



ภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension) ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

ผู้เขียนบทความ

2.50 หน่วยกิต

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษิขรหญิง ดร.สิริพรรณ พัฒนาคดี¹
และ อาจารย์ เกษิขรหญิง สิรินันท์ กลั่นบุศย์²

¹ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

² สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- 1) เพื่อทราบการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่าในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน
- 2) เพื่อทราบแนวทางการจัดการภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่าในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

บทคัดย่อ

ภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension; OH) ที่พบในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) เกี่ยวข้องกับการเสื่อมของระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งจัดเป็นชนิด neurogenic orthostatic hypotension โดยเกิดจากการหลั่ง norepinephrine จากเซลล์ประสาทซิมพาเทติก (sympathetic neurons) ไม่เพียงพอขณะอยู่ในท่ายืน ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะอยู่ในท่ายืน และภาวะ OH ที่พบในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันอาจเกี่ยวข้องกับการที่ผู้ป่วยมีปัจจัยส่งเสริมทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ เช่น การสูญเสียน้ำในหลอดเลือด และการได้รับยาบางชนิดที่มีผลลดความดันโลหิต สำหรับข้อมูลในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน พบว่ายาโรคพาร์กินสัน ได้แก่ levodopa, ยากลุ่ม dopamine agonists และ selegiline ทำให้เกิดภาวะ OH ได้ โดยความรุนแรงและระยะเวลาการเกิดหลังได้รับยาแตกต่างกัน ส่วนยาอื่นนอกเหนือจากยารักษาโรคพาร์กินสันที่พบข้อมูลว่าทำให้เกิด OH คือ ยากลุ่ม diuretics ในการจัดการภาวะ OH ที่พบในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันทำโดยการกำจัดปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดภาวะ OH และการรักษาภาวะ OH ด้วยการให้ยา โดยยาที่นำมาใช้ในการรักษาภาวะ OH เป็นยาที่มีผลเพิ่มปริมาณน้ำในหลอดเลือดและมีผลเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย ได้แก่ fludrocortisone, midodrine และยาอื่นๆ เช่น erythropoietin ส่วนยาใหม่ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2014 สำหรับข้อบ่งใช้รักษา neurogenic OH คือ droxidopa ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ของ catechol-amino acid และถูกเปลี่ยนในร่างกายให้เป็น norepinephrine โดยผลของ droxidopa จากการศึกษาทางคลินิกใน phase ที่ 3 พบว่าเป็นยาที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาระยะสั้น แต่ยังไม่พบประสิทธิผลในการรักษาระยะยาว

คำสำคัญ

ภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า, โรคพาร์กินสัน, การจัดการโดยไม่ใช้ยา, การจัดการโดยใช้ยา

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease: PD) เป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disorders) โดยพบว่ามีพยาธิสภาพจาก lewy body และ lewy neurites ทำให้เกิดการเสื่อมตายของเซลล์และการลดลงของเซลล์ประสาทโดปามีน (dopaminergic neurons) ใน nigrostriatal pathway ในส่วนที่เรียกว่า substantia nigra pars compacta ทำให้การทำงานของ basal ganglia ผิดปกติ และเกิดอาการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ ได้แก่ อาการสั่น (tremor) กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) การเคลื่อนไหวช้าลง (bradykinesia) และสูญเสียการทรงตัว (postural imbalance) ซึ่งความเสื่อมของระบบประสาทที่เกิดขึ้นจะเป็นไปอย่างช้า ๆ และอาการรุนแรงมากขึ้น⁽¹⁾ สำหรับการรักษาโรคพาร์กินสันในระยะแรก ประกอบด้วยการรักษาโดยใช้ยาและการรักษาโดยไม่ใช้ยา โดยยา levodopa จัดว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาอาการพาร์กินสัน ซึ่งการรักษาโรคในระยะแรกผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาดี แต่ในระยะยาวจะพบปัญหาภาวะแทรกซ้อนด้านการเคลื่อนไหว (motor complication)⁽²⁾

นอกจากปัญหาภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันอาจพบปัญหา นอกเหนือจากการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) ซึ่งเกิดได้ในหลายระบบ ได้แก่ การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติบกพร่อง เช่น ภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension หรือ postural hypotension) อาการทางจิตประสาท ปัญหาด้านการนอนหลับ ภาวะสมองเสื่อมและภาวะซึมเศร้า โดยพยาธิสภาพเกิดจาก lewy body และ lewy neurites นอกบริเวณ nigrostriatal และที่ไม่ใช่เซลล์ประสาทโดปามีน⁽³⁾ ซึ่งปัญหาเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแลที่แย่งลง⁽⁴⁾

ภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension; OH) เป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ความชุกโดยรวมของภาวะนี้จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อถักพบได้ร้อยละ 30 และเป็นภาวะที่พบได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของโรคพาร์กินสัน⁽⁵⁾ ภาวะ OH เป็นสาเหตุหนึ่งในการการล้มของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน อันทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารักษาอาการบาดเจ็บหรือทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้⁽⁶⁾ นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับภาวะความจำบกพร่อง⁽⁷⁾ และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต หรือการเกิดโรคอื่น ๆ ด้วย จากการศึกษาของ Ricci ปี ค.ศ. 2015⁽⁸⁾ โดยรวบรวมผลการศึกษาจำนวน 13 การศึกษา พบว่าภาวะ OH มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (RR 1.50; 95% CI 1.24-1.81) เพิ่มการเกิดโรคหัวใจโคโรนารี (RR 1.41; 95% CI 1.22-1.63) เพิ่มการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (RR 2.25; 95% CI 1.52-3.33) และเพิ่มการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (RR 1.64; 95% CI 1.13-2.37) ทั้งนี้การเกิดภาวะ OH แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ 1) ภาวะ OH ที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมของระบบประสาทอัตโนมัติ ดังเช่นมีสาเหตุจากพยาธิสภาพของโรคพาร์กินสัน และ 2) ภาวะ OH ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมของระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งยามักเป็นสาเหตุหลักของภาวะ OH ในประเภทนี้ โดยเฉพาะยารักษาโรคพาร์กินสัน เช่น levodopa, ยาในกลุ่ม dopamine agonists หรือยากลุ่มอื่น เช่น ยาขับปัสสาวะ^(9, 10)

คำจำกัดความของภาวะ OH

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ OH หมายถึง ผู้ป่วยที่เปลี่ยนอิริยาบถจากท่านอนเป็นท่านยืน แล้วมีความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure, SBP) ลดลงอย่างน้อย 20 มิลลิเมตรปรอท และ/หรือมีความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure, DBP) ลดลงอย่างน้อย 10 มิลลิเมตรปรอท ภายในเวลา 3 นาที หรือเปลี่ยนแปลงตามเกณฑ์นี้หลังจากยกศีรษะเอียงอย่างน้อย

60 องศา จากการทดสอบด้วย tilt table testing โดยอาจพบอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ อาการเวียนศีรษะ วูบ หรือหมดสติร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ หากพบอาการทางคลินิกจะบ่งชี้ถึงการมี cardiac output ที่ลดลง และการเกิด cerebral hypoperfusion^(11, 12)

ประเภทของภาวะ OH ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

ภาวะ OH ที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมของระบบประสาทอัตโนมัติ (neurogenic orthostatic hypotension) โดยผู้ป่วยจะมีภาวะ OH จากการล้มเหลวของการเพิ่มกระแสประสาทซิมพาเทติก โดยมีการหลั่ง norepinephrine ไม่เพียงพอ ส่งผลให้การหดตัวของหลอดเลือดน้อยลงขณะอยู่ในท่ายืน ภาวะ OH ประเภทนี้พบได้ไม่บ่อย แต่จะเป็นแบบเรื้อรัง และมักพบความผิดปกติอื่นๆ ของระบบประสาทอัตโนมัติร่วมด้วย เช่น อาการท้องผูก กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ หรือเหงื่อออกมากผิดปกติ นอกจากนี้มักพบร่วมกับโรคที่มีความผิดปกติของระบบประสาทด้วย⁽¹³⁾

ภาวะ OH ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมของระบบประสาทอัตโนมัติ (non-neurogenic orthostatic hypotension) โดยภาวะ OH ประเภทนี้พบได้บ่อยและมักเกิดในผู้สูงอายุ สาเหตุเกิดจากการได้รับยาหรือความผิดปกติอื่นของร่างกาย ซึ่งภาวะ OH ประเภทนี้สามารถหายได้ หากกำจัดสาเหตุการเกิดออกไป โดยสาเหตุของภาวะ OH ประเภทนี้ ได้แก่^(9, 13)

- 1) การสูญเสียปริมาณเลือดในหลอดเลือด: dehydration, anemia
- 2) โรคหัวใจ: cardiac arrhythmia, congestive heart failure, myocardial infarction, myocarditis
- 3) โรคในระบบต่อมไร้ท่อ: adrenal insufficiency, diabetes insipidus, hypothyroidism

4) การได้รับยา: dopaminergics, diuretics, central adrenergic inhibitors, α_1 antagonists, nitrates, antipsychotics และ antidepressants

ยาที่เป็นสาเหตุในการเกิดภาวะ OH

1) ยารักษาโรคพาร์กินสัน

- Levodopa มีการศึกษาพบว่าทำให้เกิด OH ได้ตั้งแต่หลังให้ยาในครั้งแรก⁽¹⁴⁾ และอาการจะสิ้นสุดลงในไม่กี่วัน⁽¹⁵⁾ มีหลายการศึกษาพบว่า levodopa ทำให้ความดันโลหิตลดลงได้ จาก SBP ลดลง 4.6-20 มิลลิเมตรปรอท และ DBP ลดลง 2.1-5 มิลลิเมตรปรอท^(16, 17) แต่ในบางการศึกษาพบว่าไม่มีผลทำให้ความดันโลหิตลดลง⁽¹⁸⁾ โดยการศึกษาพบว่า levodopa เกิดจากยาทำให้มีการเพิ่มโดปามีนทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย ที่ระบบประสาทส่วนกลางโดปามีนจะไปกระตุ้น dopamine D1 receptor มีผลในการยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก (sympatholytics) ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งทำให้ความดันลดลงผ่านหลายกลไก โดยทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง รวมทั้งทำให้เกิดการหลั่ง renin และ aldosterone ลดลงตามมา ส่วนผลที่ระบบประสาทส่วนปลาย พบว่าโดปามีนที่เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้น presynaptic D2 receptor มีผลลดการหลั่ง norepinephrine จากปลายประสาทซิมพาเทติก จึงมีผลลดการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกลง และทำให้เกิด OH ตามมา⁽¹⁹⁾

