



การศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับความชุกและลักษณะทางคลินิกของภาวะยุกยิก ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

สิรนนท์ กลั่นบุศย์^{1*}, ณปภัช ปิยภานีกุล¹, ชนันทน์ คงบุตร¹, ชัยศิริ เหลืองสินศิริ¹, กุลธิดา เมธาวศิน²

¹ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ นครนายก

² หน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ นครนายก

* ติดต่อผู้พิมพ์: siranan@g.swu.ac.th

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำการเก็บข้อมูลระหว่างเดือนพฤษภาคมถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2560 มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกและลักษณะทางคลินิกของภาวะยุกยิก (dyskinesia) ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันแท้ (idiopathic Parkinson's disease) ในช่วง วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี และผ่านเกณฑ์การคัดเข้างานวิจัย คือ เป็นผู้ป่วยที่มาพบแพทย์อย่างน้อย 1 ครั้งหลังจากได้รับยารักษาโรคพาร์กินสันนานอย่างน้อย 6 เดือน ผู้วิจัยศึกษาความแตกต่างของตัวแปรในผู้ป่วยที่เกิด dyskinesia และไม่เกิด dyskinesia โดยใช้สถิติ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณ และใช้สถิติ Chi-Square test สำหรับเปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพ จากการเก็บข้อมูลในเวชระเบียนในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันแท้งจำนวน 303 คน ที่โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 189 คน ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าร่วมงานวิจัย (เป็นเพศหญิง ร้อยละ 53.4, อายุเฉลี่ย 73.98 ± 9.82 ปี, ระยะเวลาการเป็นโรคพาร์กินสันเฉลี่ย 5.50 ± 4.12 ปี) ผลการศึกษาพบความชุกของภาวะ dyskinesia ร้อยละ 10.1 (19 คน ใน 189 คน) เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดกับผู้ป่วยที่ไม่เกิด dyskinesia พบว่าผู้ป่วยที่เกิด dyskinesia เป็นเพศชาย ($p = 0.044$), อายุเฉลี่ย ($p < 0.001$), ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสันเมื่ออายุน้อย ($p < 0.001$), ได้รับยา entacapone ($p < 0.001$), ได้รับ levodopa ขนาดสูง ($p = 0.005$), มีขนาดยารักษาโรคพาร์กินสันต่อวันเทียบเป็นขนาดยา levodopa อยู่ในระดับสูง ($p < 0.001$) และมีสัดส่วนการได้รับยา levodopa ขนาดสูงกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน ($p = 0.008$) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia อย่างมีนัยสำคัญ กล่าวโดยสรุป การศึกษานี้พบความชุกของภาวะ dyskinesia ได้ต่ำ (ร้อยละ 10.1) และปัจจัยในผู้ป่วยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ dyskinesia ได้แก่ เป็นเพศชาย, อายุเฉลี่ย, เป็นโรคพาร์กินสันเมื่ออายุน้อย, ได้รับยา entacapone, ได้รับยา levodopa ขนาดสูง โดยเฉพาะขนาดที่สูงกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน และมีขนาดยารักษาโรคพาร์กินสันต่อวันเทียบเป็นขนาดยา levodopa ที่สูง ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยดังกล่าวควรได้รับการติดตามการเกิดภาวะ dyskinesia อย่างใกล้ชิดหลังจากเริ่มยารักษาโรคพาร์กินสัน

คำสำคัญ: โรคพาร์กินสัน, ภาวะยุกยิก, ลักษณะทางคลินิก

รับต้นฉบับ: 1 มิถุนายน 2561; แก้ไข: 22 พฤศจิกายน 2561; ตอรับตีพิมพ์: 16 มกราคม 2562

A PRELIMINARY STUDY ON PREVALENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF DYSKINESIA IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Siranan Klanbut^{1*}, Napapat Piyaparneekul¹, Chananan Khongbut¹, Chaisiri Luangsinsiri¹, Kulthida Methawasin²

¹ Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakhon Nayok

² Neurology division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Nakhon Nayok

* Corresponding author: siranan@g.swu.ac.th

ABSTRACT

This is a retrospective study which was conducted between May and June 2017 at HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center (MSMC). The objectives of this study was to identify prevalence and clinical characteristics of dyskinesia in patients with Parkinson's disease (PD). Data were collected from the medical records of patients who were diagnosed with idiopathic PD between January 1st, 2007 and December 31st, 2016. The eligible criteria were patients who had at least 1 followed up visit within 6 months after an initiation of anti-Parkinson's medications. We analyzed the differences in variables between patients with dyskinesia and without dyskinesia, using Independent t-test or Mann-Whitney U test for continuous data and Chi-Square test for categorical data. After the medical records of 303 idiopathic Parkinson's disease patients at MSMC were reviewed, only 189 patients met all of the eligible criteria. And for the eligible patients, 53.4% were female, the mean age of the group was 73.98 ± 9.82 years, and mean disease duration was 5.50 ± 4.12 years. The prevalence of dyskinesia was 10.1% (19 patients in 189 patients). Compared with no dyskinesia group, the significant factors associated with dyskinesia were male gender ($p = 0.044$), younger age ($p < 0.001$), early onset of PD ($p < 0.001$), receiving entacapone ($p < 0.001$), high levodopa daily dose ($p = 0.005$), high total levodopa equivalent daily dose ($p < 0.001$) and taking levodopa more than 500 mg/day ($p = 0.008$). In conclusion, the findings of this study showed the low prevalence of dyskinesia (10.1%) and factors associated to dyskinesia were male, younger age, young onset of PD, entacapone exposure, high levodopa daily dose especially more than 500 mg/day and high total levodopa equivalent daily dose. Therefore, those patients with the factors associated with of dyskinesia should be closely monitor for the presence of dyskinesia after starting their anti-Parkinsonian drugs.

Keywords: Parkinson's disease, dyskinesia, clinical characteristics

Received: 1 June 2018; Revised: 22 November 2018; Accepted: 16 January 2019

บทนำ

ยา levodopa เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาโรคพาร์กินสันเนื่องจากมีประสิทธิภาพชัดเจนในการรักษาอาการแข็งเกร็งอาการสั่นและช่วยให้การเคลื่อนไหวของผู้ป่วยดีขึ้น¹ แต่การใช้ยา levodopa ในระยะยาวส่วนใหญ่นานเกิน 5 ปี มักก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนด้านการเคลื่อนไหว (motor fluctuations) ตามมา โดยพบการเกิดร้อยละ 10 ต่อปีหลังได้ยา² ภาวะ dyskinesia เป็นภาวะหนึ่งใน motor fluctuations ที่แสดงออกด้วยการเคลื่อนไหวมากผิดปกติอย่างควบคุมไม่ได้โดยการเคลื่อนไหวมีลักษณะต่อเนื่องไม่เป็นจังหวะและไม่มีแบบแผนแน่นอน มักเกิดบริเวณใบหน้า คอ ลำตัว และแขนทั้งสองข้าง ซึ่งภาวะ dyskinesia เป็นภาวะที่พบได้ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa นาน 2 ปี และพบถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่ได้ยานาน 5 ปี ทั้งนี้ภาวะ dyskinesia ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่แล้วจะมีความสัมพันธ์กับขณะที่มีระดับยา levodopa สูงที่สุดในกระแสเลือดจึงเรียกว่า peak-dose dyskinesia^{3,4} นอกจากนี้ levodopa แล้วยารักษาโรคพาร์กินสันชนิดอื่น ๆ เมื่อใช้ในระยะยาวก็มีหลักฐานว่าทำให้เกิด dyskinesia ได้ โดยพบอัตราการเกิด dyskinesia ได้แตกต่างกัน เช่น levodopa พบร้อยละ 36.8⁵, pramipexole พบร้อยละ 20.4⁵ และ rotigotine พบร้อยละ 12⁶ เป็นต้น

