

Safinamide กับการรักษาโรคพาร์กินสัน

ภก. พิชัย ชัยชนะชัยชาญ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

รหัสกิจกรรม: 1014-1-000-002-05-2561

วันที่รับรอง: 21 พฤษภาคม 2561

วันที่หมดอายุ: 20 พฤษภาคม 2562

จำนวนหน่วยกิต: 2 หน่วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่ออธิบายคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา safinamide
2. ทราบถึงการศึกษาทางคลินิกของยา safinamide ทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

คำสำคัญ : safinamide, Parkinson's disease, MAO-B inhibitors

บทคัดย่อ

โรคพาร์กินสันเป็นโรคความเสื่อมของเซลล์ประสาท (neurodegenerative disease) ที่พบมากเป็นอันดับสองของโลก ในปัจจุบันเชื่อว่าสาเหตุเกิดมาจากการตายของเซลล์ประสาทที่สร้างสารสื่อประสาทโดปามีน (dopaminergic neurons) ทำให้มีระดับของสารสื่อประสาทโดปามีนลดลง ส่งผลให้เกิดอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ อาการทางด้านการเคลื่อนไหว (motor symptoms) และอาการที่ไม่ใช่อาการด้านการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) ยา safinamide เป็นยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) โดยใช้เป็นยาเสริม (add-on therapy) แก่ผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa ขนาดคงที่และเกิด wearing off phenomenon ยา safinamide มีกลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase B แบบผันกลับได้ (reversible MAO-B inhibitor) ซึ่งมีข้อดี คือ มีความเลือกจับ (selectivity) ต่อ MAO-B มากกว่ายาอื่นๆ ในกลุ่ม และไม่จำเป็นต้องควบคุมการรับประทานยากับอาหารที่มีไทรามีนสูง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลของยา safinamide ต่อการป้องกันการตายของเซลล์ประสาทในสัตว์ทดลอง (neuroprotective effects) ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคพาร์กินสันด้วยสาร 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)

อย่างไรก็ตามยา safinamide อาจจะมีฤทธิ์อื่นๆ เช่น ลดอาการปวด ลดอาการของโรคซึมเศร้าได้ เนื่องจากยามีกลไกการออกฤทธิ์อื่นๆ เช่น ยับยั้งการหลั่งกลูตาเมต (glutamate) ปิดกั้นตัวรับของโซเดียมไอออนและแคลเซียมไอออน (sodium and N-type calcium channels) ซึ่งยังต้องศึกษาในทางคลินิกต่อไปในอนาคต

บทนำ

โรคพาร์กินสันเป็นโรคความเสื่อมของเซลล์ประสาทที่มีสาเหตุหลักเกิดจากการสูญเสียเซลล์ประสาทที่สร้างสารสื่อประสาทโดปามีน (dopaminergic neurons) ที่อยู่บริเวณ substantia nigra และการลดการสร้างสารสื่อประสาทโดปามีน (dopamine)¹ โดยผู้ป่วยจะมีอาการแสดงทางคลินิกหลักๆ อยู่ 2 ประการคือ อาการทางด้านการเคลื่อนไหว (motor symptoms) และอาการที่ไม่ใช่อาการด้านการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) โดยอาการทางด้านการเคลื่อนไหว ได้แก่ เคลื่อนไหวร่างกายช้าลง (bradykinesia) กล้ามเนื้อเกร็ง (muscle rigidity) สั่นขณะพัก (resting tremor) และการทรงตัวขาดความสมดุล (postural instability)² ส่วนอาการที่ไม่ใช่อาการด้านการเคลื่อนไหว ได้แก่ การรบกวนการนอน

(sleep disturbance) ภาวะซึมเศร้า (depression) ปัญหาการเรียนรู้และพฤติกรรม (cognition and behavior problem)³ เป้าหมายของการรักษาในปัจจุบันจะมุ่งเน้นที่การชะลอการดำเนินของโรค (slow disease progression) และการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (increase quality of life)⁴

