

รายงานผู้ป่วย: การเกิด Torsade de point ในผู้ป่วยที่ได้รับยา haloperidol ชนิดรับประทาน A Case Report: The Occurrence of Torsade de Point in Patients Treated with Oral Haloperidol

นิพนธ์ปริทัศน์

สุทธิรัตน์ อินม่วงหิรัญโชติ, ธัญยรัตน์ เกียรติธรรณา และ พิชชาภา แก้วกัน*

ฝ่ายเภสัชกรรม, คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพฯ

* Corresponding author: pitchapa073@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2565;17(3):308-315.

Review Article

Sutthirat Inmuanghiranchot, Thanayarat Kiatthareethana and Pitchapa Kaewkan*

Pharmacy Services, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author: pitchapa073@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2022;17(3):308-315.

บทคัดย่อ

Haloperidol เป็นยาในกลุ่มยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่า ที่ถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะสับสนเฉียบพลันชนิดตื่นตัว (hyperactive delirium) การยืดขยายของช่วงควิที (QT prolongation) เป็นหนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงนำไปสู่การเกิด Torsade's de pointes (TdP) และการเสียชีวิตเฉียบพลันได้ โดยการยืดของ QTc ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย ซึ่งการเกิด drug-associated QT prolongation แบ่งตามทิสเดล สกอร์ (Tisdale score) เป็นความเสี่ยงสูง ปานกลาง และความเสี่ยงต่ำ จากเพศหญิง อายุมาก ยาที่ใช้ร่วม โรคร่วมที่เป็น ค่า QTc baseline ระดับโพแทสเซียม เป็นต้น โดยอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวขึ้นกับขนาดยา (dose-dependent) การป้องกันไม่ให้เกิด QT prolongation เป็นบทบาทหนึ่งของเภสัชกรโดยแนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินปัจจัยเสี่ยง เปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา ควรแนะนำให้มี การตรวจวัด EKG ร่วมกับประเมินค่าเกลือแร่ในเลือด ก่อนเริ่มให้ยา แนะนำให้ทีมหลีกเลี่ยงการใช้ควบดักซ์ยาที่มีรายงานการเกิด QT prolongation และหากจำเป็นต้องใช้ยาที่เกิ ดอันตรกิริยากับ Haloperidol จะต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสม

คำสำคัญ: ฮาลอปेरิดอล, การยืดขยายของช่วงควิที, ทิสเดล สกอร์

Abstract

Haloperidol is known as typical antipsychotics, used in treatment of hyperactive delirium. QT prolongation is one of the severe adverse events from using haloperidol which can lead to Torsade's de pointes (TdP) and sudden death. QTc prolongation depends on the patient's risk factors. The incidence of drug-associated QT prolongation was classified according to the Tisdale score as high-, medium-, and low-risk for female, advanced age, concomitant drug, comorbidity, QTc baseline, potassium level, etc. QT prolongation is a dose-dependent adverse reaction. Pharmacist plays an important role to prevent these adverse effects from QT prolongation. Before using haloperidol, the pharmacist should evaluate patient's QT prolongation risk factors as well as benefits from the medication. Pharmacist should recommend EKG monitoring and serum electrolyte evaluation. Pharmacist should advise care team to avoid using other QT-prolongation drugs at the same time. Dose adjustment is recommended in drug-drug interaction condition.

Keywords: haloperidol, QT prolongation, Tisdale score

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

Editorial note

Manuscript received in original form: May 27, 2022;

Revised: September 17, 2022;

Accepted in final form: September 18, 2022;

Published online: September 30, 2022.

บทนำ

Haloperidol ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1958 โดย Bert Hermans และ Paul Janssen จากการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Butyrophenone¹ เป็นยาในกลุ่มยาต้านโรคจิต (antipsychotic drug) ใช้ในการรักษาโรคจิตเภท (schizophrenia) กลุ่มอาการกระตุก (tics and vocal utterances of tourette's disorder) ภาวะมาเนีย (mania) ในโรคไบโพลาร์ (bipolar) หรือบางครั้งมีการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะสับสนเฉียบพลันชนิดตื่นตัว (hyperactive delirium)^{2,3} กลไกการออกฤทธิ์จากการยับยั้งตัวรับโดปามีน 1 และตัวรับโดปามีน 2 บริเวณนิวโรสโทไซแนปติก (post-synaptic dopamine D1/D2 receptor) ในสมองส่วนมีโซลิมบิก (mesolimbic) และลดการปลดปล่อยฮอโมนจากสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus) และสมองส่วนไฮโปฟิเซียล (hypofacial) สามารถบริหารยาผ่านการรับประทาน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ⁴ ผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะสับสนเฉียบพลันชนิดตื่นตัว

(hyperactive delirium) ที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ ผู้ป่วยจะได้รับยา haloperidol หลายครั้งในการควบคุมอาการ หากผู้ป่วยมีสภาวะร่างกายไม่คงที่ (hemodynamic unstable) เช่น มีภาวะไม่สมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย (electrolyte imbalance) หรือมีโรคประจำตัวเป็นโรคหัวใจ การได้รับยาในขนาดสูง จะเพิ่มความเสี่ยงการยืดขยายของช่วงควิที (QT interval prolongation) ได้⁵

