



การใช้ aripiprazole เป็นยาเสริมการรักษา ของยาแก้มซึมเศร้าสำหรับโรคซึมเศร้าที่ดื้อ ต่อการรักษา

ธวัชชัย ลิฬหานาจ พบ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนบทบาทของ aripiprazole ในการใช้เป็นยาเสริมการรักษาของยาแก้มซึมเศร้าสำหรับโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา รวมทั้งฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ความปลอดภัย และการทนต่อยาได้

วิธีการศึกษา วรรณกรรมภาษาอังกฤษต่างๆ ถูกสืบค้นผ่าน PubMed โดยการใช้คำสำคัญ ได้แก่ major depressive disorder, treatment-resistant depression, atypical antipsychotics, aripiprazole และ neurotransmitters ข้อมูลต่างๆ ที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์จะถูกทบทวนและเอกสารอ้างอิงในบทความต่างๆ ถูกพิจารณาอย่างละเอียดรอบคอบ

ผลการศึกษา aripiprazole มีฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ 5-HT_{1A} receptors และมีฤทธิ์ antagonist ต่อ 5-HT_{2A} receptors ช่วยสนับสนุนการปล่อย dopamine ที่สมองส่วน prefrontal cortex และ hippocampus การทำหน้าที่ผิดปกติของ mesocorticolimbic dopamine system อาจเป็นสาเหตุให้เกิดอาการต่างๆ ของโรคซึมเศร้า การศึกษาแบบเปิดหลายการศึกษาและการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้าน 2 การศึกษาแสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ aripiprazole ในการใช้เป็นยาเสริมการรักษาของยาแก้มซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษาและผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาเพียงบางส่วน โดยทั่วไปผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ อาการง่วงไม่ติดที่ ภาวะหัวใจไม่สงบ คลื่นไส้ และปวดศีรษะ ขนาดยาเริ่มต้น คือ 2.5-5 มก.ต่อวัน ซึ่งช่วยให้ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีกว่าขนาดยาเริ่มต้น 10 มก.ต่อวัน สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นครั้งละ 5 มก.ต่อสัปดาห์ ขนาดยาสูงสุด คือ 15-20 มก.ต่อวัน ขึ้นกับการทนต่อยาได้ของผู้ป่วยและการตอบสนองต่อการรักษา

สรุป การใช้ aripiprazole ในระยะสั้นๆ เพื่อเสริมการรักษาของยาแก้มซึมเศร้าในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษาและผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาแก้มซึมเศร้าไม่สมบูรณ์เป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพและผู้ป่วยมีการทนต่อยาได้ดี

คำสำคัญ aripiprazole ยาแก้มซึมเศร้า การเสริมการรักษา โรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2551; 53(4): 417-434

* กองจิตเวชและประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพฯ



Aripiprazole Augmentation of Antidepressants for Treatment-resistant Major Depressive Disorder

Thawatchai Leelahanj M.D. *

Abstract

Objective: To review the role of aripiprazole as augmentation of antidepressants in treatment-resistant major depressive disorder as well as its pharmacology, safety and tolerability.

Method: A PubMed literature search of English papers was conducted using keywords major depressive disorder, treatment-resistant depression, atypical antipsychotics, aripiprazole and neurotransmitters. Data pertinent to the objective was reviewed and bibliographies of articles were further scrutinized for relevant literatures.

Results: Aripiprazole is a partial agonist at 5-HT_{1A} receptors and is an antagonist at 5-HT_{2A} receptors that enhance dopamine release in prefrontal cortex and hippocampus. A dysfunction of mesocorticolimbic dopamine system may underlie the symptoms of major depressive disorder. Several open-label studies and two randomized, double-blind, placebo-controlled studies showed the efficacy of aripiprazole as augmentation of antidepressants in patients with treatment-resistant depression and partial response to antidepressants. In general, aripiprazole is well tolerated. Commonly reported adverse events were akathisia, agitation, nausea and headache. A starting dose of 2.5-5 mg/d, which enhanced tolerability compared with a starting dose of 10 mg/d, could be increased weekly in 5 mg/d increments to a maximum dose of 15-20 mg/d based on assessment of tolerability and clinical response.

Conclusion: Adjunctive aripiprazole as a short-term augmentation strategy to antidepressants is efficacious and well tolerated in patients with treatment-resistant major depressive disorder and incomplete antidepressant response

Key words: aripiprazole, antidepressants, augmentation, treatment-resistant depression

J Psychiatr Assoc Thailand 2008; 53(4): 417-434

* Department of Psychiatry and Neurology, Phramongkutklao Hospital Bangkok

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) มีการพัฒนาอย่างรวดเร็วในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะมียาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) หลายกลุ่มหลายชนิด แต่ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งยังคงมีอาการของโรคซึมเศร้าอยู่และไม่สามารถกลับไปมีระดับความสามารถในการทำงานได้เป็นปกติ การสงบของโรค (remission) มีเพียงร้อยละ 30 ถึง 50 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์² การศึกษาในโครงการ STAR*D เมื่อไม่นานนี้ชี้ให้เห็นว่า ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้ามีการตอบสนองต่อการรักษาเป็นที่พอใจและมีเพียง 1 ใน 3 เท่านั้นที่มีการสงบของโรค^{3,4} ยิ่งไปกว่านั้น อัตราการสงบของโรคลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังจากได้รับยาแก้ซึมเศร้าชนิดที่สอง⁴ อาการซึมเศร้าที่หลงเหลืออยู่ (residual symptoms) เป็นสิ่งที่พบได้บ่อยและสัมพันธ์กับผลลบที่ตามมาหลายประการ ได้แก่ การมีอัตราการเกิดโรคกลับ (relapse rate) เพิ่มขึ้น การเกิดโรคครั้งต่อไปรุนแรงมากขึ้น ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะการเจ็บป่วยร่วม (comorbidity) ด้วยโรคทางกายและโรคจิตเวชเพิ่มขึ้น และเกิดความบกพร่องทางจิตสังคม (psychosocial impairment)⁵⁻⁷

การใช้ยาเสริมการรักษา (augmentation) ของยาแก้ซึมเศร้าเพื่อเพิ่มโอกาสของการเกิดการสงบของโรคและทำให้อาการที่หลงเหลืออยู่หมดไปหรือเหลือน้อยที่สุด⁸ โดยทั่วไปแล้ว ยาที่มีประสิทธิภาพและนิยมในการใช้เป็นยาเสริมการรักษา ได้แก่ ลิเทียม (lithium) และ triiodothyronine (T₃)⁹⁻¹¹ เร็วๆ นี้มีการทบทวนวรรณกรรม^{12,13} และการทำ meta-analysis¹⁴ ของการใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) เช่น risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone และ aripiprazole เป็นยาเสริมการรักษาของยาแก้ซึมเศร้า พบว่ามีประสิทธิภาพในการเป็นยาเสริมการรักษาในโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา (treatment-resistant depression:

TRD) แม้จะมียาหลายชนิดที่ใช้เสริมการรักษา แต่มีเพียง aripiprazole ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2007 สำหรับข้อบ่งชี้ในการใช้ เป็นยาเสริมการรักษาของยาแก้ซึมเศร้าในการรักษาโรคซึมเศร้า¹⁵

บทความนี้เป็นบททบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการใช้ aripiprazole เป็นยาเสริมการรักษาของยาแก้ซึมเศร้าในโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษาทั้งในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา กลไกการออกฤทธิ์ ตลอดจนแนวทางการบริหารยา

วิธีการศึกษา

การศึกษาต่างๆ ที่เป็นภาษาอังกฤษถูกสืบค้นผ่าน PubMed โดยการใช้คำสำคัญ ได้แก่ major depressive disorder, treatment-resistant depression, atypical antipsychotics, aripiprazole และ neurotransmitters การศึกษาที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์จะไม่ถูกรวมเข้ามาในบทความนี้ เอกสารอ้างอิงในบทความต่างๆ และในหนังสือถูกพิจารณาอย่างละเอียดรอบคอบเพื่อให้ได้ข้อมูลที่สอดคล้องสำหรับบทความนี้