ภาวะ dyskinesia เป็นปัญหาที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพและการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน พบว่าเมื่อเกิด dyskinesia ในระยะยาว จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนล้า, น้ำหนักลดอย่างรุนแรงและท้ายที่สุดอาจทำให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหวไม่ได้⁷ รวมทั้งทำให้ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลง^{8,9} นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะ dyskinesia จะมีค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 29 จากผลของการใช้ยา levodopa ในขนาดที่สูงขึ้นและผลของการใช้ยารักษาโรคพาร์กินสันสำหรับรักษาภาวะ dyskinesia¹⁰ โดยปัจจัยที่มีการศึกษาว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด

dyskinesia ได้แก่ เพศ, อายุ, อายุที่เริ่มเป็นโรคพาร์กินสัน, ระยะเวลาที่เป็นโรคพาร์กินสัน, ความรุนแรงของโรคตามเกณฑ์ Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS), ระยะของโรคพาร์กินสันตามเกณฑ์ Hoehn and Yahr Stage (H-Y stage), ขนาดยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสัน และชนิดยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสัน^{11,12}

สำหรับการศึกษาในประเทศไทยเกี่ยวกับความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ dyskinesia ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันนั้นยังไม่สามารถระบุได้ชัดเจน เนื่องจากการศึกษาในประเทศไทยเป็นการศึกษาเกี่ยวกับภาวะ motor complications ไม่ได้ทำการศึกษาถึงความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ dyskinesia โดยตรง จึงไม่สามารถตอบได้ชัดเจนว่าความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ dyskinesia เป็นอย่างไร ทั้งนี้มีการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ motor complications จำนวน 2 การศึกษา ดังการศึกษาของก้องเกียรติ ภูณท์กัณฑ์กร และคณะ ปี พ.ศ. 2549¹³ รายงานว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ใช้ยา levodopa มีอัตราการเกิด motor complications ร้อยละ 25 จากผู้ป่วยทั้งหมด 154 คน และการศึกษาของนรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์ และคณะ ปี พ.ศ. 2559¹⁴ รายงานว่ายา levodopa ชนิดที่เป็น original drugs ทำให้เกิดอาการ motor complications ได้มากกว่ายาที่เป็น generic drugs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 41.5 และร้อยละ 29.92 ตามลำดับ, $p = 0.035$) และปัจจัยที่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะ motor complications คือ กลุ่มที่เกิด motor complications จะเริ่มเป็นโรคพาร์กินสันตั้งแต่อายุยังน้อย ($p < 0.05$), มีระยะเวลาเป็นโรคที่นาน ($p < 0.05$), มีความรุนแรงของโรครุนแรง ($p < 0.05$), ใช้ยา levodopa ในขนาดที่สูง ($p < 0.05$) และใช้ยาเป็นระยะเวลานาน ($p < 0.05$) การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของภาวะ dyskinesia และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนี้ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันชาวไทย โดยเฉพาะปัจจัยด้านยารักษาโรคพาร์กินสันที่ผู้วิจัยมุ่งเน้นศึกษาทั้งจุดที่เริ่มยาและจุดที่เกิดภาวะ dyskinesia เพื่อนำผล

การศึกษาด้านปัจจัยเสี่ยงที่พบมาปรับใช้ในการใช้ยารักษาโรคพาร์กินสันสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ dyskinesia ต่อไป

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) ไปจนถึงปี พ.ศ. 2550 โดยเก็บข้อมูลในช่วงวันที่ 8 พฤษภาคม ถึง 12 มิถุนายน 2560

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยจากประสาทแพทย์ในช่วง วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 ที่มารับบริการที่ โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

- 1) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันแท้ (idiopathic PD)
- 2) ผู้ป่วยที่มีข้อมูลการรักษาโรคพาร์กินสันในเวชระเบียนผู้ป่วยนอก
- 3) ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์อย่างน้อย 1 ครั้ง หลังจากได้รับยารักษาโรคพาร์กินสันนานอย่างน้อย 6 เดือน

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการการวิจัย

- 1) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าถึงประวัติการรักษาและประวัติการใช้ยารักษาโรคพาร์กินสัน
- 2) ผู้ป่วยที่ไม่ทราบประวัติการวินิจฉัยโรคพาร์กินสัน
- 3) ผู้ป่วยที่ไม่ทราบประวัติการเริ่มยารักษาโรคพาร์กินสัน

วิธีดำเนินงานวิจัย

ผู้วิจัยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเข้างานวิจัย โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยเป็น idiopathic PD หลังจากนั้นผู้วิจัยบันทึกข้อมูลการรักษาของผู้ป่วยจากเวชระเบียน ได้แก่ 1) เพศ 2) อายุ 3) อายุที่เริ่มเป็นโรคพาร์กินสัน 4) ระยะเวลาการเป็นโรค

พาร์กินสัน 5) โรคประจำตัวอื่น ๆ 6) ยารักษาโรคพาร์กินสันที่ผู้ป่วยได้รับ 7) ขนาดยา Levodopa ที่ได้รับต่อวัน 8) ขนาดยารักษาโรคพาร์กินสันชนิดต่าง ๆ เมื่อเทียบเป็นขนาดยา Levodopa ต่อวัน (Levodopa equivalent dose daily, LEDD) โดยคำนวณตามวิธีของ Tomlinson และคณะ¹⁵

การวินิจฉัยภาวะ dyskinesia ในการศึกษานี้ ทำโดยประสาทแพทย์ ด้วยการตรวจร่างกาย (physical examination) ในระบบประสาทและการเคลื่อนไหว สำหรับการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ถือว่ามีความ dyskinesia ทำโดยผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่มีการวินิจฉัยจากประสาทแพทย์ว่าเป็น Parkinson's disease with dyskinesia

การวิเคราะห์ข้อมูล

คำนวณความชุกของภาวะ dyskinesia เป็นร้อยละ และวิเคราะห์ความแตกต่างของตัวแปรเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิด dyskinesia และกลุ่มที่ไม่เกิด dyskinesia โดยข้อมูลเชิงปริมาณวิเคราะห์ด้วยสถิติ independent t-test เมื่อการกระจายข้อมูลเป็นปกติ และวิเคราะห์ด้วยสถิติ Mann-Whitney U test เมื่อการกระจายข้อมูลไม่เป็นปกติ สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-Square test และ Fisher's Exact test โดยกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha=0.05$

