



# บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

## ยา valbenazine กับการรักษา tardive dyskinesia

ผู้เขียนบทความ

ผศ.ดร.ภญ. รุ่งเพชร แก้วเกษ

สาขาวิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ. องค์กรักษ์ จ. นครนายก

ติดต่อผู้เขียน: roongpet@g.swu.ac.th

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง	1008-1-000-002-12-2562
จำนวนหน่วยกิต	3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง	18 ธันวาคม พ.ศ.2562
วันที่หมดอายุ	17 ธันวาคม พ.ศ.2563

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบสาเหตุและทฤษฎีการเกิด tardive dyskinesia
2. เพื่ออธิบายสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา valbenazine
3. เพื่อทราบถึงการศึกษาทางคลินิกของยา valbenazine ในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

### บทคัดย่อ

Tardive dyskinesia (TD) เป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวที่ไม่สามารถควบคุมได้ มีสาเหตุมาจากการใช้ยาต้านโรคจิต (antipsychotic drugs) หรือยาอื่นที่ยับยั้ง dopamine receptor หนึ่งในทฤษฎีที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิด TD คือ การที่ dopamine receptor มีจำนวนเพิ่มขึ้นและมีความไวต่อการถูกกระตุ้นมากขึ้นจากการใช้ยาต้านโรคจิตหรือยาที่ยับยั้ง dopamine receptor เป็นระยะเวลานาน จึงได้มีการพัฒนายาที่ให้ผลในการลดระดับของ dopamine ที่ presynaptic neuron มาใช้ในการรักษาการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ ยา valbenazine เป็นยาตัวแรกที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษา TD ยา valbenazine มีกลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้ง vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) ทำให้ dopamine ไม่ถูกเก็บเข้าสู่ vesicle จึงถูกทำลายโดยเอนไซม์ที่อยู่ในไซโตพลาสซึมมากขึ้น ส่งผลให้มีปริมาณของ dopamine น้อยลง จึงช่วยลดอาการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติได้ การศึกษาทางคลินิกพบว่ายา valbenazine มีประสิทธิผลที่ดีในการรักษา TD มีความปลอดภัยในการใช้ และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี

คำสำคัญ Tardive dyskinesia, valbenazine, vesicular monoamine transporter (VMAT)

## บทนำ

ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1950 ได้มีการใช้ยาต้านโรคจิต (antipsychotic drugs) รักษาโรคจิตเภทและโรคที่มีความผิดปกติทางอารมณ์ ยาต้านโรคจิตออกฤทธิ์โดยยับยั้งที่ D<sub>2</sub> receptor ที่ postsynaptic neuron ส่งผลให้ลดอาการประสาทหลอนและหลงผิด ราวๆช่วงปลายปี ค.ศ. 1950 มีการรายงานการเคลื่อนไหวของร่างกายแบบควบคุมไม่ได้ (involuntary movement) จากการใช้ยาต้านโรคจิตเป็นระยะเวลานาน และการเคลื่อนไหวที่ผิดปกตินี้เกิดขึ้นหลังจากการใช้ยาต้านโรคจิตตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป ในภายหลังได้เรียกความผิดปกติของการเคลื่อนไหวนี้ว่า “tardive dyskinesia (TD)” เพื่อเน้นว่าเกิดขึ้นช้าหลังจากที่ได้รับยาที่เป็นสาเหตุ ซึ่ง TD เป็นความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของร่างกายที่ไม่สามารถควบคุมได้ โดยส่วนใหญ่เกิดที่ปาก ลิ้น ริมฝีปาก ลิ้น ขากรรไกร ลำตัว แขนและขา ภาวะ TD เกิดได้จากการใช้ยาต้านโรคจิตและยาต้านอาเจียนบางชนิด การเคลื่อนไหวที่ผิดปกตินี้เมื่อเป็นแล้วมักจะหายหลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุ และมักเกิดขึ้นได้ง่ายในผู้สูงอายุ ผู้หญิง หรือคนที่ใช้ยาในขนาดสูงและใช้เป็นระยะเวลานาน โดยก่อนหน้านี้ยังไม่มียาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษา TD<sup>(1)</sup>

### ลักษณะอาการ TD

ผู้ป่วยจะมีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อที่มากกว่าปกติ โดยไม่สามารถควบคุมได้ มักพบความผิดปกติของกล้ามเนื้อที่บริเวณใบหน้า ลิ้น ปาก ลำตัว แขนขา ที่พบได้บ่อยคือ ปาก ซ่องปาก และลิ้น ทำให้มีลักษณะเคี้ยวปาก ดูดปาก และแลบลิ้น สลับไปมาตลอดเวลา นอกจากนี้ยังอาจมีอาการขยับนิ้วมือ บีบมือ คอบิดเอียง หรือกล้ามเนื้อมัดใหญ่อื่นๆเคลื่อนไหวแบบบิดไปมา<sup>(2)</sup>

### ทฤษฎีเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของ TD

ได้มีการนำเสนอทฤษฎีที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิด TD อย่างไรก็ตาม ไม่มีทฤษฎีใดทฤษฎีหนึ่งที่สามารถอธิบายการเกิด TD ได้อย่างครบถ้วน ดังนั้น TD น่าจะเกิดมาจากผลรวมของทฤษฎีเหล่านี้<sup>(2, 3)</sup> ซึ่งได้แก่

1. Upregulation and supersensitivity of postsynaptic dopamine receptor

มีการตั้งสมมติฐานมานานแล้วว่า TD เกิดจาก dopamine receptor ที่ postsynaptic neuron มีจำนวนเพิ่มขึ้น (upregulation) และมีความไวมากขึ้น (supersensitivity) ซึ่งทฤษฎีนี้ได้รับการสนับสนุนจากการสังเกตว่าการเพิ่มขนาดยาของยาต้านโรคจิตสามารถบรรเทาอาการ TD ได้ชั่วคราว และการหยุดยาต้านโรคจิตกะทันหันทำให้อาการ TD แ่ลงหรือทำให้เกิด TD อย่างไรก็ตาม ทฤษฎีนี้ไม่สามารถอธิบายได้ว่าทำไม TD ยังคงอยู่เป็นเวลาหลายปีหลังจากหยุดยาต้านโรคจิตแล้ว ซึ่งโดยปกติ หากหยุดใช้ยาต้าน dopamine receptor แล้ว จำนวนของ receptor น่าจะต้องลดลง (downregulation)

2. Dysfunctional GABAergic neurons in the striatum

ทฤษฎีนี้กล่าวว่าการยับยั้ง dopamine receptor จะลดการทำงานของ GABAergic neuron ที่บริเวณ striatum โดยปกติ GABAergic neuron จะหลั่ง GABA มาควบคุมสมดุลของ direct pathway และ indirect pathway ของ basal ganglia ที่ควบคุมการเคลื่อนไหว ซึ่งทฤษฎีนี้มีความเป็นไปได้เนื่องจากมีรายงานการศึกษาพบว่า clonazepam ทำให้อาการ TD ดีขึ้น

3. Maladaptive synaptic plasticity

อีกทฤษฎีหนึ่งกล่าวว่าความไวที่มากขึ้นของ dopamine receptor ร่วมกับภาวะ oxidative stress ทำให้มีการปรับตัวที่ผิดปกติของ synaptic plasticity ที่บริเวณ nigrostriatal neuron มีผลทำให้ direct และ indirect pathway ของ basal ganglia ที่ควบคุมการเคลื่อนไหวเสียสมดุล ซึ่งทฤษฎีนี้อาจจะช่วยอธิบายว่าทำไม TD ยังคงอยู่เป็นเวลาหลายปีหลังจากหยุดยาต้านโรคจิตแล้ว

4. Neurodegeneration of neurotransmitter systems

ทฤษฎีนี้ได้รับการสนับสนุนเนื่องจากการที่อาการ TD ไม่หาย หลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุแล้ว ทฤษฎีนี้กล่าวว่ายาต้านโรคจิตมีผลเพิ่มการเกิด oxidative stress และสารอนุมูลอิสระ ซึ่งมีผลทำให้เกิด lipid peroxidation ทำให้มีการทำลายเซลล์ประสาทและเกิดความเสื่อมของเซลล์ประสาททั้งที่บริเวณ basal ganglia และบริเวณอื่น

## ความชุกและอุบัติการณ์ในการเกิด TD

ความชุกในการเกิด TD มีประมาณ 20-50% ของผู้ป่วยที่เข้าด้านโรคจิต และความชุกในการเกิดจะเพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุ<sup>(2)</sup> ในการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) เมื่อปี ค.ศ. 2017 พบความชุกในการเกิด TD 25.3%<sup>(4)</sup> ความชุกในการเกิด TD จากการใช้ยา metoclopramide มีประมาณ 1-10% อุบัติการณ์การเกิด TD พบน้อยในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่ม second-generation เช่น risperidone, olanzapine, quetiapine, amisulpride และ ziprasidone โดยอุบัติการณ์การเกิด TD พบตั้งแต่ 0.8% ในคนที่อายุน้อยกว่า 50 ปี จนถึง 5.3% ในคนที่อายุมากกว่า 50 ปี<sup>(5)</sup>

แม้ว่าอาการ TD จะบรรเทาหรือหายได้ในผู้ป่วยบางคนที่ยุติยาที่เป็นสาเหตุ แต่โดยมากแล้วมักจะเป็นแบบถาวร<sup>(1)</sup> การศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 13% ที่หายหลังจากหยุดยา<sup>(6)</sup>

## การใช้ยาเพื่อรักษา TD

ก่อนหน้านี้นี้ได้มีการทดลองใช้ยาชนิดต่างๆ ในการรักษา TD เช่น tetrabenazine, amantadine, levitracetam, piracetam, clonazepam, propranolol, vitamin B6, ginkgo biloba เป็นต้น<sup>(7, 8)</sup> แต่ยังไม่มียาชนิดใดที่ให้ผลในการรักษา TD ได้อย่างชัดเจน

ต่อมาในปี ค.ศ. 2013 American Academy of Neurology ได้ให้คำแนะนำในการรักษา TD โดยอาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence-based recommendations) ที่ได้จากการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษาการใช้ยาชนิดต่างๆในการรักษา TD ซึ่งสามารถสรุปได้ดังนี้<sup>(7)</sup>

1. ยาที่แนะนำให้ใช้รักษาอาการ TD โดยจัดอยู่ใน level B คือ ควรพิจารณาให้ใช้ (should be considered) ได้แก่ clonazepam ส่วนยาที่ถูกจัดอยู่ใน level C คือ อาจพิจารณาให้ใช้ (might be considered) ได้แก่ amantadine และ tetrabenazine
2. ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสนับสนุนหรือปฏิเสธการหยุดใช้ยาต้านโรคจิต (antipsychotic withdrawal) หรือเปลี่ยนจากการใช้ยาในกลุ่ม typical antipsychotics มาใช้ยาในกลุ่ม atypical antipsychotics เพื่อรักษาอาการ TD

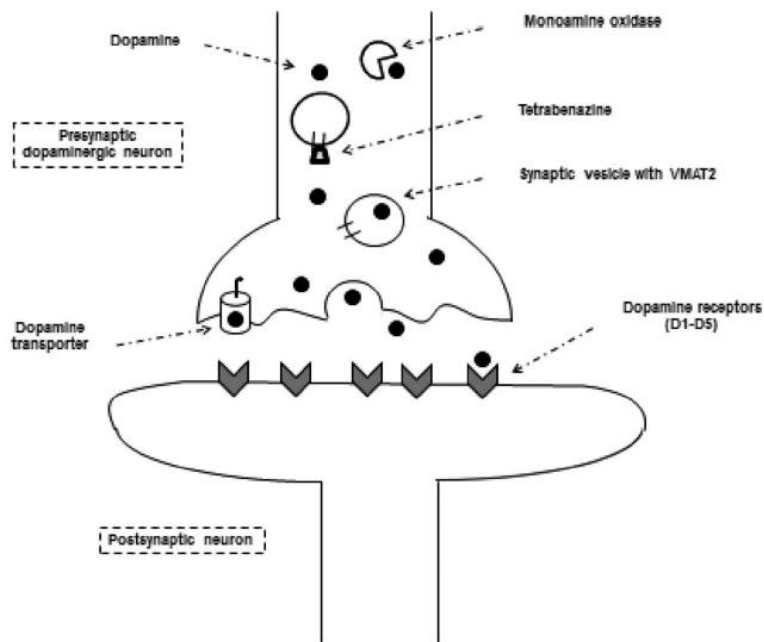
3. ไม่แนะนำให้ใช้ typical antipsychotics หรือ atypical antipsychotics ในการรักษาอาการ TD เนื่องจาก antipsychotics สามารถบดบังอาการของการเคลื่อนไหวผิดปกติได้ชั่วคราวแต่สุดท้ายแล้วจะทำให้มีอาการ TD แย่ลง