- Dopamine agonists จากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาพบว่า dopamine agonists ทำให้เกิด OH ในผู้เข้าร่วมการศึกษาได้ร้อยละ 4.6-44⁽¹⁷⁾ โดยพบอาการได้ทั้งในกลุ่ม ergot derivatives (bromocriptine ร้อยละ 27, pergolide ร้อยละ 29, cabergoline ร้อยละ 6) และในกลุ่ม non-ergot derivatives (pramipexole ร้อยละ 7, ropinirole ร้อยละ 33) ระยะเวลาที่เริ่มเกิด

อาการ OH พบว่าส่วนใหญ่ร้อยละ 77 เกิดอาการภายใน 1 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา⁽²⁰⁾ โดยอาการ OH ที่พบในยา กลุ่ม dopamine agonists จะคงอยู่ยาวนานกว่ายา levodopa^(15, 21) และพบว่าการใช้ levodopa ร่วมกับ dopamine agonists ทำให้เพิ่มการเกิด OH ได้มากขึ้นกว่าการใช้เดี่ยวๆ⁽²²⁾ กลไกการเกิด OH เกิดจาก dopamine agonists กระตุ้น dopamine receptor ที่ dopamine D1 receptor ของกล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดทำให้หลอดเลือดขยาย หรือเกิดจากการกระตุ้น presynaptic D2 receptor มีผลลดการหลั่ง norepinephrine จากปลายประสาทซิมพาเทติก หรือจากกลไก sympatholytics ในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งกลไกดังกล่าวทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง รวมทั้งทำให้การหลั่ง renin และ aldosterone ลดลง ซึ่งอาการ OH ที่พบในยา กลุ่ม dopamine agonists จะคงอยู่ยาวนานกว่า levodopa⁽²³⁾

- **Monoamine oxidase inhibitors** มีการศึกษาของ selegiline พบว่าทำให้เกิด OH ได้ร้อยละ 30 และมีรายงานว่า selegiline มีผลทำให้เกิด OH ไม่แตกต่างจาก levodopa และ dopamine agonists แต่มีรายงานว่าทำให้เกิด hypertensive crisis ได้ ส่วน rasagiline พบว่าทำให้เกิด OH ได้ร้อยละ 1.5-6.5 และในบางการศึกษาไม่พบว่าทำให้เกิด OH⁽¹⁷⁾ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Stryjer และคณะ ปี ค.ศ. 2005⁽²⁴⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 24 คน โดยตรวจวัดระดับ norepinephrine ทันทีหลังการให้ยา selegiline ร่วมกับ levodopa เปรียบเทียบกับการให้ levodopa เดี่ยวๆ พบว่ากลุ่มที่ได้ selegiline ร่วมกับ levodopa ทำให้เกิด OH ได้มากกว่า levodopa เดี่ยวๆ และพบการลดลงของ norepinephrine ในพลาสมาได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) และการศึกษาของ Montastruc และคณะปี ค.ศ. 2000⁽²⁵⁾ พบว่าการให้ selegiline ร่วมกับ levodopa เพิ่มความ

เสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อระบบหัวใจ ซึ่งรวมทั้งอาการ OH ได้ 1.72 เท่า

- **Catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors** ได้แก่ tolcapone และ entacapone ยังไม่มีผลชัดเจนว่าทำให้เกิด OH⁽¹⁷⁾ แต่มีการศึกษาหนึ่งพบว่า entacapone มีผลป้องกันการเกิด OH ได้ (OR, 95% CI = 0.20, 0.05-0.76) ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่าการป้องกัน OH เกิดจากกลไกของยาที่ป้องกันการทำลาย norepinephrine ที่ระบบประสาทส่วนปลาย จึงทำให้มี norepinephrine ที่ synapse เพิ่มขึ้น⁽¹⁸⁾

2) ยาลดความดันโลหิต

การศึกษาทางคลินิกของการเกิด OH นั้นส่วนใหญ่ทำการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุ ส่วนการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันมีอยู่อย่างจำกัด ข้อมูลของยาลดความดันโลหิตต่อการเกิด OH ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจึงยังไม่มีผลชัดเจน มีเพียงข้อมูลของ diuretics เท่านั้นที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด OH จากกลไกที่ยามีผลลดการดูดกลับน้ำและโซเดียมที่ท่อไต โดยพบว่าผู้ป่วยสูงอายุที่เกิด OH ร้อยละ 65 เคยได้รับ hydrochlorothiazide⁽²⁶⁾ ส่วนในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน จากการศึกษาของ Perez-Lloret และคณะ⁽¹⁸⁾ พบว่า diuretics เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิด OH ได้ประมาณ 5 เท่า (OR, 95% CI = 5.48, 1.10-54.76) ของผู้ที่ไม่ได้ยา