การเปรียบเทียบจำนวนและขนาดของยารักษาโรคพาร์กินสันที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะ dyskinesia (ตารางที่ 4 และ 5) มีคำจำกัดความของ “ครั้งแรกที่ได้รับยา” หมายถึง จำนวนหรือขนาดของยารักษาโรคพาร์กินสันที่ผู้ป่วยได้รับเป็นครั้งแรกหลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ส่วนคำจำกัดความของ “ครั้งล่าสุดที่ได้รับยา” หมายถึง จำนวนหรือขนาดของยารักษาโรคพาร์กินสันที่ผู้ป่วยได้รับ ณ จุดเวลาที่ผู้ป่วยเกิดภาวะ dyskinesia ในกลุ่มที่เกิด dyskinesia และจำนวนหรือขนาดของยา

รักษาโรคพาร์กินสันที่ผู้ป่วยได้รับ ณ เวลาที่ผู้วิจัยเก็บข้อมูล ในกลุ่มที่ไม่เกิด dyskinesia

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลในเวชระเบียน พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น idiopathic PD จำนวน 303 คน แต่เป็นผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษาจำนวน 37 คน และเป็นผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ไม่มีข้อมูลการรักษาด้วยยารักษาโรคพาร์กินสัน จำนวน 77 คน ดังนั้นมีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการวิจัยจำนวน 189 คน เป็นเพศชาย 88 คน (ร้อยละ 46.56), เพศหญิง 101 คน (ร้อยละ 53.44), อายุเฉลี่ย (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 73.98 ± 9.82 ปี, ระยะเวลาเป็นโรคพาร์กินสัน 5.50 ± 4.12 ปี, อายุที่เริ่มเป็นโรคพาร์กินสัน 69.19 ± 9.85 ปี และโรคร่วมที่พบได้บ่อย 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง 111 คน (ร้อยละ 58.73) ไชมันในเลือดสูง 90 คน (ร้อยละ 47.62) และโรคสมองเสื่อม 48 คน (ร้อยละ 25.40) ดังตารางที่ 1

หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสัน ผู้ป่วยทุกราย (N=189) ได้รับการรักษาโรคพาร์กินสันในครั้งแรกของการรักษา โดยพบว่าในครั้งแรกของการรักษาผู้ป่วยได้รับยา levodopa จำนวน 179 คน (ร้อยละ 94.71) และได้รับยากลุ่มอื่น ๆ เรียงตามความถี่จากมากไปหาน้อย ดังนี้ กลุ่ม dopamine agonists จำนวน 26 คน (ร้อยละ 13.76), กลุ่ม catechol-O-methyl transferase inhibitors (COMT-inhibitors) จำนวน 14 คน (ร้อยละ 7.41) และกลุ่ม monoamine oxidase inhibitor (MAO-B inhibitors) จำนวน 8 คน (ร้อยละ 4.23) ตามลำดับ และขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นดังนี้ levodopa เฉลี่ย 329.49 ± 201.94 มิลลิกรัม/วัน (มก./วัน), ขนาดยารักษาโรคพาร์กินสันชนิดต่าง ๆ เทียบเป็นขนาดยา levodopa ต่อวัน (levodopa equivalent daily dose: LEDD) เฉลี่ย 341.82 ± 243.53 มก./วัน โดยชนิดของยาและขนาดยารักษาโรคพาร์กินสันที่ผู้ป่วยได้รับครั้งแรก ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้างานวิจัย (N = 189)

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	88 (46.56)
หญิง	101 (53.44)
อายุ (ปี), (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	73.98 ± 9.82
อายุที่ได้รับการวินิจฉัยโรคพาร์กินสัน (ปี), (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	69.19 ± 9.85
ระยะเวลาของการเป็นโรคพาร์กินสัน (ปี), (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	5.50 ± 4.12
โรคประจำตัว	
โรคสมองเสื่อม	48 (25.40)
โรคหลอดเลือดสมอง	25 (14.7)
โรคความดันโลหิตสูง	111 (58.73)
โรคเบาหวาน	47 (24.87)
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	90 (47.62)
โรคไตวายเรื้อรัง	20 (10.58)
โรคกระดูกและข้ออักเสบ	24 (18.70)

ตารางที่ 2 ชนิดยาและขนาดยารักษาโรคพาร์กินสันที่ผู้ป่วยได้รับครั้งแรก (N = 189)

ยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	ขนาดยา (มก./วัน) ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
Levodopa	179 (94.71)	329.49 \pm 201.94
COMT inhibitors		
Entacapone	14 (7.41)	457.14 \pm 224.34
Dopamine agonists	26 (13.76)	
Pramipexole	15 (7.94)	0.69 \pm 0.31
Bromocriptine	10 (5.29)	4.63 \pm 0.84
Piribedil	1 (0.53)	100
MAO-B inhibitors	8 (4.23)	
Selegiline	7 (3.70)	5.71 \pm 1.89
Rasagiline	1 (0.53)	0.5
LEDD	-	341.82 \pm 243.53

หมายเหตุ: LEDD; levodopa equivalent daily dose

ความชุกของภาวะ dyskinesia และลักษณะทางคลินิกของกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะ dyskinesia จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าการวิจัยจำนวน 189 คน พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดภาวะ dyskinesia จำนวน 19 คน ดังนั้นความชุกของภาวะ dyskinesia ที่พบในการศึกษานี้เท่ากับร้อยละ 10.1 สำหรับลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกันของผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะ dyskinesia ได้แก่ กลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia มีสัดส่วนของเพศชาย (ร้อยละ 68.4) มากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 31.6) ต่างกับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia ซึ่งมีสัดส่วนของเพศชาย (ร้อยละ 44.1) กับเพศหญิง (ร้อยละ 55.9) ใกล้เคียงกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.044$), อายุเฉลี่ยขณะที่เกิดภาวะ dyskinesia ของกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia (63.79 ± 10.45 ปี) น้อยกว่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (75.12 ± 9.10 ปี) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$), อายุที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันในกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia (57.21 ± 11.54 ปี) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (70.52 ± 8.71 ปี) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

เมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่ากลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia มีผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันเมื่ออายุน้อยหรือเมื่ออายุไม่เกิน 50 ปี (Young Onset Parkinson's disease; YOPD) ร้อยละ 36.8 และสัดส่วนของผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ dyskinesia (ร้อยละ 26.3) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด dyskinesia (ร้อยละ 62.4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) ขณะที่โรคร่วมอื่น ๆ ไม่พบความแตกต่างในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia มีระยะเวลาของการเป็นโรคพาร์กินสันจนเกิดภาวะ dyskinesia เฉลี่ย 6.89 ± 5.01 ปี ซึ่งมีแนวโน้มมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia คือ 4.76 ± 3.17 ปี ($p = 0.064$) โดยระยะเวลาดังกล่าวในทั้งสองกลุ่มถือว่าเป็นระยะเวลาในการรักษาด้วยยารักษาโรคพาร์กินสัน (treatment duration) ด้วย เนื่องจากผู้ป่วยทุกรายได้รับยาหลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสัน จึงอาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยมีระยะเวลาเฉลี่ย 6.89 ± 5.01 ปี ในการเกิด dyskinesia หลังจากเริ่มยารักษาโรคพาร์กินสัน ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะ dyskinesia

