

บทความพิเศษ

การใช้ยากระตุ้นตัวรับโดปามีนที่ไม่ใช่อนุพันธ์ของเออร์กอตในการรักษาอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคพาร์กินสัน

ณัฐพล ใจสุภา¹ และ วีรศักดิ์ เมืองไพศาล²

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ²ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

โรคพาร์กินสัน (Parkinson disease) เกิดจากการลดลงหรือการตายของเซลล์ประสาทที่สร้างโดปามีน (dopamine) ซึ่งอยู่บริเวณสมองส่วน substantia nigra pars compacta อาการที่สำคัญคือ การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติไป นอกจากนี้ผู้ป่วยพาร์กินสันยังมีความผิดปกติของระบบอื่นๆ ที่ไม่ใช่ด้านการเคลื่อนไหว เช่น ระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic dysfunction) ทำให้มีความดันโลหิตต่ำเวลาลุกยืนหรือหลังรับประทานอาหาร (postural and postprandial hypotension) ท้องผูก erectile dysfunction และความบกพร่องของการรู้คิด (cognition) มีอาการทางพฤติกรรมและอารมณ์ เช่น หลงลืม คิดอ่านช้า ซึมเศร้า เห็นภาพหลอน¹ หรือฝันและละเมอ (rapid eye movement sleep behavioral disorders) เป็นต้น

อาการซึมเศร้าสามารถเกิดขึ้นกับผู้ป่วยโรคพาร์กินสันประมาณร้อยละ 25-40² ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับสารสื่อประสาทซีโรโทนิน (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) เป็นยากลุ่มแรกๆ ที่เลือกใช้ในการรักษาอาการซึมเศร้าเนื่องจากเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง แต่เนื่องด้วยผลทางด้านเภสัชวิทยาของยาในกลุ่มนี้อาจส่งผลให้อาการของโรคพาร์กินสันเลวลงได้เนื่องจากปริมาณสารซีโรโทนิน (serotonin) ที่สูงขึ้นบริเวณ striatum ทำให้การหลั่งสารโดปามีนจากปลายประสาทโดปามีนจาก substantia nigra pars compacta ลดลง ผ่านการทำงานของตัวรับ 5-HT_{2A} จากการที่มีรายงานการเกิด extrapyramidal side effect (EPS) ในผู้ที่ได้รับยา SSRI^{3,4} สาเหตุสำคัญประการหนึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติบางอย่างของระบบสารสื่อประสาทโดปามีน ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทหลักชนิดหนึ่งในระบบประสาทส่วนกลาง⁵

ตัวรับโดปามีน (dopamine receptor) ชนิดต่างๆ กระจายอยู่ในสมองส่วนต่างๆ ด้วยความหนาแน่นที่ต่างกัน โดยตัวรับโดปามีนชนิดที่ 1 และ 2 (D₁ และ D₂) จะพบมากบริเวณสมองส่วน

striatum และ prefrontal cortex สำหรับตัวรับโดปามีนชนิดที่ 3 (D₃) พบมากบริเวณลิมบิก (limbic) และ nucleus accumbens⁶ ตัวรับ dopamine D₃ receptor พบมากในสมองส่วนลิมบิก มีรายงานที่กล่าวถึงความสัมพันธ์ของสารสื่อประสาท dopamine กับอาการซึมเศร้าซึ่งอาจเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ที่ศูนย์ตอบสนองต่อการได้รับรางวัล (reward center) ที่ระบบลิมบิกว่าการที่ระดับโดปามีนของสมองส่วนลิมบิกน้อยกว่าปกติเกี่ยวข้องกับภาวะที่ไม่มีความสนใจหรือพึงพอใจในกิจกรรมที่ปกติพึงพอใจ (anhedonia) ซึ่งเป็นอาการหนึ่งของโรคซึมเศร้า จากการศึกษาพบว่ายารักษาอาการซึมเศร้ากลุ่มวงแหวน (tricyclic antidepressants; TCAs) และยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับสารสื่อประสาทซีโรโทนิน (SSRIs) หลายตัวมีผลต่อการเพิ่มระดับโดปามีนที่สมองส่วน frontal cortex เช่น desipramine, amineptine, sertraline^{6,7} เป็นต้น ยาในกลุ่มรักษาโรคจิตบางตัวที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ร่วมกับยารักษาโรคซึมเศร้าเนื่องจากยาสามารถกระตุ้นตัวรับโดปามีนชนิดที่ 3 (D₃) ได้ นอกเหนือจากการมีคุณสมบัติเป็น partial agonist ที่ตัวรับซีโรโทนินชนิด 1A (5-HT_{1A} receptor) เช่น aripiprazole⁶

