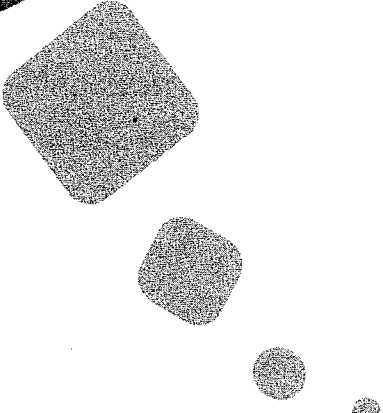


Essential Psychopharmacology of Psychotropic Drugs



ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา
ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

บทนำ

ปัจจุบันมีการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท (psychotropic drugs) เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ยากลุ่มนี้ ได้แก่ ยาต้านเศร้า (antidepressant drugs), ยาต้านโรคจิต (antipsychotic drugs), ยาคลายกังวล (anxiolytic drugs), ยาควบคุมอารมณ์ (mood stabilizers) และยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นจิตและประสาท (psychostimulant drugs) ซึ่งโรคทางจิตเวชส่วนใหญ่มีลักษณะเป็นโรคเรื้อรัง จึงต้องใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในระยะยาว อีกทั้ง ยังพบปัญหาจากการใช้ยาเหล่านี้ได้บ่อย เช่น การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ทั้งปฏิกิริยาระหว่างยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทที่ใช้ร่วมกัน หรือปฏิกิริยาระหว่างยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทร่วมกับยาชนิดอื่นๆ โดยปัญหาจากการใช้ยาที่เกิดขึ้นนี้ บางครั้งอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ ดังนั้น การเข้าใจถึงหลักการทางเภสัชวิทยาของยาเหล่านี้ ทั้งกลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ อาการไม่พึงประสงค์ ปฏิกิริยาระหว่างยา ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวัง จะช่วยทำให้การใช้ยามีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยมากขึ้น

หลักการทางเภสัชวิทยาของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท¹⁻³

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทแต่ละชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย และมีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม อย่างไรก็ตาม เป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาทั้งหมดในระดับโมเลกุลมักเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์/ผลของสารสื่อประสาทชนิดต่างๆ ในระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ serotonin (5-HT), norepinephrine (NE), dopamine (DA), acetylcholine (ACh), glutamate (GLU) และ gamma-aminobutyric acid (GABA) การเข้าใจถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาร่วมกับความเข้าใจในพยาธิสรีรวิทยาของแต่ละโรค จะช่วยอธิบายถึงระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset of action) และระยะเวลาที่เห็นฤทธิ์เต็มที่ของยา (full effect) รวมถึงใช้เป็นแนวทางในการพัฒนายารุ่นใหม่ต่อไป

เป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท แบ่งได้เป็น 4 ประเภท (ตัวอย่างยาที่ออกฤทธิ์ตามเป้าหมายต่างๆ แสดงในตารางที่ 1) ได้แก่

1. โปรตีนขนส่ง (transporters) โปรตีนขนส่งที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ

1.1 โปรตีนขนส่งที่บริเวณเซลล์เมมเบรน (membrane transporters) ของ presynaptic neuron ทำหน้าที่เก็บสารสื่อประสาทจาก synaptic cleft กลับเข้าสู่ presynaptic neuron เช่น serotonin transporter (SERT), norepinephrine transporter (NET) และ dopamine transporter (DAT) การออกฤทธิ์ของยาต้านเศร้าหลายชนิดมีเป้าหมายใน



ตารางที่ 1 เป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1-3)

สารสื่อประสาท	เป้าหมายยา	ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา	ตัวอย่างยา	ฤทธิ์ในการรักษา
Membrane transporters				
Serotonin (5-HT)	5-HT transporter (SERT)	ยับยั้ง	SSRIs, TCAs, SNRIs	รักษาโรคซึมเศร้า
Norepinephrine (NE)	NE transporter (NET)	ยับยั้ง	TCAs, SNRIs	รักษาโรคซึมเศร้า
Dopamine (DA)	DA transporter (DAT)	ยับยั้ง	NDRIs (bupropion)	รักษาโรคซึมเศร้า
Glutamate	Glycine transporter type 1 (GlyT1)	ยับยั้ง	Clozapine	รักษาโรคจิตเภท
Receptors				
Serotonin	5-HT _{1A} receptor	กระตุ้น (partial agonist)	Quetiapine	รักษาโรคซึมเศร้า
	5-HT _{2A} receptor	ยับยั้ง	Trazodone, SGAs	รักษาโรคซึมเศร้า บรรเทาอาการลบในโรคจิตเภท
Dopamine	5-HT _{2C} receptor	ยับยั้ง	Agomelatine	รักษาโรคซึมเศร้า
	D ₂ receptor	ยับยั้ง	FGAs	ต้านอาการโรคจิต
Glutamate	NMDA receptor	ยับยั้ง	Memantine	บรรเทาอาการความรู้คิดบกพร่อง
GABA	GABA _A receptor	กระตุ้น	Benzodiazepines	คลายกังวล บรรเทาอาการนอนไม่หลับ
Enzymes				
5-HT/NE	MAO-A	ยับยั้ง	MAOIs	รักษาโรคซึมเศร้า
Monoamines	GSK-3β	ยับยั้ง	ลิเทียม	บรรเทาอาการฟุ้งพล่านและซึมเศร้า
Ion channels				
Glutamate	N-type Ca ²⁺ channel (α ₂ δ subunit)	ยับยั้ง	Gabapentin, pregabalin	คลายกังวล

FGAs = first generation antipsychotics; MAOIs = monoamine oxidase inhibitors; NDRIs = norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors; SGAs = second generation antipsychotics; SNRIs = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs = tricyclic antidepressants

การยับยั้งโปรตีนขนส่งเหล่านี้ เพื่อให้มีระดับของสารสื่อประสาทที่ synaptic cleft เพิ่มขึ้น

2.2 โปรตีนขนส่งที่อยู่ในเซลล์บริเวณ synaptic vesicle (intracellular synaptic vesicle transporters) ได้แก่ vesicular monoamine transporters (VMATs) ซึ่งมีหน้าที่เก็บสารสื่อประสาทชนิดต่างๆ ที่อยู่ภายในเซลล์กลับเข้าสู่ vesicle ตัวอย่างยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง VMATs เพื่อเพิ่มการหลั่งสารสื่อประสาท ได้แก่ amphetamine

2. ตัวรับ (receptors) แบ่งเป็นหลายประเภท แต่ประเภทที่เกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท ได้แก่

2.1 G-protein coupled receptor (GPCR) เป็นตัวรับบริเวณเซลล์เมมเบรนที่เชื่อมต่อกับโปรตีนที่ชื่อ G-protein ซึ่งมีอยู่หลายชนิด คือ Gs, Gq และ Gi-protein เมื่อมี ligand มาจับตัวรับเหล่านี้ จะเกิดวิถีสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signaling pathway) ที่แตกต่างกัน ขึ้นกับชนิดของ G-protein กล่าวคือ เมื่อมี ligand มากระตุ้น (agonist) ที่ตัวรับ Gs และ Gq-protein จะส่งผลกระตุ้นวิถีสัญญาณในเซลล์ผ่านการเพิ่มปริมาณของ cAMP และ IP3/DAG ตามลำดับ ในขณะที่การกระตุ้นที่ตัวรับชนิด Gi-protein จะส่งผลยับยั้งวิถีสัญญาณภายในเซลล์ผ่านการยับยั้ง cAMP ตัวอย่างตัวรับที่เป็น GPCR เช่น D₂ receptor ซึ่งเป็น Gi-protein coupled receptor

2.2 Ionotropic receptor เป็นตัวรับที่เชื่อมต่อกับ ion channels โดยตรง และเมื่อมี ligand มาจับ จะทำให้เกิดการเปิดออกของ ion channels ชนิดนั้นๆ ตัวอย่างตัวรับชนิดนี้ได้แก่ GABA_A receptor ซึ่งจะเชื่อมต่อกับ chloride channel

3. เอนไซม์ (enzymes) เอนไซม์ในระบบประสาทส่วนกลางมีหน้าที่หลากหลาย เช่น สร้างสารสื่อประสาท ทำลายสารสื่อประสาท หรือเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ควบคุมวิถีสัญญาณภายในเซลล์ ตัวอย่างยาที่ออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์ เช่น ยาต้านเศร้ากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) ซึ่งจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ MAO ทำให้มีระดับสารสื่อประสาท 5-HT และ NE เพิ่มขึ้น ยาอีกชนิดหนึ่ง คือ ลิเทียม เป็นยาควบคุมอารมณ์ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ควบคุมวิถีสัญญาณภายในเซลล์ และทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับอารมณ์

4. Ion channels มีทั้ง ion channel ชนิด ionotropic receptors ดังได้กล่าวข้างต้น และ voltage-gated ion channels ซึ่งเป็น ion channel ที่ควบคุมการเปิดหรือปิดด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า ตัวอย่างยาที่ออกฤทธิ์ต่อ voltage-gated ion channel เช่น gabapentin และ pregabalin โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง N-type calcium channel ที่ presynaptic neuron แล้วมีผลลดการหลั่ง glutamate เข้าสู่ synaptic cleft



เภสัชวิทยาของยาต้านโรคจิต

ยาต้านโรคจิต (antipsychotic drugs) ทุกชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์หลักในการปิดกั้นตัวรับ dopamine-2 (D_2) ในระบบประสาทส่วนกลาง และมีข้อบ่งชี้ใช้หลักเพื่อรักษาโรคจิตเภท ทั้งนี้ เนื่องจากพยาธิสรีรวิทยาของโรคจิตเภทเชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของระดับ dopamine (DA) ในระบบประสาทส่วนกลาง กล่าวคือ มีระดับ DA สูงผิดปกติที่ meso-limbic tract ส่งผลให้เกิดอาการด้านบวก เช่น หลงผิด และประสาทหลอน ในขณะที่เดียวกันก็พบว่าระดับ DA ที่ mesocortical tract ลดลง ทำให้เกิดอาการด้านลบ และการรู้คิดบกพร่อง นอกจากนี้ ยังพบความผิดปกติของตัวรับ NMDA (NMDA receptor hypofunction) ซึ่งจะไปมีผลต่อระดับ DA ในระบบประสาทส่วนกลางด้วย¹⁻²

นอกจากฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ D_2 แล้ว ยาต้านโรคจิตแต่ละชนิดยังมีผลต่อตัวรับของสารสื่อประสาทอื่นๆ ด้วย ซึ่งยาแต่ละชนิดจะมีคุณสมบัติที่แตกต่างกันไป (ตารางที่ 2)⁴⁻⁵ ทำให้ยาแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันทั้งด้านประสิทธิภาพ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ปัจจุบันสามารถแบ่งยาต้านโรคจิตได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. ยาต้านโรคจิตรุ่นเก่า (first generation antipsychotics, FGAs) ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ D_2 ที่ mesolimbic tract เป็นหลัก อย่างไรก็ตาม การปิดกั้นตัวรับ D_2 นี้ยังมีผลต่อสมองส่วนอื่น คือ nigrostriatal และ tuberoinfundibular tract ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ extrapyramidal side effects (EPS) และ hyperprolactinemia ขึ้น ตามลำดับ ยาต้านโรคจิตรุ่นเก่ายังแบ่งเป็นกลุ่มตามความแรงในการปิดกั้นตัวรับ D_2 ได้ดังนี้ คือ haloperidol และ fluphenazine มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ D_2 ที่แรง (high potency FGAs) ส่วน chlorpromazine และ thioridazine มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ D_2 ต่ำ (low potency FGAs) แต่จะมีผลปิดกั้นตัวรับชนิดอื่น คือ ตัวรับ adrenergic α_1 , histamine (H_1) และ muscarinic ได้แรง สำหรับ perphenazine และ zuclopenthixol จะมีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ D_2 ได้ปานกลาง (moderate potency FGAs) ส่งผลให้ยาเหล่านี้มีอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกันตามความแรงในการปิดกั้นตัวรับแต่ละชนิด

2. ยาต้านโรคจิตรุ่นใหม่ (second generation antipsychotics) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยปิดกั้นตัวรับ D_2 ที่ mesolimbic tract เช่นเดียวกับยารุ่นเก่า แต่ยาหลายชนิดมีความแรงในการปิดกั้นตัวรับ D_2 ต่ำกว่ายารุ่นเก่า นอกจากนี้ ยาต้านโรคจิตรุ่นใหม่ยังมีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ 5-HT_{2A} ส่งผลให้มีการเพิ่มระดับ DA ที่สมองส่วน nigrostriatal tract, mesocortical tract และ tuberoinfundibular tract ทำให้ยาต้านโรคจิตรุ่นใหม่มีข้อดีเหนือกว่ากลุ่มเก่า คือ ลดความเสี่ยงในการเกิด EPS, ลดอาการด้านลบและอาการด้านความรู้คิด รวมถึงลดความเสี่ยงต่อการเกิด hyperprolactinemia¹ อย่างไรก็ตาม ยาต้านโรคจิตรุ่นใหม่หลาย



ตารางที่ 2 ความแรงของยาด้านโรคจิตในการจับกับตัวรับชนิดต่างๆ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4-5)

	CLZ	OLZ	QTP	ZPD	RPD	APZ	PLD	HAL	PPZ	CPZ
D ₂	+	++	+	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+++
						(PA)				
5-HT _{1A}	+	+	++	++	+	+++	+	-	-	-
			(norQTP)							
5-HT _{2A}	++	+++	++	++++	++++	++	++++	++	++	++
5-HT _{2C}	+++	+++	+	+++	++	++	++	-	+	+++
H ₁	++++	++++	+++	++	++	++	++	+	+++	++++
M ₁	+++	++	++	-	-	-	-	-	-	++
			(norQTP)							
M ₃	++	++	++	-	-	-	-	-	-	++
			(norQTP)							
α ₁	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	++	+++

++++ very strong binding affinity (K_i < 1), +++ strong binding affinity (K_i 1-10), ++ moderate binding affinity (K_i 10-100), + weak binding affinity (K_i 100-1,000), - not binding or negligible

APZ = aripiprazole, CLZ = clozapine, CPZ = chlorpromazine, HAL = haloperidol, norQTP = norquetiapine (active metabolite of quetiapine), OLZ = olanzapine, PA = partial agonist, PLD = paliperidone, PPZ = perphenazine, QTP = quetiapine, RPD = risperidone, ZPD = ziprasidone

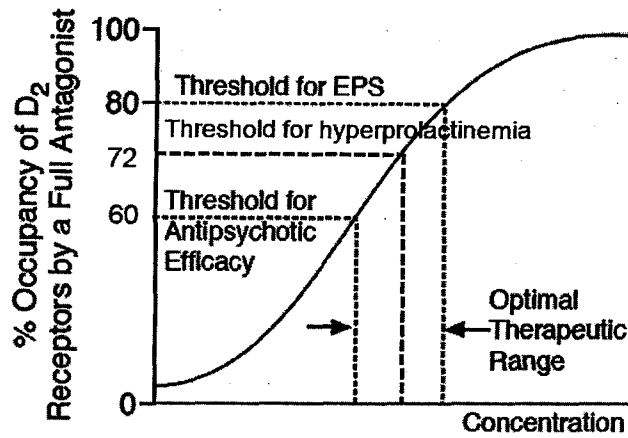
ชนิดจะพบอาการไม่พึงประสงค์ด้านเมแทบอลิซึมได้มากกว่ายาอื่น ๆ เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม ระดับน้ำตาลหรือไขมันในเลือดสูง

การศึกษาถึงฤทธิ์ของยาด้านโรคจิตในการจับกับตัวรับ D₂ โดย positron emission tomography (PET) scan พบว่าความแรงในการยับยั้งตัวรับ D₂ มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการด้านบวก และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้าน EPS และ hyperprolactinemia กล่าวคือ ฤทธิ์ในการบรรเทาอาการด้านบวกของโรคจิตเภทต้องมีความแรงในการยับยั้งตัวรับ D₂ อย่างน้อยร้อยละ 60-65 อย่างไรก็ตาม หากยับยั้งตัวรับ D₂ มากกว่าร้อยละ 72 และ 80 จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด hyperprolactinemia และ EPS ตามลำดับ^{2,6} (รูปที่ 1) ดังนั้น การให้ยาด้านโรคจิตในขนาดยาที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญมาก เพราะจะทำให้ผู้ป่วยได้ประสิทธิภาพจากยาและเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด

เภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านโรคจิต

ยาด้านโรคจิตส่วนใหญ่มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดี และจับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้มาก ยาสามารถกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี โดยเฉพาะที่สมอง ปอด และ





รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างความแรงในการปิดกั้นตัวรับ D_2 ต่อฤทธิ์ในการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ (ดัดแปลงรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2 และ 6)

เนื้อเยื่ออื่นๆ ยาส่วนใหญ่ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) จึงต้องระวังการใช้ยาด้านโรคจิตร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำงานของ CYP ยาส่วนใหญ่มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างยาว กรณีใช้ในการรักษาโรคจิตเภท จึงสามารถให้ยาวันละ 1 ครั้งได้ ยกเว้น quetiapine และ ziprasidone ที่มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้น จึงต้องบริหารยาวันละ 2 ครั้ง (ตารางที่ 3)^{2,7-10}

อาการไม่พึงประสงค์ของยาด้านโรคจิต^{2,11,12}

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยาด้านโรคจิตจะมีความสัมพันธ์กับความแรงของยาด้านโรคจิตต่อการจับกับตัวรับชนิดต่างๆ (ตารางที่ 4) โดยยาที่ปิดกั้นตัวรับ D_2 ที่ nigrostriatal และ tuberoinfundibular tract แรง เช่น haloperidol จะเกิด EPS และ hyperprolactinemia สูงกว่ายาที่ปิดกั้นตัวรับ D_2 ได้แรงต่ำกว่า เช่น chlorpromazine, การปิดกั้นตัวรับ muscarinic ทำให้เกิดอาการง่วงนอน ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น, ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ $5-HT_{1A}$ จะได้ฤทธิ์ต้านเศร้าและคลายกังวล, การปิดกั้นตัวรับ H_1 ทำให้เกิดอาการง่วงนอน และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น, การปิดกั้นตัวรับ α_1 ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ และยาที่สามารถปิดกั้นตัวรับ $5-HT_{2C}$ มีผลทำให้เพิ่มความอยากอาหาร จึงทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ส่วนการปิดกั้นตัวรับ M_3 จะเพิ่มโอกาสของภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ได้

นอกจากอาการไม่พึงประสงค์ข้างต้น และในตารางที่ 4 แล้ว ยาด้านโรคจิตยังอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบไม่บ่อย แต่รุนแรงถึงชีวิตได้ด้วย ซึ่งได้แก่ neuroleptic malignant syndrome, QTc interval prolongation (QTP)/torsades de pointes (TdP) และ agranulocytosis (จากยา clozapine)

ปฏิกริยาระหว่างยาของยาต้านโรคจิต

ปฏิกริยาระหว่างยาของยาต้านโรคจิตเกิดได้ทั้งปฏิกริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic drug interactions) ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับยาในเลือด และปฏิกริยาทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic drug interactions) ซึ่งเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา โดยอาจมีผลเสริมฤทธิ์ หรือต้านฤทธิ์กัน โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับยาในเลือด

ปฏิกริยาระหว่างยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านโรคจิตเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาเป็นหลัก เนื่องจากยาต้านโรคจิตส่วนใหญ่ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP ดังนั้น การได้ยาต้านโรคจิตร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP จึงส่งผลเปลี่ยนแปลงระดับยาต้านโรคจิตในเลือดได้ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 3 เภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านโรคจิต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2, 7, 8, 9, 10)

	Bioavailability (%)	Half-life (hr)	Major metabolic pathways	Active metabolites
First generation antipsychotics				
Chlorpromazine	10-30	8-35	CYP3A4, CYP2D6	7-hydroxy, others
Thioridazine	60	21-25	CYP2D6, CYP1A2	Mesoridazine
Fluphenazine	20-50	14-24	CYP2D6	N/D
Haloperidol	40-70	12-36	CYP3A4, CYP2D6, UGT	Reduced haloperidol
Perphenazine	20-25	8.1-12.3	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2	7-OH-perphenazine
Second generation antipsychotics				
Aripiprazole	87	48-68	CYP2D6, CYP3A4	Dehydroaripiprazole
Clozapine	12-81	11-105	CYP1A2, CYP3A4*	Norclozapine
Olanzapine	80	20-70	CYP1A2, UGT1A4	N-glucuronide; 2-OH-methyl; 4-N-oxide
Paliperidone ER	28	23	Unchanged via renal (59%)	None
Quetiapine	9+4	6.88	CYP3A4	7-OH-quetiapine
Risperidone	68	3-24	CYP2D6 (70-80%), CYP3A4 (20-30%)	9-OH-risperidone
Ziprasidone	59	4-10	Aldehyde oxidase, CYP3A4	None

* กรณีใช้ clozapine ในขนาดสูงขึ้นไป (plasma level \geq 300 ng/mL) พบว่ายาจะมีการเมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4 มากขึ้น และสามารถเกิดปฏิกริยากับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้ง CYP3A4 ได้

CYP = cytochrome P450; ER = extended release; N/D = no data; UGT = uridine diphosphate glucuronyltransferase



ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านโรคจิต (ได้แปลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2, 11, 12)

Antipsychotics	Sedation	EPS	Anticholinergic side effects	Orthostatic hypotension	Weight gain	Dyslipidemia/ Hyperglycemia	HyperPRL
First-generation antipsychotics							
Chlorpromazine	++++	++	+++	++++	++	+++*	+++
Fluphenazine	+	++++	+	+	+	+*	++++
Haloperidol	+	++++	+	+	+	+	++++
Perphenazine	++	++++	++	+	+	+	++++
Thioridazine	++++	++	++++	++++	++	+++*	+++
Second-generation antipsychotics							
Clozapine	++++	+	++++	++++	++++	++++	+
Olanzapine	++	+	++	+	++++	++++	+
Quetiapine	++	+	+	++	++	++	+
Risperidone	+	++	+	++	++	+	++++
Ziprazidone	++	+	+	+	+	+	+
Aripiprazole	+	+	+	+	+	+	+
Paliperidone	+	++	+	++	++	++	++++

อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์: + ไม่เกิด; + ต่ำ; ++ ปานกลาง; +++ ปานกลางถึงมาก; ++++ สูง; * limit data

EPS = extrapyramidal side effects; hyperPRL = hyperprolactinemia

ตารางที่ 5 ปฏิกริยาระหว่างยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านโรคจิต

ยาด้านโรคจิต	คู่ยาที่เกิดปฏิกริยาทางเภสัชจลนศาสตร์	หมายเหตุ
Chlorpromazine	CYP2D6 inhibitors or inducers CYP3A4 inhibitors or inducers	
Thioridazine	CYP2D6 inhibitors or inducers CYP1A2 inhibitors or inducers	การได้ thioridazine ร่วมกับ CYP2D6 inhibitors ถือเป็นข้อห้ามใช้
Pimozide	CYP2D6 inhibitors or inducers CYP3A4 inhibitors or inducers	การได้ pimozide ร่วมกับ CYP2D6 หรือ CYP3A4 inhibitors ถือเป็นข้อห้ามใช้
Haloperidol	CYP2D6 inhibitors or inducers CYP3A4 inhibitors or inducers	
Perphenazine	CYP2D6 inhibitors or inducers CYP3A4 inhibitors or inducers CYP1A2 inhibitors or inducers CYP2C19 inhibitors or inducers	
Aripiprazole	CYP2D6 inhibitors or inducers CYP3A4 inhibitors or inducers	พิจารณาเพิ่มขนาดยา aripiprazole ร้อยละ 50 กรณีได้ร่วมกับ CYP3A4 inducers พิจารณาลดขนาดยา aripiprazole ร้อยละ 50 กรณีได้ร่วมกับ CYP2D6 หรือ CYP3A4 inhibitors
Clozapine	CYP1A2 inhibitors or inducer CYP3A4 inhibitors or inducers	Clozapine เกิดปฏิกริยาระหว่างยากับ CYP3A4 inhibitors หรือ inducers กรณีใช้ clozapine ในขนาดยาค่อนข้างสูง (plasma level ≥ 300 ng/mL)
Olanzapine	CYP1A2 inhibitors or inducer	
Paliperidone ER	Carbamazepine (CBZ)	Carbamazepine ลดระดับยา paliperidone ร้อยละ 37 คาดว่ามาจากฤทธิ์เหนี่ยวนำการทำงานของ P-glycoprotein ของ CBZ
Quetiapine	CYP3A4 inhibitors or inducers	
Risperidone	CYP2D6 inhibitors or inducers CYP3A4 inhibitors or inducers	
Ziprasidone	CYP3A4 inhibitors or inducers	การใช้ ziprasidone ร่วมกับ CYP3A4 inhibitors ถือเป็นข้อควรระวัง กรณีจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ต้องติดตามอย่างใกล้ชิด



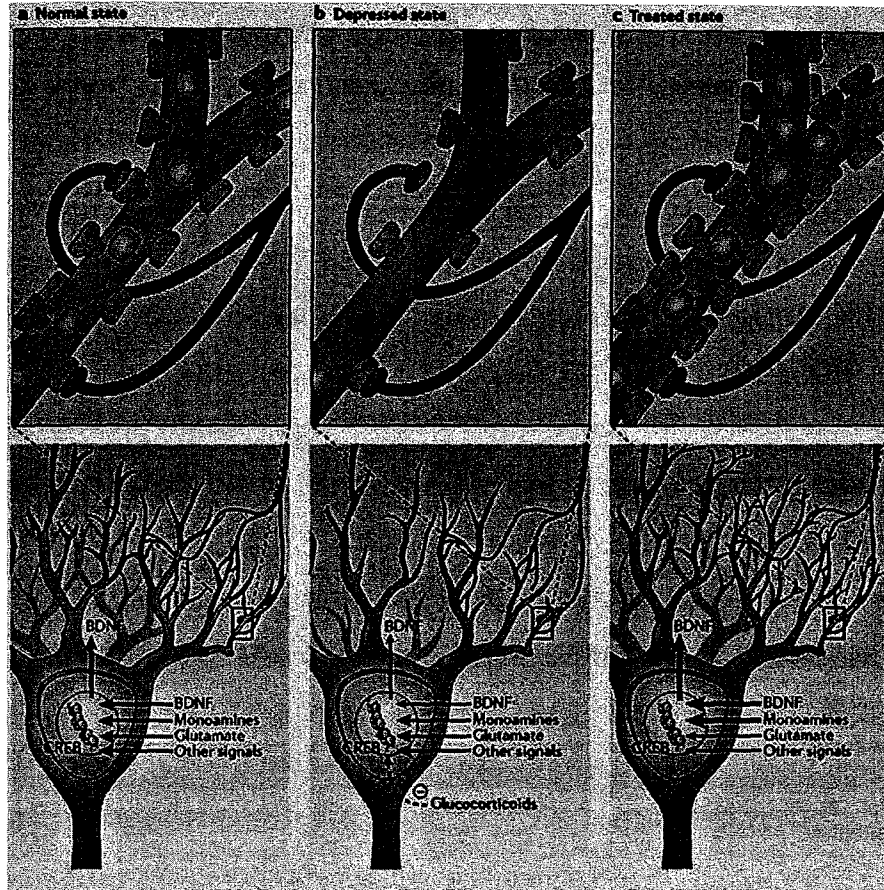
ตัวอย่างปฏิกิริยาระหว่างยาระหว่างยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านโรคจิตที่สำคัญ ได้แก่ thioridazine ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6^{13,14} ได้แก่ fluoxetine, paroxetine, bupropion และ duloxetine เนื่องจาก thioridazine ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับขนาดยาหรือระดับยา thioridazine ในเลือด ส่วนผลของยาด้านโรคจิตต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP นั้น พบว่าจากการศึกษา *in vitro* และ *in vivo* แสดงให้เห็นว่ายา thioridazine มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP2D6 ได้ค่อนข้างแรง¹⁵

ส่วนปฏิกิริยาระหว่างยาทางเภสัชพลศาสตร์ของยาด้านโรคจิต มักเกี่ยวข้องกับการใช้ยาด้านโรคจิตร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นหรือปิดกั้นตัวรับชนิดต่างๆ ได้เหมือนกับยาด้านโรคจิตชนิดนั้นๆ เช่น การใช้ยาด้านโรคจิตร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ D₂ เช่น bromocriptine ส่งผลต้านฤทธิ์ของยาด้านโรคจิต และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโรคจิตกำเริบได้ หรือการได้ thioridazine ร่วมกับยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด QTc interval prolongation เช่น cisapride หรือ tricyclic antidepressants²

เภสัชวิทยาของยาด้านเศร้า

ในอดีตเชื่อว่าการเกิดโรคซึมเศร้าเกี่ยวข้องกับทฤษฎี monoamine hypothesis คือ เกิดจากการลดลงของสารสื่อประสาทที่มีหน้าที่ควบคุมระดับอารมณ์ ได้แก่ serotonin (5-HT), norepinephrine (NE) และ dopamine (DA) อย่างไรก็ตาม ทฤษฎีดังกล่าวมีข้อจำกัดหลายประการที่ไม่สามารถอธิบายถึงการออกฤทธิ์ของยาด้านเศร้าได้ เนื่องจากการให้ยาด้านเศร้าจะมีผลเพิ่มระดับสารสื่อประสาทกลุ่ม monoamines ได้ทันทีหลังรับประทานยา จึงน่าจะจะทำให้เห็นผลการรักษาได้ทันที แต่ในความเป็นจริง กลับพบว่ายาด้านเศร้าออกฤทธิ์ช้า (delay onset of action) ในปัจจุบันจึงเชื่อว่าทฤษฎีที่ใช้อธิบายการเกิดโรคซึมเศร้า คือ neuroplasticity hypothesis (หรือ neurotrophic hypothesis)¹⁶⁻¹⁹ กล่าวคือ เกิดความผิดปกติหรือสูญเสียความสามารถในการปรับตัวของเซลล์ประสาทเมื่อเกิดพยาธิสภาพขึ้น เนื่องจากการลดลงของสารสำคัญในนิวเคลียสของเซลล์ประสาท โดยเฉพาะ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) จึงส่งผลเสียต่อระบบประสาท โดยเฉพาะสมองส่วนที่ควบคุมอารมณ์ คือ hippocampus และ prefrontal cortex ทำให้เซลล์ประสาทในสมองส่วนดังกล่าวสูญเสียการปรับตัวเมื่อเกิดพยาธิสภาพขึ้น (impairment of neuroplasticity), การสร้างเซลล์ประสาทลดลง (neurogenesis) และสูญเสียการทำงานสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาท (neuronal connectivity) ดังรูปที่ 2 ซึ่งความผิดปกติในระดับเซลล์ที่เกิดอย่างต่อเนื่องนี้ ส่งผลให้สมองส่วนดังกล่าวมีลักษณะฝ่อเหี่ยวลง (hippocampal atrophy) และทำให้สูญเสียการทำงาน





รูปที่ 2 พยาธิสภาพในระดับเซลล์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า และการเปลี่ยนแปลงหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านเศร้า²⁰

ของสมองส่วนดังกล่าว และเกิดอาการของโรคซึมเศร้าในที่สุด ทั้งนี้ มีหลักฐานทางวิชาการแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีระดับ BDNF ลดลง และมีขนาดของ hippocampus และ prefrontal cortex เล็กกลง

จากพยาธิสรีรวิทยาของโรคซึมเศร้ามดังกล่าวข้างต้น เป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาต้านเศร้า คือ การเพิ่มระดับ BDNF เพื่อเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ โดยเฉพาะที่สมองส่วน hippocampus อย่างไรก็ตาม กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านเศร้าทุกชนิดในปัจจุบันมีการออกฤทธิ์หลักด้วยการไปเพิ่มฤทธิ์ของสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์ ได้แก่ 5-HT, NE และ DA เช่น ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท ยับยั้งเอนไซม์ที่ทำลายสารสื่อประสาท หรือออกฤทธิ์กระตุ้นที่ตัวรับของสารสื่อประสาทโดยตรง (ตารางที่ 6)

ยาต้านเศร้าวออกฤทธิ์ค่อนข้างช้า (delay onset of action) เนื่องจากต้องรอให้เกิดการกระตุ้นในระดับเซลล์เพื่อเพิ่มปริมาณ BDNF และให้เกิดการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ขึ้นมา ซึ่งโดยทั่วไปต้องใช้เวลา 1-2 สัปดาห์ จึงเริ่มเห็นผลของยา (onset of action) แต่อาการที่



ตารางที่ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านเศร้า (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 23)

Mechanism of action	MAOIs	TCA	SSRI	SNRI	NRI	NDR	NaSSA	SARI	Agomelatine
Monoamine oxidase inhibition	X								
5-HT reuptake inhibition		X	X	X				X	
NE reuptake inhibition		X		X	X	X			
DA reuptake inhibition						X			
α_2 receptor antagonist		X					X		
5-HT _{2A} receptor antagonist		X					X	X	
5-HT _{2C} receptor antagonis							X		X
5-HT ₃ receptor antagonist							X		
α_1 receptor antagonist		X						X	
H ₁ receptor antagonist		X					X		
Muscarinic receptor antagonist		X							
Melatonin receptor agonist									X

MAOIs = monoamine oxidase inhibitors; NaSSAs = noradrenergic and specific serotonergic receptor antagonists; NDRI = noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors; NRI = noradrenaline reuptake inhibitors; SARI = serotonin antagonists and reuptake inhibitors; SNRI = serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors; TCA = tricyclic antidepressants

ตอบสนองต่อยาหรือดีขึ้นในช่วงแรกมักเป็นอาการด้านกาย เช่น นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย ซึ่งยังคงต้องเน้นย้ำให้ผู้ป่วยรับประทานยาด้านเศร้าต่อเนื่อง เพราะหากต้องการผลของยาอย่างเต็มที่ (full effect) ในการรักษาโรคซึมเศร้า จะต้องใช้เวลาประมาณ 4-6 สัปดาห์ หลังรับประทานยา จึงจะได้ผลดังกล่าว โดยเฉพาะอาการด้านอารมณ์ เช่น อารมณ์ซึมเศร้า^{2, 21, 22}

อาการไม่พึงประสงค์ของยาด้านเศร้า²¹⁻²⁹

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ของยาด้านเศร้ามีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาทชนิดต่างๆ ในระบบประสาทส่วนกลาง และระบบประสาทส่วนปลาย รวมถึงฤทธิ์ในการกระตุ้นหรือปิดกั้นตัวรับแต่ละชนิด (ตารางที่ 7) ซึ่งมีข้อมูลสรุปอาการไม่พึงประสงค์สำหรับยาแต่ละกลุ่ม ดังนี้

- Tricyclic antidepressants (TCAs) ได้แก่ amitriptyline, nortriptyline, desipramine, imipramine, clomipramine และ doxepin นอกจากจะมีผลเพิ่มระดับ 5-HT และ NE ซึ่ง



ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์คล้ายกับยากลุ่ม serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) แล้ว ยากลุ่ม TCAs ยังมีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ M_1 ทำให้เกิด anticholinergic side effects เช่น ปากแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะคั่ง หัวใจเต้นเร็ว และฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วง มีนงง และส่งผลเสียต่อการรับรู้ ดังนั้น จึงควรระวังการใช้ยา TCAs ในผู้สูงอายุ โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม ส่วนการยับยั้งตัวรับ H_1 มีผลทำให้เกิดอาการง่วงนอน และน้ำหนักเพิ่ม และการปิดกั้นตัวรับ α_1 ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypotension) รวมถึง มีผลลด seizure threshold จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคลมชัก นอกจากนี้ การใช้ยาในขนาดสูง อาจเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ ซึ่งก็ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในขนาดยาสูงในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด²¹⁻²³

- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ได้แก่ fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, sertraline และ escitalopram เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดจากฤทธิ์ของ 5-HT ต่อตัวรับของ serotonin ชนิดต่างๆ ทั่วร่างกาย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ความผิดปกติทางเพศ (sexual dysfunction) เช่น อารมณ์ทางเพศลดลง หย่อนสมรรถภาพทางเพศ น้ำหนักลด กรณีใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ ต้องระวังการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia)²⁴

- Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) เนื่องจากยามีผลเพิ่ม 5-HT เช่นเดียวกับ SSRIs จึงมีอาการไม่พึงประสงค์คล้ายกับที่พบจากการใช้ยากลุ่ม SSRIs แต่ SNRIs ยังมีผลเพิ่ม NE ด้วย จึงอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว และความดันโลหิตสูงได้ โดยเฉพาะการใช้ยา venlafaxine ในขนาดยาสูง (> 225 มิลลิกรัมต่อวัน) ดังนั้น จึงควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถคุมความดันโลหิตได้²⁵

- Serotonin antagonists and reuptake inhibitors (SARIs) คือ ยา trazodone เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT ทำให้มีปริมาณ 5-HT เพิ่มขึ้น แล้วไปกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1A} เพื่อให้ได้ฤทธิ์ต้านเศร้าเกิดขึ้น ยา trazodone ยังมีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ 5-HT_{2A} ได้ จึงมีผลลดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{2A} เช่น sexual dysfunction ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างจากการใช้ยากลุ่ม SSRIs นอกจากนี้ ยายังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ H_1 ได้แรง จึงทำให้เกิดอาการง่วงนอน ในทางปฏิบัติจึงนิยมนำ trazodone ขนาดต่ำ (25-100 มิลลิกรัมต่อวัน) มาใช้เป็นยาช่วยหลับในผู้ป่วยที่มีปัญหาอนไม่หลับ โดยยานี้จะไม่มีผลรบกวน REM sleep อย่างไรก็ตาม ควรระวังการเกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถจากฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ α_1 ²⁶

- Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors (NDRIs) ได้แก่ bupropion



ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ DA และ NE ดังนั้น ยาชนิดนี้จึงไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ 5-HT อีกทั้งฤทธิ์ของยาในการเพิ่ม DA ที่ brain reward pathway จึงสามารถนำมาใช้เป็นยาช่วยเลิกบุหรี่ได้ แต่จะพบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของ NE และ DA แทน คือ ปวดหัว นอนไม่หลับ ปากแห้ง และเพิ่มความดันโลหิตได้ รวมถึงมีผลลด seizure threshold ได้ ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงซึ่งไม่สามารถควบคุมได้ หรือผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชัก²⁷

ตารางที่ 7 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของยาด้านเศร้า (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 29)

	Anticholinergic side effects	Sedation	Orthostatic hypotension	Seizures	Conduction abnormalities
SSRIs					
Escitalopram	0	0	0	0	0
Fluoxetine	0	0	0	++	0
Fluvoxamine	0	0	0	++	0
Paroxetine	+	+	0	++	0
Sertraline	0	0	0	++	0
SNRIs					
Venlafaxine	+	+	0	++	+
Duloxetine	+	0	+	0	0
TCAs					
<i>Tertiary amines</i>					
Amitriptyline	++++	++++	+++	+++	+++
Clomipramine	++++	++++	++	++++	+++
Doxepin	+++	++++	++	+++	++
Imipramine	+++	+++	++++	+++	+++
<i>Secondary amines</i>					
Desipramine	++	++	++	++	++
Nortriptyline	++	++	+	++	++
Other antidepressants					
Bupropion	+	0	0	++++	+
Trazodone	0	++++	+++	++	+
Mirtazapine	+	++	++	0	+

++++ สูง, +++ ปานกลาง, ++ ต่ำ, + ต่ำมาก, 0 ไม่มีฤทธิ์

SNRIs = serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors;

TCAs = tricyclic antidepressants



- Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NaSSAs) ได้แก่ mirtazapine และ mianserin ออกฤทธิ์เป็น α_2 receptor antagonist ที่ presynaptic noradrenergic/serotonergic neuron มีผลเพิ่มระดับ NE และ 5-HT ตามลำดับ และมีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ H_1 , 5-HT_{2A}, 5-HT_{2c} และ 5-HT₃ ด้วย จึงช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์จากการเพิ่มขึ้นของ 5-HT ได้หลายอย่าง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน สมรรถนะทางเพศลดลง แต่ก็ทำให้มีอาการปากแห้ง ง่วงนอน ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น รวมถึงทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้ด้วย แต่การใช้ยานี้ในขนาดยาสูงขึ้น จะทำให้อาการง่วงนอนลดลง เนื่องจากมีฤทธิ์ของ NE เพิ่มขึ้น²⁸

- Norepinephrine reuptake inhibitors (NRIs) ได้แก่ reboxetine ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ NE เท่านั้น ยาจึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ NE เป็นหลัก คือ ปากแห้ง ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว นอนไม่หลับ ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น

- Agomelatine เป็นยาที่ออกฤทธิ์เป็น 5-HT_{2c} receptor antagonist ส่งผลเพิ่มระดับ NE และ DA ที่สมองบริเวณ prefrontal cortex ได้ อีกทั้งยังสามารถกระตุ้นตัวรับ melatonin ได้ จึงทำให้อาการง่วงซึมเกิดขึ้น ยานี้จึงมีผลช่วยบรรเทาอาการนอนไม่หลับในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าได้

เภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านเศร้า²¹⁻²³

ยาด้านเศร้าส่วนใหญ่จะถูกเมแทบอลิซึมที่ตับโดยเอนไซม์ CYP โดยเฉพาะ CYP2D6 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีการแปรผันทางพันธุกรรมสูง (genetic polymorphism) ผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจตอบสนองต่อยาได้ต่างกัน (ตารางที่ 8) โดยยากลุ่ม SSRIs ส่วนใหญ่เมแทบอลิซึมได้เมแทบอลิต์ที่ไม่มีผลทางคลินิก (inactive metabolite) ยกเว้น fluoxetine ซึ่งเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP2D6 ได้เป็นสารที่ยังออกฤทธิ์ได้ คือ norfluoxetine และมีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า fluoxetine มาก คือ 1-2 สัปดาห์ ดังนั้นการใช้ยาด้านเศร้าชนิดอื่นที่มีฤทธิ์เพิ่ม 5-HT ภายหลังหยุดใช้ยา fluoxetine จึงต้องเฝ้าระวังการเกิด serotonin syndrome ด้วยเสมอ หรือควรจะเริ่มยาด้านเศร้าชนิดใหม่หลังจากหยุดใช้ยา fluoxetine ไปแล้วอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์

ปฏิกริยาระหว่างยาของยาด้านเศร้า²¹⁻³¹

ปฏิกริยาระหว่างยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านเศร้าเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาเป็นหลัก เนื่องจากยาด้านเศร้าหลายชนิด โดยเฉพาะกลุ่ม SSRIs มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP หลายชนิด จึงมีผลทำให้ระดับยาในกระแสเลือดของยาชนิดอื่นเปลี่ยนแปลงได้²⁵ (ตารางที่ 9) ตัวอย่างเช่น fluoxetine มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2D6 ได้แรง จึงเป็นข้อห้ามใช้ร่วมกับยาบางชนิดที่เมแทบอลิซึมผ่าน CYP2D6 เป็นหลัก เช่น thiorida-

ตารางที่ 8 ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านเศร้า (ได้แปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 21-23)

	Bioavailability (%)	Plasma protein binding (%)	Metabolism	Elimination t _{1/2} (hr)	Clinically important metabolite
SSRIs					
Escitalopram	80	56	2C19, 3A4	27-32	-
Fluoxetine	95	94	2D6, 2C9	4-6 day*	Norfluoxetine
Fluvoxamine	53	77	2D6, 1A2	15-26	-
Paroxetine	N/A	95	2D6	24-31	-
Setraline	36	99	2D6, 3A4, 2C9/19	27	-
SNRIs					
Venlafaxine	45	27-30	2D6, 3A4	5	o-desmethylenlafaxine
Duloxetine	50	90	2D6, 1A2	12	-
TCAs					
Tertiary amines					
Amitriptyline	30-60	90-97	2D6, 1A2, 2C19, 3A4	9-46	Nortriptyline
Clomipramine	36-62	97	2D6, 1A2, 2C19, 3A4	20-24	Desmethyldomipramine
Doxepin	13-45	68-82	2D6, 1A2, 2C19, 3A4	8-36	Desmethyldoxepin
Imipramine	22-77	63-96	2D6, 1A2, 2C19, 3A4	6-34	Desipramine
Secondary amines					
Desipramine	33-51	73-92	2D6	11-46	2-hydroxydesipramine
Nortriptyline	46-70	87-95	2D6	16-88	10-hydroxynortriptyline
Other antidepressants					
Bupropion	N/A	82-88	2B6	10-21	Hydroxybupropion Threohydrobupropion
Trazodone	N/A	92	2D6	6-11	Erythrohydrobupropion
Mirtazapine	50	85	2D6, 3A4	20-40	Meta-chlorophenylpiperazine

N/A = no data available, * มีค่าครึ่งชีวิตของ active metabolite (norfluoxetine) นาน 1-2 สัปดาห์

SNRIs = serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs = tricyclic antidepressants

ตารางที่ 9 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 ของยาด้านเศร้า (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 30)

Drug	1A2	2C9/10	2C19	2D6	3A3/4
SSRIs					
Citalopram	0	0	0	++	0
Escitalopram	0	0	0	++	0
Fluoxetine	0	++	++	+++	+
Fluvoxamine	+++	+++	+++	0	+++
Sertraline	0	0	0	+	0
Paroxetine	0	0	0	+++	0
SNRIs					
Duloxetine	0	0	0	++	0
Venlafaxine	0	0	0	0	0
Other antidepressants					
Bupropion *	?	?	?	+++	?
Nefazodone	0	0	0	0	+++

+++ ฤทธิ์มาก (>150%), ++ ฤทธิ์ปานกลาง (50-150%), + ฤทธิ์ต่ำ (20-50%), 0 ฤทธิ์น้อยมากหรือไม่มีฤทธิ์ (<20%), ? ไม่มีข้อมูล

SNRIs = serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors

zine เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงดังได้กล่าวไว้ข้างต้น หรือการใช้ fluoxetine ร่วมกับ lipophilic beta blockers เช่น propranolol, metoprolol ซึ่งไม่ถือเป็นข้อห้ามใช้ แต่ต้องเฝ้าระวังการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าอย่างรุนแรง ทั้งนี้ ยาในกลุ่ม SSRIs ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP ค่อนข้างต่ำ และมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาทางเภสัช-จลนศาสตร์น้อย คือ sertraline และ escitalopram

ปฏิกิริยาระหว่างยาทางเภสัชพลศาสตร์ของยาด้านเศร้าเกิดจากฤทธิ์ของยาผ่านทางตัวรับชนิดต่างๆ โดยเฉพาะยากลุ่ม TCAs ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านตัวรับหลายชนิด จึงต้องระวังการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ ฤทธิ์ทำให้ง่วงนอน ฤทธิ์ anticholinergic รวมถึงยาที่มีผลลด seizure threshold เช่น lithium, clozapine หรือกรณีของ trazodone ควรระวังการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ

ปฏิกิริยาระหว่างยาทางเภสัชพลศาสตร์ที่สำคัญอีกชนิด คือ serotonin syndrome³¹ ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดจากการใช้ยาที่มีฤทธิ์เพิ่มระดับ 5-HT ร่วมกัน ทำให้มีปริมาณ 5-HT



มากเกินไป ในบางกรณีอาจเกิดอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ อาการแสดงของ serotonin syndrome ประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก (clinical triad) คือ การเปลี่ยนแปลงทางสภาวะจิต (alteration of mental status) เช่น สับสน วุ่นวาย การเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic hyperactivity) เช่น อุณหภูมิร่างกายสูง หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว ความดันโลหิตสูง เหงื่อออก และการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทร่วมกล้ามเนื้อ (neuromuscular hyperactivity) เช่น มือสั่น แข็งเกร็ง กระตุก ทั้งนี้ หากพบภาวะ serotonin syndrome แนวทางแก้ไข คือ หยุดยาที่คาดว่าสาเหตุ ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองตามอาการ เช่น ให้ยาลดไข้ และอาจพิจารณาให้ยากู้ม 5-HT_{2A} receptor antagonists เช่น cyproheptadine ร่วมด้วย

เภสัชวิทยาของยาควบคุมอารมณ์

ยาควบคุมอารมณ์ (mood stabilizers) เป็นยาหลักที่นำมาใช้รักษาโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorders) ซึ่งเป็นโรคทางจิตเวชที่มีความรุนแรง มีลักษณะอาการของ manic episode หรือ hypomanic episode สลับกับ major depressive episode โดยพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคอารมณ์สองขั้วเกิดความผิดปกติตั้งแต่ในระดับโมเลกุล คือ มีความผิดปกติในวิถีสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signaling pathway) ส่งผลให้สูญเสียความสามารถในการปรับตัวของเซลล์ประสาทเมื่อเกิดพยาธิสภาพขึ้น (neuroplasticity abnormality) ซึ่งเมื่อความผิดปกติดังกล่าวเกิดในสมองส่วนที่ควบคุมอารมณ์ เช่น limbic-related region เป็นผลให้เกิดอาการแสดงของอารมณ์ที่ผิดปกติดังที่พบในโรคอารมณ์สองขั้ว³²⁻³⁴ ความผิดปกติของวิถีสัญญาณภายในเซลล์ที่พบในโรคอารมณ์สองขั้ว และเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาที่สำคัญ ได้แก่

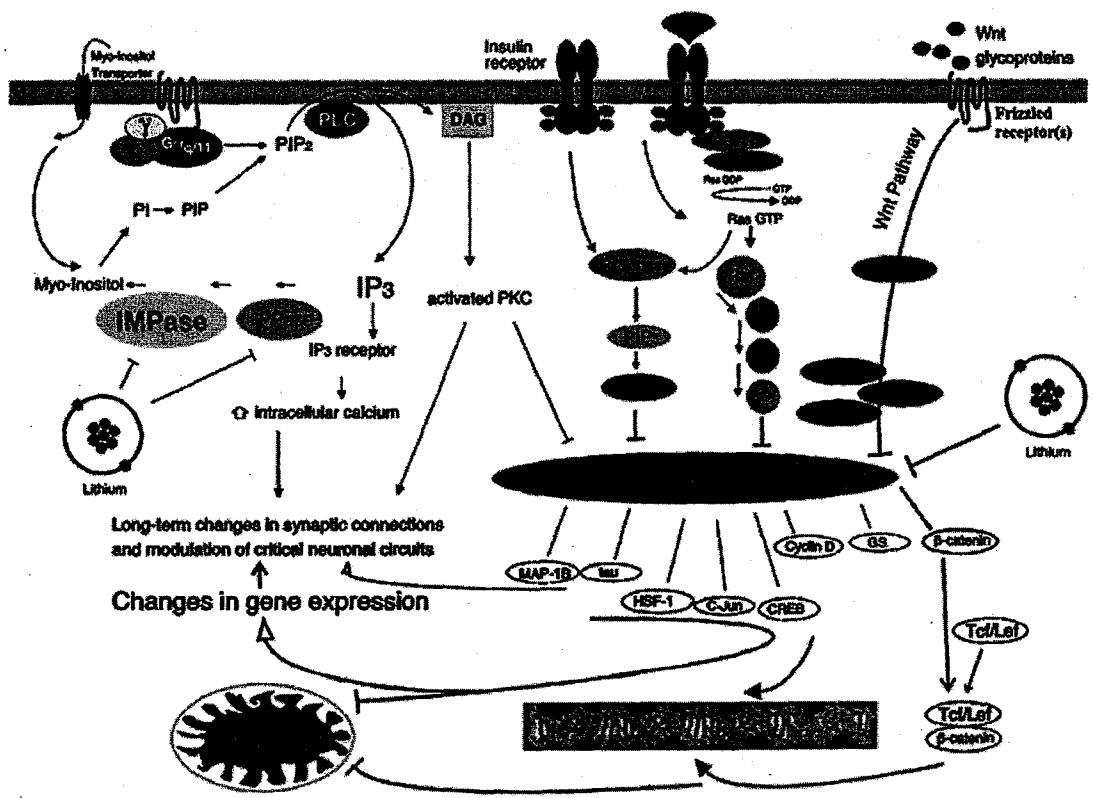
- เอนไซม์ protein kinase C (PKC) เป็นเอนไซม์สำคัญที่พบได้ทั้งใน pre และ post-synaptic neuron (แต่พบที่ presynaptic neuron มากกว่า) เอนไซม์ PKC ที่ presynaptic neuron มีหน้าที่กระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาท เช่น NE และ DA ซึ่งในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว พบว่ามีการทำงานของเอนไซม์ PKC มากผิดปกติ ส่งผลให้มีการหลั่ง NE และ DA มากขึ้น ทำให้เกิดอาการ mania ดังนั้น ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ PKC หรือยับยั้งการทำงานของสารสื่อประสาท DA และ NE จะสามารถบรรเทาอาการ mania (antimanic effect) ได้

- เอนไซม์ glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) เป็นเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ pro-apoptosis และมีความสำคัญมากในวิถีสัญญาณภายในเซลล์ของผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว เนื่องจากเอนไซม์ GSK-3 β มีผลต่อการสร้างโปรตีน 2 ชนิด คือ brain-derived neurotrophic

factor (BDNF) และ B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญที่ช่วยในการปรับตัวของเซลล์ประสาทให้อยู่รอดและเจริญเติบโตเป็นปกติ ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว พบว่ามีเอนไซม์ GSK-3 β ทำงานมากผิดปกติ ทำให้ BDNF และ Bcl-2 ลดลง ทำให้เกิดความผิดปกติทางอารมณ์ทั้งเรื่องของ depression และ mania การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ GSK-3 β จึงเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาที่ใช้รักษาโรคอารมณ์สองขั้ว (รูปที่ 3)

• วิธีสัญญาณภายในเซลล์ชนิดอื่น เช่น เอนไซม์ protein kinase B (Akt) หรือ ERK/MAPK pathway การกระตุ้นเอนไซม์หรือวิธีสัญญาณผ่านกระบวนการเหล่านี้จะสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ GSK-3 β ได้

ยาควบคุมอารมณ์ที่มีการนำมาใช้ในโรคอารมณ์สองขั้ว คือ ลิเทียม ยาต้านโรคจิต และยากันชัก ซึ่งในที่นี้จะขอกล่าวถึงข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยากันชักเท่านั้น โดยยากันชักที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้เป็นยาควบคุมอารมณ์ ได้แก่ carbamazepine, oxcarbazepine, sodium valproate และ lamotrigine ทั้งนี้กลไกการออกฤทธิ์ การยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ของยากันชักแต่ละชนิดได้แสดงไว้ในตารางที่ 10, 11 และ 12 ตามลำดับ³⁵⁻⁴⁰



รูปที่ 3 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคอารมณ์สองขั้วในระดับเซลล์³³



บทสรุป

ปัจจุบันมีการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทั้งในข้อบ่งใช้ของโรคทางจิตเวช และโรคทางกายต่างๆ ซึ่งการเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยา และเภสัชวิทยาของยาแต่ละชนิดจะช่วยให้สามารถใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ เป็นไปอย่างมีเหตุผล เกิดความปลอดภัย และยังช่วยลดปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาได้

ตารางที่ 10 กลไกการออกฤทธิ์ของยาควบคุมอารมณ์เพื่อใช้ในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว³⁵⁻³⁹

Mechanism of action	Lithium	Anticonvulsants		
		Valproate	Carbamazepine	Lamotrigine
Sodium channel blockade	-	++	+++	+++
Calcium channel blockade	-	+	-	+
Antiglutaminergic	+	++	++	++
GABAergic	+	+++	+	+
Intracellular signaling				
● Inhibit GSK-3 β	++	++	+	+
● Inhibit IMPase	++			+
● Decrease AC activity	++	++	+	-
● Decrease PKC activity	++	++	-	-
● Inhibit histone deacetylase	-	+	-	+
Neuroprotective (increase BDNF and Bcl-2 level)	++	++	+	++
Monoaminergic	++	+	+	+
			inhibit monoamines reuptake (at high dose)	5-HT _{1A} receptor partial agonist; inhibit monoamines reuptake (at high dose)

AC = adenylate cyclase; Bcl-2 = B-cell lymphoma-2; BDNF = brain-derived neurotrophic factor; GSK-3 β = glycogen synthase kinase-3 β ; IMPase = inositol monophosphatase; PKC = protein kinase C



ตารางที่ 11 การยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ระบบ cytochrome P450 ของยาต้านชักที่นำมาใช้เป็นยาควบคุมอารมณ์⁴⁰

Drug	Main route of elimination	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C19	UGT	Epoxide hydrolase
Carbamazepine (10,11-epoxide carbamazepine)	Oxidation	● ↑	↑	↑	↑	↑ (●)
Phenytoin	Oxidation	↑	● ↑ ↓	● ↑	↑	↑
Sodium valproate	Oxidation (>50%) and glucuronide conjugation (30-40%)		● ↓	● ↓	● ↓	↓
Oxcarbazepine	Glucuronide conjugation (>50%) and renal excretion (<30%)	↑		↓	● ↑	
Lamotrigine	Glucuronide conjugation				● ↑	

● responsible metabolizing enzyme; ↑ inducing effect; ↓ inhibiting effect

CYP = cytochrome P450 isoenzyme system; AEDs = antiepileptic drugs; UGT= uridine diphosphate glucuronyltransferase

ตารางที่ 12 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านชักในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว³⁷

Adverse events	Valproate	Carbamazepine	Lamotrigine
Somnolence	Yes	Yes	No
Dizziness	Yes	Yes	Yes
Headache	No	No	Yes
Diplopia	No	Yes	No
Incoordination	No	Yes	No
Gastrointestinal distress	Yes	Yes	Yes
Pharyngitis	Yes	No	No
Anorexia	No	No	Yes
Weight change	Increase	Slight	Decrease
Cholesterol ↑	No, ↑	Yes	No
Rash	No	Yes	Yes
Platelet, WBC count ↓	Yes	No	Yes
Hyponatremia	No	Yes	No



เอกสารอ้างอิง

1. Stahl SM. Antipsychotic agents. In: Stahl SM, editor. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basic and practical applications. 4th ed. New York: Cambridge university press; 2013. pp. 129-236.
2. Crismon ML. Schizophrenia. In: Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, editors. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed. New York: McGrawHill; 2014. pp. 1019-45.
3. Javitt DC, Duncan L, Balla A, et al. Inhibition of system a mediated glycine transport in cortical synaptosomes by therapeutic concentrations of clozapine: implication for mechanisms of actions. Mol Psychiatry 2005;10:276-86.
4. Horacek J, Bubenikova-Valesova B, Kopecek M, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. CNS Drugs 2006;20:389-409.
5. Wilkaitis J, Mulvihill T, Nasrallah HA. Classic antipsychotic medications. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. The American psychiatric publishing: textbook of psychopharmacology. 3rd ed. New York: McGrawHill; 2003. pp. 425-41.
6. A roadmap to key pharmacologic principles in using antipsychotics. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2007;9:444-54.
7. Kudo S, Ishisaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update. Clin Pharmacokinet 1999;37:435-56.
8. Olesen OV, Linnet K. Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. J Clin Pharmacol 2001;41:823-32.
9. Salih IHM, Thanakood THK, Mckay GA, et al. Comparison of the effects of thioridazine and mesoridazine on the QT interval in healthy adults after single oral doses. Nature 2007;82:548-54.
10. Yasui-Furukori N, Hidestrand M, Spina E, et al. Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. Drug Metab Dispos 2001;29:1263-8
11. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. CNS Drugs. 2007;21:911-36.
12. Hert MD, Detraux J, Winkel RV, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nat Rev Endocrinol 2012;8:114-26.
13. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, Torsade de Pointes and sudden death. Drugs 2002;62:1649-71.
14. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. Psychosomatics 2005;46:464-94.
15. Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA . Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. Drug Metab Dispos 1999;27:1078-84.
16. Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression. CNS Drugs 2011;25:913-31.
17. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. N Engl J Med 2008;358:55-68.
18. Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. Nat Neurosci 2007;10:1110-5.



19. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:836-44.
20. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug recovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:137-51.
21. American Psychiatric association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2010;167:1-118.
22. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005;353:1819-34.
23. Jackson CW, Cates ME. Major depressive disorder. In Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, et al, editors. *Pharmacotherapy: principles and practice*. 3rd ed. New York: McGrawHill; 2013. pp. 677-93.
24. Draper B, Berman K. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: issues relevant to the elderly. *Drugs Aging* 2008;25:501-19.
25. Shelton RC. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: similarities and differences. *Primary Psychiatry* 2009;16(suppl 4):25-35.
26. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009;14:536-46.
27. Dhillon H, Yang LP.H, Curran M. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008;68:653-89.
28. Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs* 2009;23:427-52.
29. Teter CJ, Kando JC, Wells BG. Depressive disorder. In: Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th ed. New York: McGrawHill; 2008. pp. 1047-66.
30. Preskorn SH, Borges-Gonzales S, Flockhart D. Clinically relevant pharmacology of neuropsychiatric drugs approved over the last three years: part II. *J Psychiatr Pract* 2006;12:312-6.
31. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
32. Schloesser RJ, Huang J, Klein PS. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:110-33.
33. Gould TD, Quiroz JA, Singh J, et al. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorders: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol Psychiatry* 2004;9:734-55.
34. Zarate CA, Singh JJ, Manji HK. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1006-20.
35. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate Jr CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord* 2009;11 (Suppl 2):92-109.
36. Bachmann RF, Schloesser RJ, Gould TD, et al. Mood stabilizers target cellular plasticity and resilience cascades. *Mol Neurobiol* 2005;32:173-202.
37. Bowden CL. Anticonvulsants in bipolar disorders: current research and practice and future directions. *Bipolar Disord* 2009;11 (Suppl 2):20-33.



38. Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, et al. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 5):40-8.
39. Kettel TA, Manji HK, Post RM. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:484-95.
40. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์. Review on psychotropic drug interactions. ใน: บุชบา จินดาวิจักษ์ณ์, สุวัฒนา จุฬาวัดนทล, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, ลักขณา สุวรรณน้อย, วิรยา วิจิตรเนาวรัตน์, และคณะ, บรรณาธิการ. Review and update on drug interactions. กรุงเทพมหานคร: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2553. หน้า 181-217.

