

การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 12

ชมรมโรคเส้นประสาทกล้ามเนื้อและเวชศาสตร์ไฟฟ้าวินิจฉัย (THAI-NEMS)

บริษัท โอโรออน ฟาร์มา ไทย จำกัด



เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

Addressing Motor Fluctuations and Dyskinesia: How Fixed Dose Combination Contributes to Smoother Motor Control

วันที่ 19 พฤศจิกายน 2025

ณ โรงแรมอโนมา แกรนด์ กรุงเทพฯ



ผู้ดำเนินการบรรยายและร่วมบรรยาย

รศ.นพ. จรุงไทย เดชเทพ

สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้บรรยาย

ผศ.นพ. สุรัตน์ ตันประเวช

หน่วยวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รศ.นพ. จรุงไทย เดชเทพ

สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันเป็นสิ่งท้าทาย อาการของโรคมีทั้งด้าน motor และด้าน nonmotor ซึ่งด้าน motor ถ้าได้รับการรักษาไม่เหมาะสมผู้ป่วยจะเกิดภาวะ akinetic rigid syndrome ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตอย่างมาก ยา levodopa จัดว่าเป็นยาหลักในการรักษาโรคนี้ นอกจากนี้ ยังมียาในกลุ่ม COMT-inhibitor (ยา entacapone), MAO inhibitors และ dopamine receptor agonists ที่มีบทบาทในการรักษาโรคพาร์กินสัน

ผศ.นพ. สุรัตน์ ตันประเวช

หน่วยวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

คำถามที่พบบ่อยเกี่ยวกับโรคพาร์กินสันมี 2 ข้อ ข้อที่ 1. โรคนี้รักษาหายไหม ข้อที่ 2. โรคนี้มีการดำเนินโรคเป็นอย่างไร คำตอบสำหรับข้อที่ 1. คือ โรคพาร์กินสันรักษาไม่หายเนื่องจากเป็นโรคในกลุ่มที่มีความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disease) คำตอบสำหรับข้อที่ 2. คือ โรคนี้มีการดำเนินโรคมามากขึ้นเรื่อยๆ กล่าวคือ เมื่ออายุมากขึ้นการหลั่งของสารสื่อประสาท dopamine จาก presynaptic จะลดลง อาการจะแย่ลง ดังนั้น หลังจากวินิจฉัยโรค 1-5 ปี จะพบการตอบสนองต่อยา levodopa

แบบไม่สม่ำเสมอ (fluctuation) ที่พบบ่อยคือ ภาวะยา levodopa หมดฤทธิ์ (wearing off) ทำให้มีอาการสั่น เคลื่อนไหวช้า ทรงตัวไม่ดี ก่อนมือยามือถนัดไป ความชุกของภาวะ wearing off รายงานโดย Wan Y และคณะตีพิมพ์ในวารสาร *Frontiers in Neurology* 2020 พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคพาร์กินสัน 5 ปี และ 10-15 ปี พบภาวะ wearing off ประมาณร้อยละ 50 และร้อยละ 70 ตามลำดับ

ปัญหาสำคัญ 2 ประการเกี่ยวกับภาวะ wearing off

1. เป็นภาวะที่ถูกมองข้ามทำให้วินิจฉัยได้น้อยกว่าปกติ (under-recognize) จากรายงานของ Rastgardani Tara และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร *Frontiers in Neurology* 2019 พบว่าอุปสรรคในการวินิจฉัยภาวะ wearing off คือ การสื่อสารที่ไม่เหมาะสม กล่าวคือ แพทย์อาจไม่ได้ถามผู้ป่วย และผู้ป่วยอาจไม่ได้บอกแพทย์ หรือการบรรยายอาการได้ไม่สมบูรณ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการทาง nonmotor ยกในการอธิบายวิธีวินิจฉัยได้แก่ 1) คำถาม “คุณมีอาการยาหมดฤทธิ์หรือไม่” คำถามนี้จะช่วยการวินิจฉัยได้ร้อยละ 29.4 2) การประเมิน

ด้วยคำถามจาก UPDRS ข้อที่ 36 ช่วยในการวินิจฉัยได้ร้อยละ 43.9 และ 3) แบบทดสอบ wearing off questionnaire จะช่วยในการวินิจฉัยได้ร้อยละ 57.1