ผลการศึกษา

1. เกษัชวิทยาของการมีฤทธิ์แก้ซึมเศร้า

1.1 สารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับอาการซึมเศร้า

เป็นที่ทราบกันว่าสารสื่อประสาท (neurotransmitters) ที่เกี่ยวข้องกับการมีฤทธิ์แก้อาการซึมเศร้า ได้แก่ serotonin (5-HT), dopamine (DA) และ norepinephrine (NE) ซึ่งใช้อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาแก้ซึมเศร้า แต่สำหรับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่รวมทั้ง aripiprazole นั้น จากการศึกษาพบว่า สารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องอย่างชัดเจนกับการมีฤทธิ์ในการรักษาอาการซึมเศร้า คือ DA ส่วน 5-HT นั้นออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง DA ผ่านทาง 5-HT_{1A} receptor และออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง DA ผ่านทาง

5-HT_{2A} receptor ดังจะได้กล่าวรายละเอียดในภายหลัง

1.2 Dopamine pathways

สมองส่วน substantia nigra และ ventral tegmental area (VTA) เป็นที่อยู่ของ dopamine-producing neurons โดยทำการ projection เส้นใยประสาทผ่าน medial forebrain bundle ไปยังส่วนของสมอง 3 บริเวณ โดย 3 pathways คือ¹⁶

1. nigrostriatal pathway ทำการ project จาก substantia nigra ไปยัง dorsal striatum (caudate และ putamen) มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับ motor planning, execution of movement และ cognition

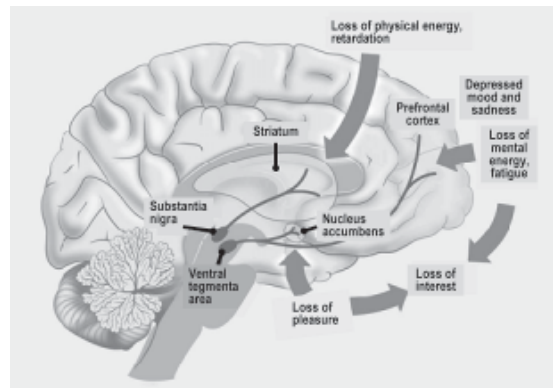
2. mesocortical pathway ทำการ project จาก VTA ไปยังสมองส่วน anterior cingulate cortex, entorhinal cortex และ prefrontal cortex มีหน้าที่เกี่ยวกับ concentration, executive function และอารมณ์

3. mesolimbic pathway ทำการ project จาก VTA ไปยัง ventral striatum (nucleus accumbens และ olfactory tubercle), hippocampus, amygdala และ septum มีความสำคัญต่อ motivation, experience of pleasure และ reward

1.3 Dopamine กับอาการต่างๆ ของอาการซึมเศร้า

ก. depressed mood และ sadness

จากการศึกษาพบว่า มีความสัมพันธ์ระหว่าง depressed mood และ sadness กับการมี abnormal neuronal activity ของสมองส่วน medial prefrontal cortex (ประกอบด้วย anterior cingulate และ orbitofrontal cortex) สมองส่วนนี้ได้รับ innervation จาก serotonergic (midbrain raphe), noradrenergic (locus coeruleus) และ dopaminergic (VTA) pathways การลดลงของ NE, 5-HT และ DA อาจเกี่ยวข้องกับการทำให้เกิด low mood ได้ ยาที่ช่วยเพิ่มระดับของสารสื่อประสาท monoamine พบว่า ช่วยทำให้ depressed mood และ sadness ดีขึ้น¹⁷ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ภาพแสดง dopamine systems ในสมองส่วนต่างๆ และตำแหน่งของสมองที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดอาการต่างๆ ของอาการซึมเศร้า (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17)

ข. diminished interest หรือ pleasure

ความรู้สึกลดลง (pleasure) ถูกควบคุมโดย mesocorticolimbic dopaminergic pathway โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่สมองส่วน nucleus accumbens¹⁸ การทำหน้าที่ผิดปกติ (เช่น hypofunction) ของ mesocorticolimbic dopamine system ซึ่ง innervate สมองส่วน limbic structures (เช่น nucleus accumbens, amygdala, ventral hippocampus) และสมองส่วน cortex (เช่น prefrontal cortex) อาจเป็นสาเหตุของอาการต่างๆ คือ loss of motivation, loss of interest และ inability to experience pleasure ซึ่งเป็นอาการที่พบในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า¹⁷ (รูปที่ 1) ดังนั้น ยาที่ช่วยให้การหลั่ง DA ที่สมองบริเวณ mesocorticolimbic เพิ่มขึ้นก็อาจทำให้อาการ loss of pleasure, interest และ lack of motivation ดีขึ้น

ค. fatigue และ loss of energy

การมี physical fatigue เชื่อว่าอาจเกี่ยวกับสมองส่วน striatum (ถูก innervate โดย dopaminergic และ serotonergic neurons) และ cerebellum (ถูก innervate โดย noradrenergic neurons)¹⁹ ในขณะที่ mental fatigue และการขาด mental energy เกี่ยวข้องกับสมองส่วน cortex โดยเฉพาะที่บริเวณ dorsolateral prefrontal cortex

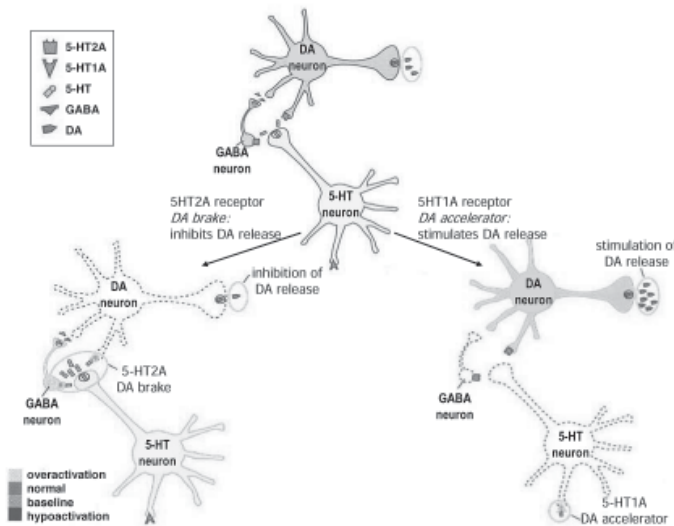
(DLPFC)²⁰ (รูปที่ 1) ยาที่เพิ่มการหลั่ง NE และ/หรือ DA ที่ pathways ดังกล่าวน่าจะเหมาะสมในการรักษาอาการ fatigue และ loss of energy¹⁷

1.4 Serotonin receptors

ก. 5-HT_{1A} receptor

5-HT_{1A} receptors พบทั่วไปในสมองแต่มีความเข้มข้นสูงสุดที่บริเวณ frontal cortex, subthalamic nucleus, entopeduncular nucleus และ dorsal กับ median raphe nucleus²¹ การกระตุ้น 5-HT_{1A} receptor เชื่อว่าเป็นตัวกลางสำคัญในการทำให้ยามีฤทธิ์แก้ซึมเศร้าและฤทธิ์คลายกังวล²¹⁻²³ intrinsic activity ของยาที่มีคุณสมบัติเป็น 5-HT_{1A} receptor agonists ที่ 5-HT_{1A} receptors เป็นตัวชี้ถึงผลของการมีฤทธิ์แก้ซึมเศร้าและฤทธิ์คลายกังวล²⁴

5-HT_{1A} receptors อยู่ทั้งที่ presynaptic บริเวณ somatodendritic ของ serotonin neuron และออกฤทธิ์เป็น autoreceptors คือ ยับยั้งการส่งกระแสประสาทของ serotonin neuron ทำให้การปล่อย 5-HT ที่ปลายประสาท (axon terminal) ลดลง เมื่อ 5-HT_{1A} ยับยั้งการปล่อย 5-HT จะทำให้ postsynaptic 5-HT_{2A} receptors ที่อยู่บน dopamine neuron ไม่เกิดการถูกกระตุ้น (การกระตุ้น postsynaptic 5-HT_{2A} receptors ที่ dopamine neuron จะยับยั้งการปล่อย DA) ทำให้เกิดการกระตุ้นการปล่อย DA ที่ปลายประสาทของ dopamine neuron กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ เมื่อเกิดการกระตุ้น 5-HT_{1A} จะทำให้ไม่เกิด 5-HT_{2A} dopamine brake และ dopamine neurons ก็จะไม่ถูกยับยั้งด้วยฤทธิ์ของ 5-HT ผ่านทาง postsynaptic 5-HT_{2A} receptors ดังนั้น 5-HT_{1A} receptor จึงเป็น “dopamine accelerator”²⁵ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 การออกฤทธิ์ตรงข้ามกันของ 5-HT_{1A} และ 5-HT_{2A} receptors ต่อการปล่อย DA²⁵

คำอธิบายรูป 5-HT_{1A} และ 5-HT_{2A} receptors มีอิทธิพลต่อการปล่อย DA ทั้งทางตรงหรือผ่านทาง gamma aminobutyric acid (GABA) neurons โดย receptors ทั้งสองนี้มีผลตรงข้ามกันต่อการปล่อย DA เมื่อ 5-HT จับกับ 5-HT_{1A} receptors ที่ postsynaptic DA neurons จะทำให้เกิดการยับยั้งการปล่อย DA (ดูรูปล่างซ้าย) ในทำนองเดียวกัน เมื่อ 5-HT จับกับ 5-HT_{2A} receptors ที่อยู่บน GABA interneurons ทำให้เกิดการปล่อย GABA ซึ่งจะไปยับยั้งการปล่อย DA เช่นกัน (ดูมุมล่างซ้าย) สำหรับ 5-HT_{1A} somatodendritic autoreceptors (ดูรูปล่างขวา) นั้นเมื่อ 5-HT จับกับ 5-HT_{1A} receptors ก็จะยับยั้งการปล่อย 5-HT ทำให้ 5-HT ไม่สามารถยับยั้งการปล่อย DA ทำให้การปล่อย DA ไม่ถูกยับยั้ง (ขั้นตอนนี้เรียกว่า disinhibition) จึงเกิดการปล่อย DA เพิ่มขึ้นที่ axon terminal ของ DA neurons ดังนั้น 5-HT_{1A} receptors จึงทำหน้าที่เร่งการปล่อย DA

ข. 5-HT_{2A} receptor

5-HT_{2A} receptors พบทั่วไปในสมองเช่นเดียวกับ 5-HT_{1A} receptors แต่มีความเข้มข้นสูงสุดที่บริเวณ cerebral cortex โดยอยู่บน cortical และ hippocampal pyramidal glutamatergic neurons และ GABAergic interneurons²⁶ การมีฤทธิ์แก้อาการซึมเศร้าเกี่ยวข้องกับ การยับยั้ง 5-HT_{2A} receptors ที่ mesocortical dopamine pathway²⁷

serotonin neurons ทำการ innervate dopamine neurons ผ่านทาง postsynaptic 5-HT_{2A} receptors เมื่อเกิดการปล่อย 5-HT ไปยัง postsynaptic 5-HT_{2A} receptors ซึ่งอยู่บน dopamine neurons จะทำให้ การทำงานของ dopamine neuron ถูกยับยั้ง ส่งผลให้ dopamine neuron ลดการปล่อย DA ดังนั้น 5-HT_{2A} receptor จึงเป็น “dopamine brake”²⁵ (รูปที่ 2) 5-HT_{1A} receptor และ 5-HT_{2A} receptor จึงออกฤทธิ์ตรงกันข้าม ในการควบคุมการปล่อย DA

1.5 เกสัชวิทยาของ aripiprazole

ก. เกสัชพลศาสตร์

aripiprazole มี high affinity ต่อ dopamine receptor ชนิด D₂ และ D₃ และ serotonin receptor ชนิด 5-HT_{1A} และ 5-HT_{2A} มี moderate affinity ต่อ D₄ และ 5-HT_{2C}, 5-HT_{2B}, 5-HT₆ และ 5-HT₇ receptors ส่วน receptors อื่นนั้นพบว่า มี weak affinity ต่อ α₁-adrenergic receptor, histaminergic H₁ receptor และ muscarinic M₁ receptor สำหรับฤทธิ์ต่อ receptor นั้น aripiprazole ออกฤทธิ์เป็น partial agonist ที่ receptor ชนิด D₂, D₃, D₄, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} และ 5-HT₇ ขณะที่ออกฤทธิ์ เป็น antagonist ที่ receptor ชนิด 5-HT_{2A} และ 5-HT₆²⁸⁻³⁴

ข. ฤทธิ์แก้ซึมเศร้า

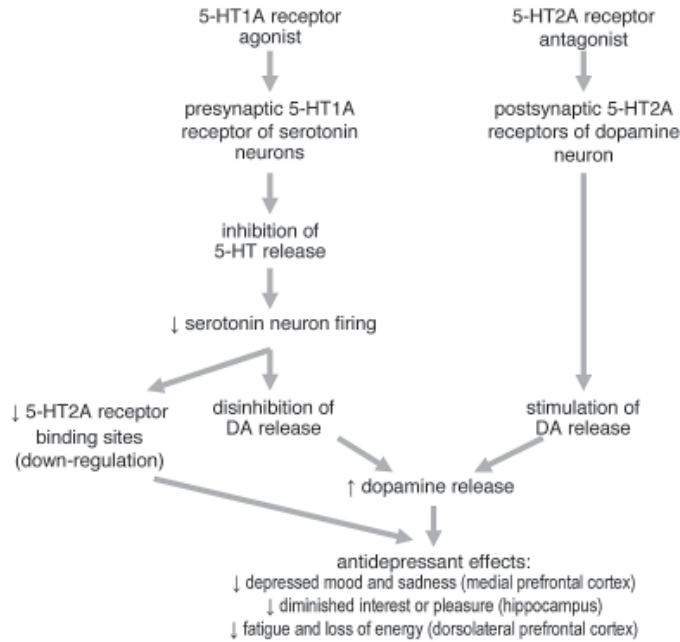
การเพิ่มระดับของ DA ที่สมองบริเวณ prefrontal cortex เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการมีฤทธิ์แก้ซึมเศร้า ของยากลุ่ม 5-HT_{1A} receptor agonist^{22,35} aripiprazole ซึ่งมีฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ 5-HT_{1A} receptor จะกระตุ้น

การปล่อย DA เพิ่มขึ้นตามกลไกที่กล่าวแล้วข้างต้น จากการศึกษาพบว่า aripiprazole ช่วยเพิ่มการปล่อย DA ที่ hippocampus และ medial prefrontal cortex โดยอาศัย กลไกซึ่งผ่านการกระตุ้นของ 5-HT_{1A} receptor^{24,27,36,37} ในขณะเดียวกัน การมีฤทธิ์เป็น 5-HT_{2A} heteroreceptor blockage ที่ presynaptic dopaminergic neurons ของ aripiprazole จะกระตุ้นการปล่อย DA ที่ mesocortical dopamine pathway ทำให้ระดับ DA ที่ prefrontal cortex เพิ่มขึ้น²⁷ ดังนั้น aripiprazole จึงมีผลทำให้เกิดการปล่อย DA ที่สมองส่วน prefrontal cortex และ hippocampus เพิ่มขึ้นด้วยการมีฤทธิ์ 2 ประการคือเป็น 5-HT_{1A} receptor agonist และ 5-HT_{2A} receptor antagonist การศึกษา ในสัตว์ทดลอง^{38,39} ยังพบว่า ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ ซึ่งมีฤทธิ์เป็น 5-HT_{2A} receptor antagonist ทำให้เกิด down regulation ของ 5-HT_{2A} receptors ในบริเวณ frontal cortex และอาจเกี่ยวข้องกับการมีฤทธิ์แก้ซึมเศร้าของ ยากลุ่มนี้ (การทำให้เกิด down regulation ของ 5-HT_{2A} receptors ของยากลุ่ม SSRIs เป็นกลไกหนึ่งที่สำคัญ ในการมีฤทธิ์แก้ซึมเศร้าของยากลุ่ม SSRIs) สำหรับ ฤทธิ์ partial agonist ที่ receptor ชนิด D₂, D₃, D₄ และ 5-HT_{2C} กับผลต่อ DA หรือผลต่อการมีฤทธิ์แก้ซึมเศร้านั้น ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าเป็นอย่างไร กลไกการออกฤทธิ์ แก้ซึมเศร้าของ aripiprazole (แผนภูมิที่ 1)

