



บทความพื้นฟูวิชาการ ออนไลน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

อาการไม่พึงประสงค์ของยารักษาโรคจิต Adverse drug reactions of antipsychotics

ปาวริศ วงษ์ประยูร

ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม
ติดต่อผู้พิมพ์: wongprayoon_p@su.ac.th

Pawaris Wongprayoon

Department of Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace,
Nakhon-Pathom

Corresponding author: wongprayoon_p@su.ac.th

รหัส 1006-1-000-004-05-2563

จำนวนหน่วยกิต 3.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 20 พฤษภาคม 2563

วันที่หมดอายุ : 19 พฤษภาคม 2563

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้เภสัชกรเข้าใจพยาธิสรีรวิทยาและการเปลี่ยนแปลงระบบสารสื่อประสาทในโรคจิตเภท
2. เพื่อให้เภสัชกรเข้าใจกลุ่มยารักษาโรคจิต กลไกการออกฤทธิ์ และอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ

บทคัดย่อ

โรคจิตเภท คือโรคทางจิตเวชที่มีความผิดปกติของความคิด การรับรู้และพฤติกรรม อาการทางคลินิกที่สำคัญ เช่น อาการด้านบวก (อาทิ อาการหลงผิด ประสาทหลอน) อาการด้านลบ (อาทิ ไม่มีแรงจูงใจหรือเฉื่อยชาลง ภาวะสิ้นยินดี) และการเปลี่ยนแปลงด้านความคิดการรับรู้ พยาธิสรีรวิทยาของโรคจิตเภทเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงเชิงโครงสร้างและหน้าที่ของสมองหลายบริเวณ โดยพบการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบสารสื่อประสาทหลายระบบ เช่น dopamine, glutamate และ serotonin ก่อให้เกิดสมมติฐานของโรคจิตเภทจากความผิดปกติของสารสื่อประสาท ซึ่งอธิบายกลไกของโรคได้บางส่วนโดยเฉพาะอาการด้านบวก ปัจจุบันแบ่งยารักษาโรคจิตเป็นสองกลุ่มคือ conventional antipsychotics และ atypical antipsychotics ซึ่งมีความแตกต่างกันทางเภสัชวิทยา โดย conventional antipsychotics ออกฤทธิ์ยับยั้ง D₂ receptor เป็นหลัก ในขณะที่ atypical antipsychotics ออกฤทธิ์ยับยั้ง D₂ receptor ร่วมกับ 5-HT_{2A} receptor เป็นหลัก ยาทั้งสองกลุ่มจึงมีผลทางคลินิกที่แตกต่างกันโดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่ม atypical antipsychotics แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันอย่างมากในด้านโครงสร้างเคมี ความสามารถในการจับกับตัวรับ และผลข้างเคียง สะท้อนถึงความซับซ้อนในการใช้ยาเพื่อรักษาโรคจิตเภท

คำสำคัญ : โรคจิตเภท, conventional antipsychotics, atypical antipsychotics, อาการไม่พึงประสงค์ของยา

Abstract

Schizophrenia is a psychiatric disorder with aberrant thought, perception and behaviors. Main clinical symptoms of schizophrenia include positive symptoms (such as delusion and hallucination), negative symptoms (such as avolition and anhedonia) and cognitive changes. Pathophysiology of schizophrenia involves alteration of structures and functions of many brain areas. Changes in neurotransmitter systems including dopamine, glutamate and serotonin have been found. Accordingly, the neurotransmitter hypotheses of schizophrenia, which could partly explain some aspects of disorder especially positive symptoms, have been established. Currently, antipsychotic agents can be divided into 2 groups; conventional and atypical antipsychotics, which differ in their pharmacological actions. Conventional antipsychotics exert effects mainly through D₂ receptor blockade while atypical antipsychotics exert effects mainly through D₂ and 5-HT_{2A} receptor blockades. Therefore, these groups provide different clinical outcomes particularly in adverse effects. There are large differences in chemical structures, receptor affinities and side effects among atypical antipsychotics; reflecting the complexity in pharmacotherapy of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, conventional antipsychotics, atypical antipsychotics, adverse drug reactions

1. โรคจิตเภท (Schizophrenia)

โรคจิตเภท (schizophrenia) หมายถึง โรคที่มีความผิดปกติของความคิด การรับรู้และพฤติกรรม อาการเป็นติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน โดยไม่มีสาเหตุจากโรคทางกาย ยา หรือสารเสพติด ส่งผลกระทบต่อปัญหาด้านสังคม การงาน หรือสุขอนามัยของผู้ป่วย ความชุกตลอดชีพของโรคจิตเภทประมาณร้อยละ 1 และอุบัติการณ์ระดับโลกของโรคประมาณ 0.5-5 ต่อ 10,000 ต่อปี อัตราส่วนในเพศหญิงและเพศชายใกล้เคียงกัน และส่วนใหญ่พบในวัยรุ่นตอนปลายถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น¹

สาเหตุของการเกิดโรคจิตเภทยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าโรคจิตเภทเกิดจากปัจจัยร่วมกันระหว่างพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ซึ่งเป็นแบบจำลองในการอธิบายกลไกการเกิดโรคที่ดีกว่าปัจจัยใดเพียงปัจจัยหนึ่ง สำหรับปัจจัยพันธุกรรม การศึกษาทางพันธุศาสตร์พบว่า มีความสัมพันธ์ของยีนหลายยีนร่วมกัน (polygenic) และผลกระทบของแต่ละยีนอาจมีหลายหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง (pleiotropic) สำหรับผลของสิ่งแวดล้อม มีปัจจัยจำนวนมากที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคจิตเภท เช่น ประสบการณ์เลวร้ายในช่วงต้นของชีวิต เศรษฐฐานะต่ำ ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต ประวัติการใช้ยาเสพติด ปัจจุบันเชื่อว่าโรคจิตเภทเป็นโรคความผิดปกติด้านพัฒนาการทางระบบประสาท (neurodevelopmental disorder) โดยหลักฐานสนับสนุนคือ การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของการเจริญพัฒนา และความสัมพันธ์กับเหตุการณ์ผิดปกติช่วงตั้งครรภ์^{2,3}

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคจิตเภทมีความเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงเชิงโครงสร้างของสมองหลายบริเวณ เช่น cortical atrophy, enlarge ventricle, white matter pathology และการเปลี่ยนแปลงเชิงหน้าที่ของสมอง เช่น ความผิดปกติของ reward system, emotional processing ความผิดปกติด้านการทำงานของ prefrontal cortex สำหรับกลไกระดับเซลล์และโมเลกุล พบการเปลี่ยนแปลงของจุดประสานประสาท (synapse) ซึ่งเป็นบริเวณเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาท ทำให้การส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ประสาทผิดปกติ พบการอักเสบของเซลล์ประสาท (neuroinflammation) ทำให้เกิดสมมติฐานการเกิดโรคจากการอักเสบ ซึ่งเป็นลักษณะที่คล้ายคลึงกับโรคจิตเวชอื่น ๆ เช่น โรคซึมเศร้า (depression) โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder)³ ทั้งนี้ มีสมมติฐานว่าโรคจิตเภทมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของระบบสารสื่อประสาท ได้แก่ dopamine, serotonin และ glutamate^{4,5} รายละเอียดจะได้กล่าวถึงในหัวข้อถัดไป

อาการทางคลินิกของโรคจิตเภทมีความหลากหลาย แบ่งเป็นกลุ่มอาการสำคัญดังนี้¹

1. **อาการด้านบวก (positive symptoms)** หมายถึง อาการผิดปกติที่เพิ่มมากกว่าคนทั่วไป มักพบในช่วงอาการกำเริบ ได้แก่ อาการหลงผิด (delusion) ประสาทหลอน (hallucination) เช่น หูแว่ว เห็นภาพหลอน ความผิดปกติของการพูด (disorganized speech) ความผิดปกติของพฤติกรรม (disorganized behavior)

2. **อาการด้านลบ (negative symptoms)** หมายถึง อาการผิดปกติที่ขาดหรือบกพร่องไปจากคนทั่วไป เช่น เฉยเมยไม่แสดงอารมณ์ (affective flattening) พูดน้อยหรือไม่พูด (alogia) ไม่มีแรงจูงใจหรือเฉื่อยชาลง (avolition) ภาวะสิ้นยินดี (anhedonia) ไม่เข้าสังคม (asociality)

3. **การเปลี่ยนแปลงด้านความคิดการรับรู้ (cognitive changes)** ผู้ป่วยมีความสนใจ (attention) แ่ลง มีปัญหาความจำ ดีความไม่ได้ คิดเป็นเหตุเป็นผลไม่ได้ เสียความสามารถในการบริหารจัดการ (executive dysfunction) เสียความสามารถในการตัดสินใจ และเรียนรู้สิ่งใหม่ไม่ได้

4. **การเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ (affective changes)** ผู้ป่วยอาจรู้สึกทุกข์ทรมาน ไม่สบายใจ (dysphoria) มีภาวะซึมเศร้า (depression) หมดกำลังใจ

