

คุณลักษณะทางประสาทจิตเวชศาสตร์ที่น่าสนใจของยากลุ่ม Dopamine Agonist (Neuro-psychopharmacological Interests of DA's)

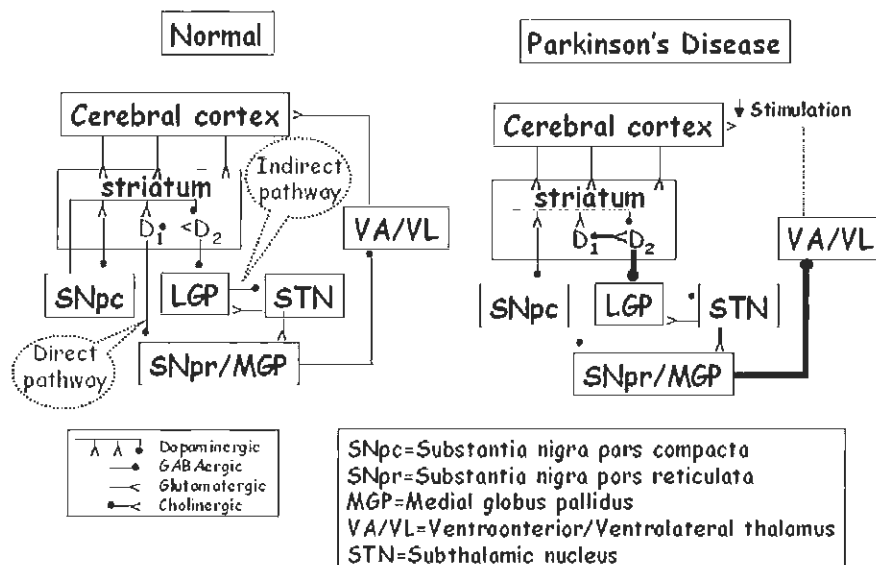
รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย Ph.D.(Neuroscience)

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

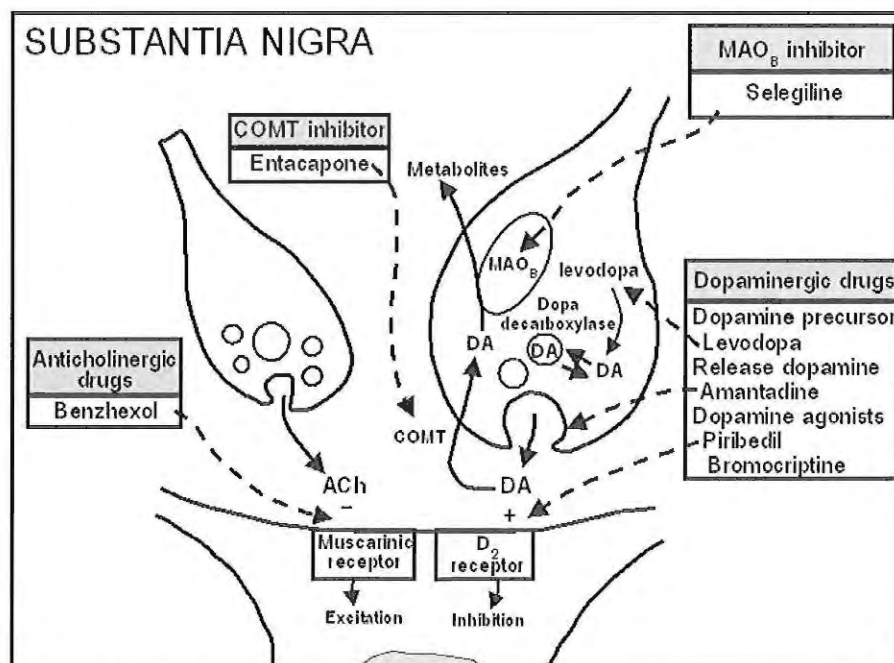
โรค Parkinson's disease (PD) จัดเป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่มีการเสื่อมของเซลล์ประสาทแบบเรื้อรัง โดยมีลักษณะแสดงออกทางคลินิกที่สำคัญสามประการได้แก่ อาการสั่น (tremor) สภาพแข็งเกร็ง (rigidity) และอาการเคลื่อนไหวเชื่องช้า (bradykinesia) อาการทั้งสามนี้ไม่จำเป็นต้องพบในผู้ป่วย PD ทุก ๆ ราย ในระยะเริ่มแรกอาจมีเพียงอาการชนิดใดชนิดหนึ่งเกิดขึ้น ก่อนที่จะเริ่มสังเกตพบอาการชนิดอื่น จากการศึกษาค้นคว้าในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมาทำให้มีข้อมูลชี้แนะชัดว่า ผู้ป่วย PD จะมีการสูญเสียเซลล์ประสาท dopaminergic ในสมองส่วน pars compacta ของ substantia nigra ซึ่งเซลล์ประสาทเหล่านี้จะหลั่งสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitter) dopamine สำหรับติดต่อกับเซลล์ประสาท striatum โดยยังทำงานสัมพันธ์กับเซลล์ประสาทอีกหลายชนิด เช่น glutamatergic จาก cortex และ cholinergic ซึ่งเป็น interneuron ภายใน striatum (รูปที่ 1)

The Extrapyrarmidal System



รูปที่ 1 ภาพแสดงโดอะแกรมของบาซาลแกงเกลีย ในคนปกติ (A) และโรคปาร์กินสัน (B) (ดัดแปลงจาก Standaert and Young, 1996 หน้า 508-9)

ในปัจจุบันการรักษาอาการโรค PD ด้วยยานั้น มีผู้ให้ความสนใจทั้งการรักษากลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (motor symptoms) และกลุ่มอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) จากการศึกษาในแนวทางดังกล่าวทำให้มียาใหม่ ๆ หลายตัวที่นำมาใช้ในทางคลินิกหรือกำลังอยู่ในการศึกษาทั้งระดับพรีคลินิก (preclinic) และระดับคลินิกระยะต่าง ๆ นอกจากนี้ยังทำให้มีความรู้เกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่มีใช้อยู่แล้วมากยิ่งขึ้นด้วย การรักษากลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว อาจทำได้หลายแนวทาง (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 ภาพสรุปกลุ่มยาและกลไกที่เกี่ยวข้อง ของยาที่ใช้ในการรักษา PD

ตัวยา levodopa ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการสร้าง dopamine ยังคงจัดเป็น “gold standard” สำหรับการรักษา PD อย่างไรก็ตามมียาอีกหลายกลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มการทำงานของระบบ dopamine อันได้แก่ dopamine agonists ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้น dopamine receptor ได้โดยตรง, ยายับยั้งเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการทำให้ dopamine หมดฤทธิ์ เช่น monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitors และ catechol-o-methyl transferase (COMT) inhibitors และยาที่ยับยั้งการดึง dopamine กลับเข้าสู่ปลายประสาท สำหรับยาในกลุ่ม anticholinergics ยังคงมีประโยชน์ใช้ที่จำกัด

ในปัจจุบันยาในกลุ่ม dopamine agonists ได้รับความสนใจอย่างมาก ทำให้มีตัวยาที่มีใช้อยู่มากมายหลายชนิด ทั้งนี้ dopamine agonists จะมีข้อเด่นกว่า levodopa หลายอย่างดังแสดงในรูปที่ 3 อย่างไรก็ตามการพิจารณาเลือกใช้ dopamine agonists ในการรักษาผู้ป่วย PD แต่ละรายนั้น ควรต้องพิจารณาถึง therapeutic และ side effect profiles ของยาแต่ละตัวซึ่งมีความแตกต่างกัน ทั้งนี้ข้อมูลเกี่ยวกับ receptor binding รวมทั้งลักษณะทางโครงสร้างของตัวยาวว่าเป็น ergoline หรือ non-ergoline based จะมีความสำคัญอย่างมาก

Dopamine agonists

Distinct advantages over levodopa

1. Do not require carrier-mediated transport for absorption or entry into the brain (not) influenced by food or amino acids.
2. Act directly on DA receptors, not involved with degenerating neurons.
3. Long $t_{1/2}$: avoid the "off" phenomenon.
4. Do not undergo oxidation: avoid the generation of free radicals.
5. Some are potent & lipid-soluble: administered parenterally.

