



# Paroxetine CR : บทความทบทวนสำหรับ จิตแพทย์

ปราโมทย์ สุคนิษฐ์ พบ.\*

## บทคัดย่อ

Paroxetine เป็นยารักษาโรคซึมเศร้าที่จิตแพทย์รู้จักและยอมรับมานาน และนับเป็นยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor ชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้ามาตั้งแต่ต้นทศวรรษ 1990 ซึ่งต่อมาก็พบว่า ยามีประสิทธิภาพในการรักษาโรควิตกกังวล อันอาจเนื่องจากการที่ยาออกฤทธิ์ปิดกั้นการนำกลับของ norepinephrine ร่วมด้วย และสามารถลดอาการทางกายอีกหลายชนิด ในปี 2002 ได้มีการนำ paroxetine controlled released (CR) ที่บรรจุยาในเม็ดที่มีการควบคุมการปลดปล่อยยา ซึ่งช่วยลดอาการข้างเคียงทางทางเดินอาหาร และทำให้ผู้ป่วยอยู่ติดตามกับการรักษาได้ดีขึ้น ออกวางจำหน่าย ในประเทศไทยจะมีการนำ paroxetine CR นี้ออกใช้ในระยะอันใกล้นี้ จึงได้ทบทวนเอกสารเกี่ยวกับ paroxetine โดยเฉพาะ paroxetine CR ในด้านความแตกต่างทางเภสัชจลศาสตร์ ประสิทธิภาพในการรักษาโรค การใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะต่างๆ และผลข้างเคียง โดยเฉพาะกลุ่มอาการจากการขาดหรือหยุดยามาเปรียบเทียบกับชนิดเม็ดยาเดิม และกับยาในกลุ่มเดียวกัน เพื่อช่วยเป็นแนวทางในการบริหารยากับผู้ป่วยต่อไป

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2553; 55(4): 347-359

\* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนพระรามที่ 6 พญาไท ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400



# Paroxetine CR : A review for psychiatrists

Pramote Sukanich M.D.\*

## Abstract

Paroxetine has long been widely accepted among Thai psychiatrist and was the second selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) approved in the treatment of depressive disorder since early 1990s. Not long after that, researchers and clinicians discovered its efficacy in treating many types of Anxiety Disorders which can possibly be explained by paroxetine's unique norepinephrine reuptake transporter affinity which can also can ameliorate several physical symptoms. In 2002, the launching of paroxetine controlled released (CR) tablet enhanced patients' adherence to treatment and minimized the gastrointestinal side effects, which finally led to better treatment results. Since paroxetine CR will be available in Thailand in the near future, the author has reviewed and compared its pharmacokinetics, treatment efficacy and side effects with its original intermediate released tablet and other SSRIs in order to guide clinicians in administering the medication.

**Keywords:** paroxetine CR, adherence, side effects, withdrawal syndrome

J Psychiatr Assoc Thailand 2010; 55(4): 347-359

\* Department of Psychiatry, Faculty of medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, RamaVI Rd., Phayathai, Rajthwee, Bangkok10400

## บทนำ

ในปี ค.ศ. 1974 วงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์และพฤติกรรมศาสตร์ได้ตื่นตัวกับการค้นพบ fluoxetine ในสหรัฐอเมริกา ซึ่งออกฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของ serotonin reuptake transporter (SERT) แต่เพียงอย่างเดียว (ซึ่งต่างไปจากยารักษาโรคซึมเศร้าที่มีประสิทธิภาพดี แต่ผลข้างเคียงสูง อย่างกลุ่ม tricyclic เดิม ที่ปิดกั้นการทำงานของทั้งระบบ serotonin และ norepinephrine) ว่าจะสามารถมีผลในการรักษาเช่นเดียวกันหรือไม่<sup>1</sup>

ในเวลาใกล้เคียงกันนี้ บริษัทของเดนมาร์กที่ชื่อ Ferrosan ได้สังเคราะห์สารที่เป็น derivative ของ phenylpiperidine ได้สารชื่อ femoxetine ซึ่งต่อมาในปี ค.ศ. 1977 ก็สามารถสร้างโมเลกุลใหม่ที่มีความแรงกว่า femoxetine เดิมถึง 7 เท่าได้สำเร็จ และเรียกยี่ห้อว่า FG7051 ต่อมา ได้รับชื่อทางเคมีว่า paroxetine หลังจากนั้นได้มีการศึกษาเพื่อพัฒนาในทางอุตสาหกรรมต่อมา จนได้รับการขึ้นทะเบียนรับรองโดยสหราชอาณาจักร ในปี ค.ศ. 1991 และ ถัดมา 2 ปี ในปี ค.ศ. 1993 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้ให้การรับรองการใช้ยานี้รักษาโรคซึมเศร้า

สิ่งที่น่าสนใจคือ ถึงแม้ว่า paroxetine จะไม่ได้เป็นยาในกลุ่มนี้ขนานแรกที่ได้รับการรับรอง แต่ paroxetine โดย SmithKline Beecham กลับเป็นผู้เริ่มใช้ชื่อเรียกยากกลุ่มนี้ว่า selective serotonin reuptake inhibitor หรือ SSRI เป็นครั้งแรก ซึ่งกลายเป็นชื่อที่ได้รับการยอมรับ และเรียกใช้ต่อมาอย่างแพร่หลายจนถึงปัจจุบัน<sup>1</sup>

ความก้าวหน้าในอุตสาหกรรมทางเภสัชกรรม ทำให้มีการนำเทคโนโลยีมาใช้ผลิตยา paroxetine CR (controlled-released) มาใช้แทน paroxetine IR (intermediate released) ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2002 เพื่อเพิ่มความสะดวกในการใช้ ลดผลข้างเคียง ส่งผลให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือและคงอยู่กับการรักษา (adherence) สูงขึ้น

## กลไกการออกฤทธิ์

จากการทดลองมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการ ยืนยันการออกฤทธิ์ของ paroxetine ที่เป็น SSRI ไม่ว่าความสามารถในการลด whole blood serotonin หรือ การป้องกัน PCA-induced serotonin reduction<sup>1,2</sup>

Paroxetine มีความแรงในการปิดกั้น serotonin reuptake สูงกว่า stereoisomers ของมันเองทั้ง 3 รูปแบบ 60 ถึง 180 เท่า<sup>3</sup> จึงไม่มีลักษณะอย่างที่พบได้ในการพัฒนายาของ citalopram เป็น escitalopram<sup>4</sup> ส่วน metabolites ของ paroxetine ทั้ง 2 ชนิดคือ 3-hydroxy-4-methoxy และ 3-methoxy-4-hydroxy มีความแรงในการปิดกั้น serotonin reuptake น้อยกว่า paroxetine เองถึงกว่า 60 ถึง 80 เท่า ซึ่งถือได้ว่าเป็น inactive metabolites<sup>3,4</sup>

