

# การใช้ยาลูราซิโดนในการรักษาโรคจิตเภทในวัยรุ่น

ธนศักดิ์ สุขสมโสตร, นราวดี กานจนินุ

เกสัชกร ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับผิดชอบบทความ: ธนศักดิ์ สุขสมโสตร ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

ยาลูราซิโดน (Lurasidone) เป็นยารักษาโรคจิตเภทกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ที่ได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคจิตเภทในวัยรุ่นอายุ 13-17 ปี (adolescent schizophrenia) โดยมีการศึกษาทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Lurasidone ในผู้ป่วยจิตเภทวัยรุ่น มีการเปรียบเทียบการได้รับยา Lurasidone กับ ยาหลอก (placebo) และเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกันที่มีใช้มาก่อน ผลการศึกษาทางคลินิก

พบว่าด้านประสิทธิภาพ ยา Lurasidone มีประสิทธิภาพในการรักษาได้จริงเมื่อเทียบกับยาหลอกหรือเทียบเท่ากับยาในกลุ่มเดียวกันที่มีใช้มาก่อน ด้านความปลอดภัยอาการข้างเคียงทั่วไปที่พบไม่อันตรายรุนแรง และไม่แตกต่างกันกับยาในกลุ่มเดียวกันที่มีใช้มาก่อน อาการข้างเคียงบางอย่างพบน้อยกว่ายาในกลุ่มเดียวกัน คือ การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว ดังนั้นยา Lurasidone จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจจะนำมาใช้ในการรักษาโรคจิตเภทในผู้ป่วยวัยรุ่น

## บทนำ

ยาลูราซิโดน (Lurasidone) เป็นยาตัวหนึ่งที่อยู่ในกลุ่ม atypical antipsychotics ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนสามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วย schizophrenia และ ผู้ป่วย depressive episodes associated with bipolar I disorder โดยเมื่อวันที่ 20 กันยายน พ.ศ. 2562 ยา Lurasidone ได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้ใหม่เพิ่มเติมจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา คือ ใช้รักษาโรคจิตเภทในวัยรุ่น (adolescent schizophrenia) อายุ 13-17 ปี ดังนั้นจึงเป็นที่มา

ของการรวบรวมข้อมูลที่น่าสนใจของยา Lurasidone กับการรักษาโรคจิตเภทในวัยรุ่น

## โรคจิตเภท (Schizophrenia)<sup>1</sup>

โรคจิตเภท (schizophrenia) หมายถึง โรคทางจิตเวชที่มีความผิดปกติของสมอง พบมากที่สุดในบรรดาโรคจิตชนิดต่างๆ เป็นโรคที่มีความผิดปกติทางจิตที่เรื้อรังและมีระดับความรุนแรงที่หลากหลาย พบว่ามีความผิดปกติของความคิด และมีการรับรู้ที่ผิดไปจากความเป็นจริง โดยจะส่งผลต่อความรู้สึก การรับรู้ การคิด การพูด

การแสดงออกของผู้ป่วย และมีความบกพร่องทางด้านมนุษยสัมพันธ์กับผู้อื่น โรคจิตเภทมีแนวโน้มที่จะมีอาการต่อเนื่องระยะยาว โดยอาจมีช่วงที่อาการดีขึ้นเป็นระยะ

โรคจิตเภทเป็นปัญหาสำคัญในทางสาธารณสุขและทางจิตเวช เนื่องจากโรคนี้เป็นโรคที่พบได้บ่อย มีความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) ประมาณร้อยละ 0.5-1.0 ของประชากรทั่วไป ในประเทศไทยมีการสำรวจความชุกของโรคทางจิตเวชในเขตกรุงเทพมหานครพบความชุกชั่วชีวิตของโรคจิตเภทร้อยละ 1.31<sup>2</sup> และการสำรวจระดับวิทยาของความผิดปกติทางจิตของประชากรทุกภาคพบความชุกชั่วชีวิตของโรคจิตเภทร้อยละ 0.17<sup>3</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการเริ่มป่วยได้ตั้งแต่ระยะวัยรุ่นตอนปลายถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น และมีการดำเนินโรคแบบเรื้อรัง การป่วยด้วยโรคจิตเภทนี้ส่งผลกระทบต่อเป็นอย่างมากต่อทั้งร่างกายจิตใจและสังคมของผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทำหน้าที่ต่างๆ ที่ควรทำได้ เช่น การดูแลตัวเอง การเข้าสังคม การประกอบอาชีพ เป็นต้น

โรคจิตเภทในวัยรุ่นนั้นส่วนใหญ่จะเริ่มแสดงอาการที่เล็กน้อย โดยอาการเริ่มต้นที่จะนำไปสู่โรคจิตเภทนั้นในแต่ละคนอาจเกิดได้ตั้งแต่หลายเดือนถึงหลายปีโดยขึ้นอยู่กับปัจจัยทั้งทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม เช่น มีการใช้สารเสพติด นอกจากนี้มีการศึกษาว่าเด็กหรือวัยรุ่นที่มีอาการของโรคทางจิตเวชอื่น เช่น โรคซึมเศร้า โรคติดต่อต้าน และโรคสมาธิสั้นก็เป็นปัจจัยเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะทำให้เป็นโรคจิตเภทได้ การวินิจฉัย

