

## เบรกซ์พิพราโซล ยาชนิดใหม่ในกลุ่มยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม

### Brexpiprazole: A Novel Third-generation Antipsychotic Drug

ธัญรัตน์ เกษสถิตย์ ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)  
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
มหาวิทยาลัยมหิดล  
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: Thanyarat.PharmD@gmail.com

พรชนก สายเชื้อ ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)  
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
มหาวิทยาลัยมหิดล  
e-mail: Pcn.saich@gmail.com

Thanyarat Keatsathit,  
Pharm.D. (Pharmaceutical Care)  
Pharmacy Department, Faculty of Medicine  
Ramathibodi Hospital, Mahidol University  
Corresponding author e-mail: Thanyarat.PharmD@gmail.com

Phornchanok Saicheua,  
Pharm.D. (Pharmaceutical Care)  
Pharmacy Department, Faculty of Medicine  
Ramathibodi Hospital, Mahidol University  
e-mail: Pcn.saich@gmail.com

#### บทคัดย่อ

เบรกซ์พิพราโซล เป็นยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม (third-generation antipsychotic agent) ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2015 สำหรับรักษาโรคจิตเภทและโรคซึมเศร้าโดยใช้เป็นยาเสริม มีโครงสร้างทางเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้ายคลึงกับอะริพิพราโซล โดยกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ serotonin-dopamine activity modulator และมีความสามารถในการจับตัวรับ  $5\text{-HT}_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $D_2$ ,  $5\text{-HT}_{2A}$  และ  $\alpha_{2C}$  ได้สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอะริพิพราโซล นอกจากนี้ยังมีความสามารถในการกระตุ้นตัวรับ  $D_2$  ได้ต่ำกว่าอะริพิพราโซล และมีคุณสมบัติเป็น antimuscarinic ต่ำ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า เบรกซ์พิพราโซลมีประสิทธิผลในการลดอาการด้านบวก และอาการด้านลบได้ดีไม่ด้อยกว่าอะริพิพราโซล นอกจากนี้การศึกษาบางฉบับรายงานว่า เบรกซ์พิพราโซลสามารถลดการหุนหันพลันแล่นและช่วยให้ผู้ป่วยมีหน้าที่เชิงสังคมได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอะริพิพราโซล สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของเบรกซ์พิพราโซล คือความเสี่ยงในด้านหัวใจและเมแทบอลิซึม รวมถึงน้ำหนักตัวเพิ่ม ระดับไตรกลีเซอไรด์ และน้ำตาลในเลือดสูง อย่างไรก็ตาม พบ extrapyra-

#### Abstract

Brexpiprazole, a third-generation antipsychotic drug, was approved for the treatment of schizophrenia and as adjunctive treatment of major depressive disorder in 2015 by the US Food and Drug Administration. The drug is structurally and pharmacologically similar to aripiprazole. Its mechanism of action is serotonin-dopamine activity modulator. It has higher affinity to  $5\text{-HT}_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $D_2$ ,  $5\text{-HT}_{2A}$  and  $\alpha_{2C}$ , but lower intrinsic activity at dopamine  $D_2$  receptor than aripiprazole. It was also found that brexpiprazole had low antimuscarinic activity. However, the efficacy of brexpiprazole is non-inferior compared with aripiprazole for improving positive and negative symptoms of schizophrenia. Some studies reported that brexpiprazole was better than aripiprazole at reducing impulsivity and showing some benefits of social function. In terms of safety, cardiometabolic effects, including weight gain, hypertriglyceridemia and hyperglycemia, are common adverse effects.

รับบทความ: 1 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 12 ธันวาคม 2564

ตอบรับ: 27 กุมภาพันธ์ 2565

midal symptoms (EPS) และภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงได้น้อย อีกทั้งพบรายงานอาการกระวนกระวายน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอะริไพพราโซล ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความทนต่อยาสูง ดังนั้นเบรคซ์พิพราโซลจึงเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการด้านบวก ด้านลบ และอาการด้านการรู้คิด รวมไปถึงผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียง EPS และภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงจากยารักษาโรคจิตชนิดอื่นได้

Nevertheless, the incidence of extrapyramidal symptoms (EPS) and hyperprolactinemia are relatively low. Compared to aripiprazole, patients treated with brexpiprazole were well tolerated as akathisia was lower. Hence, brexpiprazole is considered to be an alternative drug for treating positive, negative, and cognitive symptoms in patients with acute and chronic schizophrenia, as well as for patients who are intolerant to adverse effects such as EPS, hyperprolactinemia from other antipsychotics.

**คำสำคัญ:** เบรคซ์พิพราโซล; ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม; โรคจิตเภท

**Keyword:** brexpiprazole; third-generation antipsychotic drug; schizophrenia

#### การอ้างอิงบทความ:

ชัยรัตน์ เกษสถิตย์, พรชนก สายเชื้อ. เบรคซ์พิพราโซล ยาชนิดใหม่ในกลุ่มยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32 (1):39-56.

#### Citation:

Keatsathit T, Saicheua P. Brexpiprazole: A novel third-generation antipsychotic drug. Thai J Hosp Pharm. 2022;32 (1):39-56.

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยา และแนวทางการรักษาโรคจิตเภท
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา และผลลัพธ์ทางคลินิกของเบรคซ์พิพราโซลได้
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริบาลทางเภสัชกรรมได้

#### บทนำ

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นคำที่มาจากภาษากรีก *schizein* แปลว่า แยกออก (splitting) และ *phren* แปลว่า จิตใจ (mind) เมื่อรวมกันจึงหมายถึงบุคคลที่มีจิตใจแตกแยก<sup>1</sup> ซึ่งในทางจิตเวชศาสตร์หมายถึงกลุ่มอาการของโรคทางจิตเวชที่มีความผิดปกติของสมองด้านความคิด (thought) การรับรู้ (perception) และพฤติกรรม (behavior) มีระดับความรุนแรงที่หลากหลาย พบความชุกของการเกิดโรคจิตเภททั่วโลกประมาณร้อยละ 1<sup>2</sup> ส่วนใหญ่จะเริ่มมีอาการของโรคในช่วงอายุ 20-30 ปี และเป็นโรคเรื้อรัง อาจมีช่วงอาการที่ดีขึ้นเป็นระยะ

และมีการกลับเป็นซ้ำได้บ่อย จึงมีผลกระทบต่อร่างกาย จิตใจ สังคมและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย<sup>3</sup>

#### สาเหตุ<sup>4</sup>

ในปัจจุบันยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่แน่ชัดที่ทำให้เกิดโรคจิตเภทได้ แต่ผลการวิจัยในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าสาเหตุของโรคจิตเภทสัมพันธ์กับความผิดปกติจากการพัฒนาของระบบประสาท (neurodevelopmental disorder) อีกทั้งยังสัมพันธ์กับปัจจัยที่หลากหลาย เช่น ชีวเคมีในสมอง ปัจจัยด้านจิตใจ ด้านสังคมและวัฒนธรรม พันธุกรรม ภูมิคุ้มกัน และ

ความเครียด เป็นต้น

## พยาธิสรีรวิทยา<sup>4-6</sup>

โรคจิตเภทเป็นหนึ่งในโรคทางจิตเวชที่มีความซับซ้อนเนื่องจากมีหลายปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดโรค ในปัจจุบันมีทฤษฎีที่ใช้อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของโรคจิตเภทที่มีความสัมพันธ์กับสารสื่อประสาทหลายทฤษฎี ได้แก่

**1. Dopamine hypothesis** อธิบายถึงการทำงานของสารสื่อประสาท dopamine (DA) ที่วงจรต่างๆ ซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคจิตเภทดังต่อไปนี้

- Mesolimbic pathway มีการหลั่ง DA ที่มากผิดปกติจากสมองส่วน ventral tegmental area (VTA) ไปที่ตัวรับ D<sub>2</sub> บริเวณสมอง nucleus accumbent สัมพันธ์กับอาการด้านบวก (positive symptoms) ของโรคจิตเภท เช่น หลงผิด (delusion) ประสาทหลอน (hallucinations) มีความผิดปกติของคำพูดและพฤติกรรม (disorganized speech and behavior) นิ่งค้างไม่เคลื่อนไหว (catatonia) เป็นต้น

- Mesocortical pathway มีการหลั่ง DA ที่น้อยผิดปกติจากสมองส่วน VTA ไปที่ตัวรับ D<sub>1</sub> บริเวณสมอง prefrontal cortex สัมพันธ์กับอาการด้านลบ (negative symptoms) ของโรคจิตเภท เช่น สีหน้าอารมณ์เฉยเมย พูดน้อย เฉื่อยชา แยกตัวจากสังคม เป็นต้น และสัมพันธ์กับอาการด้านารรู้คิด (cognitive symptoms) เช่น ความจำบกพร่อง ขาดสมาธิ ความสามารถในการวางแผนและการตัดสินใจบกพร่อง