ยา tetrabenazine เป็นยาที่ใช้กันมากในสหรัฐอเมริกา โดยใช้เป็นแบบนอกข้อบ่งใช้ (off-label) ในการรักษา TD อย่างไรก็ตาม การศึกษาประสิทธิภาพของยา tetrabenazine ในการรักษา TD เป็นการศึกษาแบบ open-label และศึกษาในผู้ป่วยจำนวนไม่มาก<sup>(8)</sup> นอกจากนี้ tetrabenazine มีค่าครึ่งชีวิตสั้นและทำให้เกิดอาการข้างเคียงมาก ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาที่มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับ tetrabenazine แต่มีสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีกว่า ซึ่งได้แก่ valbenazine และ deutetrabenazine

## Vesicular monoamine transporter (VMAT) inhibitors

จากทฤษฎีของการเคลื่อนไหวที่มากผิดปกติ เกิดจากการทำงานที่มากเกินไปของ dopamine receptor หรือ dopamine receptor มีความไวต่อการถูกกระตุ้นมากขึ้น ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์ต้านการทำงานของ dopamine น่าจะนำมาใช้ในการรักษา TD ได้ แต่ยาที่ยับยั้งการทำงานของ dopamine receptor จะทำให้อาการ TD แย่ลง ดังนั้นจึงมีการนำยาที่มีผลลดระดับของ dopamine ที่ presynaptic neuron ซึ่งออกฤทธิ์โดยการยับยั้งที่ vesicular monoamine transport type 2 (VMAT2) มาใช้

Vesicular monoamine transporters (VMAT) เป็นตัวพา ทำหน้าที่เก็บ dopamine และ monoamine อื่นๆ เข้าสู่ vesicle ตัวพานี้มี 2 ชนิดคือ VMAT1 และ VMAT2 โดย VMAT1 พบที่ระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย ส่วน VMAT2 พบเฉพาะที่ระบบประสาทส่วนกลางเท่านั้น<sup>(9)</sup> การยับยั้งการทำงานของ VMAT ทำให้ dopamine ไม่ถูกเก็บเข้า vesicle จึงถูกทำลายโดยเอนไซม์ monoamine oxidase ที่อยู่ในไซโตพลาสซึมมากขึ้น ส่งผลให้มีปริมาณของ dopamine น้อยลง (รูปที่ 1)



**รูปที่ 1** Dopaminergic synapse: ยาที่ยับยั้ง VMAT2 เช่น tetrabenazine จะออกฤทธิ์ที่ presynaptic neuron ทำให้ dopamine ไม่ถูกเก็บเข้า vesicle (รูปคัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

การยับยั้งการทำงานของ VMAT2 จะส่งผลให้ลดระดับของ dopamine และทำให้อาการ TD ดีขึ้น ยา tetrabenazine เป็น selective VMAT2 inhibitor ตัวแรกที่ประสบความสำเร็จในการศึกษาทางคลินิกในการรักษา TD<sup>(10, 11)</sup> การยับยั้งการทำงานของ VMAT2 แบบ selective ที่ระบบประสาทส่วนกลางจะลดอาการข้างเคียงที่เกิดที่ระบบประสาทส่วนปลายที่พบจากการใช้ยา reserpine ซึ่งยับยั้ง VMAT แบบ non-selective คือยับยั้งทั้ง VMAT1 และ VMAT2

แม้ว่า tetrabenazine จะมีประสิทธิภาพในการรักษา TD แต่ข้อเสียของ tetrabenazine คือ มีค่าครึ่งชีวิตที่ค่อนข้างสั้น ทำให้ต้องให้ยาวันละ 3 ครั้ง และทำให้เกิดอาการข้างเคียง เช่น เหนื่อยล้า ง่วงนอน ซึมเศร้า เกิดกลุ่มอาการพาร์กินโซนิกซิม (parkinsonism) และกระสับกระส่าย (akathisia) มีการนำ tetrabenazine มาใช้ในการรักษา TD ในหลายประเทศ ส่วนในประเทศสหรัฐอเมริกา นำ tetrabenazine มาใช้แบบนอกข้อบ่งใช้ (off-label) ในการรักษาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบมากไป (hyperkinetic movement disorders) โดย tetrabenazine เป็นยาตัวแรกที่ได้รับการรับรองจากสำนักงาน

คณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษาโรคฮันติงตัน (Huntington's disease)<sup>(12)</sup> แต่เนื่องจาก tetrabenazine มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้นและทำให้เกิดอาการข้างเคียงมาก จึงมีการพัฒนายา deutetabenazine ขึ้นมา ซึ่งยา deutetabenazine มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวขึ้น และทำให้เกิดอาการข้างเคียง เช่น ซึมเศร้า ง่วงนอน กระสับกระส่าย น้อยกว่า tetrabenazine ซึ่งยา deutetabenazine ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อปี ค.ศ. 2017 ให้ใช้ในการรักษาโรคฮันติงตัน<sup>(13)</sup> สำหรับยา valbenazine เป็นยาที่มี selectivity ที่สูงต่อ VMAT2 โดยเป็นยาที่ได้รับการออกแบบมาเพื่อให้มีความเข้มข้นของ active drug ที่น้อยแต่อยู่นานทั้งในพลาสมาและสมอง ยา valbenazine เป็นยาตัวแรกที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้รักษา TD ในปี ค.ศ. 2017 และกำลังอยู่ในการศึกษาทางคลินิก phase 2 ในการพัฒนาเป็นยารักษา Tourette syndrome ข้อมูลเปรียบเทียบยาที่เป็น VMAT inhibitors แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลยา vesicular monoamine transporter (VMAT) inhibitors<sup>(9)</sup>

