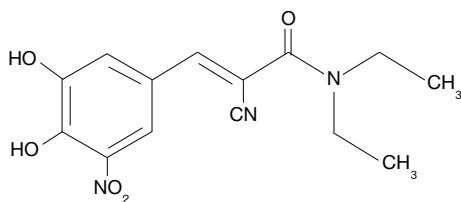


ยานำรู้

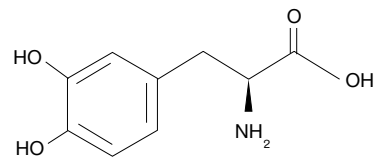
Levodopa 100 mg+ Carbidopa 25 mg+ Entacapone 200 mg (Stalevo[®])

จันทริกา สนั่นเกียรติเจริญ ภ.บ.*

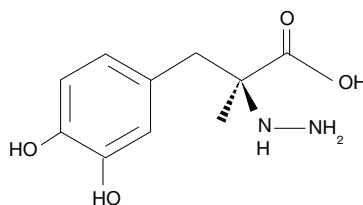
สูตรโครงสร้าง



Entacapone



Levodopa



Carbidopa

ชื่อสามัญ : Levodopa 100 mg+ Carbidopa 25 mg+ Entacapone 200 mg

ชื่อการค้า : Stalevo[®]

รูปแบบของยา : ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

กลไกการออกฤทธิ์

– Levodopa : เป็น metabolic precursor ของ dopamine ซึ่งเป็นสารเคมีในสมอง ที่มีปริมาณลดลงในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน Levodopa จะกระจายในกระแส

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

เลือดและผ่าน blood-brain-barrier (BBB) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็น dopamine โดย striatal enzymes ในสมอง

- Carbidopa : ยับยั้งปฏิกิริยา decarboxylation รอบนอกสมองของ levodopa ทำให้ปริมาณ levodopa ที่ผ่าน blood-brain-barrier เพิ่มขึ้น

- Entacapone : เป็นยาที่ยับยั้ง catechol-O-methyltransferase (COMT) ชนิดที่กลับได้ ที่ออกฤทธิ์จำเพาะรอบนอก และถูกพัฒนาเพื่อให้ร่วมกับ levodopa เปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ levodopa ทำให้การกำจัด levodopa จากกระแสเลือดช้าลง ทำให้เพิ่มปริมาณยาที่ถูกดูดซึมผ่าน blood-brain-barrier ดังนั้นการตอบสนองทางคลินิกของ levodopa จึงเพิ่มขึ้นและนานขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์

ยา Levodopa + Carbidopa

● การดูดซึม (Absorption) : 40%–70%

● Bioavailability : Levodopa 15%–33%, carbidopa 40%–70%

● การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism) :

levodopa ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นเมตาบอไลต์หลายชนิด โดยกระบวนการส่วนใหญ่ที่สำคัญ คือ decarboxylation โดย dopa decarboxylase (DDC) และ O-methylation โดย catechol-O-methyltransferase (COMT)

carbidopa ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 2 เมตาบอไลต์ ซึ่งถูกขับออกทางปัสสาวะในรูป glucuronides และสารประกอบ unconjugated

● เวลาครึ่งชีวิตของยา (Half-life elimination) : 1–2 ชั่วโมง;

● ระดับยาสูงสุด (Time to peak) : 40–150 นาที

● การขับถ่าย (Excretion) : ทางปัสสาวะ (30%)

ยา Entacapone

● การดูดซึม (Absorption) : ดูดซึมอย่างรวดเร็ว

● Bioavailability: 35%

● การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism) : ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ glucuronidation ได้เมตาบอไลต์ในรูป cis-isomer

● เวลาครึ่งชีวิตของยา (Half-life elimination) : B phase: 0.4–0.7 ชั่วโมง; Y phase: 2.4 ชั่วโมง

● ระดับยาสูงสุด (Time to peak) : 1 ชั่วโมง

● การขับถ่าย (Excretion) : ส่วนใหญ่ทางอุจจาระ (90%) ทางปัสสาวะ (10%),

ข้อบ่งใช้

ใช้รักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอาการเคลื่อนไหวช้าลง เมื่อยา Levodopa ผสมยาระับเอนไซม์ dopa decarboxylase (DDC) หมดยุติเร็วขึ้น

