

# Role of Vortioxetine in Patients with Major Depressive Disorder

ผศ.ดร.ภก. ถนอมพงษ์ เสถียรลักษณ์

ภ.บ. (บริหารทางเภสัชกรรม), ว.ภ. (เภสัชบำบัด)

Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP)

Certified Specialized Residency in Psychiatric Pharmacotherapy

Specialized Fellowship in Psychiatric Disease Pharmacotherapy

## วัตถุประสงค์

1. มีความรู้เบื้องต้นถึงสาเหตุ พยาธิสรีรวิทยาและอาการแสดงของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า
2. มีความรู้และเข้าใจถึงคุณสมบัติด้านเภสัชวิทยาของยา vortioxetine
3. ทราบถึงบทบาทและหลักการใช้ยา vortioxetine ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

## บทนำ

โรคซึมเศร้า (major depressive disorder) เป็นโรคทางจิตเวชที่พบบ่อย และเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ซึ่งก่อให้เกิดผลเสียทั้งด้านร่างกายและจิตใจ จนอาจทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพได้ การรักษาโรคซึมเศร้าอย่างมีประสิทธิภาพจึงมีความสำคัญยิ่ง โดยเฉพาะเรื่องของการใช้ยาต้านซึมเศร้า (antidepressants) ซึ่งถือเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ปัจจุบันยาต้านซึมเศร้าแบ่งออกเป็นหลายกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ ซึ่งมีความแตกต่างกันในหลายประการ โดยเฉพาะเรื่องของอาการไม่พึงประสงค์ และอันตรกิริยาระหว่างยา รวมถึงยังมีประสิทธิภาพค่อนข้างจำกัดในการรักษาอาการแสดงบางชนิดของโรคซึมเศร้า เช่น อาการพุทฺธิ ปัญญาบกพร่อง อาการเบื่อหน่าย และอาการอ่อนเพลีย ปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาต้านซึมเศร้าอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดีขึ้น รวมถึง vortioxetine ซึ่งเป็นหนึ่งในยาต้านซึมเศร้าที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อให้มีการออกฤทธิ์ได้หลากหลาย (multimodal acting) บทความนี้จะเน้นถึงข้อมูลทางเภสัชวิทยา และหลักฐานทางวิชาการทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมถึงแนวทางการนำ vortioxetine มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

## สาเหตุและพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคซึมเศร้า

สาเหตุการเกิดโรคซึมเศร้าเชื่อว่ามาจากหลายปัจจัยร่วมกัน (multifactors) โดยเฉพาะเรื่องของพันธุกรรม (genetic factors) และสิ่งแวดล้อม (environmental factors) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดโรคซึมเศร้า<sup>1</sup> เช่น ผู้ที่มีญาติสายตรงเป็นโรคซึมเศร้าจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคซึมเศร้ามากกว่าคนทั่วไปถึง 3 เท่า ส่วนปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะเรื่องของความเครียดซึ่งจะกระตุ้นการหลั่ง cortisol ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่มีผลทำให้การสร้างเซลล์ประสาท (neurogenesis) ที่ hippocampus ลดลง และทำให้เกิดโรคซึมเศร้าตามมาได้