2. เป็นภาวะที่ถูกมองข้ามทำให้ได้รับการรักษาวินิจฉัยน้อยกว่าปกติ (under-treat) อาการของโรคพาร์กินสันขณะมี wearing off เพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้มหรือเกิดอุบัติเหตุ แต่มักพบว่าขาดการปรับยาที่เหมาะสม โดยทั่วไปแพทย์และผู้ป่วยมักไม่ยอมเพิ่มยา ดังนั้น การปรับยาที่เหมาะสมจึงเป็นสิ่งควรทำ

วิธีการปรับยาเพื่อแก้ปัญหา wearing off มีหลายวิธี (รูปที่ 1) ได้แก่ 1) การเพิ่มยา COMT-I ร่วมกับการใช้ยา levodopa เป็นวิธีที่นิยมมากที่สุด พบว่าช่วยลดระยะเวลาของ wearing off หรือ off-time ลง 1.2-2.1 ชั่วโมงต่อวัน เมื่อเทียบกับยาหลอก และพบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ดี 2) การให้ยาในกลุ่ม dopamine agonist หรือยา MAO inhibitors ซึ่งพบว่ามีผลข้างเคียงบางประการ เช่น อาการ dizziness, hallucination, sleep attacks, และ longterm side effect เช่น compulsive behavior เป็นต้น

รูปที่ 1 Off-time options for Parkinson's disease (MDS/EAN summary recommendation)

Off-Time options for Parkinson's disease

MDS/EAN summary recommendation

First-line, oral	L-dopa/DDI	DAAs	COMT-I	MAO-BI
Medication	Standard formulation /Extended release	Non-ergot DAAs (pramipexole IR/ER, ropinirole IR/PR, rotigotine, apomorphine sc)	Entacapone, opicapone (Combination LD/COMTI, Stalevo)	Rasagiline, Safinamide, Sonizamide
Off-time reduction	ER vs IR (-1.17 to -2.3 hr/d)	-0.93 h/day to - 1.8 h/d, compare to placebo	1.2 h/d to -2.1 hr compare to placebo	-0.84h/d compare to placebo
Note	Short half life has motor complication, dizziness, drowsiness	Excessive daytime sleepiness N/V Hallucination, ICD Sleep attacks	Well-tolerate, Dyskinesia Urine discoloration Hepatic concern	Well-tolerate, may occurrence of dizziness, postural hypotension, somnolence

Fabbi M et al. *Neurol Ther* (2023) 12:391-424

การเพิ่มยา COMT-inhibitor หรือ entacapone 200 มิลลิกรัม ร่วมกับยา levodopa สามารถใช้ในรูปแบบยาเม็ดรวม (single pill, fixed dose combination) ช่วยให้ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันสะดวก มี compliance ที่ดี กลืนง่ายกว่ายาเม็ดเดี่ยวๆ หลายๆ ชนิด ยาเม็ดรวมเป็นสูตร levodopa + carbidopa + entacapone ชื่อยา stalevo® ทั้งนี้ ยา stalevo® มีหลายขนาด กำหนดจากขนาดของยา levodopa สำหรับในประเทศไทยมีขนาดยา stalevo® 100, 150 และ 200 (รูปที่ 2)

รูปที่ 2 ยา stalevo® มีหลายขนาดตามขนาดของยา levodopa

#1 Flexibility with different dose of Stalevo

STALEVO® (triple combination of levodopa /carbidopa /entacapone)

50 mg	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg	175 mg	200 mg
						
12.5 mg carbidopa	18.75 mg carbidopa	25 mg carbidopa	31.25 mg carbidopa	37.5 mg carbidopa	43.75 mg carbidopa	50 mg carbidopa
50 mg levodopa	75 mg levodopa	100 mg levodopa	125 mg levodopa	150 mg levodopa	175 mg levodopa	200 mg levodopa
200 mg entacapone	200 mg entacapone	200 mg entacapone	200 mg entacapone	200 mg entacapone	200 mg entacapone	200 mg entacapone