5. **การฆ่าตัวตาย (suicide)** พบความพยายามฆ่าตัวตายร้อยละ 50 และอัตราการฆ่าตัวตายสำเร็จร้อยละ

การรักษาโรคจิตเภทประกอบด้วยการรักษาโดยการไม่ใช้ยาและการรักษาโดยใช้ยา การรักษาโดยการไม่ใช้ยา ได้แก่ การรักษาด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy) และการรักษาทางจิตใจและสังคม (psychosocial treatment) ผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมเป็นอันตรายต่อตนเองหรือผู้อื่น หรือต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด จำเป็นต้องได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน สำหรับการรักษาโดยใช้ยา จัดเป็นหัวใจสำคัญของการรักษา เพื่อควบคุมอาการทางจิตและลดอาการกำเริบ การเลือกใช้ยาขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ การตอบสนองต่อยา การยอมรับยา ราคา และสิทธิการรักษาของผู้ป่วย ยารักษาโรคจิต (antipsychotics) ในปัจจุบันแบ่งเป็น conventional antipsychotics และ atypical antipsychotics กลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับระบบสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับสมมติฐานการเกิดโรคจิตเภท ซึ่งเน้นอธิบายอาการด้านบวกเป็นหลัก นอกจากข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคจิตเภทและกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องแล้ว antipsychotics ยังมีข้อบ่งใช้ในโรคทางจิตเวชและภาวะอื่น ๆ เช่น โรคอารมณ์สองขั้ว โรคซึมเศร้า ภาวะเพ้อคลั่ง (delirium)^{1,6}

2. สมมติฐานสารสื่อประสาทกับการเกิดโรคจิตเภท

โรคจิตเภทมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของการทำงานของสมองหลายบริเวณ และการเปลี่ยนแปลงระดับการทำงานของสารสื่อประสาทหลายชนิด สารสื่อประสาทที่พบว่าอาจมีบทบาทสำคัญ ได้แก่ dopamine, glutamate และ serotonin ก่อให้เกิดสมมติฐานการเกิดโรคจากความผิดปกติของสารสื่อประสาท มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

2.1) The dopamine hypothesis of schizophrenia

Dopamine (DA) เป็นสารสื่อประสาทในกลุ่ม monoamine มีโครงสร้างเป็น catecholamine คล้ายคลึงกับสารสื่อประสาท epinephrine และ norepinephrine ตัวรับ dopamine (dopamine receptor) แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ D₁-like receptors (D₁ และ D₅ receptors) และ D₂-like receptors (D₂, D₃ และ D₄ receptors) ตัวรับทั้งสองกลุ่มจัดเป็น G-protein coupled receptor ซึ่งมีความแตกต่างกันที่ชนิดของ G-protein ที่เกี่ยวข้อง โดย D₁-like receptors จะส่งสัญญาณผ่าน G-protein ชนิดกระตุ้น (stimulatory G-protein, G_s) ในขณะที่ D₂-like receptors ส่งสัญญาณผ่าน G-protein ชนิดยับยั้ง (inhibitory G-protein, G_i)⁷

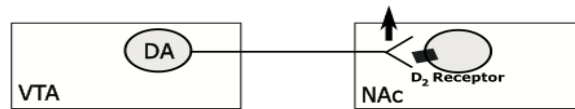
กลุ่มเซลล์ประสาท dopaminergic มีการกระจายตัวอยู่หลากหลายบริเวณในระบบประสาทส่วนกลาง โดยมีวิถีประสาทที่สำคัญในสมอง 5 วิถี^{4,7} ได้แก่ (1) Mesolimbic pathway มีจุดกำเนิดจาก ventral tegmental (VTA) และสิ้นสุดที่ nucleus accumbens (NAc) เกี่ยวข้องกับอารมณ์ความรู้สึก โดยเฉพาะความรู้สึกพึงพอใจ และเป็นองค์ประกอบสำคัญของ reward system จึงเชื่อว่าวิถีประสาทนี้เกี่ยวข้องกับอาการด้านบวกของโรคจิตเภทมากที่สุด (2) Mesocortical pathway มีจุดกำเนิดจาก ventral tegmental และสิ้นสุดบริเวณ prefrontal cortex เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมที่เป็นผลจากแรงจูงใจ นอกจากนี้ dopamine ในสมองส่วน prefrontal cortex มีบทบาทเกี่ยวข้องกับ cognitive function อีกด้วย เช่น ความทรงจำใช้งานและความสนใจ (3) Nigrostriatal pathway มีจุดกำเนิดจาก substantia nigra และสิ้นสุดที่ dorsal striatum เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเคลื่อนไหวภายใต้อำนาจจิตใจผ่าน extrapyramidal system ของ basal ganglia (4) Tuberoinfundibular pathway มีจุดกำเนิดจาก hypothalamus และสิ้นสุดที่ anterior pituitary gland เกี่ยวข้องกับการควบคุมการหลั่ง prolactin ซึ่งมีบทบาทในสรีรวิทยาการหลั่งน้ำนม และ (5) Thalamic pathway เป็นวิถีประสาทสั้น มีจุดกำเนิดจากหลายบริเวณใน midbrain และ hypothalamus ไปยัง thalamus ยังไม่ทราบบทบาททางประสาทสรีรวิทยาที่แน่ชัด

ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ความผิดปกติของ dopamine ได้รับการเชื่อถือเป็นกลไกหลักของการเกิดโรคจิตเภท มีหลักฐานสำคัญ 3 ประการ^{4,5} คือ (1) ยารักษาโรคจิตที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง postsynaptic D₂ receptor ในระบบประสาทส่วนกลางมีผลลดอาการจิตเภท (psychosis) หรืออาการด้านบวกของโรคจิตเภท (2) ยาที่มีผลเพิ่มการทำงานของ dopamine เช่น levodopa, amphetamine, cocaine, bromocriptine มีผลกระตุ้นให้เกิดภาวะจิตเภทที่เกิดจากยา (drug-induced psychosis) ซึ่งภาวะดังกล่าวนี้แทบไม่แตกต่างจากอาการที่พบในผู้ป่วยจิตเภท (3) การศึกษาสมองของผู้ป่วยจิตเภทที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาและเสียชีวิตไปแล้ว พบว่าสมองของผู้ป่วยดังกล่าวมีระดับของ dopamine receptors มากกว่าปกติ ก่อให้เกิดสมมติฐานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของสารสื่อประสาท dopamine กับโรคจิตเภท⁶ สมมติฐานนี้ได้รับการปรับปรุงหลายครั้ง จากความรู้ความก้าวหน้าทางงานวิจัยที่มากขึ้น สำหรับรูปแบบดั้งเดิมที่สุด (version I) กล่าวว่า โรคจิตเภทเกี่ยวข้องกับการทำงานของ dopamine ในสมองที่เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ อย่างไรก็ตาม สมมติฐานนี้ไม่สามารถอธิบายอาการด้านลบและการเปลี่ยนแปลงด้านความคิดการรับรู้ได้ รูปแบบที่ปรับปรุงถัดมา (version II) กล่าวว่า การเพิ่มการทำงานของ dopamine ในส่วน subcortex (เช่น nucleus accumbens, striatum) สัมพันธ์กับอาการด้านบวก ขณะที่การลดการทำงานของ dopamine ในส่วน cerebral cortex สัมพันธ์กับอาการด้านลบ และอาจจะสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงด้านความคิดการรับรู้อีกด้วย รูปแบบปรับปรุงล่าสุด (version III) ได้ให้ความสำคัญถึงความผิดปกติของ dopamine ผ่านทาง D₂ receptor ในสมองส่วน subcortex และเชื่อมโยงความผิดปกติดังกล่าวกับ “อาการจิตเภท” มากกว่า “โรคจิตเภท” (รูปที่ 1A) ดังนั้น สมมติฐานของ dopamine ยังคงไม่สามารถอธิบายกลไกและอาการของโรคจิตเภทได้ทั้งหมด เนื่องจากผู้ป่วยโรคจิตเภทจำนวนหนึ่งไม่ตอบสนองต่อยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ dopamine นอกจากนี้ อาการด้านลบและการเปลี่ยนแปลงด้านความคิดการรับรู้ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยความผิดปกติของ dopamine แต่เพียงลำพัง

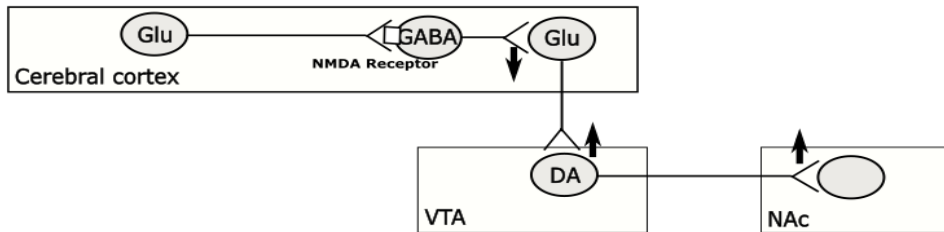
2.2) The glutamate hypothesis of schizophrenia