ในปัจจุบันมียาที่ใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสันอยู่หลายกลุ่มด้วยกัน โดยหลักการพิจารณาเลือกให้ยาใดเป็นลำดับแรกนั้นจะต้องพิจารณาถึงความรุนแรงของโรคของผู้ป่วย โดยอาศัย Hoehn and Yahr scale⁵ จากนั้นจึงพิจารณาเริ่มยารักษาโรคพาร์กินสัน โดยหากผู้ป่วยมีความรุนแรงอยู่ในระดับเล็กน้อย (mild) การรักษาควรเริ่มด้วยการให้ยาในกลุ่ม dopamine agonists และหากผู้ป่วยมีความรุนแรงอยู่ในระดับรุนแรงปานกลางถึงมาก (mid-to-severe) การรักษาควรเริ่มด้วยการให้โดปามีนแบบแทนที่ (dopamine replacement therapy) ด้วยยา levodopa แต่จากการใช้ยาทางคลินิกพบว่ายา levodopa มีประสิทธิภาพดีในช่วงแรกของการรักษา ซึ่งมีสาเหตุมาจากโรคมีการดำเนินไป ทำให้ระดับของสารสื่อประสาทโดปามีนลดลงอย่างต่อเนื่อง และค่าครึ่งชีวิตของ levodopa ที่สั้น จึงทำให้ยาไม่สามารถควบคุมอาการด้านการเคลื่อนไหวได้ตลอดวัน ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของอาการด้านการเคลื่อนไหว (motor complications) ได้แก่ peak-dose dyskinesia และ end-of-dose wearing off

Safinamide หรือ (S)-2[[4-(3-fluorophenyl)methoxy]phenyl]methyl]aminopropamide methanesulfonate เป็นยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) โดยใช้เป็นยาเสริม (add-on therapy) แก่ผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa ขนาดคงที่และเกิด wearing off phenomenon⁶

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)⁷

ยา safinamide เป็นยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก ละลายน้ำได้ดี (water soluble) และมีการดูดซึมที่เร็ว อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา โดยยา safinamide ขนาด 100 มิลลิกรัม จะใช้เวลาหลังเริ่มให้ยาจนกระทั่งได้ยาที่ระดับความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (T_{max}) เท่ากับ 2 ชั่วโมง และมีระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) เท่ากับ 650 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ในแง่ของชีวปริมาณออกฤทธิ์ (AUC) จะมีค่าประมาณ 19,000 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม.ชั่วโมง ยามีความสามารถในการจับกับโปรตีนอัลบูมิน (albumin) ในกระแสเลือดได้ร้อยละ 92 ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาอยู่ที่ 21 ถึง 24 ชั่วโมงและขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระในรูปไม่เปลี่ยนแปลง

เภสัชพลศาสตร์^{7,8}

Safinamide ออกฤทธิ์ยับยั้งแบบผันกลับต่อเอนไซม์ MAO-B (reversible MAO-B inhibitor) โดยเมื่อเปรียบเทียบกับความเลือกจับ (selectivity) กับเอนไซม์ MAO-B ระหว่างยาในกลุ่มเดียวกัน คือ selegiline และ rasagiline พบว่ายา safinamide มีความเลือกจับสูงที่สุดในกลุ่ม โดยสูงกว่า selegiline 50 เท่า ทำให้ไม่จำเป็นต้องระมัดระวังการรับประทานอาหารและเครื่องดื่มที่มีไทรามีนสูง (tyramine-containing foods and beverages) เนื่องจากสารในกลุ่ม tyramine จะถูกเมแทบอลิซึมที่บริเวณลำไส้เล็กด้วยเอนไซม์ MAO-A ดังนั้นหากรับประทานอาหารที่มีไทรามีนอยู่มาก (tyramine-rich food) ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ MAO-A จะทำให้ระดับของไทรามีนในเลือดเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เกิดความดันโลหิตสูงได้ โดยมีการศึกษาผลของยา safinamide ขนาด 100 มิลลิกรัมและขนาด 350 มิลลิกรัม ยา phenelzine ขนาด 30 มิลลิกรัม ยา selegiline ขนาด 10 มิลลิกรัม และยาหลอก (กลุ่มควบคุม) รับประทานร่วมกับไทรามีนแคปซูล โดยมีตัวแปรตาม คือ การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 30 มิลลิเมตรปรอทจากตอนเริ่มการทดลอง พบว่าการรับประทาน safinamide ทั้งสองขนาดไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ในแง่ของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแล้ว ไม่พบรายงานการเกิดอันตรกิริยา เนื่องจากยา safinamide ไม่เหนี่ยวนำหรือยับยั้งการ

