



Rational drug use in Psychiatry

Pakawat wiwattanaworaset, M.D., FRCPsychT

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine

Prince of Songkla University

Principles of Rational drug use

- Right Diagnosis
- Right Drug
- Right Dose
- Right Time, Duration
- Right Route of administration
- Right Choice for patients, Preference
- Right for Economic reason

Psychiatric drugs

- Antipsychotic drug
- Anticholinergic drug
- Antidepressant
- Mood stabilizer
- Benzodiazepine

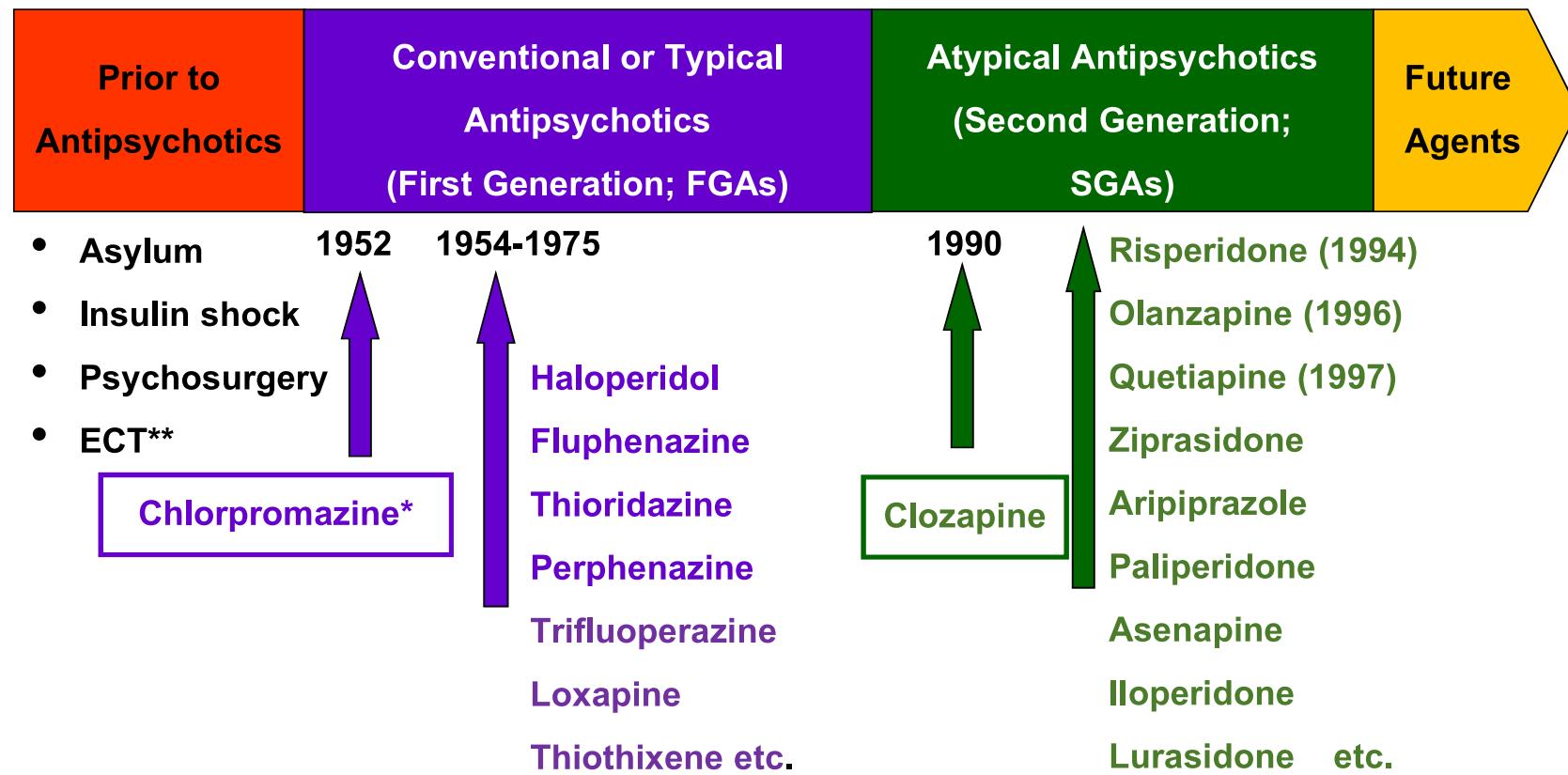
Antipsychotic drug



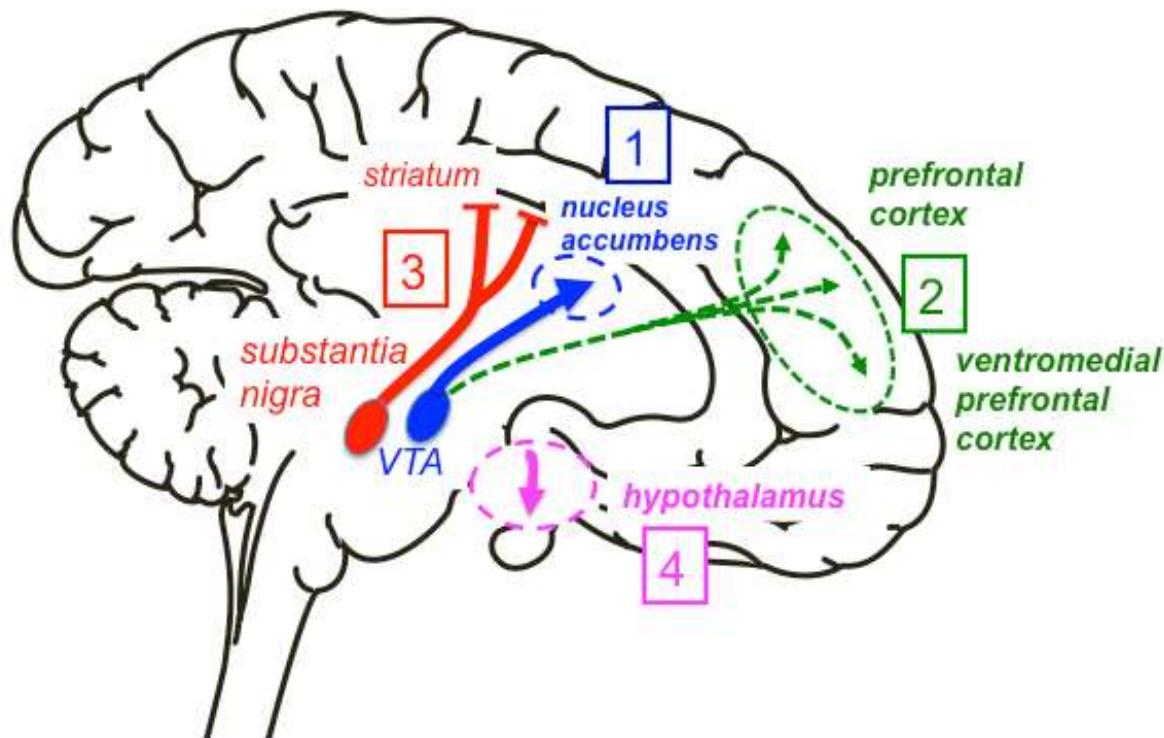
Indications

- **Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders**
- **Mood disorder with psychotic features**
- **Psychotic disorders due to a general medical condition**
- **Substance-induced psychotic disorder**
- **Tics and Tourette's disorder**
- **Aggression**

History of Antipsychotic therapies



Mechanism of action



D2 antagonism

1. Mesolimbic pathway
2. Mesocortical pathway
3. Nigrostriatal pathway
4. Tuberoinfundibular pathway

Mechanism of action

TYPICAL ANTIPSYCHOTICS

First-generation antipsychotics (FGAs)

- Block dopamine receptor ทุก pathway
- ยาจับกับ dopamine receptor แน่น
- เกิด EPS ง่าย

ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

Second-generation antipsychotics (SGAs)

- Block mesolimbic & mesocortical มากกว่า nigrostriatal & tuberoinfundibular
- ยาจับกับ dopamine receptor ไม่แน่นมาก และหลุดออกเร็ว
- เกิด EPS ต่ำกว่า

