



Bupropion สำหรับการรักษาโรคซึมเศร้า

ธวัชชัย ลิฬหานาจ พบ., วท.ม.*

บทคัดย่อ

ที่มา Bupropion เป็นยาแก้ซึมเศร้าที่มีการใช้รักษาโรคซึมเศร้า (major depressive disorder; MDD) มานานกว่า 20 ปี รูปแบบของยาพัฒนาจาก immediate release (IR) เป็น sustained release (SR) และเป็น extended release (XL) สำหรับประเทศไทย bupropion XL ขึ้นทะเบียนและได้รับการรับรองสำหรับการรักษา MDD ในปี พ.ศ.2553

วัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนบทความและการศึกษาต่างๆ ของ bupropion SR และ XL ในแง่ของเภสัชวิทยา ประสิทธิภาพของยา ความปลอดภัยและการทนต่อยาได้ ขนาดยาและการบริหารยาในการรักษา MDD

วิธีการศึกษา วรรณกรรมภาษาอังกฤษต่างๆ ถูกสืบค้นผ่าน PubMed เพื่อให้ได้บทความหรือการศึกษาที่สัมพันธ์กับการทบทวนบทความนี้ คำสำคัญที่ใช้คือ bupropion, bupropion extended release, depression, major depressive disorder, treatment-resistant depression, combination treatment, dopamine และ neurotransmitters

ผลการศึกษา Bupropion มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine และ dopamine แต่ไม่มีผลต่อ serotonin neurotransmission ทำให้ bupropion ถูกจัดเป็นยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor (NDRI) จาก meta-analysis 2 ชิ้น พบว่า bupropion SR มีประสิทธิภาพไม่ต่างจาก selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) และยังมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา สำหรับ bupropion XL พบว่า มีประสิทธิภาพไม่ต่างจาก escitalopram และ venlafaxine เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปากแห้ง คลื่นไส้ นอนไม่หลับ และเวียนศีรษะ แต่ผลต่อการทำหน้าที่ทางเพศบกพร่องและการมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นไม่ต่างจากยาหลอก ขนาดยา bupropion XL ที่ใช้รักษาคือ 150-300 มก.ต่อวัน สูงสุดที่ 450 มก.ต่อวันในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อขนาดยา 300 มก.ต่อวัน โดยให้วันละครั้งตอนเช้า

สรุป bupropion เป็นยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม NDRI ที่มีประสิทธิภาพในการรักษา MDD ไม่ต่างจากกับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มอื่น และผู้ป่วยมีการทนต่อยาได้ดี

คำสำคัญ bupropion โรคซึมเศร้า ภาวะซึมเศร้า

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2554; 56(2): 201-212

* กองจิตเวชและประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า



Bupropion in the Treatment of Major Depressive Disorder

Thawatchai Leelahanaj, M.D., M.Sc.*

ABSTRACT

Background: Bupropion has the role as an antidepressant spans more than 2 decades. There are 3 formulations: (1) immediate release (IR); (2) sustained release (SR); and extended release (XL). In 2010, bupropion XL was approved for the treatment of major depressive disorder (MDD) in Thailand.

Objective: To review the relevant data of bupropion SR and XL in term of pharmacology, efficacy, safety, tolerability, dosage and administration for the treatment of MDD.

Method: A literature search via PubMed was conducted by using keywords as follow: bupropion, bupropion extended release, depression, major depressive disorder, treatment-resistant depression, combination treatment, dopamine and neurotransmitters

Results: Bupropion is classified as norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor (NDRI) because it inhibits the reuptake of norepinephrine and dopamine, and does not affect serotonin neurotransmission. In two meta-analyses, bupropion SR had efficacy similar to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and also demonstrate the efficacy against treatment-resistant depression. There were no significant differences between bupropion XL and other antidepressants (escitalopam or venlafaxine) in clinical efficacy among MDD patients. The most common adverse events reported in bupropion were dry mouth, nausea, insomnia and dizziness. Incidence of sexual dysfunction and weight gain were comparable to placebo. The recommended dose of bupropion XL is 150-300 mg/d, given once daily in the morning. An increase in dosage to the maximum of 450 mg/d may be considered for patients in whom there is no clinical response.

Conclusion: Bupropion is an antidepressant in NDRI class which has been shown to be as effective as other classes of antidepressant and is generally well tolerated for treating MDD patients.

