



บทบาทของ quetiapine ในการรักษา bipolar depression

ธวัชชัย ลิฬหานาจ พบ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนบทบาทของ quetiapine ใน bipolar depression จากการศึกษาทางคลินิก รวมทั้งฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ความปลอดภัยและการทนต่อยาได้

วิธีการศึกษา วรรณกรรมภาษาอังกฤษต่างๆ ที่ผ่านมาจนถึงตุลาคม 2550 ถูกสืบค้นผ่าน PubMed โดยการใช้คำสำคัญได้แก่ bipolar disorder, bipolar depression, atypical antipsychotics, quetiapine, pharmacology, safety, tolerability ข้อมูลต่างๆ ที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์จะถูกทบทวนและเอกสารอ้างอิงในบทความต่างๆ ถูกพิจารณาอย่างละเอียดรอบคอบ

ผลการศึกษา กลไกการออกฤทธิ์ของ quetiapine ใน bipolar depression เชื่อว่า quetiapine ช่วยให้ dopamine neurotransmission เพิ่มขึ้นโดยการออกฤทธิ์ต่อ 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor ในสมองส่วน prefrontal cortex CYP3A4 เป็น isoenzymes หลักในกระบวนการเมตาบอลิซึมของ quetiapine ประสิทธิภาพของ quetiapine ขนาด 300 หรือ 600 มก.ต่อวันในผู้ใหญ่ที่ป่วยด้วย bipolar I และ II depression ได้รับการพิสูจน์จากการศึกษาจำนวน 2 ชิ้นซึ่งเป็นการศึกษาแบบปกปิดสองด้าน มียาหลอกเป็นตัวควบคุมเป็นเวลา 8 สัปดาห์ (ชื่อว่า BOLDER I [N=511] และ BOLDER II [N=467]) ทั้ง BOLDER I และ II มีค่าคะแนนรวม Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 8 ในกลุ่ม quetiapine ลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาหรือมีการสงบของโรคที่สัปดาห์ที่ 8 ของกลุ่ม quetiapine สูงกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่ม quetiapine มีการดีขึ้นของค่าคะแนนรวม Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) และ Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ การวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า quetiapine มีประสิทธิภาพในการลดค่าคะแนนรวม MADRS ในผู้ป่วย bipolar I depression และผู้ป่วยที่เป็น rapid-cycling ผู้ป่วยที่ได้รับ quetiapine 600 มก.ต่อวัน ไม่ได้มีข้อได้เปรียบที่เหนือกว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 300 มก.ต่อวัน โดยทั่วไปผู้ป่วยทนต่อ quetiapine ได้ดี อุบัติการณ์ของอาการคอแห้ง ง่วงนอน ง่วงซึม มึนศีรษะ และท้องผูก พบในผู้ป่วยที่ได้รับ quetiapine สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ การเปลี่ยนแปลงของค่าคะแนน Simson-Angus Rating Scale (SAS) และ Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) ไม่แตกต่างระหว่าง quetiapine กับยาหลอก ผู้ป่วยที่ได้รับ quetiapine มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเล็กน้อยและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง quetiapine กับยาหลอกในแง่ของระดับ fasting serum glucose

สรุป quetiapine แบบยารับประทานเดียวเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและมีการทนต่อยาได้ดีสำหรับการใช้รักษา bipolar depression

คำสำคัญ: quetiapine, bipolar depression ประสิทธิภาพ การทนต่อยาได้

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2551; 53(1): 114-129

* กองจิตเวชและประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพฯ



The role of quetiapine in the treatment of bipolar depression

Thawatchai Leelahanaj M.D. *

Abstract

Objective: To review the role of quetiapine in bipolar depression from clinical studies as well as its pharmacology, safety and tolerability.

Method: A PubMed literature search of English papers up to October 2007 was conducted using keywords of bipolar disorder, bipolar depression, atypical antipsychotics, quetiapine, pharmacology, safety, and tolerability. Data pertinent to the objective was reviewed and bibliographies of articles were further scrutinized.

Results: The mechanism of action of quetiapine in bipolar depression has been suggested to be that quetiapine enhances dopamine neurotransmission via its effects on 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the prefrontal cortex. CYP3A4 isoenzymes are mainly responsible for the metabolism of quetiapine. The efficacy of monotherapy with oral quetiapine 300 or 600 mg/d in adults with bipolar I and II depression was demonstrated in two double-blind, placebo-controlled, 8-week trials (the BOLDER I [N=511] and II [N=467] trials). In both BOLDER I and II, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) total scores at week 8 were reduced from baseline to a significantly greater extent with quetiapine than with the placebo. The proportion of patients who had responded or were in remission at week 8 was significantly higher with quetiapine than with the placebo. Improvements in Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) total scores and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) total score were significantly greater with quetiapine than with placebo. Subgroup analyses revealed that quetiapine was effective in reducing MADRS total scores in patients with bipolar I depression and patients with rapid-cycling bipolar disorder. No benefit was seen in patients receiving quetiapine 600 mg/d compared with those receiving quetiapine 300 mg/d. Quetiapine was generally well tolerated in patients with bipolar depression. The incidence of dry mouth, sedation, somnolence, dizziness and constipation was significantly higher in patients receiving quetiapine 300 or 600 mg/d than in patients receiving the placebo. Changes in scores on the Simson-Angus Rating Scale (SAS) and the Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) did not differ between quetiapine and placebo recipients. Only modest weight gain was seen in quetiapine recipients and there were no significant differences between quetiapine and placebo in terms of fasting serum glucose level.

Conclusion: Quetiapine monotherapy is efficacious and well tolerated for the treatment of bipolar depression.

Key words: quetiapine, bipolar depression, efficacy, tolerability

J Psychiatr Assoc Thailand 2008; 53(1): 114-129

* Department of Psychiatry and Neurology, Phramongkutklao Hospital Bangkok

บทนำ

ภาวะซึมเศร้าในโรคไบโพลาร์ (bipolar disorder) หรือ bipolar depression มีความสำคัญต่อภาวะการเจ็บป่วย (morbidty) และภาวะการตาย (mortality) เป็นอย่างมาก การศึกษาการดำเนินโรค (course) พบว่า ผู้ป่วยมีการเจ็บป่วยด้วยภาวะซึมเศร้ามากกว่าภาวะ mania และเมื่อเทียบกับภาวะ mania แล้วภาวะซึมเศร้าจะมีระยะเวลาการเจ็บป่วยนานกว่าถึง 3 เท่า¹⁻³ มีความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายมากกว่า⁴ และมีการสูญเสียหน้าที่การงานมากกว่า^{5, 6}

ปัจจุบันนี้ยาที่ได้รับการรับรองถึงประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้ามีน้อยกว่ายาที่ได้รับการรับรองประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania มาก อีกทั้งการใช้ยารักษาก็ต้องคำนึงถึงความเสี่ยงของการเปลี่ยนขั้ว (switching) ของโรคจากภาวะซึมเศร้าเป็นภาวะ mania และการทำให้รอบของการเกิดโรคสั้นลง (cycle acceleration) อีกด้วย โดยทั่วไปแนวทางการรักษา (treatment guidelines) หลายแนวทาง⁷⁻¹² ต่างแนะนำให้ใช้การรักษา bipolar depression แบบยาขนานเดียว (monotherapy) ด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizer) เป็นยาลำดับแรก (first-line) สำหรับกรณีที่มีอาการซึมเศร้าเล็กน้อยถึงปานกลาง ยาที่มีการใช้ในการรักษาภาวะซึมเศร้าได้แก่ ลิเทียม lamotrigine และยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) สองขนานคือ olanzapine (ให้ร่วมกับ fluoxetine หรือ olanzapine-fluoxetine combination: OFC) กับ quetiapine ในขณะที่ยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) ที่ต้องให้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ก็มีข้อจำกัดทั้งเรื่องประสิทธิภาพที่ยังไม่ชัดเจนและอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเปลี่ยนขั้ว

