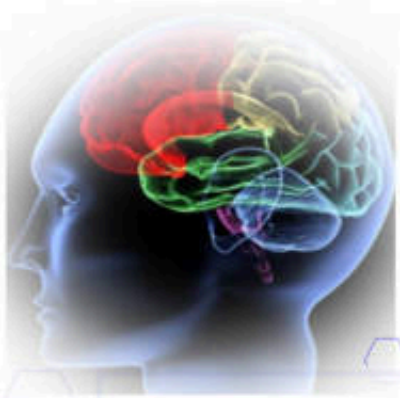
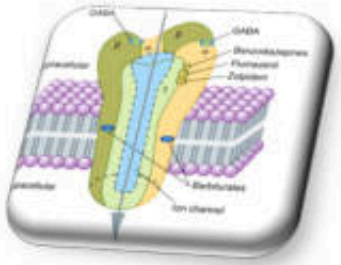
Pharmacology of Drugs Acting on $GABA_A$ Receptor





Pongsatorn Meesawatsom
Department of Pharmacology
Faculty of Pharmacy
Mahidol University

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- เปรียบเทียบผลทางเภสัชวิทยาและอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่ออกฤทธิ์ที่ $GABA_A$ receptor ได้
- เปรียบเทียบความแตกต่างทาง pharmacokinetics ของ benzodiazepines ได้
- อธิบายการเกิด และอาการ benzodiazepine tolerance และ withdrawal symptoms ได้
- ยกตัวอย่างการประยุกต์ใช้ benzodiazepines ทางคลินิกได้
- ยกตัวอย่างอัตรกิริยาระหว่างยาที่สำคัญของยาในกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ที่ $GABA_A$ receptor ได้

รู้เท่าทัน ยาเสียสาว

24 เมษายน 2567

ในปัจจุบันไม่ว่าจะไปสถานที่ใดก็ควรจะต้องระวังตัวอยู่เสมอ โดยเฉพาะเวลาไปเที่ยวนอกบ้านเนื่องจากอาจตกเป็นเหยื่อจากยาเสียสาวได้ ในบทความนี้จะนำเสนออาการหากได้รับยาเสียสาวและแนวทางการป้องกันตนเองจากยาเสียสาว ดังนี้

ยาเสียสาว คือ สาร/ยาที่ถูกนำมาใช้ในทางที่ผิด โดยผู้ประสงค์ร้ายแอบลักลอบใช้กับเหยื่อ หวังก่ออาชญากรรมต่าง ๆ ไม่ว่าจะเพื่อรูดทรัพย์ หรือล่วงละเมิดทางเพศ โดยนักใช้สาร/ยา ดังต่อไปนี้

ยามิดาโซแลม (Midazolam) หรือชื่อการค้า โดมิคุม (Dormicum)

ยาอัลพราโซแลม (Alprazolam)

ยาฟลูโนตราซีแพม (Flunitrazepam) หรือชื่อการค้า โรฮิบนอล (Rohypnol)

สารจีเอชบี (GHB – gamma-hydroxybutyric acid)

ยาเค หรือ คีตามีน (Ketamine)

อาการเตือนที่บ่งบอกว่าอาจได้รับสาร/ยาเหล่านี้ ได้แก่ อาการง่วงนอน มึนงง คลื่นไส้อาเจียน เดินเซ เคลื่อนไหวลำบาก หายใจลำบาก มีอาการคล้ายเมาสุราแม้ไม่ได้ดื่มแอลกอฮอล์หรือดื่มไปเพียงเล็กน้อย ซึ่งหากได้รับในขนาดที่สูงมากอาจทำให้เกิดการกดการทำงานของหัวใจ กดการหายใจ ชักหมดสติและเสียชีวิตได้ ดังนั้น

แชร์ข่าวสาร

อินโฟกราฟิกอื่น ๆ

26 สิงหาคม 2567
ข้อควรระวัง การกินยาในผู้สูงอายุ

6 สิงหาคม 2567
ก่อนใช้ผลิตภัณฑ์ยาย้อมผมทุกชนิด อย่าลืมทดสอบการแพ้

19 กันยายน 2567
อย.เตือนภัย ผลิตภัณฑ์ " Nutri Gout "

ชีวิตคุณภาพ

เปิดรายชื่อ 12 คลินิก หมอแอร์ ใช้บังหน้า ซื้อยาเสียสาว

วันที่ 11 มิถุนายน 2568 - 13:12 น.