ทำงานของเอนไซม์ไซโทโครม พี450 (cytochrome P450) และยา safinamide ยังไม่เป็นซับสเตรท (substrate) ของ P-glycoprotein และ organic anion transporter (OATs) ยกเว้นเมทาโบไลต์ (metabolite) ของยาเป็นซับสเตรทของ OAT-3

การศึกษาในระยะก่อนคลินิก^{9,10,11,12}

มีการศึกษาในสัตว์ทดลองซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดการสั่นของขากรรไกร (tremulous jaw movements; TJM) ด้วยการฉีดยาเข้าทางช่องท้องของหนูโดยให้ 3 ชนิด ได้แก่ galantamine ขนาด 3.0 mg/kg pilocarpine ขนาด 0.5 mg/kg และ pimozide ขนาด 1 mg/kg จากผลการทดลองพบว่า ยา safinamide ขนาด 5-10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมสามารถลดความถี่ของการสั่นของขากรรไกรได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงฤทธิ์ทางด้านการป้องกันเซลล์สมอง (neuroprotective) โดยการให้สาร MPTP ในหนู และเนื่องจาก MPTP เป็นสารที่เข้ากันได้กับสารทั้งที่เป็นโมเลกุลมีขั้วและไม่มีขั้ว (amphiphilic molecule) ยาจึงสามารถผ่าน blood brain barrier และเข้าไปจับกับออร์แกนเนลล์ที่มีความเป็นกรด เช่น ไลโซโซม (lysosome) ภายใน astrocyte และ dopaminergic neurons และเกิดกระบวนการออกซิเดชัน เปลี่ยนจาก MPTP กลายเป็น MPP⁺ ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์ โดยจะทำลายความเสถียรของเยื่อหุ้มเซลล์และทำลายไมโทคอนเดรียภายในเซลล์ ส่งผลให้เซลล์ตายได้ ผู้ทดสอบได้ให้ยา safinamide ในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคพาร์กินสัน ผลการทดลองสรุปว่ายา safinamide สามารถป้องกันการเสื่อมสภาพของ dopaminergic neurons ได้ นอกจากนี้ยังมีการทดลองโดยการฉีด 6-hydroxydopamine ในสมองส่วน medial forebrain เพียงด้านหนึ่งของหนู ที่ได้รับยา safinamide ด้วยการฉีดเข้าผิวหนังแบบต่อเนื่อง (subcutaneous injection pump) เป็นเวลา 7 วัน เทียบกับหนูกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา safinamide จากผลการทดลองพบว่าสมองของหนูที่ได้รับยา safinamide สามารถลดการกระตุ้นการทำงานของ microglia และลดกระบวนการอักเสบได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

การศึกษาทางคลินิกในมนุษย์^{13,14,15,16}

มีการศึกษาทางคลินิกของยา safinamide ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันทั้งในระยะเริ่มต้น (early stage) และปานกลางถึงรุนแรง (mid-late stage) ทั้งระยะสั้น (6 เดือน) และระยะยาว (18 เดือนและ 24 เดือน)

การศึกษา A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Safinamide as Add-on Therapy in Early Parkinson's Disease Patients หรือการศึกษา 015 เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยา safinamide ในผู้ป่วยพาร์กินสันระยะเริ่มต้น โดยพิจารณาจาก Hoehn and Yahn scale ที่ได้รับการวินิจฉัยน้อยกว่า 5 ปี จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 270 คน การศึกษาจะแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่หนึ่งจะได้รับยา safinamide ขนาด 100 มิลลิกรัม กลุ่มที่สองจะได้รับยา safinamide 200 มิลลิกรัม และกลุ่มที่สามจะได้รับยาหลอก โดยผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคนจะได้รับยาในกลุ่ม dopamine agonist และทำการประเมินประสิทธิภาพของยาที่สัปดาห์ที่ 24 โดยประเมินจาก Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ที่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าเริ่มต้น โดยเฉพาะคะแนนในส่วนที่ 3 ซึ่งเป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว ค่าจากทดลองพบว่าค่า UPDRS ของผู้ป่วยที่ได้รับยา safinamide ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนของ UPDRS ลดลงจากเดิมเมื่อเทียบกับยาหลอก (คะแนน UPDRS เท่ากับ -6.0(SD±7.18) และ-3.6(SD±7.08) ตามลำดับ 95% CI: 3.7 to 0.1; P = 0.0419) ในทางตรงข้ามยา safinamide ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนของ UPDRS ไม่แตกต่างจากเดิมเมื่อเทียบกับยาหลอก (คะแนน UPDRS เท่ากับ -3.9 (SD±6.01) และ-3.6(SD±7.08) ตามลำดับ 95% CI: 2.3-1.4; P = 0.6504) ทั้งนี้สาเหตุอาจเกิดจากผู้เข้าร่วมการทดลองที่ไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ ทำให้ผู้เข้าร่วมการทดลองถอนตัวออกจากการศึกษา

