



hkc  
human health care

งานประชุมวิชาการกลางปี 2566

สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

ร่วมกับ บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด

เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

# Clinical benefits of monoamine oxidase-B inhibitors plus channel blockers in Parkinson's disease:

## PRAOTICAL CONSIDERATION

วันที่ 21 ตุลาคม 2566



ผู้บรรยาย

พศ.พญ.ดร. อรอนงค์ โพธิ์แก้วรวงกุล

สาขาวิชาประสาทวิทยา คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



หลักการรักษาโรคพาร์กินสันในปัจจุบัน [the current standard care for Parkinson disease (PD)] ประกอบด้วย 5 อย่าง  
คือ

- การรักษาโดยการใช้ยา (medications)
- การบำบัดรักษาโดยใช้อุปกรณ์ (device-aided therapies)
- การทำกายภาพบำบัด [physical therapy (rehabilitation)]
- การทำกิจกรรมบำบัด [occupational therapy (rehabilitation)]
- การบำบัดการพูด [speech therapy (rehabilitation)]

การรักษาโดยการใช้ยา (medical treatment) ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันทุกระยะ ไม่ว่าจะอยู่ในระยะเริ่ม หรือระยะท้าย  
โดยยารักษาโรคพาร์กินสันมีหลายกลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม levodopa/DDCI, dopamine agonists, MOA-B inhibitors, COMT inhibitors,  
anticholinergics และ amantadine เป็นต้น

สารโดปามีน (dopamine) มีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคพาร์กินสัน ดังนั้น สารโดปามีนเป็นหนึ่งในการรักษาโรคโดยวิธีใช้ยา วงจรการสร้างและการทำลายของสารโดปามีน (dopamine synthesis and degradation) มีสารตั้งต้น คือ tyrosine hydroxylase จากนั้นถูกเอนไซม์ tyrosine hydroxylase เปลี่ยนให้เป็นสาร L-dopa ซึ่งสาร L-dopa ในกระแสเลือดนี้เป็นสารที่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ โดยมีตัวนำพา คือ large amino acid transporter 1 จากนั้นสาร L-dopa ในระบบประสาทส่วนกลางจะถูกเอนไซม์ dopa decarboxylase เปลี่ยนเป็นสารโดปามีน ซึ่งสารโดปามีนในระบบประสาทส่วนกลางเป็นสารออกฤทธิ์หลักในการรักษาโรคพาร์กินสัน โดยการจับกับตัวรับโดปามีน (dopamine receptors) สารโดปามีนจะถูกทำลายโดยเอนไซม์ monoamine oxidase (MAO) B และ catechol-O-methyl transferase (COMT) จึงเป็นที่มาของการรักษาโรคพาร์กินสันโดยการทดแทนสาร L-dopa หรือยากระตุ้นตัวรับโดปามีน หรือใช้ยาด้านเอนไซม์ที่ทำลายสารโดปามีน คือ COMT-inhibitors หรือ MAO-B inhibitor นั่นเอง

### การใช้ยาในกลุ่ม MAO-B inhibitor ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน แบ่งเป็น 3 ระดับ คือ

- การใช้ยาเพียงตัวเดียวเพื่อรักษาอาการของโรคพาร์กินสันที่ไม่รุนแรง (symptomatic monotherapy) ได้แก่ ยา rasagiline และ selegiline
- การใช้ยาเพื่อบำบัดเสริมจากยาตัวแรกเพื่อรักษาอาการที่เป็นไม่มาก แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเพียงตัวเดียว (symptomatic adjunct therapy) ได้แก่ ยา rasagiline และ ยา zonisamide
- การใช้ยาเพื่อบำบัดเสริมจากยาตัวแรกเพื่อรักษาอาการทางมอเตอร์แปรปรวนรุนแรง (significant motor fluctuation) ได้แก่ ยา rasagiline, zonisamide หรือ safinamide