QT interval เป็นระยะเวลาในการเกิด action potential วัดในขณะหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle) บีบตัว โดยมีจุดเริ่มต้นตั้งแต่ QRS complex ที่เป็นระยะ depolarization และสิ้นสุดที่ T wave ที่เป็นระยะ repolarization โดยค่าสูงสุดในเพศชายคือ 440 msec ค่าสูงสุดในเพศหญิงคือ 470 msec หากเกิดการยืดขยายของช่วงควิที (QT interval prolongation) ขึ้นจะทำให้หัวใจเต้นช้าลง และหากสั้นลงหัวใจจะเต้นเร็วขึ้น กรณีค่ามากกว่า 500 msec หรือเพิ่ม 60 msec หรือร้อยละ 25 จากค่าเดิมของผู้ป่วย จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด Torsade's de pointes จึงต้องมีการปรับ

QT interval โดยการใช้ Bazett's correction formula เพื่อให้ได้ corrected QT interval (QTc interval) และใช้ทำนายผลของยาต่อ QTc prolongation ที่มีความแม่นยำมากขึ้น⁶⁷

ภาวะ QT prolongation นั้นความยาวของ QT interval จะขึ้นอยู่กับกระแสของ potassium ion (K⁺) ที่วิ่งออกจากเซลล์ผ่าน delayed rectifier potassium channel (Kr) หรือ Human ether-a-go-go related gene (HERG) channels ในช่วง phase 3 หรือระยะ refractory period ซึ่งเป็นระยะพักของเซลล์ในช่วงที่ไม่มีการเกิด action potential แบ่งออกเป็น absolute refractory period และ relative refractory period ซึ่งเป็นส่วนสุดท้ายก่อนที่เซลล์จะออกจาก refractory period ในช่วง relative refractory period หากสัญญาณที่ปัจจัยกระตุ้นมีความแรงมากพอจะทำให้เกิด action potential ด้วยสัญญาณผิดปกตินั้น กล่าวคือเกิด premature ventricular beats (PVC) มากกระตุ้นในช่วงนั้นจะเกิดปรากฏการณ์ที่เรียกว่า R-ON-T และจะกระตุ้นให้เกิดภาวะ early after depolarization ซึ่งจะทำให้เกิด Torsade de pointes และ sudden cardiac death ตามมา⁸⁻¹¹

Haloperidol เป็นยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้ง HERG channel อย่างแรง (potent blocker) สามารถทำให้ QT prolongation ประมาณ 15–30 ms โดยระยะ QT จะยืดมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย เช่น เพศหญิง อายุมาก มีอัตราการเต้นของหัวใจที่ช้า (bradycardia) มีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่อง (hepatic and renal dysfunction) หรือได้รับยาที่ทำให้เกิด QT prolongation ร่วมด้วย เป็นต้น นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวนี้ยังขึ้นกับขนาดยา (dose-dependent) หากได้รับยาในขนาดสูง จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมากขึ้น¹² จากการรายงานอาการไม่พึงประสงค์หลังจากการจำหน่าย haloperidol (port marketing report) พบว่ายามีความสัมพันธ์กับการเกิด QT prolong และสามารถพัฒนาเป็น torsade de pointes ได้ถึงร้อยละ 4-10^{13,14}

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 48 ปี น้ำหนัก 96 กิโลกรัม สูง 188 เซนติเมตร เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น เก๊าท์ ไตเรื้อรังระยะที่ 3 ความดันโลหิตสูง ยาที่ได้รับก่อนเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล คือ benzbromarone 100 mg 1X1 pc, bisoprolol 5 mg 1X1 pc, colchicine 0.6 mg 1X1 pc, febuxostat 80 mg 1X1 pc, losartan 100 mg 1X1 pc, sodium Bicarbonate 2X2

ครั้งนี้มาโรงพยาบาลด้วยอาการไข้ ร่วมกับมีอาการคลื่นไส้ ท้องเสีย น้ำหนักตัวลดลง 12 กิโลกรัม ภายในเวลา 3 สัปดาห์ น้ำหนักแรกรับ เหลือ 84 กิโลกรัม ขณะเข้ารับการรักษาตัวที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม ผู้ป่วยมี QTc เริ่มต้นที่ 426 ms มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) K 6.87 mmol/L ภาวะตับอักเสบ (transaminitis) AST 132 U/L ALT 106 U/L ALP 1258

U/L GGT 758 U/L และ TB 1.1 mg/dL DB 0.9 mg/dL ถ่ายเหลว วันละ 1-2 ลิตร แพทย์จึงพิจารณาส่งเพาะเชื้อในเลือดและอุจจาระ และสั่งยาแบบคาดการณ์ล่วงหน้า (empiric therapy) ด้วย ceftriaxone ต่อมาพบว่าผลอุจจาระพบว่าติดเชื้อ *Salmonella spp.* และผล anti-HIV ให้ผลเป็นบวก CD4 5 cell/mm³ (ร้อยละ 1) และมี HIV viral load 227,000 copies อาการผู้ป่วยไม่ดีขึ้นแพทย์จึงปรับยาต้านจุลชีพให้มีการออกฤทธิ์กว้างขึ้นเป็นยา meropenem และทำอัลตราซาวด์คอมพิวเตอร์ช่วงอก (computed tomography; CT Chest) สงสัยการติดเชื้อ *Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP)* จึงให้ยา co-trimoxazole และส่งเพาะเชื้อในเลือดซ้ำอีกครั้งร่วมกับส่ง tracheal suction for PCP หลังจากได้รับยา co-trimoxazole 1 วัน ผู้ป่วยยังมีอาการไข้ และท้องเสีย K 4.40 mmol/L Ca 6.9 mg/dL (Corrected Ca 9) Mg 2.1 mg/dL ทำการตรวจเพาะเชื้อในอุจจาระ (stool sample culture test) อีกครั้ง ผลเพาะเชื้อแสดงผลว่ามีการติดเชื้อ *Entamoeba coli* แพทย์จึงพิจารณาให้ยา metronidazole

