

รายงานการวิจัย

เรื่อง

การศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน
กลุ่มอายุน้อยและผู้ป่วยกลุ่มอายุมากที่เริ่มต้นรับการรักษาด้วยยา Levodopa
ในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่

A Comparative study of Honeymoon period in young-onset and
late-onset Parkinson's disease patients who received Levodopa
as first treatment in Chiang Mai Neurological hospital

โดย

ภญ.อำไพ	พิมพ์ไกร
ภญ.ชญาน์นันท์	คำชู
ภญ.ฉัตรพร	ศิริเถาว์
ภญ.ทรงศิริ	ต้นพิริยะพงษ์
ภก.รัชภูมิ	เมืองแก้ว
ภญ.พรรณพิศา	นันทาวัง
ภก.อดิสร	ตรีทิพย์รักษ์
ภก.บุญยฤทธิ	ยอดศิริ

โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่



งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากมูลนิธิอาจารย์เกษม ปังศรีวงศ์

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณพญ.ศศิธร ศิริมหาราช ผู้อำนวยการโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ตลอดจนเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียน โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บรวบรวมและคัดเลือกเวชระเบียนผู้ป่วย ทำให้ผู้วิจัยสามารถเก็บข้อมูลได้อย่างครบถ้วนและสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณผู้ร่วมวิจัยที่คอยให้ความช่วยเหลือ สนับสนุน ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ในการจัดทำงานวิจัยในครั้งนี้ และร่วมดำเนินการเก็บข้อมูลงานวิจัยได้อย่างครบถ้วน ตลอดจนการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ สรุปและอภิปรายผลการวิจัย ทำให้งานวิจัยฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์

ท้ายที่สุดนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณมูลนิธิอาจารย์เกษม ปิงศรีวังศ์ เป็นอย่างยิ่งที่ได้มอบทุนวิจัยและเป็นแรงผลักดันสำคัญให้งานวิจัยฉบับนี้เกิดขึ้น เพื่อก่อให้เกิดประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในประเทศไทยต่อไป

คณะผู้วิจัย

ชื่องานวิจัย	การศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน กลุ่มอายุน้อยและผู้ป่วยกลุ่มอายุมากที่เริ่มต้นรับการรักษาด้วยยา Levodopa ในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่
ผู้วิจัย	ภญ.อำไพ พิมพีไกร ภญ.ชญาน์นันท์ คำชู ภญ.ฉัตรพร ศิริเกาว์ ภญ.ทรงศิริ ตันพิริยะพงษ์ ภก.รัชภูมิ เมืองแก้ว ภญ.พรรณพิศา นันตาวัง ภก.อดิศร ตริทิพย์รักษ์ ภก.บุญฤทธิ์ ยอดศิริ
หน่วยงาน	กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่
ปีที่พิมพ์	2566

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาอย่างสม่ำเสมอ (honeymoon period) ระหว่างผู้ป่วยพาร์กินสันกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยขณะอายุน้อย (YOPD) และอายุมาก (LOPD) ที่ได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยา levodopa

วิธีวิจัย: งานวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study) โดยศึกษาเชิงความสัมพันธ์และเปรียบเทียบเชิงสาเหตุ (causal comparative study) ซึ่งเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยแบบย้อนหลัง (retrospective) จากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกเป็นโรคพาร์กินสัน (ICD-10 : G20) ได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยา Levodopa และเกิดอาการแสดงด้านการเคลื่อนไหวผิดปกติ (motor fluctuations) ที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ จำนวนทั้งสิ้น 62 ราย โดยผู้วิจัยจะวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ หรือ Honeymoon period ด้วยสถิติ Ranksum test (Mann-Whitney U test)

ผลการวิจัย: จากจำนวนกลุ่มตัวอย่างของงานวิจัยทั้งสิ้น 62 ราย แบ่งออกเป็นผู้ป่วยกลุ่ม YOPD 31 ราย และ LOPD 31 ราย โดยพบว่ามีค่ามัธยฐานของอายุขณะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสัน 46 และ 60 ปี ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยา levodopa ในขนาดยาที่แตกต่างกัน โดยมีค่ามัธยฐานของขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน เท่ากับ 150(50) mg และ 200(150) mg ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (p=0.22) เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่อง ผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการปรับขนาดยา levodopa เพิ่มสูงขึ้นเพื่อให้สามารถควบคุมอาการแสดงที่ผิดปกติของโรคพาร์กินสันได้ โดยค่ามัธยฐานของขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันก่อนที่จะเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ คือ 500(450) mg และ 500(350) mg ในผู้ป่วยกลุ่ม YOPD และ LOPD ตามลำดับ (p=0.90) อีกทั้งเมื่อติดตามประวัติการเข้ารับการรักษาของผู้ป่วยไปจนเกิดอาการผิดปกติด้านการเคลื่อนไหวที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา

ไม่สม่ำเสมอ หรือ motor fluctuations พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD จะมีค่ามัธยฐานของอายุขณะที่ได้รับการวินิจฉัยเท่ากับ 50 ปี ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม LOPD จะมีอายุเท่ากับ 69 ปี และเมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ (honeymoon period) ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักของงานวิจัย พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม YOPD มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอเท่ากับ 3 (4) ปี และ 7 (4) ปี ในกลุ่ม LOPD และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) สำหรับอาการแสดงที่พบมากที่สุดได้แก่ peak-dose dyskinesia โดยมีจำนวนทั้งสิ้น 16 และ 21 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 51.61 และ 67.74 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่ม YOPD และ LOPD ตามลำดับ

สรุปผลการวิจัย: จากผลลัพธ์หลักของงานวิจัยที่ต้องการวิเคราะห์เปรียบเทียบระยะเวลาที่ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD ที่เริ่มได้รับการรักษาโรคพาร์กินสันด้วยยา levodopa จะมีระยะ honeymoon period หรือระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาอย่างสม่ำเสมอที่สั้นกว่าผู้ป่วยกลุ่ม LOPD จริงตามสมมติฐานของงานวิจัย แม้ว่าจะได้รับการรักษาเริ่มแรกด้วยยา levodopa เช่นเดียวกันและมีขนาดยา levodopa ที่ได้รับต่อวันไม่แตกต่างกัน รวมถึงประวัติการได้รับรายการยาชนิดอื่นร่วมกันในครั้งแรกก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรได้รับการรักษาด้วยยาตามแนวทาง “levodopa-sparing strategy” โดยอาจพิจารณาใช้ยากลุ่ม dopamine agonists หรือ MAO-B inhibitors เป็นทางเลือกแรก แต่ถ้าหากผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยา levodopa ควรพิจารณาเริ่มในขนาดต่ำที่สุดที่ยังคงมีประสิทธิภาพรักษาอาการแสดงที่ผิดปกติของโรค เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดทั้งในระยะสั้นและระยะยาวต่อไป

คำสำคัญ: โรคพาร์กินสัน, ยาเลโวโดปา, ระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ, ภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ, อาการผิดปกติด้านการเคลื่อนไหว, ผู้ป่วยพาร์กินสันอายุน้อย, ผู้ป่วยพาร์กินสันอายุมาก

Title	A Comparative study of Honeymoon period in young-onset and late-onset Parkinson's disease patients who received Levodopa as first treatment in Chiang Mai Neurological hospital
Author	Ampai Pimkrai, Chayanan Khumchoo, Chattrapron Sirithao Songsiri Tonpiriyaphong, Ruchapoom Muangkaew, Panpisa Nantawang, Adisorn Threetippayaruk, Boonyarit Yordsiri
Department	Pharmacy department, Chiang Mai Neurological hospital
Date	2023

ABSTRACT

Objectives: To compare the honeymoon period between young-onset (YOPD) and late-onset (LOPD) Parkinson's disease patients who received Levodopa as first treatment.

Study design: A descriptive study by using a causal comparative that collect data retrospectively from the medical records of sixty-two patients who first diagnosed with Parkinson's disease (ICD-10: G20) and received Levodopa as first treatment. In addition, all patients who participating in the study required to show abnormal movement signs which associated to Motor fluctuations. The researcher will perform a comparison analysis of the duration that patients response to the drug consistently or Honeymoon period by using Ranksum test (Mann-Whitney U test).

Results: A total 62 patients in the study were divided into 31 patients each group, YOPD and LOPD. The median age at diagnosis was 46 and 60 years, respectively and all patients were initially treated with levodopa in different daily dose. The median daily dose of levodopa was equal to 150(50) mg and 200(150) mg, which was not significantly different between two groups ($p=0.22$). When patients received continuous treatment, the investigators found that incremental levodopa doses were adjusted in all patients to control abnormal movement of Parkinson's disease. The median daily dose of levodopa taken by patients prior to the onset of motor fluctuations was 500(450) and 500(350) mg in YOPD and LOPD groups, respectively ($p=0.90$). Moreover, when the motor fluctuations occur the median age of patients in YOPD group was 50 years and 69 years in LOPD group. When the investigator analyses duration of honeymoon period which was the main outcome of the study, it was found that YOPD and LOPD group had a

significantly different of median duration ($p < 0.01$), equal to 3(4) years and 7(4) years and the most common motor fluctuations symptoms was peak-dose dyskinesia, with a total of 16 and 21 patients or 51.61 and 67.74% of the total number of patients in each groups respectively.

Conclusion: According to the main outcome of the study to compare the duration of responding to medication consistently showed that YOPD groups who initiated treatment with levodopa had the duration of honeymoon period shorter than LOPD groups, although all patients got the similar type of medicine and also daily dosage of levodopa which can be proved from the statistically significant difference. Therefore, the patients with Parkinson's disease especially in YOPD groups should be treated by "levodopa-sparing strategy" and the Physicians may consider dopamine agonists or MAO-B inhibitors as a first choice of treatment. On the other hand, if levodopa was necessary, starting at the lowest effective daily dose is probably the best approach to provide the most effective and safe treatment for all Parkinson's disease patients for both short term and long term treatment.

Key words: Parkinson's disease (PD), Levodopa, Honeymoon period, Symptom fluctuations, Motor fluctuations, Young-onset Parkinson's Disease, Late-onset Parkinson's disease

คำนำ

โรคพาร์กินสันถือเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบได้บ่อย ทั้งประเทศไทยและทุกประเทศทั่วโลก ผู้ป่วยมากกว่า 10 ล้านรายเกิดอาการแสดงผิดปกติของโรคพาร์กินสันที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต และการดำเนินกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก อย่างไรก็ตามแม้ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาที่มีประสิทธิภาพ เพื่อรักษาอาการผิดปกติดังกล่าวและทำให้อาการแสดงของโรคอยู่สภาวะปกติได้ แต่เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาไปเป็นระยะเวลาหนึ่งก็มักจะเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอตามมา ซึ่งเป็นผลมาจากการมีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ได้แก่ ผู้ป่วยเริ่มมีอาการแสดงของโรคพาร์กินสันขณะอายุน้อย มีอาการแสดงของโรครุนแรง รวมถึงการได้รับยา levodopa เป็นระยะเวลาสั้นหรือได้รับในขนาดสูง ซึ่งภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมออาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติทั้งด้านร่างกายที่ทำให้มีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ อีกทั้งยังส่งผลให้ผู้ป่วยมีกระบวนการความคิด การตัดสินใจแย่งลง และมีปัญหาด้านสุขภาพจิตที่พบว่าผู้ป่วยบางรายมักจะมีอาการประสาทหลอนร่วมด้วย

ในปัจจุบันมีคำแนะนำให้ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันได้รับการรักษาด้วยยาตามแนวทาง “levodopa-sparing strategy” เพื่อเป็นการลดความเสี่ยงและชะลอการเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาและรวบรวมข้อมูลแผนการรักษาของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันนั้น พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงได้รับการพิจารณาสั่งใช้ยา levodopa เป็นทางเลือกแรก โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยขณะอายุน้อย หรือ Young-onset Parkinson’s Disease (YOPD) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเผชิญกับภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอและมีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติขึ้นได้

ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงเห็นความสำคัญของการพิสูจน์สมมติฐานว่าการได้รับคำสั่งใช้ยา levodopa เป็นทางเลือกแรก โดยเฉพาะผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD จะส่งผลทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแสดงที่ผิดปกติด้านการเคลื่อนไหวที่สัมพันธ์ภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอได้เร็วมากยิ่งขึ้น คณะผู้วิจัยจึงได้จัดทำงานวิจัยเรื่อง “การศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันกลุ่มอายุน้อยและผู้ป่วยกลุ่มอายุมากที่เริ่มต้นรับการรักษาด้วยยา Levodopa ในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่” ทั้งนี้เพื่อให้เป็นข้อมูลที่มีประโยชน์สำหรับการวางแผนการรักษาและพิจารณาเลือกใช้ยาให้เหมาะสม เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยโรคพาร์กินสันทั้งในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ และประเทศไทยต่อไป

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
คำนำ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ฌ
สารบัญรูปภาพ	ญ
บทที่ 1 บทนำ	
ที่มาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์การวิจัย	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
นิยามศัพท์เฉพาะ	3
บทที่ 2 แนวคิดทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
ระบาดวิทยาของโรคพาร์กินสัน	4
นิยามและสาเหตุการเกิดโรคพาร์กินสัน	4
การดำเนินของโรคพาร์กินสัน	6
อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยพาร์กินสัน	7
แนวทางการรักษาโรคพาร์กินสัน	7
นิยามและปัจจัยเสี่ยงของการตอบสนองต่อยาไม่สม่่าเสมอ	12
ประเภทของการตอบสนองต่อยาไม่สม่่าเสมอและแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย	13
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	17
บทที่ 3 วิธีดำเนินการศึกษาและระเบียบงานวิจัย	
กรอบแนวคิดงานวิจัย	24
รูปแบบงานวิจัย	24
ประชากรและกลุ่มตัวอย่างงานวิจัย	24
ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง	25
การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง	25
เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล	25

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 3 วิธีดำเนินการศึกษาและระเบียบงานวิจัย	
ผลลัพธ์หลักของงานวิจัย	26
การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติของงานวิจัย	26
จริยธรรมงานวิจัย	27
บทที่ 4 ผลการศึกษา	28
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผลการศึกษา	
สรุปผลการศึกษา	38
อภิปรายผลการศึกษา	40
ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะงานวิจัย	42
เอกสารอ้างอิง	43
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก: ตัวอย่างแบบบันทึกข้อมูล	46
ภาคผนวก ข: เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัย	49

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การเกิด motor fluctuations จากยา levodopa ในผู้ป่วยกลุ่ม EOPD และ LOPD	18
ตารางที่ 2 Cox regression analysis ของตัวแปรที่เพิ่มความเสี่ยงของภาวะ motor fluctuations	21
ตารางที่ 3 ผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดยา levodopa กับการเกิดภาวะ Dyskinesia	22
ตารางที่ 4 ผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดยา levodopa กับการเกิดภาวะ Wearing-off	23
ตารางที่ 5 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานประชากรของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันกลุ่ม YOPD และ LOPD	29
ตารางที่ 6 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันกลุ่ม YOPD และ LOPD	30
ตารางที่ 7 ผลการเปรียบเทียบชนิดยาและขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน ก่อนเกิดอาการแสดง motor fluctuations ที่สัมพันธ์กับภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ	32
ตารางที่ 8 ผลการเปรียบเทียบระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ และอาการแสดงของ motor fluctuations ของผู้ป่วยกลุ่ม YOPD และ LOPD	34
ตารางที่ 9 ผลการเปรียบเทียบชนิดยาและขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน หลังเกิดอาการแสดง motor fluctuations ที่สัมพันธ์กับภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ	37

สารบัญรูปภาพ

	หน้า	
รูปที่ 1	การเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของโรคพาร์กินสันในแต่ละระยะของโรค	6
รูปที่ 2	กลไกการออกฤทธิ์ของรายการยาที่ 1-4 ที่ใช้รักษาอาการของโรคพาร์กินสัน	11
รูปที่ 3	กลไกการออกฤทธิ์ของยาทั้ง 6 ชนิดที่ใช้รักษาอาการของโรคพาร์กินสัน	11
รูปที่ 4	การดำเนินของโรคพาร์กินสัน	12
รูปที่ 5	แนวทางการปรับเปลี่ยนแผนการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ	17
รูปที่ 6	สัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มอายุที่ไม่เกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ	20
รูปที่ 7	Survival probability ของผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณยา levodopa สะสมแตกต่างกัน	21
รูปที่ 8	สัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia	22
รูปที่ 9	สัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ wearing-off	23
รูปที่ 10	กรอบแนวคิดงานวิจัย	24

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันโรคพาร์กินสันถือเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุทั้งในประเทศไทยและทุกประเทศทั่วโลก อีกทั้งยังเป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและการดำเนินกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก จากข้อมูลทางสถิติของ U.S. Parkinson's foundation ในปีค.ศ. 2021 พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันทั่วโลกมากกว่า 10 ล้านรายและมีจำนวนเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 60,000 รายต่อปีในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งมีการคาดการณ์ว่าจำนวนผู้ป่วยพาร์กินสันจะเพิ่มขึ้นถึง 1.2 ล้านรายในปีค.ศ. 2030^[5] ขณะเดียวกันในปีพ.ศ. 2562 ประเทศไทยมีความชุกของผู้ป่วยพาร์กินสัน 242.57 คนต่อประชากร 100,000 คนและยังคงมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในทุกปี^[1] สำหรับโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ถือเป็นสถาบันทางการแพทย์ที่เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านประสาทวิทยาและประสาทศัลยศาสตร์ที่ให้บริการทางการแพทย์แก่ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันมากที่สุดเป็นอันดับ 1 จากข้อมูลทางสถิติปีพ.ศ. 2561 พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยสะสมทั้งสิ้น 918 ราย และในระยะเวลา 3 ปีที่ผ่านมาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันเพิ่มขึ้นจำนวน 429 ราย คิดเป็นร้อยละ 46.73

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease; PD)^[6,7] เป็นโรคทางระบบประสาทและสมองที่มีสาเหตุจากความเสื่อมของเซลล์ประสาท (progressive neurodegenerative disorder) บริเวณ substantia nigra pars compacta (SNc) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ nigrostriatal pathway ที่มีการสร้างและหลั่งสาร dopamine เพื่อควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย โดยจากการศึกษาพยาธิวิทยาของการเกิดโรคพบว่าความเสื่อมของเซลล์ประสาทนั้นเกิดจากการสะสมโปรตีน alpha-synuclein ที่รวมตัวกันเป็นกลุ่มก้อนภายในเซลล์ประสาท เรียกว่า lewy bodies ร่วมกับการเกิด oxidative stress จาก free radicals โดยในระยะแรกของโรคมักจะมีความผิดปกติของเซลล์ประสาทที่สร้างสารสื่อประสาท dopamine บริเวณก้านสมองและเซลล์ประสาทรับกลิ่น ทำให้สมองสูญเสียการควบคุมการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อและเกิดอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหวขึ้น (motor symptoms) โดยส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป หรือ late onset Parkinson's disease (LOPD) แต่ในขณะเดียวกันก็พบผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันเช่นกัน ซึ่งจะเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า young onset Parkinson's disease (YOPD)

