Vascular contributions to cognitive impairment and dementia

Pornpatr A. Dharmasaroja, MD*

**Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University, Pathumthani 12120 Thailand*

Abstract

Vascular contributions to cognitive impairment and dementia is used to describe the role of a range of vascular risk and vascular lesions on cognition. Mid-life exposure (45-64 years) to hypertension, smoking, diabetes mellitus has greater impact on dementia risk than similar vascular risk factors in late-life (>65 years). The combined risk score is stronger predictor of cognitive decline than independent risk factors. After a stroke, approximate 30% of patients develop vascular dementia. Cognitive assessment should be performed at 3 months or beyond in those suspected cognitive decline, because early cognitive improvement has been found after acute stroke. For primary prevention, controlling some vascular risk factors during mid-life, such as hypertension has been shown to lower risk of mild cognitive impairment.

Keywords: Stroke, Dementia, Vascular dementia, Vascular risk factor (J Thai Stroke Soc. 2024;23(1): 14-21)

Corresponding author: ***Pornpatr A. Dharmasaroja, MD*** *(Email: pornpatr1@hotmail.com)*

Received 23 May 2023 Revised 26 June 2023 Accepted 6 July 2023

บทบาทของโรคหลอดเลือดต่อภาวะปริชานที่ถดถอยและโรคสมองเสื่อม

พญ.พรภัทร ธรรมสโรช*

**สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ปทุมธานี 12120 ประเทศไทย*

บทคัดย่อ

บทบาทของหลอดเลือดสมองต่อโรคสมองเสื่อมในบทความนี้จะกล่าวถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดและรอยโรคหลอดเลือดสมองที่มีผลต่อปริชาน โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน สูบบุหรี่ในช่วงวัยกลางคน (อายุ 45–64 ปี) จะสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองเสื่อมมากกว่าการมีปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดดังกล่าวในช่วงสูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี) และการมีปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดหลายอย่างจะเพิ่มความเสี่ยงมากกว่าการพบปัจจัยเสี่ยงอย่างเดียว ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 30 จะพบโรคสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมองตามมา ดังนั้นควรประเมินปริชานในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีโรคสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมอง โดยส่งตรวจหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมองอย่างน้อย 3 เดือน เนื่องจากภาวะปริชานที่ถดถอยสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่เพิ่งมีอาการโรคหลอดเลือดสมองและจะอาการดีขึ้นในเวลาต่อมา ในด้านของการป้องกันพบว่าการควบคุมปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดบางประการในช่วงวัยกลางคนพบว่าจะลดความเสี่ยงของการพบภาวะปริชานถดถอยได้

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมอง, โรคสมองเสื่อม, โรคสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมอง, ปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือด (J Thai Stroke Soc. 2024;23(1): 14–21)

Vascular contributions to cognitive impairment and dementia เป็นคำที่มีการใช้อย่างกว้างขวางมากขึ้น หมายความรวมถึงงานวิจัยที่ศึกษาผลกระทบของปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือด (vascular risk factors) และโรคของหลอดเลือดสมองที่มีผลต่อ cognition[1] ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดกับการเกิดโรคสมองเสื่อม โรคสมองเสื่อมที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง (vascular dementia; VAD) และการป้องกันการเกิดโรคสมองเสื่อมที่สัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือด และโรคสมองเสื่อมที่จะเกิดตามหลังโรคหลอดเลือดสมอง

ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดกับโรคสมองเสื่อม

มีรายงานการศึกษาพบว่าผู้ป่วยอัลไซเมอร์ส่วนใหญ่ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี จะพบพยาธิวิทยาของโรคอัลไซเมอร์และหลอดเลือดสมองร่วมด้วย[2] การศึกษา Rush Religious Orders Study/Memory and Aging Project (ROS/MAP)[3] ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Probable Alzheimer's disease (AD) จากอาการทางคลินิก จำนวน 447 คน ผลตรวจทางพยาธิวิทยาพบรอยโรคAD ร่วมกับรอยโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยร้อยละ 27 และพบรอยโรค AD, หลอดเลือดสมองและโรค degenerative diseases อื่น ๆ ร่วมกันในผู้ป่วยร้อยละ 46.98

ปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคสมองเสื่อมทั้ง AD และ VAD[4] ถ้าแยกเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ (non-modifiable risk factors) เช่น อายุที่มากขึ้น และปัจจัยเสี่ยงที่อาจสามารถปรับเปลี่ยนได้ (modifiable risk factors) ได้แก่ บุหรี่ โรคอ้วน ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดส่วนปลาย ปัจจัยเสี่ยงทั้งสองประเภทเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคสมองเสื่อมที่มีสาเหตุจาก AD และ VAD โดยปัจจัยเสี่ยงที่ตรวจพบในวัยกลางคน (อายุ 45-64 ปี) จะสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองเสื่อมมากกว่าปัจจัยเสี่ยงที่พบในวัยสูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี)[1, 5] การศึกษา ARIC[5] (Atherosclerosis Risk In Communities) เป็นการศึกษาที่ติดตามผู้เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 15,744 คน ยาวถึง 25 ปี เริ่มการศึกษาและเก็บข้อมูลในปีค.ศ.1987-1989 ถึงปีค.ศ. 2011-2013 และวิเคราะห์ผลการศึกษาในปีค.ศ.2015-2016 โดยอายุผู้เข้าร่วมการศึกษาตอนแรกเข้าอยู่ในช่วง 44-66 ปี พบว่ามีโรคสมองเสื่อมเกิดขึ้นในผู้เข้าร่วมวิจัย 1,516 คน และปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงหรือสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองเสื่อม ได้แก่ ผิวดำ (HR 1.36, 95%CI 1.21-1.54), การศึกษาต่ำ (HR 1.61, 95%CI 1.28-2.03), apolipoprotein E4 (HR 1.98, 95%CI 1.78-2.21), การสูบบุหรี่ช่วงวัยกลางคน (HR 1.41, 95%CI 1.23-1.61), โรคเบาหวาน (HR 1.77, 95%CI 1.53-2.04) และความดันโลหิตสูง (HR 1.39, 95%CI 1.22-1.59) โดยจะกล่าวถึงผลการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดที่พบบ่อยบางปัจจัยกับการเกิดโรคสมองเสื่อมดังรายละเอียดด้านล่าง

ความดันโลหิตสูง

การศึกษา Honolulu Heart Program[6] มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 3,703 คน ในปี ค.ศ.1965-1971 และได้รับการติดตามเพื่อตรวจหาโรคสมองเสื่อมทั้ง AD และ VAD ในปี ค.ศ.1991 โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 57 ไม่ได้รับการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ผลการศึกษาพบว่าระดับความดันที่สูงเพิ่มความเสี่ยงของโรคสมองเสื่อมมากกว่าเมื่อเทียบกับระดับความดันโลหิตที่ต่ำกว่า โดยความเสี่ยงโรคสมองเสื่อมเพิ่มขึ้น (OR3.8,95%CI 1.6-8.7) ในผู้ป่วยที่มี diastolic blood pressure (DBP) 90-94 มม.ปรอท และสูงขึ้น (OR4.3, 95%CI 1.7-10.8) ในผู้ป่วยที่มี DBP ≥ 95 มม.ปรอท เมื่อเปรียบเทียบกับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี DBP 80-89 มม.ปรอท และความเสี่ยงโรคสมองเสื่อมเพิ่มขึ้น (OR4.8,95%CI 2.0-11) ในผู้ป่วยที่มี systolic blood pressure (SBP) ≥ 160 มม.ปรอท เมื่อเปรียบเทียบกับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี SBP 110-139 มม.ปรอท และไม่พบความสัมพันธ์ของระดับความดันโลหิตกับโรคสมองเสื่อมในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตสูง

โรคเบาหวาน

การวิเคราะห์การศึกษา ARIC ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน[7] พบว่า การเป็นโรคเบาหวานในวัยกลางคนสัมพันธ์กับการถดถอยของ cognitive function จาก