Keywords: bupropion, major depressive disorder, depression

J Psychiatr Assoc Thailand 2011; 56(2): 201-212

* Department of Psychiatry and Neurology, Phramongkutklao Hospital

บทนำ

โดยทั่วไปแล้ว ยาแก้ซึมเศร้า (antidepressant) ที่มีใช้ในปัจจุบัน ทั้งยารุ่นแรก (first-generation) เช่น ยากลุ่ม tricyclics หรือยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) และยารุ่นสอง (second-generation) เช่นยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) หรือยากลุ่ม serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) มีฤทธิ์ในแก้ซึมเศร้าใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตาม ยารุ่นแรกก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events) มากกว่า และผู้ป่วยมีการทนต่อยาได้ (tolerability) ต่ำกว่ายารุ่นสอง ทำให้ยารุ่นแรกไม่เป็นที่นิยมใช้ในปัจจุบัน

Bupropion เป็นยาแก้ซึมเศร่ายารุ่นสองอีกขนานหนึ่งแต่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor (NDRI) ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้า (major depressive disorder; MDD) เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1989 ในรูปแบบ immediate release (IR) ต่อมาในปี ค.ศ. 1996 ปรับรูปแบบเป็น sustained release (SR) และปรับเป็น extended release (XL หรือ XR แล้วแต่ประเทศที่ขึ้นทะเบียน) ในปี ค.ศ. 2003 ซึ่งเป็นรูปแบบของยาที่ใช้ในปัจจุบัน¹

ในสหรัฐอเมริกา bupropion ทั้งรูปแบบ SR (ปี 1996) และ XL (ปี 2003) ล้วนได้รับการรับรองประสิทธิภาพในการใช้รักษา MDD¹ สำหรับประเทศไทย bupropion SR (Quomem[®]) ขึ้นทะเบียนและได้รับการรับรองในการรักษาการติดยาหรือส่วน bupropion XL (Wellbutrin[®]) ขึ้นทะเบียนและได้รับการรับรองในการใช้รักษา MDD ในปี พ.ศ. 2553

บทความนี้เป็นบททบทวนข้อมูลของ bupropion SR และ XL ในเรื่องเภสัชวิทยา ประสิทธิภาพของยา ความปลอดภัยและการทนต่อยาได้ ขนาดยาและการบริหารยา ในการใช้รักษาผู้ป่วย MDD

วิธีการศึกษา

การทบทวนนี้ใช้การสืบค้นผ่าน PubMed เพื่อให้ได้บทความหรือการศึกษาที่สัมพันธ์กับการทบทวนบทความนี้ คำสำคัญที่ใช้คือ bupropion, bupropion extended release, depression, major depressive disorder, treatment-resistant depression, combination treatment, dopamine และ neurotransmitters

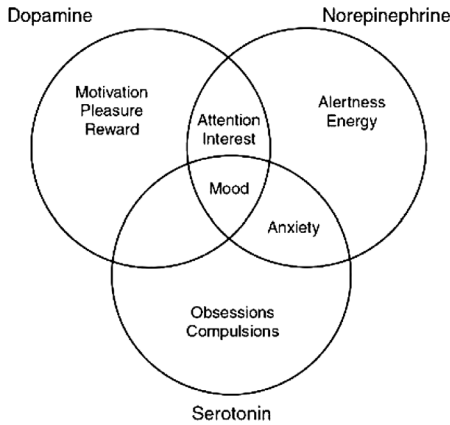
ผลการศึกษา

เภสัชวิทยา

1. เภสัชพลศาสตร์

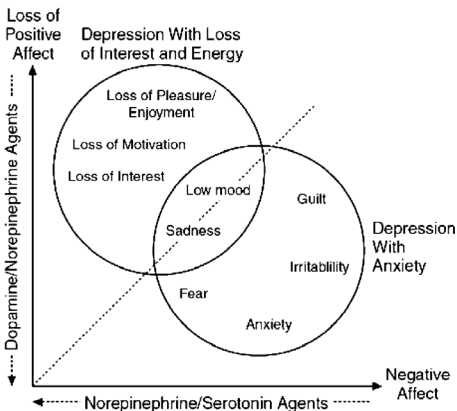
กลไกการออกฤทธิ์ของ bupropion ยังไม่เป็นที่แน่ชัด² แต่เชื่อว่าเกี่ยวกับการมีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับ (reuptake) ของ norepinephrine และ dopamine โดยมีความแรง (potency) ต่อการยับยั้งการเก็บกลับของ dopamine (ค่า IC₅₀ 550 mmol/L) มากกว่า norepinephrine (ค่า IC₅₀ 1,900 mmol/L)³ แต่ไม่มีผลต่อ serotonin neurotransmission⁴ ทำให้ bupropion ถูกจัดเป็นยาแก้ซึมเศร่ายากลุ่ม NDRI ตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาดังกล่าว และเป็นยาเพียงขนานเดียวในกลุ่มนี้