รูปที่ 3 สรุปข้อเสนอนะที่คาดว่า dopamine agonists น่าจะให้ผลการรักษาดีกว่า levodopa

Dopamine agonists ที่มีโครงสร้างเป็น ergoline based นั้นพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงเช่น pleural effusion, erythromelalgia รวมทั้ง pulmonary และ retroperitoneal fibrosis ตัวอย่างของ dopamine agonists ที่เป็น ergoline based ได้แก่ bromocriptine, cabergoline, lisuride และ pergolide สำหรับการเกิดภาวะง่วงหรือหลับแบบกะทันหัน (sudden irresistible attacks of sleep) ซึ่งเป็นสาเหตุของรายงานการเกิดอุบัติเหตุในผู้ป่วย PD หลายรายนั้นสามารถพบได้จากการใช้ dopamine agonists โดยทั่วไปถึงแม้ว่าอาจพบได้บ่อยในกลุ่ม non-ergoline based คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์บางประการของ dopamine agonists แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ dopamine agonists (ดัดแปลงจาก Deleu *et al.*, 2002)

	Ergot derivative	$T_{1/2}$ (h)	Protein binding	Times daily	CYP interaction
Apomorphine	No	0.5-1	96	3-10	No
Bromocriptine	Yes	3-7	90-96	3	No
Cabergoline	Yes	63-110	40	1	No
Lisuride	Yes	1.3-2.5	70	3	No
Pergolide	Yes	27	95-96	3	Yes
Piribedil	No	21*	?	2-9	No
Pramipexole	No	8-12	15	3	No
Ropinirole	No	6	20-40	3	Yes

Dopamine agonists ที่มีให้อยู่ในท้องตลาดอาจมีผลต่อ receptor ชนิดต่าง ๆ ในแบบที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ระบบสารส่งผ่านประสาท ที่มีความสำคัญในการรักษา PD ได้แก่ dopamine, serotonin (5-HT) และ noradrenaline (โดยเฉพาะ α -adrenergic receptors) ตารางที่ 2, 3 และ 4 แสดงข้อมูลสรุปประกอบในการพิจารณาคุณสมบัติของ dopamine agonists บางตัวที่มีต่อ dopamine receptors, 5-HT receptors และ α -adrenergic receptors

ตารางที่ 2 ข้อมูลสรุปคุณสมบัติของ dopamine agonists บางตัวที่มีต่อ dopamine (ดัดแปลงจาก Newman-Tancredi *et al.*, 2002; Millan *et al.*, 2002; Deleu *et al.*, 2002; Gerlach *et al.*, 2003)

	D ₁	D ₂	D ₄
Apomorphine	agonist	agonist-mild	agonist
Bromocriptine	antagonist	agonist-low	agonist
Cabergoline	agonist-low	agonist-moderate	agonist
Lisuride	partial agonist	agonist-maximum	agonist
Pergolide	agonist	agonist-maximum	agonist
Piribedil	agonist-low	agonist-moderate	antagonist
Pramipexole	inactive	agonist-moderate	agonist
Ropinirole	inactive	agonist-maximum	agonist
	D ₁ agonist: Psychiatric problems	D ₂ agonist: Improve motor function & neuroprotective	D ₄ antagonist: -limit psychiatric problems -improve cognition

ตารางที่ 3 ข้อมูลสรุปคุณสมบัติของ dopamine agonists บางตัวที่มีต่อ 5-HT receptors (ดัดแปลงจาก Newman-Tancredi *et al.*, 2002; Millan *et al.*, 2002; Deleu *et al.*, 2002; Gerlach *et al.*, 2003)

	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}
Apomorphine	partial agonist	antagonist	antagonist
Bromocriptine	agonist	agonist	agonist
Cabergoline	agonist	agonist	agonist
Lisuride	agonist	partial agonist	agonist
Pergolide	agonist	agonist	agonist
Piribedil	agonist	inactive	inactive
Pramipexole	partial agonist	inactive	inactive
Ropinirole	partial agonist	inactive	inactive
	5-HT _{1A} Agonist: improve dyskinesia, mood & cognition	5-HT _{2A} antagonist: improve EPS	5-HT _{2C} antagonist: improve mood, increase body weight & proepileptic

ตารางที่ 4 ข้อมูลสรุปคุณสมบัติของ dopamine agonists บางตัวที่มีต่อ α -adrenergic receptors (ดัดแปลงจาก Newman-Tancredi et al., 2002; Millan et al., 2002; Deleu et al., 2002; Gerlach et al., 2003)

	α_1	α_2
Apomorphine	inactive	agonist-low
Bromocriptine	agonist-low	agonist-low
Cabergoline	agonist-low	agonist-low
Lisuride	partial agonist	partial agonist
Pergolide	partial agonist	agonist-moderate
Piribedil	weak antagonist	antagonist
Pramipexole	inactive	agonist-low
Ropinirole	inactive	inactive
	Antagonist: sedation & motor suppression	Antagonist: improve motor, mood & cognition

ข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติของ dopamine agonists ในการเป็น agonist หรือ antagonist ที่ receptors ชนิดต่าง ๆ จะมีประโยชน์ในการพิจารณาเลือกยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายได้ ตัวอย่างเช่น การพิจารณาเลือกยาที่มีปัญหาทางจิตเวชน้อย และยาที่มีผลเพิ่ม cognition และ mood เป็นต้น ตัวอย่างของผลกระทบที่ผ่านทาง receptors ชนิดต่าง ๆ เช่น

Agonist ที่ D_1	เกิด psychiatric problems
Agonist ที่ D_2	Improve motor function และมีผลปกป้องเซลล์ประสาท (neuroprotection)
Antagonist ที่ D_4	ลด psychiatric problems และ improve cognition
Agonist ที่ 5 HT _{1A}	Improve dyskinesia, mood และ cognition
Antagonist ที่ 5 HT _{2A}	Improve motor function
Antagonist ที่ 5 HT _{2C}	Improve mood แต่ส่งผลให้น้ำหนักตัวเพิ่ม และเป็น proepileptic
Antagonist ที่ α_{2B}	Improve motor, mood และ cognition
Antagonist ที่ α_{1A}	เกิด sedation และ motor suppression

นอกเหนือจากผลการรักษาของ dopamine agonists ที่มีต่อกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวที่พบในผู้ป่วย PD แล้ว ในปัจจุบันยังพบว่ายาในกลุ่มนี้บางตัวยังมีผลในการลดกลุ่มอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวและมีฤทธิ์เป็น neuroprotectants อีกด้วย ซึ่งมีความสำคัญในการช่วยให้ผู้ป่วยและผู้ดูแลหรือผู้ใกล้ชิดมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น กลุ่มอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวที่อาจพบในผู้ป่วย PD มีหลายอย่างด้วยกัน เช่น ภาวะ cognitive impairment และ dementia, ภาวะซึมเศร้า, ภาวะวิตกกังวล และ ภาวะโรคจิต เป็นต้น

ถึงแม้ว่ายาในกลุ่ม anticholinesterase จะเป็นยาที่ใช้ได้ผลดีสำหรับภาวะ cognitive impairment และ dementia แต่ก็มักก่อให้เกิดปัญหาต่อการเคลื่อนไหวของผู้ป่วย ดังนั้นจึงควรพิจารณาถึงยารักษา PD ที่ผู้ป่วยได้รับด้วย เนื่องจากยารักษา PD บางตัวอาจทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาในด้าน cognition มากขึ้น เช่น กลุ่ม anticholinergic (trihexyphenidyl, benzotropine, biperiden) ในขณะที่ยารักษา PD บางตัวอาจช่วยเสริม cognition ได้ เช่น levodopa และ piribedil เป็นต้น

ในผู้ป่วย PD จะพบภาวะซึมเศร้าได้บ่อย ซึ่งการรักษาอาจใช้ยาแก้ภาวะซึมเศร้า (antidepressants) ได้ แต่ต้องระวังว่ายาแก้ภาวะซึมเศร้าบางชนิดอาจมีผลเสียต่อการควบคุมอาการ PD เช่น กลุ่ม SSRIs เป็นต้น ฤทธิ์แก้ภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วย PD ยังอาจพบได้จากการใช้ยา levodopa และ dopamine agonist บางตัวเช่น piribedil และ quinpirole