### ยาที่ใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสันที่มีภาวะ motor fluctuations ได้แก่

- ยา rasagiline มีกลไกการออกฤทธิ์แบบ irreversible MAO-B inhibitors
- ยา zonisamide มีกลไกการออกฤทธิ์แบบ reversible MAO-B inhibitors และ channel blockers contains a sulfonamide group และเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคลมชัก (antiepileptic agent)
- ยา safinamide มีกลไกการออกฤทธิ์แบบ reversible MAO-B inhibitors และ channel blockers

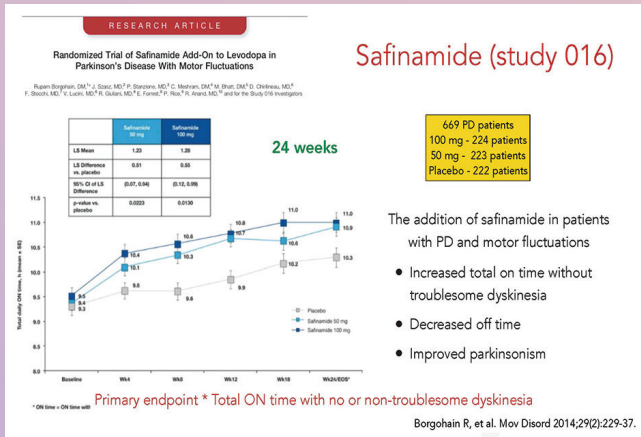
### ยา safinamide

มีกลไกการออกฤทธิ์ 2 อย่าง (dual mechanism of action) ทั้งทาง dopamine และ non-dopamine ดังนี้ 1) ทาง dopamine เป็นยาในกลุ่ม MAO-B inhibitors ที่มีความจำเพาะมาก (highly selective) โดยมากกว่ายาตัวอื่น ๆ ในกลุ่มเดียวกัน ได้แก่ ยา selegiline และยา rasagiline และเป็น fully reversible MAO-B และ 2) ทาง non-dopamine สามารถยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทกลูตาเมต (inhibition of glutamate release) โดยยามีฤทธิ์เป็น sodium channel blocker และ NMDA antagonist จึงมีคุณสมบัติคล้ายกับยา amantadine ยา safinamide ดูดซึมได้ดี มีค่า  $C_{max}$  ประมาณ 2-4 ชั่วโมง ถึงระยะสมดุลภายใน 1 สัปดาห์ จับกับโปรตีนในเลือดประมาณร้อยละ 88 กำจัดยาโดยการเมตาบอลิซึมโดยตับยาทางปัสสาวะน้อยกว่าร้อยละ 10 ไม่พบการรบกวนการทำงานของ CYP450 มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 22 ชั่วโมง (อยู่ในช่วง 20-30 ชั่วโมง)

มีหลักฐานจาก 4 การศึกษาที่เป็น clinical trial ยืนยันประสิทธิภาพของยา safinamide ในการรักษาโรคพาร์กินสันแบบ add-on therapy กับยา levodopa ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีภาวะ motor fluctuation คือ การศึกษา Clinical trial 016, Clinical trial 018, SETTLE และ Japanese และมีอีก 1 การศึกษาที่ไม่ใช่ clinical trial แต่เป็นการระดมความคิดเห็นจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคพาร์กินสันเพื่อให้ได้ฉันทามติในการใช้ยา safinamide

