

## นิพนธ์ต้นฉบับ

## ความสัมพันธ์ของการรับประทานยาบาเพนตินกับความเสื่อมต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ

สิทธิศักดิ์ รุจิระพุดพิงศ์, พ.บ., ดวงพร ยอดจันทร์, พ.บ., วว.เวชศาสตร์ครอบครัว, สุธาริน รัตนานนท์, พ.บ., วว.รังสีวินิจฉัย

โรงพยาบาลพิจิตร จังหวัดพิจิตร

## ผู้รับผิดชอบบทความ:

สิทธิศักดิ์ รุจิระพุดพิงศ์, พ.บ.,  
136 ตำบลในเมือง อำเภอเมือง  
พิจิตร จังหวัดพิจิตร 66000,  
ประเทศไทย  
Email: octouchaiisc@gmail.  
com

Received: September 25, 2024;

Revised: October 24, 2024;

Accepted: January 27, 2025

## บทคัดย่อ

**ที่มา:** ภาวะสมองเสื่อมเป็นความผิดปกติของสมองที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ ปัจจุบันประชากรผู้สูงอายุมีความชุกของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้น โดยการส่งจ่ายยาบาเพนตินในหน่วยบริการสุขภาพปฐมภูมิมีแนวโน้มสูงขึ้น ซึ่งการรับประทานยาบาเพนตินส่งผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของสมอง มีความสัมพันธ์กับการถดถอยของกระบวนการรู้คิดและความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการรับประทานยาบาเพนตินกับความเสื่อมต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ

**แบบวิจัย:** Etiognostic research with retrospective case control design

**วัสดุและวิธีการ:** ผู้สูงอายุทั้งหมดจำนวน 474 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม 238 คน รับประทานยาบาเพนติน 111 คน อายุเฉลี่ย  $75.97 \pm 8.96$  ปี เป็นเพศชายร้อยละ 42 และผู้ป่วยไม่มีภาวะสมองเสื่อม 236 คน รับประทานยาบาเพนติน 108 คน อายุเฉลี่ย  $71.78 \pm 8.17$  ปี เป็นเพศชายร้อยละ 50 วัดขนาดการรับประทานยาทั้งหมด (total standardized daily doses; TSDDs) ของยาบาเพนติน เก็บข้อมูลตัวแปรกวน เช่น อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ multivariable logistic regression แสดง adjusted odds ratios โดยมีกลุ่มเปรียบเทียบคือ TSDD 0

**ผลการศึกษา:** เมื่อปรับอิทธิพลของตัวแปรกวนพบว่า ผู้ป่วยรับประทานยาบาเพนติน TSDDs 181-360 มีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมเมื่อเทียบกับผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาบาเพนตินเป็น 1.24 เท่า (95%CI: 0.58-2.63,  $p = 0.58$ ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และ TSDDs > 360 เป็น 1.66 เท่า (95%CI: 1.03-2.68,  $p = 0.03$ )

**สรุป:** พบความสัมพันธ์ของการรับประทานยาบาเพนตินกับความเสื่อมต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ ดังนั้นควรใช้ยาบาเพนตินอย่างระมัดระวัง เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ

**คำสำคัญ:** ภาวะสมองเสื่อม ยาบาเพนติน ขนาดการรับประทานยาทั้งหมด

## ORIGINAL ARTICLE

# The Association of Gabapentin Use and Risk of Dementia in the Elderly Individuals

Sittisak Rujirapruttipong, M.D., Duangporn Yodjan, FRCFPT, Sutarin Rattananon, M.D.,  
Diploma of the Thai Board of Diagnostic Radiology

*Phichit Hospital, Phichit, Thailand*

**Corresponding author :**

Sittisak Rujirapruttipong, M.D.,  
136 Tambon Nai Mueang,  
Mueang Phichit District,  
Phichit 66000, Thailand  
Email: octouchaiisc@gmail.  
com

Received: September 25, 2024;

Revised: October 24, 2024;

Accepted: January 27, 2025

**ABSTRACT**

**Background:** Dementia is a common neurodegenerative disorder among the elderly. Due to the aging population, the prevalence of dementia is gradually increasing. Trends in Gabapentin prescribing have risen in primary care. The use of Gabapentin leads to neurocognitive changes, which may contribute to the development of cognitive impairment. This drug may be associated with the regression of cognition and activities of daily living. Therefore, the objective of this study was to evaluate the association between cumulative Gabapentin use and the risk for dementia.