- Nigrostriatal pathway มีการหลั่ง DA จาก substantia nigra ไปที่ตัวรับ D<sub>1</sub> และ D<sub>2</sub> บริเวณ striatum มีหน้าที่ควบคุมการเคลื่อนไหว

- Tuberoinfundibular pathway มีการหลั่ง DA จาก hypothalamus ไปที่ตัวรับ D<sub>2</sub> ที่ pituitary gland มีหน้าที่ควบคุมการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคติน

โดยสรุป โรคจิตเภทเกิดจากการหลั่ง DA มากผิดปกติใน mesolimbic pathway สัมพันธ์กับอาการด้านบวก และมีการหลั่ง DA น้อยผิดปกติใน mesocortical

pathway สัมพันธ์กับอาการด้านลบและอาการด้านารรู้คิด แต่ไม่มีความผิดปกติในการหลั่ง DA ในส่วนของ nigrostriatal และ tuberoinfundibular pathway

**2. NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor hypofunction hypothesis** อธิบายถึงการทำงานที่ผิดปกติของสารสื่อประสาท glutamate ซึ่งเกิดจากการทำงานบกพร่องของตัวรับ NMDA ที่สมองบริเวณ prefrontal cortex, hippocampus และ thalamus สัมพันธ์กับอาการด้านลบ และอาการด้านารรู้คิด

## เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภท<sup>7</sup>

ในปัจจุบัน เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภท ตาม Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-Fifth Edition (DSM-5) ของสมาคมจิตแพทย์สหรัฐอเมริกา มีอาการดังต่อไปนี้

ก. มีอาการดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 อาการ ร่วมกัน อยู่นาน 1 เดือน โดยมีอาการอย่างน้อยหนึ่งข้อในสามข้อแรก

1. อาการหลงผิด (delusions)
2. อาการประสาทหลอน (hallucinations)
3. มีความผิดปกติของคำพูด พูดจาสับสน (disorganized speech)
4. มีพฤติกรรมไม่เหมาะสม ผิดปกติไปจากเดิม ไม่เป็นที่ยอมรับในสังคม (grossly disorganized behavior) หรือมีอาการแข็งทื่อไม่เคลื่อนไหว ค้างอยู่ในที่นั้น (catatonia)
5. กลุ่มอาการด้านลบ (negative symptoms) เช่น พูดน้อย (alogia) เฉื่อยชา (avolition) อารมณ์ที่อับ (blunted affect)

ข. มีปัญหาหรือมีผลกระทบต่อการใช้ชีวิต สุขภาพอนามัยของตนเอง การงาน และสัมพันธ์ภาพต่อผู้อื่นในสังคม (social or occupational dysfunction)

ค. มีอาการต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป โดยต้องมีอาการในระยะกำเริบ (active phase) ตรงตามเกณฑ์ข้อ ก นานอย่างน้อย 1 เดือน และรวมช่วงที่มีอาการในระยะอาการนำ (prodromal phase) หรือ

ระยะอาการหลงเหลือ (residual phase) ที่อาจพบเพียงอาการด้านลบ หรืออาการในข้อ ก อย่างน้อย 2 อาการ

ง. โรคจิตอารมณ์ โรคซึมเศร้า โรคอารมณ์สองขั้ว จะถูกวินิจฉัยแยกออกจากโรคจิตเภท

จ. อาการไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น โรคทางกาย ยา หรือสารเสพติด

ฉ. ผู้ป่วยที่มีประวัติกลุ่มอาการฮิสติก หรือโรคเกี่ยวกับการสื่อสารตั้งแต่วัยเด็ก จะวินิจฉัยโรคทางจิตเภทก็ต่อเมื่อมีอาการหลงผิดหรืออาการประสาทหลอนที่เด่นชัดเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือนร่วมด้วย

**การรักษาโรคจิตเภท<sup>3-5</sup>**

การรักษาโรคจิตเภท แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ดังนี้

**1. การรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น**

- การรักษาด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy, ECT) เป็นการรักษาที่มีประสิทธิผลดีในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา รวมถึงผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบที่มีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงอย่างมาก ทำให้ต้องการผลการรักษาที่รวดเร็วและไม่สามารถรอรยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาชนิดรับประทานได้

- การรักษาโดยการปรับความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavior therapy, CBT) มีประสิทธิผลในการลดอาการด้านบวกและด้านลบ โดยเฉพาะในผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการหลงเหลืออยู่ (residual symptoms) เช่น แยกตัว อารมณ์ที่อึดอัดกังวล ช่วยให้คุณภาพชีวิตและทักษะการเข้าสังคมของผู้ป่วยจิตเภทดีขึ้น<sup>6</sup> เป็นต้น

**2. การรักษาโดยใช้ยา** เป็นการรักษาหลักของโรคจิตเภท โดยการปรับระดับของสารสื่อประสาทในสมองทำให้อาการทางจิตดีขึ้นจนสามารถควบคุมอาการและลดการกำเริบซ้ำของโรคได้ ในปัจจุบันยารักษา

อาการทางจิต แบ่งออกตามกลไกการออกฤทธิ์ เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ได้แก่

**2.1 ยารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่ง (first-generation antipsychotics หรือ typical antipsychotics)** ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ DA ในสมองส่วนต่าง ๆ ตาม DA pathways ได้แก่

- Mesolimbic pathway ยายับยั้งตัวรับ D<sub>2</sub> ที่ nucleus accumbens มีผลลดอาการด้านบวก เช่น ประสาทหลอน และ หลงผิด

- Mesocortical pathway ยายับยั้งตัวรับ D<sub>2</sub> ที่ prefrontal cortex มีผลทำให้อาการด้านลบแย่ลง เช่น เฉื่อยชา พูดน้อย อารมณ์ที่อึดอัด ความสนใจในการเข้าสังคมและกิจกรรมที่เคยสนใจ รวมทั้งอาการด้านความรู้คิดแย่ลง เช่น ความจำบกพร่อง ขาดสมาธิ ความสามารถในการวางแผน การจัดการ และตัดสินใจลดลง

- Nigrostriatal pathway ยายับยั้งตัวรับ D<sub>2</sub> ที่ striatum เกิดผลข้างเคียง extrapyramidal symptoms (EPS) เช่น ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (acute dystonia) อาการกระวนกระวาย (akathisia) อาการคล้ายพาร์กินสัน (parkinsonism) อาการยึกยือ (tardive dyskinesia) และ neuroleptic malignant syndrome

- Tuberoinfundibular pathway ยายับยั้งตัวรับ D<sub>2</sub> ที่ pituitary gland เกิดผลข้างเคียง ดังนี้ เพิ่มระดับโพรแลคตินในเลือด ทำให้เกิดน้ำนมไหล (galactorrhea) ภาวะเต้านมโตในผู้ชาย (gynecomastia) ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ (irregular menstruation) และความบกพร่องด้านเพศสัมพันธ์ (sexual dysfunction)

ยารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่ง มีความสามารถในการยับยั้งตัวรับ DA ได้แตกต่างกัน มีการแบ่งประเภทตามความแรงในการยับยั้งตัวรับ DA ดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ชนิดของยารักษาอาการทางจิตรุ่นที่หนึ่ง<sup>9</sup>

Antagonistic D <sub>2</sub> effect	Typical antipsychotics
Low	Chlorpromazine, thioridazine
Moderate	Perphenazine, trifluoperazine
High	Flupentixol, fluphenazine, haloperidol

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

**2.2 ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง (second-generation antipsychotics หรือ atypical antipsychotics)** ได้แก่ amisulpride, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone และ ziprasidone เป็นต้น

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ DA ได้เช่นเดียวกับยารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่ง มีผลในการรักษาอาการด้านบวกได้ไม่แตกต่างกัน แต่มีข้อดีที่เหนือกว่ายารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่ง คือ มีประสิทธิผลในการรักษาอาการด้านลบ อาการด้านการรู้คิด รวมถึงโรคทางอารมณ์ (mood disorders) ได้จากกลไกการยับยั้งตัวรับ serotonin ( $5\text{-HT}_{2A}$ ,  $5\text{-HT}_{2C}$ ,  $5\text{-HT}_6$  และ  $5\text{-HT}_7$ ) ที่ mesocortical pathway มีผลเพิ่ม DA ที่สมองส่วน prefrontal cortex นอกจากนี้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง มีผลเพิ่ม DA โดยออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ  $5\text{-HT}_{2A}$  ที่ nigrostriatal pathway และ tuberoinfundibular pathway จึงมีผลข้างเคียง EPS และภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงน้อยกว่ายารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่งตามลำดับ อย่างไรก็ตามพบรายงานความเสี่ยงในด้านหัวใจและเมแทบอลิก (cardiometabolic risk) เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง จากการยับยั้งตัวรับ  $5\text{-HT}_{2C}$  และ  $H_1$  โดยยาในกลุ่มนี้มีความสามารถในการจับกับตัวรับได้แตกต่างกัน ส่งผลให้มีข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน<sup>10</sup> ดังแสดงในตารางที่ 2