ยาในกลุ่ม dopamine agonist แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ ยาในกลุ่มที่เป็นอนุพันธ์ของเออร์กอต (ergot derivatives) และกลุ่มที่ไม่ใช่อนุพันธ์ของเออร์กอต (non-ergot derivatives) ยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสันทั้งที่ใช้เป็นยาเดี่ยวและร่วมกับยาเลโวโดปา (levodopa) ยาในกลุ่ม ergot derivatives ที่มีใช้ในประเทศไทยในปัจจุบันคือ bromocriptine เพียงตัวเดียว เนื่องจาก lisulide และ pergolide ถูกถอนทะเบียนยาไปแล้ว เพราะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ valvular heart disease จากการที่ยากลุ่มนี้สามารถกระตุ้นตัวรับซีโรโทนินชนิด 2B (5-HT_{2B} receptor) ซึ่งพบที่กลุ่มเซลล์ที่ลึ้นหัวใจได้อย่างแรง แล้วทำให้เกิดการเจริญผิดปกติของกลุ่มเซลล์ดังกล่าว สำหรับยาในกลุ่ม non-ergot

Table 1 คุณสมบัติการจับตัวรับชนิดต่าง ๆ ของยาในกลุ่ม dopamine agonist^(10, 11)

ยา	Pramipexole	Ropinirole	Rotigotine	Piribedil	Bromocriptine
D ₁	0	0	+	+	0/-
D ₂	+++	+++	++	+++	++
D ₃	+++	++	+++	+++	+
D ₄	++	0	0	-	++
5-HT	0/+	0	0/+	0	++
α_1	0/+	0	0/+	ไม่มีข้อมูล	+++
α_2	0/+	0	0/+	-	++

+ = agonist; - = antagonist; 0 = ไม่มีผล

derivative มีผลต่อตัวรับชนิดนี้เล็กน้อย จึงมีข้อดีมากกว่ายาในกลุ่มแรก ยาในกลุ่ม non-ergot derivatives มีผลเด่นต่อ dopamine D₃ receptor เป็นอย่างมาก โดยเฉพาะ pramipexole และ rotigotine (Table 1) และอาจเป็นเป้าหมายหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย สำหรับ piribedil มีคุณสมบัติเป็น α_2 antagonist ซึ่งอาจเป็นเหตุผลที่ว่ายานชนิดนี้ทำให้เกิดอาการง่วงน้อยกว่ายาตัวอื่นในกลุ่ม นอกจากนี้การใช้ยากระตุ้นตัวรับโดปามีนร่วมกับ levodopa สามารถลดขนาดยา levodopa ลงได้ประมาณร้อยละ 20-30 เมื่อใช้ร่วมกัน นอกจากนี้การใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับ levodopa ในผู้ป่วยที่แสดงอาการ motor fluctuation หรือ dyskinesia สามารถลดอาการดังกล่าวลงได้⁹

การใช้ยาในกลุ่มกระตุ้นตัวรับโดปามีนอาจมีน้อยในผู้ป่วยสูงอายุ อาจเนื่องมาจากผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยาซึ่งเกิดได้ง่ายกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย รวมมีจำนวนการศึกษาทางคลินิกที่มีน้อยเกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้สูงอายุ¹² Shulman และคณะ ได้รายงานถึงการใช้อยากกลุ่มกระตุ้นตัวรับโดปามีนในผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 80 ปี พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้สามารถทนต่อยาในกลุ่มนี้ได้ประมาณร้อยละ 50 ซึ่งเป็นการบ่งบอกว่าการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้สูงอายุ อาจต้องใช้ความระมัดระวังเป็นอย่างมาก¹³ Oertel และคณะ ได้รายงานถึงการใช้ rotigotine ในผู้สูงอายุที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป พบว่ามีการทนต่อยาได้ดี¹⁴ นอกจากนี้ Silver Dee ยังได้รายงานถึงประโยชน์และความปลอดภัยของการใช้ dopamine agonist ในผู้ป่วยสูงอายุ¹⁵

มีการศึกษาจำนวนมากที่เกี่ยวข้องกับยาที่กระตุ้นตัวรับโดปามีนชนิดที่ 3 โดยเฉพาะ pramipexole ต่อผลของการรักษาโรคซึมเศร้าที่ให้ผลดีทั้งในระยะก่อนศึกษาทางคลินิก (preclinical

study) และการศึกษาทางคลินิก (clinical study) สำหรับยา ropinirole ซึ่งแสดงฤทธิ์รักษาอาการซึมเศร้าเช่นเดียวกัน แต่การศึกษาที่เทียบประสิทธิภาพกับ pramipexole ยังมีจำกัด⁵

จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ไม่เป็นโรคพาร์กินสัน พบว่าการศึกษาหลายการศึกษาแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม non-ergot derivatives ในการรักษาอาการของโรคซึมเศร้า การศึกษาโดย Corrigan และคณะ เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา pramipexole ขนาด 0.375, 1 และ 5 มิลลิกรัมวันละครั้ง กับยา fluoxetine ขนาด 20 มิลลิกรัม และยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่อาจมีหรือไม่มีอาการซึมเศร้าอย่างรุนแรง (melancholia) ร่วมด้วยแต่ไม่มีอาการโรคจิต (psychosis) ร่วมด้วย จำนวน 174 คน เมื่อผ่านไป 8 สัปดาห์ พบว่ายา pramipexole ที่ขนาดยาตั้งแต่ 1 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป สามารถลดอาการซึมเศร้าได้เหมือนกับ fluoxetine โดยวัดจากค่า Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) และ Clinical's Global Impression-Severity of Illness Scale (CGI-SI) สำหรับอาการข้างเคียงที่พบ เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน นอนไม่หลับ ซึ่งบางอาการสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ¹⁶ จากการศึกษาขนาดเล็กของ Cassano และคณะในผู้ป่วยจำนวน 10 คน ซึ่งป่วยเป็นโรคซึมเศร้าและโรคอารมณ์สองขั้ว เกี่ยวกับผลของยา ropinirole ขนาด 0.25-1.5 มิลลิกรัมต่อวัน ในการรักษาโรคซึมเศร้าที่ติดต่อการรักษาด้วยยารักษาอาการซึมเศร้าเป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์ โดยให้เพิ่มเข้าไปกับยาในกลุ่ม TCA หรือ SSRI เดิม พบว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมีค่า Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ลดลงจากค่าตั้งต้นอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับอาการข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งถอนตัวจากงานวิจัย คือ อาการวิงเวียน (dizziness)¹⁷

สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย ก็พบว่ายาในกลุ่มนี้ให้ผลการรักษาที่ดี จากการศึกษาร่วมด้วย และคณะ แบบ prospective observational study ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีโรคซึมเศร้าซึ่งมีอายุเฉลี่ยประมาณ 68 ปี พบว่า ยา pramipexole สามารถลดอาการ anhedonia ได้ โดยดูจาก Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS-D) สำหรับอาการข้างเคียงที่พบ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน hallucinations เป็นต้น¹⁸ การศึกษาโดย Barone และคณะ แบบ multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วยที่เป็นโรคพาร์กินสันซึ่งมีโรคซึมเศร้าร่วมด้วยซึ่งมีอายุเฉลี่ยที่ 66-67 ปี รายงานว่าการใช้ยา pramipexole ในขนาด 0.125-1 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ลดอาการซึมเศร้าของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงการลดลงของ Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) ได้ดีกว่ายาหลอก สำหรับอาการข้างเคียงทั่วไปในผู้ป่วยที่ได้รับยา pramipexole พบไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ผลข้างเคียงที่รุนแรงพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา pramipexole มากกว่ากลุ่มยาหลอกประมาณเท่าตัว (ร้อยละ 8 และ 4 ตามลำดับ) สำหรับผลข้างเคียง ได้แก่ dyskinesia, vertigo, hallucinations, และ dizziness พบได้ในกลุ่มที่ได้รับยา pramipexole มากกว่า¹⁹ การศึกษาของ Kano และคณะ แบบ prospective, observational, open study ในผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีการซึมเศร้าขั้นเล็กน้อยถึงปานกลางอายุเฉลี่ยประมาณ 71 ปี จำนวน 31 คน ผู้ป่วยได้รับยา pramipexole ขนาด 0.125 มิลลิกรัมต่อวัน ถึงขนาด 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้ร่วมกับ levodopa (กรณีผู้ป่วยให้อยู่ก่อนแล้ว) หรือให้เป็นยาเดี่ยว เป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่าการซึมเศร้าและอาการพาร์กินของผู้ป่วยดีขึ้น โดยที่ค่า HAM-D และ UPDRS III ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵ การศึกษาของ Barone และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบ national multicenter, open-label, parallel-group, randomized trial ในผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วยและไม่มีอาการ motor fluctuation อายุเฉลี่ย 64-68 ปี จำนวน 67 คน โดยเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา pramipexole ขนาด 1.5 มิลลิกรัมต่อวัน ถึงขนาด 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน กับยา sertraline ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดทำให้อาการซึมเศร้าและอาการพาร์กินของผู้ป่วยดีขึ้น คือ HAM-D และ UPDRS III ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การลดลงพบในกลุ่มที่ได้รับยา pramipexole มากกว่า สำหรับอาการข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่จะอยู่ในผู้ป่วยที่ได้รับยา sertraline มากกว่า pramipexole (ร้อยละ 24.2 และ 9.1

