

บทความพิเศษ

Review article

การทบทวนข้อมูลโดยย่อเกี่ยวกับโรคและการรักษาพาร์กินสัน

กมลวรรณ ตันติพิวัฒนสกุล ภ.ด.
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

วันรับ:	11 ก.ย. 2561
วันแก้ไข:	20 พ.ย. 2561
วันตอบรับ:	11 ธ.ค. 2561

บทคัดย่อ โรคพาร์กินสันจัดอยู่ในกลุ่มโรคที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disorders) ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แท้จริง กว่าทศวรรษที่มีเพียงคำอธิบายว่าเกิดขึ้นจากการเสื่อมของเซลล์ที่ผลิต dopamine ในส่วนก้านสมองบริเวณ substantia nigra pars compacta (SNc) การเสื่อมของสมองในส่วนนี้ส่งผลให้เกิดการทำงานที่ไม่สมดุลในส่วนของ direct และ indirect pathway ใน basal ganglia ทำให้เกิดอาการสั่นและเคลื่อนไหวช้า หากทำการตรวจทางพยาธิสภาพในสมองของผู้ป่วยจะพบว่า substantia nigra ที่ปกติควรมีสีเข้มจะจางลงไป พบการสะสมของโปรตีนที่ผิดปกติ อาทิเช่น alpha-synuclein ทำให้เกิดเป็นก้อนโปรตีนที่รู้จักกันในชื่อของ lewy body สาเหตุของการที่เซลล์ประสาทมีการเสื่อมและตายนั้น ได้มีความพยายามที่จะอธิบายด้วยข้อสันนิษฐานและทฤษฎีหลายอย่าง อีกทั้งยังมีคำอธิบายโดยใช้ animal model ต่างๆ การรวบรวมหลักฐานทางวิชาการโดยใช้รูปแบบการศึกษาทางเภสัชระบาดวิทยาต่างๆ การศึกษาทางอนุพันธุศาสตร์ และการศึกษากลไกทางเภสัชวิทยาที่เกี่ยวข้องกับ neuroprotective effects และ disease-modifying agents เพื่อนำไปสู่หนทางหรือกลุ่มยาที่รักษาโรคพาร์กินสัน หรือแม้แต่วิธีการตรวจพบในระยะเริ่มแรกก่อนที่อาการความผิดปกติทางการเคลื่อนไหว จะเริ่มปรากฏชัด รวมถึงการให้ความสำคัญต่ออาการอื่นที่ไม่ใช่ความผิดปกติของการเคลื่อนไหว วิธีการรักษาด้วยยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ใหม่ๆ ก็เป็นสิ่งที่วงการแพทย์กำลังสนใจ

คำสำคัญ: ยารักษาโรคพาร์กินสัน, โรคพาร์กินสัน, วิธีการรักษาโรคพาร์กินสัน, อัลฟาซินูคลิน

บทนำ

วิทยาการและความรู้เกี่ยวกับโรคและการรักษาพาร์กินสันมีความก้าวหน้าขึ้นมาก จากเดิมที่เรา รู้จักแค่เพียงว่าโรคนี้เกิดขึ้นจากความเสื่อมและตายไปของเซลล์ที่ผลิตสารโดพามีน ในส่วนก้านสมองบริเวณ substantia nigra pars compacta และเกณฑ์การวินิจฉัยรวมทั้งเป้าหมายของการรักษาก็มุ่งเน้นเพียงแต่ความผิดปกติเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวเท่านั้น ต่อมาเริ่มมีการเผยแพร่หลักฐานการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม ทำให้เรามีความรู้สังเกต และทำความเข้าใจเกี่ยวกับโรคนี้มากขึ้น และไม่ได้เน้นเป้าหมายของ

การดูแลผู้ป่วยเฉพาะความผิดปกติเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวแต่เพียงอย่างเดียว อาการความผิดปกติที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวกลับกลายเป็นเรื่องสำคัญ ที่อาจเป็นอาการนำมาก่อนความผิดปกติด้านการเคลื่อนไหวจะเกิดได้เป็นเวลาหลายปี และความรู้เกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรคด้านชีวโมเลกุล และพันธุศาสตร์ที่มีมากขึ้น ได้นำไปสู่ความพยายามในการพัฒนายาด้วยกลไกใหม่ๆ และซับซ้อนมากขึ้น ดังนั้นในเวลานี้สิ่งที่เราทราบแน่ชัดก็คือ โรคพาร์กินสันไม่สามารถจะอธิบายและเข้าใจได้เพียงแค่กลไกหรือปัจจัยการเกิดโรคเพียงกลไกเดียว จำเป็น

ต้องมีความรู้และความเข้าใจถึงสาเหตุและปัจจัยที่มาเกี่ยวข้องเชื่อมโยงกันหลายๆ อย่าง ทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ซึ่งจำเป็นต้องรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์กันต่อ ซึ่งบทความนี้จะกล่าวโดยย่อถึงบางประเด็นที่จะนำไปสู่การปรับเปลี่ยนความเข้าใจเกี่ยวกับโรคนี้อันรวมถึงการรักษาด้วยยาและไม่ใช้ยาโดยสังเขป เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นให้ท่านผู้อ่านได้ศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป

ข้อมูลทางระบาดวิทยา

โรคพาร์กินสันส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยและผู้ดูแล ข้อมูลทางระบาดวิทยา^(1,2) มีรายงานว่า ทั่วโลกพบความชุกประมาณร้อยละ 0.3 หรือประมาณร้อยละ 1.0-2.0 ในประชากรที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ในปี 2553 องค์การอนามัยโลกรายงานว่า ประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบประชากรที่เป็นโรคพาร์กินสันทั้งสิ้น 700,000 คนและการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยซึ่งดำเนินการความร่วมมือระหว่างศูนย์รักษาโรคพาร์กินสัน สภากาชาดไทย กระทรวงสาธารณสุข และสถาบันหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ในปี 2551 เป็นต้นมา พบความชุกของโรคประมาณ 242.57 ต่อประชากร 100,000 คน

การวินิจฉัยโรค

สำหรับการวินิจฉัยต้องอาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียดจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โดยพิจารณาจากอาการหลักในด้านการเคลื่อนไหว และอาการอื่นๆ ประกอบ การวินิจฉัยโรคเริ่มจากอาการพาร์กินโซนิซึม ซึ่งประกอบด้วย 2 ใน 4 อาการต่อไปนี้ อาการเคลื่อนไหวช้าหรือเคลื่อนไหวน้อยลงเป็นอาการหลัก อาการสั่นขณะอยู่เฉย อาการแข็งเกร็ง และปัญหาในการทรงตัว หลังจากวินิจฉัยแยกโรคจากสาเหตุอื่นแล้ว ยังต้องพิจารณาอาการต่อไปนี้เป็นต้นแบบสนับสนุนการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันแน่นอน (definite parkinson's disease) ได้แก่ อาการเริ่มต้นจากข้างใดข้างหนึ่ง มีอาการสั่นขณะอยู่เฉย อาการของโรคดำเนินมาขึ้นเรื่อยๆ และดำเนินโรคเป็นเวลา

นาน ตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป อาการของโรคตอบสนองดีมากต่อยา levodopa และตอบสนองนานกว่า 5 ปี และมีอาการยุกยิกรุนแรงซึ่งเป็นผลจากยา levodopa นอกจากนี้ก็มีอาการทาง non-motor ด้วยได้แก่ อาการทางจิต-ประสาท และ cognitive impairment เป็นต้น^(3,4)

ประเด็นเกี่ยวกับโรคและการรักษา

พยาธิสภาพของความเสื่อมของระบบประสาทในโรคพาร์กินสัน

ดังที่ทราบกันว่าโรคนี้นพบการเสื่อมของเซลล์ที่ผลิต Dopamine ในส่วนก้านสมองบริเวณ substantia nigra pars compacta (SNpc) หากตรวจทางจุลพยาธิสภาพก็จะพบโปรตีนผิดปกติที่เรียกว่า toxic protein ตัวที่สำคัญๆ ได้แก่ alpha-synuclein, ubiquitin สะสมจนเกิดเป็นก้อนโปรตีนที่เรียกว่า lewy body^(5,6) ซึ่งเป็นก้อนโปรตีนใน Cytoplasm ที่พบมากในเซลล์สมองส่วน SNpc, locus coeruleus, thalamus และพบบ้างในส่วนของ cerebral cortex แต่ lewy body ไม่ได้เฉพาะเจาะจงแต่โรคพาร์กินสันเท่านั้น ยังสามารถพบได้ในผู้สูงอายุที่ไม่มีอาการของโรคพาร์กินสัน และพบในโรคความเสื่อมของระบบประสาทอื่นๆ ด้วย จากสิ่งที่กล่าวมานี้ จึงได้เกิดคำนิยามของพยาธิสภาพที่ผู้อ่านควรทำความเข้าใจและศึกษาเพิ่มเติมไว้ด้วยได้แก่ synucleinopathy และ lewy body disease (lewy body disorder) คำว่า synucleinopathy⁽⁷⁾ หมายถึง neurodegenerative diseases ที่มีลักษณะเฉพาะของการสะสมของโปรตีนที่ผิดปกติในเซลล์ประสาท (neurons) และพบใน nerve fibres หรือ glial cells ด้วย สิ่งนี้เองที่นำไปสู่การเสื่อมและตายของเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับโดปามีน synucleinopathy จะพบใน 3 โรคหลัก ได้แก่ โรคพาร์กินสัน โรคสมองเสื่อมแบบ dementia with Lewy bodies และโรค multiple system atrophy นอกจากนี้ยังพบในโรคที่พบบ่อยมาก ได้แก่ various neuroaxonal dystrophies ได้อีกด้วย ส่วนคำว่า Lewy body disease ในบางครั้งถูกใช้เพื่อหมายถึงโรคสมองเสื่อมนั่นเอง โดยพบการเสื่อมหรือการตายของเซลล์สมอง และ

อาการมีความคล้ายกับอาการในโรคอัลไซเมอร์ เหตุที่เรียกชื่อโรคเช่นนี้เนื่องมาจากการพบลักษณะก้อนทรงกลมของกลุ่มโปรตีนที่ผิดปกติในเซลล์สมองนั่นเอง⁽⁸⁾

แม้ว่าพยาธิสภาพของโรคพาร์กินสันส่วนใหญ่อยู่ที่ SNc ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติในการเคลื่อนไหว ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ในปัจจุบันยังมีคำอธิบายว่าการเสื่อมของระบบประสาทในโรคพาร์กินสันเริ่มที่ในส่วน dorsal motor nucleus ของ vagus nerve และมีการเสื่อมในลักษณะที่เริ่มจากส่วนล่างของก้านสมองในส่วน medulla ก่อนที่การเสื่อมจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นในลักษณะ caudal-rostral extension และมีการแบ่งออกเป็นระยะ ๆ ในระยะต้นที่การเสื่อมอยู่แต่เพียงที่ dorsal motor nucleus ของ vagus nerve, olfactory bulb และ intermediolateral column ของไขสันหลัง ผู้ป่วยจะยังไม่มีปัญหาในเรื่องของการเคลื่อนไหว แต่จะมีอาการนำอื่น ๆ เช่น ปัญหาการดมกลิ่นหรือการรับรสที่ลดลง ความผิดปกติระบบประสาทอัตโนมัติของลำไส้ ทำให้มีอาการท้องผูก มีปัญหาการนอนหลับ มีความผิดปกติทางด้านอารมณ์ เช่น ย้ำคิดย้ำทำอาการซึมเศร้า วิตกกังวล หรือร้องตะโกนขยับแขนขาอย่างรุนแรงในขณะหลับร่วมด้วย อาการต่าง ๆ เหล่านี้เป็นส่วนหนึ่งในการคัดกรองผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ซึ่งเรียกว่า Predromal symptoms เมื่อการเสื่อมของระบบประสาทไปถึงส่วนของสมองส่วนกลางที่รวมถึง SNpc ผู้ป่วยก็มักจะเริ่มมีปัญหาในเรื่องของการเคลื่อนไหว และอาการสั่น หลังจากนั้นการเสื่อมยังคงดำเนินต่อเนื่อง เมื่อไปถึงส่วนของ temporal cortex และ cerebral cortex อื่น ๆ ผู้ป่วยก็สามารถแสดงอาการที่เกิดจากความผิดปกติของการทำงานของสมองส่วนนั้น รวมถึงอาการทาง non-motor ด้วยได้แก่ อาการทางจิตประสาท เห็นภาพหลอน cognitive impairment เป็นต้น^(2,3) ส่วนการอธิบาย predromal symptoms โดยละเอียดนั้น ผู้อ่านสามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จากทฤษฎีของ Braak H และคณะ⁽⁹⁾ แต่อย่างไรก็ตามได้มีการวิพากษ์ทฤษฎีนี้ว่ายังมีประเด็นที่ขัดแย้งกับการสังเกตและศึกษาข้อมูลจริงจากผู้ป่วยพาร์กินสันและโรคสมองเสื่อมอยู่หลายอย่าง ยังขาดความ

เชื่อมโยงของการอธิบายการพยากรณ์โรค ความรุนแรงของโรค ซึ่งเป็นเรื่องที่ต้องศึกษาต่อไป⁽¹⁰⁾

ยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสันในปัจจุบัน และ แนวโน้มการพัฒนาวิธีการรักษาในอนาคต

จากคำอธิบายถึงการลดลงของการผลิตสารโดพามีนในระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนก้านสมองบริเวณ substantia nigra การพัฒนายาจึงมุ่งเน้นการทดแทนโดพามีนเป็นหลัก พบว่ายา levodopa เป็นยาที่ให้ประสิทธิภาพในปัจจุบัน และจัดเป็น gold standard ในการรักษาโรคนี้ แต่ก็มีประเด็นเรื่องอาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องพิจารณาอยู่มาก ซึ่งผู้อ่านสามารถศึกษาบทวนได้จากบทความที่เกี่ยวข้อง⁽⁹⁾ ในส่วนของบทบาทเอนไซม์ monoamine oxidase (MAO) และ catechol-O-methyl transferase (COMT) ในการเปลี่ยนสารโดพามีนนี้ก็มีความสำคัญ เพราะเป็นตำแหน่งของยาที่ใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสันในปัจจุบัน ตารางที่ 1 และตารางที่ 2 ได้นำเสนอยาที่มีอยู่ในปัจจุบันที่ใช้รักษาและยาที่กำลังพัฒนามาเพื่อรักษาและบรรเทาอาการทางด้าน motor และ non-motor^(11,12)

จากความรู้เบื้องต้นว่าพยาธิสภาพของเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับโดพามีนมีการเสื่อมและตายไป ได้มีการศึกษาในระดับ molecular neuroscience ยังอธิบายไปถึงระดับเซลล์ประสาท โดยกล่าวถึง พยาธิสภาพของการเกิดโรคที่น่าจะเกี่ยวข้องกับการ oxidative stress , mitochondria dysfunction, abnormal protein folding เนื่องจาก endoplasmic reticulum stress, abnormal cytoplasmic protein inclusions, alpha-synuclein aggregation, neuroinflammation, cell death และ loss of neurotrophic factors ได้แก่ glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), neurturin protein) จึงได้มีความพยายามที่จะนำกลไกทางด้าน neuroprotective effects มาพัฒนาวิธีการรักษาให้มีประสิทธิภาพ ตารางที่ 3 ได้นำเสนอกลไกหรือเป้าหมายของการพัฒนาการรักษาโรคดังกล่าว⁽¹³⁾ และตารางที่ 4 และ 5 นำเสนอ disease-modifying agents และยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์

ตารางที่ 1 ยาที่ใช้ในการรักษาอาการผิดปกติเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวในโรคพาร์กินสัน⁽¹¹⁾

กลุ่มยา	ยา/รูปแบบ	ประสิทธิภาพ	Monotherapy	Adjunct therapy	Indication	Adverse effects
Levodopa + Carbidopa or benserazide	Immediate and sustained release	1	A	A	All motor symptoms	Motor complication Dyskinesia, dystonia, confusion, psychosis, sedation
Dopamine agonists	Non-ergot: Pramipexole Ropinirole Rotigotine Piribedil Ergot: bromocriptine	2	A	A	All motor symptoms	Dopaminergic adverse effects such as nausea, vomiting, orthostatic hypotension Neuropsychiatric adverse effects such as psychosis, hallucination For ergot group: pulmonary fibrosis, cardiac valve fibrosis
Monoamine oxidase- B inhibitors	Selegiline Rasagiline	3	A U	A A	Early, mild symptoms, and motor fluctuation	May cause dopaminergic adverse effects Risk of serotonin syndromes
Catechol-O- methyltrans- ferase (COMT)	Entacapone Tolcapone	3	- -	A A	Motor fluctuation	Dopaminergic adverse effects
Anticholinergics	Benztropine Trihexyphenidyl	4	U U	U U	Tremor Tremor	Anticholinergics adverse effects Cognitive impairment

หมายเหตุ: ประสิทธิภาพ เรียงตามลำดับ คือ 1 (มาก) ไปถึง 4 (น้อย)
A คือได้รับการยืนยันประสิทธิภาพ U คือยังไม่ได้รับการยืนยัน
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11

เฉพาะโปรตีนที่ผิดปกติคือ alpha-synuclein ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญในการก่อโรคพาร์กินสัน⁽¹²⁾

สำหรับแนวทางในการยับยั้งการเกิด alpha-synuclein aggregation มีแนวทางที่เป็นไปได้ คือ ลดการสะสมหรือการสังเคราะห์ เพิ่มการกำจัด หรือใช้สารที่ขัดขวางในการสังเคราะห์โปรตีน alpha-synuclein⁽¹³⁾ บทความของ N TÖRÖK และคณะ ได้ทบทวนการศึกษาผลของการรักษาโรคพาร์กินสัน โดยใช้วิธีต่างๆ ในการทำ alpha-synuclein aggregation⁽¹⁴⁾ ซึ่งกล่าวโดยย่อว่า สามารถทำได้โดยใช้เทคนิคการทำ heat shock proteins และ

immunotherapeutics ประสบความสำเร็จดีในระดับ pre-clinic trial แต่ยังคงต้องศึกษาต่อไปในระดับ clinical phase ส่วนการทำ targeting phosphorylation ยังมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันอยู่ยังไม่พบ positive result สำหรับการใช้อнтиบิโอดีบางชนิดที่เราคุ้นเคย เช่น rifampicin, ceftriaxone, rapamycin ในการเป็น small organic interference ไปรบกวนการเกิด alpha-synuclein aggregation กำลังศึกษาอยู่ในระดับ clinical phase และสุดท้าย peptide inhibitors และ natural polyphenols ซึ่งเป็นอีกแนวทางในการรบกวนการเกิด alpha-synuclein aggre-

ตารางที่ 2 ยาที่กำลังพัฒนาขึ้นใหม่เพื่อใช้ในการรักษา ทั้งอาการทาง motor และ non-motor⁽¹²⁾

Compound/ tradename	Indication	Mode of action	Phase of development	Commentary and approved dose
Melevodopa+ Carbidopa/ Sirio (Chiesi[C])	motor	Modified form of L-dopa soluble tablet	Approved	Marketed in Italy
Opicapone/ Ongentys (BIAL[C])	Motor Wearing off	COMT-inhibitor, Long-acting, Add on to L-dopa	Approved	Reimbursed in EU 50 mg/day
Safinamide/Xadago (Zambon[C])	Motor Wearing off	MAO-B-inhibitor, Glutamate modulator, Add on to L-dopa	Approved	Reimbursed in EU 50 -100 mg/day
XP066/Rytary (Impax[C])	Motor Wearing off	L-dopa+ Carbidopa(4/1) Long-acting Extended release	Approved	Reimbursed in USA 95, 145, 195, 245 L-dopa capsule
Amantadine extended release (Adamas[C])	Motor dyskinesia Off time	NMDA-receptor antagonists Long-acting	Phase III completed	Likely to be register 2017 or 2018 as 340 mg/day
Droxidopa L-threo-3,4 Dihydroxy-Phenylserine/ Northera(Lundbeck([C])	Motor and non- motor freezing Neurogenic orthostatic hypotension	Noradrenaline precursor		Approved in USA and Japan 3*100 mg capsule max dose 1800
Istradefylline/Nourias (Kyowa-Hakko-Kirin[C])	Motor Wearing off	Adenosine 2A receptor antagonist	Phase III positive Phase III ongoing in EU	Approved in Japan 20 mg/once daily (up to 40 mg/day)
Tozadenant (Biotie[C])	Motor dyskinesia Wearing off	Adenosine 2A receptor antagonist	Phase III discontinued	due to previously disclosed agranulocytosis
Pimavanserin/Nuplazid (Acadia[C])	Non-motor psychosis	5HT2A inverse agonist	Phase III positive	Approved in USA 2*17 mg/once daily
Donepezil Eisai([C])	Non-motor Fall, gait disorder, Dementia in PD	Acetylcholine- Esterase-inhibitor	Phase IIIb ongoing	Approved for Alzheimer dementia
Duloxetine/Cymbalta, Xeristar (University of Toulouse ([S])	Non-motor pain	SNRI	Phase III ongoing	Approved for pain and depression
Oxycodone+Naloxone/ Targin (Mundipharma([C])	Severe pain syndrome in PD	opioid	Phase III positive	Approved for pain

หมายเหตุ: C: company, S: sponser

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 12

ตารางที่ 3 กลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคและเป้าหมายของการรักษาโดย neuroprotection⁽¹³⁾

PD pathogenic mechanism	Targets for neuroprotection
Oxidative stress and mitochondrial dysfunction	Inhibitors of dopamine metabolism (e.g., MAO inhibitors, dopamine receptor agonists) Electron transport enhancers (e.g., CoQ10) Other Oxidants (e.g., Vitamin E, Uric acid) Glutathione promoters (e.g., selenium) Inhibitors of alpha-synuclein aggregation Therapeutic agents that reduce alpha-synuclein protein levels Enhancers of parkin function Enhancers of proteosomal or lysosomal pathways
Protein aggregation and misfolding	Anti-inflammatory agents (e.g., NSAID, statins, minocycline) NMDA receptor antagonists, Calcium channel antagonists Anti-apoptotic agents
Neuroinflammation	Neurotrophic factors (e.g., GDNF, neurturin protein)
Excitotoxicity	
Apoptosis and cell death pathways	
Loss of neurotrophic factors	