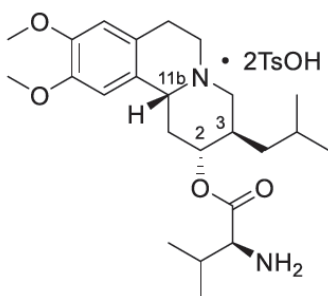
ยา	Reserpine	Tetrabenazine	Deutetrabenazine	Valbenazine
กลไกการออกฤทธิ์	ยับยั้ง VMAT1 & 2 แบบไม่ผันกลับ (irreversible)	ยับยั้ง VMAT2 แบบผันกลับ (reversible)	ยับยั้ง VMAT2 แบบผันกลับ (reversible)	ยับยั้ง VMAT2 แบบผันกลับ (reversible)
ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration of action)	หลายวัน	สั้น (half-life = 5.5 hours)	ปานกลาง (half-life = 8.6 hours)	ยาว (half-life = 20 hours)
อาการข้างเคียงที่ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral side effects): ความดันตกขณะเปลี่ยนท่า คัดจมูก คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย	พบบ่อย	พบน้อย	พบน้อย	พบน้อย

คำย่อ: vesicular monoamine transporter (VMAT)

## Valbenazine

### โครงสร้างทางเคมี

Valbenazine เป็นอนุพันธ์ของเบนโซควิโนลิซิดีน (benzoquinolizidine) มีสูตรโมเลกุลคือ  $C_{38}H_{54}N_2O_{10}S_2$  และมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 762.97 กรัม/โมล โครงสร้างของ valbenazine แสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 โครงสร้างของ valbenazine<sup>(14)</sup>

### กลไกการออกฤทธิ์

Valbenazine ยับยั้งการทำงานของ VMAT2 แบบผันกลับได้ (reversible)

### เภสัชจลนศาสตร์

Valbenazine ถูกดูดซึมได้ปานกลางจากทางเดินอาหาร มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ประมาณ 49% เวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด (time to maximum concentration;  $T_{max}$ ) เท่ากับ 0.5-1 ชั่วโมง สามารถรับประทานยา valbenazine ร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้ แต่อาหารที่มีไขมันสูงมีผลลดความเข้มข้นสูงสุดของยา (maximum concentration;  $C_{max}$ ) ได้ 47% ปริมาตรการกระจายตัวของยา (Volume of distribution; Vd) เท่ากับ 92 ลิตร valbenazine จับกับโปรตีนได้ 99%<sup>(14)</sup>

Valbenazine ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยกระบวนการ hydrolysis ผ่าน cytochrome P450 (CYP) 3A4/5 ได้เมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ (active metabolite) คือ (+)- $\alpha$ -dihydroxytetrabenazine (DHTBZ) ซึ่ง (+)- $\alpha$ -DHTBZ ถูกเปลี่ยนแปลงต่อยด้วย CYP2D6 และถูกขับออกทางปัสสาวะ 60% และทางอุจจาระ 30% โดย valbenazine และ (+)- $\alpha$ -DHTBZ มีค่าครึ่งชีวิต 15-22 ชั่วโมง การมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวทำให้สามารถรับประทานยาได้วันละครั้ง

## เภสัชพลศาสตร์

จากการศึกษา radioligand binding<sup>(15)</sup> ในหลอดทดลอง พบว่า (+)- $\alpha$ -DHTBZ ซึ่งเป็นเมแทบอลิท์หลักของ valbenazine เป็น strong inhibitor ของ VMAT2 โดยมีค่า  $K_i$  ในการยับยั้ง VMAT2 ที่ striatum และ forebrain ของหนูทดลอง เท่ากับ 1.0-2.8 nM และ 4.2 nM ตามลำดับ และมีค่า  $K_i$  ในการยับยั้ง VMAT2 ที่เกล็ดเลือดของมนุษย์เท่ากับ 2.6-3.3 nM ส่วน valbenazine มีความสามารถในการยับยั้ง VMAT2 ได้ แต่น้อยกว่า (+)- $\alpha$ -DHTBZ โดยมีค่า  $K_i$  เท่ากับ 110-190 nM (+)- $\alpha$ -DHTBZ ไม่จับกับ receptor อื่น เช่น 5HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2B</sub>, D<sub>1</sub> และ D<sub>2</sub> receptor

## การศึกษาทางคลินิกในด้านประสิทธิผล (efficacy) และความปลอดภัย (safety)

### ด้านประสิทธิผล (Efficacy)

การศึกษาที่มีชื่อว่า KINECT เป็นการศึกษาร่วมแรก โดยศึกษาเป็นเวลา 6 สัปดาห์ ในผู้ป่วย schizophrenia หรือ schizoaffective disorder จำนวน 109 คน ที่มีอาการ TD แบบปานกลางและรุนแรง ผู้ป่วยถูกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มโดยวิธีการสุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ 2 ได้รับ valbenazine 100 mg/day เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ตามด้วย valbenazine 50 mg/day เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และกลุ่มที่ 3 ได้รับ valbenazine 50 mg/day เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า valbenazine มีความความปลอดภัยในการใช้ และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี แต่ valbenazine ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ AIMS (Abnormal Involuntary Movements) score อย่างมีนัยสำคัญหลังจากใช้ 50 mg/day เป็นเวลา 6 สัปดาห์<sup>(16)</sup> โดย AIMS score เป็นสเกลที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของ dyskinesia ยิ่งมีค่ามากจะหมายถึงมีความรุนแรงในการเกิด dyskinesia มาก (คะแนน 9-24 เท่ากับรุนแรง) ประเมินโดยการสังเกตร่างกาย 7 ตำแหน่ง ได้แก่ หน้าริมฝีปาก ขากรรไกร ลิ้น แขน ขา และลำตัว