ปัจจุบันเชื่อว่าทฤษฎีที่ใช้อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคซึมเศร้าคือ neuroplasticity hypothesis (หรือ neurotrophic hypothesis)<sup>2-5</sup> กล่าวคือเกิดความผิดปกติหรือสูญเสียความสามารถในการปรับตัวของเซลล์ประสาทเมื่อเกิดพยาธิสภาพขึ้น โดยเชื่อว่าความผิดปกติของเซลล์ประสาทที่ควบคุมเรื่องของอารมณ์เริ่มเกิดขึ้นตั้งแต่ในระดับเซลล์ เนื่องจากพบการลดลงของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญในนิวเคลียสของเซลล์ประสาท จึงส่งผลเสียต่อระบบประสาทโดยเฉพาะสมองส่วนที่ควบคุมอารมณ์ คือ hippocampus และ prefrontal cortex ทำให้เซลล์ประสาทในสมองส่วนดังกล่าวสูญเสียการปรับตัวเมื่อเกิดพยาธิสภาพขึ้น การสร้างเซลล์ประสาทลดลง และสูญเสียการทำงานสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาท (neuronal connectivity) ความผิดปกติในระดับเซลล์ที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องจะส่งผลให้สมองส่วนดังกล่าวมีลักษณะฝ่อ หรือเหี่ยวลง และทำให้สูญเสียการทำงานของสมองส่วนดังกล่าว และเกิดโรคซึมเศร้าในที่สุด ซึ่งจะสอดคล้องกับการให้ยาต้านซึมเศร้าที่จะออกฤทธิ์รักษาโรคซึมเศร้าได้ช้า (delay onset of action) เนื่องจากต้องรอให้เซลล์มีการปรับสภาพ และสร้างเซลล์ประสาทใหม่ขึ้นมา เพื่อให้สมองส่วนที่ฝ่อ หรือเหี่ยวลง กลับมามีปริมาณเซลล์ประสาทใกล้เคียง หรือเท่าเดิม จึงจะมีผลทำให้โรคซึมเศร้าเข้าสู่ภาวะสงบได้ นอกจากนี้ยังพบว่าเกิดการเกิดโรคซึมเศร้าเกี่ยวข้องกับการเกิด neuroinflammation เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีการหลั่ง pro-inflammatory cytokines ชนิดต่างๆ เช่น IL-1beta, IL-6, TNF-alpha ในปริมาณสูง ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและทั่วร่างกาย ซึ่ง pro-inflammatory cytokines เหล่านี้มีผลลดระดับสารสื่อประสาททั้ง serotonin (5-HT), norepinephrine (NE), และ dopamine (DA) และยังกระตุ้นการหลั่ง glutamate ในปริมาณสูง ซึ่งภาวะดังกล่าวส่งผลให้เซลล์ประสาททำงานบกพร่องและเกิดโรคซึมเศร้าในที่สุด<sup>6</sup>

### อาการแสดงของโรคซึมเศร้า<sup>7</sup>

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามักมีอาการแสดงหลัก 3 ด้านร่วมกัน คือ

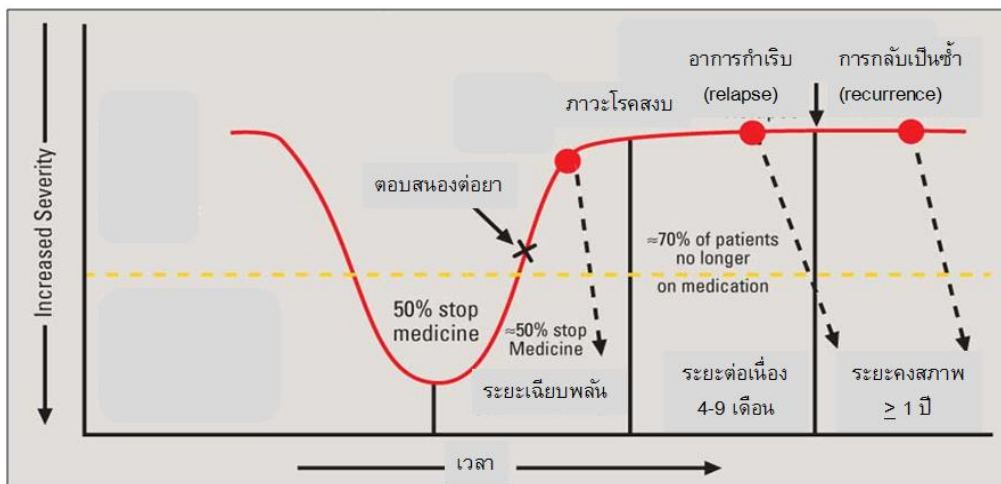
1. อาการแสดงด้านอารมณ์ เป็นอาการแสดงหลักที่พบในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าทุกราย ผู้ป่วยมักมีอาการซึมเศร้า (depressed mood) หรือเบื่อหน่าย ขาดความสนใจในด้านต่างๆ (loss of interest)
2. อาการแสดงด้านร่างกาย ที่พบได้บ่อย เช่น อาการนอนไม่หลับ อ่อนเพลีย
3. อาการด้านพุทธิปัญญา (cognitive symptoms) ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าอาจมีสมาธิจดจ่อกับสิ่งต่าง ๆ ลดลง มีความจำแย่ง

### เป้าหมายและแนวทางการรักษาโรคซึมเศร้า<sup>8-11</sup>

เป้าหมายสูงสุดของการรักษาโรคซึมเศร้าคือต้องการบรรเทาอาการผู้ป่วยให้กลับมาสู่ภาวะสงบของโรค (remission) และทำให้อาการต่างๆ กลับมาเป็นปกติเหมือนก่อนเริ่มป่วย คือ ผู้ป่วยสามารถกลับมาดำเนินชีวิตในด้านต่างๆ ได้เหมือนปกติ ทั้งด้านการทำงาน ด้านสังคม และด้านครอบครัว (full functional recovery) แต่หากไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบของโรคได้ ผู้ป่วยควรจะต้องมีอาการของโรคซึมเศร้าลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 ซึ่งจะจัดว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา (response) เกิดขึ้น ทั้งนี้ ภายหลังจากที่

ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาหรือเข้าสู่ภาวะสงบของโรคแล้ว สิ่งสำคัญคือป้องกันการกำเริบ (relapse) หรือการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrent)

การรักษาโรคซึมเศร้าโดยใช้ยา (pharmacotherapy) ซึ่งถือเป็นการรักษาหลักในโรคซึมเศร้า จะแบ่งการรักษาเป็น 3 ระยะ<sup>8,11</sup> (รูปที่ 1) คือ 1) ระยะเฉียบพลัน (acute phase) มีเป้าหมายลดอาการของผู้ป่วยให้กลับมาสู่ภาวะสงบของโรค โดยทั่วไปใช้ระยะเวลาประมาณ 6-12 สัปดาห์, 2) ระยะต่อเนื่อง (continuation phase) เป็นการรักษาลงหลังจากผู้ป่วยตอบสนองต่อยาหรือเข้าสู่ภาวะสงบของโรคแล้ว มีจุดประสงค์เพื่อป้องกันการกำเริบของโรค โดยใช้ยาด้านซึมเศร้าในชนิดและขนาดยาเดิมต่อเนื่องอีกอย่างน้อย 4-9 เดือน และ 3) ระยะคงสภาพ (maintenance phase) มีจุดประสงค์เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ในผู้ป่วยหลังจากที่ได้รับการรักษาในระยะเฉียบพลันและระยะต่อเนื่อง โดยจะพิจารณาให้การรักษาระยะนี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำ เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ผู้ป่วยที่มีประวัติกำเริบหลายครั้ง ผู้ป่วยสูงอายุ โดยให้การรักษาในระยะนี้อย่างน้อย 1 ปี และอาจพิจารณาให้ยาตลอดชีวิตในผู้ป่วยบางราย



รูปที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าในแต่ละระยะ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8 และ 11)

### เภสัชวิทยาของยาด้านซึมเศร้า (Pharmacology of antidepressants)<sup>8-11</sup>

ยาด้านซึมเศร้าแต่ละกลุ่มมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน โดยเน้นที่การเพิ่มฤทธิ์ของสารสื่อประสาทชนิดใดชนิดหนึ่งในระบบประสาทส่วนกลาง ดังแสดงในตารางที่ 1 ส่งผลให้ยาด้านซึมเศร้าแต่ละชนิดมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกัน ปัจจุบันการใช้ยาด้านซึมเศร่ายังมีข้อจำกัดในการรักษาโรคซึมเศร้าหลายประการ ได้แก่ มีประสิทธิภาพค่อนข้างจำกัดในการรักษาอาการบางชนิดของโรคซึมเศร้า เช่น อาการพุทฺธิปัญญาบกพร่อง อาการเบื่อหน่าย อาการอ่อนเพลีย หรือยาด้านซึมเศร้าบางชนิดมีอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างมากทำให้ผู้ป่วยทนต่อการใช้ยาไม่ดีเท่าที่ควร ปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาด้านซึมเศร้าอย่างต่อเนื่องเพื่อให้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดีขึ้น รวมถึง vortioxetine ซึ่งเป็นหนึ่งในยาด้านซึมเศร้าที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อให้มีการออกฤทธิ์ได้หลากหลาย เพื่อสามารถบรรเทาอาการของโรคซึมเศร้าได้หลากหลายขึ้น เช่น การบรรเทาอาการพุทฺธิปัญญาบกพร่อง

**ตารางที่ 1** กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านซึมเศร้า (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10,12 และ 13)

Action	TCA	SSRI	SNRI	bupropion	mirtazapine	agomelatine	vortioxetine
5-HT reuptake inhibition	X	X	X				X
NE reuptake inhibition	X		X	X			
DA reuptake inhibition				X			
$\alpha_2$ receptor antagonist	X				X		
5-HT <sub>1A</sub> receptor agonist							X
5-HT <sub>2A</sub> receptor antagonist	X				X		
5-HT <sub>2C</sub> receptor antagonist					X	X	
5-HT <sub>3</sub> receptor antagonist					X		X
5-HT <sub>7</sub> receptor antagonist							X
$\alpha_1$ receptor antagonist	X						
H <sub>1</sub> receptor antagonist	X				X		
Muscarinic receptor antagonist	X						
Melatonin receptor agonist						X	