3) Tricyclic antidepressants

การเกิด OH ของยากกลุ่ม tricyclic antidepressants เกิดจากยามีฤทธิ์ยับยั้ง postsynaptic α_1 receptors และในช่วงแรกที่ยาอาจมีฤทธิ์ยับยั้ง pre-synaptic α_2 receptors โดยมีรายงานการเกิด OH ร้อยละ 24 ในผู้ป่วยสูงอายุ⁽²¹⁾

4) Antipsychotics

การเกิด OH ของยาในกลุ่ม antipsychotics เกิดจาก ยามีฤทธิ์ปิดกั้น α_1 adrenergic receptor ทำให้หลอดเลือดขยายและทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำตามมา ยาที่พบ OH ได้มาก ได้แก่ clozapine และ quetiapine โดยมี รายงานของ quetiapine ว่าพบอาการได้ตั้งแต่ให้ยา ในช่วง first titration ใน 4 สัปดาห์แรก⁽²⁶⁾

การรักษาภาวะ OH ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

การรักษาภาวะ OH จะทำด้วยความระมัดระวัง โดยแพทย์จะทำการชั่งน้ำหนักระหว่างผลดีและผลเสียของ

การรักษา โดยเป้าหมายของการรักษาทำเพื่อลดอาการของ ภาวะ OH (ได้แก่ อาการมึนศีรษะ, เวียนศีรษะ, มีอาการ เหมือนจะเป็นลม) และช่วยปรับปัญหาระหว่างการทรงตัว ของผู้ป่วย

- การรักษาด้วยการไม่ใช้ยา ใช้เมื่อเกิดภาวะ OH ในขณะเริ่มต้น ประกอบด้วยการหยุดยาที่เป็นสาเหตุของ ภาวะ OH หรือทำให้ภาวะ OH แย่ลง ร่วมกับวิธีการจัดการ อื่นๆ (ตารางที่ 1) โดยยาที่มักพิจารณาหยุด ได้แก่ ยาในกลุ่ม diuretics, phosphodiesterase- 5 inhibitors, α_1 antagonists, nitrates และ tricyclic antidepressants⁽¹³⁾

- การรักษาด้วยการใช้ยา จะใช้ในกรณีที่อาการ OH รุนแรงมากขึ้น⁽⁹⁾

ตารางที่ 1 การจัดการภาวะ OH ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันด้วยการไม่ใช้ยา^(9, 13)

วิธี	ความดันโลหิตที่ เพิ่มขึ้น (มิลลิเมตรปรอท)	ร้อยละ ความร่วมมือ	ข้อแนะนำ
Fluid (water) intake	15-25	88	เนื่องจากความดันโลหิตที่ต่ำลงขณะยืนมีความสัมพันธ์กับการพร่อง ของปริมาตรน้ำในหลอดเลือด (intravascular volume depletion) จึงแนะนำให้ดื่มน้ำวันละ 2-2.5 ลิตร เพื่อเพิ่มปริมาตรน้ำในหลอดเลือด
Salt intake	10-15	82	เนื่องจากการมีระบบประสาทอัตโนมัติบกพร่องจะไม่สามารถลดการ ขับโซเดียมออกที่ไตได้ จึงแนะนำให้โซเดียมเสริม 150-200 mmol/day (เกลือปริมาณ 9-12 g/day) เพื่อเพิ่มปริมาณโซเดียมใน พลาสมา และควรติดตามโซเดียมในปัสสาวะไม่เกิน 170-260 mmol/day
Meal frequency	ไม่ทราบ	82	รับประทานอาหารมื้อเล็กหลายมื้อและลดอาหารประเภท คาร์โบไฮเดรต เพื่อลดการเกิด postprandial hypotension
Night time head-up tilt	2-11	76	แนะนำการนอนยกศีรษะสูง 15-22 เซนติเมตร เพื่อป้องกันการเกิด ภาวะ nocturnal hypertension ซึ่งภาวะนี้จะพบการหลั่งของ natriuretic peptide ในช่วงกลางคืน ทำให้ไตขับน้ำและโซเดียม มากขึ้น มีผลให้ปัสสาวะบ่อยในช่วงกลางคืน แล้วเกิดการขาดน้ำและ โซเดียมตามมา ซึ่งจะทำให้อาการ OH แย่ลงได้
Stocking/ abdominal bandage	12-26	59	พบว่าวิธีนี้ลดภาวะ OH ได้ จากการลดปริมาณเลือดที่ขังในหลอดเลือดดำและที่กระจายไปที่หลอดเลือดเล็ดลอย มีผลทำให้เลือดดำ กลับไปที่หัวใจมากขึ้น โดยพบว่าการรักษาด้วยการพันผ้ารอบเอวให้ ประสิทธิภาพดีกว่าการสวมถุงน่อง

