

Practical Issues in Chronic Diseases

บรรณาธิการ ปิติ ทฤษฎีคุณ
ไพยม วงศ์ภูวรักษ์
จิตติมา ตั้วเงิน
อุษณีย์ วนรรम्मณี
อรวรรณ แซ่ติ่ม

บทที่

13

การใช้ยารักษา กลุ่มโรควิตกกังวล

(Pharmacotherapy of Anxiety Disorders)

ถนอมพงษ์ เสถียรรัตนา

- บทนำ
- สาเหตุของโรควิตกกังวล
- พยาธิวิทยาและกลไกการเกิดโรค
- อาการแสดงและเกณฑ์การวินิจฉัย
- เป้าหมายการรักษา
- การรักษาโรควิตกกังวล
- บทบาทของเภสัชกรในการบริหารจัดการทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรควิตกกังวล
- สรุป

กลุ่มโรควิตกกังวล (anxiety disorders) เป็นกลุ่มโรคทางจิตเวชที่พบได้บ่อยที่สุดและมีลักษณะเป็นโรคเรื้อรัง มีโอกาสกำเริบได้บ่อยครั้ง และส่งผลกระทบต่ออย่างชัดเจนต่อการดำเนินชีวิตในด้านต่างๆ ของผู้ป่วยทั้งการเรียน การทำงาน หรือการเข้าสังคม จากการสำรวจของนันทิกาและคณะ⁽¹⁾ ในประชาชนที่อาศัยอยู่ในกรุงเทพมหานคร จำนวน 2,948 ราย ในปี พ.ศ. 2543 พบความชุกของโรควิตกกังวลชนิด generalized anxiety disorder มากที่สุด (ร้อยละ 19.9) รองลงมา คือ panic disorder ร้อยละ 8.3 ส่วนโรควิตกกังวลชนิดอื่นที่พบ ได้แก่ agoraphobia, simple phobia, obsessive-compulsive disorder และ social phobia ร้อยละ 6.1, 3.5, 2.7 และ 2.4 ตามลำดับ การให้การักษาผู้ป่วยโรควิตกกังวลอย่างเหมาะสมทั้งการรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy) และการรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ในบทความนี้จะกล่าวถึงโรควิตกกังวลที่สำคัญ ได้แก่ generalized anxiety disorder (GAD), panic disorder (PD), social anxiety disorder (SAD) และ obsessive-compulsive disorder (OCD)

สาเหตุของโรควิตกกังวล⁽²⁾

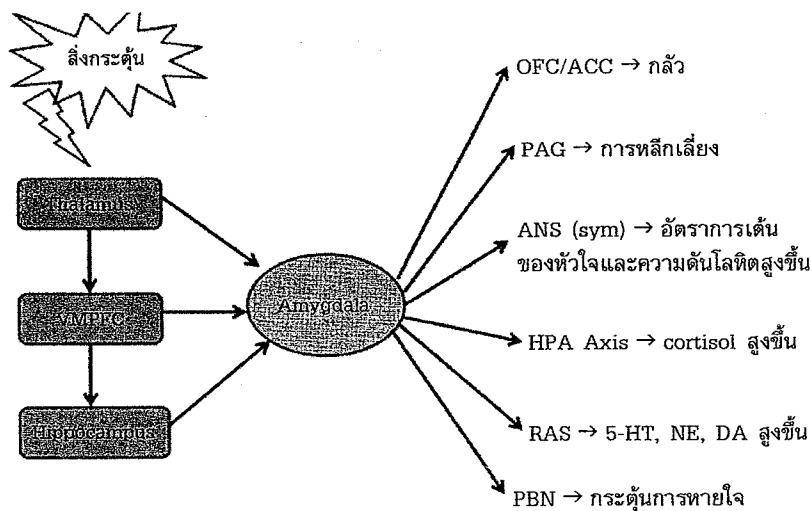
สาเหตุของโรควิตกกังวลเชื่อว่ามาจากหลายปัจจัยร่วมกันทั้งปัจจัยด้านพันธุกรรม (genetic factors) เช่น มีญาติสายตรงเป็นโรควิตกกังวล ปัจจัยด้านชีวภาพ (biological factors) เช่น การเสียสมดุลของระดับสารสื่อประสาท (neurotransmitters) ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมอาการวิตกกังวล เช่น มีระดับของ gamma-aminobutyric acid (GABA) และ serotonin (5-HT) ที่ลดลง หรือเกิดจากปัจจัยด้านสังคม (social factors) เช่น เกิดเหตุการณ์ในชีวิตที่กระทบกระเทือนจิตใจ หรือทำให้เครียด วิตกกังวล