Mechanism of action

- 5-HT antagonism (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ etc.)
 - Improvement in negative symptoms
 - May attenuate Extrapyramidal Side Effects (EPS)
- Alpha-1 and alpha-2 adrenergic antagonism
 - Sedation, postural hypotension
- H₁ antagonism
 - Sedation, weight gain
- M₁ antagonism
 - Anticholinergic effects: dry mouth, blurred vision, constipation, urinary retention
 - May attenuate EPS

Typical antipsychotics (FGAs)

Generic name	Potency	Daily dose (mg/day)	Equivalent doses (mg)
Chlorpromazine	low	200-600	100
Thioridazine	low	200-600	100
Perphenazine	medium	8-64	8
Zuclopentixol	medium	25-50	25
Haloperidol	high	2-20	2
Trifluoperazine	high	5-30	5
Fluphenazine	high	2-20	2
Flupentixol	high	3-6	3
Pimozide	high	1-10	2

Atypical antipsychotics (SGAs)

Generic name	Daily dose (mg/day)	Common side effects
Clozapine	25-600	agranulocytosis, decrease seizure threshold, hypersalivation
Risperidone	2-6	hyperprolactinemia
Olanzapine	5-30	weight gain, metabolic effects
Quetiapine	150-800	somnolence, orthostatic hypotension
Ziprasidone	80-200	QTc prolongation
Aripiprazole	10-30	akathisia
Paliperidone	3-12	hyperprolactinemia
Amisulpride	400-800	agitation, hyperprolactinemia
Lurasidone	40-160	agitation

Atypical antipsychotics (SGAs)

- Pure dopamine agent
 - Amisulpride (D2/D3 antagonism)
 - Aripiprazole (Dopamine system stabilizer)
- Serotonin-dopamine antagonist (5-HT_{2A} and D2 antagonism)
 - Risperidone, Ziprasidone, Paliperidone
- Multi-acting Receptor Targeted Agent (MARTA)
 - Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Lurasidone

Injectable antipsychotics

ระยะเวลาการออกฤทธิ์	ชื่อยา	ขนาดในการรักษา
ระยะสั้น	Haloperidol	2-5 mg IM
	Chlorpromazine	25-50 mg IM
ระยะปานกลาง	Zuclopentixol acetate	50-100 mg IM ทุก 2-3 วัน
ระยะยาว	Haloperidol decanoate	25-200 mg IM ทุก 4 สัปดาห์
	Fluphenazine decanoate	12.5-50 mg IM ทุก 2-4 สัปดาห์
	Flupentixol decanoate	20-40 mg IM ทุก 4 สัปดาห์
	Risperidol LAI	25-50 mg IM ทุก 2 สัปดาห์
	Paliperidone palmitate	75-150 mg IM ทุก 4 สัปดาห์ 263-525 mg IM ทุก 3 เดือน
	Aripiprazole LAI	300-400 mg IM ทุก 4 สัปดาห์

Common side effects

- **Extrapyramidal side effect (EPS)**
 - Acute dystonia
 - Akathisia
 - Parkinsonism
 - Tardive dyskinesia
- **Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)**

Extrapyramidal side effects (EPS)

■ Acute dystonia

- oculogyric crises, tongue protrusion, trismus, torticollis, dystonic postures of the limbs and trunk, laryngospasm**
- Treatment
 - benztropine 1-2 mg IM or IV
 - diazepam 5-10 mg IV
 - diphenhydramine 25-50 mg IV
 - + trihexyphenidyl 2-5 mg PO tid

Extrapyramidal side effects (EPS)

■ Akathisia

- Subjective feelings of restlessness, Objective signs of restlessness, or both
- Treatment
 - Reduce antipsychotics dose
 - propranolol 30-120 mg/day
 - diazepam 6-20 mg/day

Extrapyramidal side effects (EPS)

■ Parkinsonism

- lead pipe rigidity (muscle stiffness), cogwheel rigidity
- shuffling gait, stooped posture
- regular coarse tremor
(pill-rolling tremor is rare.)
- rabbit syndrome
- Treatment
 - trihexyphenidyl 2-5 mg PO tid
 - diphenhydramine 25 mg PO qid

Extrapyramidal side effects (EPS)

■ **Tardive dyskinesia** **After 6 months of treatment**

- bucco-linguo-masticatory triad
- abnormal, involuntary, irregular choreoathetoid movement
- Treatment
 - Reduce or stop antipsychotics
 - Change to clozapine or other SGA

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

- Mental status change
- Muscle rigidity
- Hyperthermia
- Autonomic instability

Lab : CPK > 300 U/mL, WBC > 15000 mm³

Treatment : **Stop antipsychotics**

- Supportive treatment : fever reduction, hydration
- bromocriptine 2.5-5 mg PO bid-tid
- Antispasticity : dantrolene sodium

Anticholinergic drug



Anticholinergic drug

- **Benztropine (Cogentin)**
 - 1-2 mg IM, IV
- **Trihexyphenidyl (Benzhexol, ACA, Artane)**
 - 2-5 mg PO tid
- **Diphenhydramine (Benadryl)**
 - 25 mg PO qid
 - 25-50 mg IM, IV

Indications

- Neuroleptic-induced Acute dystonia
- Neuroleptic-induced Parkinsonism

Side effects

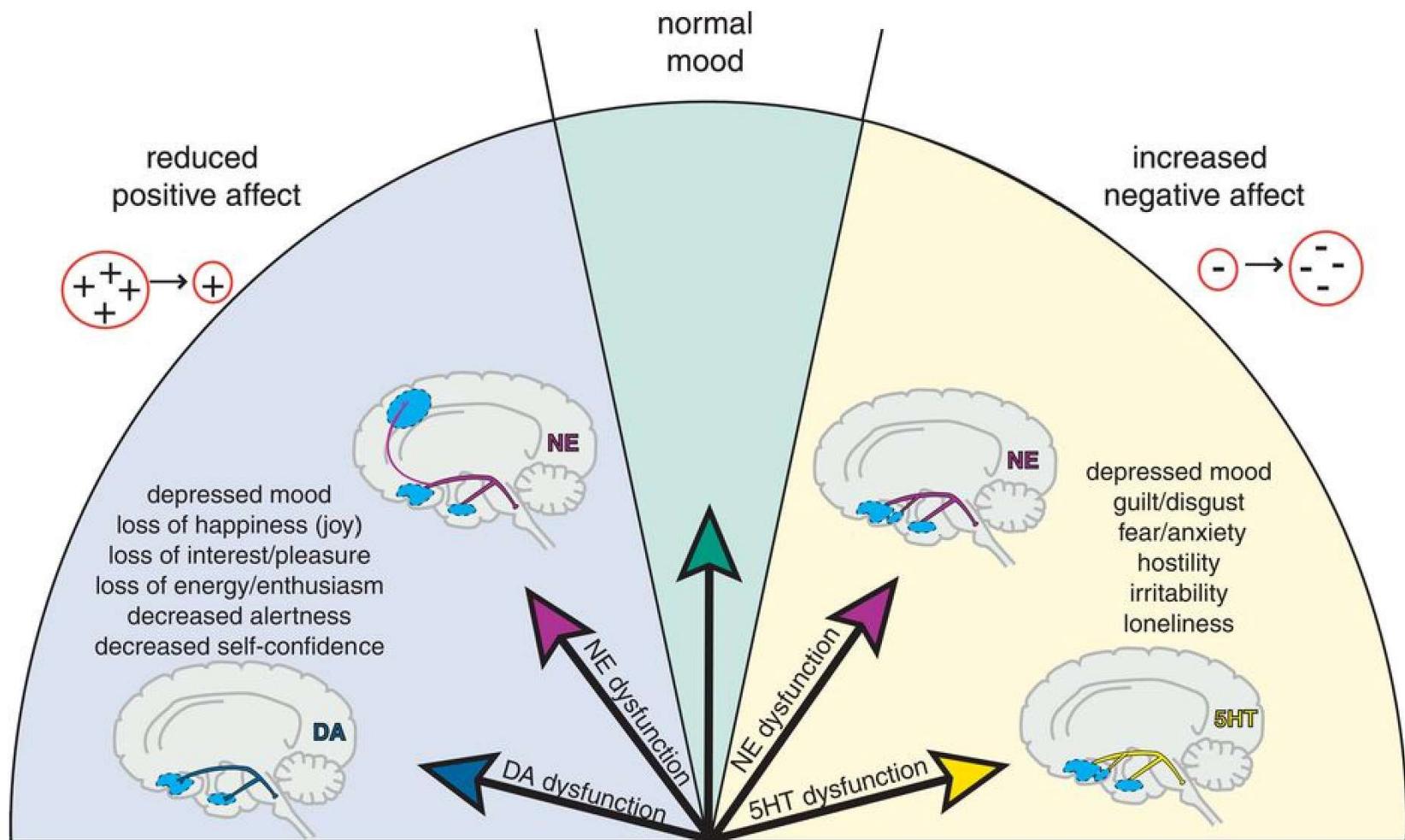
- **Common side effects**
 - dry mouth, blurred vision, constipation, urinary retention
- **Serious side effects (intoxication)**
 - delirium, coma, seizures, agitation, hallucinations, severe hypotension, supraventricular tachycardia, and peripheral manifestations (flushing, mydriasis, dry skin, hyperthermia, and decreased bowel sounds)