การรักษาภาวะ OH โดยการใช้ยา

ยาที่มีการนำมาใช้ในการรักษาภาวะ OH ส่วนใหญ่เป็นยาที่อยู่ระหว่างการศึกษทางคลินิก แต่ยังไม่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา สำหรับข้อบ่งใช้รักษาภาวะ OH ส่วนยาที่ได้รับรองสำหรับข้อบ่งใช้รักษา neurogenic OH มีเพียง droxidopa เท่านั้น และเมื่อแบ่งตามการออกฤทธิ์ของยาสามารถแบ่งได้ดังนี้

1) ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทซิมพาเทติก^(9, 13)

- Yohimbine เป็นยาในกลุ่ม α_2 adrenergic antagonist สามารถจับได้ทั้ง central และ peripheral α_2 adrenergic receptor ทำให้เพิ่มการหลั่ง norepinephrine จากปลายประสาทซิมพาเทติก ขนาดที่แนะนำ คือ 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ คลื่นไส้ สั่น และสับสน ส่วนการศึกษาประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีภาวะ OH ยังมีอย่างจำกัด มีบางรายงานพบว่ามียประโยชน์มากกว่าการใช้ pyridostigmine โดย yohimbine เป็นยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ในรูปแบบยาเม็ด ความแรง 5 มิลลิกรัม

- Pyridostigmine เนื่องจากการทำงานของ central muscarinic receptor มีผลในการเพิ่มความดันและกระตุ้นการทำงานของ sympathetic efferent pathway โดย pyridostigmine ซึ่งมีฤทธิ์เป็น cholinesterase inhibitor มีผลทำให้การปล่อย acetylcholine จากระบบประสาทซิมพาเทติกส่วนปลายที่มีปมประสาท (sympathetic ganglion) ดีขึ้น จึงลดการเกิด OH ได้ โดยมีการศึกษาพบว่ายาไม่ทำให้ภาวะ supine hypertension (ความดันโลหิตสูงเมื่ออยู่ในท่านอน) แยก ขนาดที่แนะนำ คือ 30-60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 3 ครั้ง โดยแนะนำให้เริ่มในขนาดต่ำๆ อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ น้ำลายไหล โดย pyridostigmine เป็นยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ในรูปแบบยาเม็ด ความแรง 60 มิลลิกรัม

2) ยาที่ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือด^(9, 13)

- midodrine เป็นยาที่มีฤทธิ์เป็น selective α_1 adrenergic agonist ออกฤทธิ์สั้นเพียง 2-4 ชั่วโมง และไม่ผ่านเข้าสมอง โดยทำให้หลอดเลือดหดตัวเพิ่มขึ้นและเพิ่มความดันโลหิต จึงมีผลการเกิด OH ได้ แต่สามารถพบการเกิด supine hypertension ที่แยกลงได้ ซึ่งควรติดตามความดันโลหิตหลังให้ยาและหลีกเลี่ยงการให้ยาก่อนนอน เป็นยาที่มีการศึกษาขนาดใหญ่แบบ randomize controlled trial ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีภาวะ OH ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่มความดัน SBP ได้ 20-22 มิลลิเมตรปรอท และเพิ่ม DBP 11-15 มิลลิเมตรปรอท ขนาดที่แนะนำ คือ 2.5-10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 3 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ความดันโลหิตสูงในท่านอน รู้สึกชา และมีอาการคัน โดย midodrine เป็นยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ในรูปแบบยาเม็ด ความแรง 2.5 มิลลิกรัม

3) ยาที่ออกฤทธิ์ต่อปริมาณเลือดในหลอดเลือด^(9, 13)

- fludrocortisone เป็นยาในกลุ่ม mineralocorticoid ที่มีฤทธิ์ glucocorticoid อยู่น้อย โดย fludrocortisone จะไปทำหน้าที่เสมือนกับ aldosterone ทำให้เกิดการดูดซึมน้ำโซเดียมและน้ำที่ไตเพิ่มขึ้น มีผลเพิ่มปริมาณเลือดในหลอดเลือด จึงเพิ่มความดันโลหิตและลดการเกิด OH ได้ การใช้ยาเป็นการใช้ในขนาดต่ำ ขนาดที่แนะนำ คือ 0.1-0.2 มิลลิกรัมต่อวัน ให้วันละครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูงในท่านอน โปแทสเซียมในเลือดต่ำ บวมที่ข้อเท้า และอาจเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ โดย fludrocortisone เป็นยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ในรูปแบบยาเม็ด ความแรง 0.1 มิลลิกรัม

- erythropoietin เนื่องจากระบบประสาทซิมพาเทติกมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง ความบกพร่องของระบบประสาทซิมพาเทติกจึงอาจเป็นสาเหตุในการลดลงของ total erythrocyte volume และ erythropoietin ดังนั้นการเพิ่มการสร้างปริมาณเม็ดเลือดแดงด้วยการให้ erythropoietin จึงอาจช่วยลดการเกิด OH ได้ แต่การรักษาด้วย erythropoietin มีการศึกษาจำนวนน้อย พบว่ามีการใช้ในผู้ป่วยที่มีความ

บกพร่องของระบบประสาทอัตโนมัติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย pure autonomic failure (PAF) ซึ่งขนาดที่ใช้คือ 25-50 มก. ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ความดันโลหิตสูงในท่านอน สำหรับในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน การศึกษาด้านประสิทธิภาพมีอยู่อย่างจำกัด มีรายงานว่าพบผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่ภาวะ OH ดีขึ้น หลังได้รับ erythropoietin โดย erythropoietin เป็นยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ในรูปแบบยาฉีด

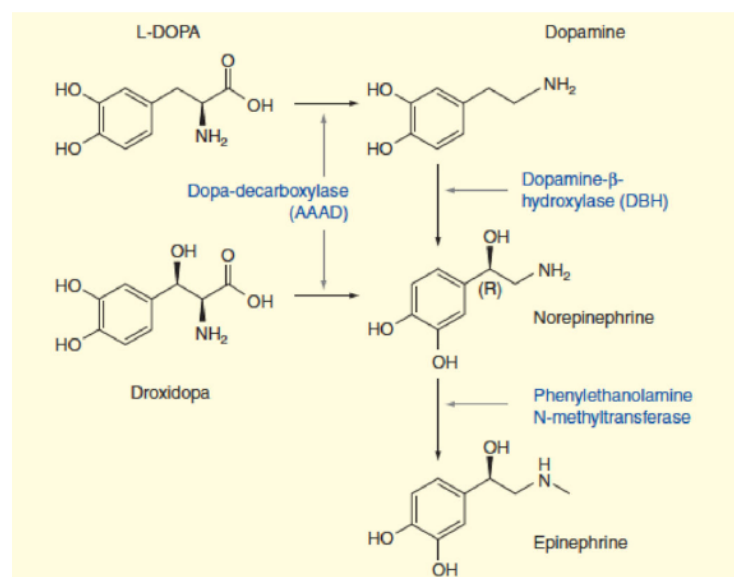
4) ยาที่มีผลเพิ่มระดับ norepinephrine

droxidopa (L-threo-3,4-dihydroxyphenyl-serine หรือ L-DOPS) เป็นสารสังเคราะห์ของ catechol-amino acid ซึ่ง dihydroxyphenyl-serine (DOPS) เฉพาะโครงสร้างที่เป็น L-threo-3,4 DOPS หรือ droxidopa เท่านั้น ที่จะถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายให้เป็น norepinephrine โดย droxidopa เป็นยาที่ได้รับ การรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับข้อบ่งใช้รักษา neurogenic orthostatic hypotension ในปี ค.ศ. 2014⁽¹³⁾ โดยปัจจุบันยา droxidopa เป็นยาที่ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ข้อมูลทางเคมี: ยา droxidopa มีโครงสร้างทางเคมี คล้ายกับ precursor ของ dopamine คือ คล้ายกับ L-

DOPA ต่างกันที่มีหมู่ -OH เพิ่มขึ้นจำนวน 1 หมู่ โดย droxidopa จะถูกเปลี่ยนเป็น active catecholamines ด้วยเอนไซม์ aromatic amino acid decarboxylase (AAAD) ในร่างกาย ผ่านกระบวนการ decarboxylation จากนั้นจะถูกเปลี่ยนอีกครั้งเป็น L-norepinephrine⁽¹³⁾ (รูปที่ 1)

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์: การดูดซึมยา พบว่า droxidopa มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 90 สำหรับเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือด (T_{max}) เท่ากับ 1-4 ชั่วโมง การกระจายยา พบว่ายามีการกระจายไปที่ตับและไตได้สูงที่สุด และยากระจายเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางน้อยมาก การเปลี่ยนแปลงยา พบว่า droxidopa ถูกเปลี่ยนแปลงตาม catecholamine pathway ซึ่งเปลี่ยนแปลงใน 3 วิธี ได้แก่ 1) เปลี่ยนเป็น major metabolite คือ 3-O-methyl-DOPS ด้วยเอนไซม์ catechol-O-methyl-transferase 2) เปลี่ยนเป็น protocatechualdehyde ด้วยเอนไซม์ DOPS aldolase 3) เปลี่ยนเป็นสารที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ คือ norepinephrine ด้วยเอนไซม์ AAAD ซึ่ง norepinephrine ที่ได้จะอยู่ในระบบหมุนเวียนเลือดได้ประมาณ 9 ชั่วโมง สำหรับการกำจัดยา พบว่ายามีค่าครึ่งชีวิต 2-3 ชั่วโมง และกำจัดทางไตประมาณร้อยละ 75 ภายใน 24 ชั่วโมงหลังให้ยา⁽¹³⁾



รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของ droxidopa เป็น norepinephrine (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

การออกฤทธิ์ของ droxidopa คาดว่ามีกลไกหลัก 3 กลไก ได้แก่ 1) การกระตุ้นระบบซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง เกิดจาก droxidopa ผ่าน blood brain barrier และเปลี่ยนเป็น norepinephrine ด้วยเอนไซม์ AAAD ในระบบประสาทส่วนกลาง และทำให้เกิดกระแสประสาทซิมพาเทติก (sympathetic outflow) ตามมา 2) ออกฤทธิ์เป็น circulating hormone เนื่องจากเอนไซม์ AAAD สามารถพบในเนื้อเยื่อของไต ระบบทางเดินอาหาร และตับได้ และมีรายงานว่า droxidopa ถูกเปลี่ยนเป็น norepinephrine ได้ในเนื้อเยื่อนอกประสาท ซึ่งเมื่อเปลี่ยนเป็น norepinephrine แล้ว norepinephrine จะทำหน้าที่เสมือนเป็น circulating hormone ในการกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด 3) ออกฤทธิ์เป็นสารสื่อประสาทซิมพาเทติกที่ระบบประสาทส่วนปลาย โดย droxidopa สามารถเปลี่ยนเป็น norepinephrine ได้ในปลายประสาทซิมพาเทติก ซึ่ง norepinephrine ที่สร้างขึ้นมานี้จะทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาท และจะหลั่งออกจากปลายประสาท เมื่อมีการกระตุ้นระบบประสาทแล้ว ทั้งนี้มีข้อมูลว่า norepinephrine ที่สร้างโดยการเปลี่ยนจาก droxidopa เกิดขึ้นได้ในเนื้อเยื่อระบบประสาท และถูกเก็บใน vesicle ก่อนที่จะมีการหลั่งออกมาจากปลายประสาท⁽¹³⁾

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ในการศึกษา phase 3 มีผลการศึกษาจากการศึกษาในระยะสั้นของ Kaufmann และคณะ ปี ค.ศ. 2014⁽²⁷⁾ ทำการศึกษาแบบ randomized placebo-controlled trial ทำการศึกษาในผู้ป่วย 162 คน ที่เป็น neurogenic OH ประกอบด้วยผู้ป่วย PD, multiple system atrophy (MSA) และ pure autonomic failure (PAF) โดยให้ droxidopa ขนาด 100-600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ทำการติดตามผลจากการให้ยานาน 7 วัน พบว่าอาการของภาวะ OH ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ droxidopa ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.003$) และความดัน SBP ที่เพิ่มขึ้นในทำยานในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ droxidopa มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.001$) แสดงให้เห็นว่า droxidopa ทำให้อาการของภาวะ OH ในผู้ป่วย neurogenic OH ดีขึ้นในช่วงเวลาระยะสั้น 7 วัน สำหรับ

การศึกษาลงในระยะเวลาของ droxidopa แบบให้ยาต่อเนื่องนาน 8 สัปดาห์ พบว่ายังไม่มีประสิทธิภาพในการทำให้อาการโดยรวมของภาวะ neurogenic OH ดีขึ้นจากการศึกษาของ Hauser และคณะ⁽²⁸⁾ ปี ค.ศ. 2014 ทำการศึกษาแบบ randomized placebo-controlled trial ในผู้ป่วย neurogenic OH ที่เป็นผู้ป่วย PD จำนวน 51 คน โดยให้ droxidopa ขนาด 100-600 mg วันละ 3 ครั้ง และให้ต่อเนื่องนาน 8 สัปดาห์ และติดตามผลจากการให้ยาที่ 8 สัปดาห์ พบว่าอาการโดยรวมของภาวะ OH ไม่แตกต่างในกลุ่มที่ได้ droxidopa เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ($p=0.98$) และการศึกษาต่อเนื่องของ Hauser และคณะ⁽²⁹⁾ ปี ค.ศ. 2014 ในผู้ป่วย PD จำนวน 171 คน โดยมีวิธีการศึกษาเช่นเดิม พบว่าอาการของภาวะ OH เฉพาะอาการเวียนศีรษะและมินศีรษะดีขึ้น ในเวลา 1 สัปดาห์หลังให้ยา โดยกลุ่มที่ได้ droxidopa ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.018$) แต่ในเวลา 2, 4 และ 8 สัปดาห์ ก็ไม่พบความแตกต่างนี้ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p=0.077$)

สำหรับข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ของยา droxidopa ที่พบได้บ่อย ได้แก่ การล้ม ร้อยละ 24, การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ร้อยละ 15, อาการปวดศีรษะ ร้อยละ 13, การเป็นลม ร้อยละ 13 และอาการเวียนศีรษะ ร้อยละ 10 ทั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่มีการแจ้งเตือนให้ระวัง คือ ทำให้เกิด supine hypertension ได้^(13, 29)

