

## กลไกระดับโมเลกุลของยาที่ใช้รักษาโรคไบโพลาร์

สุรศักดิ์ วิชัยโย

กลุ่มงานคุ้มครองผู้บริโภคและเภสัชสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดชัยภูมิ

## Molecular mechanisms of drugs used to treat bipolar disorder

Surasak Wichaiyo

Department of Consumer Protection and Public Health Pharmacy, Chaiyaphum Provincial Public Health Office

โรคไบโพลาร์ เป็นหนึ่งในกลุ่มอาการทางจิตเวชที่มีความซับซ้อน ปัจจุบันยังไม่ทราบพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคอย่างชัดเจน ส่วนยาที่ใช้รักษา เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวมักให้ประสิทธิผลดีต่อภาวะ mania หรือ ภาวะซึมเศร้าเพียงด้านใดด้านหนึ่งเท่านั้น และเป็นยาต่างกลุ่มกัน เช่น ยาด้านอาการโรคจิต ยากันชัก เป็นต้น จึงเกิดสมมติฐานต่างๆ เกี่ยวกับกลไกระดับโมเลกุลของยาเหล่านี้ในโรคไบโพลาร์ โดยบทความนี้มุ่งนำเสนอ 3 สมมติฐาน ได้แก่ 1) GSK-3 inhibition hypothesis เชื่อว่าการยับยั้งเอนไซม์ GSK-3 ป้องกันหรือชะลอการตายของเซลล์ 2) arachidonic acid cascade hypothesis เชื่อว่าการลดเมแทบอลิซึมของ arachidonic acid ในสมอง สามารถบรรเทาอาการของโรคไบโพลาร์โดยเฉพาะภาวะ mania และ 3) myo-inositol depletion hypothesis เชื่อว่าลิเทียม (lithium) แสดงผลควบคุมอารมณ์โดยลดปริมาณ myo-inositol นอกจากนี้ยังได้กล่าวถึงผลของยา quetiapine และ lamotrigine ต่อตัวรับและโปรตีนที่ผิวเซลล์ เช่น โปรตีนนำส่ง (transporters) และช่องนำส่งไอออน (ion channels) ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับภาวะซึมเศร้าในโรคไบโพลาร์ อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยในอนาคตมีความสำคัญ เพื่อแสดงให้เห็นกลไกการเกิดโรคและเป้าหมายของยาในโรคไบโพลาร์ชัดเจนยิ่งขึ้น

Bipolar disorder (BD) is one of the complex syndromes in psychiatry. At present, the pathophysiology of BD is not well understood. Furthermore, drugs used to treat BD as monotherapy have an efficacy either in manic or depressive pole, and classified in different groups (e.g. antipsychotics, anticonvulsants). Therefore, many hypotheses have been proposed for the molecular mechanism of these drugs in BD. This article focuses on 3 hypotheses which include 1) the GSK-3 inhibition hypothesis insists that inhibition of GSK-3 results in attenuation or prevention of apoptosis, 2) the arachidonic acid cascade hypothesis asserts that downregulating brain arachidonic acid metabolism alleviate BD symptoms, particularly bipolar mania, and 3) the myo-inositol depletion hypothesis affirms that lithium exerts its mood stabilizing effect by decreasing inositol concentrations. In addition, mechanisms of quetiapine and lamotrigine on cell surface receptors and membrane proteins (e.g. transporters, ion channels) which may involve bipolar depression are mentioned. However, further studies may be required for more evidences of disease mechanisms and drug targets in BD.

สรินครินทร์เวชสาร 2554; 26(3): 239-45 • Srinagarind Med J 2011; 26(3): 239-45

### บทนำ

โรคไบโพลาร์ (bipolar disorder หรือ manic-depressive illness) เป็นโรคทางจิตเวชที่จัดอยู่ในกลุ่มความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorders) หรือ อารมณ์แปรปรวน ซึ่งประกอบด้วย bipolar I, bipolar II, cyclothymia และ major depression เป็นต้น โดยอาการแสดงของโรคไบโพลาร์

มีลักษณะ 2 ขั้ว คือ ผู้ป่วยจะมีช่วงอารมณ์เศร้าอย่างมากและเป็นเวลานาน เรียกว่า ภาวะซึมเศร้า (bipolar depression) สลับกับช่วงอารมณ์ที่ปรับสูงขึ้นเกินปกติเช่น ไม่อยากนอน คำพูดมีลักษณะบีบคั้น ความต้องการทางเพศสูง แสดงพฤติกรรมที่ไม่สนใจถึงผลลัพธ์ที่จะเกิดขึ้น ใ้อวด มีความวุ่นวายทางความคิดอย่างรุนแรง อาจมีอาการฉุนเฉียว โมโหง่าย

