

ยาใหม่สำหรับภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน : Pimavanserin

ทวนธน บุญลือ^{1*}

¹ ว.ภ. (เภสัชบำบัด) , อาจารย์, กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

* ติดต่อผู้พิมพ์: ทวนธน บุญลือ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี 85 ถ.สถลมารค ต.เมืองศรีโค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

E-mail: tuanthon.b@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

ยาใหม่สำหรับภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน : Pimavanserin

ทวนธน บุญลือ^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2561; 14(2) : 26-34

รับบทความ : 14 มกราคม 2561

ตอบรับ : 30 เมษายน 2561

ภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันเป็นภาวะที่พบในระยะท้ายของโรคซึ่งมักเกิดหลังได้รับการวินิจฉัยโรคพาร์กินสันแล้ว อาการที่พบได้บ่อยคือ การเห็นภาพหลอน การหลงผิด ความซุกซนของอาการพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน เมื่อเกิดภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยโดยเพิ่มความพิการและอัตราการเสียชีวิตรวมถึงลดคุณภาพชีวิตของผู้ดูแล การวินิจฉัยภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันจะใช้เกณฑ์วินิจฉัยของสถาบันสุขภาพจิตแห่งชาติประเทศสหรัฐอเมริกาและสถาบันโรคระบบประสาทและโรคหลอดเลือดสมองประเทศสหรัฐอเมริกา โดยต้องมีอาการอย่างน้อย 1 อาการจาก การเห็นภาพหลอน การรับรู้ความจริงผิดไป ประสาทหลอนหรือหลงผิด รวมทั้งอาการต้องเกิดหลังได้รับการวินิจฉัยโรคพาร์กินสันและไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายอาการเหล่านี้ได้ การรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันตามแนวทางการรักษาแนะนำให้ใช้ยา clozapine เนื่องจากมีผลต่อการเคลื่อนไหวน้อยที่สุดในการรักษาอย่างไรก็ตามยา clozapine ต้องติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาที่มีความจำเพาะต่อการรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากเดิมโดยไม่ผ่านสารสื่อประสาทโดปามีนคือ ยา pimavanserin ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์เป็น 5-HT_{2A} inverse agonist ซึ่งมีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันเป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่ายา pimavanserin สามารถลดคะแนน Parkinson's disease-adapted scale for assessment of positive symptoms (SAPS-PD) ได้มากกว่ากว่ายาหลอกและมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากยาหลอก ยา pimavanserin จึงได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาภาวะโรคจิตจากโรคพาร์กินสันซึ่งเป็นยาตัวแรกที่ได้รับการรับรองในข้อบ่งชี้นี้ โดยใช้ในขนาด 34 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตามยานี้ต้องมีการศึกษาประสิทธิภาพในระยะยาวรวมถึงความคุ้มค่าในการรักษาเพื่อนำมาใช้ในเวชปฏิบัติต่อไป

คำสำคัญ: ภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน, พิมาวานเซอริน , โคลซาปีน

A new drug for Parkinson's Disease Psychosis : Pimavanserin

Tuanthon Boonlue^{1*}

¹ BCP, Lecturer, Division of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Science, Ubonratchathani University

* **Corresponding author** : Tuanthon Boonlue, Faculty of Pharmaceutical Science, Ubonratchathani University, 85 Sathonlamark Road,
Warin Chamrap, Ubon Ratchathani 34190 E-mail: tuanthon.b@ubu.ac.th

Abstract

A new drug for Parkinson's Disease Psychosis : Pimavanserin

Tuanthon Boonlue^{1*}

IJPS, 2018; 14(2) : 26-34

Received : 14 January 2018

Accepted : 30 April 2018

Parkinson's disease psychosis (PDP) is a common problem in late stage of Parkinson's disease. Patients with Parkinson's disease psychosis usually present with visual hallucinations and delusions. The prevalence of Parkinson's disease psychosis shows in a half of patients with Parkinson's disease. The consequence of Parkinson's disease psychosis affects both patients and caregivers. For patients with diagnosed of PDP, the increased risk of morbidity and mortality can occur and also decrease caregiver's quality of life. The diagnosis of Parkinson's disease psychosis following The National Institute of Mental Health (NIMH) and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) criteria that patient should has one of illusion, false sense of presence, hallucinations or delusion and the symptoms must occur after received diagnosis of Parkinson's disease. The recommendation for management of Parkinson's disease psychosis is using clozapine because the drug possess less effect on movement system. However, the use of clozapine should monitor for serious life threatening side effects. The developing medications for Parkinson's disease psychosis has their own mechanism beyond dopaminergic system modification. Pimavanserin, 5-HT_{2A} inverse agonist, has good efficacy and safety in patients with Parkinson's disease psychosis. In 6-weeks clinical trial, pimavanserin could decrease Parkinson's disease-adapted scale for assessment of positive symptoms (SAPS-PD) score better than placebo with no difference in term of adverse events. The US Food and Drug Administration (FDA) has been approved pimavanserin, the first agent in the class of drug for Parkinson's disease psychosis in the dose of 34 mg per day. However, long term effectiveness, safety and economic evaluations of pimavanserin still require more data using in clinical practice.