Facebook | Twitter | LINE | Copy Link

เปิดรายชื่อ 12 คลินิก หมอแอร์ ใช้บังหน้า ซื้อยาเสียสาว

เมื่อวันที่ 11 มิถุนายน ผู้สื่อข่าวรายงานว่า จากการที่กองบัญชาการตำรวจปราบปรามยาเสพติด พร้อมด้วย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ ขยายผลการจับกุม พ.ต.อ.พญ.อัญชุลี ธีระวงศ์ไพศาล หรือหมอแอร์ ที่มีการใช้ชื่อคลินิกเวชกรรม 12 แห่ง ซื้อยาอัลปราโซแลม หรือยานอนหลับ หรือยาที่ใช้ในการเสียสาว ซึ่งจัดเป็นวัตถุออกฤทธิ์ประเภท 2 และประเภท 4 ต้องสั่งจ่ายโดยแพทย์เท่านั้น

Thai PBS NEWS

เจาะลึกคดี "หมอแอร์"

ยาอันตราย

กับผลกระทบที่น่ากังวล

ยาควบคุมพิเศษ

Alprazolam
ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีปีน
มีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง

Flunitrazepam
ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีปีน
มีฤทธิ์กดประสาทที่แรงกว่า
Alprazolam

Zolpidem
เป็นยานอนหลับ
มักใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหานอน
ไม่หลับระยะสั้น

Clonazepam
ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีปีน
ใช้รักษาโรคลมชัก
และโรควิตกกังวลบางชนิด

Clorazepate
ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีปีน
ใช้รักษาโรควิตกกังวล
และอาการถอนแอลกอฮอล์

ผลกระทบจากการลักลอบ จำหน่ายยาควบคุม

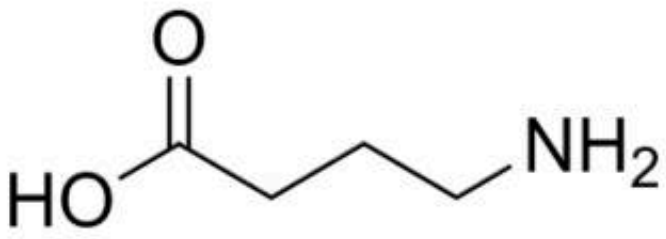
1.ผลกระทบต่อสุขภาพ
2.ผลกระทบต่อความปลอดภัยในสังคม
3.ความเสียหายต่อระบบสาธารณสุข
4.ผลกระทบทางกฎหมาย

พ.ต.อ.หญิง พญ.อัญชุลี ธีระวงศ์ไพศาล

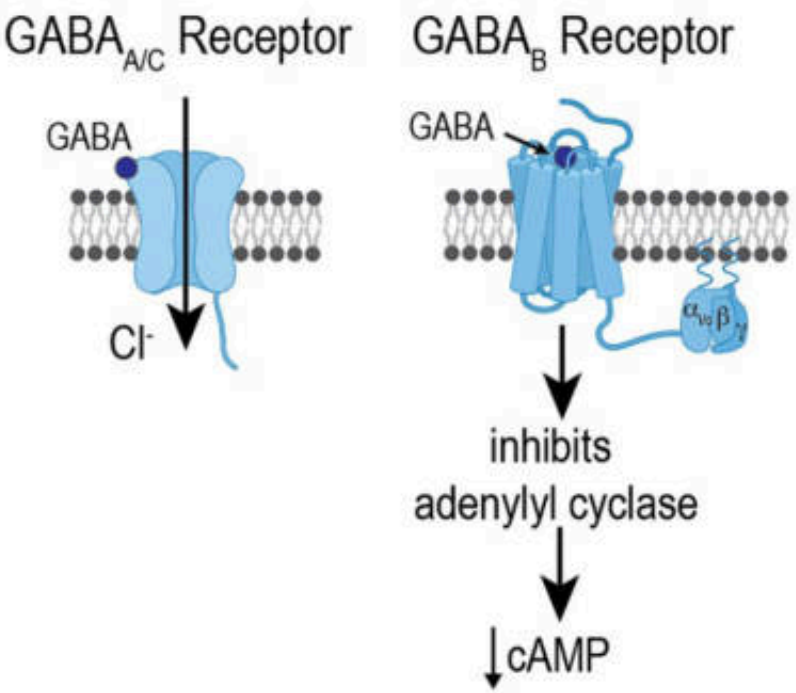
- ผู้ต้องหาในฐานความผิดร่วมกันจำหน่าย วัตถุออกฤทธิ์ในประเภท 2 โดยไม่ได้รับอนุญาต
- สมคบกันกระทำความผิดร้ายแรง เกี่ยวกับยาเสพติด

GABA and GABA receptors

- GABA
  - A major inhibitory amino acid neurotransmitter
  - GABA interneurons are widely distributed throughout the CNS
  - Synthesized by presynaptic neuron using glutamate as a precueser

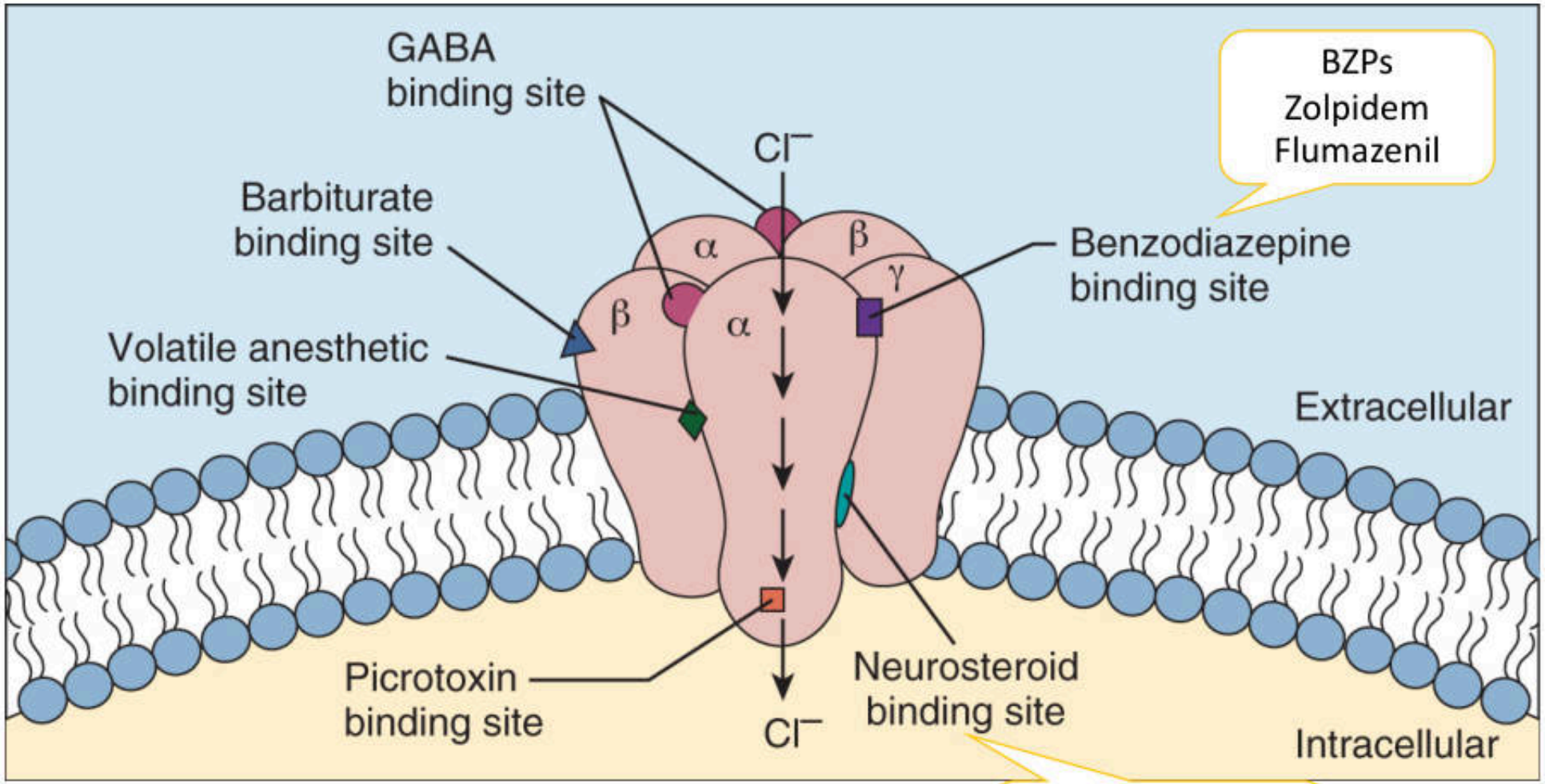


- GABA receptors
  - $GABA_A$ – ligand-gated ion channel for Cl^-
  - $GABA_B$ – GPCR (Gi)



Structure of $GABA_A$ receptor and drug binding sites

Heteropentameric protein ligand gated ion channel



BZPs
Zolpidem
Flumazenil

Benzodiazepine
binding site

Allopregnanolone
Etifoxine

Drugs acting on $GABA_A$ receptor

- Benzodiazepines
- Barbiturates
  - Phenobarbital วัตถุออกฤทธิ์ประเภทที่ 4
  - Thiopental
  - Pentobarbital วัตถุออกฤทธิ์ประเภทที่ 3
- Z-Drugs
  - Zolpidem (Stilnox®) วัตถุออกฤทธิ์ประเภทที่ 2
  - Zaleplon, indiplon, zolpicone
- Other
  - Ethanol, choral hydrate
  - Propofol
  - Etifoxine (Stresam®)
- Flumazenil
  - Antidote for benzodizepine