ในปัจจุบันปัญหาที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทคือ ความไม่ร่วมมือในการรับประทานยา ซึ่งมักเกิดจากหลายสาเหตุ หนึ่งในสาเหตุที่สำคัญคืออาการไม่พึงประสงค์จากยา<sup>5,11,12</sup> เช่น EPS ภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง เพิ่มความเสี่ยงในด้านหัวใจและเม-

แทบอลิก ง่วงซึม รวมทั้งสมรรถนะด้านการรู้คิด (cognitive function) ที่แย่ง จึงมีการพัฒนายาใหม่ โดยมีเป้าหมายที่สำคัญ คือ การออกฤทธิ์ของยาเป็น DA partial agonist เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ซึ่งเบรคซ์พิพราโซล (brexipiprazole) มีคุณสมบัติที่สำคัญดังกล่าว อีกทั้งยังมีคุณสมบัติอื่น ๆ ดังข้อมูลที่จะแสดงต่อไปนี้

### ข้อมูลของยา brexipiprazole<sup>13</sup>

#### ข้อมูลทั่วไป

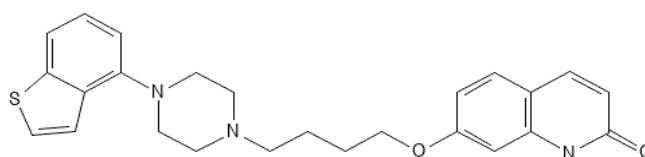
Brexipiprazole มีชื่อทางเคมีว่า 7-[4-[4-(1-benzothio-phen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-one และสูตรโมเลกุล  $C_{25}H_{27}N_3O_2S$  โดยมีสูตรโครงสร้างแสดงในรูปที่ 1

ยานี้มีจำหน่ายในชื่อการค้า Rexulti® โดยบริษัท Otsuka Pharmaceutical จำกัด เป็นผู้แทนจำหน่าย

รูปแบบยาเป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film-coated tablet) มี 6 ขนาด ได้แก่ 0.25 มิลลิกรัม/เม็ด 0.5 มิลลิกรัม/เม็ด 1 มิลลิกรัม/เม็ด 2 มิลลิกรัม/เม็ด 3 มิลลิกรัม/เม็ด และ 4 มิลลิกรัม/เม็ด (สามารถหัก แบ่ง และบดเม็ดยาได้)

#### คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์<sup>13-16</sup>

Brexipiprazole เป็นยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม มีกลไกการออกฤทธิ์หลักในการรักษาโรคจิตเภทโดยการเป็น serotonin-dopamine activity modulator (SDAM) ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ  $5\text{-HT}_{1A}$  (partial agonist) และ  $D_2$  (partial agonist) ได้ใกล้เคียงกัน และมีความสามารถในการจับตัวรับ  $5\text{-HT}_{1A}$  (partial agonist),



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้าง brexipiprazole

ตารางที่ 2 ข้อมูลความจำเพาะต่อตัวรับของยาการศึกษาอาการทางจิตกลุ่มใหม่ที่เกี่ยวข้องกับผลทางการรักษาและผลข้างเคียง<sup>10</sup>

Drug	Receptors										
	D <sub>2</sub> antagonist	D <sub>2</sub> partial agonist	D <sub>3</sub> partial agonist	5HT <sub>1A</sub> partial agonist	5HT <sub>2A</sub> antagonist	5HT <sub>2C</sub> antagonist	5HT <sub>7</sub> antagonist	α <sub>1</sub> antagonist	M <sub>1</sub> antagonist	M <sub>3</sub> antagonist	H <sub>1</sub> antagonist
Atipiprazole	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	0	0	0	++
Clozapine	++	0	+	+	++	++	++	++	+++	++	+++
Lurasidone	+++	0	?	+++	+++	0	+++	++	0	0	0
Olanzapine	++	0	++	0	+++	++	++	++	++	++	+++
Paliperidone	+++	0	+++	+	+++	++	+++	+++	0	0	++
Quetiapine	++	0	+	+	+	*	+++	+++	+++	++*	+++*
Risperidone	+++	0	+++	+	+++	++	+++	+++	0	0	++
Ziprasidone	+++	0	++	++	+++	+++	+++	+++	0	0	++
Therapeutic effects	Reduced positive symptoms	Reduced positive symptoms	Reduced positive symptoms; reduced negative symptoms; procognitive; antidepressant	Reduced EPS; reduced hyperprolactinemia; antidepressant; anxiolytic	Reduced EPS; reduced hyperprolactinemia	Antidepressant	Reduced circadian rhythm dysfunction; reduced negative symptoms; procognitive	Reduced	Reduced EPS	Reduced EPS	Hypnotic
Side effects	EPS; hyperprolactinemia; increased negative symptoms; increased cognitive deficits; sedation	Relatively lower risk of EPS	Unknown	Unknown	Cardiometabolic	Cardiometabolic	Unknown	Dizziness; sedation; hypotension	Constipation; urinary retention; sedation; drymouth; blurred vision; cognitive deficits; delirium	Cardiometabolic; constipation; sedation; dry mouth; blurred vision	Cardiometabolic; sedation

+ weak binding affinity (100>Ki<1000)

++ moderate binding affinity (10>Ki<100)

+++ strong binding affinity (1>Ki<10)

++++ very strong binding affinity (Ki<1)

? No data yet available

\* Binding property due primarily to the metabolite norquetiapine

$\alpha_{1B}$  (antagonist),  $D_2$  (partial agonist), 5-HT<sub>2A</sub> (antagonist) และ  $\alpha_{2C}$  (antagonist) ได้สูงมากในระดับ subnanomolar นอกจากนี้ยา brexpiprazole ยังออกฤทธิ์จับกับตัวรับ  $D_3$  (partial agonist) และ 5-HT<sub>7</sub> (antagonist) ได้ในระดับสูง จับกับตัวรับ 5-HT<sub>2C</sub> (antagonist) และ H<sub>1</sub> (antagonist) ได้ในระดับปานกลาง และจับกับตัวรับ M<sub>1</sub> (antagonist) ได้ต่ำที่สุด ดังแสดงในตารางที่ 3

ในด้านประสิทธิผล brexpiprazole สามารถรักษาอาการด้านบวก จากกลไกการยับยั้งตัวรับ  $D_2$  ที่ mesolimbic pathway และสามารถรักษาอาการด้านลบโดยมีคุณสมบัติเด่นในการเป็น potent 5-HT<sub>1A</sub> partial agonist ที่ GABAergic interneuron ทำให้เพิ่มการหลั่ง DA บริเวณสมองส่วน prefrontal cortex มีผลลดอาการด้านลบ อาการวิตกกังวลและซึมเศร้า ดังแสดงในรูปที่ 2 จึงมีการใช้ brexpiprazole เพื่อเสริมการรักษา

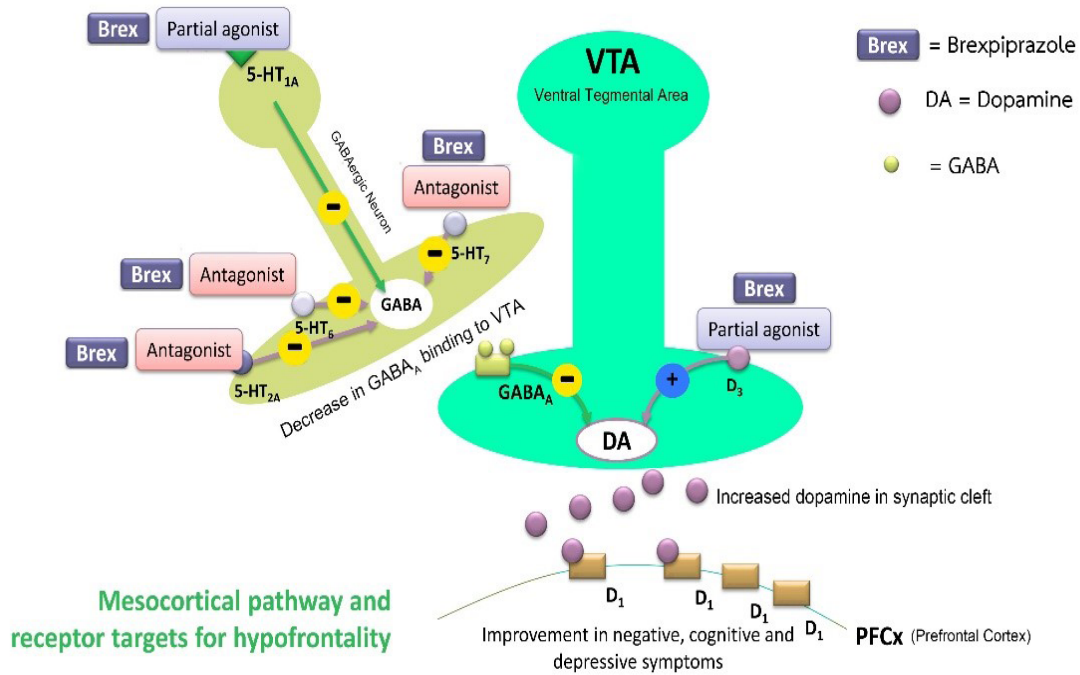
ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าได้ นอกจากนี้ยังมี procognitive effect รวมถึงการกระตุ้นตัวรับ  $D_3$  (partial agonist) และยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>7</sub> ทำให้สมรรถนะด้านการรู้คิดของผู้ป่วยจิตเภทดีขึ้น<sup>17</sup>

ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ brexpiprazole ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> ทำให้เพิ่มการหลั่ง DA ที่ nigrostriatal และ tuberoinfundibular pathway จึงลดความเสี่ยงในการเกิด EPS และภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงได้ ตามลำดับ ยิ่งไปกว่านั้น brexpiprazole ยังสามารถกระตุ้นตัวรับ  $D_2$  (intrinsic activity) ได้น้อย ทำให้อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการกระตุ้นตัวรับ DA เช่น อาการกระวนกระวาย กระสับกระส่าย (agitation) และไม่หยุดนิ่ง (activation) ลดลง นอกจากนี้ brexpiprazole มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ H<sub>1</sub> และ 5-HT<sub>2C</sub> ได้น้อย จึงมีอาการไม่พึงประสงค์เรื่องการเพิ่มน้ำหนักตัว และความ

ตารางที่ 3 ค่าความสามารถในการจับกับตัวรับ (binding affinities) ชนิดต่างๆ ของ brexpiprazole และ aripiprazole<sup>16</sup>

ความสามารถในการจับกับตัวรับ (Binding affinities)	ชนิดของตัวรับ (receptor)	
	Brexpiprazole	Aripiprazole
ระดับสูงมาก (Very high) (subnanomolar $K_i < 1$ nM)	5-HT <sub>1A</sub> (0.12 nM)* $\alpha_{1B}$ (0.17 nM) $D_2$ (0.3 nM)* 5-HT <sub>2A</sub> (0.47 nM) $\alpha_{2C}$ (0.59 nM)	$D_2$ (0.34 nM)* 5-HT <sub>2B</sub> (0.36 nM) $D_3$ (0.8 nM)*
ระดับสูง (High) ( $K_i$ 1 - 5 nM)	$D_3$ (1.1 nM)* 5-HT <sub>7</sub> (3.7 nM)	5-HT <sub>1A</sub> (1.7 nM)* 5-HT <sub>2A</sub> (3.4 nM)
ระดับปานกลาง (Moderate) ( $K_i$ 5 - 100 nM)	H <sub>1</sub> (19 nM) 5-HT <sub>2C</sub> (34 nM)	5-HT <sub>2C</sub> (15 nM) $\alpha_{1B}$ (35 nM) $\alpha_{2C}$ (38 nM) 5-HT <sub>7</sub> (39 nM) H <sub>1</sub> (61 nM)
ระดับต่ำ (Weak) ( $K_i > 100$ nM)	M <sub>1</sub> (> 1000 nM)	M <sub>1</sub> (6780 nM)

\* Partial agonist



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา brexiprazole<sup>17</sup>

เสียงด้านหัวใจและเมแทบอลิกลดลง อีกทั้งไม่มีผลต่อตัวรับ M<sub>1</sub> จึงไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ปากคอแห้ง ตาพร่า ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก ง่วงซึม เป็นต้น<sup>15,16</sup>

แม้ว่า brexiprazole มีโครงสร้างทางเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้ายคลึงกับ aripiprazole ที่เป็นยารักษาโรคจิตในรุ่นที่สาม แต่ brexiprazole มีข้อแตกต่างจาก aripiprazole<sup>15,16</sup> ดังนี้

1. ความสามารถในการจับตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> (partial agonist) พบว่า brexiprazole มีความสามารถในการจับตัวรับสูงกว่า aripiprazole 10 เท่า ดังแสดงในตารางที่ 3 จึงมีแนวโน้มในการรักษาอาการด้านารรู้คิด และอาการด้านลบได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับ aripiprazole อีกทั้งในด้านอาการไม่พึงประสงค์พบ EPS ได้น้อย (indirect effect)

2. ความสามารถในการออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ D<sub>2</sub> (intrinsic activity) พบว่า brexiprazole มีความสามารถในการกระตุ้นตัวรับได้ต่ำกว่า aripiprazole ประมาณ 2 เท่า ดังแสดงรูปที่ 3 จึงเกิด อาการกระวนกระวาย และ กระสับกระส่าย ได้น้อยกว่า ari-

piprazole

3. ความสามารถในการยับยั้งตัวรับ  $\alpha_{1B}$  และ 5-HT<sub>2A</sub> พบว่า brexiprazole มีความสามารถในการยับยั้งตัวรับได้สูงกว่า aripiprazole 10 เท่า ดังแสดงในตารางที่ 3 (ทำให้เพิ่มการหลั่ง DA) ที่ nigrostriatal pathway จึงมีแนวโน้มการเกิด EPS ได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ aripiprazole

### คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์<sup>13</sup>

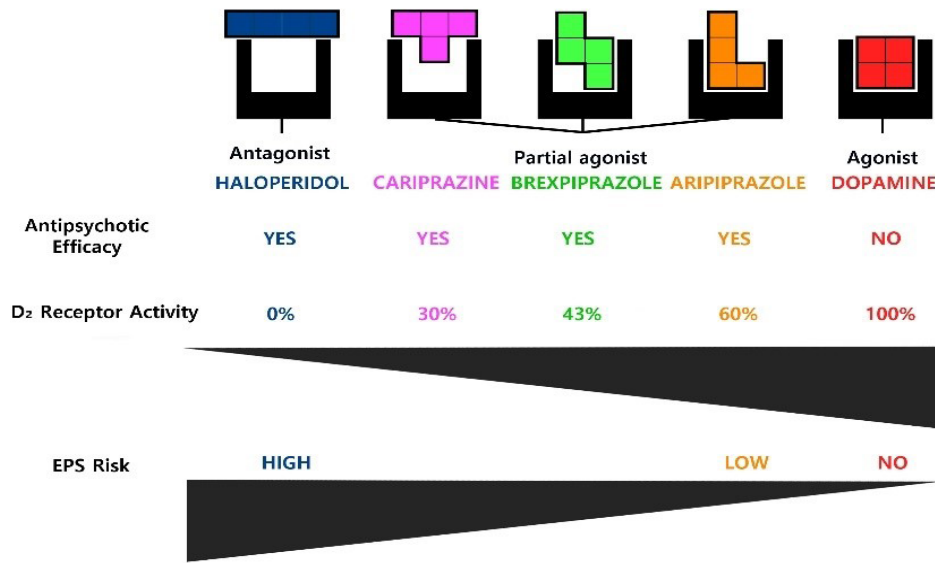
#### การดูดซึมยา

Brexiprazole ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) เท่ากับร้อยละ 95.1 อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ระดับยาในพลาสมาสูงสุดหลังรับประทานยา (t<sub>max</sub>) 4 ชั่วโมง และระดับยาคงที่หลังจากให้ยาไป 10 - 12 วัน โดยระดับยาในเลือดมีความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงกับขนาดยาที่ให้ (linear pharmacokinetics)

#### การกระจายยา

Brexiprazole สามารถจับกับโปรตีนในเลือด





รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการกระตุ้นตัวรับ D2 (D2 receptor activity) และความเสี่ยงในการเกิด EPS ของยารักษาโรคจิต<sup>17</sup>

ได้สูงกว่าร้อยละ 99 อย่างไรก็ตาม จากการศึกษานี้ in vitro การใช้ brexpiprazole ไม่ส่งผลกระทบต่อยาที่จับโปรตีนในเลือดได้สูง เช่น warfarin, diazepam และ digitoxin เมื่อใช้ยาร่วมกัน<sup>13</sup> และปริมาตรการกระจายยาสูง (volume of distribution) ประมาณ  $1.56 \pm 0.418$  ลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