รูปที่ 1 แสดงถึงสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ซึ่งควบคุมอารมณ์และพฤติกรรม การขาดสารสื่อประสาท norepinephrine นอกจากทำให้เกิดอารมณ์ซึมเศร้าแล้วยังทำให้เกิดอาการต่างๆ ได้แก่ การขาดความตื่นตัว (loss of alertness) เหนื่อยแรงลดลง (loss of energy) ส่วนการขาด dopamine ทำให้เกิดอาการไม่รู้สึกลูกสนุกรสนานยินดี (loss of pleasure) การขาดแรงจูงใจ (motivation) ขณะที่ยกสองอาการ ได้แก่ การไม่รู้สึกลูกสนใจใฝ่ดี (loss of interest) และการเสียความใส่ใจ (loss of attention) เกิดจากสารสื่อประสาททั้ง norepinephrine และ dopamine⁵



รูปที่ 1 สารสื่อประสาท monoamine ซึ่งควบคุมอารมณ์และพฤติกรรม⁵

มีผู้เสนอแบบจำลองแสดงความแตกต่างของการออกฤทธิ์ของยาแก้ซึมเศร้า⁵ จากรูปที่ 2 จะเห็นว่ายาที่มีฤทธิ์ต่อ norepinephrine และ dopamine (NDRI) อาจเหมาะสมกับผู้ป่วย MDD ที่เสียอารมณ์ทางด้านบวก (loss of positive affect) ขณะที่ยาที่ออกฤทธิ์ต่อ norepinephrine และ serotonin (เช่น SNRIs, mirtazapine, TCAs) อาจเหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีอารมณ์ด้านลบ (negative affect) เช่น กลัว วิตกกังวล รู้สึกผิด เป็นต้น



รูปที่ 2 แบบจำลองแสดงความแตกต่างของการออกฤทธิ์ของยาแก้ซึมเศร้า⁵

bupropion และ metabolites ไม่มี affinity ต่อ postsynaptic receptor ต่าง ๆ ทั้ง histamine, α หรือ β adrenergic, serotonin, dopamine หรือ cholinergic receptors^{4,6} ซึ่งเป็นคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่สำคัญที่ทำให้ bupropion ไม่เกิดอาการข้างเคียงเหมือนกับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม TCAs และยาบางขนาน⁷ เช่น ง่วงนอน น้ำหนักตัวเพิ่ม (มี high affinity ต่อ histamine receptor) คอแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก (มี high affinity ต่อ acetylcholine receptor) postural hypotension (มี high affinity ต่อ adrenergic receptors)

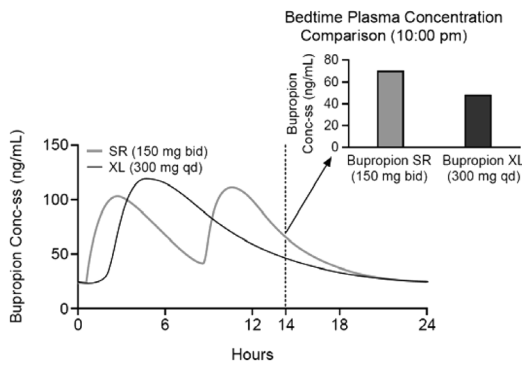
2. เกสัชจลนศาสตร์

bupropion ดูซึมในระบบทางเดินอาหารได้ดี อาหารไม่มีผลต่อค่า Cmax และค่า AUC ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของ bupropion XL ขึ้นสูงสุดคือ 5 ชั่วโมง (IR เท่ากับ 1.5 ชั่วโมงและ SR เท่ากับ 3 ชั่วโมง) การศึกษาในอาสาสมัครเปรียบเทียบ bupropion XL ขนาด 300 มก.วันละครั้ง กับ IR 100 มก.วันละ 3 ครั้ง พบว่า ทั้ง XL และ IR มี Cmax และ AUC ใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ การศึกษาเปรียบเทียบ XL ขนาด 300 มก.วันละครั้ง กับ SR ขนาด 150 มก.วันละ 2 ครั้งพบว่า Cmax และ AUC ของทั้งสองรูปแบบมีค่าใกล้เคียงกันเช่นกัน⁸

ระดับยาในพลาสมาใน steady-state เทียบระหว่าง XL กับ SR ดังรูปที่ 3 จะเห็นว่า การให้ bupropion XL วันละครั้งตอนเช้า ทำให้ระดับความเข้มข้นของ bupropion XL ในตอนเย็นต่ำกว่าของ bupropion SR ซึ่งอาจเป็นผลให้ bupropion XL มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของการนอนไม่หลับ (ซึ่งสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมา) ต่ำกว่า bupropion SR⁹

ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ bupropion XL เท่ากับ 21 (± 9) ชั่วโมง ความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะถึงระดับคงที่ (steady-state) ใน 8 วัน ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาร้อยละ 84 ถูกทำลายโดยเอนไซม์

cytochrome P450 (CYP) 2B6 ได้ metabolite ที่สำคัญคือ hydroxybupropion (ซึ่งมีฤทธิ์ประมาณครึ่งหนึ่งของ bupropion) ส่วน metabolite อีก 2 ตัวคือ threohydrobupropion และ erythrohydrobupropion (ซึ่งไม่มีฤทธิ์) ไม่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ CYP 3A4 3A5 ของ metabolite ถูกขับออกทางปัสสาวะ และร้อยละ 10 ถูกขับออกทางอุจจาระ^{8,10}



รูปที่ 3 ระดับยาในพลาสมาใน steady-state เทียบระหว่าง bupropion XL กับ SR⁹

ประสิทธิภาพของยา

1. Bupropion SR

การรักษาระยะเฉียบพลัน การศึกษาประสิทธิภาพของ bupropion SR ในการรักษา MDD ระยะเฉียบพลัน (acute phase) มีการศึกษาทั้งการให้ยาตั้งแต่เริ่มต้น และการให้ bupropion ในผู้ป่วยที่ได้ยาแก้ซึมเศร้าขนานอื่นมาก่อนแล้วแต่ยังไม่เกิดการตอบสนองต่อการรักษาหรือยังไม่เกิดการสงบของโรค หรือที่เรียกว่าโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา (treatment-resistant depression; TRD)

การใช้ตั้งแต่เริ่มต้น

จาก meta-analysis¹¹ ของการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านระยะเวลา 8 สัปดาห์จำนวน 7 ชิ้น เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ bupropion SR (N=732)

กับ SSRIs (fluoxetine, N=339; sertraline, N=343; paroxetine, N=49) และยาหลอก (N=512) ในการรักษา MDD พบว่า อัตราการตอบสนอง (response) และอัตราการสงบของโรค (remission) ของ bupropion (ร้อยละ 62 และร้อยละ 47) มีค่าใกล้เคียงกับ SSRIs (ร้อยละ 63 และ 47) และแตกต่างจากยาหลอก (ร้อยละ 51 และ 36) อย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษา meta-analysis¹² เปรียบเทียบความเร็วของการตอบสนองต่อการรักษาระหว่าง bupropion (N=836) กับ SSRIs (sertraline, paroxetine, fluoxetine และ escitalopram; N=836) ในผู้ป่วย MDD พบว่า ระยะเวลาที่เกิดการตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลาที่เกิดการสงบของโรคระหว่าง bupropion กับ SSRIs ไม่แตกต่างกัน

ผลจาก pooled analysis¹³ ของการศึกษา 10 ชิ้น เปรียบเทียบ bupropion กับ SSRIs ในการรักษา MDD ที่มีอาการวิตกกังวลในระดับสูง (anxious depression) จำนวน 1,275 รายพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ SSRIs (N=622) มีอัตราการตอบสนองมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ bupropion (N=653) อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 65.4 เทียบกับร้อยละ 59.4) โดยมีค่า number-needed-to-treat เท่ากับ 17

การใช้ในผู้ป่วย TRD

การศึกษาแบบเปิด¹⁴ ในผู้ป่วย MDD 29 รายที่ได้รับการรักษาด้วย fluoxetine เป็นเวลา 8 ถึง 12 สัปดาห์แต่ยังไม่ตอบสนองต่อการรักษาและได้รับการเปลี่ยนยา (switching strategy) เป็น bupropion อีก 8 สัปดาห์ พบว่า ร้อยละ 23.1 มีการสงบของโรค ร้อยละ 34.6 มีการตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 30.8 มีการตอบสนองต่อการรักษาบางส่วน และร้อยละ 34.6 ไม่ตอบสนองต่อการรักษา กล่าวโดยรวมได้ว่า ผู้ป่วยร้อยละ 60 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย fluoxetine มีการตอบสนองหรือตอบสนองบางส่วนต่อ bupropion

การศึกษา Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) ชั้นที่สองระดับสอง^{15,16} พบว่า การเปลี่ยนยาจาก citalopram เป็น bupropion มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากการเปลี่ยน citalopram เป็น sertraline หรือ venlafaxine¹⁵ นอกจากนี้ การใช้ bupropion ร่วมกับ citalopram ในการรักษาผู้ป่วย MDD ที่ไม่มีการสงบของโรคหลังจากได้รับ citalopram มาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ มีการสงบของโรคมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ buspirone ร่วมกับ citalopram แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ¹⁶

