

บทคัดย่อ

โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคที่เกิดจากการเสื่อมสลายของเซลล์สมอง ทำให้การทำงานของสมองเกิดความบกพร่อง ผู้ป่วยจะมีอาการความจำเสื่อม อารมณ์แปรปรวนไม่สม่ำเสมอ และมักมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ไม่เหมาะสม ปัจจุบันเชื่อว่าพยาธิสภาพที่ทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์มี 2 ประการคือ amyloid plaque ($A\beta$) และ neurofibrillary tangles (NFTs) ยาที่ใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ตามพยาธิสภาพในปัจจุบันมี 2 กลุ่ม คือ cholinesterase inhibitors และ NMDA receptor antagonist แต่พบว่ายากลุ่มดังกล่าวมีปัญหาเกี่ยวกับผลข้างเคียงและปฏิกิริยาระหว่างยาสูง ปัจจุบันมีข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดพยาธิสภาพของโรคมามากขึ้น ซึ่งนำไปสู่แนวทางการพัฒนาตัวยาใหม่ ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและประสิทธิผลในการรักษา โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงพยาธิสภาพของโรค , ยาที่ใช้รักษาในปัจจุบัน และแนวทางการพัฒนายาในอนาคต

คำสำคัญ: อัลไซเมอร์, สมอง, อนุมูลอิสระ

Abstract

Alzheimer disease (AD) is neurodegenerative disease. AD is characterized by progressive deterioration in cognition, function and behavior. Pathological hallmarks of AD present of amyloid plaque ($A\beta$) and neurofibrillary tangles (NFTs). There are 2 types of drugs for AD patients, which include cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonist. Both of these regulate neurotransmitter release important to memory function. These therapies provide minimal symptom relief for a short period of time and have a serious adverse reaction and drug interaction. This paper provides of the pathology hypothesis in AD and new drug development might help cure, delay or prevent the progression of AD.

Keywords: Alzheimer, brain, free radical

ความนำ

ภาวะสมองเสื่อม (Dementia) เป็นกลุ่มอาการที่มีสาเหตุจากการเสื่อมถอยของการทำงานของสมอง มีการสูญเสียการทำหน้าที่ของสมองหลายๆด้านพร้อมกันแบบค่อยเป็นค่อยไป และเกิดอย่างถาวร เป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ โดยจะแสดงความผิดปกติทางด้านความคิด ความจำ การตัดสินใจ การใช้ภาษา ผู้ป่วยจะมีการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรม อารมณ์ และบุคลิกภาพจนส่งผลกระทบต่อการทำงานของชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว ภาวะสมองเสื่อมอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อ, ภาวะการขาดวิตามิน B₁₂ และ โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease--AD) เป็นต้น (ทัศนีย์ ตันติฤทธิ์ศักดิ์, 2557; Lauren, R. M., 2009) มีการศึกษาพบว่าภาวะสมองเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์ มีรายงานพบในสัดส่วนมากที่สุดถึงร้อยละ 60-80 ของโรคสมองเสื่อมทั้งหมด (อรรธรรม ศิลปกิจ, 2556) และเป็นภาวะอาการสมองเสื่อมที่ต่างจากสาเหตุอื่น ๆ ตรงที่ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ (ธรรมนาถ เจริญบุญ, 2557; อารี ตันนท์เจริญรัตน์, 2553) การรักษาโดยใช้น้ำยาในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ปัจจุบันเป็นยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการในด้าน cognition และกลุ่มอาการทางพฤติกรรมและจิตใจที่พบในผู้ป่วยสมองเสื่อม (Behavioral and Psychological Symptom of Dementia--BPSD) (Cerejeira, J., et al., 2012)

ระบาดวิทยาของโรคสมองเสื่อม

ภาวะสมองเสื่อม เป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้สูงอายุและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามจำนวนผู้สูงอายุที่เพิ่มขึ้น องค์การอัลไซเมอร์ระหว่างประเทศ (ADI) ระบุว่าในปี ค.ศ. 2013 จำนวนผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมทั่วโลกมีประมาณ 44.4 ล้านคน พบผู้ป่วยรายใหม่ 7.7 ล้านคนต่อปี เพราะฉะนั้นในทุก ๆ 4 วินาที จะมีผู้ป่วยรายใหม่เกิดขึ้น 1 คน มีการคาดการณ์ว่าในปี ค.ศ. 2030 จะมีผู้ป่วยประมาณ 75.6 ล้านคน และมีมากถึง 135.5 ล้านคนในปี

ค.ศ. 2050 ผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนา ซึ่งพบว่าปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยร้อยละ 62 ของผู้ป่วยทั่วโลก และคาดการณ์ว่าในปี ค.ศ. 2050 มีสูงถึงร้อยละ 71 (Dementia statistics, 2013) ทั้งนี้พบว่าภาวะสมองเสื่อมเจอในเพศชายร้อยละ 6.3 และในเพศหญิงร้อยละ 12 (Seshadri, S., et al., 1997)

จากการศึกษาของกระทรวงสาธารณสุขไทยในปี พ.ศ. 2556 พบว่าประเทศไทยมีประชากรผู้สูงอายุ 9,517,000 คน คิดเป็นร้อยละ 14.7 ของประชากรทั้งหมดของประเทศ และคาดว่าจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 25.1 ใน พ.ศ. 2573 ในขณะที่ดัชนีผู้สูงอายุก็มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจาก 47.7 ใน พ.ศ. 2550 เป็น 58.0 ใน พ.ศ. 2553 ในประเทศไทยมีการศึกษาความชุกโดยทีมแพทย์จากโรงพยาบาลศิริราชในปี พ.ศ. 2549 พบอัตราความชุกภาวะสมองเสื่อมร้อยละ 5.13 สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากโรคอัลไซเมอร์ โรคหลอดเลือดสมอง และพิษสุราเรื้อรัง และจากรายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 4 พ.ศ. 2551-2 ผลการทดสอบคัดกรองผู้สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป พบความชุกของภาวะสมองเสื่อมร้อยละ 12.3 พบในผู้หญิงร้อยละ 15 ซึ่งสูงกว่าเพศชาย (ร้อยละ 8.9) และความชุกจะเพิ่มขึ้นตามอายุโดยพบมากที่สุดช่วงอายุมากกว่า 80 ปีขึ้นไปร้อยละ 32.5 (สุนีย์ เลิศกระโทก และคณะ, 2556)

พยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์

สาเหตุของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ เกิดจากการที่เซลล์ประสาทในสมองถูกทำลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งระบบประสาทส่วนกลางของ cholinergic system การทำลายระบบประสาทดังกล่าว ปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจากพยาธิสภาพที่สำคัญ 2 อย่างในสมองคือ amyloid plaque (neuritic plaque) และ neurofibrillary tangles (NFTs) (Pozo, A. S., et al., 2011; จุฑามณี สุทธิสิสังข์, 2546) ซึ่งพยาธิสภาพทั้ง 2 นั้นชั้นสุดพบอยู่ทั่วไปภายในสมอง

ของผู้ป่วยทั้งในกลุ่มที่มีอาการก่อนอายุ 60 ปี (early-onset AD) และกลุ่มที่มีอาการหลังอายุ 60 ปีขึ้นไป (late-onset AD) (Reitz, C., 2012) อย่างไรก็ตามสมมติฐานทั้งสองนี้ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่า กระบวนการใดเกิดขึ้นก่อนหรือหลัง หรือมีความเกี่ยวข้องกันหรือไม่ ทั้งนี้มีงานวิจัยได้ตั้งข้อสันนิษฐานถึงสาเหตุของพยาธิสภาพในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ดังต่อไปนี้

1. Amyloid plaque: Amyloid plaque มีลักษณะเป็นแผ่นเส้นใยไฟเบอร์ โดยเกิดจากการสะสมรวมตัวกันของโปรตีนที่เรียกว่า amyloid β -protein ($A\beta$) (โอภาววัชรคุปต์, 2550) plaque นี้พบได้ในสมองผู้สูงอายุทั่วไป แต่มีปริมาณน้อยกว่าในสมองผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์มาก (จุฑามณี สุทธิสีสังข์, 2546) $A\beta$ เป็นส่วนประกอบของ precursor protein ที่ชื่อว่า amyloid precursor protein (APP) ซึ่งเป็นสาร glycoprotein สายยาว มีทั้งส่วนที่อยู่ใน

ในเซลล์และนอกเซลล์ (C-terminal อยู่ใน cytoplasm ส่วน N-terminal อยู่ใน extracellular) $A\beta$ จะประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 40-42 ตัว (ภาพ 1) ประมาณ 2/3 เป็นกรดอะมิโนที่อยู่ใน extracellular $A\beta$ จะถูกตัดออกจาก APP โดยเอนไซม์ที่ชื่อว่า secretase ชนิด β -secretase และ γ -secretase เมื่อ $A\beta$ เกิดขึ้นแล้ว จะเกิดการจับกลุ่มอยู่รวมกันนอกเซลล์เป็น amyloid plaque ซึ่งไม่สามารถละลายน้ำและจะแทรกตัวอยู่ระหว่างเซลล์ประสาท ร่างกายจะกระตุ้นการตอบสนองต่อ plaque พวกนี้โดยการทำลายเซลล์ประสาท ส่วนการตัด APP ด้วย α -secretase จะได้สาย peptide ที่ละลายน้ำได้และหลั่งออกสู่ภายนอกเซลล์ซึ่งไม่ทำให้เกิดการสร้างและสะสมของ $A\beta$ (Seeman, P., et al., 2011; Tamaoka, A., 2013)

Beta-Amyloid (1-40)

H₂N-Asp¹-Ala²-Glu³-Phe⁴-Arg⁵-His⁶-Asp⁷-Ser⁸-Gly⁹-Tyr¹⁰-Glu¹¹-Val¹²-His¹³-His¹⁴-Gln¹⁵-Lys¹⁶-Leu¹⁷-Val¹⁸-Phe¹⁹-Phe²⁰-Ala²¹-Glu²²-Asp²³-Val²⁴-Gly²⁵-Ser²⁶-Asn²⁷-Lys²⁸-Gly²⁹-Ala³⁰-Ile³¹-Ile³²-Gly³³-Leu³⁴-Met³⁵-Val³⁶-Gly³⁷-Gly³⁸-Val³⁹-Val⁴⁰-COOH

Beta-Amyloid (1-42)

H₂N-Asp¹-Ala²-Glu³-Phe⁴-Arg⁵-His⁶-Asp⁷-Ser⁸-Gly⁹-Tyr¹⁰-Glu¹¹-Val¹²-His¹³-His¹⁴-Gln¹⁵-Lys¹⁶-Leu¹⁷-Val¹⁸-Phe¹⁹-Phe²⁰-Ala²¹-Glu²²-Asp²³-Val²⁴-Gly²⁵-Ser²⁶-Asn²⁷-Lys²⁸-Gly²⁹-Ala³⁰-Ile³¹-Ile³²-Gly³³-Leu³⁴-Met³⁵-Val³⁶-Gly³⁷-Gly³⁸-Val³⁹-Val⁴⁰-Ile⁴¹-Ala⁴²-COOH

ภาพ 1 amino acid sequence ของ amyloid β -protein ($A\beta$) ชนิดกรดอะมิโน 40 และ 42 ตัว

2. Neurofibrillary tangles (NFTs): NFTs เป็น phosphorylated protein filament มีส่วนประกอบหลักคือโปรตีน tau (tau protein) โปรตีน tau นั้นเป็นองค์ประกอบของไมโครทิวบูล (Microtubule) โดยทำหน้าที่ยึดไมโครทิวบูลเข้าด้วยกัน ในเซลล์ประสาทที่ปกติไมโครทิวบูลจะทำหน้าที่ค้ำจุนโครงสร้างของเซลล์ประสาททำให้คงรูปร่าง ช่วยในการขนส่งสารสื่อประสาท และอาหาร (Kolarova, M., et al., 2012) ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมจะมีการเปลี่ยนแปลงทางเคมี

ของโปรตีน tau จากการทำงานที่ผิดปกติของเอนไซม์ glycogen synthase kinase3B (GSK3B) และ เอนไซม์ cyclin dependent kinase5 (CDK5) เอนไซม์ที่ทำงานผิดปกตินี้จะทำให้โปรตีน tau จะถูกเติมฟอสเฟสมากจนเกินไป (hyperphosphorylation) จนทำให้เกิดไมโครทิวบูลที่ผิดปกติ โปรตีน tau จะหลุดออกจากไมโครทิวบูลและพันกันรวมตัวเป็นก้อนเรียกว่า neurofibrillary tangles ทำให้ไมโครทิวบูลสลายตัวลง เซลล์ประสาทก็จะหดตัวและตายในที่สุด (Leclerc, S., et al., 2001)

3. Genetics: จากการศึกษพบว่า พันธุกรรม (Genetics) ก็มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ ถ้าแบ่งตามการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจะสามารถแบ่งโรคนี้ออกได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ (1) กลุ่มที่ถ่ายทอดด้วยยีนเด่น (autosomal dominant) (2) กลุ่มที่พบโรคภายในครอบครัว (familial AD) และ (3) กลุ่มที่เกิดขึ้นเองและไม่ได้เกิดจากการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ (sporadic AD) (Alves, L., *et al.*, 2012) โดยพบว่ายีนที่มีผลทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ในกลุ่ม familial AD มี 3 ชนิด คือ ยีน Amyloid Precursor Protein (APP) บน chromosome ที่ 21, ยีน Presenilins 1 (PSEN1) บน chromosome ที่ 14 และยีน Presenilins 2 (PSEN2) บน chromosome ที่ 1 จากการศึกษายังพบว่าการกลายพันธุ์

ของยีน PSEN1, PSEN2 และ APP เป็นผลทำให้กระตุ้นการสร้าง A β มากจนเกินไป และส่งผลให้เกิดอัลไซเมอร์ชนิดเกิดเร็ว (early-onset familial Alzheimer disease) โดยมักจะเกิดกับคนที่มีอายุน้อยกว่า 60-65 (Campion, D., *et al.*, 1999) และ (Nussbaum, R. L., *et al.*, 2003) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าการกลายพันธุ์ของ ยีน Apolipoprotein E (APOE) ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ชนิดเกิดช้า (late-onset Alzheimer's disease) ซึ่งทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์กับคนที่มีอายุมากกว่า 60-65 ปี ปัจจุบันได้มีการตรวจหา ยีนเหล่านี้ในกลุ่มเสี่ยงที่มีสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคอัลไซเมอร์อีกด้วย (Hardy, J., 1997; Alves, L., *et al.*, 2012)

ตาราง 1

ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์

Gene detect	Chromosome	Age of onset	Proportion of familial AD (%)
Amyloid Precursor Protein (APP)	21	Early *	5
Presenilins 1 (PSEN1)	14	Early *	50
Presenilins 2 (PSEN2)	1	Early *	1
Apolipoprotein E (APOE)	19	Late **	40-80

* Early ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60-65 ปี

** Late ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60-65 ปี

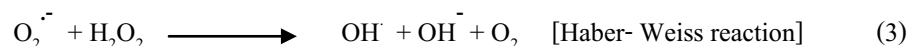
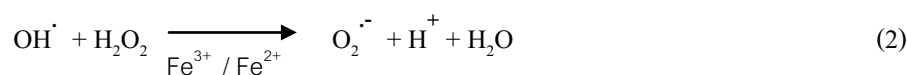
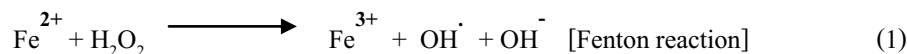
ที่มา. จาก ความก้าวหน้าทางเภสัชวิทยา (พิมพ์ครั้งที่ 2), โดยจุฑามณี สุทธิสีสังข์, 2546, กรุงเทพฯ: นิวไทยมิตรการพิมพ์.

4. Free radical และ oxidative stress: มีรายงานพบว่าอนุมูลอิสระ (free radical) และ ภาวะเครียดออกซิเดชั่น (oxidative stress) มีผลทำให้เกิดโรคทางสมองและระบบประสาท รวมทั้งเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคอัลไซเมอร์อีกด้วย โดยผ่านกลไกหลายกลไก เช่น ปฏิกิริยาฮาเบอร์ไวส์ (Haber-Weiss reaction) ปฏิกิริยาเฟนตัน (Fenton reaction) โลหะทรานสิชัน (Transition metal) เป็นต้น (Swerdlow, R. H., 2007; Chauhan, V., *et al.*, 2006; Madeo, J., *et al.*, 2013; Das, T. K.,

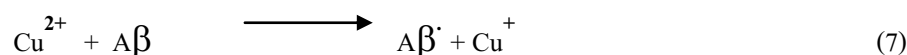
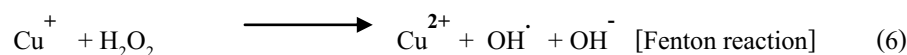
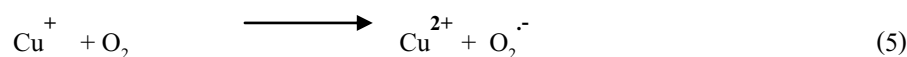
et al., 2015)

ปฏิกิริยาเฟนตัน เป็นปฏิกิริยารีดอกซ์ (Redox reaction) (Prousek, J., 2007) ที่เกิดขึ้นระหว่างไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) และเหล็ก (Fe^{2+}) (Das, T. K., *et al.*, 2015) ทำให้เกิดเป็น เฟอร์ริก ไฮดรอกไซด์ (Fe^{3+}) และอนุมูลไฮดรอกซิล ($OH^\bullet$) (Das, T. K., *et al.*, 2015) และ (Thomas, C., *et al.*, 2009) อนุมูลไฮดรอกซิล เมื่อเกิดแล้วจะเข้าไปทำปฏิกิริยากับไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ทำให้

เกิดซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออน ($O_2^{\cdot-}$) หลังจากนั้น
ซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออนจะเข้าทำปฏิกิริยากับ
ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์อีกครั้งทำให้เกิดผลิตภัณฑ์เป็น
อนุมูลไฮดรอกซีเกิดขึ้น เรียกปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นดังกล่าวว่า



มีรายงานว่าโลหะทรานซิชัน (transition metals) เช่น
ทองแดง (Cu) เหล็ก (Fe) ยังเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอนุมูล
อิสระและภาวะเครียดออกซิเดชันในร่างกาย (Soltés, L.,
et al., 2009) โดยเหล็ก (Fe^{2+}) จะทำให้เกิดการเร่ง
ปฏิกิริยาทำให้เกิดเป็นอนุมูลไฮดรอกซีจากปฏิกิริยาเฟน
ตัน นอกจากนี้ทองแดง (Cu^{2+}) สามารถเข้าไปจับกับ Aβ
ทำให้เกิดปฏิกิริยารีดักชัน เกิดการเปลี่ยน Cu^{2+} เป็น Cu^+

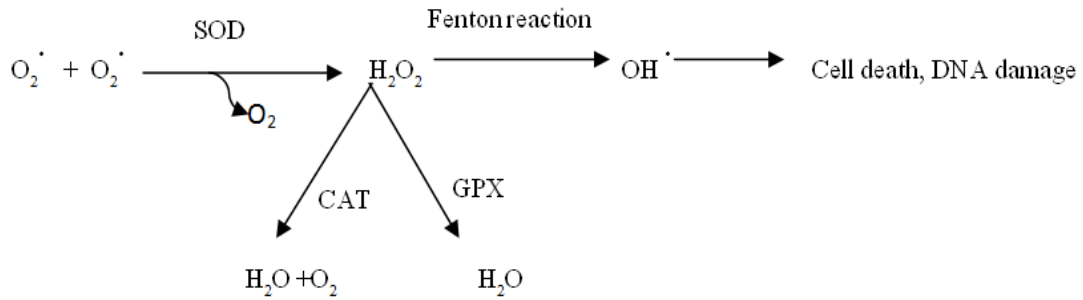


ทั้งนี้พบว่า อนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจะเข้าทำ
ปฏิกิริยากับองค์ประกอบที่สำคัญในร่างกาย เช่น โปรตีน
ลิพิด ซึ่งทำให้เกิดการตายของเซลล์ เมื่ออนุมูลอิสระเข้า
ทำปฏิกิริยากับดีเอ็นเอ ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ ของดีเอ็น
เอที่ใช้สังเคราะห์เอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส-1
(SOD-1) ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวทำหน้าที่กำจัดอนุมูลอิสระ
โดยสามารถเปลี่ยนอนุมูลซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออน
ให้กลายเป็นไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ และหลังจากนั้น
เอนไซม์คาตาเลส (Catalase, CAT) และ เอนไซม์กลู

ปฏิกิริยาฮาเบอร์ไวส์ อนุมูลไฮดรอกซีเป็นอนุมูลที่มี
พลังงานสูงและเป็นพิษมากและเป็นอนุมูลอิสระหลักที่
ก่อให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ (Das, T. K., *et al.*, 2015) และ
(Willem, H., *et al.*, 2000) ดังสมการที่ (1)-(3)

ทำให้เกิดการสร้างไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ซึ่งเป็น
อนุมูลก่อให้เกิดการทำลายเซลล์ของสมอง ดังสมการที่
(4)-(7) Aβ ยังเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะ Lipid protein
oxidation ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดสารอนุมูลอิสระที่
เป็นพิษต่อเซลล์ประสาทอีกด้วย (Das, T. K.,
et al., 2015) และ (Hureau, C., *et al.*, 2009)

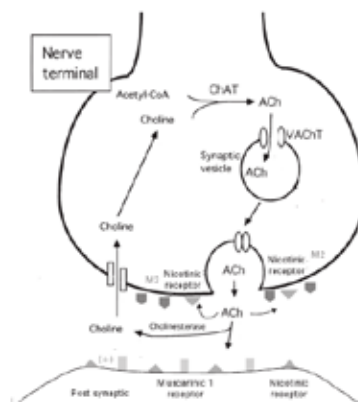
คาโรโอนเปอร์ออกซิเดส (GPX) จะเปลี่ยนไฮโดรเจน
เปอร์ออกไซด์ให้เป็นน้ำ อย่างไรก็ตามเมื่อดีเอ็นเอที่ใช้
ในการสังเคราะห์ SOD-1 เกิดกลายพันธุ์ก็มีผลทำให้เกิด
การสร้าง SOD-1 มากเกินปกติ ก็จะทำให้เกิดการ
สะสมของ ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์มากเกินไป
เอนไซม์ CAT และ GPX ทำงานไม่ทัน ทำให้ไฮโดรเจน
เปอร์ออกไซด์เปลี่ยนไปเป็นอนุมูลไฮดรอกซีที่มีพิษสูง
โดยผ่านปฏิกิริยาเฟนตัน (Morón, Ú. M., *et al.*, 2012;
จุฑามณี สุทธิศรีสังข์, 2546) ดังภาพ 2



ภาพ 2 อนุมูลอิสระทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของ DNA ส่งผลให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระ SOD ในปริมาณมาก ไม่สมดุลกับอนุมูลอิสระ CAT และ GPX เกิดการสร้างอนุมูลอิสระ $\text{OH}^{\bullet}$ ที่เป็นพิษ

ส่วนของสมองที่พบว่ามีการทำลายเซลล์ประสาทเป็นจำนวนมากในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ คือ nucleus basalis of Maynert (nbM) ซึ่งเป็นศูนย์รวมของกลุ่มเซลล์ cholinergic neurons (Stefan, J. T., *et al.*, 2005; Herholz, K., *et al.*, 2004) ปกติ cholinergic neurons ทำหน้าที่สร้างสารสื่อประสาทที่เรียกว่า acetylcholine (ACh) โดยเริ่มจากสารตั้งต้นคือ choline และ acetyl CoA มีเอนไซม์ choline acetyltransferase (ChAT) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเมื่อ ACh ถูกหลั่งออกมาจะไปจับกับ muscarinic-2 (M_2) receptor และ nicotinic receptor ที่ pre-synaptic terminal ซึ่งมีผลทำให้ช่วยลดและเพิ่มการหลั่ง ACh ตามลำดับ นอกจากนี้ ACh ยังไปจับกับ muscarinic-1 (M_1) receptor

และ nicotinic receptor ที่ post-synaptic terminal ซึ่งมีผลช่วยเพิ่มกระบวนการเรียนรู้และความจำทั้งที่ ACh จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ cholinesterase (ChE) กลับไปเป็น choline และ acetase ซึ่ง choline สามารถนำกลับมาสังเคราะห์เป็น ACh ใหม่อีกครั้ง ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์พบว่าจะมีปริมาณ ChAT ลดลง การเก็บกลับ choline ลดลง ซึ่งมีผลต่อการสร้าง ACh นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณ nicotinic receptor ทั้ง pre และ post-synaptic terminal มีปริมาณลดลงอีกด้วย (Stefan, J. T., *et al.*, 2005; Herholz, K., *et al.*, 2004; Amenta, F., *et al.*, 2001; Oda, Y., 1999)



ภาพ 3 การทำงานของปลายประสาท cholinergic

Retrieved from Choline acetyltransferase: The structure, distribution and pathologic changes in the central nervous system by Oda, Y., 1999, *Pathology International*, 49(1), 921–937

การรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยยา

ปัจจุบันยาที่ได้รับการยอมรับจากคณะกรรมการอาหารและยา (Food and Drug Administration--FDA) ในประเทศต่างๆทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย มี3กลุ่ม คือ

1. cholinergic therapy เช่น cholinesterase inhibitors (ChEIs)
2. non-cholinergic therapy เช่น memantine
3. psychotic drug

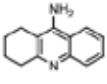
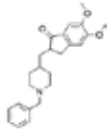
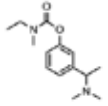
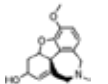
ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะยา2กลุ่มแรกเท่านั้น เนื่องจากยาที่ใช้ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ตามพยาธิสภาพมี 2 กลุ่ม แต่ยาในกลุ่ม psychotic drug มักใช้ร่วมกันกับยา2กลุ่มแรก เพื่อแก้ไขปัญหาด้านพฤติกรรมและอาการทางจิตของผู้ป่วย

1. cholinergic therapy จากที่กล่าวไปแล้วข้างต้น ผู้ป่วยอัลไซเมอร์มักพบว่ามีการทำลายของระบบประสาทcholinergic ซึ่งทำให้ ACh มีจำนวนลดลงเป็นอย่างมาก ดังนั้นจึงได้มีการพัฒนายาที่สามารถออกฤทธิ์เพื่อเพิ่มปริมาณของACh ในอดีตได้มีการคิดค้นยาที่คาดว่าจะสามารถเพิ่มปริมาณของ ACh และเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของระบบประสาทcholinergic เช่น ACh precursors (เช่น cholin, lecithin) , M2-receptor antagonists และ Nicotinic receptor antagonists receptor แต่ทั้งพบว่ายาทั้ง3กลุ่มไม่ให้เกิดผลการรักษาทางคลินิก ส่วนยาในกลุ่ม M1-receptor antagonists พบว่าให้ผลการรักษาดี แต่มีผลข้างเคียงสูงมาก จึงไม่ได้นำมาใช้ (จุฑามณี สุทธิสีสังข์, 2546; Sun, X., et al., 2012; ก้องเกียรติ ภูณัทกันทรกร, 2014) ในปัจจุบันยาที่ได้รับการยอมรับจากคณะกรรมการอาหารและยาให้สามารถ

นำมารักษาผู้ป่วยในระยะเริ่มแรกถึงปานกลางคือยาในกลุ่ม ChEIs ได้แก่ tacrine, donepezil, rivastigmine และ galantamine แต่ในประเทศไทยคณะกรรมการอาหารและยาอนุญาตให้ใช้แค่ 3 ชนิดเท่านั้นคือ donepezil, rivastigmine และ galantamine การศึกษาผลของยาเหล่านี้มักใช้แบบประเมินcognitive function ที่เรียกว่า ADAS-cog (Alzheimer's disease Assessment Scale Cognitive subscale) ซึ่งได้รับการยอมรับจากคณะกรรมการอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ว่าได้มาตรฐาน อย่างไรก็ตาม ADAS-cog มักใช้เวลาในการประเมินนาน และใช้เฉพาะในงานวิจัยเท่านั้น นอกจากนี้ยังทำการประเมินในด้านอื่นๆเช่นอาการทางจิตเวชและผลโดยรวมที่ประเมินโดยแพทย์และผู้ดูแล ส่วนการคัดกรองผู้ป่วยมักใช้เครื่องมือที่เรียกว่า Mini Mental State Examination (MMSE) (ก้องเกียรติ ภูณัทกันทรกร, 2557; อรพรรณ ศิลปกิจ, 2556) ยาทั้ง 3 ตัวพบว่ามีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและมีสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตาราง 2 นอกจากนี้ยาจะใช้รักษาอัลไซเมอร์แล้วยังมีข้อบ่งใช้ในโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นๆอีกด้วย ดังแสดงตาราง 3 โดยรวมพบว่าทุกตัวมีประสิทธิภาพให้ผลดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางด้านสถิติทั้งในด้าน cognitive function, อาการด้านจิตใจ พฤติกรรม และอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 4 อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitors (ChEIs) ยังพบว่ามีปฏิกิริยาระหว่างยาสูง (drug interaction) ซึ่งอาจส่งผลให้ยากต่อการบริหารยา ดังแสดงในตาราง 2

ตาราง 2

คุณสมบัติทางเคมีเภสัชวิทยา และเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitor

Item	Tarcrine	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine
Structure/ structure derivative	 Acridine	 Piperidine	 Tertiary alkaloid	 Carbamate
Mode of action	Reversible, non-competitive AChEI/BuChEI	Reversible, non-competitive AChEI (highly selective)	Pseudo-irreversible, dual AChEI/BuChEI, G1 isoenzyme specific, selective for hippocampus, neocortex	Reversible, competitive, dual mode: selective AChEI plus allosteric nicotinic receptor modulator
Half-life	2-4 ชั่วโมง	70 ชั่วโมง	3 ชั่วโมง(patch) 1 ชั่วโมง (capsule)	5-6 ชั่วโมง
Protein binding (%)	75	96	40	10-20
Metabolism	CYP1A2,CYP2D6	CYP3A4,CYP2D6	Non hepatic metabolism	CYP3A4,CYP2D6
Elimination	-	ตับ	ไต	ตับและไต
Food delayed absorption	-	No	Yes	Yes
Period of disease treatment	-	All stages of Alzheimer's disease	Mild to moderate Alzheimer's disease	Mild to moderate Alzheimer's disease
Adverse reactions	พิษต่อตับ (Hepatotoxicity)	ท้องเสีย คลื่นไส้	ท้องเสีย คลื่นไส้	ท้องเสีย คลื่นไส้

Retrieved from Review of drugs for Alzheimer's disease by Sun, X., Jin, L. & Ling P., 2012. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 6(6), 285-290.

ตาราง 3

ขนาดการใช้และข้อควรระวังของยาในกลุ่ม *cholinesterase inhibitor*

Disease	ยา	Starting dose/Adjust	Maximum dose	Titration period	Comment
Alzheimer	Donepezil	5mg OD* อาจเพิ่มเป็น 10mg OD*	10mg OD*	4-6 weeks	อาจเกิดอาการคลื่นไส้ เบื่ออาหาร ท้องเสีย ควรรับประทานตอนเช้าเพื่อลดอาการนอนไม่หลับ
	Rivastigmine	1.5mg bid** อาจเพิ่มครั้งละ 1.5 bid** จนถึงขนาดยาสูงสุด	6.0 mg bid**	4 weeks	คลื่นไส้ เบื่ออาหาร น้ำหนักตัวลด การปรับขนาดยาช้าๆ ช่วยลดอาการข้างเคียงได้
		แผ่นแปะผิวหนัง เริ่มจาก 4.6mg (5cm ²) OD*	9.5mg (10cm ²)OD*	4 weeks	10-20% อาจพบปฏิกิริยาที่ผิวหนัง
	Galantamine	8 mg PR OD*	16mg PR OD*	4 weeks	อาจเกิดอาการคลื่นไส้ เบื่ออาหาร น้ำหนักตัวลด
Alzheimer with cerebrovascular disease	Galantamine	24 mg/day			อาการ cognitive function อารมณ์และพฤติกรรมดีขึ้น เมื่อเทียบกับยาหลอก
Dementia with lewy bodies/Parkinson's disease with dementia	Rivastigmine	6-12 mg/day			ช่วยลดอาการทางด้านพฤติกรรม เมื่อเทียบกับยาหลอก ไม่ทำให้อาการ Parkinson เลวลง *ข้อมูลยังไม่เพียงพอ จึงยังไม่แนะนำให้เป็นมาตรฐานในการรักษา
Vascular dementia	Donepezil	5-10 mg/day			อาการ cognitive function อารมณ์และพฤติกรรมดีขึ้นเล็กน้อยเมื่อเทียบกับยาหลอก
	Rivastigmine	6-12 mg/day			
	Galantamine	16-24 mg/day			
	Memantine	20 mg/day			

*OD วันละครั้ง ** bid วันละ 2 ครั้ง

Retrieved from Review of drugs for Alzheimer's disease by Sun, X., Jin, L. & Ling P., 2012. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 6(6), 285-290.

ตาราง 4

ผลของยากลุ่ม cholinesterase inhibitor ต่อ cognitive outcome ทางคลินิก

Drug/Research	Design study	Duration	Dose (mg/day)	Outcome measure		
				ADAS-cog*	CIBIC**	MMSE ***
1.Donepezil -Rogers, S. L., <i>et al.</i> , 1998,p. 136-145.	randomized, double-blind, placebo-controlled	24 อาทิตย์	Placebo	1.82	4.51	-
			5	-0.67 [#]	4.15 [#]	-
			10	-1.06 [#]	4.07 [#]	-
2.Rivastigmine - Emre, M., 2008, p.14-17.	randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group study	24อาทิตย์	Placebo	1.0	-	0
			Patch (9.5mg)	-0.6 [#]	-	1.1
			Capsule (12mg)	-0.6	-	0.8
3.Galantamine -Tariot, P. N., <i>et.al.</i> , 2000, p.2269-2276.	randomized, double-blind, placebo-controlled	5เดือน	Placebo	1.7	49	-
			8	0.4	53	-
			16	-.14 [#]	66 [#]	-
			24	-1.4 [#]	64 [#]	-

* ADAS-cog แสดงผลเป็นคะแนนที่แตกต่างเมื่อเทียบกับ baseline ถ้าคะแนนเป็นบวกแสดงว่าอาการแย่ลง ถ้าคะแนนเป็นลบแสดงว่าอาการดีขึ้น

** CIBIC ข้อมูลของ donepezil แสดงคะแนนเป็นค่าเฉลี่ย ถ้าคะแนนน้อยแสดงว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น galantamine แสดงคะแนนเป็นร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการคงที่หรือดีขึ้น ถ้าค่ามากแสดงว่ามีปริมาณผู้ป่วยที่มีอาการคงที่หรือดีสูง

*** MMSE ถ้าคะแนนมากกว่าศูนย์แสดงว่าอาการของผู้ป่วยดีขึ้น

[#] มีความแตกต่างจากกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ตาราง 5

ปฏิกิริยาระหว่างยาในกลุ่ม *cholinesterase inhibitors (ChEIs)* เมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น

กลุ่มยา	ตัวยา	ปฏิกิริยาหรือข้อเสียที่เกิดขึ้น
ยาที่มีฤทธิ์ Anticholinergic	sedating antihistamines เช่น chlorpheniramine, brompheniramine, dimenhydrinate, antispasmodics, tricyclic antidepressants, benztropine, trihexyphenidyl, orphenadrine	ขัดขวางการจับของ Ach กับ muscarinic receptor ทำให้ลดประโยชน์จากการใช้ยา ChEIs และอาจทำให้เกิดอาการสับสนหรือเพ้อ (delirium)
Cholinergic drug	urecholine	เกิด cholinergic overdose ทำให้หัวใจเต้นช้า และปวดท้อง
Antiarrhythmic drug	β -blockers, verapamil, diltiazem, digoxin	ทำให้เกิด bradycardia
Hepatic enzyme inducer ต่อ CYP2D6 และ CYP3A4	carbamazepine, phenytoin, rifampin, dexamethasone	ฤทธิ์ยา donepezil และ galantamine ลดลง
Hepatic enzyme inhibitor • CYP2D6 • CYP3A4	- fluoxetine, paroxetine, duloxetine, quinidine - fluoxetine, fluvoxamine, erythromycin, clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, verapamil, diltiazem, ritonavir, atazanavir	ฤทธิ์ยา donepezil และ galantamine เพิ่มขึ้น

ที่มา. จาก แนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม โดย ทศนีย์ ตันติฤทธิศักดิ์, 2557, กรุงเทพฯ ฯ: สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวง สาธารณสุข.

จะสังเกตได้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่มักมีระยะเวลาประมาณ 6 เดือน และผลการศึกษาพบว่ายากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการรักษาอย่างเห็นได้ชัดและมีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะเวลาที่นานขึ้นผู้ป่วยจะมีการที่ทรุดลงซึ่งเป็นไปตามธรรมชาติของโรค ภายหลังจากที่ได้รับยาในขนาดที่แนะนำแล้วและยาออกฤทธิ์เต็มที่แล้ว (ประมาณ 2-3 เดือนหลังได้รับยา) หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือตอบสนองได้ไม่ดีเท่าที่ควรสามารถเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นในกลุ่มนี้ได้ที่อาจได้ประโยชน์กว่ายาชนิดเดิมเมื่อ

ต้องการเปลี่ยนยาสามารถหยุดยาตัวเดิมแล้วเริ่มยาใหม่ได้ทันทีโดยไม่จำเป็นต้องมีช่วงหยุดยา (washout period) แต่อาจใช้ยาใหม่ในขนาดเริ่มต้นตามคำแนะนำก่อน แล้วปรับยา ขึ้นช้าๆหรือใช้ยา memantine เสริม แต่หากต้องการหยุดยา ไม่ควรหยุดทันทีให้ค่อยๆลดขนาดยาลงช้าๆ ประมาณร้อยละ 50 ทุก ๆ 2 สัปดาห์ (ก้องเกียรติ ภูณชัฏกันทรารกร, 2557; จุฑามณี สุทธิสีสังข์, 2546)

ที่ผ่านมายากลุ่มนี้จะมีแค่ยาที่ใช้รับประทาน ทำให้ผู้ป่วยอาจมีปัญหาเรื่องหลงลืมได้ ปัจจุบันได้มีการพัฒนาตัวยาให้อยู่ในรูปแบบใหม่เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว เช่น rivastigmine แผ่นแปะผิวหนัง (transdermal patch)

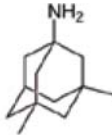
จากเดิมที่เป็นยารับประทานต้องทานวันละ 2 ครั้ง เมื่ออยู่ในรูปแบบแปะก็สามารถใช้วันละครั้ง และ ยังทำให้ระดับยาในเลือดสม่ำเสมออีกด้วย

2. non-cholinergic therapy

Memantine เป็นยาที่มีกลไกยับยั้ง NMDA receptor (partial agonist NMDA receptor) ซึ่งเกี่ยวข้องกับระบบกลูตาเมต (glutamate system) ระบบดังกล่าวมีผลต่อการเรียนรู้และความจำ เมื่อมีการทำลายเซลล์ประสาทในสมองมากขึ้นพบว่าจะมีการปลดปล่อยสารสื่อประสาทกลูตาเมตออกมามาก จากนั้นกลูตาเมตจะเข้าไปจับกับ NMDA receptor ทำให้เกิดการเปิดออกของ calcium channel ทำให้calciumเข้าสู่เซลล์มากขึ้น จากนั้นเซลล์จะเสียสมดุล และตายไปในที่สุด memantine ออกฤทธิ์ยับยั้ง NMDA receptor แบบ noncompetitive โดยตัวยายจะไม่รบกวนglutamateในภาวะปกติ จากการทดลองทางคลินิกพบว่า memantine มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในระยะปานกลาง-รุนแรง โดยคุณสมบัติทางเคมีเภสัชวิทยา และเภสัชจลนศาสตร์ (Birgit, A. P. M., *et al*, 1997; Bishara, D., 2009) แสดงในตาราง 6

ตาราง 6

คุณสมบัติทางเคมี เภสัชวิทยา และเภสัชจลนศาสตร์ ของ memantine

Properties	Memantine
Structure	
Mode of action	partial agonist NMDA receptor
Dosage form	tablet, oral solution
Daily dose (mg)	5mg วัลละครั้ง และเพิ่ม 5 mg ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาดสูงสุด อาจใช้ร่วมกับ Acetyl choline esterase inhibitor ⁺ (max dose 10 mg แบ่งให้วันละ2ครั้งหรือ 20 mg วันละครั้ง) Titration period 1 สัปดาห์
Half-life (hr)	60-70
Protein binding (%)	45
Metabolism	Urinary excretion
Adverse effects	ใช้เฉพาะผู้ป่วยสมองเสื่อมระยะปานกลางถึงรุนแรง ถ้า GFR < 30 mL/min. ให้ปรับลดขนาดยา

หมายเหตุ: การใช้ยานี้เป็นยาเดี่ยวในระยะอาการน้อย พบว่า ไม่ได้ผลทั้งในด้าน cognitive function แต่เมื่อใช้นี้ร่วมกับยาในกลุ่ม AChEI ในผู้ป่วย อาการปานกลาง - รุนแรง พบว่า ได้ผลดีกว่าเมื่อเทียบกับ การให้ AChEI เพียงชนิดเดียว โดยประสิทธิภาพการใช้ยาร่วมกับ AChEI แต่ละชนิดนั้นไม่แตกต่างกัน

ยาที่กำลังพัฒนาเพื่อใช้ในโรคอัลไซเมอร์

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ในปัจจุบันยังเป็นยาที่รักษาตามอาการ ยังไม่มียาตัวใดรักษาโรคอัลไซเมอร์ให้หายขาดได้ โดยมักให้ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitors และ NMDA receptor antagonists เพื่อชะลอ

ภาวะ cognitive function ไม่ให้เลวร้ายไปกว่าเดิม ผลการทดลองทางคลินิกยังพบว่ายาในกลุ่มดังกล่าวสามารถคงสภาพของอาการเอาไว้ได้ 6-12 เดือน และยาในกลุ่มดังกล่าวยังให้ประสิทธิผลในการรักษาคนไข้ได้แค่ครึ่งหนึ่งเท่านั้น นอกจากนี้ยาในกลุ่มดังกล่าวยังพบว่าย

ต้องเพิ่มความระมัดระวังในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา
อีกด้วย (Sundquist, C., 2014; จุฑามณี สุทธิสีสังข์, 2546;
Swerdlow., R. H., 2007) ฉะนั้นจากปัญหาดังกล่าวจึงได้
มีการคิดวิจัยยาตัวใหม่ๆ เพื่อทำให้เพิ่มประสิทธิภาพและ
ประสิทธิผลในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ต่อไป โดยยาที่
กำลังอยู่ในระหว่างพัฒนามีหลายกลุ่ม อาทิเช่น β and
 γ -secretase inhibitor ยา ที่ ช่วยเพิ่มการขับออก
(clearance) ของ $A\beta$

Anti- $A\beta$ drug เป็นแนวทางการพัฒนาด้วยเพื่อ
ลดการรวมตัวของ $A\beta$ โดยสามารถทำได้หลายแนวทาง
เช่นการลดหรือหยุดการสะสมของ $A\beta$ ที่จะเกิดเป็น
plaques, ยับยั้งการรวมตัวเป็นsoluble toxic oligomers
ของ amyloid beta, ชะลอการเกิด neurodegeneration
หรือช่วยเพิ่มการขับออก (clearance) ของ $A\beta$ เป็นต้น
(รุ่งทิพย์ ทองบุญโต และคณะ, 2553; Findeis, M. A.,
2007; Ferreira., S. T., *et al.*, 2007)

ในช่วงเวลาที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนายาในกลุ่มนี้
มากมาย เช่น solanezumab (LY-2062430, Eli Lilly)
และbapineuzumab (AAB-001, Pfizer) ซึ่งทั้ง 2 มีกลไก
การออกฤทธิ์คือเป็น monoclonal antibody ยา
solanezumabสามารถเข้าไปจับกับ $A\beta$ และเพิ่มการขับ
ของ $A\beta$ ออกจากสมองก่อนที่ $A\beta$ จะรวมตัวกันเป็น
plaques ใช้รักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ในระยะ mild-
moderate (Doody, R. S., *et al.* 2014; Reitz, C., 2012)
อย่างไรก็ตามจากการศึกษาประสิทธิภาพของยาโดยการ
วิจัยทางคลินิกขั้นที่ 3 (Phase III clinical trial) กับ
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ในระยะ mild-moderate ซึ่งได้รับการ
บริหารยาทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion)
พบว่า solanezumab ไม่ได้ทำให้ประสิทธิภาพในการ
รักษาโรคอัลไซเมอร์ให้ดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก แม้ให้
ยาในระดับสูงก็ตาม นอกจากนี้ยาดังกล่าวยังมีอาการไม่
พึงประสงค์จากยาสูง โดยอาจทำให้เกิดมะเร็งผิวหนัง
และยังมีภาวะการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้นอีกด้วย (Doody, R.
S., *et al.*, 2013) bapineuzumab มีกลไกเป็น humanized

N-terminal-specific anti- $A\beta$ monoclonal antibody จาก
การศึกษา pre-clinicด้วยาสามารถลดการสร้าง $A\beta$ ใน
สมองของ transgenic mice ได้ จากการศึกษาวิจัยทาง
คลินิกขั้นที่ 2 (Phase II clinical trial) พบว่า
bapineuzumab สามารถลด amyloid และ phosphorylated
tauในผู้ป่วยอัลไซเมอร์เมื่อเทียบกับยาหลอก (Salloway,
S., *et al.*, 2014) อย่างไรก็ตามเมื่อทำการศึกษาวิจัยทาง
คลินิกขั้นที่ 3 (Phase III clinical trial) กับผู้ป่วยอัลไซ
เมอร์ในระยะ mild-moderate ซึ่งได้รับการบริหารยาทาง
หลอดเลือดดำ (intravenous infusion) พบว่าด้วยา
bapineuzumab มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณของ $A\beta$
ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบ
กับยาหลอก (Salloway, S., *et al.*, 2014) นอกจากนี้ ยังมี
ยา gantenerumab (Hoffmann-La Roche Ltd.) ซึ่งมีกลไก
เป็น monoclonal antibody ที่มีผลต่อ N-terminal และ
central regions of $A\beta$ ปัจจุบันยังอยู่ในระหว่าง
ทำการศึกษาวิจัยทางคลินิก ขั้นที่ 3 (Phase III clinical
trial) (Panza, F., *et al.*, 2014)

Active immunization (Abeta vaccine) (ก้อง
เกียรติ ภูมกัณฑ์พรกร, 2557) ได้มีงานวิจัยที่ได้คิดค้น
วัคซีนซึ่งทำหน้าที่เป็น antibody ของ $A\beta$ เช่น AN-1792
(Elan Pharmaceutical) วัคซีนประกอบด้วย $A\beta_{1-42}$
peptide ที่ได้จากการสลาย amyloid precursor protein
ร่วมกับ immune adjuvant QS-21 (Panza, F.,
et al., 2012; ธนยวีร์ ภูชนกิจ, 2012) ผลการทดลองใน
สัตว์ทดลอง (transgenic mice) พบว่าวัคซีนชนิดนี้
สามารถลดการสร้าง $A\beta$ และช่วยรักษาอาการทาง
ความจำได้ (Gilman, S., *et al.*, 2005) ต่อมาเมื่อทำการ
วิจัยทางคลินิกขั้นที่ 1 (Phase I clinical trial) ในผู้ป่วยอัล
ไซเมอร์ระยะเริ่มต้น พบว่าอาสาสมัครสามารถกระตุ้น
ภูมิคุ้มกันได้ และไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียง (ธนยวีร์ ภู
ชนกิจ, 2555) อย่างไรก็ตามในการวิจัยทางคลินิกขั้นที่ 2
(Phase IIa) ในอาสาสมัครที่ป่วยอัลไซเมอร์ 300 คนใน
สหรัฐอเมริกาและยุโรป ผู้ป่วยได้รับการบริหารยาทาง

หลอดเลือดดำ (intravenous infusion) การศึกษาต้องหยุดก่อนกำหนด เนื่องจากพบว่ามีผู้ป่วย 6 % เกิดภาวะสมองอักเสบที่รุนแรง (septic meningoencephalitis และ leukoencephalopathy) (Gilman, S., *et al.*, 2005; Orgogozo, J. M., *et al.*, 2003) เหตุการณ์ดังกล่าวได้มีการตั้งข้อสันนิษฐานว่า antigen ในวัคซีนมีความสามารถกระตุ้น ภูมิคุ้มกันทั้ง B cell และ T cell โดยโมเลกุลของกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 11-15 ซึ่งเป็น B cell epitope กระตุ้นให้เกิด anti-A β antibody ได้ตามที่ต้องการ แต่โมเลกุลของกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 15-42 ซึ่งเป็น T cell

epitope ไปกระตุ้นให้เกิด Th1-mediated cellular immune response (T cell induced autoantibody) หลังสาร IL-2 และ IFN ออกมาก่อให้เกิด meningoencephalitis (ธัญวีร์ ภูธนกิจ, 2555) การพัฒนาวัคซีนในยุคต่อมาจึงออกแบบให้ให้สามารถกระตุ้นเฉพาะ antibody เท่านั้น และลดการกระตุ้น T cell เช่น วัคซีน CAD106 (Novartis and Cytos) ซึ่งกำลังทำการศึกษาทางคลินิกขั้นที่ 2 (phase II clinical trial) (Winblad, B., *et al.*, 2012; Graf, A., *et al.*, 2011)

ตาราง 7

ยาที่กำลังอยู่ในขั้นตอนพัฒนาในขั้นต่างๆ

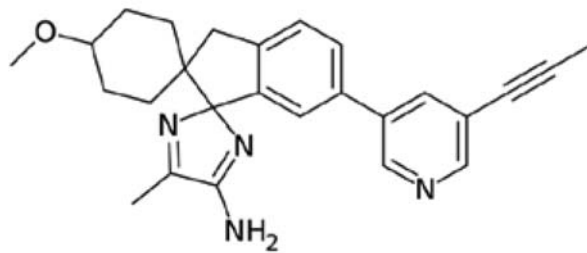
Company	Drug	Mechanism of Action	Clinical Phases	Status	Notes
Merk & Co.	MK-8931	BACE inhibitor	1. Phase III (EPOCH); 2. Phase III: specific for prodromal patients (APECS)	Ongoing	In earlier trials of the drug, a-beta peptide production cut 79%
TauRx Therapeutics Ltd	LMTX	Tau aggregation inhibitor	Phase III	Ongoing	Phase II trial showed 90% reduction in the rate of disease progression over two years
Anavex Life Sciences Corp.	ANAVEX 2-73	Sigma-1 & muscarinic receptors	Phase IIa; 2 subgroups: use alone & in combination with donepezil	Ongoing	Phase I found no adverse side effects; phase II aim is dose response, bioavailability, & cognitive efficacy
Probiobdrug AG	PQ912	Glutaminyl cyclase (QC) inhibitor	Phase I	2014 completion	1st QC inhibitor to enter clinical trial. QC is an enzyme that catalyzes the formation of AB variant. Company is planning Phase II study
Lundbeck & Otsuka	Lu AE58054	5-HT ₆ Receptor antagonist	Phase III	Ongoing	Trail is investigating varying doses in combination with donepezil. Phase II results showed significant improvements in ADAS-cog scale
Novartis AG	CAD106	Immunotherapy	Phase II	2015 start	AB vaccine; currently recruiting healthy adults with APOE4 gene
AC Immune	ACI-35	Immunotherapy	Phase I	Ongoing	1st anti-Tau vaccine to enter clinical trial; preclinical studies showed reduction of both misfolded and phosphorylated Tau and improvement in cognitive clinical parameters
AC Immune	ACI-24	Immunotherapy	Phase I/II	Ongoing	AB vaccine to stimulate immune response to produce antibodies against misfolded AB

Retrieved from *The edifice of Alzheimer's treatment: 2014 Construction Update*, by Sundquist, C., 2014.

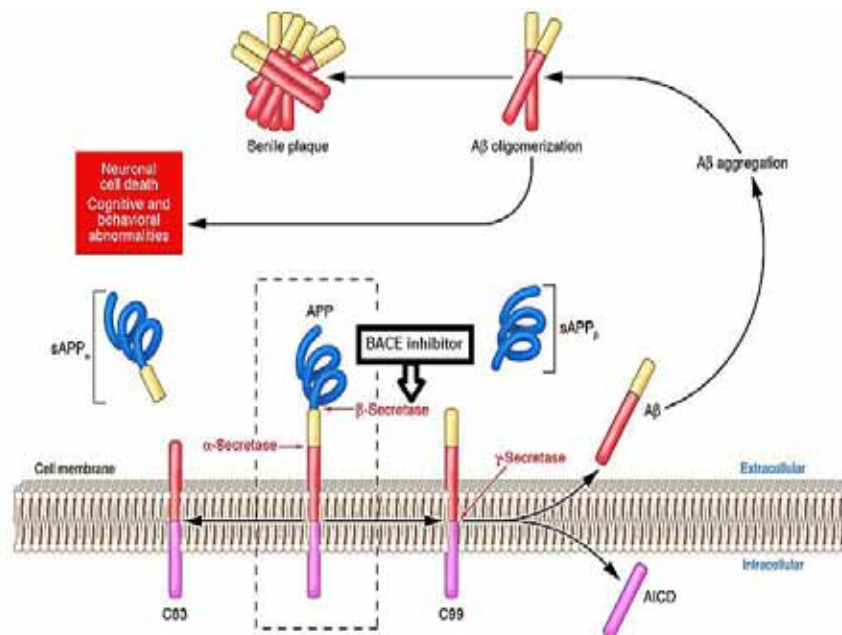
Retrieved from <http://csundquist.scienceblog.com/49>

β -secretase inhibitor (BACE inhibitor) เป็นยาที่ทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ beta-secretase 1 (BACE) โดยปกติ BACE เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ตัด amyloid precursor protein (APP) ทำให้เกิดเป็น $A\beta$ ซึ่งสามารถก่อตัวเป็น plaque ฉะนั้นการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว จึงน่าจะยับยั้งการสร้าง amyloid plaque ได้ ในปัจจุบัน

หลายบริษัทได้ทำการพัฒนายาในกลุ่มนี้อย่างต่อเนื่อง อาทิเช่น AMARANTH (AZD3293/LY3314814, Eli Lilly and Company-AstraZeneca) ซึ่งกำลังทำการศึกษาทางคลินิกขั้นที่ 2 และ 3 (phase II, III clinical trial) (Paler, E. E., 2014; Sundquist, C., 2014)



ภาพ 4 โครงสร้างทางเคมีของ AMARANTH (AZD3293/LY3314814)



ภาพ 5 กลไกการทำงานของ BACE inhibition

Retrieved from Reviewing reasons for the decreased CSF $A\beta_{42}$ concentration in Alzheimer disease, by Spies, P. E., Verbeek, M. M., Groen, T. V. & Claassen, J. A. H. R., 2012, *Frontiers in Bioscience*. 17(1), 2024-2034.

บทสรุป

อัลไซเมอร์เป็นโรคที่เกิดขึ้นได้กับคนทุกเพศทุกวัย และยังเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษายังเป็นการใช้เพื่อรักษาตามอาการ ทั้งนี้เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยแล้วว่าเป็นโรคอัล

ไซเมอร์ ควรเริ่มให้ยาในกลุ่ม ChEIs ให้เร็วที่สุด เพื่อคงสภาพ cognitive function และอาการอื่นๆไม่ให้เลวร้ายไปกว่าเดิม ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่ายาในกลุ่มดังกล่าวสามารถคงสภาพอาการไว้ได้แค่ 6-12 เดือนเท่านั้น และพบว่ายายังมีผลข้างเคียงและมีปฏิกิริยาระหว่างยาสูง จึง

ทำให้นักวิจัยพยายามคิดค้นยาตัวใหม่ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ และประสิทธิผลในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ ยกตัวอย่าง ยาในกลุ่ม Anti-A β drug เช่น gantenerumab โดยปัจจุบันตัวยาดังกล่าวกำลังทำการวิจัย

ทางคลินิกขั้นที่ 3 (phase II clinical trial), ยาในกลุ่ม BACE เช่น AMARANTH ปัจจุบันกำลังทำการวิจัยทางคลินิกขั้นที่ 2 และ 3 (phase II-III clinical trial)

เอกสารอ้างอิง

- ก้องเกียรติ ภูณัทกันทรารกร. (2014). ยาบำบัดรักษาโรคอัลไซเมอร์. *Thammasat Medical Journal*. 14(2). 263-275.
- จุฑามณี สุทธิสีสังข์. (2546). ความก้าวหน้าทางเภสัชวิทยา (พิมพ์ครั้งที่ 2). กรุงเทพฯ: นิวไทม์มิตรการพิมพ์.
- ชุดิมา ลิมมัทวาทิรัตน์. (2548). การรักษาโรคอัลไซเมอร์. *วารสารไทยเกษียณนิพนธ์*, 1(2), 12-31.
- ทัศนีย์ ดันตฤทธิศักดิ์. (2557). แนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม. กรุงเทพฯ: สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวง สาธารณสุข.
- ชั้นยวีร์ ภูธนกิจ. (2012). *วัคซีนป้องกันโรคไม่ติดต่อ*. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
- รุ่งทิพย์ ทองบุญโท, ดามรสมน สุรางกูร และ จงรักษ์ อรรถรัฐ. (2553). *การผลิตอะไมลอยด์เบต้า และ อินเตอร์ลิวคิน-13 รีคอมบิแนนท์โปรตีน ใน Escherichia coli*. พิษณุโลก: มหาวิทยาลัยนเรศวร.
- สายสุนีย์ เลิศกระโทก, สุธรรม นันทมงคลชัย และศุภชัย ปิติกุลตั้ง. (2556). ความชุกของภาวะสมองเสื่อมและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ ตำบลอรพิมพ์ อำเภอบรรพตพิสัย จังหวัดนครสวรรค์. *วารสารสาธารณสุขศาสตร์*, 43(1), 42-54.
- อรรวรรณ ศิลปะกิจ. (2556). บทความพินฟูวิชาการ: การคัดกรองโรคสมองเสื่อม. *วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย*, 21(1), 34-47.
- อารี ตันท์เจริญรัตน์. (2553). โรคอัลไซเมอร์. *วารสารศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร*, 12(2), 169-182
- โอภา วัชรกุลปต์. (2550). *สารต้านอนุมูลอิสระ*. กรุงเทพฯ: นิวไทม์มิตรการพิมพ์.
- Alves, L., Correia, A. S., Miguel, R., Alegria, P. & Bugalho, P. (2012). Alzheimer's disease: A clinical practice-oriented review. *Front Neurol*, 3(63), 1-20.
- Amenta, F., Parnetti, L., Gallai, V. & Wallin, A. (2001). Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches?. *Mech Ageing Dev*. 122(16). 2025-2040.
- Birgit, A. P. M. V., Martinus, A. W. M., Joost, D., Gunter, Q. & Robert, A. F. M. (1997). Memantine, a Noncompetitive NMDA receptor antagonist improves hyperammonemia-induced encephalopathy and acute hepatic encephalopathy in rats. *Hepatology*, 25(4). 820-827.
- Bishara, D. (2009). The pharmacological management of Alzheimer's disease. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 8(1), 16-22.
- Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., et al., (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity and mutation spectrum. *Am. J. Hum. Genet*, 65(1), 664-670.