#### การเปลี่ยนแปลงสภาพยา

Brexpiprazole ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลัก โดยอาศัยกระบวนการ oxidation ผ่านเอนไซม์ CYP 3A4 และ CYP 2D6 จากการศึกษานี้ in vivo พบเมแทบอลิต์ของยาในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolite) คือ DM-3411 มากกว่าร้อยละ 10

#### การกำจัดยา

Brexpiprazole ถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 24.6 และ อุจจาระร้อยละ 46 โดยอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะร้อยละ 1 และอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในอุจจาระร้อยละ 14 มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 91.4 ชั่วโมง

จึงรับประทานวันละ 1-2 ครั้งเท่านั้น

#### ปฏิกริยาระหว่างยา

Brexpiprazole ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 ดังนั้นการได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์จะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ brexpiprazole ดังนี้

1. การใช้ brexpiprazole ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (CYP3A4 inhibitors) เช่น itraconazole, clarithromycin, ketoconazole และ CYP2D6 (CYP2D6 inhibitors) ได้แก่ bupropion, fluoxetine, paroxetine, และ quinidine ทำให้ความเข้มข้นของ brexpiprazole ในเลือด (แสดงด้วยค่า AUC ซึ่งเป็นค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือดกับเวลา) เพิ่มขึ้นร้อยละ 94 ถึง 97 แต่ค่าความเข้มข้นสูงสุดของ brexpiprazole ในเลือด ( $C_{max}$ ) ไม่เปลี่ยนแปลง และหากใช้ brexpiprazole ร่วมกับ CYP3A4 inhibitors และ

CYP2D6 inhibitors มีผลเพิ่ม AUC ของยา brexpiprazole ได้ 5.1 เท่า

2. การใช้ brexpiprazole ร่วมกับยาที่เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (CYP 3A4 inducers) เช่น carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampin, และ St. John's wort มีผลลด AUC และ  $C_{max}$  ของ brexpiprazole ร้อยละ 73 และ ร้อยละ 31 ตามลำดับ

หากมีการใช้ยาที่มีผลต่อระดับ brexpiprazole ในเลือด แนะนำให้ปรับขนาดยา brexpiprazole ตามตารางที่ 4

### การศึกษาทางคลินิก

จากการทบทวนวรรณกรรม ด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา brexpiprazole ในการรักษาโรคจิตเภท พบการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญ ดังนี้

#### 1. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ brexpiprazole กับยาหลอก

1.1 Kane JM และคณะ (ปี พ.ศ. 2558)<sup>18</sup> ทำการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ brexpiprazole ในผู้ป่วยอายุ 18 - 65 ปี จำนวน 674 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันตามแนวทางของ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition

(DSM-IV-TR) โดยรูปแบบงานวิจัยเป็น multicenter, double-blind, placebo-controlled มีการสุ่มตัวอย่างผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นสัดส่วน 2:3:3:3 ให้ได้รับ brexpiprazole 1, 2, 4 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอกตามลำดับ วัตถุประสงค์การวิจัยหลักเป็นการวัดค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) หลังได้รับ brexpiprazole ที่ 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา โดย PANSS คือแบบประเมินความรุนแรงอาการทางจิตของผู้ป่วยจิตเภทมีทั้งหมด 30 ข้อ แต่ละข้อแบ่งความรุนแรงออกเป็น 7 ระดับ (1 = ไม่มีอาการ ถึง 7 = มีอาการรุนแรงมาก) คะแนนรวม 210 คะแนน ( $\leq 58$  คะแนน หมายถึงป่วยเล็กน้อย, 59-75 คะแนน หมายถึงป่วยปานกลาง, 76-95 คะแนน หมายถึงป่วยมาก และ  $\geq 96$  คะแนน หมายถึงป่วยรุนแรง) โดยค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ของผู้ป่วยทั้งหมดก่อนเริ่มการศึกษา คือ 95.0

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงคะแนนรวม PANSS ที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา กลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 1, 2, 4 มิลลิกรัม และยาหลอก คือ -16.9, -16.61, -20.00 และ -13.53 ตามลำดับ และพบว่ากลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม มีคะแนนรวม PANSS ลดลงที่สัปดาห์ที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (LS

#### ตารางที่ 4 การปรับขนาดยาตามปัจจัยที่มีผลต่อระดับ brexpiprazole ในเลือด<sup>13</sup>

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับ brexpiprazole	การปรับขนาดยา
CYP2D6 poor metabolizers	ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ของขนาดยาปกติ
CYP2D6 poor metabolizers taking strong/moderate CYP3A4 inhibitors	ลดขนาดยาลงร้อยละ 25 ของขนาดยาปกติ
Strong CYP2D6 inhibitors or CYP3A4 inhibitors	ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ของขนาดยาปกติ
Strong/moderate CYP2D6 inhibitors with strong/moderate CYP3A4 inhibitors	ลดขนาดยาลงร้อยละ 25 ของขนาดยาปกติ
Strong CYP3A4 inducers	เพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ของขนาดยาปกติ ภายใน 1 ถึง 2 สัปดาห์

mean difference -6.4,  $p$ -value = 0.0022) ซึ่งคะแนนที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอยู่ในหัวข้ออาการด้านบวก (PANSS positive subscale score) และอาการด้านลบ (PANSS negative subscale score) ( $p$ -value = 0.0166 และ 0.0231 ตามลำดับ) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 1 และ 2 มิลลิกรัม พบว่าคะแนนรวม PANSS ลดลงเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (LS mean difference -3.37,  $p$ -value = 0.1588 และ LS mean difference -3.08,  $p$ -value = 0.1448 ตามลำดับ) และพบว่าร้อยละ 48.1 ในกลุ่มที่ได้ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม มีการตอบสนองต่อการรักษามากกว่าร้อยละ 50 (RR 1.6, 95%CI 1.22-2.10,  $p$ -value = 0.0004) นอกจากนี้ ยังพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม มีคะแนนรวม CGI-S ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (LS mean difference -0.38,  $p$ -value = 0.0015) โดย Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) คือ แบบประเมินระดับความรุนแรงของอาการทางจิต (1 คะแนน หมายถึงไม่พบอาการของโรค, 7 คะแนน หมายถึงอาการรุนแรงที่สุด)

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัย ค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมิน Simpson-Angus Scale (SAS) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินความรุนแรงของอาการ parkinsonism ที่เกิดจากยารักษาโรคจิต (คะแนนเฉลี่ย > 0.3 หมายถึงเกิดอาการ parkinsonism) และค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมิน Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) ซึ่งใช้ประเมินอาการกระวนกระวาย (0 คะแนน หมายถึงไม่มีอาการ, 9 คะแนน หมายถึงอาการรุนแรง) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม/วัน เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ((SAS: LS mean difference -0.03,  $p$ -value > 0.05) และ (BARNs: LS mean difference -0.02,  $p$ -value > 0.05) ตามลำดับ) โดยระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการกระวนกระวาย ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วง 3 สัปดาห์แรกของการรักษาและไม่มีการหยุดการรักษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว อย่างไรก็ตามพบจำนวน

ผู้ป่วยที่มีภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม มากกว่ากลุ่มที่ได้ brexpiprazole 1, 2 มิลลิกรัม และยาหลอกตามลำดับ (ร้อยละ 19.1, ร้อยละ 16.4, ร้อยละ 10.5 และ ร้อยละ 13.9 ตามลำดับ) สำหรับภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น พบว่ากลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 1, 2, 4 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.23, 1.89, 1.52 และ 0.35 กิโลกรัม ในสัปดาห์ที่ 6 ตามลำดับ

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole 4 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทในระยะอาการกำเริบเฉียบพลัน ทั้งอาการด้านบวกและด้านลบได้ดีกว่ายาหลอก และมีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ เช่น parkinsonism และ อาการกระวนกระวายไม่แตกต่างจากยาหลอก แต่การใช้ brexpiprazole มีผลทำให้น้ำหนักตัวและระดับโพรแลคตินในเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก

1.2 Correll CU และคณะ (ปี พ.ศ. 2558)<sup>19</sup> ทำศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ brexpiprazole ในผู้ป่วยอายุ 18 - 65 ปี จำนวน 623 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันตามแนวทางของ DSM-IV-TR โดยรูปแบบงานวิจัยเป็น multicenter, double-blind, placebo-controlled มีการสุ่มตัวอย่างผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นสัดส่วน 1:2:2:2 ให้ได้รับ brexpiprazole 0.25, 2, 4 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก ตามลำดับ โดยผู้ทำการวิจัยตั้งสมมติฐานให้กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.25 มิลลิกรัม ไม่ได้ประสิทธิผลในการรักษาและกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 และ 4 มิลลิกรัม มีประสิทธิผลในการรักษา อ้างอิงข้อมูลจากข้อมูลก่อนการวิจัยทางคลินิก วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยเป็นการวัดค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ที่ 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา ค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ของผู้ป่วยทั้งหมดก่อนเริ่มการศึกษาคือ 95.2