จากการที่ paroxetine มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตกังวลหลายชนิด (ดังจะได้กล่าวต่อไปอย่างละเอียดในหัวข้อประสิทธิภาพการรักษา) ทำให้นักวิจัยพยายามศึกษาหาคำอธิบายเพิ่มเติมจากการที่เดิมทราบแต่เพียงว่า paroxetine เป็น SERT ในระยะหลัง จึงพบว่า paroxetine มี moderate affinity ในการเป็น norepinephrine reuptake inhibitor (NET) ด้วย ที่ระดับ plasma level ที่สูงขึ้นกว่าการเป็น SERT ซึ่งอาจเป็นคำอธิบายเรื่องการออกฤทธิ์รักษาโรคจิตกังวล โดยจะต้องมีการศึกษายืนยันต่อไป<sup>5</sup>

โดยทั่วไป paroxetine มี affinity กับ receptors หรือ transporters อื่นน้อยมาก เว้นแต่การมี moderate affinity กับ muscarinic cholinergic receptor ซึ่งอาจส่งผลกับผลข้างเคียงบางประการที่พบได้ในผู้ป่วย บางรายดังจะได้กล่าวต่อไปในเรื่องผลข้างเคียง<sup>1,2</sup>

## ความแตกต่างของ Paroxetine CR จาก Paroxetine IR เดิม

สิ่งที่เห็นได้ชัดเจนจากการปรับปรุง paroxetine เป็น paroxetine CR ที่ได้รับการกล่าวถึงคือ การที่ผู้ป่วยสามารถทนกับผลข้างเคียงของยาได้มากกว่า (tolerability) โดยเฉพาะ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ซึ่งมีผล

ทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาต่อเนื่องดีขึ้น<sup>6</sup>

เทคโนโลยีที่นำมาใช้การทำเม็ดยา paroxetine ชื่อ Geomatrix® ซึ่งทำให้ยาเป็น enteric film-coat ที่ประกอบด้วย degradable polymeric matrix ส่งผลให้ยาไม่ได้รับการดูดซึมจนกว่าเม็ดยาจะเคลื่อนผ่านกระเพาะอาหารไป อันอาจเป็นคำอธิบายว่า serotonin receptor ในกระเพาะอาหารจะได้รับการกระตุ้นน้อยลง ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน อันเป็นผลข้างเคียงสำคัญของยา SSRI ที่ทั่วไปลดลง

หลังจากนั้น ประมาณร้อยละ 80 ของยาจะถูกปลดปล่อยและดูดซึมภายในเวลา 4-5 ชั่วโมง ที่เหลืออีกร้อยละ 20 จะไม่ได้ถูกดูดซึม ยาจะจับกับโปรตีนในเลือดสูงราวร้อยละ 95 ปริมาณการดูดซึมไม่ได้ขึ้นกับมื้ออาหาร T-max ประมาณ 6-10 ชั่วโมง และหลังจากการให้ยา paroxetine CR ต่อเนื่อง ระดับยาจะถึงระดับคงที่ (steady state) ในเวลา 2 สัปดาห์ ข้อสังเกตก็คือ ความเปลี่ยนแปลงของระดับยาในเลือดของ paroxetine CR จะน้อยกว่า paroxetine IR เดิมประมาณร้อยละ 25<sup>6</sup>

จากการวิเคราะห์ปริมาณยาแบบ AUC พบว่า ยา paroxetine CR 25 มก.ต่อวัน จะให้ปริมาณยาเท่ากับ paroxetine IR 20 มก.ต่อวัน และ CR 12.5 มก.ต่อวัน จะเท่ากับ IR form 10 มก.ต่อวัน

Paroxetine ไม่มี active metabolite แต่มีผลกับการทำงานของ cytochrome CYP450 หลายชนิด ดังจะได้กล่าวต่อไป เพื่อเป็นข้อควรระวังในการใช้ยานี้ร่วมกับยาชนิดอื่น โดยเฉลี่ยยาจะมีค่ากึ่งชีวิตในเลือดราว 15-20 ชั่วโมง ซึ่งไม่ต่างกันทั้งแบบ IR และ CR เมื่อให้ยาครั้งเดียว ร้อยละ 64 ของปริมาณยาจะถูกทำลายที่ตับ และขับออกทางไต ส่วนอีกประมาณร้อยละ 34 ถูกขับออกกับอุจจาระ ดังนั้น หากผู้ป่วยมีโรคไต หรือมี creatinine clearance ต่ำกว่า 1.8 L/hr. อาจส่งผลให้ระดับยาสูงขึ้นกว่าปกติได้ถึง 4 เท่า จึงควรลดขนาดยาลงในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว<sup>6,7</sup>

## ข้อดีของยากกลุ่ม CR

โดยหลักทางเภสัชวิทยาแล้ว การใช้ยากกลุ่มที่มีการผลิตแบบที่ทำให้เม็ดยามีการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา (controlled-released CR) จะทำให้ยาแตกตัวออกช้าลงและตำแหน่งที่เกิดการดูดซึมยากก็จะเลื่อนจากกระเพาะอาหารไปเป็นที่ลำไส้เล็ก ทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดต่ำลงกว่าเม็ดยาที่ปลดปล่อยตัวยารวดเร็ว (แต่ปริมาณตัวยาที่ถูกดูดซึมโดยรวมจะยังเท่าเดิม) ส่งผลให้ผลข้างเคียงชนิดที่เกิดจากระดับยาที่สูงเกินไปลดต่ำลง<sup>6,7</sup>

การศึกษาในผู้ป่วยจริงก็ได้ผลเช่นเดียวกับทฤษฎี โดยพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยา paroxetine IR สัปดาห์แรก สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ paroxetine CR คือร้อยละ 23 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ paroxetine CR มีอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 14<sup>7</sup>

ข้อดีในกรณีนี้ได้รับการยืนยันจากอีกการศึกษาหนึ่งที่เป็น post hoc pooled data analysis ที่ได้นำผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าอย่างรุนแรงมาให้ยา paroxetine CR ทั้งหมด 4 การศึกษาซึ่งรวมจำนวนผู้ป่วยถึง 303 ราย พบว่า อุบัติการณ์ของอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยา paroxetine CR คือ ร้อยละ 11.5 ซึ่งยังต่ำกว่ายาหลอกที่มีอุบัติการณ์ร้อยละ 15.5 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากผลดีในแง่การลดผลข้างเคียงในสัปดาห์แรก การศึกษานี้ยังได้พบผลดีตามมาคือ ถึงแม้อุบัติการณ์ของการหยุดการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา paroxetine CR (ร้อยละ 9.8) ซึ่งสูงกว่า ยาหลอก (ร้อยละ 5.4) ไม่มากหลังจบการศึกษาที่นาน 8-12 สัปดาห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคซึมเศร้ารุนแรง แต่หากเทียบในกลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรงแล้ว อุบัติการณ์ของการหยุดยาจะใกล้เคียงกันมากคือ ร้อยละ 5.2 ในผู้ได้รับยา paroxetine CR และร้อยละ 4.5 ในผู้ได้รับยาหลอก

