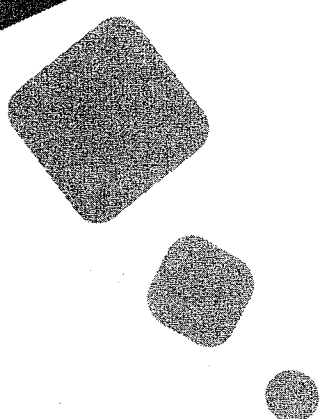


**Insights in
the Pathophysiology
and Treatment
of Schizophrenia**



• **ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา**

บทนำ

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นโรคทางจิตเวชที่รุนแรง และก่อให้เกิดความสูญเสียทางสังคมและเศรษฐกิจอย่างมาก มีลักษณะเป็นโรคเรื้อรัง และพบการกลับเป็นซ้ำ (recurrent) ได้บ่อย มีกลุ่มอาการหลากหลาย โดยมีอาการแสดงหลัก คือ (1) อาการด้านบวก (positive symptoms) เช่น หลงผิด (delusion), ประสาทหลอน (hallucination) (2) อาการด้านลบ (negative symptoms) เช่น พูดน้อย แยกตัวจากสังคม (3) อาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms) เช่น ความจำลดลง และความสามารถในการวางแผนและการแก้ปัญหาบกพร่อง และยังอาจพบ (4) อาการทางด้านอารมณ์ (affective symptoms) เช่น อารมณ์เศร้า วิตกกังวล ซึ่งอาการดังกล่าวนี้เกิดจากพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน รวมถึงยาต้านโรคจิต (antipsychotics) แต่ละชนิดก็จะให้ผลการตอบสนองต่ออาการต่างๆ ได้แตกต่างกันเช่นกัน

พยาธิสรีรวิทยาของโรคจิตเภท

โรคจิตเภทมีความสัมพันธ์กับสารสื่อประสาทหลายชนิด โดยเฉพาะ dopamine (DA) และ glutamate ปัจจุบันทฤษฎีที่ใช้อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของโรคจิตเภทมีอยู่ 2 ทฤษฎี ได้แก่

1. Dopaminergic hypothesis¹⁻⁴ เป็นทฤษฎีที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ DA ที่ผิดปกติต่อการเกิดโรคจิตเภท โดยในสภาวะปกติ DA มีการทำงานผ่าน pathway หลักในระบบประสาทส่วนกลาง ดังนี้

1.1 Nigrostriatal tract มี DA หลังจาก substantia nigra ไปออกฤทธิ์กระตุ้นที่ตัวรับ D_1 และ D_2 ที่ striatum มีผลช่วยควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย การมี DA ต่ำลงผิดปกติ มีผลทำให้เกิด parkinsonism ขึ้น

1.2 Mesolimbic tract มี DA หลังจาก ventral tegmental area (VTA) ไปกระตุ้นตัวรับ D_2 ที่ limbic system เช่น nucleus accumbens มีผลช่วยควบคุมอารมณ์และพฤติกรรม การมี DA ที่สูงผิดปกติ มีผลทำให้เกิดอาการด้านบวกของโรคจิตเภท เช่น อาการหลงผิด ประสาทหลอน

1.3 Mesocortical tract มี DA หลังจาก VTA ไปกระตุ้นตัวรับ D_1 ที่ prefrontal cortex มีผลช่วยควบคุมอารมณ์ และการรู้คิด เช่น การเรียนรู้ และการวางแผน การมี DA ต่ำผิดปกติ มีผลทำให้เกิดอาการด้านลบของโรคจิตเภท เช่น ภาวะไร้อารมณ์ เฉยเมย แยกตัวจากสังคม และมีผลต่ออาการด้านการรู้คิด เช่น ความจำลดลง ไม่สามารถวางแผนและตัดสินใจได้อย่างเหมาะสม



1.4 Tuberoinfundibular tract มี DA หลั่งจาก hypothalamus ไปกระตุ้นตัวรับ D_2 ที่ pituitary gland มีผลควบคุมการหลั่งฮอร์โมน prolactin การมี DA ที่ต่ำผิดปกติ ส่งผลให้มีการหลั่ง prolactin ที่มากขึ้น จนอาจเกิดภาวะ hyperprolactinemia ได้

การทำงานของ DA ใน 3 pathway คือ nigrostriatal, mesocortical และ tubero-infundibular tract (ยกเว้น mesolimbic tract) จะมีความสัมพันธ์กับระดับของ serotonin (5-HT) กล่าวคือการมีระดับของ 5-HT ที่สูง จะมีผลไปกระตุ้นตัวรับ $5-HT_{2A}$ ที่ dopaminergic neuron ส่งผลให้ DA มีการหลั่งลดลงใน 3 pathway ดังกล่าว

โดยสรุป ผู้ป่วยที่เกิดโรคจิตเภทขึ้น เกิดจากการมีระดับ DA สูงผิดปกติที่ meso-limbic tract ส่งผลให้เกิดอาการด้านบวกของโรคจิตเภท ในขณะที่มีการหลั่ง DA ลดลงที่ mesocortical tract ส่งผลให้เกิดอาการด้านลบ และการรู้คิดบกพร่อง โดยการหลั่ง DA ที่ลดลงนี้มีความสัมพันธ์กับการที่มีระดับ 5-HT สูงขึ้น

2. Glutamatergic hypothesis เป็นทฤษฎีที่อธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่าง glutamate กับการเกิดโรคจิตเภท ซึ่งปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจากความบกพร่องของตัวรับ glutamate ชนิด N-methyl-D-aspartate (NMDA receptor hypofunction) แล้วส่งผลให้เกิดโรคจิตเภท ทั้งอาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านความรู้คิดขึ้น⁴⁻⁵

ในภาวะปกติ glutamate เป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง และมีความสำคัญต่อโรคทางระบบประสาทและจิตเวชหลายชนิด เช่น โรคลมชัก โรคสมองเสื่อม รวมถึงโรคจิตเภทด้วย โดยตัวรับของ glutamate แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่⁶ คือ

2.1 Ionotropic glutamate receptors (iGluRs) เป็นตัวรับที่เกิดสัญญาณประสาทผ่านการทำงานของ ion channel สัญญาณประสาทที่เกิดผ่านตัวรับนี้จึงเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ตัวรับประเภทนี้ ได้แก่

- AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptor และ kainate receptor เมื่อมี glutamate มากระตุ้นที่ตัวรับนี้ จะส่งผลให้ Na^+ channel เปิด ทำให้ Na^+ ไหลเข้าเซลล์ และทำให้เกิด depolarization ขึ้น ทั้งนี้ พบว่าตัวรับ AMPA มีความสำคัญที่สุดในบรรดาตัวรับของ glutamate ต่อการเกิดโรคลมชัก ซึ่งมีทั้งหมด 4 subunits คือ GluR1-4

- NMDA receptor มีทั้งหมด 7 subunits (NR1, NR2A-D, NR3A-B) การจะเกิดสัญญาณประสาทผ่านตัวรับ NMDA ต้องอาศัย glycine ร่วมกับ glutamate ไปกระตุ้นที่ตัวรับ NMDA ชนิด NR1 และ NR2 subunit ตามลำดับ ส่งผลเกิด depolarization ทำให้ Mg^{2+} ที่อยู่บริเวณตัวรับ NMDA หลุดออกไป และกระตุ้นให้ Ca^{2+} channel เปิด ทำให้ Ca^{2+} ไหลเข้าเซลล์ จึงเกิดสัญญาณประสาทขึ้น โดยพบว่าตัวรับ NMDA นี้มีความสำคัญต่อการ



เกิดโรคจิตเภท โรคสมองเสื่อม และอาการปวด

2.2 Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) เป็นตัวรับที่เกิดสัญญาณประสาทผ่านการทำงานของ G-protein ที่จับกับตัวรับ mGluRs สัญญาณประสาทที่เกิดผ่านตัวรับนี้จะเกิดสัญญาณช้ากว่า iGluRs โดยตัวรับ mGluRs มีอย่างน้อย 8 subtypes (mGluR 1-8) ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ

- Group I คือ ตัวรับ mGluR 1 และ 5 พบที่ postsynaptic neuron เป็นหลักเกิดสัญญาณประสาทผ่านการทำงานของ G-protein ชนิด Gq ดังนั้น เมื่อมี glutamate มากระตุ้นที่ตัวรับกลุ่มนี้ จะมีผลกระตุ้นการสร้าง IP3 (inositol triphosphate) และ DAG (diacylglycerol) ผ่านการทำงานของเอนไซม์ phospholipase C (PLC) เชื่อว่าตัวรับชนิดนี้ช่วยเสริมการทำงานของตัวรับ iGluRs เช่น AMPA และ NMDA

- Group II คือ ตัวรับ mGluR 2 และ 3 พบที่ presynaptic neuron เป็นหลักเกิดสัญญาณประสาทผ่านการทำงานของ G-protein ชนิด Gi ซึ่งเมื่อมี glutamate มากระตุ้นที่ตัวรับกลุ่มนี้ จะมีผลลด cAMP (cyclic adenosine monophosphate) ทำให้การหลั่ง glutamate ลดลง

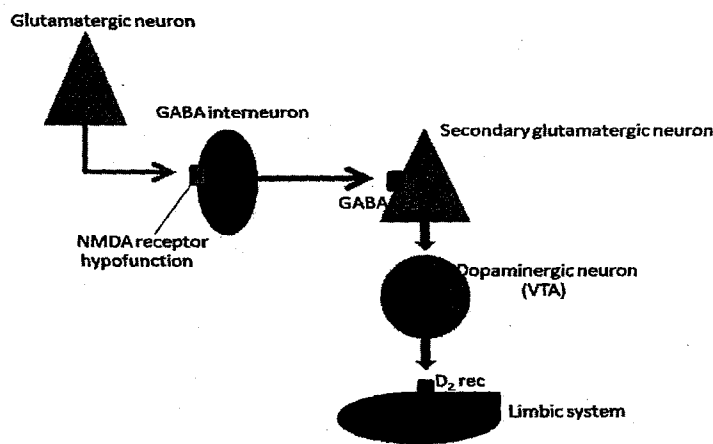
- Group III คือ ตัวรับ mGluR 4, 6, 7 และ 8 พบที่ presynaptic neuron และเกิดสัญญาณประสาทเช่นเดียวกับ Group II

ปัจจุบัน เชื่อว่าความผิดปกติของตัวรับ NMDA เป็นตัวอธิบายความผิดปกติของระดับ DA ในผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยในสภาวะปกติ การทำงานของ glutamate pathway ที่ควบคุม dopaminergic neuron ใน mesolimbic tract เริ่มจาก glutamatergic neuron ที่ prefrontal cortex (PFC) หลัง glutamate ไปกระตุ้นตัวรับ NMDA ที่ GABA interneuron ส่งผลเพิ่มการทำงานของ GABA interneuron ทำให้มีการหลั่ง GABA ไปยับยั้งการทำงานของ glutamatergic neuron ช้างเคียง (secondary glutamatergic neuron) ที่ PFC ส่งผลให้ secondary glutamatergic neuron ดังกล่าวมีการทำงานลดลง จึงมีการหลั่ง glutamate ไปกระตุ้นการทำงานของ dopaminergic neuron ที่ VTA ลดลง ซึ่งเป็นการควบคุมสมดุลปกติ (รูปที่ 1)

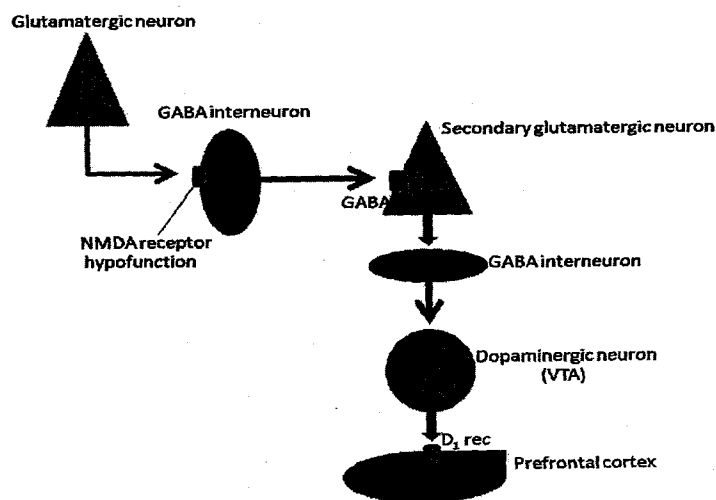
แต่ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่เกิดอาการด้านบวก เชื่อว่าเกิดจากความบกพร่องของตัวรับ NMDA ที่ GABA interneuron ทำให้รับสัญญาณประสาทจาก glutamate ที่หลั่งมาจาก glutamatergic neuron ลดลง การทำงานของ GABA interneuron จึงลดลง ส่งผลลดการหลั่ง GABA ไปยัง secondary glutamatergic neuron จึงทำให้ secondary glutamatergic neuron ดังกล่าวมีการทำงานมากขึ้น ทำให้มีการหลั่ง glutamate ไปกระตุ้น dopaminergic neuron ที่ VTA ได้มากขึ้น ผลสุดท้าย คือ ทำให้มีการหลั่ง dopamine มากขึ้นที่ mesolimbic tract และเกิดอาการด้านบวกขึ้นมา⁴⁻⁵



ส่วนความสัมพันธ์ระหว่าง glutamate pathway ต่อการเกิดอาการด้านลบและอาการด้านการรู้คิดของโรคจิตเภท เชื่อว่าเกิดจากความบกพร่องของตัวรับ NMDA ที่ GABA interneuron เช่นกัน จึงทำให้ secondary glutamatergic neuron มีการทำงานมากขึ้น อย่างไรก็ตาม secondary glutamatergic neuron ใน mesocortical tract ไม่ได้หลั่ง glutamate มากระตุ้นที่ dopaminergic neuron โดยตรงเช่นเดียวกับ mesolimbic tract แต่ต้องออกฤทธิ์ผ่าน GABA interneuron (รูปที่ 2) ดังนั้น glutamate ที่หลั่งออกมาจึงมีผลกระตุ้นที่ GABA interneuron ส่งผลเพิ่มการทำงานของ GABA interneuron เพิ่มการหลั่ง GABA ไปยับยั้งการหลั่ง DA ที่ mesocortical tract ส่งผลเกิดอาการด้านลบและอาการด้านการรู้คิดตามมา⁴⁻⁵



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่าง glutamate pathway และ dopaminergic neuron ใน meso-limbic tract (ดัดแปลงรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่าง glutamate pathway และ dopaminergic neuron ใน meso-cortical tract (ดัดแปลงรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)



ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านโรคจิต (ได้แปลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1, 7 และ 8)

| Antipsychotics | Sedation | EPS | Anticholinergic | 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

การรักษาโรคจิตเภทโดยการใช้ยา แบ่งออกเป็น 3 ระยะ ซึ่งผู้ป่วยโรคจิตเภททุกรายควรได้รับการรักษาให้ครบทั้ง 3 ระยะ⁹ ดังนี้

1. ระยะเฉียบพลัน (acute phase) เป้าหมายของการรักษาในระยะนี้ คือ ลดอาการทางจิตของผู้ป่วย และป้องกันอันตรายที่อาจเกิดแก่ผู้ป่วยหรือผู้อื่น ใช้ระยะเวลาในการรักษาประมาณ 2-4 สัปดาห์ โดยทั่วไปยาต้านโรคจิตชนิดแรกที่แนะนำ คือ ยาต้านโรคจิตรุ่นใหม่ เนื่องจากสามารถบรรเทาอาการด้านบวกได้เช่นเดียวกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่นเก่า แต่สามารถบรรเทาอาการด้านลบ และอาการด้านการรู้คิดได้ดีกว่า รวมถึงยาหลายชนิดมีความเสี่ยงต่อการเกิด EPS และ hyperprolactinemia ที่ลดลง อย่างไรก็ตาม หลักการเลือกชนิดของยาต้านโรคจิตควรพิจารณาตามลักษณะของผู้ป่วยเฉพาะราย (individual patients)¹⁰ ได้แก่

- อาการเด่นของโรค (predominant symptoms) เช่น มีอาการด้านลบเป็นหลัก ควรพิจารณายาต้านโรคจิตรุ่นใหม่ หลักฐานทางวิชาการจากการศึกษาอภิวเคราะห์¹¹ พบว่ายาต้านโรคจิตรุ่นใหม่ซึ่งช่วยลดอาการทางลบได้ดีกว่ายาต้านโรคจิตเภทรุ่นเก่า คือ clozapine, olanzapine และ risperidone รวมทั้ง aripiprazole ก็มีการศึกษาว่าช่วยลดอาการทางลบได้มากกว่า haloperidol¹²

- อาการทางจิตเวชอื่นที่เป็นร่วมด้วย เช่น ผู้ป่วยที่มีอารมณ์ซึมเศร้าหรือวิตกกังวลร่วมด้วย อาจพิจารณายาต้านโรคจิตที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1A} เช่น aripiprazole หรือ quetiapine เพื่อจะได้ฤทธิ์ต้านเศร้า (antidepressant effect) และฤทธิ์คลายกังวล (anxiolytic effect) ร่วมด้วย

- โรคร่วมอื่น เช่น โรคอ้วน (obesity) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ clozapine หรือ olanzapine เป็นตัวเลือกแรก หรือผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา thioridazine, pimozide หรือ ziprasidone เพราะเป็นยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดได้มาก

หลังจากผู้ป่วยได้รับยาต้านโรคจิตในขนาดยาที่ให้ผลในการรักษา (therapeutic dose, ตารางที่ 2) แต่ยังไม่ตอบสนองต่อยา หรือยังมีอาการของโรคจิตเภทหลงเหลือ (residual symptoms) ควรพิจารณาปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาตามอาการเด่น (target symptoms) ของผู้ป่วยเฉพาะราย ดังนี้

- ยังคงมีอาการด้านบวก ควรพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาต้านโรคจิตชนิดอื่น (switching therapy) โดยพิจารณาเลือกใช้ยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแตกต่างจากยาชนิดแรก หรืออาจพิจารณาใช้ยาต้านโรคจิตชนิดเดิมในขนาดยาที่สูงขึ้น เช่น olanzapine 30-40 mg/d¹³, risperidone 8 mg/d¹⁴



ตารางที่ 2 ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาของยาต้านโรคจิต¹

| Antipsychotic drugs | Usual effective dose |
|---|-------------------------|
| First generation antipsychotics | |
| Chlorpromazine | 300-1,000 mg/d |
| Fluphenazine | 5-20 mg/d |
| Fluphenazine decanoate LAI | 12.5-100 mg IM q 2-5 wk |
| Haloperidol | 2-20 mg/d |
| Haloperidol decanoate LAI | 20-200 mg IM q 4 wk |
| Flupentixol decanoate LAI | 10-100 mg IM q 2-4 wk |
| Perphenazine | 16-64 mg/d |
| Thioridazine | 100-800 mg/d |
| Trifluoperazine | 5-40 mg/d |
| Second generation antipsychotics | |
| Aripiprazole | 15-30 mg/d |
| Asenapine | 10-20 mg/d |
| Clozapine | 100-800 mg/d |
| Olanzapine | 10-20 mg/d |
| Paliperidone | 3-12 mg/d |
| Paliperidone LAI | 39-234 mg IM q 4 wk |
| Quetiapine | 300-800 mg/d |
| Risperidone | 2-8 mg/d |
| Risperidone LAI | 25-50 mg IM q 2 wk |
| Ziprasidone | 80-160 mg/d |

IM = intramuscular injection; LAI = long-acting injection

- ยังคงมีอาการดื้อยา การฉีดยาชนิดแรกเป็นยาต้านโรคจิตรุ่นเก่า ควรพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาต้านโรคจิตรุ่นใหม่¹⁵ หรือเพิ่มยาต้านเศร้า (antidepressants) ให้ผู้ป่วยเพิ่ม โดยยาที่มีหลักฐานทางวิชาการรองรับ¹⁶⁻¹⁹ ได้แก่ fluoxetine 20 mg/day, fluvoxamine 50-100 mg/day, mirtazapine 30 mg/day และ mianserin 30-60 mg/day

- ยังคงมีอาการก้าวร้าว (aggression) ยาต้านโรคจิตที่มีหลักฐานทางวิชาการมากที่สุดในการผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการก้าวร้าว คือ clozapine ขนาด 300-600 มิลลิกรัมต่อวัน²⁰⁻²³ โดยยาต้านโรคจิตรุ่นใหม่จะมีประสิทธิภาพมากกว่ายาต้านโรคจิตรุ่นเก่าสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการก้าวร้าวจากการขาดความยับยั้งชั่งใจ (impulsive aggression)²²⁻²⁴ การรักษาอาการก้าวร้าวอีกวิธี คือ พิจารณาเพิ่มยากันชักที่ออกฤทธิ์ควบคุมอารมณ์ได้ (mood stabilizing effect)²⁵⁻²⁸ ให้แก่ผู้ป่วย เช่น sodium valproate, carbamazepine และ topiramate

● ยังคงมีอาการด้านอารมณ์ (affective symptoms) เช่น มีอารมณ์พุ่งพล่าน (mood elevation) อาจพิจารณาเพิ่มลิเทียม โดยปรับขนาดยาให้ได้ระดับลิเทียมในเลือดอยู่ในช่วง 0.6-1.2 mEq/L²⁵

● ยังคงมีอาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms) ยาด้านโรคจิตแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันต่อผลด้านการรู้คิด²⁹ หากกล่าวโดยภาพรวม ยาด้านโรคจิตรุ่นใหม่มีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาด้านโรคจิตรุ่นเก่า²⁹⁻³⁰ โดยอาการย่อยที่พบความแตกต่างได้พอสมควรระหว่างยาด้านโรคจิตแต่ละชนิด คือ verbal learning and memory ซึ่งยาด้านโรคจิตที่มีแนวโน้มช่วยอาการด้าน verbal learning and memory ได้ดีเมื่อเทียบกับยาชนิดอื่น ได้แก่ aripiprazole³¹⁻³², quetiapine³³⁻³⁵ และ paliperidone³⁶ หลักการสำคัญอีกอย่างของการรักษาอาการด้านการรู้คิดในผู้ป่วยโรคจิตเภท คือ ควรหลีกเลี่ยงการได้รับยาที่ส่งผลเสียต่อการรู้คิดในผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยเฉพาะยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic³⁷ เช่น benztropine หรือ trihexyphenidyl ซึ่งพบการใช้ร่วมกันได้บ่อยในผู้ป่วยโรคจิตเภท เนื่องจากใช้เป็นยาที่ป้องกันหรือรักษาภาวะ EPS ดังนั้น จึงควรพิจารณาหยุดยา benztropine หรือ trihexyphenidyl ในกรณีที่สามารถคุมอาการ EPS ได้ดีต่อเนื่องอย่างน้อย 1-2 เดือน โดยค่อยๆ ลดขนาดยาลง

2. ระยะคงสภาพ (stabilization phase) หลังจากผู้ป่วยมีอาการของโรคในระยะเฉียบพลันบรรเทาแล้ว ผู้ป่วยยังจำเป็นต้องได้รับยาต่อเนื่องเพื่อควบคุมอาการต่อไป และป้องกันการกำเริบของโรค โดยใช้ยาด้านโรคจิตชนิดและขนาดยาเดิมต่อเนื่องอีก 6 เดือน

3. ระยะต่อเนื่อง (maintenance phase) เป็นช่วงที่ผู้ป่วยมีอาการบรรเทาแล้ว หรือเข้าระยะ remission ได้ แต่ยังจำเป็นต้องได้รับยาต่อเนื่องในระยะยาวเพื่อป้องกันการกำเริบเป็นซ้ำของโรค โดยระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยระยะนี้ขึ้นกับสภาวะผู้ป่วยแต่ละราย³⁸ กล่าวคือ

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภทครั้งแรก (first episode schizophrenia) ควรได้รับยาต่อเนื่องอย่างน้อย 1-2 ปี

- ผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรัง (chronic schizophrenia) ควรได้รับยาต่อเนื่องอย่างน้อย 5 ปี

- ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการรุนแรง (severe schizophrenia) หรือเป็นผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษา (treatment-resistant schizophrenia) ควรได้รับยาตลอดชีวิต

บทสรุป

โรคจิตเภทเป็นโรคเรื้อรังทางจิตเวชที่รุนแรง และก่อให้เกิดความสูญเสียทางสังคมและเศรษฐกิจอย่างมาก ทฤษฎีที่อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของโรคจิตเภทในปัจจุบัน คือ dopa-



minergic hypothesis และ glutamatergic hypothesis ซึ่งทั้ง dopaminergic system และ glutamatergic system ต่างก็มีการทำงานที่สัมพันธ์กัน เพื่อทำให้เกิดสมดุลระหว่างกัน การเปลี่ยนแปลงของระบบใดระบบหนึ่ง จึงส่งผลทำให้เกิดอาการของโรคจิตเภทขึ้นได้ การรักษาหลักของโรคจิตเภท คือ การรักษาโดยใช้ยาต้านโรคจิต ซึ่งต้องให้การรักษาระยะยาว เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคจิตเภท โดยยาต้านโรคจิตแต่ละชนิดมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกัน จึงมีความแตกต่างกันในด้านประสิทธิภาพ และอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้น การเลือกชนิดของยาต้านโรคจิต จึงควรพิจารณาตามลักษณะของผู้ป่วยเฉพาะราย

เอกสารอ้างอิง

1. 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.
2. Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2007;78:1-39.
3. Goto Y, Grace AA. The dopamine system and the pathophysiology of schizophrenia: a basic science perspective. *Int Rev Neurobiol* 2007;78:41-68.
4. Stahl SM. Psychosis and schizophrenia. In: Stahl SM, editor. *Stahl's Essential Psychopharmacology: neuroscientific basic and practical applications*. 4th ed. New York: Cambridge university press 2013; pp. 79-128.
5. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* 2012;3:1-11.
6. Kew JNC, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology* 2005;179:4-29.
7. Hert MD, Detraux J, Winkel RV, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:114-26.
8. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911-36.
9. Kane JM. An evidence-based strategy for remission in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(Suppl 3):25-30.
10. Buckley PF. Factors that influence treatment success in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69 (Suppl 3):4-10.
11. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
12. Janicak PG, Glick ID, Marder SR, et al. The acute efficacy of aripiprazole across the symptom spectrum of schizophrenia: a pooled post hoc analysis from 5 short-term studies. *J Clin Psychiatry* 2009;70:25-35.
13. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:255-62.

14. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:192-208.
15. Moller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS Drugs* 2003;17:793-823.
16. Silver H. Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:305-13.
17. Singh SP, Singh V, Kar N, et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;197:174-9.
18. Zoccali R, Muscatello MR, Credo C, et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:71-6.
19. Berk M, Brook I, Brook S. Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:87-92.
20. Volavka J, Citrome L. Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long term treatment. *Int J Clin Pract* 2008;62:1237-45.
21. Frogley C, Taylor D, Dickens G, et al. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:1351-71.
22. Volavka J, Czobor P, Nolan K, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:225-8.
23. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, et al. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:622-9.
24. Goedhard LE, Stolker JJ, Heerdink ER, et al. Pharmacotherapy for the treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1013-24.
25. Citrome L. Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence. *Expert Rev Neurother* 2009;9:55-71.
26. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:182-92.
27. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, et al. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatric Serv* 2004;55:290-94.
28. Gobbi G, Gaudreau PO, Leblanc N. Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients with psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:467-73.
29. Meltzer HY, Mcgurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:233-55.
30. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, et al. The effects of typical antipsychotic drug on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25:201-22.

31. Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, et al. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006;187:312-20.
32. Bervoets C, Morrens M, Vansteelandt K, et al. Effect of aripiprazole on verbal memory and fluency in schizophrenic patients: Results from the ESCAP study. *CNS Drugs* 2012;26:975-82.
33. Keefe RSE, Sweeney JA, Gu H, et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164:1061-71.
34. Riedel M, Muller N, Spellmann I, et al. Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:402-12.
35. Riedel M, Spellmann I, Straanig M, et al. Effects of risperidone and quetiapine on cognitive in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:360-70.
36. Kim SW, Chung YC, Lee YH, et al. Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:267-74.
37. Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, et al. Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:116-24.
38. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 suppl):1-56.