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวม PANSS ที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา กลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole

prazole 0.25, 2, 4 มิลลิกรัม และยาหลอก คือ -14.9, -20.73, -19.65 และ -12.01 ตามลำดับ และพบว่ากลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 2 และ 4 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ลดลงที่สัปดาห์ที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (LS mean difference: -8.72,  $p$ -value < 0.0001 และ -7.64,  $p$ -value = 0.0006 ตามลำดับ) โดยพบคะแนนเฉลี่ย PANSS ของอาการด้านบวกและด้านลบลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value < 0.05) และในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 0.25 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ( $p$ -value = 0.3) นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 2 และ 4 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม CGI-S ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (LS mean difference -0.33,  $p$ -value = 0.006 และ LS mean difference -0.38,  $p$ -value = 0.002)

ในด้านความปลอดภัย อุบัติการณ์ parkinsonism และ อาการกระวนกระวาย ประเมินโดยใช้ค่าเฉลี่ยคะแนน SAS และ BARNs ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ( $p$ -value > 0.05) อย่างไรก็ตามพบค่าเฉลี่ยระดับโปรแลคตินในเลือดสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก และพบรายงานน้ำหนักตัวเพิ่มในสัปดาห์ที่ 6 โดยกลุ่มที่ได้ brexpiprazole 2, 4 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.45, 1.28, และ 0.42 กิโลกรัม ตามลำดับ แต่พบการเพิ่มระดับน้ำตาลและไตรกรีเซอไรด์ในเลือดไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole ขนาด 2 และ 4 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิผลในการรักษาโรคจิตเภทที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน ทั้งอาการด้านบวกและด้านลบได้ดีกว่ายาหลอก ในด้านความปลอดภัยพบ parkinsonism และ อาการกระวนกระวาย ไม่แตกต่างจากยาหลอก อีกทั้งไม่พบการเพิ่มระดับน้ำตาล ไตรกรี-

เซอไรด์ และโปรแลคตินในเลือดที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการใช้ brexpiprazole มีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก

1.3 Meade N และคณะ (ปี พ.ศ. 2563)<sup>20</sup> ทำการศึกษาวิเคราะห์รูปแบบ post hoc เปรียบเทียบประสิทธิผลของ brexpiprazole กับยาหลอกทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ในผู้ป่วยอายุ 18-65 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทที่มีอาการรุนแรงตามแนวทางของ DSM-IV-TR โดยการศึกษาในระยะสั้น มีทั้งหมด 3 การศึกษา ติดตามผลการรักษาที่สัปดาห์ที่ 6 รูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัย 1,405 คน ขนาดยาที่ใช้คือ brexpiprazole 2 - 4 มิลลิกรัม/วัน และการศึกษาในระยะยาว มีทั้งหมด 2 การศึกษา ติดตามผลการรักษาที่สัปดาห์ที่ 52 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น open-label extension ในประชากร 412 คน ขนาดยาที่ใช้คือ brexpiprazole 1 - 4 มิลลิกรัม/วัน วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยคือ ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการรุนแรงมาก (คะแนน PANSS > 95) ได้รับ brexpiprazole 2 - 4 มิลลิกรัม ที่สัปดาห์ที่ 6 มีค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนนรวม PANSS มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (LS mean difference -6.76,  $p$ -value < 0.0001) และประเมินระดับความสามารถในการทำหน้าที่ส่วนบุคคลและทางสังคมของผู้ป่วย โดยใช้ Personal and Social Performance scale score (PSP) คะแนนรวม 100 คะแนน (1 หมายถึงแย่มาก, 100 หมายถึงดีมาก) จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole 2-4 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยของคะแนน PSP เพิ่มขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (mean difference 4.38,  $p$ -value = 0.0001) สำหรับการศึกษาประสิทธิผลในระยะยาวพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole สามารถคงค่าเฉลี่ยคะแนนรวม PANSS ที่ลดลงในทุกหัวข้อได้จนถึงสัปดาห์ที่ 52

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 5) ที่สัปดาห์ที่ 6 ของการรักษา ได้แก่ นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ อาการกระวนกระวาย และพบค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้ brexpiprazole และ ยาหลอก คือ 1.5 และ 0.4 กิโลกรัม สำหรับการศึกษาระยะยาวพบว่าค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้ brexpiprazole 2.7 - 4.4 กิโลกรัม และไม่พบผลข้างเคียงอื่นเพิ่มเติมที่แตกต่างจากการศึกษาระยะสั้น

ดังนั้น จากการศึกษาข้างต้นชี้ให้เห็นว่า brexpiprazole ขนาด 2 - 4 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิผลเหนือกว่ายาหลอกในการรักษาโรคจิตเภทที่มีอาการรุนแรง ทั้งอาการด้านบวก อาการด้านลบ และทำให้ผู้ป่วยมีระดับความสามารถในการทำหน้าที่ส่วนบุคคลและทางสังคมที่ดีขึ้นทั้งในการรักษา ระยะเฉียบพลันและการรักษาในระยะยาว ในด้านของความปลอดภัยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่พบรายงานภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากการใช้ยา

## 2. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ brexpiprazole กับ aripiprazole

2.1 Citrome และคณะ (ปี พ.ศ. 2559)<sup>21</sup> ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผล สมรรถนะด้านการรู้คิดและความปลอดภัยระหว่าง brexpiprazole และ aripiprazole ในผู้ป่วยอายุ 18 - 65 ปี จำนวน 97 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันตามแนวทางของ DSM-IV-TR รูปแบบงานวิจัยเป็น multicenter, randomized, open-label และเป็นงานวิจัยระยะที่ 3 โดยมีการสุ่มตัวอย่างผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นสัดส่วน 2:1 ให้ได้รับ brexpiprazole 3 มิลลิกรัม/วัน และ aripiprazole 15 มิลลิกรัม/วัน ระยะเวลากาารวิจัย 6 สัปดาห์ ตามลำดับ วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยเป็นการวัดค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ก่อนให้ยาและสัปดาห์ที่ 6 ของการได้รับยา

จากการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยคะแนนรวม PANSS ลดลงในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole (LS mean difference -22.9 คะแนน  $p$ -value < 0.0001) และ aripiprazole (LS mean difference -19.4 คะแนน  $p$ -value

< 0.0001) แสดงถึงประสิทธิผลในการลดอาการทางจิตของยาทั้งสองกลุ่มได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าคะแนน PANSS ลดลงอย่างชัดเจนตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 1 ของการได้รับยาทั้งสองกลุ่ม (brexpiprazole;  $p$ -value < 0.0001 และ aripiprazole;  $p$ -value = 0.0005) อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole สามารถลดอาการหุนหันพลันแล่น (impulsivity) ซึ่งประเมินโดยใช้ Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) ได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ aripiprazole (brexpiprazole; mean change -2.7,  $p$ -value = 0.0392 และ aripiprazole mean change 0.1,  $p$ -value = 0.9716) และเมื่อประเมินในด้านผลกระทบต่อภารกิจประจำวันของผู้ป่วย ในหัวข้อสัมพันธภาพระหว่างบุคคล และการเป็นที่ยอมรับของสังคม หลังได้รับยาเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา ซึ่งประเมินโดยใช้ Specific levels of Functioning Scale (SLOF) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole มีค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนน SLOF มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ aripiprazole อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean change of interpersonal relationship: brexpiprazole 2.0,  $p$ -value < 0.0065; aripiprazole 1.1,  $p$ -value = 0.0824) และ (mean change of social acceptance: brexpiprazole 0.7,  $p$ -value = 0.0223; aripiprazole 0,  $p$ -value = 0.8201) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของคะแนน cogstate ที่แสดงถึงสมรรถนะด้านการรู้คิดที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มและไม่ทำให้ cognitive function แย่ลงในกลุ่มที่ได้ brexpiprazole

ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ พบอุบัติการณ์การเกิดอาการกระวนกระวาย ในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole (ร้อยละ 9.4) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ aripiprazole (ร้อยละ 21.2) และมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นไม่แตกต่างกัน (brexpiprazole ร้อยละ 9.4 และ aripiprazole ร้อยละ 9.1)

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole 3 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิผลในการรักษาโรคจิตเภทได้ไม่แตกต่างจาก aripiprazole 15 มิลลิกรัม/วัน แต่ brexpiprazole สามารถลดอาการหุนหันพลันแล่นและช่วย

ให้ผู้ป่วยมีหน้าที่เชิงสังคมได้ดีกว่า aripiprazole ในด้านความปลอดภัย พบอาการกระวนกระวาย ได้น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole และมีรายงานน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole และ aripiprazole

