



Mood stabilizers



กรมสุขภาพจิต
Department of Mental Health



Thai
Psychiatric
Pharmacy
Group
ชมรมเภสัชกรจิตเวช

หัวข้อบรรยาย

- โรคอารมณ์สองขั้ว (Bipolar disorder)
- แนวทางการรักษาด้วยยา
- ยาควบคุมอารมณ์ (Mood stabilizers)
- เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic)
- ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา (Therapeutic dose)
- อาการไม่พึงประสงค์จากยาและการจัดการเบื้องต้น (ADR and Management)

Bipolar disorder

MANIC

- * ONSET BEFORE AGE 30
- * MOOD:
 - ELEVATED
 - EXPANSIVE
 - IRRITABLE
- * SPEECH:
 - LOUD-RAPID
 - PUNNING
 - RHYMING
 - CLANGING
 - VULGAR
- * ? WT. LOSS
- * GRANDIOSE
- * DELUSIONS
- * DISTRACTED
- * HYPERACTIVE
- * ↓ NEED FOR SLEEP
- * INAPPROPRIATE
- * FLIGHT OF IDEAS
- * BEGINS SUDDENLY
- * ESCALATES OVER SEVERAL DAYS

Yvonne



DEPRESSIVE

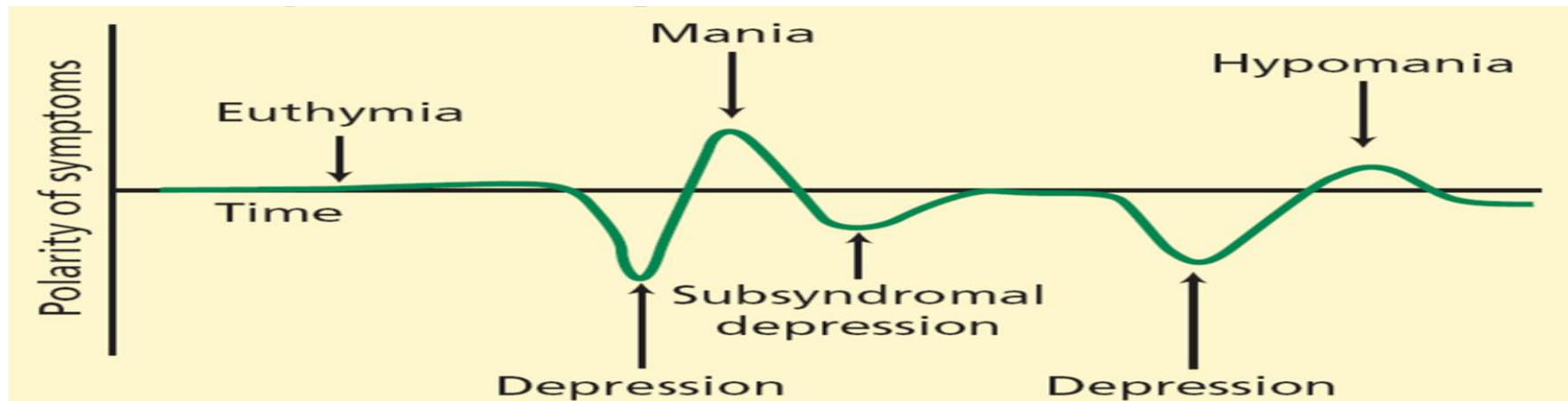
- * PREVIOUS MANIC EPISODES
- * MOOD:
 - DYSPHORIC
 - DEPRESSIVE
 - DESPAIRING
- * ↓ INTEREST IN PLEASURE
- * NEGATIVE VIEWS
- * FATIGUE
- * ↓ APPETITE
- * CONSTIPATION
- * INSOMNIA
- * ↓ LIBIDO
- * SUICIDAL PREOCCUPATION
- * MAY BE AGITATED OR HAVE MOVEMENT RETARDATION

C. J. HALLER

ระยะอารมณ์ที่ผิดปกติ

แบ่งเป็น 3 ระยะ

1. ระยะ mania (mania episode)
2. ระยะ hypomania (hypomanic episode)
3. ระยะซึมเศร้า (major depressive episode)



Manic episode

- A. มีอารมณ์สนุกสนานรื่นเริงผิดปกติ หงุดหงิดโกรธง่ายผิดปกติอย่างต่อเนื่อง ร่วมกับมีกิจกรรมหรือมีพลังเรียวแรงเพิ่มขึ้น เป็นเกือบทั้งวัน เป็นเกือบทุกวัน นานอย่างน้อย 1 สัปดาห์
- B. มีอาการต่อไปนี้มากกว่า 3 อาการ (มากกว่า 4 รายการหากเป็นอารมณ์หงุดหงิด)
 1. ประเมินค่าตนเองว่ามีความสำคัญผิดปกติ (inflated self-esteem) หรือมีความยิ่งใหญ่ (grandiosity)
 2. ความต้องการนอนน้อยกว่าธรรมดา
 3. พูดมากกว่าเคย หรือพูดไม่หยุด
 4. มีความคิดเปลี่ยนเรื่องเร็ว (flight of idea) หรือรู้สึกว่าคุณคิดแล่นเร็ว
 5. วอกแวกง่าย (distractibility)
 6. มีกิจกรรมทำมากกว่าปกติ หรือมีพฤติกรรมพลุ่งพล่านกระวนกระวาย (psychomotor agitation)
 7. ร่วมกิจกรรมที่ทำให้เกิดความพึงพอใจมากเกินไปจนเกินควรและมักมีผลเสียติดตามมา

Manic episode

- C. อาการรุนแรงจนส่งผลเสียต่อการประกอบอาชีพ การเข้าสังคม หรือสัมพันธภาพกับผู้อื่น หรือจำเป็นต้องอยู่โรงพยาบาลเพื่อป้องกันอันตรายต่อตนเองหรือผู้อื่น หรือมีอาการทางจิตร่วมด้วย
- D. อาการไม่ได้เกิดจากสาเหตุทางกาย หรือการใช้สารเสพติด

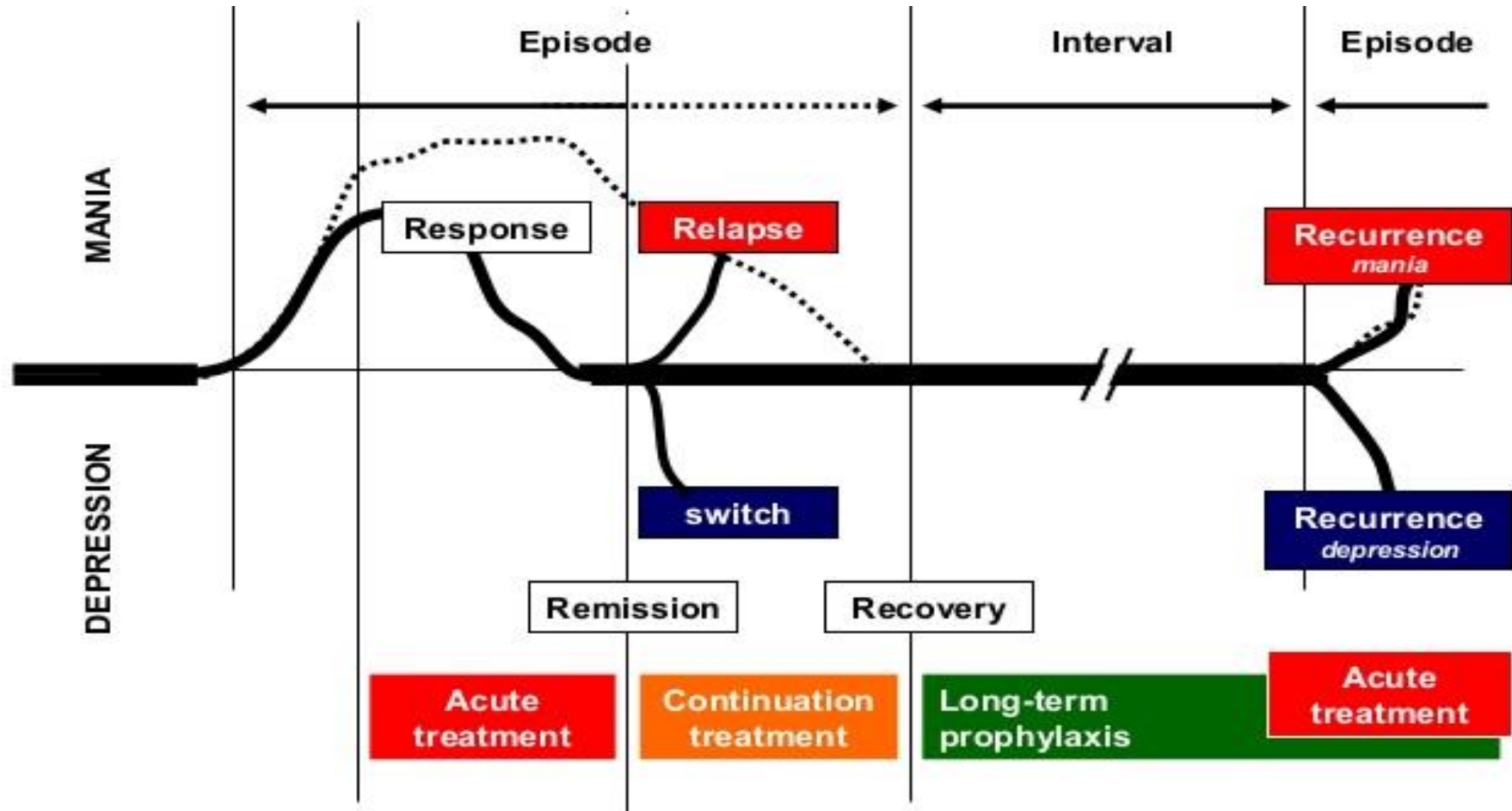
Hypomanic episode

สำหรับ hypomanic episode มีอาการเหมือนเกณฑ์ข้อ B เป็นนานอย่างน้อย 4 วัน อาการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมชัดเจน แต่ไม่รุนแรงจนทำให้มีผลกระทบมากดังในเกณฑ์ข้อ C

Depressive episode

- A. มีอาการในระยะซึมเศร้า major depressive disorder อย่างน้อย 5 ข้อ โดยอย่างน้อยต้องมีข้อ 1 หรือข้อ 2 หนึ่งข้อ และมีอาการนานไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์
1. ซึมเศร้าโดยมีอาการเกือบทั้งวัน
 2. ความสนใจหรือความเพลิดเพลินในสิ่งต่างๆ ลดลงอย่างมาก
 3. เบื่ออาหาร น้ำหนักลด หรือ กินจุ น้ำหนักเพิ่ม มากกว่าร้อยละ 5 ใน 1 เดือน
 4. นอนไม่หลับ หรือนอนมากกว่าปกติ
 5. Psychomotor agitation หรือ retardation
 6. อ่อนเพลีย ไม่มีแรง
 7. รู้สึกตัวเองไร้ค่า หรือรู้สึกผิดอย่างไม่สมเหตุผล
 8. สมาธิลดลง ลังเลใจ
 9. คิดเรื่องการตาย หรือการฆ่าตัวตาย
- B. อาการเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยทุกข์ทรมาน หรือทำให้การประกอบอาชีพ การเข้าสังคม หรือหน้าที่ด้านอื่นที่สำคัญบกพร่องอย่างชัดเจน
- C. อาการไม่ได้เกิดจากสาเหตุทางกาย การใช้ยารักษาโรค หรือสารเสพติด

Treatment phases of Bipolar disorder



Therapeutic Options in Bipolar disorder

Lithium*

Anticonvulsants

Valproate*

Lamotrigine*

Carbamazepine

Oxcarbazepine*

Electroconvulsive therapy

Possibly:

- » Bright light therapy
- » Transcranial magnetic stimulation
- » Vagal nerve stimulation
- » Sleep deprivation

Psychotherapy

Cognitive behavioral therapy Marital/family counseling

Interpersonal therapy Group therapy

First generation antipsychotics

Haloperidol

Chlorpromazine

Second generation antipsychotics

Asenapine

Clozapine

Olanzapine

Risperidone

Quetiapine

Ziprasidone

Aripiprazole

Lurasidone



Mood stabilizers

Mood Stabilizers

Drug	Mania	Mixed	Depression	Maintenance
Carbamazepine	✓	✓		
Lamotrigine			✓	✓
Valproate	✓	✓		
Lithium	✓			✓
Aripiprazole	✓	✓		✓
Olanzapine	✓	✓		✓
Olanzapine-fluoxetine			✓	
Quetiapine XR	✓	✓	✓	✓ *
Risperidone	✓	✓		
Ziprasidone	✓	✓		✓ *

Lithium

Pharmacokinetics

- ยาถูกดูดซึมได้สมบูรณ์จากทางเดินอาหาร
- Time to peak : 30 นาที – 2 ชั่วโมง
- Elimination Half life : 18 - 36 ชั่วโมง
- กระจายตัวไปในเนื้อเยื่อต่างๆ ทั่วร่างกาย
- Low protein binding
- ไม่ถูก metabolized เนื่องจากเป็น monovalent cation
- ถูกขับออกทางไตในรูปเดิมเกือบทั้งหมด

Lithium

Indication

- **Manic episode**
 - Approved for manic episodes and maintenance therapy
 - Full effect takes 1-2 weeks
- **Depressive episode**
 - As adjunct to antidepressant for refractory patients
 - Onset 4-6 weeks
- **Long term use reduces suicide risk and mortality**

Lithium

ขนาดยา

- เริ่มยาในขนาดต่ำแบ่งให้ 2-3 มื้อ เพื่อให้ผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยา
- ขนาดยา 600-1,800 mg/d
- Narrow therapeutic index ระดับยา Lithium ในเลือด
 - Acute manic episode: 0.6-1.2 mEq/L.
 - Maintenance: 0.6-1.0 mEq/L

การเจาะวัดระดับยาในเลือด

- **Steady state:**
- 5-7 วัน จึงควรเจาะเลือดหลังจากได้รับยาครั้งแรก
- มีการปรับเปลี่ยนขนาดยาไปแล้ว 5-7 วัน
- ควรเจาะหลังรับประทานยามื้อสุดท้ายไปแล้ว 12 ชม.

Early Adverse effects of Lithium

ADR	การจัดการ
ปัสสาวะบ่อย ปากแห้ง กระหายน้ำบ่อย	• อาจลดขนาดยาลง หรือเปลี่ยนยาเป็นมือเดียว
คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง	• ค่อยๆ เพิ่มขนาดยา • รับประทานยาพร้อมอาหาร
มือสั่น (fine tremor)	• อาจให้ Propranolol 40-120 mg/day
อ่อนเพลีย กล้ามเนื้อไม่มีแรง	• ลดขนาดยาลง
น้ำหนักเพิ่ม	• ควบคุมอาหารและออกกำลังกาย
ผื่นแพ้ ลิว follicular eruption	• หยุดยา และรักษาตามอาการ

Long term Adverse effects of Lithium

ADR	การจัดการ
ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (ผิวแห้ง ผมร่วง หนาวง่าย เสียงแหบ ชีพจรช้า น้ำหนักเพิ่ม)	หยุดยา หรือให้ levothyroxine 50-100 mcg/day ร่วม
ไตทำงานผิดปกติ เช่น Interstitial fibrosis, tubular atrophy, glomerulosclerosis	หลังหยุดยาจะ irreversible ได้
หัวใจทำงานผิดปกติ เช่น T wave flattening หรือ inversion หัวใจเต้นช้าลง กดการทำงานของ sinus node	อาการดังกล่าวจะหายไปเอง เมื่อยาถูกขับออก จากร่างกาย
สะกิดเงิน /สิว เป็นมากขึ้น	ลดขนาดยา หรือ หยุดยา
เม็ดเลือดขาวสูงขึ้น	ติดตาม CBC

Pre-Lithium Work up

- Serum electrolyte : Na^+ และ K^+
 - Hyponatremia >> เพิ่มการดูดกลับของ Lithium ที่ท่อไต >> ระดับ Lithium เพิ่มสูงขึ้น
 - Hypokalemia >> เพิ่มความเสี่ยงของการเป็นพิษของหัวใจจากยา Lithium
- การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (Complete Blood Count : CBC)
- การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ (Thyroid function : T4, TSH)
- การตรวจการทำงานของไต (Renal function : BUN, Creatinine)
- การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram : ECG)
- น้ำหนัก

Routine Monitoring During Lithium Therapy

	Baseline	Every 1-3 mo	yearly
CBC	✓		
Electrolytes	✓		✓
Renal function ^a	✓		✓
ECG ^b	✓		✓
Urine	✓		
Thyroid function	✓		✓
Lithium level ^c		✓	
Weight or BMI	✓		✓
Pregnancy	✓		

^a Monitor more often in pt with Hx of kidney disease

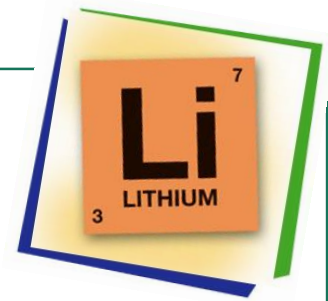
^b pt > 45 years or Hx of cardiac disease

^c weekly monitoring during the first month is recommended

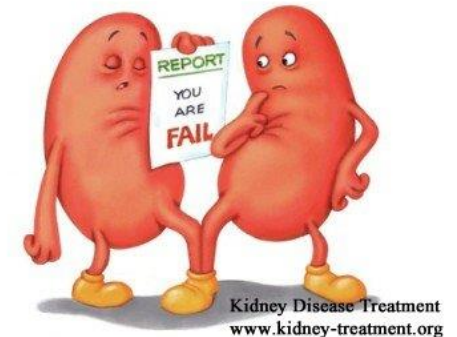
Lithium Toxicity

THERAPEUTIC = 0.5 – 1.2 mEq/L

MAINTAINANCE = 0.6 – 0.8 mEq/L



TOXIC > 1.5 mEq/L



อาการพิษจากยา Lithium ที่สัมพันธ์กับระดับยา

Mild Toxicity (1.5-2.0 mEq/L)	มือสั่น คลื่นไส้ ท้องเสีย อ่อนเพลีย เดินเซ พูดไม่ชัด nystagmus
Moderate Toxicity (2.0-2.5 mEq/L)	มือสั่น (Coarse hand tremors) คลื่นไส้ อาเจียนมาก ตามัว กล้ามเนื้อมัดเล็กๆกระตุก deep tendon reflex ไว แขนขามี clonic movements delirium ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว, ชัก
Severe Toxicity (>2.5 mEq/L)	Generalize seizures, ระบบหายใจล้มเหลว ไตวาย เสียชีวิต



การรักษาภาวะ Lithium toxicity

- หยุดยา Lithium ทันที
- เจาะดูระดับยา Lithium , electrolyte, BUN, Creatinine, EKG
 - ถ้าระดับยา Lithium < 3 mEq/L ให้ 0.9 % NaCl IV อัตรา 150-200 ml/hr เพื่อเพิ่ม Lithium clearance
- รักษาสมดุลน้ำและเกลือแร่
- เจาะวัดระดับยาทุก 12 ชั่วโมง
- ควรระวัง secondary peaks โดยระดับยาเพิ่มขึ้นอีกหลังจากได้แก้ไขลดลงมาแล้ว
- ทำ Hemodialysis ในกรณี
 - Coma, shock, severe dehydrate
 - ระดับยาพิษเกิน $> 3-4$ mEq/L
 - อาการไม่ดีขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง

ปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดอาการพิษจาก Lithium

- อายุมากขึ้น
- ภาวะไตบกพร่อง
- ภาวะขาดน้ำ / ขาดเกลือ จากการอาเจียน ท้องเสีย เหงื่อออกมาก มีไข้สูง ออกกำลังกายหักโหม
ลดน้ำหนัก
- Lithium clearance ลดลง ซึ่งเป็นผลจากการกลุ่ม NSAIDs , Thiazide diuretics, ACEIs

Lithium-Drug Interactions

ยา	ผล
Theophylline/caffeine	เพิ่ม Renal Clearance of Lithium ทำให้ ระดับ lithium ลดลง
Haloperidol / Clozapine	Neurotoxicity
Carbamazepine	Neurotoxicity
HCTZ/ เสียเหงื่อ / ท้องเสียรุนแรง	Lithium toxicity
NSAIDs (เช่น diclofenac, ibuprofen)	Lithium toxicity (enhance reabsorption of Na^+ ทำให้ เพิ่มระดับยา Lithium 50-60%)
ACEIs (เช่น Enalapril เป็นต้น)	Lithium toxicity (ลด excretion of Lithium)

Lithium Counseling

- อาการของโรคไม่ดีขึ้นทันทีทันใด ต้องใช้เวลาอย่างน้อย ~ 1 สัปดาห์ **ไม่ควรกินยาเพิ่ม**เมื่อมีอาการมาก
- **ไม่ควรอดอาหาร**โดยเฉพาะอาหารเค็ม และดื่มน้ำอย่างน้อยวันละ 8-10 แก้ว
- **ไม่ควรทำกิจกรรมที่ทำให้สูญเสียเหงื่อมาก** เช่น การอบซาวน่า การออกกำลังกายหักโหม หากออกกำลังกาย **ควรดื่มน้ำ/เกลือแร่** เพื่อชดเชยการเสียน้ำด้วย
- **ไม่ควรซื้อยาอื่นๆ** มารับประทานเอง โดยเฉพาะ ยาแก้ปวดอักเสบ (NSAIDs) เช่น Diclofenac ยาขับปัสสาวะ เช่น HCTZ
- อาการที่บอกว่าน่าจะเกิดอาการพิษของลิเทียม เช่น วิงเวียน กล้ามเนื้ออ่อนแรง สับสน ใจสั่น ควรกลับมาพบแพทย์ทันที

Valproic acid / Valproate

Pharmacokinetics

- ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร
- ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดภายใน 30 นาที – 2 ชั่วโมง
- มี protein binding 88-92 %
- ถูก metabolized ที่ตับ
- ถูกขับออกทางปัสสาวะ
- ยามีคุณสมบัติเป็น enzyme inhibitors

Valproic acid / Valproate

ขนาดยา

- เริ่มต้น 200 mg วันละ 2 เวลา
- เพิ่มขนาดยา ครั้งละ 200-500 mg ทุก 2-4 วัน
- ขนาดยา 700-1,000 mg/day
- ระดับยาที่ได้ผลในการรักษา 50-125 mcg/ml

Valproate : อาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับระดับยา

ADR	การจัดการ
50 – 100 µg/mL (กรณีรักษาอาการชัก)	• รู้สึกไม่มีแรง • ง่วงนอน • เดินเซ ทรงตัวไม่ดี • มือสั่น • เป็นจ้ำเขียว และเลือดออกง่าย
50 – 125 µg/mL (กรณีรักษา Mania)	
Toxic Level > 200 µg/mL	• ง่วงนอนมาก • Heart Block • Deep Coma

Valproic acid : ADR & Management

ADR	การจัดการ
Gastrointestinal complaints (เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ท้องอืด)	• รับประทานยาพร้อมกับอาหาร • เริ่มยาในขนาดต่ำ • เลือกใช้ยาในรูปแบบ extended-release tablets
ง่วงนอน	• ปรับวิธีรับประทานยาเป็นมื้อก่อนนอน
มือสั่น	• เพิ่มยา Propranolol 40-120mg/day
ผมร่วง (มักเป็นชั่วคราว)	• เพิ่มวิตามินที่มี Zinc และ Selenium เสริม
น้ำหนักตัวเพิ่ม	• ควบคุมอาหาร ออกกำลังกายเพิ่มขึ้น

