



ผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำผู้ป่วยโรคจิตเภท (Effect of trihexyphenidyl on memory Function in shizophrenic patients)

วิชัย สันติมาลีวรกุล และ มนัส พงศ์ชัยเดชา
ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0512-01

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 ธันวาคม พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงหน้าที่และความสำคัญของ acetylcholine ที่เกี่ยวข้องกับความจำ
2. เพื่อให้ทราบถึงสมมติฐานของยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ
3. เพื่อให้ทราบถึงแนวทางการแก้ไขปัญหาจากยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ

บทคัดย่อ

trihexyphenidyl ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ acetylcholine ทำให้ acetylcholine ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ยาชนิดนี้ใช้ควบคุม Extra-Pyramidal Symptoms (EPS) ซึ่งมีลักษณะคืออาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ (dystonia) อาการกระวนกระวายไม่หยุดนิ่ง (akathisia) การเคลื่อนไหวแบบผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน (parkinsonism) และความผิดปกติการเคลื่อนไหวของริมฝีปากและลิ้น (tardive dyskinesia) EPS เกิดขึ้นจากการใช้ยาต้านโรคจิต มีประเด็นที่นักประสาทวิทยาให้ความสนใจการใช้ยา trihexyphenidyl คือ ผลกระทบที่เกิดขึ้นกับความจำของผู้ป่วย ผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำนั้นมีการกล่าวไว้ 2 สมมติฐาน คือ 1. การปิดกั้นตัวรับ acetylcholine ของเซลล์ประสาท และ 2. การลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ trihexyphenidyl ได้คะแนนด้านความจำจากแบบทดสอบต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แนวทางในการแก้ไขผลกระทบจากยา trihexyphenidyl คือ การหยุดใช้ยาแบบค่อยๆ ปรับลดขนาดยา (gradual withdraw) หรือการเลือกใช้ยาต้านโรคจิตที่มีฤทธิ์ทาง anticholinergic สูง หรือ การเลือกใช้กลุ่มยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ

คำสำคัญ

trihexyphenidyl, ความจำ, โรคจิตเภท

องค์การอนามัยโลก (WHO) ประมาณการณ์ว่าจำนวนผู้ป่วยโรคจิตเภท (Schizophrenia) ในปัจจุบันมีอยู่ประมาณ 24 ล้านคนทั่วโลก¹ และปัญหาดังกล่าวได้ทวีความรุนแรงขึ้นเช่นกันในประเทศไทย โดยกรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข รายงานว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทในปี 2543 2544 และ 2545 มีจำนวน 279,085, 323,730 และ 520,013 ราย ตามลำดับ ซึ่งเพิ่มขึ้นทุกๆ ปี² โรคจิตเภทเป็นความผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุได้แน่ชัด ลักษณะอาการแสดงทางคลินิกแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มอาการด้านบวก (positive symptom) ได้แก่ อาการหลงผิด ประสาทหลอน และมีพฤติกรรมที่ผิดไปจากปกติ และกลุ่มอาการด้านลบ (negative symptom) ได้แก่ พูดน้อย การแสดงทางอารมณ์ลดลง ขาดความกระตือรือร้น เก็บตัวเฉื่อยชา พยาธิสภาพของโรคเชื่อว่าเกิดจากการทำงานของสารสื่อประสาทโดปามีน (dopamine) ในสมองส่วน limbic ที่ผิดปกติ³

สำหรับแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท ประกอบด้วย การใช้ยารักษา การให้คำปรึกษาทางจิตสังคม และการรักษาด้วยไฟฟ้า ซึ่งยาที่ใช้ในการรักษาสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม คือ ยาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม (conventional antipsychotics) และ ยาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบ (atypical antipsychotics) ยาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมนั้นมีประสิทธิภาพในการรักษา โดยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่มดังกล่าวที่พบบ่อย คือ Extra-Pyramidal Symptoms (EPS) ซึ่งเป็นผลมาจากการปิดกั้นตัวรับ dopamine (dopamine receptor) ส่งผลให้ระดับ acetylcholine ที่ nigrostriatal pathway สูงขึ้น ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ (dystonia) อาการกระวนกระวาย ไม่หยุดนิ่ง (akathisia) การเคลื่อนไหวแบบผู้ป่วยโรค พาร์กินสัน (parkinsonism) และ ความผิดปกติการเคลื่อนไหวของริมฝีปากและลิ้น (tardive dyskinesia) ดังนั้นยาที่ใช้รักษาอาการผิดปกติดังกล่าว ต้องออกฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของ acetylcholine³⁻⁴