การติดตามผู้ป่วยมากกว่า 20 ปี โดยพบว่าผู้ป่วยเบาหวานร้อยละ 19 มี cognitive decline ซึ่งพบได้บ่อยขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน, ในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ดี (ระดับ HbA1c ≥7%) พบการถดถอยของ cognitive function มากกว่าผู้ป่วยเบาหวานที่คุมระดับน้ำตาลได้ดี และพบมากกว่ากลุ่มผู้ป่วย prediabetes และผู้ที่มีระดับน้ำตาลปรกติ ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานนานก็สัมพันธ์กับการพบ cognitive decline มากขึ้นในช่วงสูงอายุ

ไขมันในเลือดสูง

ความสัมพันธ์กับระดับไขมัน cholesterol กับการเกิดโรคสมองเสื่อมนั้นยังมีรายงานการศึกษาที่ขัดแย้งกันอยู่บ้าง การศึกษาของ Solomon และคณะ[8] ในผู้เข้าร่วมการศึกษา 9,844 คน โดยแรกเข้ามีอายุ 40–45 ปี (ค.ศ.1964–1973) และติดตามในปี ค.ศ.1994–2007 พบว่าเกิดโรคสมองเสื่อม AD 469 คนและ VAD ใน 127 คน โดยพบว่าระดับ cholesterol ที่สูงในช่วงวัยกลางคน (ระดับ cholesterol >220 มก/ดล) สัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองเสื่อม (HR 1.3 95%CI1.01–1.71) แต่การศึกษาของ Marcum และคณะ[9] พบว่าความสัมพันธ์ของระดับไขมันกับการเกิด AD เป็นลักษณะ U-shape ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป และวัดผลการเกิดโรค AD พบว่าในคนที่อายุ 60–79 ที่มีระดับ non-HDL cholesterol ต่ำกว่า 120 มก/ดลและสูงกว่า 210 มก/ดล พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด AD เมื่อเทียบกับคนที่มีระดับ non-HDL cholesterol ปานกลาง (160 มก/ดล) อย่างไรก็ตามในการศึกษาของ Marcum อายุที่เข้าร่วมการศึกษาจะมากกว่าการศึกษาของ Solomon

กลไกการเกิดโรคสมองเสื่อมจากปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือด

การศึกษาของ ARIC-PET amyloid imaging study[10] เป็นการศึกษาติดตามผลความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดในช่วงวัยกลางคน (45–64 ปี, อายุเฉลี่ย 52 ปี) จำนวน 322 คน กับการตรวจพบ amyloid จาก florbetapir PET scan (วัด standardized uptake value ratios (SUVR) > 1.2)ในช่วงสูงอายุ (อายุเฉลี่ย 76 ปี) พบว่าจำนวนปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดในช่วยวัยกลางคนสัมพันธ์กับการเพิ่มของระดับ amyloid ในสมอง (แต่ไม่สัมพันธ์กับการมีปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดในช่วงสูงอายุ) ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดอย่างน้อย 2 อย่างในช่วงวัยกลางคน ร้อยละ 61 พบมีระดับ amyloid สูงในสมองเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือด (ร้อยละ 31) และการที่พบปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือด 1 ปัจจัยสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ amyloid ที่วัดด้วย SUVR: OR 1.88 (95%CI 0.95–3.72) และตั้งแต่ 2 ปัจจัยเสี่ยง: OR 2.88 (95%CI 1.46–5.69)

ปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดส่งผลให้เกิด oxidative stress, การอักเสบ และขบวนการสร้างหรือการทำงานของ nitric oxide บกพร่องไป ส่งผลให้เกิด endothelial dysfunction[11, 12] โดยปกติ endothelium จะมีบทบาทสำคัญในการควบคุมดูแล cerebral blood flow, blood-brain barrier (BBB) และเกี่ยวข้องกับขบวนการแข็งตัวของเลือด, immune surveillance รวมถึง trophic support ของเซลล์ประสาทและ glial cells มีรายงานการศึกษาประเมินการรั่วของ BBB ด้วย advanced dynamic contrast-enhanced MRI พบ BBB breakdown ที่สมองส่วน hippocampus สัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น[13] และยังพบการรั่วของ BBB ในคนที่มี Apolipoprotein E4 และผู้ป่วยที่มีรอยโรค white matter hyperintensity มาก[14] vascular dysfunction ยังส่งผลเพิ่มลักษณะทางพยาธิของ AD โดยกระตุ้นการสร้างและจำกัดการ clearance ของ misfolded amyloid beta และ tau[15] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าการยับยั้ง nitric oxide synthase ที่ endothelium (eNOS) ทำให้เกิดการ upregulation ของ amyloid precursor protein และเพิ่ม activity ของ beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme รวมถึงกระตุ้น phosphorylation ของ tau protein ที่เซลล์ประสาท

โรคสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมอง (Vascular dementia; VAD)

VAD เป็นสาเหตุของโรคสมองเสื่อมที่พบเป็นอันดับ 2 รองจาก AD ในผู้ป่วยสมองเสื่อมชาวไทย[16] ผู้เขียนและคณะได้ทำการศึกษาวิจัยถึงสาเหตุโรคสมองเสื่อมพบว่า AD เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 50)

และVAD พบได้ร้อยละ 24 ในผู้ป่วย VAD จะพบความชุกของปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดได้บ่อยกว่าในผู้ป่วย AD

ผู้ป่วย VAD อาจมีหรือไม่มีประวัติของการเป็นโรคหลอดเลือดสมองนำมาก่อนก็ได้ ในผู้ป่วย VAD ที่ไม่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยหรือญาติจะพาผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการความจำถดถอย ทำกิจวัตรประจำวันช้าลง นอกเหนือจากตรวจพบการบกพร่องของ cognitive function ที่ส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน เกณฑ์การวินิจฉัย VAD ของบางสมาคมวิชาชีพระบุว่าการบกพร่องของ cognitive function ในผู้ป่วย VAD จะตรวจพบความบกพร่องด้าน speed of information processing, complex attention หรือ frontal executive function[17] และอาจพบปัญหาการเดินผิดปกติ ทรงตัวไม่ค่อยดี ควบคุมการปัสสาวะได้ไม่ดี อารมณ์และบุคลิกเปลี่ยนแปลงไป ส่วนใหญ่จะตรวจร่างกายพบ psychomotor retardation, ลักษณะ parkinsonism หรืออาจพบ spasticity ร่วมด้วย ในการวินิจฉัย VAD จะต้องพบรอยโรคหลอดเลือดสมองปริมาณมากเพียงพอที่จะอธิบายอาการที่ผิดปกติที่ตรวจพบ เช่น พบรอยโรค white matter hyperintensity ตั้งแต่ร้อยละ 25 ของขนาด white matter ทั้งหมด หรือพบรอยโรคหลอดเลือดสมองที่สมองบางตำแหน่ง (strategic infarct) เช่น left thalamus

การศึกษา systemic review และ meta-analysis[18] ซึ่งวิเคราะห์การศึกษาแบบ hospital-based 22 การศึกษาและการศึกษาแบบ population-based 8 การศึกษา รวมเป็นจำนวนผู้ป่วย 7,511 คน พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ10 มีโรคสมองเสื่อมก่อนที่จะเป็นโรคหลอดเลือดสมอง และหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ครั้งแรกจะพบอัตราการเกิดโรคสมองเสื่อมตามมาร้อยละ 10 และอัตราการเกิดโรคสมองเสื่อมสูงขึ้นตามหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ (พบมากกว่าหนึ่งในสามของผู้ป่วย) ผู้เขียนและคณะได้ศึกษาการเกิด VAD ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง[19, 20] ซึ่งเป็นการศึกษาติดตามผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชาวไทยจำนวน 180 คน ตั้งแต่ระยะเฉียบพลัน โดยตรวจประเมิน global cognitive function ด้วย Thai mental state examination (TMSE) และ Montreal cognitive assessment (MOCA) ช่วงเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และที่ 3, 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 27 จะมี VAD ตามมา โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบ VAD ที่ 6 เดือนได้แก่ อายุมากกว่า 70 ปี (OR 4.99, 95%CI 1.60–15.56), การศึกษาต่ำกว่า 6 ปี (OR 10.31, 95%CI 3.16–33.59), ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง (OR 4.96, 95%CI 1.04–23.74) และการพบ moderate to severe white matter lesions (OR 5.56, 95%CI 1.71–18.04) ในการตรวจประเมิน cognitive assessment เป็นระยะ ๆ พบว่าที่ 3 เดือน cognitive function ดีขึ้นในผู้ป่วยเมื่อเทียบกับการตรวจในระยะเฉียบพลัน และใน VAD จะตรวจพบ cognitive impairment ในทุก cognitive domains

กลไกการเกิดโรคสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือด (Vascular dementia)

อาการโรคหลอดเลือดสมอง ตำแหน่ง ขนาด จำนวนและปริมาณรอยโรคหลอดเลือดสมองสัมพันธ์กับอาการและความรุนแรงของ cognitive impairment และพฤติกรรมที่ถดถอย รอยโรคที่สมองบางตำแหน่ง (Strategic infarct) จะพบ VAD ตามมาได้บ่อย ได้แก่ รอยโรคที่ thalamus, medial temporal lobe และ medial frontal lobe หรือรอยโรคหลายตำแหน่ง (multiple infarct) ที่ส่งผลให้เนื้อสมองเสียหายในปริมาณมากเพียงพอที่ทำให้ cognitive function ถดถอย และรอยโรคที่ white matter จำนวนมาก (white matter hyperintensity lesions วัดโดย FAZEKAS 2-3 แต้ม) จะสัมพันธ์กับ cognitive impairment, นอกจากนี้ cognitive domains ที่ถดถอยหลาย ๆ domains ร่วมกับความคิดช้าลง (slow mentation) สัมพันธ์กับรอยโรคบริเวณ subcortical โดยรอยโรคดังกล่าวทำให้ brain network ที่ดูแล cognitive function ขาดการเชื่อมต่ออย่างเหมาะสม และรอยโรคที่ prefrontal subcortical circuit อาจทำให้เกิดการถดถอยด้าน verbal fluency และ executive function[21]

การป้องกันการเกิดโรคสมองเสื่อมจากปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือด

เนื่องจากปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคสมองเสื่อม AD และ VAD จึงมีการศึกษาเพื่อหาคำตอบว่าการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ จะป้องกันการเกิดโรคสมองเสื่อมหรือไม่ ในที่นี้จะขอสรุป

ผลการศึกษาที่เกี่ยวกับการควบคุมปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดที่พบบ่อยกับความสัมพันธ์กับภาวะ cognitive decline

ความดันโลหิตสูง

การศึกษา SPRINT[22] ศึกษาในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีความดันโลหิตสูง 2,921 คน (อายุเฉลี่ย 68 ปี) ให้รับการรักษาลดความดันโลหิตอย่างเคร่งครัด (SBP < 120 มม.ปรอท) และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน (SBP < 140 มม.ปรอท) โดยติดตามการประเมิน cognitive function ขณะเข้าร่วมการศึกษาและที่ประมาณ 4 ปี พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการควบคุมความดันโลหิตอย่างเคร่งครัดมีอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อัตราการเสียชีวิตลดลง แต่ผลข้างเคียง เช่น ความดันโลหิตต่ำ เป็นลมหมดสติ การทำงานของไตถดถอยพบได้มากกว่า โดยความจำและ processing speed ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม การศึกษา SPRINT-MIND[23] พบว่าการลดความดันอย่างเคร่งครัดอาจช่วยลดการเกิด mild cognitive impairment และการศึกษา SPRINT-MIND MRI[24] พบว่าการเพิ่มขึ้นของรอยโรคหลอดเลือดสมอง small vessel disease น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับลดความดันอย่างเคร่งครัด