โรคจิตเภทในวัยรุ่นนั้นมีความสำคัญเป็นอย่างมาก เพราะหากวินิจฉัยได้ถูกต้องและรวดเร็วก็ส่งผลให้การรักษาได้ผลลัพธ์ที่ดีที่ถูกต้องกว่าการวินิจฉัยได้ล่าช้า รวมทั้งลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น ภาวะซึมเศร้า เป็นต้น<sup>4</sup>

## อาการของโรคจิตเภท<sup>1</sup>

อาการของโรคจิตเภท ประกอบด้วย

### 1) อาการด้านบวก (positive symptoms)

ได้แก่

- อาการประสาทหลอน (hallucination) คือ มีการกำหนดรู้ที่เกิดขึ้นโดยที่ไม่มีสิ่งเร้าจากภายนอก เช่น การเห็นภาพคน ลึตว์ หรือสิ่งของโดยไม่มีสิ่งเหล่านั้นอยู่จริง การมีอาการหูแว่วได้ยินเสียงคนพูดด้วยโดยที่มองไม่เห็นตัว เป็นต้น โดยอาการหรือความเชื่อที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยดังกล่าว ต้องไม่ใช่ความเชื่อที่พบได้ตามปกติในสังคมหรือวัฒนธรรมของผู้ป่วย

- อาการหลงผิด (delusion) คือ การมีความเชื่อหรือความคิดที่ไม่ตรงกับความเป็นจริงซึ่งไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้เช่น การหลงผิดว่าตนเองยิ่งใหญ่มีความสามารถพิเศษหรือมีอิทธิฤทธิ์เหนือมนุษย์ การหลงผิดว่าจะมีคนมาทำร้าย เป็นต้น

- พฤติกรรมแบบไม่มีระเบียบแบบแผน (disorganized behavior) คือ พฤติกรรมที่ผิดแปลกไปอย่างมากจากธรรมเนียมปฏิบัติของคนทั่วไปในสังคม เช่น ไม่ชอบอาบน้ำ ไม่ใส่เสื้อผ้า เก็บขยะกิน การเล่นอุจจาระหรือปัสสาวะ เป็นต้น

- พฤติกรรมเคลื่อนไหวผิดปกติไปจากปกติ (catatonic behavior) เช่น มีการเคลื่อนไหวน้อยเกินไปมีความเฉื่อยชา มีการเคลื่อนไหวมากเกินไปตื่นตัวตลอดเวลา หรือนิ่งแข็งอยู่กับที่ไม่ยอมเคลื่อนไหว

- การไม่มีระเบียบแบบแผนในการพูด (disorganized speech) คือ มีการพูดในลักษณะที่ประโยคหรือหัวข้อที่กล่าวออกมาไม่มีความสัมพันธ์กัน เช่น การเปลี่ยนเรื่องที่พูดจากเรื่องหนึ่งไปสู่อีกเรื่องหนึ่งซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กันเลย การพูดจาวกไปวนมาจับใจความไม่ได้ เป็นต้น

**2) อาการด้านลบ (negative symptoms)** ได้แก่

- ไม่ดูแลสุขภาพอนามัยส่วนตัวของตนเอง

- มีความคิดความอ่านและมีการพูดลดน้อยลง

- ขาดความสนใจในการเข้าสังคมและขาดความสนใจในกิจกรรมที่เคยชอบทำ

- มีอารมณ์ที่อับ (blunted affect) และมีความเฉยเมยต่อสิ่งต่างๆ รอบตัว

**3) อาการด้านความรู้คิด (cognitive symptoms)**

- ความจำมีความบกพร่อง

- ความสามารถในการจัดการ การตัดสินใจ การวางแผนและการแก้ปัญหาลดน้อยลง

- ความสามารถในการคงความใส่ใจ ความมีสมาธิลดน้อยลง

## พยาธิสรีรวิทยาและกลไกการเกิดโรคจิตเภท<sup>5-9</sup>

โรคจิตเภทมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทหลายชนิด โดยสารสื่อประสาทที่สำคัญคือ dopamine (DA), serotonin (5-HT) และ glutamate ปัจจุบันมีทฤษฎีที่ใช้อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคจิตเภทได้แก่

1. ทฤษฎีที่อธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของสารสื่อประสาท DA ที่ผิดปกติต่อการเกิดโรคจิตเภท (dopaminergic hypothesis)<sup>5-8</sup> การทำงานของ DA ในสมองที่สภาวะปกติผ่าน pathway หลัก มีดังต่อไปนี้

1.1 Mesolimbic dopamine pathway เป็น tract ที่ DA หลังมาจากบริเวณ ventral tegmental area (VTA) และไปกระตุ้นตัวรับ D2 ที่บริเวณ limbic system เช่น nucleus accumbens โดยจะมีผลช่วยควบคุมทางด้านอารมณ์และด้านพฤติกรรม การที่มี DA สูงผิดปกติในส่วนของ pathway นี้จะมีผลทำให้เกิดอาการทางด้านบวกของโรคจิตเภท เช่น อาการหลงผิดและประสาทหลอน เป็นต้น