บทความนี้เป็นบททบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับ quetiapine ในแง่ของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ประสิทธิภาพของยาในการรักษา bipolar depression ความปลอดภัย (safety) และการทนต่อยาได้ (tolerability) ตลอดจนแนวทางการบริหารยาสำหรับการรักษา bipolar depression

วิธีการศึกษา

การศึกษาต่างๆ ที่ผ่านมาจนถึงตุลาคม 2550 ที่เป็นภาษาอังกฤษถูกสืบค้นผ่าน PubMed โดยการใช้คำสำคัญได้แก่ bipolar disorder, bipolar depression, atypical antipsychotics, quetiapine, pharmacology, safety, tolerability ประสิทธิภาพของยาเลือกเฉพาะการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) การศึกษาไม่ได้รับการตีพิมพ์จะไม่ถูกรวมเข้ามาในบทความนี้ เอกสารอ้างอิงในบทความต่างๆ ถูกพิจารณาอย่างละเอียดรอบคอบเพื่อให้ได้ข้อมูลที่สอดคล้องสำหรับบทความนี้

ผลการศึกษา

1. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1.1 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของ quetiapine ในการให้กินขนาด 300 มก. วันละครั้งในผู้ป่วย bipolar depression จึงอ้างอิงจากข้อมูลอื่นคือผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) ที่ได้รับ quetiapine ขนาด 100-375 มก. วันละ 2 ครั้งหรือขนาด 75-250 มก. วันละ 3 ครั้ง¹³ quetiapine ดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้ดี ความเข้มข้นของยาในพลาสมาถึงระดับสูงสุด (C_{max}) ในเวลาประมาณ 1.5 ชั่วโมง เข้าสู่ภาวะระดับยาคงที่ (steady state) ใน 2 วัน¹⁴ ในระดับความเข้มข้นที่ใช้รักษา ยาจะจับกับโปรตีนในพลาสมาร้อยละ 83 และถูกสลาย (metabolized) ด้วยกระบวนการ sulfoxidation และ oxidation ที่ตับเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ในการรักษา¹⁵ เอนไซม์หลักของระบบ cytochromes P450 คือ CYP3A4 ซึ่งจะสลาย quetiapine ไปเป็น quetiapine sulfoxide กับ N- และ O-dealkylated metabolites ส่วน CYP2D6 มีส่วนเล็กน้อยโดยสลาย quetiapine เป็น 7-hydroxyquetiapine ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ค่า C_{max} และค่า The area under the concentration-time curve (AUC) เพิ่มขึ้นร้อยละ 37 และ 42 ตามลำดับ¹⁶

จึงควรลดขนาด quetiapine ลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ส่วนผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา

1.2 กลไกเภสัชศาสตร์ (Pharmacodynamics)

แม้กลไกการออกฤทธิ์ของ quetiapine ในการรักษา bipolar depression จะยังไม่ชัดเจนมากนัก แต่เชื่อว่ามียากลไกที่เกี่ยวข้องหลายอย่างด้วยกันโดยเฉพะอย่างยิ่ง neurotransmission ของ serotonin (5-HT) dopamine และ noradrenaline

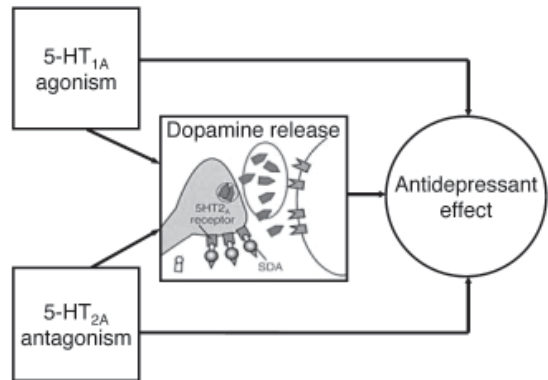
ก. serotonin

ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่หลายตัวรวมทั้ง quetiapine มีผลต่อ serotonergic neurotransmission โดยมี affinity ต่อ 5-HT_{2A} receptor¹⁷ ซึ่งนิยามของการเป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่คือมีคุณสมบัติของการมี affinity ต่อ 5-HT_{2A} มากกว่าเมื่อเทียบกับการมี affinity ต่อ D₂ receptor^{18,19} การเกิด downregulation ของ 5-HT_{2A} receptor เป็นกลไกที่สำคัญของการทำให้อารมณ์ซึมเศร้าดีขึ้น²⁰ ดังนั้นการที่ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ทำการเกิด downregulation ของ 5-HT_{2A} receptor จึงเป็นตัวช่วยทำนายการมีฤทธิ์ของการรักษาอารมณ์ซึมเศร้าของยากกลุ่มนี้ หากเปรียบเทียบกับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ด้วยกันในแง่ของ affinity ต่อ 5-HT receptor และ D₂ receptor แล้ว quetiapine จะจับกับ 5-HT receptor ได้นานกว่า แต่จับกับ D₂ receptor ได้สั้นกว่า²¹ จึงอาจทำให้ quetiapine รักษาอารมณ์ซึมเศร้าได้ดีและมีอาการข้างเคียงของ extrapyramidal symptoms (EPS) ต่ำเมื่อเทียบกับยาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน

ข. dopamine

ภาวะ dopaminergic dysregulation เป็น biologic mediator ที่สำคัญของการเกิดอารมณ์ซึมเศร้า^{16,22} quetiapine ช่วยให้มี dopamine neurotransmission ที่สมองส่วน prefrontal cortex เพิ่มขึ้นด้วยการมีฤทธิ์ต่อ 5-HT_{1A} และ 5-HT_{2A} receptor²³ จากการศึกษาพบว่า quetiapine มีฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ 5-HT_{1A} receptor ที่สมอง

ส่วน prefrontal cortex การกระตุ้น 5-HT_{1A} ทำให้มีการปล่อย dopamine ออกสู่ภายนอกเซลล์ในสมองส่วน prefrontal cortex เพิ่มขึ้น ทำให้อารมณ์ซึมเศร้าดีขึ้น นอกจากนี้ฤทธิ์ antagonizing 5-HT_{2A} heteroreceptor ก็ทำให้เกิดการหลั่ง dopamine ที่ prefrontal cortex เพิ่มขึ้น¹⁷ (รูปที่ 1) เมื่อเทียบกับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ quetiapine มีคุณสมบัติ rapid dissociation จาก dopaminergic D₂ receptor ซึ่งคุณสมบัตินี้อาจลดการชักนำให้เกิดอาการทางด้านอารมณ์ในผู้ป่วยที่เป็นความผิดปกติทางด้านอารมณ์ (mood disorder) ได้²⁴