2. ประสิทธิภาพของ aripiprazole ในการรักษา โรคซึมเศร้า

2.1 การศึกษาแบบเปิดและการศึกษา ย้อนหลัง

Barbee และคณะ⁴⁰ ทำการทบทวนประวัตีย้อนหลัง ถึงประสิทธิภาพของการใช้ aripiprazole เป็นยาเสริม การรักษาของยาแก้ซึมเศร้าในผู้ป่วย TRD จำนวน 30 ราย ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าวร่วมกับการ ใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ขนานอื่นๆ (risperidone N=12, olanzapine N=6, quetiapine N=9 และ ziprasidone



แผนภูมิที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ aripiprazole ในการรักษาอาการซึมเศร้าจากการที่ยามีคุณสมบัติเป็น 5-HT_{1A} receptor agonist (คอลิมันซ์าย) และ 5-HT_{2A} receptor antagonist (คอลิมันซ์วา)

N=3) เป็นยาเสริมการรักษา ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 14 รายจาก 30 ราย (ร้อยละ 46.7) ตอบสนองต่อการใช้ aripiprazole เป็นยาเสริมการรักษา โดยได้รับการประเมินด้วย clinical global impression-improvement (CGI-I) เป็น much หรือ very much improve เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 6 ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาได้รับ aripiprazole เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 3 สัปดาห์

การศึกษาแบบเปิดระยะเวลา 8 สัปดาห์⁴¹ ถึงการใช้ aripiprazole เป็นยาเสริมการรักษาสำหรับยาแก้ซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 15 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือตอบสนองต่อการรักษาไม่สมบูรณ์ หลังจากได้รับยาแก้ซึมเศร้า (SSRI: N=11, venlafaxine: N=3 หรือ bupropion: N=1) พบว่า ผู้ป่วยมีค่าฐาน (baseline) ของค่าคะแนนเฉลี่ย Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) เท่ากับ 18.9±3.4 เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 8 มีค่าคะแนนเฉลี่ย HAM-D เท่ากับ 4.3±4.4 และเท่ากับ 2.5±2.7

สำหรับผู้ป่วย 8 รายที่เข้าสู่อการศึกษารอบ 8 สัปดาห์ เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 1 ผู้ป่วยร้อยละ 46.7 (7 ใน 15 ราย) มีการตอบสนองต่อการรักษา (response) (มีการลดลงของค่า HAM-D จากค่าฐาน ≥ร้อยละ 50) และร้อยละ 40.0 (6 ใน 15 ราย) มีการสงบของโรค (remission) (ค่าคะแนน HAM-D ≤7) เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 2 ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 66.7 (10 ใน 15 ราย) และมีการสงบของโรค ร้อยละ 60 (9 ใน 15 ราย) และเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 8 พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาและมีการสงบของโรค ร้อยละ 93.3 (14 ใน 15 ราย) และร้อยละ 86.7 (13 ใน 15 ราย) ตามลำดับ อัตราการหยุดการรักษา (discontinuation rate) หลังจากสัปดาห์ที่ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดเริ่มต้น (starting dose) 2.5 มก.ต่อวัน (1 ใน 8 ราย) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดเริ่มต้น 10 มก.ต่อวัน (3 ใน 7 ราย) เมื่อถึงจุดสิ้นสุดการศึกษา (endpoint) ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด

เริ่มต้น 2.5 มก.ต่อวัน มีอัตราการหยุดการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดเริ่มต้น 10 มก.ต่อวัน (ร้อยละ 37.5 (3 ใน 8 ราย) เทียบกับร้อยละ 57.1 (3 ใน 8 ราย) ตามลำดับ)

การใช้ aripiprazole (10-30 มก.ต่อวัน) เสริมการรักษาของยากกลุ่ม SSRIs ในผู้ป่วย TRD 12 รายเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 58.3 มีการตอบสนองต่อการรักษา (ประเมินด้วย HAM-D) และร้อยละ 41.7 มีการสงบของโรค⁴² ซึ่งคล้ายคลึงกันกับอีกการศึกษา⁴³ ที่พบว่าเมื่ออัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ประเมินด้วย CGI-I) ร้อยละ 58.8

Patkar และคณะ⁴⁴ ทำการศึกษาแบบเปิดระยะเวลา 6 สัปดาห์ถึงประสิทธิผลของ aripiprazole สำหรับใช้เป็นยาเสริมในการรักษาผู้ป่วย TRD (N=10) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้า (SSRI: N=6, SSRI+TCA: N=1, venlafaxine: N=1, mirtazapine: N=1 หรือ nefazodone: N=1 และมีผู้ป่วย 8 ใน 10 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้ามามาก่อนอย่างน้อย 2 ขนาน) โดยขนาดยาเริ่มต้นเท่ากับ 10 มก.ต่อวัน และปรับขนาดยาระหว่าง 10-30 มก.ต่อวัน ผลการศึกษาพบว่า ขนาดยาเฉลี่ยของ aripiprazole เท่ากับ 13.21 มก.ต่อวัน ผู้ป่วยมีการลดลงของค่าคะแนนเฉลี่ย HAM-D จากค่าฐาน (23.0±8.1) ถึงจุดสิ้นสุดการศึกษา (8.1±6.0) อย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001) ผู้ป่วยร้อยละ 70 (7 ใน 10 ราย) มีการตอบสนองต่อการรักษา (1 รายตอบสนองต่อการรักษาในสัปดาห์แรก และ 7 รายตอบสนองต่อการรักษาในสัปดาห์ที่ 2) และร้อยละ 30 (3 ใน 10 ราย) มีการสงบของโรค

การศึกษาระยะประสิทธิผลของ aripiprazole ขนาด 5-30 มก.ต่อวัน ในการใช้เสริมการรักษาของยาแก้ซึมเศร้า เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ในผู้ป่วย TRD 11 ราย พบว่ามีการลดลงของค่า HAM-D (p=0.003) และค่า clinical global impression-severity (CGI-S) (p=0.003) อย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วยร้อยละ 63.6 (7 ใน 11 ราย) มีการ

ตอบสนองต่อการรักษาและมีการสงบของโรคร้อยละ 27.3 (3 ใน 11 ราย) ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 10.8±2.4 มก.ต่อวัน⁴⁵

การศึกษาแบบเปิดระยะเวลา 4 สัปดาห์เปรียบเทียบการใช้ mirtazapine ขนาดเดียวขนาด 45 มก.ต่อวัน (N=20) กับการใช้ mirtazapine ขนาด 45 มก.ต่อวัน ร่วมกับ aripiprazole ขนาด 15 มก.ต่อวัน (N=20) ในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 40 ราย โดย 15 รายเป็น TRD ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ mirtazapine ขนาดเดียวมีระยะเวลาการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่เป็น TRD (3.69±0.19 สัปดาห์) นานกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็น TRD (3.21±0.15 สัปดาห์) อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.02) ส่วนกลุ่มที่ได้รับ mirtazapine ร่วมกับ aripiprazole มีระยะเวลาการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่เป็น TRD (3.39±0.17 สัปดาห์) ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่เป็น TRD (3.29±0.16 สัปดาห์) อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.38)⁴⁶