3 วันต่อมาผู้ป่วยมีภาวะ neutropenia ร่วมกับภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) มีการทำงานของตับที่เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 1) ถ่ายเหลวต่อเนื่อง ทำให้มีภาวะช็อคจากการเสียน้ำ (hypovolemic shock) หอบเหนื่อยมากขึ้น และมีความดันโลหิตที่ลดต่ำลง ผล tracheal suction for PCP รายงานเป็น target detected (cycle 26.30) แพทย์จึงทำการส่งผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวที่หอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit; ICU) QTc ขณะนั้นเท่ากับ 495 ms และ K 3.54 mmol/L และได้รับการรักษาดังแสดงในรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างย้ายมา ICU (ตารางที่ 1) เนื่องจากผู้ป่วยยังมีอาการเหนื่อยอย่างต่อเนื่อง แพทย์จึงทำการใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube; ET tube) และมีค่าการทำงานของตับเพิ่มสูงขึ้น จึงพิจารณาเปลี่ยนยาต้านจุลชีพจาก co-trimoxazole เป็น clindamycin ร่วมกับ primaquine (เริ่มให้ยาใน ICU วันที่ 1) ยังคงให้ยา meropenem ต่อระหว่างรอผลเพาะเชื้อในเลือด (เริ่มให้ยา 3 วันก่อนย้าย ICU) ต่อมา มี CMV viral load 69174 IU/ml, Log 4.8 IU/ml แพทย์จึงให้ยา ganciclovir (เริ่มให้ยาใน ICU วันที่ 3) ผู้ป่วยยังมีไข้ ถ่ายลดลงเหนื่อย K 4.04 mmol/L Mg 2.4 mg/dL แพทย์ทำการรักษาด้วยการให้ยา furosemide ร่วมกับ human Albumin ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยลดลง จนกระทั่งสามารถถอดท่อช่วยหายใจได้

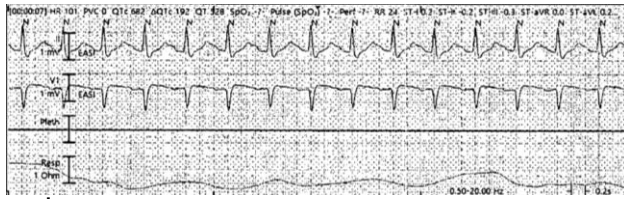
หลังจากนั้นในวันเดียวกัน (ICU วันที่ 3) ช่วงค่าผู้ป่วยเหนื่อยมากขึ้น RR 35-40 bpm, Oxygen saturation ลดต่ำลงเหลือร้อยละ 80-90 ผู้ป่วยมีภาวะสับสนเฉียบพลันชนิดตื่นตัว (hyperactive delirium) มีปัญหาผุดลุกผุดนั่ง สับสนเวลาสถานที่ ดึงหน้ากากออกซิเจน จึงต้องเปลี่ยนเป็น Oxygen cannula แต่ผู้ป่วยยังไม่สามารถพักได้ ดึง Oxygen cannula ออก แพทย์พิจารณาให้ยา fentanyl 50 mcg จำนวน 2 ครั้ง แต่ยังมีอาการมากขึ้น

เวลา 22.30 น.

ให้ยา antipsychotics คือ haloperidol 5 mg ชนิดรับประทาน จำนวน 1 เม็ด

เวลา 0.00 น.

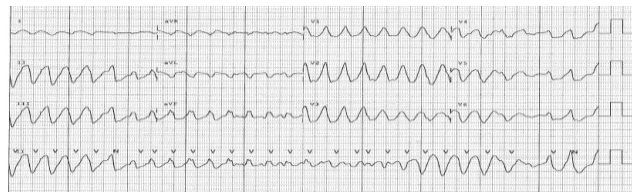
QTc จาก monitor electrocardiogram (mEKG) วัดได้ 682 ms (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดง mEKG เวลา 00.00 น. QTc=682 ms

เวลา 1.38 น.

mEKG แสดงผลว่าผู้ป่วยมี Polymorphic VT (Torsade de point) เป็นเวลา 20 วินาที (รูปที่ 2) ผู้ป่วยมีอาการตาอ้ำ



รูปที่ 2 แสดง mEKG เวลา 1.38 น. pulseless VT (polymorphic/Torsade de point)

เวลา 1.40 น.

เริ่มทำการกู้ชีพ CPR ครั้งที่ 1 ใช้เวลาทั้งสิ้น 8 นาที กระตุกหัวใจโดยใช้ defibrillator 200 J จำนวน 2 ครั้ง และให้ adrenaline 1 mg เป็นจำนวน 2 dose

เวลา 1.49 น.

ผู้ป่วยมีการกลับมาของการไหลเวียนของเลือดได้เอง (return of spontaneous circulation; ROSC)

แพทย์พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube; ET tube)

เวลา 1.51 น.