DA = dopamine, H = histamine, NE = norepinephrine, SNRIs = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors, TCAs = tricyclic antidepressants, 5-HT = serotonin,  $\alpha$  = alpha

### เภสัชวิทยาของ vortioxetine

Vortioxetine ออกฤทธิ์ต้านซึมเศร้าผ่านหลายกลไก (รูปที่ 2) ได้แก่ ยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT (5-HT reuptake inhibitor), กระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> (5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist), กระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1B</sub> แบบ partial agonist (partial 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonist) และยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>1D, 3, 7</sub> (5-HT<sub>1D, 3, 7</sub> receptor antagonist) ซึ่งแต่ละกลไกการออกฤทธิ์มีคุณสมบัติที่สำคัญ<sup>13-16</sup> ดังนี้

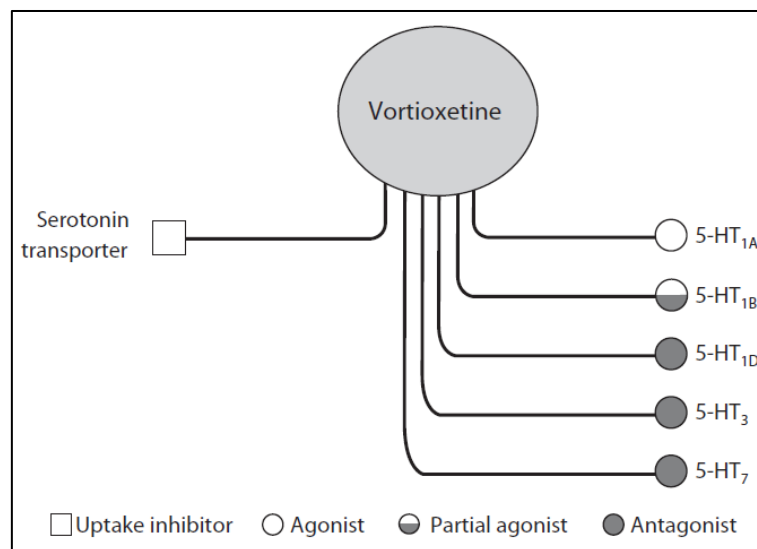
- ฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT มีผลเพิ่มปริมาณสารสื่อประสาท 5-HT ที่บริเวณ synaptic cleft เช่นเดียวกับยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) จึงได้ฤทธิ์ต้านซึมเศร้าและคลายกังวล อย่างไรก็ตาม vortioxetine ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT ในความแรงที่ต่ำกว่า SSRIs จึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ของ 5-HT (serotonergic side effects) ที่น้อยกว่า SSRIs
- ฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> ที่สมองบริเวณ prefrontal cortex มีผลเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทหลายชนิด ได้แก่ DA, NE, acetylcholine (ACh) และ glutamate จึงช่วยเพิ่มการทำงานของ prefrontal cortex จึงออกฤทธิ์ต้านซึมเศร้า คลายกังวล และเพิ่มการทำงานของพุทธิปัญญา นอกจากนี้ฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> ที่สมองบริเวณ hippocampus ยังช่วยในเรื่องของฤทธิ์ต้านซึมเศร้าและความจำอีกด้วย ส่วนฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1B</sub> แบบ partial agonist เชื่อว่าช่วยเสริมฤทธิ์ต้านซึมเศร้าได้เช่นกัน
- ฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>3</sub> ที่สมองบริเวณ prefrontal cortex มีผลเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทหลายชนิด ได้แก่ 5-HT, DA, NE, ACh และ glutamate ช่วยในการควบคุมอารมณ์จึงช่วยเสริมฤทธิ์ต้าน

ซีมีเศร่าและคลายกังวล นอกจากนี้ การยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>3</sub> ที่สมองบริเวณ chemoreceptor trigger zone (CTZ) ยังมีฤทธิ์ในการต้านอาเจียนอีกด้วย

- ฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>7</sub> ที่สมองบริเวณ prefrontal cortex มีผลเพิ่มการหลั่ง 5-HT และ glutamate ช่วยเสริมฤทธิ์ต้านซีมีเศร่า และฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>7</sub> ที่สมองบริเวณ hypothalamus ยังเกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลในร่างกาย (circadian rhythm) อีกด้วย

จากกลไกการออกฤทธิ์ของ vortioxetine ในหลายกลไกผสมผสานกัน จึงเพิ่มการทำงานของสารสื่อประสาทได้หลายชนิดทั้งในสมองบริเวณ hippocampus และ prefrontal cortex จึงช่วยบรรเทาอาการโรคซีมีเศร่าได้หลากหลายขึ้น ทั้งอารมณ์เศร่า เบื่อหน่าย และเรื่องของพุทธิปัญญาบกพร่อง<sup>13-16</sup>