Keywords: Parkinson's disease psychosis, pimavanserin, clozapine

บทนำ

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease; PD) เป็นโรคที่เกิดจากการเสื่อมของระบบประสาทที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุและมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง การเสื่อมของเซลล์ประสาทโดยเฉพาะเซลล์ประสาทของสารสื่อประสาท dopamine ในบริเวณ Substantia nigra pars compacta (SNpc) ทำให้เกิด

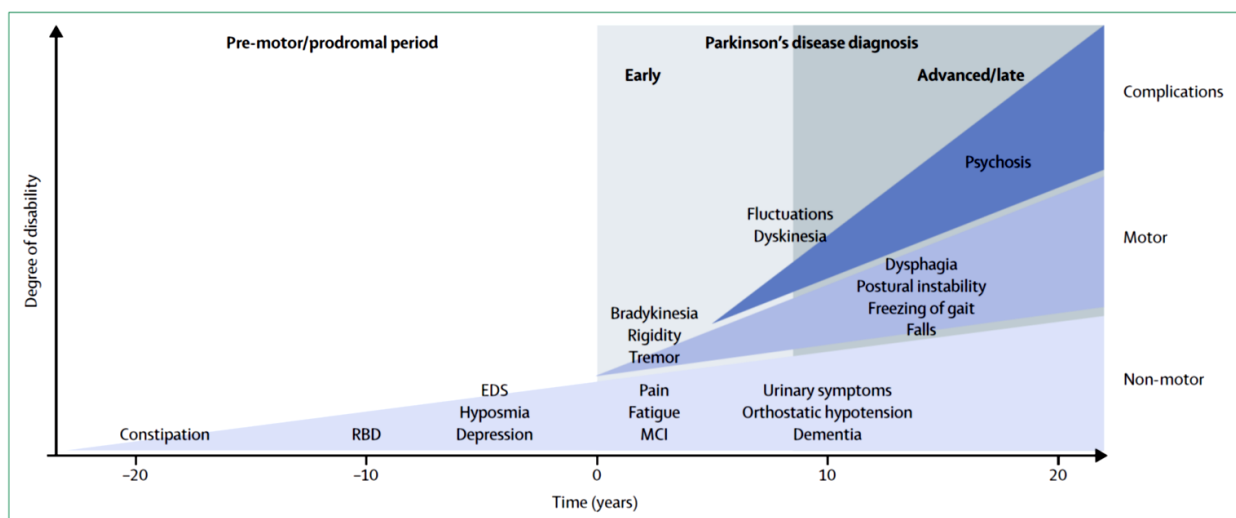
การขาด dopamine ในบริเวณของ basal ganglia นำไปสู่การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติซึ่งแสดงออกเป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (motor symptom) ของโรคพาร์กินสัน นอกจากนี้ผู้ป่วยยังสามารถแสดงอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (non-motor symptom) ได้ (Kalia and Lang, 2015) อาการที่

เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวในโรคพาร์กินสัน ได้แก่ อาการสั่น (tremor) การเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) อาการแข็งเกร็ง (rigidity) และการทรงตัวที่ไม่สมดุล (postural instability) อาการเหล่านี้มีสาเหตุหลักจากการลดลงของสารสื่อประสาท dopamine ดังนั้นยาหลักที่ใช้ในการรักษาจึงเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบสารสื่อประสาท dopamine เช่น ยาที่กระตุ้นตัวรับของ dopamine, Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), L-dopa เป็นต้น (Rascol *et al.*, 2011) นอกจากนี้ยังมี อาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวมักเป็นอาการที่ถูกกละเลยในการรักษา ได้แก่ ภาวะซึมเศร้า ปัญหาการนอน ภาวะโรคจิต และ ภาวะสมองเสื่อม เป็นต้น บางอาการเช่น ท้องผูก อาจพบก่อนได้รับการวินิจฉัยโรคพาร์กินสัน นอกจากนี้เมื่อมีการดำเนินไปของโรคพบว่าอาการด้านการเคลื่อนไหวโดยเฉพาะอย่างยิ่งด้านการทรงตัวจะได้รับผลกระทบมากขึ้นจนทำให้ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดการหกล้ม เมื่อโรคเป็นมากขึ้นอาการมีอาการแย่งจนทำให้

เกิดการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติและภาวะโรคจิตได้และอาจเกิดภาวะโรคจิตจากการได้รับยาที่เพิ่มระดับสารสื่อประสาท dopamine ในการรักษาอีกด้วย

ภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน

ภาวะโรคจิตในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease psychosis; PDP) เป็นภาวะที่พบได้ในระยะท้ายของการดำเนินไปของโรคโดยพบว่ามีเกิดหลังได้รับการวินิจฉัยโรคพาร์กินสันอย่างน้อย 10 ปีขึ้นไป อาการที่พบได้บ่อยคือ การเห็นภาพหลอน (visual hallucinations) การรบกวนประสาทสัมผัสเล็กน้อย เช่น เห็นภาพลวงตา (illusions) อย่างไรก็ตามอาจพบอาการหลงผิดชนิดหวาดระแวง (paranoid delusions) ได้ (Zahodne and Fernandez, 2010) การดำเนินของโรคพาร์กินสันและการเกิดภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันแสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 การดำเนินของโรคพาร์กินสันและการเกิดภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน (Kalia and Lang, 2015)

ภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันมีความซับซ้อนแตกต่างกันไป ขึ้นกับเกณฑ์และระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษา การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาทำการติดตามและวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูลโดยกำหนดระยะเวลา 10 ปีพบความชุกของภาวะโรคจิตในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน 4-45 คนต่อผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน 1,000 คน (Holt *et al.*, 2010) การศึกษาในประเทศนอร์เวย์ทำการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 12 ปีพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 59.5 ได้รับการวินิจฉัยภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันในช่วงระยะการดำเนินโรคพาร์กินสันโดยมีผู้ป่วยร้อยละ 41.9 ที่ไม่เคยมีอุบัติการณ์การ

เกิดภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันมาก่อน (Forsaa, Larsen, Wentzel-Larsen, Goetz, *et al.*, 2010)

การเกิดภาวะโรคจิตในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันก่อให้เกิดผลกระทบกับผู้ป่วย คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยนอกจากนี้ยังเพิ่มอัตราการเกิดความพิการและการเสียชีวิตอีกด้วย โดยพบว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีภาวะโรคจิตร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ไม่มีภาวะโรคจิตร่วมด้วย (Forsaa *et al.*, 2010)

การวินิจฉัยภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน (Ravina *et al.*, 2007)

การวินิจฉัยภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันยังไม่มีเกณฑ์วินิจฉัยที่แน่นอน สถาบันสุขภาพจิตแห่งชาติประเทศสหรัฐอเมริกา (National institute of Mental Health; NIMH) และสถาบันโรกระบบประสาทและโรคหลอดเลือดสมองประเทศ

สหรัฐอเมริกา (National Institute of Neurological Disorders and Stroke; NINDS) จึงได้ทำการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อหาแนวทางการแยกภาวะโรคจิตจากโรคพาร์กินสันออกจากอาการทางจิตอื่นโดยจัดทำคล้ายเกณฑ์แนวทางการวินิจฉัยของ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR (DSM IV-TR) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน (Ravina *et al.*, 2007)

ลักษณะของอาการ (เกณฑ์ข้อ A)	มีอาการดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 อาการ (ระบุอาการหากไม่ครบตามเกณฑ์): 1. เห็นภาพลวง (Illusions) 2. การรับรู้ความเป็นจริงผิดไป (false sense of presence) 3. ประสาทหลอน (hallucinations) 4. หลงผิด (delusion)
การวินิจฉัยเบื้องต้น (Primary diagnosis)	ใช้เกณฑ์วินิจฉัยโรคพาร์กินสันของ United Kingdom brain bank
ลำดับของการเริ่มต้นเกิดอาการ (Chronology of the onset of symptoms of psychosis)	อาการในเกณฑ์ข้อ A ต้องเกิดหลังจากการได้รับการวินิจฉัยโรคพาร์กินสัน
ระยะเวลา (Duration)	อาการในเกณฑ์ข้อ A ต้องกลับเป็นซ้ำหรือมีอาการต่อเนื่องมากกว่า 1 เดือน
การตัดสาเหตุอื่น ๆ (Exclusion of other causes)	อาการในเกณฑ์ข้อ A ต้องไม่สามารถเข้าได้กับสาเหตุอื่น เช่น โรคสมองเสื่อมชนิดลูอีบอดี (dementia with Lewy bodies) โรคทางจิตเวช เช่น โรคจิตเภท โรคจิตที่มีอาการทางอารมณ์ โรคหลงผิด โรคทางอารมณ์ หรือโรคทางกายอื่นๆ เช่น ภาวะเพ้อ (delirium)
ลักษณะที่เกี่ยวข้อง (หากมีโปรตระกูล)	- มีหรือไม่มีการหยั่งรู้ (insight) - มีหรือไม่มีภาวะสมองเสื่อม (dementia) - มีหรือไม่มีการรักษาโรคพาร์กินสัน (ระบุการรักษาด้วยยา การผ่าตัด หรืออื่นๆ)