การศึกษาแบบเปิดระยะเวลา 6 สัปดาห์¹⁷ (N=61) เปรียบเทียบการให้ citalopram ร่วมกับ bupropion กับการให้ citalopram หรือ bupropion ขนานเดียวในการรักษาผู้ป่วย TRD พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาผสม (combination treatment) ของ citalopram กับ bupropion มีอาการซึมเศร้าลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขานานเดียวอย่างมีนัยสำคัญ และมีการสงบของโรคมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย ขณะที่อาการข้างเคียงและการทนต่อยาได้ระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

การป้องกันกำเริบโรคกลับ

การศึกษาแบบปกปิดสองด้านระยะเวลา 52 สัปดาห์¹⁸ เปรียบเทียบ bupropion SR 300 มก.ต่อวัน กับยาหลอกในการป้องกันการเกิดโรคกลับพบว่า กลุ่ม bupropion มี median time to depressive relapse นานกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (≥ 44 สัปดาห์เทียบกับ 24 สัปดาห์) และความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเกิดขึ้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 12 ต่อเนื่องไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษา

2. Bupropion XL

เปรียบเทียบกับยาหลอก

การศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านระยะเวลา 8 สัปดาห์ เปรียบเทียบ bupropion XL ขนาด 300-450 มก.ต่อวัน

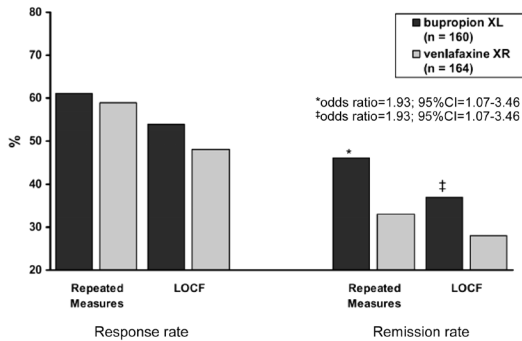
(N=135) กับยาหลอก (N=139) ในการรักษา MDD พบว่า กลุ่ม bupropion XL มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 53 กับ 45) และอัตราการสงบของโรค (ร้อยละ 41 กับ 27) เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ อาการอื่นๆ ของภาวะซึมเศร้า ได้แก่ เรี่ยวแรง (energy) ความรู้สึกยินดี (pleasure) ความสนใจ (interest) และนอนไม่หลับ ในผู้ป่วยที่ได้รับ bupropion XL ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน¹⁹

เปรียบเทียบกับ escitalopram

การศึกษาคู่ขนาน 2 ชั้น (แต่ตีพิมพ์พร้อมกัน) แบบสุ่มปกปิดสองด้านระยะเวลา 8 สัปดาห์ เปรียบเทียบ bupropion XL (300-450 มก.ต่อวัน; N=276) กับ escitalopram (10-20 มก.ต่อวัน; N=281) และยาหลอก (N=273) พบว่า bupropion มีอัตราการสงบของโรคไม่แตกต่างจาก escitalopram (ร้อยละ 43 เทียบกับร้อยละ 45) และเหนือกว่ายาหลอก (ร้อยละ 34) อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ bupropion ยังไม่แตกต่างจาก escitalopram ในการลดลงของค่าคะแนน 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17) ร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่าคะแนน Clinical Global Impressions (CGI) - Improvement scales ในเกณฑ์ดีถึงดีมาก การเปลี่ยนแปลงค่าคะแนน Hospital Anxiety and Depression หรือค่าคะแนน CGI - Severity of illness²⁰

เปรียบเทียบกับ venlafaxine

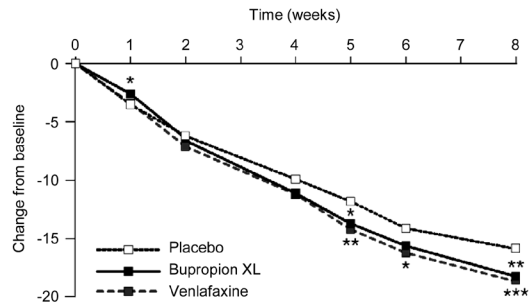
การศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านระยะเวลา 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบ bupropion XL ขนาด 300-450 มก.ต่อวัน (N=160) กับ venlafaxine ขนาด 150-225 มก.ต่อวัน (N=164) พบว่า bupropion XL (ร้อยละ 46) มีอัตราการสงบของโรคสูงกว่า venlafaxine (ร้อยละ 33) อย่างมีนัยสำคัญ (odds ratio=1.93; 95%CI= 1.07-3.46)²¹ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (HAM-D-17 ลดลง \geq ร้อยละ 50) และอัตราการสงบของโรค (HAM-D-17 \leq 7) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา²¹

การศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านระยะ 8 สัปดาห์ เปรียบเทียบ bupropion XL ขนาด 150-300 มก.ต่อวัน (N=187) กับ venlafaxine ขนาด 75-150 มก.ต่อวัน (N=182) และยาหลอก (N=197) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่า ทั้ง bupropion XL และ venlafaxine มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา อัตราการสงบของโรค และการลดลงของค่าคะแนน Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ²² (รูปที่ 5)

การศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านระยะ 8 สัปดาห์ เปรียบเทียบ bupropion XR ขนาด 150-300 มก.ต่อวัน (N=204) กับ venlafaxine ขนาด 75-150 มก.ต่อวัน (N=198) และยาหลอก (N=189) พบว่า ที่ 8 สัปดาห์ กลุ่ม bupropion XR มีการลดลงของค่าคะแนน MADRS ไม่ต่างจากกลุ่มยาหลอก ขณะที่กลุ่ม venlafaxine มีการลดลงของค่าคะแนน MADRS มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ²³



*p<0.05 vs placebo; **p<0.01 vs placebo; ***p<0.001 vs placebo

รูปที่ 5 การลดลงของค่าคะแนนเฉลี่ย Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ตลอด 8 สัปดาห์²²

การศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษาในผู้ป่วย MDD สูงอายุ (\geq 65 ปี) แบบสุ่มปกปิดสองด้านระยะเวลา 10 สัปดาห์ เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่า กลุ่ม bupropion XR (N=211) มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งการลดลงของค่าคะแนน MADRS การตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 69 เทียบกับร้อยละ 46) แต่การสงบของโรคไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 38 เทียบกับร้อยละ 33) นอกจากนี้ยังพบว่า bupropion XR ช่วยให้แรงจูงใจและการมีเรี่ยวแรงดีขึ้น (ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่ม dopamine) การทำหน้าที่ทางจิตสังคมและคุณภาพชีวิตดีขึ้นเหนือกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ²⁴

ความปลอดภัยและการทนต่อยาได้

1. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ผู้ป่วยมีการทนต่อยาได้ดี การออกจากการศึกษาเนื่องจากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events) พบร้อยละ 9-11 สำหรับ bupropion เทียบกับร้อยละ 4 สำหรับยาหลอก^o bupropion ทั้ง 3 รูปแบบทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์คล้ายคลึงกันแม้ว่าอุบัติการณ์อาจจะ

แตกต่างกัน อาการข้างเคียงของ bupropion XL ที่พบบ่อย ได้แก่ ปากแห้ง คลื่นไส้ นอนไม่หลับ restlessness วิตกกังวล agitation และเวียนศีรษะ (dizziness) แต่ไม่ทำให้เกิดอาการง่วงซึม (somnolence) และพบความล้า (fatigue) น้อยกว่ายาหลอก^{8,19,20,22} อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ bupropion XL เทียบกับ ยาหลอกและยาแก้ซึมเศร้าชนิดอื่น (escitalopram และ venlafaxine) สรุปได้ดังตารางที่ 1

2. การชัก อุบัติการณ์ของการชัก (seizure) สำหรับ bupropion SR ขนาด 300 มก.ต่อวัน เท่ากับ ร้อยละ 0.1 ซึ่งใกล้เคียงกับยาแก้ซึมเศร้าชนิดอื่น^{8,20} ส่วน bupropion XL ไม่มีการรายงานอย่างเป็นทางการ อย่างไรก็ตาม จากการทดลองทางคลินิก 5 ชิ้น¹⁹⁻²³ มีผู้ป่วยที่ได้รับ bupropion XL 150-450 มก.ต่อวัน จำนวน 969 ราย ไม่มีผู้ป่วยแม้แต่รายเดียวที่เกิดการชัก ความเสี่ยงของการชักจาก bupropion สัมพันธ์กับขนาดยาตั้งแต่ 600 มก.ต่อวันขึ้นไป ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ bupropion XL เกิน 450 มก.ต่อวัน นอกจากนี้ ความเสี่ยงของการชักยังเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติการชักมาก่อน มีการบาดเจ็บที่ศีรษะ

มีโรครบบประสาทส่วนกลาง มีโรคตับแข็ง หรือได้รับยาบางชนิดที่มีผลลด threshold ของการชักร่วมด้วย เช่น ยารักษาโรคจิต (antipsychotics) ยาแก้ซึมเศร้า เป็นต้น⁹

3. การทำหน้าที่ทางเพศบกพร่อง จาก meta-analysis¹¹ (N=1,759) เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการทำหน้าที่ทางเพศบกพร่อง (sexual dysfunction) ระหว่าง bupropion SR (N = 625) กับ SSRIs (sertraline และ fluoxetine, N = 622) และยาหลอก (N = 512) พบว่า SSRIs (ร้อยละ 37) มีอุบัติการณ์สูงกว่า bupropion SR (ร้อยละ 12) และยาหลอก (ร้อยละ 11) อย่างมีนัยสำคัญ