นอกเหนือจากฤทธิ์ต้านซีมีเศร่าและคลายกังวล พบว่า vortioxetine ยังมีฤทธิ์บรรเทาอาการปวดได้ โดยเฉพาะภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain) โดยเชื่อว่าฤทธิ์บรรเทาปวดมาจากการกระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> และยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>3</sub> รวมถึงการเพิ่ม NE ไปกระตุ้นที่ตัวรับ alpha2 ที่ไขสันหลัง ซึ่งจะสามารถลดสัญญาณความปวดที่จะส่งขึ้นไปยัง thalamus ได้<sup>17-18</sup>



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ vortioxetine<sup>14</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์ของ vortioxetine<sup>13,15</sup>

vortioxetine มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรง (linear pharmacokinetic) คือระดับยาในกระแสเลือดมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับแบบเส้นตรง มีค่า bioavailability ประมาณร้อยละ 75 โดยอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา การจับกับโปรตีนในกระแสเลือด (protein binding) มีค่าสูงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 98 อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่พบว่าเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่มี protein binding สูง เช่น warfarin vortioxetine เมแทบอลิซึมผ่าน CYP2D6 เป็นหลัก รวมถึง CYP450 อื่นๆ ได้แก่ CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 และ CYP2B6 จึงต้องระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง หรือเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP450

(CYP inhibitors or inducers) หรือพิจารณาปรับลดขนาดยาในผู้ที่ เป็น poor metabolizer ของ CYP2D6 vortioxetine มีค่าครึ่งชีวิตนาน 66 ชั่วโมง จึงสามารถบริหารยาโดยการรับประทานวันละครั้ง

### อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ vortioxetine<sup>13-16</sup>

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา พบว่า vortioxetine ถือเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ ส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และมักพบในช่วงแรกของการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์ระหว่าง vortioxetine และ SSRIs พบว่า vortioxetine ไม่รบกวนการนอนหลับ (sleep disturbance) และไม่ทำให้เกิดปัญหาเรื่องการมีเพศสัมพันธ์ (sexual dysfunction) ซึ่งพบได้บ่อยจาก SSRIs อย่างไรก็ตาม กรณีใช้ vortioxetine ในขนาดสูง คือ 20 mg/day ยังสามารถเกิดปัญหาเรื่องการมีเพศสัมพันธ์ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากรายงานของกรณีศึกษา (case report) พบการเกิด hyponatremia จากการใช้ vortioxetine ได้ vortioxetine มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างนาน จึงเกิดอาการถอนยา (withdrawal symptoms) หลังหยุดยาก่อนข้างน้อย

### อันตรกิริยาระหว่างยา<sup>13,15</sup>

อันตรกิริยาระหว่างยาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic drug interaction) ของ vortioxetine ได้แก่ กลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP2D6 เช่น bupropion และ fluoxetine เนื่องจากมีผลเพิ่มระดับยา vortioxetine ในกระแสเลือด จึงควรพิจารณาลดขนาดยา vortioxetine ลงครึ่งหนึ่ง หรือกรณีได้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำการทำงานของ CYP เช่น phenytoin, carbamazepine, phenobarbital และ rifampin อาจส่งผลลดระดับยา vortioxetine ในกระแสเลือด จึงอาจพิจารณาติดตามประสิทธิภาพและผลการรักษาของ vortioxetine อย่างใกล้ชิด และอาจพิจารณาเพิ่มขนาดยา vortioxetine ในผู้ป่วยที่พบว่าประสิทธิภาพของ vortioxetine ลดลง

อันตรกิริยาระหว่างยาทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic drug interaction) ของ vortioxetine ได้แก่ การใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่สามารถเพิ่มระดับ 5-HT ได้ เช่น ยากลุ่ม SSRIs, SNRIs, TCAs, tramadol หรือ triptans เป็นต้น เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด serotonin syndrome ซึ่งถือเป็นอันตรกิริยาระหว่างยาที่รุนแรง กลไกเชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นที่ตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> ตามสมองส่วนต่างๆ ส่งผลให้เกิดอาการแสดงต่างๆ เช่น การรู้ตัวหรืออารมณ์ที่ผิดปกติ (mental status change) ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานมากผิดปกติ (autonomic hyperactivity) เช่น ไข้ หัวใจเต้นเร็ว เหงื่อออก ความดันโลหิตสูงขึ้น หายใจเร็ว และระบบประสาทและกล้ามเนื้อทำงานมากผิดปกติ (neuromuscular hyperactivity) เช่น อาการสั่นกระตุกของกล้ามเนื้อ (clonus)

### การศึกษาทางคลินิกของ Vortioxetine ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

Vortioxetine เป็นยาที่มีหลักฐานทางวิชาการรองรับถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าทั้งในระยะสั้น (short-term trial) และระยะยาว (long-term trial) รวมทั้งการใช้เป็นยาด้านซึมเศร้าชนิดแรก หรือการใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านซึมเศร้าชนิดแรก การศึกษาทางคลินิกที่สำคัญของ vortioxetine ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า มีรายละเอียดดังนี้

### **การศึกษาทางคลินิกในระยะสั้น**

มีการศึกษาทางคลินิกระยะสั้น (6-12 สัปดาห์) แบบสุ่ม ปกปิดสองด้าน จำนวนมากที่สุดถึง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ vortioxetine ในขนาดยาต่างๆ (5-20 mg/day) เปรียบเทียบกับยา หลอก ผลการศึกษาโดยส่วนใหญ่ พบว่า vortioxetine ในขนาดยา 5-20 mg/day มีประสิทธิภาพในการ บรรเทาอาการซึมเศร้าเหนือยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีระดับอาการปานกลาง ถึงรุนแรง<sup>16</sup> ส่วนประสิทธิภาพระหว่าง vortioxetine และยาด้านซึมเศร้าชนิดอื่น จากการศึกษาของ Wang G และคณะ<sup>19</sup> เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองด้าน เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง vortioxetine 10 mg/day และ venlafaxine extended release 150 mg/day นาน 8 สัปดาห์ ผล การศึกษา พบว่า vortioxetine มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า venlafaxine ในด้านความปลอดภัย พบว่า มี ผู้ป่วยในกลุ่มของ vortioxetine ที่ถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าในกลุ่มของ venlafaxine (6.6% VS 13.7%)

### **การศึกษาทางคลินิกในระยะยาว**

การศึกษาของ Vieta E และคณะ<sup>20</sup> โดยรวบรวมข้อมูลจำนวน 5 การศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาถึง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ vortioxetine ในขนาดยา 5-20 mg/day ในระยะยาว (52 สัปดาห์) ผล การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 1,231 คน พบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาในระยะยาวด้วย vortioxetine ถึงร้อยละ 75.4 และเข้าสู่ภาวะโรคสงบร้อยละ 60.7 ในด้านความปลอดภัย พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยา vortioxetine ได้ค่อนข้างดี มีผู้ป่วยที่หยุดยาก่อนกำหนดเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพียงร้อยละ 7.8 ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยาก่อนกำหนด คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ผลจากการศึกษา ดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาวของการใช้ vortioxetine ในผู้ป่วยโรค ซึมเศร้า

### **การศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อยาด้านซึมเศร้าชนิดแรก**

การศึกษาของ Montgomery SA และคณะ (REVIVE study)<sup>21</sup> เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสอง ด้าน เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง vortioxetine ขนาด 10-20 mg/day และ agomelatine 25-50 mg/day ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย SSRI หรือ SNRI ผล การศึกษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ vortioxetine มีประสิทธิภาพเหนือกว่า agomelatine อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ในด้านความปลอดภัย พบผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จาก vortioxetine และ agomelatine ร้อยละ 5.9 และ 9.5 ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจาก vortioxetine มากกว่า agomelatine คือ อาการคลื่นไส้ ส่วนอาการปวดศีรษะ เวียนศีรษะ และง่วงนอน พบ จาก agomelatine มากกว่า vortioxetine

### **การศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีความบกพร่องทางพุทธิปัญญาร่วมด้วย**

อาการด้านพุทธิปัญญาบกพร่อง เป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า และหลังจากได้รับการ รักษาด้วยยาด้านซึมเศร้า พบว่า แม้อาการด้านอารมณ์จะดีขึ้น แต่ยังพบอาการด้านพุทธิปัญญา บกพร่อง หลงเหลืออยู่ได้บ่อยครั้ง ซึ่งอาการที่ยังหลงเหลืออยู่ (residual symptom) ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้

เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคซึมเศร้า ซึ่ง vortioxetine เป็นยาต้านซึมเศร้าที่พัฒนาขึ้นมาโดยมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการช่วยบรรเทาอาการพุทธิปัญญาบกพร่องจากหลายกลไกร่วมกัน ได้แก่ ฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> ร่วมกับ การยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>3</sub> และ 5-HT<sub>7</sub> การศึกษาทางคลินิกที่สำคัญของ vortioxetine ในการรักษาอาการด้านพุทธิปัญญาบกพร่องในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ได้แก่ การศึกษาของ Mahableshwarkar AR และคณะ<sup>22</sup> เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองด้าน เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ vortioxetine 10-20 mg/day เปรียบเทียบกับ duloxetine 60 mg/day และยาหลอก ต่อการรักษาอาการด้านพุทธิปัญญา ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจำนวน 602 คน โดยศึกษาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ การเปลี่ยนแปลงของ Digit Symbol Substitution Test (DSST) ซึ่งเป็นเครื่องมือในการวัดระดับพุทธิปัญญา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ vortioxetine มีค่า DSST เพิ่มขึ้นมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน duloxetine พบว่าไม่ต่างจากยาหลอก ส่วนการรักษาอาการซึมเศร้า พบว่าทั้ง vortioxetine และ duloxetine สามารถลดอาการซึมเศร้าได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าทั้ง vortioxetine และ duloxetine มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการซึมเศร้า อย่างไรก็ตาม ในด้านอาการพุทธิปัญญา vortioxetine มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่า duloxetine และจากการศึกษาของ Baune BT และคณะ<sup>23</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบอภิวเคราะห์ (meta-analysis) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาต้านซึมเศร้าแต่ละชนิดต่อผลในการรักษาอาการพุทธิปัญญาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ผลการศึกษา เมื่อประเมินอาการพุทธิปัญญาโดยใช้ค่า DSST พบว่า vortioxetine เป็นยาต้านซึมเศร้าเพียงชนิดเดียวที่บรรเทาอาการด้านพุทธิปัญญาได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบ vortioxetine กับยาต้านซึมเศร้าชนิดอื่น พบว่า vortioxetine มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการด้านพุทธิปัญญาได้ดีกว่า SSRIs (เช่น escitalopram) และ TCAs (เช่น nortriptyline) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### **การศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการวิตกกังวลร่วมด้วย**

อาการวิตกกังวลเป็นอาการทางจิตเวชที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า และจากหลักฐานทางวิชาการพบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการวิตกกังวลร่วมด้วยจะทำให้ความรุนแรงของภาวะทุพพลภาพมากขึ้นและตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านซึมเศร้าลดลง vortioxetine ถือเป็นหนึ่ง ใน serotonergic antidepressants ที่ออกฤทธิ์ได้ทั้งต้านซึมเศร้าและคลายกังวล การศึกษาทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่ การศึกษาของ Baldwin DS และคณะ<sup>24</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบอภิวเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง vortioxetine 5-20 mg/day และยาหลอก ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการวิตกกังวลร่วมด้วย ผลการศึกษา พบว่า vortioxetine มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการซึมเศร้าและอาการวิตกกังวลได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### **การศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีภาวะไร้อารมณ์ (emotional blunting) ร่วมด้วย**

ภาวะไร้อารมณ์ คือ การลดลงของการแสดงอารมณ์หรือมีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นอารมณ์ที่ลดลง ไม่ว่าจะเป็นตัวกระตุ้นที่ปกติทำให้มีความสุขหรือทุกข์ก็ตาม ผู้ป่วยจะรู้สึกเฉยชา และไม่มีความสุขต่อสิ่งต่างๆ ที่เคยกระทำแล้วมีความสุข ภาวะไร้อารมณ์ที่เกิดขึ้นส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย และยังเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยาต้านซึมเศร้าอีกด้วย อาการดังกล่าวอาจเป็นอาการที่เกิดจากตัว



โรคซึมเศร้าหรือเป็นอาการข้างเคียงที่เกิดจากยาต้านซึมเศร้าบางชนิดก็ได้ โดยเฉพาะยาในกลุ่ม SSRI ซึ่งออกฤทธิ์เพิ่ม 5-HT ไปกระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> แล้วส่งผลกระทบต่อระดับ NE และ DA ที่สมองบริเวณ prefrontal cortex ทำให้เกิดภาวะไร้อารมณ์ตามมาได้<sup>25-26</sup> ดังนั้น การใช้ vortioxetine ที่สามารถเพิ่มระดับ NE และ DA ที่สมองบริเวณ prefrontal cortex จึงสามารถนำมารักษาภาวะไร้อารมณ์ได้ จากการศึกษาของ Fagiolini A และคณะ<sup>27</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย SSRI หรือ SNRI และมีภาวะไร้อารมณ์ร่วมด้วย หลังจากนั้นได้เปลี่ยนการรักษาเป็น vortioxetine ขนาด 10-20 mg/day นาน 8 สัปดาห์ ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ vortioxetine สามารถบรรเทาอาการของภาวะไร้อารมณ์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้านความปลอดภัย พบว่าผู้ป่วยทนต่อยา vortioxetine ได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ

#### ขนาดยาที่แนะนำ และวิธีการใช้ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า<sup>13-16</sup>

ขนาดยาที่แนะนำของ vortioxetine ในการรักษาโรคซึมเศร้า คือ 5-20 mg/day รับประทานวันละครั้ง สามารถให้ตอนเช้าหรือก่อนนอนก็ได้ อย่างไรก็ตาม กรณีผู้ป่วยเกิดอาการคลื่นไส้จาก vortioxetine สามารถพิจารณาปรับเวลารับประทานยาจากเช้า เป็นช่วงเย็นหรือก่อนนอนได้ โดยสามารถเริ่มที่ขนาดยา 10 mg/day และพิจารณาเพิ่มขนาดยาค้างละ 5-10 mg/day ต่อสัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่คาดว่าอาจจะทนต่อการเริ่ม vortioxetine ที่ขนาด 10 mg/day ไม่ได้ เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ อาจพิจารณาเริ่มที่ขนาดยา 5 mg/day ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในระดับเล็กน้อยถึงรุนแรง และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง แต่ไม่แนะนำการใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง ประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าของ vortioxetine มีแนวโน้มขึ้นกับขนาดยา (dose-dependent effect)

#### บทสรุป

vortioxetine เป็นยาต้านซึมเศร้าที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อให้มีการออกฤทธิ์ได้หลากหลาย ทั้งการยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT, กระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub>, กระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1B</sub> แบบ partial agonist และยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>1D</sub>,<sup>3,7</sup> ด้วยฤทธิ์ดังกล่าว ส่งผลให้ vortioxetine เป็นยาที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าได้เช่นเดียวกับยาต้านซึมเศร้าชนิดอื่น โดยที่ยังช่วยรักษาอาการด้านพุทธิปัญญาบกพร่อง อาการวิตกกังวล และภาวะไร้อารมณ์ได้ และยังเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ผู้ป่วยมักทนต่อยาได้ดี vortioxetine จึงเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการเด่นด้านพุทธิปัญญาบกพร่อง วิตกกังวล หรือภาวะไร้อารมณ์ร่วมด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 343-51.
2. Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression. *CNS Drugs* 2011; 25(11): 913-31.
3. Belmaker RH, Agam G. Mechanism of disease: Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 55-68.
4. Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1110-5.
5. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 836-44.
6. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 732-41.
7. American Psychiatric Association. Desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5™. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
8. American Psychiatric association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1-118.
9. Mann JJ. Drug therapy: The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353: 1819-34.
10. Jackson CW, Cates ME. Major depressive disorder. In Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, et al. *Pharmacotherapy: principles and practice 3<sup>rd</sup> ed.* New York: McGrawHill; 2013: 677-93.
11. VanderBerg AM. Major depressive disorder. In Dipro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 11<sup>th</sup>ed.* New York: McGraw Hill. 2020. chapter 85.
12. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1822-31.
13. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 855-74.
14. Schatzberg AF, Blier P, Culpepper L, et al. An overview of vortioxetine. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(12): 1411-8.
15. Tritschler L, Felice D, Colle R, et al. Vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7(6): 731-45.
16. Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov* 2019; 14: 81-9.
17. Adamo D, Calabria E, Coppola N, et al. Vortioxetine as a new frontier in the treatment of chronic neuropathic pain: a review and update. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021; 11: 1-19.
18. Adamo D, Pecoraro G, Coppola N, et al. Vortioxetine versus other antidepressants in the treatment of burning mouth syndrome: an open label randomized trial. *Oral Dis* 2021; 27: 1022.

19. Wang G, Gislum M, Filippov G, et al. Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 785-94.
20. Vieta E, Loft H, Florea L. Effectiveness of long-term vortioxetine treatment of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 877-84.
21. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2014; 29: 470-82.
22. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, et al. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40(8): 2025-37.
23. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018; 21(2): 97-107.
24. Baldwin DS, Florea I, Jacobsen PL, et al. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. *J Affect Disord*. 2016; 206: 140-50.
25. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 211-7.
26. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, et al. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction: do SSRI inhibit emotional response? *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 147-51.
27. Fagiolini A, Florea I, Loft H, et al. Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord* 2021; 283: 472-9.