ซึ่งเรียกว่า ภาวะ mania และบางครั้งพบอาการโรคจิต (psychosis) ร่วมด้วย<sup>1,2</sup> สำหรับยาที่ใช้รักษาโรคไบโพลาร์ (ตารางที่ 1) พบว่า มักมีประสิทธิผลดีต่ออาการเพียงด้านใด ด้านหนึ่งของโรคเท่านั้น และเป็นยาต่างกลุ่มกัน เช่น ยาด้านอาการโรคจิต ยากันชัก เป็นต้น<sup>3,4</sup> ปัจจุบันจึงมีหลายสมมติฐานที่อธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลของยาเหล่านี้

ซึ่งบทความนี้มุ่งนำเสนอ 3 สมมติฐาน ได้แก่ 1) GSK-3 inhibition hypothesis 2) arachidonic acid cascade hypothesis และ 3) myo-inositol depletion hypothesis เพื่ออภิปรายถึงเป้าหมายระดับโมเลกุลของยาที่มีความสอดคล้องกับประสิทธิผลการรักษาโรคไบโพลาร์

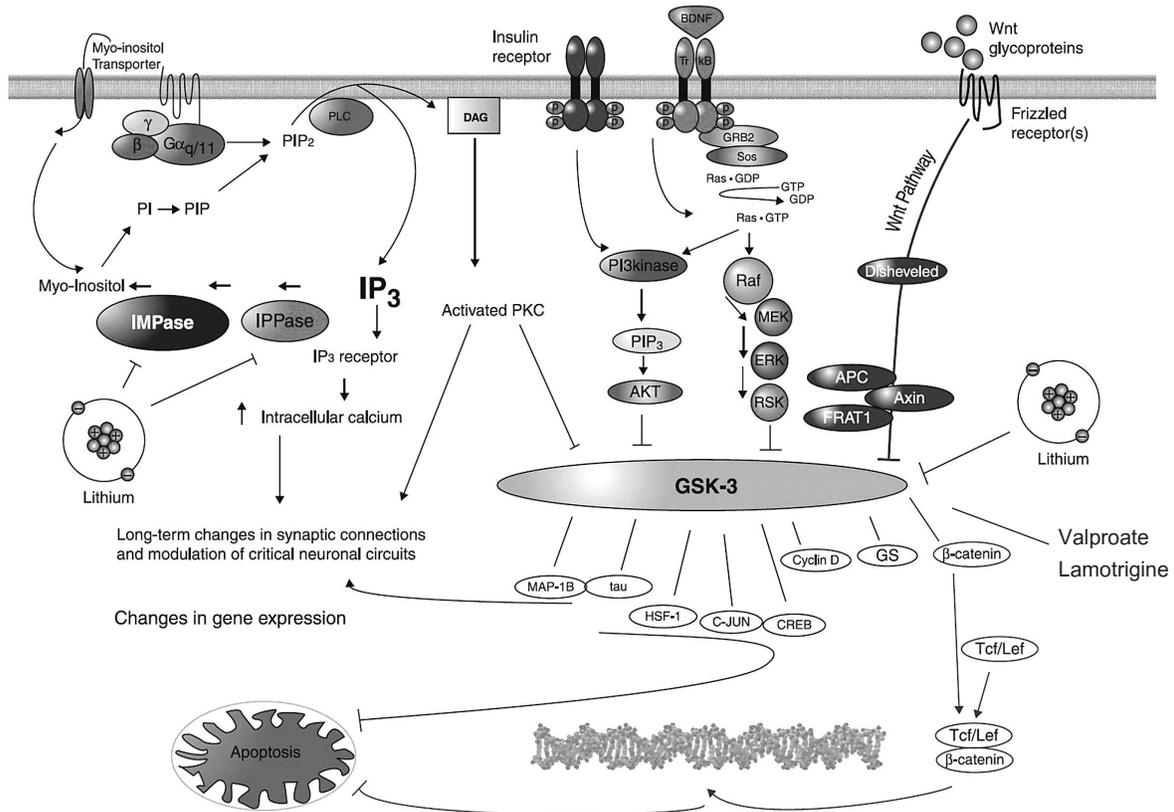
ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพของยาที่ใช้รักษาโรคไบโพลาร์

ชื่อยา	ประสิทธิภาพของยาในโรคไบโพลาร์		
	Acute Mania or Mixed episode	Acute Bipolar Depression	Continuation or Maintenance Therapy
<b>Lithium</b>			
Lithium Carbonate	A <sup>+</sup> : monotherapy	A	A <sup>+</sup>
<b>Anticonvulsants</b>			
Carbamazepine	A: monotherapy	B	B
Valproate	A <sup>+</sup> : monotherapy	C	A
Gabapentin	X: monotherapy & adjunctive	D	D
Lamotrigine	C: monotherapy B: rapid cycling	A	A <sup>+</sup>
Levetiracetam	D	D	D
Oxcarbazepine	B: monotherapy	D	B
Tiagabine	X: monotherapy D: adjunctive	D	D
Topiramate	C: monotherapy or adjunctive	C: adjunctive	C: adjunctive
<b>Antipsychotics</b>			
Aripiprazole	A <sup>+</sup> : monotherapy	D	A
Clozapine	A: monotherapy for treatment-resistant patients	D	D
Haloperidol	A: monotherapy or adjunctive	D	D
Olanzapine	A <sup>+</sup> : monotherapy or adjunctive	B: adjunctive with fluoxetine	A <sup>+</sup>
Risperidone	A <sup>+</sup> : monotherapy or adjunctive	B: adjunctive	D
Quetiapine	A <sup>+</sup> : monotherapy or adjunctive	A <sup>+</sup>	A
Ziprasidone	A <sup>+</sup> : monotherapy	D	D

#### คำอธิบาย:

- A = มีการศึกษาทางคลินิกอย่างน้อย 2 การศึกษาที่เป็น randomized controlled, double-blind เปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาตัวอื่น และ/หรือ แนะนำให้ใช้เป็น first-line agent โดย British Association for Psychopharmacology evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition หรือ American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (Revision) หรือ Texas Consensus Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder; + = ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA)
- B = มีการศึกษาทางคลินิก 1 การศึกษาที่เป็น randomized controlled, double-blind เปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาตัวอื่น; แนะนำให้ใช้เป็น second-line (alternative) agent โดย British Association for Psychopharmacology evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition หรือ American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (Revision) หรือ Texas Consensus Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder; ไม่ได้ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA
- C = มีการศึกษาทางคลินิกอย่างน้อย 2 การศึกษาที่เป็น open-label และ/หรือ ไม่ได้เปรียบเทียบกับยาหลอก; ไม่ได้ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA
- D = ไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่เป็น controlled trials และ/หรือ ไม่มีการศึกษาทางคลินิกสำหรับการใช้เดี่ยวในโรคไบโพลาร์
- X = ไม่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากพบผลเชิงลบ หรือการศึกษาทางคลินิกที่เป็นแบบ randomized controlled ให้ผลไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาตัวอื่น

ที่มา: ดัดแปลงจาก Drayton SJ, Weinstein B. In: Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach, 7<sup>th</sup> ed. 2008:1141-60.<sup>3</sup> และ Goodwin GM. *J Psychopharmacol* 2009; 23:346-88.<sup>4</sup>



**รูปที่ 1** การยับยั้งเอนไซม์ GSK-3, IMPase และ IPPase ของยาที่ใช้รักษาโรคไบโพลาร์  
**ที่มา:** ดัดแปลงจาก Quiroz และคณะ<sup>5</sup> และ Rogawski และคณะ<sup>14</sup>

**GSK-3 inhibition hypothesis**

Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) เป็นเอนไซม์ที่มีกรดอะมิโน serine และ threonine เป็นองค์ประกอบซึ่งทำหน้าที่หลายอย่างภายในเซลล์โดยเติมฟอสเฟตให้กับ transcription factor และโปรตีนต่างๆมากมาย จึงถือเป็นตัวควบคุมที่สำคัญ และเอนไซม์นี้ยังถูกยับยั้งด้วย signaling pathway ต่างๆ เช่น Wnt pathway, phosphoinositol-3 kinase (PI3K) pathway, protein kinase A (PKA), protein kinase C (PKC) เป็นต้น โดยพบว่า GSK-3 ที่มีผิดปกติเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคต่างๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคอัลไซเมอร์ โรคไบโพลาร์ และโรคมะเร็ง เป็นต้น<sup>5-12</sup>

ตัวรับบางชนิด เช่น G protein-coupled receptor (GPCR) และ receptor tyrosine kinase (RTK) สามารถกระตุ้น IP3K pathway โดย IP3K เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน phosphoinositide 4,5-biphosphate (PIP<sub>2</sub>) เป็น phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate (PIP<sub>3</sub>) แล้ว PIP<sub>3</sub> จะกระตุ้นเอนไซม์ Akt (protein kinase B; PKB) ภายใน

เซลล์ ให้เคลื่อนมาที่เยื่อหุ้มเซลล์ หลังจากนั้นเอนไซม์ phosphoinositol-dependent kinase (PDK-1, PDK-2) เติมฟอสเฟตให้กับ Akt เพื่อกระตุ้นให้ Akt เติมฟอสเฟตที่ serine residue บริเวณ N-terminal ของ GSK-3 ซึ่งเป็นการยับยั้ง GSK-3 (รูปที่ 1) ทำให้โปรตีนต่างๆ ที่ถูกยับยั้งโดย GSK-3 ทำงานได้ดีขึ้น เช่น transcription factors (β-catenin, cyclic AMP response element binding protein (CREB), c-Jun) โปรตีนที่จับอยู่กับ microtubules (Tau, microtubule-associated protein (MAP)-1B, kinesin light chain) โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของเซลล์ (cyclin D, human ninein) และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึม (glycogen synthase, pyruvate dehydrogenase) เป็นต้น ซึ่งการทำงานของโปรตีนเหล่านี้ช่วยป้องกันหรือชะลอการตายของเซลล์ ปัจจุบันพบว่ายาที่ใช้ในโรคไบโพลาร์ เช่น ลิเทียม (lithium) valproate และ lamotrigine สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ GSK-3 ได้ (รูปที่ 1) แต่ยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน นอกจากนี้พบว่า

การยับยั้ง GSK-3 เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อปริมาณ serotonin ในสมองเพิ่มสูงขึ้น และการกระตุ้นที่ตัวรับ dopamine D<sub>2</sub> เป็นเวลานาน สามารถกระตุ้น GSK-3<sup>5-9,12-14</sup>

### Arachidonic acid cascade hypothesis<sup>15-17</sup>

Arachidonic acid คือกรดไขมันที่เป็นส่วนประกอบของ phospholipid ที่เยื่อหุ้มเซลล์ โดยปกติ arachidonic acid จะถูก esterified อยู่ที่ตำแหน่ง stereospecifically numbered (sn)-2 ของ phospholipid และการปลดปล่อย arachidonic acid จากเยื่อหุ้มเซลล์ต่างๆ อาศัยเอนไซม์ phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) ซึ่งในสมองมี 3 ชนิด ได้แก่

1. Calcium-dependent cytosolic PLA<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) มีความสำคัญต่อการปลดปล่อย arachidonic acid ซึ่ง N-terminal ของเอนไซม์เป็นบริเวณที่จับกับ phospholipid โดยอาศัยแคลเซียม ส่วน C-terminal ประกอบด้วยตำแหน่งที่ย่อย phospholipid (catalytic site) และตำแหน่งที่จะถูกเติมฟอสเฟต (phosphorylation site) เมื่อ cPLA<sub>2</sub> ถูกเติมฟอสเฟต จากตัวกระตุ้นต่างๆ จะเคลื่อนจาก cytosol ไปยังเยื่อหุ้มเซลล์ เพื่อตัด arachidonic acid จาก phospholipid

2. Secretory PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการหลั่ง neurotransmitter

3. Calcium-independent PLA<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>) มักพบที่ astrocyte

Arachidonic acid ในรูปอิสระ จะถูกเปลี่ยนสภาพด้วย เอนไซม์ต่างๆ เช่น COX-2 ได้เป็นสาร prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) เป็นต้น ทั้ง arachidonic acid และ metabolites แสดงผลทางสรีรวิทยาหลากหลายภายในสมอง เช่น การส่งสัญญาณประสาท การถอดรหัสยีน การไหลเวียนของเลือด ในสมอง การนอน ความจำและพฤติกรรม เป็นต้น แต่หากมีสารเหล่านี้มากเกินไป จะเกิดการทำลายเซลล์สมอง

สมมติฐานเกี่ยวกับ arachidonic acid cascade ในโรคไบโพลาร์ เกิดขึ้นเนื่องจากพบว่า เมื่อให้ยาควบคุมอารมณ์ แก่หนูทดลองติดต่อกันเป็นเวลานาน ทำให้การหมุนเวียน arachidonic acid ในสมองลดลง (downregulation) โดยพบเอนไซม์ใน arachidonic acid cascade ลดน้อยลง เช่น PLA<sub>2</sub>, COX-2 เป็นต้น การสร้าง PGE<sub>2</sub> จึงลดลง ผลดังกล่าวทำให้ตัวรับชนิด dopaminergic D<sub>2</sub>-like และ glutaminergic NMDA ส่งสัญญาณประสาทลดลง (ตารางที่ 2) ขณะเดียวกันพบว่า การให้ยาต้านอาการซึมเศร้า (antidepressants) แก่หนูทดลองที่มีภาวะซึมเศร้าในโรคไบโพลาร์ทำให้เกิดการเปลี่ยนขั้วของโรค (switching) เป็นภาวะ mania โดย

พบเอนไซม์ใน arachidonic acid cascade เพิ่มขึ้น (upregulation)

**ลิเทียม (lithium)** ยับยั้ง PKC ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กระตุ้นการทำงานของ transcription factor ในการสังเคราะห์ cPLA<sub>2</sub> ได้แก่ activator protein-2 (AP-2) ผลการยับยั้ง PKC ทำให้ AP-2 ทำงานได้ไม่ดี การสังเคราะห์ cPLA<sub>2</sub> mRNA และ cPLA<sub>2</sub> protein จึงลดลง นอกจากนี้พบว่า ลิเทียมยังทำให้เอนไซม์ cPLA<sub>2</sub> ที่มีอยู่ แสดงประสิทธิภาพลดลง (decreased activity) ส่วนผลต่อเอนไซม์ COX-2 พบว่า ลิเทียมลดทั้งปริมาณและประสิทธิภาพของ COX-2 จึงทำให้การสร้าง PGE<sub>2</sub> ลดลง สำหรับตัวรับ NMDA พบว่า ลิเทียมยับยั้งการเติมฟอสเฟตที่บริเวณ NR2 ของตัวรับชนิดนี้ จึงลดการเคลื่อนเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียม ทำให้ cPLA<sub>2</sub> จับกับ phospholipid ได้ไม่ดี ขณะที่ตัวรับ D<sub>2</sub>-like ลิเทียมลดปริมาณ G<sub>α1</sub> และ G<sub>α2</sub> subunit ของ inhibitory G<sub>α</sub> protein ซึ่งเชื่อมต่อกันระหว่างตัวรับชนิดนี้กับ cPLA<sub>2</sub> (รูปที่ 2)

### ตารางที่ 2 ชนิดของตัวรับในสมองที่กระตุ้น cPLA<sub>2</sub>

Neuroreceptors	ประเภทของตัวรับ
Cholinergic muscarinic (M <sub>1</sub> , M <sub>3</sub> , M <sub>5</sub> )	
Dopaminergic D <sub>2</sub> -like (D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub> )	
Serotonergic 5-HT <sub>2A/2C</sub>	
Adrenergic β <sub>2</sub>	Coupled via G-proteins
Bradykinin β <sub>2</sub>	
Metabotropic glutaminergic mGlu1α	
NMDA	Ionotropic, coupled via
AMPA	Ca <sup>2+</sup>

ที่มา: Rapoport SI, et al. *Brain Res Rev* 2009; 61(2):185-209.<sup>15</sup>

**Carbamazepine** ยับยั้ง cAMP-dependent protein kinase (protein kinase A; PKA) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กระตุ้นการทำงานของ AP-2 เช่นเดียวกับ PKC จึงลดการสังเคราะห์ cPLA<sub>2</sub> mRNA และ cPLA<sub>2</sub> protein นอกจากนี้ carbamazepine ยังทำให้เอนไซม์ cPLA<sub>2</sub> ที่มีอยู่ แสดงประสิทธิภาพลดลงเช่นกัน ส่วนผลต่อเอนไซม์ COX-2 พบว่า ยา carbamazepine ลดประสิทธิภาพของ COX-2 ทำให้การสร้าง PGE<sub>2</sub> ลดลง สำหรับผลต่อตัวรับ D<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>-like ยา carbamazepine ลดความหนาแน่นของตัวรับ D<sub>2</sub> และลดปริมาณ G<sub>α1</sub> ที่เชื่อมกับตัวรับ D<sub>2</sub>-like (รูปที่ 2)

**Sodium valproate** ยับยั้งเอนไซม์ acyl-CoA synthetase (Acsl) ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน arachidonic

acid เป็น arachidonoyl-CoA ผลการยับยั้งดังกล่าวทำให้ arachidonic acid ไม่ถูก esterified กลับไปอยู่ในชั้น phospholipid ส่วนผลต่อเอนไซม์ COX-2 พบว่า ยา valproate ลดทั้งปริมาณและประสิทธิภาพของ COX-2 เช่นเดียวกับ ลิเทียม จึงทำให้การสร้าง PGE<sub>2</sub> ลดลง (รูปที่ 2) นอกจากนี้ ยังยับยั้งเอนไซม์ PKA และ PKC ที่เติมฟอสเฟตให้กับ ตัวรับ NMDA

**Lamotrigine** ลดการสังเคราะห์ COX-2 mRNA และ COX-2 protein (รูปที่ 2)

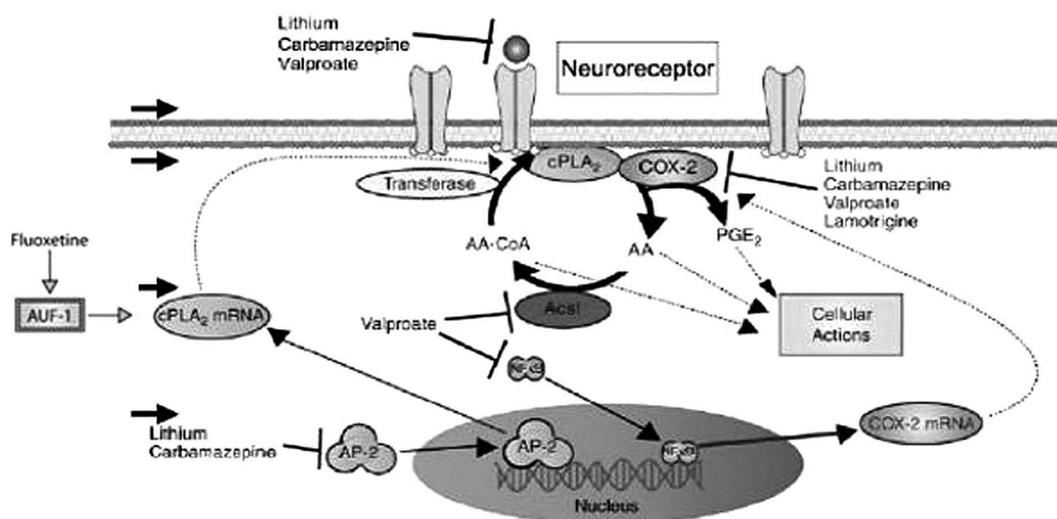
**Atypical antipsychotics** เช่น olanzapine และ quetiapine ยับยั้งตัวรับ D-like ขณะที่ aripiprazole เป็น partial agonist ที่ตัวรับนี้<sup>2</sup> จึงน่าจะส่งผลลด arachidonic acid cascade ได้เช่นกัน เนื่องจากการกระตุ้นที่ตัวรับ ชนิดนี้เพิ่มการปลดปล่อย arachidonic acid (ตารางที่ 2)<sup>18,19</sup>

**ยาต้านอาการซึมเศร้า** มีแนวโน้มทำให้เกิดการเปลี่ยน ขั้วของโรคไบโพลาร์จากภาวะซึมเศร้าเป็นภาวะ mania ซึ่ง เกิดขึ้นโดยยากลุ่มนี้ เช่น fluoxetine ทำให้ระดับ serotonin (5-HT) เพิ่มขึ้น แล้วกระตุ้นที่ตัวรับ 5-HT<sub>2A/2C</sub> ซึ่งเชื่อมกับ cPLA<sub>2</sub> นอกจากนี้การศึกษาในหนูทดลอง พบว่า ยา fluoxetine เพิ่มทั้งปริมาณและประสิทธิภาพของเอนไซม์ cPLA<sub>2</sub> (รูปที่ 2 และ ตารางที่ 2)

**Myo-inositol depletion hypothesis**

ตัวรับหลายชนิดในสมอง เช่น 5-HT<sub>2</sub>, α<sub>1</sub> และ muscarinic (M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>5</sub>) ซึ่งเชื่อมกับ G<sub>q/11</sub> แล้วส่งผลกระตุ้นเอนไซม์ phospholipase C (PLC) เพื่อเปลี่ยน PIP<sub>2</sub> เป็น inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>) และ diacylglycerol (DAG) ซึ่ง DAG จะกระตุ้น PKC ต่อไป ขณะที่ IP<sub>3</sub> กระตุ้นการปลดปล่อย แคลเซียมจากแหล่งสะสมภายในเซลล์เพื่อกระตุ้นการทำงานของโปรตีนต่างๆภายในเซลล์ หลังจากนั้น IP<sub>3</sub> จะถูกเปลี่ยนสภาพอย่างรวดเร็วด้วยเอนไซม์ inositol polyphosphate 1-phosphatase (IPPase) ได้ inositol monophosphate (IMP) ซึ่งถูกเอนไซม์ inositol monophosphate phosphatase (IMPase) เปลี่ยนเป็น myo-inositol และนำ inositol กลับไปใช้ใหม่<sup>5,6,10,21</sup>

Inositol monophosphate phosphatase (IMPase) ซึ่งปกติจับกันเป็นคู่ (homodimer) และอาศัยแมกนีเซียม (Mg<sup>2+</sup>) ช่วยในการทำงาน โดยจะพบแมกนีเซียมที่ active site ของเอนไซม์นี้ เชื่อว่าลิเทียมสามารถยับยั้ง IMPase และ IPPase ได้โดยการเข้าไปจับกับ metal site 2 แทนที่แมกนีเซียม ทำให้ฟอสเฟตไม่สามารถหลุดออกจากเอนไซม์หลังจาก กระบวนการ hydrolysis นอกจากนี้ยังมีบางการศึกษาพบว่าการที่ลิเทียมเข้าไปแทนที่แมกนีเซียม ทำให้ IMPase ไม่สามารถจับกันเป็นคู่ได้ การยับยั้งเอนไซม์ทั้งสองชนิดทำให้ ปริมาณ inositol ลดลง (รูปที่ 1)<sup>6, 14, 20-22</sup>



**รูปที่ 2** กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ใช้รักษาโรคไบโพลาร์ตามสมมติฐาน arachidonic acid cascade ที่มา: ดัดแปลงจาก Rapoport และคณะ<sup>15</sup> และ Bazinet<sup>16</sup>

### ผลต่อตัวรับและโปรตีนที่ผิวเซลล์ของยา quetiapine และ lamotrigine

นอกจากการยับยั้งที่ตัวรับ D<sub>2</sub>-like แล้ว ยา quetiapine ยังสามารถยับยั้งตัวรับ  $\alpha_2$  adrenergic ที่ presynaptic neurons ได้ปานกลาง และ norquetiapine (active metabolite) สามารถยับยั้ง noradrenaline (NA) transporter ซึ่งทำหน้าที่เก็บกลับ NA เข้าสู่เซลล์ประสาท จากผลดังกล่าว ทำให้มี NA ที่ synaptic cleft เพิ่มขึ้น (เป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านอาการซึมเศร้า) นอกจากนี้ ทั้ง quetiapine และ norquetiapine สามารถยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> ได้ปานกลาง แล้วส่งผลเพิ่มการผลิต dopamine ที่ prefrontal cortex และ hippocampus ซึ่งเป็นบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการแสดงออกทางอารมณ์และพฤติกรรม (ตารางที่ 3)<sup>23-26</sup> ในภาวะซึมเศร้ายังพบปริมาณของ glutamate และ cortisol มากเกินปกติ ซึ่งยา lamotrigine ยับยั้ง sodium และ calcium channel ที่ presynaptic neurons แล้วส่งผลลดการผลิต glutamate และ corticotropin-releasing hormone (CRH) ซึ่งเป็นสารกระตุ้นให้เกิดการทำลายเซลล์ (excitotoxic) จึงอาจเป็นกลไกการลดภาวะซึมเศร้าในโรคไบโพลาร์<sup>26-29</sup>

ตารางที่ 3 การยับยั้งตัวรับและโปรตีนที่ผิวเซลล์ของยา quetiapine และ norquetiapine

Target	Quetiapine (K <sub>i</sub> nmol/L)	Norquetiapine (K <sub>i</sub> nmol/L)
$\alpha_1$	11.4	37.2
$\alpha_2$	617	1290
D2L	626	489
D2s	509	749
H <sub>1</sub>	4.41	1.15
M <sub>1</sub>	1090	38.3
5-HT <sub>1A</sub>	1040	191
5-HT <sub>2A</sub>	38	2.9
5-HT <sub>2C</sub>	1041	18.5
5-HT transporter	> 10000	> 10000
NA transporter	> 10000	34.8

ที่มา: Palazidou<sup>23</sup>

### สรุป

จาก 3 สมมติฐานข้างต้น แสดงให้เห็นว่าเอนไซม์ GSK-3 อาจเป็นเป้าหมายสำคัญ เนื่องจากการยับยั้ง GSK-3 ส่งผลดีทั้งต่อภาวะ mania และภาวะซึมเศร้าในโรคไบโพลาร์ ยกตัวอย่างเช่น ลิเทียม มีข้อบ่งชี้ต่ออาการทั้ง 2 ขั้วของโรคไบโพลาร์ ขณะที่ valproate เป็นหนึ่งใน first-line agents สำหรับภาวะ mania แต่ lamotrigine จัดเป็น first-line agents สำหรับภาวะซึมเศร้าในโรคไบโพลาร์ เป็นต้น ซึ่งประเด็นที่น่าสนใจ คือ โปรตีนชนิดใดภายใต้การควบคุมของ GSK-3 ที่ทำให้เกิดภาวะ mania หรือภาวะซึมเศร้าในโรคไบโพลาร์ ส่วนสมมติฐาน arachidonic acid cascade มีความสัมพันธ์ต่อภาวะ mania เนื่องจากยาซึ่งมีข้อบ่งชี้ในภาวะนี้ สามารถลดปริมาณและประสิทธิภาพของเอนไซม์ใน cascade นี้ ขณะที่ยาด้านอาการซึมเศร้า เช่น fluoxetine ซึ่งเพิ่มทั้งปริมาณและประสิทธิภาพของเอนไซม์ cPLA<sub>2</sub> มีแนวโน้มทำให้เกิดการเปลี่ยนขั้วของโรคไบโพลาร์จากภาวะซึมเศร้าเป็นภาวะ mania สำหรับสมมติฐาน myo-inositol depletion เน้นเพียงผลของลิเทียมเท่านั้น นอกจากนี้ ผลต่อตัวรับและโปรตีนที่ผิวเซลล์ของยา quetiapine และ lamotrigine แสดงถึงกลไกที่อาจเกี่ยวข้องกับประสิทธิผลต่อภาวะซึมเศร้าในโรคไบโพลาร์ อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยในอนาคตมีความสำคัญเพื่อให้เข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคและเป้าหมายของยาในโรคไบโพลาร์ชัดเจนยิ่งขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

1. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004; 351: 476-86.
2. Soreff S, McInnes LA. Bipolar affective disorder. *eMedicine Psychiatry*. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/286342-overview> (accessed 2010 Oct 21).
3. Drayton SJ, Weinstein B. Bipolar disorder. In: *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 7<sup>th</sup> ed. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al., eds. New York: McGraw-Hill; 2008:1141-60.
4. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009; 23:346-88.
5. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv* 2004; 4:259-72.
6. Beaulieu Jean-Martin, Caron MG. Looking at lithium: Molecular moods and complex behavior. *Mol Interv* 2008; 8:230-41.

7. Gould TD, Manji HK. Glycogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1223-37.
8. Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. *J Cell Sci* 2003; 116:1175-86.
9. Aghdam SY, Barger SW. Glycogen synthase kinase-3 in neurodegeneration and neuroprotection: Lessons from lithium. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4:21-31.
10. Qu Z, Sun D, Young W. Lithium promotes neural precursor cell proliferation: evidence for the involvement of the non-canonical GSK-3b-NF-AT signaling. *Cell & Bioscience* 2011; 1:18.
11. Salcedo-Tello P, Ortiz-Matamoros A, Arias C. GSK3 Function in the Brain during Development, Neuronal Plasticity, and Neurodegeneration. *Int J Alzheimers Dis* 2011; 2011:189728.
12. Li X, Jope RS. Is Glycogen Synthase Kinase-3 a Central Modulator in Mood Regulation? *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:2143-54.
13. Pan JQ, Lewis MC, Ketterman JK, et al. AKT Kinase Activity Is Required for Lithium to Modulate Mood-Related Behaviors in Mice. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36:1397-411.
14. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004; 10:685-92.
15. Rapoport SI, Basselin M, Kim Hyung-Wook, et al. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev* 2009; 61:185-209.
16. Bazinet RP. Is the brain arachidonic acid cascade a common target of drugs used to manage bipolar disorder? *Biochem Soc Trans* 2009; 37:1104-9.
17. Farooqui AA, Ong Wei-Yi, Horrocks LA. Inhibitors of Brain Phospholipase A2 Activity: Their Neuropharmacological Effects and Therapeutic Importance for the Treatment of Neurologic Disorders. *Pharmacol Rev* 2006; 58:591-620.
18. Pivonello R, Ferone D, Lombardi G, et al. Novel insights in dopamine receptor physiology. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:S13-S21.
19. Missale C, Nash SR, Robinson SW, et al. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiol Rev* 1998; 78:190-212.
20. Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. *J Clin Invest* 2009; 119:726-36.
21. Miller DJ, Allemann RK. *myo*-Inositol monophosphatase: a challenging target for mood stabilising drugs. *Mini Rev Med Chem* 2007; 7:107-13.
22. Gill R, Mohammed F, Badyal R, et al. High-resolution structure of *myo*-inositol monophosphatase, the putative target of lithium therapy. *Acta Cryst* 2005; D61:545-55.
23. Palazidou E. Quetiapine: a new option in bipolar depression. *Future Prescriber* 2009; 10:9-14.
24. Prieto E, Mico JA, Meana JJ, et al. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38:22-32.
25. Gajwani P, Muzina D, Kemp DE, et al. Update on quetiapine in the treatment of bipolar disorder: results from the BOLDER studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3:847-53.
26. Charney DS, Manji HK. Life stress, genes, and depression: Multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE* 2004; 225:re5.
27. Tringali G, Aubry JM, Navarra P, et al. Lamotrigine inhibits basal and Na<sup>+</sup>-stimulated, but not Ca<sup>2+</sup>-stimulated, release of corticotropin-releasing hormone from the rat hypothalamus. *Psychopharmacol* 2006; 188:386-92.
28. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, et al. Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2004; 18:63-7.
29. Berns GS, Nemeroff CB. The neurobiology of bipolar disorder. *Semin Med Genet* 2003; 123C:76-84.