- Chauhan, V. & Chauhan, A. (2006). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Pathophysiology*, 13(2), 195–208.
- Das, T. K., Wati, M. R. & Shad, K. F. (2015). Oxidative stress gated by Fenton and Haber Weiss reactions and its association with Alzheimer's disease. *Arch Neurosci*, 2(2), 1-8.
- Doody, R. S., Raman, R., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B. & Joffe, S., *et al.* (2013). A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 369(4), 241-250.
- Doody, R. S., Thomas, R. G., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B. & Joffe, S., *et al.* (2014). Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 370(4), 311-321.
- Emre, M. (2008). Rivastigmine in the Treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *European neurological review*, 9(2), 14-18.
- Ferreira, S. T., Vieira, M. N. & De Felice, F. G. (2007). Soluble protein oligomers as emerging toxins in Alzheimer's and other amyloid diseases. *IUBMB Life*, 59(4), 332-345.
- Gilman, S., Koller, M., Black, R. S., Jenkins, L., Griffith, S. G. & Fox, N. C., *et al.* (2005). Clinical effects of A β immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*, 64(1), 1553-1562.
- Graf, A., Riviere, M. E., Caputo, A., Farlow, M. R., Marotta, G. & Valle, R. S., *et al.* (2011). Active Ab Immunotherapy CAD106 Phase II Dose-Adjuvant Finding study: Safety and CNS Biomarkers. *Clinical Trials II: Anti-Amyloid and Inflammation*, 4(11), 274.
- Hecker, J. R. & Snellgrove, C. A. (2003). Pharmacological management of Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 33(1), 24-29.
- Herholz, K., Weisenbach, S., Zundorf, G., Lenz, O., Schroder, H., Bauer, B., *et al.*, (2004). In vivo study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer disease. *NeuroImage*, 21(2), 136– 143.
- Hureau, C. & Faller, P. (2009). Abeta-mediated ROS production by cuions: structural insights, mechanisms and relevance to Alzheimer's disease. *Biochimie*, 91(10), 1212-1217.
- Isensee, K., Petroianu, G. & Stark, H. (2007). Pharmacological aspects of cognitive impairment: past, present and future of drugs in dementia. *Journal of Applied Biomedicine*, 5(2), 57-70.
- Kolarova, M., Sierra, F. G., Bartos, A., Ricny, J. & Ripova, D. (2012). Structure and pathology of Tau protein in Alzheimer disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 11(1), 1-14.
- Lauren, R. M. (2009). *Differential diagnosis of dementia*. Retrieved from <http://people.bu.edu/abudson/DDx-Dementia-Syllabus-2009>

- Leclerc, S., Garnier, M., Hoessel, R., Marko, D., Bibb, J. A., Snyder, G. L., *et al.*, (2001). Indirubins inhibit glycogen synthase kinase-3b and CDK5/P25, Two protein kinases involved in abnormal Tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *The Journal of Biological Chemistry*, 27(2), 251-260.
- Madeo, J. & Elsayad, C. (2013). The role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*, 3(2), 1-5.
- Morón, Ú. M. & Cortázar, I. C. (2012). *Nanobiomedicine*. Retrieved from <http://www.intechopen.com/>
- Nussbaum, R. L. & Ellis, C. E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med*, 348(1), 1356-1364.
- Oda, Y. (1999). Choline acetyltransferase: The structure, distribution and pathologic changes in the central nervous system. *Pathology International*, 49(1), 921-937
- Orgogozo, J. M., Gilman, S., Dartigues, J. F., Laurent, B., Puel, M. & Kirby, L. C., *et al.* (2003). Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A β 42 immunization. *Neurology*, 61(1), 46-54.
- Paler, E. E. (2014). AstraZeneca and Lilly announce alliance to develop and commercialise BACE inhibitor AZD3293 for Alzheimer's disease. Retrieved from [http://www.astrazeneca.com/Media/Press releases/Article/ astrazeneca-and-lilly-announce-alliance](http://www.astrazeneca.com/Media/Press%20releases/Article/astrazeneca-and-lilly-announce-alliance)
- Panza, F., Frisardi, V., Solfrizzi, V., Imbimbo, B. P., Logroscino, G. & Santamato, A., *et al.* (2012). Immunotherapy for Alzheimer's disease: From anti- β -amyloid to tau-based immunization strategies. *Immunotherapy*, 4(2). 213-238.
- Panza, F., Solfrizzi, V., Imbimbo, B. P., Giannini, M., Santamato, A. & Seripa, D., *et al.* (2014). Efficacy and safety studies of gantenerumab in patients with Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurother*, 14(4), 1-14.
- Pozo, A. S., Matthew, P. F., Masliah, E. & Bradley, T. H. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 1(1), 1-23.
- Prousek, J. (2007). Fenton chemistry in biology and medicine. *Pure Appl. Chem*, 12(79), 2325-2338.
- Reitz, C. (2012). Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: A critical review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 12(1), 1-11.
- Roger, S. L., Farlow, M. R., Doody, R. S., Mohs, R. & Friedhoff, L. T. (1998). A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50(1). 136-145.
- Salloway, S., Sperling, R., Fox, N. C., Blennow, K., Klunk, W. & Raskind, M., *et al.* (2014). Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 370(4), 322-333.

- Seeman, P. & Seeman, N. (2011). Alzheimer's disease: β -amyloid plaque formation in human brain. *Synapse*, 65(12), 1289-1297.
- Seshadri, S., Wolf, P. A., Beiser, A., Au, R., McNulty, K., White, R., *et al.*, (1997). Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease: The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. *Neurology*, 49(6), 498-504.
- Šolté, L. & Kogan, G. (2009). Impact of transition metals in the Free radical degradation of hyaluronan biopolymer. *Kinetics and Thermodynamics for Chemistry*, 8(2), 181-199.
- Spies, P. E., Verbeek, M. M., Groen, T. V. & Claassen, J. A. H. R. (2012). Reviewing reasons for the decreased CSF A β ₄₂ concentration in Alzheimer disease. *Frontiers in Bioscience*. 17(1). 2024-2034.
- Stefan, J. T., Wilhelm, H. F., Heinsen, H., Arun, L. W., Stefan, O. S., Stockel, S., *et al.*, (2005). Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. *Brain*. 10(2), 2626–2644.
- Sun, X., Jin, L. & Ling P. (2012). Review of drugs for Alzheimer's disease. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 6(6). 285-290.
- Sundquist, C. (2014). *The edifice of Alzheimer's treatment: 2014 Construction Update*. Retrieved from <http://csundquist.scienceblog.com/49>
- Swerdlow, R. H. (2007). Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 2(3), 347–359.
- Tamaoka, A. (2013). The pathophysiology of Alzheimer's disease with special reference to amyloid cascade hypothesis. *The Japanese journal of clinical pathology*, 61(11), 1060-1069.
- Thomas, C., Mackey, M. M., Diaz, A. A. & Cox, D. P. (2009). Hydroxyl radical is produced via the Fenton reaction in submitochondrial particles under oxidative stress: implications for diseases associated with iron accumulation. *Redox Report*, 3(14), 102-108.
- Triot, P. N., Solomon, P. R., Morris, J. C., Kershaw, P., Lilienfeld, S. & Ding, C. (2000). A 5 month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology*, 54(2). 2269-2276.
- Willem, H. (2000). Facts and fiction in free radical biochemistry: The Haber-Weiss cycle. *Oxygen Society Annual Meeting*. 16(1). 17-20.
- Winblad, B., Andreasen, N., Minthon, L., Floesser, A., Imbert, G. & Dumortier, T., *et al.* (2012). Safety, tolerability, and antibody response of active A β immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study, *Lancet Neurol*. 11(7), 597-604.