ผลที่พบคล้ายคลึงกันกับ bupropion XL ซึ่งพบ orgasmic dysfunction ร้อยละ 15 เทียบกับร้อยละ 9 สำหรับยาหลอก และร้อยละ 30 สำหรับ escitalopram²⁰ นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับ venlafaxine พบว่า ค่าคะแนนเฉลี่ยของ Sexual functioning Questionnaire ในผู้ป่วยที่ได้รับ bupropion XL มีค่าดีขึ้นขณะที่ venlafaxine มีค่าแย่ลง²¹

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ (ร้อยละ) มากกว่าร้อยละ 5 ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ bupropion XL (BUP) เทียบกับยาหลอก escitalopram (ESC) และ venlafaxine (VEN)^{19,20,22}

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	Jefferson และคณะ ¹⁹		Clayton และคณะ ²⁰			Hewett และคณะ ²²		
	ยาหลอก (N=139)	BUP (N=135)	ยาหลอก (N=273)	BUP (N=273)	ESC (N=281)	ยาหลอก (N=197)	BUP (N=187)	VEN (N=182)
ปากแห้ง	6	13	11	22	13	7	16	18
เวียนศีรษะ	2	10	-	-	-	6	7	14
ปวดศีรษะ	-	-	-	-	-	17	15	14
คลื่นไส้	5	10	-	-	-	9	13	27
นอนไม่หลับ	1	7	8	14	10	4	7	7
ท้องผูก	-	-	6	9	3	2	3	6
ความล้า	-	-	6	4	14	7	3	8
ง่วงซึม	-	-	5	3	8	5	1	8
เบื่ออาหาร	-	-	4	5	6	1	1	5

4. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

น้ำหนักตัว Bupropion ไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ในทางกลับกันอาจทำให้น้ำหนักตัวลดลงเล็กน้อยทั้งการใช้ในระยะสั้นและระยะยาว^{18,19,21}

หัวใจและความดันโลหิต Bupropion ไม่มีผลที่ชัดเจนต่ออัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต โดยพบว่า ทั้งรูปแบบ SR25 และ XL22 มีผลต่อความดันโลหิตไม่แตกต่างจากยาหลอก ความปลอดภัยของการใช้ bupropion ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดยังไม่มีความชัดเจนแม้จะมีการใช้ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว 36 ราย⁸ มีรายงานว่า หากได้รับ bupropion เกินขนาด (overdose) ตั้งแต่ 30 กรัมขึ้นไป จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QRS prolongation หรือ arrhythmia ได้

psychosis หรือ mania มีรายงานว่า bupropion SR ทำให้เกิด psychosis ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในการบำบัดการติดยา²⁶ รวมทั้งมีความเสี่ยงต่อการกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนขั้ว (switch) เป็น mania ในผู้ป่วย bipolar depression²⁷ และคาดว่า bupropion XL จะมีความเสี่ยงเช่นเดียวกัน⁸

การฆ่าตัวตาย แม้จะไม่มีหลักฐานยืนยันชัดเจนว่า bupropion เพิ่มความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าหรือไม่ แต่ก็แนะนำให้ติดตามความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยทุกราย โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากอาการแย่ลงหรือมีพฤติกรรมเสี่ยง⁸

teratogenic effects bupropion ถูกจัดอยู่ใน category C การศึกษาในสัตว์ทดลองยังไม่พบหลักฐานที่ชัดเจนว่า bupropion มี teratogenic activity นอกจากนี้ การศึกษาในทารกแรกเกิด 7,005 ราย ที่มารดาเคยได้รับยาแก้ซึมเศร้าขนาดโดยนานหนึ่งระหว่างตั้งครรภ์ โดยมีมารดา 1,213 รายที่ได้รับ bupropion ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ผลการศึกษาไม่พบว่ามีความเสี่ยง

ต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดหรือหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดเพิ่มขึ้นจากปกติ⁸

5. ข้อห้ามใช้และคำเตือน

ห้ามใช้ bupropion XL ในผู้ป่วยโรคลมชัก bulimia หรือ anorexia nervosa ผู้ป่วยที่หยุดการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ทันที ผู้ป่วยที่หยุดยากลุ่ม sedatives หรือ benzodiazepines ทันที ผู้ป่วยที่ได้รับ monoamine oxidase inhibitor ร่วมกับ และผู้ป่วยที่แพ้ยา bupropion

ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยจิตเวช เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตาย และควรหลีกเลี่ยงการใช้หรือใช้ด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ส่วนผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องควรลดขนาดยา⁸

อันตรกิริยาระหว่างยา bupropion ถูกทำลายโดยเอนไซม์ CYP2B6 การให้ bupropion ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2B6 (เช่น clopidogrel, orphenadrine, ticlopidine) จะทำให้ระดับยาในเลือดของ bupropion เพิ่มขึ้น และเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP2B6 (เช่น carbamazepine, ritonavir) จะทำให้ระดับยาของ bupropion ลดลง นอกจากนี้ bupropion ยังมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ดังนั้น เมื่อให้ bupropion ร่วมกับยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP2D6 (เช่น SSRIs ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclics ยารักษาโรคจิต) จะทำให้ระดับยาที่เป็น substrate เพิ่มขึ้น²⁸

ขนาดยาและการบริหารยา

ขนาดยาเป้าหมายของ bupropion XL ในการรักษา MDD คือ 300 มก.ต่อวัน ขนาดยาเริ่มต้นคือ 150 มก. วันละครั้งตอนเช้า จะให้พร้อมหรือไม่พร้อม กับอาหารก็ได้ หากผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีให้ปรับขนาดยาเพิ่มเป็น 300 มก.ต่อวัน โดยสามารถปรับขนาดยาได้

เร็วที่สุดในวันที่ 4 นับจากวันที่เริ่มต้นให้ยา อย่างไรก็ตาม เมื่อครบ 4 สัปดาห์แล้ว หากอาการซึมเศร้านี้ยังไม่ดีขึ้นอย่างเต็มที่หรือยังไม่เกิดจากสงบของโรค สามารถปรับขนาดยาได้สูงสุดที่ 450 มก.ต่อวัน โดยให้วันละครั้ง ตอนเช้า³ ขนาดยาสำหรับการรักษาระยะยาว (maintenance treatment) คือ 300 มก.ต่อวัน¹⁸

สรุป

Bupropion เป็นยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม NDRI ที่มีประสิทธิภาพในการรักษา MDD เช่นเดียวกับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มอื่น และผู้ป่วยมีการทนต่อยาได้ดี อาการข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ปากแห้ง คลื่นไส้ นอนไม่หลับ และเวียนศีรษะ ส่วนการทำหน้าที่ทางเภสัชวิทยาพบว่า ยากลุ่ม SSRIs และ SNRIs นอกจากนี้ bupropion ไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและไม่ทำให้เกิดอาการง่วงซึม

เอกสารอ้างอิง

- Jefferson JW. Bupropion extended-release for depressive disorders. *Expert Rev Neurother* 2008; 8:715-22.
- Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother* 2006; 6:1249-65.
- Damaj MI, Carroll FI, Eaton JB, Navarro HA, Blough BE, Mirza S, et al. Enantioselective effects of hydroxy metabolites of bupropion on behavior and on function of monoamine transporters and nicotinic receptors. *Mol Pharmacol* 2004; 66:675-82.
- Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6:159-166.
- Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (Suppl E1): 4-7.
- Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:395-401.
- Richelson E. Synaptic effects of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(3 Suppl 2): 1S-7S.
- GlaxoSmithKline. Wellbutrin XL (bupropion hydrochloride extended-release) prescribing information. Available from URL: http://www.wellbutrinxl.com/public/downloads/WellbutrinXL_Full_Prescribing_Information.pdf. Accessed 28 October 2010.
- Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7:106-13.
- Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther* 2005; 27:1685-95.
- Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:974-81.

12. Papakostas GI, Montgomery SA, Thase ME, Katz JR, Krishen A, Tucker VL. Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1907-12.
13. Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, Seifert CA, Tucker VL, Goodale EP, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1287-92.
14. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin F, Stewart J, et al. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15:17-22.
15. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354:1231-42.
16. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354:1243-52.
17. Lam RW, Hossie H, Solomons K, Yatham LN. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:337-40.
18. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RM, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51:753-61.
19. Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD, et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:865-73.
20. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:736-46.
21. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:482-8.
22. Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, Savelle A, Milanova V, Gee M, et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol* 2009; 23:531-8.

-
23. Hewett K, Gee MD, Krishen A, Wunderlich HP, Le Clus A, Evoniuk G, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol* 2010; 24:1209-16.
 24. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava RK, Gee MD, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2010; 24:521-9.
 25. Thase ME, Haight BR, Johnson MC, Hunt T, Krishen A, Fleck RJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of sustained-release bupropion on blood pressure in individuals with mild untreated hypertension. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:302-7.
 26. Javelot T, Javelot H, Baratta A, Weiner L, Messaoudi M, Lemoine P. Acute psychotic disorders related to bupropion: review of the literature. *Encephale*; 36:461-71.
 27. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006; 189:124-31.
 28. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008; 30:1206-27.