พยาธิวิทยาและกลไกการเกิดโรค

พยาธิวิทยาของโรควิตกกังวลเชื่อว่าเกิดจากสมองส่วน amygdala ถูกกระตุ้นมากเกินไป (hyperstimulation of amygdala)⁽²⁻⁴⁾ มีผลส่งสัญญาณไปกระตุ้นที่ anterior cingulate cortex (ACC) และ orbitofrontal cortex (OFC) ทำให้เกิดอาการกลัวขึ้น (รูปที่ 1) นอกจากนี้การที่สมองส่วน amygdala ถูกกระตุ้นมากเกินไปยังมีผลส่งสัญญาณไปกระตุ้นสมองบริเวณอื่นทำให้เกิดการตอบสนองทางร่างกายต่างๆ ได้แก่ การกระตุ้นที่ parabrachial nucleus ส่งผลเพิ่มอัตราการหายใจ การกระตุ้นที่ locus coeruleus มีผลเพิ่มการหลั่ง norepinephrine (NE) ทำให้อัตราการเต้นของ



หัวใจและความดันโลหิตสูงขึ้นได้ และเป็นเหตุผลอธิบายว่าผู้ป่วยโรควิตกกังวลที่มีอาการเรื้อรังจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคตได้ รวมถึงการกระตุ้นที่ hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis มีผลเพิ่มการหลั่ง cortisol หลักการใช้ยารักษาโรควิตกกังวลจึงเน้นที่การยับยั้งการทำงานของ amygdala เพื่อให้กลับมาทำงานได้ตามปกติ



PAG - periaqueductal gray matter; PBN - para brachial nucleus

รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรควิตกกังวล (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2 และ 3)

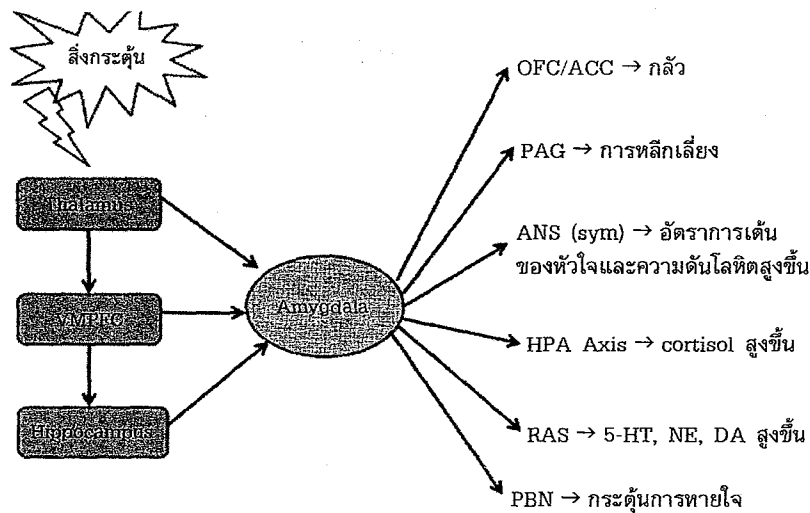
สารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรควิตกกังวลมีหลายชนิด^(2,3) ได้แก่

1. Serotonin^(5,6) การมีระดับ 5-HT ที่เหมาะสมไปออกฤทธิ์กระตุ้นที่ตัวรับ 5-HT_{1A} ที่ amygdala จะช่วยให้ amygdala กลับมาทำงานได้อย่างปกติ ยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มระดับ 5-HT จึงนำมาใช้เป็นยาคลายกังวลได้

2. Norepinephrine เป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ดังนั้นการมีระดับ NE ที่สูงขึ้น ไปกระตุ้นที่ตัวรับ α_1 และ β_1 ที่ amygdala จะกระตุ้นให้เกิดอาการวิตกกังวลได้ อย่างไรก็ตามการมีระดับ NE ที่สูงขึ้น และกระตุ้นตัวรับดังกล่าวอย่างต่อเนื่อง ในระยะยาวจะเกิด down regulation ของตัวรับ ทำให้อาการวิตกกังวลดีขึ้น ดังนั้นการใช้ยาที่เพิ่มระดับ NE ต่อเนื่องระยะยาวจะออกฤทธิ์คลายกังวลได้เช่นกัน