การศึกษา Leiden 85-plus study[25] เป็น population-based study ศึกษาความสัมพันธ์ของระดับความดัน SBP กับอัตราการเสียชีวิตและ cognitive function ในผู้เข้าร่วมการศึกษาอายุมากกว่า 85 ปี จำนวน 570 คน พบอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น (HR 1.29 ต่อ SBP ที่ลดลง 10 มม.ปรอท, 95%CI 1.15-1.46) และอัตราการถดถอยของ cognitive function (MMSE -0.35 แต้มต่อ SBP ที่ลดลง 10 มม.ปรอท, 95%CI -0.6,-0.11) สัมพันธ์กับลดลงของระดับความดันโลหิต โดยการศึกษานี้เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าการศึกษา SPRINT

ดังนั้นจากหลักฐานทางการแพทย์ปัจจุบันพบว่าการลดความดันโลหิตอย่างเคร่งครัดในช่วงวัยกลางคนถึงสูงอายุตอนต้นจะช่วยลดการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ อัตราการเสียชีวิต ลดการเพิ่มขึ้นของรอยโรคหลอดเลือดสมอง small vessel disease และอาจลดการเกิด mild cognitive impairment อย่างไรก็ตาม การลดความดันโลหิตควรระวังและติดตามผลข้างเคียงที่จะพบเพิ่มขึ้น และในผู้สูงอายุที่อายุมากกว่า 85 ปี การลดความดันโลหิตที่มากเกินไปอาจส่งผลเสียได้[25] อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาจำนวนไม่มากนัก จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาที่ใหญ่และ/หรือจำนวนมากขึ้นเพื่อช่วยสนับสนุนหรือคัดค้านประโยชน์ของการควบคุมความดันโลหิต ระดับความดันโลหิตเป้าหมายในแง่การป้องกันการเกิด cognitive decline

โรคเบาหวาน

จากหลักฐานการศึกษาที่ผ่านมายังไม่พบว่าการควบคุมเบาหวานอย่างเคร่งครัดจะลดการเกิดโรคสมองเสื่อม[14] การศึกษา ADVANCE พบว่าการเพิ่มขึ้นในของโรคสมองเสื่อมในกลุ่มที่ควบคุมเบาหวานอย่างเคร่งครัด (HbA1c <6.5%) และการศึกษา ACCORD MIND ก็พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับการควบคุมเบาหวานอย่างเคร่งครัด (HbA1c <6%) มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่า และไม่พบความแตกต่างใน cognitive function

ไขมันในเลือดสูง

ยากลุ่ม statins เป็นยาลดไขมันกลุ่มหลักที่ใช้ในปัจจุบันเนื่องจากสามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในบางการศึกษาพบว่ายากลุ่ม statins สามารถชะลอการถดถอยของ cognitive decline และอาจจะลดการเกิดโรคสมองเสื่อม[14] แต่มีการศึกษาการใช้ statins ในผู้ป่วย mild cognitive impairment หรือ AD หรือในกลุ่มสูงอายุไม่มากนัก เนื่องจากมีข้อกังวลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับไขมันต่ำกับการเกิด cognitive decline การศึกษา EBBINGHAUS[26] ศึกษาการใช้ evolocumab ในผู้ป่วยไขมันสูงโดยให้เป็นยาเสริมกับ statins ผู้ป่วยจำนวน 1,204 คน (อายุเฉลี่ย 63 ปี) ติดตามเฉลี่ย 19 เดือน ไม่พบความแตกต่างใน cognitive function ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ LDL <25, 25-30 และ > 40 มก./ดล. ปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ลดไขมันกลุ่ม statins ในผู้ป่วยที่ไขมันสูงที่มีข้อบ่งชี้เพื่อลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