Valproic acid : ADR & Management

ADR	การจัดการ
เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น	• หากเพิ่มไม่มาก ไม่จำเป็นต้องหยุดยา
เกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)	• พบเมื่อใช้ยาในขนาดสูง • หายไปเมื่อลดขนาดยา หรือหยุดยา
พิษต่อตับ (Hepatotoxicity)	• ให้สังเกตอาการ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ตัวเหลือง ตาเหลือง บวม อ่อนเพลีย • หากมีอาการดังกล่าวให้รีบกลับมาพบแพทย์ทันที

Drug Interaction of VPA

PK drug interaction

- ❖ VPA is CYP 2C9, 2C19 inhibitors
 - increase level of CYP 2C9, 2C19 substrate (NSAIDs, SUs, diazepam)
- ❖ VPA is UGT inhibitor
 - increase level UGT substrate (e.g. AZT; UGT2B7, morphine; UGT2B7, lorazepam;UGT2B15)

PD drug interaction

- ❖ e.g. drug-induced weight gain: clozapine, olanzapine, TCAs, mirtazapine

Carbamazepine

Pharmacokinetics

- ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร F 75-85%
- ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดภายใน 6-8 ชั่วโมง
- ยากระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆได้ดี
- ถูก metabolized ที่ตับ ได้ epoxide metabolite
- ยามีคุณสมบัติเป็น auto-inducer

Carbamazepine

ขนาดยา

- ขนาดรักษา: 600–800 mg/day ไม่เกิน 1,200 mg/day
- เริ่ม 100 mg วันละ 2 ครั้ง ค่อยๆ เพิ่ม 100-200 mg ทุก 2-3 วัน
- ระดับยาที่ได้ผลในการรักษา 6-12 mcg/ml
- ระดับยาที่ได้ผลในการรักษา 5-8 mcg/ml

CBZ : ADR & Management

ADR	การจัดการ
คลื่นไส้ อาเจียน	ค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดยา
ง่วงซึม เหนื่อย เห็นภาพซ้อน	ลดขนาดยาลง
ผื่น MP rash Stevens-Johnson syndrome (SJS) toxic epidermal necrolysis (TEN) (Asian individuals who carry the HLA-B*1502 allele)	หยุดยา และรักษาตามอาการ US FDA recommended genetic screening for patients of Asian ancestry before initiation of Carbamazepine therapy
Leucopenia	พบบ่อย เป็นชั่วคราว ไม่รุนแรง
Aplastic anemia Agranulocytosis	พบได้น้อย แต่รุนแรงถึงชีวิต หยุดยา และรักษาตามอาการ

Carbamazepine Laboratory Monitoring

- **Baseline labs** : CBC with differentiate, LFTs, electrolytes, EKG, pregnancy test
- **Periodic monitoring** :
 - all baseline labs every 6-12 months or with dose change
 - recheck level 2 wks after initiation because of autoinduction (8-12 mg/L)
 - Watch for signs/symptoms of agranulocytosis (flu-like symptoms, fever, sore throat, mouth ulcers)
- **Discontinue when WBC < 2000 or ANC < 500**

Lamotrigine

ขนาดยา 300-500 mg/day

ขนาดยาปกติ : เริ่ม/เพิ่ม 25-50 mg ทุก 1-2 weeks

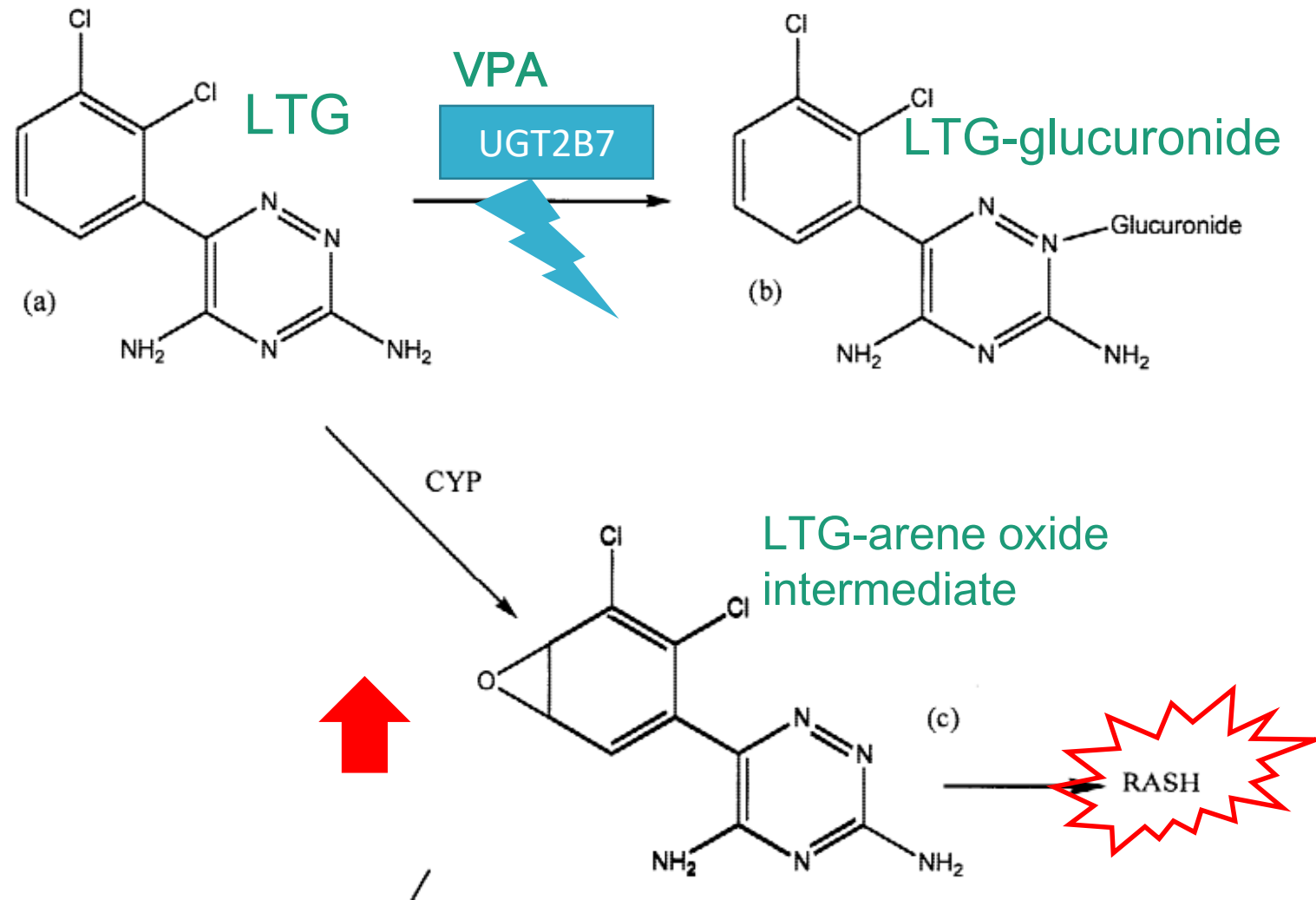
Weeks	1,2	3,4	5	6	7	Final
LTG + enzyme inhibitor	12.5	25	50	100	100	100-200
LTG alone	25	50	100	200	200	200-400
LTG + enzyme inducer	50	100	200	300	400	400-800

Lamotrigine : ADR & Management

ADR	การจัดการ
คลื่นไส้ อาเจียน	• ค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดยา
ง่วงซึม เหนื่อย เห็นภาพซ้อน	• ลดขนาดยาลง
ผื่น MP rash **** Stevens-Johnson syndrome (SJS) toxic epidermal necrolysis (TEN) มักเกิดใน 2 สัปดาห์แรก	• หยุดยา และรักษาตามอาการ

VPA – LTG Interaction

37



Acknowledgment

อ.ดร.ภญ.เรวดี เจนร่วมจิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.ดร.ภก. ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

ดร.ภญ.อรภรณ์ สวนซัง สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา

ภญ.น้ำฝน ปิยะตระกูล โรงพยาบาลสวนปรุง

ภญ.อมรรัตน์ ชวนไชยสิทธิ์ โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชสีมาราชนครินทร์