หมายเหตุ: ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13

ตารางที่ 4 ยาที่กำลังพัฒนาเพื่อเป็น disease-modifying agents⁽¹²⁾

Compound/tradename	Indication	Mode of action	Phase of development
Caffeine (university of Montreal Canada ([C]))	Motor early PD	Adenosine receptor antagonist	Phase IIIb ongoing
Inosine (Michael J Fox foundation - MJFF [C])	Motor early PD	Precursor of urate antioxidant	Phase IIIb ongoing
Isradipine-STEADY-PDIII (NIH-NINDS, Novartis University of Chicago[C])	Motor early PD	Dihydropyridine calcium channel blocker	Phase IIIb ongoing
Nicotine-NIC-PD (German Parkinson Study Group, Parkinson Study Group USA; MJFF, IPF, NP, DPG, Novartis [C])	Motor de novo PD	Cholinergic, modulation of alpha-synuclein aggregation	Phase IIIb completed

หมายเหตุ: C: company, S: sponser

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 12

ตารางที่ 5 ยาที่ถูกพัฒนาขึ้นโดยเน้นกลไกการออกฤทธิ์เฉพาะโปรตีนที่ผิดปกติ (alpha-synuclein)⁽¹²⁾

Compound/tradename	Indication	Mode of action	Phase of development
Immunotherapy (IT)			
Active immunization (Affiris[C])	motor	IT	Phase II ongoing
Passive immunization	motor	IT	
BIIB054 (Biogen[C])			Phase II in preparation
PRX002 (Parthena/Roche[C])			Phase II in preparation
Alpha-synuclein aggregation modulators (aSAMs)			
NPT200-11 (UCB/Neuropore[C])	Motor Likely be in de novo PD	aSAM	Phase I in planning
NPT100_18a (neuropore[C])	Not applicable	aSAM	Pre-clinic testing
ANLE138b (MODAG[C])	Motor Likely be in de novo PD	aSAM	Phase I in planning
alpha-synuclein autophagia enhancer (aSEA)			
Nilotinib/Tasigna off-label use (Georgetown University Washington DC, USA)	Motor Non-motor	Tyrosine kinase inhibitor aSEA	Investigator initiated trial-open label small pilot study RCT in planning (MJFF-USA, Cure PD trust, UK)

หมายเหตุ: C: company, S: sponser

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 12

gation ก็ยังอยู่ในขั้น pre-clinic trial และเมื่อไม่นานมานี้ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการนำยารักษาโรคมะเร็ง มาใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสันในระยะสุดท้าย⁽¹⁵⁾ โดย Pagan F และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้ศึกษาความปลอดภัยและการทนต่อยาของ low dose Nilotinib (ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยารักษาโรคมะเร็งที่มีกลไกยับยั้งโปรตีนผิดปกติในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด chronic myeloid leukemia) ด้วยกลไกการกระตุ้นระบบ autophagy หรือ garbage disposal system เป็นการกำจัดของเสียในเซลล์ ซึ่งจะช่วยยับยั้งโปรตีนที่ผิดปกติในสมองของผู้ป่วยพาร์กินสันได้ และตัว

ยาเองมีคุณสมบัติซึมผ่าน blood-brain barrier ได้ดีด้วยแม้ว่าการรายงานผลจะดูมีแนวโน้มที่ดีทั้งในแง่ของอาการของผู้ป่วยที่ดีขึ้น และการวัดระดับโปรตีน และ biomarker ที่เกี่ยวข้องกับ alpha-synuclein และโดพามีน แต่จำนวนผู้ที่เข้าร่วมในการศึกษามีเพียง 12 คน เท่านั้น ซึ่งต้องศึกษาในระดับ large randomized double-blind placebo-controlled trials ต่อไป

ยารักษาโรคพาร์กินสันที่ใช้กันในทางคลินิก ได้แก่ยาที่เป็นสารตั้งต้นของสารโดพามีนยาที่ออกฤทธิ์ที่ตัวรับโดพามีน หรือยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ที่ทำลายสาร

โดปามีนในสมอง เมื่อการตายของเซลล์สมองเพิ่มขึ้นตาม การดำเนินของโรคจนถึงระยะท้าย ผู้ป่วยจะมีปัญหาอย่าง มากในการดำเนินชีวิตด้วยตนเองและต้องการความช่วยเหลือ จากบุคคลใกล้ชิด จากปัญหาผลข้างเคียงของการใช้ ยามาเป็นเวลานานได้แก่ อาการของโรคไม่ค่อยตอบสนอง ต่อยาหรือมีการเคลื่อนไหวยุกยิกผิดปกติ แพทย์อาจต้อง พิจารณาการรักษาอื่นๆ ตามความเหมาะสมให้กับผู้ป่วย แต่ละราย เช่น การผ่าตัดฝังตัวกระตุ้นสมองส่วนลึก (deep brain stimulation, DBS) หรือการให้ยากระตุ้นตัวรับ โดปามีนอย่างต่อเนื่องทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous pump) หรือการให้สารโดปามีนอย่างต่อเนื่องทางลำไส้- เล็ก (Intrajejunal duodopa Infusion)⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ยังมี การศึกษาอื่นๆ ซึ่งยังอยู่ในระหว่างการศึกษา เช่น การรักษา ด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell therapy) และพันธุกรรมบำบัด (gene therapy) ด้วยการให้ไวรัสซึ่งเป็น ตัวพาหีนที่สร้างโปรตีน neurotrophic factors ที่จะส่งเสริม เซลล์สมองให้เติบโต

การรักษาแบบ deep brain stimulation⁽³⁾ มีข้อดีคือ ไม่มีรอยโรค และหากมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น แพทย์สามารถ ปรับ หรือแก้ไขได้โดยการเลือกตำแหน่งที่กระตุ้น หรือค่า กระตุ้นที่เหมาะสม การรักษาแบบ DBS ในขณะนี้ได้รับ อนุญาตจาก Food and Drug Administration (FDA) ให้ เป็นการรักษาในผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีอาการไม่ตอบสนอง ต่อยาได้ดีเท่าที่ควร โดยในตำแหน่งที่ทำการผ่าตัด DBS ในปัจจุบัน มี 3 ตำแหน่งได้แก่ subthalamic nucleus (STN), globus pallidus interna (GPi) และ ventral intermediate nucleus (VIM) ของ Thalamus ซึ่งตำแหน่ง ของ VIM จะช่วยในเรื่องของอาการสั่นเท่านั้น ส่วน ตำแหน่งของ GPi และ STN สามารถช่วยให้อาการแข็ง เกร็ง อาการสั่น และอาการยุกยิกดีขึ้นได้อย่างชัดเจน โดยเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับขณะที่ผู้ป่วยเกิดอาการ off ผล การรักษาปัจจุบันยืนยันว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ DBS จะมีอาการดีขึ้นที่ชัดเจน และต่อเนื่อง ขณะที่ผู้ป่วย ได้รับการกระตุ้น ข้อเสียของการผ่าตัดแบบ DBS จะเป็น ในเรื่องของค่าใช้จ่ายที่สูง และต้องอาศัยแพทย์ และ

บุคลากรอื่นๆ ที่ต้องได้รับการฝึกฝนโดยเฉพาะ ในการ ผ่าตัดแบบ DBS ประกอบด้วยสาย Electrode ที่บางใส่ เข้าไปในตำแหน่งที่จะกระตุ้นสายเชื่อมต่อ และแบตเตอรี่ (Internal pulse generator) ที่จะถูกฝังอยู่ใต้ผิวหนังใน ลักษณะที่คล้ายกับ Pacemaker ที่ใช้ในผู้ป่วยหัวใจ หลัง การผ่าตัด ผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่จะสามารถกลับบ้านได้ ภายใน 4-5 วัน แต่จะต้องมารับการปรับค่าที่ใช้ในการ กระตุ้นให้เหมาะสม ซึ่งโดยส่วนใหญ่จะสามารถทำได้ ภายในเวลา 2-3 อาทิตย์ หลังจากนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการ ผ่าตัดแบบ DBS ที่ STN อาจสามารถลดการรับประทาน ยาที่ใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสันได้อย่างน้อยร้อยละ 25 ส่งผลให้อาการอื่นๆ ดังเช่น อาการยุกยิกดีขึ้นไปด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดที่ GPi โดยส่วนมากจำเป็นต้องรับ ประทานยาในขนาดที่เท่าเดิม โดยส่วนมาก แบตเตอรี่จะ มีอายุการใช้งานได้ประมาณ 3-5 ปี ในปัจจุบัน การผ่าตัด แบบ STN DBS ได้รับการยอมรับมากกว่า ผู้ป่วยบางราย อาจจะไม่เหมาะกับการรักษาแบบ DBS ดังนั้นการคัด เลือกผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง รวมถึงความเข้าใจของผู้ป่วยและครอบครัวถึงผลของการ รักษาที่จะดีขึ้น และที่อาจจะไม่ดีขึ้น อาการที่เป็น non-motor เช่น อาการหลงลืม อาการซึมเศร้า จะไม่ดีขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอายุสูงมากกว่า 80 ปี มีอาการหลงลืม หรือมีโรคประจำตัวอื่นๆ อาจไม่เหมาะกับการรักษา

ยีนสำคัญที่เกี่ยวข้อง และ Biomarkers

ในปัจจุบันหลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับโรค- พาร์กินสันมักมีการอ้างถึงการศึกษาทางอนุพันธุศาสตร์ และการค้นหา biomarker หรือสารชีวโมเลกุลที่ใช้ประ- โยชน์ในการวินิจฉัยโรค ศึกษาการดำเนินโรค ศึกษาผล สัมฤทธิ์ของการรักษา และผลของการใช้ยา จึงขอกล่าวถึง ยีนที่สำคัญและ biomarker พอสังเขป การศึกษาความสัมพันธ์ของยีนที่สัมพันธ์ต่อการเกิดโรค หรือความเสี่ยง ต่อการเกิดโรค ได้ถูกศึกษาผ่าน animal model ต่างๆ⁽¹⁷⁾ และสรุปไว้ในตารางที่ 6 โดย autosomal dominant in- heritance หมายถึง การถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรม

ตารางที่ 6 ยีนสำคัญที่เกี่ยวข้องในโรคพาร์กินสัน⁽¹⁷⁾

Symbol	Gene locus	Inheritance	Gene	Presence of Lewy bodies	Dopaminergic neuron loss	Motor deficits
PARK1	4q21–22	Autosomal dominant	<i>SNCA</i>	+	+	+
PARK2	6q25–q27	Autosomal recessive	<i>parkin</i>	-	-	-
PARK3	2p13	Autosomal dominant	unknown			
PARK4	4q21–q23	Autosomal dominant	<i>SNCA</i>	+	+	+
PARK5	4p13	Autosomal dominant	<i>UCHL-1</i>	-	+/-	+/-
PARK6	1p35–p36	Autosomal recessive	<i>PINK1</i>	-	-	-
PARK7	1p36	Autosomal recessive	<i>DJ-1</i>	-	+	+
PARK8	12q12	Autosomal dominant	<i>LRRK2</i>	-	+/-	+
PARK9	1p36	Autosomal recessive	<i>ATP13A2</i>	-	-	+
PARK10	1p32	Risk factor	unknown			
PARK11	2q36–37	Risk factor	<i>GIGYF2</i>			
PARK12	Xq21–q25	Risk factor	unknown			
PARK13	2p13	Autosomal dominant	<i>Omi/HtrA2</i>		+	+
PARK20	21q22.11	Autosomal recessive	<i>SYNJ1</i>			
not assigned	1q21	Risk factor	<i>GBA</i>	+		

หมายเหตุ: จาก rodent animal model; ลักษณะ PD-related phenotypes ที่แสดงออกซึ่งแบ่งเป็น:

- + = majority of the reports confirm the presence of the phenotype;
- +/- = no consensus in the field;
- = majority of the reports confirm the absence of the phenotype; and the absence of any of these signs shows an unreported phenotype.

แบบยีนเด่นของโครโมโซมร่างกาย (somatic chromosome) คือ มีการกลายพันธุ์ของยีนบนโครโมโซมร่างกายที่สามารถแสดงลักษณะทาง phenotype ได้เหนือกว่ายีนปกติ ซึ่งการถ่ายทอดทางพันธุกรรมลักษณะนี้โดยทั่วไปจะแสดงอาการของโรคในทุกๆ รุ่นของทายาท และมีปัจจัยทางพันธุศาสตร์ที่ทำให้การแสดงลักษณะยีนเด่นนั้นแตกต่างกันออกไป ส่วน autosomal recessive inheritance คือ การถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมแบบยีนด้อยของโครโมโซมร่างกาย (somatic chromosome) คือ มีการกลายพันธุ์ของยีนบนโครโมโซมร่างกาย ซึ่งจะต้องมียีนกลายพันธุ์ในลักษณะพันธุ์แท้ จึงจะสามารถแสดงลักษณะทาง phenotype มักแสดงความผิดปกติในรุ่นทายาทเพียง

รุ่นเดียว ซึ่งมีปัจจัยที่ส่งเสริมการถ่ายทอดทางพันธุกรรมลักษณะ คือ การแต่งงานในเครือญาติ (consanguinity) และนอกจากนี้ยังมีการสำรวจยีนบางยีนที่สำคัญในประชากรไทย โดยคณะผู้วิจัยได้ศึกษาคนที่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคพาร์กินสัน ในผู้ป่วยไทยและกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้เป็นโรค ได้ศึกษายีนจำนวน 3 ยีน คือ leucine-rich repeat kinase 2 (*LRRK2*), glucocerebrosidase (*GBA1*) และ *parkin* พบว่า *LRRK2*p.R1628P variant พบได้บ่อยที่สุดคือมีความชุกร้อยละ 11.0 ในกลุ่มผู้ป่วย ส่วน *LRRK2*p.G2385R variant ซึ่งพบได้บ่อยที่สุดในเชื้อชาติจีน ญี่ปุ่นและเกาหลี กลับพบได้น้อยมากไม่ถึงร้อยละ 0.5 ของผู้ป่วย และพบเฉพาะ

ในคนไทยเชื้อชาติจีนเท่านั้น ผู้ป่วยที่พบการกลายระดับ ยีนในยีนทั้งสามนี้ พบว่าส่วนใหญ่เริ่มมีอาการก่อนอายุ 50 ปี กลุ่มที่ไม่พบการกลายระดับยีนเริ่มมีอาการที่อายุ เฉลี่ยมากกว่า 60 ปี ผู้ป่วยกลุ่มที่การกลายระดับยีนมักมี การดำเนินโรคเร็วกว่าหรือมีอาการรุนแรงกว่าเมื่อระยะเวลาของการดำเนินโรคเท่ากับผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่พบการ กลายระดับยีน นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มที่การกลายระดับยีน ของยีนเฉพาะบางยีนพบว่ามียุบัติการณของภาวะสมอง เสื่อม พฤติกรรมเปลี่ยนแปลงหรือภาวะแทรกซ้อนจาก การรักษามากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงด้าน พันธุกรรมเหล่านี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคพาร์กินสัน มากกว่าประชากรไทยทั่วไปตั้งแต่ 2-25 เท่า และยังมีอีก มากกว่า 10 ยีนที่ยังไม่ได้มีการศึกษาในประเทศไทย สามารถนำข้อมูลจากงานวิจัยนี้มาประยุกต์เพื่อสร้าง เครื่องมือที่ใช้วินิจฉัยผู้ป่วยก่อนเกิดอาการของโรคได้ ต่อไป^(18,19)

สารโดพามีน ผลิตจาก amino acid tyrosine ซึ่งจะถูก เปลี่ยนโดยใช้เอนไซม์ tyrosine hydroxylase (TH) (ยัง พบอีกด้วยว่า TH นี้ก็มีปริมาณน้อยลงในผู้ป่วยพาร์กิน- สันเช่นเดียวกัน) หลังจากนั้น dopamine ที่ถูกผลิตขึ้นมา จะเปลี่ยนต่อไปโดยเอนไซม์ที่เรียกว่า monoamine oxi- dase (MAO) และ catechol-O-methyl transferase (COMT) ได้เมตาบอไลต์ที่เรียกว่า Homovanillic acid (HVA) ก่อนที่จะถูกกำจัดออกไปจากร่างกาย ดังนั้น ใน การศึกษาผลสัมฤทธิ์เกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสัน ในอนาคตจะพบเห็นการวัดระดับเมตาบอไลต์ และ ปริมาณโปรตีนชนิดที่ผิดปกติที่ได้เคยกล่าวในพยาธิ สภาพไว้ข้างต้นแล้ว อย่างไรก็ตาม ณ เวลานี้ก็ยังไม่ สามารถสรุปได้ว่าจะมี biomarker ตัวใดที่ใช้เป็นคำอ้างอิง ในการบอกถึงการวินิจฉัยโรค หรือผลการรักษาด้วยยาได้ ดี