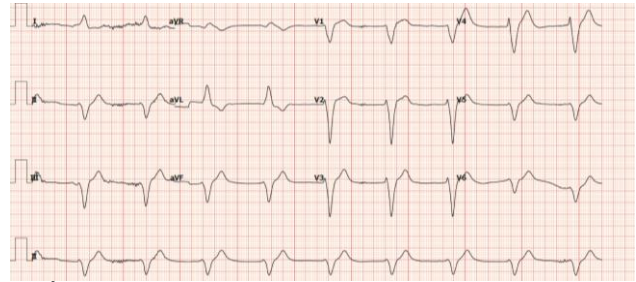
mEKG แสดง pulseless VT (polymorphic) สลับ PEA จึงได้ทำการกู้ชีพครั้งที่ 2 CPR ใช้เวลารวม 23 นาที defibrillator 200 J 5 ครั้ง และให้ยา adrenaline 1 mg 8 ampules ให้ amiodarone 300 mg IV * 1 dose และ 150 mg IV * 1 dose, 50% MgSO₄ 2 ml, 2% Lidocaine 100 mg IV, 7.5% NaHCO₃ 50 ml IV

เวลา 2.14 น.

ผู้ป่วยมี ROSC, EKG เป็น junctional rhythm rate 30 bpm left bundle branch block (LBBB), QTc 441 ms จึงได้ atropine 0.6 mg IV

เวลา 2.24 น.

EKG มี pulseless VT อีก ได้ defibrillator 200 J จำนวน 1 ครั้ง จึงได้ทำการกู้ชีพครั้งที่ 3 ผู้ป่วยมี ROSC, EKG เป็น junctional rhythm rate 50 bpm, Wide QRS rhythm, LBBB, QTc=503 ms (รูปที่ 3) จึงติดตั้ง temporary pacemaker ทำ overdrive pacing และให้ Lidocaine IV drip



รูปที่ 3 แสดง EKG เวลา 2.24 น. เป็น junctional rhythm rate 50 bpm QTc=503 ms

เวลา 4.10 น.

EKG เป็น sinus rhythm rate 85, QRS complex แคบลง QTc=549 ms, 1 st degree AV block

ให้ aspirin 300 mg 1 เม็ด และ clopidogrel 75 mg 8 เม็ด แพทย์พิจารณาทำ coronary angiogram

(K 4.45 Ca 7.3 Mg 2.3) พบ dual LAD system, 90% stenosis of ostial short LAD and 70-80% stenosis of proximal LAD to long LAD ผู้ป่วย

ได้รับการทำ successful PCI ที่ LAD ด้วย DES จำนวน 1 เส้น

อภิปรายกรณีศึกษา

เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิด drug-associated QTc prolongation ตาม Tisdale score¹⁴ (ตารางที่ 2) ซึ่งเป็น risk score สำหรับทำนายโอกาสเกิด QT prolongation ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยโรคหัวใจ โดยกำหนดคะแนนในแต่ละปัจจัยผู้ป่วยที่มี Tisdale score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low Risk) คะแนน 7-10 จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (moderate Risk) และตั้งแต่ 11 คะแนนขึ้นไปถือว่าเป็นกลุ่มความเสี่ยงสูง (high Risk) ต่อการเกิด drug-associated QT prolongation โดยกลุ่มความเสี่ยงสูงพบว่ามี ความไว ร้อยละ 74, ความจำเพาะ ร้อยละ 77, ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) ร้อยละ 79 และค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) ร้อยละ 76 กลุ่มความเสี่ยงปานกลางมีความไว ร้อยละ 67, ความจำเพาะ ร้อยละ 88, ค่าทำนายผลบวก ร้อยละ 55 และค่าทำนายผลลบ ร้อยละ 88 ต่อการทำนายโอกาสเกิด drug-associated QT prolongation สำหรับผู้ป่วยรายนี้ ประเมินความเสี่ยงได้ 7 คะแนน จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงระดับปานกลาง (moderate Risk) จากการได้รับ furosemide 40 mg (1 คะแนน) เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะ sepsis และติดเชื้อ PCP (3 คะแนน) ไข้ยาที่มีความเสี่ยง QT prolongation (3 คะแนน)

เมื่อพิจารณารายการยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมดตาม CredibleMeds list of medications ซึ่งเป็นฐานข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ทำให้เกิด TdP ที่มีการใช้งานอย่างกว้างขวาง เริ่มมีการใช้งานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1999 เป็นเว็บไซต์ที่พัฒนาโดย the Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT) ซึ่งเป็นองค์กรที่ไม่แสวงหากำไร ไม่รับเงินทุนจากบริษัทยา รวบรวม

รายชื่อยามากกว่า 220 รายการที่ทำให้เกิด QT prolongation และ TdP แบ่งยาเป็น 4 กลุ่มตามความเสี่ยงของการเกิด TdP โดยใช้ Adverse Drug Event Causality Analysis (ADECA) และข้อมูลจากงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ เอกสารกำกับยา และ FDA's Adverse Event Reporting System (AERS) ทำให้เป็นแหล่งข้อมูลที่มีความถูกต้องและน่าเชื่อถือ มีผู้เข้าใช้งานเว็บไซต์ประมาณ 60,000 คนต่อเดือน โรงพยาบาลหลายแห่งมีการนำไปใช้เป็นฐานข้อมูลที่ใช้ในการสั่งจ่ายยา เช่น Mayo Clinic รวมถึงมีการนำไปใช้เป็นเครื่องมือในการประเมินความเสี่ยงของการเกิด TdP ในงานวิจัยด้วย¹⁵