อาการของผู้ป่วยสามารถแสดงออกได้ในหลายรูปแบบ ตั้งแต่การเกิดภาพลวงเล็กน้อยจนกระทั่งเกิดภาพลวงตลอดเวลา การมีประสาทหลอนโดยพบว่าการเห็นภาพหลอน (visual hallucination) พบบ่อยที่สุดโดยพบได้ถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการเห็นภาพหลอนมักไม่ใช่ภาวะที่คุกคามผู้ป่วย การเห็นภาพหลอนมักเห็นเป็นภาพเด็กหรือสัตว์ซึ่งมักพบได้บ่อยในภาวะที่มีการลดการกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อมเช่น ช่วงเวลาใกล้ค่ำหรือกลางคืน เป็นต้น การเห็นภาพหลอนในผู้ป่วยจะต่างจากผู้ป่วยโรคจิตเภทเนื่องจากจะมีลักษณะภาพที่เห็น การหยั่งรู้ที่ยังคงอยู่และมีการรับรู้ระดับความรู้สึก (sensorium) ที่ปกติ การหลงผิดในผู้ป่วยจะพบได้น้อยกว่าประสาทหลอนโดยพบได้เพียงร้อยละ 5-10 การหลงผิดมักเป็นการหลงผิดแบบหวาดระแวง (paranoid delusion) หรือการหลงผิดแบบอิจฉาริษยา (jealous

delusion) ซึ่งแตกต่างจากโรคจิตเภททั่วไปโดยมักไม่พบการหลงผิดคิดตนยิ่งใหญ่ (grandiose delusion) หรือการหลงผิดคิดว่าตนเองเจ็บป่วย (somatic delusion) (Goldman and Holden, 2014)

การรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน

ภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันเชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นตัวรับโดปามีนชนิด D₂ (Dopamine D₂ receptor) ในระบบลิมบิก (limbic system) คล้ายการเกิดในโรคจิตเภท แต่การใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่า (typical antipsychotics) ในการรักษานอกจากจะทำให้เกิดการปิดกั้นตัวรับ D₂ ในระบบลิมบิกแล้วยังปิดกั้นตัวรับ D₂ ที่ striatum อีกด้วยทำให้อาการของโรคพาร์กินสันแย่ลงรวมทั้งลดผลจากยา L-dopa หรือยากลุ่มกระตุ้นตัวรับของ dopamine อีกด้วย (Meltzer *et al.*, 2010)

การรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน ควรเริ่มจากการค้นหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะโรคจิตรวมทั้งหลีกเลี่ยงปัจจัยเหล่านั้น จากนั้นจึงพิจารณาการใช้ยาในการรักษาทั้งการหยุดยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางที่ไม่จำเป็น การลดขนาดยาโรคพาร์กินสัน สำหรับการใช้ยาด้านโรคจิตจะใช้เมื่อวิธีอื่นไม่ได้ผล (Levin *et al.*, 2016)

สมาคมประสาทวิทยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 2006 (Miyasaki *et al.*, 2006) ได้แนะนำให้พิจารณาใช้ยา clozapine ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีภาวะโรคจิตแต่อย่างไรก็ตามต้องระมัดระวังการเกิด agranulocytosis และต้องติดตามค่า absolute neutrophil count (ANC) อย่างสม่ำเสมอ นอกจากนี้ อาจพิจารณาใช้ยา quetiapine ได้ สำหรับยา olanzapine นั้นไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันเนื่องจากทำให้อาการทางเดินหายใจเฉื่อย

ยา clozapine เป็นยาที่มีการศึกษาที่แสดงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีภาวะโรคจิต ขนาดยาที่แสดงประสิทธิภาพคือ 6.25-75 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งเป็นขนาดที่ต่ำกว่าการใช้ในการรักษาโรคจิตเภท ซึ่งขนาดยาที่ต่ำนี้ยังไม่เพียงพอต่อการปิดกั้นตัวรับ D₂ ที่ระบบลิมบิก (Meltzer *et al.*, 2010) ดังนั้นจึงเชื่อว่าฤทธิ์ในการลดอาการทางจิตของยา clozapine เกิดจากการปิดกั้นตัวรับ 5-HT_{2A} ซึ่งสอดคล้องกันกับการศึกษาที่พบว่าอาการประสาทหลอนสามารถ

เกิดจากการกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{2A} และสามารถลดอาการได้โดยการปิดกั้นตัวรับหรือ inverse agonist โดยยาด้านโรคจิตที่มีกลไกในการปิดกั้นตัวรับนี้คือยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อตัวรับหลายชนิด ได้แก่ clozapine และ quetiapine แม้ว่ายา clozapine จะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโรคจิตแต่การใช้ยายังมีอย่างจำกัดเนื่องจากมีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงคือ agranulocytosis ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อตัวรับ 5-HT_{2A} เพื่อใช้ในการรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันคือยา pimavanserin

ยา pimavanserin มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาด้านโรคจิตอื่นเนื่องจาก ยามีความจำเพาะต่อตัวรับ 5-HT_{2A} โดยมีการจับได้ดีกว่าตัวรับ 5-HT_{2C} ประมาณ 40 เท่า นอกจากนี้ยายังไม่จับกับตัวรับชนิดอื่นๆ การจับกับตัวรับ 5-HT_{2C} ยังไม่ทราบบทบาทชัดเจนแต่ในขนาดยาที่ใช้ในการรักษาพบว่ามีการจับกับตัวรับ 5-HT_{2C} ด้วย ยา pimavanserin ในขนาดต่ำที่จับกับตัวรับ 5-HT_{2A} อย่างสมบูรณ์แต่ยังไม่แสดงประสิทธิภาพการรักษาในทางคลินิกซึ่งจากการศึกษาพบว่ายา pimavanserin มีประสิทธิภาพในขนาดสูงจึงเชื่อว่าฤทธิ์ในการรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันของยา pimavanserin น่าจะเกิดจากการจับกับทั้งสองตัวรับ (Stahl, 2016) การจับกับตัวรับของยา pimavanserin และยาด้านโรคจิตอื่น แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความจำเพาะกับตัวรับของยา pimavanserin เมื่อเปรียบเทียบกับยาด้านโรคจิตบางชนิด (Hacksell, *et al.* 2014)

Receptor	Pimavanserin	Haloperidol	Clozapine	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone
5-HT _{2A}	0.4	50	7	2.5	250	0.2
5-HT _{2B}	nr	nr	40	80	1100	12
5-HT _{2C}	16	nr	40	80	nr	100
5-HT _{1A}	nr	nr	nr	nr	nr	nr
H1	nr	nr	0.5	4	5	60
M1	nr	nr	16	60	250	nr
M2	nr	nr	nr	nr	-	nr
M3	nr	nr	6	nr	200	nr
M4	nr	nr	nr	40	150	nr
M5	nr	nr	30	60	-	nr
D1	nr	100	nr	100	-	60
D2	nr	0.1	50	4	30	0.5
D3	nr	0.2	nr	25	9	13
Alpha 1A	nr	40	8	100	nr	3
Alpha 1D	-	nr	nr	nr	nr	50
Alpha 2A	nr	nr	nr	nr	nr	20
Alpha 2B	nr	nr	50	nr	nr	50
Alpha 2C	nr	50	40	nr	nr	13

หมายเหตุ – คือ ไม่ได้ทำการทดลอง (not done) nr คือ ไม่มีการตอบสนอง (no response)

Ki (nM)
≤1
≤10
≤100
≤1000
>1000

การจับกับตัวรับของยา pimavanserin ไม่ได้เกิดจากการปิดกั้นตัวรับอย่างสมบูรณ์ (antagonist) แต่ผ่านกลไกการออกฤทธิ์ที่เรียกว่า “inverse agonist” ซึ่งจะแตกต่างจากการปิดกั้นตัวรับอย่างสมบูรณ์เนื่องจากการลดความสามารถในการที่จะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการทำงานของอวัยวะหรือการแสดงออกของการทำงานหลังจากการจับของยากับตัวรับซึ่งเกิดขึ้นขณะที่ไม่มีการทำงานของ serotonin(5-HT) ในขณะที่คุณสมบัติการปิดกั้นตัวรับอย่างสมบูรณ์นั้นต้องเกิดขึ้นในขณะที่มีการทำงานของ serotonin (Stahl, 2016) ดังนั้นผลที่เกิดขึ้นจึงแตกต่างกัน

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา pimavanserin ในอาสาสมัครชายสุขภาพดี 25 คนพบว่ามีฤทธิ์ยาได้ดีในขนาดยา 20-300 มิลลิกรัมต่อวัน ยามีค่าครึ่งชีวิตในเลือดประมาณ 54-56 ชั่วโมงและมีระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด 6 ชั่วโมง การจับกับโปรตีนในพลาสมาร้อยละ 94-97 และยาเข้าสู่ระยะระดับยาคงที่ในเลือดภายใน 7 วัน ความแปรผันของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลพบได้น้อย (Vanover *et al.*, 2007)

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา (Efficacy and safety)

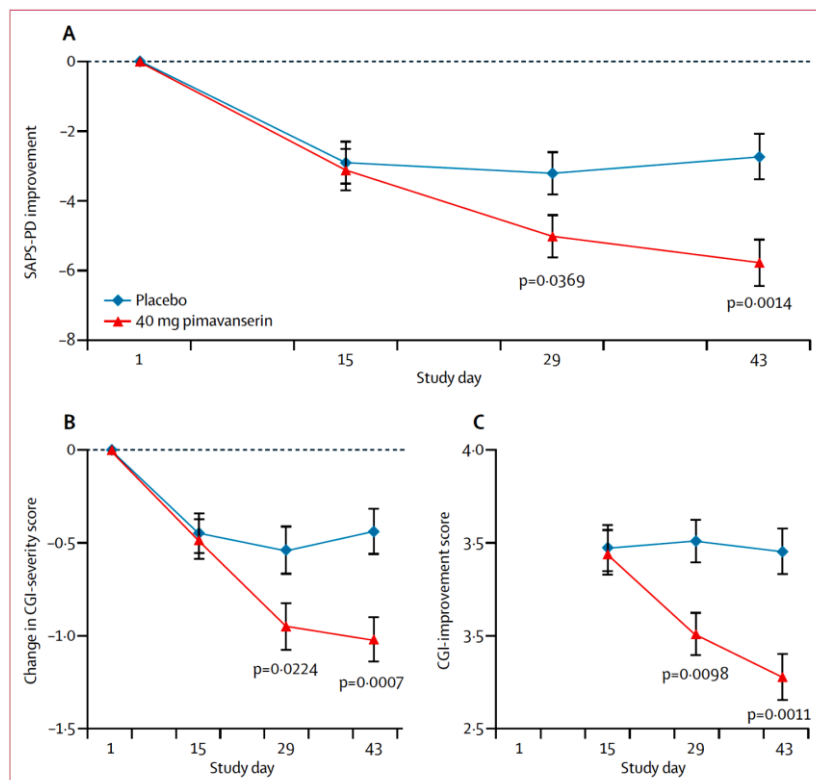
การศึกษาทางคลินิกของยา pimavanserin ในการรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน พบว่ามีการศึกษาของ Meltzer และคณะ (Meltzer *et al.*, 2010) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน จำนวน 60 รายที่ได้รับยา levodopa หรือ levodopa ร่วมกับ dopamine agonist ทำการศึกษาโดยให้ยา pimavanserin ในขนาดเริ่มต้น 20 มิลลิกรัมในวันแรกและเพิ่มเป็น 40 หรือ 60 มิลลิกรัมในวันที่ 8 และ 15 โดยขึ้นกับการตอบสนองทางคลินิก ทำการให้ยาเป็นเวลา 4 สัปดาห์และติดตามต่ออีก 4 สัปดาห์ วัดผลการศึกษาโดยใช้ Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) และประเมินการทำงานด้านการเคลื่อนไหวโดยใช้ Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) พบว่ามี

ผู้ป่วยที่ได้รับยา pimavanserin จำนวน 29 รายและยาหลอกจำนวน 31 ราย ผลการศึกษาพบว่ายา pimavanserin มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอกในด้านผลต่อการเคลื่อนไหว อาการง่วงซึม ภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์อื่น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่ายา pimavanserin มีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิผลในการรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน เนื่องจากมีอาการดีขึ้นในบางหัวข้อของแบบประเมินแต่เมื่อรวมคะแนนพบว่าไม่แตกต่างกัน

การศึกษาทางคลินิก phase III ทำการศึกษาโดย Cummings และคณะ (Cummings *et al.*, 2014) ทำการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน ซึ่งใช้เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาโดยต้องมีคะแนนมากกว่า 3 ในด้านประสาทหลอนและหลงผิดของแบบประเมิน Scale for Assessment of Positive symptoms(SAP) และอย่างน้อย 1 ในคะแนนที่ไม่ใช่คะแนนโดยรวมของ Parkinson's disease-adapted scale for assessment of positive symptoms (SAPS-PD) รวมทั้งมีผู้ดูแลที่สามารถพาเข้ามาได้ในทุกครั้ง เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษาคือ ผู้ที่มีคะแนน Mini-Mental State Examination (MMSE) ต่ำกว่า 21 คะแนน ผู้ที่มีโรคทางกายที่ไม่สามารถควบคุมได้ ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยที่มีภาวะ QT ยาว (QT prolongation) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคจิต จากนั้นจะมีการนำเข้า (lead in) โดยการรักษาที่ไม่ใช่ยาซึ่งเป็นการทำจิตบำบัด แม้ว่าการศึกษานี้ไม่อนุญาตให้ใช้ยารักษาโรคจิตร่วมด้วย แต่ผู้ป่วยสามารถใช้ยารักษาโรคพาร์กินสันและการทำ deep brain stimulation ได้ หลังจากนั้นทำการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 1:1 โดยให้ได้รับยา pimavanserin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวันหรือยาหลอก ทำการวัดผลการศึกษาโดยใช้ SAPS-PD ซึ่งพัฒนามาจากแบบประเมิน SAPS ประกอบด้วย 7 หัวข้อที่ใช้ประเมินภาวะประสาทหลอนและหลงผิดแบบแยกประเมินและรวม และ

วัดผลลัพธ์รองของการศึกษาโดยใช้ clinical global impression-severity (CGI-S) และ clinical global impression-improvement (CGI-I) โดยวัดผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลงที่เริ่มต้นการศึกษาจนถึงวันที่ 43 ของการศึกษา การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยา pimavanserin จำนวน 95 รายและยาหลอก 90 ราย อายุเฉลี่ย 72 ปี ผลการศึกษาพบว่ายา pimavanserin สามารถลดคะแนนของ SAPS-PD ได้ 5.79 คะแนนซึ่งแตกต่างจากยาหลอกซึ่งลดได้เพียง 2.73 คะแนนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.01$) และ