ที่กล่าวมาทั้งหมดนี้ หากเป็นไปได้จึงควรมุ่งเน้นไปที การคัดกรองผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่เริ่มมีความผิดปกติใน สมอง ตั้งแต่ยังไม่เริ่มมีอาการของการเคลื่อนไหวที่ผิด

ปกติ เพื่อให้การรักษาและชะลอการดำเนินของโรคให้เป็น ไปอย่างช้าสุดเท่าที่ทำได้ อีกทั้งยังต้องศึกษาต่อไปเพื่อให้ ได้แนวทางในตรวจวินิจฉัย การประเมินการดำเนินโรค ความรุนแรง และการรักษาที่เหมาะสม และการศึกษา biomarker หรือสารบ่งชี้ทางชีวโมเลกุลที่ใช้ประโยชน์ใน การวินิจฉัยโรคในระยะต่าง ๆ ทำนายการดำเนินโรค ความ รุนแรงของโรค ใช้เปรียบเทียบผลสัมฤทธิ์ของการรักษา และผลของการใช้ยาได้อย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525-35.
2. Registry database for Parkinson's disease [Internet]. Bangkok: Center of Excellence for Parkinson's Disease. Chulalongkorn University; 2016 [cited 2017 Apr 27]. Available from: <http://www.chulapd.org/thai/index.php/parkinson>
3. รุ่งโรจน์ พิทยศิริ. คู่มือแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคพาร์กินสันสำหรับแพทย์ในเวชปฏิบัติ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ศูนย์รักษาโรคพาร์กินสันและกลุ่มโรคความ เคลื่อนไหวผิดปกติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย; 2553.
4. รุ่งโรจน์ พิทยศิริ. คู่มือพาร์กินสัน. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร. ศูนย์รักษาโรคพาร์กินสันและกลุ่มโรคความ เคลื่อนไหวผิดปกติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย; 2553.
5. Stefanis L. Alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Herb Perspect Med* 2012;4:1-28.
6. Pineda A, Burré J. Modulating membrane binding of α -synuclein as a therapeutic strategy. *PNAS* 2017; 114:1223-5.
7. McCann H, Stevens CH, Cartwright H, Halliday GM. Alpha-synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:S62-7.
8. สุวิทย์ เจริญศักดิ์. อาการทางประสาทจิตเวชในสมองเสื่อมที่ พบ lewy body และโรคพาร์กินสันที่มีภาวะสมองเสื่อมร่วม ด้วย. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย* 2555;57: 259-70.

9. Braak H, Del Tredici K, Rub U. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
10. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A Critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;64:485–91.
11. วิลาสินี หิรัญพานิช ชาโตะ. Update on drug used in PD. ใน: ธนรัตน์ สรวลเสนห์, บุษบา จินดาวิจักษณ์, บรรณาธิการ. *Pharmacotherapy of neurological disorders. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ประชาชน; 2559. หน้า 239–55.*
12. Oertel WH. Recent advance in treating parkinson's disease. *F1000Research* 2017;6:260–73.
13. Sarkar S, Raymick J, Imam S. Neuroprotective and therapeutic strategies against parkinson's disease: recent perspectives. *Int J Mol Sci* 2016;17:1–31.
14. Török N, Majláth Z, Szalárdy L, Vécsei L. Investigational alpha-synuclein aggregation inhibitors: hope for Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2016; 25:1281–94.
15. Moussa C. Could cancer drugs be repurposed for use in parkinson's and alzheimer's? *Expert Rev Neurother* 2016;6:1–4.
16. Pegan F. Nilotinib effects in parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Parkinsons Dis* 2016; 6:503–17.
17. Valadas JS, Vos M, Verstreken P. Therapeutic strategies in Parkinson's disease: what we have learned from animal models. *Ann N Y Acad Sci* 2015;38:16–37.
18. Bhidayasiri R, Ling H. Treatment of parkinson's disease in Thailand: review of the literature and practical recommendations. *J Med Assoc Thai* 2009;92:142–52.
19. Pulkes T, Papsing C, Mahasirimongkol S, Busabaratana M. Frequency of LRRK2 variants in Thai patients with Parkinson's disease: evidence for an R1628P founder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1179–90.

Abstract: A Brief Review on Parkinson's Disease: Pathology and Treatment

Kamolwan Tantipiwattanasakul, Ph.D.

Faculty of Pharmacy, Siam University, Thailand

Journal of Health Science 2019;28(Special Issue):184–94.

Parkinson's disease (PD) is known as an age-related neurodegenerative disorder. Several decades, PD pathology has been proposed for the degeneration of dopaminergic neurons and neurons death in substantia nigra pars compacta (SNc) area located at brain stem. The consequences of these caused imbalance of direct and indirect pathway in basal ganglia. The features of motor symptoms of PD include bradykinesia, resting tremor and rigidity. Anatomical investigation of the brain stem, neuronal loss can be detected from a reduction of [neuromelanin](#) pigmentation in the substantia nigra and [locus coeruleus](#). Many toxic proteins can be found and formed inclusion body known as lewy body. There have been many theories and hypothesizes to clarified the cause of neurodegeneration. Many evidences from animal model, genetics data, pharmacologic study of neuroprotection and disease-modifying agents have systemically investigated. It should give precedence to highlighting on early detection of PD, non-motor symptoms evaluation and novel therapeutic strategies.

Keywords: alpha-synuclein, antiparkinson drug, neuroprotection, parkinson's disease, therapeutic strategies