มาโนช หล่อตระกูล
บรรณาธิการ

การใช้ยาจิตเวชในทางคลินิก

E-Book Edition

ชื่อหนังสือ การใช้ยาจิตเวชในทางคลินิก

ISBN 978-616-443-057-0

พิมพ์ครั้งที่ 1 พ.ศ. 2560 **ฉบับปรับปรุง** พ.ศ. 2565

เจ้าของ ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

พิมพ์ที่ บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด

สงวนลิขสิทธิ์

QV77.2
ก449
2560

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ
การใช้ยาจิตเวชในคลินิก / บรรณาธิการ, มาโนช หล่อตระกูล
พิมพ์ครั้งที่ 1 - - กรุงเทพฯ : ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, 2560.
384 หน้า.
ISBN 978-616-443-057-0
1. จิตเวช. 2. ยารักษาโรคทางระบบประสาทและจิต. I. Psychiatric. II. Psychotropic Drugs. III. มาโนช หล่อตระกูล, บรรณาธิการ. IV. มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ภาควิชาจิตเวชศาสตร์.
615.788

https://www.facebook.com/ramabooks

คำนำ

ตำราการใช้ยาจิตเวชในทางคลินิกเล่มนี้ เนื้อหาเกี่ยวกับยาจิตเวชแต่ละกลุ่ม ตั้งแต่เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาเบื้องต้น การเลือกใช้ยา การบริหารยา ตลอดจนผลข้างเคียงต่างๆ ที่อาจพบได้ จากนั้นจึงกล่าวถึงการใช้ยาจิตเวชในการรักษาผู้ป่วยแต่ละกลุ่มโรค ในการเรียบเรียงจะเน้นสิ่งควรรู้ในทางปฏิบัติ รวมทั้งประเด็นต่างๆ ที่พบบ่อยในการรักษาด้วยยาและการดูแลแก้ไข โดยมุ่งให้ผู้อ่านสามารถนำไปใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วยได้จริง

ขอขอบคุณอาจารย์ผู้ร่วมนิพนธ์ทุกท่านที่ได้สละเวลาเรียบเรียงตำราฉบับนี้จนเสร็จสมบูรณ์ ขอขอบคุณอาจารย์ พญ.อัมพร ปิติธรรมภรณ์ ที่ช่วยพิสูจน์อักษร หวังว่าตำราเล่มนี้จะเป็นประโยชน์แก่แพทย์ แพทย์ประจำบ้าน พยาบาล นักศึกษา ตลอดจนบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยทางจิตเวชต่อไป

ศาสตราจารย์นายแพทย์มาโนช หล่อตระกูล
บรรณาธิการ
พฤศจิกายน 2560

ผู้นิพนธ์

ธนาวดี ประชาสันติ์

ปร.ด. (วิทยาภูมิคุ้มกัน), พ.บ., ว.ว. (จิตเวชศาสตร์)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาจิตเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

ธนิตา ตันตระรุ่งโรจน์

พ.บ., ว.ว. (จิตเวชศาสตร์)

Clinical Observership in Anxiety Disorders Residential Unit,

Bethlem Royal Hospital and Centre for Anxiety Disorders and Trauma,

The Maudsley Hospital. (London, UK)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจิตเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

ปราโมทย์ สุคนิชย์

พ.บ., ว.ว. (จิตเวชศาสตร์), อ.ว. (จิตเวชศาสตร์เด็กและวัยรุ่น)

Certificate Visiting Scholar in Psychiatry and Child Psychiatry,

Austin Psychiatric Residency Program, Austin, Texas

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจิตเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

พันเอก พิชัย แสงชาญชัย

พ.บ., ว.ว. (จิตเวชศาสตร์)

Fellow in Addiction Psychiatry (University of Minnesota)

อาจารย์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า และกองจิตเวชและประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

พิชัย อิฏฐสกุล

พ.บ., ว.ว. (จิตเวชศาสตร์)

Fellow in Bipolar Disorder Clinic (Stanford University, California)

Fellow in Northwestern University-Schizophrenic Research Group (Northwestern University, Chicago)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจิตเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

ภาพันธ์ ไทยพิสุทธิกุล

พ.บ., ว.ว. (จิตเวชศาสตร์)

Fellow in Geriatric Psychiatry (St. Louis University Hospital, St. Louis)

Fellow in Geriatric Psychiatry (Pearl Barlow Center of Excellence on Brain, NYU Langone Medical Center, New York)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจิตเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

มาโนช หล่อตระกูล
พ.บ., ว.ว. (จิตเวชศาสตร์)
ศาสตราจารย์ ภาควิชาจิตเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

สารบัญ

คำนำ iii

บทที่ 1 แนวทางการใช้ยาจิตเวช 1
มาโนช หล่อตระกูล

บทที่ 2 ยาแก้ซึมเศร้า 19
มาโนช หล่อตระกูล

บทที่ 3 ยารักษาโรคจิต 60
พิชัย อิฏฐสกุล
มาโนช หล่อตระกูล

บทที่ 4 ยาทำให้อารมณ์คงที่ 101
พิชัย อิฏฐสกุล
มาโนช หล่อตระกูล

บทที่ 5 ยา benzodiazepine และยากลุ่มใกล้เคียง 135
มาโนช หล่อตระกูล

บทที่ 6 การใช้ยาจิตเวชในผู้ป่วยสูงอายุ 155
ภาพันธ์ ไทยพิสุทธิกุล

บทที่ 7 การใช้ยาจิตเวชในผู้ป่วยเด็ก 184
ปราโมทย์ สุคนิชย์

บทที่ 8 การใช้ยาจิตเวชในผู้ป่วยติดสารเสพติด 204
พิชัย แสงชาญชัย

บทที่ 9 การใช้ยาจิตเวชในกลุ่มโรคซึมเศร้า 237
มาโนช หล่อตระกูล

บทที่ 10 การใช้ยาจิตเวชในโรคอารมณ์สองขั้ว 258
พิชัย อิฏฐสกุล

บทที่ 11 การใช้ยาจิตเวชในโรคจิตเภท 274
พิชัย อิฏฐสกุล

บทที่ 12 การใช้ยาจิตเวชในกลุ่มโรควิตกกังวล 285
ธนาวดี ประชาสันติ์

บทที่ 13 การใช้ยาจิตเวชในกลุ่มโรคย้ำคิดย้ำทำ 294
ธนิตา ตันตระรุ่งโรจน์

บทที่ 14 การใช้ยาจิตเวชในกลุ่มโรคที่เกิดจากความกดดันทางจิตใจ 306
ธนาวดี ประชาสันติ์

บทที่ 15 การใช้ยาจิตเวชในภาวะนอนไม่หลับ 312
มาโนช หล่อตระกูล

บทที่ 16 การใช้ยาจิตเวชในผู้ป่วยที่มีภาวะปัญหาทางกาย 324
ธนิตา ตันตระรุ่งโรจน์

ดัชนี 365

Index 369

บทที่
1

แนวทางการใช้ยาจิตเวช

มาโนช หล่อตระกูล

ยาจิตเวชในปัจจุบันพัฒนาขึ้นกว่าเดิมมาก ยากลุ่มใหม่ออกฤทธิ์ต่อระบบสารส่งประสาทหรือตัวรับ (receptor) ที่เฉพาะเจาะจงมากขึ้น ทำให้การรักษามีความเจาะจงต่อโรคหรือกลุ่มอาการมากกว่าแต่ก่อน แม้ประสิทธิภาพของยาโดยรวมระหว่างยากลุ่มใหม่กับกลุ่มเก่าจะไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจน แต่จากข้อดีของยากลุ่มใหม่ที่มีผลข้างเคียงน้อย ผู้ป่วยทนยาได้มากขึ้น และการปรับยาสะดวกกว่าก่อน ทำให้ผู้ป่วยร่วมมือในการรักษามากขึ้น ส่งผลให้การรักษามีประสิทธิผลดีขึ้น

ในการใช้ยาจิตเวชให้เกิดประโยชน์สูงสุดนั้น นอกจากความเข้าใจถึงเภสัชวิทยาคลินิกและการใช้ยาแต่ละขนานในผู้ป่วยต่างๆ แล้ว ผู้รักษาควรเข้าใจกระบวนการวินิจฉัยโรคทางจิตเวช ปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค รวมทั้งการรักษารูปแบบอื่นนอกเหนือจากการใช้ยาด้วย เนื่องจากการรักษาด้วยยาแม้ทำให้อาการผู้ป่วยทุเลาลง แต่ปัญหาของผู้ป่วยจิตเวชมักเกี่ยวข้องกับประเด็นทางจิตสังคม ทั้งในแง่ของการเป็นปัจจัยให้เกิดอาการหรือทำให้อาการคงอยู่ไม่มากก็น้อย หากผู้รักษามองข้ามประเด็นปัญหาทางจิตสังคม การรักษาย่อมไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร

ผู้เขียนมีความเป็นห่วงเช่นเดียวกับอาจารย์จิตแพทย์อาวุโสหลายๆ ท่าน ว่า “การรักษาด้วยยาไม่ได้เป็นการแก้ไขปัญหาของผู้ป่วยไปทั้งหมด” หลักการทางการแพทย์ปัจจุบันเน้นการรักษาผู้ป่วยแบบองค์รวม ซึ่งจิตแพทย์จะต้องยิ่งตระหนักประเด็นนี้ให้มากขึ้นไปอีก ปัญหาของผู้ป่วยนั้นเป็นผลรวมของปัจจัยต่างๆ ทั้งทางกาย จิต สังคม และจิตวิญญาณ การรักษาจึงต้องประกอบด้วยการช่วยเหลือในทุกมิติ โดยเน้นผู้ป่วยเป็นศูนย์กลางมิใช่ตัวโรค

ในบทนี้ผู้เขียนจะกล่าวถึงแนวทางการรักษาด้วยยาจิตเวช ได้แก่ การประเมินอาการ การบริหารยา และการสื่อสารกับผู้ป่วย เพื่อให้ผู้อ่านได้เห็นภาพและเข้าใจแนวทางในการรักษาผู้ป่วย ก่อนที่จะกล่าวถึงยาแต่ละกลุ่มและการใช้ยาจิตเวชในการรักษาผู้ป่วยโรคหรือภาวะต่างๆ ในบทต่อๆ ไป