ขนาดยาและวิธีใช้

● ผู้ใหญ่ : ขนาดยาขึ้นอยู่กับอาการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละคน สามารถปรับขนาดยาโดยเปลี่ยนความแรงหรือปรับระยะเวลาในการให้ยา ขนาดยาสูงสุด 8 เม็ด/วัน (เท่ากับได้รับ Entacapone 1600 มก./วัน)

● ผู้ป่วยที่เคยได้รับยา Carbidopa + Levodopa ชนิดยาเม็ดที่ออกฤทธิ์ทันที (ratio 1:4) ร่วมกับ entacapone สามารถเปลี่ยนมาใช้ยาสูตรผสม Levodopa + Carbidopa + Entacapone ได้ทันที

- ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ entacapone

1) ถ้าขนาดยา levodopa ที่เคยได้รับมากกว่า 600 มก./วัน ควรปรับลดขนาดยา levodopa ก่อนที่จะเพิ่มยา entacapone โดยในการปรับขนาดยาควรใช้ยา 2 ชนิด (carbidopa + levodopa ratio 1:4 ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์ทันที และ entacapone 200 มก.) เมื่ออาการของผู้ป่วยคงที่แล้วจึงเปลี่ยนมาใช้ยาในสูตรผสม Levodopa + Carbidopa + Entacapone

2) ผู้ป่วยที่เคยได้รับ levodopa ในขนาดน้อยกว่า 600 มก. โดยไม่มีอาการ dyskinesia สามารถเปลี่ยนมาใช้ยาในสูตรผสมได้โดยติดตามอาการของคนไข้ เพราะอาจจะต้องลดขนาดยา levodopa ลง

อาการไม่พึงประสงค์

อาการข้างเคียงของ levodopa + carbidopa

- ระบบหัวใจและหลอดเลือด : ความดันต่ำ ขณะเปลี่ยนอิริยาบถ หัวใจเต้นผิดจังหวะ เจ็บหน้าอก ความดันสูง ใจสั่น syncope หลอดเลือดดำอักเสบ

- ระบบประสาทส่วนกลาง : เวียนศีรษะ วิดก กังวล สับสน ผื่นร้าย ปวดศีรษะ ประสาทหลอน on-off phenomenon ความจำลดลง ง่วงนอน นอนไม่หลับ เดินเซ EPS falling, peripheral neuropathy, ชัก

- ผิวหนัง : ผื่น ตีรพิษร้าย, malignant melanoma, แพ้ยา (angioedema, ลมพิษ, คัน, ตุ่มใส, Henoch-/Schonlein purpura)

- Endocrine & metabolic : เพิ่มความต้องการทางเพศ

- ระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องผูก เลือดออกในทางเดินอาหาร แผลในลำไส้เล็ก ท้องเดิน อาหารไม่ย่อย การรับรสผิดปกติ น้ำลายออกมากเกินไป heart burn

- Genitourinary : ปัสสาวะเปลี่ยนสี ปัสสาวะบ่อย

- Hematologic : hemolytic anemia, agranulocytosis, thrombocytopenia, leucopenia, hemoglobin และ hematocrit ลดลง, ความผิดปกติของ AST, ALT, LDH, bilirubin, BUN, Coombs' test

- Neuromuscular & skeletal : โรคประสาท ชักกระตุก และควบคุมการเคลื่อนไหวไม่ได้ ขา ปวดกระดูก ปวดไหล่ กล้ามเนื้อเป็นตะคริว อ่อนแรง

- สายตา : หนังตากระตุก การเคลื่อนที่ของตา รอบแฉกหน้า-หลัง (oculogyric crises)

- ไต : ปัสสาวะลำบาก

- ระบบทางเดินหายใจ : หายใจลำบาก ไอ

- อื่นๆ : สะอึก เหงื่อออกมากผิดปกติ เหงื่อมีสี

อาการข้างเคียงที่พบมากกว่า 10% ของยา entacapone

- ระบบทางเดินอาหาร : อาเจียน (14%)

- Neuromuscular & skeletal : dyskinesia (25%)

ปฏิกริยาระหว่างยา

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา ของยา levodopa + carbidopa

- เพิ่มฤทธิ์/พิษของยา : การใช้ยา levodopa ร่วมกับ nonselective MAO inhibitors จะทำให้เกิดความดันโลหิตสูง เนื่องจากเพิ่มการสะสมและการหลั่ง dopamine หรือ norepinephrine หรือทั้งสองตัว