ตัวแปร	ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (N = 170)	เกิดภาวะ dyskinesia (N = 19)	p value
เพศ ^a , จำนวน (ร้อยละ)			
ชาย	75 (44.1)	13 (68.4)	0.044*
หญิง	95 (55.9)	6 (31.6)	
อายุ ^c (ปี), ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (มัธยฐาน)	75.12 \pm 9.10 (76)	63.79 \pm 10.45 (66)	< 0.001*
อายุที่ได้รับการวินิจฉัยโรคพาร์กินสัน ^c (ปี), ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (มัธยฐาน)	70.52 \pm 8.71 (71)	57.21 \pm 11.54 (59)	< 0.001*
ระยะเวลาของการเป็นโรคพาร์กินสัน ^c (ปี), ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (มัธยฐาน)	4.76 \pm 3.17 (4)	6.89 \pm 5.01 (5)	0.064
โรคประจำตัว, จำนวน (ร้อยละ)			
โรคสมองเสื่อม ^b	44 (25.9)	4 (21.1)	0.786
โรคหลอดเลือดสมอง ^b	25 (14.7)	0 (0)	0.082
โรคความดันโลหิตสูง ^a	106 (62.4)	5 (26.3)	0.002*
โรคเบาหวาน ^b	45 (26.5)	2 (10.1)	0.166
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ ^a	85 (50)	5 (26.3)	0.050
โรคไตวายเรื้อรัง ^b	18 (10.6)	2 (10.5)	1.000
โรคกระดูกและข้ออักเสบ ^b	21 (12.4)	3 (15.8)	0.715

หมายเหตุ: ^a แสดงค่าสถิติ p value จาก Pearson Chi-Square test, ^b แสดงค่าสถิติ p value จาก Fisher's Exact test, ^c แสดงค่าสถิติ p value จาก Mann-Whitney U test, * แสดงความมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนและสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคพาร์กินสันระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะ dyskinesia ในครั้งแรกที่เริ่มยา พบว่าผู้ป่วยเกือบทุกรายในกลุ่มที่เกิด dyskinesia ได้รับยา levodopa (ร้อยละ 94.7) ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่เกิด dyskinesia ที่ได้รับยา levodopa (ร้อยละ 94.7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$) แต่พบว่ากลุ่มที่เกิด dyskinesia ได้รับยา entacapone (ร้อยละ 26.3) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (ร้อยละ 5.3) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

($p = 0.007$) ส่วนยาอื่น ๆ ไม่พบความแตกต่างในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังตารางที่ 4

สำหรับการเปรียบเทียบจำนวนและสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคพาร์กินสัน ในครั้งที่เกิดภาวะ dyskinesia ในกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia กับการได้รับยารักษาครั้งสุดท้ายในกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะ dyskinesia ได้รับยา levodopa ร้อยละ 100 และร้อยละ 96.5 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$)

แต่จำนวนของผู้ที่ได้รับยา entacapone ในกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia (ร้อยละ 47.4) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (ร้อยละ 12.9) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ซึ่งให้ผลไปในแนวทางเดียวกับการได้รับยาครั้งแรกนอกจากนี้กลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia มีจำนวนผู้ที่ได้รับยา piribedil (ร้อยละ 15.8) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (ร้อยละ 0) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ส่วนสัดส่วนการได้ยาอื่น ๆ พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ pramipexole ($p = 0.758$), bromocriptine ($p = 1.000$), selegiline ($p = 0.624$) และ rasagiline ($p = 1.000$) ดังตารางที่ 4

ขนาดยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสันในครั้งแรกที่เริ่มยา พบว่าขนาดยา levodopa เฉลี่ยในกลุ่มที่เกิดภาวะ

dyskinesia (461.15 ± 282.00 มก./วัน) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (314.77 ± 186.41 มก./วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.018$) และขนาดยา LEDD เฉลี่ยในกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia (537.39 ± 399.11 มก./วัน) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (320.87 ± 211.94 มก./วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$) ส่วนขนาดยารักษาโรคพาร์กินสันชนิดอื่น ๆ ไม่พบความแตกต่างในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ขณะที่เมื่อเปรียบเทียบขนาดยา ณ ครั้งที่เกิดภาวะ dyskinesia ในกลุ่มที่เกิด dyskinesia กับขนาดยาคั้งล่าสุดในกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia พบว่าขนาดยา levodopa เฉลี่ยในกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia (813.27 ± 351.20 มก./วัน) มากกว่าในกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (587.02 ± 267.58 มก./วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสันระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะ dyskinesia ในครั้งแรกที่ได้รับยา และครั้งล่าสุดที่ได้รับยา

ยา	ครั้งแรกที่ได้ยา, จำนวน (ร้อยละ)			ครั้งล่าสุดที่ได้ยา, จำนวน (ร้อยละ)		
	ไม่เกิด dyskinesia (N=170)	เกิด dyskinesia (N=19)	p value ^b	ไม่เกิด dyskinesia (N=170)	+ เกิด dyskinesia (N=19)	p value ^b
Levodopa	161 (94.7)	18 (94.7)	1.000	164 (96.5)	19 (100)	1.000
COMT inhibitors						
Entacapone	9 (5.3)	5 (26.3)	0.007*	22 (12.9)	9 (47.4)	<0.001*
Dopamine agonists						
Pramipexole	13 (7.6)	2 (10.5)	0.651	31 (18.2)	4 (21.1)	0.758
Bromocriptine	9 (5.3)	1 (5.3)	1.000	12 (7.1)	1 (5.3)	1.000
Piribedil	0 (0.0)	1 (5.3)	0.101	0 (0)	3 (15.8)	<0.001*
MAO-B inhibitors						
Selegiline	7 (4.1)	0 (0)	1.000	11 (6.5)	2 (10.5)	0.624
Rasagiline	1 (0.6)	0 (0.0)	1.000	3 (1.8)	0 (0)	1.000

หมายเหตุ: + ในกลุ่มที่เกิด dyskinesia กำหนดให้ ณ จุดเวลาที่ผู้ป่วยเกิดภาวะ dyskinesia ถือเป็นการรับยาคั้งล่าสุด, ^b แสดงค่าสถิติ p -value จาก Fisher's Exact test, * แสดงความมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

และขนาดยา LEDD เฉลี่ยในกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia (1018.28 ± 549.10 มก./วัน) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (619.30 ± 316.48 มก./วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) นอกจากนี้เมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ตามขนาดยา levodopa พบว่าสัดส่วนของกลุ่มที่ได้ levodopa มากกว่า 500 มก./วัน ในกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia (ร้อยละ 84.21) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด dyskinesia (ร้อยละ 52.35) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$) ดังตารางที่ 5