การประเมินผู้ป่วย

1. ผู้ป่วยแทบจะทั้งหมดมาพบแพทย์ด้วยอาการต่างๆ หลายอาการ หน้าที่ของแพทย์คือการมองอาการต่างๆ เหล่านั้นว่ามีความสัมพันธ์เกี่ยวเนื่องกันอย่างไร มีลักษณะเข้ากับกลุ่มอาการใดในทางจิตเวช เพื่อที่จะมุ่งรักษาโรคหลักของผู้ป่วย มิใช่เพียงแค่ให้การรักษาตามอาการเท่านั้น ผู้รักษาจึงต้องมีทักษะในการวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรคที่ดี ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยมาด้วยอาการนอนไม่หลับ จะต้องซักต่อไปว่ามีอาการอื่นๆ ที่บ่งถึงภาวะวิตกกังวล หรือภาวะซึมเศร้าหรือไม่ ถ้าผู้ป่วยมีกลุ่มอาการที่บ่งถึงภาวะซึมเศร้าการให้ยาแก้ซึมเศร้าที่มีฤทธิ์ง่วงก่อนนอน ก็จะมีความเหมาะสมและมีประสิทธิภาพ แต่หากผู้ป่วยมีอาการของภาวะวิตกกังวล การให้ยากลุ่ม benzodiazepine ก็จะเหมาะสมกว่า เป็นต้น

2. ในการวินิจฉัยต้องประเมินทุกครั้งว่าผู้ป่วยมีโรคหรือความผิดปกติทางร่างกาย หรือมีการใช้ยาหรือสารต่างๆ ที่อาจเป็นสาเหตุของกลุ่มอาการ

ดังกล่าวได้หรือไม่ ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยรายข้างต้นอาจเป็นจากปัญหาฮอร์โมนไทรอยด์ได้หรือไม่ หรือหากเป็นผู้ป่วยหญิงอาการนี้เป็นบ่อยช่วงก่อนประจำเดือนมา หรือเป็นหลังหมดประจำเดือนหรือไม่ เป็นต้น

การทราบปัญหาทางกายมีความสำคัญไม่เพียงเพื่อการวินิจฉัยโรคเท่านั้น หากยังเพื่อที่ผู้รักษาจะได้ตระหนักว่าปัญหาทางกายเหล่านี้จะมีผลต่อการรักษาหรือไม่ อย่างไร หรือยาที่ใช้รักษาโรคทางกายเป็นสาเหตุของโรคหรือภาวะที่ผู้ป่วยเป็นได้หรือไม่ (เช่น ยาลดความดันเลือดกลุ่ม beta-blocker หรือยากลุ่ม corticosteroids อาจทำให้หลับไม่สนิทฝันร้ายได้) หรือยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิมจะมีอันตรกิริยา (drug interaction) กับยาจิตเวชที่ให้หรือไม่

3. ในการรักษาควรระบุว่าอาการเป้าหมาย (target symptoms) ของผู้ป่วยที่แพทย์จะใช้เพื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษาได้แก่อาการอะไรบ้าง เช่น อาการหูแว่ว อาการแพนิก หรืออาการนอนไม่หลับ อาการเป้าหมายนี้เปลี่ยนแปลงได้ตามระยะของโรค เช่น ในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) ระยะเฉียบพลัน อาการเป้าหมายอาจได้แก่อาการพูดมาก อารมณ์แกว่งไกว ขณะที่หากเป็นระยะป้องกันอาการเป้าหมายได้แก่การนอนหลับน้อย (เนื่องจากจะทำให้โรคกำเริบ) หากรักษาได้ระยะหนึ่งอาการทุเลาแล้วอาการเป้าหมายอาจเป็นคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เช่น ประสิทธิภาพการทำงาน การใช้ชีวิตครอบครัว หรือความรู้สึกพึงพอใจต่อชีวิตในภาพรวม

การบริหารยา

1. การเลือกใช้ยา

มีปัจจัยสำคัญหลายประการที่มีผลต่อการพิจารณาเลือกใช้ยารักษาโรคของผู้ป่วย (ตารางที่ 1.1) ได้แก่

ตารางที่ 1.1 ปัจจัยที่ควรคำนึงในการพิจารณาเลือกใช้ยาจิตเวช

- โรคทางจิตเวชของผู้ป่วย
- ผลของยาต่ออาการสำคัญ
- ผลของยาต่อโรคร่วมที่พบ
- ผลข้างเคียงของยา
- อันตรกิริยาระหว่างยา
- ราคายา
- ประวัติการรักษาในญาติใกล้ชิด

1.1 โรคทางจิตเวชของผู้ป่วย การรักษาจะใช้ยาจิตเวชตามที่มีคำแนะนำให้ใช้เป็นยาขนานแรกในการรักษาโรคนั้น (recommended first-line drug) เช่น ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นยาขนานแรกในโรคซึมเศร้าคือยา fluoxetine ส่วนโรคจิตเภทแนะนำให้ใช้ยา haloperidol / risperidone เป็นยาขนานแรก เมื่อใช้ยาดังกล่าวแล้วผู้ป่วยมีผลข้างเคียงที่สำคัญจากยาจึงอาจเปลี่ยนเป็นยาขนานอื่น

ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ครั้งแรกบางครั้งอาจมีอาการไม่ชัดเจน หรือได้ข้อมูลไม่เพียงพอแก่การวินิจฉัย แพทย์อาจให้ยาตามอาการสำคัญที่เป็นอาการหลักของผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยมีอาการหูแว่ว หวาดระแวง ร่วมกับมีอาการวิตกกังวล นอนหลับยาก แพทย์รักษาโดยให้ยา haloperidol ร่วมกับ diazepam ช่วยการนอน อย่างไรก็ตามในการพบผู้ป่วยครั้งต่อๆ ไปเมื่อได้ข้อมูลในการวินิจฉัยโรคที่แน่นอนแล้ว ควรปรับยาให้เป็นการรักษาตามแนวมาตรฐานสำหรับโรคนั้นๆ มิใช่ให้ยาตามอาการหลายขนานไปตลอด

1.2 อาการสำคัญของผู้ป่วย อาการที่เป็นปัญหาสำคัญสำหรับผู้ป่วยมีผลต่อการเลือกใช้ยาเช่นกัน ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีปัญหานอนไม่หลับมาก อาจเลือกใช้ mianserin หรือ mirtazapine เพราะช่วยให้หลับได้ดี ส่วน

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีลักษณะอ่อนเพลีย วิตกกังวล ไม่มีปัญหาการนอน อาจเลือกใช้ fluoxetine ในการรักษา ในบางสถานพยาบาลไม่มียา mianserin หรือ mirtazapine อาจเลือกใช้ fluoxetine ร่วมกับ lorazepam เพื่อช่วยการนอนในผู้ป่วยด้วย

1.3 โรคร่วม (comorbidities) โดยทั่วไปจะนิยมรักษาโรคหรือปัญหาโดยใช้ยาน้อยขนานที่สุด หากผู้ป่วยมีโรคร่วมจะให้ยาที่สามารถรักษาได้ทั้ง 2 โรค มากกว่าที่จะให้ยาแต่ละขนานสำหรับแต่ละโรค ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคแพนิกและมีภาวะซึมเศร้าตามมา จะให้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) เพราะรักษาได้ทั้งโรคแพนิกและช่วยภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยด้วย มากกว่าที่จะให้ benzodiazepine ซึ่งรักษาได้แต่โรคแพนิกแต่ไม่ช่วยภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามต้องพิจารณาร่วมกับปัจจัยอื่นด้วย เช่นผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย จะเลือกให้ risperidone ร่วมกับ SSRI มากกว่าที่จะให้ยา second generation antipsychotic ที่มีฤทธิ์แก้ซึมเศร้าด้วยเพียงขนานเดียว เนื่องจากยาขนานหลังมีราคาแพงกว่าการให้ยาร่วมกันถึง 10 เท่า

1.4 ผลข้างเคียงของยาแต่ละขนาน ประวัติความเจ็บป่วยทางกายตลอดจนยาที่ใช้รักษา จะมีส่วนในการพิจารณาเลือกยา ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีปัญหาด้านหัวใจห้ามใช้ยา thioridazine, pimozide หรือ ziprasidone ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากควรเลี่ยงการใช้ยาที่มีผลต่อการเพิ่มน้ำหนัก เช่น mirtazapine หรือ olanzapine ผู้ป่วยที่ต่อมลูกหมากโตหรือเป็นริดสีดวงทวารควรเลี่ยงยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic สูง ผลจากยาบางประการแพทย์อาจต้องการในช่วงแรกแต่ไม่ต้องการในช่วงหลังก็ได้ ตัวอย่างเช่น mirtazapine มีผลทำให้ผู้ป่วยหลับดีและเจริญอาหาร จึงเหมาะในผู้ป่วยซึมเศร้าที่มีปัญหานอนไม่หลับมากหรือเบื่ออาหาร ผอมลง อย่างไรก็ตามเมื่อรักษาไประยะหนึ่งผู้ป่วยอาการดีขึ้น

อาจพบว่าหลับมากไปหรือน้ำหนักเพิ่มมากจนผู้ป่วยกังวล ซึ่งแพทย์อาจต้องเปลี่ยนเป็นยากลุ่มอื่นที่มีผลต่อน้ำหนักน้อย

1.5 อันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) ยาจิตเวช เช่น ยาแก้ซึมเศร้า มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 จึงควรระวังการใช้ยาจิตเวชเหล่านี้ร่วมกับยาบางขนานที่ใช้เอนไซม์นี้ในการขจัดยา เช่น ยาแก้ซึมเศร้า fluvoxamine เป็น strong inhibitor ต่อเอนไซม์ CYP1A2 หากให้ร่วมกับ theophylline ซึ่งเป็น substrate ที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์นี้ ยา theophylline จะถูกทำลายน้อยลง ทำให้ระดับยาในเลือดสูงจนเป็นอันตรายได้

1.6 ราคายา ราคายามีส่วนสำคัญที่ต้องคำนึง ควรชั่งน้ำหนักระหว่างประสิทธิภาพของยากับค่าใช้จ่ายในการรักษา ยาจิตเวชส่วนใหญ่จะมีประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจน ความแตกต่างจะอยู่ที่ผลข้างเคียงมากกว่า ดังนั้นหากผู้ป่วยไม่มีผลขางเคียงจากยาที่สำคัญหรือมีผลข้างเคียงไม่มาก การใช้ยาที่มีราคาถูกกว่าร่วมกับการให้คำแนะนำในการลดผลข้างเคียงต่างๆ จะเป็นการลดภาระให้ผู้ป่วยมาก

1.7 ประวัติการรักษาในญาติใกล้ชิด หากผู้ป่วยมีญาติใกล้ชิดป่วยด้วยโรคเดียวกัน ผู้ป่วยอาจตอบสนองดีกับยาขนานที่เคยใช้รักษาได้ผลในญาติคนนั้น

2. รูปแบบยา

ยาจิตเวชมีหลายรูปแบบทั้งชนิดเม็ด แคปซูล ชนิดน้ำ ยาฉีดออกฤทธิ์ระยะสั้น (ยา diazepam และยา haloperidol) และยาฉีดออกฤทธิ์ระยะยาว (ยารักษาโรคจิต)

ยาจิตเวชแบบเม็ดนั้นปัจจุบันมีการผลิตหลายรูปแบบ เช่น ยาแบบละลายเมื่อวางบนลิ้น (orally disintegrating tablet, ODT) เพื่อช่วยให้การดูดซึมยา

ดีขึ้นโดยไม่ต้องดื่มน้ำตาม ซึ่งออกฤทธิ์เร็วกว่าแบบเม็ด พบว่าผู้ป่วยบางคนชอบกลืนหรือดื่มน้ำตามซึ่งก็สามารถทำได้เช่นกัน ยาแบบ enteric coated (depakine 200 มก.) ซึ่งจะผ่านกระเพาะอาหารไปแตกตัวในลำไส้ หรือแบบค่อยๆ ปล่อยตัวยา (extended-release, controlled-release, prolonged-release, sustained-release) เพื่อเลี่ยงผลข้างเคียง โดยเม็ดอาจเป็น special matrixes หรือแบบปลดปล่อยยาช้าๆ อย่างสม่ำเสมอโดยกระบวนการต่างๆ โดยทั่วไปจะห้ามหักบดยา การกินยาเหล่านี้ควรกินตามคำแนะนำในเอกสารกำกับยาเพื่อให้ได้ประโยชน์เต็มที่

ประสิทธิภาพของยาแต่ละรูปแบบนั้นไม่แตกต่างกัน ดังเช่น การศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis พบว่า ยาแก้ซึมเศร้าชนิด extended-release และ immediate-release มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ต่างกัน โดยยาชนิด extended-release นั้นผู้ป่วยจะมีความร่วมมือในการรักษา (treatment adherence) ดีกว่าแต่ราคายาก็จะสูงกว่ามาก[1]

ยาแบบน้ำที่ใช้บ่อยคือ haloperidol oral solution และ risperidone oral solution ใช้ในผู้ป่วยเด็ก หรือผู้ป่วยที่ไม่ยอมกินยา โดยสามารถผสมในน้ำเปล่า น้ำส้ม และนมได้ ไม่ควรผสมกับน้ำอัดลม ชา และกาแฟ[2, 3]

ยาฉีดแบบ long acting เช่น haloperidol decanoate หรือ fluphenazine decanoate ตัวยาจะข้นเหนียว เมื่อดูดยาจากหลอดและเปลี่ยนเข็มแล้วควรดูดอากาศตามเข้าไปประมาณ 0.2 มล. (airlock technique) โดยฟองอากาศจะไล่ยาที่ค้างในเข็มและป้องกันยาไหลซึมออกมาตามรอยฉีด และอาจใช้ร่วมกับการดึงผิวหนังก่อนฉีดแบบ Z-Track

3. ขนาดยาในการรักษา

ความแรง (potency) ของยา หมายถึงปริมาณยาที่ต้องใช้เพื่อให้ได้ผลในการรักษา ซึ่งยาแต่ละขนานจะแตกต่างกันไป ยาที่แรง (high potency)

จำนวนมิลลิกรัมของยาที่กินจะน้อย เช่น ยารักษาโรคจิต haloperidol ซึ่งเป็นยาที่มี high potency ขนาด 2 มก.ได้ผลในการรักษาใกล้เคียงกับ chlorpromazine 100 มก. หรือยากลุ่ม benzodiazepine เช่น diazepam ขนาด 5 มก. เทียบเท่ากับ lorazepam ขนาด 1 มก. อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการรักษานั้นไม่ขึ้นกับความแรงของยา ผู้ป่วยมักเข้าใจผิดว่ายาแรงคือยาที่มีประสิทธิภาพดีหรือมีผลข้างเคียงสูง จึงควรเลี่ยงการใช้คำนี้ในการสื่อสารกับผู้ป่วย

ขนาดยาที่ได้ผลในการรักษาในผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกันได้จากปัจจัยต่างๆ เช่น ความไวต่อยา (inherited sensitivity) ของผู้ป่วยแต่ละคน ความสามารถในการทำลายยาของร่างกาย โรคทางร่างกาย การใช้ยาร่วมขนานอื่น และการเคยได้รับยามาก่อน ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ป่วยครั้งแรกไม่เคยรักษามาก่อนจะเกิดผลข้างเคียงได้ง่ายกว่าผู้ป่วยที่เคยกินยามานาน และขนาดยาที่แนะนำในการรักษาผู้ป่วยรายใหม่จะอยู่ในระดับต่ำสุดของพิสัยขนาดยามาตรฐานในการรักษา (standard dose)[4, 5]

การรักษาผู้ป่วยควรให้ยาจนถึงขนาดมาตรฐานในการรักษา ซึ่งยารุ่นเก่าจะทำไม่ค่อยได้เนื่องจากผู้ป่วยจะทนผลข้างเคียงเมื่อเพิ่มขนาดยาไม่ได้ ขณะที่ยารุ่นใหม่มีผลข้างเคียงต่ำหรือเป็นผลข้างเคียงที่ไม่สำคัญ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะทนได้ดี ก่อนเปลี่ยนขนานยาเนื่องจากยาไม่ได้ผลในการรักษาเท่าที่ควร ควรแน่ใจว่าได้ให้ยาแก่ผู้ป่วยในขนาดที่เหมาะสมและเป็นระยะเวลานานเพียงพอแล้ว

4. การปรับขนาดยา

การเริ่มให้ยาจิตเวช โดยทั่วไปอาจแบ่งได้เป็น 2 แนวทาง

- เริ่มให้ยาในขนาดต่ำก่อนจากนั้นจึงปรับยาขึ้น วิธีนี้ผู้ป่วยจะเกิดผลข้างเคียงน้อย เช่น หากเริ่มให้ยา sertraline ขนาด 50 มก. (1 เม็ด) ผู้ป่วยบางคนที่ไวต่อยาจะมีอาการคลื่นไส้ ง่วงซึม หรือกระสับกระส่ายได้ แต่หากเริ่ม

sertraline ที่ขนาด 25 มก. (ครึ่งเม็ด) ผู้ป่วยอาจมีอาการพะอืดพะอมบ้าง แต่ประมาณ 2-3 วันก็หาย เมื่อปรับยาเพิ่มเป็น 1 เม็ดในวันที่ 4-5 ผู้ป่วยมักสามารถรับยาได้ดี การปรับเพิ่มขนาดยาอาจเพิ่มประมาณร้อยละ 25-50 ทุก 5-7 วันจนถึงขนาดในการรักษา จากนั้นรอดูการดีขึ้นของการอาการตามระยะเวลาที่เหมาะสมในแต่ละโรค

ผู้ป่วยที่เหมาะกับการเริ่มยาแบบนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยนอกที่มีอาการไม่รุนแรง ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ไม่อยากกินยา กังวลเรื่องการกินยา หรือผู้ป่วยที่มองว่าตนเองไวกับการเกิดผลข้างเคียง

- เริ่มให้ยาขนาดปานกลางถึงสูง วิธีนี้อาจควบคุมอาการได้เร็ว ผู้ป่วยอาการดีขึ้นเร็ว แต่ผู้ป่วยจะเกิดผลข้างเคียงจากยาได้ง่าย หากยานั้นมีผลข้างเคียงที่สำคัญต้องเฝ้าระวังการเกิดผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด โดยทั่วไปจะใช้ยาขนาดสูงกับผู้ป่วยในที่มีอาการมาก เช่นผู้ป่วยโรคจิตที่มีอาการกระวนกระวาย หรือก้าวร้าว อาจต้องให้ยารักษาโรคจิตควบคู่กับยา benzodiazepine ขนาดสูง ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยสงบลงเร็ว แต่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิด extrapyramidal symptom หรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง อาจหกล้มง่าย การปรับขนาดยาในผู้ป่วยในจะปรับค่อนข้างเร็วอาจทุก 1-2 วันจนถึงขนาดสูงหรือผู้ป่วยมีผลข้างเคียง

สำหรับผู้ป่วยนอกหากเริ่มให้ยาที่ขนาดในการรักษาควรแนะนำผู้ป่วยและญาติให้ระวังการเกิดผลข้างเคียง โดยเฉพาะอาการเวียนศีรษะหน้ามืดเวลาเปลี่ยนท่า หรืออาการง่วงซึมหากผู้ป่วยต้องขับรถหรือทำงานกับเครื่องจักร หากเกิดผลข้างเคียงอะไรที่ไม่แน่ใจให้มาพบแพทย์ก่อนวันนัดเพื่อปรึกษาได้

5. ผลข้างเคียงของยา

ผลข้างเคียงจากยาจิตเวชส่วนใหญ่จะไม่รุนแรง และสามารถแก้ไขได้โดยมากเมื่อเวลาผ่านไปผลข้างเคียงต่างๆ จะค่อยๆ ลดลง โดยทั่วไปเราจะแจ้ง

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยาข้อควรระวังและการแก้ไข ผลข้างเคียงที่สำคัญประการหนึ่งคือ orthostatic hypotension ผู้ป่วยมีอาการมึนงง ลุกขึ้นยืนแล้วหน้ามืด เสี่ยงต่อการหกล้มเกิดการบาดเจ็บได้ง่าย โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ พบบ่อยกับยาบางขนาน เช่น amitriptyline, mianserin, mirtazapine และ quetiapine อาการมักเกิดในช่วงสัปดาห์แรกหลังเริ่มให้ยาหรือเพิ่มขนาดยา เนื่องจากยาเหล่านี้ส่วนใหญ่จะกินมื้อก่อนนอน โดยทั่วไปจะแนะนำผู้ป่วยว่าหากกินยาแล้วง่วงซึมไม่ควรเดินไปมาเพราะยากำลังออกฤทธิ์ อาจมึนงงหกล้มได้ กลางคืนหากตื่นเข้าห้องน้ำหรือตอนเช้าขณะลุกจากที่นอนให้นั่งสักพักแล้วลุกยืนนิ่งๆ จากนั้นจึงค่อยๆ เดิน ตอนกลางวันเวลาเปลี่ยนท่าจากนั่งเป็นยืนควรทำช้าๆ ในผู้ป่วยที่มากับญาติควรให้ญาติเข้าร่วมรับฟังด้วย