ผลจากการวัดโดยใช้ CGI-s และ CGI-I ก็ให้ผลในทางเดียวกันสำหรับด้านความปลอดภัยพบว่าผู้ป่วยสามารถทนยา pimavanserin ได้ดี มีผู้ป่วยที่หยุดการศึกษาเนื่องจากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 10 รายโดยมี 6 รายที่เกิดอาการทางจิตและผู้ป่วย 4 ใน 6 รายที่เกิดอาการทางจิตหยุดยาภายใน 10 วันหลังจากเข้าการศึกษา ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกพบว่ามีผู้ป่วยที่หยุดยาจำนวน 2 ราย ผลการศึกษาแสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 ผลของยา pimavanserin ในการลดคะแนน SAPS-PD และ CGI-S (Cummings *et al.*, 2014)

การศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อหุ้มที่รวบรวมการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมจำนวน 4 การศึกษามีผู้ป่วยที่มีภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน ที่ได้รับยา pimavanserin จำนวน 417 ราย และผู้ที่ได้รับยาหลอก 263 ราย โดยวัดผลลัพธ์จากการใช้การประเมินคือ Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินอาการด้านบวกโดยแบ่งเป็นอาการประสาทหลอน (hallucinations ; H) และอาการหลงผิด (delusions ; D) ซึ่งพบว่ายา pimavanserin สามารถลดคะแนน SAPS-H+D ได้มากกว่ายาหลอก 2.26 คะแนนและเมื่อแยกเป็นคะแนน SAPS-H และ SAPS-D พบว่า

ยา pimavanserin สามารถลดได้มากกว่ายาหลอกเช่นเดียวกันในด้านอาการไม่พึงประสงค์พบว่ายา pimavanserin มีการเกิดความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่าน้อยกว่ายาหลอก สำหรับการหยุดยาจากทุกสาเหตุ การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การเสียชีวิต คะแนน Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II and III (UPDRS-II+III) และอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์(ที่นอกเหนือจากความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า) พบว่าทั้งยา pimavanserin และยาหลอกไม่แตกต่างกัน

การศึกษาการใช้ยา pimavanserin ในระยะยาว พบว่ามีการศึกษาของ Mills และคณะ (Mills *et al.*) ทำการศึกษา

ทดลองแบบเปิดทำการศึกษาต่อจากการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม พบว่ามีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 498 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน ทำการติดตามโดยมีระยะเวลาเฉลี่ย 15 เดือนและสูงสุดมากกว่า 8 ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับยาจาก Phase II พบว่ามีผู้ป่วยที่มีการดีขึ้นของ CGI-S ที่สัปดาห์ที่ 24 และคงอยู่ถึงสัปดาห์ที่ 72 มากกว่า สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาจากใน Phase III พบว่าที่ 2 ปียา pimavanserin ยังคงมีค่า CGI-I เฉลี่ยประมาณ 2.5-2.7 (ดีขึ้นเล็กน้อยถึงมาก) สำหรับคะแนนในส่วนผู้ดูแลผู้ป่วยพบว่ายามีประโยชน์ในการลดความเหนื่อยล้าของผู้ดูแล ดังนั้นยา pimavanserin จึงมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาในระยะยาว

ขนาดและการบริหารยา (Dosing and administration)

ยา pimavanserin มีขนาดยาที่แนะนำคือ 34 มิลลิกรัมต่อวันโดยยาที่มีจำหน่ายมีดละ 17 มิลลิกรัมดังนั้นจึงต้องบริหารยา 2 เม็ดวันละครั้งโดยไม่ขึ้นกับอาหาร เมื่อให้ยาร่วมกับยาที่ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่แรง เช่น clarithromycin, indinavir หรือ ketoconazole ควรลดขนาดยา pimavanserin ลงครึ่งหนึ่งและเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ที่แรง เช่น carbamazepine, phenytoin, rifampicin หรือ St.John's Wort ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเนื่องจากประสิทธิภาพในการรักษาอาจลดลงและอาจมีการปรับเพิ่มขนาดยา pimavanserin ได้ สำหรับการบริหารยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลางไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาและไม่ควรใช้ยา pimavanserin ในผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องรุนแรง (Chendo and Ferreira, 2016)

บทบาทของยา pimavanserin

ปัจจุบันยา pimavanserin ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2016 อย่างไรก็ตามการศึกษาของยายังมีจำกัดเนื่องจากมีกลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษาน้อย นอกจากนี้ยา pimavanserin ยังจัดเป็นยารักษาโรคจิตซึ่งมีข้อควรระวังในการใช้ในผู้สูงอายุ การศึกษาพบว่าการใช้ยารักษาโรคจิตในผู้สูงอายุโดยเฉพาะผู้ที่โรคสมองเสื่อมจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้(Mathis *et al.*, 2017) ดังนั้นยา pimavanserin จึงควรระวังการใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ นอกจากนี้มีการศึกษาของ Citrome และคณะ (Citrome *et al.*, 2017) ได้ทำการหา number needed to treat (NNT), number needed to harm (NNH) และ likelihood to be helped or harmed (LHH) ซึ่งค่า LHH หากมากกว่า 1 แสดงว่ายามีประโยชน์ในการรักษา

ผลการศึกษาของยา pimavanserin พบว่าค่า NNT ของยา pimavanserin ขนาด 34 มิลลิกรัมต่อวันในการประเมินโดยพิจารณาจากการตอบสนองทางคลินิกซึ่งมีแบบประเมินที่แตกต่างกันมีค่าน้อยกว่า 10 ในทุกการศึกษาและค่าเฉลี่ยของ NNT มีค่าประมาณ 4 สำหรับค่า NNH พบว่ามีค่ามากกว่า 10 และไม่แตกต่างจากยาหลอก (ยกเว้นความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า) ส่วนค่า LHH พบว่ามีค่า 5.25 ดังนั้นยา pimavanserin จึงมีประโยชน์ในการรักษา อย่างไรก็ตามอย่างไรก็ตามเนื่องจากยา pimavanserin เป็นยาใหม่ที่ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย รวมถึงยังไม่มีการศึกษาในระยะยาวและความคุ้มค่าในการรักษาดังนั้นการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติจึงอาจต้องรอผลการศึกษาหรือพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ รวมด้วยก่อนการพิจารณาการใช้ยา

สรุป

ยา pimavanserin เป็นยาใหม่ในการรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสันโดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ไม่ผ่านระบบสารสื่อประสาท dopamine โดยยามีกลไกการออกฤทธิ์เป็น 5-HT_{2A} inverse agonist ซึ่งมีฤทธิ์รักษาโรคจิตโดยไม่กระทบต่อการเคลื่อนไหวในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน การศึกษาทางคลินิกระยะเวลา 6 สัปดาห์พบว่ายามีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกในการลดคะแนน SAPS-PD และมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่ต่างจากยาหลอก ยา pimavanserin ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาภาวะโรคจิตในโรคพาร์กินสัน โดยใช้ขนาด 34 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตามการศึกษาของยา pimavanserin ยังมีจำกัด จึงต้องพิจารณาประโยชน์และความเสี่ยงก่อนใช้ยา รวมทั้งประสิทธิผลและความคุ้มค่าในระยะยาวร่วมด้วย

References

- Chendo I, Ferreira JJ. Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(15): 2115-2124.
- Citrome L, Norton JC, Chi-Burris K, Demos G. Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis: number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed *CNS Spectr* 2017. 1-11.

- Cummings J, Isaacson S, Mills R, *et al.* Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383(9916) : 533-540.
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010; 75(14) : 1270-1276.
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, *et al.* A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67(8): 996-1001.
- Goldman JG, Holden S. Treatment of psychosis and dementia in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2014; 16(3) : 281.
- Hackzell U, Burstein ES, McFarland K, Mills RG, Williams H. On the discovery and development of pimavanserin: a novel drug candidate for Parkinson's psychosis. *Neurochem Res* 2014; 39(10): 2008-2017.
- Holt RJ, Sklar AR, Darkow T, Goldberg GA, Johnson JC, Harley CR. Prevalence of Parkinson's disease-induced psychosis in a large U.S. managed care population. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22(1): 105-110.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386(9996): 896-912.
- Levin J, Hasan A, Hoglinger GU. Psychosis in Parkinson's disease: identification, prevention and treatment. *J Neural Transm (Vienna)* 2016; 123(1): 45-50.
- Mathis MV, Muoio BM, Andreason P, *et al.* The US Food and Drug Administration's Perspective on the New Antipsychotic Pimavanserin. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(6): e668-e673.
- Meltzer HY, Mills R, Revell S, *et al.* Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(4): 881-892.
- Mills R, Isaacson S, Azulay J-P, *et al.* Long-term effectiveness of NUPLAZID™ (pimavanserin) in PD psychosis: Data from 2 open-label studies. *Parkinsonism & Related Disorders* 2015; 22: e28.
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, *et al.* Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66(7): 996-1002.
- Rascol O, Lozano A, Stern M, Poewe W. Milestones in Parkinson's disease therapeutics. *Mov Disord* 2011; 26(6): 1072-1082.
- Ravina B, Marder K, Fernandez HH, *et al.* Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007; 22(8): 1061-1068.
- Stahl SM. Mechanism of action of pimavanserin in Parkinson's disease psychosis: targeting serotonin 5HT2A and 5HT2C receptors. *CNS Spectr* 2016; 21(4): 271-275.
- Vanover KE, Robbins-Weilert D, Wilbraham DG, *et al.* Pharmacokinetics, tolerability, and safety of ACP-103 following single or multiple oral dose administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(6): 704-714.
- Zahodne LB, Fernandez HH. Parkinson's psychosis. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12(3): 200-211.