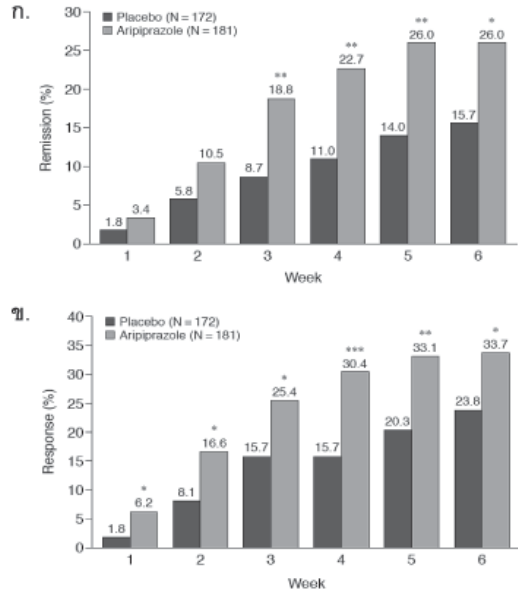
การศึกษากการใช้ aripiprazole ขนาด 5-15 มก.ต่อวัน ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอายุมาก (≥50 ปี) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย SSRI (N=20) เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 63.0±9.6 ปี ค่า HAM-D เมื่อเข้าสู่การศึกษาเท่ากับ 20.0 และลดลงเหลือ 7.6 เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ผู้ป่วยร้อยละ 50 มีการสงบของโรค (ใช้ค่าคะแนน HAM-D ≤10) หลังสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 6⁴⁷

เร็วขึ้นนี้มีการศึกษาแบบเปิดระยะเวลา 12 สัปดาห์ถึงประสิทธิผลของ aripiprazole (5-30 มก.ต่อวัน) ในการใช้เป็นยาเสริมการรักษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (N=15) ที่ไม่ตอบสนองต่อ SSRI (N=10) หรือ SNRI (N=5) ผลการศึกษาเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 12 พบว่า ผู้ป่วย 7 ใน 14 ราย (นอกจากการศึกษา 1 ราย) มีการตอบสนองต่อการรักษาและ 4 ใน 14 ราย (ร้อยละ 28.6) มีการสงบของโรค (ค่าคะแนน HAM-D ≤7) ขนาดยาเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 22.5 มก.ต่อวัน โดยที่ 3 รายได้รับยาขนาด 30 มก.ต่อวัน 2 รายได้รับ

20 มก.ต่อวัน 1 รายได้รับ 10 มก.ต่อวัน และ 1 รายได้รับ 5 มก.ต่อวัน⁴⁸

**2.2 การศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้าน
เปรียบเทียบกับยาหลอก**

Berman และคณะ⁴⁹ ทำการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้าน (double-blind) เปรียบเทียบประสิทธิผลของ aripiprazole กับยาหลอกในการใช้เป็นยาเสริมการรักษาของยาแก้ซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ตอบสนองต่อการรักษาไม่สมบูรณ์ด้วยยาแก้ซึมเศร้าโดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ระยะ คือ ระยะแรก (prospective treatment phase) เป็นระยะที่ผู้ป่วย (N=781) ได้รับยาแก้ซึมเศร้า (ได้แก่ fluoxetine 20 หรือ 40 มก.ต่อวัน escitalopam 10 หรือ 20 มก.ต่อวัน paroxetine controlled-release 37.5 หรือ 50 มก.ต่อวัน sertraline 100 หรือ 150 มก.ต่อวัน หรือ venlafaxine 150 หรือ 225 มก.ต่อวัน) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาไม่สมบูรณ์ (N=362) จะถูกสุ่มเข้าสู่การศึกษาระยะที่สอง (double-blind phase) โดยได้รับ aripiprazole (N=181) (ขนาด 2-15 มก.ต่อวัน เมื่อให้ร่วมกับ fluoxetine หรือ paroxetine และขนาด 2-20 มก.ต่อวัน เมื่อให้ร่วมกับยาขนานอื่นที่เหลือ) หรือยาหลอก (N=176) ต่อไปอีก 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ aripiprazole มีการลดลงของค่าคะแนน Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) เฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (-8.8 เทียบกับ -5.8; $p < 0.001$) มีอัตราการสงบของโรค (ค่าคะแนน MADRS ≤ 10) แตกต่างจากอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 (ร้อยละ 18.8 เทียบกับร้อยละ 8.7; $p = 0.006$) ต่อเนื่องจนถึงสิ้นสุดการศึกษา (ร้อยละ 26.0 เทียบกับร้อยละ 15.7; $p = 0.011$) ส่วนอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (มีการลดลงของค่า MADRS จากค่าฐาน \geq ร้อยละ 50) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์แรก (ร้อยละ 6.2 เทียบกับร้อยละ 1.8; $p = 0.025$) และต่อเนื่องจนถึงสิ้นสุดการศึกษา (ร้อยละ 33.7 เทียบกับร้อยละ 23.8; $p = 0.027$) (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 อัตราการสงบของโรค (ก.) และอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ข.) เปรียบเทียบระหว่าง aripiprazole กับยาหลอกในการใช้เป็นยาเสริมการรักษา⁴⁹

* $p < 0.05$ เทียบกับยาหลอก, ** $p < 0.001$ เทียบกับยาหลอก, *** $p < 0.001$ เทียบกับยาหลอก

ขนาดยาเฉลี่ยของ aripiprazole ในสัปดาห์สุดท้ายของการรักษาเท่ากับ 11.8 มก.ต่อวัน ซึ่งใกล้เคียงกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้าแต่ละขนาน (escitalopam 11 มก.ต่อวัน fluoxetine 11 มก.ต่อวัน paroxetine 10 มก.ต่อวัน sertraline 14 มก.ต่อวัน และ venlafaxine 12 มก.ต่อวัน) ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาเมื่อถึงจุดสิ้นสุด การศึกษาได้รับ aripiprazole ในขนาดยาดังนี้ คือ ขนาด 2 มก.ต่อวัน มีผู้ป่วยร้อยละ 7 ขนาด 5 มก.ต่อวัน ร้อยละ 20 ขนาด 10 มก.ต่อวัน ร้อยละ 23 ขนาด 15 มก.ต่อวัน ร้อยละ 31 และขนาด 20 มก.ต่อวัน ร้อยละ 20⁴⁹

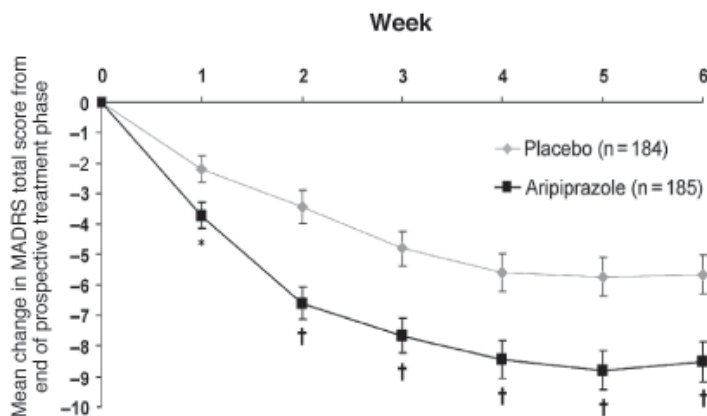
การศึกษาที่สอง⁵⁰ ซึ่งมีรูปแบบการวิจัยเหมือนการศึกษาแรก⁴⁹ คือ เปรียบเทียบการใช้ aripiprazole (N=191) กับยาหลอก (N=190) เป็นยาเสริมการรักษาของยาแก้ซึมเศร้าเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์หลังจากที่ได้รับ

ยาแก้ซึมเศร้ามาแล้วเป็นเวลา 8 สัปดาห์แต่มีการตอบสนองต่อการรักษาไม่สมบูรณ์ (N=381) (มีการลดลงของค่า HAM-D จากค่าฐานถึงจุดสิ้นสุดการศึกษา น้อยกว่าร้อยละ 50) ขนาดยาที่ใช้ 5-20 มก.ต่อวัน (ยกเว้น fluoxetine กับ paroxetine ไม่เกิน 15 มก.ต่อวัน) หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้สามารถลดขนาดยาเป็น 2 มก.ต่อวัน เมื่อถูกส่งเข้าการศึกษาแบบปิดสองด้านผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้าแต่ละขนานมีสัดส่วนดังนี้ escitalopam ร้อยละ 30.4 venlafaxine ร้อยละ 28.1 sertraline ร้อยละ 19.7 fluoxetine ร้อยละ 14.7 และ paroxetine ร้อยละ 7.1 จากผลการศึกษพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ aripiprazole มีการลดลงของค่าคะแนน MADRS เฉลี่ยเมื่อสิ้นสุดการศึกษามากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (-8.5 เทียบกับ -5.7; p=0.001) โดยแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์แรก (-3.3 เทียบกับ -2.2; p=0.007) และต่อเนื่องตลอดการศึกษา (รูปที่ 4) อัตราการสงบของโรคในกลุ่ม aripiprazole สูงกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ต่อเนื่อง

ไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษา (ร้อยละ 25.4 เทียบกับร้อยละ 15.2; p=0.016) ค่า number needed-to-treat (NNT) ของการสงบของโรคที่จุดสิ้นสุดการศึกษาเท่ากับ 10 สำหรับการตอบสนองต่อการรักษาพบว่า กลุ่ม aripiprazole มีการตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนถึงสัปดาห์ที่ 6 (ร้อยละ 32.4 เทียบกับร้อยละ 17.4; p<0.001) ค่า NNT ของการตอบสนองต่อการรักษาที่สัปดาห์ที่ 6 เท่ากับ 7

ขนาดยาเฉลี่ยของ aripiprazole ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายของการศึกษาระยะปิดสองด้านเท่ากับ 11.0 มก.ต่อวัน ซึ่งใกล้เคียงกันระหว่างยาแก้ซึมเศร้าแต่ละขนานโดยขนาดยาต่ำสุดเท่ากับ 10.0 มก.ต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับ fluoxetine และสูงสุดที่ 11.7 มก.ต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับ escitalopam⁵⁰

การศึกษาประสิทธิภาพของ aripiprazole ในการใช้เป็นยาเสริมการรักษาของยาแก้ซึมเศร้าสรุปได้ (ตารางที่ 1)



รูปที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของค่าคะแนน MADRS เฉลี่ยเปรียบเทียบระหว่าง aripiprazole กับยาหลอก⁵⁰

*p<0.01 เทียบกับยาหลอก, **p<0.001 เทียบกับยาหลอก

ตารางที่ 1 การศึกษาประสิทธิผลของ aripiprazole ในการใช้เป็นยาเสริมการรักษาของยาแก้ซึมเศร้า

การศึกษา	วิธีวิจัย	จำนวน	ระยะเวลา	เครื่องมือ	ผลการศึกษา
Barbee และคณะ 2004 ⁴⁰	การทบทวน ย้อนหลัง	30	6 สัปดาห์	CGI	14 รายจาก 30 ราย (ร้อยละ 46.7) มีค่า CGI - I เป็น 1 หรือ 2
Simon และ Nemeroff 2005 ⁴¹	แบบเปิด	15	8 สัปดาห์	HAM-D	14 ใน 15 รายมีการตอบสนองต่อการรักษา และ 13 ใน 15 รายมีการสงบของโรค ร้อยละ 58.3 มีการตอบสนองต่อการรักษา และร้อยละ 41.7 มีการสงบของโรค
Papakostas และคณะ 2005 ⁴²	แบบเปิด	12	8 สัปดาห์	HAM-D	อัตราการตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 58.8 ผู้ป่วยร้อยละ 70 ตอบสนองต่อการรักษา และร้อยละ 30 มีการสงบของโรค
Worthington และคณะ 2005 ⁴³	แบบเปิด	17	12 สัปดาห์	CGI	ค่า HAM-D ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ การตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 63.6 และการสงบของโรค ร้อยละ 27.3
Patkar และคณะ 2006 ⁴⁴	แบบเปิด	10	6 สัปดาห์	HAM-D	กลุ่มที่ได้รับ mirtazapine มีระยะเวลา การตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่เป็น TRD นานกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็น TRD ส่วนกลุ่มที่ได้รับ mirtazapine ร่วมกับ aripiprazole ระยะเวลา ไม่แตกต่างกัน
Pae และคณะ 2007 ⁴⁵	แบบเปิด	13	6 สัปดาห์	HAM-D	ผู้ป่วยร้อยละ 50 มีการสงบของโรคหลังสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 6
Schule และคณะ 2007 ⁴⁶	แบบเปิด	40	4 สัปดาห์	HAM-D	ร้อยละ 50 มีการตอบสนองต่อการรักษา และร้อยละ 28.6 มีการสงบของโรค
Rutherford และคณะ 2007 ⁴⁷	แบบเปิด	20	6 สัปดาห์	HAM-D	กลุ่ม aripiprazole มีการลดลงของค่าคะแนนเฉลี่ย MADRS มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ
Hellerstein และคณะ 2008 ⁴⁸	แบบเปิด	15	12 สัปดาห์	HAM-D	การสงบของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา ในกลุ่ม aripiprazole สูงกว่ากลุ่มยาหลอกอย่าง มีนัยสำคัญ
Berman และคณะ 2007 ⁴⁹	สุ่มปกปิด สองด้าน	362	6 สัปดาห์	MADRS	
Marcus และคณะ 2008 ⁵⁰	สุ่มปกปิด สองด้าน	381	6 สัปดาห์	MADRS	

3. ความปลอดภัยและการทนต่อยาได้

โดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าสามารถทนต่อ aripiprazole ในขนาด 2-15 มก.ต่อวัน สำหรับการกินยา วันละครั้งได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่เกิดขึ้นเกือบทั้งหมดมีความรุนแรงของอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยบางรายอาจมีความจำเป็นที่จะต้องปรับลดขนาดยาเพื่อให้ทนต่อยาได้

3.1 อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ

จากการศึกษาแบบเปิด⁴⁰⁻⁴⁸ พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้รับ

aripiprazole เป็นยาเสริมการรักษา ได้แก่ อาการนั่งไม่ติดที่ (akathisia) ความกระสับกระส่าย (restlessness) ภาวะกายใจไม่สงบ (agitation) นอนไม่หลับ (insomnia) ง่วงนอน (sedation) ปวดศีรษะ ความล้า (fatigue) และคลื่นไส้

การศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้าน^{49,50} พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับ aripiprazole มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ได้แก่ อาการนั่งไม่ติดที่ ความกระสับกระส่าย นอนไม่หลับ ความล้า อาการง่วงซึม (somnia) และอาการสั่น (tremor) อาการ

ไม่เพียงประสงค์ที่พบอุบัติการณ์มากกว่าร้อยละ 5 (ตารางที่ 2) การศึกษาแรก⁴⁹ กลุ่ม aripiprazole มีอัตราการออกจากการศึกษา (rate of discontinuation) อันเนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์ใกล้เคียงกับกลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 2.2 เทียบกับร้อยละ 1.7) ส่วนการศึกษาที่สองพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ aripiprazole มีอัตราการออกจากการศึกษาสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 3.7 เทียบกับร้อยละ 1.1)

3.2 Akathisia

ผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่า akathisia หรืออาการนั่งไม่ติดที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้รับ aripiprazole เป็นยาเสริมการรักษา การศึกษาของ Berman และคณะ⁴⁹ พบว่า ครั้งสุดท้าย (last visit) ของมาพบแพทย์ ผู้ป่วยจำนวน 19 ราย (คิดเป็นร้อยละ 10 ของตัวอย่างผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับ aripiprazole) ยังคงมี akathisia อยู่ โดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 79) มีอาการเล็กน้อยเมื่อเทียบกับอาการปานกลาง (ร้อยละ 16) หรืออาการรุนแรง (ร้อยละ 5) มีเพียง 1 รายที่ออกจากการศึกษาเนื่องจาก akathisia

การศึกษาของ Marcus และคณะ⁵⁰ พบว่า ครั้งสุดท้ายของการมาพบแพทย์ ผู้ป่วย 25 รายใน 49 ราย (ร้อยละ 51) ที่เคยมี akathisia มาก่อนหน้านี้ยังคงมีอาการอยู่ โดยส่วนใหญ่ (38 รายใน 49 ราย ร้อยละ 78) เกิด akathisia ขึ้นใน 3 สัปดาห์แรกของการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการอยู่ในระดับเล็กน้อย (12 รายใน 49 ราย ร้อยละ 25) หรือปานกลาง (33 รายใน 49 ราย ร้อยละ 67) ผู้ป่วยส่วนน้อยที่มีอาการในระดับรุนแรง (4 รายใน 49 ราย ร้อยละ 8) สำหรับผู้ป่วยที่อาการ akathisia กลับคืนสู่ปกติ (24 ราย) พบว่า ร้อยละ 58 (14 รายใน 24 ราย) เกิดจากการลดขนาดยา และร้อยละ 42 (10 รายใน 24 ราย) ไม่ได้ได้รับการรักษาใดๆ