CredibleMeds แบ่งประเภทยาตามความเสี่ยงในการเกิด QT prolongation ดังนี้ (1) Known Risk of TdP (KR) หมายถึง รายการยาที่ทำให้เกิด QT prolongation และมีหลักฐานทางวิชาการยืนยันการเกิด TdP แม้ใช้ยาในขนาดปกติ (2) Possible Risk of TdP (PR) หมายถึง ยาที่สามารถเป็นสาเหตุของการเกิด QT prolongation ได้ ยังขาดหลักฐานทางวิชาการในการทำให้เกิด TdP เมื่อใช้ยาในขนาดปกติ และ (3) Conditional Risk of TdP (CR) หมายถึง ยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิด TdP แต่เกิดขึ้นภายใต้สภาวะที่ไม่ปกติ เช่น ได้รับยาในขนาดสูงกว่าปกติ ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypokalemia หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีอันตรกิริยา (drug interaction) (4) Special Risk of TdP (SR) หมายถึงรายการยาที่เป็นปัจจัยเสี่ยงสูงในการเกิด TdP ในผู้ป่วย congenital long QT syndromes (CLQTS) รวมถึงยาในกลุ่ม KR PR และ CR¹⁶

สำหรับผู้ป่วยรายนี้พบว่ามียา haloperidol (known risk of TdP) primaquine (possible risk of TdP) และ loperamide (conditional risk of TdP) ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด QT prolongation¹⁴ พิจารณารายการยาที่ผู้ป่วยได้รับและตรวจสอบอันตรกิริยา พบคู่อันตรกิริยาทั้งสิ้น 2 คู่ ดังนี้ (1) haloperidol กับ loperamide (QT-prolonging agents (indeterminate risk-avoid)) มี risk rating: C (monitor therapy) severity: moderate และ reliability rating: fair และ (2) haloperidol กับ primaquine (QT-prolonging agents (Indeterminate risk-Caution)) มี risk rating: C (monitor therapy) severity: moderate และ reliability rating: fair¹⁷

ยาที่สงสัยว่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด QT prolongation จนเกิด Torsade's de pointes ในผู้ป่วยรายนี้คือ haloperidol (known risk of TdP) เนื่องจากมีระยะเวลาการเกิดเหตุการณ์สัมพันธ์กับค่า Tmax ของยา haloperidol มากที่สุด โดยตัวยาสามารถยับยั้ง HERG channel ได้ มีค่า IC₅₀ ถึง 1 micromolar รวมถึงอนุพันธ์ของ haloperidol ยังสามารถยับยั้ง channel ดังกล่าวได้อีกด้วย มีค่า IC₅₀ เท่ากับ 2.6 micromolar¹⁸ haloperidol มีการเปลี่ยนแปลงยา (metabolism) ผ่านตับถึงร้อยละ 50% ถึง 60% และขจัด

(excretion) ยาผ่านไต ค่าความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงที่สุด (Tmax) 2-6 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของยา (t_{1/2}) 14-37 ชั่วโมง¹⁷

จากการศึกษาในรูปแบบ Nation-wide Case-Crossover Study ของ Wu C. และคณะ ทำการศึกษาเกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิด การเต้นไม่เป็นจังหวะของหัวใจห้องล่าง (ventricular arrhythmia; VA) และ (หรือ) การเสียชีวิตอย่างเฉียบพลันจากโรคหัวใจ (sudden cardiac death; SCD) จากยาด้านโรคจิต (antipsychotic drug) พบว่าโดยรวมแล้วยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า หรือกลุ่มแรก (first generation antipsychotic drugs; FGA) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VA และ (หรือ) SCD ได้มากกว่ายาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่หรือกลุ่มที่สอง (second generation antipsychotic drugs; SGA) ถึง 1.53 เท่า และเมื่อพิจารณาเฉพาะ haloperidol มี adjust odd ratio (AOR) 1.46 (95% CI, 1.17-1.83) อีกด้วย ถึงแม้ว่าในการศึกษานี้จะพบว่าความเสี่ยงในการเกิด VA และ (หรือ) SCD ไม่สัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ เช่น โรคประจำตัว เพศ หรืออายุ แต่ยังคงมีการแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม SGA ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง หรือหากมีความจำเป็นต้องใช้ยาแนะนำการติดตาม EKG ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด¹⁹ สัมพันธ์กับการศึกษา ของ Leonard CE และคณะ ทำการศึกษาถึงความเสี่ยงในการเกิด การเสียชีวิตอย่างเฉียบพลัน (sudden death; SD) และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all cause death) จากยาด้านโรคจิต (antipsychotic drug) ซึ่งเป็นการศึกษาในรูปแบบการศึกษาแบบตามแผน (cohort study) โดยมี olanzapine เป็นกลุ่มควบคุม เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิด VA ต่ำ จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ที่มีการใช้ยาด้านโรคจิตจำนวน 459,614 ราย พบอุบัติการณ์การเกิด SD จากการเต้นไม่เป็นจังหวะของหัวใจห้องล่าง (ventricular arrhythmia; VA) หรือ SD/VA และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ 3.4 ถึง 35.1 ราย ต่อ 1,000 ราย ต่อ ปี เมื่อพิจารณาที่ยา haloperidol พบว่า adjust hazard ratios (HRs) ของการเกิด SD จาก VA เท่ากับ 1.72 (95% CI, 1.28-2.31) และ adjusted hazard ratios (HRs) จากการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ เท่ากับ 2.79 (95% CI, 2.59-3.02) ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่า HRs ในการเกิด SD/VA ในครั้งแรกหลังจากได้รับ haloperidol พบร้อยละ 59 และ การเกิด SD/VA ที่ส่งผลทำให้เกิดการเสียชีวิต ในครั้งแรกหลังจากได้รับ haloperidol ถึงร้อยละ 225²⁰

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในรูปแบบ การศึกษาแบบตามแผน (cohort study) และการทบทวนวรรณกรรม (review of the literature) ศึกษาถึงการเกิด QTc prolongation หลังจากได้รับ haloperidol ทั้งในรูปแบบรับประทานและรูปแบบฉีดเข้าเส้นเลือด ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต (critically ill patients) ที่มีภาวะเพ้อ (delirium) หลัง การผ่าตัดหัวใจ และ หลอดเลือด (post cardiovascular surgery) โดยทำการติดตาม EKG ก่อนและ 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา จากการศึกษาพบว่า ขนาดยาโดยเฉลี่ยที่

ผู้ป่วยได้รับ คือ 4 mg (2 - 9 mg) ผู้ป่วยร้อยละ 30 มี QT prolongation ก่อนการได้รับยา ร้อยละ 27.9 QT prolongation หลังจากได้รับยาเมื่อพิจารณาจากผู้ป่วยที่ไม่มี baseline QTc prolongation มีเพียงร้อยละ 12 เท่านั้น ที่มีเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว การศึกษานี้จึงสรุปว่าการได้รับ haloperidol ในขนาดต่ำไม่ส่งผลทำให้เกิด QT prolongation และไม่สัมพันธ์กับวิธีการให้ยาอีกด้วย (route of administration)²¹ สำหรับขนาดยาเริ่มต้นของ haloperidol รูปแบบรับประทาน ในข้อบ่งชี้ของภาวะสับสนเฉียบพลันชนิดตื่นตัว (hyperactive delirium) มีขนาดยาเริ่มต้นคือ 0.5 - 1 mg สามารถซ้ำได้ทุก 30 นาทีหากผู้ป่วยยังไม่สงบ และไม่ควรเกินวันละ 5 mg¹⁷ ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา Haloperidol 5 mg ตั้งแต่ในครั้งแรกที่มีอาการ ซึ่งเป็นขนาดยาที่สูงสุดที่แนะนำ หลังจากที่ได้รับ Haloperidol 1.5 ชั่วโมง QTc interval ของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น 187 ms (495 ms เป็น 682 ms) ซึ่งสัมพันธ์กับ Tmax ของ Haloperidol ชนิดรับประทาน

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของ QT interval ที่เวลา Tmax ในผู้ป่วย Schizophrenia หรือ Schizoaffective Disorder หลังจากการให้ haloperidol ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular) ในขนาดสูงจำนวน 2 ครั้ง (7.5 mg และ 10 mg ตามลำดับ) ทำการวัดติดตาม EKG ที่เวลา 20 นาทีหลังการได้รับยา ซึ่งเป็น Tmax ของ haloperidol ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และติดตามทุกๆ 20 นาที จนถึงการฉีดครั้งที่ 2 และติดตามต่อไปเรื่อยๆ จนครบ 48 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา พบว่า หลังจากได้รับยาครั้งที่ 1 QT interval เพิ่มขึ้น 6 msec (1.4 - 10.5) และหลังจากได้รับยาครั้งที่ 2 QT interval เพิ่มขึ้น 14.7 msec (10.2 - 19.2) แต่ในการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่มี QT interval มากกว่าหรือเท่ากับ 480 msec เลย การศึกษานี้จึงสรุปว่ายาไม่มีผลทำให้เกิด QT prolongation²² แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ผู้ป่วยมี baseline QTc interval เพียง 368 msec ต่างจากผู้ป่วยในรายงานผู้ป่วยนี้ที่มี QTc ก่อนได้รับยาถึง 495 msec

ถึงแม้ว่าการศึกษาข้างต้นจะสรุปผลว่าการได้รับ haloperidol ในขนาดต่ำไม่ส่งผลทำให้เกิด QT prolongation แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงในการเกิด drug-associated QT prolongation ระดับปานกลางและมี QT baseline ที่สูงกว่ากลุ่มตัวอย่างในการศึกษา และนอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีปัจจัยเสี่ยงที่เป็นปัจจัยภายนอก จากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) จากการได้รับ primaquine (possible risk of TdP) และ loperamide (conditional risk of TdP) ร่วมด้วย รวมถึงมีการ

ทำงานของตับที่ไม่ปกติ ซึ่งอาจมีผลทำให้กำจัดยา haloperidol ได้ลดลง และหลังจากการหาสาเหตุความเจ็บป่วยเพิ่มเติม (investigation) ผู้ป่วยยังพบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) จาก single vessel disease (SVD) ที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ได้ ทั้งนี้ผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆที่เกี่ยวข้องของผู้ป่วยรายนี้ K 4.04 mmol/L Mg 2.4 mg/dL อยู่ในเกณฑ์ปกติ