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้พบความชุกของภาวะ dyskinesia ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ร้อยละ 10.1 ซึ่งความชุกที่พบในการศึกษานี้ต่ำกว่าความชุกที่ได้อ้างไว้ในการศึกษาอื่น ๆ ในต่างประเทศ อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าการศึกษามีจำนวนน้อย (189 คน) จึงไม่สะท้อนความชุกที่เกิดขึ้นทั้งหมด ซึ่งจากการศึกษาของ Nicoletti A และคณะ ปี ค.ศ. 2016¹⁶ ทำการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม (case-control study) ในผู้ป่วยจำนวน 485 คน พบความชุกของภาวะ dyskinesia ร้อยละ 26.4 และจากการศึกษาของ Schrag A และคณะ ปี ค.ศ. 2000¹² พบความชุกของภาวะ dyskinesia ร้อยละ 28 ในผู้ป่วยทั้งหมด 124 คน สำหรับการศึกษานี้ในประเทศไทย ยังไม่มีการศึกษาที่รายงานความชุกของภาวะ dyskinesia ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันชาวไทย ทั้งนี้มีการศึกษาความชุกของภาวะ motor complications ดังการศึกษาของก้องเกียรติ ภูณัท กัณฑ์พร และคณะ ปี พ.ศ. 2549¹³ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ใช้ยา levodopa 154 คน พบความชุกของ motor complications ร้อยละ 25 ซึ่งประกอบด้วยอาการขาดประสิทธิภาพก่อนกำหนด (wearing off), อาการสลับไปมาระหว่าง on และ off (on-off fluctuation), อาการเดินแล้วขาติดพื้นก้าวขาไม่ออก (freezing of gait) และอาการ dyskinesia และการศึกษาของนรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์ และคณะ ปี พ.ศ. 2559¹⁴ ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 400 คน พบว่ายา levodopa

ชนิดที่เป็น original drugs ทำให้เกิดอาการ motor complications ได้มากกว่ายา generic drugs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 41.5 และร้อยละ 29.92 ตามลำดับ, $p = 0.035$) โดยไม่ได้รายงานความชุกของ peak-dose dyskinesia ไว้ การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับความชุกของภาวะ dyskinesia ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันชาวไทย

สำหรับระยะเวลาการใช้ยารักษาโรคพาร์กินสันจนเกิด dyskinesia การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่เกิด dyskinesia มีระยะเวลาเฉลี่ย 6.89 ± 5.01 ปี หลังจากเริ่มยาครั้งแรกจนเกิด dyskinesia และการเกิด dyskinesia มีแนวโน้มสูงขึ้นตามระยะเวลาการได้รับยารักษาโรคพาร์กินสันที่นานขึ้น โดยพบว่าระยะเวลาการได้ยาน้อยกว่า 5 ปี เกิดภาวะ dyskinesia จำนวน 7 คน และระยะเวลาการได้ยามากกว่าหรือเท่ากับ 5 ปี เกิดภาวะ dyskinesia จำนวน 12 คน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Nicoletti A และคณะ ปี ค.ศ. 2016¹⁶ ที่พบการเกิด dyskinesia เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาเป็นโรคพาร์กินสัน ดังนี้ เป็นโรคพาร์กินสันนาน 0 ถึง 3 ปี พบความชุกร้อยละ 2.8, ระยะเวลา 4 ถึง 6 ปี พบความชุกร้อยละ 35.0 และระยะเวลา 6 ปี พบความชุกร้อยละ 67.4 และเมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษานี้ที่กลุ่มที่เกิด dyskinesia ทุกราย (19 คน) ได้รับยา levodopa แบบ original drug พบว่าระยะเวลาการได้ยาจนเกิด dyskinesia ของการศึกษานี้มีระยะเวลาที่นานกว่าการได้ยา original drugs ในการศึกษาของนรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์ และคณะ ปี พ.ศ. 2559¹⁴ ซึ่งรายงานระยะเวลาหลังได้ยา levodopa แบบ original drugs และแบบ generic drugs ใช้ระยะเวลาในการเกิด dyskinesia เท่ากับ 62.46 ± 37.72 และ 83.52 ± 52.74 เดือน ตามลำดับ แต่ระยะเวลาการได้ยาทั้งสองแบบ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.13$) รวมถึงระยะเวลาการเกิด motor fluctuation อื่น หลังได้ยา levodopa แบบ original drugs และแบบ generic drugs ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.07$)

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบขนาดยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสันระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะ dyskinesia ในครั้งแรกที่ได้รับยาและครั้งล่าสุดที่ได้รับยา

ยา	ครั้งแรกที่ได้รับยา มก./วัน, (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)			ครั้งล่าสุดที่ได้รับยา มก./วัน, (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)		
	ไม่เกิด dyskinesia (N=170)	เกิด dyskinesia (N=19)	<i>p</i> value	ไม่เกิด dyskinesia (N=170)	+เกิด dyskinesia (N=19)	<i>p</i> value
Levodopa ^c	314.77 \pm 186.41	461.15 \pm 282.00	0.018*	587.02 \pm 267.58	813.27 \pm 351.10	0.005*
Levodopa \leq 500 มก./วัน ^d , จำนวน (ร้อยละ)	151 (88.82)	14 (73.68)	0.06	81 (47.65)	3 (15.79)	0.008*
Levodopa $>$ 500 มก./วัน ^d , จำนวน (ร้อยละ)	19 (11.18)	5 (26.32)		89 (52.35)	16 (84.21)	
Total LEDD ^c	320.87 \pm 211.94	537.39 \pm 399.11	0.005*	619.30 \pm 316.48	1018.28 \pm 549.10	$<$ 0.001*
COMT inhibitors						
Entacapone ^c	444.44 \pm 194.37	480.00 \pm 294.96	0.898	531.82 \pm 295.02	544.44 \pm 339.53	1.000
Dopamine agonists						
Pramipexole	0.72 \pm 0.31	0.50 \pm 0.35	^A 0.366	0.86 \pm 0.71	1.06 \pm 1.32	0.745 ^c
Bromocriptine	4.58 \pm 0.88	5.00	0.800 ^c	6.25 \pm 2.20	10.00	^A 0.129
Piribedil	0	100	N/A	0	100 \pm 50	N/A
MAO-B inhibitors						
Selegiline	5.71 \pm 1.89	0	N/A	5.00	3.75 \pm 1.77	N/A
Rasagiline	0.5	0	N/A	0.67 \pm 0.29	0	N/A

หมายเหตุ: LEDD; levodopa equivalent daily dose, NA: not applicable, + ในกลุ่มที่เกิด dyskinesia กำหนดให้ ณ จุดเวลาที่ผู้ป่วยเกิดภาวะ dyskinesia ถือเป็นารับยารั้งล่าสุด, ^c แสดงค่าสถิติ *p* value จาก Mann-Whitney U test, ^d แสดงค่าสถิติ *p*-value จาก Pearson Chi-Square test, ^A แสดงค่าสถิติ *p*-value จาก Independent sample T test, N/A: data not available, * แสดงความมีนัยสำคัญทางสถิติ *p* $<$ 0.05

อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวพบว่าขนาดยา levodopa ของผู้ป่วยที่เกิด motor fluctuation ในกลุ่ม generic drugs สูงกว่า กลุ่ม original drugs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เนื่องจากผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา generic drugs ที่พบการสลายของ active ingredients และพบปัญหาด้านเวลาในการละลายของยามากกว่า original drugs จึงทำให้ generic drugs ของ levodopa มีค่าชีวประสิทธิผลเทียบเท่ากับ original drugs ที่ช่วงความเข้มข้นร้อยละ 90 ตามคำแนะนำขององค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา และมีรายงานว่าต้องใช้ขนาดยาที่มากกว่า original drugs ประมาณ 1.5 เท่าในการเกิด motor fluctuation

ความแตกต่างของผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะ dyskinesia ด้านเพศ พบว่ากลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia มีสัดส่วนของเพศชาย (ร้อยละ 68.4) มากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 31.6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.044$) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Olanow CW และคณะ ปี ค.ศ. 2013¹⁷ ที่พบว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ dyskinesia มากกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.035$) และการศึกษาของ Zappia M และคณะ ปี ค.ศ.2005¹⁸ พบว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันเพศหญิงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ dyskinesia มากกว่าเพศชายถึง 3 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยเป็นผลมาจากเพศหญิงมี genetic protective genotype ต่อการเกิดภาวะ dyskinesia น้อยกว่าในเพศชาย โดยเพศหญิงตรวจพบ Dinucleotide Short Tandem Repeat (CA_n-STR) 13,14+ genotype ซึ่งเป็น genotype ที่มีความสัมพันธ์กับการป้องกันการเกิด dyskinesia ได้น้อยกว่าเพศชาย อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจนของ genetic protective factor ต่อการป้องกันการเกิด dyskinesia แต่ทั้งนี้บางการศึกษา พบการเกิด dyskinesia ได้มากกว่าในเพศชาย จากการศึกษาของ Nicoletti A และคณะ ปี ค.ศ.2016¹⁶ พบว่ากลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia มีสัดส่วนของเพศชาย (ร้อยละ 59.4)

ไม่แตกต่างจากเพศหญิง (ร้อยละ 40.6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.8$)

ความแตกต่างของผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะ dyskinesia ด้านอายุ พบว่าอายุเฉลี่ยขณะที่เกิด dyskinesia ของกลุ่มที่เกิด dyskinesia (63.79 ± 10.45 ปี) น้อยกว่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (75.12 ± 9.10 ปี) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และอายุที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันในกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia (57.21 ± 11.54 ปี) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (70.52 ± 8.71 ปี) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ทั้งนี้เกณฑ์วินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันเมื่ออายุน้อย (Young Onset Parkinson's Disease; YOPD) ส่วนใหญ่จะวินิจฉัยเมื่อเริ่มเป็นโรคพาร์กินสันตั้งแต่อายุ 40 ปี¹⁹ หรือ 50 ปี²⁰ โดยผู้วิจัยใช้เกณฑ์อายุที่ 50 ปี ในการตัดสินว่าเป็น YOPD พบว่ากลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia มีผู้ป่วยที่เป็น YOPD (ร้อยละ 36.8) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (ร้อยละ 1.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่เป็น YOPD ในการศึกษาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ dyskinesia การที่ผู้วิจัยจัดกลุ่มผู้ป่วยว่าเป็น YOPD หรือไม่นั้น เนื่องจากข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับ dyskinesia หลายการศึกษาบ่งชี้ว่าภาวะ dyskinesia มีความสัมพันธ์กับอายุที่เริ่มเป็นโรคพาร์กินสันและสัมพันธ์กับ YOPD ดังเช่นการศึกษาของ Olanow CW และคณะ ปี ค.ศ. 2013¹⁷ ที่พบว่าผู้ป่วย YOPD มีความเสี่ยงต่อการเกิด dyskinesia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และสอดคล้องกับการศึกษาของ Quinn N และคณะ ปี ค.ศ. 1987²¹ ซึ่งพบว่าผู้ป่วย YOPD ที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 40 ปี พบการเกิดภาวะ dyskinesia สูงถึงร้อยละ 94 ขณะเดียวกันการศึกษาของ Kumar N และคณะ ปี ค.ศ. 2005²² ทำการเปรียบเทียบการเกิด dyskinesia ภายในระยะเวลา 5 ปี พบว่าผู้ป่วยที่เริ่มเป็นโรคพาร์กินสันตอนอายุน้อยจะเกิด dyskinesia ได้มากกว่า โดยผู้ป่วยที่เริ่มเป็นโรคที่อายุ 50 ถึง 59 ปี จะพบความชุกการเกิด

dyskinesia ร้อยละ 53 ขณะที่ผู้ป่วยที่เริ่มเป็นโรคที่อายุ 70 ถึง 79 ปี จะพบความชุกการเกิด dyskinesia ร้อยละ 16 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีความเกี่ยวข้องกับการเกิด dyskinesia ในผู้ป่วย YOPD ด้วย โดยพบว่าความผันแปรของยีน PARK2 มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ dyskinesia^{23,24} และการผันแปรทางพันธุกรรมของยีน PARK2 เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดใน การทำให้เกิด YOPD ด้วย^{24,25} ซึ่งยีน PARK2 เป็นยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคพาร์กินสันที่เกิดจากพันธุกรรม (autosomal recessive juvenile Parkinson's disease) โดยมีหน้าที่สร้างและควบคุมการทำงานของโปรตีน parkin ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ช่วยเซลล์สมองในการสลายโปรตีนบางตัวที่เป็นพิษต่อ dopaminergic cell เมื่อเกิดความผันแปรของยีน PARK2 ขึ้น จึงทำให้โปรตีน parkin ทำหน้าที่ผิดปกติและเกิดความเป็นพิษต่อ dopaminergic neurons ตามมา รวมถึงผู้ป่วย YOPD อาจเกิด dyskinesia จากพยาธิสภาพของโรคพาร์กินสันที่ nigro-striatal dopaminergic cell ถูกทำลายจนมีจำนวนลดลงเรื่อย ๆ หากเป็นโรคตั้งแต่อายุน้อย ๆ จะมีระยะเวลาที่เป็นโรคนาน ส่งผลให้ nigro-striatal dopaminergic cell ถูกทำลายไปมากกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคตอนอายุมาก และทำให้เกิด dyskinesia ตามมาได้มาก^{26,27} สำหรับในประเทศไทย ตรวจพบการเกิด PARK2 point mutation, p. M1T จำนวน 4 คน จากทั้งหมด 513 คน (ร้อยละ 0.8) ในการศึกษาแบบ cohort study ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันชาวไทย ซึ่งเป็นการเกิดความผันแปรในตำแหน่งนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคพาร์กินสัน²⁸

การได้รับยาและขนาดยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสันเมื่อพิจารณา ณ เวลาที่ได้ยารักษาโรคพาร์กินสันครั้งแรกพบว่าสัดส่วนการได้รับยา entacapone ในกลุ่มที่เกิด dyskinesia มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด dyskinesia ($p = 0.007$) แต่ไม่พบว่าขนาดยา entacapone ในคนที่ได้ยานี้แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p = 0.898$) ส่วนขนาดยาที่พบว่ามีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่เกิด dyskinesia และไม่เกิด

dyskinesia คือ ผู้ป่วยที่เกิด dyskinesia มีขนาดยา levodopa และขนาดรวมของยารักษาโรคพาร์กินสันชนิดต่าง ๆ เทียบเป็นขนาดยา levodopa (LEDD) สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิด dyskinesia ($p = 0.018$ และ $p = 0.005$ ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษายังไม่อาจสรุปได้ว่าการให้การรักษาโรคพาร์กินสันในครั้งแรกด้วยยา entacapone หรือ ยา levodopa ในขนาดที่สูง หรือ LEDD ในขนาดที่สูง เป็นปัจจัยทำให้เกิด dyskinesia เนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษาที่ไม่ได้ติดตามการให้ยาในทุกรอบการรักษาไปจนเกิดภาวะ dyskinesia