รูปที่ 1 กลไกการมีฤทธิ์ด้านอาการซึมเศร้าของ quetiapine **คำอธิบายรูป** quetiapine เพิ่มการหลั่ง dopamine โดยการออกฤทธิ์ต้าน 5-HT_{2A} receptors และออกฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ 5-HT_{1A} receptor ที่ presynaptic dopamine neurons บริเวณสมองส่วน prefrontal cortex การมี dopamine เพิ่มขึ้นในสมองบริเวณนี้ทำให้อารมณ์ซึมเศร้าดีขึ้น

ค. noradrenaline

นอกจาก 5-HT และ dopamine แล้ว noradrenaline มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติทางด้านอารมณ์เช่นกัน ยากลุ่ม noradrenaline reuptake inhibitors เช่น desipramine มีประสิทธิภาพในการรักษาอารมณ์ซึมเศร้าเช่นเดียวกับยากกลุ่ม serotonin specific

reuptake inhibitors (SSRIs) การศึกษาพบว่า ในหนูทดลองที่ได้รับ quetiapine จะมีระดับ noradrenaline ภายนอกเซลล์ที่ cerebral cortex เพิ่มขึ้น^{18, 25} สมมติฐานเกี่ยวกับผลของ quetiapine ต่อระดับ noradrenaline เชื่อว่าเกี่ยวกับการที่ quetiapine มี affinity ต่อ α_2 -adrenergic receptor สูง

2. ประสิทธิภาพของยา

มีการศึกษาประสิทธิภาพของ quetiapine ในการรักษา bipolar depression จำนวน 2 ชิ้นโดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้าน (randomized, double-blind) และมียาหลอกเป็นตัวควบคุม (placebo-controlled) มีชื่อการวิจัยว่า BOLDER (BipOLar DEpression) I²⁶ และ II²⁷ ผู้ป่วยที่เข้าสู่การศึกษามีอายุระหว่าง 18-65 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคเป็น bipolar I หรือ II disorder และมาด้วยภาวะซึมเศร้า (major depressive episode) โดยมีค่าคะแนนของ Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) 17 items ≥ 20 ค่าคะแนน HAM-D item ที่ 1 ≥ 2 และค่าคะแนน Young Mania Rating Scale (YMRS) ≤ 12 เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ มีโรคอื่นใน axis I ร่วมด้วยภายในเวลา 6 เดือนก่อนการคัดกรอง มีภาวะซึมเศร้านานกว่า 12 เดือนหรือสั้นกว่า 4 สัปดาห์ หรือมีประวัติไม่ตอบสนองต่อการรักษาต่อยาแก้ซึมเศร้าอย่างน้อย 2 กลุ่มในระยะเวลาการรักษาที่เพียงพอ (6 สัปดาห์) ผู้ป่วยที่มีโรคทางกาย มีการติดสารเสพติด (substance dependence) หรือมีความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายก็จะถูกคัดออกเช่นกัน ผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรองมีจำนวน 838 รายใน BOLDER I และ 788 รายใน BOLDER II ถูกสุ่มเข้าสู่การศึกษา 542 รายและ 509 รายตามลำดับ และมีผู้ป่วย จำนวน 511 รายและ 467 รายที่นำไปวิเคราะห์แบบ intention-to-treat (ITT)

ผู้ป่วยได้รับ quetiapine ขนาด 300 หรือ 600 มก. ต่อวัน วันละครั้งก่อนนอนหรือได้รับยาหลอกเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ทำการประเมินประสิทธิภาพการรักษาทุกสัปดาห์ ตัวแปรที่เป็น primary efficacy คือ

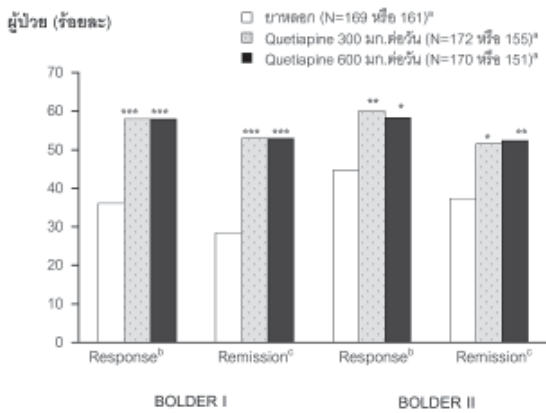
การเปลี่ยนแปลงค่าคะแนนรวมของ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) จากค่าตั้งต้น (baseline) จนถึงสัปดาห์ที่ 8 หรือจุดสิ้นสุดการศึกษา (endpoint) นอกจากนี้ยังมีการประเมินอื่นๆ อีกได้แก่ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (response) (นิยามการตอบสนองต่อการรักษาคือการมีการลดลงของค่า MADRS จากค่าตั้งต้นมากกว่าร้อยละ 50) สัดส่วนของผู้ป่วยที่โรคมีการสงบ (remission) (นิยามการสงบของโรคคือการมีค่า MADRS ≤ 12) ระยะเวลาที่โรคมีอาการสงบ (time to remission) HAM-D, Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I), CGI-Severity of Illness (CGI-S) scores, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) total score, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores และ Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form (Q-LES-Q SF) scores นอกจากนี้ยังคำนวณค่า effect size และ number needed to treat (NNT)

2.1 ประสิทธิภาพของยาต่ออาการซึมเศร้า

2.1.1 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

ผลการศึกษาทั้ง BOLDER I และ II พบว่า quetiapine มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar depression โดยค่าคะแนนรวม MADRS ทั้ง quetiapine ขนาด 300 และ 600 มก.ต่อวัน ลดลงจากค่าตั้งต้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ($p < 0.001$) ตั้งแต่สัปดาห์แรกและต่อเนื่องตลอด 8 สัปดาห์ของการศึกษา กลุ่มที่ได้รับ quetiapine 300 มก.ต่อวัน มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 (ร้อยละ 37 เทียบกับร้อยละ 20; $p < 0.001$ สำหรับ BOLDER I และร้อยละ 40 เทียบกับร้อยละ 24; $p < 0.01$ สำหรับ BOLDER II) เป็นต้นไป ขณะที่อัตราการตอบสนองต่อการรักษาของกลุ่มที่ได้รับ quetiapine 600 มก.ต่อวัน แตกต่างจากยาหลอกตั้งแต่

สัปดาห์แรกสำหรับ BOLDER I (ร้อยละ 24 เทียบกับ ร้อยละ 11; $p < 0.001$) และสัปดาห์ที่สองสำหรับ BOLDER II (ร้อยละ 37 เทียบกับร้อยละ 24; $p < 0.05$) เมื่อสิ้นสุด การศึกษา กลุ่ม quetiapine ยังคงมีอัตราการตอบสนอง ต่อการรักษาสูงกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (รูปที่ 2) ค่า NNT ของการตอบสนองเท่ากับ 5 (95%CI เท่ากับ 4-9) สำหรับ quetiapine ทั้งขนาด 300 และ 600 มก.ต่อวัน



รูปที่ 2 ประสิทธิภาพของ quetiapine ในการรักษา bipolar depression เมื่อสิ้นสุดการศึกษา (ประเมินเป็นร้อยละ ของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาและร้อยละของผู้ป่วย ที่มีการสงบของโรค)

^a จำนวนผู้ป่วย (N) ในวงเล็บหมายถึงจำนวนผู้ป่วยใน BOLDER I หรือ II ตามลำดับ

^b การตอบสนองต่อการรักษา (response) คือการมีการ ลดลงของค่า MADRS จากค่าตั้งต้นมากกว่าร้อยละ 50

^c การสงบของโรค (remission) คือการมีค่า MADRS ≤ 12
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ เทียบกับยาหลอก

ค่า MADRS effect size เท่ากับ 0.67 (BOLDER I) และ 0.61 (BOLDER II) สำหรับ quetiapine ขนาด 300 มก.ต่อวัน และเท่ากับ 0.81 (BOLDER I) และ 0.54 (BOLDER II) สำหรับ quetiapine ขนาด 600 มก.

