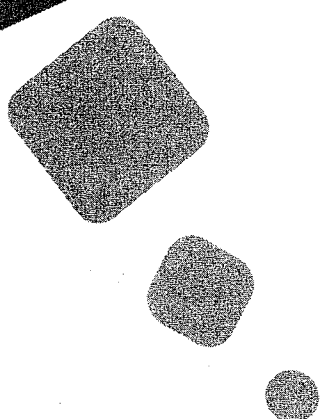


**Insights in
the Pathophysiology
and Treatment
of Schizophrenia**



• **ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา**

บทนำ

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นโรคทางจิตเวชที่รุนแรง และก่อให้เกิดความสูญเสียทางสังคมและเศรษฐกิจอย่างมาก มีลักษณะเป็นโรคเรื้อรัง และพบการกลับเป็นซ้ำ (recurrent) ได้บ่อย มีกลุ่มอาการหลากหลาย โดยมีอาการแสดงหลัก คือ (1) อาการด้านบวก (positive symptoms) เช่น หลงผิด (delusion), ประสาทหลอน (hallucination) (2) อาการด้านลบ (negative symptoms) เช่น พูดน้อย แยกตัวจากสังคม (3) อาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms) เช่น ความจำลดลง และความสามารถในการวางแผนและการแก้ปัญหาบกพร่อง และยังอาจพบ (4) อาการทางด้านอารมณ์ (affective symptoms) เช่น อารมณ์เศร้า วิตกกังวล ซึ่งอาการดังกล่าวนี้เกิดจากพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน รวมถึงยาต้านโรคจิต (antipsychotics) แต่ละชนิดก็จะให้ผลการตอบสนองต่ออาการต่างๆ ได้แตกต่างกันเช่นกัน

พยาธิสรีรวิทยาของโรคจิตเภท

โรคจิตเภทมีความสัมพันธ์กับสารสื่อประสาทหลายชนิด โดยเฉพาะ dopamine (DA) และ glutamate ปัจจุบันทฤษฎีที่ใช้อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของโรคจิตเภทมีอยู่ 2 ทฤษฎี ได้แก่

1. Dopaminergic hypothesis¹⁻⁴ เป็นทฤษฎีที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ DA ที่ผิดปกติต่อการเกิดโรคจิตเภท โดยในสภาวะปกติ DA มีการทำงานผ่าน pathway หลักในระบบประสาทส่วนกลาง ดังนี้

1.1 Nigrostriatal tract มี DA หลังจาก substantia nigra ไปออกฤทธิ์กระตุ้นที่ตัวรับ D_1 และ D_2 ที่ striatum มีผลช่วยควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย การมี DA ต่ำลงผิดปกติ มีผลทำให้เกิด parkinsonism ขึ้น

1.2 Mesolimbic tract มี DA หลังจาก ventral tegmental area (VTA) ไปกระตุ้นตัวรับ D_2 ที่ limbic system เช่น nucleus accumbens มีผลช่วยควบคุมอารมณ์และพฤติกรรม การมี DA ที่สูงผิดปกติ มีผลทำให้เกิดอาการด้านบวกของโรคจิตเภท เช่น อาการหลงผิด ประสาทหลอน

1.3 Mesocortical tract มี DA หลังจาก VTA ไปกระตุ้นตัวรับ D_1 ที่ prefrontal cortex มีผลช่วยควบคุมอารมณ์ และการรู้คิด เช่น การเรียนรู้ และการวางแผน การมี DA ต่ำผิดปกติ มีผลทำให้เกิดอาการด้านลบของโรคจิตเภท เช่น ภาวะไร้อารมณ์ เฉยเมย แยกตัวจากสังคม และมีผลต่ออาการด้านการรู้คิด เช่น ความจำลดลง ไม่สามารถวางแผนและตัดสินใจได้อย่างเหมาะสม



1.4 Tuberoinfundibular tract มี DA หลั่งจาก hypothalamus ไปกระตุ้นตัวรับ D_2 ที่ pituitary gland มีผลควบคุมการหลั่งฮอร์โมน prolactin การมี DA ที่ต่ำผิดปกติ ส่งผลให้มีการหลั่ง prolactin ที่มากขึ้น จนอาจเกิดภาวะ hyperprolactinemia ได้

การทำงานของ DA ใน 3 pathway คือ nigrostriatal, mesocortical และ tubero-infundibular tract (ยกเว้น mesolimbic tract) จะมีความสัมพันธ์กับระดับของ serotonin (5-HT) กล่าวคือการมีระดับของ 5-HT ที่สูง จะมีผลไปกระตุ้นตัวรับ $5-HT_{2A}$ ที่ dopaminergic neuron ส่งผลให้ DA มีการหลั่งลดลงใน 3 pathway ดังกล่าว

โดยสรุป ผู้ป่วยที่เกิดโรคจิตเภทขึ้น เกิดจากการมีระดับ DA สูงผิดปกติที่ meso-limbic tract ส่งผลให้เกิดอาการด้านบวกของโรคจิตเภท ในขณะที่มีการหลั่ง DA ลดลงที่ mesocortical tract ส่งผลให้เกิดอาการด้านลบ และการรู้คิดบกพร่อง โดยการหลั่ง DA ที่ลดลงนี้มีความสัมพันธ์กับการที่มีระดับ 5-HT สูงขึ้น

2. Glutamatergic hypothesis เป็นทฤษฎีที่อธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่าง glutamate กับการเกิดโรคจิตเภท ซึ่งปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจากความบกพร่องของตัวรับ glutamate ชนิด N-methyl-D-aspartate (NMDA receptor hypofunction) แล้วส่งผลให้เกิดโรคจิตเภท ทั้งอาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านความรู้คิดขึ้น⁴⁻⁵

ในภาวะปกติ glutamate เป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง และมีความสำคัญต่อโรคทางระบบประสาทและจิตเวชหลายชนิด เช่น โรคลมชัก โรคสมองเสื่อม รวมถึงโรคจิตเภทด้วย โดยตัวรับของ glutamate แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่⁶ คือ

2.1 Ionotropic glutamate receptors (iGluRs) เป็นตัวรับที่เกิดสัญญาณประสาทผ่านการทำงานของ ion channel สัญญาณประสาทที่เกิดผ่านตัวรับนี้จึงเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ตัวรับประเภทนี้ ได้แก่

- AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptor และ kainate receptor เมื่อมี glutamate มากระตุ้นที่ตัวรับนี้ จะส่งผลให้ Na^+ channel เปิด ทำให้ Na^+ ไหลเข้าเซลล์ และทำให้เกิด depolarization ขึ้น ทั้งนี้ พบว่าตัวรับ AMPA มีความสำคัญที่สุดในบรรดาตัวรับของ glutamate ต่อการเกิดโรคลมชัก ซึ่งมีทั้งหมด 4 subunits คือ GluR1-4

- NMDA receptor มีทั้งหมด 7 subunits (NR1, NR2A-D, NR3A-B) การจะเกิดสัญญาณประสาทผ่านตัวรับ NMDA ต้องอาศัย glycine ร่วมกับ glutamate ไปกระตุ้นที่ตัวรับ NMDA ชนิด NR1 และ NR2 subunit ตามลำดับ ส่งผลเกิด depolarization ทำให้ Mg^{2+} ที่อยู่บริเวณตัวรับ NMDA หลุดออกไป และกระตุ้นให้ Ca^{2+} channel เปิด ทำให้ Ca^{2+} ไหลเข้าเซลล์ จึงเกิดสัญญาณประสาทขึ้น โดยพบว่าตัวรับ NMDA นี้มีความสำคัญต่อการ



เกิดโรคจิตเภท โรคสมองเสื่อม และอาการปวด

2.2 Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) เป็นตัวรับที่เกิดสัญญาณประสาทผ่านการทำงานของ G-protein ที่จับกับตัวรับ mGluRs สัญญาณประสาทที่เกิดผ่านตัวรับนี้จะเกิดสัญญาณช้ากว่า iGluRs โดยตัวรับ mGluRs มีอย่างน้อย 8 subtypes (mGluR 1-8) ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ

- Group I คือ ตัวรับ mGluR 1 และ 5 พบที่ postsynaptic neuron เป็นหลักเกิดสัญญาณประสาทผ่านการทำงานของ G-protein ชนิด Gq ดังนั้น เมื่อมี glutamate มากระตุ้นที่ตัวรับกลุ่มนี้ จะมีผลกระตุ้นการสร้าง IP3 (inositol triphosphate) และ DAG (diacylglycerol) ผ่านการทำงานของเอนไซม์ phospholipase C (PLC) เชื่อว่าตัวรับชนิดนี้ช่วยเสริมการทำงานของตัวรับ iGluRs เช่น AMPA และ NMDA

- Group II คือ ตัวรับ mGluR 2 และ 3 พบที่ presynaptic neuron เป็นหลักเกิดสัญญาณประสาทผ่านการทำงานของ G-protein ชนิด Gi ซึ่งเมื่อมี glutamate มากระตุ้นที่ตัวรับกลุ่มนี้ จะมีผลลด cAMP (cyclic adenosine monophosphate) ทำให้การหลั่ง glutamate ลดลง

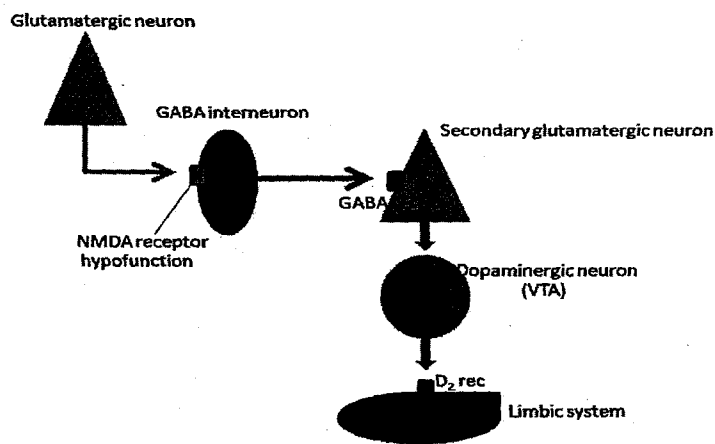
- Group III คือ ตัวรับ mGluR 4, 6, 7 และ 8 พบที่ presynaptic neuron และเกิดสัญญาณประสาทเช่นเดียวกับ Group II

ปัจจุบัน เชื่อว่าความผิดปกติของตัวรับ NMDA เป็นตัวอธิบายความผิดปกติของระดับ DA ในผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยในสภาวะปกติ การทำงานของ glutamate pathway ที่ควบคุม dopaminergic neuron ใน mesolimbic tract เริ่มจาก glutamatergic neuron ที่ prefrontal cortex (PFC) หลัง glutamate ไปกระตุ้นตัวรับ NMDA ที่ GABA interneuron ส่งผลเพิ่มการทำงานของ GABA interneuron ทำให้มีการหลั่ง GABA ไปยับยั้งการทำงานของ glutamatergic neuron ช้างเคียง (secondary glutamatergic neuron) ที่ PFC ส่งผลให้ secondary glutamatergic neuron ดังกล่าวมีการทำงานลดลง จึงมีการหลั่ง glutamate ไปกระตุ้นการทำงานของ dopaminergic neuron ที่ VTA ลดลง ซึ่งเป็นการควบคุมสมดุลปกติ (รูปที่ 1)

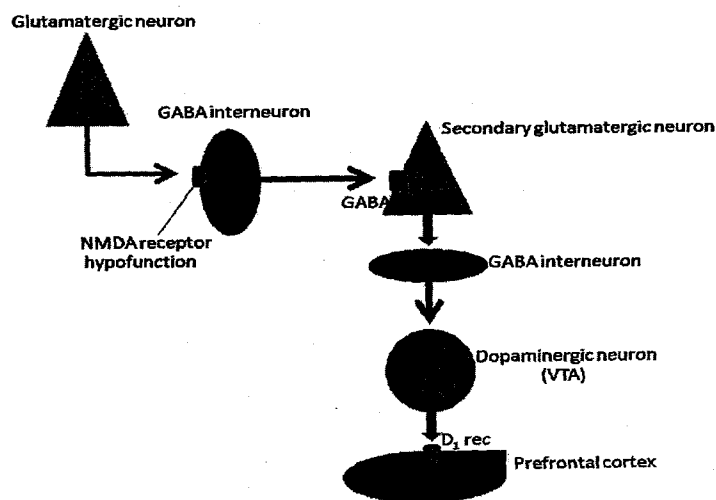
แต่ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่เกิดอาการด้านบวก เชื่อว่าเกิดจากความบกพร่องของตัวรับ NMDA ที่ GABA interneuron ทำให้รับสัญญาณประสาทจาก glutamate ที่หลั่งมาจาก glutamatergic neuron ลดลง การทำงานของ GABA interneuron จึงลดลง ส่งผลลดการหลั่ง GABA ไปยัง secondary glutamatergic neuron จึงทำให้ secondary glutamatergic neuron ดังกล่าวมีการทำงานมากขึ้น ทำให้มีการหลั่ง glutamate ไปกระตุ้น dopaminergic neuron ที่ VTA ได้มากขึ้น ผลสุดท้าย คือ ทำให้มีการหลั่ง dopamine มากขึ้นที่ mesolimbic tract และเกิดอาการด้านบวกขึ้นมา⁴⁻⁵



ส่วนความสัมพันธ์ระหว่าง glutamate pathway ต่อการเกิดอาการด้านลบและอาการด้านารู้คิดของโรคจิตเภท เชื่อว่าเกิดจากความบกพร่องของตัวรับ NMDA ที่ GABA interneuron เช่นกัน จึงทำให้ secondary glutamatergic neuron มีการทำงานมากขึ้น อย่างไรก็ตาม secondary glutamatergic neuron ใน mesocortical tract ไม่ได้หลั่ง glutamate มากระตุ้นที่ dopaminergic neuron โดยตรงเช่นเดียวกับ mesolimbic tract แต่ต้องออกฤทธิ์ผ่าน GABA interneuron (รูปที่ 2) ดังนั้น glutamate ที่หลั่งออกมาจึงมีผลกระตุ้นที่ GABA interneuron ส่งผลเพิ่มการทำงานของ GABA interneuron เพิ่มการหลั่ง GABA ไปยับยั้งการหลั่ง DA ที่ mesocortical tract ส่งผลเกิดอาการด้านลบและอาการด้านารู้คิดตามมา⁴⁻⁵



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่าง glutamate pathway และ dopaminergic neuron ใน meso-limbic tract (ดัดแปลงรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่าง glutamate pathway และ dopaminergic neuron ใน meso-cortical tract (ดัดแปลงรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)



แนวทางการรักษาโรคจิตเภทโดยใช้ยา

เป้าหมายการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท คือ บรรเทาอาการด้านบวก และอาการด้านอื่นๆ ของผู้ป่วย ทั้งอาการด้านลบ อาการด้านารรู้คิด และอาการด้านอารมณ์ ป้องกันการกำเริบหรือการกลับเป็นซ้ำของตัวโรค และให้ผู้ป่วยกลับมาใช้ชีวิตและทำงานในสังคมได้อย่างปกติ

การรักษาแบ่งออกเป็นการรักษาโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacotherapy) เช่น การรักษาโดยการปรับความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavior therapy) และการรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy)¹ ซึ่งการรักษาโดยใช้ยาต้านโรคจิตจัดเป็นการรักษาหลักของโรคจิตเภท ยาต้านโรคจิตที่มีในปัจจุบัน แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก¹ คือ