การได้รับยาและขนาดยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสัน เวลาที่เกิดภาวะ dyskinesia จากการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะ dyskinesia มีขนาดยา levodopa และ LEDD เฉลี่ยมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิด dyskinesia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (813.27 ± 351.10 และ 587.02 ± 267.58 , $p = 0.005$ และ 619.30 ± 316.48 และ 1018.28 ± 549.10 , $p < 0.001$ ตามลำดับ) โดยเฉพาะอย่างยิ่งพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ levodopa ขนาดมากกว่า 500 มก./วัน ในกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด dyskinesia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Nicoletti A และคณะปี ค.ศ. 2016¹⁶ ซึ่งพบว่า การได้รับยา levodopa มากกว่า 500 มก./วันจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ dyskinesia ถึง 7.75 เท่า เมื่อเทียบกับการได้รับยา levodopa น้อยกว่าหรือเท่ากับ 500 มก./วัน และจากการศึกษาของ Olanow CW และคณะปี ค.ศ. 2013¹⁷ พบว่า ขนาดยา levodopa เฉลี่ยต่อวันที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ dyskinesia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) สำหรับการเกิดภาวะ dyskinesia จากยา levodopa^{26,27} สามารถอธิบายได้ด้วยเภสัชจลนศาสตร์และกลไกการออกฤทธิ์ของยา โดย levodopa เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นเพียง 1.5-2 ชั่วโมง จึงทำให้ไปกระตุ้น dopaminergic neuron แบบเป็นช่วง ๆ ไม่สม่ำเสมอ (pulsatile stimulation) โดยที่ ยา levodopa มีเป้าหมายออกฤทธิ์ที่ GABA-ergic

medium spiny neuron (MSNs) ที่ประกอบอยู่ใน striatum และเป็นบริเวณที่เชื่อมต่อการทำงานร่วมกันระหว่าง striatum และ globus pallidus internus (GPi) จากการกระตุ้นของ levodopa แบบ pulsatile stimulation จะเหนี่ยวนำให้โปรตีนและยีนที่บริเวณ striatal มีจำนวนลดลง ทำให้ striatal output เกิดการเปลี่ยนแปลง โดยมีผลเพิ่ม output ของ motor cortex ร่วมกับมีผลต่อ GPi ซึ่งเป็น inhibitory output ที่ส่งสัญญาณไปยัง thalamus เกิดความถี่ของการส่งสัญญาณลดลง แล้วทำให้การส่งสัญญาณไปยัง thalamus ลดลงท้ายที่สุดทำให้ motor cortex ทำงานมากขึ้น และส่งผลให้เกิดภาวะ dyskinesia ตามมาได้ สำหรับผลของ LEDD ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าขนาดยา LEDD ในกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia (1018.28 ± 549.10 มก./วัน) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (619.30 ± 316.48 มก./วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แสดงให้เห็นว่าหลังเริ่มยารักษาโรคพาร์กินสันมาระยะหนึ่งมีการปรับเพิ่มขนาดยาต่าง ๆ สูงขึ้น เพื่อควบคุมอาการของโรคจากการที่มีขนาดยาชนิดต่าง ๆ ที่สูงขึ้นกว่าช่วงที่มีการเริ่มยา โดยเฉพาะขนาดของ levodopa ที่เพิ่มขึ้นน่าจะส่งผลต่อขนาดยารวมของ LEDD อย่างมาก เนื่องจากพบขนาดของ levodopa ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มที่เกิด dyskinesia ขณะที่ยาอื่น ๆ ไม่พบความแตกต่างนี้ การที่พบ LEDD ที่สูงขึ้นในกลุ่มที่เกิดภาวะ dyskinesia สอดคล้องกับการศึกษาของ Nicoletti A และคณะ ปี ค.ศ. 2016¹⁶ ที่พบว่าขนาดยา LEDD ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ dyskinesia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$)

สำหรับการได้ยา piribedil ณ เวลาที่เกิดภาวะ dyskinesia พบว่ากลุ่มที่เกิด dyskinesia มีสัดส่วนการได้ยา piribedil (ร้อยละ 15.8) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ dyskinesia (ร้อยละ 0) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษามีผู้ป่วยได้รับยานี้จำนวนน้อย โดยมีผู้ป่วยเพียง 3 คนเท่านั้นที่ได้รับยา

piribedil จึงไม่อาจสรุปได้ว่า piribedil เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะ dyskinesia ทั้งนี้มีเพียงข้อมูลการศึกษาของ piribedil ในสัตว์ทดลอง แต่พบว่าการเปลี่ยนการให้ยาจาก levodopa เป็น piribedil ซึ่งเป็น long-acting dopamine D2/D3 agonist ทำให้การเกิด dyskinesia และความรุนแรงของ dyskinesia ในสัตว์ทดลองลดลงได้²⁹

สำหรับการได้รับยา entacapone ในการศึกษาี้พบว่ามีส่วนของกลุ่มที่ได้รับ entacapone ในกลุ่มที่เกิด dyskinesia สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด dyskinesia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งจุดเวลาที่เริ่มให้ยารักษาโรคพาร์กินสัน และจุดที่เกิดภาวะ dyskinesia ($p = 0.007$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) สอดคล้องกับผลการศึกษาระบบ systematic review ของ Li J และคณะ ปี ค.ศ. 2017³⁰ โดยรวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled trial ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า จำนวน 14 การศึกษา เปรียบเทียบผลของการได้ยา entacapone เพื่อเป็นยาเสริมในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันระยะท้ายที่มี motor fluctuation เทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่ายา entacapone เพิ่มความเสี่ยงการเกิด dyskinesia ได้ 2 เท่า เมื่อเทียบกับหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Odd ratio 2.00, 95% CI: 1.56-2.58, $p < 0.01$) แสดงให้เห็นว่าผลโดยรวมของยา entacapone ทำให้ความเสี่ยงการเกิด dyskinesia มากขึ้น นอกจากนี้จากการศึกษาของ Koller W และคณะ ปี ค.ศ. 2005³¹ ศึกษาการให้ยา levodopa/carbidopa/entacapone (LCE) แทนการให้ยา levodopa/carbidopa ในผู้ป่วยที่มีภาวะ wearing off โดยติดตามผลหลังจากให้ยานาน 4 สัปดาห์ พบว่าการให้ LCE ทำให้เกิดภาวะ dyskinesia ร้อยละ 8.5 และทำให้อาการ dyskinesia เป็นมากขึ้นร้อยละ 43.6 ในผู้ป่วยที่เดิมมีภาวะนี้อยู่แล้ว อย่างไรก็ตามยังมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งของ entacapone ต่อการเกิด dyskinesia ดังการศึกษาของ Olanow CW และคณะ ปี ค.ศ. 2013¹⁷ ซึ่งศึกษาผลของ LCE ในกลุ่มผู้ป่วยโรคพาร์กินสันรายใหม่ที่ยังไม่มี motor fluctuation พบว่า LCE ไม่มีผลต่อการเกิด dyskinesia แต่การเกิด

ภาวะนี้สัมพันธ์กับขนาดยา levodopa ที่สูงขึ้น ทั้งนี้กลไกการออกฤทธิ์ของยา entacapone เกิดจากยาไปยับยั้งเอนไซม์ COMT บริเวณนอกระบบประสาทส่วนกลาง มีผลลดการทำลายยา levodopa ส่งผลให้ยา levodopa เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางและออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น³² ดังนั้นจึงควรมีการติดตามการเกิด dyskinesia เป็นระยะ ๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา entacapone