การศึกษา Randomized control trial of Safinamide Add-on to Dopamine agonists in early Parkinson's หรือการศึกษา 017 เป็นการศึกษาต่อเนื่องมาจากการศึกษา 015 โดยใช้ผู้เข้าร่วมการทดลองเดิม ที่ยินยอมทดลองรับประทานยา safinamide ต่อเนื่องครบจนครบ 18 สัปดาห์ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา safinamide ในระยะยาว โดยแบ่งกลุ่มการทดลองแบบเดียวกับการศึกษา 015 แต่มีการเพิ่มเติมผลลัพธ์ที่สนใจนอกจากคะแนนของ UPDRS ส่วนที่3 คือ ศึกษาถึงจำนวนของผู้ป่วยที่ต้องได้รับการเพิ่มขนาดของยาในกลุ่ม dopamine agonist หรือการใช้ยากกลุ่มอื่นๆ หรือผู้ป่วยออกจากการศึกษา ผลการทดลองพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา safinamide ทั้งขนาด 100 มิลลิกรัม และ 200 มิลลิกรัม มีจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับการเพิ่มขนาดของยาในกลุ่ม dopamine agonist หรือการใช้ยากกลุ่มอื่นๆ หรือผู้ป่วยออกจากการศึกษา ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก(559 วัน และ 466 วัน ตามลำดับ log-rank test; $P = 0.3342$)

การศึกษา Randomized Trial of Safinamide Add -On to Levodopa in Parkinson's Disease With Motor Fluctuations หรือการศึกษา 016 เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยา safinamide ในผู้ป่วยพาร์กินสันระยะปานกลางถึงรุนแรง (mid-late stage) โดยพิจารณาจาก Hoehn and Yahn scale โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 669 คน การศึกษาจะแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่หนึ่งจะได้รับยา safinamide ขนาด 50 มิลลิกรัม กลุ่มที่สองจะได้รับยา safinamide 100 มิลลิกรัม และกลุ่มที่สามจะได้รับยาหลอก โดยผู้เข้าร่วมการทดลองจะได้รับยา levodopa ขนาดคงที่และทำการประเมินประสิทธิภาพของยาที่สัปดาห์ที่ 24 ด้วยค่าการเพิ่มขึ้นของช่วงที่ตอบสนองต่อยา (total daily on time) ร่วมกับไม่มีอาการหยุกหยิก (dyskinesia) เป็นผลลัพธ์หลัก (primary outcome) และคะแนนของ UPDRS ที่เปลี่ยนแปลงไปในส่วนที่ 2 และ 3 ช่วงที่ไม่ตอบสนองต่อยา (total daily off time) และ Clinical Global Impression-severity (CGI-S) scores เป็นผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) จากการทดลองพบว่ายา safinamide ขนาด 50 มิลลิกรัมและ 100 มิลลิกรัมสามารถเพิ่มช่วงที่ตอบสนองต่อยา (total daily on time) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (0.51 ชั่วโมง, $P = 0.0223$ และ 0.55 ชั่วโมง, $P = 0.013$ ตามลำดับ) ในส่วนของผลลัพธ์รอง ได้แก่ คะแนนของ UPDRS ที่เปลี่ยนแปลงไปในส่วนที่ 3 มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา safinamide ขนาด 50 มิลลิกรัมและ 100 มิลลิกรัมเมื่อเทียบกับยาหลอก (คะแนนของ UPDRS ที่เปลี่ยนแปลงไปในส่วนที่ 3 ลดลงเฉลี่ย 6.1 คะแนน, $P = 0.0138$ และ ลดลงเฉลี่ย 6.9 คะแนน, $P = 0.0006$ ตามลำดับ) ในขณะที่คะแนนของ UPDRS ที่เปลี่ยนแปลงไปในส่วนที่ 2 ลดลงเฉลี่ย 1.7 คะแนน, $P = 0.1253$ ในกลุ่มที่ได้รับยา safinamide ขนาด 50 มิลลิกรัม และ ลดลงเฉลี่ย 2.2 คะแนน, $P = 0.0060$ ในกลุ่มที่ได้รับยา safinamide ขนาด 100 มิลลิกรัม ในส่วนของช่วงที่ไม่ตอบสนองต่อยา (total daily off time) พบว่ายา safinamide ขนาด 50 มิลลิกรัมและ 100 มิลลิกรัมสามารถลดช่วงที่ไม่ตอบสนองต่อยา (total daily off time) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (ลดลงเฉลี่ย 1.1, $P = 0.0031$ และ ลดลงเฉลี่ย 1.2, $P = 0.0011$ ตามลำดับ) สำหรับคะแนนของ Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scores พบว่ายา safinamide ขนาด 50 มิลลิกรัมและ 100 มิลลิกรัมสามารถลดคะแนนของ Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scores ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (ลดลงเฉลี่ย 0.4 คะแนน, $P = 0.0060$ ลดลงเฉลี่ย 0.4 คะแนน, $P = 0.0448$ ตามลำดับ)