สำหรับการรักษาหลักของโรคพาร์กินสันมีจุดมุ่งหมายเพื่อลดอาการผิดปกติของการเคลื่อนไหวทำให้ผู้ป่วยสามารถช่วยเหลือตนเองได้ เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และชะลอการดำเนินไปของโรค ซึ่งในการเลือกใช้ยาสำหรับการรักษาโรคพาร์กินสันนั้น ควรพิจารณาถึงปัจจัยต่าง ๆ และความพร้อม

ของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ระดับความรุนแรงของโรค อายุของผู้ป่วยขณะเริ่มมีอาการ โรคประจำตัวอื่น ๆ และความสามารถในการเข้าถึงยาของผู้ป่วย สำหรับยารักษาโรคพาร์กินสันที่แนะนำให้ใช้คือยาในกลุ่ม dopaminergic ที่มีประสิทธิภาพเพิ่มปริมาณสารสื่อประสาท dopamine ได้แก่ยา levodopa, dopamine agonists, monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitors โดยยาที่มีประสิทธิภาพลดอาการของ parkinsonism ได้มากที่สุดและแนะนำให้ใช้เป็นยาหลัก คือ levodopa แต่อย่างไรก็ตาม ยา levodopa มีโอกาสทำให้เกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ หรือ symptom fluctuations ได้มากกว่ายาในกลุ่มอื่น ๆ โดยอาการของ symptom fluctuations นั้นสามารถเกิดได้ทั้งที่ไม่เกี่ยวข้องกับ การเคลื่อนไหว (non-motor fluctuation) เช่น คิดช้าลง คิดไม่ออก วิดกกังวล อารมณ์เปลี่ยนแปลงได้ง่าย และอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (motor fluctuations) เช่น อาการยาหมดฤทธิ์ก่อนมี้อยา มี้อถัดไป (wearing-off) อาการยุกยิก (dyskinesia) อาการยาออกฤทธิ์ช้าหรือไม่ออกฤทธิ์ (delayed-on/dose failure) เป็นต้น ดังนั้นการเริ่มใช้ยา levodopa จึงควรพิจารณาใช้กับผู้ป่วยที่มีความ จำเป็นต้องได้รับยานี้ ได้แก่ ผู้ป่วย LOPD ที่มีอาการของโรคค่อนข้างรุนแรง แต่ถ้าหากมีอาการของโรค เล็กน้อยถึงปานกลาง การเริ่มใช้ยา levodopa อาจเพิ่มความเสี่ยงการเกิดปัญหาการตอบสนองต่อยาไม่ สม่ำเสมอได้มากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ เช่นเดียวกับผู้ป่วย YOPD ที่มีรายงานว่าผู้ป่วยพาร์กินสันอายุน้อย มีโอกาสต่อการเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุมาก (LOPD) แม้ว่าผู้ป่วย ในกลุ่มนี้จะมีการดำเนินของโรคที่ค่อนข้างช้ากว่า จึงมีคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยา levodopa เป็น ชนิดแรก และพิจารณาเริ่มต้นการรักษาด้วยยาในกลุ่ม dopamine agonists หรือ MAO-B inhibitors แทน โดยเรียกแนวทางการรักษาเช่นนี้ว่า “levodopa-sparing strategy”^[1,2]

อย่างไรก็ตาม จากการสืบค้นและรวบรวมข้อมูลด้านการรักษาของผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีอายุน้อย (YOPD) ในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาด้วยยา levodopa เป็นชนิดแรก ซึ่งอาจส่งผลทำให้เกิดปัญหาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอได้เร็วขึ้น โดยเฉพาะ motor fluctuations ที่เป็นอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหว ผู้ป่วยจึงมีช่วงที่ตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอหรือ honeymoon period สั้นลง ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลงและเกิดปัญหาในการดำเนินชีวิตประจำวัน ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงด้านอายุของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ว่ามีผลทำให้เกิดปัญหาดังกล่าวหรือไม่ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับประกอบการพิจารณาเลือกใช้ยาของแพทย์ ผู้ทำการรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาอย่างสม่ำเสมอ (honeymoon period) ระหว่างผู้ป่วยพาร์กินสันกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยขณะอายุน้อย (YOPD) และอายุมาก (LOPD) ที่ได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยา levodopa

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ช่วยให้ทราบถึงการดำเนินของโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยขณะที่มีอายุแตกต่างกัน และลักษณะการเกิดปัญหาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอของผู้ป่วยพาร์กินสันทั้งสองกลุ่มอายุ
2. เพื่อให้เป็นข้อมูลสำหรับการพิจารณาเลือกใช้ยาในการรักษาโรคพาร์กินสันอย่างเหมาะสม เพื่อชะลอการเกิดอาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ และเกิดประโยชน์สูงสุดจากแผนการรักษาด้วยยา

คำสำคัญ (keywords) ของโครงการวิจัย

Parkinson's disease (PD), Levodopa, Honeymoon period, Symptom fluctuations, Motor fluctuations, Young-onset Parkinson's Disease, Late-onset Parkinson's disease

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. ระยะปลอดภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยพาร์กินสัน (honeymoon period)^[1-3]

หมายถึง ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีการดำเนินของโรคอยู่ในระยะแรก หรือ early-stage PD โดยผู้ป่วยยังคงมีการตอบสนองที่ดีและสม่ำเสมอต่อการรักษาด้วยยา ซึ่งมักอยู่ในช่วงเวลาประมาณ 3-5 ปีแรกหลังได้รับการวินิจฉัยและการรักษา ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมีอาการของโรคคงที่ (stable Parkinson's disease) และไม่มีอาการแสดงที่สัมพันธ์กับภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ

2. การตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ (symptom fluctuations)^[1-2]

หมายถึง ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอาการของโรคไม่คงที่ (unstable PD) มีการตอบสนองต่อการรักษาโรคพาร์กินสันที่ไม่ดีหรือไม่สม่ำเสมอ ผู้ป่วยมักจะมีอาการแสดงด้านการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ (motor fluctuations) ได้แก่ ยาหมดฤทธิ์ก่อนมีเวลาถัดไป (predictable wearing-off), ยาหมดฤทธิ์ก่อนกำหนด โดยไม่สามารถคาดคะเนได้ (unpredictable wearing-off / freezing), อาการยุกยิก (dyskinesia), ยาออกฤทธิ์ไม่สม่ำเสมอโดยสลับไปมาระหว่างช่วงยาออกฤทธิ์และยาหมดฤทธิ์ (on-off fluctuation) และยาไม่ออกฤทธิ์หรือออกฤทธิ์ช้า (delayed-on / dose failure) นอกจากนี้ยังมีอาการผิดปกติที่ไม่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว (non-motor fluctuations) เช่น คิดช้าลง วิดกกังวล อารมณ์เปลี่ยนแปลงง่าย ซึ่งมักเกิดกับผู้ป่วยที่การดำเนินของโรครุนแรงมากขึ้น

3. ผู้ป่วยพาร์กินสันอายุน้อย (Young-onset Parkinson's disease patients; YOPD)^[4]

หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสัน ในช่วงอายุน้อยกว่า 50 ปี

4. ผู้ป่วยพาร์กินสันอายุมาก (Late-onset Parkinson's disease patients; LOPD)^[4]

หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสัน ในช่วงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป

บทที่ 2

แนวคิดทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease)

ระบาดวิทยาของโรคพาร์กินสัน

ปัจจุบันโรคพาร์กินสันเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการแสดง parkinsonism จากข้อมูลทางสถิติของ U.S. Parkinson's foundation ปีค.ศ. 2021^[5] พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันทั่วโลกมากกว่า 10 ล้านราย และได้รับการวินิจฉัยเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 60,000 รายต่อปี ในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งได้มีการคาดการณ์ว่าจำนวนผู้ป่วยพาร์กินสันจะเพิ่มขึ้นถึง 1.2 ล้านรายในปี ค.ศ. 2030 ส่วนใหญ่มักเกิดกับเพศชายมากกว่าเพศหญิงประมาณ 1.5 เท่า และส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป หรือ late-onset Parkinson's disease (LOPD) สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยขณะที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี หรือ young onset Parkinson's disease (YOPD) มีความชุกประมาณร้อยละ 4 ในขณะที่ความชุกของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในประเทศไทยในปี 2019 เท่ากับ 242.57 คนต่อประชากร 100,000 คน และในประชากรที่อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไปจะมีความชุกเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 1 แต่อย่างไรก็ตามอาจมีผู้ป่วยพาร์กินสันในประเทศไทยอีกจำนวนหนึ่งที่ยังเข้าไม่ถึงการรักษาหรือไม่ถูกบันทึกข้อมูลทางสถิติการเกิดโรค^[2]

โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ นับว่าเป็นสถาบันทางการแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านประสาทวิทยาและประสาทศัลยศาสตร์ที่ให้บริการทางการแพทย์แก่ผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยทางด้านระบบประสาทและสมองเป็นจำนวนมาก อ้างอิงจากข้อมูลทางสถิติในปีพ.ศ. 2564 พบว่าโรคพาร์กินสันเป็นโรคที่พบมากที่สุดเป็นอันดับ 1 ในโรงพยาบาล เมื่อรวบรวมข้อมูลการให้บริการทางการแพทย์แก่ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่พบว่าในปีพ.ศ. 2561 มีจำนวนผู้ป่วยสะสมทั้งสิ้น 3,146 ราย และมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นพาร์กินสันเพิ่มขึ้นในปีพ.ศ. 2562-2564 จำนวน 560 ราย โดยพบว่ามีอัตราการเพิ่มขึ้นร้อยละ 17.80 และส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี หรือ LOPD

นิยามและสาเหตุการเกิดโรคพาร์กินสัน^[2,6,7,8]

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease; PD) เป็นโรคทางระบบประสาทและสมองที่เกิดจากความเสื่อมของเซลล์ประสาท (progressive neurodegenerative disorder) ในบริเวณ substantia nigra pars compacta (SNc) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ nigrostriatal pathway ที่มีการสร้างและหลั่งสาร dopamine เพื่อควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย ซึ่งความเสื่อมของเซลล์ประสาทนั้นเกิดจากการสะสมโปรตีน alpha-synuclein ที่รวมกันเป็นกลุ่มก้อนภายในเซลล์ประสาทที่เรียกว่า lewy bodies

ร่วมกับการเกิด oxidative stress จาก free radicals จึงทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคพาร์กินสันขึ้น โดยระยะแรกของโรคมักมีความผิดปกติของเซลล์ประสาทที่ทำหน้าที่สร้างสารสื่อประสาท dopamine ในบริเวณก้านสมองและเซลล์ประสาทรับกลิ่น ทำให้สมองสูญเสียการควบคุมการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อและเกิดอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหวขึ้น (motor symptoms) นอกจากนี้ยังพบว่า มีพยาธิสภาพบริเวณ autonomic ganglia, spinal cord และ neocortex ซึ่งเกี่ยวข้องกับการควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติของร่างกาย รวมถึงการรับรู้ความรู้สึก การนอนหลับ สมรรถภาพทางเพศ กระบวนการคิดและการตัดสินใจ จึงส่งผลให้เกิดความผิดปกติที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวร่วมด้วย (non-motor symptoms) โดยโรคพาร์กินสันเป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า late onset Parkinson's disease หรือ LOPD สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยขณะที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี จะเรียกว่า young onset Parkinson's disease หรือ YOPD

สำหรับสาเหตุของการเกิดโรคพาร์กินสันส่วนมากไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic Parkinson's disease) แต่อาจมีปัจจัยที่ทำให้เกิดการเสื่อมหรือตายของเซลล์ประสาท^[7,8,9] ได้แก่

1. ความชราภาพของสมองเป็นสาเหตุให้เกิดการเสื่อมของเซลล์ประสาท
2. มีประวัติโรคพาร์กินสันในครอบครัว ซึ่งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของผู้ป่วย YOPD
3. การได้รับสารเคมีหรือสารพิษที่มีผลทำลายเซลล์ประสาทและสมอง^[10] เช่น สารตะกั่ว แมงกานีส คาร์บอนมอนนอกไซด์ ยาฆ่าแมลง ยาปราบศัตรูพืช เป็นต้น
4. Methamphetamine^[10] จากการศึกษาพบว่าสาร methamphetamine สามารถเข้าจับกับ presynaptic dopamine transporter ส่งผลให้มีระดับ extracellular dopamine เพิ่มขึ้น ทำให้การสังเคราะห์สาร dopamine ของร่างกายลดลง และเมื่อศึกษาผลของสาร methamphetamine ในสัตว์ทดลองพบว่า dopaminergic neurons ในบริเวณ substantia nigra เกิดความเสียหายในลักษณะที่คล้ายคลึงกับสมองของผู้ป่วยพาร์กินสัน
5. เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ เครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน บุหรี่^[10]
6. โรคทางพันธุกรรมอื่นๆ ได้แก่ Wilson's disease ซึ่งเป็นภาวะที่มีการสะสมของแร่ธาตุทองแดงเป็นจำนวนมาก เนื่องจากตับไม่สามารถกำจัดแร่ธาตุทองแดงส่วนเกินออกไปได้ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทตามมา
7. มีความผิดปกติหรือโรคทางสมอง เช่น หลอดเลือดสมองตีบ ภาวะที่สมองขาดออกซิเจน มีการอักเสบของสมอง หรือได้รับการกระทบกระเทือนทางศีรษะอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน^[9]

การดำเนินของโรคพาร์กินสัน^[2,7]

จากพยาธิสภาพของผู้ป่วยพาร์กินสัน สามารถแบ่งระยะของโรคได้เป็น 6 ระยะ ตาม Braak staging โดยประเมินจากการกระจายของพยาธิสภาพจากก้านสมองส่วนล่างไปสู่ก้านสมองส่วนต้น และความเสื่อมของเซลล์ประสาทที่ลุกลามเข้าสู่สมองส่วนหน้า (caudal-rostral extension)

ระยะที่ 1 มีพยาธิสภาพบริเวณก้านสมองส่วนปลาย ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทรับกลิ่นและระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการเคลื่อนไหวของลำไส้ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการนำก่อนที่จะเกิดอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหว (premotor symptom) เช่น ท้องผูก การรับกลิ่นที่ลดลง

ระยะที่ 2 มีพยาธิสภาพบริเวณก้านสมองส่วนล่างถึงส่วนกลาง ผู้ป่วยมักมีอาการนอนหลับผิดปกติ อารมณ์แปรปรวน วิดกกังวล และซึมเศร้า

ระยะที่ 3 มีพยาธิสภาพบริเวณก้านสมองส่วนต้น ทำให้เซลล์สมองที่สร้างสาร dopamine บริเวณ substantia nigra เสื่อมลง ซึ่งถ้าหากมีการเสื่อมมากกว่าร้อยละ 60 จะทำให้เกิดความผิดปกติทางการเคลื่อนไหว (motor symptoms) เช่น มีอาการสั่นขณะพัก เคลื่อนไหวช้า กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง โดยมักมีอาการข้างใดข้างหนึ่งก่อน แล้วจึงมีอาการผิดปกติทั้งสองข้างและรุนแรงมากขึ้นตามมา

ระยะที่ 4-6 มีพยาธิสภาพลุกลามไปยังสมองส่วนหน้าและผิวสมอง รวมถึงมีการสะสมโปรตีนเป็นกลุ่มก้อนที่ผิดปกติ (Lewy bodies) ทำให้ผู้ป่วยในระยะนี้มีความผิดปกติในการควบคุมอารมณ์ความรู้สึก กระบวนการคิดและการตัดสินใจอย่างเป็นระบบกพร่องไป และอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการทางจิตประสาทตามมา นอกจากนี้ผู้ป่วยมักมีความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติร่วมด้วย ส่งผลทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ และมีภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าได้ เป็นต้น



รูปที่ 1: แสดงการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของโรคพาร์กินสันในแต่ละระยะของโรค^[2]

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยพาร์กินสัน^[2,6]

ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจะมีกลุ่มอาการผิดปกติที่เรียกว่า parkinsonism ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติทางการเคลื่อนไหว (motor symptoms) 6 อาการที่สำคัญ ได้แก่

1. เคลื่อนไหวช้า (bradykinesia)
2. มีอาการสั่นขณะพัก (tremor-at-rest)
3. กล้ามเนื้อเกร็ง (rigidity)
4. มีปัญหาการทรงตัว (loss of postural reflexes)
5. มีลำตัวโค้งงอ (flexed posture)
6. มีการเคลื่อนไหวที่ติด/เริ่มเคลื่อนไหวได้ยาก (freezing)

โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) ต้องมีอาการผิดปกติอย่างน้อย 2 ใน 6 อาการข้างต้น โดยหนึ่งในอาการนั้นจะต้องมีอาการเคลื่อนไหวช้า หรือ สั่นขณะพัก แต่ถ้าหากมีเพียงอาการเคลื่อนไหวช้า หรือ สั่นขณะพักเพียงอาการเดียวจะจัดว่าเป็น probable parkinsonism ขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการข้อที่ 3-6 โดยไม่มีข้อ 1-2 จะจัดว่าเป็น possible parkinsonism

นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันอาจมีอาการผิดปกติที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวร่วมด้วย (non-motor symptoms) เนื่องจากมีการเกิดพยาธิสภาพบริเวณ autonomic ganglia, spinal cord และ neocortex ซึ่งเกี่ยวข้องกับการควบคุมการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ การรับรู้ความรู้สึก การนอนหลับ สมรรถภาพทางเพศ กระบวนการคิด และการตัดสินใจ ทำให้เกิดอาการผิดปกติ เช่น

- การรับรู้กลิ่นลดลง
- มีปัญหาการนอนหลับ
- มีปัญหาด้านระบบอัตโนมัติของร่างกาย เช่น ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า น้ำลายไหล กลืนปัสสาวะไม่ได้ ปัสสาวะรดตอนกลางคืน และเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ
- กระบวนการคิดและการตัดสินใจแย่ง ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดภาวะสมองเสื่อมภายหลังได้
- มีปัญหาด้านอารมณ์ เห็นภาพหลอน และโรคทางจิตเวช โดยเฉพาะโรคซึมเศร้า

แนวทางการรักษาโรคพาร์กินสัน^[1,2,7,11]

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดว่าควรเริ่มรักษาโรคพาร์กินสันเมื่อใด และควรใช้ยาชนิดใดเป็นชนิดแรก แต่จากข้อมูลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยพาร์กินสันที่ได้รับการรักษาจะมีระดับคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นโดยทั่วไปจึงแนะนำให้เริ่มทำการรักษาผู้ป่วยตั้งแต่วินิจฉัยพบ โดยการรักษาโรคพาร์กินสันมีเป้าหมายเพื่อลดอาการผิดปกติของการเคลื่อนไหว ทำให้ผู้ป่วยสามารถช่วยเหลือตนเองได้ มีความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ เพิ่มคุณภาพชีวิต และชะลอการดำเนินของโรคโดยการรักษาสมดุลการทำงานของสารสื่อประสาทในสมอง เนื่องจากผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจะมีการสังเคราะห์สาร dopamine ลดลง ซึ่งจัดเป็น inhibitory neurotransmitter

และมีการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาท acetylcholine ที่เป็น excitatory neurotransmitter เนื่องจากบริเวณ striatum ของระบบประสาท dopamine จะทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของระบบ cholinergic และเมื่อมีการลดลงของ dopamine จึงทำให้ acetylcholine เพิ่มขึ้น ดังนั้นกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาจึงออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณและเพิ่มการทำงานของระบบประสาท dopamine เป็นหลัก และลดการทำงานของระบบประสาท cholinergic เพื่อลดอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหว ซึ่งในการพิจารณาเลือกใช้ยาควรพิจารณาถึงปัจจัยและความพร้อมของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ระดับความรุนแรงของโรค คุณภาพชีวิต อายุของผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการ โรคประจำตัว และความสามารถในการเข้าถึงยาของผู้ป่วย สำหรับการรักษาโรคพาร์กินสันที่แนะนำให้ใช้คือยาในกลุ่ม dopaminergic ที่มีประสิทธิภาพเพิ่มปริมาณสารสื่อประสาท dopamine ได้แก่ levodopa, dopamine agonists และ monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitors โดยยาที่มีประสิทธิภาพลดอาการ parkinsonism ได้มากที่สุดและแนะนำให้ใช้เป็นยาหลักในการรักษาคือ levodopa แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วย LOPD ที่มีอาการของโรคไม่รุนแรง และผู้ป่วย YOPD ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา levodopa เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงการเกิดปัญหาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอได้มากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ และพิจารณาเริ่มต้นการรักษาด้วยยาในกลุ่ม dopamine agonists หรือ MAO-B inhibitors แทน โดยจะเรียกแนวทางการรักษาเช่นนี้ว่า “levodopa-sparing strategy” สำหรับการรักษาโรคพาร์กินสันที่มีใช้ในประเทศไทยสามารถแบ่งออกเป็น 6 ชนิด ดังนี้

1. Levodopa นับว่าเป็นยาหลักที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาอาการของโรคพาร์กินสัน โดยยา levodopa จัดเป็นสารตั้งต้นของ dopamine สามารถผ่านเข้า blood brain barrier (BBB) ได้ และถูก decarboxylated โดย L-amino acid decarboxylated (L-AAD) ได้เป็น dopamine ที่ SNC ดังนั้นจึงทดแทน dopamine ที่ลดลงของผู้ป่วยพาร์กินสันได้ แต่อย่างไรก็ตามยา levodopa อาจถูกเปลี่ยนเป็น dopamine ก่อนเข้าสู่ BBB ได้ด้วยเอนไซม์ dopamine decarboxylase ซึ่ง dopamine จะมีขนาดโมเลกุลใหญ่ ทำให้ไม่สามารถผ่านเข้าสู่ BBB ได้ ดังนั้นจึงมีการให้ยา levodopa ร่วมกับ dopamine decarboxylated inhibitors ได้แก่ยา carbidopa และ benserazide ชนิดใดชนิดหนึ่ง โดยจะพัฒนาให้อยู่ในเม็ดยาเดียวกับ levodopa เพื่อป้องกันการเปลี่ยน levodopa เป็น dopamine นอกกระบบประสาทส่วนกลาง (ดังแสดงในรูปที่ 2)

ขนาดยาเริ่มต้น : - levodopa/benserazide 62.5 mg วันละ 3-4 ครั้ง

- levodopa/carbidopa 100/25 mg วันละ 3 ครั้ง หรือ

250/25 mg ครั้งละ ครั้งเม็ด วันละ 1-2 ครั้ง

อาการข้างเคียงที่พบบ่อย : คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า สับสน เห็นภาพหลอน และมีพฤติกรรมที่ขาดความยับยั้งชั่งใจ (impulse control disorders, ICDs)

2. Dopamine receptor agonist (DA) ยาในกลุ่มนี้แบ่งออกเป็นกลุ่มอนุพันธ์ของ ergot ได้แก่ bromocriptine, pergolide และกลุ่มที่ไม่ใช่อนุพันธ์ของ ergot ได้แก่ priribedil, ropinirole, rotigotine, pramipexole, apomorphine โดยยาจะออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ dopamine receptor ที่ striatal postsynaptic neuron ทำให้ dopamine จับกับ receptor ได้ดีขึ้น (ดังแสดงในรูปที่ 2) ยาในกลุ่มนี้มักมีประสิทธิภาพดีกว่า levodopa แต่มีค่าครึ่งชีวิตที่นานกว่า สามารถกระตุ้น dopamine receptor ได้ต่อเนื่อง จึงมีรายงานการเกิด motor fluctuation น้อยกว่า สำหรับข้อบ่งใช้ของยาในกลุ่มนี้สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาพาร์กินสันได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วย YOPD เพื่อลดความเสี่ยงการเกิด motor fluctuation รวมถึงผู้ป่วยอายุมากที่ไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยา levodopa ได้ นอกจากนี้อาจพิจารณาใช้ร่วมกับยา levodopa ในผู้ป่วยที่มีปัญหาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากยามีประสิทธิภาพช่วยเพิ่มระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (“ON” time)

ขนาดยาที่ใช้ : - bromocriptine 1.25 mg วันละ 1 ครั้ง ปรับเพิ่มขึ้นเป็น 10-30 mg/day
- priribedil 50 mg วันละ 1 ครั้ง ปรับเพิ่มขึ้นเป็น 150-250 mg/day
- ropinirole 2 mg วันละ 1 ครั้ง ปรับเพิ่มขึ้นเป็น 3-24 mg/day
- rotigotine (transdermal patch) 2-4 mg/24 ชั่วโมง
- pramipexole 0.375 mg แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง ปรับเพิ่มเป็น 1.5-4.5mg/day หากเป็น extended-release tablet ให้วันละ 1 ครั้ง
- apomorphine 3-30 mg intermittent bolus injection 1-10 ครั้ง/วัน

อาการข้างเคียง : คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า มีอาการสับสน เห็นภาพหลอน มีภาวะหลงลืม มีภาวะที่ทำอะไรซ้ำ ๆ โดยไม่สามารถควบคุมได้ (punding) ง่วงซึมหรือ หลับอย่างฉับพลัน และมีภาวะที่ขาดความยับยั้งชั่งใจ (impulse control disorders, ICDs) เช่น ติดพนัน ใช้จ่ายมากเกินไป มีพฤติกรรมทางเพศเปลี่ยนแปลงไป

3. Monoamine oxidase type B inhibitors (MAOBI) ยาในกลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์ไปยับยั้งเอนไซม์ MAO-B ที่ทำลาย dopamine ส่งผลให้ระดับของ dopamine ในระบบประสาทส่วนกลางเพิ่มขึ้น (ดังแสดงในรูปที่ 2) โดยยาในกลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้สำหรับเป็นยาเดี่ยวในการรักษาพาร์กินสันในระยะแรกมีอาการยังไม่รุนแรง เนื่องจากยามีประสิทธิภาพรักษาพาร์กินสันดีกว่ายา levodopa และยาในกลุ่ม dopamine agonist ทั้งนี้อาจใช้ร่วมกับยา levodopa ในผู้ป่วยที่มีปัญหาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากยามีประสิทธิภาพช่วยเพิ่มระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (“ON” time) ได้

ขนาดยาที่ใช้: selegiline 5-10 mg วันละ 1-2 ครั้ง (ไม่ควรทานหลัง 14.00 น.)
rasagiline 0.5-1 mg วันละ 1 ครั้ง (ควรรับประทานช่วงเช้า)

อาการข้างเคียง: คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า

ในกรณีของยา selegiline มีคำแนะนำว่าไม่ควรทานหลังจาก 14.00 น. เนื่องจากยาสามารถแปรสภาพได้ amphetamine-like metabolite ทำให้ผู้ป่วยมีอาการนอนไม่หลับ ขณะที่ยา rasagiline ไม่มีการแปรสภาพได้ amphetamine-like เหมือนกับยา selegiline อย่างไรก็ตามพบว่ายา rasagiline มีผลทำให้ผู้ป่วยนอนไม่หลับได้ จึงแนะนำให้รับประทานยาในช่วงเช้า

4. Catechol-O-Methyltransferase inhibitors (COMTI) ยาในกลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้รักษาอาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอที่เกิดจากยา levodopa เพื่อเพิ่มระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (“ON” time) และลดระยะเวลาที่ยาไม่ออกฤทธิ์ (“OFF” time) เฉลี่ยประมาณ 1 ถึง 1.5 ชั่วโมงต่อวัน แต่ไม่มีคำแนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาพาร์กินสัน โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยาจะยับยั้งเอนไซม์ COMT ที่มีหน้าที่ทำลาย levodopa และ dopamine ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่มนี้จึงเพิ่มระดับ levodopa ที่ผ่าน BBB เข้าไปในระบบส่วนกลาง เพื่อเปลี่ยนเป็น dopamine (ดังแสดงในรูปที่ 2)

ขนาดยาที่ใช้ : entacapone 200 mg (ขนาดยาสูงสุด คือ 2,000 mg/day)

โดยให้ร่วมกับยา levodopa/dopamine-decarboxylase inhibitor

อาการข้างเคียง : คลื่นไส้ อาเจียน อาจพบปัสสาวะเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล-ส้ม

5. Amantadine สำหรับยานี้จัดเป็นยากำพรั้าและกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ชัดเจน แต่คาดว่ายา มีฤทธิ์เพิ่มการปลดปล่อย dopamine ออกจาก substantia nigra ผ่านกลไกการปิดกั้น N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptors อีกทั้งยายังมีฤทธิ์ anticholinergic ซึ่งสามารถช่วยลดอาการสั่น แข็งเกร็ง และการเคลื่อนไหวช้าได้ (ดังแสดงในรูปที่ 3) โดยมีข้อบ่งใช้เป็นยาเดี่ยวในช่วงแรกของการรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคพาร์กินสันไม่มาก และสามารถใช้ในการรักษาอาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ คือ levodopa-induced dyskinesia

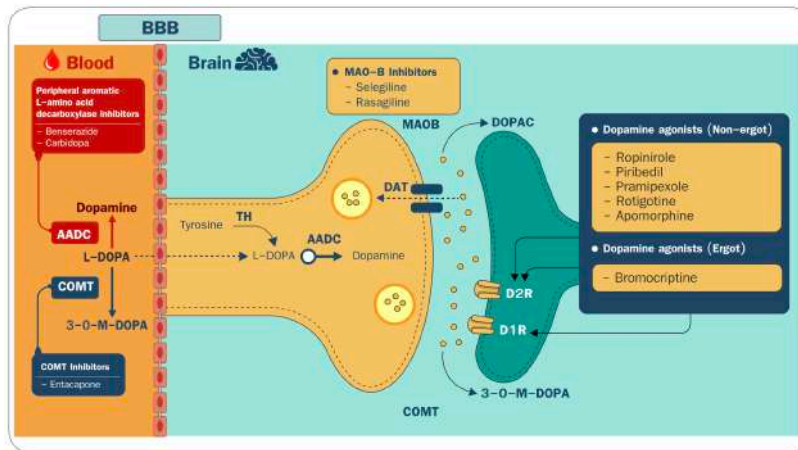
ขนาดยาที่ใช้ : amantadine 100-400 mg แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง

อาการข้างเคียง : เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า ขาบวม ปากแห้ง ปัสสาวะคั่ง ท้องผูก สับสน ประสาทหลอน อาจเกิดผื่นลักษณะคล้ายร่างแหบริเวณแขน-ขาได้ (livedo reticularis)

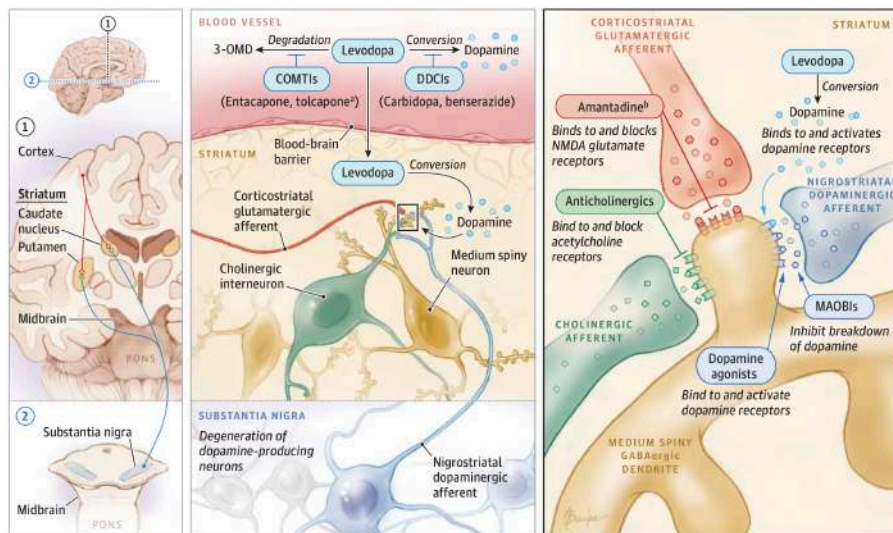
6. Anticholinergics ได้แก่ trihexyphenidyl และ bztropine ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยพาร์กินสันเพื่อลดอาการสั่นที่เกิดจากความไม่สมดุลของสารสื่อประสาท dopamine และ acetylcholine ซึ่งการลดลงของ dopamine ที่เป็น inhibitory neurotransmitter จะส่งผลทำให้ acetylcholine ที่เป็น excitatory neurotransmitter เพิ่มขึ้นได้ ผู้ป่วยจึงมีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ คือมีอาการสั่นเกิดขึ้น ซึ่งยากกลุ่ม anticholinergics จะออกฤทธิ์โดยการจับและปิดกั้น acetylcholine receptors จึงสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาอาการสั่น หรือใช้ร่วมกับยากกลุ่มอื่น ๆ ในการรักษาอาการของโรคพาร์กินสันได้เช่นเดียวกัน

- ขนาดยาที่ใช้ :**
- trihexyphenidyl 1 mg วันละ 1 ครั้ง
ปรับเพิ่มขึ้นเป็น 6-10 mg/day แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง
 - bntropine 0.5-1 mg วันละ 1 ครั้ง
ปรับเพิ่มขึ้นเป็น 1-2 mg/day แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง

อาการข้างเคียง : คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ปากแห้ง ตาพร่ามัว เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ
ขณะเปลี่ยนท่า หัวใจเต้นเร็ว ปัสสาวะคั่ง ง่วงนอน กระวนกระวาย สับสน และประสาทหลอน



รูปที่ 2: แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของรายการยาชนิดที่ 1 - 4 ที่ใช้รักษาอาการของโรคพาร์กินสัน^[2]



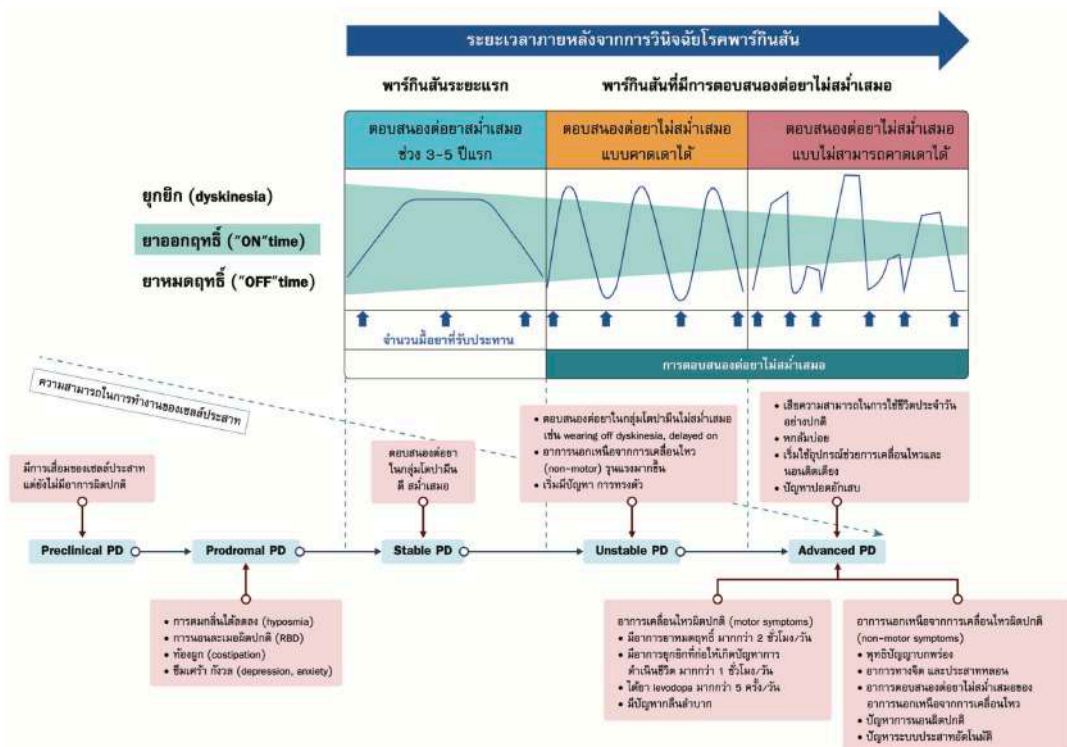
รูปที่ 3: แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาทั้ง 6 ชนิดที่ใช้รักษาอาการของโรคพาร์กินสัน^[12]

การตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ (Symptom fluctuations)

นิยามและปัจจัยเสี่ยงของการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ

เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันและเริ่มได้รับการรักษาด้วยยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีการดำเนินของโรคในระยะแรก (early-stage PD) และมีการตอบสนองต่อยาที่ดี ซึ่งสามารถประเมินได้ว่าผู้ป่วยมีอาการของโรคคงที่ (stable PD) โดยช่วงระยะเวลาดังกล่าวอาจเรียกว่า “Honeymoon period” ส่วนใหญ่จะมีระยะเวลาประมาณ 3-5 ปี แต่เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเป็นระยะหนึ่งประกอบกับการดำเนินของโรคที่รุนแรงมากยิ่งขึ้น อาจเกิดปัญหาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอได้ (symptom fluctuations) หรืออยู่ในสภาวะที่อาการของโรคไม่คงที่ (unstable PD) โดยอาจมีอาการผิดปกติทั้งที่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว (motor symptoms) และอาการที่นอกเหนือจากการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) โดยปัญหานี้แสดงให้เห็นถึงการดำเนินของโรคสู่ระยะหลัง (advanced PD) ซึ่งปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 80 ที่มีปัญหาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอภายในระยะเวลา 5 ปี และเมื่อได้รับการรักษาไปเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่ามีผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 ที่เกิดปัญหาดังกล่าวเช่นเดียวกัน สำหรับสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิด symptom fluctuations เกิดได้จากหลากหลายสาเหตุ ดังนี้

1. ระยะการดำเนินโรคที่มีความรุนแรงมากขึ้น (ดังแสดงในรูปที่ 4)



รูปที่ 4: แสดงการดำเนินของโรคพาร์กินสัน^[2]

2. การได้รับยา levodopa เป็นระยะเวลาสั้นหรือได้รับยาในขนาดสูง^[2]

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยพาร์กินสันที่ได้รับการรักษาด้วยยา levodopa จะมีโอกาสเกิดปัญหาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป โดยพบอัตราการเกิดปัญหาขั้นต่ำร้อยละ 10 ต่อปี แต่การศึกษาบางส่วน พบว่าผู้ป่วยพาร์กินสันที่ได้รับการรักษาด้วยยา levodopa ร้อยละ 16-20 เกิดอาการยาหมดฤทธิ์ก่อนกำหนด (wearing-off) และอาการยุกยิก (dyskinesia) หลังได้รับยาไปเป็นระยะเวลาเพียง 9 เดือน ดังนั้นจึงมีคำแนะนำว่าไม่ควรใช้ยา levodopa เป็นทางเลือกแรกในการรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วย YOPD และควรพิจารณาใช้ยากลุ่มอื่นแทน (levodopa-sparing) ได้แก่ dopamine agonists หรือ MAO-B inhibitors แต่ถ้าหากจำเป็นต้องใช้ยา levodopa ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในขนาดสูงตั้งแต่ระยะแรกของการดำเนินโรค

3. ผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการของโรคหรือได้รับการวินิจฉัยเป็นพาร์กินสันเมื่ออายุน้อย (YOPD)^[2]

ประเภทของการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอและแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย^[2]

การตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ (symptom fluctuations) แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ อาการผิดปกติที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว หรือ non-motor fluctuations ซึ่งมีอาการหลากหลายขึ้นกับปัจจัยทั้งที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย เช่น สารสื่อประสาทที่ผิดปกติ โรคร่วมหรือประวัติความเจ็บป่วย รวมไปถึงปัจจัยภายนอก เช่น สภาวะแวดล้อมของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยอาจมีอาการผิดปกติ ดังนี้ อ่อนเพลียเหนื่อยง่าย คิดช้าลงหรือคิดไม่ออก วิดกกังวล อารมณ์เปลี่ยนแปลงง่าย มีอาการเกี่ยวกับระบบประสาทรับความรู้สึก (เช่น อาการปวด หรือชาปลายประสาท) และอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทอัตโนมัติ (เช่น ใจสั่น เหงื่อออกมาก) เป็นต้น แต่อาการของผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบมักเกี่ยวข้องกับจิตและประสาท (neuropsychiatric symptoms) เนื่องจากมีการเสื่อมของเซลล์ประสาทที่สร้าง dopamine ในบริเวณ mesolimbic และ mesocortical pathway^[12] สำหรับรูปแบบการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอประเภทที่ 2 คือ motor fluctuations หรืออาการการเคลื่อนไหวผิดปกติ โดยแบ่งเป็น 5 ประเภท ดังนี้

1. อาการยาหมดฤทธิ์ก่อนมียามี้อัดไป (predictable wearing-off)

อาการยาหมดฤทธิ์ก่อนกำหนด มักพบเป็นความผิดปกติแรกของปัญหาการตอบสนองต่อการรักษาไม่สม่ำเสมอ โดยผู้ป่วยจะมีอาการของโรคพาร์กินสันเกิดขึ้นในช่วงก่อนถึงมียามี้อัดไป เช่น อาการสั่นเคลื่อนไหวช้า แข็งเกร็ง แต่เมื่อผู้ป่วยทานยารักษาโรคพาร์กินสันและยาออกฤทธิ์ อาการดังกล่าวจะดีขึ้นหรือหายเป็นปกติ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเคลื่อนไหวลำบาก แข็งเกร็ง สั่นตอนกลางคืนขณะนอน (nocturnal hypokinesia) หรือ ช่วงตื่นนอนก่อนรับประทานยามื้อแรก (early morning akinesia) จะถือว่าเป็น predictable wearing-off เช่นเดียวกัน

แนวทางการรักษา

- เพิ่มการรักษาด้วยยา COMT inhibitors หรือ MAO-B inhibitors
ยาทั้งสองกลุ่มสามารถลดระยะเวลาที่ยาไม่ออกฤทธิ์ (“OFF” time) ได้ 1 - 1.5 ชั่วโมงต่อวัน และมีหลักฐานรับรองให้ใช้ในการรักษาอาการยาหมดฤทธิ์ก่อนกำหนด
- เพิ่มการรักษาด้วยยา ยาในกลุ่ม dopamine agonists
- เพิ่มการรักษาด้วย levodopa/benserazide ชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (extended-release)
- เพิ่มความถี่ของการรับประทานยา levodopa
แต่อาจทำให้เกิดการสะสมของยา levodopa และทำให้เกิดอาการยุกยิกในผู้ป่วยบางราย
- รักษาด้วยวิธีการใช้ยาฉีดอย่างต่อเนื่อง ได้แก่ apomorphine continuous infusion และ levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG)
- รักษาโดยการผ่าตัดฝังเครื่องกระตุ้นสมองส่วนลึก (deep brain stimulation)

2. อาการยาหมดฤทธิ์กะทันหัน โดยไม่สามารถคาดคะเนได้ (unpredictable wearing-off หรือ freezing)

เมื่อมีการดำเนินของโรคนานขึ้น และระยะหรือความรุนแรงของโรคมักขึ้น อาการยาหมดฤทธิ์ อาจเกิดขึ้นโดยไม่สามารถคาดคะเนได้ ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการเคลื่อนไหวช้า เกร็งและหยุดชะงักทันที ในขณะที่ผู้ป่วยยังเคลื่อนไหวได้เป็นปกติที่อยู่ โดยมักไม่มีอาการนำ นอกจากนี้ผู้ป่วยมักมีอาการกล้ามเนื้อเกร็งบิดผิดรูปและมีอาการปวดร่วมด้วย (painful dystonia) สำหรับแนวทางการดูแลรักษา ผู้ป่วยที่มีปัญหาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอแบบ freezing สามารถปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษา ได้เช่นเดียวกับ predictable wearing-off (หัวข้อที่ 1)

3. อาการยุกยิก (dyskinesia)

อาการยุกยิก เป็นอาการเคลื่อนไหวที่มากกว่าปกติ ซึ่งมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 10 ในช่วง 7 ปีแรกของการรักษา ในกรณีที่ได้รับยา levodopa ขนาดน้อยกว่า 400 mg/day แต่ถ้าหากผู้ป่วย ได้รับยา levodopa ขนาดมากกว่า 600 mg/day พบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 55 โดยอาการยุกยิกจะมีลักษณะการเคลื่อนไหวแบบรำยรำ (chorea) และอาจมีอาการกล้ามเนื้อเกร็ง บิด ผิดรูป (dystonia) ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้หลายตำแหน่งของร่างกาย เช่น ใบหน้า แขน ขา และลำตัว ขึ้นกับชนิดและรูปแบบของอาการยุกยิก ได้แก่

3.1 Peak-dose dyskinesia เป็นชนิดที่พบมากที่สุด โดยอาการยุกยิกจะสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดสูงและอาการจะหายไปเมื่อระดับยา levodopa ลดลงมาอยู่ในระดับของ therapeutic threshold ซึ่งจะคล้ายคลึงกับ “ON” period dystonia

แนวทางการรักษา

- ลดขนาดยา levodopa ร่วมกับเพิ่มยาในกลุ่ม dopamine agonists เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอาการยาไม่ออกฤทธิ์ (“OFF” symptoms)
- กรณีที่ได้รับยาแบบ extended-release อาจเปลี่ยนเป็น standard-release เพื่อให้สามารถปรับขนาดยาได้สะดวกขึ้น และลดการเกิดอาการ dyskinesia ในช่วงบ่ายหรือกลางคืน
- ลดขนาดยาหรือหยุดยาในกลุ่ม MAO-B inhibitors และ COMT inhibitors
- การใช้ยาฉีดชนิดต่อเนื่อง หรือเพิ่มขนาดยา amantadine
- การผ่าตัดฝังเครื่องกระตุ้นสมองส่วนลึก (deep brain stimulation) เพื่อช่วยลดปริมาณการได้รับการ levodopa

3.2 “OFF” period dystonia เป็นอาการที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 ประมาณร้อยละ 30 ผู้ป่วยมักมีอาการบิดเกร็งของกล้ามเนื้อขาและเท้า ร่วมกับมีอาการปวด โดยมักมีอาการเกิดขึ้นช่วงเช้า ก่อนรับประทานยามื้อแรกหรือมือถัดไป เนื่องจากอาการสัมพันธ์กับระดับยา levodopa ในเลือดที่ต่ำ

แนวทางการรักษา

- ให้การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีอาการยาหมดฤทธิ์ก่อนกำหนด (wearing-off)
- เพิ่มขนาดยา levodopa หรือเพิ่มยาในกลุ่ม dopamine agonists ในช่วงกลางคืนหรือก่อนนอน เพื่อลดอาการ early morning dystonia

3.3 Diphasic dyskinesia อาการจะเกิดในขณะที่ระดับยากำลังเพิ่มและกำลังลดลง โดยมักมีลักษณะกล้ามเนื้อแขนขาบิดเกร็ง หรือเคลื่อนไหวแบบ writhing คล้ายการเลื้อย นอกจากนี้ อาจมีอาการปวดกล้ามเนื้อร่วมด้วย

แนวทางการรักษา

- สามารถให้การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีปัญหา peak dose dyskinesia
- ปรับเพิ่มขนาดยา levodopa แต่ลดความถี่การบริหารยา ซึ่งอาจช่วยให้เกิดการตอบสนองต่อยาที่สม่ำเสมอมากขึ้น แต่ก็อาจส่งผลให้เกิดปัญหาจากได้รับขนาดยา levodopa เพิ่มขึ้น

4. ยาออกฤทธิ์ไม่สม่ำเสมอ สลับไปมาระหว่างช่วงยาออกฤทธิ์และหมดฤทธิ์ (“ON”-“OFF” fluctuation หรือ Yo-yoing)

อาการยาออกฤทธิ์ไม่สม่ำเสมอ โดยสลับไปมาระหว่างช่วงยาออกฤทธิ์ (“ON”) และหมดฤทธิ์ (“OFF”) หากอยู่ในช่วงที่ยาออกฤทธิ์อาการของโรค เช่น สั่น แฉ่งเกร็ง เคลื่อนไหวช้า มักจะหายไปหรือดีขึ้น แต่ถ้าหากอยู่ในช่วงที่ยาหมดฤทธิ์ก็จะมีอาการแสดงของโรคพาร์กินสันเกิดขึ้น ซึ่งการตอบสนองต่อยาในลักษณะนี้จะเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีการดำเนินของโรคมาระยะเวลานาน หรือมีระดับความรุนแรงของโรคที่รุนแรงมาก เนื่องจากเซลล์ประสาทที่สร้าง dopamine มีการเสื่อมและตายเป็นจำนวนมากขึ้น อีกทั้ง dopamine receptor มีลักษณะการตอบสนองต่อ dopamine ที่เปลี่ยนแปลงไป

แนวทางการรักษา

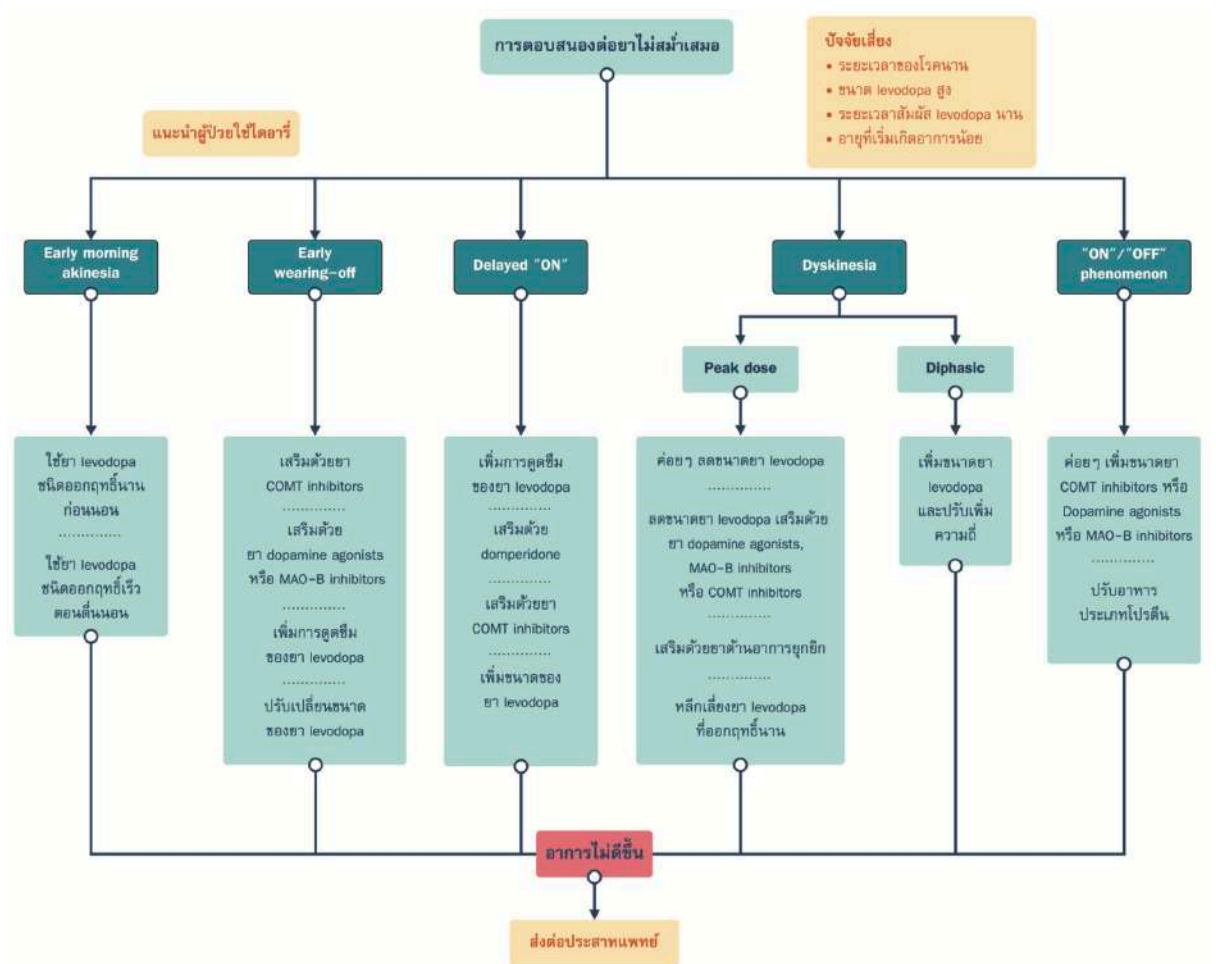
- รักษาโดยการผ่าตัดฝังเครื่องกระตุ้นสมองส่วนลึก (deep brain stimulation)
- ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาอาการออกฤทธิ์ไม่สม่ำเสมอที่ชัดเจน จึงแนะนำให้ปรับแนวทางการรักษาตามอาการแสดง เช่น wearing-off, dyskinesia หรือ delayed-on

5. อาการยาออกฤทธิ์ช้า หรือไม่ออกฤทธิ์ (delayed-on หรือ dose failure)

อาการยาออกฤทธิ์ช้าหรือไม่ออกฤทธิ์ เป็นภาวะที่ผู้ป่วยยังคงมีอาการแสดงของ parkinsonism หลังรับประทานยาไปแล้วเป็นระยะเวลามากกว่า 30 นาที หรือยาอาจไม่มีการออกฤทธิ์เลยในมื้อยานั้น ซึ่งปัญหานี้มีความสัมพันธ์กับทั้งปัจจัยภายในของผู้ป่วยและปัจจัยภายนอก เนื่องจากโรคพาร์กินสันมีผลทำให้การเคลื่อนตัวของระบบทางเดินอาหารช้าลง ทำให้ดูดซึมยา levodopa เข้าสู่กระแสเลือดลดลง ขณะที่ยา levodopa ก็มีผลต่อ dopamine receptor บริเวณกระเพาะอาหาร ทำให้การเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารช้าลง รวมถึงอาหารประเภทโปรตีนก็มีผลลดการดูดซึมของยาได้เช่นเดียวกัน

แนวทางการรักษา

- รับประทานยาก่อนอาหารอย่างน้อย 30 นาทีขึ้นไปและหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารประเภทโปรตีนหรือเครื่องดื่มที่มี carbonate เช่น โซดา ใกล้กับเวลาทานยา เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา levodopa จากระบบทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือดได้มากขึ้น
- ให้การรักษาด้วยยา levodopa dispersible form ซึ่งจะออกฤทธิ์ได้เร็วมากขึ้น
- ให้การรักษาด้วยยาในรูปแบบอื่นนอกจากยารับประทาน ได้แก่ rotigotine transdermal patch, apomorphine continuous infusion, levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) และผ่าตัดฝังเครื่องกระตุ้นสมองส่วนลึก (deep brain stimulation)



รูปที่ 5: แนวทางการปรับเปลี่ยนการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ^[2]

11.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากการศึกษาทางวิจัย เรื่อง Early-onset vs Late-onset Parkinson's disease: A Clinical pathological study ของ Ferguson LW และคณะ^[13] โดยมีวัตถุประสงค์ของงานวิจัยเพื่อเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก (baseline clinical characteristics) ประวัติการได้รับยารักษาโรคพาร์กินสัน (pharmacological profile) การดำเนินของโรค (disease progression) และการเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ (motor fluctuations) จากยา levodopa ของผู้ป่วยกลุ่ม EOPD (early-onset PD) จำนวน 22 ราย และ LOPD (late-onset PD) จำนวน 44 ราย พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศชาย และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันครั้งแรกอายุเฉลี่ย 44.5 และ 72.0 ปีในกลุ่ม EOPD และ LOPD ตามลำดับ โดยมีความรุนแรงของโรคครั้งแรกอยู่ในระดับ 2 ตาม H&Y stage สำหรับรายการยาที่ได้รับในการรักษาโรคพาร์กินสัน พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับยา levodopa คิดเป็นร้อยละ 59.1 ในผู้ป่วย EOPD และ ร้อยละ 52.3 ในผู้ป่วย LOPD เมื่อติดตามระยะเวลาการเกิด motor fluctuations หลังได้รับยา levodopa โดยพิจารณาเฉพาะการเกิดภาวะ dyskinesia, wearing-off

และ on-off phenomenon พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม EOPD เกิดอาการแสดงที่สัมพันธ์กับภาวะ dyskinesia หลังได้รับยา levodopa ไปเป็นระยะเวลา 3.3±4.7 ปี ในขณะที่กลุ่ม LOPD เกิดอาการแสดงดังกล่าวเมื่อระยะเวลาผ่านไป 3.8±2.6 ปี ซึ่งช้ากว่ากลุ่ม EOPD แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามสำหรับอาการ wearing-off นั้นเกิดขึ้นหลังได้รับยาไปเป็นระยะเวลา 8.8±5.6 ปี ในกลุ่ม EOPD ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่ม LOPD ที่เกิดอาการดังกล่าวขึ้นเมื่อเวลาผ่านไปนาน 3.3±2.4 ปี** ($p < 0.01$) ส่วนอาการ on-off phenomenon พบว่าในกลุ่ม EOPD เกิดขึ้นในระยะเวลาใกล้เคียงกับ wearing-off คือ 8.3±4.2 ปี แต่ไม่ปรากฏข้อมูลของกลุ่ม LOPD (ดังแสดงในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การเกิด motor fluctuations จากยา levodopa ในผู้ป่วยกลุ่ม EOPD และ LOPD^[13]

Table 3: Motor Complications of Levodopa Therapy in Early-Onset and Late-Onset Parkinson's Disease