บทสรุป

ภาวะ OH ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน เกิดได้จากการล้มเหลวของการเพิ่มกระแสประสาทซิมพาเทติก จากการหลั่ง norepinephrine ไม่เพียงพอขณะอยู่ในท่ายืน ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะอยู่ในท่ายืน และอาจเกิดได้จากปัจจัยกระตุ้นในการทำให้ความดันโลหิตต่ำ โดยมากเกิดจากการสูญเสียน้ำในหลอดเลือด และการได้รับยาบางชนิดที่ทำให้เกิดภาวะ OH ซึ่งในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันอาจเกิดจากการได้ยารักษาโรคพาร์กินสัน ได้แก่ levodopa ยากลุ่ม dopamine agonists และ selegiline ส่วนยาอื่นนอกเหนือจากยารักษาโรคพาร์กินสันที่พบข้อมูลชัดเจนว่าทำให้เกิด OH คือ กลุ่ม diuretics สำหรับการจัดการภาวะ OH ที่พบในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันมีทั้งการจัดการด้วยการไม่ใช้ยา ส่วนการจัดการด้วยการใช้ยาจะทำเมื่อมีอาการของภาวะ OH ที่รุนแรง โดยยาที่นำมาใช้ในการรักษาเป็นยาที่มีผลเพิ่มปริมาณน้ำในหลอดเลือดและมีผลเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย ได้แก่ fludrocortisone, midodrine และยาอื่นๆ เช่น erythropoietin ส่วนยาใหม่ที่มีการรับรองให้ใช้สำหรับรักษา neurogenic OH คือ droxidopa โดยเป็นยาที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาระยะสั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Okereke CS. Role of integrative pharmacokinetic and pharmacodynamic optimization strategy in the management of Parkinson's disease patients experiencing motor fluctuations with levodopa. *J Pharm Sci.* 2002;5(2):146-61.
2. Bhidayasiri R, Truong DD. Motor complications in Parkinson disease: clinical manifestations and management. *J Neurol Sci.* 2008;266(1-2):204-15.
3. Bhidayasiri R, Truong DD. Therapeutic strategies for nonmotor symptoms in early Parkinson's disease: the case for a higher priority and stronger evidence. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(Suppl 1):S110-3.
4. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP. The priamo study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of Life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(11):1641-9.
5. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RM. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(10):724-9.
6. Michalowska M, Krygowska-Wajs A, Jedynicka U, Sobieszek A, Fiszer U. Analysis of causes for falls in people with Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2002;36(1):57-68.
7. Elmstahl S, Rosen I. Postural hypotension and EEG variables predict cognitive decline: results from a 5-year follow-up of healthy elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1997;8(3):180-7.
8. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J.* 2015;36(25):1609-17.
9. Isaacson SH, Skettini J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging role of droxidopa. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:169-76.
10. Di Stefano C, Milazzo V, Totaro S, Sobrero G, Ravera A, Milan A, et al. Orthostatic hypotension in a cohort of hypertensive patients referring to a hypertension clinic. *J Hum Hypertens.* 2015;29(10):599-603.
11. Sanchez-Ferro A, Benito-Leon J, Gomez-Esteban JC. The management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2013;4:64. doi: 10.3389/fneur.2013.00064.
12. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69-72.
13. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA. Droxidopa in neurogenic orthostatic hypotension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(8):875-91.
14. Senard J-M, Verwaerde P, Rascol O, Montastruc JL. Effects of acute levodopa administration on blood pressure and heart variability in never treated Parkinsonians. *Hypertens Res.* 1995;18(Suppl 1):s175-s7.
15. Wood LD. Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2010;27(4):295-310.
16. Haapaniemi TH, Kallio MA, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Sotaniemi KA, et al. Levodopa, bromocriptine and selegiline modify cardiovascular responses in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000;247(11):868-74.
17. Sánchez-Ferro Á, Benito-León J, Gómez-Esteban JC. The management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *fneur.* 2013;4(64):doi: 10.3389/fneur.2013.00064.
18. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, Ory F, Spampinato U, Senard JM, et al. Factors related to orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):501-5.
19. Bouhaddia M, Vuillierb F, Fortratc JO, Cappellea S, Henrieta MT, Rumbachb L, et al. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of l-dopa therapy. *Auton Neurosci.* 2004;116(1-2):30-8.

20. Hollingworth SA, McGuire TM, Pache D, Eadie MJ. Dopamine agonists: time pattern of adverse effects reporting in Australia. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2(3):199-203.
21. Milazzo V, Stefano CD, Servo S, Crudo V, Fulcheri C, Maule S, et al. Drugs and orthostatic hypotension: evidence from literature. *J Hypertens*. 2012;1:104. doi:10.4172/2167-1095.1000104.
22. Korchounov A, Kessler KR, Schipper HI. Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2004;109(1):45-51.
23. Wood LD. Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2010;27(4):295-310.
24. Stryker R, Klein C, Treves TA, Rabey JM. The effects of acute loading with levodopa and levodopa with selegiline on blood pressure and plasma norepinephrine levels in chronic Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(2):89-94.
25. Montastruc JL, Chaumerliac C, Desboeuf K, Manika M, Bagheri H, Rascol O, et al. Adverse drug reactions to selegiline: a review of the French pharmacovigilance database. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(5):271-5.
26. Gugger JJ. Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension identification and management. *CNS Drugs*. 2011;25(8):659-71.
27. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology*. 2014;83(4):328-35.
28. Hauser RA, Hewitt LA, Isaacson S. Droxidopa in patients with neurogenic orthostatic hypotension associated with Parkinson's disease (NOH306A). *J Parkinsons Dis*. 2014;4(1):57-65.
29. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord*. 2015;30(5):646-54.