

บทคัดย่อ

ยาคาร์ปราซีน (cariprazine) เป็นยารักษาโรคจิตเภทที่สามที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ค.ศ.2015 สำหรับรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่ โรค bipolar disorder และโรค major depressive disorder (unipolar) ยามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้ายกับยา aripiprazole โดยกลไกการออกฤทธิ์คือ partial agonist ต่อ dopamine D₃ และ D₂ receptor โดยชอบจับที่ D₃ receptor มากกว่า นอกจากนี้ cariprazine ยังมีฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ 5-HT_{1A} receptor และมีฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A}, histamine H₁ receptor จากการศึกษาระยะประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา cariprazine ในผู้ป่วยจิตเภทผู้ใหญ่ เปรียบเทียบกับการได้รับยา placebo และเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกันที่มีใช้มาก่อน พบว่า ยา cariprazine มีประสิทธิภาพในการรักษาได้จริงเมื่อเทียบกับยาหลอกหรือเทียบเท่ากับยาในกลุ่มเดียวกันที่มีใช้มาก่อน ในด้านความปลอดภัยและอาการข้างเคียงที่พบไม่อันตรายรุนแรง ดังนั้นยา cariprazine จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจสำหรับการรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่

คำสำคัญ: Cariprazine, Dopamine, Partial agonist, โรคจิตเภท

บทนำ

Schizophrenia¹ หรือโรคจิตเภท เป็นหนึ่งในโรคทางจิตเวชที่พบมากที่สุด โดยสาเหตุเกิดจากความผิดปกติของสมอง ทำให้คนไข้มีแสดงออกทางความคิด ความรู้สึก และพฤติกรรมที่ผิดไปจากความเป็นจริงหรือไม่เหมาะสม นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการป่วยเริ่มต้นตั้งแต่วัยรุ่นตอนปลายถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น โดยอาจมีช่วงที่อาการดีขึ้นเป็นระยะ

โรคจิตเภทมีการดำเนินโรคแบบเรื้อรัง ทำให้ส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตของคนไข้ ทั้งทางร่างกายและจิตใจ ทำให้คนไข้ไม่สามารถใช้ชีวิตได้อย่างคนปกติ ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของคนไข้ ดังนั้น โรคจิตเภทจึงเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขที่ต้องเร่งช่วยเหลือแก้ไข

การใช้ยาคาร์ปราซีน ในการรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่

ชนิดา อมรประภัสร์ชัย,
ณัฐวัฒน์ วาศัตร์พัฒน์

ชนิดา อมรประภัสร์ชัย, ณัฐวัฒน์ วาศัตร์พัฒน์
เภสัชกร พยาบาลวิชาชีพ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ กรุงเทพมหานคร

ผู้รับพิชิตอบทความ:
ชนิดา อมรประภัสร์ชัย

พยาบาลวิชาชีพ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ กรุงเทพมหานคร
E-mail : chanida.amo@gmail.com

อาการหลักๆ ของโรคจิตเภท¹ แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการ 3 กลุ่มอาการของโรคจิตเภท

กลุ่มอาการ	อาการ
อาการด้านบวก (positive symptoms)	อาการหลงผิด (delusion), อาการประสาทหลอน (hallucination), การพูดแบบไม่มีระเบียบแบบแผน (disorganized speech), พฤติกรรมแบบไม่มีระเบียบแบบแผน (disorganized behavior), พฤติกรรมเคลื่อนไหวผิดแปลกไปจากปกติ (catatonic behavior)
อาการด้านลบ (negative symptoms)	พูดด้วยน้ำเสียงเรียบเฉย ไม่แสดงออกทางอารมณ์, ไม่ต้องการพูด พูดลดลง, หหมดแรงสูงใจ หรือขาดความสนใจในการเข้าสังคมและกิจกรรมที่เคยสนใจ, ไม่ดูแลรักษาสุขภาพอนามัยส่วนตัว
อาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms)	มีความบกพร่องในด้านการจัดการ การตัดสินใจ การวางแผน (executive function), มีความบกพร่องในการคงความใส่ใจ (attention) หรือความสามารถจดจ่อกับงานที่ทำได้, ไม่สามารถจดจำข้อมูลเฉพาะหน้าได้

วัตถุประสงค์

1. สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยา และแนวทางการรักษาโรคจิตเภทได้
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา และผลลัพธ์ทางคลินิกของ cariprazine ได้
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริหารทางเภสัชกรรมได้

พยาธิสรีรวิทยาและกลไกการเกิด^{2, 3}

โรคจิตเภท เกิดจากการไม่สมดุลของสารสื่อประสาทในสมอง เกิดจากการทำงานมากไปหรือน้อยไปของสารสื่อประสาท ได้แก่ dopamine, serotonin และ glutamate² และ GABA³ ปัจจุบันพยาธิสรีรวิทยาของโรคถูกอธิบายด้วยทฤษฎีดังต่อไปนี้

1. Dopaminergic hypothesis²

เกิดจากความผิดปกติของ dopamine receptor โดยเฉพาะ D₂ receptor ในสมองส่วนต่างๆ ส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติของคนที่ใช้จิตเวช โดย pathway การทำงานหลักของ dopamine ประกอบไปด้วย 4 tract คือ

- Mesolimbic pathway ระดับ dopamine ที่มากขึ้น ที่หลังจาก ventral tegmental area (VTA) ไป limbic area ส่งผลให้ เกิดอาการด้านบวก (positive symptoms)
- Mesocortical pathway ระดับ dopamine ที่ลดลง ที่หลังจาก VTA ไปยัง cortex ส่งผลให้เกิดอาการด้านลบ (negative symptoms) และภาวะบกพร่องของการรู้คิด (cognitive deficits)

- Nigrostriatal pathway ระดับ dopamine ที่ลดลง จาก substantia nigra ไป caudate nucleus ส่งผลทำให้เกิด extrapyramidal symptoms และการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ (motor symptom)

- Tuberoinfundibular pathway ระดับ dopamine ที่ลดลงจาก hypothalamus ไป pituitary gland ทำให้มีการหลั่ง prolactin มากขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะขาดประจำเดือน (amenorrhea) น้ำนมไหลผิดปกติ (galactorrhea) และ ความต้องการทางเพศลดลง

นอกจากนี้ ยังมีการรายงานถึงความเกี่ยวข้องกันระหว่าง dopamine และ serotonin กล่าวคือ การกระตุ้น 5-HT_{1A} และยับยั้ง 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} มีผลทำให้ระดับ dopamine ถูกปลดปล่อยมากขึ้น ที่ prefrontal cortex⁴

2. Glutamatergic hypothesis⁵ เชื่อว่าเกิดจากการทำหน้าที่ได้น้อยลงของ glutamate receptor ชนิด NMDA (NMDA receptor hypofunction) ทำให้เกิดโรคจิตเภท ทั้งอาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านการรู้คิด

แนวทางการรักษาโรคจิตเภท⁶

เป้าหมายการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท คือ บรรเทาอาการทั้งด้านบวก ด้านลบ ด้านอารมณ์ และอาการด้านการรู้คิด รวมทั้งป้องกันการกำเริบหรือการกลับเป็นซ้ำของโรค เพิ่มคุณภาพชีวิต ให้ผู้ป่วยกลับมาใช้ชีวิตร่วมกับคนในสังคมได้อย่างปกติ การรักษาแบ่งออกเป็น การรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy) และการรักษาโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacotherapy) เช่น

จิตบำบัดหรือการรักษาโดยการปรับความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavior therapy)

ยาต้านโรคจิตเภท (antipsychotics)⁶⁻⁸

การรักษาหลักของโรคจิตเภท คือ การใช้ยา จากที่ได้กล่าวมา ปัจจุบันเชื่อว่าสาเหตุของโรคจิตเภทนี้เกิดจากความผิดปกติของสารเคมีในสมอง ดังนั้นกลไกหลักของยาต้านโรคจิตเภท คือ ช่วยแก้ไขหรือปรับระดับของสารเคมีต่างๆ ให้กลับสู่สมดุล โดยยาต้านโรคจิตเภทแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ

ยาต้านโรคจิตเภทกลุ่มเก่า (first generation antipsychotics) ออกฤทธิ์หลักโดยยับยั้ง D₂ receptor ที่สมองส่วน limbic system นอกจากนี้ยาด้านโรคจิตเภทกลุ่มเก่า มีฤทธิ์ anti-adrenergic α₁ ทำให้เกิดหลอดเลือดขยาย เกิดความดันต่ำขณะเปลี่ยนท่าได้ มีฤทธิ์ anti-histamine (H₁) ทำให้ง่วงซึม เจริญอาหาร และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้ และมีฤทธิ์ anti-muscarinic receptor ทำให้เกิด anticholinergic effect มีน้ำลายน้อย ตาพร่า ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก

ยาด้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 (second generation antipsychotics) ยายังคงออกฤทธิ์โดยยับยั้ง D₂ receptor ที่สมองเช่นเดียวกับยากลุ่มเก่า แต่ยากลุ่มใหม่นี้ จะจับกับ D₂ receptor ไม่แน่นมากและหลุดออกจาก receptor ได้เร็วกว่ายากลุ่มเดิม อีกทั้งออกฤทธิ์ยับยั้ง D₂ receptor บริเวณ mesolimbic และ mesocortical pathway มากกว่าบริเวณ nigrostriatal หรือ tuberoinfundibular pathway จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียง extrapyramidal symptoms (EPS) ลดลง นอกจากนี้ยากลุ่มใหม่ออกฤทธิ์ยับยั้ง serotonin receptor subtype ต่างๆ เช่น 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ ทำให้ระดับ dopamine ที่สมองส่วน mesocortical, nigrostriatal และ tuberoinfundibular pathway เพิ่มขึ้น ดังนั้นจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด EPS, ลดอาการด้านลบ ลดอาการด้านความรู้คิด และลดความเสี่ยงต่อการเกิด hyperprolactinemia แต่อย่างไรก็ตามพบรายงานความเสี่ยงในด้านหัวใจและเมแทบอลิก (cardiometabolic risk) เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง เนื่องมาจากการยับยั้ง 5-HT_{2C} receptor และ H₁ receptor โดยยาในกลุ่มนี้มีความสามารถในการจับกับ receptor ได้แตกต่างกัน ส่งผลให้มีข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน ดังตารางที่ 2⁹

ตารางที่ 2 Human receptor affinity of dopamine receptor partial agonists (DRPAs) and potential clinical effects

Receptor	Type of activity	Affinity Ki (nM) in vitro			Potential clinical effects
		Aripiprazole	Brexpiprazole	Cariprazine	
Dopamine D ₂	Partial agonist	0.34	0.30	0.49	Antipsychotic effect, extrapyramidal syndrome (EPS), prolactin elevation, akathisia, nausea, insomnia, subjective response to treatment
	Intrinsic activity	60%	45%	30%	
Dopamine D ₃	Partial agonist	0.8	1.1	0.08	Effects on positive and negative symptoms, procognitive effect, EPS, akathisia
	Intrinsic activity	28%	15%	71%	
Serotonin 5-HT _{1A}	Partial agonist	1.7	0.12	2.6	Antidepressant and anxiolytic effects, procognitive effect, reduction of EPS
	Intrinsic activity	73%	60%	39%	
Serotonin 5-HT _{2A}	Antagonist	3.4	0.47	19	Reduction of EPS, weight gain
Serotonin 5-HT _{2B}	Antagonist	0.36	1.9	0.58	? (unknown)
Serotonin 5-HT _{2C}	Antagonist	15	34	134	Weight gain
Serotonin 5-HT ₇	Antagonist	10.3	3.7	111	Antidepressant and procognitive effects
Histamine H ₁	Antagonist	28	19	23	Sedation and weight gain, hypnotic and anxiolytic effects
Adrenergic alpha _{1A}	Antagonist	26	3.8	155	Vasodilatation, hypotension, sedation, antihypertensive effects, improvement of prostate hypertrophy, effect on nightmares
Adrenergic alpha _{1B}	Antagonist	35	0.17	>155	? (unknown)
Adrenergic alpha _{2C}	Antagonist	38	0.59	>155	Antidepressant and prosexual effects
Muscarinic M ₁	Antagonist	>1,000	>1,000	>1,000	Dry mouth, blurred vision, constipation, urinary retention, tachycardia, cognitive impairments, delirium

ในปัจจุบัน มีการพัฒนาการรักษาโรคจิตเภทรุ่นที่ 3 เกิดขึ้น โดยกลไกการออกฤทธิ์สำคัญคือ เป็น partial agonist คือจะออกฤทธิ์เป็น agonist หรือ antagonist ตามสภาพแวดล้อมของสารสื่อประสาท¹⁰ สำหรับโรคจิตเภท การออกฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ D₂ receptor ที่ mesolimbic pathway จะส่งผลให้เกิดฤทธิ์ antagonist ซึ่งช่วยแก้ไขเรื่องอาการด้านบวก ในขณะที่การออกฤทธิ์ partial agonist ที่ mesocortical pathway จะส่งผลให้เกิดฤทธิ์ agonist ซึ่งช่วยแก้ไขเรื่องอาการด้านลบ (negative symptoms) และ อาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms) ของคนไข้จิตเภท¹⁰

ยา Aripiprazole เป็นยาที่ถูกค้นพบเป็นครั้งแรกในกลุ่มยาจิตเภทรุ่นที่ 3 โดยออกฤทธิ์ partial agonist ต่อ D₂, D₃, 5HT_{1A} และ 5-HT_{2C} receptor¹¹ ยา Cariprazine เป็นยารักษาโรคจิตเภทรุ่นที่ 3 เช่นเดียวกัน แต่แตกต่างจากยาอื่นในกลุ่มเดียวกันคือ ยาออกฤทธิ์เป็น partial agonist ที่มีความสามารถในการจับ D₃ receptor มากกว่า D₂ receptor และมีฤทธิ์ 5HT_{1A} partial agonist โดย D₃ receptor ส่วนใหญ่กระจายอยู่ที่สมองส่วน mesolimbic ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์ที่ D₃ receptor จะส่งผลดีต่ออาการทางด้านลบ อารมณ์ และ ทางสติปัญญา¹⁰ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัดที่ระบุว่ายาที่ออกฤทธิ์ที่ D₃ receptor จะบรรเทาอาการด้านบวก (positive symptoms) ในคนไข้จิตเวชได้¹²

ตารางที่ 3 ตัวอย่างยารักษาอาการทางจิตเภท¹³

ยาด้านอาการทางจิตรุ่นแรก (Typical antipsychotic drugs)	
ความแรงสูง (high potency)	Haloperidol Fluphenazine Flupentixol Trifluoperazine Pimozide
ความแรงปานกลาง (moderate potency)	Perphenazine Zuclopenthixol
ความแรงต่ำ (low potency)	Chlorpromazine Thioridazine
ยาด้านอาการทางจิตรุ่นที่ 2 (Atypical antipsychotic drugs)	
Clozapine, Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Serpindone	
ยาด้านอาการทางจิตรุ่นที่ 3 (Partial agonist antipsychotic drugs)	
Aripiprazole, Brexpiprazole, Cariprazine	

ที่มาและความสำคัญ

ในปัจจุบัน ปัญหาหลักของการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท คือ ความไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา ซึ่งอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ หนึ่งในสาเหตุหลักคือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาใหม่ โดยมีเป้าหมายเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาและลดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ยา Cariprazine มีคุณสมบัติที่สำคัญดังกล่าว ดังข้อมูลที่จะแสดงดังต่อไปนี้

ยา : Cariprazine

ข้อมูลทั่วไปของยา¹⁴

ชื่อการค้า : Reagila[®]

ผู้ผลิต : บริษัท เกดดิออน ริชเตอร์ ประเทศอังกฤษ

ผู้จัดจำหน่าย : บริษัท มิตรชุบิชิ ทานาเบะ ฟาร์มา

(ไทยแลนด์) จำกัด ประเทศไทย

ส่วนประกอบตัวยาคือ : cariprazine hydrochloride

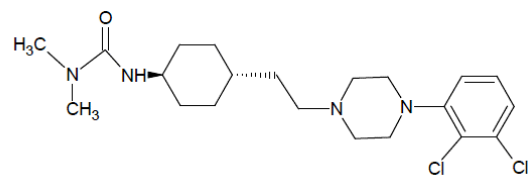
ชื่อทางเคมี : N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-

1-piperazinyl]ethyl]cyclohexyl]-N,N-dimethyl-urea

สูตรโมเลกุล : C₂₁H₃₂Cl₂N₄O

มวลโมเลกุล : 427.41 g/mol

รูปแบบยาและขนาดที่มีในไทย : hard capsules ยานี้มี 4 ความแรง คือ 1.5, 3, 4.5 และ 6 มิลลิกรัม โดยแต่ละขนาดมีสีและสัญลักษณ์ที่แตกต่างไป



รูปโครงสร้าง

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์ของยา

Cariprazine เป็นยารักษาโรคจิตเภทรุ่นที่สาม มีกลไกการออกฤทธิ์ partial agonist ต่อ dopamine D₂ และ D₃ receptor โดยชอบจับที่ D₃ receptor มากกว่า

นอกจากนี้ Cariprazine ยังมีฤทธิ์ partial agonist ต่อ 5-HT_{1A} receptor และมีฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A}, histamine H₁ receptors โดยยา Cariprazine จับกับ 5-HT_{2C} และ alpha_{1A} adrenergic receptors ได้ต่ำ และไม่จับกับ muscarinic (cholinergic) receptors¹⁴

ยา Cariprazine มีข้อที่แตกต่างจากยา Aripiprazole, Brexpiprazole ซึ่งเป็นยารักษาโรคจิตเภทรุ่นที่ 3 คือยา มีฤทธิ์ partial agonist ต่อ D₃ receptor มากกว่า D₂ receptor โดย

D₃ receptor พบมากที่บริเวณสมองส่วน limbic และ nucleus accumbens ซึ่งมีผลช่วยพัฒนาอาการด้านลบ (negative symptoms) อาการด้านารรู้คิด (cognitive symptoms) และการควบคุมอารมณ์ในผู้ป่วยจิตเภทได้⁹

ตารางที่ 4 เภสัชจลนศาสตร์ของยา cariprazine

เภสัชจลนศาสตร์ของยา	รายละเอียด
การดูดซึม	
Tmax	3-6 ชั่วโมง
Bioavailability	ยังไม่ทราบชัดเจน
Food interaction	อาหารไม่มีผลต่อ Cmax หรือ AUC การดูดซึมยา
การกระจายยา	
การจับกับโปรตีนในพลาสมา	91-97%
volume of distribution (V/F)	cariprazine คือ 916 L, DCAR คือ 475 L และ DDCAR 1,568 L
การเปลี่ยนแปลงยา	
ทางดับ	ผ่าน CYP3A4 ที่ดับเป็นหลัก และ ถูกเปลี่ยนแปลงบางส่วนด้วย CYP2D6 และ hydroxylated
Half life elimination	cariprazine: 2 ถึง 4 วัน ; DCAR: 1 ถึง 2 วัน ; DDCAR: 1 ถึง 3 สัปดาห์
การกำจัดยา	
ปัสสาวะ	21 % พบว่าอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง 1.2%

เภสัชจลนศาสตร์ของยา^{14, 15}

ยา Cariprazine เป็นยาที่รับประทานวันละครั้ง โดยอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ดับผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก และ ถูกเปลี่ยนแปลงบางส่วนด้วย CYP2D6 ยามี major active metabolite คือ desmethyl cariprazine (DCAR) และ didesmethyl cariprazine (DDCAR) โดยเภสัชจลนศาสตร์ของยา cariprazine สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 4

ขนาดยา และวิธีการให้ยา

ยา Cariprazine ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภท, โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วชนิดที่ 1 และ โรคซึมเศร้า ดังแสดงข้อมูลตามตารางที่ 5

ขนาดยาในเด็ก ผู้ใหญ่ ผู้ที่มีภาวะตับ ไตบกพร่อง^{14, 15}
ขนาดยาในเด็ก/สตรีตั้งครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร
 - ยังไม่มีการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็ก หรือคนที่อายุน้อยกว่า 18 ปี
 - ยังไม่มีการศึกษาเพียงพอในสตรีตั้งครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร
การใช้ยาในผู้ที่มีไตบกพร่อง
 คนไข้ที่มี CrCl ≥30 มิลลิลิตร/นาที: ไม่จำเป็นต้องปรับยา

คนไข้ที่มี CrCl <30 มิลลิลิตร/นาที : ไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเพียงพอ
การใช้ยาในผู้ที่มีตับบกพร่อง
 - ผู้ป่วยที่ตับบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (Child-Pugh class A or B) ไม่จำเป็นต้องปรับยา
 - ผู้ป่วยที่ตับบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh class C) ไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเพียงพอ

ตารางที่ 5 ข้อบ่งชี้ และ คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา^{15, 16}

ข้อบ่งชี้	ขนาดยาเริ่มต้น	การปรับยา	ขนาดยาเป้าหมาย	ขนาดยาสูงสุด
โรคจิตเภท	1.5 มิลลิกรัม/วัน	ปรับขึ้นตามการตอบสนองและความทน ต่อยาในวันที่ 2 เป็น 3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยปรับขึ้นครั้งละ 1.5-3 มิลลิกรัม	1.5 - 6 มิลลิกรัม/วัน	6 มิลลิกรัม/วัน
โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว ชนิดที่ 1 acute manic or mixed episodes	1.5 มิลลิกรัม/วัน	ปรับขึ้นตามการตอบสนองและความทน ต่อยาในวันที่ 2 เป็น 3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยปรับขึ้นครั้งละ 1.5-3 มิลลิกรัม	3 - 6 มิลลิกรัม/วัน	6 มิลลิกรัม/วัน
โรคซึมเศร้า (ใช้เป็นยารักษา เสริมร่วมกับยาด้านโรคซึมเศร้า)	1.5 มิลลิกรัม/วัน	ปรับขึ้นตามการตอบสนองและความทนต่อ ยาในวันที่ 15 เป็น 3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	ยังไม่มีข้อมูล	3 มิลลิกรัม/วัน

อาการไม่พึงประสงค์ และความเป็นพิษจาก การใช้ยา Cariprazine¹⁵

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยกว่าร้อยละ 10 : คลื่นไส้ อาเจียน, อาการนั่งไม่ติดที่ (akathisia), EPS รวมถึง อาการยุกยิกหรืออาการอยู่ไม่นิ่ง (dyskinesia), ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (dystonia), ความแข็งเกร็งของ กล้ามเนื้อ (muscle rigidity), Parkinsonism, กลุ่มอาการ ที่มีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวที่ไม่สามารถควบคุม ได้ (tardive dyskinesia), ปวดศีรษะ, นอนไม่หลับ

ยา Cariprazine มีคำเตือนที่ควรระวังคือ ยาเพิ่ม อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคสมองเสื่อมที่ สัมพันธ์กับจิตเภท ดังนั้นยาจึงไม่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ใน ผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคสมองเสื่อมที่สัมพันธ์กับจิตเภท และ ในการรักษาภาวะซึมเศร้า จากการศึกษาในระยะ สั้น พบว่ายาเพิ่มความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายในเด็กและ วันรุ่น จึงต้องมีการดูแลอย่างใกล้ชิด

ข้อห้ามใช้^{14, 15}

- ห้ามใช้ในคนไข้ที่แพ้ยานี้ หรือมีส่วนผสมของยานี้
- ห้ามใช้ในคนไข้ที่ใช้ยาร่วมกับยาที่เป็น strong หรือ moderate CYP3A4 และ strong หรือ moderate CYP3A4 inducers เนื่องจากส่งผลต่อระดับยาในเลือดได้

การเก็บรักษา¹⁵

- เก็บยาพ้นแสงและอุณหภูมิต่ำกว่า 30 c°

การศึกษาทางคลินิกของยา Cariprazine

มีหลายการศึกษา ที่ศึกษาประสิทธิภาพของยา Cariprazine ขนาดต่างๆ ในการรักษาโรคจิตเภทใน ผู้ใหญ่ โดยประเมินประสิทธิภาพของยา Cariprazine จากค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนน PANSS ก่อน และหลังทำการศึกษา มีการศึกษาที่เปรียบเทียบ Cariprazine กับยาหลอก และจากการศึกษาของ Durgam และคณะในปี 2552 และ 2558 มีการนำ Risperidone และ Aripiprazole มาศึกษาเป็น active control ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐาน ดังแสดงข้อมูลใน ตาราง 6 ดังนี้

ตารางที่ 6 การศึกษาทางคลินิกของยา Cariprazine

ชื่อ	รูปแบบการศึกษา	วัตถุประสงค์	กลุ่มศึกษา	ผลการศึกษา
Durgam และคณะ ปี 2552 ¹⁷	- phase 2 - แบบสุ่ม (randomized) - ปกปิด 2 ทาง (double-blind) - N = 729	ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนน PANSS หลังได้รับยา cariprazine ที่ 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา	- cariprazine 1.5, 3, 4.5 มิลลิกรัม/วัน vs ยาหลอก - risperidone 4 มิลลิกรัม/วัน vs ยาหลอก	- ยา cariprazine 1.5, 3, 4.5 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ตามลำดับ least square mean difference [LSMD; -7.6, -8.8, - 10.4 ,p<0.001] - ยา risperidone 4 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -15.1; p<0.001]
Kane และ คณะ ปี 2558 ¹⁸	- phase 3 - แบบสุ่ม (randomized) - ปกปิด 2 ทาง (double-blind) - N = 446	ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS หลังได้รับยา cariprazine ที่ 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา	- cariprazine 3-6 มิลลิกรัม/วัน vs ยาหลอก	- ยา cariprazine 3-6 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -6.8, p < 0.003] - ยา cariprazine 6-9 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -9.9, P < 0.001]
Durgam และคณะ ปี 2558 ¹⁹	- phase 3 - แบบสุ่ม (randomized) - ปกปิด 2 ทาง (double-blind) - N = 617	ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS หลังได้รับยา cariprazine ที่ 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา	- cariprazine 3, 6 มิลลิกรัม/วัน vs ยาหลอก - aripiprazole 10 มิลลิกรัม/วัน vs ยาหลอก	- ยา cariprazine 3 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -6, p=0.0044] ยา cariprazine 6 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -8.8, p <0.0001] - ยา aripiprazole 10 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -7, p =0.0008]

บทสรุป

ยา Cariprazine เป็นยาตัวใหม่ของยารักษาโรคจิตเภทรุ่นที่ 3 ที่นำมาใช้ในประเทศไทยได้รับการจดทะเบียนในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่ ออกฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ dopamine D₃ และ D₂ receptor โดยชอบจับที่ D₃ receptor มากกว่า นอกจากนี้ Cariprazine มีฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ 5-HT_{1A} receptor และมีฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} และ histamine H₁ receptors โดยยา Cariprazine จับกับ

5-HT_{2C} และ alpha_{1A}-adrenergic receptors ได้ต่ำ และไม่จับกับ muscarinic (cholinergic) receptors

ยา Cariprazine มีข้อดีที่แตกต่างจากยา Aripiprazole, Brexpiprazole ซึ่งเป็นยารักษาโรคจิตเภทรุ่นที่สาม คือยาชอบจับที่ D₃ receptor มากกว่า D₂ receptor จึงช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด EPS ลดอาการด้านลบและไม่ทำให้อาการด้านการรู้คิดแย่ลง จากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า ด้านประสิทธิภาพ ยา Cariprazine มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทได้จริงเมื่อเทียบกับยาหลอกหรือเทียบเท่ากับยาในกลุ่ม

เดียวกันที่มีใช้มาก่อนหน้าแล้ว ด้านความปลอดภัย อาการข้างเคียงทั่วไปที่พบไม่อันตรายรุนแรง และไม่แตกต่างกันกับยาในกลุ่มเดียวกัน อย่างไรก็ตามควรมีการพิจารณาใช้ยา Cariprazine อย่างระมัดระวัง เนื่องจากยา Cariprazine มีการเกิดอันตรกิริยากับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP3A4 และ CYP2D6

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเภสัชกรพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ที่ช่วยแนะนำและเพิ่มเติมข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. มันทนา กิตติพิรัช, บุรินทร์ สุอรุณสัมฤทธิ์, วีร์ เมฆวิสัย. คู่มือการดูแลผู้ป่วยโรคจิตเภท สำหรับโรงพยาบาลในเขตสุขภาพ (ฉบับแพทย์). กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข. 2560;2.
2. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. P t 2014;39:638-45.
3. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia. [Updated 2023 Mar 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 sep]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
4. Yamada S. The role of serotonin in schizophrenia 2023 [cited 2023 sep]. Available from: <https://www.medscape.org/viewarticle/423111#:~:text=Moreover%2C%20serotonin%20has%20been%20implicated,motor%20behavior%2C%20and%20sleep.>
5. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. Front Pharmacol 2012;3:195.
6. Crismon ML, Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, et al. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, ed. 9 ed: McGraw-Hill Medical, New York; 2014;1019-45.
7. ธนอมพงษ์ เสถียรรัตน์. Pharmacotherapy of Schizophrenia [อินเทอร์เน็ต]: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม; 2559 [cited 1 มี.ย. 2566]. Available from: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=161.
8. ภควัต วิวัฒน์วรเศรษฐ์. เอกสารประกอบการสอนเรื่อง การใช้ยาทางจิตเวชอย่างสมเหตุสมผล (Rational drug use in Psychiatry) [อินเทอร์เน็ต]: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2564 [cited 10พย2564]. Available from: <http://medinfo2.psu.ac.th/psychiatry/elearning/document/undergrade/doc5/doc%20rational%20drug%20use.pdf>.
9. Mohr P, Masopust J, Kopeček M. Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? Front Psychiatry 2021;12:781946.
10. Laszlovszky I, Barabácssy Á, Németh G. Cariprazine, a broad-spectrum antipsychotic for the treatment of schizophrenia: Pharmacology, Efficacy, and Safety. Adv Ther 2021;38:3652-73.
11. Casey AB, Canal CE. Classics in chemical neuroscience: aripiprazole. ACS Chem Neurosci 2017;8:1135-46.
12. Gross G, Drescher K. The role of dopamine d3 receptors in antipsychotic activity and cognitive functions. In: Geyer MA, Gross G, editors. Novel Antischizophrenia Treatments. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2012;167-210.
13. วนานุกูล ว. ภาวะอันไม่พึงประสงค์จากยาที่มีผลต่อจิตประสาท และการดูแลรักษา (Adverse Reactions of Psychotropic Drugs and Management). ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี.
14. Mitsubishi Tanabe Pharma. Reagila summary of product characteristic 2019 [cite u12nov2021]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/uploads/drug_detail_corporation/doc/word/1163/9a7c076f79b12cd6bda2679ca79b28f9-a1.pdf.
15. Lexi-Drugs / cariprazine. Lexicomp app. UpToDate Inc. Accessed July 2023.
16. Campbell RH, Diduch M, Gardner KN, Thomas C. Review of cariprazine in management of psychiatric illness. Ment Health Clin 2017;7:221-9.
17. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. Schizophr Res 2014;152:450-7.
18. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an International, phase III clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2015;35:367-73.
19. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1574-82.