การศึกษา Two-Year, Randomized, Controlled Study of Safinamide as Add-on to Levodopa in Mid to Late Parkinson's Disease หรือการศึกษา 018 เป็นการศึกษาต่อเนื่องมาจากการศึกษา 016 โดยใช้ผู้เข้าร่วมการทดลองเดิม ที่ยินยอมทดลองรับประทานยา safinamide ต่อเนื่องจนครบ 24 สัปดาห์ จำนวน 544 คน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา safinamide ในระยะยาว โดยแบ่งกลุ่มการทดลองแบบเดียวกับการศึกษา 016 แต่ผลลัพธ์หลักคือคะแนน Dyskinesia Rating Scale (DRS) ซึ่งเป็นค่าที่บอกระดับความรุนแรงของอาการ Dyskinesia ของผู้ป่วยเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการทดลอง และมีการกำหนดผลลัพธ์รอง(secondary outcome) ที่สนใจเหมือนกับการศึกษาก่อน

หน้า และพิจารณาเพิ่มผลของการเพิ่มขึ้นของช่วงที่ตอบสนองต่อยา (total daily on time) ร่วมกับไม่มีอาการหยุกหยิก (dyskinesia) อีกด้วย จากผลการทดลองพบว่ายา safinamide ขนาด 50 มิลลิกรัมและ 100 มิลลิกรัมสามารถลดคะแนน DRS ได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (คะแนน DRS ลดลง 0.19, $P = 0.2125$ และ ลดลง 0.28, $P = 0.1469$) ส่วนผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์รองพบว่าเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้

ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

เริ่มให้ยา safinamide ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ได้รับยา levodopa ในขนาดคงที่ แล้วเกิด wearing-off phenomenon โดยสองสัปดาห์แรกให้เริ่มที่ขนาดยา 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และอาจเพิ่มขนาดยาเป็น 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งได้ หากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาไม่ถึงเป้าหมายและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าการได้รับยาขนาดเกินวันละ 100 มิลลิกรัม ไม่มีประสิทธิภาพเหนือกว่า และยังอาจเกิดอาการข้างเคียงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันละ 100 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยโรคตับที่มีความรุนแรงปานกลาง (moderate hepatic impairment) ขนาดยาสูงสุดคือไม่เกินวันละ 50 มิลลิกรัม และห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับที่มีความรุนแรงมาก (severe hepatic impairment)