ตามลำดับ)⁷ การศึกษาโดย Yasui และคณะ ได้ศึกษาประสิทธิผลในการลดอาการซึมเศร้าของยา pramipexole ก่อนและหลังใช้ยาในผู้ป่วยพาร์กินสันจำนวน 20 คน ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 67 ปี โดยผู้ป่วยได้รับยา pramipexole ขนาด 1.5-3 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 2-3 เดือน พบว่าค่า Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) และ UPDRS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีการกล่าวถึงผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยา²⁰

สรุป

ยากลุ่ม non-ergot dopamine agonist โดยเฉพาะ pramipexole อาจเป็นยาตัวเลือกชนิดหนึ่งที่น่าจะเลือกใช้ในการรักษาอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน จากการที่ยาสามารถกระตุ้นตัวรับโดปามีนชนิด D₃ ซึ่งพบมากบริเวณสมองส่วนลิมบิกซึ่งทำหน้าที่ควบคุมภาวะอารมณ์ และยากลุ่มนี้ยังให้ผลดีในการรักษาอาการของโรคพาร์กินสัน ทำให้ compliance ของผู้ป่วยดีขึ้นจากการใช้ยาน้อยชนิด นอกจากนี้การใช้ยาในกลุ่ม SSRI อาจทำให้อาการของผู้ป่วยพาร์กินสันเลวลงได้ เนื่องจากการเพิ่มระดับสารสื่อประสาทซีโรโทนินอาจลดการหลั่งสารสื่อประสาทโดปามีนจากปลายประสาทโดปามีนจาก substantia nigra ที่ striatum จากการควบคุมผ่าน 5-HT_{2A} receptor

เอกสารอ้างอิง

1. Palma J, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:s94-8.
2. Sawabini KA, Watts RL. Treatment of depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10:s37-41.
3. Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol.* 1998;12:192-214.
4. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother.* 1998;32:692-8.
5. Kano O, Ikeda K, Kiyozuka T, Iwamoto K, Ito H, Kawase Y, et al. Beneficial effect of pramipexole for motor function and depression in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4:707-10.
6. Leggio GM, Salomone S, Bucolo C, Platania C, Micale V, Caraci F, et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *Eu J Pharmacol.* 2013;719:25-33.
7. Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol.* 2006;253:601-7.

8. Brook DJ. Dopamine agonist: their role in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:685-90.
9. Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med*. 2016;89:37-47.
10. Tintner R, Jankovic J. Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12:1803-20.
11. Bonuccelli U, Ceravolo R. The safety of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7:111-27.
12. Castro ES, Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Expósito Ruiz I, Tuñas Gesto C, Arribi MM. Causes and factors related to dopamine agonist withdrawal in Parkinson's disease. *Brain and Behaviour*. 2016;6:e00453.
13. Shulman LM, Minagar A, Rabinstein A, Weiner WJ. The use of dopamine agonists in very elderly patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15:664-8.
14. Oertel W, LeWitt P, Giladi N, Ghys L, Grieger F, Boroojerdi B. Treatment of patients with early and advanced Parkinson's disease with rotigotine transdermal system: Age-relationship to safety and tolerability. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:37e42.
15. Dee S. Impact of Functional Age on the Use of Dopamine Agonists in Patients With Parkinson Disease. *Neurologist*. 2006;12:214-23.
16. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety*. 2000;11:58-65.
17. Cassano P, Lattanzi L, Fava M, Navari S, Battistini G, Abelli M, et al. Ropinirole in treatment-resistant depression: a 16-week pilot study. *Can J Psychiatry*. 2005;50:357-60.
18. Reichmann H, Brecht MH, Koster J, Kraus PH, Lemke MR. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS drugs*. 2003;17:965-73.
19. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:573-80.
20. Yasui N, Sekiguchi K, Hamaguchi H, Kanda F. The effect of pramipexole on depressive symptoms in Parkinson's disease. *Kobe J Med Sci*. 2011;56:E214-9.