- ลดฤทธิ์ของยา : antipsychotics, benzodiazepines, L-methionine, phenytoin, pyridoxine, spiramycin และ tacrine อาจยับยั้งผลในการรักษาพาร์กินสันของ levodopa ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด / Antipsychotics จะไปยับยั้งที่ dopamine receptor ให้เลือกใช้ antipsychotics ที่เป็น low dopamine blockade (clozapine, olanzapine, quetiapine)

- ควรหลีกเลี่ยงอาหารที่มีโปรตีนสูง เนื่องจากไปยับยั้งประสิทธิภาพของ Levodopa

- เหล็กสามารถจับกับ levodopa และลด bioavailability ไม่ควรรับประทาน levodopa ร่วมกับยาที่มีส่วนประกอบของธาตุเหล็ก

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา ของยา Entacapone

Inhibits CYP1A2 (weak), 2A6 (weak), 2C8/9 (weak), 2C19 (weak), 2D6 (weak), 2E1 (weak), 3A4 (weak)

- Bromocriptine: เกิด Fibrotic complications (retroperitoneal or pulmonary fibrosis) ถ้ามีการใช้ยา entacapone ร่วมกับ bromocriptine

- Catecholamines (and other drugs metabolized by COMT): เพิ่มผลต่อหัวใจและภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ ถ้าใช้ร่วมกับยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย COMT (เช่น alpha-methyldopa, apomorphine, bitolterol, dobutamine, dopamine, epinephrine, isoproterenol, isoetharine, methyldopa,

norepinephrine)

- CNS depressants : ผลกดระบบประสาทส่วนกลางจะเพิ่มขึ้น ถ้าใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม CNS depressants ซึ่งรวมถึง barbiturates, benzodiazepines, TCAs, antipsychotics, ethanol, narcotic analgesics, and other sedative-hypnotics

- Iron : Entacapone จับกับเหล็ก ทำให้การดูดซึมลดลง ไม่ควรให้ entacapone พร้อมกับยาที่มีส่วนประกอบของธาตุเหล็ก

- Levodopa : ประสิทธิภาพของยาจะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ entacapone

- MAO inhibitors : ห้ามใช้ entacapone ร่วมกับ nonselective MAO inhibitors

- Pergolide : เกิด Fibrotic complications (retroperitoneal or pulmonary fibrosis) ถ้ามีการใช้ยา entacapone ร่วมกับ pergolide

ข้อควรระวัง

- ใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดและหัวใจรุนแรง โรคปอด โรคหืด ต้อหินมุมกว้าง เรื้อรัง โรคทางระบบต่อมไร้ท่อ ทางเดินน้ำดีอุดตัน ตับหรือไตทำงานบกพร่อง

- ใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติแผลในกระเพาะอาหาร เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร

- ใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคทางจิตเวช ติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อดูภาวะซึมเศร้าที่อาจมีแนวโน้มฆ่าตัวตาย

- การหยุดใช้ยาทันทีหรือลดขนาดยาลงมาก ๆ ในผู้ป่วยที่ใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน อาจสัมพันธ์กับการเกิด neuroleptic malignant-like syndrome

- อาจทำให้เกิดภาวะเคลื่อนไหวผิดปกติ (dyskinesia)

- อาจทำให้หน้ามืดเป็นลม เนื่องจากเลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอ (syncope) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความดันต่ำ

- ไม่มีรายงานประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี

ข้อห้ามใช้

- ผู้ที่แพ้ตัวยาสำคัญที่ออกฤทธิ์หรือส่วนประกอบอื่น ๆ

- ผู้ที่ติดบกพร่องรุนแรง

- ผู้ที่เป็นต้อหินชนิดมุมปิด (narrow-angle glaucoma)

- ผู้ที่เป็น Pheochromocytoma

- ห้ามใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MAO-A และ MAO-B ชนิด non-selective (เช่น phenelzine, tranylcypromine)

- ห้ามใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MAO-A และ MAO-B ชนิด selective

- ผู้ที่มีประวัติของกลุ่มอาการ Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) และ/หรือ ภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) ที่ไม่ได้เกิดจากการบาดเจ็บ

บรรณานุกรม

1. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Handbook. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
2. Charles FL, Lora LA, Morton PG, Leonard LL. Drug information handbook. 13th ed. Lexi-Comp, 2005.
3. www.answers.com
4. www.stalevo.com