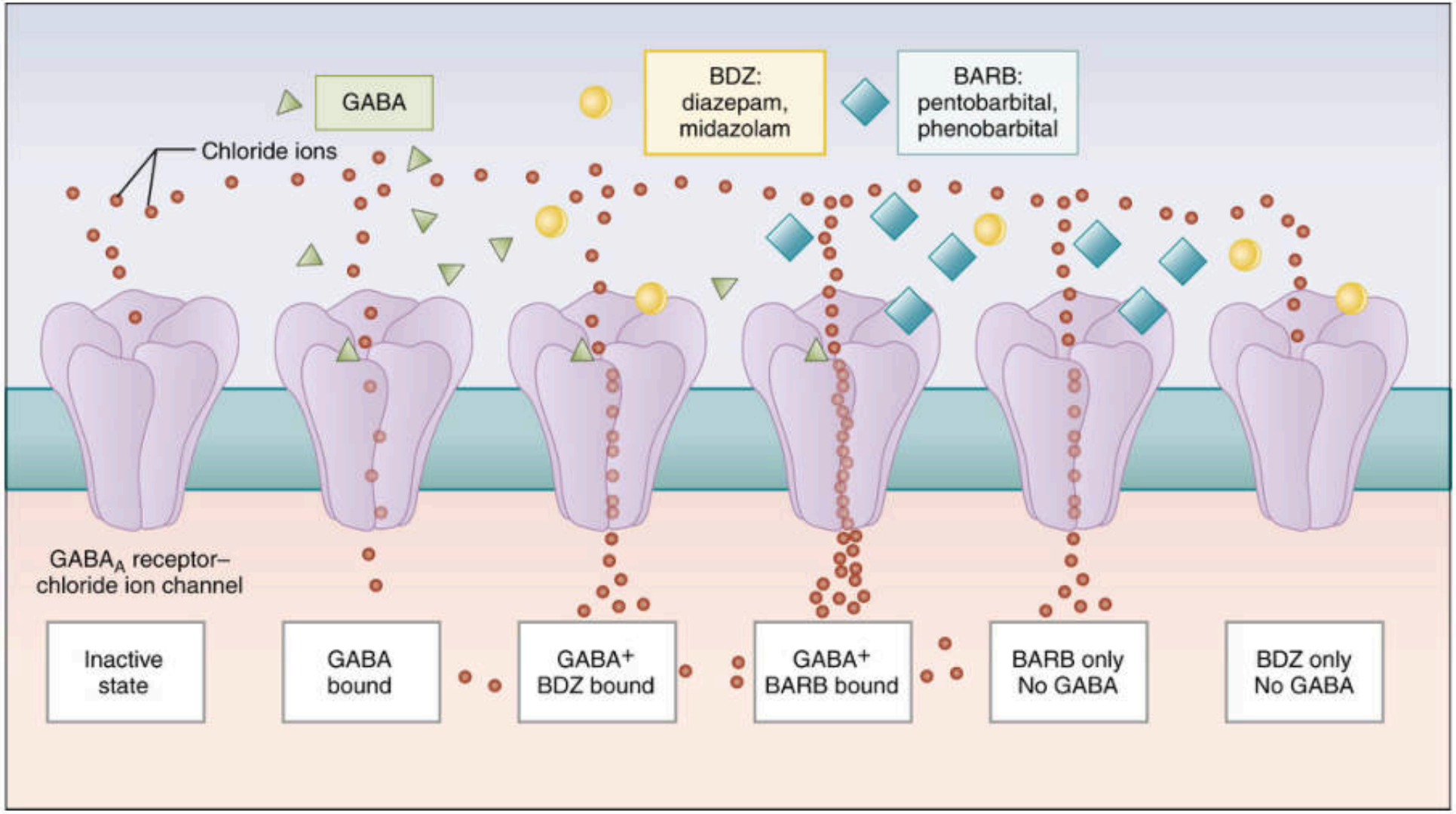
Benzodiazepines

	Equivalent dose	Potency
Bromazepam (Lexotan®)	3	Low
Chlordiazepoxide (Librium®)	10	Low
Clobazam (Frisium®)	10	Low
Clorazepate (Tranxene®)	7.5	Low
Diazepam (Valium®)	5	Low
Prazepam (Prazepine®)	15	Low
Alprazolam (Xanax®)	0.5	High
Clonazepam (Rivotril®)	0.25	High
Lorazepam (Ativan®)	1	High
Midazolam (Dormicum®)	2	High
Triazolam (Halcion®)	0.25-0.5	High

Mechanism of action of drugs acting on $GABA_A$ receptor

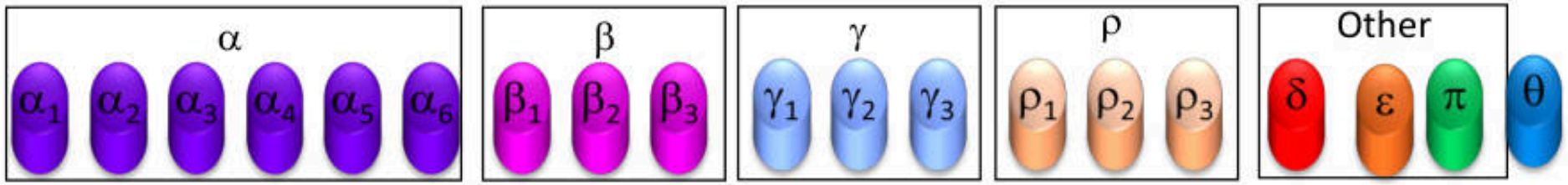
- BZPs and zolpidem
  - Bind to benzodiazepine binding site (BZ site on $\alpha\gamma$ interface)
  - Act as allosterically potentiating ligand (APL) or positive allosteric modulator (PAM) of $GABA_A$ receptor
- Barbiturates
  - Bind to barbiturate binding site and act as APL of $GABA_A$ receptor
  - Direct agonist of $GABA_A$ receptor in high dose
- Etifoxine
  - Bind to neurosteroid binding site (on β subunit of BZ_2) and act as APL
  - Increase synthesis of allopregnanolone

Mechanism of action of benzodiazepines and barbiturates



Subunit combination of $GABA_A$ receptor

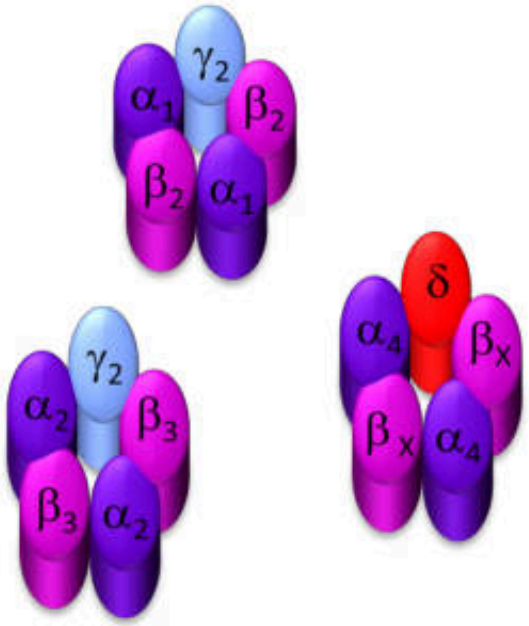
1 $GABA_A$ receptor – 5 subunits (heteropentameric protein)



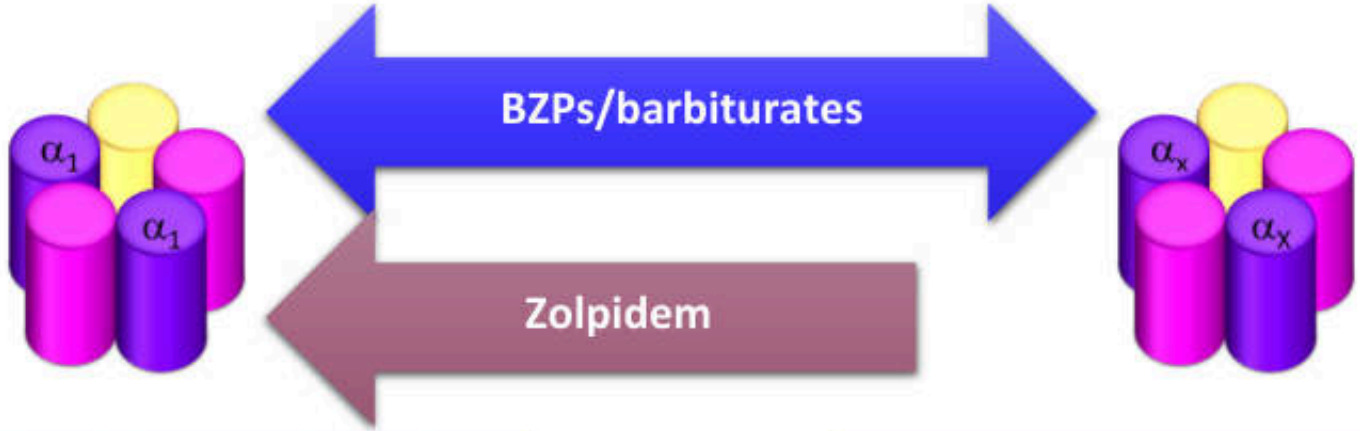
Abundance

α subunits	% of CNS $GABA_A$ receptors	BZP sensitive
α_1	60	Yes
α_2	15-20	Yes
α_3	10-15	Yes
α_4	<5	No
α_5	<5	Yes
α_6	<5	No

Examples of subunit combinations



2 major $GABA_A$ receptor subtypes



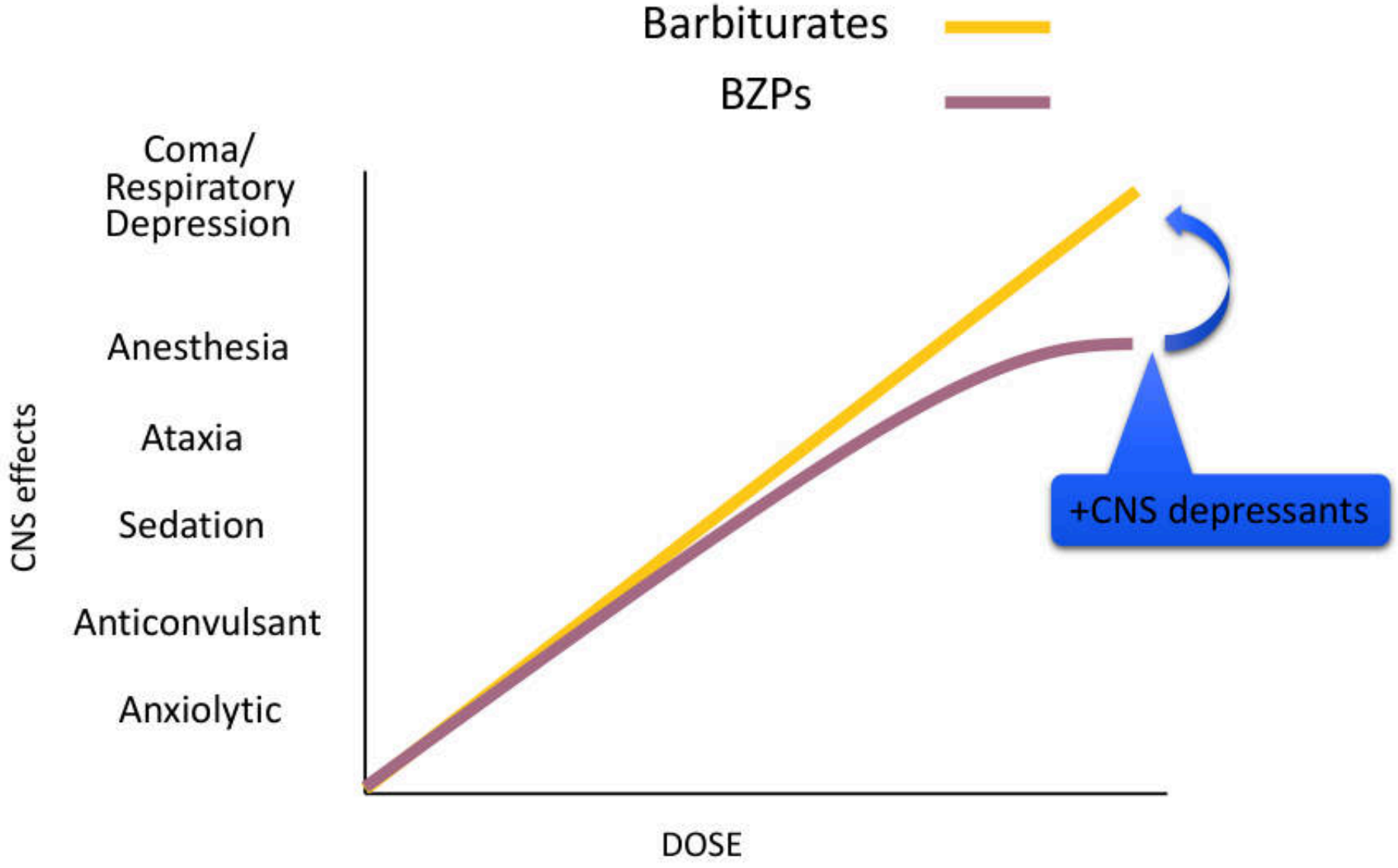
BZ type I (BZ_1 or ω_1)	BZ type II (BZ_2 or ω_2)

• = $GABA_A$ receptor containing α_1 subunit
• Mediate
  • Sedation
  • Anticonvulsive effect
  • Anterograde amnesia
• More likely to develop tolerance
	• $GABA_A$ receptor <u>not</u> containing α_1 subunit
	• Mediate
	  • Anxiolytic effect (α_2)
	  • Myorelaxation (α_2, α_3, α_5)
	  • Pain inhibition (α_2)
	• Less likely to develptolerance

Pharmacological effects when benzodiazepines bind to $GABA_A$ receptor

Sedation, hypnosis
Anxiolysis
Muscle relaxation
Anti-seizure
Anterograde amnesia
Impaired motor performance
Decrease sensitivity to CO_2
REM sleep suppression

Dose –response curve of BZPs and barbiturates



Adverse effects of benzodiazepines

- Hang over or excessive daytime sedation
- Impairment of motor performance, ataxia
- Interfere memory
  - Anterograde amnesia
  - Long-term use in elderly may increase risk of dementia
- Interfere sleep pattern
  - REM sleep suppression (barbiturate>>BZP>>Z-drugs)
  - N3-4 suppression (BZP>>Z-drugs)
- Paradoxical effects
  - Disinhibition behaviors
  - Complex sleep-related behavior
    - Most likely with high dose high potency BZPs and zolpidem

Benzodiazepine tolerance and withdrawal

- Long term use of BZPs → $GABA_A$ receptor down regulation→ tolerance
- Tolerance to sedative effects develops overtime but not anxiolytic effects
- Risk of dependence
- Immediate discontinuation after long-term use → withdrawal symptoms
- Gradually decreasing (tapering) dose for 4-8 weeks to avoid withdrawal symptoms
- Cross-tolerance with alcohol

Withdrawal symptoms of benzodiazepines

- CNS excitation
  - Motor
  - Sensory
  - Psychiatric
  - Autonomic
- Frequent
  - Rebound anxiety/insomnia, irritability , poor concentration, muscle ache, abdominal cramp, weakness, tremor, palpitation, sweating
- Common
  - Nausea, depression, ataxia, hyperreflexia, blurred vision, fatigue
- Rare
  - Delirium, confusion, psychosis, panic, seizure

Antidote for sedative-hypnotic drugs overdose

- Flumazenil (Anexate®) is a specific antidote for benzodiazepines and zolpidem

- There is NO specific antidote for barbiturates and ethanol

Drug	Onset of Action*	Half-Life†
Midazolam (Dormicum®) Triazolam (Halcion ®)	Rapid	2-6h 2-4h
Alprazolam (Xanax ®) Lorazepam (Ativan ®) Temazepam (Euhypnos ®, Restoril ®)	Intermediate	Intermediate
Clorazepate (Tranxene ®) Diazepam (Valium ®) Flurazepam (Dalmadorm ®)	Rapid	Long
Clonazepam (Rivotril ®) Chlordiazepoxide (Librium ®)	Intermediate	Long
Prazepam (Prasepine ®)	Slow	Long

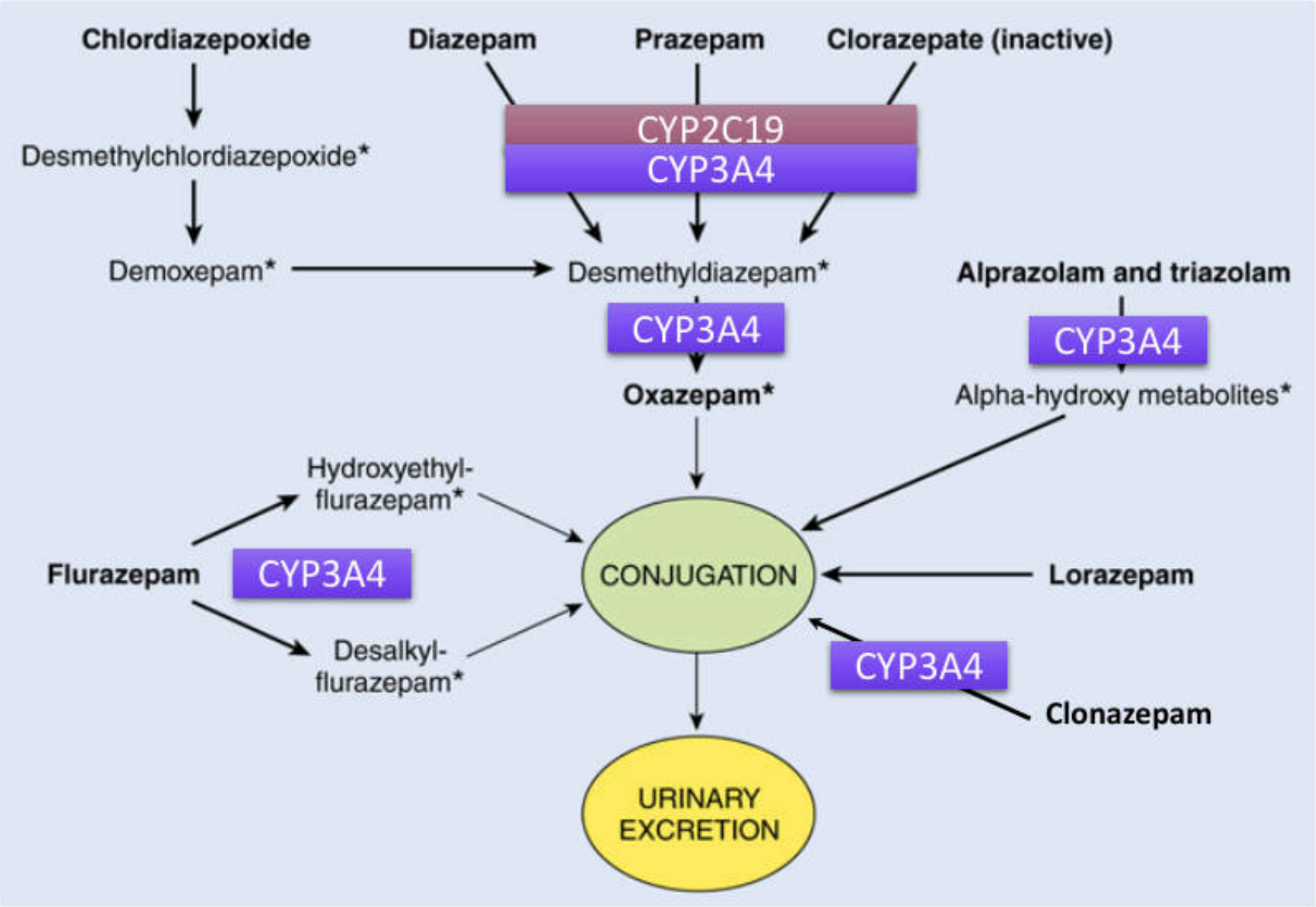
*Rapid = 15-30 min; Intermediate = 30-45 min; Slow = 45-90 min.

†Short, <10 hours; Intermediate, 10-36 hours; Long >48 hours.