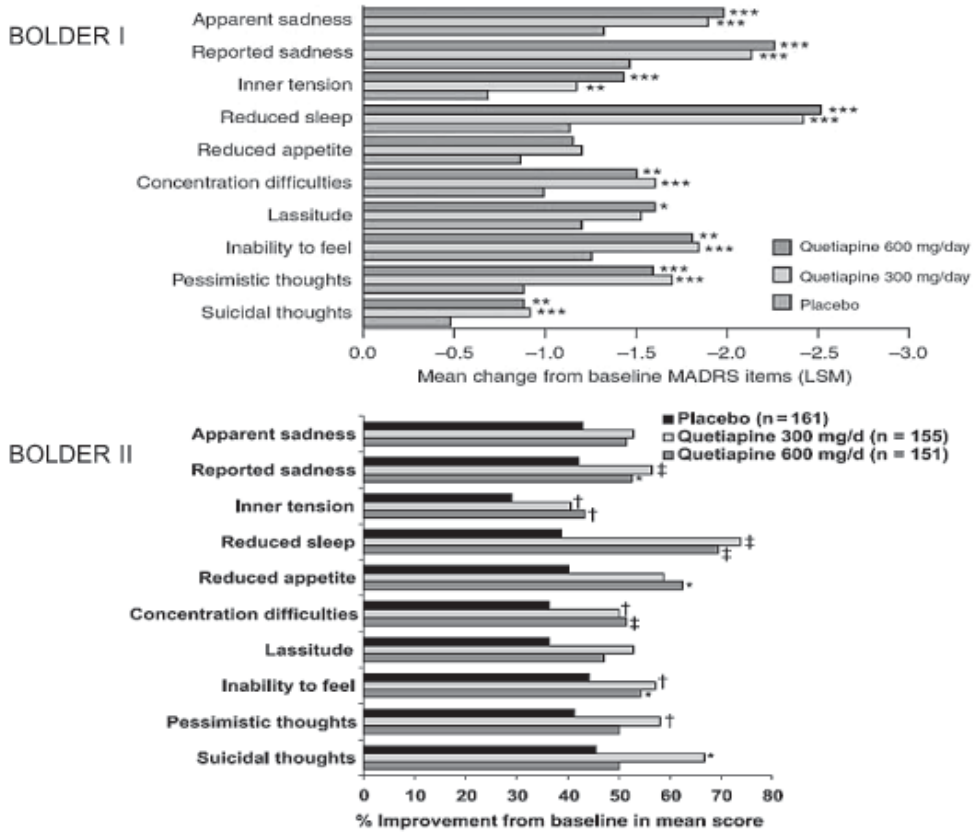
ต่อวัน ระยะเวลาเฉลี่ย (median time) ของการตอบสนอง ต่อการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับ quetiapine 300 หรือ 600 มก.ต่อวัน (22 วันและ 22 วัน) สั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก (36 วัน) อย่างมีนัยสำคัญ (ทั้งสองขนาดเทียบกับ ยาหลอกมีค่า $p < 0.001$)

สำหรับการสงบของโรคนั้น กลุ่ม quetiapine 300 มก.ต่อวัน มีสัดส่วนการสงบของโรคสูง กว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เทียบกับกลุ่มยาหลอก ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ทั้ง BOLDER I และ II ส่วน quetiapine 600 มก.ต่อวัน แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 (BOLDER I) หรือสัปดาห์ที่ 3 (BOLDER II) ค่า NNT สำหรับการสงบของโรคของ quetiapine เท่ากับ 5 (95%CI เท่ากับ 3-7) ทั้งขนาด 300 และ 600 มก.ต่อวัน

ใน BOLDER I ค่าคะแนน 8 ใน 10 ของ MADRS items (ได้แก่ apparent sadness, reported sadness, inner tension, reduced sleep, concentration difficulties, inability to feel, pessimistic thoughts และ suicidal thoughts) ในกลุ่ม quetiapine 300 มก.ต่อวัน ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก และกลุ่ม quetiapine 600 มก.ต่อวัน มี lassitude scores ที่แตกต่างจากยาหลอกอีกด้วย (รวมเป็น 9 ใน 10 items) ส่วน BOLDER II พบว่ากลุ่ม quetiapine แตกต่างจาก ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ 8 items สำหรับขนาด 300 มก. ต่อวัน และ 6 items สำหรับขนาด 600 มก. ต่อวัน (รูปที่ 3)

2.1.2 Hamilton Depression Rating Scale

กลุ่มที่ได้รับ quetiapine ทั้งขนาด 300 และ 600 มก.ต่อวัน มีการลดลงของค่าคะแนนรวม HAM-D มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ตั้งแต่สัปดาห์แรกและต่อเนื่องไปจนสัปดาห์ ที่ 8 ส่วนค่า HAM-D item ที่ 1 (depressed mood) แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 ใน BOLDER I ($p = 0.003$) และแตกต่างจากยาหลอก



รูปที่ 3 การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ย (ใน BOLDER I) และร้อยละของการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ย (ใน BOLDER II) ของ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale จากค่าตั้งต้นจนถึงสิ้นสุดการศึกษา *p<0.05; **p<0.01; †p<0.01; ***p<0.001, ‡p<0.001 เทียบกับยาหลอก

อย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ใน BOLDER II (p<0.05) ค่า effect size ของค่า HAM-D ใน BOLDER I สำหรับขนาด 300 มก.ต่อวัน เท่ากับ 0.74 และเท่ากับ 0.93 สำหรับขนาด 600 มก.ต่อวัน

2.1.3 Clinical Global Impression

จากการประเมินด้วย CGI-S ทั้งใน BOLDER I และ II พบว่า กลุ่ม quetiapine ทั้งขนาด 300 และ 600 มก.ต่อวัน มีอาการดีขึ้นแตกต่างจากกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001) ตั้งแต่สัปดาห์แรกของการศึกษาและต่อเนื่องไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษา

ใน BOLDER I สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ quetiapine (ร้อยละ 55.9 สำหรับ quetiapine 600 มก.ต่อวัน ร้อยละ 64.0 สำหรับ quetiapine 300 มก.ต่อวัน) ประเมินค่า CGI-I ว่าเป็น “much improved” หรือ “very much improved” สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 34.3) ใน BOLDER II ก็มีผลการประเมินค่า CGI-I เช่นเดียวกัน (ร้อยละ 60.0 สำหรับ quetiapine 600 มก. ร้อยละ 61.3 สำหรับ quetiapine 300 มก. และร้อยละ 38.5 สำหรับยาหลอก ตามลำดับ)

2.2 ประสิทธิภาพของยาต่ออาการวิตกกังวล

ทั้ง BOLDER I และ II กลุ่มที่ได้รับ quetiapine (ทั้งสองขนาด) มีการลดลงของค่า HAM-A อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอกตั้งแต่สัปดาห์แรก ($p < 0.05$) และต่อเนื่องไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษา เมื่อวิเคราะห์ *post hoc*²⁸ ใน BOLDER I โดยการรวมผู้ป่วยกลุ่ม quetiapine ขนาด 300 และ 600 มก. เข้าด้วยกันพบว่า กลุ่ม quetiapine มีการลดลงเฉลี่ยของค่าคะแนนรวม HAM-A จากค่าตั้งต้นจนถึงสัปดาห์ที่ 8 มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) มีค่า effect size เท่ากับ 0.57

2.3 ประสิทธิภาพของยาต่อคุณภาพชีวิตและคุณภาพการนอน

การประเมินคุณภาพชีวิตด้วย Q-LES-Q SF พบว่า ทั้ง BOLDER I และ II กลุ่ม quetiapine 300 มก. ต่อวันมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มยาหลอก ส่วน quetiapine 600 มก. ต่อวัน แตกต่างจากยาหลอกเฉพาะใน BOLDER I แต่ใน BOLDER II ไม่แตกต่างจากยาหลอก²⁹ สำหรับคุณภาพการนอนซึ่งประเมินเฉพาะใน BOLDER I พบว่า quetiapine ทั้งขนาด 300 และ 600 มก. ต่อวัน มีการเปลี่ยนแปลงของค่าคะแนน PSQI ดีขึ้นกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$)

2.4 ประสิทธิภาพของยาต่อการฆ่าตัวตาย

จากการนำข้อมูลใน BOLDER I และ II มารวมกัน ($N=1045$) แล้วทำการวิเคราะห์ *post hoc* เกี่ยวกับการฆ่าตัวตาย³⁰ พบว่า เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 8 กลุ่มที่ได้รับ quetiapine ทั้งขนาด 300 และ 600 มก. ต่อวัน มีค่าคะแนนเฉลี่ยของ MADRS item ที่ 10 (suicidal thoughts) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p < 0.001$ ทั้งสองขนาด) ส่วนการลดลงของค่าเฉลี่ย HAM-D item ที่ 3 (suicide) ก็แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ($p < 0.001$ สำหรับขนาด 300 มก. ต่อวัน และ $p = 0.006$ สำหรับขนาด 600 มก. ต่อวัน)

2.5 ประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยกลุ่มย่อย

2.5.1 ประสิทธิภาพในผู้ป่วย bipolar I depression

ก. BOLDER I

เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 8 ผู้ป่วย bipolar I depression ($N=342$) ที่ได้รับ quetiapine ทั้งขนาด 300 และ 600 มก. ต่อวัน มีการลดลงของค่าเฉลี่ย MADRS จากค่าตั้งต้นมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$ ทั้งสองขนาด) ค่า effect size เท่ากับ 0.91 และ 1.09 สำหรับ quetiapine 300 และ 600 มก. ต่อวัน ตามลำดับ การวิเคราะห์ *post hoc*³¹ พบว่า ค่า NNT ของการตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 4 (95%CI เท่ากับ 3-6) สำหรับ quetiapine ทั้งสองขนาด และค่า NNT ของการสงบของโรคเท่ากับ 4 (95%CI เท่ากับ 3-6) สำหรับ quetiapine ทั้งสองขนาดเช่นกัน

กลุ่ม quetiapine ทั้งสองขนาดมีการลดลงของค่า HAM-D และ CGI-S จากค่าตั้งต้นมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) ตั้งแต่สัปดาห์แรกเป็นต้นไป และเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 8 กลุ่ม quetiapine มีผู้ป่วยที่มีค่าคะแนน CGI-S เป็น “much improved” หรือ “very much improved” สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$ ทั้งสองขนาด)

เมื่อนำผู้ป่วย bipolar I depression ที่ได้รับ quetiapine ทั้งสองขนาดมารวมกันแล้ววิเคราะห์ *post hoc*²⁸ ถึงประสิทธิภาพของยาในการลดอาการวิตกกังวลพบว่า กลุ่ม quetiapine มีค่า HAM-A ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ($p < 0.001$) ทั้งค่าคะแนนรวม HAM-A ค่าคะแนน anxious mood item ค่าคะแนน tension item ค่าคะแนน psychic anxiety subscale และค่าคะแนน somatic anxiety subscale

ข. BOLDER II

ผลการศึกษาใน BOLDER II (N=315) สอดคล้องกับ BOLDER I กลุ่ม quetiapine ทั้งขนาด 300 และ 600 มก.ต่อวัน มีการลดลงของค่า MADRS มากกว่า กลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$ สำหรับขนาด 300 มก.ต่อวัน และ $p < 0.01$ สำหรับขนาด 600 มก.ต่อวัน) ค่า effect size เท่ากับ 0.67 สำหรับขนาด 300 มก.ต่อวัน และ 0.51 สำหรับขนาด 600 มก.ต่อวัน

ค. BOLDER I รวมกับ II

เมื่อนำผู้ป่วย bipolar I depression ใน BOLDER I มารวมกับ BOLDER II (N=657)³² แล้วทำการวิเคราะห์พบว่า กลุ่ม quetiapine ทั้งสองขนาด มีการลดลงของค่าคะแนนรวม MADRS แตกต่างจาก กลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์แรก ($p < 0.001$) ต่อเนื่องจนถึงสัปดาห์ที่ 8 ($p < 0.001$ ทั้งสองขนาด) ค่า MADRS effect sizes เท่ากับ 0.78 และ 0.80 สำหรับ quetiapine 300 และ 600 มก.ต่อวัน ตามลำดับ สำหรับค่าคะแนนเฉลี่ย HAM-D ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญสำหรับ quetiapine 300 และ 600 มก.ต่อวัน เมื่อเทียบกับยาหลอก ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 ต่อเนื่องถึงสัปดาห์ที่ 8 ($p < 0.001$ ทั้งสองขนาด) ค่า HAM-D effect sizes เท่ากับ 0.82 และ 0.87 ตามลำดับ

2.5.2 ประสิทธิภาพในผู้ป่วย bipolar II depression

ก. BOLDER I

ผู้ป่วย bipolar II depression มีการลดลงของค่าคะแนนเฉลี่ย MADRS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบ quetiapine 300 และ 600 มก.ต่อวัน กับยาหลอก (-14.8 และ -14.1 เทียบกับ -12.4) ค่า effect size เท่ากับ 0.28 สำหรับขนาด 300 มก.ต่อวัน และ 0.39 สำหรับขนาด 600 มก.ต่อวัน การวิเคราะห์ *post hoc*³¹ พบว่า ค่า NNT ของการตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 17 (95%CI เท่ากับ 5 ถึง ∞) สำหรับ 300 มก.ต่อวัน และ

24 (95%CI เท่ากับ 5 ถึง ∞) สำหรับ 600 มก.ต่อวัน ส่วนค่า NNT ของการสงบของโรคเท่ากับ 9 (95%CI เท่ากับ 4 ถึง ∞) และ 11 (95%CI เท่ากับ 5 ถึง ∞) ตามลำดับ ประสิทธิภาพของ quetiapine (รวมผู้ป่วยทั้งสองขนาดยา) ในการลดอาการวิตกกังวลในผู้ป่วย bipolar II depression พบว่า การลดลงของค่าคะแนนรวม HAM-A ไม่แตกต่างจากยาหลอก (-9.8 เทียบกับ -9.0) แต่กลุ่ม quetiapine มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับยาหลอกในค่าต่างๆ ได้แก่ ค่า HAM-A anxious mood item ($p = 0.008$) ค่า MADRS inner tension item ($p = 0.007$) และค่า HAM-D psychic anxiety item ($p = 0.002$)²⁸

ข. BOLDER II

ประสิทธิภาพของ quetiapine ในการรักษา bipolar II depression ในการศึกษา BOLDER II แตกต่างจาก BOLDER I กล่าวคือ เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 8 กลุ่มที่ได้รับ quetiapine ทั้งขนาด 300 และ 600 มก.ต่อวัน มีการลดลงของค่าคะแนน MADRS แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ($p < 0.05$ สำหรับขนาด 300 มก.ต่อวัน และ $p < 0.01$ สำหรับขนาด 600 มก.ต่อวัน) ค่า effect size เท่ากับ 0.56 สำหรับขนาด 300 มก.ต่อวัน และ 0.64 สำหรับขนาด 600 มก.ต่อวัน

ค. BOLDER I รวมกับ II

เมื่อนำผู้ป่วย bipolar II depression ทั้งสองการศึกษาเข้าด้วยกัน (N=351)³³ พบว่า กลุ่ม quetiapine มีการลดลงของค่า MADRS มากกว่า กลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์แรกต่อเนื่องถึงสัปดาห์ที่ 8 เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 8 ค่า MADRS เท่ากับ -17.09 สำหรับขนาด 300 มก.ต่อวัน -17.86 สำหรับขนาด 600 มก.ต่อวัน และ -13.31 สำหรับยาหลอก ($p = 0.005$ และ $p = 0.001$ เทียบกับยาหลอก) ค่า MADRS effect sizes สำหรับ quetiapine 300 และ 600 มก.ต่อวัน เท่ากับ 0.45 และ 0.54 ตามลำดับ เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 8 ค่าคะแนนเฉลี่ย HAM-D ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม quetiapine ทั้งขนาด 300 มก.ต่อวัน ($p = 0.001$) และ 600 มก.ต่อวัน

($p < 0.001$) เทียบกับกลุ่มยาหลอก ค่า HAM-D effect sizes เท่ากับ 0.51 และ 0.63 สำหรับ quetiapine 300 และ 600 มก.ต่อวัน ตามลำดับ

2.5.3 ประสิทธิภาพในผู้ป่วย rapid cycling

ก. BOLDER I

จากการวิเคราะห์ผู้ป่วย bipolar depression ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling³⁴ พบว่าเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 8 กลุ่ม quetiapine ทั้งขนาด 300 มก.ต่อวัน (N=42) และขนาด 600 มก.ต่อวัน (N=31) มีการลดลงของค่าคะแนน MADRS มากกว่ากลุ่มยาหลอก (N=35) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$ ทั้งสองขนาด) นอกจากนี้ การประเมินด้วย HAM-D, CGI-S, HAM-A, Q-LES-Q SF และ PSQI ก็พบว่า quetiapine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในผู้ป่วย rapid cycling เช่นกัน

ค่า MADRS effect size เท่ากับ 1.1 สำหรับขนาด 300 มก.ต่อวัน และ 1.2 สำหรับขนาด 600 มก.ต่อวัน ซึ่งใกล้เคียงกันทั้งใน bipolar I depression (1.22 และ 0.98) และใน bipolar II depression (0.97 และ 1.45)³⁴ เมื่อทำการวิเคราะห์ค่า NNT พบว่า ค่า NNT ของการตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 3 สำหรับขนาด 300 มก.ต่อวัน และเท่ากับ 4 สำหรับขนาด 600 มก.ต่อวัน ส่วนค่า NNT ของการสงบของโรคเท่ากับ 3 ทั้งสองขนาด³¹

ข. BOLDER II

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า quetiapine มีประสิทธิภาพทั้งในผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการดำเนินโรคเป็น rapid cycling เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 8 ผู้ป่วย rapid cycling (N=143) ที่ได้รับ quetiapine 300 มก.ต่อวัน (N=44) และ 600 มก.ต่อวัน (N=46) มีค่า MADRS ลดลงมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (N=53) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$ ทั้งสองขนาด)

3. ความปลอดภัยและการทนต่อยาได้

3.1 อาการไม่พึงประสงค์

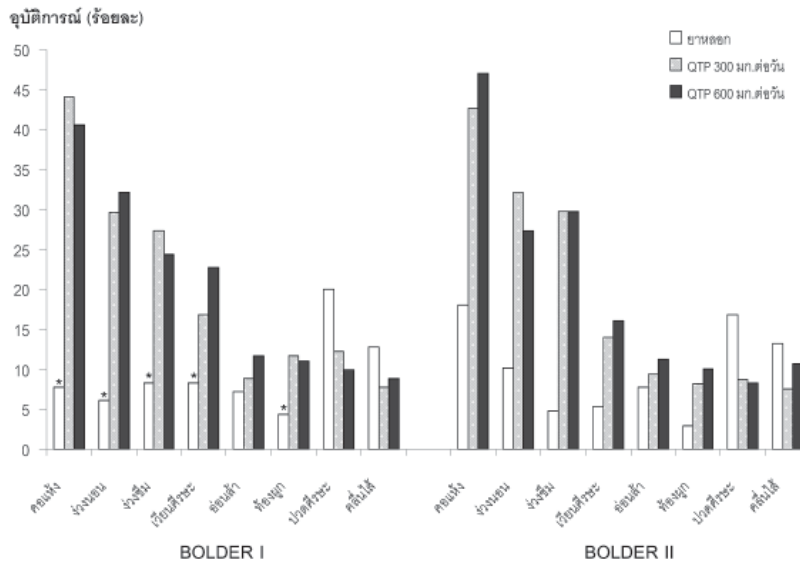
ก. BOLDER I

โดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วย bipolar depression มีการทนต่อยา quetiapine ได้ดี กลุ่ม quetiapine ทั้งสองขนาดมีอุบัติการณ์การเกิดอาการคอแห้ง (dry mouth) ง่วงนอน (sedation) ง่วงซึม (somnia) เวียนศีรษะ (dizziness) และท้องผูก (constipation) มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ดังรูปที่ 4 กลุ่ม quetiapine ขนาด 300 และ 600 มก.ต่อวัน ถอนตัวจากการศึกษาด้วยอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) อาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นสาเหตุของการถอนตัว ได้แก่ ง่วงนอน ง่วงซึม หรือเวียนศีรษะ นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับ quetiapine ขนาด 600 มก.ต่อวัน ถอนตัวจากการศึกษามากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ด้วยอาการคอแห้ง ท้องผูก หรือปวดศีรษะ

การเปลี่ยนค่าคะแนนเฉลี่ย Simpson-Angus Rating Scale (SAS) หรือ Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) จากค่าตั้งต้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม quetiapine กับกลุ่มยาหลอก extrapyramidal symptoms (EPS) พบร้อยละ 6.7 ในกลุ่ม 300 มก.ต่อวัน ร้อยละ 8.9 ในกลุ่ม 600 มก.ต่อวัน และร้อยละ 2.2 ในกลุ่มยาหลอก การถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจาก EPS เท่ากับร้อยละ 6.7 ในขนาด 300 มก.ต่อวัน ร้อยละ 8.9 ในขนาด 600 มก.ต่อวัน และร้อยละ 2.2 ในกลุ่มยาหลอก ส่วนการเกิด treatment-emergent mania ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม quetiapine กับกลุ่มยาหลอก

ข. BOLDER II

อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ มีลักษณะคล้ายคลึงกับ BOLDER I และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (รูปที่ 4) การถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจาก



รูปที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ของ quetiapine ในการรักษาผู้ป่วย bipolar depression

*p<0.05 เทียบกับยาหลอกทั้งขนาด 300 และ 600 มก.ต่อวัน

(ใน BOLDER II ไม่ได้ทำการวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบ)

อาการไม่พึงประสงค์พบร้อยละ 8.1 สำหรับขนาด 300 มก.ต่อวัน ร้อยละ 11.2 สำหรับขนาด 600 มก.ต่อวัน และร้อยละ 1.2 สำหรับยาหลอก อุบัติการณ์การเกิด treatment-emergent mania ในกลุ่ม quetiapine ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอก ไม่มีความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่าคะแนนเฉลี่ย SAS และ BARS จากค่าตั้งต้นจนถึงจุดสิ้นสุดการศึกษาระหว่างกลุ่ม quetiapine และกลุ่มยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับ EPS พบร้อยละ 12.3 สำหรับ quetiapine 300 มก.ต่อวัน ร้อยละ 10.1 สำหรับ 600 มก.ต่อวัน และร้อยละ 6.6 สำหรับยาหลอก ไม่มีการถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจาก EPS ในกลุ่มยาหลอกและกลุ่ม quetiapine 300 มก.ต่อวัน แต่พบการถอนตัวร้อยละ 0.6 ในกลุ่ม quetiapine 600 มก.ต่อวัน

3.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และค่าสัญญาณชีพ

ก. BOLDER I

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกจากค่าตั้งต้นสำหรับค่าสัญญาณชีพ (vital signs) รวมทั้งผลคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) โลหิตวิทยา รวมถึงค่าสารเคมีในเลือดตัวอื่นๆ การเปลี่ยนแปลงค่า fasting serum glucose เมื่อถึงจุดสิ้นสุดการศึกษาเท่ากับ 3 มก.ต่อดล. สำหรับขนาด 300 มก.ต่อวัน และ 6 มก.ต่อดล. สำหรับขนาด 600 มก.ต่อวัน ส่วนกลุ่มยาหลอกเท่ากับ 4 มก.ต่อดล. น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 1.0 กก. ในกลุ่ม 300 มก.ต่อวัน เพิ่มขึ้น 1.6 กก. ในกลุ่ม 600 มก.ต่อวัน และเพิ่มขึ้น 0.2 กก. ในกลุ่มยาหลอก

ข. BOLDER II

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและค่าสัญญาณชีพใน BOLDER II สอดคล้องกับผลใน BOLDER I คือไม่มีความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างกลุ่ม quetiapine กับกลุ่มยาหลอก เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ค่าเฉลี่ยของ fasting serum glucose เท่ากับ 89.2 มก.ต่อดล. 90.8 มก.ต่อดล. และ 91.3 มก.ต่อดล. สำหรับ quetiapine 300 มก.ต่อวัน 600 มก.ต่อวัน และสำหรับยาหลอก ตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวเท่ากับ 1.4 กก. และ 1.3 กก. ในกลุ่ม quetiapine และ 0.3 กก. ในกลุ่มยาหลอก

4. ขนาดยาและการบริหารยา

ขนาดยา quetiapine ที่เป็นเป้าหมายของการรักษา bipolar depression คือ 300 มก.ต่อวัน ให้กินวันละครั้ง ก่อนนอน วิธีการให้ยาเริ่มจากขนาด 50 มก. ในวันแรก 100 มก. ในวันที่สอง 200 มก. ในวันที่สาม และ 300 มก. ตั้งแต่วันที่สี่เป็นต้นไป นอกจากนี้ หากต้องการให้ยาในขนาด 600 มก.ต่อวัน สามารถปรับขนาดยาเป็น 500 มก. ในวันที่ห้า และ 600 ในวันที่แปด อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของ quetiapine ในขนาด 600 มก.ต่อวัน ไม่ได้มีความแตกต่างทางคลินิกอย่างชัดเจนกับขนาด 300 มก.ต่อวัน

อภิปราย

ก่อนที่จะมีการศึกษาประสิทธิภาพของ quetiapine ในการรักษา bipolar depression นั้น แนวทางการรักษาหลายแนวทาง^{7,9,10} แนะนำการใช้ลิเทียมหรือ lamotrigine เป็นยาลำดับแรกในการรักษา แต่หลังจากมีการวิจัย BOLDER ขึ้นมาและพิสูจน์ว่า quetiapine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในการรักษา bipolar depression แนวทางการรักษาที่ออกมาระยะหลัง¹¹ จึงจัด quetiapine เป็นยาลำดับแรกเช่นเดียวกับลิเทียมหรือ lamotrigine นอกจากนี้ quetiapine เป็นยาขนานล่าสุดที่ได้รับการรับรองประสิทธิภาพจากองค์การอาหารและ

ยาสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2006 ให้ใช้รักษา bipolar depression แบบยารักษาเดี่ยว (โดยเป็นยารักษาที่สอง ต่อจาก OFC ที่ได้รับการรับรองประสิทธิภาพในปี ค.ศ. 2003) ซึ่งก่อนหน้านี้ quetiapine ได้การรับรองประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ mania ทั้งการใช้แบบยารักษาเดี่ยวและการใช้แบบยาผสม (combination treatment) ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate

ทั้ง BOLDER I และ II แสดงให้เห็นว่า quetiapine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar depression อาการซึมเศร้าของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง การตอบสนองต่อการรักษาและการสงบของโรคในกลุ่มที่ได้รับ quetiapine สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากอาการซึมเศร้าแล้ว quetiapine ยังมีประสิทธิภาพในการลดอาการวิตกกังวลซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย bipolar disorder และเป็นอาการที่พบจากการที่ผู้ป่วยมีภาวะโรคร่วม (comorbidity) ของโรควิตกกังวล (anxiety disorder)³⁵ ผลการศึกษายังพบว่า quetiapine ช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นอีกด้วย

การวิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อยแสดงให้เห็นว่า quetiapine มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar I depression และผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วย bipolar II depression ผลการศึกษาพบว่า quetiapine มีประสิทธิภาพทั้งเหนือกว่าและไม่แตกต่างจากยาหลอก ดังนั้นการศึกษาประสิทธิภาพของ quetiapine เฉพาะในผู้ป่วย bipolar II depression จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจและรอการพิสูจน์ นอกจากนี้ ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ head to head ระหว่าง quetiapine กับยาดูอื่นที่มีประสิทธิภาพ เช่น ลิเทียมหรือ lamotrigine ว่ามีความเหมือนหรือความแตกต่างของประสิทธิภาพของยาหรือไม่อย่างไร

การศึกษาทั้ง BOLDER I และ II แสดงให้เห็นว่า quetiapine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar depression สำหรับการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute

treatment) แต่ประสิทธิภาพของ quetiapine สำหรับการรักษาระยะต่อเนื่อง (continuation treatment) เพื่อป้องกันการกำเริบ (relapse) และการรักษาระยะยาว (maintenance หรือ long-term treatment) เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ในผู้ป่วย bipolar depression ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนมากนักและเป็นประเด็นที่นักศึกษาวิจัยเป็นอย่างมากเพื่อจะก่อให้เกิดองค์ความรู้เกี่ยวกับการรักษา bipolar depression ที่สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

แม้ว่า BOLDER จะเป็นการศึกษา quetiapine ขนาด 300 และ 600 มก.ต่อวัน ซึ่งทั้งสองขนาดได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา bipolar depression แต่ในทางปฏิบัติขนาดยา 300 มก.ต่อวัน เป็นขนาดยาที่แนะนำสำหรับการใช้รักษาเนื่องจากในภาพรวมแล้วขนาดยา 600 มก.ต่อวัน ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่าอย่างชัดเจน อีกทั้งการทนต่อยาได้สำหรับ quetiapine ทั้งสองขนาดก็ไม่แตกต่างกันมากนัก

การที่ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มีคุณสมบัติเป็น mood-stabilizing มีสมมติฐานว่าเกิดจากการที่ยาทำให้เกิดความสมดุลระหว่างระบบ dopamine กับระบบ serotonin ในบางบริเวณของสมอง และการมีฤทธิ์รักษาอาการซึมเศร้าของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่เชื่อว่าการมี D₂ occupancy ต่ำอาจมีความสำคัญมากกว่าการมีฤทธิ์ต่อ 5-HT₂ สูง³⁶ สำหรับการมีฤทธิ์รักษาอาการซึมเศร้าของ quetiapine เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ที่ quetiapine เพิ่มการหลั่ง dopamine โดยการออกฤทธิ์ต้าน 5-HT_{2A} receptors และออกฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ 5-HT_{1A} receptor ที่ presynaptic dopamine neurons บริเวณสมองส่วน prefrontal cortex การมี dopamine เพิ่มขึ้นในสมองบริเวณนี้ทำให้อารมณ์ซึมเศร้าดีขึ้น²³

แม้ว่าอาการคอแห้ง ง่วงนอน ง่วงซึม เวียนศีรษะ และท้องผูก จะเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยและพบแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี การกินยาก่อนนอน

จะช่วยลดอาการง่วงนอนและอาการง่วงซึมได้ quetiapine มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวเพียงเล็กน้อยและการเปลี่ยนแปลงของค่า fasting serum glucose ก็ไม่แตกต่างจากยาหลอก เช่นเดียวกับค่า SAS ค่า BARS และอาการต่างๆ ของ EPS ที่พบว่าไม่แตกต่างจากยาหลอกเช่นกัน quetiapine จึงเป็นยาที่มีความปลอดภัยในการใช้รักษา bipolar depression

สรุป

การใช้ quetiapine แบบยาขนาดเดียวทั้งขนาด 300 หรือ 600 มก.ต่อวัน ล้วนมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย bipolar depression ไม่ว่าจะมีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling หรือไม่ quetiapine ช่วยให้อาการซึมเศร้าและอาการวิตกกังวลดีขึ้นอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีและไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด treatment-emergent mania อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ คอแห้ง ง่วงนอน ง่วงซึม มึนศีรษะ และท้องผูก จึงควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มี cognitive และ motor impairment รวมทั้งระวังการเกิด orthostatic hypotension และการทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดและน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น quetiapine เป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่เพียงขนาดเดียวที่มีข้อมูลสนับสนุนว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะเฉียบพลันทั้งสองขั้วคือ manic episode และ depressive episode ในผู้ป่วย bipolar disorder และถูกจัดเป็นยาอันดับแรกในการรักษาของการรักษาภาวะเฉียบพลันทั้งสองขั้วอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 530-7.

2. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 1986; 255: 3138-42.
3. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 680-90.
4. Tondo L, Isacson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003; 17: 491-511.
5. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 807-11.
6. Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE, Jr., Nolen WA, Frye MA, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1551-60.
7. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159(Suppl 4): 1-50.
8. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 115-24.
9. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 149-73.
10. Keck PE Jr, Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Bipolar Disorder 2004. *Postgrad Med Special Report* 2004: 1-120.
11. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 2006; 8: 721-39.
12. Crismon ML, Argo TR, Bendele SD, Suppes T. Texas medication algorithm project procedural manual: bipolar disorder algorithms. Available from URL: <http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/TIMABDman2007.pdf> [Access 2007 Oct 30]
13. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 509-22.
14. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 58-69.
15. AstraZenca. Seroquel? (quetiapine fumarate) tablets: prescribing information [online]. Available from URL: <http://www.seroquel.com/> [Access 2007 Oct 30]

16. Thyrum PT, Wong YW, Yeh C. Single-dose pharmacokinetics of quetiapine in subjects with renal or hepatic impairment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24: 521-33.
17. Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT_{1A} receptor agonism. *Brain Res* 2002; 956: 349-57.
18. Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM, et al. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 5): 40-8.
19. Davies MA, Setola V, Strachan RT, Sheffler DJ, Salay E, Hufeisen SJ, et al. Pharmacologic analysis of non-synonymous coding h5-HT_{2A} SNPs reveals alterations in atypical antipsychotic and agonist efficacies. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 42-51.
20. Taylor C, Fricker AD, Devi LA, Gomes I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. *Cell Signal* 2005; 17: 549-57.
21. Kapur S, Remington G. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 873-83.
22. Meyer JH, McNeely HE, Sagrati S, Boovariwala A, Martin K, Verhoeff NP, et al. Elevated putamen D(2) receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [¹¹C]raclopride positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1594-602.
23. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY. 5-HT_{2A} and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001; 76: 1521-31.
24. Gefvert O, Lundberg T, Wieselgren IM, Bergstrom M, Langstrom B, Wiesel F, et al. D(2) and 5HT_{2A} receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 105-10.
25. Pira L, Mongeau R, Pani L. The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 2004; 504: 61-4.
26. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351-60.
27. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 600-9.
28. Hirschfeld RM, Weisler RH, Raines SR, Macfadden W. Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 355-62.
29. Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M, Macfadden W. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 29-37.

-
30. Macfadden W, Minkwitz M, Song E. Quetiapine monotherapy demonstrates efficacy in reducing suicidality in bipolar depression. New research abstract, 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, May 20-25, 2006 [Abstract NR 248].
 31. Cookson J Keck PE Jr, Ketter TA, Macfadden W. Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 93-100.
 32. Weisler RH, Arvekvist R, Stening G, Macfadden W. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I depression: combined results from two double-blind, placebo-controlled studies. New research abstract, 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, May 20-25, 2006 [Abstract NR 298].
 33. Hirschfeld RM, Suppes T, Vieta E, Carlsson A, Stening G, Macfadden W. Quetiapine monotherapy for bipolar II depression: pooled results from two placebo-controlled studies. New research abstract, 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, May 20-25, 2006 [Abstract NR 227].
 34. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 413-25.
 35. McIntyre R, Katzman M. The role of atypical antipsychotics in bipolar depression and anxiety disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5 (Suppl 2): 20-35.
 36. Brugue E, Vieta E. Atypical antipsychotics in bipolar depression: neurobiological basis and clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 275-82.