การศึกษานี้มีข้อจำกัดของการศึกษาบางประการ โดยเป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังและการจัดว่าผู้ป่วยมีภาวะ dyskinesia ทำโดยการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนที่ประสาทแพทย์วินิจฉัยว่าเป็น Parkinson's disease with dyskinesia การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับความชุกของภาวะ dyskinesia เท่านั้น และการศึกษาไม่ได้หาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ ต่อการเกิด dyskinesia ด้วยสถิติวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (Multivariate analysis) ทำให้ไม่สามารถกำจัดผลของตัวแปรต่าง ๆ ต่อการเกิด dyskinesia ได้ จึงไม่อาจสรุปว่าปัจจัยจากการได้รับยา entacapone, ขนาดยา levodopa ที่สูง และขนาดยา LEDD ที่สูง เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด dyskinesia ได้อย่างแท้จริง รวมถึงในการศึกษาไม่ได้เก็บข้อมูลของยากุ่มอื่น ๆ ที่มีรายงานว่ากระตุ้นให้เกิดอาการ dyskinesia เช่น ยารักษาโรคทางจิต (antipsychotics) รุ่นที่ 1 และ 2 ที่กระตุ้นให้เกิด tardive dyskinesia ต่อปี ร้อยละ 5.5 และร้อยละ 3.9 ตามลำดับ³³ ดังนั้นจึงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าการเกิด dyskinesia ในการศึกษานี้ไม่มีผลรบกวนจากตัวแปรด้านยาอื่น ๆ นอกเหนือจากยารักษาโรคพาร์กินสัน นอกจากนี้การศึกษานี้เป็นการศึกษาในสถานพยาบาลแห่งเดียว ผลการศึกษาที่ได้จึงอาจพบความแตกต่างจากผลที่ได้ในสถานพยาบาลอื่น ๆ ซึ่งควรมีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

สรุปผลการศึกษา

ภาวะ dyskinesia เป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนด้านการเคลื่อนไหว การศึกษาเบื้องต้นนี้พบความชุกของภาวะ dyskinesia ร้อยละ 10.1 ปัจจัยในผู้ป่วยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ dyskinesia เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิด dyskinesia ได้แก่ เพศชาย, อายุน้อย, อายุที่เริ่มเป็นโรคพาร์กินสันน้อย, ได้รับยา entacapone, มีขนาดยา levodopa ที่สูง โดยเฉพาะขนาดที่สูงกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวันและมีขนาดยา LEDD ที่สูง ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกดังกล่าวข้างต้นควรได้รับการติดตามการเกิดภาวะ dyskinesia เป็นระยะอย่างใกล้ชิดภายหลังจากเริ่มยารักษาโรคพาร์กินสัน

เอกสารอ้างอิง

1. Jain L, Benko R, Safranek S. Clinical inquiries. Which drugs work best for early Parkinson's disease? J Fam Pract. 2012;61(2):106-8.
2. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al.; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004;351(24):2498-508.
3. Fabbrini G, Brotchi JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG. Levodopa-induced dyskinesias. Mov Disord. 2007;22(10):1379-89.
4. Grandas F, Galiano ML, Taberner C. Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. J Neurol. 1999;246:1127-33.
5. Parkinson Study Group. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. Arch Neurol. 2009;66(5):563-70.
6. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2007;6(6):513-20.

7. Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD study. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(1):34-44.
8. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord.* 2005;20(2):224-30.
9. Péchevis M, Clarke CE, Vieregge P, Khoshnood B, Deschaseaux-Voinet C, Berdeaux G, et al. Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study. *Eur J Neurol.* 2005;12:956-63.
10. Suh DC, Pahwa R, Mallya U. Treatment patterns and associated costs with Parkinson's disease levodopa induced dyskinesia. *J Neurol Sci.* 2012;319:24-31.
11. Fahn S; Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol.* 2005;252 Suppl 4:IV37-42.
12. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain.* 2000;123:2297-305.
13. Kulkantrakorn K, Tiamkao S, Pongchaiyakul C, Pulkes T. Levodopa induced motor complications in Thai Parkinson's disease patients. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(5):632-7.
14. Kasemsap N, Onsanit S, Chiewthanakul P, Kongbunkiat K, Tanking C, Vorasoot N, et al. Efficacy and motor complications of original and generic levodopa in Parkinson's disease treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1185-9.
15. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic Review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15): 2649-53.
16. Nicoletti A, Mostile G, Nicoletti G, Arabia G, Iliceto G, Lamberti P, et al. Clinical phenotype and risk of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2016;263:888-94
17. Olanow CW, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al.; Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators. Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(8):1064-71.
18. Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, Arabia G, Annesi F, Messina D, et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study. *Arch Neurol.* 2005;62(4):601-5.
19. Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology.* 1991;41(2):168-73.
20. American Parkinson Disease Association [Internet]. Staten Island (NY): The Association; c2017. What is Parkinson's disease?-- Early onset Parkinson's disease [cited 2017 Jan 29]. Available from: <https://www.apdaparkinson.org/what-is-parkinsons/early-onset-parkinsons-disease>
21. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1987;2(2):73-91.
22. Kumar N, Van Garpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. levodopa dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord.* 2005;20(3):342-4.
23. Dekker MCJ, Bonifati V, van Duijn CM. Parkinson's disease: piecing together a genetic jigsaw. *Brain.* 2003;126:1722-33.
24. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2006;5:355-63.
25. Hedrich K, Eskelson C, Wilmot B, Marder K, Harris J, Garrels J, et al. Distribution, type, and origin of *Parkin* mutations: review and case studies. *Mov Disord.* 2004;19(10):1146-57.
26. Guridi J, Gonzalez-Redondo R, Obeso JA. Clinical features, pathophysiology, and treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:943159.
27. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical feature, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med J.* 2007;83(980):384-8.
28. Pulkes T, Choubtum L, Chitphuk S, Thakkinstian A, Pongpakdee S, Kulkantrakorn K, et al. Glucocerebrosidase mutations in Thai patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:986-91.
29. Smith LA, Jackson MJ, Johnston L, Kuoppamaki M, Rose S, Al-Barghouthy G, et al. Switching from levodopa to the long-acting dopamine D2/D3 agonist piribedil reduces the expression of dyskinesia while maintaining effective motor activity in MPTP-treated primates. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(3):112-25.

30. Li J, Lou Z, Liu X, Sun Y, Chen J. Efficacy and safety of adjuvant treatment with entacapone in advanced Parkinson's disease with motor fluctuation: a systematic meta-analysis. *Eur Neurol.* 2017;78:143-53.
31. Koller W, Guarnieri M, Hubble J, Rabinowicz AL, Silver D; SELECT-TC Study Group. An open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo (carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off. *J Neural Transm (Vienna).* 2005;112:221-30.
32. Bhidayasiri R, editor. Clinical practice guideline for diagnosis and management of Parkinson's disease. Bangkok: Chulalongkorn Center of Excellence for Parkinson's disease and related Disorders; 2010.
33. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21:151-6.