Antidepressant



Indications

- Major depressive disorder, Persistent depressive disorder
- Bipolar disorder, depressive episode**
- Panic disorder, Generalize anxiety disorder, Social anxiety disorder
- Obsessive-compulsive disorder
- Posttraumatic stress disorder
- Eating disorder
- Enuresis
- Neuropathic pain



Antidepressant classes

- Tricyclic antidepressant (TCA)
- Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)
- Serotonin Norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)
- Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA)
- Norepinephrine-Dopamine reuptake inhibitor (NDRI)
- Selective norepinephrine reuptake inhibitor (NRI)
- Serotonin agonist and reuptake inhibitor (SARI)
- Monoamine oxidase inhibitor (MAOI)
- Serotonin modulator and stimulator (SMS)
- Melatonin agonist

Tricyclic antidepressant (TCA)

- Block reuptake of NE and 5-HT
- amitriptyline, imipramine, nortriptyline, clomipramine, doxepin
- Side effects
 - somnolence
 - anticholinergic effect
 - intraventricular conduction delay, atrioventricular block, QT prolongation
 - orthostatic hypotension

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)

- Selectively block reuptake of 5-HT
- fluoxetine, sertraline, fluvoxamine, paroxetine, escitalopram
- Side effects
 - neurocognitive effects : headache, insomnia
 - gastrointestinal effects : abdominal discomfort, nausea, vomiting, diarrhea
 - sexual dysfunction : erectile dysfunction, inability to achieve orgasm
 - serotonin syndrome

Serotonin Syndrome

- diarrhea
- restlessness
- extreme agitation, hyperreflexia, autonomic instability + rapid fluctuations in V/S
- myoclonus, seizures, hyperthermia, uncontrollable shivering, rigidity
- delirium, coma, status epilepticus, cardiovascular collapse, death

SSRI + SSRIs, lithium, MAOI etc.

Treatment : **Discontinue medications**

- Supportive treatment : fever reduction, control agitation
- cyproheptadine : Initial dose of 12 mg then 2 mg every 2 hours if symptoms continue and maintenance dose of 8 mg

Antidepressant dosages

Class	Generic name	Usual dose (mg/day)
TCA	Amitriptyline	50-150
	Nortriptyline	50-150
	Imipramine	50-150
	Clomipramine	50-250
SSRI	Fluoxetine	20-60
	Fluvoxamine	100-200
	Sertraline	50-200
	Paroxetine	20-40
	Escitalopram	10-20

Antidepressant dosages

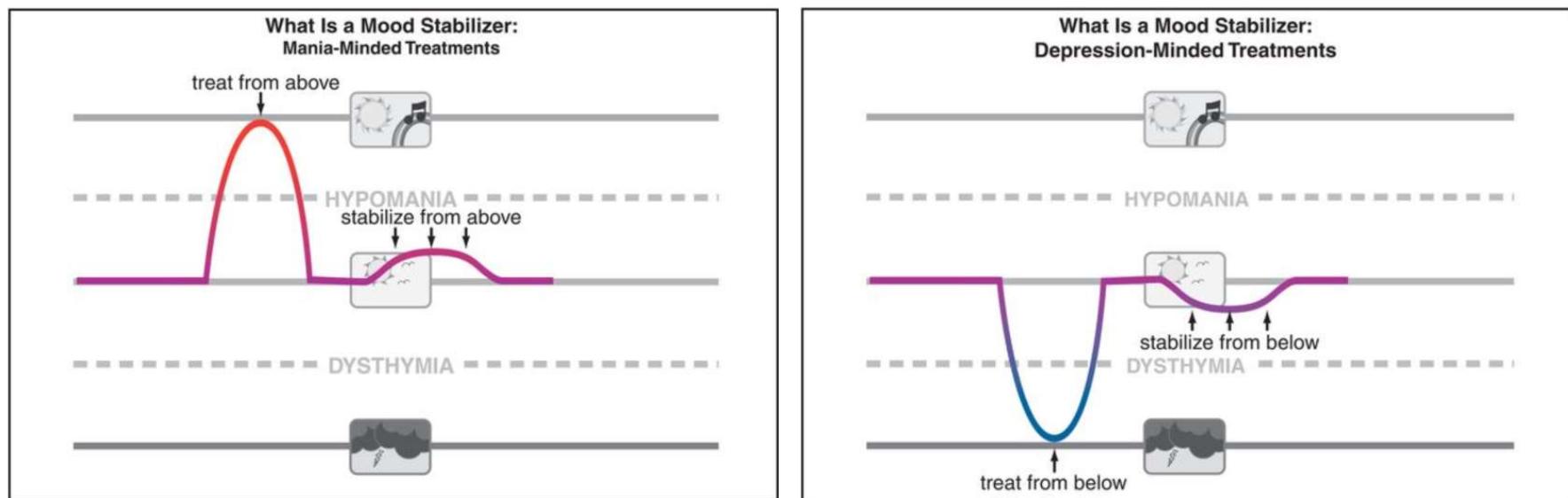
Class	Generic name	Usual dose (mg/day)
SNRI	Venlafaxine	75-375
	Desvenlafaxine	50
	Duloxetine	60-120
NaSSA	Mirtazapine	15-45
NDRI	Bupropion	150-300
SARI	Trazodone	150-300
SMS	Vortioxetine	10-20
Melatonin agonist	Agomelatine	25-50

Mood stabilizer



Mood Stabilizer

- Mood stabilizers suppress swings between mania and depression.



Mood Stabilizer classes

- Lithium
- Anticonvulsants
 - Valproate
 - Carbamazepine
 - Lamotrigine
- SGAs

Mood stabilizer dosages

Generic name	Usual dose (mg/day)	Therapeutic level (mEq/L)	ควรติดตาม ระดับยาในเลือด ภายในหลัง
Lithium	900 - 1200	Acute : 0.8 - 1.2 Maintenance : 0.6 - 0.8	5 วัน
Valproate	1000 - 2500	50 - 125	3 วัน
Carbamazepine	600 - 1200	4 - 12	5 วัน
Lamotrigine	100 - 200	-	-

Lithium : Mechanism of action

- ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ inositol monophosphate phosphatase (IMP)
- ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β)
 ส่งผลให้ลดการกระตุ้น gene transcription, ion channel, โครงสร้างของเซลล์ประสาท และ synaptic function และช่วยให้วงจรของเซลล์ประสาทในสมองดีขึ้น มี neuroprotective effect และช่วยควบคุมอารมณ์ของผู้ป่วยให้คงที่

Lithium : Indications

- **Bipolar disorder**
 - acute manic episode, acute depressive episode, maintenance
- **Schizoaffective disorder (bipolar type*, depressive type)**
- **Major depressive disorder (as an augmenting agent)**
- **Aggression**

Lithium : Side effects

NOTABLE

- Polyuria, Polydipsia
- Dysarthria
- Fine tremor
- Nausea, Diarrhea
- Weight gain
- Acne

SERIOUS

- Hypothyroidism
- Renal impairment
- Cardiovascular effects :
T wave flattening/inversion,
sinus node dysfunction
- Teratogenicity :
Ebstein's anomaly

Valproate : Mechanism of action

- ยับยั้ง voltage-gated sodium
- เพิ่ม gamma-aminobutyric acid (GABA) ที่ synapse ของเซลล์ประสาท
- ยับยั้งการทำงานของ histone deacetylase
- ยับยั้ง phosphoinositol pathway
- ลดการทำงานของ protein kinase C (PKC)
- ยับยั้งเอนไซม์ glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β)
- มี neuroprotective effect

Valproate : Indications

- **Bipolar disorder**
 - acute manic episode, acute depressive episode, maintenance, rapid cycling, mixed features
- **Schizoaffective disorder**

Valproate : Side effects

NOTABLE

- Nausea, Vomiting, Diarrhea
- Somnolence
- Tremor
- Ataxia
- Hair loss
- Weight gain
- Transaminitis

SERIOUS

- Hepatitis, Hepatic failure
- Pancreatitis
- Thrombocytopenia
- Teratogenicity :
Neural tube defect

Carbamazepine : Mechanism of action

- ยับยั้งการทำงานของ voltage-gated sodium channels บริเวณ presynaptic และบนเซลล์ประสาท ทำให้เกิดการยับยั้งกระบวนการ depolarization และการส่งผ่านของกระแสประสาท ทำให้ calcium channel ถูกยับยั้งไปด้วย ส่งผลให้การส่งผ่านกระแสประสาthalดลง
- ยับยั้งกระบวนการ kindling

Carbamazepine : Indications

- **Bipolar disorder**
 - acute manic episode, acute depressive episode, maintenance, rapid cycling, mixed features
- **Schizoaffective disorder**
- **Neuropathic pain**

Carbamazepine : Side effects

NOTABLE

- Somnolence
- Vertigo
- Blurred vision
- Ataxia, Tremor
- Nausea, Vomiting, Diarrhea
- Transaminitis

SERIOUS

- Hepatitis
- Blood dyscrasia:
aplastic anemia, agranulocytosis
- Stevens-Johnson syndrome
Toxic Epidermal Necrosis
(HLA-B*1502 screening)

Lamotrigine : Mechanism of action

- ยับยั้งการทำงานของ glutamate
- ยับยั้งการทำงานของ voltage-gated sodium channel
- ยับยั้งการทำงานของ 5-HT_3 receptor
- มีผลต่อการ reuptake ของ serotonin และ dopamine ที่ปลายประสาท
- ทำให้เกิด down regulation ของ beta-adrenergic receptor
- มี neuroprotective effect

Lamotrigine : Indications

- Bipolar disorder
- acute depressive episode, maintenance, rapid-cycling
- ~~acute manic episode~~

Lamotrigine : Side effects

NOTABLE

- Benign rash 10%
- Somnolence
- Dizziness
- Headache
- Ataxia
- Nausea
- Blurred vision, Diplopia

SERIOUS

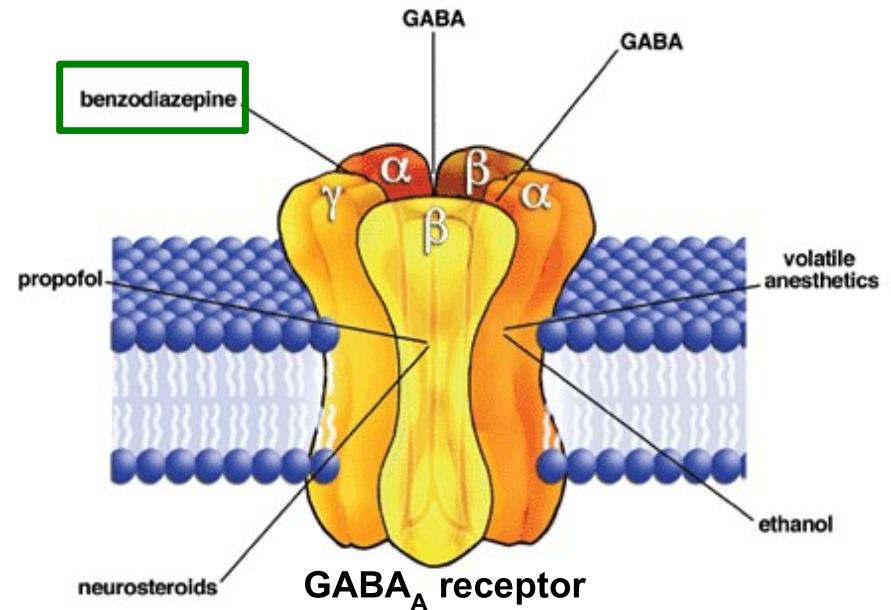
- Stevens–Johnson Syndrome
- Toxic Epidermal Necrolysis

Benzodiazepine



Benzodiazepine

- Benzodiazepines enhance the effect of the neurotransmitter **gamma-aminobutyric acid (GABA)** at the **GABA_A** receptor.
- GABA is a major **inhibitory neurotransmitter**.
- Activating the GABA neurons calms down the brain.



Commonly used Benzodiazepines

Generic name	Trade name	Equivalent doses (mg/day)	Usual doses
Lorazepam	Ativan	1	0.5-4
Diazepam	Valium	5	2-40
Clorazepate	Tranxene	7.5	10-30
Clonazepam	Rivotril	0.25	0.5-4
Alprazolam*	Xanax*	0.5	0.5-2

Indications

- **Insomnia**
- **Generalized anxiety disorder, Panic disorder, Social anxiety disorder**
- **Catatonia**
- **Akathisia**
- **Alcohol withdrawal**

Side effects

- **Drowsiness**
- **Motor incoordination**
- **Anterograde amnesia**
- **Respiratory depression**
- **Paradoxical reaction**
- **Withdrawal***

Benzodiazepine withdrawal !

- “Discontinuation syndrome”
- It depends on the length of time ,the dosage, the taper rate, and the half-life.
- Benzodiazepine withdrawal syndrome
 - anxiety, nervousness, diaphoresis, restlessness, irritability, fatigue, lightheadedness, tremor, insomnia, weakness
 - delirium, seizures

Case 1

ผู้ป่วยหญิงอายุ 30 ปี มีอาการเบื่อเครื่อง 3 สัปดาห์ รู้สึกตัน雍ไรค่า เบื่ออาหาร น้ำหนักลดอ่อนเพลีย นอนไม่หลับ เดຍมีอาการเซ่นนื้ามาแล้ว 3 ครั้ง

марดาผู้ป่วยให้ประวัติเพิ่มเติมว่า เดມผู้ป่วยเป็นคนเก็บตัว ไม่กล้าแสดงออก แต่เมื่อต้นปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยดูมั่นใจมากขึ้น พูดมาก คิดทำโครงการต่าง ๆ มากมาย ใช้จ่ายเงินเยอะ ขาดพาไปนอนที่โรงพยาบาลนานเกือบ 2 เดือน อาการจึงค่อย ๆ ดีขึ้น ต่อมากลับมา มีอาการเครียด เช่นตอนนี้อีกท่านคิดว่ายาใดเหมาะสมที่สุดในการรักษาผู้ป่วยรายนี้

- A. Perphenazine
- B. Lorazepam
- C. Fluoxetine
- D. Lamotrigine
- E. Carbamazepine

Case 2

ผู้ป่วยชายอายุ 25 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น Panic disorder รับการรักษาต่อเนื่องมา 2 ปี ด้วยยา Fluoxetine 20 mg/day, Propranolol 20 mg/day, Alprazolam 4 mg/day และ Clorazepate 5 mg/day ต่อมาผู้ป่วยรู้สึกเบื่อการกินยา จึงลองหยุดยาไปหนึ่งชนาที หลังจากนั้นในวันรุ่งขึ้นผู้ป่วยมีอาการใจสั่น เหงื่อแตก กระสับกระส่าย คลื่นไส้อาเจียน ท่านคิดว่าผู้ป่วยน่าจะหยุดยาตัวใดหรือจากสาเหตุใดมากที่สุด

- A. Fluoxetine
- B. Propranolol
- C. Alprazolam
- D. Clorazepate
- E. ไม่เกี่ยวกับการหยุดยา แต่เป็นอาการของโรคที่กำเริบ

References

- มาโนช หล่อตระกูล, ปราโมทย์ สุคนิชย์, บรรณาธิการ. จิตเวชศาสตร์ รามาธิบดี ฉบับเรียนเรียง ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2558.
- มาโนช หล่อตระกูล, บรรณาธิการ. การใช้ยาจิตเวชในทางคลินิก. กรุงเทพฯ: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2560.
- Stahl SM. Essential Psychopharmacology The Prescriber's Guide. New York: Cambridge University Press; 2005.
- Stahl SM. Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. New York: Cambridge University Press; 2013.
- Benjamin JS, Virginia AS and Pedro R. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 10th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
- Benjamin JS, Virginia AS and Pedro R. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/ clinical psychiatry. 11th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.