3. Gamma-aminobutyric acid เป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบประสาทส่วนกลาง จึงสามารถยับยั้งการทำงานของ amygdala และออกฤทธิ์คลายกังวลได้อย่างรวดเร็ว และเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาคลายกังวล

หัวใจและความดันโลหิตสูงขึ้นได้ และเป็นเหตุผลอธิบายว่าผู้ป่วยโรควิตกกังวลที่มีอาการเรื้อรังจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคตได้ รวมถึงการกระตุ้นที่ hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis มีผลเพิ่มการผลิต cortisol หลักการใช้ยารักษาโรควิตกกังวลจึงเน้นที่การยับยั้งการทำงานของ amygdala เพื่อให้กลับมาทำงานได้ตามปกติ



PAG - periaqueductal gray matter; PBN - para brachial nucleus

รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรควิตกกังวล (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2 และ 3)

สารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรควิตกกังวลมีหลายชนิด^(2,3) ได้แก่

1. Serotonin^(5,6) การมีระดับ 5-HT ที่เหมาะสมไปออกฤทธิ์กระตุ้นที่ตัวรับ 5-HT_{1A} ที่ amygdala จะช่วยให้ amygdala กลับมาทำงานได้อย่างปกติ ยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มระดับ 5-HT จึงนำมาใช้เป็นยาลดวิตกกังวลได้

2. Norepinephrine เป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ดังนั้นการมีระดับ NE ที่สูงขึ้น ไปกระตุ้นที่ตัวรับ α_1 และ β_1 ที่ amygdala จะกระตุ้นให้เกิดอาการวิตกกังวลได้ อย่างไรก็ตามการมีระดับ NE ที่สูงขึ้น และกระตุ้นตัวรับดังกล่าวอย่างต่อเนื่อง ในระยะยาวจะเกิด down regulation ของตัวรับ ทำให้อาการวิตกกังวลดีขึ้น ดังนั้นการใช้ยาที่เพิ่มระดับ NE ต่อเนื่องระยะยาวจะออกฤทธิ์คล้ายวิตกกังวลได้เช่นกัน

3. Gamma-aminobutyric acid เป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบประสาทส่วนกลาง จึงสามารถยับยั้งการทำงานของ amygdala และออกฤทธิ์คล้ายวิตกกังวลได้อย่างรวดเร็ว และเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาลดวิตกกังวล



- 6) เจ็บหน้าอก
 - 7) คลื่นไส้ ไม่สบายท้อง
 - 8) รู้สึกเวียนหัว จะเป็นลม
 - 9) รู้สึกร้อนหรือหนาวเย็นผิดปกติ
 - 10) รู้สึกยิบๆ หรือชา (paresthesia)
 - 11) รู้สึกว่าตนเองเปลี่ยนไปจากเดิม (depersonalization) หรือสิ่งแวดล้อมเปลี่ยน (derealization)
 - 12) กลัวว่าจะควบคุมตัวเองไม่ได้
 - 13) กลัวตัวเองจะตาย
- B. หลังจากเกิดอาการ panic attack แล้ว จะต้องมีอาการต่อไปนี้ 1 อาการขึ้นไป อย่างน้อย 1 ครั้ง ภายในระยะเวลา 1 เดือน
- กลัวว่าจะมีอาการ panic attack เกิดขึ้นมาอีก
 - มีพฤติกรรมที่ไม่เหมาะสมอย่างมีนัยสำคัญหลังจากเกิด panic attack เช่น พยายามหลีกเลี่ยงสถานที่ที่อาจทำให้เกิด panic attack
- C. อาการดังกล่าวไม่ได้เป็นผลมาจากสารเสพติดหรือโรคทางกาย เช่น ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน
- D. อาการดังกล่าวไม่ได้เกิดจากโรคทางจิตเวชอื่นๆ