**Design:** Etiognostic Research with retrospective case control design

**Methods:** A total of 474 patients took part in the analysis, with 111 of them being Gabapentin-exposed patients out of a total of 238 dementia cases (mean age  $75.97 \pm 8.96$  years; male 42.00%), and 108 being Gabapentin-exposed patients out of 236 non-dementia cases (mean age  $71.78 \pm 8.17$  years; male 50.00%). The outcome was a cumulative Total Standardized Daily Dose (TSDD) of Gabapentin. Data on confounding factors such as age, gender, body mass index, and underlying diseases were collected. The data were analyzed using multivariable logistic regression, which revealed adjusted odds ratios and 95% confidence intervals (95%CI). The comparison group was represented by 0 TSDDs.

**Results:** The Adjusted Odds Ratio for cumulative Gabapentin exposure compared to non-exposure was 1.66 (95% CI = 1.03-2.68,  $p = 0.03$ ) for > 360 TSDDs. A non-significant result of the Adjusted Odds Ratio was 1.24 (95%CI: = 0.58-2.63,  $p = 0.58$ ) for 181-360 TSDDs.

**Conclusion:** From this study, it was found that there is an association between the cumulative use of Gabapentin and the risk for dementia. Therefore, it is recommended that this drug be used with caution, especially in more susceptible elderly individuals, and to reduce risk factors for dementia.

**Keywords:** dementia, gabapentin, total standardized daily dose

## บทนำ

ภาวะสมองเสื่อม (dementia) เป็นความผิดปกติของสมองที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ การเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ ทำให้มีโอกาสพบผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมเพิ่มขึ้น จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกปี ค.ศ. 2019<sup>1</sup> พบว่า โรคสมองเสื่อมเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 7 มีอัตราความชุกร้อยละ 6.9 ของประชากรอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป หากคำนวณตามประชากรผู้สูงอายุในประเทศไทย ผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี มีจำนวน 12,698,362 คน<sup>2</sup> คิดเป็นร้อยละ 19.21 ของประชากรทั้งหมด และพบผู้ป่วยสมองเสื่อมถึง 732,509 คน<sup>3</sup> มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นปีละ 1 แสนคน โดยร้อยละ 50.00 ของผู้ป่วยสมองเสื่อมมีอาการต้องพึ่งพาผู้อื่นดำรงชีวิต

ผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมจะมีปัญหาด้านความจำ พฤติกรรม และอารมณ์ เช่น หลงลืม สูญเสียสมาธิ ประสาทหลอน เคลื่อนไหวช้าลง จนกระทั่งทำกิจวัตรประจำวันด้วยตนเองไม่ได้ โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรค ซึ่งมีทั้งปัจจัยที่ปรับเปลี่ยนได้ คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 35.00<sup>4</sup> ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว ภาวะซึมเศร้า และผู้ที่ไม่รู้พื้นฐานในการปฏิบัติตัวดูแลตัวเอง ส่วนปัจจัยที่ปรับเปลี่ยนไม่ได้คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 65.00 เช่น อายุที่มากกว่า 60 ปี เพศหญิง และยีน ApoE4<sup>5</sup>

การใช้ยา กาบาเพนดินมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นในหน่วยบริการสุขภาพปฐมภูมิ ซึ่งมีโอกาสใช้ยาในทางที่ผิด ติดยา และใช้ยาเกินขนาดได้<sup>6</sup> โดยยา กาบาเพนดินมีข้อบ่งใช้สำหรับโรคลมชัก รักษาอาการปวดประสาทหลังจากเป็นงูสวัด อาการปวดเส้นประสาทจากไขสันหลังได้รับบาดเจ็บ โรคเส้นประสาทอักเสบจากเบาหวาน และโรคไฟโบรมัยอัลเจีย<sup>7</sup> อย่างไรก็ตามการใช้ยา กาบาเพนดินควรเฝ้าระวังถึงภาวะกดระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เกิดอาการง่วงซึมและภาวะกดการหายใจในผู้สูงอายุ<sup>8</sup> การรับประทายา กาบาเพนดินมีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของสมอง มีการศึกษาในผู้สูงอายุที่มีปรีซานปกติพบว่าเมื่อรับประทายา กาบาเพนดินแล้วมีความสัมพันธ์กับการถดถอยของกระบวนการรู้คิด ความสามารถในการประกอบ