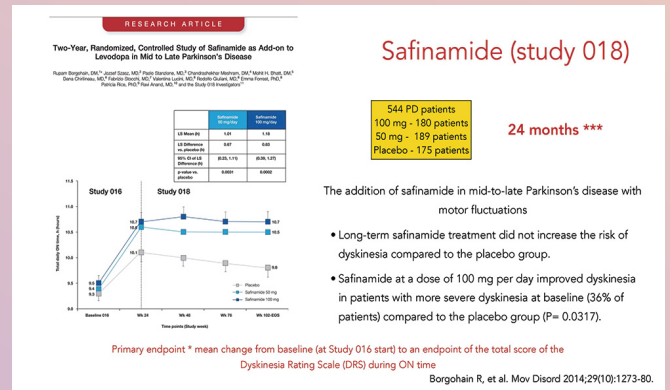
การศึกษาที่ 1 โดย Borgohain R และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร *Movement Disorders 2014* (Safinamide Clinical study 016) เป็น Randomized trial of Safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuation ทำการศึกษา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีภาวะ motor fluctuations จำนวน 669 คน แบ่งอาสาสมัครเป็น 3 กลุ่ม คือ 1) ได้รับยา safinamide 100 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 224 คน 2) ได้รับยา safinamide 50 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 223 คน และ 3) ได้รับยาหลอก 222 คน มีจุดยุติหลัก (primary end point) คือ ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์โดยปราศจากการเคลื่อนไหวผิดปกติ (total on time with no or non-troublesome dyskinesia) ผลการศึกษา (รูปที่ 1) พบว่า กลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา safinamide มีระยะเวลาที่ยามีฤทธิ์โดยปราศจากการเคลื่อนไหวผิดปกติ นานขึ้น (increased total on time without troublesome dyskinesia) และมีระยะเวลาที่ไม่มีฤทธิ์ยาลดลง (decreased off time)

รูปที่ 1 ผลการศึกษา Safinamide clinical study 016: Total on time with no or non-troublesome dyskinesia



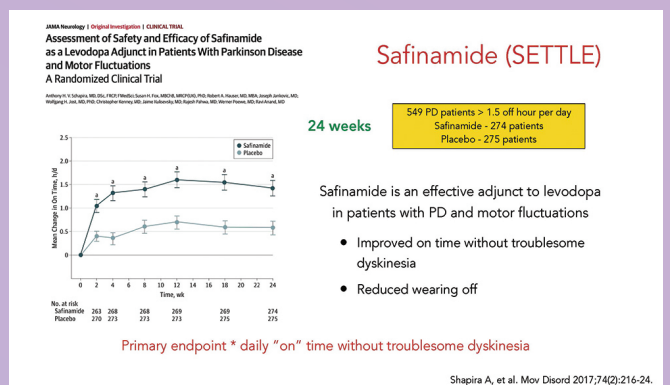
การศึกษาที่ 2 โดย Borghain R และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร *Movement Disorders 2014* (Safinamide Clinical Study 018) เป็น Two-year, Randomized, controlled study of Safinamide add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease ทำการศึกษาต่อจากการศึกษา 016 (ซึ่งการศึกษา 016 ศึกษา 6 เดือน) โดยการศึกษา 018 ทำการติดตามอาสาสมัครต่อไปอีก 18 เดือน รวมทั้งสิ้น 24 เดือน หรือ 2 ปี จึงเป็นการศึกษาระยะยาวในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีความแปรปรวนของระบบมอเตอร์ (Parkinson disease with motor fluctuations) จากอาสาสมัครจำนวน 544 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ 1) ได้รับยา safinamide 100 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 180 คน 2) ได้รับยา safinamide 50 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 189 คน และ 3) ได้รับยาหลอก จำนวน 175 คน มีจุดยุติหลัก (primary end point) คือ ค่าเฉลี่ยของคะแนนการเปลี่ยนแปลงของการเคลื่อนไหวผิดปกติ [Total score of the dyskinesia rating scale (DRS)] เมื่อเทียบระหว่างจุดยุติการศึกษา (end point ของการศึกษา 018) กับจุดตั้งต้นของการศึกษา (baseline ของการศึกษา 016) ผลการศึกษาพบว่า ยา safinamide ในการใช้แบบ add on ระยะยาว (long-term treatment) ในผู้ป่วยพาร์กินสันระยะกลางถึงระยะท้ายที่มีความแปรปรวนของระบบมอเตอร์ (mid-to-late PD with motor fluctuation) ไม่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ dyskinesia เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก (รูปที่ 2) และพบว่าร้อยละ 36 ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับยา safinamide ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดภาวะ dyskinesia จากจุดเริ่มต้นลง เมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value 0.0317)

รูปที่ 2 ผลการศึกษา Safinamide clinical study 018: Total score of the dyskinesia rating scale