	<i>Early-Onset (n = 22)</i>	<i>Late-Onset (n = 44)</i>
Cumulative incidence of MC, n(%) ¹		
Any one or more	18 (81.8)	24 (55.8) *
All three	6 (28.6)	0 **
Dyskinesia, with or without other MC	18 (81.8)	20 (46.5) **
W-Off, with or without other MC	14 (66.7)	12 (27.9) **
On-Off, with or without other MC	7 (31.8)	0 **
Freezing of gait		
Cumulative incidence, n(%)	9 (40.9)	12 (27.3)
Years from onset, mean(SD)	17.7 (7.2)	7.3 (3.9) **
Years from Levodopa initiation, mean(SD)	8.3 (7.5)	3.0 (2.1) **
Years from Levodopa initiation to onset of:		
Dyskinesia	3.3 (4.7)	3.8 (2.6)
W-Off	8.8 (5.6)	3.3 (2.4) **
On-Off	8.3 (4.2)	0
Levodopa ² dose at the time of the onset of, mg/day:		
Dyskinesia	619.4 (273.9)	500.0 (183.5)
W-Off	614.3 (206.1)	437.5 (179.8) *
On-Off	692.9 (242.3)	0

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.0001$

SD – standard deviation

MC-Motor Complications

W-Off - wearing off

On-Off - On-Off Phenomenon

¹Motor Complications are Wearing off, On-off phenomenon and dyskinesias

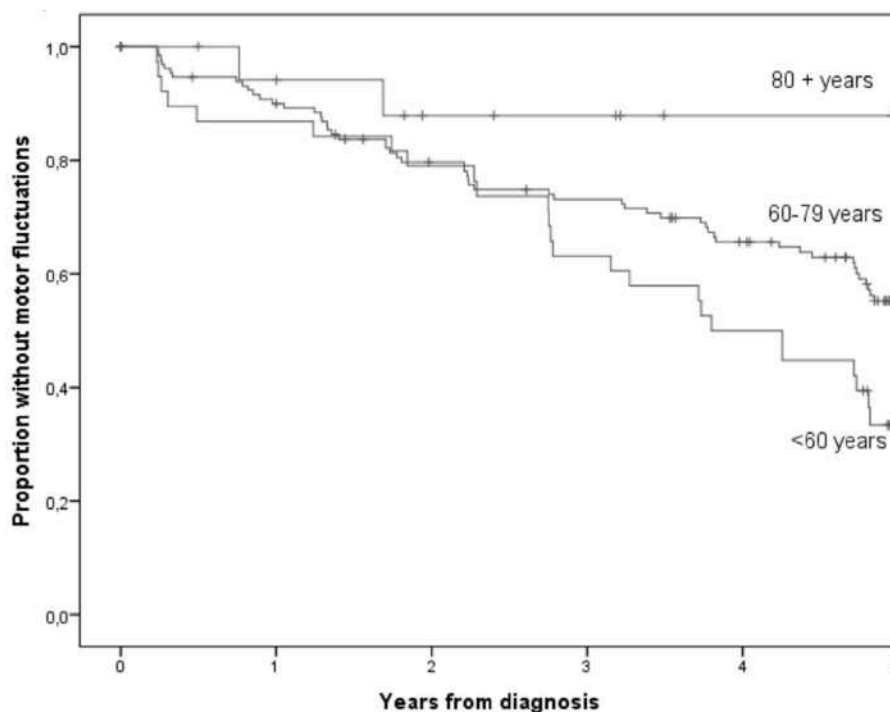
²This dose represents levodopa/carbidopa conversion as indicated in the Methods section

ขณะที่งานวิจัยของ Kostic V. และคณะ^[14] ซึ่งได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาที่ผู้ป่วยเกิด motor fluctuations หลังได้รับการรักษาด้วยยา levodopa ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม YOPD เกิดภาวะ motor fluctuations เร็วกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม LOPD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการรักษาด้วยยา levodopa จนเกิดอาการผิดปกติดังกล่าวเท่ากับ 3 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม LOPD มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาดังกล่าวเท่ากับ 6 ปี จึงส่งผลให้คณะผู้วิจัยมีความเห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันขณะอายุน้อยกว่า 50 ปี ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา levodopa เป็นชนิดแรก และพิจารณาสั่งใช้ยากลุ่มอื่นเพื่อลดความเสี่ยงการภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ โดยเฉพาะอาการของ peak-dose dyskinesia ซึ่งมีความสัมพันธ์ทางตรงกับการได้รับยา levodopa และขนาดของยา อีกทั้งอาการแสดงดังกล่าวยังมีรายงานว่า เป็นอาการผิดปกติทางด้านการเคลื่อนไหวที่พบได้บ่อยที่สุด

ทั้งนี้เหตุปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอนั้นอาจเกิดได้จากหลายปัจจัย จากงานวิจัยของ Bjornstad A. และคณะ^[15] ซึ่งเป็นงานวิจัยในรูปแบบ prospective population-based 5-year longitudinal study โดยติดตามการดำเนินไปของโรคในผู้ป่วยจำนวน 189 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันและได้รับการรักษาด้วยยาครั้งแรก พร้อมทั้งศึกษาข้อมูลลักษณะพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกที่เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ เพื่อใช้เป็นตัวแปรในการทำนายโอกาสการเกิดความผิดปกติดังกล่าว โดยใช้สถิติ multivariate Cox regression analysis ซึ่งจากการศึกษาพบว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุน้อยขณะได้รับการวินิจฉัย ($p = 0.001$) และคะแนน UPDRS motor สูง ($p = 0.016$) ขณะที่ตัวแปรเพศหญิงและระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการของโรคนานขึ้น มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าว แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ศึกษา cumulative 5-year incidence ของภาวะ motor fluctuations ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุขณะได้รับการวินิจฉัยแตกต่างกัน โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ อายุมากกว่า 80 ปี, 60-79 ปี และ ต่ำกว่า 60 ปี ซึ่งผลการศึกษาพบว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 5 ปีเท่ากัน ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มอายุมีรายงานการเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอเป็นร้อยละ 11, 41 และ 64 ตามลำดับ ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาเป็นระยะเวลาที่เท่ากับผู้ป่วยกลุ่มอายุมาก แต่สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะผิดปกติดังกล่าวพบว่ามีจำนวนที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 6

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของชนิดยาที่ผู้ป่วยได้รับในการรักษาต่อการเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ เพื่อทดสอบสมมติฐานว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levodopa จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวมากกว่ายาในกลุ่มอื่น โดยผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ multivariate Cox regression with adjustment ตัวแปรที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะดังกล่าว ได้แก่ ตัวแปรอายุขณะได้รับการวินิจฉัย เพศ ระดับความรุนแรงของโรคที่ประเมินจาก UPDRS

motor score และระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการของโรค ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา levodopa จะมีความเสี่ยงเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอร้อยละ 84 [HR 1.84 (1.09-3.10), p=0.023] มากกว่าผู้ป่วยที่ได้ยากลุ่ม dopamine agonists อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



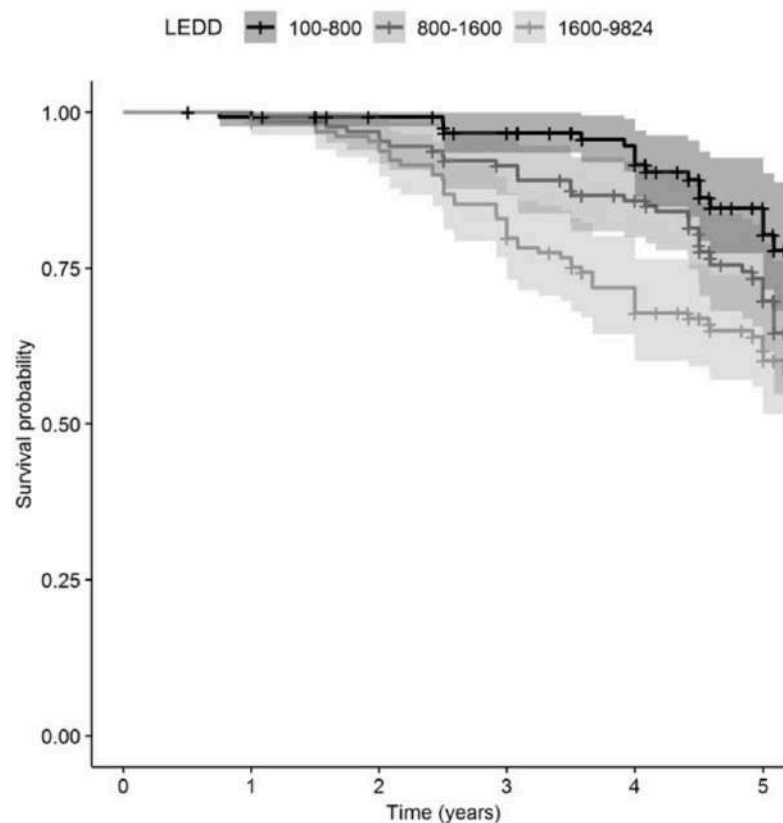
รูปที่ 6: สัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มอายุที่ไม่เกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ^[15]

งานวิจัยของ Eusebi P. และคณะ^[16] ซึ่งได้ทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะ dyskinesia พบว่าปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศหญิง, ได้รับยา levodopa 1000 mg/day, PD clinical subtype PIGD และ indeterminate, MDS-UPDRS part III, genetic risk score, caudate asymmetry index และ State-Trait Anxiety Inventory-Trait subscore ดังแสดงในตารางที่ 2 และเมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของขนาดยา levodopa กับภาวะ dyskinesia พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa ในปริมาณสะสมที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1,000 mg/day จะมีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นร้อยละ 26 [HR 1.26 (1.12-1.42); p<0.01] แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับการรักษาด้วยยาเป็นเวลานานจึงมีโอกาที่จะได้รับการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นมากกว่า 1,000 mg/day ผู้วิจัยจึงได้ทำการวิเคราะห์ survival probability ของผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa สะสมในปริมาณที่แตกต่างกันต่อการเกิดภาวะ dyskinesia โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามปริมาณยา levodopa สะสม ได้แก่ 100-800mg, 801-1600mg, 1601-9824mg ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณยาสะสมในขนาดสูงกว่าจะมี survival probability ต่ำกว่าหรือมีโอกาที่จะเกิดอาการแสดงของภาวะ dyskinesia สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสะสมในขนาดต่ำ ดังแสดงในรูปที่ 7

ตารางที่ 2 Cox regression analysis ของตัวแปรที่เพิ่มความเสี่ยงของภาวะ motor fluctuations^[16]

Variable	HR	HR 95% CI	P-value
Gender (female)	1.61	1.05–2.47	0.030
1000 mg/d of Levodopa LEDD	1.26	1.12–1.42	<0.001
PIGD/Intermediate vs. TD	1.95	1.28–2.96	0.003
MDS-UPDRS part III	1.03	1.00–1.05	0.032
Modified Schwab and England ADL <90	1.81	0.98–3.38	0.061
Genetic risk score	1.39	1.08–1.78	0.010
Caudate asymmetry Index	1.02	1.00–1.03	0.037
State-Trait Anxiety Inventory – Trait subscore	1.02	1.00–1.04	0.012

Hazard ratios with 95% confidence intervals and *p*-values

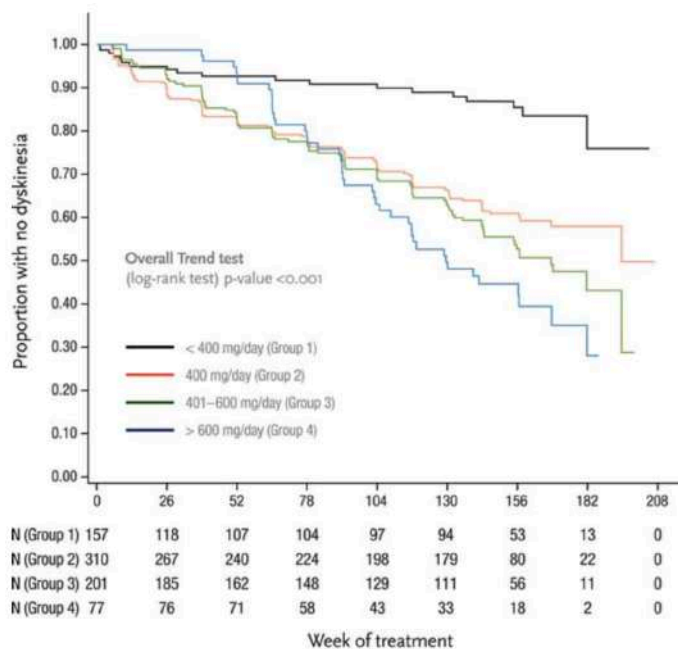


รูปที่ 7: แสดง survival probability ของผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณยา levodopa สละสมแตกต่างกัน^[16]

งานวิจัยของ Olanow CW. และคณะ^[17] ทำการศึกษาเปรียบเทียบขนาดของยา levodopa ต่อการเกิดภาวะ dyskinesia และ wearing-off ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจำนวน 745 ราย และติดตามเป็นระยะเวลา 134-208 สัปดาห์ โดยจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มตามปริมาณยา levodopa ที่ได้รับต่อวัน ได้แก่ กลุ่มที่ 1 < 400 mg, กลุ่มที่ 2 400 mg, กลุ่มที่ 3 >400-600 mg และกลุ่มที่ 4 > 600 mg ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 มีอัตราการเกิดภาวะ dyskinesia ต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม 2, 3 และ 4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) เช่นเดียวกับผลการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 2 และ 4 ($p = 0.02$) สำหรับผลการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ 2-3 และ 3-4 พบว่ามีความเสี่ยงเกิดภาวะ dyskinesia ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 3 และรูปที่ 8

ตารางที่ 3 ผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดยา levodopa กับการเกิดภาวะ dyskinesia^[17]

A. Dyskinesia ^a	Nominal L-dopa dose					L-Dopa equivalent dose				
	N/n	HR ^b	95% CI	Reduction in dyskinesia rate, %	P value	N/n	HR ^b	95% CI	Reduction in rate of dyskinesia, %	P value
Group 1 vs. 2	157/310	0.35	0.22–0.57	65	<0.001	156/151	0.39	0.23–0.67	61	<0.001
Group 1 vs. 3	157/201	0.28	0.17–0.46	72	<0.001	156/267	0.33	0.20–0.54	67	<0.001
Group 1 vs. 4	157/77	0.21	0.12–0.36	79	<0.001	156/171	0.22	0.13–0.36	78	<0.001
Group 2 vs. 3	310/201	0.83	0.63–1.09	17	0.176	151/267	0.85	0.61–1.18	15	0.327
Group 2 vs. 4	310/77	0.65	0.46–0.92	35	0.015	151/171	0.57	0.40–0.80	43	0.001
Group 3 vs. 4	201/77	0.77	0.54–1.11	23	0.159	267/171	0.67	0.51–0.89	33	0.005

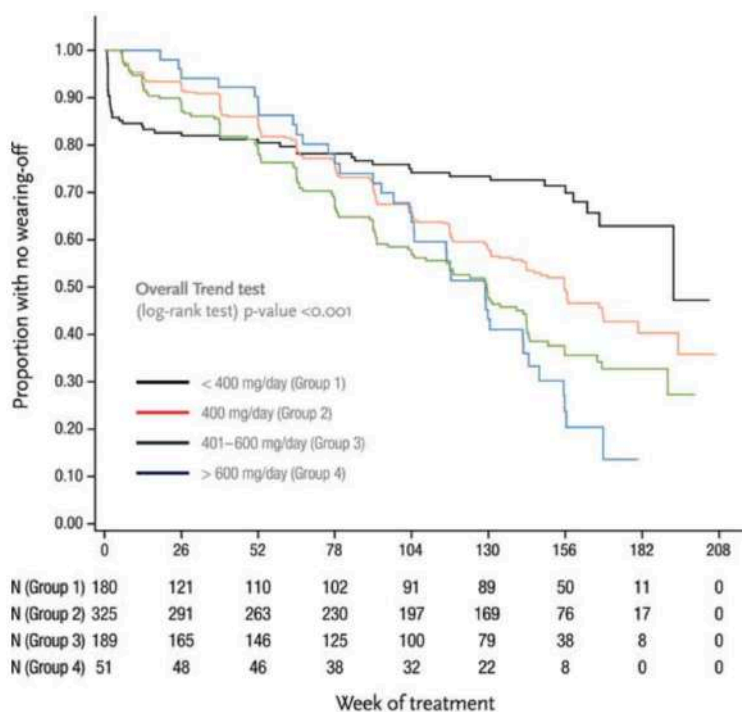


รูปที่ 8: สัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia^[17]

ขณะเดียวกันผลการศึกษาขนาดยา levodopa ต่อการเกิดภาวะ wearing-off พบว่ากลุ่มที่ 1 และ 2 มีอัตราต่ำกว่ากลุ่มอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) มีเพียงผลการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 3 และ 4 ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.471$) ดังแสดงในตารางที่ 4 และรูปที่ 9

ตารางที่ 4 ผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดยา levodopa กับการเกิดภาวะ wearing-off^[17]

B. Wearing-off ^a	Nominal L-dopa dose					L-dopa equivalent dose				
	N/n	HR ^b	95% CI	Reduction in wearing-off rate, %	P value	N/n	HR ^b	95% CI	Reduction in rate of wearing-off, %	P value
Group 1 vs. 2	180/325	0.67	0.48–0.92	33	0.014	178/160	0.68	0.48–0.98	32	0.037
Group 1 vs. 3	180/189	0.50	0.36–0.70	50	<0.001	178/268	0.57	0.41–0.80	43	<0.001
Group 1 vs. 4	180/51	0.40	0.26–0.61	60	<0.001	178/139	0.45	0.32–0.64	55	<0.001
Group 2 vs. 3	325/189	0.74	0.58–0.94	26	0.013	160/268	0.82	0.62–1.08	18	0.156
Group 2 vs. 4	325/51	0.63	0.44–0.91	37	0.013	160/139	0.67	0.49–0.91	33	0.009
Group 3 vs. 4	189/51	0.87	0.60–1.27	13	0.471	268/139	0.83	0.63–1.08	17	0.163



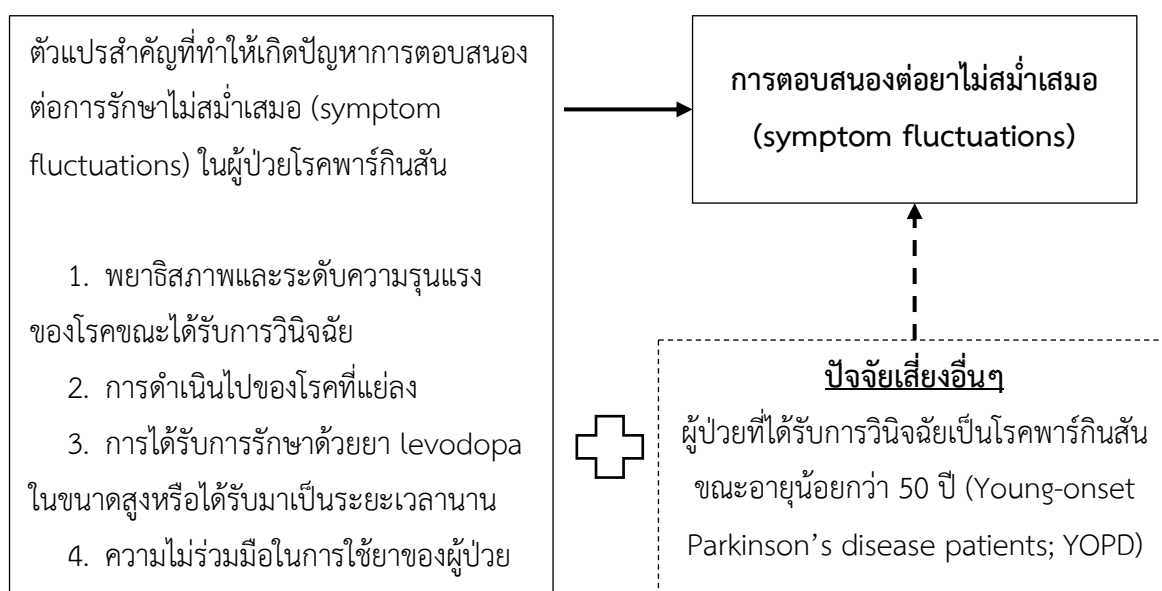
รูปที่ 9: สัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ wearing-off^[17]

ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะ dyskinesia และภาวะ wearing-off ซึ่งเป็นอาการแสดงของภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอจะแปรผันโดยตรงกับขนาดของยา levodopa โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa ≤ 400 mg/day จะมีความเสี่ยงเกิดภาวะดังกล่าวในอัตราที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa ขนาดสูงกว่า 400 mg/day นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ต่อการเกิดภาวะดังกล่าว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นพาร์กินสันขณะอายุน้อยหรือได้รับยา levodopa ในขนาดสูงจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) รวมถึงผู้ป่วยเพศหญิงหรือมีคะแนน UPDRS สูงก็พบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน ($p < 0.05$)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการศึกษาและระเบียบงานวิจัย

กรอบแนวคิดงานวิจัย



รูปที่ 10 : กรอบแนวคิดงานวิจัย

รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study) ที่ทำการศึกษาเชิงความสัมพันธ์และเปรียบเทียบเชิงสาเหตุ (causal comparative study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลแบบ retrospective จากเวชระเบียนของผู้ป่วยในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่

ประชากรและกลุ่มตัวอย่างงานวิจัย

ประชากร ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกเป็นโรคพาร์กินสัน (ICD-10 : G20) และได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยา Levodopa ที่โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่

กลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกเป็นโรคพาร์กินสัน (ICD-10 : G20) ที่ได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยา Levodopa ในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ และเกิดอาการแสดงด้านการเคลื่อนไหวผิดปกติ (motor fluctuations) ที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ

ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

ขนาดของกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยนี้คำนวณได้จากโปรแกรม G*Power 3.1 โดยใช้ตัวแปรจากการศึกษาของ Ferguson LW และคณะ^[13] มาคำนวณค่า effect size เท่ากับ 0.928 กำหนดค่าอัลฟาเท่ากับ 0.05 และกำหนดค่าพาวเวอร์ที่ 95% ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 28 คน และเมื่อเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างอีก 10% ตามมาตรฐานการคำนวณกลุ่มตัวอย่าง เพื่อป้องกันความคลาดเคลื่อนของอำนาจการทำนายจากการขาดหายของข้อมูล จะได้จำนวนกลุ่มละ 31 คน โดยดำเนินการศึกษาใน 2 กลุ่มอายุ รวมจำนวนกลุ่มตัวอย่างของงานวิจัยทั้งสิ้น 62 คน

การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมในงานวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 20 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสัน (ICD-10 : G20) และ ได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยา levodopa ที่โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่
3. ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอาการแสดงด้านการเคลื่อนไหวผิดปกติที่สัมพันธ์กับภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ (Parkinson's disease with motor fluctuations)

วิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

1. รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน (ICD-10 : G20) ทั้งหมดที่มีประวัติเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่
2. ดำเนินการสุ่มเฉพาะเบียนของกลุ่มตัวอย่างมาทั้งสิ้น 62 แพ้ม โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี (YOPD) จำนวน 31 แพ้ม และกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป (LOPD) จำนวน 31 แพ้ม ซึ่งผู้วิจัยใช้วิธีการสุ่มด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์
3. คัดเลือกเฉพาะกลุ่มตัวอย่างที่เป็นไปตามเกณฑ์การคัดเลือก หากกลุ่มตัวอย่างที่สุ่มได้มีความไม่สมบูรณ์ของข้อมูล ผู้วิจัยจะทำการสุ่มกลุ่มตัวอย่างเพิ่มจนกว่าจะได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างครบถ้วนตามขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เหมาะสมกับงานวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยได้พัฒนาแบบบันทึกข้อมูลที่สอดคล้องกับงานวิจัย และดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสัน (ICD-10 : G20) โดยแบ่งประเภทข้อมูลออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วยข้อมูลเพศ อายุ สิทธิการรักษา และลำดับที่ของกลุ่มตัวอย่างที่ผู้วิจัยจะใช้แทนเลขประจำตัวโรงพยาบาล เพื่อไม่ให้มีข้อมูลที่สามารถระบุตัวบุคคลของผู้ป่วยได้

2. ข้อมูลทางคลินิก ประกอบด้วย

2.1 ประวัติแพ้ยา

2.2 ประวัติโรคร่วม

2.3 วันที่และอายุขณะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสัน

2.4 อาการและอาการแสดงของโรค

2.5 วันที่เริ่มได้รับยารักษาโรคพาร์กินสัน

2.6 ชนิด ขนาดยา และการบริหารยารักษาโรคพาร์กินสันที่ได้รับในครั้งแรก

2.7 แผนการรักษาด้วยยาก่อนที่จะเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ

2.8 วันที่ผู้ป่วยมีอาการแสดงผิดปกติด้านการเคลื่อนไหว และได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่ามีภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ (Parkinson's disease with motor fluctuations)

2.9 การปรับเปลี่ยนแผนการรักษาด้วยยาหลังมีภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ

2.10 ระยะเวลาทั้งหมดที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ

ผลลัพธ์หลักของงานวิจัย

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ หรือ Honeymoon period

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติของงานวิจัย

ผู้วิจัยดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติของงานวิจัยโดยใช้โปรแกรม Stata MP version 14.1 และ รายงานข้อมูลลักษณะประชากรทั่วไป ข้อมูลทางคลินิก โดยใช้สถิติเชิงบรรยาย การแจกแจงความถี่ ร้อยละ สำหรับตัวแปรแบบแจกนับ และดำเนินการวิเคราะห์สัดส่วนด้วยสถิติ Chi-square เพื่อทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับความแตกต่างและความสัมพันธ์ของข้อมูล ขณะที่ตัวแปรแบบต่อเนื่อง ได้แก่ อายุ (ปี) ขนาดยา levodopa ที่ได้รับในครั้งแรก (mg/day) และระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ปี) ผู้วิจัยจะรายงานผลโดยใช้ค่าเฉลี่ยของข้อมูล (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ในกรณีที่ข้อมูลมีการกระจายปกติ หรือรายงานด้วยค่ามัธยฐาน (median) และ พิสัยควอไทล์ (IQR) สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ และผู้วิจัยจะวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของข้อมูลพร้อมทดสอบนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย Independent T-test หรือ Ranksum test (Mann-Whitney U test)

จริยธรรมงานวิจัย

งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาและรับรองจริยธรรมการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ เมื่อวันที่ 28 มีนาคม พ.ศ. 2565 โดยมีระยะเวลาดำเนินงานวิจัย 1 ปี ทั้งนี้ข้อมูลที่เก็บจากเวชระเบียนจะถูกบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลที่พัฒนาขึ้น และไม่มีข้อมูลที่สามารถระบุถึงตัวบุคคลของผู้ป่วยได้ เช่นเดียวกับข้อมูลที่บันทึกในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่จะนำไปวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติต่อไป โดยภายหลังจากทำการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเรียบร้อยแล้ว ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลนี้ไว้เป็นระยะเวลา 5 ปี โดยไม่เปิดเผยข้อมูลใดๆ ของกลุ่มตัวอย่าง และภายหลังครบระยะเวลาที่กำหนด จะทำการทำลายเอกสารดังกล่าว เพื่อป้องกันไม่ให้ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างถูกเผยแพร่ต่อผู้อื่น

บทที่ 4

ผลการวิจัย

จากงานวิจัยเรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน กลุ่มอายุน้อยและผู้ป่วยกลุ่มอายุมากที่เริ่มต้นรับการรักษาด้วยยา Levodopa ในโรงพยาบาลประสาท เชียงใหม่ โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 62 แพ้ม และนำมาวิเคราะห์ทางสถิติอย่างเป็นระบบ สามารถสรุปผลการวิจัยได้ดังต่อไปนี้

จากการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ จำนวน 62 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีอาการของโรคขณะอายุน้อย หรือ YOPD คือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันอายุน้อยกว่า 50 ปี จำนวน 31 ราย และผู้ป่วยที่มีอาการของโรคขณะอายุมาก หรือ LOPD คือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันตั้งแต่อายุ 50 ปีขึ้นไป จำนวน 31 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จำนวน 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 56.45 และมีค่ามัธยฐานของอายุขณะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันเท่ากับ 45 ปีและ 60 ปี ในกลุ่ม YOPD และ LOPD ตามลำดับ สำหรับสิทธิการรักษาพยาบาล ซึ่งเป็นปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาเลือกใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสัน พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่ใช้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าและสิทธิเบิกจ่ายตรงจากต้นสังกัดมีสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน สำหรับประวัติแพ้ยา พบว่า ไม่มีผู้ป่วยในงานวิจัยมีประวัติแพ้ยารักษาโรคพาร์กินสัน สำหรับข้อมูลด้านประวัติโรคประจำตัว พบว่ามีผู้ป่วยกลุ่ม YOPD จำนวน 10 ราย หรือร้อยละ 32.26 ที่มีประวัติโรคประจำตัว และพบผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหลอดเลือดในสมองตีบหรืออุดตันเพียง 3 ราย ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม LOPD มีประวัติโรคประจำตัวทั้งสิ้น 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 51.61 โดยมีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง 9 ราย และไขมันในเลือดผิดปกติ 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.03 ของจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม LOPD ทั้งหมด นอกจากนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคทางระบบประสาทและสมอง จำนวน 3 รายในกลุ่ม YOPD และ 5 รายในกลุ่ม LOPD โดยส่วนใหญ่จะเป็นโรคหลอดเลือดในสมองตีบหรืออุดตัน ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานประชากรของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันกลุ่ม YOPD และ LOPD

ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (ร้อยละ)			p-value
	Total (%)	Yong-onset PD (n=31)	Late-onset PD (n=31)	
เพศ				<0.01
ชาย	27 (43.55)	19 (61.29)	8 (25.81)	
หญิง	35 (56.45)	12 (38.71)	23 (74.19)	
อายุขณะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสัน (ปี)		46 (5)*	60 (10)*	<0.01
สิทธิการรักษาพยาบาล				0.55
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	34 (54.84)	16 (51.61)	18 (58.06)	
ประกันสังคม	1 (1.61)	1 (3.23)	0	
เบิกจ่ายตรง	26 (41.94)	13 (41.94)	13 (41.94)	
ชำระเงิน	1 (1.61)	1 (3.23)	0	
ประวัติแพ้ยา				0.39
ไม่มี	56 (90.32)	29 (93.55)	27 (87.10)	
มี	6 (9.68)	2 (6.45)	4 (12.90)	
ประวัติโรคประจำตัว				0.12
ไม่มี	36 (58.06)	21 (67.74)	15 (48.39)	
มี	26 (41.94)	10 (32.26)	16 (51.61)	
โรคเบาหวาน	4 (6.45)	0	4 (12.90)	0.04
โรคความดันโลหิตสูง	16 (25.81)	7 (22.58)	9 (29.03)	0.56
ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ	15 (24.19)	6 (19.35)	9 (29.03)	0.37
โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน	7 (11.29)	3 (9.68)	4 (12.90)	0.69
โรคลมชัก	1 (1.61)	0	1 (3.23)	0.31
โรคสมองเสื่อม	1 (1.61)	0	1 (3.23)	0.31
โรคมะเร็ง	1 (1.61)	1 (3.23)	0	0.31

* แสดงข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

ตารางที่ 6 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันกลุ่ม YOPD และ LOPD

ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (ร้อยละ)			p-value
	Total (%)	Yong-onset PD (n=31)	Late-onset PD (n=31)	
อาการแสดงทางคลินิก				
Bradykinesia	31 (50.00)	15 (48.39)	16 (51.61)	0.80
Resting tremor	51 (82.26)	23 (74.19)	28 (90.32)	0.10
Rigidity	36 (58.06)	24 (77.42)	12 (38.71)	<0.01
Postural instability	41 (66.13)	18 (58.06)	23 (74.19)	0.18
Masked face	20 (32.26)	12 (38.71)	8 (25.81)	0.28
รายการยาที่ได้รับการรักษาในครั้งแรก				
<u>Levodopa</u>				
Levodopa/Carbidopa	33 (53.23)	18 (58.06)	15 (48.39)	0.45
Levodopa/Benserazide	19 (30.65)	8 (25.81)	11 (35.48)	0.41
Levodopa/Benserazide DT	3 (4.84)	2 (6.45)	1 (3.23)	0.55
Levodopa/Benserazide HBS	5 (8.06)	3 (9.68)	2 (6.45)	0.64
Levodopa/Carbidopa/Entacapone	2 (3.23)	0	2 (6.45)	0.15
<u>Dopamine receptor agonist</u>				
ไม่ได้รับยา	52 (83.87)	25 (80.64)	27 (87.10)	0.49
Bromocriptine	1 (1.61)	1 (3.23)	0	0.31
Piribedil	3 (4.84)	3 (9.67)	0	0.08
Ropinirole	2 (3.23)	1 (3.23)	1 (3.23)	1.00
Pramipexole	4 (6.45)	1 (3.23)	3 (9.67)	0.30
<u>Monoamine oxidase type B inhibitors</u>				
ไม่ได้รับยา	61 (98.39)	31 (100.00)	30 (96.77)	
Rasagiline	1 (1.61)	0	1 (3.23)	0.31
<u>Catechol-O-Methyltransferase inhibitors</u>				
ไม่ได้รับยา	61 (98.39)	30 (96.77)	31 (100.00)	
Entacapone	1 (1.61)	1 (3.23)	0	0.31

ตารางที่ 6 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันกลุ่ม YOPD และ LOPD (ต่อ)

ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (ร้อยละ)			p-value
	Total (%)	Yong-onset PD (n=31)	Late-onset PD (n=31)	
รายการยาที่ได้รับการรักษาในครั้งแรก				
<u>Anticholinergics</u>				
ไม่ได้รับยา	52 (83.87)	24 (77.42)	28 (90.32)	0.17
Trihexyphenidyl	10 (16.13)	7 (22.58)	3 (9.68)	
ขนาดยา Levodopa ที่ได้รับในครั้งแรก (mg/day)		150 (50)*	200 (150)*	0.22

* แสดงข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

จากข้อมูลทางคลินิก พบว่าอายุขณะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันของกลุ่ม YOPD และ LOPD มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 45 ปี และ 60 ปี ตามลำดับ โดยผู้ป่วยทุกรายมีอาการแสดงที่เป็นไปตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคพาร์กินสัน และเมื่อเปรียบเทียบอาการแสดงของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่ากลุ่ม YOPD ส่วนใหญ่มีอาการแข็งเกร็ง จำนวนทั้งสิ้น 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 77.42 ซึ่งมีจำนวนมากกว่ากลุ่ม LOPD ที่พบเพียง 12 ราย ซึ่งพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ขณะที่กลุ่ม LOPD ส่วนใหญ่มีอาการสั่นขณะพัก ในสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่ม YOPD โดยพบจำนวนทั้งสิ้น 28 ราย (ร้อยละ 90.32) ส่วนอาการผิดปกติที่พบน้อยที่สุดทั้งสองกลุ่ม คือ masked face ซึ่งพบเพียง 12 ราย (ร้อยละ 38.71) และ 8 ราย (ร้อยละ 25.81) ในกลุ่ม YOPD และ LOPD ตามลำดับ

สำหรับชนิดยารักษาโรคพาร์กินสันที่ได้รับครั้งแรก พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเพียงชนิดเดียว คือ levodopa โดยมีค่ามัธยฐานของขนาดยาที่ได้รับต่อวันเท่ากับ 150 (50) mg และ 200 (150) mg ในกลุ่ม YOPD และ LOPD ซึ่งชนิดของยา levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุดคือ levodopa/carbidopa จำนวนทั้งสิ้น 33 ราย (ร้อยละ 53.23) ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด โดยแบ่งออกเป็น 18 ราย (ร้อยละ 58.06) ในกลุ่ม YOPD และ 15 ราย (ร้อยละ 48.39) ในกลุ่ม LOPD ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.45$) ดังแสดงในตารางที่ 6 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 1 ชนิด พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 10 รายในกลุ่ม YOPD ได้รับยา 2 กลุ่มร่วมกัน แบ่งเป็น 4 รายได้รับยา levodopa + DA, 5 รายได้รับยา levodopa + anticholinergics และ 1 รายได้รับ levodopa + COMTI ขณะที่ผู้ป่วย 2 รายได้รับการรักษาด้วยยา 3 กลุ่มร่วมกัน คือ levodopa + DA + anticholinergics สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม LOPD มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 1 ชนิด น้อยกว่ากลุ่ม YOPD โดยมีผู้ป่วยเพียง 6 รายที่ได้รับยา 2 กลุ่ม และผู้ป่วยอีก 1 รายที่ได้รับยาร่วมกัน 3 กลุ่ม

ตารางที่ 7 ผลการเปรียบเทียบชนิดยาและขนาดยา Levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันก่อนเกิดอาการแสดง motor fluctuations ที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ

ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (ร้อยละ)			p-value
	Total (%)	Yong-onset PD (n=31)	Late-onset PD (n=31)	
รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ**				
<u>Levodopa</u>				
ไม่ได้รับยา	1 (1.61)	0	1 (3.23)	0.31
Levodopa/Carbidopa	27 (43.55)	17 (54.84)	10 (32.26)	0.07
Levodopa/Benserazide	23 (37.10)	8 (25.81)	15 (48.39)	0.07
Levodopa/Benserazide DT	13 (20.97)	4 (12.90)	9 (29.03)	0.12
Levodopa/Benserazide HBS	28 (45.16)	10 (32.26)	18 (58.06)	0.04
Levodopa/Carbidopa/Entacapone	3 (4.84)	2 (6.45)	1 (3.23)	0.55
<u>Dopamine receptor agonist</u>				
ไม่ได้รับยา	20 (32.26)	11 (35.48)	9 (29.03)	0.59
Bromocriptine	1 (1.61)	0	1 (3.23)	0.31
Piribedil	8 (12.90)	8 (25.81)	0	<0.01
Ropinirole	20 (32.26)	6 (19.35)	14 (45.16)	0.03
Rotigotine	4 (6.45)	1 (3.23)	3 (9.68)	0.30
Pramipexole	11 (17.74)	5 (16.13)	6 (19.35)	0.74
<u>Monoamine oxidase type B inhibitors</u>				
ไม่ได้รับยา	52 (83.87)	28 (90.32)	24 (77.42)	
Rasagiline	10 (16.13)	3 (9.68)	7 (22.58)	0.17
<u>Catechol-O-Methyltransferase inhibitors</u>				
ไม่ได้รับยา	36 (58.06)	21 (67.74)	15 (48.39)	
Entacapone	26 (41.94)	10 (32.26)	16 (51.61)	0.12
<u>Anticholinergics</u>				
ไม่ได้รับยา	42 (67.74)	21 (67.74)	21 (67.74)	
Trihexyphenidyl	20 (32.26)	10 (32.26)	10 (32.26)	1.00
ขนาดยา Levodopa ที่ได้รับก่อนมีอาการ motor fluctuations (mg/day)**		500 (450)*	500 (350)*	0.90

* แสดงข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

** ข้อมูลจาก visit ก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยเป็น PD with motor fluctuations

เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาไปเป็นระยะเวลาหนึ่ง อาจได้รับการปรับเปลี่ยนแผนการรักษาให้เหมาะสมกับอาการแสดงและการดำเนินไปของโรคพาร์กินสัน ซึ่งผู้วิจัยได้ติดตามการปรับเปลี่ยนแผนการรักษาโรคพาร์กินสันด้วยยาของผู้ป่วยในงานวิจัยตั้งแต่ครั้งแรกที่รับการรักษา จนถึงครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ก่อนจะมีอาการแสดงของ motor fluctuations ซึ่งพบว่ามีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่ม LOPD ได้รับคำสั่งหยุดใช้ยา levodopa และมีผู้ป่วยในงานวิจัยอีก 6 รายที่ได้รับเฉพาะยา levodopa เท่านั้น โดยแบ่งเป็น 4 รายในกลุ่ม YOPD และ 2 รายในกลุ่ม LOPD ขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับยามากกว่า 1 ชนิดในการรักษา ซึ่งสามารถอธิบายได้ดังนี้ ผู้ป่วยกลุ่ม YOPD จำนวน 15 รายได้รับยาร่วมกัน 2 กลุ่ม แบ่งเป็นผู้ป่วยจำนวน 8 รายได้รับยา levodopa + DA, 5 รายได้รับยา levodopa + anticholinergics และ 2 รายได้รับ levodopa + COMTI ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกันทั้งหมด 3 กลุ่มนั้นมีจำนวน 9 ราย โดยผู้ป่วย 5 รายได้รับ levodopa + DA + COMTI, 3 ราย ได้รับ levodopa + DA + anticholinergics และผู้ป่วยอีก 1 รายได้รับ levodopa + DA + MAOBI นอกจากนี้มีผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD จำนวน 2 ราย ที่ได้รับยาร่วมกัน 4 กลุ่ม และผู้ป่วย 1 รายได้รับการรักษาด้วยยาทั้ง 5 กลุ่ม เมื่อเปรียบเทียบกับประวัติการได้รับยาของผู้ป่วยกลุ่ม LOPD พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกันทั้งสิ้น 2, 3 และ 4 กลุ่ม เท่ากับ 10, 12 และ 7 ราย ตามลำดับ โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับยาร่วมกันทั้ง 5 กลุ่ม

เมื่อผู้วิจัยได้ดำเนินการวิเคราะห์เปรียบเทียบแผนการรักษาด้วยยาของผู้ป่วยกลุ่ม YOPD และ LOPD ดังแสดงในตารางที่ 7 พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม LOPD มีแนวโน้มได้รับคำสั่งใช้ยาร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD แต่เมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการได้รับยาในแต่ละรายการไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ยกเว้นการได้รับยา levodopa/benserazide HBS และยาในกลุ่ม DA 2 รายการ ได้แก่ piribedil และ ropinirole ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) โดยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม LOPD ได้รับยา levodopa/benserazide HBS มากที่สุด จำนวนทั้งสิ้น 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.06 ของผู้ป่วยกลุ่ม LOPD ทั้งหมด และมีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD ที่ได้รับยาดังกล่าว 8 ราย ($p=0.04$) ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม YOPD จะได้รับคำสั่งใช้ยา levodopa/carbidopa มากที่สุดจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 54.84) ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับการได้รับยาดังกล่าวของผู้ป่วยในกลุ่ม LOPD ($p=0.07$) นอกจากนี้ประวัติการได้รับยาในกลุ่ม DA พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดในกลุ่ม LOPD ได้รับยา piribedil แต่ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม YOPD จะได้รับคำสั่งใช้ยา piribedil มากที่สุด จำนวนทั้งสิ้น 8 ราย (ร้อยละ 25.81) ของจำนวนผู้ป่วยกลุ่ม YOPD ที่ได้รับยาในกลุ่ม DA ทั้งหมด ($p<0.01$) สำหรับประวัติการได้รับยา ropinirole พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม LOPD ได้รับยาดังกล่าวมากที่สุด คือ 14 ราย หรือร้อยละ 45.16 ของจำนวนผู้ป่วยกลุ่ม LOPD ที่ได้รับยาในกลุ่ม DA ทั้งหมด ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม YOPD ที่ได้รับยา ropinirole ถึง 8 ราย ($p=0.03$) ทั้งนี้เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับสะสมต่อวัน พบว่า ค่ามัธยฐานของขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD และ LOPD ได้รับต่อวัน เท่ากับ 500 (450) mg และ 500 (350) mg ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p=0.90$) แต่อย่างไรก็ตาม

เมื่อเปรียบเทียบขนาดยา levodopa สะสมต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับในครั้งแรกและตลอดช่วงเวลาที่ได้รับ การรักษาโรคพาร์กินสัน พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยา levodopa ในขนาดที่มีแนวโน้มสูงขึ้นทุกราย โดยขนาดยา levodopa สะสมต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับคำสั่งใช้ก่อนที่จะเกิดอาการ motor fluctuations มีปริมาณเพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับครั้งแรกที่ผู้ป่วยได้รับยา

ตารางที่ 8 ผลการเปรียบเทียบระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ และอาการแสดงของ motor fluctuations ของผู้ป่วยกลุ่ม YOPD และ LOPD

ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (ร้อยละ)			p-value
	Total (%)	Yong-onset PD (n=31)	Late-onset PD (n=31)	
อายุขณะได้รับการวินิจฉัยเป็น PD with motor fluctuations (ปี)		50 (7)*	69 (9)*	<0.01
ระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ หรือ Honeymoon period (ปี)		3 (4)*	7 (4)*	<0.01
อาการแสดงของ motor fluctuations				
Predictable wearing-off	17 (27.42)	12 (38.71)	5 (16.13)	<0.05
Unpredictable wearing-off	2 (3.23)	1 (3.23)	1 (3.23)	1.00
Peak-dose dyskinesia	37 (59.68)	16 (51.61)	21 (67.74)	0.20
Off-period dystonia	2 (3.23)	1 (3.23)	1 (3.23)	1.00
On-off fluctuation	1 (1.61)	1 (3.23)	0	0.31
Delayed-on	3 (4.84)	0	3 (9.68)	0.08

เมื่อติดตามข้อมูลการเข้ารับการรักษาของผู้ป่วยไปจนเกิดอาการผิดปกติด้านการเคลื่อนไหว ที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ หรือ motor fluctuations พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD จะมีค่ามัธยฐานของอายุขณะที่ได้รับการวินิจฉัยเท่ากับ 50 ปี ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม LOPD จะมีอายุเท่ากับ 69 ปี และเมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ (honeymoon period) พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม YOPD จะมีระยะเวลาตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอสั้นกว่าผู้ป่วยกลุ่ม LOPD หรือกล่าวได้ว่าผู้ป่วยจะเกิดอาการแสดงของ motor fluctuations เร็วกว่ากลุ่ม LOPD โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ(พิสัยควอไทล์) เท่ากับ 3 (4) ปี และ 7 (4) ปี ในกลุ่ม YOPD และ LOPD ตามลำดับ เมื่อนำไปวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$)

สำหรับอาการแสดงของ motor fluctuations ที่พบบ่อยที่สุดคือ peak-dose dyskinesia หรืออาการยุกยิกที่มีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดที่สูงกว่า therapeutic threshold โดยพบผู้ป่วยที่มีอาการแสดงดังกล่าวทั้งสิ้น 37 ราย คิดเป็นร้อยละ 59.68 ของจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดในงานวิจัย แบ่งออกเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD จำนวน 16 ราย และในกลุ่ม LOPD จำนวน 21 ราย ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p=0.20$) ส่วนอาการแสดงที่พบบรองลงมา คือ predictable wearing-off หรืออาการยาหมดฤทธิ์ก่อนกำหนด ทำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรคพาร์กินสันเกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ยังมียามืออยู่ สำหรับกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยพบรายงานการเกิดอาการดังกล่าวจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 27.42) โดยพบในกลุ่ม YOPD มากกว่า LOPD 7 ราย ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 8 อย่างไรก็ตามอาการแสดงชนิดอื่นๆ ก็พบได้เช่นเดียวกัน โดยมีผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของ delayed-on, unpredictable wearing-off, off-period dystonia และ on-off fluctuation มีจำนวนเท่ากับ 3, 2, 2 และ 1 ราย ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของข้อมูลอาการแสดงทั้ง 4 อาการข้างต้นระหว่างกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มพร้อมทดสอบนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

นอกจากนี้เมื่อผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลแผนการรักษาโรคพาร์กินสันด้วยยาของผู้ป่วยภายหลังเกิดอาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ เพื่อวิเคราะห์ความเหมาะสมในการปรับเปลี่ยนแผนการรักษา และเปรียบเทียบขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันระหว่างก่อนและหลังเกิด motor fluctuations โดยพบว่าผู้ป่วยทุกรายได้รับการพิจารณาปรับเปลี่ยนแผนการรักษาด้วยยาให้เหมาะสมตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอาการแสดงของ motor fluctuations เพื่อลดอาการเคลื่อนไหวผิดปกติชนิดต่าง ๆ ของผู้ป่วย โดยค่ามัธยฐานของขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันภายหลังจากเกิดอาการผิดปกติ เท่ากับ 500 (450) mg และ 600 (350) mg ในกลุ่ม YOPD และ LOPD ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างค่ามัธยฐานของขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.57$) สำหรับรายละเอียดการปรับเปลี่ยนแผนการรักษาด้วยยา ผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยจำนวน 1 รายในกลุ่ม LOPD ที่มีอาการแสดงของ peak-dose dyskinesia ได้รับคำสั่งจากแพทย์ให้หยุดใช้ยา levodopa และได้รับคำสั่งใช้เฉพาะยา pramipexole ในขณะที่ผู้ป่วยรายอื่นในกลุ่ม LOPD ส่วนใหญ่จะได้รับยาร่วมกัน 3 ชนิด โดยสามารถอธิบายได้ดังต่อไปนี้ ผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 5 ราย มีประวัติได้รับยา levodopa + DA + COMTI, 3 ราย ได้รับยา levodopa + DA + MAOBI, 3 ราย ได้รับยา levodopa + DA + anticholinergics, 1 ราย ได้รับยา levodopa + MAOBI + COMTI และผู้ป่วยอีก 1 รายได้รับยา levodopa + COMTI+ anticholinergics ขณะที่ผู้ป่วยรายอื่นในกลุ่ม LOPD พบว่ามีจำนวน 11 รายที่ได้รับยาร่วมกัน 2 กลุ่ม, 5 รายได้รับยาร่วมกัน 4 กลุ่ม และมีผู้ป่วยอีก 1 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา levodopa ชนิดเดียว ทั้งนี้ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดได้รับการรักษาด้วยยาทั้ง 5 กลุ่ม อย่างไรก็ตามเมื่อประเมินแนวทางการสั่งใช้ยารักษาโรคพาร์กินสันพบว่า ผู้ป่วยมักจะได้รับคำสั่งใช้ levodopa ร่วมกับยาในกลุ่ม DA และเมื่อเปรียบเทียบ

กับแผนการรักษาที่ผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD ได้รับภายหลังเกิดอาการแสดงของ motor complications พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 13 รายได้รับยาร่วมกัน 2 ชนิด โดยส่วนใหญ่ได้รับคำสั่งใช้ยา levodopa ร่วมกับ DA เช่นเดียวกับกลุ่ม LOPD ขณะที่ผู้ป่วยอีก 17 ราย ได้รับยามากกว่า 2 กลุ่ม แบ่งเป็นผู้ป่วย 12 ราย ได้รับยาร่วมกัน 3 กลุ่ม, 4 รายได้รับยาร่วมกัน 4 กลุ่ม และ 1 รายได้รับยาทั้งสิ้น 5 กลุ่ม ตามลำดับ นอกจากนี้มีผู้ป่วยอีก 1 รายที่ได้รับการรักษาเพียงยา levodopa คล้ายคลึงกับผู้ป่วยในกลุ่ม LOPD ดังนั้นเมื่อเปรียบเทียบลักษณะแผนการรักษาโรคพาร์กินสันระหว่างผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD และ LOPD พบว่าผู้ป่วยในงานวิจัยส่วนใหญ่ได้รับคำสั่งใช้ยารักษาโรคพาร์กินสันที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ยกเว้น ประวัติการได้รับยา levodopa/benserazide HBS ที่ผู้ป่วยในกลุ่ม LOPD ได้รับคำสั่งใช้มากกว่ากลุ่ม YOPD 8 ราย ($p=0.04$) รวมถึงการได้รับยา piribedil ซึ่งไม่มีผู้ป่วยรายใดในกลุ่ม LOPD ได้รับคำสั่งใช้ดังกล่าว ในขณะที่กลุ่ม LOPD มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 9 รายที่ได้รับคำสั่งใช้ยา piribedil ($p<0.01$) ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ผลการเปรียบเทียบชนิดยาและขนาดยา Levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันหลังเกิดอาการแสดง motor fluctuations ที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ

ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (ร้อยละ)			p-value
	Total (%)	Yong-onset PD (n=31)	Late-onset PD (n=31)	
รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ				
<u>Levodopa</u>				
ไม่ได้รับยา	1 (1.61)	0	1 (3.23)	0.31
Levodopa/Carbidopa	26 (41.94)	15 (48.39)	11 (35.48)	0.30
Levodopa/Benserazide	22 (35.48)	8 (25.81)	14 (45.16)	0.11
Levodopa/Benserazide DT	16 (25.81)	6 (19.35)	10 (32.26)	0.25
Levodopa/Benserazide HBS	24 (38.71)	8 (25.81)	16 (51.61)	0.04
<u>Dopamine receptor agonist</u>				
ไม่ได้รับยา	18 (29.03)	6 (19.35)	12 (38.71)	0.09
Piribedil	9 (14.52)	9 (29.03)	0	<0.01
Ropinirole	20 (32.26)	9 (29.03)	11 (35.48)	0.59
Rotigotine	4 (6.45)	1 (3.23)	3 (9.68)	0.30
Pramipexole	12 (19.35)	6 (19.35)	6 (19.35)	1.00
<u>Monoamine oxidase type B inhibitors</u>				
ไม่ได้รับยา	50 (80.65)	27 (87.10)	23 (74.19)	
Rasagiline	12 (19.35)	4 (12.90)	8 (25.81)	0.20
<u>Catechol-O-Methyltransferase inhibitors</u>				
ไม่ได้รับยา	32 (51.61)	17 (54.84)	15 (48.39)	
Entacapone	30 (48.39)	14 (45.16)	16 (51.61)	0.61
<u>Anticholinergics</u>				
ไม่ได้รับยา	42 (67.74)	21 (67.74)	21 (67.74)	
Trihexyphenidyl	20 (32.26)	10 (32.26)	10 (32.26)	1.00
ขนาดยา Levodopa ที่ได้รับภายหลังมีอาการ motor fluctuations (mg/day)		500 (450)*	600 (300)*	0.57

* แสดงข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

บทที่ 5

สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันกลุ่มอายุน้อยและผู้ป่วยกลุ่มอายุมากที่เริ่มต้นรับการรักษาด้วยยา Levodopa ในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ จำนวนทั้งสิ้น 62 ราย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาตอบสนองต่อยา (honeymoon period) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีอาการของโรคเมื่ออายุน้อย (YOPD) และอายุมาก (LOPD) ที่ได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยา levodopa ซึ่งทำการศึกษาในรูปแบบงานวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study) ที่ศึกษาเชิงความสัมพันธ์และเปรียบเทียบเชิงสาเหตุ (causal comparative) และเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วย สามารถสรุปผลการศึกษาได้ดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลตัวแปรด้านลักษณะพื้นฐานประชากรและตัวแปรทางคลินิกของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรลักษณะประชากรและตัวแปรทางคลินิก พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD เป็นเพศชาย ขณะที่กลุ่ม LOPD ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นเพศหญิง โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมากกว่าร้อยละ 50 ใช้สิทธิการรักษาประกันสุขภาพถ้วนหน้า ผู้ป่วยทุกรายไม่มีประวัติแพ้ยารักษาโรคพาร์กินสัน และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีประวัติโรคประจำตัวอื่นที่นอกเหนือจากโรคพาร์กินสัน โดยในครั้งแรกที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันนั้น ผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD มีค่ามัธยฐานอายุเท่ากับ 46 ปี ในขณะที่กลุ่ม LOPD จะมีค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 60 ปี เมื่อพิจารณาถึงอาการแสดงทางคลินิกของโรค พบว่าส่วนใหญ่จะมีอาการแสดงทางคลินิกมากกว่า 1 อาการ โดยอาการผิดปกติที่พบมากที่สุด ได้แก่ resting tremor, postural instability และ rigidity ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคพาร์กินสันที่ต้องมีอาการผิดปกติอย่างน้อย 2 อาการ โดยจะต้องมีอาการ bradykinesia หรือ resting tremor ร่วมด้วย ต่อมาเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา levodopa พบว่าค่ามัธยฐานของขนาดยาที่ได้รับต่อวันเท่ากับ 150 และ 200 mg ในผู้ป่วยกลุ่ม YOPD และ LOPD โดยมีผู้ป่วยบางรายได้รับยากลับอื่นๆ ร่วมด้วย

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติของตัวแปรด้านลักษณะประชากรและตัวแปรทางคลินิก พบว่าส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) รวมถึงรายการยาและขนาดยา levodopa ต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับในครั้งแรก ยกเว้นเพียงตัวแปรด้านเพศ ประวัติเป็นโรคเบาหวาน ประวัติมีอาการแข็งเกร็ง และตัวแปรอายุขณะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันที่พบว่ามีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ซึ่งมีความเหมาะสมตามเกณฑ์การแบ่งกลุ่มตัวอย่างของงานวิจัยที่ต้องการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ได้รับการวินิจฉัยขณะอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี (YOPD) และมากกว่า 50 ปี (LOPD)

2. ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ (honeymoon period) และอาการแสดงของ motor fluctuations ที่เกิดขึ้น

จากผลลัพธ์หลักของงานวิจัยที่ต้องการวิเคราะห์เปรียบเทียบระยะเวลาที่ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันตอบสนองต่อยาสม่ำเสมอ พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD ที่เริ่มได้รับการรักษาโรคพาร์กินสันด้วยยา levodopa จะมีระยะ honeymoon period หรือระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาอย่างสม่ำเสมอที่สั้นกว่าผู้ป่วยกลุ่ม LOPD จริงตามสมมติฐานของงานวิจัย แม้ว่าจะได้รับการรักษาเริ่มแรกด้วยยา levodopa เช่นเดียวกันและมีขนาดยา levodopa ที่ได้รับต่อวัน รวมถึงประวัติการได้รับรายการยาชนิดอื่นร่วมกันในครั้งแรกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือผู้ป่วยกลุ่ม YOPD จะมีการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอและมีอาการแสดงด้านการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ (motor fluctuations) เกิดขึ้นเร็วกว่าผู้ป่วยกลุ่ม LOPD ประมาณ 4 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0003$) ในขณะที่ลักษณะอาการแสดงของ motor fluctuations ที่พบนั้นไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่ม ยกเว้น อาการ predictable wearing-off ที่พบในผู้ป่วยกลุ่ม YOPD มากกว่า 7 ราย ($p<0.05$)

3. ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบรายการยาและขนาดยา levodopa ต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับในครั้งแรกก่อนและหลังเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบแผนการรักษาโรคพาร์กินสันด้วยยาใน 3 ช่วงเวลา ได้แก่ ครั้งแรก ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา ครั้งล่าสุดก่อนได้รับการวินิจฉัยว่ามีการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ และภายหลังเกิดอาการแสดง motor fluctuations ที่สัมพันธ์กับภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ พบว่าเมื่อระยะเวลาผ่านไป ผู้ป่วยทุกรายในงานวิจัยจะได้รับการพิจารณาสั่งใช้ยา levodopa ในขนาดเพิ่มขึ้น รวมถึงได้รับคำสั่งใช้ยาในกลุ่มอื่นๆ ร่วมด้วย เพื่อควบคุมอาการผิดปกติของโรคและชะลอการดำเนินไปของโรคพาร์กินสัน ทั้งนี้จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับคำสั่งใช้ยาาร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด โดยแพทย์จะพิจารณาสั่งใช้ยา levodopa ชนิดต่างๆ ร่วมกับยาในกลุ่ม dopamine agonist มากที่สุดในขณะที่ค่ามัธยฐานของขนาดยา levodopa ที่ได้รับต่อวันเพิ่มสูงขึ้นจากครั้งแรกในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จากเดิมที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยา levodopa ในขนาด 150 และ 200 mg/day ต่อมาได้รับการพิจารณาปรับขนาดยา levodopa เพิ่มขึ้นเป็น 500 mg/day ให้เหมาะสมกับอาการแสดงและความรุนแรงของโรคในครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ก่อนที่จะเกิดอาการแสดงของ motor fluctuations และจากนั้นเมื่อผู้ป่วยเกิดอาการผิดปกติดังกล่าวแพทย์จึงพิจารณาปรับเปลี่ยนแผนการรักษาด้วยยา แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่ยังคงได้รับยามากกว่า 2 ชนิดเช่นเดิม ในขณะที่ค่ามัธยฐานของขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยกลุ่ม YOPD และ LOPD ได้รับเท่ากับ 500 และ 600 mg/day ตามลำดับ ซึ่งผู้วิจัยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยสองกลุ่มได้รับในทั้ง 3 ช่วงเวลา ($p>0.05$) จึงสามารถสรุปได้ว่าแผนการรักษาโรคพาร์กินสันด้วยยาที่ผู้ป่วยกลุ่ม YOPD และ LOPD ได้รับไม่มีความแตกต่างกัน

อภิปรายผลการศึกษา

จากผลการศึกษาของงานวิจัยตามที่กล่าวมาข้างต้นนั้นแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันในขณะอายุน้อยกว่า 50 ปี หรือ Young-onset Parkinson's disease (YOPD) และได้รับการรักษาด้วยยา levodopa เป็นชนิดแรก ในขนาดเริ่มต้น 150 mg/day เมื่อมีการดำเนินของโรค ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยามาเป็นระยะเวลาเพียง 3 ปี พบว่าผู้ป่วยมีอาการแสดงที่ผิดปกติด้านการเคลื่อนไหวและมีการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก และจำเป็นต้องได้รับการปรับเปลี่ยนแผนการรักษาด้วยยา ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันขณะอายุมากกว่าเท่ากับ 50 ปี หรือ Late-onset Parkinson's disease (LOPD) พบว่ามีอาการผิดปกติเกิดขึ้นเมื่อมีการดำเนินของโรคและได้รับยาเป็นระยะเวลานาน 7 ปี แม้ว่าขนาดของยา levodopa เริ่มต้นที่ผู้ป่วยได้รับจะไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับผู้ป่วยกลุ่ม YOPD จากข้อมูลทางวิชาการพบว่า ภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอถือเป็นภาวะผิดปกติที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอายุ โดยมักเกิดขึ้นภายหลังผู้ป่วยได้รับการรักษาไปเป็นระยะเวลาหนึ่ง ทั้งนี้อาจเกิดขึ้นช้าหรือเร็วแตกต่างกันตามปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย ซึ่งปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่มีการรายงานได้แก่ อายุของผู้ป่วยขณะได้รับการวินิจฉัย และระดับความรุนแรงของโรค โดยผู้ป่วยกลุ่ม YOPD รวมถึงผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของโรครุนแรงมักจะมีการดำเนินของโรคที่เร็วกว่า ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแสดงด้านการเคลื่อนไหวผิดปกติที่สัมพันธ์กับปัญหาการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ ซึ่งมีความสอดคล้องกับผลการศึกษาของงานวิจัยของ Ferguson LW และคณะ^[13] ที่พบว่าระยะเวลาที่ผู้ป่วยกลุ่ม YOPD และ LOPD เกิดอาการผิดปกติดังกล่าวคือ 3.3 ปีและ 3.8 ปี แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่งานวิจัยของ Kostic V. และคณะ^[14] พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม YOPD เกิด motor fluctuations เร็วกว่าผู้ป่วยกลุ่ม LOPD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยา levodopa จนเกิดอาการผิดปกติเท่ากับ 3 ปี และ 6 ปี ตามลำดับ ทั้งนี้ข้อมูลด้านพยาธิสรีรวิทยาของความผิดปกติดังกล่าวนี้ อาจไม่สามารถระบุได้แน่ชัด เนื่องจากอาจมีเหตุปัจจัยอื่นที่ส่งผลกระทบต่อเนื้อจากอายุและความรุนแรงของโรค คือชนิดยาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา เนื่องจาก Bjornestad A. และคณะ^[15] พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa จะมีความเสี่ยงเกิดภาวะดังกล่าวเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเป็นสาเหตุทำให้คณะผู้วิจัยมีความเห็นว่าผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา levodopa เป็นทางเลือกแรกตามแนวทางการรักษาโรคพาร์กินสัน และให้พิจารณาใช้ยากกลุ่ม dopamine agonists หรือ MAO-B inhibitors เพื่อลดความเสี่ยงการเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ โดยเฉพาะอาการของ peak-dose dyskinesia ที่มีความสัมพันธ์ทางตรงกับระยะเวลาที่ได้รับยา levodopa รวมถึงขนาดยาและวิธีการบริหารยา อีกทั้งอาการแสดงดังกล่าวยังมีรายงานว่า เป็นอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหวที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ซึ่งข้อมูลนั้นสอดคล้องกับกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยของโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ที่มีรายงานว่าผู้ป่วยทั้งในกลุ่ม YOPD และ LOPD เกิดอาการแสดง

ของ peak-dose dyskinesia มากกว่าร้อยละ 50 ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังคงมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ยังคงได้รับการรักษาด้วยยา levodopa เป็นทางเลือกแรกส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงของเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอที่มีสาเหตุสำคัญจากการได้รับการรักษาด้วยยาที่ไม่เหมาะสม

ทั้งนี้ในการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นอาจเป็นข้อมูลพื้นฐานที่ทำให้ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ แต่ยังคงมีข้อจำกัดด้านการศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดยา levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันและการเกิดภาวะดังกล่าว ซึ่งงานวิจัยของ Eusebi P. และคณะ^[16] พบว่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะดังกล่าวนี้มีความสัมพันธ์ทางตรงกับขนาดยา levodopa สะสมต่อวัน รวมไปถึงขนาดยาสะสมตลอดระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยา โดยข้อมูลดังกล่าวมีความสอดคล้องกับงานวิจัยของ Olanow CW. และคณะ^[17] ที่พบว่าหากผู้ป่วยได้รับยา levodopa ในขนาดต่ำกว่า 400 mg/day จะลดความเสี่ยงการเกิดภาวะ dyskinesia และ wearing-off อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงมีคำแนะนำให้จำกัดขนาดยา levodopa ไม่ให้เกิน 400 mg/day โดยเฉพาะในระยะแรกของการเริ่มรักษาด้วยยา ตามคู่มือการใช้ยารักษาโรคพาร์กินสันอย่างสมเหตุสมผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทย

ดังนั้นจากข้อมูลที่สืบค้นอย่างเป็นระบบรวมถึงงานวิจัยฉบับนี้ที่รวบรวมข้อมูลประวัติการรักษาโรคพาร์กินสันของผู้ป่วยในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่สามารถแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าเหตุปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงทำให้ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันเกิดอาการเคลื่อนไหวผิดปกติที่สอดคล้องกับภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอนั้น ผู้ป่วยจะมีเหตุปัจจัย ชนิดของอาการแสดง รวมไปถึงระยะเวลาก่อนที่จะเกิดภาวะดังกล่าวเป็นไปในทิศทางที่คล้ายคลึงกัน กล่าวคือผู้ป่วยที่มีอายุน้อยขณะได้รับการวินิจฉัยและได้รับยา levodopa เป็นชนิดแรก อีกทั้งการปรับขนาดยา levodopa เพิ่มขึ้นเพื่อควบคุมอาการแสดงของโรค ซึ่งมีผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 60 ที่ได้รับยา levodopa ในขนาดมากกว่า 400 mg/day ตลอดจนการได้รับยา levodopa ในการรักษาอย่างต่อเนื่องทำให้ขนาดยาสะสมเพิ่มสูงขึ้นจนกลายเป็นอีกเหตุปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอที่มีอาการแสดงด้านการเคลื่อนไหวผิดปกติ แม้ว่าผู้ป่วยในงานวิจัยจะมีลักษณะตัวแปรด้านพื้นฐานประชากรและตัวแปรทางคลินิกที่ไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยในกลุ่ม YOPD ถือเป็นกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงด้านอายุขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม LOPD ไม่ถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว จึงส่งผลให้ระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาอย่างสม่ำเสมอหรือ Honeymoon period ของผู้ป่วยกลุ่ม YOPD มีแนวโน้มสั้นกว่ากลุ่ม LOPD ซึ่งผลการศึกษาพบว่าเป็นจริงดังสมมติฐานงานวิจัยที่กำหนดไว้ ดังนั้นเพื่อชะลอการเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอซึ่งถือเป็นภาวะที่รบกวนกิจวัตรประจำวันและลดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อีกทั้งยังส่งผลกระทบต่อผู้ดูแลและบุคคลใกล้ชิดของผู้ป่วยเช่นกัน การพิจารณาสั่งใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันตามแนวทาง “levodopa-sparing strategy” จึงมีความสมเหตุสมผลอย่างยิ่ง โดยอาจพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม dopamine agonists หรือ MAO-B inhibitors แต่หากหากผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยา levodopa ควรพิจารณาเริ่มในขนาดต่ำที่สุดที่ยังคงมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันขณะอายุน้อย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะงานวิจัย

อย่างไรก็ตามในงานวิจัยฉบับนี้ยังมีข้อจำกัดในการรวบรวมข้อมูลด้านความรุนแรงของโรค เนื่องจากเป็นการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังและไม่มีการระบุผลการประเมินความรุนแรงของโรคที่ชัดเจน ทำให้ขาดการควบคุมอิทธิพลของตัวแปรดังกล่าว ซึ่งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความผิดปกติเช่นกัน และแม้ว่าผลลัพธ์หลักของการศึกษาจะสามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ซึ่งอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนประชากรที่ดีของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในประเทศไทยได้ นอกจากนี้เพื่อเป็นการพัฒนาต่อยอดงานวิจัย ควรศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวนเพิ่มขึ้น ทั้งที่ได้รับการรักษาจากโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไป อีกทั้งควรติดตามผลการศึกษาไปข้างหน้า เพื่อเพิ่มศักยภาพในการเก็บข้อมูลและควบคุมตัวแปรหรือปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลกระทบต่อความเสี่ยงการเกิดความผิดปกติด้านการเคลื่อนไหวที่สัมพันธ์กับภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ เช่น ระดับความรุนแรงของโรคที่สามารถวิเคราะห์ได้จากคะแนนของแบบประเมินอาการและการวินิจฉัยโรคมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน นอกจากนี้ควรทำการศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของชนิดยาที่ผู้ป่วยกลุ่ม YOPD และ/หรือ กลุ่ม LOPD ได้รับในการรักษา ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม dopamine agonists หรือ MAO-B inhibitors หรือ COMT inhibitors ในช่วงระยะแรกของโรคพาร์กินสัน (stable PD) ต่อการเกิดภาวะตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ เพื่อเป็นการพิสูจน์สมมติฐานของปัจจัยเสี่ยงด้านยา อีกทั้งยังก่อให้เกิดประโยชน์ต่อการพิจารณาเลือกใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. รุ่งโรจน์ พิทยศิริ, บรรณาธิการ. คู่มือแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคพาร์กินสัน สำหรับแพทย์ในเวชปฏิบัติ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: ศูนย์รักษาโรคพาร์กินสันและกลุ่มความเคลื่อนไหวผิดปกติ; 2554 [เข้าถึงเมื่อ 29 ต.ค. 2564]. เข้าถึงได้จาก:

http://www.chulapd.org/uploads/download_list/2/a-02.pdf

2. คณะทำงานเฉพาะกิจเพื่อการจัดทำคู่มือการใช้ยารักษาโรคพาร์กินสันอย่างสมเหตุสมผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ. หนังสือคู่มือการใช้ยารักษาโรคพาร์กินสันอย่างสมเหตุสมผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนดดีไซน์; 2562 [เข้าถึงเมื่อ 29 ต.ค. 2564]. เข้าถึงได้จาก:

<http://www.lpnh.go.th/files/drug/Final%20Parkinson%202019%20for%20Web>

3. Schindler R. Pfizer's Global Innovative Pharmaceuticals Medicines Development Group. Caregiver's guide for Parkinson's disease [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 29th]. Available from:

https://www.pfizer.com/news/articles/caregiver_s_guide_for_parkinsons_disease

4. The Parkinson's foundation. Young onset Parkinson's [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 29th]. Available from:

<https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/What-is-Parkinsons/Young-Onset-Parkinsons>

5. The Parkinson's foundation. Statistics of Parkinson's disease [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 29th]. Available from: <https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Statistics>

6. Kittle G. Parkinson's disease: A basic understanding In: Parkinson's disease: What you and your family should know [Internet]. [cited 2021 Oct 30th]. Available from: https://secure3.convio.net/prkorg/site/DocServer/What_You_and_Your_Family_Should.pdf?docID=186

7. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3(17013):1-21.

8. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386:896-912.

9. นิพนธ์ พวงวรินทร์. โรคพาร์กินสันกับผู้สูงอายุ. Siriraj E-public library (SiE-PL) [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 30 ต.ค. 2564]. เข้าถึงได้จาก:

<https://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articledetail.asp?id=112>

10. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15:1257-72.
11. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease. *JAMA.* 2014;311(16):1670-83.
12. The Parkinson's foundation. Non-movement symptoms of Parkinson's disease [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 1st]. Available from:
<https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Non-Movement-Symptoms>
13. Ferguson LW, Rajput AH, Rajput A. Early-onset vs Late-onset Parkinson's disease: A Clinical-pathological study. *Can J Neurol Sci.* 2016;43:113-9.
14. Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology.* 1991; 41
15. Bjornestad A, Forsaa EB, Pedersen KF, Tysnes OB, Larsen JP, Alves G. Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort. *Parkinsonism and related disorders.* 2015: 1-6
16. Eusebi P, Romoli M, Paoletti FP, et al. Risk factors of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: results from the PPMI cohort. *Npj Parkinson's Disease.* 2018; 4: 33.
17. Olanow CW, Kieburtz K, Rascol O, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Movement disorders.* 2013; 28(8): 1064-71.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
แบบบันทึกข้อมูล

แบบสอบถามส่วนที่ 1 : แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล

ลำดับที่.....

1. เพศ 1. ชาย 2. หญิง

2. สิทธิการรักษา

1. ประกันสุขภาพถ้วนหน้า 2. ประกันสังคม 3. เบิกจ่ายตรง

4. ชำระเงินเอง 5. ประกันเอกชน 6. อื่นๆ.....

แบบสอบถามส่วนที่ 2 : แบบบันทึกข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน (ICD-10: G20)

1. วันที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสัน/...../.....

2. อายุขณะที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสัน.....ปี

3. อาการ อาการแสดงของโรคในวันที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันครั้งแรก
.....
.....

4. ระดับความรุนแรงของโรค.....

5. วันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับยาในการรักษาโรคพาร์กินสัน/...../.....

6. ชนิด ขนาดยา และการบริหารยารักษาโรคพาร์กินสันที่ได้รับครั้งแรก

ชื่อยา	ขนาดยา	การบริหารยา

7. ประวัติการแพ้ยา.....

8. ประวัติโรคร่วม (ถ้ามี ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ) ไม่มี มี

มี ได้แก่ 1. โรคเบาหวาน 2. โรคความดันโลหิตสูง 3. โรคไขมันในเลือดผิดปกติ

4. โรคหัวใจ 5. โรคไตวายเรื้อรัง 6. โรคตับเรื้อรัง

7. โรคลมชัก 8. โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน

9. โรคทางระบบประสาทอื่นๆ ระบุ.....

10. โรคทางจิตเวช ระบุ.....

11. โรคอื่นๆ ระบุ.....

9. การรักษาโรคร่วมที่ได้รับ

ชื่อยา	ขนาดยา	การบริหารยา

10. ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาจนถึงปัจจุบัน ปี เดือน

11. การปรับเปลี่ยนการรักษาก่อนเกิดภาวะตอบสนองต่อการรักษาไม่สม่ำเสมอ 1. มี 2. ไม่มี

ครั้งที่	รายละเอียด	สาเหตุการปรับเปลี่ยนยา

12. วันที่ผู้ป่วยมีอาการแสดงผิดปกติทางด้านการเคลื่อนไหว หรือ วันที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะตอบสนองต่อการรักษาไม่สม่ำเสมอ (motor fluctuations)/...../.....
อธิบายอาการเพิ่มเติม.....
.....
.....

13. การปรับเปลี่ยนแผนการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

ชื่อยา	ขนาดยา	การบริหารยา	การเปลี่ยนแปลง

ผู้บันทึกข้อมูล.....

วันที่.....

ภาคผนวก ข
เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัย



EC 002-65

เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัย

โดย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่

ชื่อโครงการ	การศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาที่ตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน กลุ่มอายุน้อยและผู้ป่วยกลุ่มอายุมากที่เริ่มต้นรับการรักษาด้วยยา Levodopa ในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่
หัวหน้าโครงการ/ หน่วยงานที่สังกัด	นางอำไพ พิมพิไกร ภารกิจด้านการพัฒนาระบบสุขภาพ โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่
สถานที่ทำวิจัย	โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่
ระยะเวลาดำเนินการ	๑ ปี
เอกสารที่รับรอง	- โครงการวิจัยฉบับวันที่ ๒๘ มีนาคม ๒๕๖๕ - แบบสัมภาษณ์/แบบสอบถาม ฉบับวันที่ ๑๖ ธันวาคม ๒๕๖๔

รับรองโครงการเมื่อวันที่ ๒๘ มีนาคม ๒๕๖๕

การรับรองโครงการมีผลถึงวันที่ ๒๗ มีนาคม ๒๕๖๖


(ศาสตราจารย์อำไพ พิมพิไกร)
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

(นางฉวีวรรณ แสงสว่าง)

เลขานุการคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย