขนาดของ Clozapine แต่สัมพันธ์กับอายุที่มากของผู้ป่วยเพียงอย่างเดียว (62.20 ± 2.95 ปี) เทียบกับกลุ่ม WBC ที่ปกติ (47.69 ± 10.77 ปี) และ Leukocytosis (45.12 ± 11.01 ปี) ($p < 0.001$) คิดว่าสอดคล้องกับองค์ความรู้เดิม

Leukocytosis ที่พบร้อยละ 20.04 ในการศึกษาครั้งนี้ แม้จะใกล้เคียงกับบางการศึกษาที่พบค่าอยู่ระหว่าง ร้อยละ 11.1 ถึง 26.7 ได้⁸ แต่มีอีกการศึกษาที่นำหลายการศึกษามาวิเคราะห์รวมกันพบว่า การเกิด Leukocytosis จากการใช้ Clozapine มีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 0.6 ถึง 7.7 มักไม่เป็นอันตรายและหายเองได้ (benign and transient) และพบว่าเพศชายและการรักษาด้วย Lithium เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดได้⁴ แต่การศึกษานี้ไม่พบในเรื่องเพศหรือการใช้ Lithium แต่พบความสัมพันธ์กับเรื่องการได้รับ Chlorpromazine ในขนาดที่สูงกว่าแทน ($p = 0.046$) อาจอธิบายได้จากข้อจำกัดของ Retrospective study ซึ่งอาจมีปัจจัยอื่นที่ทำให้เกิด Leukocytosis ในผู้ป่วยได้อีก (เช่น การติดเชื้อ การอักเสบอื่น ๆ เป็นต้น) และยังอธิบายในเรื่องร้อยละที่พบมากกว่าที่ควรจะเป็นในการศึกษานี้ ส่วนความสัมพันธ์กับขนาดของ Chlorpromazine ที่สูงกว่า รวมถึงการพบ Leukocytosis ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Chlorpromazine ที่มีฤทธิ์การกดไขกระดูกเดิม อาจอธิบายได้จากกลไกการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายซึ่งมักเกิดขึ้นในช่วงแรกของการได้รับยาล้ำยากับกรณีของการได้รับยา Clozapine ซึ่งเป็นคนละกลไกกับการเกิดฤทธิ์กดไขกระดูกที่มักเกิดช้ากว่าและพบได้น้อยกว่า

สุดท้าย การศึกษานี้พบ Eosinophilia ร้อยละ 6.59 และความสัมพันธ์กับอายุที่น้อยกว่า ($p < 0.001$) ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วย Clozapine ที่น้อยกว่า ($p < 0.001$) ขนาด Clozapine ที่น้อยกว่า ($p < 0.001$) และขนาด Chlorpromazine ที่น้อยกว่า ($p = 0.003$) เทียบกับการศึกษาหนึ่งที่พบร้อยละ 25 (แบ่งเป็นร้อยละ 50 ในกลุ่มที่พบการอักเสบจากการตรวจระดับ CRP และร้อยละ 11 ในกลุ่มที่ไม่พบการอักเสบ) โดยพบความสัมพันธ์กับการอักเสบ ความเร็วในการปรับยาเพิ่มที่พบว่าเพิ่มการอักเสบได้โดยแนะนำเพิ่มเติมในเรื่องการปรับยาช้าลงและสม่ำเสมอช่วยลดโอกาสการเกิดการอักเสบ และการใช้ Clozapine ร่วมกับ Sodium valproate (ไม่ได้ศึกษาตัวอื่น ๆ และขนาดของยา) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ในเรื่องอายุหรือเพศ⁹ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในประเด็นระยะเวลาและขนาดยาที่น้อยกว่าซึ่งเป็นลักษณะของผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มการรักษา เรื่องอายุที่น้อยกว่าในการศึกษานี้แม้จะไม่ตรงกับการศึกษาที่อ้างถึงโดยตรงแต่อาจอธิบายได้จากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยอายุน้อยทำงานได้ดีกว่าผู้ป่วยที่อายุมากได้ ส่วนเรื่องของขนาด Chlorpromazine ที่น้อยกว่าสัมพันธ์กับ Eosinophilia นั้นยังไม่มีการศึกษาใดมาสนับสนุน แต่อาจอธิบายจากการตอบสนองของระบบ

ภูมิคุ้มกันคล้ายกรณี Clozapine ข้างต้นได้ อย่างไรก็ตามถือเป็นข้อจำกัดของ Retrospective study เช่นเดียวกับ Neutropenia และ Leukocytosis ที่อาจมีปัจจัยอื่น ๆ มารบกวน จำเป็นต้องมีการศึกษาในอนาคตเพิ่มเติม

การนำผลการวิจัยไปใช้

1. แม้ว่าโอกาสเกิด Neutropenia จากการรักษาด้วย Clozapine จะต่ำ และปัจจุบันจะมีการปรับแนวทางการตรวจติดตามผล CBC ใหม่จากเดิมคือตรวจทุกหนึ่งสัปดาห์เป็นเวลาหกเดือน จากนั้นตรวจทุกสองสัปดาห์เป็นเวลาหกเดือน และตรวจทุกหนึ่งเดือนตลอดชีวิต เปลี่ยนเป็นตรวจทุกหนึ่งสัปดาห์เป็นเวลาสิบแปดสัปดาห์ จากนั้นตรวจทุกหนึ่งเดือนเป็นเวลาสองปี จากนั้นให้รับการส่งตรวจตามดุลยพินิจของแพทย์และอาการของผู้ป่วยตามความเหมาะสม¹⁰ การปฏิบัติตามแนวทางที่ระบุยังคงเป็นสิ่งจำเป็น โดยเฉพาะช่วงเริ่มยาใหม่ รวมถึงยังคงต้องเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Clozapine อยู่ตลอด ตามผลการศึกษาที่แม้ผู้ป่วยจะรับยาขนาดเดิมมากกว่าสิบปีแล้วก็มีโอกาสเกิด Neutropenia ได้อยู่
2. การเริ่ม Clozapine ในผู้ป่วยสูงอายุยังคงต้องเพิ่มความระมัดระวัง แม้ว่าการศึกษานี้จะพบว่าสัมพันธ์กับ Leukopenia เพียงอย่างเดียวก็ตาม
3. การเริ่ม Clozapine ในผู้ป่วยอายุน้อยก็ต้องระมัดระวังการปรับยาที่เร็วเกินไป เนื่องจากสัมพันธ์กับการเกิด Eosinophilia และภาวะนี้เกี่ยวข้องกับผลข้างเคียงอื่น ๆ ของ Clozapine ได้ ต่างจาก Leukocytosis ที่เป็น benign
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการศึกษาด้วย Clozapine และไม่ได้ตรวจ CBC ตามที่แพทย์ระบุควรได้รับการซักประวัติเพิ่มเติมเรื่องอาการทางกายเพื่อเฝ้าระวัง Neutropenia หรือ Agranulocytosis เป็นระยะตลอดการรักษา

ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

การศึกษานี้พบข้อจำกัดของการทำ Retrospective study หลายประการ การทำการศึกษาในอนาคตเกี่ยวกับ Clozapine และผลข้างเคียงของ Clozapine เพื่อหาความสัมพันธ์กับปัจจัยต่าง ๆ ที่สนใจจึงควรจะทำแบบไปข้างหน้า (Prospective study) มากกว่า หรือควรทำ Retrospective study หลายโรงพยาบาลเพื่อเพิ่มจำนวนประชากรที่นำมาศึกษา

สรุป

การศึกษานี้พบความผิดปกติของ CBC ในผู้ป่วยโรคทางจิตเวชที่ได้รับการรักษาด้วย Clozapine แบ่งเป็น Leukopenia สัมพันธ์กับอายุที่มากของผู้ป่วยตอนเริ่มยา Neutropenia สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วย Clozapine ที่น้อยกว่า Leukocytosis สัมพันธ์กับขนาดของ Chlorpromazine ที่สูงกว่า และ Eosinophilia สัมพันธ์กับอายุน้อยของผู้ป่วยตอนเริ่มยา ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วย Clozapine ที่น้อยกว่า ขนาดของ Clozapine ที่น้อยกว่า และขนาดของ Chlorpromazine ที่น้อยกว่า

เอกสารอ้างอิง

1. Brandt AS, Nucifora FC Jr, Zandi PP, Margolis RL. The timing and severity of clozapine-associated neutropenia in the US: Is the risk overstated? *Schizophr Res.* 2024;272:104-9. doi: 10.1016/j.schres.2024.08.018.
2. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol.* 2020;99(11):2477-82. doi: 10.1007/s00277-020-04215-y.
3. Gupta S, Bannon A, Nodiyal S, Sinha B. Management of clozapine-associated neutropenia. *BJPsych Advances.* 2025;31(2):113-23. doi:10.1192/bja.2024.51.
4. Paribello P, Manchia M, Zedda M, Pinna F, Carpiniello B. Leukocytosis Associated with Clozapine Treatment: a case series and systematic review of the literature. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(8):816. doi: 10.3390/medicina57080816.
5. Ward HB, Nemeroff CB, Carpenter L, Grzenda A, McDonald WM, Rodriguez CI, et al. Substance use disorders in schizophrenia: prevalence, etiology, biomarkers, and treatment. *Pers Med Psychiatry.* 2023;39-40:100106. doi: 10.1016/j.pmip.2023.100106.
6. Fazel S, Långström N, Hjern A, Grann M, Lichtenstein P. Schizophrenia, substance abuse, and violent crime. *JAMA.* 2009;301(19):2016-23. doi: 10.1001/jama.2009.675.
7. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(2):101–9. doi: 10.1111/acps.12898.
8. Fabrazzo M, Prisco V, Sampogna G, Perris F, Catapano F, Monteleone AM, et al. Clozapine versus other antipsychotics during the first 18 weeks of treatment: a retrospective study on risk factor increase of blood dyscrasias. *Psychiatry Res.* 2017;256:275-82. doi: 10.1016/j.psychres.2017.06.068.
9. Kikuchi Y, Otsuka Y, Ito F, Yada Y, Tanifuji H, Komatsu H, et al. Relationship between clozapine-Induced inflammation and eosinophilia: a retrospective cohort study. *Schizophr Bull.* 2026;52(1):sbae213. doi: 10.1093/schbul/sbae213.
10. Siskind D, Northwood K, Pillinger T, Chan S, Correll C, Cotes RO, et al. Absolute neutrophil count and adverse drug reaction monitoring during clozapine treatment: consensus guidelines from a global delphi panel. *Lancet Psychiatry.* 2026;13(1):77-86. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00098-7.

ผลประโยชน์ทับซ้อน

ผู้วิจัยไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนหรือความเกี่ยวข้องทางการเงินใด ๆ ที่ต้องเปิดเผย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ นพ.สมนึก หลิมศิริรัตน์ หัวหน้ากลุ่มงานจิตเวช โรงพยาบาลราชบุรี ที่กรุณาให้ความอนุเคราะห์ในการแนะนำวิธีการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยาโคลซาปีนตามช่วงเวลาที่กำหนดในการศึกษา ขอขอบพระคุณ รศ.พญ.พรจิรา ปรีวัชรากุล ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้สละเวลาให้คำปรึกษา แนะนำ และตรวจแก้ไขข้อบกพร่องของงานวิจัยด้วยความเอาใจใส่อย่างดียิ่ง ขอขอบพระคุณ คุณสลิษา หลิมศิริรัตน์ พยาบาลวิชาชีพชำนาญการพิเศษ ที่ให้คำแนะนำในประเด็นสำคัญต่าง ๆ อันเป็นประโยชน์ต่อการดำเนินงานวิจัยจนเสร็จสิ้น ขอขอบพระคุณบิดามารดาและภรรยาที่เป็นกำลังใจให้ตลอดตั้งแต่ช่วงเริ่มการทำงานในฐานะจิตแพทย์เป็นต้นมา สุดท้ายผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ข้อมูลของท่านมีส่วนสำคัญยิ่งต่อผลลัพธ์ของงานวิจัยชิ้นนี้ คุณค่าและประโยชน์อันเกิดจากงานวิจัยฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแด่ผู้มีพระคุณทุกท่าน ทั้งนี้หากมีข้อบกพร่องประการใด ผู้วิจัยขอรับไว้แต่เพียงผู้เดียว