อาการข้างเคียง^{13,14,15,16}

ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของยาได้ โดยไม่มีรายงานอาการข้างเคียงของยาที่รุนแรง แต่พบอาการข้างเคียงดังนี้ อาการหยุกหยิก(dyskinesia) นอนไม่หลับ (insomnia) เวียนศีรษะ (dizziness) คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting) ต้อกระจก (cataract) ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension)

บทสรุป

ยา safinamide ขนาด 50 มิลลิกรัมและ 100 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพในการเพิ่มความสามารถด้านการเคลื่อนไหวและการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยามีข้อดี คือ เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกัน ยา safinamide มีความเลือกจับ (selectivity) กับเอนไซม์ MAO-B สูงที่สุด นอกจากนี้ยายังยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MAO-B เป็นแบบผันกลับได้ และยาไม่ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของ cytochrome P450 ทำให้โอกาสในการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นๆ มีน้อย ในแง่ของการรับประทาน ยา safinamide สามารถรับประทานก่อน หรือหลังอาหาร เนื่องจากอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยาในทางเดินอาหาร อีกทั้งอาหารที่มีไทรามีนเป็นองค์ประกอบก็ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความดันเมื่อรับประทานร่วมกับยา safinamide

เนื่องจากยา safinamide สามารถปิดกั้นตัวรับโซเดียมและแคลเซียม(sodium and calcium channel)ได้ ทำให้ระดับของ glutamate ลดลง ดังนั้นในอนาคตอาจมีการทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา safinamide ในการลดอาการที่ไม่ใช่อาการด้านการเคลื่อนไหว(non-motor symptoms) เช่น อาการปวด หรือภาวะซึมเศร้าได้

เอกสารอ้างอิง

1. Michely J. Dopaminergic modulation of motor network dynamics in Parkinson's disease. Brain 2015;138:664-78.
2. Hallett M. Parkinson revisited : pathophysiology of motor signs. Adv. Neurol 2003;91:19-28.
3. Munhoz R.P. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. Arq Neuropsiquiat 2015; 73:454-62.

4. Diaz N.I. and Waters C.H. Current strategies in the treatment of Parkinson's disease and personalized approach to management. *Expert Rev. Neurother* 2009;9:1781-9.
5. Hoehn M, Yahr M . Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*1967;17: 427–42.
6. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves drug to treat Parkinson's disease. Available at <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm547852.htm> Accessed March, 20 2018.
7. Fábio G.T, Miguel F. G, Paulo M, Pedro S.M, Ricardo M, Nuno S, and António J.S. Safinamide: a new hope for Parkinson's disease?. *Drug Discov Today*2018;23:736-44.
8. A Marquet, K Kupas, A Johnne, B Astruc, A Patat, S Krösser³ and A Kovar. The Effect of Safinamide, a Novel Drug for Parkinson's Disease, on Pressor Response to Oral Tyramine: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *Clinical pharmacology & Therapeutics* 2012;9:450-6.
9. Lyndsey E.C, Nicholas E.P, Kristen L.R, James R.H, James J.C, Patrick B.S, and John D.S. Pharmacological and Physiological Characterization of the Tremulous Jaw Movement Model of Parkinsonian Tremor: Potential Insights into the Pathophysiology of Tremor. *Front Syst Neurosci*2011;5:1-14.
10. Podurgiel S, Collins-Praino LE, Yohn S, Randall PA, Roach A, Lobianco C, and Salamone JD. Tremolytic effects of safinamide in animal models of drug-induced parkinsonian tremor. *Pharmacol Biochem Behav*2013;105:105-11.
11. Sadeghian M, Mullali G, Pocock JM, Piers T, Roach A, and Smith KJ. Neuroprotection by safinamide in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*2016;42:423-35.
12. J Sian, MBH Youdim, P Riederer, and M Gerlach. MPTP-Induced Parkinsonian Syndrome. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition.
13. Fabrizio S, Rupam B, Marco O, Anthony H.V.S, Mohit B, and Valentina L, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Safinamide as Add-on Therapy in Early Parkinson's Disease Patients. *Mov Disord*2012;27(1):106-12.
14. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, and Chirilineau D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29(2):229-37.
15. Schapira AH, Stocchi F, Borgohain R, Onofrij M, Bhatt M, and Lorenzana P, et al. Long-term efficacy and safety of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20(2):271-80.
16. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, and Chirilineau D, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord*2014;29(10):1273-80.