3. Social anxiety disorder (SAD)

- A. กลัวหรือกังวลในการเข้าสังคมตั้งแต่ 1 สถานการณ์ขึ้นไป
- B. ผู้ป่วยกลัวว่าตนเองจะแสดงความกังวลออกไปจนถูกประเมินในแง่ลบ เช่น ทำให้ถูกปฏิเสธ
- C. สถานการณ์ดังกล่าวมักกระตุ้นให้เกิดความกลัวหรือกังวลได้เสมอ
- D. ผู้ป่วยพยายามหลีกเลี่ยงการเข้าสังคม
- E. ความกลัวหรือกังวลที่เกิดขึ้นนั้นมากกว่าที่ควรจะเป็น
- F. ความกลัว กังวล หรือการพยายามหลีกเลี่ยง เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง 6 เดือนขึ้นไป
- G. อาการดังกล่าวส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตในสังคมด้านต่างๆ อย่างมีนัยสำคัญ
- H. อาการดังกล่าวไม่ได้เป็นผลมาจากสารเสพติดหรือโรคทางกาย
- I. อาการดังกล่าวไม่ได้เกิดจากโรคทางจิตเวชอื่นๆ
- J. หากผู้ป่วยมีโรคร่วมทางกาย อาการกลัวหรือกังวลต้องไม่สัมพันธ์กับโรคร่วมของผู้ป่วย หรือหากสัมพันธ์กับโรคจริง อาการกลัว หรือกังวลที่เกิดขึ้นต้องมากกว่าปกติ

4. Obsessive-compulsive disorder (OCD)

ตามเกณฑ์ DSM-5 ไม่ได้จัด OCD อยู่ในกลุ่มโรควิตกกังวล แต่จัดให้อยู่ในกลุ่มโรคย้ำคิดย้ำทำและโรคอื่นที่เกี่ยวข้อง (obsessive-compulsive and related disorders) โดยมีเกณฑ์วินิจฉัย



- 6) เจ็บหน้าอก
 - 7) คลื่นไส้ ไม่สบายท้อง
 - 8) รู้สึกเวียนหัว จะเป็นลม
 - 9) รู้สึกร้อนหรือหนาวเย็นผิดปกติ
 - 10) รู้สึกยิบๆ หรือชา (paresthesia)
 - 11) รู้สึกว่าตนเองเปลี่ยนไปจากเดิม (depersonalization) หรือสิ่งแวดล้อมเปลี่ยน (derealization)
 - 12) กลัวว่าจะควบคุมตัวเองไม่ได้
 - 13) กลัวตัวเองจะตาย
- B. หลังจากเกิดอาการ panic attack แล้ว จะต้องมีอาการต่อไปนี้ 1 อาการขึ้นไป อย่างน้อย 1 ครั้ง ภายในระยะเวลา 1 เดือน
- กลัวว่าจะมีอาการ panic attack เกิดขึ้นมาอีก
 - มีพฤติกรรมที่ไม่เหมาะสมอย่างมีนัยสำคัญหลังจากเกิด panic attack เช่น พยายามหลีกเลี่ยงสถานที่ที่อาจทำให้เกิด panic attack
- C. อาการดังกล่าวไม่ได้เป็นผลมาจากสารเสพติดหรือโรคทางกาย เช่น ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน
- D. อาการดังกล่าวไม่ได้เกิดจากโรคทางจิตเวชอื่นๆ

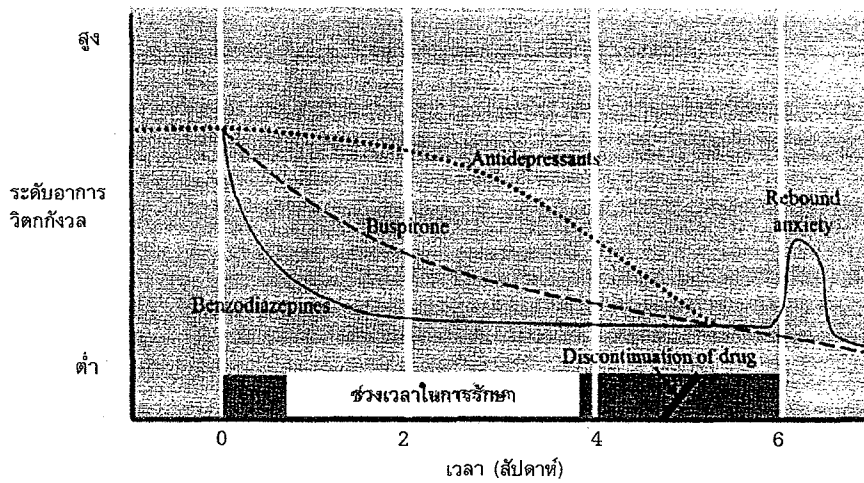
3. Social anxiety disorder (SAD)