3.3 ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

aripiprazole ถูกทำลายที่ตับโดย isoenzymes 2 ตัวคือ cytochrome P450 (CYP) 3A4 และ 2D6 ได้ active metabolite คือ dehydro-aripiprazole ขับออกทางอุจจาระและปัสสาวะ เมื่อให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ (enzyme inducers) CYP 3A4 เช่น carbamazepine ควรเพิ่มขนาดยาของ aripiprazole และควรลดขนาดยาของ aripiprazole ลงเมื่อให้ร่วมกับยาที่

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบอุบัติการณ์มากกว่าร้อยละ 5 ของ aripiprazole เทียบกับยาหลอก^{49,50}

อาการไม่พึงประสงค์	Berman และคณะ ⁴⁹				Marcus และคณะ ⁵⁰				
	Aripiprazole (N=182)		ยาหลอก (N=176)		Aripiprazole (N=189)		ยาหลอก (N=190)		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
Akathisia	42	(23.1)	8	(4.5)	49	(25.9)	8	(4.2)	
Restlessness	26	(14.3)	6	(3.4)	18	(9.5)	1	(0.5)	
Insomnia	14	(7.7)	4	(2.3)	14	(7.4)	3	(1.6)	
Vision blurred	12	(6.6)	3	(1.7)	N.A	N.A	N.A	N.A	
Fatigue	11	(6.0)	6	(3.4)	19	(10.1)	7	(3.7)	
Headache	11	(6.0)	19	(10.8)	17	(9.0)	20	(10.5)	
Somnolence	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	13	(6.9)	7	(3.7)
Tremor	N.A	N.A	N.A	N.A	12	(6.3)	5	(2.6)	
Nausea	5	(2.7)	9	(5.1)	10	(5.3)	8	(4.2)	

มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ (enzyme inhibitors) CYP 3A4 (เช่น ketoconazole) และ CYP 2D6 (เช่น fluoxetine, paroxetine)²⁸ ดังนั้น หากยาแก้ซึมเศร้าที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อนคือ fluoxetine หรือ paroxetine การที่จะใช้ aripiprazole เป็นยาเสริมการรักษาอาจจำเป็นต้องลดขนาดยาเริ่มต้นลง เช่น เริ่มที่ขนาด 2.5 มก.ต่อวัน เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ aripiprazole

มีการรายงานผู้ป่วย 1 รายที่เกิดภาวะ neuroleptic malignant syndrome ว่าอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับ aripiprazole 30 มก.ต่อวัน ร่วมกับ fluoxetine 20 มก.ต่อวัน (แม้ว่าจะไม่สามารถแยกออกจากภาวะ serotonin syndrome ได้อย่างชัดเจนก็ตาม)⁵¹

4. แนวทางการบริหารยา

ขนาดยาเริ่มต้น 2.5-5 มก.ต่อวัน จะช่วยให้ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีกว่าการเริ่มยาในขนาด 10 มก.ต่อวัน หลังจากนั้นค่อยๆ ปรับขนาดยาขึ้นอย่างช้าๆ ครั้งละ 5 มก.ต่อวัน ปรับขึ้นไม่เกินสัปดาห์ละครั้ง หากเริ่มที่ขนาด 2.5 มก.ต่อวัน ให้ปรับเพิ่มเป็น 5 มก.ต่อวัน ก่อนแล้วจึงปรับเป็น 10 มก.ต่อวัน ขนาดยาสูงสุด คือ 15 มก.ต่อวัน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ fluoxetine หรือ paroxetine และ 20 มก.ต่อวัน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้าชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยา 2 ชนิดดังกล่าว การปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือปรับลดลงขึ้นกับการทนต่อยาได้เป็นหลัก เช่น หากผู้ป่วยไม่สามารถทนขนาดยา 5 มก.ต่อวัน ได้ให้ปรับลดลงเหลือ 2.5 มก.ต่อวัน หรือหากปรับขนาดยาจาก 10 มก.ต่อวัน เป็น 15 มก.ต่อวัน แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือผู้ป่วยทนต่อยาไม่ได้ก็ให้ปรับลดขนาดยาลงมาเป็น 10 มก.ต่อวัน ตามเดิม^{41,49,50}

อภิปราย

การไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้า เป็นสิ่งที่พบได้บ่อยในทางเวชปฏิบัติของการรักษา

โรคซึมเศร้า แนวทางการรักษาด้วยยามี 3 แนวทาง⁵² ได้แก่ 1. การใช้ยาแก้ซึมเศร้าคนละกลุ่มร่วมกัน (combining two antidepressants from different classes) 2. การเปลี่ยนยาเป็นยาแก้ซึมเศร้าชนิดใหม่ที่อยู่นคนละกลุ่มหรือในกลุ่มเดียวกัน (switch to a new antidepressant from a different or same pharmacologic class) และ 3. การใช้ยาเสริมการรักษาของยาแก้ซึมเศร้า (augmentation of antidepressants) โดยการรักษาแนวทางที่ 3 นั้น ในอดีตนิยมใช้ลิเทียม ฮอริโมนธัยรอยด์ (T₃) หรือ buspirone ปัจจุบันมีการศึกษาประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในการใช้เสริมการรักษาเกิดขึ้นเป็นจำนวนมากทำให้ยากกลุ่มนี้ได้รับความสนใจและถูกนำมาใช้ทางคลินิกเพิ่มขึ้น

aripiprazole เป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ที่แตกต่างจากยาชนิดอื่นคือมีคุณสมบัติเป็น dopamine₂ partial agonist (DPA) ขณะที่ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ชนิดอื่นมีคุณสมบัติเป็น serotonin dopamine antagonist (SDA) ซึ่งอาจเป็นเหตุผลทำให้ aripiprazole มีฤทธิ์แก้ซึมเศร้าที่แตกต่างจากยาชนิดอื่น กลไกการออกฤทธิ์เชื่อว่า เกี่ยวข้องกับการการที่ยามีฤทธิ์ 5-HT_{1A} receptors agonist และ 5-HT_{2A} receptor antagonist ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ DA ที่สมองส่วนต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ prefrontal cortex

จากการศึกษาทั้งการศึกษาแบบเปิด⁴⁰⁻⁴⁸ และแบบสุ่มปกปิดสองด้าน^{49,50} ล้วนแต่สนับสนุนประสิทธิภาพของ aripiprazole ในการใช้เป็นยาเสริมการรักษาโดยใช้ระยะเวลาสั้น 6-12 สัปดาห์ ซึ่งมีข้อมูลจากการศึกษาชัดเจนมากกว่าหากเทียบกับยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ชนิดอื่น¹²⁻¹⁴ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาในการรักษาระยะยาว (maintenance treatment) ว่าจะช่วยป้องกันการเกิดโรคกลับหรือการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) หรือไม่อย่างไร

โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคซึมเศร้าสามารถทนต่อยาได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ akathisia ภาวะกายใจ

ไม่สงบ คลื่นไส้ และปวดศีรษะ ซึ่งคล้ายคลึงกับผลการ
ศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia), schizoaffective
disorder⁵³⁻⁵⁶ หรือโรคไบโพลาร์ (bipolar disorder)⁵⁷⁻⁶⁰ อาการ
ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวสามารถลดลงได้ด้วยยาเริ่มต้น
ยาในขนาดต่ำและปรับขนาดเพิ่มขึ้นซ้ำๆ ซึ่งต่างจาก
การรักษาโรคจิตเภทหรือโรคไบโพลาร์ที่เริ่มต้นในขนาด
ยาที่สูงกว่าและ bipolar mania ก็ใช้วิธีการปรับยาอย่าง
รวดเร็ว (rapid titration)⁵³⁻⁶⁰ นอกจากนี้ขนาดยาเฉลี่ยของ
aripiprazole ในการรักษาโรคซึมเศร้าคือ 11 มก.ต่อวัน^{49,50}
แสดงให้เห็นว่า ขนาดยาที่มีประสิทธิภาพ (effective
dose) สำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ต่ำกว่าขนาดที่ใช้ในการ
รักษาโรคจิตเภทหรือโรคไบโพลาร์ แม้การศึกษาระยะสั้น
จะพบว่ายามีความปลอดภัย แต่ในระยะยาวยามี
ความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าหรือไม่ยังไม่มีข้อมูล
อย่างไรก็ตาม ในอนาคตอาจมีการศึกษาที่ให้คำตอบ
กับข้อสงสัยต่างๆ นี้ได้