การศึกษาที่มีชื่อว่า KINECT 2<sup>(17)</sup> เป็นการศึกษาใน phase 2 เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled ผู้ป่วย 102 คนได้รับการสุ่มให้ได้รับยาหลอกกับ valbenazine โดยเริ่มที่ขนาดยา 25 mg/day และ

titrate ขนาดยาได้สูงสุดถึง 75 mg/day โดยการเพิ่ม 25 mg/day ทุกๆ 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาคือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทหรือ schizoaffective disorder (58%) หรือมีความผิดปกติทางอารมณ์ (38%) ที่มีอาการ TD จากการใช้ยาต้านโรคจิต หรือเป็นโรคทางเดินอาหารที่มีอาการ TD จากการใช้ยา metoclopramide (4%) ประเมินความรุนแรงของการเกิด TD ด้วย AIMS score โดยมี primary endpoint คือ การเปลี่ยนแปลงของ AIMS score จาก baseline ในสัปดาห์ที่ 6 ส่วน secondary endpoint คือ clinical global impression of change-TD scale (CGI-TD; 1 หมายถึงดีขึ้นมาก, 7 หมายถึงแย่ลงมาก) ผลการศึกษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงของ AIMS score อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 6 เทียบกับ baseline ในผู้ป่วยที่ได้รับ valbenazine เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ที่สัปดาห์ที่ 6 ผู้ป่วยที่ได้รับ valbenazine จำนวน 48.9 % เป็นผู้ที่ถูกจัดว่าเป็น responder (มี AIMS score ลดลงมากกว่า 50%) เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจำนวน 18.2 % ที่ถูกจัดว่าเป็น responder นอกจากนี้เมื่อประเมินด้วย CGI scale พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (67%) ที่ได้รับ valbenazine ถูกจัดเป็น “much improved” หรือ “very much improved” ซึ่งมีจำนวนมากกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (16%) อย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษา KINECT 3<sup>(18)</sup> เป็นการศึกษาใน phase 3 เป็นการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled ทำการศึกษาเป็นเวลา 6 สัปดาห์ เพื่อประเมินความปลอดภัย การทนต่อยา และประสิทธิผลของยา valbenazine ขนาด 40 mg และ 80 mg วันละครั้งในผู้ป่วยที่เป็น TD โดยมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก : valbenazine 40 mg : valbenazine 80 mg เท่ากับ 1 : 1 : 1 การศึกษานี้ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น schizophrenia หรือ schizoaffective disorder (68.5%) หรือ mood disorder หรือ major depressive disorder ตามเกณฑ์ DSM-IV และมีอาการคงที่ และเป็น TD แบบปานกลางหรือรุนแรงจากการใช้ยาต้านโรคจิตเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน จากข้อมูล baseline characteristic พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีลักษณะที่เหมือนกัน และเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยารักษา psychiatric disorder ในขนาดคงที่ โดยยาต้านโรคจิตที่ได้รับการอนุญาตให้ใช้มี 5 ชนิด คือ quetiapine (25%), risperidone (18%), aripiprazole (12%), haloperidol (12%), และ olanzapine (12%)

การศึกษานี้มี primary endpoint คือ การเปลี่ยนแปลงของ AIMS score จาก baseline ในสัปดาห์ที่ 6 ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 80 mg/day เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วน secondary endpoint คือ CGI-TD mean score เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 80 mg กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วน secondary endpoint ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของ AIMS score จาก baseline และ CGI-TD score ในสัปดาห์ที่ 6 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 40 mg/day กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วน endpoint อื่นๆ ได้แก่ % AIMS responders และ CGI-TD responders (คะแนน 1 หรือ 2 หมายถึง “very much improved” หรือ “much improved”) โดยในการศึกษามีผู้ป่วยจำนวน 205 คน (87.6%) จากผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 234 คน อยู่ในการศึกษาจนจบการศึกษา

ผลการศึกษาสำหรับ primary endpoint การเปลี่ยนแปลงของ AIMS จาก baseline จนถึงสัปดาห์ที่ 6 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 80 mg/day โดยมีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจาก baseline เท่ากับ - 3.2 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจาก baseline เท่ากับ - 0.1 ( $p < 0.001$ ) **ดังแสดงในรูปที่ 3** และพบว่ามี การเปลี่ยนแปลง AIMS score อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine ทั้ง 2 ขนาด (มีการตอบสนองที่ดีขึ้นตามขนาดยาที่สูงขึ้น) ส่วน CGI-TD score ที่สัปดาห์ที่ 6 พบแนวโน้มความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ valbenazine ทั้ง 2 ขนาด ผู้ป่วยที่จัดว่าเป็น AIMS responder ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine ทั้ง 2 ขนาด มีจำนวนสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (40% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 80 mg, 23.8% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 40 mg และ 8.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ในสัปดาห์ที่ 6

หลังจากเสร็จสิ้นการศึกษา KINECT 3 ได้มีการศึกษาต่อเนื่องจากการศึกษานี้ โดยผู้ป่วยจำนวน 198 คน จากการศึกษา KINECT 3 ได้เข้าร่วมการศึกษา open-label valbenazine extension (VE)<sup>(19)</sup> ต่อเป็นเวลานาน 42 สัปดาห์ โดยในการศึกษานี้จะมี washout period เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 48 ถึงสัปดาห์ที่ 52) ผู้ป่วยที่เคยได้รับ valbenazine 80 mg/day หรือ 40 mg/day ในการศึกษา

KINECT 3 ยังคงได้รับขนาดเดิมตลอดการศึกษา ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในการศึกษา KINECT 3 จะถูกสุ่มอีกครั้งให้ได้รับ valbenazine 80 mg/day หรือ 40 mg/day โดยรวมแล้วมีผู้ป่วยที่ได้รับ valbenazine 80 mg/day จำนวน 101 คน และมีผู้ป่วยที่ได้รับ valbenazine 40 mg/day จำนวน 97 คน การประเมินประสิทธิผลของยา ประเมินจาก AIMS score ในสัปดาห์ที่ 48 และ CGI-TD score ในสัปดาห์ที่ 48