ในการนัดติดตามการรักษาโดยเฉพาะในครั้งแรกๆ การสอบถามผลข้างเคียงต่างๆ มีความสำคัญ เพราะจะเป็นระยะที่ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากยาในขณะที่ผลการรักษายังไม่ได้ผลเต็มที่ การรับฟังปัญหาของผู้ป่วยอย่างใส่ใจ ให้ความสำคัญ ไม่มองว่าเป็นเรื่องเล็กน้อย จะทำให้ผู้ป่วยคลายใจ มีความมั่นใจในการรักษามากขึ้น ผลข้างเคียงที่สำคัญอาจให้ผู้ป่วยให้คะแนนว่ารุนแรงแค่ไหน ซึ่งจะทำให้เห็นภาพชัดขึ้น โดยคะแนน 0 ได้แก่ไม่มีอาการอะไร และคะแนน 10 คืออาการรุนแรงและผู้ป่วยมองว่ามีผลต่อตนเองมาก

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยาแต่ละกลุ่มได้กล่าวไว้ในแต่ละบทที่เกี่ยวข้อง บางครั้งอาการที่ผู้ป่วยแจ้งไม่มีระบุในหนังสือ แต่ก็ไม่ได้หมายความว่าจะไม่ใช่ ในกรณีสงสัยต้องสอบถามอย่างละเอียด เช่น ก่อนหน้ากินยาขนานนี้เคยมีอาการหรือไม่ อาการเกิดขึ้นช่วงไหน ความรุนแรงและความถี่ของอาการเป็นอย่างไร อะไรทำให้อาการดีขึ้นหรือแย่ลง ในกรณีที่ไม่สามารถหาข้อสรุปได้ให้ถือว่าเป็นผลข้างเคียงไปก่อน หากผลข้างเคียงไม่มากและผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างดี อาจให้ยาเพื่อบรรเทาผลข้างเคียงหรือคอยสังเกตว่ามีการเปลี่ยนแปลง

อย่างไรในการนัดติดตามอาการครั้งต่อๆ ไป แต่หากผู้ป่วยมีผลข้างเคียงมากขณะที่การตอบสนองต่อการรักษายังไม่ดีนัก หรือยายังไม่ได้ขนาดในการรักษา ก็ควรเปลี่ยนเป็นยาขนานใหม่ไปเลย

แพทย์ที่เริ่มการรักษาผู้ป่วยทางจิตเวชอาจรู้สึกว่าผลข้างเคียงของยามีมากมาย ยากแก่การจดจำว่ายาขนานใดพบผลข้างเคียงอะไรได้บ้าง แนวทางคือควรรักษาผู้ป่วยโดยใช้ยาบ่อยๆ เพียง 1-2 ขนานในแต่ละกลุ่ม เช่น ยาแก้ซึมเศร้าเริ่มใช้ยา fluoxetine และ mianserin ยารักษาโรคจิตใช้ยา haloperidol, risperidone และ perphenazine เป็นต้น เมื่อมีความคุ้นเคยกับยาแล้วจึงค่อยๆ เพิ่มการใช้ยาขึ้นทีละ 1-2 ขนานตามลำดับ

6. การติดตามการรักษา

ในผู้ป่วยนอกการนัดผู้ป่วยหากเป็นไปได้จะนัด 1 สัปดาห์หลังพบผู้ป่วยครั้งแรก ซึ่งจะเป็นระยะเวลาที่ผู้ป่วยอาจมีผลข้างเคียงจากยา ในขณะที่ยังเห็นผลของการรักษาไม่มากนัก ผู้ป่วยบางคนหยุดกินยาไปเพราะรู้สึกว่ายิ่งกินยาอาการยิ่งแย่ลง การพบผู้ป่วยช่วงนี้จะได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับผลข้างเคียงที่เกิดกับผู้ป่วยและการแก้ไข ตลอดจนให้ความมั่นใจเรื่องการรักษา ผู้ป่วยที่อาการของโรคไม่มากและเริ่มให้ยาขนาดต่ำอาจนัด 2 สัปดาห์ หากเป็นไปได้ควรมีเวลาทบทวนประวัติผู้ป่วยและการรักษาประมาณ 1-2 นาทีก่อนพบผู้ป่วย เพื่อให้การสนทนากับผู้ป่วยราบรื่นตั้งแต่ต้น

สิ่งที่จะประเมินในการติดตามการรักษาได้แก่

- อาการเป้าหมาย (target symptoms) เช่น ผู้ป่วยนอนหลับดีขึ้นไหม อารมณ์หงุดหงิดลดลงไหม

- การตอบสนองต่อการรักษาในภาพรวมเป็นอย่างไร การให้ผู้ป่วยประเมินออกมาเป็นค่าคะแนนจะทำให้เห็นชัดเจนขึ้น โดยกำหนดให้อาการ

ช่วงที่แย่ที่สุดของผู้ป่วยเท่ากับ 100 คะแนน ให้ผู้ป่วยเปรียบเทียบว่าอาการปัจจุบันอยู่ที่ประมาณกี่คะแนน

- ผลข้างเคียงของยา ให้ผู้ป่วยบอกว่ามีผลข้างเคียงอะไรบ้างในระหว่างนี้ อาการเกิดขึ้นบ่อยไหม มีผลต่อผู้ป่วยอย่างไรบ้าง ผู้ป่วยที่บอกโดยรวมว่าไม่มีอาการอะไร อาจซักถามอาการที่พบบ่อยของยาเพิ่มเติม เช่น มีอาการพะอืดพะอมไหม ตอนเช้าตื่นมามีง่วงซึมไหม หากมีอาการหายตอนไหน มีอาการปากคอแห้ง ท้องผูกไหม ฯลฯ

- การปฏิบัติตนของผู้ป่วยตามคำแนะนำการแก้ปัญหาด้านจิตสังคม แม้การรักษาผู้ป่วยจะเป็นการรักษาด้วยยา แต่การให้คำแนะนำตัวในการปฏิบัติตนต่างๆ รวมทั้งการมองปัญหาและแก้ปัญหาเฉพาะหน้ามีส่วนช่วยให้อาการดีขึ้นเร็วได้

ผู้เขียนพบว่าผู้ป่วยไทยจำนวนไม่น้อยมักเกรงใจแพทย์ ขณะพบแพทย์จะบอกว่าดีขึ้น แต่เมื่อถามลงรายละเอียดด้านอาการตลอดจนการทำหน้าที่ต่างๆ ข้อมูลที่ได้กลับบ่งบอกว่าผู้ป่วยอาการไม่ได้ดีดังที่แจ้งแต่แรก หากพบว่าเป็นเช่นนี้ควรแจ้งผู้ป่วยว่าการบอกตามตรงจะช่วยให้แพทย์ช่วยเหลือได้ตรงจุดมากขึ้น และแพทย์ควรสอบถามญาติร่วมด้วย

การสอบถามญาติมีส่วนช่วยมาก ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ไม่ทราบว่าจะบอกอาการของตนเองอย่างไร หรือมองไม่เห็นว่าตนเองดีขึ้นอย่างไร ในขณะที่ญาติที่อยู่ด้วย เช่นสามี ภรรยา หรือลูก อาจให้ข้อมูลเพิ่มเติมได้ว่าช่วงนี้ผู้ป่วยเป็นอย่างไร

ในการสนทนากับผู้ป่วยนั้นควรรับฟังสิ่งที่ผู้ป่วยแจ้งอย่างสนใจ การมีท่าทีเชิงบวกเสริมกำลังใจผู้ป่วยมีส่วนสำคัญในการทำให้ผู้ป่วยรู้สึกดี และร่วมมือในการรักษามาก ควรชมในสิ่งที่ผู้ป่วยทำได้ดี หรือแม้แต่ยังทำไม่ได้แต่ผู้ป่วยแสดง

ความพยายาม ตัวอย่างเช่น “คุณกินยาสม่ำเสมอดีมากเลย” “หมอชอบที่คุณบอกว่าบางทีเบื่อแต่ก็ฝืนใจออกไปข้างนอกกับญาติ” “ที่ผ่านมาคุณทำได้ดีมากแล้วครับ” “ผลเลือดออกมาดีทีเดียวครับ” “ตอนนี้อาการอาจยังดีขึ้นไม่มากเพราะเราเพิ่งเริ่มรักษา แต่หมอประเมินแล้วคุณดีขึ้นกว่าสัปดาห์ที่แล้วนะคะ” นอกจากนี้เมื่อให้คำแนะนำใดไปแล้วควรสอบถามผู้ป่วยว่าทำได้หรือไม่ ผู้ป่วยจะรู้สึกว่าแพทย์ให้ความสำคัญกับเรื่องดังกล่าว และจะพยายามทำในครั้งต่อๆ ไป

7. การเปลี่ยนยา

ในหลายๆ ครั้งพบว่าเมื่อให้ยาขนานแรกไปในขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสมแล้วผู้ป่วยยังไม่ดีขึ้นเท่าที่ควร หรือผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากยาจนมีผลกระทบค่อนข้างมาก เมื่อเวลาผ่านไปก็ยังไม่ดีขึ้น แนวทางการรักษาคือการเปลี่ยนยาเป็นขนานใหม่ ตามหลักการแล้วควรหยุดยาขนานแรกอย่างช้าๆ เพื่อเลี่ยงการเกิดอาการกลุ่ม discontinuation จากนั้นรอจนยาถูกขจัดหมดจากร่างกาย ซึ่งจะประมาณ 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา แล้วจึงค่อยๆ ให้ยาขนานใหม่เข้าไป เนื่องจากยาจิตเวชหากใช้นานระยะหนึ่ง เช่น ยาแก้ซึมเศร้าหากกินนานเกิน 6 สัปดาห์แล้วหยุดยากะทันหัน ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดอาการกลุ่ม discontinuation ได้[6] และในบางครั้งยาขนานเดิมที่ให้หากมีผลยับยั้ง cytochrome P450 ที่เป็นเอนไซม์ซึ่งมีผลในการกำจัดยาใหม่ อาจทำให้ยาใหม่ที่ให้มีระดับสูงจนอาจเกิดผลข้างเคียงได้ แต่ทางปฏิบัติวิธีดังกล่าวนี้ใช้กันน้อยมาก เนื่องจากมีความเสี่ยงจากมีช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมียาอยู่ในระดับต่ำหรือขาดยาอยู่ระยะหนึ่งซึ่งอาจทำให้โรคกำเริบได้

วิธีการที่นิยมใช้กันคือ cross-taper method ได้แก่การลดยาขนานเดิมลงอย่างช้าๆ ในขณะเดียวกันก็ค่อยๆ เพิ่มขนาดยาขนานใหม่เข้าไป ระยะเวลาในการลดยาขนานเดิมจนหยุดขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ขนาดยาที่กินอยู่ ค่า

ครึ่งชีวิตของยา โรคของผู้ป่วย และระยะเวลาที่กินยานั้นมาทั้งหมด โดยทั่วไปจะนานประมาณ 4 สัปดาห์[7] ยาบางขนานที่มีคุณสมบัติค่อนข้างเฉพาะเจาะจงอาจใช้เวลาต่างออกไป เช่น fluoxetine มีค่าครึ่งชีวิตนาน 1-4 วันและ active metabolite คือ norfluoxetine มีค่าครึ่งชีวิตนาน 7-15 วัน และมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450-2D6 สูง[8] จึงหยุดยาทันทีได้ และอาจต้องทิ้งช่วงเวลาก่อนเริ่มให้ยาขนานใหม่ (wash-out period) ประมาณ 1 สัปดาห์[6]

ในกรณีของยารักษาโรคจิตก็ใช้แนวทางทำนองเดียวกัน โดยเฉพาะกับยากลุ่มใหม่ เช่น olanzapine และ quetiapine ควรใช้เวลาลดยาจนหยุดประมาณ 3-4 สัปดาห์ เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิด withdrawal symptoms จากการที่ยามีฤทธิ์ยับยั้ง cholinergic, histaminergic และ alpha-1 receptor และยา clozapine ควรใช้เวลาลดยาจนหยุดประมาณ 4 สัปดาห์ขึ้นไป[9] มียารักษาโรคจิตบางขนานเช่น aripiprazole, amisulpride และ paliperidone ER ที่เมื่อเพิ่มยาขนานใหม่ได้ระดับหนึ่งแล้วอาจหยุดยาเดิมได้ทันทีเลย[9]

8. การหยุดยา

คำถามที่ผู้ป่วยมักถามเสมอคือจะต้องกินยานานเท่าไหร่ ซึ่งเป็นสิ่งที่แพทย์ต้องมีความรู้จากตำราว่าโรคแต่ละโรคนั้นมีระยะเวลารักษานานเท่าไร แม้ว่าโรคทางจิตเวชหลายโรคเป็นโรคที่เรื้อรัง บางโรคเช่น โรคจิตเภท หรือโรคอารมณ์สองขั้วผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจต้องกินยาตลอดชีวิต อย่างไรก็ตามในการรักษาผู้ป่วยช่วงต้นๆ เรายังไม่สามารถบอกได้ว่าเขาอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องกินยาไปตลอดชีวิตหรือไม่ โดยหลักการแล้วผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดี เมื่อหายจากอาการมาเป็นระยะเวลาหนึ่งแล้ว (ดูเพิ่มเติมในการรักษาโรคต่างๆ ในบทที่ 9-15) ควรลองค่อยๆ ลดยาลงจนหยุดยาไป หากผู้ป่วยกลับมีอาการกำเริบแสดง

ว่าต้องกินยาต่อไปอีกนานขึ้น หากยิ่งกำเริบหลายครั้งยิ่งแสดงว่าอาการของโรคยิ่งเรื้อรังหรือต้องกินยาตลอดชีวิต

ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดี เมื่อได้พูดคุยกับผู้ป่วยถึงเรื่องการหยุดยาแล้วควรลองค่อยๆ ลดยาลง โดยในระหว่างนี้ผู้ป่วยจะมาติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอ ข้อควรคำนึงคือ ไม่ควรหยุดยาในช่วงเวลาที่ผู้ป่วยอาจมีปัญหาหรือมีเรื่องกดดัน เช่น เปลี่ยนงาน เรียนต่อ หย่าร้าง เป็นต้น การลดยาจะต้องลดยาลงอย่างช้าๆ ซึ่งขึ้นอยู่กับขนาดที่กินอยู่เดิมและระยะเวลาที่กินยามาทั้งหมด เพื่อเลี่ยงอาการขาดยา ซึ่งพบจากยาหลายขนาน เช่น ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)[10, 11], benzodiazepine[12], clozapine[13, 14] นอกจากนี้ ในผู้ป่วยที่ได้รับยามานานการหยุดยาเร็วอาจมีการเปลี่ยนแปลงของ receptor ตลอดจนระบบสารส่งผ่านประสาทในสมองซึ่งคุ้นชินกับสภาพที่มียามานานทำให้อาการของโรคไม่เสถียรได้ ในผู้ป่วยที่กินยามานานเป็นปีๆ การลดยาจนหยุดอาจใช้เวลานานเป็นหลายๆ เดือน เช่น ค่อยๆ ลดขนาดลงร้อยละ 10-25 ทุก 1 เดือน เป็นต้น

การสื่อสารกับผู้ป่วย

โรคจิตเวชเป็นโรคที่ไม่มีอาการแสดงให้เห็น เช่น มีก้อน มีไข้ หรือส่งตรวจได้อย่างชัดเจนดังโรคทางกาย และในหลายๆ โรค ผู้ป่วยไม่คิดว่าตนเองเจ็บป่วยหรือมีปัญหา แพทย์ผู้รักษาจึงควรมีทักษะในการสื่อสารกับผู้ป่วยและญาติที่ดี แนวทางการสื่อสารกับผู้ป่วย แสดงในตารางที่ 1.2 การสื่อสารเรื่องโรคควรเลี่ยงศัพท์แพทย์ ใช้ภาษาที่เข้าใจง่ายสำหรับผู้ป่วย ให้ข้อมูลโดยเน้นการสื่อสารสองทาง เป็นข้อมูลที่ตั้งอยู่บนความเป็นจริงและมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและญาติ ข้อมูลบางอย่างแม้เป็นความจริงแต่การบอกในขณะนั้นยังไม่เหมาะสมก็อาจเลี่ยงไปก่อน

ตารางที่ 1.2 แนวทางการสื่อสารกับผู้ป่วย

- บอกการวินิจฉัยและแนวทางการรักษาด้วยภาษาง่ายๆ ไม่ซับซ้อน
- ให้ญาติมีส่วนรับรู้แผนการรักษาด้วยทุกครั้ง
- ผู้ป่วยที่มีอาการมาก หรือไม่สามารถรับรู้เต็มที่ การแสดงความห่วงใยตลอดจนให้ความแน่ใจว่าแพทย์ช่วยเขาได้จะมีส่วนช่วยเขาได้มาก
- รับฟังมุมมองของผู้ป่วยและญาติต่ออาการของเขา เพื่อที่จะได้ชี้แจงตลอดจนแก้ไขข้อเข้าใจผิดต่างๆ
- การบอกการพยากรณ์โรคควรตั้งอยู่บนความเป็นจริง ในขณะเดียวกันการพูดต้องระวังไม่ทำให้ผู้ป่วยและญาติหมดหวัง

ในบางโรคเช่นโรคจิตเภท การบอกผู้ป่วยว่าเขาเป็นโรคจิตกลับจะยิ่งทำให้ผู้ป่วยไม่ยอมกินยา แพทย์จึงอาจต้องชี้แจงโดยระบุเป็นอาการแทน เช่น ยาที่ให้จะช่วยทำให้เขานอนได้ อาการเครียดหงุดหงิดง่ายลดลง ไม่กังวลเรื่องคนที่มาต่อว่ามากเกินไป เป็นต้น

การบอกผู้ป่วยถึงผลข้างเคียงของยาอย่างละเอียดตั้งแต่เริ่มแรก พบว่ามักก่อผลเสียมากกว่าผลดี ผู้ป่วยบางคนมีการรับรู้ที่ผิดๆ เช่น ยาจะไปบีบหัวใจ หรืออาจหมกมุ่นกังวลใจกับอาการข้างเคียงที่รุนแรงแต่พบได้น้อยมากจนไม่ต้องการกินยาชนิดนั้นๆ โดยทั่วไปเราจะบอกแต่ผลข้างเคียงที่พบบ่อยๆ และการแก้ไขคร่าวๆ หากผู้ป่วยยังสงสัยในประเด็นไหนจึงแจ้งเพิ่มเติม

นอกจากนี้ผู้ป่วยมักเข้าใจว่ายาที่กินก่อนนอนเป็นยานอนหลับจึงไม่กินเมื่อหลับเองได้ แพทย์จึงควรแจ้งผู้ป่วยว่ายาก่อนนอนไม่ใช่ยานอนหลับ แต่ให้กินก่อนนอนเพราะยามีผลข้างเคียงทำให้ง่วง หากกินตอนกลางวันอาจทำให้ทำงานไม่ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Nussbaumer B, Morgan LC, Reichenpfader U, Greenblatt A, Hansen RA, Van Noord M, et al. Comparative efficacy and risk of harms of immediate- versus extended-release second-generation antidepressants: a systematic review with network meta-analysis. CNS Drugs 2014;28:699-712.
2. Pesaturo AK. Risperidone (Risperdal) for management of autistic disorder. Am Fam Physician 2009;15:1104-7.
3. Olcer M, Hakyemez G. Investigations of some physiochemical properties of haloperidol which may affect its activity. J Clin Pharm Ther 1988;13:341-9.
4. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. Int J Psychiatry Clin Pract 2017;21:82-90.
5. National Institute for Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management [Internet]. 2014 [cited 2017 Sep 12]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg178
6. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. Aust Prescr 2016;39:76-83.
7. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 12th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2015.
8. Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Ther 2000;85:11-28.
9. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology : prescriber's guide. 5th ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2014.
10. Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. Psychother Psychosom 2015;84:72-81.
11. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. Ther Adv Psychopharmacol 2015;5:357-68.

12. Schatzberg AF, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 8th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2015. p. 411-62.