1.2 Mesocortical dopamine pathway เป็น tract ที่ DA หลังจากบริเวณ VTA ไปกระตุ้นตัวรับ D1 ที่บริเวณ prefrontal cortex โดยจะมีผลช่วยควบคุมทางด้านอารมณ์ และด้านความรู้คิด เช่น การเรียนรู้และการวางแผน การที่มี DA ต่ำผิดปกติในส่วนของ pathway นี้จะมีผลทำให้เกิดอาการด้านลบของโรคจิตเภท เช่น ภาวะไร้อารมณ์ เฉยเมย แยกตัวจากสังคม และมีผลต่ออาการด้านความรู้คิด เช่น ความจำลดลง ไม่สามารถวางแผนและตัดสินใจได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

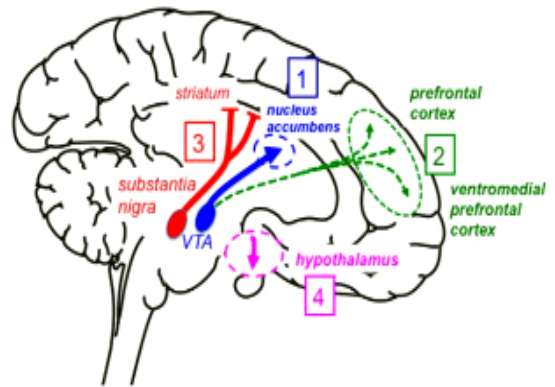
1.3 Nigrostriatal dopamine pathway เป็น tract ที่ DA หลังจากบริเวณ substantia nigra ไปออกฤทธิ์กระตุ้นที่ตัวรับ D1 และ D2 ที่บริเวณ striatum มีผลช่วยควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย การที่มี DA ต่ำผิดปกติในส่วนของ pathway นี้จะมีผลทำให้เกิดอาการผิดปกติเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวของร่างกาย เช่น parkinsonism เป็นต้น

1.4 Tuberoinfundibular dopamine pathway เป็น tract ที่ DA หลังจาก hypothalamus ไปกระตุ้นตัวรับ D2 ที่บริเวณต่อมใต้สมอง (pituitary gland) มีผลควบคุมการหลั่งฮอร์โมน prolactin การที่มี DA ต่ำผิดปกติในส่วนของ pathway นี้จะส่งผลให้มีการหลั่งฮอร์โมน prolactin มากขึ้นกว่าปกติ

การทำงานของ DA ใน 3 pathway คือ mesocortical tract, nigrostriatal tract และ tuberoinfundibular tract มีความสัมพันธ์กับระดับของ serotonin (5-HT) โดยการที่มีระดับของ 5-HT สูงผิดปกติจะมีผลไปกระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> ที่บริเวณ dopaminergic neuron ส่งผลให้มีการหลั่ง DA ลดลงใน 3 pathway ดังกล่าว

ผู้ป่วยโรคจิตเภทเกิดจากการที่มีระดับของ DA สูงผิดปกติที่ mesolimbic dopamine pathway โดยความผิดปกติที่ pathway นี้จะส่งผลให้เกิดอาการทางด้านบวกของโรคจิตเภท ในขณะที่มีการหลั่ง DA ลดลงที่ mesocortical dopamine pathway ส่งผลให้เกิดอาการด้านลบ และด้านการรู้คิดบกพร่อง โดยการหลั่งของ DA ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับภาวะที่มีระดับ 5-HT สูงขึ้น

2. ทฤษฎีที่อธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่างสารสื่อประสาท glutamate กับการเกิดโรคจิตเภท (glutamatergic hypothesis)<sup>8-9</sup> ซึ่งปัจจุบันมีความเชื่อว่าเกิดจากความบกพร่องของตัวรับของ glutamate ชนิด NMDA (NMDA receptor hypofunction) ส่งผลให้เกิดโรคจิตเภท ทั้งอาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านการรู้คิด



**ภาพที่ 1** แสดงการทำงานของ Dopamine ในสมองทั้ง 4 pathway<sup>10</sup> (ปกหน้า)

1. Mesolimbic Dopamine Pathway
2. Mesocortical Dopamine Pathway
3. Nigrostriatal Dopamine Pathway
4. Tuberoinfundibular Dopamine Pathway

## การรักษาโรคจิตเภท

แนวทางการรักษาโรคจิตเภทมีเป้าหมายการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท คือ บรรเทาอาการทั้งทางด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านการรู้คิด รวมทั้งยังป้องกันการกำเริบหรือการกลับเป็นซ้ำของตัวโรคจิตเภท และต้องทำให้ผู้ป่วยสามารถ

กลับมาใช้ชีวิตในสังคมได้อย่างคนปกติ การรักษาโรคจิตเภทจะแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 2 กลุ่ม คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) และ การรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy)<sup>5</sup>

1. การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) เช่น การรักษาโดยการปรับความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavior therapy) การบำบัดทางจิตสังคม เป็นต้น

2. การรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy) การรักษาโดยใช้ยาถือเป็นการรักษาหลักของโรคจิตเภท ยาหลักที่ใช้คือยาต้านโรคจิตเภท (antipsychotics)

## ยาด้านโรคจิตเภท (antipsychotics)<sup>11-12</sup>

ยาด้านโรคจิตเภท (antipsychotics) แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ

1. **ยารักษาอาการทางจิตกลุ่มเดิม** (first generation antipsychotics : FGAs, typical antipsychotics) จะออกฤทธิ์ในการรักษาโดยการยับยั้งการทำงานของ D2 receptor ในสมองเป็นหลักประมาณร้อยละ 60-80 โดยผลการออกฤทธิ์ของยาจะเป็นไปตาม dopamine pathway ในสมอง นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ receptor ตัวอื่นๆ ที่สำคัญ ได้แก่ muscarinic M1 receptor ทำให้เกิด anticholinergic effects มีน้ำลายน้อย ตาพร่า ท้องผูก ปัสสาวะลำบากได้,  $\alpha$ 1-adrenergic receptor ทำให้หลอดเลือดขยายเกิด orthostatic hypotension ได้, histamine H1 receptor ทำให้วงซึม เจริญอาหาร และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

## 2. ยารักษาอาการทางจิตกลุ่มใหม่

(second generation antipsychotics : SGAs, atypical antipsychotics) ยากลุ่มใหม่จะออกฤทธิ์ยับยั้ง D2 receptor ในสมองเช่นเดียวกับยากลุ่มเดิม แต่ยับยั้ง D2 receptor ที่บริเวณ mesolimbic และ mesocortical pathway มากกว่าบริเวณ nigrostriatal และ tuberoinfundibular pathway โดยจับกับ D2 receptor ไม่แน่นมากและหลุดออกจาก receptor ได้เร็วกว่ายากลุ่มเดิม นอกจากนี้ยากลุ่มใหม่ยังออกฤทธิ์ยับยั้ง serotonin receptor subtype ต่างๆ เช่น 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> เป็นต้น ส่งผลเพิ่มระดับ DA ที่สมองส่วน mesocortical, nigrostriatal และ tuberoinfundibular tract ทำให้ยากลุ่มใหม่มีข้อดีกว่ายากลุ่มเดิม คือ อาการทางจิตด้านลบและอาการด้านการรู้คิดของผู้ป่วยดีขึ้น เกิดอาการข้างเคียง extrapyramidal (EPS) น้อยลงว่ายากลุ่มเดิม และลดความเสี่ยงต่อการเกิด hyperprolactinemia ได้มากกว่ายากลุ่มเดิม

## ยา Lurasidone

### ข้อมูลทั่วไปของยา Lurasidone<sup>14-20</sup>

**ชื่อการค้า :** Latuda®

**ผู้ผลิต :** Bushu Pharmaceuticals Ltd. Kawagoe Factory ประเทศญี่ปุ่น

**ผู้จัดจำหน่าย :** ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท

**ส่วนประกอบตัวยาสสำคัญ :** ลูราซิโดนไฮโดรคลอไรด์ (lurasidone hydrochloride) เป็นผงสีขาวถึงสีเกือบขาว ละลายได้น้อยมากในน้ำ (very slightly soluble) ละลายได้น้อยมากหรือ

ไม่ละลาย (practically insoluble or insoluble) ในกรดไฮโดรคลอริก เข้มข้น 0.1 mol/L ละลายได้เล็กน้อยในแอลกอฮอล์ (slightly soluble) ละลายได้บ้างในเมทานอล (sparingly soluble) ละลายได้น้อยมากหรือไม่ละลาย (practically insoluble or insoluble) ในทูลอีน และละลายได้น้อยมาก (very slightly soluble) ในอะซีโตน

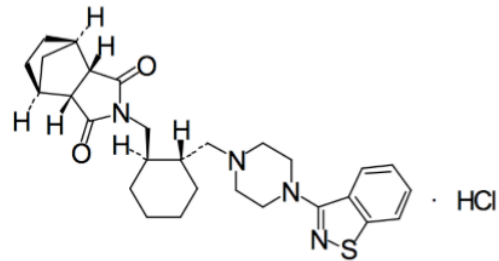
**ชื่อทางเคมี :** (3aR,4S,7R,7aS)-2-((1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl) piperazin-1-ylmethyl]cyclohexylmethyl)hexahydro-4,7-

methano-2H-isoindole-1,3-dione hydrochloride

**สูตรโมเลกุล :** C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S·HCl

**มวลโมเลกุล :** 529.14

**รูปโครงสร้าง**



**ตารางที่ 1** ตัวอย่างยารักษาอาการทางจิตกลุ่มเดิมและกลุ่มใหม่<sup>12-13</sup>

กลุ่มยาและชื่อยา	ขนาดที่ใช้ในการรักษา (mg/day)	Bioavailability (%)	Half-life (hr)	อาการข้างเคียงที่พบบ่อย
<b>ยารักษาอาการทางจิตกลุ่มเดิม (FGAs)</b>				
Chlorpromazine	200-600	10-30	8-35	sedation
Thioridazine	200-600	60	21-25	sedation
Perphenazine	8-64	20-25	8.1-12.3	EPS
Haloperidol	2-20	40-70	12-36	EPS
<b>ยารักษาอาการทางจิตกลุ่มใหม่ (SGAs)</b>				
Clozapine	25-600	12-81	11-105	agranulocytosis
Risperidone	2-6	68	3-24	hyperprolactinemia
Olanzapine	5-30	80	20-70	weight gain
Quetiapine	150-800	9	6.88	somnolence
Ziprasidone	80-200	59	4-10	QTc Prolongation
Aripiprazole	10-30	87	48-68	akathisia
Paliperidone	3-12	28	23	hyperprolactinemia
Lurasidone	40-160	9-19	20-40	somnolence