ผลการศึกษา open-label valbenazine extension พบว่า กลุ่มที่ได้รับ valbenazine 80 mg/day มีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ AIMS score จาก baseline เท่ากับ - 4.8 และกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 40 mg/day มีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ AIMS score จาก baseline เท่ากับ - 3.0 หลังจาก washout period ที่สัปดาห์ที่ 52 พบว่าค่าเฉลี่ยของ AIMS score เพิ่มขึ้นจากสัปดาห์ที่ 48 แสดงถึงภาวะ TD กลับสู่ baseline level ในช่วง 4 สัปดาห์ที่หยุดใช้ยา สำหรับ CGI-TD mean score มีค่าที่ดีขึ้นตลอดการศึกษา 48 สัปดาห์ โดยมีค่าเฉลี่ยในกลุ่ม valbenazine 80 mg/day เท่ากับ 2.1 และในกลุ่ม valbenazine 40 mg/day เท่ากับ 2.4 และค่า CGI-TD score จะแย่งหลังจากหยุดยาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ เป็นที่น่าสังเกตว่า AIMS score ในสัปดาห์ที่ 52 หลังจากหยุดยามา 4 สัปดาห์ ไม่แย่ไปกว่า baseline แสดงว่า valbenazine ไม่ทำให้อาการ TD แย่ง

#### **ด้านความปลอดภัย (safety) และความทนต่อยา (tolerability)**

ในการศึกษา KINECT 2<sup>(17)</sup> มีผู้ป่วยถอนตัวออกจากการศึกษาจำนวน 10 คน (9.8%) โดย 5 คนเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา valbenazine และ 5 คนได้รับยาหลอก ซึ่งการถอนตัวจากการศึกษาไม่เกี่ยวข้องกับอาการข้างเคียงที่พบ และไม่พบการเสียชีวิตหรืออาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ valbenazine อาการข้างเคียงที่พบบ่อยจากการใช้ยา valbenazine คือ เหนื่อยล้า (9.8%) ปวดศีรษะ (9.8%) คลื่นไส้ (5.9%) ง่วงนอน (5.9%) ปากแห้ง (5.9%) และอาเจียน (5.9%) โดยรวมยาไม่ทำให้เกิดความคิดหรือพฤติกรรมฆ่าตัวตาย ซึมเศร้า กระสับกระส่าย หรือกลุ่มอาการพาร์กินสัน นอกจากนี้ ยาไม่มีผลต่ออาการจิตเภทหรือภาวะซึมเศร้าและไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพหรือคลื่นไฟฟ้าหัวใจระหว่างที่ทำการศึกษา

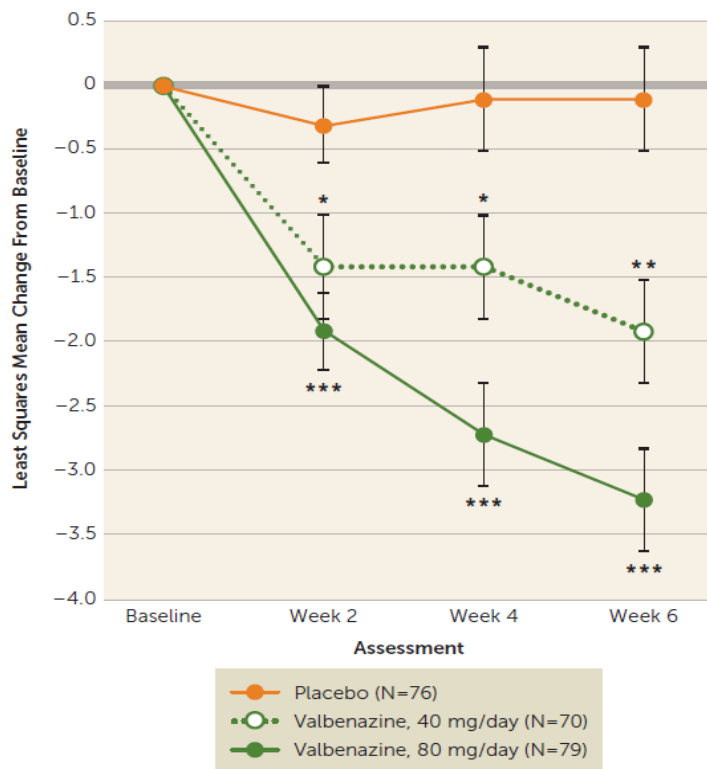
ในการศึกษา KINECT 3<sup>(18)</sup> พบอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากการรักษา (Treatment emergent adverse events; TEAEs) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 43.4% กลุ่มที่ได้รับ valbenazine 40 mg/day เท่ากับ 40.3% และกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 80 mg/day เท่ากับ 50.6% พบเปอร์เซ็นต์การหยุดยาที่เกิดจากอาการข้างเคียงต่ำในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม (ยาหลอก 5.3%, valbenazine 40 mg/day 5.6%, valbenazine 80 mg/day 6.3%) พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงในผู้ที่ได้รับยาหลอก 3 คน (3.9%) ผู้ที่ได้รับ valbenazine 40 mg/day 4 คน (5.6%) และผู้ที่ได้รับ valbenazine 80 mg/day 6 คน (7.6%) รวมทั้งยาไม่มีผลต่ออาการทางจิตเวชของผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยจิตเภท (schizophrenia) และผู้ป่วยจิตอารมณ์ (schizoaffective disorder) ทำการประเมินโดยใช้ Positive and Negative Syndrome Scale (PNASS) และ Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) ส่วนผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorder) ทำการประเมินโดยใช้ Young Mania Rating Scale (YMRS) และ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) นอกจากนี้ ไม่พบความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ อาการข้างเคียงที่พบบ่อยและมีรายงานว่าเกิดมากกว่า 3% ได้แก่ ง่วงนอน (5.6% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 40 mg/day และ 5.1% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 80 mg/day) กระสับกระส่าย (4.2% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 40 mg/day และ 2.5% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 80 mg/day) ปวดข้อ (1.4% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 40 mg/day และ 3.8% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 80 mg/day) ปากแห้ง (6.9% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 40 mg/day) อาเจียน (3.8% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 80 mg/day) การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ (3.8% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 80 mg/day) ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (4.2% ในกลุ่มที่ได้รับ valbenazine 40 mg/day)

ในการศึกษา VE period<sup>(19)</sup> ผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 62.6% อยู่จนครบการศึกษาตลอด 48 สัปดาห์ และเหลือผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 61.1% ที่อยู่ครบหลังจาก washout period ระหว่างการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 69.2% เกิดอาการข้างเคียงมากกว่าหรือเท่ากับ 1 อย่าง โดยผู้ป่วย 14.6%

เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง และผู้ป่วย 15.7% หยุดการรักษาเนื่องจากอาการข้างเคียง แต่ไม่พบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการคิดหรือพฤติกรรมฆ่าตัวตาย ทั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ (7.1%) และติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (6.6%)

Josiassen และคณะ<sup>(20)</sup> ได้นำเสนอบทความปริทัศน์ (review article) เกี่ยวกับความปลอดภัยระยะยาวของการใช้ยา valbenazine โดยรวบรวมข้อมูลที่ได้จากการศึกษาของ KINECT (NCT01688037), KINECT 3 และ KINECT 4 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทหรือโรคจิตอารมณ์จำนวน 71.7% โรคความผิดปกติทางอารมณ์ 28.3% ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (85.5%) ได้รับยาต้านโรคจิต โดยแบ่งเป็นกลุ่ม atypical antipsychotics อย่างเดียวจำนวน 69.8% กับกลุ่ม typical antipsychotics อย่างเดียวหรือร่วมกับ atypical antipsychotics 15.7% ระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยา valbenazine เท่ากับ 6 เดือน พบว่าอาการข้างเคียงที่พบบ่อยของ valbenazine ได้แก่ ปวดศีรษะ (6.1%) ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (5.9%) ง่วงนอน (5.6%) เหนื่อยล้า (4.9%) ส่วนอาการข้างเคียงที่นำไปสู่การลดขนาดยาพบในผู้ป่วย 6.1% มีการรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรง 12.6% ของผู้ป่วยทั้งหมด (80 mg, 14.3% และ 40 mg, 10.7%) และมีผู้ป่วยหยุดยาเนื่องจากอาการข้างเคียงจำนวน 13.6% (80 mg, 12.6% และ 40 mg, 14.7%) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพ ค่าทางห้องปฏิบัติการ หรือคลื่นไฟฟ้าหัวใจ พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วย 81% ที่ใช้ยาที่มีผลเพิ่ม QT interval อาการทางจิตเวชของผู้ป่วยไม่แย่ลง โดยผู้ป่วยโรคจิตเภท/โรคจิตอารมณ์ ประเมินได้จากการใช้ PANSS และ CDSS และผู้ป่วยโรคความผิดปกติทางอารมณ์ ประเมินได้จากการใช้ YMRS และ MADRS ไม่พบอาการข้างเคียงเกี่ยวกับกลุ่มอาการพาร์กินสันซึ่งประเมินได้จากการใช้ Barnes Akathisia Rating Scale และ Simpson-Angus Scale





รูปที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของ AIMS score จาก baseline ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (placebo) หรือ valbenazine ในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 6 (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p \leq 0.001$  เปรียบเทียบระหว่าง valbenazine กับยาหลอก)<sup>(18)</sup>

#### ขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดยาเริ่มต้นคือ 40 mg วันละ 1 ครั้ง หลังจาก 1 สัปดาห์ ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 80 mg วันละ 1 ครั้ง สามารถรับประทานพร้อมหรือแยกกับอาหารหรือไม่ก็ได้

- ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลางหรือรุนแรงคือ 40 mg วันละ 1 ครั้ง
- ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไต

บกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (creatinine clearance เท่ากับ 30-90 mL/min) และไม่แนะนำให้ใช้ valbenazine ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 30 mL/min)

- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ
- แนะนำให้พิจารณาปรับลดขนาดยาในผู้ที่เป็ CYP2D6 poor metabolizers โดยพิจารณาจากการทดสอบยาของผู้ป่วย<sup>(14)</sup>

#### อาการไม่พึงประสงค์และข้อควรระวัง

ยา valbenazine ทำให้ง่วงนอน ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการขับรถหรือการใช้เครื่องจักร นอกจากนี้ ยา valbenazine อาจทำให้เกิด QT prolongation ในผู้ป่วยที่กำลังรับประทานยาที่เป็น strong CYP2D6 inhibitor หรือ CYP3A4 inhibitor หรือในผู้ป่วยที่เป็น CYP2D6 poor metabolizer

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา valbenazine ในผู้ป่วยที่มีภาวะ QT prolongation มาแต่กำเนิด หรือผู้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่สัมพันธ์กับ QT prolongation<sup>(14)</sup>

#### อันตรกิริยาระหว่างยา

มียาหลายกลุ่มที่มีอันตรกิริยากับ valbenazine ได้แก่ monoamine oxidase inhibitors, strong CYP3A4 inhibitors, strong CYP2D6 inhibitors, strong CYP3A4 inducers และ digoxin ดังแสดงในตารางที่ 2 ส่วนยาที่เป็น substrate ของ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 หรือ CYP3A4/5 ไม่มีอันตรกิริยากับ valbenazine หากใช้ร่วมกันไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา valbenazine<sup>(14)</sup>

ตารางที่ 2 ยาที่มีอันตรกิริยากับ valbenazine<sup>(14)</sup>

ยาที่เกิดอันตรกิริยา	ผลทางคลินิก	การป้องกันและการจัดการ
<b>Monoamine oxidase inhibitors</b> (ตัวอย่าง เช่น isocarboxazid, phenelzine, selegiline)	การใช้ valbenazine ร่วมกับ monoamine oxidase inhibitors อาจทำให้เพิ่มระดับสารสื่อประสาท monoamine ใน synapses ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด serotonin syndrome และทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาของ valbenazine น้อยลง	หลีกเลี่ยงการใช้ valbenazine ร่วมกับ monoamine oxidase inhibitors
<b>Strong CYP3A4 inhibitors</b> (ตัวอย่าง เช่น itraconazole, ketoconazole, clarithromycin)	การใช้ valbenazine ร่วมกับ strong CYP3A4 inhibitors ทำให้ระดับยาสูงสุดในกระแสเลือด (maximum concentration; $C_{max}$ ) และพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve; AUC) ของยา valbenazine เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงจากยา valbenazine	ลดขนาดยา valbenazine ลงเมื่อต้องให้ร่วมกับ strong CYP3A4 inhibitor
<b>Strong CYP2D6 inhibitors</b> (ตัวอย่าง เช่น paroxetine, fluoxetine, quinidine)	การใช้ valbenazine ร่วมกับ strong CYP2D6 inhibitors อาจทำให้เพิ่มระดับของ active metabolite ของ valbenazine ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียง	พิจารณาลดขนาดยา valbenazine ลงเมื่อต้องให้ร่วมกับ strong CYP2D6 inhibitor
<b>Strong CYP3A4 inducers</b> (ตัวอย่าง เช่น rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort)	การใช้ valbenazine ร่วมกับ strong CYP3A4 inducers ทำให้ลดระดับยา valbenazine และ active metabolite ส่งผลประสิทธิภาพในการรักษาลดลง	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
<b>Digoxin</b>	การใช้ valbenazine ร่วมกับ digoxin ทำให้เพิ่มระดับยา digoxin เนื่องจากการยับยั้ง P-glycoprotein ที่บริเวณลำไส้เล็ก ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงจาก digoxin	ควรติดตามระดับยา digoxin เมื่อมีการใช้ร่วมกับ valbenazine ควรปรับขนาดยา digoxin

คำย่อ: cytochrome P450 (CYP)

## บทสรุป

TD เป็นภาวะที่เกิดขึ้นแล้วมักจะเป็นถาวร ซึ่งอาจหลีกเลี่ยงไม่ได้เพราะผู้ป่วยทางจิตเวชจะต้องใช้ยาต้านโรคจิตเป็นระยะเวลานาน ทำให้เสี่ยงต่อการเกิด TD การเคลื่อนไหวที่ผิดปกตินี้ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลง ยา valbenazine จัดเป็น VMAT2 inhibitor มีกลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้งการทำงานของ VMAT2 ทำให้ลดระดับ dopamine ที่ presynaptic neuron ยา valbenazine มีค่าครึ่งชีวิตยาว สามารถให้วันละครั้งได้ โดยยามีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา TD และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี การใช้ valbenazine 80 mg/day ทำให้ลดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวโดยวัดได้จาก AIMS score และสามารถให้ผลในการรักษา ทำให้อาการ TD ดีขึ้นได้ตลอด 48 สัปดาห์ที่มีการใช้ยา อาการข้างเคียงของ valbenazine เหมือนกันทั้งการใช้ยาในระยะสั้นและระยะยาว ได้แก่ ปวดศีรษะ ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ง่วงนอน และเหนื่อยล้า โดยการใช้ valbenazine ร่วมกับยาต้านโรคจิตไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด QT prolongation หรือ extrapyramidal symptoms

## เอกสารอ้างอิง

1. Seeberger LC, Hauser RA. Valbenazine for the treatment of tardive dyskinesia. Expert opinion on pharmacotherapy. 2017;18(12):1279-87.
2. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. Tremor and other hyperkinetic movements (New York, NY). 2013;3.
3. Witter DP, Holbert RC, Suryadevara U. Pharmacotherapy for the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenia patients. Expert opinion on pharmacotherapy. 2017;18(10):965-72.
4. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis. The Journal of clinical psychiatry. 2017;78(3):e264-e78.
5. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. The American journal of psychiatry. 2004;161(3):414-25.
6. Zutshi D, Cloud LJ, Factor SA. Tardive Syndromes are Rarely Reversible after Discontinuing Dopamine Receptor Blocking Agents: Experience from a University-based Movement Disorder Clinic. Tremor and other hyperkinetic movements (New York, NY). 2014;4:266-.
7. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA. Evidence-based guideline: Treatment of tardive syndromes. Neurology. 2013;81(5):463.
8. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. Neurotherapeutics. 2014;11(1):166-76.
9. Jankovic J. Dopamine depleters in the treatment of hyperkinetic movement disorders. Expert opinion on pharmacotherapy. 2016;17(18):2461-70.
10. Kazamatsuri H, Chien C, Cole JO. Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical efficacy of a dopamine-depleting agent, tetrabenazine. Archives of general psychiatry. 1972;27(1):95-9.
11. Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. The American journal of psychiatry. 1999;156(8):1279-81.
12. Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, Swope DM. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. Clinical therapeutics. 2012;34(7):1487-504.

13. Dean M, Sung VW. Review of deutetrabenazine: a novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:313-9.
14. Uhlyar S, Rey JA. Valbenazine (Ingrezza): The First FDA-Approved Treatment for Tardive Dyskinesia. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management.* 2018;43(6):328-31.
15. Grigoriadis DE, Smith E, Hoare SRJ, Madan A, Bozigian H. Pharmacologic Characterization of Valbenazine (NBI-98854) and Its Metabolites. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2017;361(3):454-61.
16. Muller T. Valbenazine granted breakthrough drug status for treating tardive dyskinesia. *Expert opinion on investigational drugs.* 2015;24(6):737-42.
17. O'Brien CF, Jimenez R, Hauser RA, Factor SA, Burke J, Mandri D, et al. NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2015;30(12):1681-7.
18. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, Knesevich MA, Ramirez PM, Jimenez R, et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. *The American journal of psychiatry.* 2017;174(5):476-84.
19. Factor SA, Remington G, Comella CL, Correll CU, Burke J, Jimenez R, et al. The Effects of Valbenazine in Participants with Tardive Dyskinesia: Results of the 1-Year KINECT 3 Extension Study. *The Journal of clinical psychiatry.* 2017;78(9):1344-50.
20. Josiassen RC, Kane JM, Liang GS, Burke J, O'Brien CF. Long-Term Safety and Tolerability of Valbenazine (NBI-98854) in Subjects with Tardive Dyskinesia and a Diagnosis of Schizophrenia or Mood Disorder. *Psychopharmacology bulletin.* 2017;47(3):61-8.