- A. กลัวหรือกังวลในการเข้าสังคมตั้งแต่ 1 สถานการณ์ขึ้นไป
- B. ผู้ป่วยกลัวว่าตนเองจะแสดงความกังวลออกไปจนถูกประเมินในแง่ลบ เช่น ทำให้ถูกปฏิเสธ
- C. สถานการณ์ดังกล่าวมักจะกระตุ้นให้เกิดความกลัวหรือกังวลได้เสมอ
- D. ผู้ป่วยพยายามหลีกเลี่ยงการเข้าสังคม
- E. ความกลัวหรือกังวลที่เกิดขึ้นนั้นมากกว่าที่ควรจะเป็น
- F. ความกลัว กังวล หรือการพยายามหลีกเลี่ยง เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง 6 เดือนขึ้นไป
- G. อาการดังกล่าวส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตในสังคมด้านต่างๆ อย่างมีนัยสำคัญ
- H. อาการดังกล่าวไม่ได้เป็นผลมาจากสารเสพติดหรือโรคทางกาย
- I. อาการดังกล่าวไม่ได้เกิดจากโรคทางจิตเวชอื่นๆ
- J. หากผู้ป่วยมีโรคร่วมทางกาย อาการกลัวหรือกังวลต้องไม่สัมพันธ์กับโรคร่วมของผู้ป่วย หรือหากสัมพันธ์กับโรคจริง อาการกลัว หรือกังวลที่เกิดขึ้นต้องมากกว่าปกติ

4. Obsessive-compulsive disorder (OCD)

ตามเกณฑ์ DSM-5 ไม่ได้จัด OCD อยู่ในกลุ่มโรควิตกกังวล แต่จัดให้อยู่ในกลุ่มโรคย้ำคิดย้ำทำและโรคอื่นที่เกี่ยวข้อง (obsessive-compulsive and related disorders) โดยมีเกณฑ์วินิจฉัย





รูปที่ 2 ลักษณะการออกฤทธิ์คลายกังวลของยาต้านซึมเศร้าและยากลุ่ม benzodiazepines (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 11)

- การใช้ยาในการรักษา generalized anxiety disorder

ยาที่แนะนำในการรักษา GAD คือ ยากลุ่ม SSRI ได้แก่ sertraline, paroxetine และ escitalopram และยากลุ่ม serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) ได้แก่ venlafaxine และ duloxetine^(2,8-10,12,13) ขนาดยาที่แนะนำดังตารางที่ 1 โดยช่วง 2-4 สัปดาห์แรกของการรักษาสามารถให้ยากลุ่ม BZPs ร่วมด้วยได้ ในด้านประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดในการรักษา GAD พบว่า SSRI จะมีประสิทธิภาพที่ดีในการบรรเทาอาการด้านจิตใจ (psychic symptoms) เช่น อาการวิตกกังวล ส่วน BZPs จะมีประสิทธิภาพที่ดีในการบรรเทาอาการด้านร่างกาย (somatic symptoms) เช่น กระวนกระวาย อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ^(8,9,14)

ยาอื่นที่มีหลักฐานทางวิชาการในการรักษา GAD ได้แก่ pregabalin 150-600 mg/day ซึ่งออกฤทธิ์คลายกังวลได้เร็ว และมีประสิทธิภาพดีทั้งอาการด้านจิตใจและด้านร่างกาย⁽¹⁴⁾ ส่วนยาต้านโรคจิตเภท (antipsychotics) ที่มีประสิทธิภาพที่ดี คือ quetiapine XR 150-300 mg/day พบว่ามีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ escitalopram⁽¹⁵⁾

- การใช้ยาในการรักษา panic disorder

ยาที่แนะนำในการรักษา PD คือ ยากลุ่ม SSRI และ venlafaxine หลักการให้ยา SSRI และ venlafaxine ในการรักษา PD ควรเริ่มยาในขนาดต่ำและค่อยๆ เพิ่มขนาดยาช้าๆ ให้ได้ขนาดยาเป้าหมาย เนื่องจากผู้ป่วย PD เป็นกลุ่มที่เสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในเรื่อง stimulant-like

