



กรมสุขภาพจิต
Department of Mental Health



Antipsychotic drugs

หัวข้อบรรยาย

- โรคจิตเภท
- แนวทางการรักษาโรคจิตเภทด้วยยา
- ยารักษาอาการทางจิต (Antipsychotics)
- กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)
- อาการไม่พึงประสงค์จากยาและการจัดการเบื้องต้น (ADR and Management)
- ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา (Therapeutic dose)

โรคจิตเภท

(Schizophrenia)

“กลุ่มอาการของความผิดปกติของ
การรับรู้ การคิดอ่าน
การแสดงอารมณ์ และ
พฤติกรรม”

- **Positive symptom** ได้แก่ อาการหลงผิด ประสาทหลอน พุดจาสับสน พฤติกรรมวุ่นวาย เป็นต้น
- **Negative symptom** ได้แก่ อารมณ์เฉยเมย สีหน้าเรียบเฉย ขาดความกระตือรือร้น พุดน้อย เก็บตัว ไม่สนใจสิ่งแวดล้อม การงานหรือกิจกรรมทางสังคม ทำให้มีความบกพร่องในการดำเนินชีวิตประจำวัน
- **Cognitive impairment** ได้แก่ ความจำ ลดลง ความคิดไม่เป็นระเบียบ ไม่มีสมาธิ ความสามารถในการวางแผนและแก้ปัญหาบกพร่อง

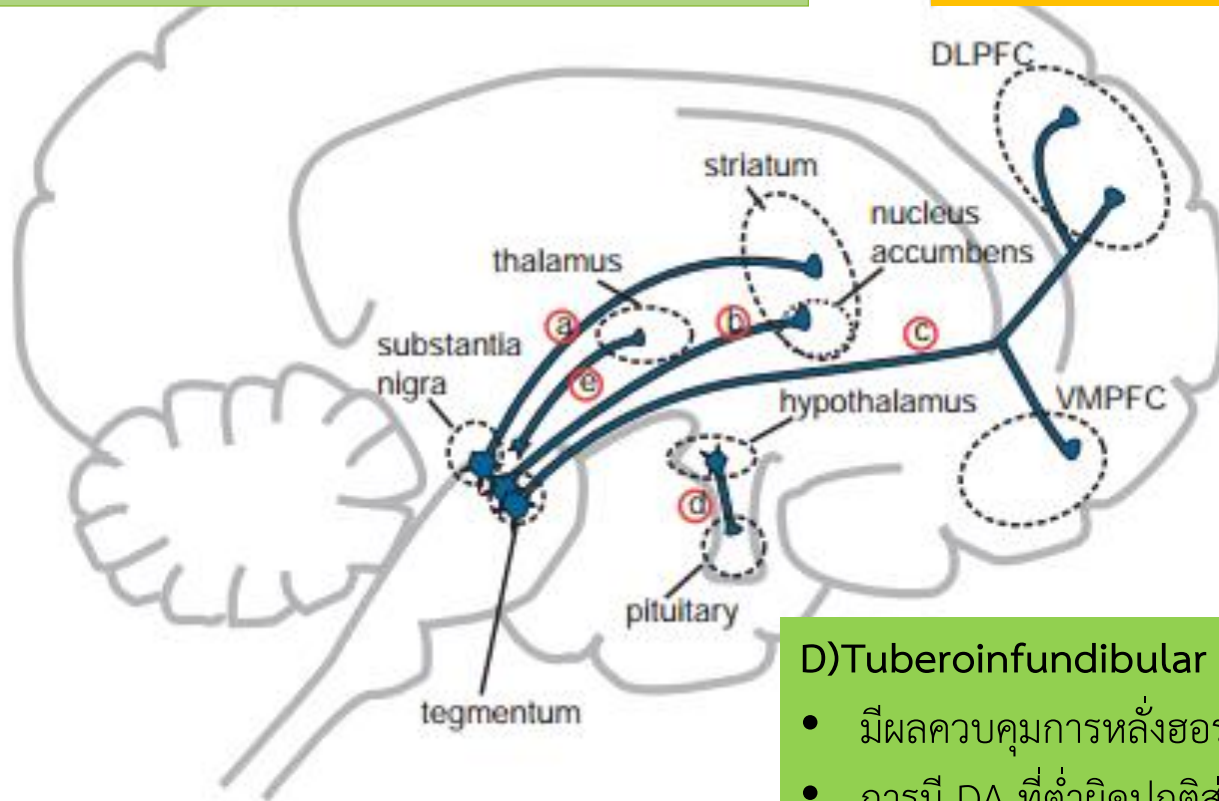
Dopamine pathway and key brain region

A) Nigrostriatal dopamine pathway

- มีผลช่วยควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย
- การมี DA ที่ต่ำผิดปกติมีผลทำให้เกิด parkinsonism

B) Mesolimbic dopamine pathway

- มีผลช่วยควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย
- การมี DA ที่ต่ำผิดปกติมีผลทำให้เกิด parkinsonism



C) Mesocortical dopamine pathway

- มีผลช่วยควบคุมอารมณ์ พฤติปัญญา เช่น การเรียนรู้ การวางแผน
- การมี DA ที่ต่ำผิดปกติ ทำให้เกิดอาการด้านลบ มีผลต่ออาการด้านพฤติกรรม เช่น ความจำลดลง ไม่สามารถวางแผนและตัดสินใจได้อย่างเหมาะสม

D) Tuberoinfundibular dopamine pathway

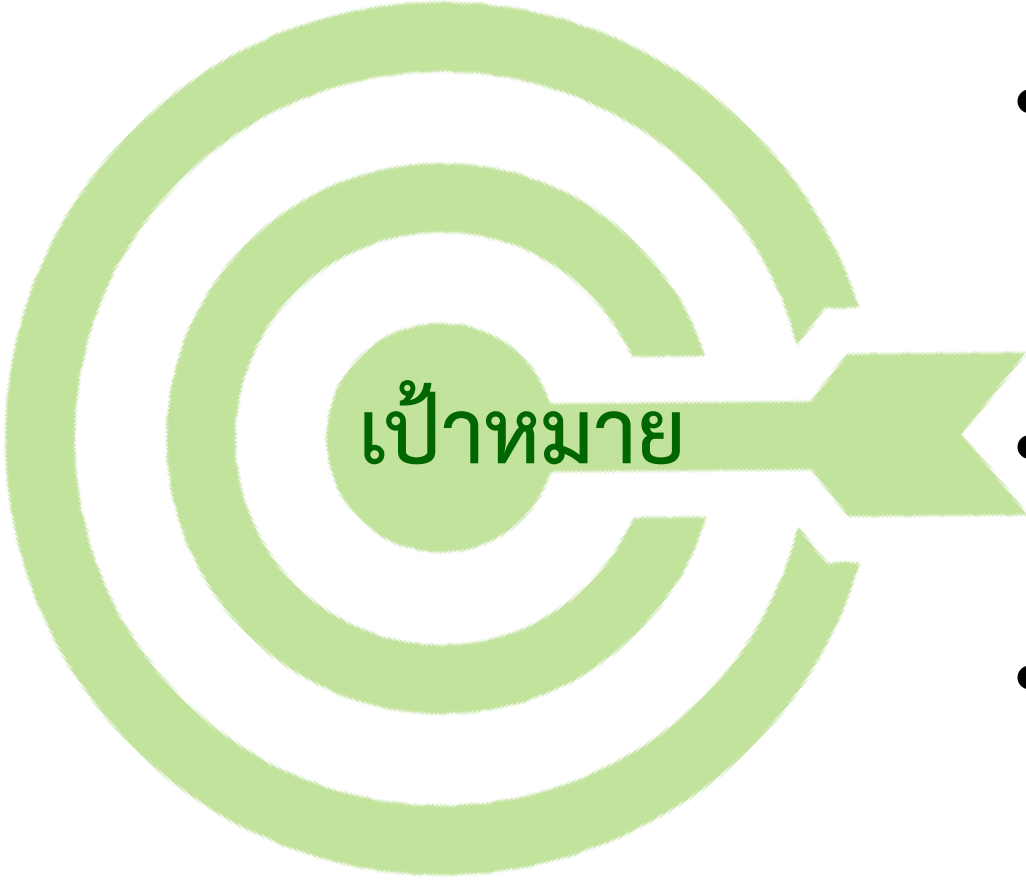
- มีผลควบคุมการหลั่งฮอร์โมน prolactin
- การมี DA ที่ต่ำผิดปกติส่งผลให้มีการหลั่ง prolactin มากขึ้น

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภทตาม DSM-5

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-Fifth Edition

- A. มีอาการตั้งแต่ 2 อาการขึ้นไป นานต่อเนื่อง 1 เดือน โดยต้องมีอาการในข้อ 1-3 อย่างน้อย 1 อาการ
 - 1. อาการหลงผิด (Delusion)
 - 2. อาการประสาทหลอน (Hallucination)
 - 3. ความผิดปกติของการพูด (Disorganized speech)
 - 4. ความผิดปกติของพฤติกรรม (Disorganized behavior)
 - 5. อาการด้านลบ (Negative symptoms)
- B. ส่งผลกระทบต่อการทำงานหรือการใช้ชีวิตในสังคม
- C. มีอาการโรคจิตต่อเนื่องกันนาน 6 เดือนขึ้นไป โดยต้องมีช่วงอาการตรงตามข้อ A อย่างน้อยนาน 1 เดือน
- D. อาการไม่ได้เกิดจากสาเหตุทางร่างกาย ยา หรือสารเสพติด

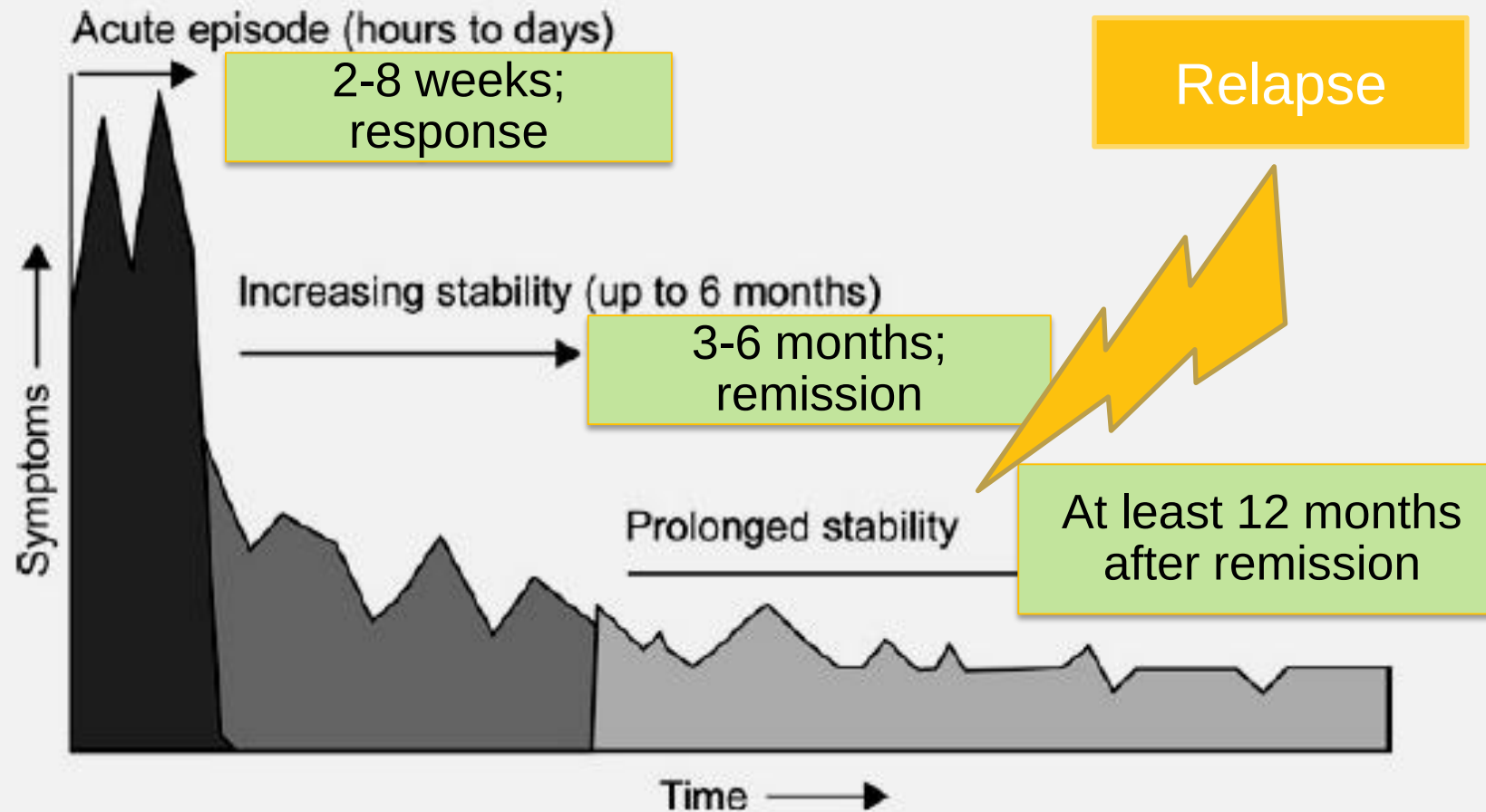
แนวทางการรักษาโรคจิตเภทโดยใช้ยา



เป้าหมาย

- บรรเทาอาการด้านบวก อาการด้านลบ
อาการด้านพุทธิปัญญา และอาการด้านอารมณ์
- ป้องกันอาการกำเริบหรือการกลับเป็นซ้ำของโรค
- ผู้ป่วยกลับมาใช้ชีวิต
และทำงานในสังคมได้ตามปกติ

Treatment phases



1

ระยะเฉียบพลัน (Acute phase)

- เป้าหมาย
- การควบคุมอาการให้สงบลงโดยเร็ว
 - ผู้ป่วยนอนหลับได้ รับประทานอาหารได้ตามปกติ
 - เกิดอาการข้างเคียงจากยาน้อยที่สุด

ใช้ระยะเวลาประมาณ 2-8 สัปดาห์

หลักการเลือกชนิดของยาต้านโรคจิตเภท

ควรพิจารณาตามลักษณะของผู้ป่วยเฉพาะราย (individual patients)

“ Start low , go slow ”

ในกรณีที่ไม่สามารถให้ยารักษาโรคจิตชนิดรับประทานไม่ได้ พิจารณายาฉีดชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

2

ระยะคงสภาพ (Stabilization phase)

- เป้าหมาย
- 
- เพื่อควบคุมอาการต่อไป
 - ป้องกันอาการกำเริบ

ระยะเวลาต่อเนื่อง 6 เดือน

ใช้ยารักษาโรคจิตในชนิดและขนาดยาเท่าเดิม

ระยะต่อเนื่อง (Maintenance phase)

เป้าหมาย



- ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค

ใช้ยารักษาโรคจิตในชนิดและขนาดยาเท่าเดิม

ระยะเวลาในการรักษาขึ้นกับสถานะผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภทครั้งแรก **รักษาต่อเนื่องอย่างน้อย 1-2 ปี**

ผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรัง **รักษาต่อเนื่องอย่างน้อย 5 ปี**

ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการรุนแรงหรือผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษา (treatment-resistant schizophrenia) **รักษาตลอดชีวิต**

การพิจารณาหยุดยารักษาโรคจิต

- รักษาด้วยยารักษาโรคจิตนานต่อเนื่องเป็นเวลา 12 เดือน โดยเริ่มนับหลังจากที่หายจากโรคแล้ว
- หากอาการปกติ/ไม่กำเริบซ้ำ ค่อย ๆ ลดขนาดยาลงจนหยุดได้

แนะนำให้ผู้ป่วยสังเกต

อาการเตือน



โกรธ

นอนไม่หลับ

ไม่อยากทำอะไร

เครียด

หงุดหงิดง่าย

ซึมเศร้า

อารมณ์เปลี่ยนแปลงบ่อย

ความคิดแล่นเร็วเกินไป

ไม่มีเรี่ยวแรง

ไม่มีสมาธิ

วิตกกังวล

หูแว่ว

การพิจารณาหยุดยารักษาโรคจิต

เรื้อรัง

ถ้าผู้ป่วยอาการดีติดต่อกันเป็นระยะเวลาหลาย ๆ ปี

▶ อาจพิจารณาหยุดยาได้ โดย ชั่งน้ำหนัก ระหว่าง

ความเสี่ยงที่โรค
จะกลับมาเป็นซ้ำ

ผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นเมื่อกิน
ยาต่อไปในระยะยาว

ถ้าเป็นไปได้

ควรปรึกษาทีมผู้รักษาเพื่อร่วมพิจารณาเรื่องการหยุดยารักษาโรคจิต

Antipsychotics

1st generation / FGAs
Conventional antipsychotics

High
potency

Haloperidol
Trifluoperazine
Fluphenazine

Medium
Potency

Perphenazine

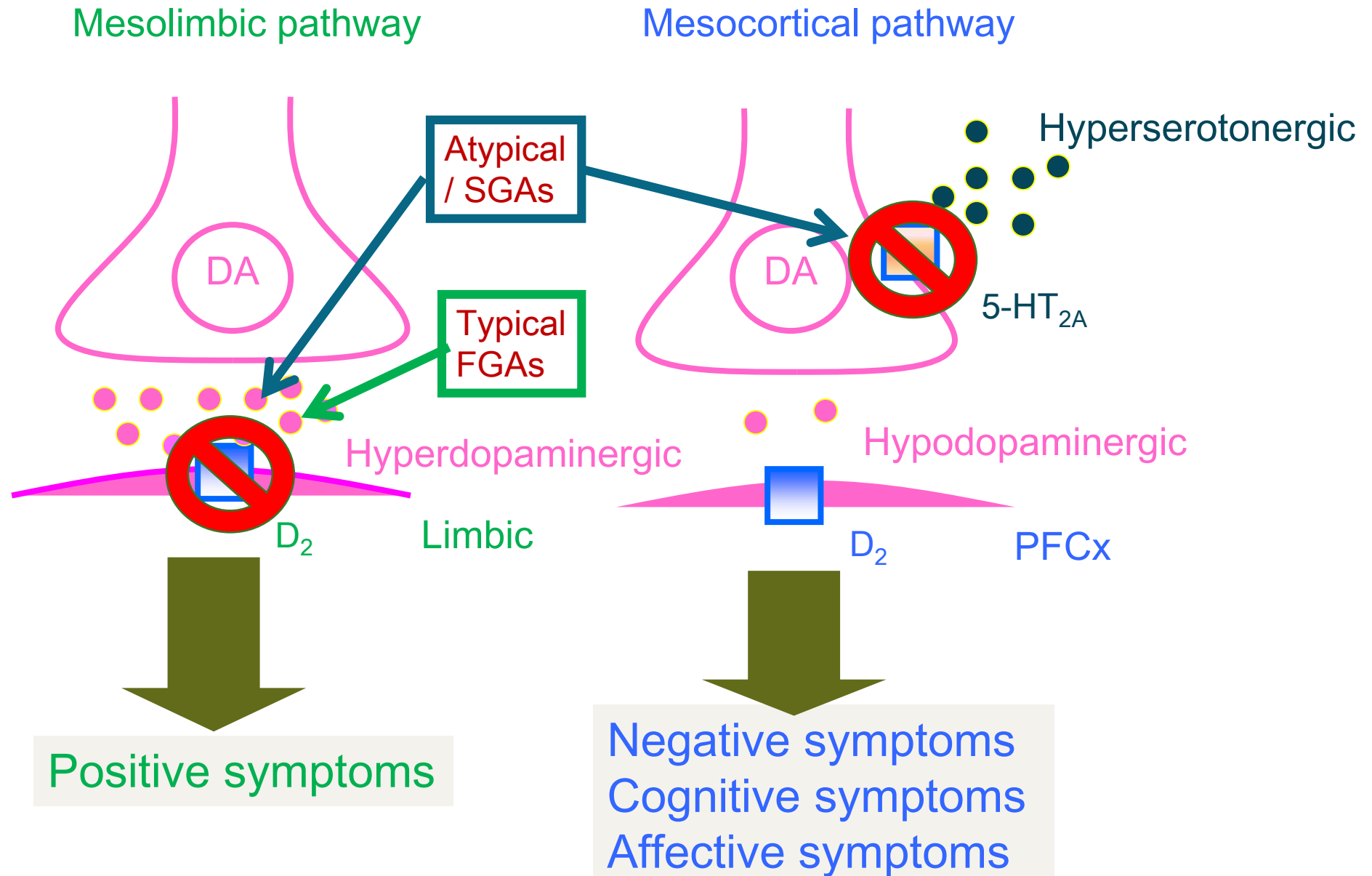
Low
potency

Chlorpromazine
Thioridazine

2nd generation / SGAs
Atypical Antipsychotics

- Risperidone
- Clozapine
- Quetiapine
- Olanzapine
- Aripiprazone
- Paliperidone
- ziprasidone

Mechanism of action of Antipsychotics



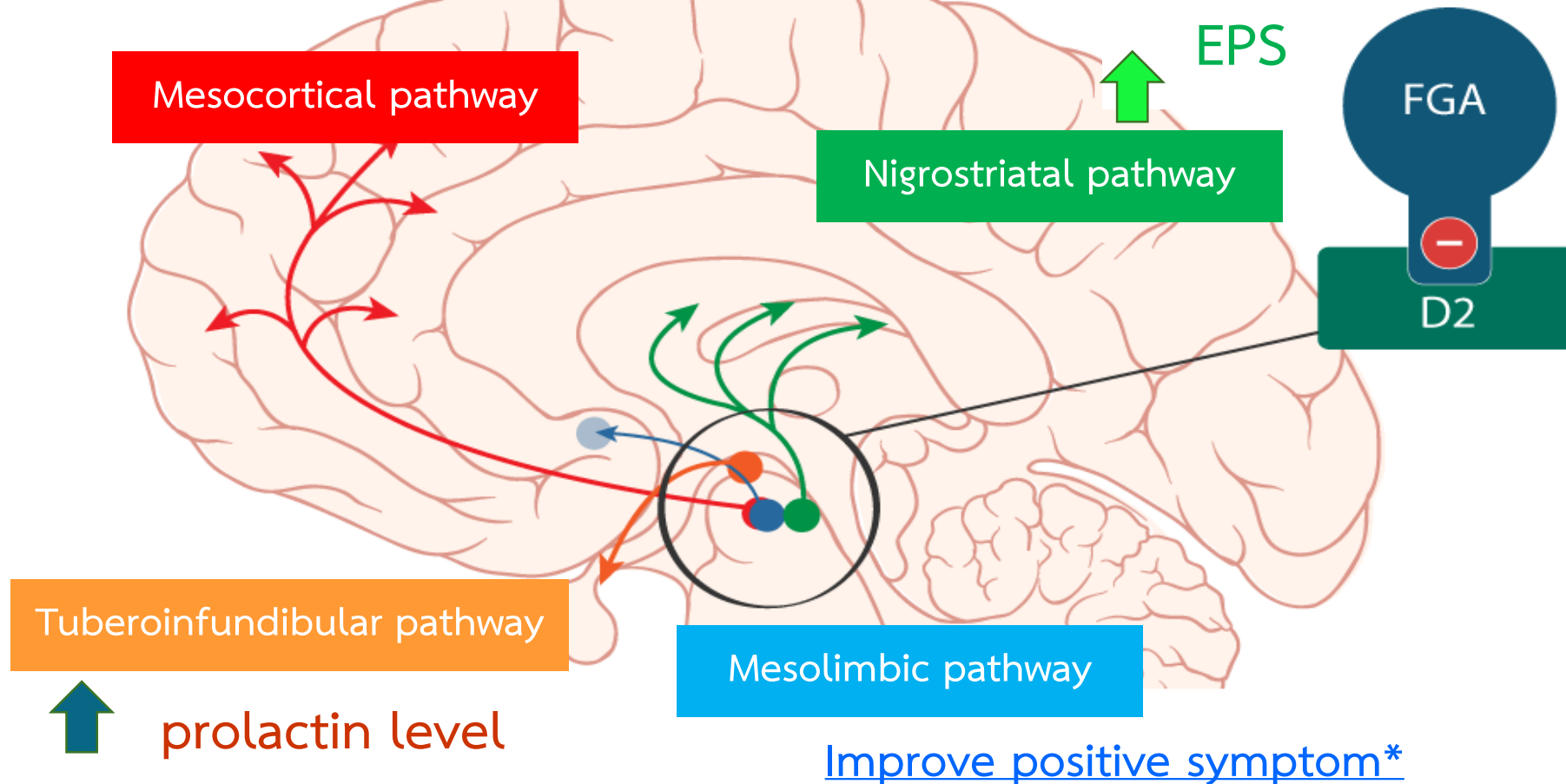
กลไกการออกฤทธิ์ : First generation antipsychotic drugs

Negative symptoms

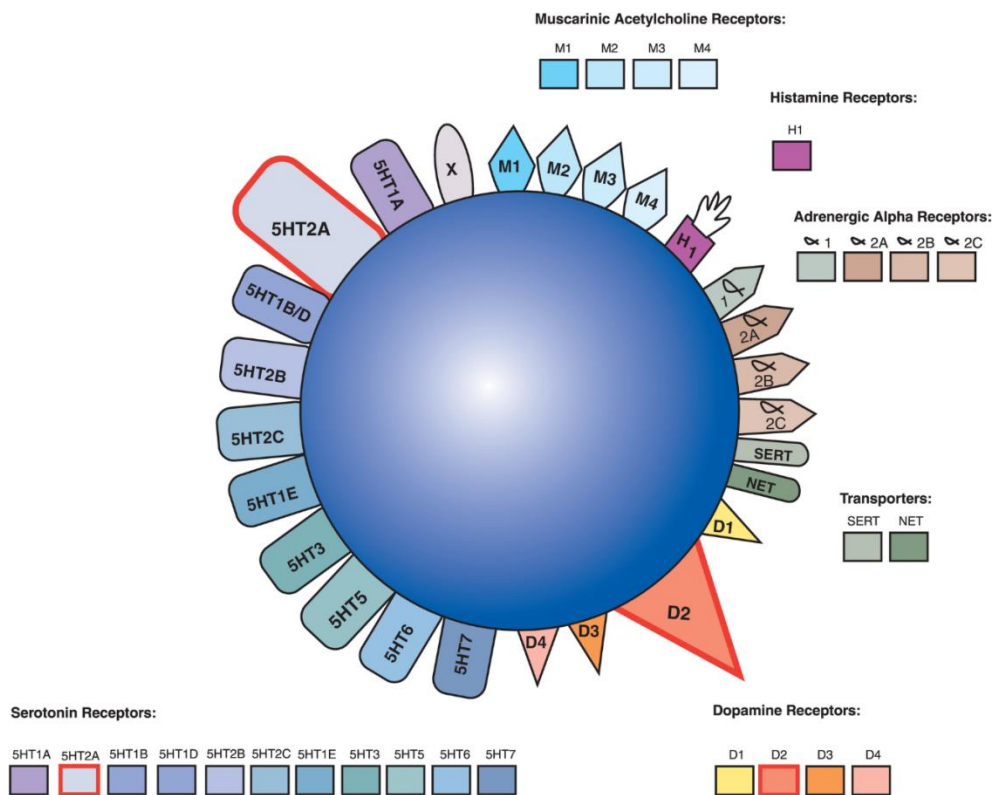
Cognitive symptoms

Affective symptoms

ยับยั้ง Dopaminergic (D_2) receptor



Receptor profile of antipsychotics



Efficacy

D₂ antagonist

- รักษาอาการด้านบวก

5-HT_{2A} antagonist

- รักษาอาการด้านลบ
- อาการด้านพหุปัญญา
- อาการด้านอารมณ์

Safety

D₂ antagonist

EPS , Hyperprolactinemia

H₁ antagonist

ง่วงนอน น้ำหนักตัวเพิ่ม

Muscarinic antagonist

ปากแห้ง คอแห้ง ตาพร่า ท้องผูก

α₁ antagonist

Postural hypotension

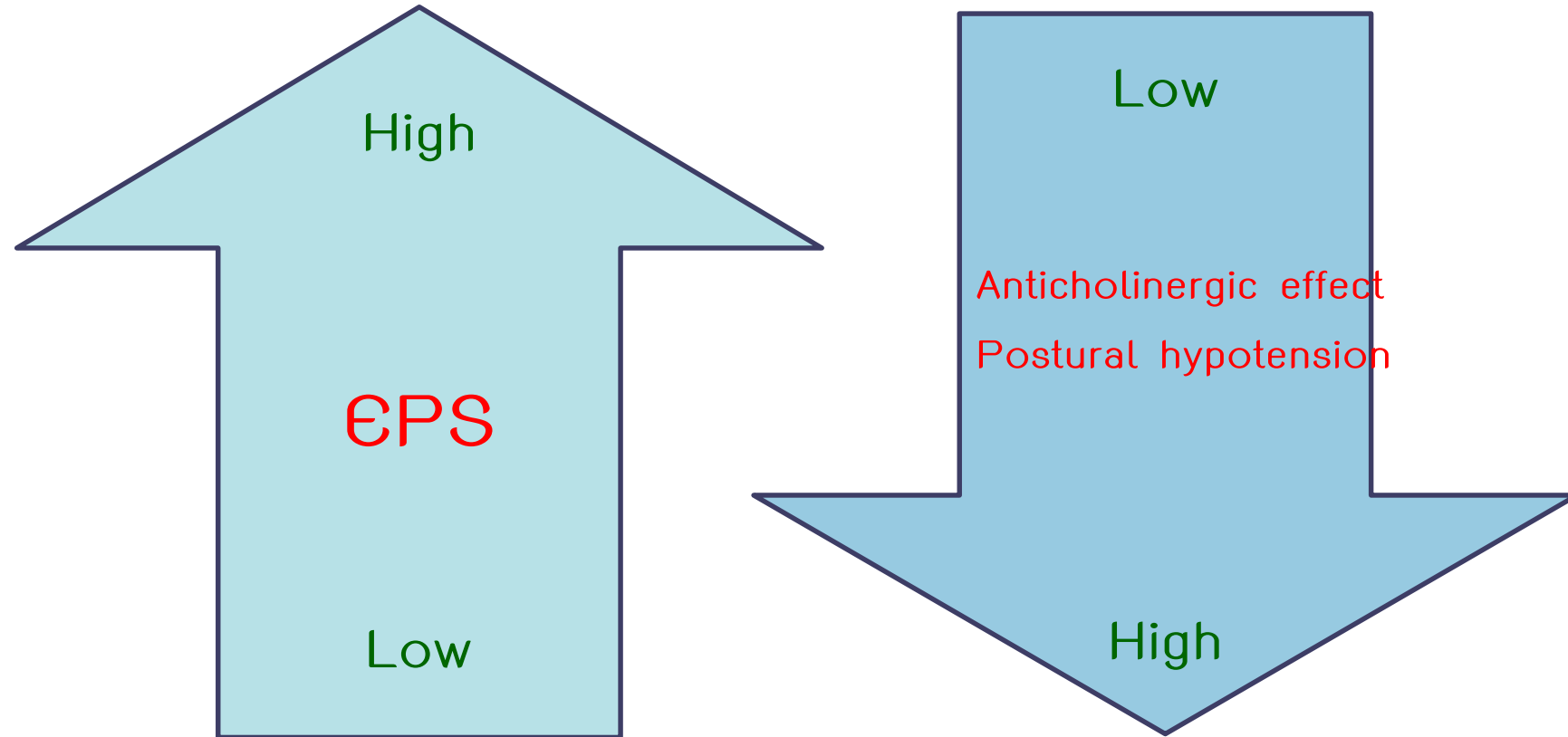
5-HT_{2C} antagonist

น้ำหนักตัวเพิ่ม

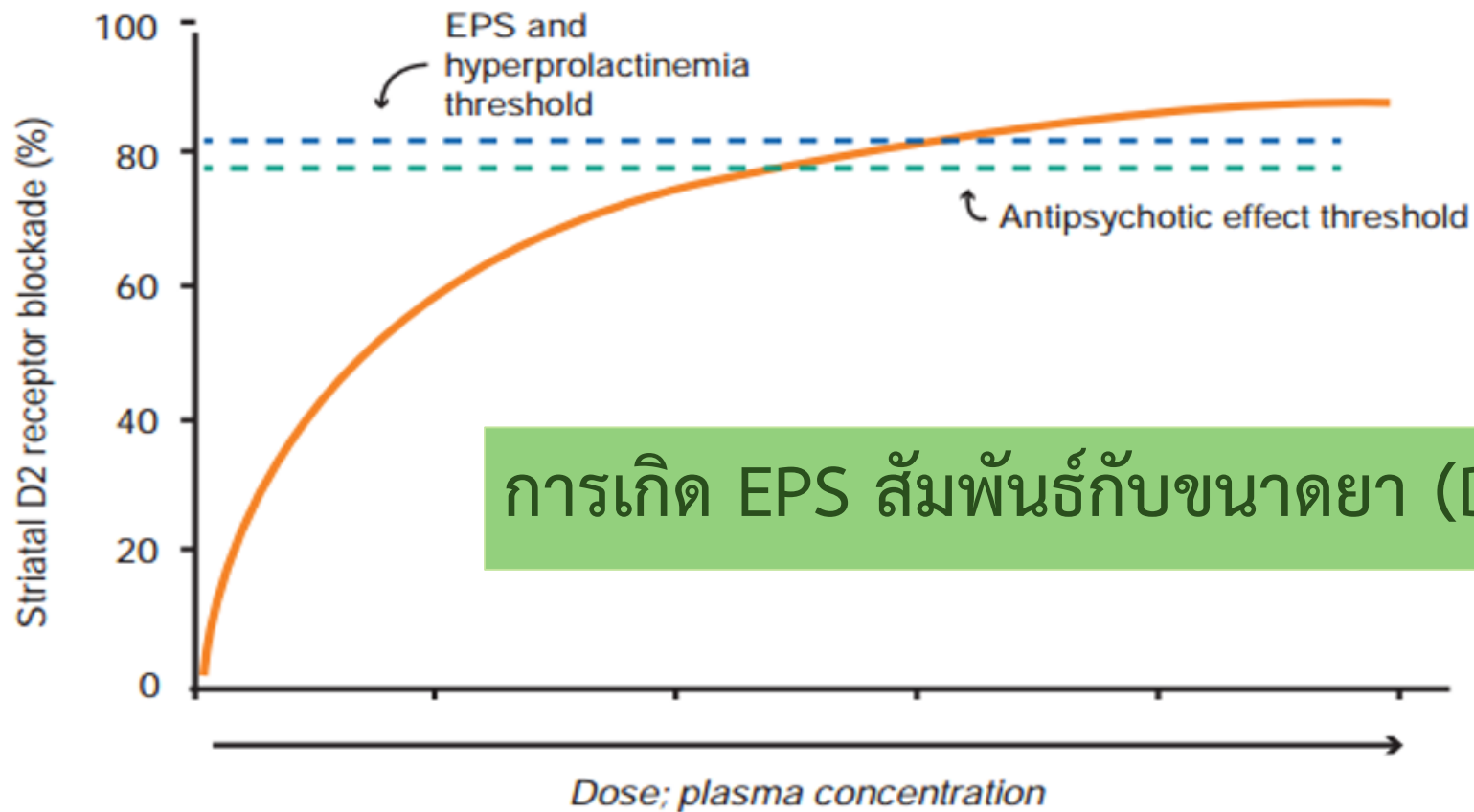
First Generation Antipsychotics

(Conventional antipsychotic/ Typical antipsychotic)

- High Potency
 - Haloperidol
 - Trifluoperazine
 - Fluphenazine
- Moderate potency
 - Perphenazine
- Low potency
 - Thioridazine
 - Chlorpromazine



Hypothetical Thresholds for First Generation Antipsychotics

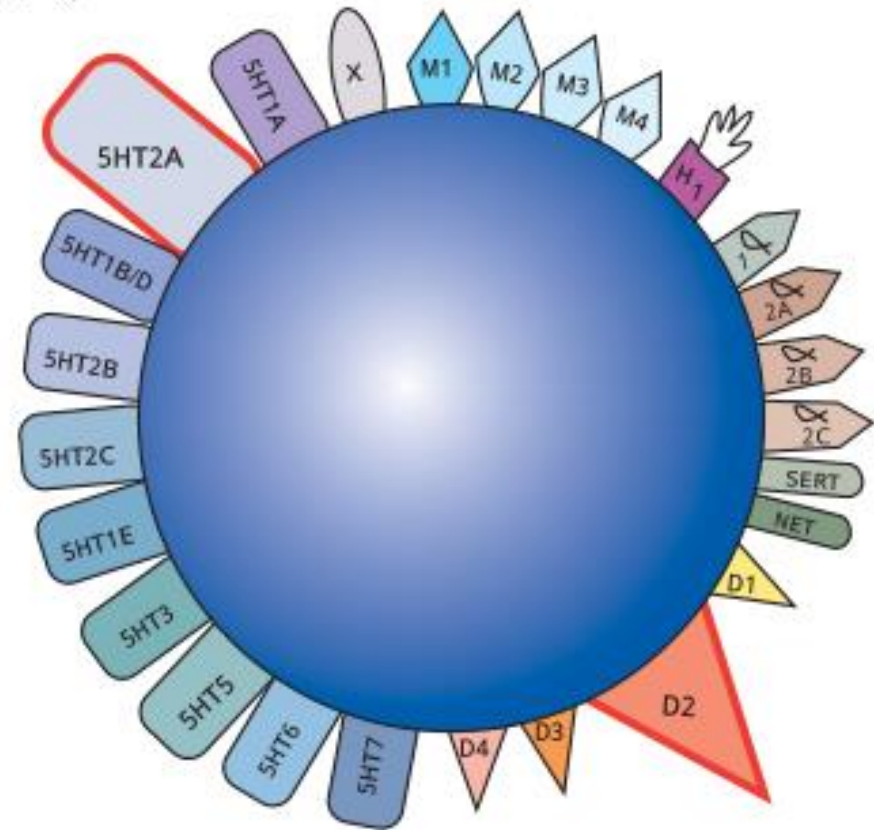


การเกิด EPS สัมพันธ์กับขนาดยา (Dose-related)

Second Generation Antipsychotics

(Atypical antipsychotics)

- Risperidone
- Clozapine
- Olanzapine
- Quetiapine
- Aripiprazole
- Ziprazidone



ADRs of First generation antipsychotics

Antipsychotics	Sedation	EPS	Anticholinergic	Orthostatic Hypotension	Weight gain	Dyslipidemia Hyperglycemia	HyperPRL
First generation antipsychotics							
Chlorpromazine	++++	++	+++	++++	++	+++*	+++
Fluphenazine	+	++++	+	+	+	+*	++++
Haloperidole	+	++++	+	+	+	+	++++
Perphenazine	++	++++	++	+	+	+	++++
Thioridazine	++++	++	++++	++++	++	+++*	+++

อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์: +, - ไม่เกิด, + ต่ำ, ++ ปานกลาง, +++ ปานกลางถึงมาก, ++++ สูง, * limit data

EPS: extrapyramidal side effects; hyperPRL = hyperprolactinemia

ADRs of Second generation antipsychotics

Antipsychotics	Sedation	EPS	Anticholinergic	Orthostatic Hypotension	Weight gain	Dyslipidemia Hyperglycemia	HyperPRL
Second generation antipsychotics							
Clozapine	++++	+,-	++++	++++	++++	++++	+
Olanzapine	++	+	++	+	++++	++++	+
Quetiapine	++	+,-	+	++	++	++	+
Risperidone	+	++	+	++	++	+	++++
Ziprazidone	++	+	+	+	+	+	+
Arpiprazole	+	+	+,-	+	+	+	+
Paliperidone	+	++	+	++	++	++	++++

อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์: +,- ไม่เกิด, + ต่ำ, ++ ปานกลาง, +++ปานกลางถึงมาก, ++++ สูง, * limit data

EPS: extrapyramidal side effects; hyperPRL = hyperprolactinemia

Pharmacokinetic parameters

Drug	Bioavailability	Half-life (h)	Major Metabolic Pathways	Active Metabolites
First-generation antipsychotics				
Chlorpromazine	10-30	8-35	CYP3A4	7-hydroxy, others
Fluphenazine	20-50	14-24	CYP2D6	?
Fluphenazine decanoate	-	14.2± 2.2 days		
Haloperidol	40-70	12-36	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	Reduced haloperidol
Haloperidol decanoate	-	21 days		
Perphenazine	20-25	8.1-12.3	CYP2D6	7-OH-perphenazine

Pharmacokinetic parameters

Drug	Bioavailability	Half-life (h)	Major Metabolic Pathways	Active Metabolites
Second-generation antipsychotics				
Aripiprazole	87	48-68	CYP3A4, CYP2D6	Dehydroaripiprazole
Clozapine	12-81	11-105	CYP1A2, CYPD6, CYP2C19	Desmethylozapine
Olanzapine	80	20-70	CYYP1A2,CYP3A4,FMO3	N-glucuronide; 2-OH-methyl; 4-N-oxide
Paliperidone ER	28	23	Renal unchanged (59%) Multiple pathways	None known
Quetiapine	9±4	21 days	CYP3A4	7-OH-quetiapine
Risperidone	68	8.1-12.3	CYP2D6	9-OH-risperidone
Ziprasidone	59	4-10	Aldehyde oxidase, CYP3A4	None
Lurasidone	9-19	18-40	CYP3A4	ID-14283, ID-14326

Drug interaction



1A2	2D6	3A4
Enzyme inhibitors		
FQs (ciprofloxacin)	Bupropion Duloxetine Fluoxetine Paroxetine	Fluvoxamine
Amiodarone Fluvoxamine	Amiodarone	Amiodarone Star fruit Grapefruit juice Indinavir Ritonavir Saquinavir Macrolides Azoles
Enzyme inducers		
Tobacco	Rifampin	Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital Efavirenz Nevirapine Rifampin

J Psychiatr Pract. 2003;9(5):376-384.
J Psych Prac. 2005;10(3):177-181.

Drug Interaction

between Enzyme Inducing AEDs with Antipsychotics

- Enzyme inducing AEDs (e.g. PHT, PB, and CBZ) reduce plasma level of many antipsychotics
 - reduce haloperidol level 20-80%
 - reduce ziprasidone and paliperidone level 30-35%
 - reduce clozapine, olanzapine and risperidone level 50%
 - reduce aripiprazole level 70%
 - **reduce quetiapine level > 80%** (minimal reduction for norquetiapine)
 - **reduce lurasidone level > 80%**



Pharmacodynamics Drug–Drug interactions

- การใช้ antipsychotics ที่มีฤทธิ์ Anticholinergic ร่วมกับยากลุ่ม ACEIs หรือใช้ในผู้ป่วย Dementia จะทำให้อาการของ dementia แย่ลง
- การใช้ antipsychotics ที่มีฤทธิ์ High potent H₁ antagonist ร่วมกับยากลุ่ม Benzodiazepines/ ethanol/opiates/anticonvulsants จะทำให้เกิดอาการง่วงนอนมากขึ้น
- การใช้ antipsychotics ที่มีฤทธิ์ High potent α 1 antagonist ร่วมกับยาลดความดันโลหิต จะทำให้เกิดภาวะ postural hypotension เพิ่มขึ้น



Adverse Drug Reaction of APs

Extrapyramidal symptoms (EPS)

- Dystonia
- Parkinsonism
- Akathisia
- Tardive dyskinesia

Cardiovascular

- Orthostatic hypotension
- Reflex tachycardia
- QTc prolongation



Metabolic

- Weight gain
- Hyperglycemia
- DM type 2
- Dyslipidemia

Others

- Hyperprolactinemia
- Anticholinergic
- Sedation

Antipsychotics-Induced EPS



Acute
Dystonia

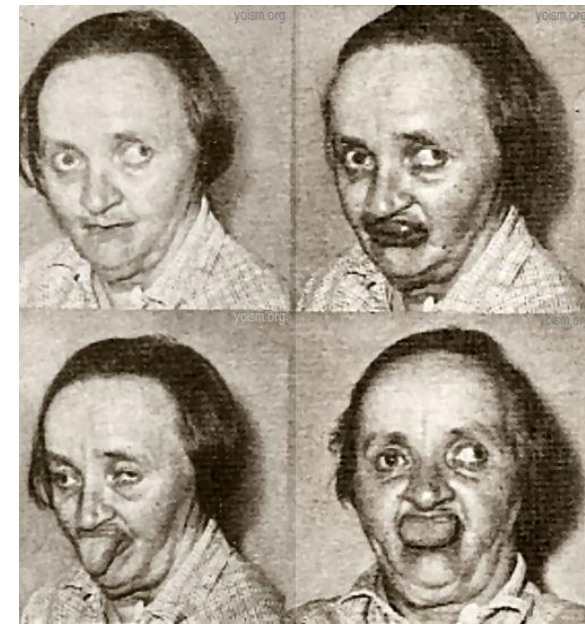


Pseudoparkinsonism

Akathisia



Tardive Dyskinesia



Start or
increase
dose of APs

1 wk

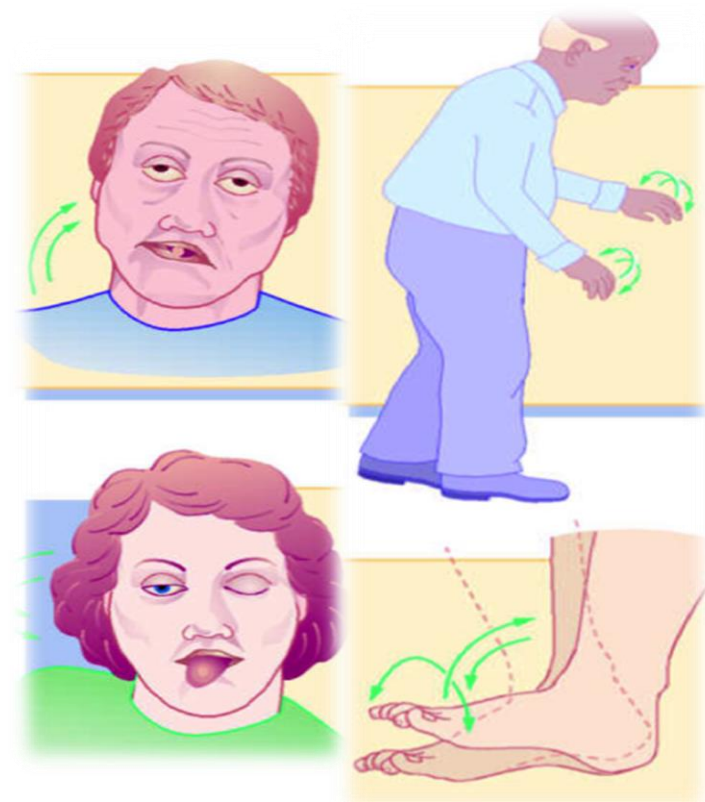
2 wk

1 mo

3 mo

Extrapyramidal symptoms (EPS)

- Acute dystonia
- Akathisia
- Parkinsonism
- Tardive dyskinesia



การเกิด EPS สัมพันธ์กับขนาดยา (Dose-related)
ส่วนใหญ่พบ EPS จาก FGAs มากกว่า SGAs

Acute Dystonia



- กล้ามเนื้อบิดเกร็ง
- คอบิดเกร็ง หลังแอ่น ตาเหลือกค้ำ
- ลิ้นแข็ง พูดหรือกลืนลำบาก
- เกิดขึ้นภายใน 24-96 ชั่วโมงหลังเริ่มยา



การรักษา :

- Benztropine 2-4 mg IM, IV
- Diazepam 5-10 mg IV
- Trihexyphenidyl 2-5 mg วันละ 2-3 ครั้ง (max 15mg/day)

Parkinsonism

- มือ/แขน/ขาสั่นขณะพัก
- กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง พบ cogwheel rigidity
- เคลื่อนไหวช้า ก้าวเดินสั้นๆ ไม่แกว่งแขน
- หน้าตาไร้อารมณ์
- เกิดใน 2-4 สัปดาห์แรกของการได้ยา
- สัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้
- **เข้าใจผิดว่าเป็นอาการ catatonia ได้**

การรักษา :

- Benztropine 2-4 mg IM,IV
- Trihexyphenidyl 2-5 mg วันละ 2-3 ครั้ง (max 15mg/day)
- ลดขนาดยา / เปลี่ยนยา

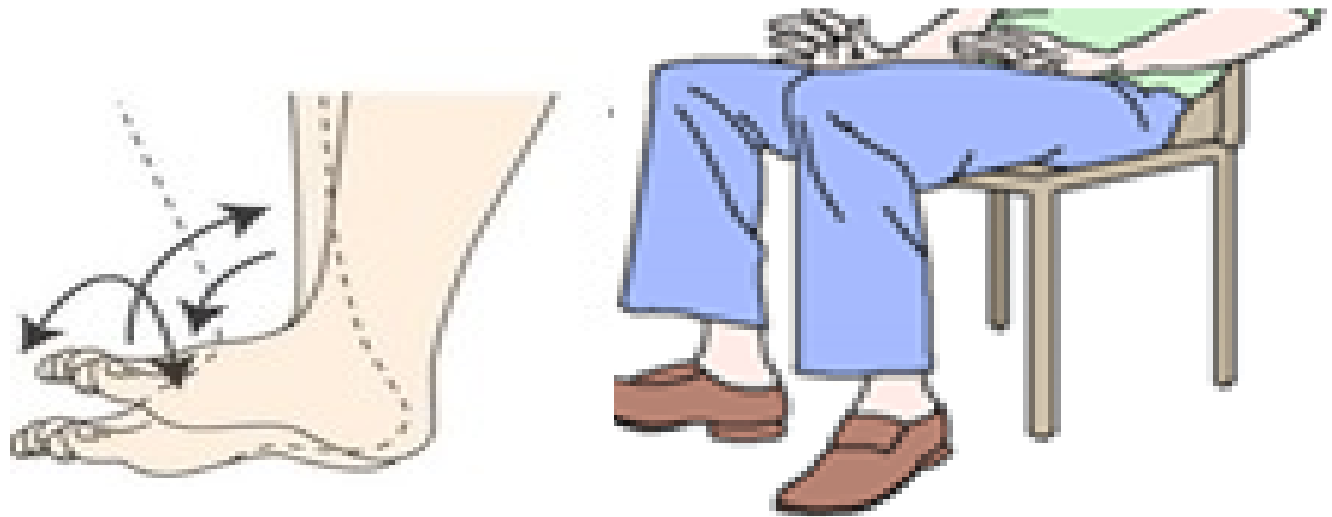


Akathisia

- ความรู้สึกกระวนกระวายทั้งในใจและกล้ามเนื้อที่แขนขา
- ผุดลุกผุดนั่ง เดินไปมา ย่ำเท้า สั่นขา สั่นแขน
- เกิดใน 1-2 สัปดาห์แรกของการได้ยา
- มักจะเข้าใจผิดว่าเป็นอาการ agitation ได้

การรักษา :

- ลดขนาดยา / เปลี่ยนยา
- Propranolol 30-120 mg/day
- Diazepam 6-20 mg/day



Tardive dyskinesia



- การขยับของกล้ามเนื้อที่ควบคุมไม่ได้ บริเวณ ปาก ลิ้น ใบหน้า แขน ขา ลำตัว
- เกิดหลังการได้ยาในระยะเวลายาวนานกว่า 3 เดือน
- การรักษา :
 - Prevent is the key
 - หยุดยา antipsychotics
 - เริ่มยาใหม่ในกลุ่ม low potency Aps (Clozapine, Quetiapine)
 - หยุดยาที่มีฤทธิ์ anticholinergics

Side effects and Management

อาการข้างเคียง	การจัดการเบื้องต้น
ปากแห้ง คอแห้ง (dry mouth)	- แนะนำให้จิบน้ำบ่อยๆ หรือ เคี้ยวหมากฝรั่งหรืออมลูกอมที่ไม่มีน้ำตาล - รักษาความสะอาดในช่องปาก
ตาพร่า (blurred vision)	ไม่เป็นอันตราย จะลดลงเมื่อใช้ยา ไปประมาณ 1-2 สัปดาห์ ถ้าอาการไม่ดีขึ้นปรึกษาแพทย์
ท้องผูก (constipation)	รับประทานอาหารที่มีกากใย เช่น ผัก ผลไม้ , ดื่มน้ำให้เพียงพอ, ออกกำลังกาย
อาการง่วงนอน (sedation)	ควรหลีกเลี่ยงการทำงานในที่สูง ใช้เครื่องจักร หรือ ขับขี่รถ ถ้ายังง่วงนอนมาก พบแพทย์เพื่อขอปรับยา

Side effects and Management

อาการข้างเคียง	การจัดการเบื้องต้น
ความดันโลหิตตกเวลาเปลี่ยนท่า (postural hypotension) :เวียนศีรษะ หน้ามืด เป็นลม	แนะนำให้ลุก ยืน นั่งอย่างช้าๆ เมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ
ผิวหนังไหม้เมื่อถูกแสงแดด (photosensitivity)	ควรใส่เสื้อแขนยาว กางร่ม หรือครีมกันแดด
มีน้ำนมหลังหรือประจำเดือนผิดปกติ (hyperprolactinemia)	ปรับลดขนาดยา หรือเปลี่ยนจากยากลุ่ม FGAs เป็นยากลุ่ม SGAs แทน เช่น olanzapine, quetiapine, ziprasidone หรือ aripiprazole
Sexual dysfunction (Erectile dysfunction, libido, ejaculatory dysfunction)	ลดขนาดยา /หยุดยา/เปลี่ยนยา

Side effects and Management

อาการข้างเคียง	การจัดการเบื้องต้น
น้ำหนักตัวเพิ่ม (weight gain) • Greatest : clozapine, olanzapine • Moderate : quetiapine, risperidone, low potency FGAs • Less : high potency FGAs (e.g. haloperidol) • Minimal: ziprazidone, aripiprazole	• ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมมารับประทาน เน้นการออกกำลังกาย • หากน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น > 7% ของน้ำหนักก่อนได้รับยา ร่วมกับมีความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือ มีภาวะเมตาบอลิก อาจจะต้องเปลี่ยนชนิดยา เป็น moderate to high potency typical antipsychotics หรือ risperidone • วัดน้ำหนัก และรอบเอวทุกครั้งที่มาใช้บริการ

Side effects and Management

อาการข้างเคียง	การจัดการเบื้องต้น
QTC prolongation FGAs: thioridazine, pimozide, IV haloperidol SGAs: ziprazidone	แนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการแสดง (Alert symptom) ได้แก่ มึนงง ใจสั่น เป็นลม
เม็ดเลือดขาวต่ำ (Agranulocytosis) พบในยา Clozapine 1%-2%)	สังเกตอาการแสดงของการติดเชื้อ ได้แก่ มีไข้ เจ็บคอ แผลร้อนใน หนาวสั่น ปวดแสบปัสสาวะ

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

Name	DOSE (mg/day)	Equivalent dose	potency
First-generation antipsychotics (FGAs)			
Chlorpromazine	300-1,000	100	Low
Thioridazine	100-800	100	Low
Perphenazine	16-64	10	Medium
Trifluoperazine	5-40	5	High
Haloperidol	2-20	2	High

First-generation antipsychotics (FGAs)

Long acting injection

Name	Trade name	Dose	Recommend dose
Fluphenazine decanoate	Fendec, DECA	25 mg/ml	12.5 - 100 mg IM q 2-5 wk
Haloperidol decanoate	Haridol-D	50 mg/ml	20 - 300 mg IM q 4 wk

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

Name	DOSE (mg/day)
Second-generation antipsychotics (SGAs)	
Clozapine	150-600
Risperidone	2-8
Quetiapine	300-800
Olanzapine	10-30
Ziprasidone	120-200
Aripiprazole	10-30

Acknowledgment

อ.ดร.ภญ.เรวดี เจนร่วมจิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.ดร.ภก. ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

ภญ.น้ำฝน ปิยะตระกูล โรงพยาบาลสวนปรุง

ภญ.อมรรัตน์ ชวนไชยสิทธิ์ โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชสีมาราชนครินทร์

ภญ.ชนาภรณ์ บุตรบุรี โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์

ภญ. ศศิยาพัชญ์ แก้วพิลมย์ โรงพยาบาลจิตเวชนครพนมราชนครินทร์