กรณีที่ผู้ป่วย PD เกิดภาวะวิตกกังวลที่รุนแรงจำเป็นต้องพิจารณาถอนยารักษา PD ที่ก่อให้เกิดความวิตกกังวล เช่น ยากลุ่ม anticholinergics, selegiline, amantadine และ levodopa สำหรับการรักษาภาวะวิตกกังวลด้วยยากลุ่ม benzodiazepines ก็ควรระวังปัญหาเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวและ cognition ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย ในผู้ป่วยบางรายอาจพิจารณาใช้ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มที่มีฤทธิ์ anticholinergic น้อย ๆ ถ้าอาการรุนแรงจนถึงขั้นเกิดภาวะโรคจิตร่วมด้วย การรักษาอาจทำได้ค่อนข้างลำบาก จำเป็นต้องพิจารณายารักษา PD ที่ผู้ป่วยได้รับว่ามีผลเสริมโรคจิตหรือไม่ และใช้ยาในกลุ่ม atypical neuroleptic ร่วม ฤทธิ์เสริมอื่น ๆ ของ dopamine agonists อาจสรุปได้ดังตารางที่ 5 ทั้งนี้คุณสมบัติดังกล่าว

ตารางที่ 5 คุณสมบัติอื่น ๆ ของ dopamine agonists (จาก Gobert et al., 2003; Mandel et al., 2003)

	Neuroprotection	Cognition	Depression
Apomorphine	yes		
Bromocriptine	yes		
Cabergoline	?		
Lisuride	yes		
Pergolide	yes		
Piribedil	yes	improve	improve
Pramipexole	yes		
Ropinirole	yes		

จะเห็นได้ว่าถึงแม้สาเหตุของการเกิด PD ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่ความรู้ในปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับยาก็มีส่วนทำให้เกิดความก้าวหน้าเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วย PD เป็นอย่างมาก ทั้งในแง่ที่มีการพัฒนาใหม่เพิ่มขึ้น และรู้จักคุณสมบัติใหม่ ๆ ของยาตัวเก่ามากขึ้นอีกด้วยโดยเฉพาะยาในกลุ่ม dopamine agonists

References

1. Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 261-309
2. Korczyn AD, Nussbaum M. Emerging therapies in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Drugs* 2002; 775-86
3. Gerlach M, Double K, Reichmann H, Riederer H, Riederer P. Arguments for the use of dopamine agonists in clinical and preclinical Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2003; 65: 167-83
4. Gobert A, Di Cara B, Cistarelli L, et al. Piribedil enhances frontocortical and hippocampal release of acetylcholine in freely moving rats by blockade of α_{2A} -adrenoceptors: a dialysis comparison to talipexole and quinelorane in the absence of acetylcholinesterase inhibitors. *J Pharm Exp Ther* 2003; 305:338-46
5. Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *CMAJ* 2003; 168: 293-301
6. Mandel S, Grunblatt E, Riederer P, et al. Neuroprotective strategies in Parkinson's disease: an update on progress. *CNS Drugs* 2003; 17: 729-62
7. Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharm Exp Ther* 2003; 303: 791-804
8. Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. II. Agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D_2 -like receptor and α_1/α_2 -adrenoceptor. *J Pharm Exp Ther* 2003; 303: 805-14
9. Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT₁ and 5-HT₂, receptor subtypes. *J Pharm Exp Ther* 2003; 303: 815-22
10. Schuck S, Bentue-Ferrer D, Kleinermans D, et al. Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16: 57-65

11. Standaert DG, Young AB. Treatment of central nervous system degenerative disorders. In : Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. eds. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 9th ed. New York ; McGraw-Hill 1996 : 399-430.
12. Tan E, Jankovic J. Choosing dopamine agonists in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 2001; 24: 247-53
13. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N et al. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. Postgrad Med J 2003; 79: 561-65