มีข้อมูลการศึกษาพบว่าการออกกำลังกายจะช่วยให้ cognitive function ดีขึ้นในผู้สูงอายุ ผู้ป่วย mild cognitive impairment และผู้ป่วย vascular cognitive impairment การออกกำลังกายจะช่วยให้

เพิ่ม neuronal metabolic capacity และ oxygen delivery, ลดสมองฝ่อ, เพิ่ม brain-derived neurotropic factor และช่วย neuroplasticity ส่วนเรื่อง cognitive training จะช่วยให้ cognitive function บางด้านดีขึ้น ผ่านกระบวนการกระตุ้นให้มี reorganization ของ neuronal networks จึงมีการศึกษาโดยใช้ multidomain intervention เพื่อหวังผลลดการเกิด cognitive decline การศึกษา FINGER[27] ในผู้เข้าร่วมการศึกษาอายุ 60-77 ปี ที่มี CAIDE (cardiovascular risk factors, aging and dementia) dementia risk score ตั้งแต่ 6 ขึ้นไป ให้ได้รับ multidomain intervention (631 คน) ได้แก่การควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย ฝึก cognitive training และควบคุมปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือด เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (629 คน) วัดผลที่การเปลี่ยนแปลง cognitive function ที่ 2 ปี ผลการศึกษาพบว่า multidomain intervention สามารถทำให้ cognitive function วัดโดย comprehensive neuropsychological test battery (NTB) total score, executive function และ processing speed ดีขึ้นได้มากกว่ากลุ่มควบคุม

การป้องกันการเกิด VAD ที่เกิดตามหลังโรคหลอดเลือดสมอง

หลักในการป้องกันการเกิด VAD ตามหลังโรคหลอดเลือดสมอง ควรเริ่มตั้งแต่การรักษาโรคหลอดเลือดสมองตั้งแต่ระยะเฉียบพลัน เพื่อหวังผลลดปริมาณเนื้อสมองที่ตายจากการขาดเลือด การป้องกันการเกิดโรคสมองซ้ำตามสาเหตุ เนื่องจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำเป็นปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้เกิดโรคสมองเสื่อมตามมา[18, 19, 21] ร่วมกับการควบคุมปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือด และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำรงชีวิตที่ช่วยส่งเสริมสุขภาพที่ดี เช่น ปรับอาหาร และการออกกำลังกาย

สรุป

ปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดโดยเฉพาะในช่วงวัยกลางคนเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรค AD และ VAD มีหลักฐานทางการแพทย์มากขึ้นว่าการควบคุมระดับความดันโลหิต ไขมัน นอกจากจะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วอาจมีผลดีต่อ cognitive function ร่วมด้วย และเริ่มมีข้อมูลการศึกษาพบว่า multidomain intervention ในผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงของโรคสมองเสื่อมสูง จะช่วยให้ cognitive function ดีขึ้น ในส่วนการป้องกันการเกิด VAD ตามหลังโรคหลอดเลือดสมอง นอกเหนือจากการควบคุมและรักษาปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดแล้ว การรักษาในระยะเฉียบพลันที่มีประสิทธิภาพเพื่อลดปริมาณเนื้อสมองตาย และการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำตามสาเหตุ ก็สามารถป้องกันการเกิด VAD ได้ส่วนหนึ่ง

องค์ความรู้ใหม่

ปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดโดยเฉพาะในช่วงวัยกลางคนเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรค AD และ VAD มากกว่าการพบปัจจัยเสี่ยงช่วงสูงอายุ และจำนวนปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดในช่วยวัยกลางคนสัมพันธ์กับการเพิ่มของระดับ amyloid ในสมองในช่วงสูงอายุ โดยสันนิษฐานว่าปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดอาจกระตุ้นให้เกิดการสร้างและจำกัดการขจัดของ amyloid และ tau มีข้อมูลการศึกษามากขึ้นว่าการควบคุมปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดเช่นความดันโลหิตสูงในช่วงวัยกลางคนอาจลดความเสี่ยงของการพบ cognitive impairment ได้ และ multidomain intervention อาจช่วย cognitive function ให้ดีขึ้นได้