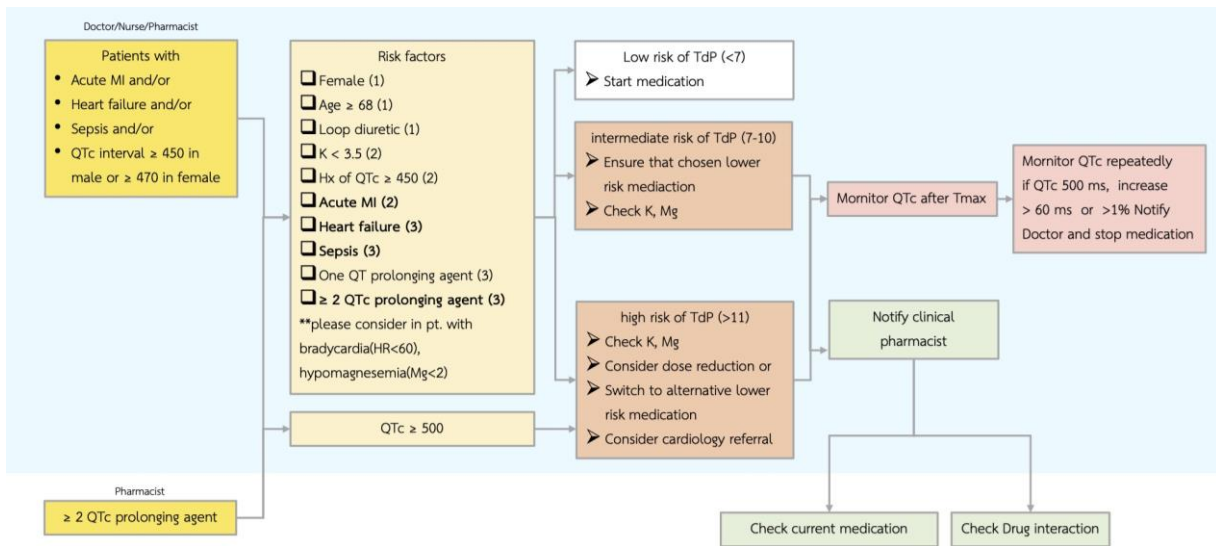
ประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยใช้ Naranjo's Algorithm²³ (ตารางที่ 3) ยาที่สงสัยว่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด QT prolongation จนเกิด Torsade's de pointes ในผู้ป่วยรายนี้คือ Haloperidol ได้คะแนน 3 คะแนน อยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible)

สรุป

การจัดการ QT prolongation ที่สำคัญที่สุด คือการป้องกันการเกิด QT prolongation ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินปัจจัยที่ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ QT prolongation และแนวทางการจัดการ ดังแสดงในรูปที่ 4 เกสซอร์มีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด QT interval prolongation และ TdP ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา ควรพิจารณาแนะนำทีมสหสาขาวิชาชีพให้มีการตรวจวัด EKG ก่อนเริ่มให้ยา ร่วมกับประเมินค่าเกลือแร่ของผู้ป่วยให้อยู่ช่วงปกติ เช่น K 4 mmol/L Ca 4.5 mEq/L Mg 2 mg/dL โดยประมาณ หลีกเลี่ยงยาที่มีรายงานการเกิด QT prolongation หรือ TdP ร่วมด้วย หากจำเป็นต้องใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาในการเพิ่มความถี่ในการเกิด QT prolongation จะต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสมตามค่าการทางานของตับและไต ก่อนเริ่มรักษาเนื่องจากภาวะนี้สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ หลังจากได้รับยาความติดตาม EKG ตามเวลาที่มีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงที่สุด (Tmax) หรือทุก 24 ชม. ที่ Steady state ของยาขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และหากผู้ป่วยมีค่า EKG ที่ผิดปกติ QTc สูงขึ้น 60 ms แต่ไม่เกิน 500 ms ให้แจ้งแพทย์เพื่อหยุดยาชั่วคราว พร้อมหาสาเหตุ และปัจจัยเสี่ยง แต่หาก QTc มากกว่าหรือเท่ากับ 500 ms (และเพิ่มขึ้น QTc มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ms หรือ มีภาวะ ventricular premature beats) ให้หยุดยาที่มีรายงานการเกิด QT prolongation ทั้งหมดทั้งนี้กับดุลยพินิจของแพทย์

ตารางที่ 1 แสดงผลทางห้องปฏิบัติการและรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างย้ายมารับการรักษาใน ICU

Medication		ICU day 1		ICU day 2		ICU day 3		ICU day 4
Order for continuation	Meropenem 1 g IV q 12 hr	/		/		/		/off
	Metronidazole (200) 2 tab po tid	/		/		/		/
	Clinدامycin 900 mg IV q8hr	start /		/		/		/
	Primaquine (15) 2 tab po OD	start /		/		/		/
	Ganciclovir 225 mg IV OD	/		/		start /		/
	Dexamethasone 5 mg IV q 12 hr	/		/		/		/
	Thiamine 100 mg IV q 8 hr	/		/		/		/
	NaHCO ₃ (300) 4 tab po qid	/		/		/		/
	Febuxostat (80) 1 tab OD po pc	/		/		/		/
	Folic (5) 1 tab OD po pc	/		/		/		/
	NaCl (300) 2 tab po tid	/		/		/		off
	Alum milk 30 ml po tid	/		/		/		/
Loperamide (2) 1 tab po tid	/		/		/		off	
One day	Haloperidol oral	/		/		22.30 น.	5 mg	CPR
	Fentanyl IV	18.30 น.	30 mcg	/		21.00 น.	50 mcg	
	Lasix IV	17.30 น.	40 mg	17.00 น.	40 mg	21.50 น.	50 mcg	
	KCl	/		7.15 น.	40 mEq	/		
	Filgrastim SC	14.00 น.	300 mcg	13.00 น.	300mcg	/		
LAB	AST/ALT (แรกรับ 132/106)	369/164		N/A		384/181		551/244
	ALP/GGT (แรกรับ 1258/758)	463/293		N/A		348/180		362/189
	TB/DB (แรกรับ 1.1/0.9)	7.2/5.4		N/A		22.1/14.9		31.9/22.2
	BUN/sCr (แรกรับ 15/1.09)	50/1.5		58/2.15		67/1.89		102/3.13



* ICU/CCU จะมีการประเมิน EKG แรกรับของผู้ป่วยทุกราย

Reference: Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, Kovacs RJ. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):479-87.