**รูปแบบยาและขนาดที่มีในไทย**

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม มี 2 ขนาด คือ 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม ความแรง โดยรายละเอียดคือ

- 40 มิลลิกรัมเป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีขาว ถึง สีออกขาว กลม ระบุความแรงที่ด้านหนึ่งเป็นอักษร "L40"

- 80 มิลลิกรัมเป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สีเขียวอ่อน รูปรี ระบุความแรงที่ด้านหนึ่งเป็นอักษร "L80"

## เภสัชจลนศาสตร์ของยา Lurasidone<sup>16-19</sup>

### การดูดซึม

ยา Lurasidone ถูกดูดซึมและถึงความเข้มข้นของยาสูงสุดในซีรัมในเวลาประมาณ 1-3 ชั่วโมง การดูดซึมยาร้อยละ 9-19 ของปริมาณยาที่ได้รับ มีการศึกษาผลของอาหารเมื่อเปรียบเทียบการรับประทานยาพร้อมอาหารโดยปริมาณอาหาร 350 แคลอรีกับสภาวะอดอาหารพบว่าเพิ่มค่า Peak serum concentration (Cmax) เหลือของยา Lurasidone 3 เท่า และเพิ่มค่า area under the curve (AUC) เหลือของยา Lurasidone 2 เท่า

### การกระจายยา

หลังจากได้รับยา Lurasidone ขนาด 40 มิลลิกรัม ปริมาตรการกระจายยาเฉลี่ย (%CV) เท่ากับ 6173(17.2) ลิตร ยา Lurasidone จับกับโปรตีนในซีรัมสูงประมาณร้อยละ 99

## การเปลี่ยนแปลงยา และการกำจัดยา

ยา Lurasidone ถูกเมแทบอลิต์ผ่าน Cytochrome P450 (CYP3A4) เป็นหลัก วิธีการเปลี่ยนแปลงยาหลัก คือ oxidative N-dealkylation, hydroxylation ของวงแหวนนอร์บอร์เนน และ S-oxidation ยา Lurasidone ถูกเมแทบอลิต์ไปเป็นเมแทบอลิต์ที่ออกฤทธิ์ (active metabolites) สองชนิดคือ ID-14283 และ ID-14326 และเมแทบอลิต์ที่ไม่ออกฤทธิ์ (non-active metabolites) สองชนิดคือ ID-20219 และ ID-20220 หลังจากให้ยา Lurasidone ติดฉลากรังสี C14 ([<sup>14</sup>C]-labeled Lurasidone) เพียงครั้งเดียว พบการขับถ่ายกัมมันตรังสีรวมในปีสภาวะและอุจจาระประมาณร้อยละ 89 โดยพบในอุจจาระร้อยละ 80 และปีสภาวะร้อยละ 9 และเมื่อได้รับยา Lurasidone 40 มิลลิกรัม ค่าเฉลี่ย (%CV) การกำจัดยาจากพลาสมาเท่ากับ 3902 (18.0) มิลลิลิตรต่อหน้าที่

## ตารางที่ 2 สรุปคุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์ของยา Lurasidone<sup>18</sup>

เภสัชจลนศาสตร์ของยา	รายละเอียด
<b>การดูดซึม</b>	
- ค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability)	ร้อยละ 9-19
- ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นยาในเลือดสูงสุด	1-3 ชั่วโมง
- ระยะเวลาที่ยามีความเข้มข้นถึงสภาวะสมดุล	7 วัน
<b>การกระจายยา</b>	
- การจับกับโปรตีนในพลาสมา	ประมาณร้อยละ 99
<b>การเปลี่ยนแปลงยา</b>	
- ทางตับ	ผ่าน Cytochrome P450 เป็นหลัก
<b>การกำจัดยา</b>	
- ทางอุจจาระ	ร้อยละ 80
- ทางปีสภาวะ	ร้อยละ 9
- ค่าคงที่ในการกำจัดยา (Elimination half-life)	20-40 ชั่วโมง

## กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์ของยา Lurasidone<sup>14,15</sup>

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Lurasidone เกี่ยวข้องกับตัวรับ Dopamine (D) และ Serotonin (5-HT) โดยยา Lurasidone ปิดกั้นตัวรับ D<sub>2</sub> และปิดกั้นตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> และ 5-HT<sub>7</sub> ที่สมอง และยา Lurasidone กระตุ้นได้บางส่วนกับตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> โดยการปิดกั้นตัวรับ D<sub>2</sub> และ 5HT<sub>2A</sub> แสดงถึงคุณสมบัติต้านอาการทางจิตเภท เช่นเดียวกับยาอื่นในกลุ่มยาต้านโรคจิตเภท (atypical antipsychotic) ส่วนการปิดกั้นตัวรับ 5-HT<sub>7</sub> และการกระตุ้นบางส่วนกับตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> จะเกี่ยวข้องกับการเป็นยาต้านซึมเศร้า (antidepressant) โดยเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่นในกลุ่มยาต้านโรคจิตเภท (atypical antipsychotic) แล้วยา Lurasidone มีฤทธิ์ปิดกั้นการจับสูงสุด (the highest binding affinity) กับตัวรับ 5-HT<sub>7</sub> และยา Lurasidone มีผลน้อยมากกับตัวรับ muscarinic M1, Histamine H1, alpha-1 และ 2A adrenergic ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวช่วยลดการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypotension), ภาวะง่วงซึม และภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Lurasidone ปิดกั้นตัวรับ D<sub>2</sub> ที่การทำงานของสมองส่วน mesolimbic tract นี้ช่วยลดการมี dopamine ที่สูงผิดปกติซึ่งผลทำให้ลดการเกิดอาการด้านบวกของโรคจิตเภท ส่วนการปิดกั้นตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> ช่วยควบคุมไม่ให้ dopamine ต่ำในการทำงานของสมองส่วน mesocortical tract ลดการเกิดอาการ

ทางด้านลบของโรคจิตเภท นอกจากนี้การยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> ช่วยควบคุมไม่ให้ dopamine ต่ำในการทำงานของสมองส่วน nigrostriatal tract และส่วน tuberoinfundibular tract ช่วยลดอาการข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นทั้งเรื่องการเคลื่อนไหวร่างกายและการหลั่ง prolactin ที่มากกว่าปกติอีกด้วย

## ปฏิกริยาระหว่างยาของยา Lurasidone<sup>16,20</sup>

ยา Lurasidone ถูกเมแทบอลิต์ส่วนใหญ่โดย CYP3A4 พบปฏิกริยาของยา Lurasidone กับตัวยับยั้งหรือตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้นจึงห้ามใช้ยา Lurasidone ร่วมกับตัวยับยั้งที่มีความแรงของ CYP3A4 ตัวอย่างเช่น Ketoconazole, Clarithromycin, Ritonavir, Voriconazole เป็นต้น และตัวเหนี่ยวนำที่มีความแรงของ CYP3A4 ตัวอย่างเช่น Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepine เป็นต้น

## อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา<sup>21</sup>

จากการศึกษาทางคลินิกผู้ป่วยโรคจิตเภทในผู้ใหญ่ การศึกษาระยะสั้นผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยา Lurasidone อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ง่วงนอน (somnolence) ภาวะง่วงไม่ติด คลื่นไส้ และ อาการ parkinsonism ส่วนการศึกษาระยะยาวผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยา Lurasidone อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ง่วงนอน นอนไม่หลับ ภาวะง่วงไม่ติด และ คลื่นไส้



จากการศึกษาทางคลินิกผู้ป่วยโรคจิตเภทในวัยรุ่น พบว่าการศึกษาระยะสั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา Lurasidone อายุ 13-17 ปี มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด (อุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 และ อย่างน้อยสองเท่าของอัตราที่เกิดในกลุ่มได้รับยาหลอก) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Lurasidone คือ ง่วงนอน คลื่นไส้ ภาวะนั่งไม่ติด และอาเจียน นอกจากนี้มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Lurasidone ทั้งขนาด 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก แสดงดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ 2% หรือมากกว่าของผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลูราซิโดนในผู้ป่วยวัยรุ่น และมีอุบัติการณ์การเกิดมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกจากการศึกษาระยะสั้นในผู้ป่วยโรคจิตเภทวัยรุ่น<sup>21</sup>

แบ่งตามอวัยวะหรือ Dictionary-derived Term	ร้อยละของผู้ป่วยที่รายงานการเกิดปฏิกิริยา	
	ยาหลอก (N=112)	ยา Lurasidone ทั้ง 2 ขนาด (N=214)
<b>ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้</b>		
คลื่นไส้	3	14
อาเจียน	2	8
ท้องเสีย	1	4
ปากแห้ง	0	2
<b>การติดเชื้อและการติดเชื้อที่บุกรุกเข้าร่างกาย</b>		
การติดเชื้อไวรัส	6	10
Rhinitis	2	4
Oropharyngeal pain	0	2
<b>ความผิดปกติทางระบบหัวใจ</b>		
หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ	0	1
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>		
ง่วงนอน (somnia)	7	15
อาการนั่งไม่ติด (akathisia)	2	9
เวียนศีรษะ	1	5

### การศึกษาทางคลินิก<sup>22-25</sup>

เครื่องมือหลายชนิดที่ถูกใช้ในการประเมินอาการแสดงและอาการทางจิตในการศึกษาทางคลินิก<sup>16</sup> เช่น

1. การประเมินอาการทางบวกและทางลบ (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)<sup>25</sup> เป็น a multiitem inventory ของจิตพยาธิวิทยาทั่วไปที่ใช้ในการประเมินผลของยารักษาโรคจิตเภท PANSS เป็นเครื่องมือมาตรฐานในการประเมินประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาต้านจิตเวช คะแนนรวมของ PANSS อาจอยู่ในช่วง 30 ถึง 210 คะแนน
2. การประเมินอาการทางจิตแบบ CGI-S (The Clinical Global Impression severity scale) (clinical-rated scale) ซึ่งประเมินภาวะระดับความรุนแรงของอาการทางจิต โดยระดับคะแนน 1-7

## การศึกษาทางคลินิกของยา Lurasidone ในผู้ป่วยวัยรุ่น

มีการศึกษาทางประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Lurasidone ในผู้ป่วยวัยรุ่น การเปรียบเทียบการได้รับยา Lurasidone ขนาด 40 มิลลิกรัมและ 80 มิลลิกรัม กับ ยาหลอก (placebo) โดยใช้การประเมินวัดผลจากค่าการเปลี่ยนแปลงของ PANSS และ CGI-S ลักษณะการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบพหุภูมิภาคปิดบังข้อมูลสองทาง (multiregional, randomized controlled, double-blind) ศึกษาในผู้ป่วยอายุ 13-17 ปี ได้รับการวินิจฉัยจิตเภทโดยเกณฑ์ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition ; DSM-IV จำนวน 327 คน ระยะเวลาของการรักษา 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของคะแนน PANSS ที่ลดลงของค่าพื้นฐานในช่วง 6 สัปดาห์พบว่า ยา Lurasidone ขนาด 40 มิลลิกรัมลดลง 18.6 คะแนน และขนาด 80 มิลลิกรัมลดลง 18.3 คะแนน เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ส่วนค่าเฉลี่ยของการลดลงของคะแนน CGI-S ในขนาด 40 มิลลิกรัม ลดลง 1 คะแนนเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ส่วนขนาด 80 มิลลิกรัม พบว่าลดลง 0.9 คะแนนซึ่งต่ำกว่า 40 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.0015$ ) อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 มีรายงาน คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงซึม และภาวะนั่งไม่ติด (akathisia) การศึกษานี้ยังพบว่า การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว ค่าระดับน้ำตาล

และไขมัน รวมทั้งระดับฮอร์โมน prolactin ไม่มีผลแตกต่างกันทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Lurasidone และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก<sup>23</sup>

นอกจากนี้มีการวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่าย (network meta-analysis) ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา และความทนต่อยา Lurasidone เมื่อเปรียบเทียบกับยาตัวอื่นในกลุ่ม atypical antipsychotic ได้แก่ Aripiprazole, Asenapine, Clozapine, Olanzapine, Paliperidone extended-release (ER), Quetiapine, Risperidone และ Ziprasidone โดยทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบรวบรวมการศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเกี่ยวกับการรักษาโรคจิตเภทด้วยยา atypical antipsychotic ในผู้ป่วยวัยรุ่น 13 การศึกษา การประเมินวัดผลจากค่า PANSS และ CGI-S ผลการศึกษาพบว่า เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Lurasidone และยาหลอกพบว่ายา Lurasidone มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก โดยสามารถลดคะแนน PANSS 7.95 คะแนน และลดคะแนน CGI-S 0.44 คะแนน เมื่อเปรียบเทียบการลดภาวะน้ำหนักเกิน ยา Lurasidone พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมื่อเปรียบเทียบกับยา Olanzapine น้ำหนักลดลง 3.62 กิโลกรัม ยา Quetiapine น้ำหนักลดลง 2.13 กิโลกรัม และยา Risperidone น้ำหนักลดลง 1.16 กิโลกรัม การเกิด Extrapyrimalidal side effect ไม่แตกต่างกันระหว่างยา Lurasidone และยา atypical antipsychotic ตัวอื่นๆ อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่แสดงข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพเปรียบเทียบยา Lurasidone และยา atypical antipsychotic ตัวอื่นๆ<sup>24</sup>

## สรุป

ยา Lurasidone เป็นยาตัวใหม่ในกลุ่ม atypical antipsychotic drug ที่นำมาใช้ใน ประเทศไทยที่ได้รับการจดทะเบียนในข้อบ่งใช้ สำหรับรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่ 18 ปีขึ้นไป และ ต่อมาได้รับการอนุมัติเพิ่มเติมสำหรับรักษา โรคจิตเภทในวัยรุ่น อายุ 13-17 ปี ซึ่งจากผล การศึกษาทางคลินิกพบว่าด้านประสิทธิภาพ ยา Lurasidone มีประสิทธิภาพในการรักษาได้จริง เมื่อเทียบกับยาหลอกหรือเทียบเท่ากับยาในกลุ่ม เดียวกันที่มีใช้มาก่อนหน้าแล้ว ด้านความปลอดภัย อาการข้างเคียงทั่วไปที่พบไม่อันตรายรุนแรง และ ไม่แตกต่างกันกับยาในกลุ่มเดียวกัน ที่สำคัญยัง พบว่าอาการข้างเคียงบางอย่างพบน้อยกว่ายาใน กลุ่มเดียวกัน คือ การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวซึ่ง เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในวัยรุ่น อย่างไรก็ตามควรมี การพิจารณาใช้ยา Lurasidone อย่างระมัดระวัง เนื่องจากยา Lurasidone มีการเกิดอันตรกิริยากับ ยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำและยับยั้ง Cyp 3A4 อาจ ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งอาจส่งผลให้เกิด อันตรายต่อร่างกายได้

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ เกียรติกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ที่ช่วยเหลือข้อมูลและ รายละเอียดเพิ่มเติมรวมถึงคำแนะนำต่างๆ

## เอกสารอ้างอิง

1. แพทย์หญิงมันทนา กิตติพิรัชล, แพทย์หญิง ปัทมา ศิริเวช, นายแพทย์บุรินทร์ สุอรุณสัมฤทธิ์, นายวีร์เมธวิลัย. คู่มือการดูแลผู้ป่วยโรคจิตเภท สำหรับโรงพยาบาลในเขตสุขภาพ (ฉบับแพทย์). ครั้งที่2. นนทบุรี. วิศทอเรียอิมเมจ;2560
2. นันทิกา ทวิชาชาติ, ปรีชา อินโท, ธงชัย ทวิชาชาติ, อรพรรณ เมฆสุภาะ, สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไทย, อรรถพล สุคนธาภิรมย์ และ คณะ. การสำรวจทางระบาดวิทยาของความ ผิดปกติทางจิตและความรู้เจตคติทักษะ ทางการปฏิบัติงาน เกี่ยวกับสุขภาพจิตของ ประชาชนในเขตกรุงเทพมหานคร.จดหมายเหตุ ทางการแพทย์ฯ 2544; 84 (ฉบับพิเศษ 1): S118-26.
3. อนุรักษ์ บัณฑิตยชาติ, พนมศรี เสาร์สาร, ภักคนพิน กิตติรัชชนนท์, วรวรรณ จุฑา. ระบาดวิทยาของความผิดปกติทางจิตของ ประชาชนไทย. วารสารสมาคมจิตแพทย์ แห่งประเทศไทย 2544;46;335-43.
4. Kang-Yi CD, Chao B, Teng S, Locke J, Mandell DS, Wong YLI, et al. Psychiatric diagnoses and treatment preceding schizophrenia in adolescents aged 9-17 Years. Front Psychiatry 2020;11:487.
5. Crismon ML.Schizophrenia. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey M. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed. New York: McGrawHill; 2014:1019-45.

6. Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2007;78:1-39.
7. Goto Y, Grace AA. The dopamine system and the pathophysiology of schizophrenia: a basic science perspective. *Int Rev Neurobiol* 2007;78: 41-68.
8. Stahl SM. Psychosis and schizophrenia. In: Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basic and practical applications*. 4th ed. New York: Cambridge university press; 2013:79-128.
9. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* 2012;3:1-11.
10. Monica pinoli. The cross-talk between the dopaminergic system and innate immunity: An Evolving Concept [Internet]. *Brainimmune*; 2018 [cited 24 พ.ค. 2564]. Available from: <http://www.brainimmune.com/cross-talk-between-dopaminergic-system-and-innate-immunity/>
11. มาโนช หล่อตระกูล, ปราโมทย์ สุคนิษฐ์, บรรณาทิการ. จิตเวชศาสตร์รามาธิบดี ฉบับเรียบเรียง ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีมหาวิทยาลัยมหิดล; 2558.
12. ภควัต วิวัฒน์วรเศรษฐ์. เอกสารประกอบการสอนเรื่องการใช้ยาทางจิตเวชอย่างสมเหตุสมผล [อินเทอร์เน็ต]. สงขลา: คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2564 [cited 24 พ.ค. 2564]. Available from: <http://medinfo2.psu.ac.th/psychiatry/elearning/document/undergrade/doc5/doc%20rational%20drug%20use.pdf>
13. ถนอมพงษ์ เสถียรลัดดา. Pharmacotherapy of Schizophrenia [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยสยาม; 2561 [cited 24 พ.ค. 2564]. Available from: [https://ccpe.pharmacy-council.org/index.php?option=article\\_detail&subpage=article\\_detail&id=161](https://ccpe.pharmacy-council.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=161)
14. Azhar Y, Shaban K. Lurasidone. [Updated 2020 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [Cite 2021 Feb 17] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541057/>
15. Kane JM. Lurasidone: a clinical overview. *J Clin Psychiatry* 2011;72:24-8.
16. Cruz MP. Lurasidone HCl (Latuda), an oral, once-daily atypical antipsychotic agent for the treatment of patients with schizophrenia. *P T* 2011;36:489-92.

17. Findling RL, Goldman R, Chiu YY, Silva R, Jin F, Pikalov A, et al. Pharmacokinetics and tolerability of lurasidone in children and adolescents with psychiatric disorders. *Clin Ther* 2015;37:2788-97.
18. Javed A, Arthur H, Curtis L, Hansen L, Pappa S. Practical guidance on the use of lurasidone for the treatment of adults with schizophrenia. *Neurol Ther* 2019; 8:215-30.
19. Loebel A, Citrome L. Lurasidone: a novel antipsychotic agent for the treatment of schizophrenia and bipolar depression. *BJPsych Bull* 2015;39: 237-41.
20. Samalin L, Garnier M, Llorca PM. Clinical potential of lurasidone in the management of schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:239-50.
21. Product Information: LATUDA(R) oral tablets, lurasidone HCl oral tablets. Sunovion Pharmaceuticals Inc (per manufacturer), Marlborough, MA, 2020:20-1.
22. Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;225:519-30.
23. Goldman R, Loebel A, Cucchiaro J, Deng L, Findling RL. Efficacy and safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27: 516-25.
24. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020;29:1195-1205.
25. Opler MGA, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and negative syndrome scale (PANSS) training: challenges, solutions, and future directions. *Innov Clin Neurosci* 2017;14:77-81.