กิจวัตรประจำวัน<sup>9</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับยา กาบาเพนดินสะสมขนาดสูง พบว่ามีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้น<sup>10</sup> จากการศึกษาในผู้ป่วยไขสันหลังได้รับบาดเจ็บ<sup>11</sup> พบว่ามีการทำงานของสมองเสื่อมถดถอยลงด้วยการทดสอบทางประสาทจิตวิทยาหลังรับประทายา กาบาเพนดิน แต่การศึกษายังเก็บข้อมูลระยะสั้น กลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก และไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ

ปัจจุบันยังมีช่องว่างในการวิจัยที่จำเป็นต้องได้รับการศึกษามากขึ้นเกี่ยวกับการใช้ยา กาบาเพนดิน และภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการรับประทายา กาบาเพนดิน กับความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ เพื่อทำให้เกิดการใช้ยา กาบาเพนดินอย่างระมัดระวัง และลดปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ

## วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาจากผลมาหาเหตุรูปแบบ etiologic research with retrospective case control design โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุมจากผู้สูงอายุที่เข้ารับบริการที่โรงพยาบาลพิจิตร ประกอบด้วย

กลุ่มตัวอย่าง (case) คือ ผู้สูงอายุที่วินิจฉัยเป็นภาวะสมองเสื่อม ตามแนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม<sup>4</sup> จาก ICD-10 codes ในโปรแกรม HOSxP ของโรงพยาบาลพิจิตร ประกอบด้วย F00 dementia in Alzheimer's disease, F01 vascular dementia, F02 dementia in other diseases classified elsewhere, F03 unspecified dementia และ G30 Alzheimer's disease

กลุ่มควบคุม (control) คือ ผู้สูงอายุที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะสมองเสื่อม เป็นผู้สูงอายุที่วินิจฉัยเป็นโรคความดันโลหิตสูง (hypertension) ไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) หรือโรคเบาหวาน (diabetic mellitus) จาก ICD-10 codes ในโปรแกรม HOSxP ของโรงพยาบาลพิจิตร ประกอบด้วย I10 essential (primary) hypertension, E78 disorders of lipoprotein metabolism and other lipidaemias และ E11 non-insulin-dependent diabetes mellitus

ในกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุมประกอบด้วย exposure group คือ ผู้สูงอายุที่มีการรับประทานยาgabapentin และ non-exposure group คือ ผู้สูงอายุที่ไม่มีการรับประทานยาgabapentin

เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) คือ ผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป และรับประทานยาgabapentin ตั้งแต่ 2 สัปดาห์

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการเพ้อ (delirium) ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (depression) ผู้ป่วยโรคลมชัก (epilepsy) ผู้ป่วยโรคไขสมองอักเสบ (encephalitis) ผู้ป่วยที่รับประทานยาgabapentinภายหลังจากได้รับการวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม ผู้ป่วยขาดนัด (loss to follow up) ใน 2 สัปดาห์หลังจากระยะเวลาในการศึกษา ผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นภาวะสมองเสื่อมก่อนระยะในการเวลาศึกษา และผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นภาวะสมองเสื่อมภายใน 2 สัปดาห์หลังจากระยะเวลาในการศึกษา

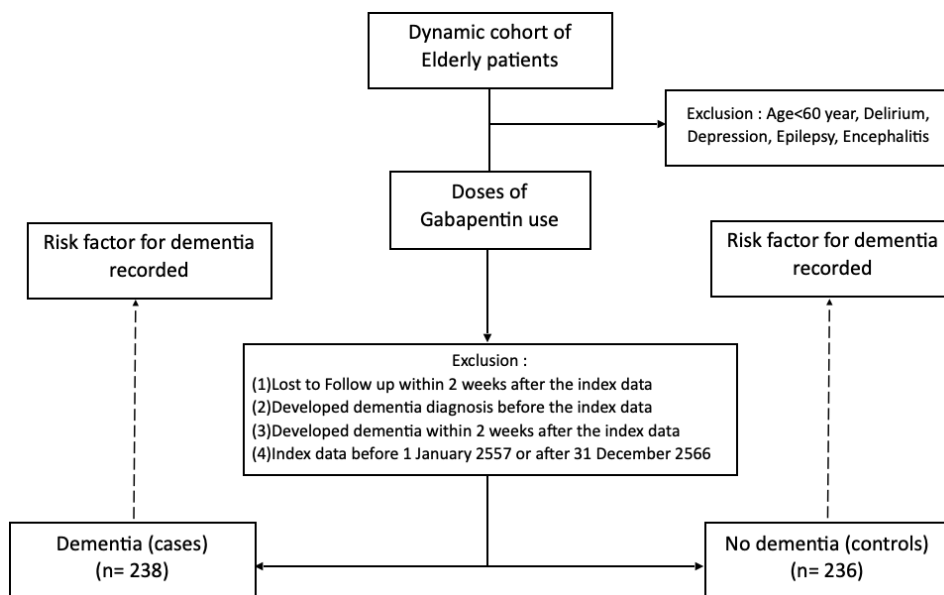
กำหนดระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 รวมเป็นระยะเวลา 10 ปีย้อนหลัง เพื่อเก็บข้อมูลการรับประทานยาgabapentinของ exposure group ทั้งในกลุ่มตัวอย่าง และกลุ่มควบคุม ได้เป็น total standardized daily doses (TSDDs) ของทั้ง 2 กลุ่ม รวมถึงเก็บข้อมูลเบื้องต้น และปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อม (รูปที่ 1) การวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจริยธรรมการวิจัยในคนโรงพยาบาลพิจิตรวันที่