หลักฐานที่ชัดเจนขึ้นในด้านที่ผู้ป่วยอยู่ติดตามกับการรักษา (adherence) ได้จากการศึกษาแบบย้อนหลัง

6 เดือนที่เก็บข้อมูลจาก National Managed Care Database ระหว่างเดือนกรกฎาคม ค.ศ. 2001 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2002 จากผู้ป่วยกว่า 116,960 ราย แยกเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม SSRI ชนิด IR ร้อยละ 96 และเป็น paroxetine CR ร้อยละ 4 (4,518 ราย) พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยาที่เป็น IR form (paroxetine IR, sertraline, citalopram, escitalopram และ fluoxetine) จะมีโอกาสคงติดตามการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา CR form อยู่ร้อยละ 13.6 และเมื่อเทียบกับ paroxetine CR แล้ว ยาที่มี adherence rate ต่ำที่สุดคือ paroxetine IR ถัดลงมาคือ escitalopram, sertraline, citalopram และ fluoxetine ตามลำดับ แม้ว่าขนาดของกลุ่มตัวอย่างจะต่างกันค่อนข้างมากและเวลาในการนำออกจำหน่ายที่ต่างกันอย่างมากของ escitalopram กับยาอื่น แต่ก็อาจแสดงให้เห็นได้บ้างว่า การใช้ยาชนิด CR อาจให้ประโยชน์กับการรักษาทั้งในแง่การลดผลข้างเคียงและการอยู่ติดตามกับการรักษา<sup>8</sup>

การศึกษาใหญ่ที่เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและวิตกกังวลโดยฐานข้อมูลการเบิกยาจาก Managed Care 75 แห่งในสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ มกราคม ค.ศ. 2002 ถึง 30 กันยายน ค.ศ. 2004 จำนวน 266,665 ราย นาน 6 เดือน โดยเปรียบเทียบการอยู่ติดตามกับการรักษา ระหว่างยารักษาโรคซึมเศร้าในกลุ่มเก่าก่อนปี ค.ศ. 2002 และกลุ่มใหม่หลังปี ค.ศ. 2002 พบว่า venlafaxine XR มีตัวเลขดีที่สุดในกลุ่มยาที่ออกจำหน่ายทั้งก่อนและหลังปี ค.ศ. 2002 คือ ร้อยละ 38 รองลงมาคือ paroxetine CR ที่ร้อยละ 35 ยิ่งไปกว่านั้น paroxetine CR ยังมีอัตราการต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในช่วง 6 เดือนต่ำที่สุดคือ ร้อยละ 12.5 เท่ากับ bupropion XL<sup>9</sup>

### ประสิทธิภาพในการรักษาโรคของ Paroxetine CR

ในภาพรวมแล้ว มีโรคทางจิตเวชและรวมถึงอาการในภาวะต่างๆ ที่ได้รับการยืนยันจากการศึกษา ประสิทธิภาพในการรักษาของ paroxetine CR แล้วว่า

ได้ผลดี อยู่หลายโรคได้แก่ major depressive disorder (MDD), กับโรคในกลุ่มโรควิตกกังวลเกือบทั้งหมด ไม่ว่าจะเป็น panic disorder (PD), social anxiety disorder (SAD), generalized anxiety disorder (GAD), obsessive compulsive disorder (OCD) รวมทั้ง premenstrual dysphoric disorder (PMDD), อาการรู้สึกอ่อนวูบวาบ<sup>10,11</sup>

### Major depressive disorder

มีการศึกษาที่เป็น randomized placebo-controlled ทั้งหมด 6 ฉบับซึ่งมีผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18-73 ปี ที่พิสูจน์ว่า paroxetine มีประสิทธิภาพสูงกว่ายาหลอก ซึ่งการศึกษาที่มีทั้งแบบให้ขนาดยาคงที่ และแบบปรับขนาดยา ยืดหยุ่นตามอาการได้ ส่วนระยะเวลาการศึกษาจะอยู่ที่นาน 8-12 สัปดาห์ โดยพบว่า การใช้ paroxetine CR ตั้งแต่ 12.5 มก.ต่อวันก็สามารถลดอาการ และที่ 12 สัปดาห์มีผู้ป่วยที่ปลอดจากอาการ (in remission) แตกต่างจากยาหลอก แต่หากเทียบขนาดยากับการรักษาด้วย paroxetine IR แล้ว paroxetine CR ต้องใช้ขนาดยาสูงกว่า paroxetine IR ราว ร้อยละ 25 เนื่องจากเม็ดยา CR ถูกดูดซึมไม่หมดคงเหลือเนื้อยาราว ร้อยละ 20 ดังที่กล่าวแล้วในเรื่องความแตกต่างระหว่างยาทั้ง 2 รูปแบบ<sup>10,11</sup>

ดังที่กล่าวข้างต้นถึงการวิเคราะห์การศึกษา ประสิทธิภาพของ paroxetine CR ในผู้ป่วยที่ป่วยโรคซึมเศร้าอย่างรุนแรง (เฉลี่ยของ HAM-D-17 คือ 26.3-27.7) รวม 4 การศึกษา จำนวนผู้ป่วย 303 ราย เทียบกับยาหลอกพบว่า ได้ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>13</sup> ยิ่งไปกว่านั้น ยังมีการศึกษาถึงการป้องกันอาการกลับเป็นซ้ำระยะเวลานาน 1 ปี ซึ่งพบว่า paroxetine มีอัตราการป่วยซ้ำร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับร้อยละ 39 ของยาหลอกอีกด้วย

การศึกษากายานี้รักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ เช่น ผู้สูงอายุ หญิงตั้งครรภ์รวมทั้งเด็กและวัยรุ่น จะได้กล่าวแยกออกไปต่อไป

### Panic Disorder

มีจำนวนการศึกษาที่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบยา

หลอกรวม 3 รายงาน โดยทั้งหมดใช้ผู้ป่วยที่เป็นทั้ง panic disorder with และ without agoraphobia มารักษาด้วย ยา paroxetine CR ในขนาดที่ปรับยืดหยุ่นได้ ตั้งแต่ 12.5 ถึง 75 มก.ต่อวัน นาน 10 สัปดาห์ พบว่า 2 ใน 3 รายงาน กล่าวว่า ยาได้ผลดีกว่ายาหลอกที่จุดสิ้นสุดการรักษา<sup>11</sup>