13. Ahmed S, Chengappa KN, Naidu VR, Baker RW, Parepally H, Schooler NR. Clozapine withdrawal-emergent dystonias and dyskinesias: a case series. J Clin Psychiatry 1998;59:472-7.

14. Szafranski T, Gmurkowski K. Clozapine withdrawal. A review. Psychiatr Pol 1999; 33:51-67.

บทที่
2

ยาแก้ซึมเศร้า

มาโนช หล่อตระกูล

ยาแก้ซึมเศร้าที่ค้นพบในยุคแรกเป็นยากลุ่ม tricyclic ในช่วงเดียวกันมีการนำ monoamine oxidase inhibitors มาใช้พบว่าได้ผลดีเช่นกัน ในช่วง 2 ทศวรรษหลังนี้ มีการสังเคราะห์ยาใหม่อีกหลายกลุ่มซึ่งมีผลข้างเคียงต่ำกว่ายาเดิม ทำให้ข้อบ่งใช้ของยากว้างขึ้นกว่าแต่เดิมที่ใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้าเป็นหลัก

กลไกการออกฤทธิ์

1. ผลในระยะแรก (short-term effect)

หลังจากสารส่งผ่านประสาท monoamine ถูกปลดปล่อยออกจาก presynaptic neuron และออกฤทธิ์ที่ receptor แล้ว ส่วนใหญ่จะถูกขจัดโดยกระบวนการ reuptake กลับสู่ presynaptic neuron ส่วนน้อยที่เหลือจะถูกทำลายโดยเอนไซม์ catechol-o-methyl transferase (COMT) และเอนไซม์ monoamine oxidase (MAO)

ยาแก้ซึมเศร้าส่วนใหญ่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง reuptake ของ serotonin และ/หรือ norepinephrine กลับสู่ presynaptic neuron ทำให้ปริมาณของสารส่งผ่านประสาทระหว่างเซลล์ประสาทเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 2.1 ผลของยาแก้ซึมเศร้าต่อระบบสารส่งผ่านประสาทและ receptor ต่างๆ

ผลของการปิดกั้น reuptake ของระบบต่างๆ	
Serotonin	คลื่นไส้ ปวดศีรษะไมเกรน อาการระบบทางเดินอาหาร ความบกพร่องทางเพศ
Norepinephrine	ใจเต้นเร็ว มือสั่น
Dopamine	Psychomotor activation, sexual arousal, activation of reward pathway
ผลของการกระตุ้น receptor ต่างๆ	
5-HT1A	Anxiolytic, antidepressant effect
5-HT2	กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ ความบกพร่องทางเพศ
5-HT3	คลื่นไส้ อาเจียน
ผลจากการปิดกั้น receptor ต่างๆ	
Histamine H1	ง่วงซึม น้ำหนักเพิ่ม
Muscarinic M1	ปากคอแห้ง ตามัว ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก ใจเต้นเร็ว สับสน (ผู้สูงอายุ)
Alpha-1 adrenergic	ความดันเลือดต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า ใจเต้นเร็ว ง่วงซึม มึนเวียนศีรษะ

ยาแก้ซึมเศร้ายังไปปิดกั้น receptor ต่างๆ ได้แก่ muscarinic receptor (M1), histamine receptor (H1), alpha-1 adrenergic receptor, dopaminergic receptor (D2) และ serotonin receptor (5-HT2) ส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงของยาแต่ละขนานแตกต่างกันไปตาม receptor ที่ยาไปปิดกั้น (ดูตารางที่ 2.1)

2. ผลในระยะยาว (long-term effect)

เมื่อให้ยาแก้ซึมเศร้าไประยะหนึ่งจะพบว่า density และ function ของ beta-adrenergic receptor ลดลง เราเรียกกระบวนการนี้ว่าเป็น down regulation ของ receptor หลังจากนั้นจะเกิดการกระตุ้น second messenger

signaling pathways ของระบบ cAMP-PKA-CREB ในเซลล์ โดย CREB (cAMP response element binding protein) นี้เป็น transcription factor ที่จะส่งผลให้ยีนในเซลล์บริเวณที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านซึมเศร้าสร้าง BDNF (brain derived neurotrophic factor) ซึ่งเป็น nerve growth factor ชนิดหนึ่ง โดย BDNF และ receptor ของมันได้แก่ TrkB (Tropomyosin receptor kinase B) มีส่วนสำคัญอย่างมากต่อ neuronal survival, neuronal morphogenesis และ synaptic plasticity[1]

ในช่วงหลังมีการพบว่า ketamine และสารในกลุ่ม NMDA receptor antagonist สามารถทำให้ผู้ป่วยหายซึมเศร้าได้เร็วในระยะเวลาเป็นวันแทนที่จะนานเป็นสัปดาห์เหมือนก่อน สันนิษฐานว่ากลไกเป็นจากการไปมีผลต่อการเพิ่ม mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) signaling และ synaptogenesis ซึ่งกลไกต่างไปจากยาแก้ซึมเศร้าที่ใช้กันอยู่[2, 3]

ข้อบ่งใช้

ยาเหล่านี้เดิมใช้รักษาโรคซึมเศร้า ต่อมามีการนำไปใช้รักษาโรคอื่นๆ พบว่าได้ผลดีในการรักษาเช่นกัน ดังนั้นการเรียกว่ายาแก้ซึมเศร้าดังเดิมอาจไม่ถูกต้องทีเดียวนัก

ข้อบ่งใช้ของยาแก้ซึมเศร้า ได้แก่

- Major depressive disorder
- Bipolar disorder, depressed type
- Persistent depressive disorder
- Panic disorder
- Obsessive-compulsive disorder
- Social anxiety disorder
- Generalized anxiety disorder
- Posttraumatic stress disorder
- Fibromyalgia and neuropathic pain
- Enuresis
- โรคอื่นๆ เช่น bulimia nervosa, Insomnia, attention-deficit/ hyperactivity disorder

การแบ่งกลุ่มยา

ยาแก้ซึมเศร้าอาจแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ได้หลายกลุ่ม ตามลักษณะการออกฤทธิ์ต่อสารส่งผ่านประสาทและ receptor ดังตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 กลุ่มยาและกลไกการออกฤทธิ์ของยาแก้ซึมเศร้า

กลุ่มยา	กลไกการออกฤทธิ์	ชื่อยา
• Tricyclic antidepressant (TCA)	Serotonin and norepinephrine reuptake inhibition plus effects on multiple receptors and fast sodium channels	Amitriptyline, imipramine, nortriptyline, clomipramine, doxepin*
• Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)	Relatively selective inhibition of serotonin reuptake	Fluoxetine, sertraline, fluvoxamine, paroxetine, escitalopram
• Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)	Inhibition of serotonin and norepinephrine reuptake	Venlafaxine, duloxetine
• Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA)	Serotonin (5-HT2A and 5-HT2C) and norepinephrine receptor (alpha2) blockade	Mirtazapine
• Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor (NDRI)	Inhibition of dopamine and norepinephrine reuptake (dopamine > norepinephrine)	Bupropion
• Selective norepinephrine reuptake inhibitor (NRI)	Selectively blocks norepinephrine reuptake	Desipramine*, reboxetine
• Serotonin antagonist and reuptake inhibitor (SARI)	Serotonin (5-HT2A) blockade and weak serotonin reuptake inhibition	Trazodone, nefazodone*
• Monoamine oxidase inhibitor (MAOI)	Monoamine oxidase inhibition	Moclobemide, tranylcypromine*, phenelzine*

* ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic

ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic (tricyclic antidepressant, TCA) เดิมจัดเป็นยามาตรฐานในการรักษาโรคซึมเศร้า แต่นับตั้งแต่มีการสังเคราะห์ยากลุ่มใหม่ ความนิยมใช้ TCA ก็ลดลงตามลำดับ เนื่องจากยากลุ่มนี้มีข้อจำกัดคือผลข้างเคียงมากและบางอาการรุนแรง ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาขนานแรกในการรักษาโรคซึมเศร้า อย่างไรก็ตาม ยังมีความเห็นว่า TCA มีประสิทธิภาพมากกว่าในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการรุนแรง อาการแบบ melancholic หรือ psychotic depression[4-7] ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มักเป็นผู้ป่วยใน การปรับขนาดยา รวมทั้งการดูแลเมื่อเกิดผลข้างเคียงจากยาจะดูแลได้ใกล้ชิดกว่า จึงอาจใช้เป็นยาขนานแรกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้[7, 8]

ปัจจุบันนิยมใช้ TCA ในผู้ป่วยที่มีปัญหาอื่นนอกเหนือจากโรคซึมเศร้า เช่น ใช้เพื่อป้องกันการปวดศีรษะไมเกรน (amitriptyline)[9, 10] รักษา fibromyalgia (amitriptyline)[11-13], neuropathic pain (amitriptyline, nortriptyline)[14, 15] และ chronic insomnia (doxepin, amitriptyline) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย[16, 17]

ในยากลุ่ม TCA ด้วยกัน ยา nortriptyline จะมีผลข้างเคียงโดยภาพรวมน้อยกว่า amitriptyline รวมทั้ง dose range ในการปรับยาไม่กว้างมากเหมือน amitriptyline ดังนั้นในกรณีของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า หากจะใช้ TCA จึงควรใช้ nortriptyline เป็นยาขนานแรก นอกจากในกรณีที่ต้องการผลการรักษาของยาต่อ ภาวะที่พบร่วมในผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการปวดศีรษะแบบไมเกรนร่วม อาจพิจารณาใช้ amitriptyline

เภสัชจลนศาสตร์

ยากลุ่ม TCA ถูกดูดซึมได้ดีจากระบบทางเดินอาหาร ระดับของยาสูงสุด

ภายใน 1-6 ชั่วโมง หลังการดูดซึมยาจะไหลเวียนผ่านตับ ซึ่งร้อยละ 30-70 ของยาจะถูก metabolized ไป (first-pass effect) TCA มี lipid solubility สูง และส่วนใหญ่จะจับกับโปรตีนโดยเหลือเพียงร้อยละ 5-10 ที่อยู่ในรูปอิสระซึ่งเป็นส่วนของยาที่ออกฤทธิ์ นอกจากนี้ยายังมี volume of distribution สูง ทำให้ปริมาณยาที่ออกฤทธิ์จริงๆ มีไม่มากนัก

ค่าครึ่งชีวิตของ TCA พบตั้งแต่ 10-90 ชั่วโมง โดยเฉลี่ยประมาณ 24 ชั่วโมง ดังนั้นการที่ระดับยาในพลาสมาจะคงที่ต้องใช้เวลาอย่างน้อย 5-7 วัน และสามารถให้ยาเพียงครั้งเดียวต่อวันได้

ข้อห้ามและภาวะที่ควรระวังในการใช้ยา

1. ผู้ป่วยที่มี narrow angle glaucoma เนื่องจากฤทธิ์ anticholinergic ของยา ทำให้ม่านตาขยาย ส่งผลให้ความดันในลูกตาสูงขึ้นอย่างเฉียบพลันได้
2. ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางหัวใจควรใช้ยา SSRI หรือยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มอื่น
3. ผู้ป่วย delirium เนื่องจากฤทธิ์ anticholinergic ของยาทำให้อาการ delirium มากขึ้น
4. ภาวะต่อมลูกหมากโต เนื่องจากฤทธิ์ anticholinergic ของยาทำให้ปัสสาวะลำบาก
5. โรคลมชัก เนื่องจากยาไปลด seizure threshold
6. ผู้ป่วยตั้งครรภ์และให้นมบุตร เนื่องจากยาผ่านรกและน้ำนมได้ดี

ผลข้างเคียง

การเกิดผลข้างเคียงไม่ได้ขึ้นอยู่กับชนิดของยาเท่านั้น ยังมีปัจจัยต่างๆ เข้ามาเกี่ยวข้องอีกมาก เช่น อายุ ภาวะทางร่างกาย โรคทางร่างกายที่มีร่วมด้วย ยาขนานอื่นที่ใช้ร่วมกัน ปัจจัยด้านพันธุกรรมที่มีผลต่อการเมแทบอลิซึมยาของ

ร่างกาย และความไวของ receptor ต่อยา เป็นต้น

1. ง่วงซึม เป็นผลจากฤทธิ์ antihistamine และ alpha adrenergic blocking ของยา จึงควรให้กินยามื้อก่อนนอน ในผู้ป่วยสูงอายุควรระวังอาการวิงเวียน เดินเซ หกล้ม หากลุกขึ้นกลางดึก[18] ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะเกิด tolerance ต่อฤทธิ์นี้ ทำให้อาการง่วงในระยะหลังลดลง

2. Anticholinergic effects ได้แก่ ตาพร่ามัว ท้องผูก เหงื่อออกน้อย คอแห้ง ปัสสาวะไม่ออก ท้องอืด และหัวใจเต้นเร็ว โดยเฉพาะกับ amitriptyline ส่วนใหญ่อาการจะค่อยๆ ดีขึ้นเองในสัปดาห์หลังๆ หากท้องผูกให้กินอาการมีกากมากๆ ดื่มน้ำบ่อยๆ

3. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ยา TCA ทำให้มี intraventricular conduction delay, atrioventricular block และ QT prolongation[19-21] ปัจจุบันจะใช้ยากลุ่มใหม่ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทางหัวใจ

อาการ orthostatic hypotension พบบ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ[19] โดยเฉพาะเมื่อลุกจากการนอนควรแนะนำให้นั่งขยับแขนขาก่อนประมาณ 1 นาที หลังจากนั้นลุกขึ้นยืนชั่วครู่แล้วจึงค่อยเดิน ในกลุ่มยา TCA ด้วยกันยา nortriptyline มีผลข้างเคียงนี้ต่ำ

4. Fine tremor หากอาการรบกวนผู้ป่วยมาก ให้การรักษาด้วย propranolol 20-40 มก./วัน

5. Withdrawal symptoms เป็นจาก anticholinergic rebound ซึ่งพบจากการหยุดยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic มาก หากให้ขนาดสูง เช่น ให้ amitriptyline 150 มก./วัน นานเกิน 3 เดือนแล้วหยุดยา มักเกิดอาการภายใน 48 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยจะมีอาการวิตกกังวล กระวนกระวาย นอนไม่หลับ ท้องไส้ปั่นป่วน บางรายเกิดอาการสับสนได้[22, 23] การลดยาในผู้ป่วยที่ได้รับยามานาน จึงควรค่อยๆ ลดขนาดลง อาจนานถึง 3 เดือน ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องหยุดยาทันที อาจให้ diphenhydramine หรือ trihexyphenidyl ซึ่งช่วยแก้อาการเหล่านี้ได้

ขนาดยาในการรักษา

เดิมจะกำหนดขนาดมาตรฐานในการรักษาของ TCA ไว้ค่อนข้างสูง แต่การศึกษาของ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) บนฐานการวิจัยของ Furukawa[24] พบว่า TCA ขนาดต่ำ เฉลี่ย 60 มก./วัน (25-75 มก.) ได้ผลในการรักษาไม่แตกต่างกับขนาดสูงเฉลี่ย 160 มก./วัน (75-200 มก.)[25] ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้ยาในขนาดต่ำแล้วพบว่ามีการตอบสนองที่ดีอาจคงยาในขนาดดังกล่าวได้ ขณะที่หากผู้ป่วยยังมีอาการดีไม่มากควรค่อยๆ ปรับยาขึ้นไป

ความแรง (potency) ของ TCA ส่วนใหญ่ใกล้เคียงกัน นอกจาก nortriptyline ซึ่งพบว่ามีความแรงสูงกว่า TCA ขนานอื่น และหากระดับยาในพลาสมาสูงเกินไปผลในการรักษาจะลดลง (therapeutic window)[26, 27] ดังนั้นขนาดที่ใช้จึงต่ำกว่า TCA ขนานอื่น

ปัญหาหลักในการใช้ TCA ได้แก่ การที่ผู้ป่วยได้ยาต่ำกว่าขนาดมาตรฐานในการรักษา (sub-therapeutic doses) เนื่องจากผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาไม่ได้ หากไม่สามารถเพิ่มขนาดยาได้เนื่องจากกรณีดังกล่าว ในขณะเดียวกันอาการของผู้ป่วยก็ยังไม่ดีเท่าที่ควร ควรเปลี่ยนไปใช้ยากลุ่มใหม่ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่า

การปรับขนาดยา

การปรับยาช้าๆ จะทำให้ผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงได้ดีขึ้น หากเป็นผู้ป่วยนอกควรเริ่มให้ยาในขนาดต่ำ เช่น ให้ nortriptyline เริ่มที่ขนาด 25 มก./วัน ผู้ป่วยในอาจเริ่มที่ขนาด 50 มก./วัน เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตยาว จึงให้ยาวันละครั้งก่อนนอน เพิ่มขนาดยาครั้งละ 25 มก. ทุก 3-5 วัน

ผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีโรคทางร่างกายร่วมให้ลดขนาดยาลงเหลือ 1/3-1/2 ของขนาดยาปกติ รวมทั้งการปรับขนาดยาจะใช้เวลานานกว่าผู้ป่วยทั่วไป

Amitriptyline (Tryptanol®, generic products)

ยามีฤทธิ์ยับยั้งการ reuptake ของ serotonin (++++) มากกว่า norepinephrine (++) ค่าครึ่งชีวิตของยานาน 9-25 ชั่วโมง

ข้อบ่งใช้ โรคซึมเศร้า fibromyalgia, neuropathic pain, chronic insomnia และป้องกันการปวดศีรษะไมเกรน

ผลข้างเคียง ปากคอแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก ง่วงซึม น้ำหนักเพิ่ม

ขนาดยา ขนาดเม็ดละ 10, 25, และ 50 มก.

การปรับขนาดยา ขนาดในการรักษาโรคซึมเศร้า 50-100 มก./วัน เริ่มที่ขนาด 25 มก.วันละครั้งก่อนนอน เพิ่มยาสัปดาห์ละ 25 มก. ผู้ป่วยในอาจเริ่มยา ที่ขนาด 50 มก./วันและปรับยาถี่ขึ้น

Nortriptyline (Nortrilen®, generic products)

ยามีฤทธิ์ยับยั้งการ reuptake ของ norepinephrine (++++) มากกว่า serotonin (++) ค่าครึ่งชีวิตของยานาน 12-36 ชั่วโมง ผลการรักษาของยาสัมพันธ์กับขนาดยาในเลือดแบบ therapeutic window นั่นคือถ้าขนาดยาต่ำไปหรือสูงไปจะไม่ได้ผลในการรักษา[26, 27]

ข้อบ่งใช้ โรคซึมเศร้า neuropathic pain, post-herpetic neuralgia, ADHD, หยุดบุหรี่

ผลข้างเคียง ปากคอแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก ง่วงซึม น้ำหนักเพิ่ม

ขนาดยา ขนาดเม็ดละ 10 และ 25 มก.

การปรับขนาดยา ขนาดในการรักษาโรคซึมเศร้า 50-75 มก./วัน เริ่มที่ขนาด 25 มก.ก่อนนอน เพิ่มขนาดยาสัปดาห์ละ 25 มก.

Clomipramine (Anafranil®, generic products)

ยามีฤทธิ์สูงในการยับยั้ง reuptake ของ serotonin (++++) และเมแท-

บอไลต์ของยายับยั้ง reuptake ของ norepinephrine (++) ด้วย ค่าครึ่งชีวิตของยานาน 19-37 ชั่วโมง

ข้อบ่งใช้ โรคซึมเศร้า โรคย้ำคิดย้ำทำ

ผลข้างเคียง ปากคอแห้ง ท้องผูก ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย ปัญหาทางเพศ น้ำหนักเพิ่ม

ขนาดยา ขนาดเม็ดละ 25 มก.

การปรับขนาดยา ขนาดในการรักษาโรคซึมเศร้า 50-100 มก./วัน เริ่มที่ขนาด 25 มก.ก่อนนอน เพิ่มขนาดยาสัปดาห์ละ 25 มก.

Doxepin (Sinequan®)

ยามีฤทธิ์ยับยั้งการ reuptake ของ noreipephrine (++++) มากกว่า serotonin (++) และยายังออกฤทธิ์โดยไป desensitize 5-HT1A receptor และ beta adrenergic receptor ยามีฤทธิ์เป็น histamine H1 antagonist ที่ค่อนข้างแรงจึงทำให้ง่วงและรักษาภาวะลมพิษเรื้อรังได้ นอกจากนี้ยายังมีฤทธิ์ histamine H2 antagonist เหมือนกับยา cimetidine แต่น้อยกว่าจึงไปยับยั้งการหลั่งกรดของกระเพาะอาหารได้ ค่าครึ่งชีวิตของยานาน 8-25 ชั่วโมง และของ N-desmethyldoxepin ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์นาน 33-81 ชั่วโมง

ข้อบ่งใช้ โรคซึมเศร้า ผื่นลมพิษเรื้อรัง และยาขนาดต่ำจะช่วยการนอน โดยทำให้เกิดผลข้างเคียงอื่นๆ น้อย เมื่อปี พ.ศ. 2553 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองการใช้ยา doxepin ขนาด 3 มก. และ 6 มก. ในการรักษาผู้ที่มีปัญหา sleep maintenance insomnia[28]

ผลข้างเคียง ง่วงซึม ปากคอแห้ง ท้องผูก ตาพร่า เหงื่อออกมาก อ่อนเพลีย

ขนาดยา ยาเป็นแคปซูล ขนาด 25 มก.

ปัจจุบัน (พ.ศ.2565) ยานี้ไม่มีจำหน่ายในประเทศ

การปรับขนาดยา ขนาดในการรักษาโรคซึมเศร้า 50-100 มก./วัน เริ่มที่ขนาด 25 มก.ก่อนนอน ปรับยาเพิ่มสัปดาห์ละ 25 มก.

ยาซึมเศร้ากลุ่ม SSRI และยากลุ่มใหม่ต่างๆ

ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มใหม่มีผลข้างเคียงต่ำกว่า TCA มาก ทำให้การใช้ยามีความยุ่งยากน้อยลง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการกินยาเกินขนาด ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มแรกที่สังเคราะห์ได้คือ selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) ตามมาด้วยยาต่างๆ ซึ่งออกฤทธิ์ต่อระบบสารส่งผ่านประสาทที่เฉพาะเจาะจงมากขึ้นและมีผลต่อ postsynaptic receptor น้อยกว่า TCA มาก

ผลจากการศึกษาพบว่าไม่สามารถบอกได้ว่ายาใหม่เหล่านี้ขนานใดมีประสิทธิภาพดีกว่ากัน การตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยแต่ละคนก็แตกต่างกันมาก ดังนั้นแนวทางในการเลือกยาในเบื้องต้นจะพิจารณาจากเภสัชจลนศาสตร์และผลข้างเคียงของยามากกว่า[29, 30]

ในแง่ของรูปแบบยาจากการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis พบว่า ยาแก้ซึมเศร้าชนิด extended-release และ immediate-release นั้นประสิทธิภาพในการรักษาไม่ต่างกัน โดยยาชนิด extended-release นั้นผู้ป่วยจะมีความร่วมมือในการรักษา (treatment adherence) ดีกว่าแต่ราคายาก็จะสูงกว่ามาก[31] ในการรักษาจึงต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายด้านประกอบกัน

ต่อไปจะกล่าวถึงผลข้างเคียงของยากลุ่มใหม่ที่สำคัญ จากนั้นจะกล่าวถึงกลุ่มยาที่สำคัญและยาแต่ละขนานที่มีใช้ในประเทศ (ดูตารางที่ 2.3 ประกอบ)

ผลข้างเคียง

1. ผลต่อระบบประสาท อาจพบอาการปวดศีรษะได้ทั้งแบบไมเกรนหรือ muscle tension ในช่วงแรก โดยพบบ่อยจาก SSRI และ SNRI ส่วน bupropion

ตารางที่ 2.3 เปรียบเทียบผลข้างเคียงของยาแก้ซึมเศร้าที่มีจำหน่ายในประเทศไทย[7, 32-34]

	Anticho-linergic	Nausea/ intestinal	Sedation	Insomnia/ agitation	Sexual dys-function	Orthostatic hypo-tension	Weight gain	Lethality in overdose
Amiriptyline	+++	-	+++	-	+	+++	+++	high
Nortriptyline	+	-	+	+	+	+	+	high
Doxepin	++	-	+++	-	++	+++	++	high
Escitalopram	-	++	-	++	++	-	-	low
Fluoxetine	-	++	-	+	-	-	-	low
Fluvoxamine	+	+++	-	+	+	-	-	low
Paroxetine	+	++	-	++	++	-	+	low
Sertraline	-	++	-	++	++	-	-	low
Venlafaxine	+	++	-	++	++	-	-	high
Desvenlafaxine	+	-	-	+	+	-	-	low
Duloxetine	-	++	-	++	+	-	-	low
Milnacipran	-	++	-	++	++	-	-	low
Agomelatine	-	+	-	-	-	-	-	low
Bupropion	+	+	-	+	-	-	-	low
Mianserin	+	-	++	-	-	+	+	low
Mirtazapine	-	-	++	-	-	+	++	low
Moclobemide	+	+	-	+	-	-	-	low
Reboxetine	-	+	-	++	+	++	-	low
Tianeptine	+	+	-	+	-	-	-	low
Trazodone	-	+	++	-	++	+	+	low
Vortioxetine	-	++	-	++	+	-	-	low

พบน้อยกว่า[35] ซึ่งอาการจะดีขึ้นในสัปดาห์ต่อๆ มา ผู้ป่วยอาจมีอาการมือสั่น หรือกระวนกระวาย รักษาโดยให้ propranolol ขนาด 10-20 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือให้ benzodiazepine ขนาดต่ำ

บางรายอาจพบอาการนอนไม่หลับ รักษาโดยให้ trazodone 50-100 มก. ก่อนนอน หรืออาจให้ clonazepam 0.5-1 มก. ก่อนนอน

ในช่วงหลังมีรายงานว่ายาแก้ซึมเศร้ากลุ่มใหม่ทำให้เกิด extrapyramidal symptom (EPS) ได้ แม้จะพบน้อย ยาที่มีรายงานได้แก่ duloxetine, bupropion และยากลุ่ม SSRI[36, 37] อาการที่พบบ่อยได้แก่ dystonic reactions, akathisia, parkinsonism และ dyskinesia-like states[38, 39]

2. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร เป็นจากฤทธิ์ของยาต่อ 5-HT3 receptor ได้แก่ อาการแน่นท้อง คลื่นไส้ ท้องเสีย ในกลุ่ม SSRI พบบ่อยจาก sertraline และ fluvoxamine ส่วน escitalopram พบน้อย ยากลุ่ม SNRI ที่พบบ่อยคือ venlafaxine มักพบในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการรักษา ป้องกันโดยการให้กินยาหลังอาหารทันที

มีรายงานการเกิด hepatotoxicity ในผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine, duloxetine และ bupropion ในช่วง 6 เดือนแรกหลังการได้ยา ขณะที่ escitalopram พบมีผลต่อตับต่ำสุด ความเสี่ยงในการเกิดภาวะนี้จะเพิ่มขึ้นหากยาที่ให้ร่วมกันต่างก็ถูกกำจัดโดยเอนไซม์ CYP450 ชนิดเดียวกัน เช่น การให้ยา duloxetine ร่วมกับ trazodone, fluoxetine หรือ mirtazapine หรือให้การ venlafaxine ร่วมกับ trazodone[40]

3. เหงื่อออกมาก เป็นอาการที่พบได้ประปราย ในยากลุ่มใหม่ด้วยกัน bupropion และ venlafaxine มีผลข้างเคียงนี้บ่อยที่สุด รักษาโดยให้ cyproheptadine หรือ oxybutynin ซึ่งเป็นยากลุ่ม anticholinergic รักษาภาวะกลั้นปัสสาวะไม่ได้[41, 42]

4. ผลทางเพศ เป็นจากฤทธิ์ของยาต่อ 5-HT2 receptor ได้แก่ ความต้องการทางเพศลดลง หลั่งช้า ไม่มี orgasm พบบ่อยในยากลุ่ม SSRI และ SNRI แก้โดยให้ยาที่มีผลต่อการเพิ่ม dopamine ในสมอง เช่น ให้ยากลุ่ม psychostimulant หรือ bupropion ร่วมไปด้วย[43] หรือให้ยาที่มีผลปิดกั้น 5-HT2 receptor เช่น mirtazapine มีรายงาน cyproheptadine ได้ผลใน anorgasmia โดยให้กิน 4-12 มก. 1-2 ชั่วโมงก่อนมีเพศสัมพันธ์[44, 45]

5. Serotonin syndrome เกิดจากการมี serotonin activity มากเกินไป ก่อให้เกิดอาการปวดท้อง ท้องเสีย เหงื่อแตก สะบัดร้อนสะบัดหนาว อุณหภูมิของร่างกายเพิ่มขึ้น อ่อนเพลีย สับสน สั่น myoclonus ไปจนถึงมี rhabdomyolysis และไตวาย[46] เป็นกลุ่มอาการที่พบได้น้อยมักเกิดกับการใช้ SSRI ร่วมกับยาขนานอื่นที่มีฤทธิ์ในการเพิ่ม serotonin เช่นให้ร่วมกับ MAOI, fenfluramine, ลิเทียม หรือให้ SSRI 2 ขนานร่วมกัน รักษาโดยให้ cyproheptadine, propranolol หรือ methylsergide[47, 48]

6. Apathy syndrome ผู้ป่วยที่ได้รับ SSRI มานานอาจมีอาการอารมณ์ราบเรียบเฉยเมย ไม่ยินดียินร้าย ความคิดไม่แล่น หรืออ่อนล้า ทั้งนี้เป็นจากการที่ serotonin ในสมองเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับของ norepinephrine และ dopamine ใน frontal lobe ลดลง แพทย์อาจวินิจฉัยผิดว่าเป็นอาการซึมเศร้าแล้วเพิ่มยาขึ้นไปอีก แยกโดยหากเป็นโรคซึมเศร้าผู้ป่วยจะมีอารมณ์เศร้า มีลักษณะความคิดในแง่ลบต่อสิ่งต่างๆ[49-51]

ภาวะนี้รักษาโดยการลดขนาดยาลง ผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนล้าช่วงเช้าหรือบ่าย อาจเปลี่ยนมาให้กินยาก่อนนอนแทน หรืออาจให้ยากลุ่มที่เพิ่ม norepinephrine หรือ dopamine เช่น bupropion หรือ methylphenidate ร่วมไปด้วย[44]

7. ภาวะเลือดออกง่าย เป็นผลข้างเคียงที่พบได้น้อย เชื่อว่าเกิดจาก SSRI ไปยับยั้ง serotonin transporter ซึ่งทำหน้าที่ดึง serotonin กลับเข้าเกล็ดเลือด ทำให้มี serotonin ในเกล็ดเลือดต่ำ การจับตัวกันของเกร็ดเลือดจะบกพร่องไป