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 30 พบว่าเป็น VAD ตามหลัง การประเมิน cognitive function ในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีโรคสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมองหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมองควรตรวจในช่วงเวลาห่างจากเวลาที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองอย่างน้อย 3 เดือน เนื่องจากภาวะปริชานที่ถดถอยสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่เพิ่งมีอาการโรคหลอดเลือดสมองและจะอาการดีขึ้นในเวลาต่อมาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Zlokovic BV, Gottesman RF, Bernstein KE, Seshedri S, McKee A, Snyder H, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): A report from the 2018 National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop. Alzheimer's Dement. 2020;16(12):1714-33.
2. Dodge HH, Zhu J, Woltjer R, Nelson PT, Bennett DA, Cairn NJ, et al. Risk of incident clinical diagnosis of Alzheimer's disease-type dementia attributable to pathology confirmed vascular disease. Alzheimers Dement. 2017;13(6):613-23.

3. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. Acta Neuropathol. 2017;134(2):171–86.
4. Dichgans M, Zieteman V. Prevention of vascular cognitive impairment. Stroke. 2012;43(11): 3137–46.
5. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25–year incident dementia in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. JAMA Neurol. 2017;74(10):1246–54.
6. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu–Asia aging study. Neurobiol Aging. 2000;21(1):49–55.
7. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. Ann Intern Med.2014;161(11):785–93.
8. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades laters. Dementia Geriatr Cogn Disord. 2009;28(1):75–80.
9. Marcum ZA, Walker R, Bobb JF, Sin M, Gray SL, Bowen JD, et al. Serum cholesterol and incident Alzheimer's disease: Findings from the Adult Changes in Thought Study. J Am Geriatr Soc. 2018;66(12):2344–52.
10. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, et al. Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. JAMA. 2017;317(14):1443–50.
11. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. Neuron. 2013;80(4):844–66.
12. Austin SA, Santhanam AV, Katusic ZS. Endothelial nitric oxide modulates expression and processing of amyloid precursor protein. Circ Res. 2010;107(12):1498–502.
13. Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, Halliday MR, Sagare AP, Zhao Z, et al. Blood–brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. Neuron. 2015;85(2):296–302.
14. Wong EC, Chui HC. Vascular cognitive impairment and dementia. Continuum (Minneap Minn). 2022;28(3):750–80.
15. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. Neuron. 2013;80(4):844–66.
16. Dharmasaroja PA, Assanasen J, Pongpakdee S, Jaisin K, Lolekha P, Phanasathit M, et al. Etiology of dementia in Thai patients. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2021;11(1):64–70.
17. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. Alzheimer Dis Assoc Dis. 2014;28(3):206–18.
18. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre–stroke and post–stroke dementia: a systemic review and meta–analysis. Lancet Neurol. 2009;8(11):1006–18.
19. Dharmasaroja PA, Limwongse C, Charernboon T. Incidence and risk factors of vascular dementia in Thai stroke patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29(8):104878.
20. Dharmasaroja PA. Temporal changes in cognitive function in early recovery phase of the stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021;30(10):106027.
21. Paradise MB, Sachdev PS. Vascular cognitive disorder. Semin Neurol. 2019;39(2):241–50.
22. Rapp SR, Gaussoin SA, Sachs BC, Chelune G, Supiano MA, Lerner AJ, et al. Intensive versus standard blood pressure control and domain specific cognitive function in SPRINT: a sub analysis of a randomized controlled trial. Lancet Neurol. 2020;19(11):899–907.
23. SPRINT MIND investigators for the SPRINT Research group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. JAMA. 2019;321:553–561.
24. SPRINT MIND investigators for the SPRINT Research group; Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. JAMA. 2019;322:524– 534.
25. Streit S, Poortvliet RK, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all–cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest–old. Data from the Leiden 85–plus study. Age and Ageing. 2018;47(4):545–50.
26. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N Engl J Med. 2017;377(7):633–43.
27. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levalahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at–risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. Lancet. 2015;385(9984):2255–63.