### Social Anxiety Disorder

การศึกษาแบบ RCT นาน 12 สัปดาห์กับผู้ป่วย กลุ่มนี้จำนวน 186 ราย เทียบกับการให้ยาหลอกอีก 184 ราย ด้วยขนาดที่ค่อยๆ ปรับจาก 12.5 มก.ต่อวันไป เป็น 37.5 มก.ต่อวัน ในสัปดาห์ที่ 4 พบว่า ที่จุดสิ้นสุด การศึกษา paroxetine CR ได้ผลดีกว่าอย่างชัดเจน มีผู้ป่วยได้รับ CGI score 1 ถึง 2 ร้อยละ 57 (ยาหลอก มีร้อยละ 30) และมีผู้ป่วยถึงอาการดีจนปลอดภัย (คงเหลืออาการน้อยกว่า ร้อยละ 70 จากก่อนการรักษา) ร้อยละ 24 (ยาหลอกมีร้อยละ 8)<sup>14</sup>

### Generalized Anxiety Disorder

มีการศึกษาระยะสั้น 8 สัปดาห์กับโรคที่เรื้อรัง ชนิดนี้อยู่ 3 การศึกษาซึ่งทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบ RCT เทียบกับยาหลอกก็พบว่า paroxetine CR ได้ผล ในการลดอาการลงดีกว่ายาหลอกจากการวัดด้วย CGI score แต่หากวัดด้วย Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญอยู่ 2 การศึกษา

ส่วนการศึกษาระยะยาว 24 สัปดาห์หลังจาก การทดลองให้ยาระยะสั้น 8 สัปดาห์แล้วสู่มให้ยา paroxetine หรือยาหลอกต่ออีก 24 สัปดาห์พบว่า มีผู้ป่วย ถึงจุดหายจากอาการ หรือ remission ถึงร้อยละ 73 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกอยู่ที่ร้อยละ 34<sup>15</sup>

### Obsessive Compulsive Disorder

มีการศึกษาทั้งแบบระยะเวลาดำเนิน 12 สัปดาห์ที่เป็น RCT เทียบกับยาหลอก และระยะยาวที่มีการติดตาม ผลนาน 1 ปี โดยการศึกษาระยะสั้นรายงานแรกเทียบ ผลการรักษาระหว่าง paroxetine, clomipramine และ ยาหลอก โดยพบว่ายาทั้ง 2 ชนิดให้ผลดีต่างจาก ยาหลอกตั้งแต่สัปดาห์ที่ 6 จนถึงครบ 12 สัปดาห์ โดย

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยได้รับยา paroxetine อยู่ที่ขนาด 60 มก.ต่อวัน ในขณะที่ clomipramine อยู่ที่ 250 มก.ต่อวัน แต่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ clomipramine รายงานผลข้างเคียง สูงกว่า paroxetine<sup>16</sup> ส่วนอีกรายงานหนึ่งเทียบประสิทธิภาพ การรักษาของ paroxetine ที่ขนาด 20, 40 และ 60 มก. ต่อวัน ซึ่งพบว่า ที่ขนาด 20 มก.ได้ผลไม่ต่างจากยาหลอก แต่ที่ขนาด 60 มก. ได้ผลดีกว่าขนาด 20 มก.อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อให้ยาต่อไป 6 เดือน ผลการ รักษาก็ยังดีขึ้นกว่าที่ 12 สัปดาห์<sup>6</sup> ยิ่งไปกว่านั้น เมื่อนำผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยามาสู่มเป็นให้ยาต่อหรือให้ เป็นยาหลอก ก็พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ paroxetine ต่อเนื่องมีอัตราการกลับเป็นซ้ำใน 6 เดือนต่างจากกลุ่ม ยาหลอก<sup>18</sup>

### Premenstrual Dysphoric Syndrome

มีการศึกษาแบบ RCT เทียบผลของยา paroxetine CR ขนาดคงที่ 12.5 และ 25 มก. กับยาหลอก ในผู้ป่วย PMDD นาน 3 รอบเดือน รวม 3 รายงาน ซึ่งทั้งหมดพบว่า ยา paroxetine CR ได้ผลดีกว่ายาหลอกในการลดอาการ หลักของ PMDD<sup>10-12</sup>

### Paroxetine CR ในการรักษาโรคซึมเศร้าหรืออาการ ต่างๆ ในผู้ป่วยที่มีโรคทางกายร่วม

#### Cardiovascular Disease

มีการศึกษาประสิทธิภาพของ paroxetine CR เทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี โรคซึมเศร้าวมนาน 12 สัปดาห์ พบว่า paroxetine CR ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 69 เทียบกับ ร้อยละ 23) โดยไม่ได้สัมพันธ์กับสภาพทางร่างกาย<sup>18</sup>

#### Irritable Bowel Syndrome (IBS)

พบว่า paroxetine CR สามารถลดความรุนแรง ของอาการ IBS โดย CGI score ได้โดยไม่สัมพันธ์ว่า ผู้ป่วยเคยมีประวัติถูก abused ในวัยเด็กหรือไม่<sup>19</sup> อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาอีก 1 การศึกษาที่แม้จะเห็นผลดีจาก การรักษาด้วยยาแต่ไม่พบว่า paroxetine CR ช่วยอาการ

ได้มากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>20,21</sup>

### ความปลอดภัยและความทนยาได้

ดังที่กล่าวแล้วว่า paroxetine CR มีอัตราการเกิดผลข้างเคียงทางทางเดินอาหารต่ำกว่า IR form ส่งผลให้ผู้ป่วยอยู่ติดตามกับการรักษาได้ดีกว่าเดิม ส่วนผลข้างเคียงด้านอื่นๆ เช่น อ่อนเพลีย ท้องเสีย ท้องผูก เหงื่อออกมาก ง่วงนอน หรือเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ไม่พบว่า paroxetine CR มีอัตราการเกิดต่างไปจากยา paroxetine IR หรือ SSRI ทั้งกลุ่มแต่อย่างใด<sup>22</sup> แต่อาจพบได้ว่า paroxetine อาจทำให้ง่วงนอน และมี anticholinergic (muscarinic) effect อย่างน้ำลายแห้ง ท้องผูก ได้ต่างจาก SSRI อื่นบ้างแต่ไม่เท่ากับ tricyclic อย่างไรก็ตาม paroxetine มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ CYP450 2D6 ซึ่งทำให้ต้องใช้ความระมัดระวังในการใช้ยานี้ร่วมกับยาชนิดอื่น โดยเฉพาะกับยาทางจิตเวชด้วยกัน

ในด้านสมรรถภาพทางเพศ ไม่พบรายงานในด้านนี้ที่ศึกษาจาก paroxetine CR โดยตรง แต่เป็นการศึกษาเดิมที่ใช้ paroxetine IR ซึ่งกล่าวว่า มีอุบัติการณ์การเสื่อมสมรรถภาพทางเพศในด้านต่างๆ สูงกว่า escitalopram<sup>23</sup>

ผลข้างเคียงที่พบได้ไม่บ่อยแต่อันตรายจากยา paroxetine รวมทั้ง SSRI ชนิดอื่น ก็คือ serotonin syndrome, hyponatremia และ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH)<sup>10,11</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า paroxetine อาจทำให้มีน้ำหนักตัวเพิ่มได้มากกว่า fluoxetine และ sertraline<sup>24</sup>