1. ยาต้านโรคจิตเภทรุ่นเก่า (first generation antipsychotics, FGAs) ออกฤทธิ์หลักโดยยับยั้งตัวรับ D_2 ที่สมองส่วน limbic system ซึ่งมีการแบ่งประเภทตามความแรงของการยับยั้งตัวรับ D_2 เช่น haloperidol และ fluphenazine มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D_2 ที่แรง (high potency FGAs) ส่วน chlorpromazine และ thioridazine มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D_2 ที่ต่ำ (low potency FGAs) แต่มีผลยับยั้งตัวรับอื่นที่แรง ได้แก่ adrenergic α_1 , histamine และ muscarinic receptor ส่วน perphenazine และ zuclopentixol จะมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D_2 ปานกลาง (moderate potency FGAs) ส่งผลให้ยาเหล่านี้มีอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกันตามความแรงในการยับยั้งตัวรับแต่ละชนิด (ตารางที่ 1)

2. ยาต้านโรคจิตเภทรุ่นใหม่ (second generation antipsychotics, SGAs หรือ atypical antipsychotics) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งตัวรับ D_2 ที่สมองส่วน limbic system เช่นเดียวกับยารุ่นเก่า แต่ยาหลายชนิดมีความแรงในการยับยั้ง D_2 ที่ต่ำกว่า และยาต้านโรคจิตรุ่นใหม่ยังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2A}$ ส่งผลเพิ่มระดับ DA ที่สมองส่วน nigro-striatal, mesocortical และ tuberoinfundibular tract ทำให้ยารุ่นใหม่มีข้อดีเหนือกว่ายารุ่นเก่า คือ ลดความเสี่ยงในการเกิด extrapyramidal side effects (EPS), ลดอาการด้านลบและอาการด้านารรู้คิด และลดความเสี่ยงต่อการเกิด hyperprolactinemia ตามลำดับ¹ อย่างไรก็ตาม ยาต้านโรคจิตรุ่นใหม่หลายชนิดพบอาการไม่พึงประสงค์ด้านเมแทบอลิซึมที่มากกว่ายารุ่นเก่า เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม น้ำตาลในเลือดสูง หรือไขมันในเลือดสูง โดยยาต้านโรคจิตที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านเมแทบอลิซึมมากที่สุด คือ clozapine และ olanzapine (ตารางที่ 1) เนื่องจากมีฤทธิ์แรงในการยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2C}$ และ H_1 ที่ hypothalamus มีผลเพิ่มความอยากอาหาร และทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม⁷ ซึ่งผลจากน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นและฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ M_3 ที่เบต้าเซลล์ของตับอ่อน ส่งผลให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ได้ ส่วนยาต้านโรคจิตที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านเมแทบอลิซึมรองลงมา ได้แก่ quetiapine และ risperidone ส่วนยาที่มีผลด้านเมแทบอลิซึมน้อยที่สุด คือ aripiprazole และ ziprasidone



ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านโรคจิต (ได้แปลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1, 7 และ 8)

Antipsychotics	Sedation	EPS	Anticholinergic	Orthostatic hypotension	Weight gain	Dyslipidemia/ Hyperglycemia	HyperPRL
First generation antipsychotics							
Chlorpromazine	++++	++	+++	++++	++	+++*	+++
Fluphenazine	+	++++	+	+	+	+*	++++
Haloperidol	+	++++	+	+	+	+	++++
Perphenazine	++	++++	++	+	+	+	++++
Thioridazine	++++	++	++++	++++	++	+++*	+++
Second generation antipsychotics							
Clozapine	++++	±	++++	++++	++++	++++	+
Olanzapine	++	+	++	+	++++	++++	+
Quetiapine	++	±	+	++	++	++	+
Risperidone	+	++	+	++	++	+	++++
Ziprazidone	++	+	+	+	+	+	+
Aripiprazole	+	+	±	+	+	+	+
Paliperidone	+	++	+	++	++	++	++++

อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์: ± ไม่เกิด; + ต่ำ; ++ ปานกลาง; +++ ปานกลางถึงมาก; ++++ สูง; * limit data

EPS = extrapyramidal side effects; hyperPRL = hyperprolactinemia