12 มีนาคม พ.ศ. 2567 เลขที่ COE. 0223/2567

โดยตัวอย่างการคำนวณ TSDDs ของยาgabapentin ซึ่งเป็นขนาดยาสะสมที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมด เพื่อนำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการรับประทานยากับความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อม สามารถคำนวณได้จาก minimum effective daily dose of gabapentin คือ 100-300 มก.ต่อวัน (เท่ากับ 1 TSDD)<sup>12</sup> เช่น ผู้ป่วยรับประทานยาgabapentinวันละ 100 มก. เป็นเวลา 90 วัน คำนวณ TSDDs เท่ากับ 90 จัดอยู่ในขนาด TSDDs 1-180 หากผู้ป่วยรับประทานยาgabapentinวันละ 100 มก. เป็นเวลา 270 วัน คำนวณ TSDDs เท่ากับ 270 จัดอยู่ในขนาด TSDDs 181-360 และหากผู้ป่วยรับประทานยาgabapentinวันละ 100 มก. เป็นเวลา 390 วัน คำนวณ TSDDs เท่ากับ 390 จัดอยู่ในขนาด TSDDs >360 เป็นต้น

ทำการศึกษานำร่อง (pilot study) จำนวน 100 คน พบว่า ค่า mean TSDDs ในกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ  $329.57 \pm 706.08$  หน่วย และกลุ่มควบคุมเท่ากับ  $188.20 \pm 421.55$  หน่วย ใช้การทดสอบ one-sided ระดับ significance= 0.05 และ power=0.80 กำหนดให้กลุ่มตัวอย่างต่อกลุ่มควบคุมเป็น ratio=1:1 คำนวณจำนวนผู้ป่วยได้กลุ่มละ 210 คน รวมเป็นจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 420 คน

การวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (demographic characteristic) ใช้สถิติเชิงพรรณนา ค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้สถิติ



รูปที่ 1. แผนผังวิจัยแสดงกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุม

อนุमानเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของสองกลุ่มด้วย Independent t-test และ Fisher's exact กำหนด  $p = 0.05$  วิเคราะห์ผลลัพธ์ขนาดการรับประทานยาทั้งหมด (TSDDs) ของกาบาเพนติน เปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างกับกลุ่มควบคุม โดยใช้ multivariable logistic regression แสดง adjusted odds ratios ซึ่งกำหนดผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยา กาบาเพนตินมีขนาด TSDD 0 มีค่า odd ratios = 1 เป็นค่าอ้างอิง เก็บข้อมูลตัวแปรจนได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวเป็นเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 และประวัติโรคหลอดเลือดสมอง นำมาวิเคราะห์ปรับอิทธิพลของตัวแปรจน

ในกลุ่มตัวอย่างได้รับการคัดกรองทางปรีชันปัญญาด้วยแบบทดสอบ Thai mini-mental state examination (TMSE) รวบรวมข้อมูลคะแนน TMSE จากเวชระเบียน

ในโปรแกรม HOSXP ของโรงพยาบาลพิจิตร แสดงเป็นค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนในกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นผู้สูงอายุที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม ไม่มีข้อมูลการคัดกรองทางปรีชันปัญญา

## ผลการศึกษา

จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 474 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม 238 คน มีการรับประทานยา กาบาเพนติน 111 คน คิดเป็นร้อยละ 46.64 และผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะสมองเสื่อม 236 คน มีการรับประทานยา กาบาเพนติน 108 คน คิดเป็นร้อยละ 45.76 เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่รับประทานยา กาบาเพนตินทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. ข้อมูลส่วนบุคคล

| Characteristics                          | Dementia<br>(n=238)<br>n (%) | No dementia<br>(n=236)<br>n (%) | p-value |
|------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------|
| เพศชาย                                   | 100 (42.02)                  | 118 (50.00)                     | 0.097   |
| อายุ (ปี)                                |                              |                                 | *0.000  |
| 60-69                                    | 65 (27.31)                   | 104 (44.07)                     |         |
| 70-79                                    | 86 (36.13)                   | 92 (38.98)                      |         |
| 80-89                                    | 72 (30.25)                   | 33 (13.98)                      |         |
| >90                                      | 15 (6.30)                    | 7 (2.97)                        |         |
| อายุ (mean±SD)                           | 75.97±8.96                   | 71.78±8.17                      | *0.000  |
| ดัชนีมวลกาย (BMI) (กก./ม. <sup>2</sup> ) |                              |                                 | 0.107   |
| <18.5                                    | 142 (59.66)                  | 124 (52.54)                     |         |
| 18.5-~<25                                | 69 (28.99)                   | 90 (38.14)                      |         |
| ≥25                                      | 27 (11.34)                   | 22 (9.32)                       |         |
| BMI (mean±SD)                            | 23.17±4.17                   | 24.38±5.02                      | *0.004  |
| Diabetes mellitus                        | 63 (26.47)                   | 80 (33.90)                      | 0.089   |
| Hypertension                             | 163 (68.49)                  | 167 (70.76)                     | 0.618   |
| Dyslipidemia                             | 158 (66.39)                  | 154 (65.25)                     | 0.847   |
| Chronic kidney disease III-V             | 78 (32.77)                   | 68 (28.81)                      | 0.371   |
| History of stroke                        | 76 (31.93)                   | 44 (18.64)                      | *0.001  |
| Gabapentin use                           | 111 (46.64)                  | 108 (45.76)                     | 0.854   |
| TMSE (mean±SD)                           | 16.97±6.02                   | NA                              |         |
| Follow up days (mean±SD)                 | 2002.73±1317.03              | 883.91±654.74                   | *0.000  |
| Total years of follow-up (mean±SD)       | 5.49±3.61                    | 2.42±1.79                       | *0.000  |

\*  $p < 0.05$ ; TMSE, Thai mini-mental state examination



ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม เป็นเพศชาย 100 คน คิดเป็นร้อยละ 42.02 มีอายุเฉลี่ย 75.97 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.17 กก./ม.<sup>2</sup> มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน 63 คน คิดเป็นร้อยละ 26.47 โรคความดันโลหิตสูง 163 คน คิดเป็นร้อยละ 68.49 โรคไขมันในเลือดสูง 158 คน คิดเป็นร้อยละ 66.39 โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 78 คน คิดเป็นร้อยละ 32.77 มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง 76 คน คิดเป็นร้อยละ 31.93 มีการคัดกรองทางปริชาณปัญญาด้วยแบบทดสอบ Thai mini-mental state examination คะแนนเฉลี่ย TMSE 16.97 คะแนน ค่าเฉลี่ยของจำนวนที่วันติดตาม (follow up day) 2002.73 วัน และจำนวนปีทั้งหมดที่ติดตาม (total years of follow up) 5.49 ปี

ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะสมองเสื่อม เป็นเพศชาย 118 คน คิดเป็นร้อยละ 50.00 มีอายุเฉลี่ย 71.78 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.38 กก./ม.<sup>2</sup> มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน 80 คน คิดเป็นร้อยละ 33.90 โรคความดันโลหิตสูง 167 คน คิดเป็นร้อยละ 70.76 โรคไขมันในเลือดสูง 154 คน คิดเป็นร้อยละ 65.25 โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 68 คน คิดเป็นร้อยละ 28.81 มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง 44 คน คิดเป็นร้อยละ 18.64 ค่าเฉลี่ยของจำนวนที่วันติดตาม 883.91 วัน และจำนวนปีทั้งหมดที่ติดตาม 2.42 ปี

ผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม มีขนาดของการรับประทานยาจากบาเพนดินเฉลี่ย TSDD 381.2 และผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะสมองเสื่อม มีขนาดของการรับประทานยาจากบาเพนดิน

เฉลี่ย TSDD 188.4 เมื่อแบ่งระดับขนาดของการรับประทานยาจากบาเพนดินในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในช่วงระยะเวลา 10 ปีย้อนหลัง และปรับอิทธิพลของตัวแปรกวนพบว่า ผู้ป่วยที่มีขนาดของการรับประทานยาจากบาเพนดิน TSDD 1-180 มีค่า adjusted odds ratios 0.51 (95%CI: 0.3-0.89, p = 0.017) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยาจากบาเพนดิน ขนาด TSDD 181-360 มีค่า adjusted odds ratios 1.24 (95%CI: 0.58-2.63, p = 0.58) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และขนาด TSDD >360 มีค่า adjusted odds ratios 1.66 (95%CI: 1.03-2.68, p = 0.03) (ตารางที่ 2)

## วิจารณ์

ผลการวิเคราะห์พบความสัมพันธ์ของการรับประทานยาจากบาเพนดินกับความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ กล่าวคือ ในช่วงระยะเวลา 10 ปี ผู้ป่วยที่รับประทานยาจากบาเพนดินขนาด TSDDs 181-360 มีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อม 1.24 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยาจากบาเพนดิน แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (95%CI: 0.58-2.63, p=0.58) เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยที่รับประทานยาจากบาเพนดินขนาด TSDDs 181-360 จำนวนน้อย ซึ่งเกิดจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เพียงพอเป็นข้อจำกัดของการศึกษา รวมถึงอคติจากการเลือกกลุ่มตัวอย่าง เมื่อผู้ป่วยรับประทานยาจากบาเพนดินขนาด TSDDs >360 จะมีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อม 1.66 เท่าของผู้ป่วยที่

**ตารางที่ 2.** ความสัมพันธ์ของขนาดการรับประทานยาจากบาเพนดินใน 10 ปี กับความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อม

| TSDD           | Dementia<br>(n=238) | No Dementia<br>(n=236) | ODD Ratios<br>(95% CI) <sup>†</sup> | p-value |
|----------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|---------|
| TSDD (mean± D) | 381.2±689.7         | 188.4±354.6            |                                     |         |
| 0              | 127                 | 128                    | 1.00 (Reference)                    |         |
| 1-180          | 28                  | 50                     | 0.51 (0.3-0.89)                     | *0.017  |
| 181-360        | 18                  | 15                     | 1.24 (0.58-2.63)                    | 0.58    |
| >360           | 65                  | 43                     | 1.66 (1.03-2.68)                    | *0.03   |

\* p < 0.05; <sup>†</sup> multivariable adjusted for case control, age, sex, BMI, diabetic mellitus, hypertension, dyslipidemia, chronic kidney disease III-V, history of stroke  
TSDD, total standardized daily dose

ไม่ได้รับประทานยา กาบาเพนดิน ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: 1.03-2.68,  $p = 0.03$ ) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา กาบาเพนดินสะสมขนาดสูง มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้น<sup>10</sup> มีการศึกษาในผู้สูงอายุปรีซานปกติที่เริ่มรับประทานยา กาบาเพนดินพบความสัมพันธ์กับการถดถอยของกระบวนการรู้คิดความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน<sup>9</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการบาดเจ็บของไขสันหลังพบว่ามีการทำงานของสมองเสื่อมถดถอยลงด้วยการทดสอบทางประสาทจิตวิทยาหลังรับประทานยา กาบาเพนดิน<sup>11</sup> รวมถึงการศึกษาระยะยาวถึงการใช้ยา กาบาเพนดินในการรักษาอาการปวดเรื้อรังพบว่าผู้ป่วยสูงอายุมีความจำเสื่อมถดถอยลง<sup>13</sup> และหลายการศึกษาพบว่าการใช้ยา กาบาเพนดินควบคุมอาการของโรคลมชักมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อมและความบกพร่องทางปัญญามากขึ้น<sup>14-16</sup>