ข้อควรระวังอีกประการหนึ่งคือ การใช้ SSRI ทุกชนิดคู่กับ NSAID ทำให้อุบัติการณ์ของการมีเลือดออกในทางเดินอาหารสูงขึ้นกว่า 4 ถึง 5 เท่าเมื่อเทียบกับหากใช้ SSRI อย่างเดียว เคยมีการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปีจำนวน 317,824 ราย ในแคนาดาที่ได้รับยารักษาซึมเศร้าทุกชนิด และไม่พบว่ายารักษา

ซึมเศร้าทำให้อุบัติการณ์เลือดออกในทางเดินอาหารสูงขึ้น เว้นแต่ผู้ป่วยมีอายุสูงกว่า 80 ปี อย่างไรก็ตาม แพทย์ทั่วไปพึงระมัดระวังในการใช้ยากลุ่มนี้กับผู้ป่วยสูงอายุ หรือมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารมาก่อน หรือได้รับยา NSAID ควบคู่กัน ดังที่ได้กล่าวแล้ว<sup>25,26</sup>

### การใช้ยาในเด็กและวัยรุ่น

paroxetine ยังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้กับกลุ่มผู้ป่วยนี้ เนื่องจากผลการศึกษาที่ผ่านมายังไม่อาจสรุปได้ในกรณีของโรคซึมเศร้า ส่วนโรคย้ำคิดย้ำทำ (Obsessive Compulsive Disorder) และโรคกังวลต่อการเข้าสังคม (Social Anxiety Disorder) มีการศึกษาเทียบกับยาหลอก 1 การศึกษาที่แสดงว่า ยาได้ผลดี และได้มีคำเตือนระดับ black-box warning กรณีอาจเพิ่มความเสี่ยงของการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ข้อควรระวังในการใช้ยานี้ในเด็กและวัยรุ่นก็คือ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการทำลายยาที่เร็วกว่าในผู้ใหญ่ ซึ่งพบว่าอาจทำให้ค่ากึ่งชีวิตสั้นลงเหลือราว 11 ชั่วโมงได้<sup>27</sup>

### การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษาทั้งในปี ค.ศ. 2003<sup>28</sup> และล่าสุดในปี ค.ศ. 2009<sup>29</sup> ในการรักษาผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรค late-life depression นาน 10 สัปดาห์ด้วย paroxetine CR ขนาดต่ำ 12.5 และ 25 มก.ต่อวัน เทียบกับยาหลอก พบว่ายาทั้ง 2 ขนาดให้ผลดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกว่ายาหลอกเมื่อวัดด้วย CGI score โดยยาขนาด 25 มก.เท่านั้นที่ให้ผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญหากใช้ HAM-D นอกจากนี้ผู้ป่วยเองยังให้ระดับความพอใจในการดีขึ้นของอาการและคุณภาพชีวิตสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ข้อมูลอีกประการหนึ่งที่น่าสนใจคือ อุบัติการณ์การเกิด withdrawal หรือ discontinuation syndrome ของยาทั้ง 2 ขนาดคือ 12.5 และ 25 มก. มีเพียงร้อยละ 6 และ 8 ตามลำดับไม่ต่างจากยาหลอก ซึ่งมีอุบัติการณ์ที่ร้อยละ 7 อันอาจเป็นการแสดงว่า เมื่อ



ใช้ยา paroxetine CR จะทำให้เกิดกลุ่มอาการขาดหรือหยุดยาต่ำลง

### การใช้ยาในผู้ป่วยตั้งครรรภ์

Paroxetine ถูกเลื่อนจาก Category C ไปเป็น D ในแง่ของความปลอดภัยในการใช้กับผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์<sup>30</sup> เนื่องจากการศึกษาย้อนหลังพบว่า ทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับยานี้ระหว่างตั้งครรรภ์มีโอกาสเกิดความพิการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (ส่วนใหญ่เป็น ventricular และ atrial septal defect) สูงกว่ายารักษาซึมเศร้าอื่นที่ odds ratio เท่ากับ 1.5 ทั้งยังเกี่ยวข้องกับ ความพิการแต่กำเนิดชนิดต่างๆ ที่ odds ratio เท่ากับ 8 โดยหากได้รับยาในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรรภ์ จะมีโอกาสร้อยละ 4 เทียบกับร้อยละ 2 จากยารักษาโรคซึมเศร้าอื่น<sup>31</sup>

นอกจากนี้ ยังพบได้ว่า ทารกที่เพิ่งคลอดจากมารดาที่ใช้ paroxetine จนถึงวันคลอด จะมีปัญหาในการดูดนมและการหายใจได้บ่อย อาจยุกยิก (jitteriness) หรือเหมือนงอแงได้บ่อยขึ้น รายงานฉบับหนึ่งพบว่า จากจำนวนทารก 93 รายที่พบว่าอาจมีอาการเหมือนขาดยา 64 รายเกี่ยวข้องกับ paroxetine อีก 7, 9 และ 14 รายเกี่ยวข้องกับ fluoxetine, sertraline และ citalopram ตามลำดับ อีกรายงานหนึ่งที่พบว่า ประมาณร้อยละ 30 (18 จาก 60 ราย) ของทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับ SSRI จะมีอาการเหมือนขาดยา โดยร้อยละ 62 ของกลุ่มมารดา (37 จาก 60 ราย) ได้รับ paroxetine อยู่<sup>31,32</sup>

### ความคิดเกี่ยวกับการฆ่าตัวตาย

เมื่อเดือนมีนาคม ค.ศ. 2004 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้ออกคำเตือนเกี่ยวกับการใช้ยารักษาโรคซึมเศร้าใหม่ 10 ชนิดในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น ว่าอาจทำให้มีความเสี่ยงกับที่จะเกิดความคิดที่จะฆ่าตัวตายสูงขึ้น โดยอาศัยการคำนวณย้อนหลัง ซึ่งไม่มีการฆ่าตัวตายสำเร็จเกิดขึ้นจริงเลย<sup>33</sup>

มีการศึกษาตามมาอีก 2 รายงาน ฉบับแรกเป็นการเปรียบเทียบระหว่าง paroxetine กับ ยาหลอก 5 สัปดาห์ พบว่า เด็กที่ได้รับ paroxetine มี odds ratio ของความคิดฆ่าตัวตาย สูงกว่า ยาหลอก 3.86 เท่า ฉบับที่สอง เป็นการศึกษานในผู้ใหญ่ซึ่งพบเช่นเดียวกันว่า paroxetine มี odds ratio สูงกว่ายาหลอก 6 เท่า เมื่อเทียบกับอัตราที่เกิดอาการนี้ใน SSRI รวมกันทุกชนิดคือ 4.61 ส่วนยาหลอกคือ 2.17<sup>11</sup>

รายงานที่ได้แย้งกับเรื่องนี้ก็มีเช่นกัน โดยการพบว่า อัตราการฆ่าตัวตายสำเร็จทั่วสหรัฐอเมริกาในระหว่างปี ค.ศ. 1996-1998 ลดลงหลังจากมีการใช้ยา SSRI กันอย่างแพร่หลายแต่พบว่าอัตรานี้เกี่ยวข้องกับ การใช้ยา tricyclic อีกรายงานหนึ่งที่เป็นรายงานที่อาศัย รายงานทางการแพทย์จาก computer ของผู้ป่วยกว่า 65,103 ราย มี episode ของการใช้ยารักษาโรคซึมเศร้ากว่า 82,285 ครั้ง ไม่พบว่ามีความเสี่ยงในการพยายามฆ่าตัวตายหรือการฆ่าตัวตายสำเร็จเพิ่มขึ้นใน 1 เดือนแรกของการได้รับยารักษาซึมเศร้าแต่อย่างไร<sup>34</sup>

### Antidepressant Discontinuation (Withdrawal) Syndrome กับ Paroxetine CR

กลุ่มอาการขาดหรือหยุดยารักษาโรคซึมเศร้า หรือ antidepressant discontinuation (withdrawal) syndrome ไม่ใช่สิ่งที่เกิดขึ้นใหม่หรือเจาะจงกับยากลุ่ม SSRI แต่มีรายงานมาตั้งแต่ปี ค.ศ 1984<sup>35</sup> ซึ่งเป็นยุคของการใช้ยากลุ่ม tricyclic และ monoamine oxidase inhibitors (MAOI) โดยอาการส่วนมากมักเกิดจากการที่ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ anticholinergic และ alpha adrenergic blocking สูง เมื่อหยุดยาจึงมีอาการของ cholinergic และ adrenergic rebound เช่น ปวดท้องบิดๆ ท้องเสีย อาเจียน การเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อแย่งลงคล้ายเป็นโรค Parkinson ร่วมกับอาการที่เหมือนขาด serotonin หรือ norepinephrine กะทันหัน แต่โดยทั่วไป กลุ่มอาการเหล่านี้มักแสดงออกไม่รุนแรงนัก และไม่ค่อยมีการกล่าวถึง เนื่องจากยา



tricyclic มีค่ากึ่งชีวิตที่ยาว เว้นแต่รายที่มีอาการ cholinergic psychosis หรือ adrenergic agitation ซึ่งต้องการการดูแลรักษา<sup>36</sup>

หลังจากการนำยากลุ่ม SSRI ออกใช้ระยะหนึ่ง แพทย์สังเกตพบอาการหลายประการในขณะที่กำลังหยุดยา หรือแม้ในขณะที่กำลังใช้ยาอยู่ด้วยขนาดปกติเดิม ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้ว่า เป็นอาการของโรคเดิมที่กำลังกำเริบขึ้น หรือกลับเป็นซ้ำ (relapse or recurrence) จึงเข้าใจได้ว่า มีกลุ่มอาการการหยุดหรือถอนยานอน withdrawal (discontinuation) syndrome ยกตัวอย่างอาการ ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหารที่คล้ายการหยุดยา tricyclic ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว อารมณ์ไม่แจ่มใส หรือหงุดหงิดง่าย (dysphoric or irritable mood) ภาวะวุ่นวาย วิงเวียน เดินเซ ความรู้สึกแปลกๆ เช่น ชาๆ แสบ เสียวๆ (numbness and paresthesia) รู้สึกเหมือนถูกไฟช็อต (electric shock sensation) ได้ยินเสียงรบกวน (tinnitus) กังวล ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ปวดตัว อ่อนเพลียเหมือนกับเป็นไข้หวัดใหญ่ อารมณ์เปลี่ยนแปลงง่าย กังวล นอนไม่หลับ ผื่นร้าย หรือราเรื้อรังผิดปกติได้<sup>36</sup>

จะเห็นได้ว่า อาการเหล่านี้ไม่เจาะจงกับอวัยวะหรือระบบสารสื่อประสาทใดโดยเฉพาะ และอาจเกิดแม้ภายในไม่กี่ชั่วโมงที่ฤทธิ์ยาหมดแม้ในระหว่างวันหรือระหว่างมื้อยา โดยเฉพาะกับยาที่มีค่ากึ่งชีวิตสั้น เกิดในระหว่างกำลังจะเปลี่ยนชนิดยารักษาโรคซึมเศร้าจากชนิดหนึ่งไปเป็นชนิดใหม่ หรือเกิดหลังลี้มกินยา หรือหลังหยุดยาหลายวันหลายสัปดาห์ก็ได้ มีรายงานชิ้นหนึ่งที่เป็นการศึกษาเฉพาะย้อนหลัง (retrospective chart review) พบว่า การเกิดกลุ่มอาการนี้ไม่ขึ้นกับเพศอายุ หรือ การวินิจฉัย แต่โดยเฉลี่ยแล้ว มักเกิดกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องกันนานอย่างน้อย 6-8 สัปดาห์ ซึ่งกล่าวได้ว่า นานพอที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการทำงานของ receptors ต่างๆ ใน synapse ได้<sup>37</sup>

ยังคงมีการถกเถียงถึงชื่อที่จะใช้เรียกกลุ่มอาการนี้ว่าจะเป็นการถอนยา หรือเป็น

withdrawal คือการถอนยา อย่างไรก็ดีจะเหมาะสมกว่ากัน เนื่องจากหลายคนแย้งว่า ผู้ป่วยไม่ได้เกิดการดีดื้อ (tolerance) หรือ ติดยา (dependence) มาก่อน จึงไม่ควรเรียกว่าเป็น withdrawal syndrome

การวินิจฉัยแยกกลุ่มอาการนี้ออกจากโรคซึมเศร้าเดิมที่กำลังกำเริบหรือกลับเป็นซ้ำนี้ มักสังเกตจากอาการที่ไม่เคยเกิดและเป็นอาการทางกาย เช่น อาการเสียวแปลบ ไฟฟ้าช็อตตามร่างกาย ปวดศีรษะ และอาการเหล่านี้ดีขึ้นอย่างรวดเร็วหลังได้รับยากลับเข้าไปในขนาดเดิม นอกจากนี้ อาการหงุดหงิด นอนไม่หลับ หรือภาวะวุ่นวายอาจต้องแยกจากโรค manic

กลไกในการเกิดกลุ่มอาการนี้ คาดว่าไม่ได้เกิดจากการลดลงของระดับ serotonin ที่ synapse แต่เพียงอย่างเดียว แต่จากอาการที่เกิดทั้งหมด น่าจะเป็นจากการเปลี่ยนแปลงของทั้งระบบ cholinergic, dopaminergic, adrenergic และ ระบบ GABAergic ไปด้วย

ในระยะต่อมา พบว่า กลุ่มอาการหยุดหรือถอนยานี้ ไม่ได้เกิดเฉพาะกับยากลุ่ม SSRI เท่านั้น แต่เกิดกับยากลุ่ม SNRI อย่าง venlafaxine อีกด้วย เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดระหว่างกำลังลดยาลงเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ของ venlafaxine กับ sertraline ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ sertraline มีการเกิดอาการเหล่านี้ระดับปานกลางถึงรุนแรงน้อยกว่า venlafaxine แม้ว่า venlafaxine จะเป็นชนิด extended-released XR แล้วก็ตาม<sup>38</sup>

จากการศึกษาหลายชิ้นพบว่า กลุ่มอาการนี้พบเกิดจากการหยุดหรือถอน paroxetine ได้บ่อยกว่า SSRI ชนิดอื่น มีการศึกษาแบบสังเกตเปรียบเทียบ (observational study) อุตติการณ์ของการเกิดกลุ่มอาการนี้ระหว่างผู้ป่วยที่ใช้ paroxetine ขนาดเฉลี่ย 28.1 มก. ต่อวัน 52 ราย กับ fluoxetine ขนาดเฉลี่ย 30.5 มก. ต่อวัน 45 ราย และลดยาลงจนหมดในเวลา 41 วัน พบว่าผู้ป่วยของทั้ง 2 กลุ่มทั้งหมดมีอาการถอนยารวมร้อยละ 26.8 โดยกว่าร้อยละ 84.6 ของผู้มีอาการเป็น

ผู้ป่วยที่ใช้ยา paroxetine ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งเป็นการศึกษาแบบ open-label randomized controlled trial เปรียบเทียบกลุ่มอาการนี้ระหว่างยา 3 ชนิดคือ fluoxetine, sertraline และ paroxetine พบว่า มีอุบัติการณ์การเกิด withdrawal syndrome ที่ร้อยละ 14, 60 และ 66 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ข้อสังเกตของรายงานนี้ก็คือ เป็นรายงานที่ให้ทุนศึกษาโดยผู้ผลิต fluoxetine<sup>39</sup>

จากรายงานทดลองการใช้ paroxetine รักษาโรค panic พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา paroxetine เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกนาน 12 สัปดาห์เท่ากันและให้หยุดยาทันที เกิดอาการของการหยุดยากะทันหันระดับต่ำถึงปานกลาง (mild to moderate) ร้อยละ 35 และ 14 ตามลำดับ ซึ่งอาจนำตัวเลขที่แตกต่างกันร้อยละ 20 นี้ไปเป็นตัวเลขอ้างอิงอุบัติการณ์การเกิดของกลุ่มอาการนี้ในยา paroxetine ได้

สาเหตุที่การหยุด paroxetine มีกลุ่มอาการจากการหยุดยาได้บ่อย อาจเนื่องจากการที่ยามีค่ากึ่งชีวิตสั้นกว่า SSRI อื่นคือราว 15-20 ชั่วโมง และเมื่อขณะที่ยังใช้ยาอยู่ paroxetine ยังยับยั้งการทำลายยาของตัวมันเอง ทำให้ยาอยู่ได้นานกว่าเมื่อหยุดยาแล้ว ไม่มีการหยุดยั้งการทำลายยาแล้ว ตัว paroxetine จึงถูกทำลายในร่างกายเร็วขึ้นก็ได้<sup>40</sup>

นอกจากนี้ จากคุณสมบัติที่ยามีฤทธิ์ปิดกั้น muscarinic receptor ในระดับปานกลาง จึงอาจเกิดอาการ cholinergic rebound ร่วมไปกับอาการ serotonin withdrawal เมื่อมีการหยุดยาไปด้วยก็ได้<sup>12</sup>

แม้ไม่มีการศึกษาถึง paroxetine XR กับกลุ่มอาการนี้โดยตรง แต่จากการรายงานของ GlaxoSmithKline เอง<sup>41</sup> โดยการรวมการศึกษาต่างๆ พบว่า มีอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการนี้ราวร้อยละ 2 เมื่อลดยา paroxetine CR จาก 37.5 เป็น 25 มก.ต่อวันอยู่ 1 สัปดาห์แล้วหยุดยา ซึ่งสูงกว่าการหยุดยาหลอกราว 2 เท่า แต่ก็ต่ำกว่ารายงานเดิมของ paroxetine IR ลงมาก หรือจากรายงานการใช้ยา paroxetine CR นี้ในผู้ป่วยสูงอายุก็พบอุบัติการณ์ของ

กลุ่มอาการไม่ต่างจากยาหลอก ดังที่กล่าวแล้วในเรื่องการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว<sup>32</sup>

มีคำแนะนำจาก Consensus Panel Recommendation สำหรับวิธีการลดอาการหยุดหรือถอนยารักษาโรคซึมเศร้าว่า ควรลดยาอย่างช้าๆ อย่างน้อย 3-4 สัปดาห์ จึงหยุดยาทั้งหมดได้ หากผู้ป่วยที่ได้รับยามานานหรือขนาดสูง อาจต้องการเวลาในการหยุดยาลงอย่างช้าๆ นานกว่าปกติ หรือสำหรับ paroxetine ควรลดขนาดยาต่อวันลง 10 มก.ต่อสัปดาห์ และเมื่อขนาดของยาเหลือ 20 มก. ต่อวัน ควรคงยาระดับในไว้อีก 1 สัปดาห์ก่อนลดลงต่อหรือหยุด<sup>42</sup>

คำแนะนำอีกประการหนึ่งที่น่าสนใจสำหรับแพทย์ทั่วไปก็คือ การใช้รักษาซึมเศร้ากลุ่มต่างๆ ในข้อบ่งชี้อื่น เช่น irritable bowel syndrome ปวดศีรษะ น้ำหนักตัวลด หรือนอนไม่หลับ ซึ่งแพทย์จ่ายและหยุดยาเหล่านี้ในระยะเวลาเพียงสั้นๆ อันอาจนำไปสู่กลุ่มอาการหยุดยาจนไม่อาจหยุดการใช้ยาได้ เนื่องจากแพทย์เข้าใจว่า ผู้ป่วยมีอาการเดิมกำเริบ ดังนั้น การใช้ยากลุ่มนี้ทุกครั้งควรค่อยๆ หยุดยาลงช้าๆ และแพทย์ทั่วไปที่ใช้ยากลุ่มนี้ประจำ ควรทำความรู้จักกับกลุ่มอาการนี้ เนื่องจากหลายครั้ง อาการอาจคล้ายกับอาการของ stroke หรืออาการทางระบบประสาทส่วนกลางหรือส่วนปลายหลายอย่าง หรือแม้แต่โรคติดเชื้อไวรัสต่างๆ ได้<sup>11,42</sup>

เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการดังกล่าว ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบและเข้าใจว่า เป็นอาการที่เกิดขึ้นเพียงชั่วคราว และมักหายไปเองโดยไม่ต้องการการรักษาแต่ประการใด แต่หากผู้ป่วยรู้สึกทรมานมาก ก็ควรเริ่มยาตัวเดิมให้อีกครั้ง ในขนาดต่ำๆ และลดลงอีกครั้งช้าๆ ลงกว่าเดิม หลังจากผู้ป่วยรู้สึกสบายขึ้น ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่อาจลดขนาดยาลงได้จากอาการขาดยาจากยาชนิดหนึ่งในกลุ่ม SSRI การใช้ยาที่มีค่ากึ่งชีวิตยาวอย่าง fluoxetine เข้าไปทดแทนและลดขนาดลงในภายหลัง อาจเป็นทางเลือกปัญหาอีกทางหนึ่งได้<sup>1,36</sup>

## สรุป

Paroxetine CR จัดเป็นยากลุ่ม SSRI ชนิดแรกทีผลผลิตในรูปแบบ controlled released ซึ่งจะผลให้เกิดอาการข้างเคียงด้านทางเดินอาหารต่อผู้ป่วยลดลง ระดับยาในกระแสเลือดคงที่ ส่งผลให้ผู้ป่วยยังคงติดตามกับการรักษาได้นาน ซึ่งในที่สุดจะนำไปสู่ผลการรักษาโรคต่างๆ ทางจิตเวชซึ่งเป็นโรคเรื้อรังได้ผลดียิ่งขึ้นกว่าเดิม แต่ก็ควรศึกษาผลข้างเคียง ปฏิกริยาระหว่างยาที่ให้ร่วมกัน รวมทั้งการบริหารยาทั้งเมื่อเริ่มให้และเมื่อจะหยุดยา เพื่อประโยชน์สูงสุดในการรักษาด้วย

## เอกสารอ้างอิง

- Owens MJ, Nemeroff CB. Neuropharmacology of paroxetine. *Psychopharmacology Bulletin*. 2003; 37(Suppl) :8-18.
- Kaye CM, Haddock RE, Langley PF, et al. A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 350(Suppl): 60-75.
- Haddock RE, Johnson AM, Langley PF, et al. Metabolic pathway of paroxetine in animals and man and the comparative pharmacological properties of its metabolites. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80(Suppl):24-6.
- Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001; 50:345-50.
- Gilmor ML, Owens MJ, Nemeroff CB. Inhibition of norepinephrine uptake in patients with major depression treated with paroxetine. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1702-10.
- DeVane CL. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of paroxetine and paroxetine CR. *Psychopharmacology Bulletin* 2003; 37(Suppl 1): 29-41.
- Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, Pitts CD, Dube EM. Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:577-84.
- Keene MS, Eaddy MT, Mauch RP, Regan TS, Shah M, Chiao E. Differences in compliance patterns across the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Curr Med Res Opin* 2005; 21(10):1651-8.
- Sheehan DV, Keene MS, Eaddy M, Krulewicz S, Kraus JE, Carpenter DJ. Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008; 22:963-73.
- Pae C, Patkar AA. Paroxetine: current status in psychiatry. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007; 7:107-20.
- Tang SW, Helmeste D. Paroxetine. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:787-94.
- Pearlstein TB, Bellew KM, Endicott J, Steiner M. Paroxetine Controlled Release for Premenstrual Dysphoric Disorder: Remission Analysis Following a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7:53-60.

13. Dunner DL, Lipschitz A, Pitts CD, Davies JT. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of severe depression: post hoc analysis of pooled data from a subset of subjects in four double-blind clinical trials. *Clin Ther* 2005; 27:1901-11.
14. Lepola U, Bergtholdt B, Lambert J, Davy KL, Ruggiero L. Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:222-9.
15. Rickels K, Ryan M, Lyengar M, Duff D. Remission of Generalized Anxiety Disorder: a review of paroxetine clinical trials database. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:41-7.
16. Zohar J, Judge R, and the OCD Paroxetine Study Investigators. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1996; 169:468-74.
17. Wheadon DE, Bushnell WD, Steiner M. A fixed-dose comparison of 20, 40, or 60 mg paroxetine to placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Presented at 32nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; December 1993.
18. Dunbar G, Steiner M, Bushnell WD, et al. Long-term treatment and prevention of relapse of obsessive compulsive disorder with paroxetine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5:372.
19. Gottlieb SS, Kop WJ, Thomas SA, Katzen S, Vesely MR, Greenberg N, Marshall J, Cines M, Minshall S. A double-blind placebo-controlled pilot study of controlled-release paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure. *Am Heart J* 2007; 153:868-73.
20. Han C, Masand PS, Krulewicz S, Peindl K, Mannelli P, Varia IM, Pae CU, et al. Childhood abuse and treatment response in patients with irritable bowel syndrome: a post-hoc analysis of a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine controlled release. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34:79-88.
21. Masand PS, Pae CU, Krulewicz S, Peindl K, Mannelli P, Varia IM, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 2009; 50:78-86.
22. Marks DM, Park MH, Ham BJ, Han C, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Paroxetine: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7(6):783-94.
23. Goldstein BJ, Goodnick PJ. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the longterm treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17:65 -9.
24. Fava M, Judge R, Hoog SL, et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:863-7.
25. de Abajo FJ, Rodriguez LAG, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319:1106-9.
26. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003; 163:59-64.

27. Kaye CM, Haddock RE, Langley PF, Mellows G, Tasker TC, Zussman BD et al. A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. *Acta Psychiatr Scand* 1989; Suppl 350: 60-75.
28. Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, Davies JT, Pitts CD. Efficacy of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1065-74.
29. Rapaport MH, Lydiard RB, Pitts CD, Schaefer D, Bartolic EI, Iyengar M, et al. Low doses of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:46-57.
30. Olfson M, Marcus SC, Druss BG. Effects of food and drug administration warnings on antidepressant use in a national sample. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:94-101.
31. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiern A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365:482-7
32. Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, et al. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90:288-91.
33. FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behavior in young adults who take antidepressant medications. Available at:<http://www.fRom.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01624.html>
34. Simon GE, Savarino J, Operskaski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163:41-7.
35. Dilsaver SC, Greden FJ. Antidepressant withdrawal phenomena. *Biol Psychiatry* 1984; 19:237-56.
36. Warner CH, Bobow, Waner C, Rachal SR. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician* 2006; 74:449-56.
37. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:356-62.
38. Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: a 2003update. *Clin Ther* 2003; 25:2138-54.
39. Rosenbaum J. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 2000; 44:77-87.
40. Stahl S. *Stahl's essential psychopharmacology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York. Cambridge University Press. 2008: 607.
41. Paxil CR [product monograph]. GlaxoSmithKline. Available from [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_paxilcr.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_paxilcr.pdf). (Accessed online October 19, 2005.)
42. Schatzberg AF, Blier P, Delgado PL, Fava M, Haddad PM, Shelton RC. Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(Suppl 4) :27-30.