สรุป

aripiprazole เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการใช้
ระยะสั้นเพื่อเสริมการรักษาของยาแก้มือเศร้าสำหรับ
โรคซึมเศร้าที่ต่อการรักษาหรือมีการตอบสนองต่อ
การรักษาไม่สมบูรณ์ และเป็นยาเพียงขนานเดียวที่ได้รับ
การรับรองให้ใช้ร่วมกับยาแก้มือเศร้าผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ akathisia ภาวะกายใจ
ไม่สงบ คลื่นไส้ และปวดศีรษะ

เอกสารอ้างอิง

1. Thase ME. Evaluating antidepressant therapies:
remission as the optimal outcome. J Clin Psychiatry
2003; 64 Suppl 13:18-25.
2. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission
rates during treatment with venlafaxine or selective
serotonin reuptake inhibitors. Br J Psychiatry 2001;
178:234-41.
3. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA,
Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes
with citalopram for depression using measurement-
based care in STAR*D: implications for clinical
practice. Am J Psychiatry 2006; 163:28-40.
4. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA,
Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-
term outcomes in depressed outpatients requiring
one or several treatment steps: a STAR*D report.
Am J Psychiatry 2006; 163:1905-17.
5. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS. The prevalence,
clinical relevance, and public health significance of
subthreshold depressions. Psychiatr Clin North Am
2002; 25:685-98.
6. Menza M, Marin H, Opper RS. Residual symptoms
in depression: can treatment be symptom-specific?
J Clin Psychiatry 2003; 64:516-23.
7. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H,
Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial
remission: an important outcome in depression.
Psychol Med 1995; 25:1171-80.
8. Fava M, Rush AJ. Current status of augmentation
and combination treatments for major depressive
disorder: a literature review and a proposal for
a novel approach to improve practice. Psychother
Psychosom 2006; 75:139-53.
9. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR,
Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of
lithium and T(3) augmentation following two failed
medication treatments for depression: a STAR*D
report. Am J Psychiatry 2006; 163:1519-30.
10. Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS, Lima MC.
Augmentation strategies for treatment-resistant
depression: a literature review. J Clin Pharm Ther
2007; 32:415-28.

11. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8:67-104.
12. Shelton RC, Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117:253-9.
13. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics: a review of the current literature. *J Psychiatr Pract* 2008; 14:34-44.
14. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:826-31.
15. Waknine Y. Aripiprazole (Abilify) approved for adjunctive treatment of depression. Available from URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/566638>. (Accessed June 26, 2008)
16. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:327-37.
17. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol* 2007; 21:461-71.
18. Chau DT, Roth RM, Green AI. The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6:391-9.
19. Stahl SM, Zhang L, Damatarca C, Grady M. Brain circuits determine destiny in depression: a novel approach to the psychopharmacology of wakefulness, fatigue, and executive dysfunction in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 14:6-17.
20. MacHale SM, Lawrie SM, Cavanagh JT, Glabus MF, Murray CL, Goodwin GM, et al. Cerebral perfusion in chronic fatigue syndrome and depression. *Br J Psychiatry* 2000; 176:550-6.
21. Matsubara K, Shimizu K, Suno M, Ogawa K, Awaya T, Yamada T, et al. Tansospirone, a 5-HT1A agonist, ameliorates movement disorder via non-dopaminergic systems in rats with unilateral 6-hydroxydopamine-generated lesions. *Brain Res* 2006; 1112:126-33.
22. Yoshino T, Nisijima K, Katoh S, Yui K, Nakamura M. Tansospirone potentiates the fluoxetine-induced increases in extracellular dopamine via 5-HT(1A) receptors in the rat medial frontal cortex. *Neurochem Int* 2002; 40:355-60.
23. Assie MB, Ravailhe V, Faucillon V, Newman-Tancredi A. Contrasting contribution of 5-hydroxytryptamine 1A receptor activation to neurochemical profile of novel antipsychotics: frontocortical dopamine and hippocampal serotonin release in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315:265-72.
24. De Vry J, Schreiber R, Melon C, Dalmus M, Jentsch KR. 5-HT1A receptors are differentially involved in the anxiolytic- and antidepressant-like effects of 8-OH-DPAT and fluoxetine in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:487-95.
25. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. 3rd ed. Cambridge, UK. Cambridge University Press, 2008.

26. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:1159-72.
27. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001; 76:1521-31.
28. Bristol-Myers Squibb Company. Abirify (aripiprazole) tablets: US prescribing information [online]. Available from URL: <http://www.bms.com>. (Access June 26, 2008)
29. Green B. Focus on aripiprazole. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:207-13.
30. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs* 2004; 18:251-67.
31. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur J Pharmacol* 2002; 441:137-40.
32. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1400-11.
33. Davies MA, Sheffler DJ, Roth BL. Aripiprazole: a novel atypical antipsychotic drug with a uniquely robust pharmacology. *CNS Drug Rev* 2004; 10:317-36.
34. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004; 26:649-66.
35. Gobert A, Rivet JM, Cistarelli JM, Millan MJ. Buspirone enhances duloxetine- and fluoxetine-induced increases in dialysate levels of dopamine and noradrenaline, but not serotonin, in the frontal cortex of freely moving rats. *J Neurochem* 1997; 68:1326-9.
36. Li Z, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2004; 493:75-83.
37. Zocchi A, Fabbri D, Heidbreder CA. Aripiprazole increases dopamine but not noradrenaline and serotonin levels in the mouse prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 2005; 387:157-61.
38. Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ. Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on serotonin 1A, 2A and 2C receptors in rat forebrain regions. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 161:263-70.
39. Moran-Gates T, Massari C, Graulich A, Liegeois JF, Tarazi FI. Long-term effects of JL 13, a potential atypical antipsychotic, on rat dopamine and serotonin receptor subtypes. *J Neurosci Res* 2006; 84:675-82.
40. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16:189-94.
41. Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1216-20.

42. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE, et al. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1326-30.
43. Worthington JJ, 3rd, Kinrys G, Wygant LE, Pollack MH. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20:9-11.
44. Patkar AA, Peindl K, Mago R, Mannelli P, Masand PS. An open-label, rater-blinded, augmentation study of aripiprazole in treatment-resistant depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8:82-7.
45. Pae CU, Patkar AA, Jun TY, Lee C, Masand PS, Paik IH. Aripiprazole augmentation for treatment of patients with inadequate antidepressants response. *Depress Anxiety* 2007; 24:522-6.
46. Schule C, Baghai TC, Eser D, Hecht S, Hermisson I, Born C, et al. Mirtazapine monotherapy versus combination therapy with mirtazapine and aripiprazole in depressed patients without psychotic features: a 4-week open-label parallel-group study. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8:112-22.
47. Rutherford B, Sneed J, Miyazaki M, Eisenstadt R, Devanand D, Sackeim H, et al. An open trial of aripiprazole augmentation for SSRI non-remitters with late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:986-91.
48. Hellerstein DJ, Batchelder S, Hylar S, Arnaut B, Corpuz V, Coram L, et al. Aripiprazole as an adjunctive treatment for refractory unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:744-50.
49. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:843-53.
50. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:156-65.
51. Duggal HS, Kithas J. Possible neuroleptic malignant syndrome with aripiprazole and fluoxetine. *Am J Psychiatry* 2005; 162:397-8.
52. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8:67-104.
53. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:763-71.
54. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:681-90.

55. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 166:391-9.
56. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 18:47-56.
57. Keck PE, Jr., Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1651-8.
58. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2006.
59. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187:235-42.
60. Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:626-37.