ยา trihexyphenidyl จัดเป็นยากลุ่ม anticholinergics ซึ่งใช้ในการป้องกันและรักษาอาการ EPS ที่เกิดขึ้นจากการเป็นโรคพาร์กินสัน (parkinson) และที่เกิดจากการใช้ยาด้านโรคจิต⁵ trihexyphenidyl ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นตัวรับ acetylcholine (acetylcholine receptor antagonist) ทำให้ acetylcholine ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ โดยขนาดยาในการรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการ EPS ยาดังกล่าวทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งอาการปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก บัสสาวะคั่ง ใจสั่น อีกทั้งยังมีการใช้ยาในทางที่ผิดของผู้ป่วยโรคจิตเภทจนกระทั่งเกิดพิษของยา⁶⁻⁷ ประเด็นที่นักประสาทวิทยาสนใจเกี่ยวกับผลของยานี้มากที่สุดในปัจจุบัน คือ ผลกระทบที่เกิดขึ้นกับความจำของผู้ป่วยที่ใช้ยานี้

เพื่อให้เกิดความเข้าใจเกี่ยวกับผลกระทบของยา trihexyphenidyl ต่อความจำนั้น จึงขอแบ่งเนื้อหาออกเป็น 5 ส่วน คือ

1. โรคจิตเภทและเกณฑ์ในการวินิจฉัย
2. หน้าที่และความสำคัญของ acetylcholine ที่เกี่ยวข้องกับความจำ
3. สมบัติฐานของยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ
4. ผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำ
5. แนวทางการแก้ไขปัญหาผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำ

1. โรคจิตเภท และเกณฑ์ในการวินิจฉัย

1.1 โรคจิตเภท

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นความผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุได้แน่ชัด ลักษณะอาการแสดงทางคลินิกแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มอาการด้านบวก (positive symptom) ได้แก่ อาการหลงผิด อาการหลอน ผู้ป่วยไม่สามารถรวบรวมความคิดให้เป็นในแนวทางเดียวกันโดยแสดงออกมาทางคำพูด และมีพฤติกรรมที่ผิดไปจากปกติ และกลุ่มอาการ

ด้านลบ (negative symptom) ได้แก่ พูดน้อย การแสดงทางอารมณ์ลดลง ขาดความกระตือรือร้น เก็บตัวเงียบ สาเหตุของโรคเกิดจากการทำงานของสมองส่วน limbic ที่ผิดปกติไป จากรายงานทางการแพทย์พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคจิตเภทนั้นมีดังนี้³

- 1.1.1 ปัจจัยทางพันธุกรรม
- 1.1.2 ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม เช่น การที่สภาพสังคมบีบคั้น แข่งขัน
- 1.1.3 ปัจจัยความผิดปกติของสมอง เช่น มีช่องเวเนทริเคิลของสมองกว้างกว่าปกติ

1.2 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภท

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภทที่กำหนดโดยสมาคมจิตแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกา ระบุไว้ใน The Diagnosis and Statistic Manual of Dissociation, Fourth edition (DSM-IV) สำหรับการวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็นโรคจิตเภท ผู้ป่วยต้องมีลักษณะครบเกณฑ์ทั้ง 5 ข้อดังต่อไปนี้³

- 1.2.1 ลักษณะอาการจำเพาะ : มีอาการต่อไปนี้อย่างน้อยสองข้อขึ้นไป โดยมีแต่ละอาการอยู่นานประมาณ 1 เดือน
 - อาการหลงผิด
 - อาการประสาทหลอน
 - การพูดที่ไม่เกี่ยวเนื่องกัน ขาดความเชื่อมโยงของข้อมูล
 - มีพฤติกรรมที่ผิดปกติ เช่น การนั่งนิ่ง ไม่เคลื่อนไหว หรือมีพฤติกรรมเคลื่อนไหวที่แปลกอย่างเห็นได้ชัด
 - กลุ่มอาการด้านลบ (negative symptoms) ได้แก่ อารมณ์เรียบเฉย (affective flattening) พูดน้อยหรือไม่พูด (alogia) หรือขาดความกระตือรือร้น (avolition)
- 1.2.2 มีปัญหาด้านสังคมหรือการทำงาน : ตั้งแต่เริ่มเจ็บป่วย กิจกรรมด้านสำคัญๆ ของผู้ป่วยลดลงจากระดับเดิมก่อนป่วยอย่างชัดเจน อย่างน้อย 1 ด้านขึ้นไป เช่น การงาน สัมพันธภาพผู้อื่น หรือการดูแลตนเอง โดยมีปัญหานี้อยู่นานพอสมควร
- 1.2.3 ระยะเวลา : มีอาการของความผิดปกติอย่างต่อเนื่องนานอย่างน้อย 6 เดือน ซึ่งภายใน 6 เดือนนี้ต้องมีอาการตามเกณฑ์ข้อ 1. นานอย่างน้อย 1 เดือน
- 1.2.4 ไม่รวมถึงโรค schizoaffective และ mood disorder
- 1.2.5 ไม่รวมถึงภาวะโรคจิตที่เกิดจากการใช้สารเคมี ยา หรือโรคทางกาย

2. หน้าที่และความสำคัญของ acetylcholine ที่เกี่ยวข้องกับความจำ

Acetylcholine (ACh) จัดเป็นสารสื่อประสาทที่อยู่ในกลุ่ม catecholamine ประกอบด้วย choline และ acetyl-CoA สารสื่อประสาทชนิดนี้พบได้ทั่วไปทั้งระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย^๑ ตัวรับของ ACh มี 2 ชนิด คือ nicotinic receptor และ muscarinic receptor ตัวรับของ acetylcholine ที่เป็น muscarinic receptor ซึ่งมีโครงสร้างเป็น peptide สายเดี่ยวอยู่ในตระกูล G-protein coupled receptor สามารถแยกออกเป็น 5 ชนิดด้วยกัน โดยอาศัยคุณสมบัติในการจับสารหรือยาบางชนิด เช่น M_1 มีความจำเพาะกับการจับยา pirenzepine M_2 มีความจำเพาะกับการจับสาร AF-DX116 โดยตัวรับแต่ละชนิดมีการออกฤทธิ์ต่อ second messenger แตกต่างกันออกไป ในร่างกายมนุษย์พบตัวรับชนิด muscarinic คือ M_1 พบมากในสมองทำหน้าที่เกี่ยวกับความจำ M_2 พบที่หัวใจทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของหัวใจ M_3 พบบริเวณกล้ามเนื้อและหลอดเลือด โดยทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวและหลอดเลือดขยายตัว และ M_4 พบที่ pancreatic acinar และ islet tissue ซึ่งมีหน้าที่ช่วยในการหลั่งน้ำย่อยของตับอ่อนและอินซูลิน^๑

ตัวรับของ ACh พบได้หลายบริเวณในสมองมนุษย์ จากการศึกษาตัวรับของ ACh ในตัวอย่างสมองของผู้เสียชีวิตพบว่าตำแหน่งของ M₁ มีหนาแน่นมากที่บริเวณ สมองส่วน cortex, basal ganglia และ hippocampus โดยสมองส่วน hippocampus เกี่ยวข้องกับความจำของมนุษย์ และเป็นส่วนของสมองที่เกิดจากการขยายของเซลล์ประสาททางด้านใน temperal lobe มนุษย์ที่มีการทำลาย hippocampus จะสูญเสียความจำและการเรียนรู้ คือ ไม่สามารถจดจำในสิ่งที่เกิดขึ้นใหม่ๆ ได้ ซึ่งเรียกว่า การสูญเสียความจำระยะสั้น (recent memory)⁹

3. สมมติฐานของยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ

ปัจจุบันผลของยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำนั้นยังสรุปสาเหตุที่แน่นอนไม่ได้ นักประสาทวิทยาพยายามอธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าวที่เกิดขึ้น โดยอธิบายด้วย 2 สมมติฐานดังนี้

3.1 การปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท

3.2 การลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง

3.1 การปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท

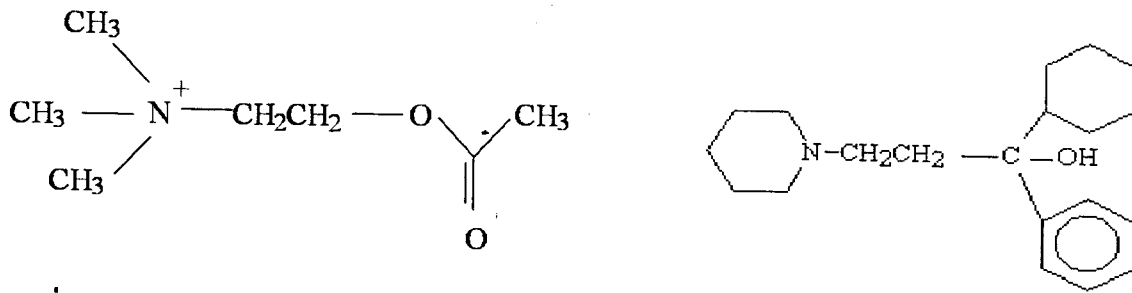
พยาธิสภาพที่พบได้ในผู้ป่วย Alzheimer คือ การลดลงของเซลล์ประสาท cholinergic และการลดลงของ choline-o-acetyl tranferase ซึ่งจำเป็นต่อการสังเคราะห์ ACh¹⁰ จากผลดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะที่ระบบประสาทส่วนกลางมีปริมาณ ACh ที่ลดลง ขณะเดียวกันปริมาณตัวรับ ACh ที่ hippocampal membranes มีการลดลงเช่นกันเมื่อเทียบกับบุคคลที่มีความจำปกติ (ดังตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ตัวรับ ACh ชนิด muscarinic และ nicotinic ของสมองส่วน hippocampus ในบุคคลทั่วไป และผู้ป่วยโรค Alzheimer¹¹

	จำนวน	ตัวรับชนิด Muscarinic [†]		ตัวรับชนิด Nicotinic [†]
		M1	M2	
บุคคลทั่วไป	11	180 ± 20	111 ± 1	10.3 ± 4.0
ผู้ป่วยโรค Alzheimer	8	153 ± 40	94 ± 18	5.2 ± 3.4

หมายเหตุ [†]หน่วยเป็น femtomole ต่อ mg ของ protein

จากความรู้เกี่ยวกับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย Alzheimer นักประสาทวิทยาจึงมีสมมติฐานที่เชื่อว่า trihexyphenidyl น่าจะไปปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท เนื่องจากโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกันของ trihexyphenidyl และ ACh (ดังรูปที่ 1) จึงเกิดการแย่งจับ กับตัวรับ ACh เป็นผลให้ระบบการทำงานของ cholinergic system ในสมองลดลง เช่นเดียวกับผู้ป่วย Alzheimer



รูปที่ 1: โครงสร้างทางเคมีของ acetylcholine (ซ้าย) และ trihexyphenidyl (ขวา)

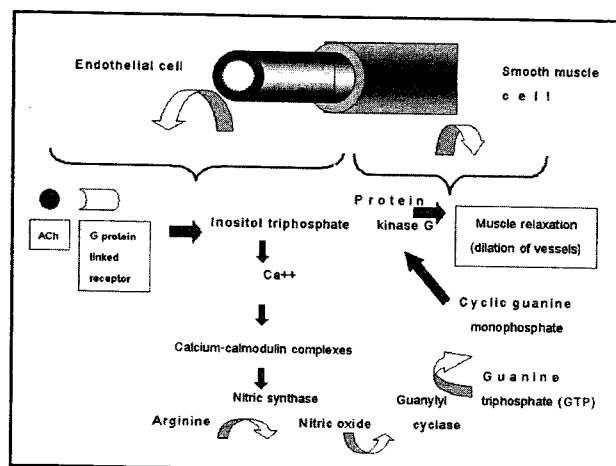
มีการศึกษาที่สนับสนุนสมมติฐานดังกล่าว คือ การศึกษาของ Nishiyama และคณะ¹² ซึ่งศึกษาผลของการให้ยา trihexyphenidyl ต่อการใช้กลูโคสของเซลล์สมองในผู้ป่วยโรค Parkinson ที่ใช้ยามาเป็นเวลา 5 ปี เปรียบเทียบกับหลังจากหยุดยาแล้ว 4 สัปดาห์ ทั้งนี้พบว่าสมองส่วน cortex และ hippocampus หลังจากหยุดยามีการใช้กลูโคสเพิ่มขึ้น (ดังตารางที่ 2) ซึ่งแสดงว่ายา trihexyphenidyl มีผลลดการทำงานของสมองในผู้ป่วยจริง

ตารางที่ 2 อัตราการใช้กลูโคส (หน่วยเป็น mg/100 g/min) ของสมองส่วน hippocampus และ cortex ระหว่างที่ใช้ยา trihexyphenidyl เปรียบเทียบกับหลังหยุดยา¹²

	ด้านของสมอง	ระหว่างใช้ยา	หลังหยุดยา	การเพิ่มขึ้นของอัตราการใช้กลูโคส (%)
สมองส่วน hippocampus	ขวา	3.01	4.54	50.8
	ซ้าย	3.91	4.51	15.3
สมองส่วน cortex	ขวา	4.63	5.50	18.8
	ซ้าย	4.91	5.60	14.1

3.2 การลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง

ACh เป็นสารสื่อประสาทที่มีผลต่อการขยายตัวของหลอดเลือดไปเลี้ยงสมอง เมื่อ ACh จับกับตัวรับที่บริเวณหลอดเลือด แคลเซียมจะไหลเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงเมื่อเกิดสาร Calcium-calmodulin complexes จะเกิดสารชนิดหนึ่ง คือ nitric oxide ซึ่ง nitric oxide เป็นสารที่กระตุ้นการเกิดสาร protein kinase G ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง⁹ (ดังรูปที่ 2)



รูปที่ 2 กลไกการขยายตัวของหลอดเลือดเมื่อสารสื่อประสาท acetylcholine จับที่ตัวรับ

ดังนั้นเมื่อบริหารยา trihexyphenidyl เข้าสู่ร่างกายทำให้เกิดการปิดกั้นตัวรับ ACh มีผลทำให้เกิดการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมองเนื่องจากการหดตัวของหลอดเลือด การศึกษาเกี่ยวกับผลของการให้ยา trihexyphenidyl ต่อการไหลเวียนของเลือดในสมองและอัตราการใช้ออกซิเจนของเซลล์สมอง ในผู้ป่วยโรค Parkinson จำนวน 6 ราย เปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังจากที่ได้รับยา พบว่าการไหลเวียนเลือดและอัตราการใช้ออกซิเจนของเซลล์สมองหลังจากใช้ยาลดลงประมาณ 15 % ในสมองส่วน striatum และลดลงประมาณ 10% ในส่วน cortical ทั้งหมด¹³

ผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำอาจเนื่องมาจากสาเหตุข้างต้นข้อใดข้อหนึ่ง ทั้งนี้อาจเป็นไปได้ที่ผลดังกล่าวเกิดขึ้นจากทั้งสองสาเหตุ ดังนั้นจึงเป็นสิ่งที่นักประสาทวิทยาต้องศึกษาต่อไปเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน

4. ผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำ

ผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำนั้นมีรายงานไว้จำนวนมาก การศึกษาผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำในผู้ป่วยสูงอายุที่ยังไม่มีภาวะบกพร่องทางด้านความจำ 13 ราย หลังจากบริหารยาโดยการรับประทาน trihexyphenidyl ขนาด 2 มิลลิกรัมไป 90 นาที เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ trihexyphenidyl มีคะแนนทางด้านความจำของแบบทดสอบ Word list, short story และ Names learning test ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$)¹⁴ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Nishiyama และคณะที่พบว่าคะแนนจากแบบทดสอบ Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) หลังจากหยุดยา trihexyphenidyl เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับในช่วงที่มีการใช้ยา¹²

ผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำนั้นเป็นความสัมพันธ์แบบ dose-dependent นั่นคือ เมื่อขนาดยา trihexyphenidyl สูงขึ้นระดับคะแนนความจำของผู้ใช้ยาจะยิ่งต่ำลง ดังการศึกษา Perlicks และคณะ ซึ่งใช้คะแนนความจำจากแบบทดสอบหาความสัมพันธ์กับระดับยา trihexyphenidyl ในเลือดของผู้ป่วยโรคจิตเภท พบว่าระดับความจำจากแบบทดสอบมีความสัมพันธ์เป็นแบบผกผันกับระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ($r = -0.54, p = 0.01$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนความจำกับระดับยาต้านโรคจิตในเลือด ($p > 0.10$)¹⁵ ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Tune และคณะที่ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนความจำจากแบบทดสอบ Wechsler Adult Intelligence Scale กับระดับยา anticholinergics ในเลือดของผู้ป่วยโรคจิตเภท จำนวน 15 ราย พบว่าระดับยา anticholinergics ในเลือดสัมพันธ์กับระดับความจำของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ($r = -0.51, p < 0.01$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์เช่นนี้กับระดับยาต้านโรคจิตในเลือด¹⁶ การศึกษาผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อความจำในผู้ป่วยสูงอายุโรคจิตเภท โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับคะแนนจากแบบทดสอบ Mini-Mental State Examination (MMSE) และ Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน มีคะแนนจากแบบทดสอบทั้ง MMSE และ CAMCOG ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁷

จากการศึกษาข้างต้น จึงสรุปได้ว่า trihexyphenidyl ส่งผลกระทบต่อความจำของผู้ที่ใช้ยานี้ และผลกระทบของยาดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับนั่นคือ เมื่อขนาดยา trihexyphenidyl สูงขึ้น ส่งผลให้ระดับความจำระดับของผู้ใช้ยายิ่งต่ำลง

5. แนวทางการแก้ไขปัญหาผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำ

สำหรับแนวทางการแก้ไขปัญหของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำนั้น ประกอบด้วย 3 แนวทาง ซึ่งแต่ละแนวทางมีการศึกษาไว้ดังนี้

5.1 การหยุดใช้ยา trihexyphenidyl

จากผลกระทบบของยา trihexyphenidyl ต่อผู้ป่วยทั้งในด้านอาการทาง anticholinergic และความจำ จึงมีนักวิจัยที่ศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการหยุดยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการ EPS ได้ดีแล้วและใช้ยามาได้ระยะหนึ่ง จากการศึกษาการหยุดใช้ยา anticholinergic โดยฉับพลัน (abrupt withdrawal) พบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทมีอาการ EPS กลับมากำเริบหลังจากหยุดยามีประมาณร้อยละ 37.5-68¹⁸⁻²⁰ จากการเกิดอาการ EPS ที่ค่อนข้างสูงข้างต้น จึงมีผู้วิจัยพยายามศึกษาถึงกลวิธีการหยุดยา anticholinergic แบบค่อยๆ ปรับลดขนาดยา (gradual withdraw) เพื่อลดการเกิดอาการถอนยา พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 90 สามารถหยุดยาได้สำเร็จโดยไม่จำเป็นต้องใช้ trihexyphenidyl และไม่มีอาการ EPS กำเริบ²¹

5.2 การเลือกใช้ยาต้านโรคจิตที่มีฤทธิ์ anticholinergic สูง

การเลือกใช้ยาต้านโรคจิตที่มีคุณสมบัติ anticholinergic สูง เช่น chlorpromazine และ thioridazine ทำให้เกิดอาการ EPS น้อยกว่าการใช้ยาต้านโรคจิตที่มีคุณสมบัติ anticholinergic ต่ำ (ดังตารางที่ 3) ดังนั้นการเลือกใช้ยาต้านโรคจิตที่ก่อให้เกิดอาการ EPS ต่ำ จะทำให้ลดการใช้ยาหรือลดขนาดยา trihexyphenidyl ไปด้วย⁵

ตารางที่ 3 ฤทธิ์ Anticholinergic ของยาต้านโรคจิต และการเกิดอาการ EPS²²

ยา	ฤทธิ์ Anticholinergic	การเกิดอาการ EPS
chlorpromazine	+++	+++
fluphenazine	+	++++
haloperidol	+	++++
perphenazine	++	+++
thioridazine	++++	+++
trifluoperazine	++	+++
thiothixene	+	++++

หมายเหตุ + ต่ำมาก, ++ ต่ำ, +++ ปานกลาง, ++++ สูง

5.3 การเลือกใช้ยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ

แม้ว่ายาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมมีประสิทธิภาพในการรักษาได้ดี แต่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ EPS³⁻⁴ จึงได้มีการพัฒนาายากลุ่มใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพและเหนียวนำไปเกิด EPS น้อยที่สุด โดยในปี ค.ศ. 1989 มียาตัวแรกของกลุ่มยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบคือ clozapine ได้ถูกนำมาใช้ และปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่ากลุ่มยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบเหนียวนำการเกิด EPS ได้น้อยกว่ายาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม โดยศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (meta-analysis) พบว่ายาทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของประสิทธิภาพ แต่ในแง่ของการเกิด EPS นั้นยาในกลุ่มชนิดนอกแบบทำให้เกิด EPS น้อยกว่ายาอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²³ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมานที่พบว่ายาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ (olanzapine, risperidone, quetiapine) ทำให้เกิดอาการ EPS น้อยกว่ายา haloperidol อย่างมีนัยสำคัญ²⁴ ทำให้ลดการใช้ยา trihexyphenidyl ลงไปได้ด้วย ตัวอย่างยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ เช่น clozapine, risperidone, quetiapine, olanzapine และ ziprasidone โดยยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบยังคงถูกใช้อย่างจำกัด เนื่องจากยามีราคาที่สูงเมื่อเทียบกับยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม

บทสรุป

ยา trihexyphenidyl เป็นยาที่ใช้ในการควบคุมอาการ Extra-Pyramidal Symptoms (EPS) ที่เกิดขึ้นจากการเป็นโรคพาร์กินสันและสาเหตุจากยาต้านโรคจิต⁵ trihexyphenidyl ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นตัวรับ acetylcholine ในปัจจุบัน สมมติฐานผลกระทบของยา trihexyphenidyl ต่อความจำ คือ การปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท และการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง ซึ่งผลกระทบของยา trihexyphenidyl ต่อความจำอาจเกิดจากสาเหตุใดสาเหตุหนึ่ง หรือเกิดร่วมกันก็เป็นได้ แนวทางการแก้ไขปัญหายา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ คือ การหยุดยาในผู้ป่วยที่ใช้ trihexyphenidyl ที่สามารถควบคุมอาการ EPS ได้ดีแล้วและใช้ยามาได้ระยะหนึ่งโดยวิธีค่อยๆ ปรับลดขนาดยา (gradual withdrawal) เพื่อลดการเกิดอาการถอนยา หรือเลือกให้ยาด้านโรคจิตที่มีคุณสมบัติ anticholinergic สูง หรือยาด้านโรคจิตในกลุ่มนอกแบบซึ่งเป็นกลุ่มยาที่ก่อให้เกิดอาการ EPS ต่ำ ซึ่งทำให้ลดการใช้ยา trihexyphenidyl ไปด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Schizophrenia (online). Available from : http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/ (10 March 2005).
2. กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข. จำนวนและอัตราผู้ป่วยทางสุขภาพจิตของประเทศไทย (online). Available from : <http://www.dmh.go.th/report/population/pop1.asp> (10 March 2005).
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1997 ; 154(Suppl 4) : 1-63.
4. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia second edition. American Journal of Psychiatry 2004 ; 161(2) : 1-56.
5. มานิต ศรีสุภานนท์. การใช้ยาทางจิตเวช. พิมพ์ครั้งที่ 1 เชียงใหม่ ธนุขพรินต์ติ้ง 2545 : 1-29
6. Bunch C. Trihexyphenidyl (Drugdex Drug Evaluations). In : Hutchison TA & Shahan DR (Eds) : DRUGDEX[®] System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [3/2003]).
7. Buhrich N, Weller A. and Kevans P. Misuse of anticholinergic drugs by people with serious mental illness. Psychiatric Services 2000; 51(7) : 928-9.
8. Schwartz JH. Chemical Messengers: Small Molecules and Peptides, In : Kandel ER (eds) Principles of neural science. London: Prentice-Hall International Inc, 1991 : 213-24.
9. รัตรี สุตทรวง และ วีระชัย สิงหนิยม. ประสาทสรีรวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 4 กรุงเทพมหานคร สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2545 : 451-7.
10. Mesulam MM. and Geula C. Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer disease, In : Terry RD. (eds) Alzheimer disease. New York : Raven Press, 1994 : 263-91.
11. Kellar KJ. and Wonnacott S. "Nicotinic cholinergic receptors in Alzheimer' s disease." In: Wonnacott, S. (eds) Nicotine psychopharmacology. New York: Oxford university Press, 1990 : 341-50.

12. Nishiyama K, Momose T, Sugishita M. et al. Positron emission tomography of reversible intellectual impairment induced by long-term anticholinergic therapy. *Journal of the Neurological Sciences* 1995 ; 132 : 89-92.
13. Takahashi S, Tohgi H, Yonezawa H. et al. The effect of trihexyphenidyl, an anticholinergic agent, on regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with Parkinson's disease. *Journal of The Neurological Sciences* 1999 ; 167 : 56-61.
14. Potiamnos G. and Kellett JM. Anticholinergic drug memory: the effects of benhexol on memory in the group geriatric patients. *British Journals of psychiatry* 1982 ; 140 : 470-2.
15. Perlick D, Stastny P, Katz I. et al. Memory deficits and anticholinergic levels in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1986 ; 143 : 230-2.
16. Tune LE, Strauss ME, Lew MF. et al. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 1982 ; 139 : 1460-3.
17. Heinik J. Effects of trihexyphenidyl on MMSE and CAMCOG scores of medicated elderly patients with schizophrenia. *Journal of the International Psychogeriatric* 1998 ; 10 : 103-8.
18. Manos N. and Gkiouzevas J. Discontinuing antiparkinson medication in chronic schizophrenics at What cost to the patient ?. *Acta Psychiatrica Scandinavian* 1981 ; 63 : 28-32.
19. Jellinek T, Gardos G, Cole JO. Adverse effects of antiparkinson drug withdrawal. *American Journal of Psychiatry* 1981 ; 138 : 1567-71.
20. Manos N, Gkiouzevas J, Logothetis J. The need for continuous use of antiparkinsonian medication with chronic schizophrenic patients receiving long-term neuroleptic therapy. *American Journal of Psychiatry* 1981 ; 138 : 184-8.
21. Ungvari GS, Chiu HF, Lam LC. et al. Gradual withdrawal of long-term anticholinergic antiparkinson medication in chinese patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999 ; 19 : 141-8.
22. Crismon ML. and Dorson PG. Schizophrenia, In: Dipro JT. et al (ed) *Pharmacotherapy A pathophysiologic approach*. New York : The McGraw-Hill companies, 2002 : 1219-42.
23. Geddes J, Freemantle N, Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia : systematic overview and meta-regression analysis. *British Medical Journal* 2000 ; 321 : 1371-6.
24. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research* 1999 ; 35 : 51-68.