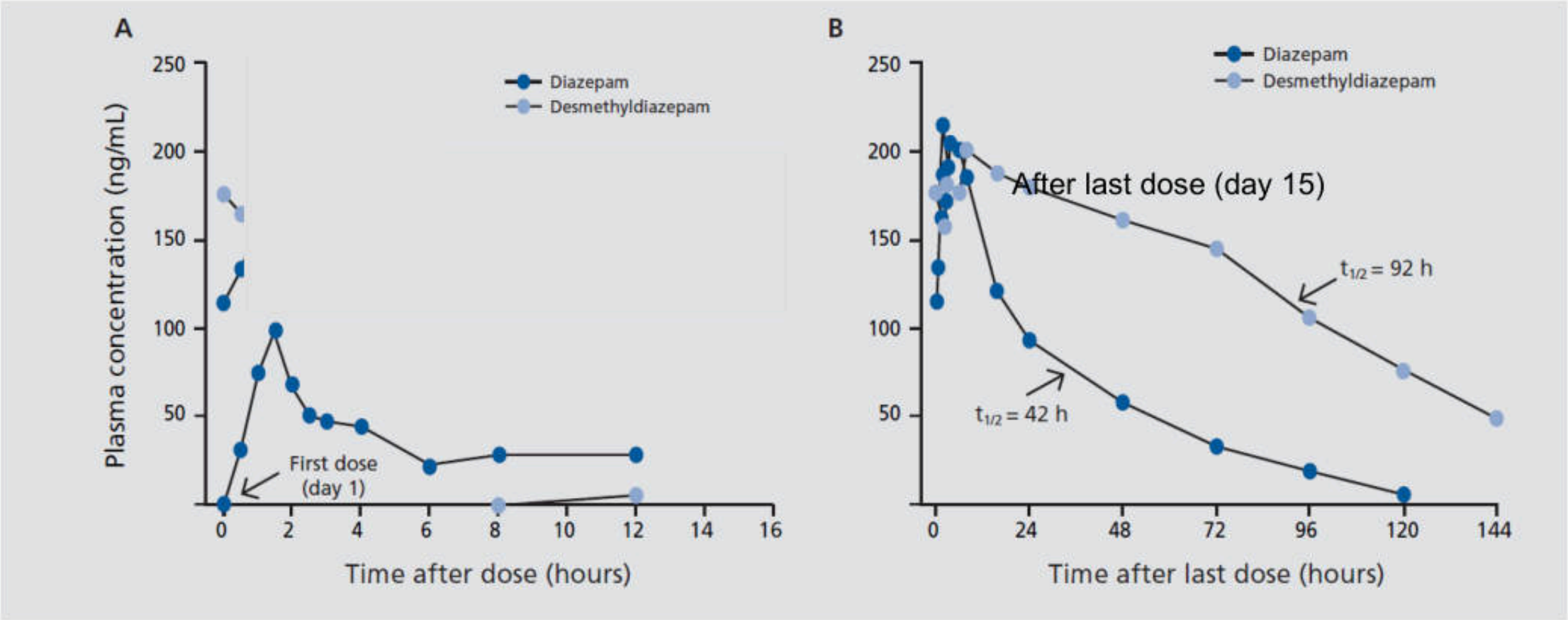
Metabolism of benzodiazepines

- Most of other BZPs are mainly metabolized by CYP2C19 and/or 3A4
- Clonazepam, triazolam, midazolam and alprazolam (and zolpidem) are mainly metabolized by CYP3A4
- Desmethyldiazepam ($T_{1/2}$ up to 100 hr) is a major active metabolite of benzodiazepines
- Lorazepam and temazepam are mainly metabolized by UDP-glycuronosyl transferase (UGT) (glucuronidation) to inactive metabolites

Major metabolic relationships among some of the benzodiazepines



Plasma concentrations of diazepam and its principal pharmacologically active metabolite, desmethyldiazepam (nordazepam or dordiazepam), in a healthy volunteer



Clinical application of drugs acting on $GABA_A$ receptor

Major use in psychiatry

1. Treatment of insomnia
   - ★ Early insomnia → short acting; triazolam, midazolam (and zolpidem)
   - ★ Late insomnia → intermediate acting; temazepam, lorazepam
   - ★ Contraindicated in obstructive sleep apnea (OSA)
2. Treatment of anxiety disorders (quick onset) except for PTSD and OCD
   - ★ Long acting → chlordiazepoxide, chlorazepate, diazepam, clonazepam
   - ★ Alprazolam, clonazepam for panic disorder
3. Alcohol withdrawal syndromes
4. Treat some side effects of psychotropic drugs

Major use in neurology and others

1. Treatment of epilepsy
   - ★ Midazolam (oral), diazepam or lorazepam injection for status epilepticus
   - ★ Diazepam, clobazam, clonazepam, lorazepam for treatment of febrile seizure
2. Muscle relaxation
   - ★ Diazepam, clonazepam
3. Restless legs syndrome (RLS)
   - ★ Clonazepam
4. Sedation prior operation, intubation or other interventions
   - ★ Short acting; triazolam, midazolam (and chloral hydrate)