งานวิจัยนี้ได้ตระหนักถึงปัญหาการใช้ยา กาบาเพนดินที่เพิ่มสูงขึ้นในหน่วยบริการสุขภาพปฐมภูมิ จึงควรมีการประเมินติดตามการใช้ยาตามคำแนะนำในผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาโรคสมองเสื่อม<sup>17,18</sup> เพื่อทำให้เกิดการใช้ยา กาบาเพนดิน อย่างระมัดระวังหากผู้ป่วยสูงอายุ รับประทานยา กาบาเพนดินขนาด TSDD 181-360 เริ่มมีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อม และหากผู้ป่วยสูงอายุรับประทาน ยา กาบาเพนดินในขนาด TSDD >360 จะมีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงต่อโรคสมองเสื่อม เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคอ้วน<sup>5</sup> ซึ่งสามารถส่งเสริมให้บุคลากรทางการแพทย์มีความตระหนักในการบริหารยา กาบาเพนดินด้วยความปลอดภัย สอดคล้องกับแนวทางการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้สูงอายุ<sup>19</sup> นโยบายแห่งชาติด้านยาและแผนยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2563-2565<sup>20</sup> ในผู้สูงอายุที่ใช้ยาหลายชนิดหรือตั้งแต่ 5 รายการ (polypharmacy) ยาที่มีความเสี่ยงสูง หรือมีแนวโน้มไม่เหมาะสมอยู่จำนวนมาก ทำให้ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug events) ซึ่งรวมถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อันตรกิริยาของยา และทำให้

เกิดความไม่ร่วมมือในการใช้ยา<sup>21,22</sup> ดังนั้นเพื่อให้เกิดความเชื่อมโยงของการพัฒนาระบบการดูแลผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมครบวงจร<sup>23</sup> และลดปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุในด้านการใช้ยา กาบาเพนดิน

### ข้อเสนอแนะ

ผลการศึกษานี้แสดงถึงความสัมพันธ์ของขนาดการรับประทานยา กาบาเพนดินกับความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ หากขนาดของการรับประทานยา กาบาเพนดินสูงขึ้น ผู้สูงอายุจะมีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้น ดังนั้นเมื่อผู้สูงอายุรับประทานยา กาบาเพนดินขนาด TSDDs มากกว่า 181 ควรมีการติดตามการใช้ยา กาบาเพนดินอย่างใกล้ชิด และเฝ้าติดตามอาการของโรคสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ หรืออาจมีการคัดกรองภาวะสมองเสื่อมเพิ่มเติม ในผู้ป่วยสูงอายุมีโรคร่วมหลายโรค มีการใช้ยาหลายชนิดหรือตั้งแต่ 5 รายการ (polypharmacy) อาจมีการรับประทานยาอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อระบบประสาท เช่น กลุ่มยา benzodiazepines, antihistamine, anticholinergic/antimuscarinic, tricyclic antidepressants, muscle relaxant, opioids, proton pump inhibitors, antiparkinson drug และกลุ่มยา antipsychotics<sup>24,25</sup> ซึ่งอาจเป็นตัวแปรกวนที่ส่งผลถึงความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อม

จากการศึกษานำร่อง (pilot study) คำนวนจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดได้ 420 คน ยังไม่สามารถวิเคราะห์ผลลัพธ์ของขนาดรับประทานยาทั้งหมด (total standardized daily doses) ของกาบาเพนดินเพื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างกับกลุ่มควบคุมได้ จึงนำผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 474 คน มาวิเคราะห์ผลลัพธ์ของการศึกษาในครั้งนี้ ซึ่งเป็นการศึกษาจากผลมาหาเหตุ มีข้อจำกัดเรื่องจำนวนผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะสมองเสื่อมมีจำนวนน้อย และระยะเวลาที่ผู้ป่วยรับประทานยา กาบาเพนดิน ดังนั้นการออกแบบรูปแบบวิจัยชนิดไปข้างหน้า อาจพิจารณาขยายการศึกษาเพื่อตรวจสอบผลกระทบระยะยาวในกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนมากขึ้น อาจเป็นทางออกที่ดีในการศึกษาผลของการรับประทานยา กาบาเพนดินต่อภาวะสมองเสื่อมเพื่อเป็นแนวทางการใช้ยา กาบาเพนดินในผู้สูงอายุ

## สรุปผลการศึกษา

จากผลการศึกษาพบความสัมพันธ์ของการรับประทานยาgabapentinกับความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ โดยผู้ป่วยที่รับประทานยาgabapentinขนาด TSDDs >360 มีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมเป็น 1.66 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาgabapentin ดังนั้นควรใช้ยาgabapentinอย่างระมัดระวังในผู้สูงอายุ และติดตามขนาดการรับประทานยาทั้งหมดของgabapentin เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ

## Highlight

1. การรับประทานยาgabapentinมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ
2. การคัดกรองภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุที่รับประทานยาgabapentin
3. ควรมีการประเมินติดตามการใช้ยาgabapentinในผู้สูงอายุ
4. ส่งเสริมให้บุคลากรทางการแพทย์มีความตระหนักในการบริหารยาgabapentin

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. กรมกิจการผู้สูงอายุ. สถิติผู้สูงอายุไทย ปี 2565 โดยกลุ่มนโยบายและยุทธศาสตร์ กรมกิจการผู้สูงอายุ [อินเทอร์เน็ต]. 2565 [เข้าถึงเมื่อ 5 มิถุนายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.dop.go.th/th/know/side/1/1/1962>
3. มูลนิธิสถาบันวิจัยและพัฒนาผู้สูงอายุไทย. ภาวะสมองเสื่อม [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 7 กรกฎาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก <https://thaitgri.org/?p=38965>
4. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม. นนทบุรี: กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2564.
5. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396 (10248):413–46.
6. Ashworth J, Bajpai R, Muller S, Bailey J, Helliwell T, Harrison SA, et al. Trends in gabapentinoid prescribing in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink: an observational study. Lancet Reg Health Eur. 2023;27:1-10.

7. Goodman CW, Brett AS. A clinical overview of off-label use of gabapentinoid drugs. JAMA Intern Med. 2019;179:695-701.
8. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: a population-based nested case-control study. PLoS Med. 2017;14:1-13.
9. Oh GY, Moga DC, Fardo DW, Abner EL. The association of gabapentin initiation and neurocognitive changes in older adults with normal cognition. Front Pharmacol. 2022;13:1-10.
10. Huang YH, Pan MH, Yang HI. The association between gabapentin or pregabalin use and the risk of dementia: an analysis of the National Health Insurance Research Database in Taiwan. Front Pharmacol. 2023;14:1-10.
11. Shem K, Barnard S, Flavin K, Mohan M. Adverse cognitive effect of gabapentin in individuals with spinal cord injury: preliminary findings. Spinal Cord Ser Cases 2018;4:1-7.
12. Palliative Care Network of Wisconsin. Gabapentin for neuropathic pain [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.mypcnow.org/fast-fact/gabapentin-for-neuropathic-pain>
13. Whitlock EL, Diaz-Ramirez LG, Glymour MM, Boscardin WJ, Covinsky KE, Smith AK. Association between persistent pain and memory decline and dementia in a longitudinal cohort of elders. JAMA Intern Med. 2017;177:1146–53.
14. Taipale H, Gomm W, Broich K, Maier W, Tolppanen AM, Tanskanen A, et al. Use of antiepileptic drugs and dementia risk: an analysis of Finnish health register and German health insurance data. J Am Geriatr Soc. 2018;66:1123–29.
15. Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: a systematic review. Epilepsia. 2021;62:1765–79.
16. Guekht AB, Mitrokhina TV, Lebedeva AV, Dzugaeva FK, Milchakova LE, Lokshina OB, et al. Factors influencing quality of life in people with epilepsy. Seizure. 2007;16:128–33.
17. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, Sterling TL, Zoller DP, Bond CA. Assessing medication adherence in the elderly. Drugs Aging. 2005;22:231–55.
18. Bailey R, English J, Knee C, Keller A. Treatment adherence in integrative medicine-Part one: review of literature. Integr Med (Encinitas). 2021;20:48-60.
19. สถาบันเวชศาสตร์สมเด็จพระสังฆราชญาณสังวรเพื่อผู้สูงอายุ. แนวทางการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้สูงอายุ. นนทบุรี: กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2565.
20. กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา. นโยบายแห่งชาติด้านยาและแผนยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ.2563-2565 [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 2 พฤษภาคม 2567]. เข้าถึงได้จาก: <https://ndi.fda.moph.go.th/uploads/policyfile/20210330101713>.
21. Mannucci PM, Nobili A, Pasina L, REPOSI Collabora-



- tors. Polypharmacy in older people: lessons from 10 years of experience with the REPOSI register. *Intern Emerg Med*. 2018;13:1191-200
22. Lackner TE. Polypharmacy in older people: risk factors and management strategies. *Pennsylvania Pharmacist*. 2007;18:15-7.
  23. สถาบันเวชศาสตร์สมเด็จพระสังฆราชญาณสังวรเพื่อผู้สูงอายุ. การพัฒนาระบบการดูแลผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมครบวงจร. นนทบุรี: กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2566.
  24. Gerlach LB, Myra Kim H, Ignacio RV, Strominger J, Maust DT. Use of benzodiazepines and risk of incident dementia: a retrospective cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;77:1035-41.
  25. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2016;352:1-9.