จงตอบคำถามต่อไปนี้

1. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวถูกต้อง

1. ยาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบ ก่อให้เกิดอาการ Extra-Pyramidal Symptoms (EPS) มากกว่ายาด้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม
2. ยาด้านโรคจิตก่อให้เกิดอาการ EPS จากการปิดกั้นตัวรับ ACh ที่ nigrostriatal pathway
3. trihexyphenidyl มีกลไกการออกฤทธิ์ คือปิดกั้นตัวรับ acetylcholine
4. trihexyphenidyl ใช้ในการควบคุมอาการ EPS ที่เกิดจากการเป็นโรค Parkinson ไม่ได้
5. อาการไม่พึงประสงค์จากยา trihexyphenidyl เช่น ปากแห้ง ท้องเสีย

2. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวถูกต้องเกี่ยวกับอาการของโรคจิตเภท

1. อาการหลงผิด
2. อาการประสาทหลอน
3. การพูดที่ไม่เกี่ยวเนื่องกัน ขาดความเชื่อมโยงของข้อมูล
4. อารมณ์เรียวเฉย
5. ถูกทุกข้อ

3. ข้อใดต่อไปนี้กล่าว *ไม่ถูกต้อง* เกี่ยวกับหน้าที่และความสำคัญของ acetylcholine ที่เกี่ยวข้องกับความจำ

1. เป็นสารสื่อประสาทตัวแรกที่ถูกค้นพบและสามารถแยกออกได้เป็นผลสำเร็จ
2. สารสื่อประสาทชนิดนี้พบได้ทั้งระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย
3. ตัวรับของ ACh มี 2 ชนิดคือ nicotinic receptor และ muscarinic receptor
4. ส่วนประกอบของ acetylcholine คือ chlorine และ acetyl-CoA
5. หากทำลาย hippocampus จะไม่สามารถจำของใหม่ได้ คือเสียความจำระยะสั้น

4. ตัวรับชนิด muscarinic receptor subtype ใดที่เกี่ยวข้องกับความจำและพบหนาแน่นมากที่บริเวณ hippocampus

1. subtype 1
2. subtype 2
3. subtype 3
4. subtype 4
5. subtype 5

5. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวถูกต้องเกี่ยวกับสมมติฐานการปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท

1. สมมติฐานดังกล่าวเกิดขึ้นจากความรู้เกี่ยวกับโรค Huntington disease
2. trihexyphenidyl น่าจะไปปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท เนื่องจากโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกัน
3. หากหยุดยา trihexyphenidyl แล้ว สมรรถนะจะทำงานไม่แตกต่างกันกับในช่วงก่อนหยุดยา
4. ข้อ 1. และ 2.
5. ข้อ 2. และ 3.

6. สารในข้อใดต่อไปนี้ *ไม่เกี่ยวข้อง* กับสมมติฐานการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง
1. calcium
 2. nitric oxide
 3. cGMP
 4. protien kinase G
 5. cAMP
7. ข้อใดต่อไปนี้ถูกต้องเกี่ยวกับสมมติฐานการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง
1. เมื่อ trihexyphenidyl จับกับตัวรับ ส่งผลให้ nitric oxide ลดลง
 2. การลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมองเกิดจากหลอดเลือดคลายตัว
 3. cerebral blood flow ลดลงหลังจากที่ผู้ป่วยใช้ยา trihexyphenidyl
 4. ข้อ 1. และ 2.
 5. ข้อ 1. และ 3.
8. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับผลกระทบของยาที่มีต่อความจำ
1. ระดับความจำของผู้ป่วยจะแปรผันตามกับระดับยา anticholinergic ในเลือด
 2. ระดับความจำของผู้ป่วยจะแปรผกผันกับระดับยา anticholinergic ในเลือด
 3. ระดับความจำของผู้ป่วยจะแปรผันตามกับระดับยาด้านโรคจิตในเลือด
 4. ระดับความจำของผู้ป่วยจะแปรผกผันกับระดับยาด้านโรคจิตในเลือด
 5. ระดับความจำของผู้ป่วยไม่มีความสัมพันธ์กับระดับยา anticholinergic และ ระดับยาด้านโรคจิตในเลือด
9. ข้อใดถูกต้องแนวทางการแก้ไขปัญหา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำสำหรับ
1. สามารถหยุดใช้ยา trihexyphenidyl ได้ทันทีหากผู้ป่วยไม่มีอาการ EPS
 2. การเลือกใช้ยาด้านโรคจิตที่มีฤทธิ์ anticholinergic ต่ำ
 3. การเลือกใช้ยาด้านโรคจิตชนิดนอกแบบ
 4. การเลือกใช้ยาด้านโรคจิตที่มีฤทธิ์ antidopaminergic สูง
 5. ถูกทุกข้อ
10. หากผู้ป่วยโรคจิตเภทรายหนึ่งกำลังเรียนอยู่ในชั้นมัธยมปลายและเตรียมสอบเข้ามหาวิทยาลัย เพื่อลดผลกระทบที่มีต่อความจำผู้ป่วยในฐานะที่ท่านเป็นเภสัชกรจะไม่แนะนำยาตัวใดในการรักษา
1. olanzapine
 2. haloperidol
 3. quetiapine
 4. clozapine
 5. ทุกตัวสามารถใช้ได้