การศึกษาที่ 3 โดย Shapira A และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร *JAMA Neurology 2017* (SETTLE trial) หรือ Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuation: a randomized trial ศึกษาในอาสาสมัครโรคพาร์กินสันที่มีระยะเวลาหมดฤทธิ์ยา (off-time) นานกว่า 1.5 ชั่วโมงต่อวัน จากอาสาสมัครจำนวน 549 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ด้วยสัดส่วน 1 ต่อ 1 คือ 1) ได้รับยา safinamide ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 274 คน และ 2) ได้รับยาหลอก จำนวน 275 คน โดยมีจุดยุติหลัก (primary endpoint) เป็นระยะเวลาที่ยามีฤทธิ์โดยปราศจากการเคลื่อนไหวผิดปกติ (daily on time without troublesome dyskinesia) ศึกษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพของยา safinamide ในการให้แบบร่วมกับยา levodopa ช่วยเพิ่มระยะเวลาที่ยามีฤทธิ์โดยปราศจากการเคลื่อนไหวผิดปกติ (improved on time without troublesome dyskinesia) และช่วยลดระยะเวลาที่ปราศจากฤทธิ์ยา (reduced wearing off) (รูปที่ 3)

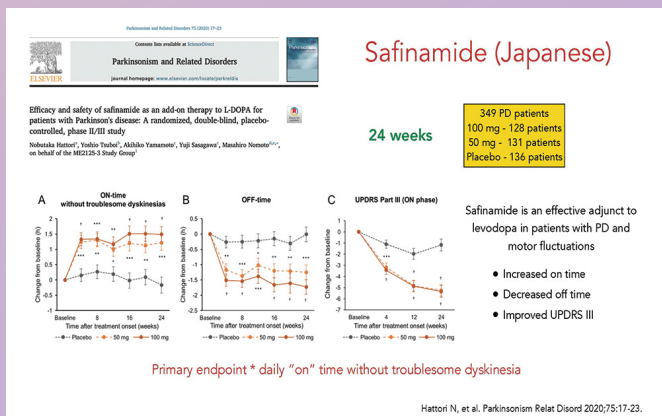
รูปที่ 3 ผลการศึกษา SETTLE trial: Daily on time without troublesome dyskinesia





การศึกษาที่ 4 โดย Hattori N และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร *Parkinsonism and Related Disorders 2020* (Japanese study) หรือ Efficacy and safety of safinamide as an add-on therapy to L-dopa for patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II/III study ศึกษาในอาสาสมัครประเทศญี่ปุ่นที่เป็นโรคพาร์กินสัน จำนวน 349 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ 1) รับประทาน safinamide 100 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 128 คน 2) รับประทาน safinamide 50 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 131 คน และ 3) รับประทานหลอก จำนวน 136 คน โดยมีจุดยุติหลักของการศึกษา (primary endpoint) คือ ระยะเวลาที่ยามีฤทธิ์โดยปราศจากการเคลื่อนไหวผิดปกติในแต่ละวัน (daily on time without troublesome dyskinesia) ทำการศึกษานาน 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่รับประทาน safinamide ได้ผลดีกว่ากลุ่มที่รับประทานหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่รับประทาน safinamide ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน จะได้ผลการรักษาดีกว่ากลุ่มที่รับประทาน safinamide 50 มิลลิกรัมต่อวัน ทั้งนี้ โดยรวมกลุ่มที่รับประทานจะพบประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้านต่าง ๆ อันได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระยะเวลาที่ยามีฤทธิ์ในแต่ละวัน (increased daily on-time) ลดระยะเวลาของช่วงที่ยามีฤทธิ์ (decreased off-time) และการมีค่า UPDRS ส่วนที่ 3 [การตรวจทางมอเตอร์ (motor examination-on phase)] (รูปที่ 4)

รูปที่ 4 ผลการศึกษา Japanese study: Daily on time without troublesome dyskinesia, off time and UPDRS part III (on phase)