การคำนวณ levodopa equivalent dose (LED) หรือขนาดมิลลิกรัมรวมของยา levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวัน ถ้าเป็นยา levodopa + benserazide [เม็ด 250 (50/200) มิลลิกรัม] จะมีขนาดยา levodopa 200 มิลลิกรัม ขณะที่ยา levodopa + carbidopa [เม็ด 125 (25/100) มิลลิกรัม และ 250 (25/250) มิลลิกรัม] จะมีขนาดยา levodopa 100 และ 250 มิลลิกรัม ถ้าผู้ป่วยได้รับยา levodopa + benserazide ในรูปแบบ modified release (MR) หรือ immediate release (IR) ขนาดของยา levodopa จะคำนวณด้วยการคูณด้วย 0.7

ค่า levodopa equivalent dose (LED) ในผู้ป่วยที่ได้รับ entacapone เพิ่มจาก levodopa หรือได้รับเป็นยาเม็ดรวม stalevo® เมื่อทราบขนาดของ levodopa ต่อวัน ให้คูณด้วยค่า conversion factor คือ 1.33 ก็จะเป็นขนาดของยา LED การทราบ LED นี้มีประโยชน์ เพื่อไม่ให้ขนาดต่อวันของยา levodopa สูงเกินไป

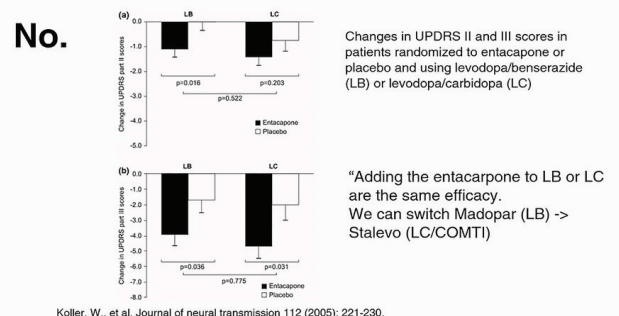
เมื่อผู้ป่วยต้องเปลี่ยนจากยา levodopa เป็นยา stalevo® จะต้องลดขนาดของ levodopa dose ลงหรือไม่ จากรายงานของ Linzasoro G และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร *European Journal Neurology* ปี ค.ศ. 2008 และ Jongkyu P และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร *Neurology India* ปี ค.ศ. 2017 พบว่าการใช้ขนาด levodopa ต่อวัน ในขนาดเดียวกันไม่พบผลเสีย แต่ผู้ป่วยในบางรายอาจมีภาวะ dyskinesia เพิ่มขึ้นบ้าง ดังนั้น ถ้าผู้ป่วยที่มีภาวะ wearing off แต่ไม่มีภาวะ dyskinesia ที่รุนแรง ไม่จำเป็นต้องลดขนาดของยา levodopa ต่อวัน ในกรณีต้องการ

เปลี่ยนไปใช้ยา stalevo® ข้อพึงระวังในการใช้เริ่มยา comtan ในครั้งแรกคือ 1) ผู้ป่วยที่มีภาวะ dyskinesia ต้องลดขนาดยา levodopa ในแต่ละวัน 2) ขนาดยา levodopa dose ต่อวัน สูงกว่า 800 มิลลิกรัม 3) ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension) หรือท้องเสีย และ 4) ผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคตับรุนแรง

ในกรณีผู้ป่วยใช้ยา levodopa + benserazide แล้วต้องการเปลี่ยนเป็น stalevo® ซึ่งองค์ประกอบของยาเป็น carbidopa จะมีผลเสียไหม จากรายงานของ Koller W และคณะ ลงตีพิมพ์ในวารสาร *Journal of Neural Transmission* ปี ค.ศ. 2005 พบว่าการเพิ่มยา entacapone ในผู้ป่วยที่ได้รับ levodopa + benserazide (LB) ได้ประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ levodopa + carbidopa (LC) (รูปที่ 3)

รูปที่ 3 การเพิ่มยา entacapone ในผู้ป่วยที่ได้รับ levodopa + benserazide (LB) กับ levodopa + carbidopa (LC)

#4: LD/Carbidopar (LC) vs LD/Benzalazide (LB) switch to Stalevo, any problems?



ปัญหาด้านการนอนในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันพบได้บ่อย โดยเฉพาะการเกิดอาการจากยาหมดฤทธิ์ขณะนอน (nocturnal off time) จากรายงานผลการศึกษาเพื่อแก้ไขปัญหาด้านการนอน ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันด้วยยาแบบ triple therapy หรือการใช้ยา fixed dose combination ของ levodopa/carbidopa/entacapone (stalevo®) โดย Park KW และคณะ ลงตีพิมพ์ในวารสาร *Journal of Movement Disorders* ปี ค.ศ. 2020 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา stalevo® ผลการประเมินการนอนด้วยคะแนน total Parkinson's disease sleep scale (PDSS) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p-value <0.001 ทั้งนี้ มีการลดลงของภาวะ akinesia ขณะนอน จึงทำให้ลดภาวะ sleep fragmentation และพบว่าภาว่นอนไม่หลับ (insomnia) ประเมินจากคะแนน PDSS items 2 และ item 4 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ค่า p-value = 0.005 และ p-value <0.001 ตามลำดับ นอกจากนี้ ภาวะ rapid eye movement behavior disorders (RBD) ประเมินจากคะแนน PDSS item 6 และ RBD

screening questionnaire (RBDSQ) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า p-value = 0.002 และ p-value <0.001 ตามลำดับ รายงานนี้มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Keisuke S และคณะ ที่ตีพิมพ์ในวารสาร *Journal of Parkinson's disease* ปี ค.ศ. 2021 ที่พบว่าการใช้ยา stalevo® เพิ่มประสิทธิภาพทั้งด้าน motor และ non-motor โดยเฉพาะด้านการนอนหลับได้ประสิทธิภาพดีทั้งช่วงในระยะ sleep onset และ sleep maintenance และลดการเกิดภาวะ RBD

จากการศึกษาโดย Nissinen H และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร *European Journal of Neurology* ปี ค.ศ. 2009 พบว่า เมื่อติดตามผลการรักษาไปเป็นระยะเวลา 5 ปี กลุ่มผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีภาวะ wearing off ที่ได้รับการ add on ยา entacapone กับยา levodopa/DDCI ในภายใน 6 เดือนแรก (early add on group) ได้ประโยชน์ทางอาการด้าน motor (motor symptoms) กว่าทำให้ยา add on ในภายหลัง (late add on group) จึงเสมือนการให้ entacapone ช่วยเปลี่ยนการดำเนินโรค (natural history) รูปที่ 4

รูปที่ 4 Early versus delayed initiation of entacapone in levodopa-treated patients with Parkinson's disease

#6: Early versus delayed initiation of entacapone in levodopa-treated patients with PD

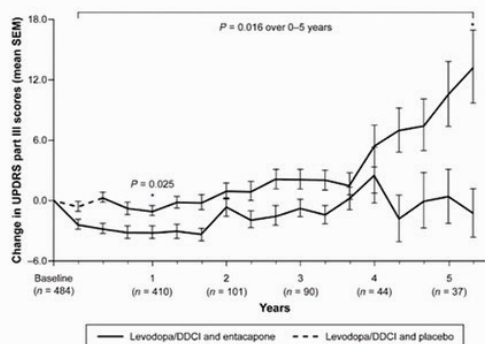
Study Design

- Pooled analysis of 3 RCTs + 5-year open-label extensions
- PD patients with wearing-off on levodopa/DDCI
- Groups:
- • Early-start: entacapone from baseline
- • Delayed-start: placebo 6 months → entacapone

Participants

- n = 488 patients included

- Early-start group: -1.66 improvement in UPDRS III vs delayed start (p < 0.05)
- Benefit sustained up to 5 years



Nissinen et al. *European Journal of Neurology* 2009, 16: 1305-1311

สรุป

ภาวะ wearing off ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันมีคุณภาพชีวิตที่ไม่ดี ดังนั้น แพทย์ควรรับค้นหาลักษณะเหล่านี้แต่เนิ่นๆ และทำการรักษาอย่างเหมาะสม การเพิ่มยา entacapone หรือการเปลี่ยนยาจากยา levodopa ร่วมกับยายับยั้งเอนไซม์ DOPA decarboxylase เป็นยา Stalevo® เป็นทางเลือกวิธีหนึ่งซึ่งสามารถเพิ่มระยะเวลา on time ทำให้อาการ wearing off ของผู้ป่วยลดลง มีอาการดีขึ้นทั้งช่วงตื่นและช่วงหลับ ส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น