2.2 Kishi T และคณะ (ปี พ.ศ. 2563)<sup>22</sup> ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่าง brexpiprazole, aripiprazole และยาหลอก ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน รูปแบบงานวิจัยเป็น systematic review และ network meta-analysis ทั้งหมด 13 การศึกษาที่เป็น randomized, placebo-controlled trials (12 การศึกษาเป็น double-blind และ 1 การศึกษาเป็น open-label) โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 2 - 4 มิลลิกรัม aripiprazole 10 - 30 มิลลิกรัม และยาหลอก ระยะเวลาการวิจัย 4 - 6 สัปดาห์ วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยคือ การตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับยา โดยทำการประเมินค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS  $\geq$  30 หรือ คะแนน CGI-S 1-2

จากการศึกษาพบว่าทั้ง brexpiprazole และ aripiprazole มีการตอบสนองต่อการรักษาเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR (95%CI): brexpiprazole = 0.84 (0.77, 0.92); aripiprazole = 0.84 (0.78, 0.92)) และมีอุบัติการณ์ในการหยุดยาจากทุกสาเหตุน้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR (95%CI): brexpiprazole = 0.83 (0.72, 0.95); aripiprazole = 0.80 (0.71, 0.95)) แต่อย่างไรก็ตามพบรายงานภาวะน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 7 เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา จากทั้ง brexpiprazole และ aripiprazole มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR (95%CI): brexpiprazole = 2.14 (1.35, 3.42); aripiprazole = 2.12 (1.28, 3.68)) แต่อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น ง่วงซึม อาการกระวนกระวาย EPS และเวียนศีรษะ ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole 2 - 4

มิลลิกรัม/วัน และ aripiprazole 10 - 30 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิผลในการรักษาโรคจิตเภทได้ดีกว่ายาหลอก ในด้านความปลอดภัย ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอาการไม่พึงประสงค์ EPS อาการกระวนกระวาย เวียนศีรษะและง่วงซึม ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole, aripiprazole และยาหลอก อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole และ aripiprazole มีรายงานการหยุดยาจากทุกสาเหตุน้อยกว่ายาหลอก แสดงถึงความทนต่อยาได้ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ใดๆก็ตามพบรายงานน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ brexpiprazole และ aripiprazole เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

### ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรอง<sup>13</sup>

1. รักษาโรคจิตเภท (schizophrenia)
2. รักษาโรคซึมเศร้าโดยใช้เป็นยาเสริมในการรักษาโรคซึมเศร้า (adjunctive treatment of major depressive disorder)

### คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

ตามแนวทางการรักษาของ APA guideline 2020<sup>7</sup> แนะนำการเลือกยาในการรักษาโรคจิตเภท โดยพิจารณาให้การรักษาตามลักษณะของผู้ป่วยเฉพาะราย คือ อาการเป้าหมาย (target symptoms) เช่นผู้ป่วยที่มีอาการด้านลบเป็นอาการหลัก ควรพิจารณาเลือกใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการจากการศึกษา meta-analysis พบว่ายารักษาโรคจิตรุ่นที่สองช่วยลดอาการทางลบได้ดีกว่ายารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่ง<sup>23</sup> เป็นต้น นอกจากนี้จะพิจารณาให้การรักษาอาการทางจิตเวชอื่นที่เป็นร่วม โรคร่วมอื่น ๆ รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์และปฏิกิริยาระหว่างยา

### ขนาดยาและวิธีการให้ยา<sup>13</sup>

ขนาดและวิธีการให้ยา แสดงในตารางที่ 5 ขนาดยาสูงสุดของ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม สำหรับรักษาโรคจิตเภท และ 3 มิลลิกรัม สำหรับรักษาโรคซึมเศร้า โดยสามารถรับประทาน brexpiprazole วันละ 1 ครั้ง

ตารางที่ 5 ขนาดยาและวิธีการให้ brexpiprazole

ข้อบ่งใช้	ขนาดยาเริ่มต้น		ขนาดยาเป้าหมาย
	วันที่ 1-4	วันที่ 5-7	วันที่ 8 เป็นต้นไป
1. โรคจิตเภท	1 มิลลิกรัม	2 มิลลิกรัม	2 - 4 มิลลิกรัม
2. โรควิตกกังวล (ใช้เสริมยารักษาโรควิตกกังวล)	0.5 - 1 มิลลิกรัม		2 มิลลิกรัม

พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ ทั้งนี้การพิจารณาปรับขนาดยาขึ้นอยู่กับอาการตอบสนองต่อยาและการทนต่อยาของผู้ป่วย ควรประเมินการตอบสนองหลังจากได้รับขนาดยาที่เหมาะสมไปแล้วอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ และในผู้ป่วยบางรายอาจใช้เวลานาน 16-20 สัปดาห์จึงจะเห็นการตอบสนอง โดยเฉพาะอาการด้านการรู้คิดและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย<sup>24</sup>

### การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ<sup>13,25</sup>

#### การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของ brexpiprazole ในเด็กและวัยรุ่นต่ำกว่า 18 ปี

#### การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

การใช้ brexpiprazole ขณะตั้งครรภ์ไตรมาสที่สาม พบว่าทารกแรกเกิดมีความเสี่ยงที่จะเกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวกล้ามเนื้อท้อง (abdominal muscle movement) โดยเฉพาะกลุ่มอาการ EPS หรืออาจมีอาการถอนยา (withdrawal symptoms) เช่น อาการกระสับกระส่าย (agitation) ความตึงตัวของกล้ามเนื้อผิดปกติ (hypertonia/hypotonia) สั่น (tremor) ง่วงซึม (somnolence) ภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress) และพฤติกรรมกรับประทานอาหารที่ผิดปกติ (feeding disorder) เป็นต้น โดยอาการเหล่านี้มีความรุนแรงแตกต่างกันไป ทารกบางรายสามารถฟื้นตัวเองได้ บางรายจำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการศึกษาวิจัย ดังนั้นสตรีมีครรภ์ควรใช้ยาเมื่อพิจารณาแล้วว่ามีความจำเป็นมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์

ไม่พบข้อมูลการใช้ brexpiprazole ในหญิงให้นมบุตร

#### การใช้ยาในผู้ที่มีภาวะไตบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง ( $CL_{cr} < 60$  mL/minute) หรือระยะสุดท้าย (end-stage renal impairment) ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในการรักษาโรคจิตเภทคือ 3 มิลลิกรัม/วัน

#### การใช้ยาในผู้ที่มีภาวะตับบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง (Child-pugh score 7) ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในการรักษาโรคจิตเภทคือ 3 มิลลิกรัม/วัน

#### การใช้ยาในผู้ที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 บกพร่อง (CYP2D6 poor metabolizer)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 บกพร่อง (CYP2D6 poor metabolizer) แนะนำให้ปรับขนาดยาดังตารางที่ 4

### อาการไม่พึงประสงค์<sup>13,25</sup>

#### อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยกว่าร้อยละ 10

**ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม:** น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (การใช้ยาระยะสั้น พบร้อยละ 2-11 การใช้ยาระยะยาว พบร้อยละ 20-30) ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (ระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบร้อยละ 8-13 และ มากกว่าหรือเท่ากับ 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบน้อยกว่าร้อยละ 1) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (ร้อยละ 9-10)

**ระบบประสาท:** อาการกระวนกระวาย (ร้อยละ 4-14 ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ)

**อาการไม่พึงประสงค์ที่พบร้อยละ 1-10****ระบบผิวหนัง:** เหงื่อออกมาก (hyperhidrosis)

(มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

**ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม:** ฮอร์โมนคอร์ติซอลลดลง (ร้อยละ 3-4) ฮอร์โมนโปรแลคตินเพิ่มขึ้น (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)**ระบบทางเดินอาหาร:** ปวดท้อง (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ท้องผูก (ร้อยละ 2-3) ท้องเสีย (ร้อยละ 3) โรคกระเพาะอาหาร (ร้อยละ 3-6) เพิ่มความอยากอาหาร (ร้อยละ 3) ท้องอืด คลื่นไส้ (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) น้ำลายมาก (sialorrhea) น้ำลายน้อย (xerostomia) (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)**ระบบทางเดินปัสสาวะ:** ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)**ระบบประสาท:** ปวดศีรษะ (ร้อยละ 9) EPS (ร้อยละ 5-6) มึนเวียนศีรษะ (ร้อยละ 5-6) ง่วงซึม (ร้อยละ 4-6) อ่อนเพลีย (ร้อยละ 3-5) วิดกกังวล (ร้อยละ 3-4) สั่น (ร้อยละ 2-5) กระสับกระส่าย (restlessness) (ร้อยละ 2-4) นอนไม่หลับ (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)**ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก:** ระดับเอนไซม์ creatinine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 2-4) ปวดกล้ามเนื้อ (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)**ระบบทางเดินหายใจ:** เยื่อจมูกและลำคออักเสบ (nasopharyngitis) (ร้อยละ 3-7)**อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยกว่าร้อยละ 1****หัวใจและหลอดเลือด:** ภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypotension) และอาการเป็นลมหมดสติ (syncope)**อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ<sup>25</sup>****ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม:** ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงชนิด diabetic ketoacidosis**ระบบประสาท:** ชัก ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (dystonia) ความคิดฆ่าตัวตาย (suicidal ideation) อาการขาดความยับยั้งชั่งใจ (impulse control disorder)

ภาวะ neuroleptic malignant syndrome

**ระบบเลือด:** agranulocytosis**ข้อห้ามใช้<sup>13</sup>**

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภูมิไวเกินต่อ brexpiprazole หรือส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา brexpiprazole

**การเก็บรักษา<sup>13</sup>**

เก็บที่อุณหภูมิห้อง 15-30 องศาเซลเซียส

**อภิปราย**

โรคจิตเภทเป็นโรคเรื้อรัง ที่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาอย่างต่อเนื่อง ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ เช่น EPS ความเสี่ยงด้านหัวใจและเมแทบอลิซึม ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและนำไปสู่ความไม่ร่วมมือในการรับประทานยาตาม

Brexpiprazole เป็นยารักษาโรคจิตที่ออกฤทธิ์แตกต่างจากยารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่งและรุ่นที่สอง โดยมีความสามารถในการจับกับตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub>,  $\alpha_{1B}$ , D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> และ  $\alpha_{2C}$  ได้สูงมาก และมีความสามารถในการกระตุ้นตัวรับ D<sub>2</sub> ได้น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ aripiprazole อีกทั้งไม่มีผลต่อตัวรับ M<sub>1</sub>จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทที่มีอาการด้านบวกและอาการด้านลบ จากกลไกกระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> (partial agonist), D<sub>2</sub> (partial agonist) และยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> รวมถึงผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านอาการรู้คิด เนื่องจากยามีฤทธิ์เป็น precognitive effect จึงไม่ทำให้สมรรถนะด้านความรู้คิดของผู้ป่วยแย่ลง นอกจากนี้ brexpiprazole สามารถลดการหุนหันพลันแล่นและช่วยให้ผู้ป่วยมีหน้าที่เชิงสังคมได้ดีกว่า aripiprazole อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน ยังไม่พบการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของ brexpiprazole และ aripiprazole แบบ head-to-head แต่ brexpiprazole มีแนวโน้มที่ดีในการรักษาอาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านความรู้คิดได้ดีจากกลไกการออก



ฤทธิ์ของยาที่มีความสามารถในการจับตัวรับที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ aripiprazole

ในด้านผลไม่พึงประสงค์ พบรายงาน EPS และภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงได้น้อย เนื่องจาก brexpiprazole ออกฤทธิ์เพิ่มการหลั่ง DA ที่ nigrostriatal pathway และ tuberoinfundibular pathway ตามลำดับ จากกลไกการยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub>,  $\alpha_{1B}$  และกระตุ้นตัวรับ 5-HT<sub>1A</sub> (partial agonist) อีกทั้งมีความสามารถในการกระตุ้นตัวรับ D<sub>2</sub> น้อยกว่า aripiprazole จึงพบรายงานการเกิดอาการกระวนกระวายน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ aripiprazole และในด้านความเสี่ยงต่อหัวใจและเมแทบอลิซึม พบรายงานน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้น แต่ไม่แตกต่างจากการใช้ aripiprazole และไม่พบอาการวงงซึม ปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก

แต่อย่างไรก็ตาม brexpiprazole ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 ดังนั้นควรระวังการใช้ brexpiprazole ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP2D6 และ CYP3A4 เช่น bupropion, carbamazepine, rifampin, fluoxetine และ paroxetine เป็นต้น เนื่องจากทำให้ระดับ brexpiprazole ในเลือดเปลี่ยนแปลง มีผลต่อประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

## เอกสารอ้างอิง

1. Ashok AH, Baugh J, Yeragani VK. Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). Indian J Psychiatry. 2012;54(1):95-6.
2. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Jun 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis>
3. มาโนช หล่อตระกูล. บทที่ 11 โรคจิตเภทและโรคอื่น ๆ. ใน มาโนช หล่อตระกูล, ปราโมทย์ สุคนิษฐ์, บรรณาธิการ. จิตเวชศาสตร์ รามาริบัติ. ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2558. หน้า 129-54.

ดังนั้น brexpiprazole จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคจิตเภท โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการด้านลบและอาการด้านการรู้คิดเป็นอาการเด่น อีกทั้งเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ด้าน EPS ภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง และความเสี่ยงด้านหัวใจและเมแทบอลิซึมได้

## บทสรุป

Brexpiprazole เป็นยารักษาโรคจิตที่ออกฤทธิ์เป็น serotonin-dopamine activity modulator โดยมีความสามารถในการจับ 5-HT<sub>2A</sub> และ D<sub>2</sub> receptor ใกล้เคียงกัน จุดเด่นของ brexpiprazole คือ สามารถจับ 5-HT<sub>1A</sub> ได้สูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกัน มีประสิทธิผลในการรักษาโรคจิตเภทในระยะเฉียบพลันและระยะยาว สามารถลดอาการด้านบวกและด้านลบได้ไม่แตกต่างจากการใช้ยา aripiprazole อีกทั้งไม่ทำให้อาการด้านการรู้คิดของผู้ป่วยแย่ลง ในด้านความปลอดภัย พบรายงานอาการ EPS รวมทั้งอาการกระวนกระวายได้น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ aripiprazole อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการใช้ brexpiprazole ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP2D6 และ CYP3A4

4. Crismon ML, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy: a pathophysiological approach. 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p.1019-45.
5. Stahl SM. Psychosis and schizophrenia. In: Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basic and practical applications. 4<sup>th</sup> ed. New York: Cambridge university press; 2013: 79-128.
6. ถนอมพงษ์ เสถียรลักษณ์. Pharmacotherapy of schizophrenia. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 9 ธันวาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: [https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article\\_detail&subpage=arti](https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=arti)

- cle\_detail&id=161
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5<sup>th</sup> edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
  8. Morrison AK. Cognitive behavior therapy for people with schizophrenia. *Psychiatry* (Edgmont). 2009;6(12):32–9.
  9. Divac N, Prostran M, Jakovceviski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int*. 2014;2014:656370. doi:10.1155/2014/656370
  10. Neuroscience Education Institute. Receptor binding profiles of atypical antipsychotics: Mechanisms of therapeutic actions and adverse side effects [Internet]. 2012. [cited 2021 Jun 18]. Available from: [http://cdn.neiglobal.com/content/practiceres/posters/50188\\_nei\\_009\\_bindings.pdf](http://cdn.neiglobal.com/content/practiceres/posters/50188_nei_009_bindings.pdf)
  11. Murray RM, Quattrone D, Natesan S, van Os J, Nordentoft M, Howes O, et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):361–5.
  12. Uçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: A brief overview. *World Psychiatry*. 2008;7(1):58–62.
  13. Brexpiprazole [package insert]. Tokyo: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; 2018.
  14. Wong DF, Raoufinia A, Bricmont P, Brašić JR, McQuade RD, Forbes RA, et al. An open-label, positron emission tomography study of the striatal D2/D3 receptor occupancy and pharmacokinetics of single-dose oral brexpiprazole in healthy participants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(5):717–25.
  15. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: Comparison with aripiprazole. *CNS Spectr*. 2016;21(1):1–6.
  16. Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists - aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: The 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2015;69(11):1211–20.
  17. Meesawatsom P. The ABC's of dopamine receptor partial agonists. ในการประชุมวิชาการความก้าวหน้าทางเภสัชวิทยาของยาใหม่ ครั้งที่ 19; วันที่ 11 มิถุนายน 2564; ณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. กรุงเทพมหานคร; 2564.
  18. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;164(1–3):127–35.
  19. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2015;172(9):870–80.
  20. Meade N, Shi L, Meehan SR, Weiss C, Ismail Z. Efficacy and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia presenting with severe symptoms: Post-hoc analysis of short- and long-term studies. *J Psychopharmacol*. 2020;34(8):829–38.
  21. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: Results from a randomized, exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(4):192–201.
  22. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Iwata N. Aripiprazole vs. brexpiprazole for acute schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(5):1459–70.
  23. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31–41.
  24. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide. 6<sup>th</sup> ed. New York: Cambridge university press; 2017.
  25. Brexpiprazole: Drug information [Internet]: Micromedex. [cited 2021 Dec 9]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>