รูปที่ 4 แสดงตัวอย่างแนวทางการประเมินปัจจัยที่ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ QT prolongation และทางการจัดการ^[11]

ตารางที่ 2 แสดง Tisdale score¹⁴

ปัจจัยเสี่ยง	คะแนน
อายุ ≥ 68 ปี	1
เพศหญิง	1
การใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretic	1
Serum potassium ≤ 3.5 mmol/L	2
Admission QTc ≥ 450 ms	2
เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วย acute myocardial infarction	2
การใช้ยาที่มีความเสี่ยง QT prolongation ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป	3
เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วย sepsis	3
เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วย heart failure	3
การใช้ยาที่มีความเสี่ยง QT prolongation 1 ชนิด	3
คะแนนรวมสูงสุด	21

ตารางที่ 3 แสดงผลการประเมินความเสี่ยงตาม Naranjo's Algorithm^[23]

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิบัติยามาแล้วหรือไม่	+1	0	0	1
2. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่คิดว่า เป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	2
3. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	0
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0	0
5. ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	-1
6. ปฏิกริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	0
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	0
8. ปฏิกริยารุนแรงเกิดขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	1	0	0	0
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันมาก่อน ในการได้รับยาครั้งก่อนๆ หรือไม่	+1	0	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	1
รวม				3

ระดับคะแนน คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9 Definite ใช่แน่
 คะแนนเท่ากับ 5-8 Probable ใช่
 คะแนนเท่ากับ 1-4 Possible อาจจะใช่
 คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0 Doubtful น่าสงสัย

References

- Granger B. The discovery of haloperidol. *Encephale* 1999;25(1):59–66.
- HALDOL® [package insert]. Raritan, NJ 08869. Janssen Pharmaceutica, 2005.
- Committee for National Essential Drug List. Rational drug use manual: Psychiatric drugs. Nonthaburi. Ministry of Public Health, 2015. (in Thai)
- Crismon ML. Schizophrenia. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al (eds.). *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th ed. New York. McGrawHill, 2014: pp/1019-1045.
- Boonlue T. Safe use of psychiatric drugs. *North-Eastern Thai J Neurosci* 2016;10(2):1-29. (in Thai)
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355(9209):1048–1052.
- van Noord C, Straus SMJM, Sturkenboom MCJM, Hofman A, Aarnoudse A-JLHJ, Bagnardi V, et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(1):9–15.
- Yan GX, Wu Y, Liu T, Wang J, Marinchak RA, Kowey PR. Phase 2 early afterdepolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome : direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall: Direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall. *Circulation* 2001;103(23):2851–2856.
- Recanatini M, Poluzzi E, Masetti M, Cavalli A, De Ponti F. QT prolongation through hERG K(+) channel blockade: current knowledge and strategies for the early prediction during drug development. *Med Res Rev* 2005;25(2):133–166.
- Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation--regulatory guidance and perspectives on hERG channel studies. Novartis Found Symp [Internet]. 2005. (Accessed on Apr. 6, 2022, at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16050273/>)
- Choothip K. Physiology of cardiovascular system and applications in pharmacology. Pitsanulok. Naresuan University Press, 2020. (in Thai)
- Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012;3(5):241–253.
- O'Brien JM, Rockwood RP, Suh KI. Haloperidol-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother* 1999;33(10):1046–1050.
- Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6(4):479–487.
- Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. CredibleMeds.org: What does it offer? *Trends Cardiovasc Med* 2018;28(2):94–99.
- Crediblemeds. QT Drug list [Internet]. Crediblemeds.org. (Accessed on Feb. 15, 2022, at <https://crediblemeds.org>)

17. Lexi-Comp Online. Haloperidol monograph. Hudson, OH. Lexi-Comp, Inc, 2022. (Accessed on Feb. 15, 2022)
18. Suessbrich H, Schönherr R, Heinemann SH, Attali B, Lang F, Busch AE. The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes: Haloperidol block of HERG channels. *Br J Pharmacol* 1997;120(5):9 68–74.
19. Wu C-S, Tsai Y-T, Tsai H-J. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc* 2015;4(2). (doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713294/>)
20. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, et al. Antipsychotics and the risks of sudden cardiac death and all-cause death: Cohort studies in medicaid and dually-eligible medicaid-medicare beneficiaries of five states. *J Clin Exp Cardiol* 2013;10(6):1–9.
21. Burbuqe I, Boettger S, Schubert M, Bettex D, Rudiger A. QTc prolongation after haloperidol administration in critically ill patients post cardiovascular surgery: A cohort study and review of the literature. *Palliat Support Care* 2020;18(4):447–459.
22. Miceli JJ, Tensfeldt TG, Shiovitz T, Anziano RJ, O’Gorman C, Harrigan RH. Effects of high-dose ziprasidone and haloperidol on the QTc interval after intramuscular administration: a randomized, single-blind, parallel-group study in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Clin Ther* 2010;32(3):472–491.
23. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-245.