

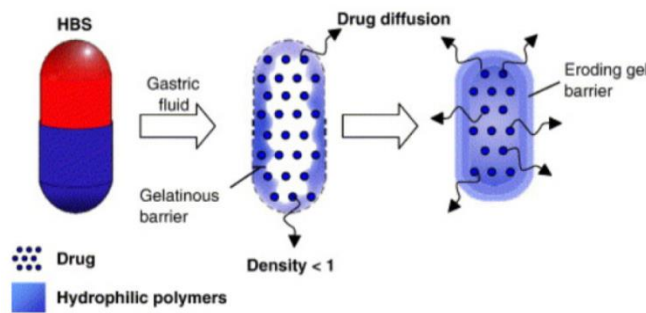
Levodopa 100 mg/Benserazide 25 mg : Madopar HBS®

1.1 ชื่อการค้า (Trade name) : Madopar HBS®

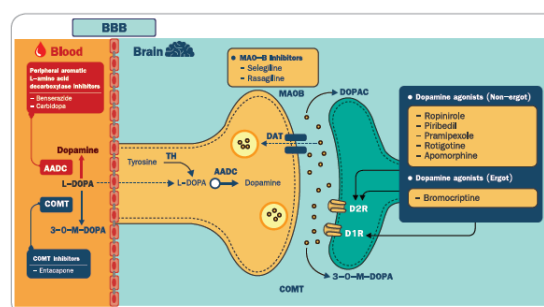


1.2 ชื่อยาทั่วไปและขนาดความแรง (Generic name and potency) :

Levodopa 100 mg/Benserazide 25 mg



ยา levodopa จัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาอาการพาร์กินสันในปัจจุบัน และจัดเป็นยาหลักในการรักษาโรคพาร์กินสัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคพาร์กินสันมาก เป็นการออกฤทธิ์ทดแทนโดปามีนโดยตรง (ภาพที่ 1) กล่าวคือ ยาจะเข้าสู่สมองและถูก uptake ที่ปลายประสาท dopaminergic ทุกแห่ง แต่ที่ต้องการในผู้ป่วยพาร์กินสันคือต้องการให้ levodopa เปลี่ยนเป็นโดปามีนที่ substantia nigra presynaptic neuron จากนั้นโดปามีนจะถูกปลดปล่อยออกมาและไปจับกับตัวรับที่ striatum postsynaptic neuron ยา levodopa ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยจะประกอบด้วย peripheral dopa-decarboxylase inhibitor (ได้แก่ benserazide, carbidopa) ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ dopa - decarboxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยน levodopa เป็นโดปามีน โดยจะยับยั้งที่นอกกระบบประสาทส่วนกลางเท่านั้น ทำให้เพิ่มปริมาณยา levodopa เข้าสู่สมองและลดผลข้างเคียงของยาที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลง levodopa นอกกระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ยา



(3-O-M-DOPA: 3-O-methyldopa, AADC: Aromatic L-amino acid decarboxylase, BBB: blood brain barrier, COMT: Catechol-O-methyltransferase, DAT: Dopamine transporter, DOPAC: Dihydroxyphenylacetic acid, L-DOPA: Levodopa, MAOB: Monoamine oxidase type B)

ภาพที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคพาร์กินสันที่มีใช้ในประเทศไทย

1.3 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic properties)

รูปแบบควบคุมการปลดปล่อยตัวยา :

การดูดซึม

- สารออกฤทธิ์จะค่อยๆถูกปล่อยออกมาอย่างช้าๆ ในกระเพาะอาหาร ความเข้มข้นของ Levodopa ในเลือดประมาณ 20-30% เมื่อเทียบกับชนิดธรรมดา และจะขึ้นสูงสุดในเวลาประมาณ 3 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ค่าชีวประสิทธิผลของ Madopar HBS® เท่ากับ 50 - 70% ของ Madopar รูปแบบธรรมดาและไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยอาหาร อาหารมีผลต่อค่าความเข้มข้นสูงสุดของ Levodopa ในพลาสมา แต่เมื่อให้ Madopar HBS® หลังอาหารจะทำให้ค่าความเข้มข้นสูงสุดเกิดช้าลง(5 ชั่วโมง)

การกระจายตัว

- Levodopa ผ่านเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร และ blood-brain barrier โดยกระบวนการขนส่งแบบอิ่มตัว (Saturable transport System) Levodopa ไม่จับกับพลาสมาโปรตีน และปริมาณการกระจายตัว เท่ากับ 57 ค่า AUC ของ Levodopa ของเหลวในสมองและไขสันหลัง มีค่าเท่ากับ 12% ที่พบในพลาสมาตรงข้ามกับ Levodopa/ benserazide ในขนาดการรักษา blood-brain barrier จึงพบเป็นส่วนใหญ่ที่ไต ปอด ลำไส้เล็ก และตับ

เมแทบอลิซึม

- Levodopa ถูกเมแทบอลิซึมโดยกระบวนการหลัก 2 อย่าง คือ Decarboxylation และ O-methylation และกระบวนการย่อยอีก 2 อย่าง คือ Transamination และ Oxidation
- มีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดออกเท่ากับ 15 ชั่วโมง และจะสะสมในผู้ป่วยที่ได้รับ Madopar ในขนาดการรักษา
- Benserazide ถูก Hydroxylated เปลี่ยนเป็น Trihydroxybenzylhydrazine ในเยื่อลำไส้เล็กและตับ ตัวนี้เป็นตัวยับยั้ง Decarboxylase ที่แรง

การขจัดยา

- ค่าครึ่งชีวิตของ Levodopa = 1.5 ชั่วโมง ค่านี้จะนานขึ้นเล็กน้อย (ประมาณ 25%) ในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65-78 ปี) ที่เป็นโรคพาร์กินสัน
- Benserazide จะถูกขจัดออกเกือบทั้งหมด ส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางปัสสาวะ 64% และทางอุจจาระเป็นส่วนน้อย 24%

** ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาและ AUC ของ Levodopa ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันอายุ (65-78 ปี) จะสูงกว่าผู้ป่วยอายุน้อย (34-64 ปี) ประมาณ 25% ซึ่งผลของอายุดังกล่าวมีความสำคัญน้อยมากต่อการปรับยาสำหรับข้อบ่งใช้ใดๆก็ตาม

1.4 ข้อบ่งใช้ (Indication)

- Parkinson's disease and parkinsonian symptoms including post-encephalitic and toxic forms, but excluding drug induced parkinsonism.
- Madopar HBS is indicated for patients presenting with all types of fluctuations in response (i.e. "peak dose dyskinesia" and "end of dose deterioration") and for better control of nocturnal symptoms.

1.5 ขนาดและวิธีใช้ (Dosage and Administration)

- การให้ยา levodopa จะค่อยๆเริ่มให้และต้องพิจารณาให้เหมาะสมกับอาการในระยะต่างๆของโรคของผู้ป่วยแต่ละราย และใช้ขนาดที่ให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด
- เริ่มด้วยครั้งละ 62.5 mg วันละ 3-4 ครั้ง เมื่อผู้ป่วยทนต่อยาในขนาดเริ่มแรกได้ดีแล้ว ค่อยๆเพิ่มขนาดขึ้นช้าๆตามการตอบสนองของผู้ป่วย อาจเพิ่มทีละ 125 mg ต่อวัน ทุก 1 สัปดาห์ โดยทั่วไปจะอยู่ในขนาดของ levodopar 300-800 mg และ benserazide 75-200 mg ต่อวัน โดยแบ่งวันละ 3 ครั้ง อาจต้องใช้เวลา 4-6 สัปดาห์ เพื่อหาขนาดยาที่ให้ผลที่ดีที่สุด ในบางรายอาจจำเป็นต้องใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้น

1.6 ข้อห้ามใช้ (Contraindication) :

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยนี้
- ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มยับยั้ง MAO แบบไม่จำเพาะ เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดความดันเลือดสูงเฉียบพลัน แต่สามารถใช้ร่วมกับยายับยั้ง MAO-B แบบจำเพาะ เช่น Selegiline หรือยายับยั้ง MAO-A และ MAO-B ร่วมกันมีผลเท่ากับยายับยั้ง MAO แบบไม่จำเพาะ จึงไม่ควรให้ร่วมกัน
- ห้ามใช้ยานี้กับผู้ป่วยโรคต้อหินชนิด Angle closure glaucoma
- ห้ามใช้ยานี้กับผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา (Malignant melanoma)
- ไม่ควรปรับขนาดรับประทานยาหรือหยุดยานี้ด้วยตนเอง
- ระมัดระวังการใช้ยานี้กับผู้ป่วยโรคหัวใจ ผู้ป่วยโรคตับ โรคไต ผู้ป่วยโรคปอด ผู้ป่วยโรคลมชัก ผู้ป่วยโรคทางจิตประสาท ผู้ป่วยโรคต้อหินชนิด Open-angle glaucoma ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นแผลในกระเพาะอาหาร
- ระหว่างที่มีการใช้ยานี้ควรต้องตรวจและควบคุมการทำงานของอวัยวะต่างๆดังนี้เช่น ตับ ไต หัวใจ ไช กระดูก รวมถึงภาวะทางจิตใจของผู้ป่วย
- ระมัดระวังการทำงานเกี่ยวกับการควบคุมเครื่องจักรหรือการขับขี่ยานพาหนะด้วยผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ จะมีสมรรถนะของการควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกายไม่ดีเท่ากับคนปกติ
- ระมัดระวังการใช้ยานี้กับสตรีตั้งครรภ์ สตรีที่อยู่ในภาวะให้นมบุตร และผู้สูงอายุ

1.7 อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Drug Reaction) :

- ผลข้างเคียงของยาลีโวโดปาที่เกิดขึ้นได้ในช่วงแรกของการใช้ยาส่วนใหญ่จะเป็นอาการคลื่นไส้ อาเจียน อาการมึนงงศีรษะ ปวดศีรษะ ง่วงนอน ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง นอกจากนี้อาจพบความดันโลหิตต่ำ เมื่อเปลี่ยนท่าทาง สับสนเห็นภาพหลอนได้ ผู้สูงอายุและผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมจะไวต่อผลข้างเคียงทางจิตประสาท การเริ่มด้วยขนาดยาที่ต่ำและปรับขนาดยาอย่างช้าๆ จะช่วยลดผลข้างเคียงได้ ผลข้างเคียงเกี่ยวกับคลื่นไส้ อาเจียน สามารถแก้ไขโดยใช้ยาลีโวโดปาร่วมกับยาแก้คลื่นไส้ อาเจียน เช่น domperidone ในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก
- นอกจากนี้ผลข้างเคียงระยะยาวของยาลีโวโดปาที่สำคัญที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันคือ อาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนทางการเคลื่อนไหว เช่น ระยะเวลาของยาออกฤทธิ์สั้นกว่า 4 ชั่วโมง สังเกตได้เบื้องต้นจากการที่ผู้ป่วยจะมีอาการเคลื่อนไหวลำบากในช่วงเช้าหลังตื่นนอน (morning akinesia) หรือมีอาการเคลื่อนไหวลำบากก่อนรับประทานยามื้อถัดไป (wearing off) ผู้ป่วยอาจมีอาการยุกยิกร่างกายขยับมากกว่าปกติ (dyskinesia) ซึ่งโดยทั่วไปมักเกิดขึ้นหลังรับประทานยาลีโวโดปาแล้วประมาณ 30 นาที ยาลีโวโดปาอาจจะเริ่มออกฤทธิ์ช้ากว่า 1 ชั่วโมง (delayed on) ยาลีโวโดปาพบว่าทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางการเคลื่อนไหวได้บ่อยกว่ายากลุ่มอื่น โดยเฉลี่ยอัตราการเกิดในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันประมาณร้อยละ 10 ต่อปี โดยปัจจัยการเกิดยังขึ้นกับระยะเวลาการเป็นโรคพาร์กินสัน และขนาดยาลีโวโดปาที่ผู้ป่วยได้รับยา

1.8 บัญชียาหลักแห่งชาติ : บัญชี ข

1.9 อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)

- ควรหลีกเลี่ยงการรับประทานยา levodopa พร้อมอาหารที่มีโปรตีนสูง เช่น นม น้ำเต้าหู้ เนื่องจากโปรตีนจะลด
- การดูดซึมของยา levodopa ลงได้ อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก เนื่องจากโปรตีน และ levodopa จะแย่งกันถูกดูดซึมโดยใช้ large neutral amino acid transporter ดังนั้นในทางปฏิบัติ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันรับประทานยา levodopa ก่อนอาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที และให้นั่งตัวตรงเพื่อช่วยเร่ง gastric emptying time หรือ รับประทานหลังอาหาร 1-2 ชั่วโมง ระยะเวลาอาจมากขึ้น เมื่อการดำเนินโรคมักขึ้น หรือมีภาวะ gastroparesis มาก
- แร่เหล็กลดการดูดซึมของยา levodopa ได้ถึงร้อยละ 50 เนื่องจากเกิด chelation complex จึงควรรับประทานห่างกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง

2. การศึกษา :

ลีโวโดปา (levodopa) ยาลีโวโดปา (levodopa) เป็นยาหลักในการเพิ่มสารโดปามีนสำหรับผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ทำให้ลดอาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง อาการเคลื่อนไหวช้า และอาการมือสั่น ทั้งนี้อาการมือสั่นเป็นอาการที่ตอบสนองกับยาน้อยกว่าอาการอื่น ยาลีโวโดปามีค่าครึ่งชีวิตของยาสั้น เนื่องจากยาจะโดนย่อยทำลาย

ด้วยเอนไซม์ dopamine decarboxylase ดังนั้นยาลีโวโดปาในท้องตลาด จะถูกผสมกับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวเพื่อช่วยลดการทำลายยาลีโวโดปา เพื่อให้ยาเข้าสู่บริเวณสมองที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ได้เพิ่มขึ้นและลดผลข้างเคียงของยาที่เกิดจากการเปลี่ยนยาลีโวโดปานอกระบบประสาท เช่น คลื่นไส้ อาเจียน โดยยายับยั้งเอนไซม์นี้จะมีสองชนิดคือ benserazide และ carbidopa ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในการใช้ทางคลินิก ยาลีโวโดปาจะถูกดูดซึมบริเวณลำไส้เล็ก เป็นยาที่ดูดซึมได้ดีเมื่อท้องว่าง

ดังนั้นเพื่อให้ยาลีโวโดปาสามารถดูดซึมได้เต็มที่จึงควรหลีกเลี่ยงรับประทานยาพร้อมอาหารที่มีโปรตีนสูง เช่น นม ถั่ว และน้ำเต้าหู้ เป็นต้น และควรรับประทานยาตอนท้องว่าง กล่าวคือก่อนรับประทานอาหาร 30-60 นาที หรือหลังรับประทานอาหาร 2 ชั่วโมง โดยทั่วไปยานี้จะออกฤทธิ์หลังรับประทานภายใน 30 นาที และฤทธิ์ของยาจะอยู่ได้นานประมาณ 4 ชั่วโมง แต่ระยะการออกฤทธิ์นี้จะเปลี่ยนไป หากผู้ป่วยเป็นโรคพาร์กินสัน นานหลายปี กล่าวคืออาจใช้เวลาในการออกฤทธิ์หลังรับประทานนานขึ้น และฤทธิ์ของยาจะสั้นลง

ยาลีโวโดปาในประเทศไทยมีหลายรูปแบบดังแสดงด้านล่าง ยาทุกชนิดเป็นแบบรับประทาน ในอนาคตอันใกล้ประเทศไทยจะมียาแบบอื่น เช่น ยาอมใต้ลิ้นหรือแบบสูดดม ซึ่งมีใช้ในต่างประเทศแต่ในปัจจุบันยังไม่มีรูปแบบดังกล่าวในประเทศไทย Madopar ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยนั้นมี Dosage form อยู่ด้วยกัน 3 แบบ ได้แก่

- Madopar Tablet
- Madopar Dispersible Tablet
- Madopar HBS Capsule

โรงพยาบาลสุโขทัยมี Dosage form : Madopar ดังนี้

1. Madopar® (levodopa 200 mg/benserazide 50 mg)



เป็น Dosage Form ลักษณะ Tablet ที่สามารถหักและบดได้

2. Madopar DT® (levodopa 100 mg/benserazide 25 mg)



สำหรับรูปแบบ Dispersible Tab มีลักษณะพิเศษ คือ สามารถแยกตัวได้เร็วกว่ารูปแบบ Tablet จึงสามารถที่ออกฤทธิ์ได้สั้น 1-2 ชั่วโมงแรก มีออกฤทธิ์เร็วคือ 10-15 นาที มักใช้สำหรับรับประทาน ในช่วงเช้าตรู่หลังตื่นนอน เพื่อให้อาการพาร์กินสันดีขึ้นเร็วในช่วงสั้น ๆ ซึ่งอาจพิจารณานำมารักษาดังนี้

- Delayed on

เพราะว่าผู้ป่วยบางกลุ่มนั้นหลังจากใช้ยาไปสักระยะเวลาหนึ่งแล้ว Onset ของยายืดออกไป ดังนั้นวิธีการแก้ไข คือ การใช้ยาที่มี Onset เร็วขึ้น คือ Dispersible tablet แทนที่ยาตัวเดิม

- Early akinesia

1. ลักษณะอาการที่เกิดขึ้น คือ ระดับยา L-dopa ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ก่อนจะถึงยามือถือไป เช่น

- ผู้ป่วยรับประทานยา Madopar ก่อนนอน แต่ว่าตอนเช้าหลังจากตื่นขึ้นมาแล้วผู้ป่วยมีอาการแสดงของ PD (ระดับยาตอนกลางคืนไม่เพียงพอที่จะควบคุมอาการถึงตอนเช้า ก่อนรับประทานยามือถือไป)
- ผู้ป่วยรับประทานยาตอนเช้าแล้วก่อนการรับประทานยามื้อกลางวันมีอาการแสดงของโรคขึ้นมา (ระดับยาตอนเช้าไม่เพียงพอที่จะควบคุมอาการก่อนการรับประทานยามื้อกลางวัน)

ตาราง Pharmacokinetics ความแตกต่างระหว่าง Dosage form ของยาทั้ง 3 ตัว

	TABLET	DISPERSIBLE	HBS
BA	98%	98%	50-70%
T _{MAX}	1 hr	< 1 hr	2-4 hr
Half life	1-3 hr	1-3 hr	6-8 hr
Strength	Levodopa/Benserazide		
	200/50	100/25	100/25

3. Madopar HBS® (levodopa 100 mg/benserazide 25 mg)



เป็นรูปแบบ HBS ย่อมาจาก Hydrodynamically balance system ซึ่งเป็นระบบควบคุมการปลดปล่อยยาให้มีระยะเวลาออกฤทธิ์นาน 6-8 ชั่วโมงแต่ และเนื่องจากระบบดังกล่าวจะทำการปลดปล่อยยา

ออกมาช้าจึงไม่ทำให้เกิด Peak แต่การเริ่มออกฤทธิ์จะช้าคือ 1-2 ชม. มักใช้สำหรับรับประทานก่อนนอน เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ทั้งคืน รวมถึงลดอาการพาร์กินสันช่วงเช้าตรู่ การใช้ยานี้ไม่ควรบด เคี้ยวหรือเปิดแคปซูล เพราะจะทำให้ยาออกฤทธิ์สั้นลง ดังนั้นจึงควรรับประทานยาทั้งเม็ด

- Motor fluctuation

เนื่องจาก Motor fluctuation นั้นมาจากการที่ระดับยาในเลือดไม่คงที่ผู้ป่วยจึงมีอาการ On-Off เกิดขึ้น ดังนั้นการใช้ยาที่มี Duration ยาวนานขึ้นจึงมีประโยชน์ในการแก้ไขภาวะ Motor fluctuation ของผู้ป่วย

- Peak dose dyskinesia

เนื่องจากการใช้ Madopar tablet และ dispersible ซึ่งเป็นรูปแบบ immediate release ดังนั้นจึงอาจทำให้เกิด Peak dose dyskinesia ได้

Madopar HBS นั้นมีอาการออกฤทธิ์ที่ยาวนานและไม่เกิด Peak ดังนั้นผู้ป่วยที่เกิด Peak dose dyskinesia จึงสามารถพิจารณาใช้ Madopar HBS ได้

1.8 ราคา : 6.83 บาท/Capsule

ตารางเปรียบเทียบรายการยาในกลุ่มยา **Drugs used in movement disorders**

	Madopar® 200 / 50 mg	Madopar DT® 100 / 25 mg	Madopar HBS® 100 / 25 mg	Entacapone 200 mg	STALEVO®
บัญชียาหลักแห่งชาติ	ข	ข	ข	ง เงื่อนไข : ใช้โดยแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญในกรณีที่ใช้ ยาอื่นไม่ได้ผล	NED
วิธีการรักษา	ขนาดของ levodopar 300-800 mg และ benserazide 75-200 mg ต่อวัน โดยแบ่งวันละ 3 ครั้ง (หรือมากกว่า)			200 mg ต่อยาผสม Levodopar 1 ขนาด Max dose 10 เม็ด/วัน	ครั้งละ 1 เม็ด Max dose 10 เม็ดต่อวัน