Glutamate (Glu) จัดเป็นสารสื่อประสาทซึ่งพบได้มากที่สุดในกลุ่ม excitatory amino acid ของระบบประสาทส่วนกลาง ตัวรับ glutamate (glutamate receptor) แบ่งเป็น 2 ประเภทคือ (1) metabotropic receptor ได้แก่ mGluR group 1-8 และ (2) ionotropic receptor ได้แก่ AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate) receptor, NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) receptor และ kainate receptor กลุ่มเซลล์ประสาท glutaminergic มีการกระจายตัวทั่วเกือบทุกบริเวณในระบบประสาทส่วนกลาง และมีบทบาทหน้าที่ในระบบประสาทส่วนกลางที่หลากหลาย โดย glutamate มักมีบทบาทในวิถีประสาทของสารสื่อประสาทอื่น ๆ ทั้งกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทอื่นโดยตรง หรือยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทอื่นทางอ้อมผ่านการทำงานของ GABA interneuron นอกจากนี้ glutamate มีบทบาทสำคัญใน neuroplasticity ซึ่งหมายถึงความสามารถของระบบประสาทในการปรับเปลี่ยนเชิงโครงสร้างและหน้าที่ตามปัจจัยแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไป โดยกลไกอาจเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงเชิงโมเลกุล ณ จุดประสานประสาทซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้น glutamate receptors⁷

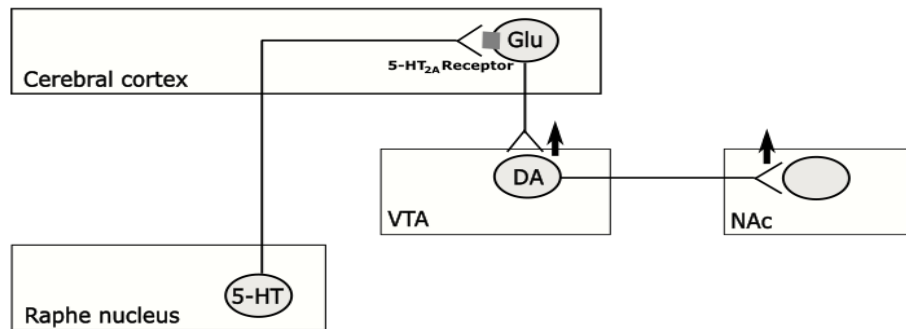
A. The dopamine hypothesis



B. The glutamate hypothesis



C. The serotonin hypothesis



รูปที่ 1 สมมติฐานสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับอาการด้านบวกของโรคจิตเภท^{5,10}

- A. The dopamine hypothesis การเพิ่มการทำงานของ dopamine ใน mesolimbic pathway
- B. The glutamate hypothesis การลดทำงานของ NMDA receptor ใน cerebral cortex เป็นผลทำให้การทำงานของ dopamine ใน mesolimbic pathway เพิ่มขึ้น
- C. The serotonin hypothesis การกระตุ้น 5-HT_{2A} receptor มากกว่าปกติ เป็นผลทำให้การทำงานของ dopamine ใน mesolimbic pathway เพิ่มขึ้น

ความผิดปกติของสารสื่อประสาท glutamate อาจมีความเกี่ยวข้องกับโรคจิตเภท ยาหลอนประสาทบางชนิด เช่น phencyclidine (PCP), ketamine ออกฤทธิ์ยับยั้ง NMDA receptor และทำให้เกิดอาการหลอนประสาทคล้ายคลึงกับอาการของโรคจิตเภท^{4,5} สมมติฐานของความผิดปกติของสารสื่อประสาท glutamate กับโรคจิตเภทสามารถอธิบายได้ด้วยกลไกการทำงานของที่ลดลงของ NMDA receptor (NMDA hypofunction) บริเวณ cerebral cortex (รูปที่ 1B) ในบริเวณดังกล่าว เซลล์ประสาท glutaminergic ลำดับแรกจะส่งสัญญาณยับยั้งเซลล์ประสาท glutaminergic ลำดับที่สองผ่านการทำงานของ NMDA receptor บน GABA interneuron ทำให้สัญญาณจากเซลล์ประสาท glutaminergic ลำดับที่สองไปยัง mesolimbic dopaminergic pathway มีลักษณะเป็นสัญญาณอ่อน ความผิดปกติของ NMDA receptor ซึ่งลบบริเวณ GABA interneuron ทำให้สัญญาณยับยั้ง

เซลล์ประสาท glutaminergic ลำดับที่สองลดลง เป็นผลให้มีสัญญาณกระตุ้น mesolimbic pathway มากขึ้น ผิดปกติ ยาในปัจจุบันที่มีเป้าหมายต่อระบบ glutaminergic เช่น LY2140023 (mGluR2/3 modulator), ampakines (AMPA receptor modulator) ยังอยู่ในระหว่างการวิจัยและพัฒนา การศึกษาทางคลินิกพบว่ายาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการทั้งอาการด้านบวก ด้านลบ และการเปลี่ยนแปลงด้านความคิดการรับรู้ ในโรคจิตเภท⁹

2.3) The serotonin hypothesis of schizophrenia

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) เป็นสารสื่อประสาทในกลุ่ม monoamine มีโครงสร้างเป็น indole amine ตัวรับ serotonin (serotonin receptor) แบ่งเป็นชนิดย่อยได้อย่างน้อย 7 กลุ่ม เกือบทั้งหมดจัดเป็น metabotropic receptor ซึ่งมีการทำงานเกี่ยวข้องกับ G protein หลายชนิด ยกเว้น 5-HT₃ receptor ซึ่งจัดเป็น ionotropic receptor เมื่อ serotonin ถูกปล่อยออกจากปลายประสาท สารสื่อประสาทส่วนหนึ่งจะถูกเก็บกลับผ่านทาง serotonin reuptake transporter (SERT) ซึ่งเป็นเป้าหมายของยาต้านซึมเศร้า และยาโรคจิตบางชนิด กลุ่มเซลล์ประสาท serotonergic มีการกระจายตัวทั่วเกือบทุกบริเวณในระบบประสาทส่วนกลาง โดยมีจุดกำเนิดสำคัญจาก raphe nucleus ซึ่งกระจายตัวอยู่ในก้านสมอง ระบบ serotonergic มีบทบาทหน้าที่หลากหลาย เช่น บริเวณก้านสมองมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับวงจรการนอนหลับ (sleep cycle) บริเวณ cerebral cortex เกี่ยวข้องกับกระบวนการรับรู้ (sensory processing) อารมณ์ ความรู้สึก และความสนใจ⁷

ความผิดปกติของสารสื่อประสาท serotonin อาจมีความเกี่ยวข้องกับโรคจิตเภท ยาหลอนประสาทบางชนิด เช่น lysergic acid diethylamide (LSD), psilocybin มีโครงสร้างคล้าย serotonin และออกฤทธิ์เป็น 5-HT_{2A} receptor agonist ทำให้เกิดประสาทหลอนที่คล้ายคลึงกับอาการด้านบวกของโรคจิตเภท^{4,5} ทั้งนี้ กลไกอาจเกี่ยวข้องกับอิทธิพลของ serotonin ต่อสารสื่อประสาท dopamine และ glutamate (รูปที่ 1C) โดยผ่านวิถีประสาทสำคัญคือ mesolimbic pathway ดังที่ได้กล่าวถึงใน the dopamine hypothesis ในวิถีประสาทดังกล่าว เซลล์ประสาท dopaminergic ได้รับความควบคุมจากเซลล์ประสาท glutaminergic ซึ่งได้รับอิทธิพลควบคุมจากเซลล์ประสาท serotonergic ผ่าน 5-HT_{2A} receptor อีกทอดหนึ่ง สัญญาณผิดปกติของ serotonin ผ่านตัวรับดังกล่าวมีผลเพิ่มสัญญาณ glutamate ไปยัง mesolimbic pathway ทำให้มีการทำงานของ dopamine สูงขึ้นผิดปกติ ตามลำดับ¹⁰

3. ยาโรคจิต

ยาโรคจิต (Antipsychotic drug, Antipsychotics, Neuroleptics, Major tranquilizer) คือ กลุ่มยาที่ใช้รักษาอาการของโรคจิตเภท นอกจากนี้อาจมีข้อบ่งใช้ในโรคจิตเวชอื่น ๆ อีกด้วย เช่น โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว โรคย้ำคิดย้ำทำ (obsessive-compulsive disorder) ยาโรคจิตแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม โดยอาจมีหลายชื่อเรียกที่แตกต่างกัน

- เรียกตามลำดับการค้นพบและพัฒนา ได้แก่ (1) first-generation หรือ conventional หรือ classical antipsychotics และ (2) second-generation antipsychotics
- เรียกตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้แก่ (1) typical antipsychotics และ (2) atypical second-generation antipsychotics

ในที่นี้ขอจัดแบ่งเป็น conventional antipsychotics และ atypical antipsychotics ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

3.1) Conventional antipsychotics

Conventional antipsychotics หรือ classical, typical, first-generation antipsychotics ยาในกลุ่มนี้เป็นยารักษาโรคจิตรุ่นแรก ถูกค้นพบตั้งแต่เมื่อราว 70 ปีก่อน ยาชนิดแรกสุดในกลุ่มนี้ถูกค้นพบโดยบังเอิญคือ chlorpromazine ซึ่งเดิมจัดอยู่กลุ่ม antihistamine แต่เมื่อนำมาใช้กับผู้ป่วยจิตเภท พบว่าผู้ป่วยมีอาการของโรคสงบลง การศึกษาต่อมาทำให้ทราบว่า ผลการรักษาโรคจิตเภทที่เกิดขึ้นน่าจะเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการยับยั้ง dopamine receptors โดยเฉพาะ D_2 receptor^{4,5} ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงมีกลไกหลักร่วมกันคือเป็น D_2 antagonism ยากลุ่ม conventional antipsychotics ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2562 ได้แก่ chlorpromazine, flupentixol, fluphenazine, haloperidol, perphenazine, pimozide, thioridazine, trifluoperazine และ zuclopenthixol (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Conventional antipsychotics ที่มีในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2562^{6,11}

ชื่อยา	บัญชียา	ขนาดที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท	ขนาดยาเม็ด/ แคปซูลที่มี	ขนาดยาฉีดแบบ ออกฤทธิ์ระยะสั้น
Chlorpromazine	ก	400-1000 mg/day	25, 50, 100, 200 mg	50 mg
Fluphenazine	ก	5-20 mg/day IM 25-100 mg q 2-4 weeks	0.5, 2.5, 5 mg	-
Haloperidol	ก	PO 5-20 mg/day IM 50-300 mg q 2-4 weeks	0.5, 2, 5 mg และมีรูปแบบยาน้ำ 2 mg/ml	5 mg
Trifluoperazine	ก	10-20 (5-30) mg/day	1, 5, 10 mg	-
Perphenazine	ก	8-64 mg/day	2, 4, 8, 16 mg	-
Pimozide	ค	4-8 (1-10) mg/day	1, 4 mg	-
Thioridazine	ค	400-800 mg/day	10, 25, 50, 100, 200 mg	-
Flupentixol	ค	PO 6-12 mg/day IM 20-300 q 2-4 weeks	3 mg	-
Zuclopenthixol	ค	IM 200-400 mg/day	-	ชนิดออกฤทธิ์ระยะ ปานกลาง (3 วัน) 50, 100 mg

ผลการรักษาโรคจิตเภทของ conventional antipsychotics เกิดจากการยับยั้งสัญญาณที่เกิดจากการจับกันระหว่าง dopamine กับ D_2 receptor ใน mesolimbic pathway การทำงานมากเกินไปของวิถีประสาทดังกล่าวมีความเกี่ยวข้องกับ positive symptoms (รูปที่ 1A) ดังนั้น ยาในกลุ่มนี้จึงมีผลดีต่ออาการด้านบวกเป็นหลัก ในขณะที่ส่งผลน้อยต่อการรักษาอาการด้านลบและการเปลี่ยนแปลงความคิดการรับรู้ นอกจากนี้ การยับยั้ง D_2 receptor อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ conventional antipsychotics ได้แก่

Neuroleptic malignant syndrome (NMS)

NMS เป็นภาวะที่พบบ่อยแต่มีความรุนแรงถึงชีวิต ประกอบด้วยอาการใน 3 ระบบ ดังนี้ (1) ระบบประสาทส่วนกลาง คือ อาการทางความรู้สึกตัว ได้แก่ ซึม สับสน และหมดสติ (2) ระบบประสาทอัตโนมัติ ได้แก่ อุณหภูมิกายสูง ชีพจรเร็ว ความดันโลหิตสูง และ (3) ระบบกล้ามเนื้อ ได้แก่ กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง พูดไม่ชัด กลไกของการเกิด NMS เกี่ยวข้องกับการลดระดับของ dopamine ในสมองอย่างรวดเร็ว ซึ่งส่งผลต่อสัญญาณที่เกิดจากการจับกันระหว่าง dopamine กับ D₂ receptor ที่ลดลงอย่างรุนแรง ยาที่สัมพันธ์กับอาการดังกล่าว ได้แก่ conventional antipsychotics และยา antiemetics (metoclopramide) นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับการหยุดยา กลุ่ม dopamine agonists ในผู้ป่วย parkinsonism⁶

การรักษากลุ่มอาการ NMS นอกจากการหยุดยา อาจให้การรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ การลดไข้ การป้องกันภาวะแทรกซ้อนสำคัญซึ่งได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมต่ำ และภาวะไตวายเฉียบพลันเนื่องจาก rhabdomyolysis และการเฝ้าระวังภาวะการหายใจล้มเหลว สำหรับการรักษาแบบจำเพาะอาจใช้ยาดังต่อไปนี้^{1,12}

- Bromocriptine เป็น dopamine agonist ใช้ในขนาด 2.5 มิลลิกรัม ทาง NG tube ทุก 6–8 ชั่วโมง ขนาดสูงสุดคือ 40 มิลลิกรัม/วัน ต่อเนื่องเป็นเวลา 10 วัน เมื่ออาการดีขึ้นจึงค่อยๆ ลดลง

- Dantrolene เป็น muscle relaxant ใช้ในขนาด 1–2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม บริหารทางหลอดเลือดดำ และให้ซ้ำได้ในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

- Benzodiazepines ทำให้ผู้ป่วยสงบและออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ ขนาดยาที่ใช้คือ diazepam 5-10 มิลลิกรัม บริหารทางหลอดเลือดดำ

Extrapyramidal symptoms (EPS)

EPS เป็นกลุ่มอาการในระบบการเคลื่อนไหว มีความสัมพันธ์กับการยับยั้งที่มากเกินไปของ D₂ receptor ใน nigrostriatal pathway หรือบริเวณ dorsal striatum การศึกษาโดยเทคนิค brain imaging พบว่าการจับกับ D₂ receptor ในสมองประมาณ 65–70% เพียงพอต่อการควบคุมอาการด้านบวกของโรคจิตเภท ขณะที่การจับตั้งแต่ 80% ขึ้นไปสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ EPS¹³ สามารถแบ่ง EPS เป็นชนิดย่อยได้ตามอาการและอาการแสดง ดังต่อไปนี้^{5,12}

- *Drug-induced parkinsonism* มีอาการสั่น (tremor) กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง เคลื่อนไหวช้า หรือไม่เคลื่อนไหว รักษาได้โดยปรับลดขนาดยาลง หรือเปลี่ยนยาหากเป็นไปได้ หรือให้ยาต้านโคลิเนอร์จิก เช่น trihexyphenidyl 2–5 มิลลิกรัม/วันหรือ diphenhydramine 25 มิลลิกรัม/วัน

- *Drug-induced acute dystonia* มีการหดเกร็งค้างของกล้ามเนื้อไปทางใดทางหนึ่ง เช่น คอบิด (torticollis) ตาเหลือกขึ้นด้านบน (oculogyric crisis) แขนบิด ลำตัวบิด รักษาได้โดยให้ benztropine 1–2 มิลลิกรัม IM หรือ หรืออาจให้ diazepam 5–10 มิลลิกรัม IV หรือ diphenhydramine 25–50 มิลลิกรัม IV เมื่ออาการดีขึ้นสามารถให้ยารับประทานโดยให้ trihexyphenidyl 2–5 มิลลิกรัม/วัน

- *Drug-induced acute akathisia* ผู้ป่วยมีอาการนั่งไม่ติดที่ มีความรู้สึกกระสับกระส่าย ทำให้ต้องเคลื่อนไหวอย่างต่อเนื่อง โดยการเคลื่อนไหวดังกล่าวอยู่นอกเหนืออำนาจจิตใจ รักษาได้โดยปรับลดขนาดยา หากเป็นไปได้ หรือให้ยา propranolol 30–120 มิลลิกรัม/วัน หรือ benzodiazepines เช่น diazepam 6-20 มิลลิกรัม/วัน

- *Tardive dyskinesia* มักมีอาการหลังจากได้รับยาเป็นระยะเวลาเกิน 6 เดือน กลไกเกี่ยวข้องกับ การปรับตัวของระบบประสาท โดยมีการแสดงออกของ D₂ receptor เพิ่มมากขึ้นบนเซลล์ประสาท postsynaptic (D₂ receptor upregulation) ผู้ป่วยจะมีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ choreoathetoid ซึ่งเป็นอาการกระตุก ร่วมกับการเคลื่อนไหวที่ควบคุมไม่ได้และอยู่นอกเหนืออำนาจจิตใจ เกิดกับกล้ามเนื้อบริเวณต่าง ๆ เช่น ใบหน้า (แสดงสีหน้าบึ้ง) รอบปาก (เคี้ยวปาก) ลิ้น (แลบลิ้น) มือและนิ้ว (เคลื่อนไหวอย่างรวดเร็วและจับปล้น) รักษา ได้โดยปรับลดขนาดยาลง หรือหยุดยาหากเป็นไปได้

Hyperprolactinemia

D₂ receptor ใน Tuberinfundibular pathway มีอิทธิพลต่อการยับยั้งการหลั่ง prolactin จาก pituitary การยับยั้ง D₂ receptor ที่มากเกินไป จะทำให้ระดับฮอร์โมน prolactin ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ภาวะที่เป็น ผลสืบเนื่องจากการเพิ่มระดับ prolactin ได้แก่ galactorrhea (มีน้ำนมหลังจากเต้านม พบได้ทั้งในชายและ หญิง) และ amenorrhea (ประจำเดือนขาด) นอกจากนี้ อาจส่งผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ในผู้หญิงอีกด้วย^{4,5} หาก พบปัญหาเรื่องจริงที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน เช่น มวลกระดูกลดลง ควรให้ฮอร์โมนทดแทน เช่น estrogen หรือ progesterone หรือหยุดยา หรือเปลี่ยนยา แล้วทำการตรวจระดับ prolactin อีกครั้ง¹⁴

อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ของ conventional antipsychotics^{4,13,5-16}

จะเห็นได้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ของ conventional antipsychotics ดังที่กล่าวมาข้างต้น มีความสัมพันธ์กับการยับยั้ง D₂ receptor ในระดับรุนแรงและไม่จำเพาะบริเวณ อย่างไรก็ตาม conventional antipsychotics ยังก่อให้เกิดผลอื่น ๆ ซึ่งอาจสัมพันธ์กับฤทธิ์ยับยั้งตัวรับสารสื่อประสาทอื่นนอกเหนือจาก dopamine ได้แก่ M₁-cholinergic, H₁-histaminergic และ α₁-adrenergic receptors หรือกลไกอื่น ๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด

- *ผลยับยั้งโคลิเนอร์จิก* การยับยั้ง M₁ receptor ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการยับยั้ง ระบบประสาทพาราซิมพาเธติก ได้แก่ ท้องผูก ปากแห้ง ตาพร่ามัว ปัสสาวะไม่ออก หัวใจเต้นเร็ว ง่วง อย่างไรก็ตาม พบว่าผลยับยั้งโคลิเนอร์จิกมีผลช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ EPS ได้ เนื่องจาก acetylcholine มีบทบาท ตรงข้ามกับ dopamine ใน nigrostriatal pathway กรณีที่สัญญาณจาก dopamine ถูกยับยั้งเพียงลำพัง สัญญาณจาก acetylcholine จะโดดเด่นมากขึ้น ซึ่งก่อให้เกิดอาการ EPS ดังนั้นการยับยั้งสารสื่อประสาททั้งสองชนิดร่วมกันจึงมีผลปรับสัญญาณทั้งสองให้สมดุล Conventional antipsychotics ที่มีฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก สูง จึงมีอาการไม่พึงประสงค์ EPS ต่ำกว่า

- *ผลต่อ seizure threshold* ยาในกลุ่มนี้อาจมีผลกระตุ้นอาการชักโดยการลดระดับ seizure threshold ซึ่งเป็นผลจากการทำงานของสารสื่อประสาทหลายชนิดร่วมกัน พบว่ายาที่มีความแรง (potency) สูง จะมีความเสี่ยงเกิดอาการชัคน้อยกว่ายาที่มีความแรงต่ำ ดังนั้น ความสามารถในการลดระดับ seizure threshold จึงเป็น ปัจจัยหนึ่งที่ต้องพิจารณาในการเลือกใช้ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น เคยมีประวัติอาการชักหรือสมองได้รับการ กระแทกกระเทือน

- *ง่วงซึม* อาการง่วงเกิดจากผลการยับยั้ง M₁, H₁ และ α₁ receptors ในระบบประสาทส่วนกลาง ฤทธิ์ ง่วงซึมที่รุนแรงมากเกินไป (over-sedation) อาจส่งผลเสียต่อหน้าที่การทำงานของระบบประสาทส่วนกลางทั้ง cognition, perception และ motor function

- *ผลต่อการทำงานของหัวใจ* การยับยั้งสัญญาณของทั้ง dopamine และ norepinephrine ส่งผลต่อการทำงานของหัวใจ เช่น ลด cardiac contractility ขยายระยะ atrial/ventricular conduction time ให้ยาวนานขึ้น

ทำให้ค่าจากการตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ เช่น prolongation of QT and PR intervals, blunting of T waves และ ST segment depression โดยพบว่ายาที่มีความแรงสูงมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจน้อยกว่ายาที่มีความแรงต่ำ

- *Postural (orthostatic) hypotension* การยับยั้ง α_1 receptor ส่งผลทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ มีความถี่ในการเกิดสูงในช่วงต้นของการรักษา จากนั้นผู้ป่วยอาจทนต่อยา (tolerance) ในภายหลัง พบอาการไม่พึงประสงค์นี้มากในยาในกลุ่มความแรงต่ำ

- *Sexual dysfunction* การใช้ยากลุ่มนี้ส่งผลเชิงลบต่อการทำงานของระบบสืบพันธุ์หลายประการ เช่น ความต้องการทางเพศ การกระตุ้นทางเพศ จุดสุดยอดทางเพศ จึงส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ยาอาจทำให้เกิดความผิดปกติในการแข็งตัวของอวัยวะเพศและการหลั่งอสุจิในผู้ป่วยชาย ซึ่งเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง α_1 receptor

- *Metabolic syndrome* น้ำหนักเพิ่มขึ้นเป็นหนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์สำคัญของการใช้ยาต้านจิตเวชทั้งกลุ่ม conventional และ atypical antipsychotics เชื่อว่ากลไกเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง H_1 receptor ร่วมกับการยับยั้ง $5-HT_2$ receptor นอกจากผลต่อน้ำหนักแล้ว อาจพบความผิดปกติของระดับน้ำตาล (glucose abnormalities) และไขมันในเลือด (dyslipidemia) ร่วมด้วย

- *ความผิดปกติของการควบคุมอุณหภูมิร่างกาย* Conventional antipsychotics อาจทำให้เกิดความผิดปกติของการควบคุมอุณหภูมิร่างกาย เช่น hyperpyrexia เกิดจากการยับยั้ง M_1 receptor ทำให้เกิดการยับยั้งการหลั่งเหงื่อ จึงควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่อยู่ในสภาพอากาศร้อนจัดหรือออกกำลังกายหนัก Hypothermia อาจเกิดขึ้นได้เช่นกัน โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ อาการไม่พึงประสงค์นี้พบได้มากในยาที่มีความแรงต่ำ

- *ผลต่อระบบเลือด* อาจพบระดับเม็ดเลือดขาวลดลงชั่วคราว (temporary leucopenia) จัดเป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อยแต่ไม่รุนแรง ผลข้างเคียงที่พบน้อยกว่าแต่มีความรุนแรงอาจถึงขั้นเสียชีวิตได้ คือ agranulocytosis, thrombocytopenic หรือ nonthrombocytopenic purpura, hemolytic anemia และ pancytopenia

- *ผลต่อระบบผิวหนัง* อาจพบอาการทางผิวหนัง ได้แก่ allergic dermatitis, photosensitivity, urticarial eruption, maculopapular eruption, petechial eruption และ edematous eruption

- *ผลต่อตา* นอกจากอาการตาพร่าซึ่งเกิดจากผลการยับยั้ง M_1 receptor การใช้ยา thioridazine อาจทำให้เกิด irreversible retinal pigmentation และ การใช้ยา chlorpromazine อาจทำให้เกิด benign eye pigmentation

ในทางเวชปฏิบัติ สามารถแบ่ง conventional antipsychotics ได้ตามความแรงเป็นสูง กลาง และต่ำ โดยความแรงจะเป็นปัจจัยกำหนดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาและความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ประเภทต่าง ๆ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การแบ่งความแรงของ conventional antipsychotics และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย^[6]

ยา	ความแรง	ขนาดยาที่ได้ผลในการรักษาโรค	อาการไม่พึงประสงค์			
			EPS	Hyperprolactinemia	การยับยั้งโคลิเนอร์จิกอาการร่วงและการลด seizure threshold	ผลต่อหัวใจและการเกิด postural hypotension
Haloperidol, Flupentixol, Fluphenazine, Pimozide, Trifluoperazine	สูง	ต่ำ	สูง	สูง	ต่ำ	ต่ำ
Perphenazine, Zuclopentixol	กลาง	กลาง	กลาง	กลาง	กลาง	กลาง
Chlorpromazine, Thioridazine	ต่ำ	สูง	ต่ำ	กลาง	สูง	สูง

3.2) Atypical antipsychotics

Atypical antipsychotics หรือ second-generation antipsychotics หมายถึง ยาในกลุ่ม serotonin-dopamine antagonists (SDA) มีฤทธิ์ยับยั้งทั้ง 5-HT_{2A} receptor และ D₂ receptor ในโมเลกุลเดียวกัน จึงมีผลรักษาโรคจิตเภททั้งตามสมมติฐานของ dopamine hypothesis และ serotonin hypothesis (รูปที่ 1A และ 1C) โดยมีความสามารถในการจับ (affinity) กับ 5-HT_{2A} receptor สูงกว่า D₂ receptor อย่างไรก็ตาม การนิยามกลุ่ม atypical antipsychotics ตามความสามารถในการจับกับตัวรับยังคงมีข้อจำกัดบางประการ มียาบางชนิดในกลุ่มนี้ที่เป็นข้อยกเว้น เช่น amisulpride ไม่จับกับ 5-HT_{2A} receptor และ aripiprazole มีความสามารถในการจับกับ D₂ receptor สูงกว่า 5-HT_{2A} receptor แต่ให้ผลทางคลินิกเช่นเดียวกับยาชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกัน นอกจากนี้ยาในกลุ่ม conventional antipsychotics บางชนิดก็มีความสามารถในการจับกับ 5-HT_{2A} receptor แต่ยังคงให้ผลทางคลินิกเช่นเดียวกับยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน^{5,12}

หากพิจารณาในด้านผลการรักษา atypical antipsychotics มีคุณสมบัติร่วมกันดังต่อไปนี้¹⁴ (1) ฤทธิ์ยับยั้ง D₂ receptor น้อยกว่า conventional antipsychotics (2) ความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ EPS น้อยกว่า conventional antipsychotics (3) มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภท และนอกจากยาจะมีผลต่ออาการด้านบวกแล้ว ยังอาจมีผลต่ออาการด้านลบและการเปลี่ยนแปลงความคิดการรับรู้อีกด้วย (4) มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ acute mania

ยาในกลุ่ม atypical antipsychotics ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2562 ได้แก่ risperidone (บัญชี ข) clozapine (บัญชี ค) quetiapine (บัญชี ง) และ olanzapine (บัญชี จ) ยาอื่นในกลุ่มนี้ที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ได้แก่ aripiprazole, ziprasidone, paliperidone, lurasidone และ amisulpride (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ขนาดยาและข้อควรระวังสำคัญของยาในกลุ่ม atypical antipsychotics^{6,11}

ชื่อยา	ขนาดที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท	ขนาดยาเม็ด/แคปซูลที่มี	ข้อควรระวังสำคัญ
Clozapine	200–600 mg/day	25, 100 mg	Agranulocytosis, Metabolic syndrome
Olanzapine	10–30 mg/day	5, 10 mg	Metabolic syndrome
Risperidone	2–8 mg/day	0.5, 1, 2 mg มีรูปแบบยาน้ำ 1 mg/ml	EPS, Hyperprolactinemia
Quetiapine	200–800 mg/day	25, 50, 100, 200, 300 mg Extended release 150 mg	Metabolic syndrome
Aripiprazole	5–30 mg/day	2, 5, 10, 15 mg มีรูปแบบยาน้ำ 1 mg/ml	EPS
Ziprasidone	40–120 mg/day	20, 40, 60, 80 mg	Arrhythmia
Paliperidone	6–12 mg/day	3, 6, 9 mg	EPS, Hyperprolactinemia
Lurasidone	40–160 mg/day	40, 80 mg	Postural hypotension
Amisulpride	400–800 mg/day	50, 100, 400 mg	EPS

ยาในกลุ่ม atypical antipsychotics แต่ละชนิด มีความแตกต่างกันอย่างมากในทางเภสัชวิทยาและทางเคมี ในขณะที่ยากลุ่ม conventional antipsychotics สามารถแบ่งเป็นกลุ่มตามโครงสร้างเคมีได้เป็น phenothiazine (เช่น chlorpromazine, fluphenazine, perphenazine, thioridazine, trifluoperazine), thioxanthenes (เช่น flupentixol, zuclopenthixol), butyrophenones (เช่น haloperidol) และ diphenylbutylpiperidine (เช่น pimozide) ยากลุ่ม atypical antipsychotics มีโครงสร้างที่แตกต่างและหลากหลาย ไม่สามารถแบ่งเป็นกลุ่มชัดเจน หากพิจารณาในด้านเภสัชวิทยา ยาในกลุ่มนี้ก็มีความสามารถในการจับกับตัวรับที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 3) จึงส่งผลให้มีข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน ทั้งนี้ ในขณะที่ผลการรักษาโรคจิตเภทของ conventional antipsychotics สัมพันธ์โดยตรงกับฤทธิ์ยับยั้ง D₂ receptor ผลการรักษาของ atypical antipsychotics ถูกอธิบายด้วยกลไกที่ซับซ้อนกว่า กลไกการออกฤทธิ์ของ atypical antipsychotics ได้แก่^{5, 13}

- *Rapid dissociation from D₂ receptor* หรือ *fast-off-D₂* คือการจับกันระหว่างโมเลกุลของยากับตัวรับด้วย dissociation constant ที่สูงกว่าการจับกันระหว่าง dopamine กับตัวรับ ทำให้ฤทธิ์ยับยั้ง D₂ receptor ไม่รุนแรงมากเมื่อเปรียบเทียบกับ conventional antipsychotics ซึ่งอาจเป็นหนึ่งในคำอธิบายถึงอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ atypical antipsychotics ที่ต่ำกว่า

- *D₂ partial agonism* ในกรณีของยา aripiprazole ซึ่งมีฤทธิ์เป็น partial D₂ receptor agonist การจับกันระหว่างโมเลกุลของยากับตัวรับทำให้เกิดสัญญาณที่มีความแรงอยู่ระหว่าง สัญญาณจากการจับกันระหว่าง dopamine กับ D₂ receptor (สัญญาณแรง) และสัญญาณจากการจับกันระหว่าง D₂ receptor antagonist กับ

D₂ receptor (สัญญาณอ่อน) ดังนั้น สัญญาณที่เกิดขึ้นจึงมีความพอเหมาะ ไม่รุนแรงเกินไป (สัมพันธ์กับอาการจิตเภท) และไม่บ่อยเกินไป (สัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ของยา)

- ผลยับยั้ง *dopamine receptor subtypes* อื่น ๆ นอกเหนือจาก D₂ receptor ได้แก่ D₁, D₄, D₂/D₃ receptors antagonism ซึ่งอาจส่งผลดีต่อความคิดการรับรู้ แต่ยังไม่ทราบถึงกลไกที่แน่ชัด

- 5-HT_{2A} antagonism การยับยั้ง 5-HT_{2A} receptor ส่งผลต่อการรักษาอาการด้านบวกของโรคจิตเภท เนื่องจากยับยั้งอิทธิพลของ serotonin ต่อการหลั่ง dopamine ใน mesolimbic pathway (รูปที่ 1C) นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มระดับ dopamine ที่ prefrontal cortex ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับผลการรักษาอาการด้านลบและการเปลี่ยนแปลงความคิดการรับรู้

- 5-HT_{1A} partial agonism ยาบางชนิดในกลุ่มนี้ เช่น aripiprazole และ ziprasidone มีฤทธิ์กระตุ้น 5-HT_{1A} receptor ซึ่งเชื่อว่าสัมพันธ์กับผลการรักษาโรคจิตเภท เนื่องจากการกระตุ้นตัวรับดังกล่าว มีผลเพิ่มระดับ dopamine ที่ prefrontal cortex ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับผลการรักษาอาการด้านลบและการเปลี่ยนแปลงความคิดการรับรู้

- 5-HT_{2C} antagonism ยาบางชนิดในกลุ่มนี้ เช่น clozapine และ olanzapine มีฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT_{2C} receptor อาจให้ผลกับการรักษาอาการด้านลบและการเปลี่ยนแปลงความคิดการรับรู้ เนื่องจากการยับยั้งตัวรับดังกล่าว มีผลเพิ่มระดับ dopamine ที่ prefrontal cortex ทำให้ mesocortical pathway ที่ผิดปกติไปในโรคจิตเภททำงานได้ดีขึ้น

- ผลยับยั้ง *serotonin receptor subtypes* อื่น ๆ ได้แก่ การยับยั้ง 5-HT_{1B/D} receptors (เช่น ziprasidone) ซึ่งเป็น autoreceptors การยับยั้งตัวรับดังกล่าว มีผลให้มีการหลั่ง serotonin จากปลายประสาทมากขึ้น และอาจสัมพันธ์กับฤทธิ์ต้านซีเมเตร้า การยับยั้ง 5-HT₆ receptor (เช่น clozapine และ olanzapine) ส่งผลดีต่อความคิดการรับรู้ ยับยั้ง 5-HT₇ receptor (เช่น lurasidone) มีผลต้านซีเมเตร้า และส่งผลดีต่อความคิดการรับรู้

- *Neuroplasticity induction* ผลการกระตุ้นหรือยับยั้งตัวรับสารสื่อประสาททำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเชิงโครงสร้างและหน้าที่ในวิถีประสาทต่าง ๆ โดยสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) อาจส่งผลดีต่อการดำเนินโรคของโรคจิตเภท ซึ่งมีความผิดปกติของจุดประสานประสาทและการลดลงของเซลล์ประสาท การศึกษาทางพรีคลินิกแสดงให้เห็นว่า atypical antipsychotics มีผลเพิ่มการแสดงออกของ BDNF ในสมองสัตว์ทดลอง การเพิ่มขึ้นของ BDNF มีผลปกป้องเซลล์ประสาทและกระตุ้นการสร้างเซลล์ประสาทใหม่¹⁶

ผลต่อ dopamine receptors และ serotonin receptors ร่วมกันของ atypical antipsychotics นอกจากจะสัมพันธ์กับผลการรักษาของยาแล้ว ยังสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ conventional antipsychotics เนื่องจาก serotonin มีอิทธิพลต่อการหลั่ง dopamine ในสมองบริเวณต่าง ๆ นอกจากการจับกับ dopamine receptors และ serotonin receptors แล้ว atypical psychotics ยังสามารถจับกับตัวรับของสารสื่อประสาทอื่น ๆ เช่น H₁, M₁, α₁ receptors ในความสามารถที่แตกต่างกันไปINYAแต่ละชนิด (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ความสามารถเชิงเปรียบเทียบของ atypical antipsychotics ในการยับยั้งตัวรับต่าง ๆ (ดัดแปลงจาก Nucifora C.F., et al, 2017)¹⁷

ตัวรับ	Atypical antipsychotics								
	Amisulpride	Aripiprazole	Clozapine	Lurasidone	Olanzapine	Paliperidone	Quetiapine	Risperidone	Ziprasidone
D ₁	-	-	+		++	+	-	+	+
D ₂	++++	++++	+	+++	++	+++	+	+++	+++
D ₃	++	++	+		+	++	-	++	++
D ₄	-	+	++		++	-	-	-	++
5-HT _{1A}		++*	-	+	-	-	-	-	+++*
5-HT _{1D}		+	-		-	+	-	+	+++
5-HT _{2A}	-	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++++
5-HT _{2C}	-	+	++		++	+	-	+	++++
5-HT ₆		+	++		++	-	-	-	+
5-HT ₇		++	++	++++	-	++	-	++	++
α ₁	-	+	+++	+	++	+++	+++	+++	++
α ₂	-	+	+	+	+	++	-	++	-
H ₁	-	+	+++	-	+++	-	++	-	-
M ₁	-	-	++++	-	+++	-	++	-	-

(-) = minimal or none, (+) = low, (++) = moderate, (+++) = high, (++++) = very high,

*partial agonist

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ atypical antipsychotics ได้แก่

ผลต่อ nigrostriatal pathway

อาการไม่พึงประสงค์ EPS ของยารักษาโรคจิตเกิดจากการยับยั้ง D₂ receptor ที่มากเกินไป (off-target) การยับยั้ง 5-HT_{2A} receptor ร่วมกับ D₂ receptor ช่วยลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ เนื่องจากปลายประสาท dopaminergic ที่บริเวณ dorsal striatum มีการแสดงออกของ 5-HT_{2A} receptor การกระตุ้น 5-HT_{2A} receptor บริเวณดังกล่าวมีผลยับยั้งการหลั่ง dopamine จากปลายประสาท (เรียกปรากฏการณ์นี้ว่าการยับยั้งที่ก่อนจุดประสานประสาท หรือ presynaptic inhibition) ดังนั้นเมื่อยับยั้ง 5-HT_{2A} receptor ร่วมกับ D₂ receptor จึงเป็นผลทำให้ระดับ dopamine ที่ synaptic cleft มีความพอเหมาะ ไม่น้อยเกินไปจนทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์^{4, 5}

นอกจากการยับยั้ง presynaptic inhibition ของปลายประสาท dopaminergic ที่ dorsal striatum แล้ว การลดลงของอาการไม่พึงประสงค์ EPS ยังสามารถอธิบายได้ด้วยผลการลดอิทธิพลของเซลล์ประสาท

serotonergic จากบริเวณอื่น ๆ ต่อ nigrostriatal pathway ดังต่อไปนี้ (1) การยับยั้ง cortical 5-HT_{2A} receptor ทำให้สัญญาณที่ถูกส่งมายับยั้งเซลล์ประสาท dopaminergic ที่ substantia nigra ลดลง เป็นผลให้มีการหลั่ง dopamine ที่ neostriatum เพิ่มขึ้น (2) การยับยั้ง 5-HT_{2A} receptor ที่ substantia nigra ทำให้สัญญาณยับยั้งเซลล์ประสาท dopaminergic ในบริเวณเดียวกันลดลง เป็นผลให้มีการหลั่ง dopamine ที่ neostriatum เพิ่มขึ้น และ (3) การกระตุ้น raphe 5-HT_{1A} receptor ซึ่งเป็น autoreceptor ส่งผลยับยั้งการหลั่ง serotonin ทำให้ลดอิทธิพลยับยั้งของ serotonin ต่อ nigrostriatal pathway เป็นผลให้มีการหลั่ง dopamine ที่ neostriatum เพิ่มขึ้น⁵

ผลต่อ tuberoinfundibular pathway

เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional antipsychotics นอกจาก atypical antipsychotics จะช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ EPS แล้ว ยังช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ hyperprolactinemia อีกด้วย เนื่องจาก pituitary lactotroph cell ซึ่งทำหน้าที่หลั่ง prolactin ได้รับอิทธิพลจากสารสื่อประสาท dopamine และ serotonin ในลักษณะตรงข้ามกัน เมื่อ dopamine จับกับ D₂ receptor บนเซลล์ดังกล่าว จะมีผลยับยั้งการหลั่ง prolactin ในขณะที่การจับกับระหว่าง serotonin กับ 5-HT_{2A} receptor บนเซลล์ดังกล่าว มีผลกระตุ้นการหลั่ง prolactin ดังนั้น การยับยั้งตัวรับทั้งสองชนิดร่วมกัน ทำให้อิทธิพลต่อการหลั่ง prolactin ถูกหักล้างกัน ระดับ prolactin ที่ถูกหลั่งจาก pituitary gland จึงมีความพอเหมาะ ไม่มากเกินไปจนทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ใดๆก็ตาม atypical antipsychotics บางชนิด เช่น risperidone สามารถยับยั้ง D₂ receptor ที่ tuberoinfundibular pathway ได้แรงมาก จึงมีโอกาสเกิด hyperprolactinemia ได้มาก¹⁸

Serotonin syndrome

serotonin syndrome คือ กลุ่มอาการของการเปลี่ยนแปลงของความคิดและการรับรู้ การทำงานของประสาทอัตโนมัติผิดปกติ และการทำงานของประสาทกล้ามเนื้อผิดปกติ เป็นผลจากการกระตุ้นระบบสารสื่อประสาท serotonin มากเกินไป ลักษณะอาการของผู้ป่วย ได้แก่ ภาวะหลังเหงื่อมาก รูม่านตาขยาย กระสับกระส่าย หัวใจเต้นเร็ว อาจมีภาวะความดันโลหิตสูง ถ้าใส่เคลื่อนไหวผิดปกติและอาจมีท้องร่วง กล้ามเนื้อกระตุกแบบ clonus อาการสั่น และรีเฟล็กซ์ตอบสนองมากกว่าปกติ (hyperreflexia)¹⁹ Serotonin syndrome เป็นอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงของยาหลายชนิดที่กระตุ้นการทำงานของระบบสารสื่อประสาท serotonin หรือเป็นผลจากอันตรกิริยาของยา ทั้งนี้ มีรายงานถึงภาวะ serotonin syndrome จากการใช้ยาในกลุ่ม atypical antipsychotics โดยเชื่อว่ากลไกเกิดจากการยับยั้ง 5-HT_{2A} receptor และการกระตุ้น 5-HT_{1A} receptor²⁰

Cardiometabolic effects

ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมเป็นปัญหาสำคัญหนึ่งในการใช้ยารักษาโรคจิต ผู้ป่วยที่ได้รับผลข้างเคียงจะมีความอยากอาหาร (appetite) และน้ำหนักเพิ่มขึ้น (weight gain) ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะอ้วน คือ อินซูลิน และระดับไขมันในเลือดผิดปกติ ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้น การศึกษา meta-analysis หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การใช้ยารักษาโรคจิตทั้งกลุ่ม conventional และกลุ่ม atypical antipsychotics สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของน้ำหนัก²¹ เมื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ ยากลุ่ม atypical antipsychotics มีความเสี่ยงตั้งแต่ต่ำมากไปจนถึงสูง ขณะที่ conventional antipsychotic มีความเสี่ยงตั้งแต่ต่ำจนถึงปานกลาง^{15,17} (ตารางที่ 5) ยาที่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักสูงสุดคือ olanzapine และ clozapine ยาที่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักต่ำมากคือ

lurasidone กลไกทางเภสัชวิทยาของการเพิ่มน้ำหนักเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง H_1 , $5-HT_2$ receptors^{4,5} และการกระตุ้น $5-HT_{1A}$ receptor²² นอกจากนี้ยาอาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ neuropeptides ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมความอยากอาหารและการใช้พลังงาน เช่น leptin และ adiponectin จากเนื้อเยื่อไขมัน และ ghrelin จากระบบทางเดินอาหาร²¹

ตารางที่ 5 การเปรียบเทียบความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์น้ำหนักเพิ่มขึ้นระหว่างยาารักษาโรคจิต^{15,17}

ความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ น้ำหนักเพิ่มขึ้น	ตัวอย่างยา
สูง (High)	Clozapine Olanzapine
ปานกลาง (Intermediate)	Low-potency conventional antipsychotics - Chlorpromazine - Thioridazine Quetiapine
ต่ำ (Low)	High-potency conventional antipsychotics - Haloperidol - Flupentixol - Fluphenazine - Pimozide - Trifluoperazine Risperidone Aripiprazole Ziprasidone

อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ของ atypical antipsychotics

เช่นเดียวกับ conventional antipsychotics นอกจากอาการไม่พึงประสงค์ที่กล่าวมาข้างต้น การใช้ atypical antipsychotics สัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ โดยอาจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ยับยั้งตัวรับสารสื่อประสาทอื่น ๆ เช่น M_1 , H_1 และ α_1 receptors หรือโดยกลไกอื่น ๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ของ conventional antipsychotics) ยาบางชนิดมีข้อควรระวังพิเศษ เช่น clozapine สัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิด agranulocytosis สูง เมื่อมีการใช้ยา clozapine จึงควรตรวจ white blood cell count ทุกสัปดาห์ ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 4 เดือน⁶ หากพบค่าปริมาณเม็ดเลือดขาว (white blood cell count) ต่ำกว่า 3,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือค่าปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ควรหยุดใช้ยา clozapine และการใช้ ziprasidone สัมพันธ์กับความเสี่ยงเกิด cardiac arrhythmia สูงสุดเมื่อเทียบกับยาชนิดอื่นในกลุ่มนี้ จึงควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง¹⁷

4. เภสัชจลนศาสตร์ของยารักษาโรคจิต

ยารักษาโรคจิตส่วนใหญ่มีโครงสร้างแบบ lipophilic และจับกับโปรตีนบนเยื่อหุ้มและพลาสมาได้สูงมาก มีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) สูง สามารถกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อเกือบทุกบริเวณที่มีเลือดไปเลี้ยงมาก และเกิดการสะสมในเนื้อเยื่อ ยาส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ในตับเป็นหลัก โดย isoform หลักได้แก่ CYP2D6, CYP1A2 และ CYP3A4 ยกเว้น ziprasidone ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ aldehyde oxidase เป็นหลัก และ amisulpride ซึ่งจับทางไตในรูปแบบเปลี่ยนแปลงเป็นหลัก ดังนั้นจึงต้องคอยติดตามและระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารักษาโรคจิตหลายชนิด กับยาที่มีฤทธิ์เป็น CYP inhibitors/inducers ยาส่วนใหญ่มีค่าครึ่งชีวิตการกำจัด (elimination half-life) นาน สูงสุดตั้งแต่ 12 ชั่วโมงขึ้นไป ยกเว้น quetiapine (จึงมีรูปแบบ extended release ซึ่งออกฤทธิ์ยาวนาน) และ ziprasidone ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตสั้น (น้อยกว่า 10 ชั่วโมง) อย่างไรก็ตาม ผลการรักษาทางคลินิกที่เกิดขึ้นนั้น ยาวนานกว่าผลที่คาดการณ์จากค่าครึ่งชีวิตการกำจัด ซึ่งอาจอธิบายได้จากผลการจับกับ D₂ receptor แบบ prolonged occupancy ในสมอง โดยเฉพาะในกลุ่ม conventional antipsychotics^{4,15} สามารถสรุปรายละเอียดค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยารักษาโรคจิตได้ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยารักษาโรคจิต^{15,23-24}

Drug	Bioavailability (%)	Protein binding (%)	Elimination half-life (h)	Major metabolic pathway
Conventional antipsychotics				
Chlorpromazine	10–33	90–95	8–35	CYP2D6
Fluphenazine	20–50	90–95	14–24	CYP2D6
Haloperidol	40–70	92	12–36	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4
Perphenazine	25	90–95	8–21	CYP2D6
Atypical antipsychotics				
Amisulpride	43–48	17	12	Unchanged renal excretion
Aripiprazole	87	99	48–68	CYP2D6, CYP3A4
Clozapine	12–81	95	6–33	CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4
Lurasidone	9–19	99	18	CYP3A4
Olanzapine	60–80	93	20–70	CYP1A2, UGT1A4, CYP2D6, FMO
Paliperidone	28	30	24	Minimal hepatic metabolism
Quetiapine	NA	83	5–8	CYP3A4
Risperidone	68	90	3–24	CYP2D6, CYP3A4
Ziprasidone	60	99	4–10	CYP3A4, Aldehyde oxidase

เอกสารอ้างอิง

1. ลิ้มศรีเจริญ, ก., โรคจิตเภทและโรคจิตชนิดอื่น, in จิตเวช ศิริราช DSM-5 ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล, น. สิทธิรักษ์, Editor. 2559, ประยูรสาส์นไทย การพิมพ์: กรุงเทพฯ p. 365–78.
2. Owen, M.J., A. Sawa, and P.B. Mortensen, Schizophrenia. Lancet, 2016,388(10039):86–97.
3. Kahn, R. S., Sommer I.E., Murray R.M., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R., Cannon T.D., et al., Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15067.
4. DeBatissta, C., Antipsychotic agents & Lithium, in Basic & Clinical Pharmacology, B.G. Katzung, Editor. 2018, McGraw-Hill Education: the United States of America.
5. Stahl, S.M., Stahl's Essential Psychopharmacology. 4th ed. 2015, United Kingdom: Cambridge University Press.
6. สิงห์กันต์, ศ., การใช้ยาจิตเวชในเวชปฏิบัติ, in จิตเวช ศิริราช DSM-5 ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล, น. สิทธิรักษ์, Editor. 2559, ประยูรสาส์นไทย การพิมพ์: กรุงเทพฯ. p. 579–83.
7. Nestler, E.J., S.E. Hyman, and R.C. Malenka, Molecular Neuropharmacology. 2008, the United States of America: McGraw-Hill Professional. 117–80.
8. Howes, O.D. and S. Kapur, The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. Schizophr Bull. 2009;35(3):549–62.
9. Girgis, R.R., Zoghbi A.W., Javitt D.C., Lieberman J.A., The past and future of novel, non-dopamine-2 receptor therapeutics for schizophrenia: A critical and comprehensive review. J Psychiatr Res. 2019;108:57–83.
10. Stahl, S.M., Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. CNS Spectr, 2018;23(3):187–91.
11. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. National Drug Information. 2563 [cited 2020 1 Feb]; Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/ndi_home.
12. วิวัฒน์วเรศรชฎ, ภ. การใช้ยาทางจิตเวชอย่างสมเหตุสมผล. [cited 2020 1 April]; Available from: <http://medinfo2.psu.ac.th/psychiatry/elearning/document/undergrade/doc5/doc%20rational%20drug%20use.pdf>
13. Miyamoto, S., Miyake N., Jarskog L.F., Fleischhacker W.W., Lieberman J.A., Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. Mol Psychiatry. 2012;17(12):1206–27.
14. จันทรดียิ่ง, พ. และ พันธศรี, ท. ภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง. [cited 2020 1 April]; Available from: https://w1.med.cmu.ac.th/obgyn/index.php?option=com_content&view=article&id=875:hyperprolactinemia&catid=45&Itemid=561
15. Crismon, M. L., R. S. Kattura, and P. F. Buckley, Schizophrenia, in Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, J.T. DiPiro, et al., Editors. 2015, McGrawHill Medical: New York. p. 1011–39.

16. Sadock, B. J., V.A. Sadock, and N. Sussman, Kaplan & Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment. 4th ed. 2006, Philadelphia, USA: Lippincott William & Wilkins.
17. Muench, J. and A.M. Hamer, Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician*. 2010;81(5):617–22.
16. Kusumi, I., Boku S., Takahashi Y., Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(5):243–58.
17. Nucifora, F. C. , Jr., Mihaljevic M., Lee B.J., Sawa A., Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics*. 2017;14(3):750–61.
18. Henderson, DC. and Doraiswamy, PM. Prolactin-related and metabolic adverse effects of atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl 1:32–44.
19. Boyer, E.W. and Shannon, M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112–20.
20. Racz, R., Soldatos T.G., Jackson D., Burkhart K., Association Between Serotonin Syndrome and Second-Generation Antipsychotics via Pharmacological Target-Adverse Event Analysis. *Clin Transl Sci*. 2018;11(3):322–29.
21. Dayabandara, M., Hanwella R., Ratnatunga S., Seneviratne S., Suraweera C., de Silva V.A., Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13: 2231–41.
22. Spertus, J. , Horvitz-Lennon M., Abing H., Normand S.L., Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis. *NPJ Schizophr*. 2018;4(1):12.
23. Ayano, G. First generation antipsychotics: pharmacokinetics, pharmacodynamics, therapeutic effects and side effects: a review. *RRJCHEM*. 2016;5(3):53–63.
24. Spina E., de Leon, J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(5):721–46.