การศึกษาที่ 5 โดย Stocchi F และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร *NPJ Parkinson's Disease 2022* (Delphi consensus) หรือ A European Delphi Consensus ในระยะหลังจากยาเข้าสู่ตลาด (post marketing survey) มีจุดประสงค์เพื่อหาข้อฉันทามติ (consensus) ในการใช้ยา safinamide รักษาโรคพาร์กินสันโดยผู้เชี่ยวชาญทางโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติ (Movement disorder specialist) จำนวน 119 คน ในทวีปยุโรป จากประเทศอิตาลี อังกฤษ เบลเยียม

สเปน เยอรมนี สวีเดน ออสเตรเลีย และเนเธอร์แลนด์ โดยพิจารณาจากประสิทธิภาพของยาในการรักษาอาการทางมอเตอร์ (motor symptom) และผลข้างเคียงทางด้านมอเตอร์ (motor complications) รวมถึงอาการที่ไม่ใช่ทางมอเตอร์ (non-motor symptoms) และคุณภาพชีวิต การรวบรวมความคิดเห็นแบ่งเป็น 6 หัวข้อ คือ 1) Glutamate role 2) Introduction on fluctuation 3) Efficacy 4) Quality of life 5) Safety และ 6) Target population จากข้อสรุปของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านโรคพาร์กินสันให้ฉันทามติอย่างสอดคล้องกันว่า ยา safinamide มีประสิทธิภาพในการลดอาการผิดปกติทางระบบมอเตอร์ ลดความแปรปรวนของระบบมอเตอร์ เพิ่มคุณภาพชีวิต ส่วนอาการที่ไม่ใช่ระบบมอเตอร์ พบว่า ยาช่วยให้การนอนหลับ ความอ่อนเพลีย อารมณ์ และความปวดดีขึ้น และมีความปลอดภัย

### หลักสำคัญ 5 ประการที่แพทย์ควรทราบเกี่ยวกับการใช้ยา safinamide

- ยาที่ใช้ร่วมกัน (Concomitant usage) ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับยา safinamide คือ ยาในกลุ่ม MAO-B inhibitor เนื่องจากอาจก่อให้เกิดภาวะ hypertensive crisis หรือภาวะ serotonin syndrome และยาที่ควรหลีกเลี่ยงในการใช้ร่วมกับยา safinamide ได้แก่ ยา pethidine, dextromethorphan, sympathomimetic drugs, SSRIs, SNRIs และ tricyclic antidepressants นอกจากนี้ ควรหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารบางชนิดที่มีสาร tyramine สูง เช่น อาหารหมักดอง และอาหารรมควัน
  - ผู้ป่วยที่มีโรคตับ : โรคตับระดับเล็กน้อย (mild hepatic impairment) สามารถใช้ได้ตามปกติ ระดับปานกลาง (moderate hepatic impairment) สามารถใช้ได้ แต่ให้ลดขนาดยาลงเหลือ 50 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับระดับรุนแรง (severe hepatic impairment) ไม่แนะนำให้ใช้ยา
  - ผู้ป่วยที่มีโรคไต สามารถใช้ได้ตามปกติ โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
  - เมื่อผู้ป่วยต้องรับการดมยาสลบ (general anesthesia) เนื่องจากยา safinamide เป็น reversible MAO-B inhibitors จึงแนะนำให้หยุดยา 5 วัน ก่อนการดมยาสลบ
  - การเปลี่ยนยาจากยาในกลุ่ม MAO-B inhibitor ตัวอื่นมาเป็น safinamide สามารถเปลี่ยนได้ทันที (overnight switching) ซึ่งแตกต่างจากยาอื่น ๆ ที่ควรหยุดยาตัวเดิมเป็นเวลาอย่างน้อย 14 วัน ก่อนเริ่มยาใหม่จึงจะปลอดภัย
- สรุป
- ยา Safinamide เป็น reversible MAO-B inhibitor plus channel blockers ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีความแปรปรวนของระบบมอเตอร์ โดยใช้เสริมกับยา levodopa เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย