บทความพิเศษ

ยาบำบัดรักษาโรคอัลไซเมอร์

ก้องเกียรติ กูณฑ์กันทรากร

บทคัดย่อ

ยาบำบัดรักษาโรคอัลไซเมอร์มีความก้าวหน้าขึ้นมากในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ยาที่มีใช้ในปัจจุบันได้แก่ ยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors (AChEI) และ memantine แนวทางการรักษาปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม AChEI เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการน้อย - ปานกลาง และ memantine ในรายที่มีอาการปานกลาง - รุนแรงหรือที่ไม่สามารถใช้ยา AChEI ได้ แพทย์ผู้ใช้ยานี้ควรเฝ้าระวังผลข้างเคียงและประเมินว่า ได้ประโยชน์หรือไม่เป็นระยะ การใช้ยาอื่นเช่น สารต้านอนุมูลอิสระ สารต้านการอักเสบ ข้อมูลส่วนใหญ่พบว่า ไม่ได้ผล ภูมิคุ้มกันบำบัด เป็นแนวทางการรักษาใหม่ที่ได้รับความสนใจ และอาจมีผลต่อพยาธิวิทยาของโรคโดยตรง ที่สามารถยับยั้งการสะสมหรือกำจัดโปรตีน Abeta หรือ amyloid ในสมอง

คำสำคัญ: ยาบำบัดรักษาโรคอัลไซเมอร์, สารต้านอนุมูลอิสระ, สารต้านการอักเสบ, ภูมิคุ้มกันบำบัด

บทนำ

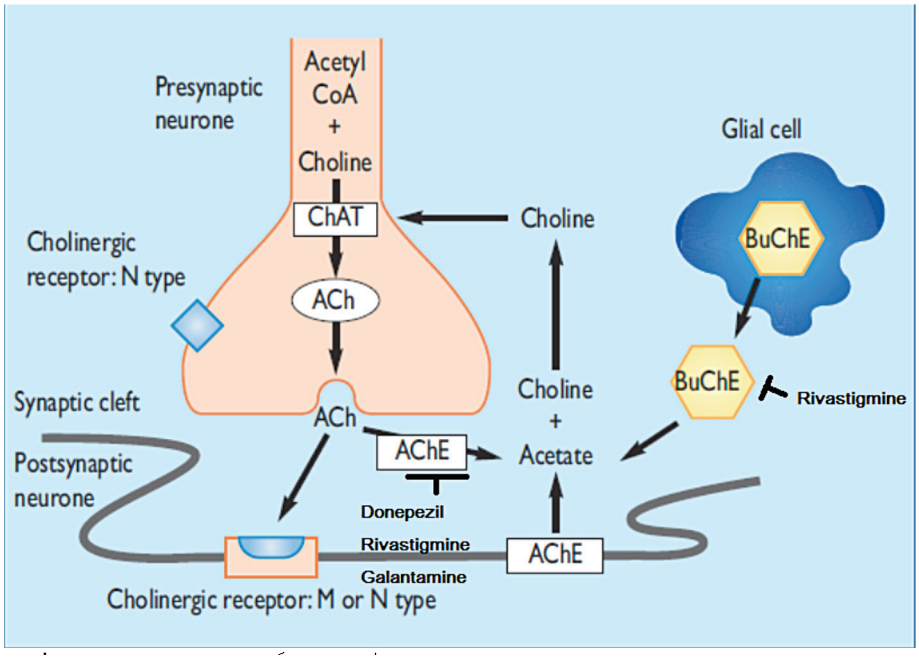
ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์มีความบกพร่องด้านสมรรถภาพทางสมองในหลายด้าน โดยความผิดปรกติที่เกิดขึ้นมีความรุนแรงขึ้นตามพยาธิวิทยาของโรค คือ มีการตายของเซลล์ประสาทที่เชื่อว่ามีความสัมพันธ์กับรอยโรคที่สำคัญคือ amyloid plaque และ neurofibrillary tangle แล้วทำให้เกิดความผิดปรกติของสารสื่อประสาทหลายชนิด ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมามีข้อมูลมากขึ้นในด้านพยาธิสรีรวิทยาของโรคซึ่งนำไปสู่แนวทางการรักษาต่างๆ ในที่นี้จะกล่าวถึงยาที่มีใช้ในปัจจุบันและแนวทางการรักษาใหม่ที่น่าสนใจ

ยาจำเพาะโรค

๑. Acetylcholinesterase inhibitors (AChEI)

เนื่องจากผู้ป่วยอัลไซเมอร์มีการสูญเสียเซลล์ประสาทจำนวนมาก รวมถึงเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างสาร acetylcholine (ACh) ระดับ ACh ที่ลดลงในสมองส่งผลให้ระบบการทำงานที่ใช้สารนี้บกพร่อง ยังผลให้เกิดความผิดปรกติทางเวชกรรมตามมา จึงมีการพัฒนายาเพื่อเสริมระบบ cholinergic ในการบำบัดรักษาโรค อย่างไรก็ตาม การให้สารเพื่อเพิ่มการสร้าง ACh หรือ สารที่จับกับตัวรับ ACh ในสมองนั้นไม่ได้ผลหรือมีผลข้างเคียงสูง

ยากลุ่มที่พบว่าได้ผลดี คือ ยาในกลุ่ม acetylcholinesterase inhibitor (AChEI) ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ที่ทำลาย ACh ณ รอยต่อประสาท (synaptic cleft) ยานี้จึงเพิ่มระดับของ ACh ในสมอง (รูปที่ ๑) และอาจมีผลดีในด้านอื่นเช่นลดการเกิด amyloid precursor protein ป้องกันผลจากอนุมูลอิสระและการตายของเซลล์ประสาท[๑]



รูปที่ ๑ กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่รักษาโรคอัลไซเมอร์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ ๑)

ยาในกลุ่มนี้เป็นยากลุ่มแรกที่ได้รับการยอมรับจากคณะกรรมการอาหารและยาในประเทศต่างๆ ทั่วโลกในการใช้รักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในระยะเริ่มแรกถึงปานกลาง ซึ่งปัจจุบันมีใช้ ๓ ชนิด ได้แก่ donepezil, rivastigmine และ galantamine ในอดีต ยากลุ่มนี้มีเฉพาะรูปแบบยารับประทานที่ต้องใช้วันละ ๑ - ๒ ครั้ง แต่ปัจจุบันมีการพัฒนารูปแบบยาใหม่ๆ เพื่อเพิ่มความร่วมมือและความสะดวกของผู้ป่วยและญาติ เช่น donepezil ชนิดเม็ดที่ละลายได้ในปาก (oral disintergrating tablet), galantamine รูปแบบแคปซูลชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (prolonged release capsule) ที่สามารถรับประทานเพียงวันละ ๑ ครั้ง แทนที่จะเป็น ๒ ครั้ง และ rivastigmine รูปแผ่นแปะผิวหนัง (transdermal patch) โดยสามารถใช้วันละครั้งซึ่งทำให้ระดับยาในเลือดสม่ำเสมอขึ้น และสามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาในการรับประทานยา ยาในกลุ่มนี้บางชนิดยังมีข้อบ่งชี้อื่นที่นอกเหนือจากการรักษาโรคอัลไซเมอร์ เช่น rivastigmine สามารถใช้ได้ในภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน[๒]

donepezil สามารถใช้ได้ในภาวะสมองเสื่อมรุนแรง[๗] และ galantamine สามารถใช้ได้ในโรคอัลไซเมอร์ที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย[๘]

การศึกษาผลของยาเหล่านี้มักเป็นการศึกษาระยะสั้น ประมาณ ๖ เดือน - ๑ ปี โดยแสดงถึงประโยชน์ ๓ ประเด็นหลัก ได้แก่ ระดับสติปัญญาที่วัดโดย Alzheimer's disease Assessment Scale Cognitive subscale (ADAS-Cog) อาการทางจิตเวช และผลโดยรวมที่ประเมินโดยแพทย์และผู้ดูแล ในภาพรวมประสิทธิผลของยาทั้ง ๓ ชนิดอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกันในการบำบัดรักษาโรคอัลไซเมอร์ แต่ข้อมูลในโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นมีความแตกต่างกัน ซึ่งนำไปสู่ข้อบ่งชี้เพิ่มเติมของยาแต่ละชนิด ข้อมูลของขนาดยาที่ใช้ในโรคอัลไซเมอร์ และประสิทธิผลของยาในโรคสมองเสื่อมแต่ละชนิด แสดงในตารางที่ ๑ - ๕

จากการวิเคราะห์ถึงข้อมูลจากการวิจัยหลายการวิจัย พบว่า ยากลุ่มนี้มีผลปานกลางทั้งระดับสติปัญญา อาการทางจิตเวชและการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับน้อยถึงปานกลาง[๕, ๖] เมื่อทำการวิเคราะห์ถึงจำนวนผู้ป่วยที่ต้องรักษาต่อจำนวนที่จะได้รับประโยชน์ ๑ ราย (number needed to treat, NNT) พบว่า ต้องรักษาผู้ป่วย ๗ รายต่อผู้ป่วยที่จะมีอาการคงที่หรือดีขึ้น ๑ ราย และในทางกลับกันเมื่อรักษาผู้ป่วย ๑๒ รายจะพบว่า มีผลข้างเคียง ๑ ราย[๗] ซึ่งแพทย์อาจทำนายได้ยากก่อนใช้ยาว่า ผู้ป่วยรายใดจะตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่

การใช้ยากลุ่มนี้ในระยะยาวอาจมีผลต่อด้านค่าใช้จ่ายและเภสัชเศรษฐศาสตร์โดยรวมเนื่องจากทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น ผู้ป่วยไม่ต้องอยู่ในสถานที่พักฟื้นคนชราและผู้ดูแลใช้เวลาเพื่อดูแลผู้ป่วยลดลงส่วนข้อมูลความคุ้มค่าทางเภสัชเศรษฐศาสตร์นั้น ยังเป็นที่ถกเถียงกันเนื่องจากข้อมูลพื้นฐานด้านค่าใช้จ่ายในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกันมาก แต่คาดว่าในประเทศแถบตะวันตกและประเทศที่มีค่าใช้จ่ายเหล่านี้สูง น่าจะมีความคุ้มค่ามากขึ้น[๔, ๕] แพทย์จึงควรพิจารณาการใช้ยานี้ให้เหมาะสมกับเศรษฐฐานะและความคุ้มค่าในสังคมไทย ส่วนระยะเวลาของการรักษานั้นยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาระยะสั้นโดยเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามจากการติดตามผู้ป่วยและประสบการณ์การใช้ยาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยยังคงได้รับประโยชน์จากยาในระยะยาว หากผู้ป่วยใช้ยาตัวหนึ่งแล้วไม่ได้ผล หรือมีผลข้างเคียงสูง อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่นในกลุ่มนี้ได้แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยาหลายตัวในกลุ่มนี้ร่วมกัน ยากลุ่มนี้อาจใช้ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น วิตามินอี หรือ memantine ได้

ข้อมูลจำเพาะของยาในกลุ่ม AChEI แต่ละชนิด

Donepezil

เนื่องจากยานี้มีฤทธิ์จำเพาะต่อ acetylcholinesterase และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว จึงสามารถให้ยาได้วันละครั้ง โดยเริ่มจากขนาดยา ๕ มิลลิกรัม ก่อนนอน เป็นเวลา ๔ สัปดาห์ จากนั้นจึงเพิ่มเป็น ๑๐ มิลลิกรัม ก่อนนอน โดยขนาดที่แนะนำ คือ ๕ - ๑๐ มิลลิกรัมต่อวัน ข้อมูลจากการศึกษาขนาดยา พบว่า ยาขนาด ๕ มิลลิกรัม มีประสิทธิผลดีกว่ายาหลอกทั้งในด้านการรู้คิด พฤติกรรม และภาพรวมของผู้ป่วย เมื่อเพิ่มขนาดขึ้นเป็น ๑๐ มิลลิกรัมจะมีประสิทธิผลสูงขึ้น[๙๐] แต่จะมีผลข้างเคียงสูงขึ้นเช่นกันโดยเฉพาะด้านทางเดินอาหาร

อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีอาการทรุดลงขณะที่ได้รับยาขนาด ๑๐ มิลลิกรัม อยู่แล้วนั้น การรักษาต่อเนื่องในขนาดเดิมยังคงมีประโยชน์เมื่อเทียบกับการหยุดยา ซึ่งเท่ากับการเปลี่ยนยาจาก donepezil เป็น memantine และการให้ยาทั้งสองร่วมกันจะได้ประสิทธิผลสูงขึ้นกว่ายาตัวใดตัวหนึ่ง[๙๑] ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะปานกลางถึงรุนแรงที่ทนต่อยา donepezil ขนาด ๑๐ มิลลิกรัมได้ มีการศึกษาที่ใช้ยาในขนาดสูงมากขึ้นอีกคือ ๒๓ มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับขนาด ๑๐ มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งพบว่า มีประโยชน์พอสมควรในด้านการรู้คิด แต่ภาพรวมยังไม่ต่างกันนัก แต่จะมีผลข้างเคียงสูงขึ้น[๙๒]

ผลข้างเคียงของยา มักเกิดขึ้นในช่วงเริ่มยาและปรับขนาดยา ส่วนใหญ่มักเป็นด้านทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อาการเหล่านี้โดยทั่วไปมักไม่รุนแรง และเกิดขึ้นชั่วคราวในผู้ป่วยราวร้อยละ ๒๐ แต่หากอาการเหล่านี้ยังคงอยู่ และทำให้ผู้ป่วยเบื่ออาหาร น้ำหนักลดมาก ควรลดขนาดยาลง หรือพิจารณาหยุดยาในกรณีที่จำเป็น ผลข้างเคียงด้านหัวใจ จะทำให้หัวใจเต้นช้าลง และความดันเลือดต่ำ หรือเป็นลมได้ จึงควรเฝ้าระวัง ซึ่งอาจทำให้เกิดการล้มและภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมาได้

การใช้ยานี้ในโรคสมองเสื่อมเหตุอื่นนั้น มีข้อมูลสนับสนุนในโรคสมองเสื่อมเหตุหลอดเลือด (vascular dementia)[๙๓] และได้รับข้อบ่งชี้ในกรณีนี้ในประเทศไทย แต่ในโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นๆ ยังมีข้อมูลจำกัดหรือไม่มีข้อมูลที่ได้ประโยชน์ชัดเจน ส่วนในการใช้ยาในรายที่มีภาวะการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment, MCI) นั้น ไม่มีประโยชน์ชัดเจนเช่นเดียวกับการให้วิตามินอีในการป้องกันการดำเนินโรคจาก MCI เป็นโรคอัลไซเมอร์ เมื่อติดตามผู้ป่วยไป ๓ ปี[๙๔]

Rivastigmine

ยานี้มีฤทธิ์ยับยั้งทั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase และ butyrylcholinestase ซึ่งมีการทำงานมากขึ้นในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตสั้น แต่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ได้ยาวแบบกึ่งถาวร (pseudo-irreversible) หากใช้ยาแบบรับประทาน ควรให้วันละ ๒ ครั้ง การปรับยาให้เริ่มจาก ๑.๕ มิลลิกรัม วันละ ๒ ครั้ง แล้วเพิ่มเป็น ๓ มิลลิกรัม วันละ ๒ ครั้ง ในเวลา ๔ สัปดาห์ ซึ่งเป็นขนาดที่เริ่มได้ผล ควรปรับขนาดยาขึ้นทุก ๔ สัปดาห์ เป็น ๔.๕ มิลลิกรัม วันละ ๒ ครั้ง และ ๖ มิลลิกรัม วันละ ๒ ครั้ง ที่เป็นขนาดสูงสุดที่แนะนำ เพื่อให้ได้ประสิทธิผลมากขึ้น แต่ต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงด้วย โดยเฉพาะด้านทางเดินอาหาร จึงควรรับประทานยาพร้อมอาหาร

เนื่องจากยานี้มีผลข้างเคียงได้บ่อย และจำเป็นต้องมีการปรับยาดังกล่าวข้างต้น จึงมีการพัฒนายาในรูปแบบที่เป็นแผ่นแปะ (transdermal patch) ที่สามารถใช้วันละครั้งในขนาด ๕ ตารางเซนติเมตร (๔.๖ มิลลิกรัม/๒๔ เซนติเมตร) และอาจปรับเพิ่มเป็นขนาด ๑๐ ตารางเซนติเมตร (๙.๕ มิลลิกรัม/๒๔ เซนติเมตร) ซึ่งยารูปแบบที่เป็นแผ่นแปะนี้มีประสิทธิผลเทียบเท่ากับยารับประทานขนาด ๖ มิลลิกรัม/วัน และ ๑๒ มิลลิกรัม/วัน ตามลำดับ โดยที่ผลข้างเคียงด้านทางเดินอาหารลดลงมาก[๑๕] ส่วนผลข้างเคียงด้านผิวหนังของยารูปแบบนี้ อาจทำให้เกิดอาการคันประมาณร้อยละ ๑๕ ของผู้ที่ใช้ยา ส่วนที่ต้องหยุดยาพบราวร้อยละ ๓.๗ ในผู้ป่วยชาวตะวันตก และร้อยละ ๖.๖ ในผู้ป่วยไทย[๑๖] ข้อมูลการวิจัยของการใช้ยารูปแบบแผ่นแปะในขนาด ๑๓.๓ มิลลิกรัม/๒๔ ชั่วโมง พบว่า มีประสิทธิผลดีกว่าขนาด ๔.๖ และ ๙.๕ มิลลิกรัม/๒๔ ชั่วโมง โดยเฉพาะในด้านการดำรงชีวิตประจำวัน แต่มีผลข้างเคียงด้านทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นด้วย[๑๗, ๑๘]

ในด้านโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นนั้น ยานี้มีข้อมูลมากในด้านภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน และโรคสมองเสื่อมที่พบลูอีบอดี จึงได้รับข้อบ่งชี้เพิ่มเติมด้านนี้โดยมีประสิทธิผลด้านการรู้คิดที่ได้อยู่ในระดับเดียวกับโรคอัลไซเมอร์[๑๙] และลดด้านอาการทางจิตเวช เช่น ประสาทหลอน เฉยเมย[๒๐]

Galantamine

ยานี้มีสมบัติทั้งในด้านยับยั้งเอนไซม์ AChE แล้วยังมีผลต่อการทำงานของส่วนตัวรับ nicotinic (nicotinic receptor modulation) ที่เซลล์ประสาทด้วย เนื่องจากยานี้มีค่าครึ่งชีวิตสั้น จึงต้องรับประทานวันละ ๒ ครั้งหากใช้ในรูปแบบของยาออกฤทธิ์เร็ว (immediate release) ต่อมามีการพัฒนารูปแบบยาให้อยู่ในรูปชนิดปลดปล่อยตัวยาช้า (prolonged release) จึงสามารถรับประทานวันละครั้งได้ โดยขนาดที่ใช้จะเริ่มจาก ๘ มิลลิกรัม/วัน แล้วปรับเพิ่ม ๑๖ มิลลิกรัม/วัน ซึ่งเป็นขนาดที่ได้ผล ในผู้ป่วยบางรายอาจปรับได้สูงถึง ๒๔ มิลลิกรัม หรือขนาดสูงสุดไม่เกิน ๓๒ มิลลิกรัม/วัน ประสิทธิผลของยานี้ไม่ต่างจากยาอื่นในกลุ่มนี้เช่นกัน[๒๑]

ยานี้ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมในโรคอัลไซเมอร์ที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย และในโรคสมองเสื่อมเหตุโรคหลอดเลือดสมอง[๕] ซึ่งจากการศึกษาในผู้ป่วยไทยที่ปรับยาจาก ๘ มิลลิกรัม เป็น ๑๖ หรือ ๒๔ มิลลิกรัม/วัน ในเวลา ๕ - ๘ สัปดาห์ พบว่า ประสิทธิผลไม่ต่างจากการศึกษาอื่น ผลข้างเคียงด้านทางเดินอาหารในผู้ป่วยไทย พบราวร้อยละ ๑๖[๒๒]

คำแนะนำในการใช้ยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors

การใช้ยากลุ่มนี้จะต้องค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นช้าๆ การปรับยาแต่ละขั้นควรใช้เวลาประมาณ ๑ เดือนจนถึงขนาดยาที่ต้องการ แพทย์อาจจะเพิ่มยาขึ้นได้เพื่อหวังประโยชน์หรือประสิทธิผลที่สูงขึ้น แต่ควรระวังผลข้างเคียงที่พบมากขึ้นเช่นกัน ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เวียนศีรษะและเบื่ออาหารซึ่งมักจะเกิดระหว่างปรับขนาดยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะทนต่อยาได้ดีขึ้น เมื่อให้รับประทานยาพร้อมอาหาร ดื่มน้ำตาม และอาจใช้ยาแก้คลื่นไส้ เช่น domperidone ร่วมด้วย

ข้อมูลจากการศึกษาส่วนใหญ่มักมีระยะเวลาราว ๖ เดือน พบว่า ประสิทธิผลของยากลุ่มนี้มักเห็นได้ชัดเมื่อรับยาไป ๒ - ๓ เดือน และยังคงแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไปตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะเวลาที่นานขึ้น ผู้ป่วยจะมีอาการที่ทรุดลงจากจุดที่เริ่มยาซึ่งเป็นไปตามธรรมชาติของโรค แต่จะมีอัตราการเสื่อมที่ลดลงจากปรกติ ซึ่งอาจเป็นผลของยาทำให้ต่อการดำเนินโรคช้าลง[๒๓] ภายหลังจากที่ได้รับยาในขนาดที่แนะนำแล้วและยาออกฤทธิ์เต็มที่แล้ว (ประมาณ ๒ - ๓ เดือนหลังได้รับยา) หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือตอบสนองได้ไม่ดีเท่าที่ควร สามารถเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นในกลุ่มนี้ได้ที่อาจได้ประโยชน์กว่ายาชนิดเดิม เมื่อต้องการเปลี่ยนยาสามารถหยุดยาตัวเดิมแล้วเริ่มยาใหม่ได้ทันทีโดยไม่จำเป็นต้องมีช่วงหยุดยา (washout period) แต่อาจใช้ยาใหม่ในขนาดเริ่มต้นตามคำแนะนำก่อน แล้วปรับยาขึ้นช้าๆ หรือใช้ยา memantine เสริม[๒๔]

เนื่องจากยาแต่ละตัวมีเภสัชจลนศาสตร์ ผลข้างเคียงหรืออันตรกิริยาต่างกัน จึงมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันกับยาอื่นได้ โดยเฉพาะผู้สูงอายุที่มีโรคทางกายหรือได้รับยาอื่นร่วม ยาที่ยับยั้งระบบเอนไซม์ cytochrome P450 2D6 และ 3A4 เช่น fluoxetine, erythromycin, ketoconazole, verapamil จึงทำให้ฤทธิ์ยา donepezil และ galantamine เพิ่มขึ้น ส่วนยาที่กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวเช่น carbamazepine, phenytoin, rifampicin จะทำให้ฤทธิ์ยาลดลง

เนื่องจากยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มระดับ ACh ในสมอง การให้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งระบบ ACh (anticholinergic effect) จะทำให้ยา AChEI ออกฤทธิ์ลดลงมากหรือไม่ออกฤทธิ์เลย ยาเหล่านี้ไม่ว่าจะเป็นยาต้าน anticholinergic drug โดยตรง เช่น trihexyphenidyl, benztropine ยาต้านฮิสทามีน เช่น diphenhydramine, chlorpheniramine, brompheniramine, dimenhydrinate และยาอื่นๆ เช่น orphenadrine, tricyclic antidepressant ส่วนผลที่เกี่ยวกับหัวใจนั้น ควรระวังการใช้ร่วมกับยา beta blocker, non-hydropyridine calcium antagonist ที่ทำให้หัวใจเต้นช้าลง

อย่างไรก็ตามในรายที่มีอาการรุนแรงในระยะท้ายของโรคหรือในผู้ป่วยที่ช่วยเหลือตนเองไม่ได้เลย (profound dementia) ประโยชน์ในภาพรวมจะลดลงและอาจไม่คุ้มกับผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ควรพิจารณาถึงความจำเป็นในการใช้ยาต่อไป หากหยุดยาควรลดขนาดยาลงช้าๆ และหยุดยาใน ๒ - ๔ สัปดาห์

๒. Memantine

ในภาวะปรกติ ระบบกลูทาเมต (glutamate system) มีผลต่อการเรียนรู้และความจำ แต่เมื่อมีการตายของเซลล์ประสาทจะเกิดการหลั่งของกลูทาเมตออกมามาก ซึ่งกลูทาเมตที่หลั่งออกมานี้จะจับ NMDA receptor ส่งผลทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ประสาท ถ้าหากมีการกระตุ้นมากเกินไปจะมีผลให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์ปริมาณมาก และทำให้เซลล์ประสาทตาย memantine เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง NMDA receptor (NMDA receptor antagonist) โดยมีกลไกการยับยั้งเป็นแบบไม่แข่งขัน (noncompetitive) และมีสัมพรรคภาพ (affinity) ในการจับกับตัวรับต่ำหรือปานกลาง รวมทั้งมีการจับและปล่อยกับตัวรับอย่างรวดเร็ว โดยการปรับการทำงานของระบบกลูทาเมตแบบจำเพาะที่มากเกินไปและไม่รบกวนการทำงานของเซลล์ประสาทที่ใช้กลูทาเมตในภาวะปรกติ ซึ่งน่าจะมีผลดีในการปกป้องเซลล์ประสาทได้ด้วย ยานี้จึงน่าจะได้ประโยชน์ตามสมมติฐานของโรคข้างต้น

ยานี้ถูกดูดซึมได้ดี และจับกับโปรตีนในเลือดราวร้อยละ ๔๕ แทบไม่ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับ และขับออกทางไตเกือบทั้งหมด จึงมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง มักไม่มีปฏิกิริยากับยาอื่น โดยเฉพาะยากลุ่ม AChEI จึงใช้ร่วมกันได้[๒๕] อย่างไรก็ตาม ควรระวังและปรับขนาดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ในทางทฤษฎี ควรระวังการใช้ร่วมกับยาอื่นที่ออกฤทธิ์กับตัวรับ NMDA เช่น dextromethorphan, amantadine, ketamine เพราะอาจเกิดการกระตุ้นตัวรับมากเกินไป ทำให้มีอาการประสาทหลอนได้ แต่ผลข้างเคียงนี้พบได้น้อยมาก ยานี้จึงสามารถใช้เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่ทนต่อยา AChEI ไม่ได้

ขนาดของยาที่ใช้ แนะนำให้เริ่มจาก ๕ มิลลิกรัม วันละครั้งในมื้อเย็น และปรับเพิ่ม ๕ มิลลิกรัม ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาดที่แนะนำ คือ ๑๐ มิลลิกรัม วันละ ๒ ครั้ง เช้า - เย็น ยานี้มีทั้งชนิดแบบเม็ดและแบบน้ำ ข้อบ่งชี้ในการใช้ยานี้มีประโยชน์เฉพาะในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระยะปานกลาง - รุนแรงเท่านั้น[๒๖, ๒๗] ยานี้สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม AChEI ได้ ในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก ในกรณีที่ใช้เป็นยาเดี่ยวพบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นบ้างทั้งในด้านภาพรวม การรู้คิด พฤติกรรม และการดำรงชีวิตประจำวัน[๒๘] ในรายที่มีอาการรุนแรง พบว่า ลดปัญหาทางพฤติกรรมได้ดี เช่น อาการก้าวร้าว กระวนกระวาย แต่ขนาดประโยชน์ที่ได้รับอยู่ในเกณฑ์ปานกลาง เมื่อเปรียบเทียบกับ donepezil ในขนาดสูง ในผู้ป่วยที่มีอาการทรุดลง พบว่า มีประสิทธิผลด้อยกว่าเล็กน้อย[๑๑]

อย่างไรก็ตาม การใช้ยานี้เป็นยาเดี่ยวในระยะที่มีอาการน้อย พบว่า ไม่ได้ผลทั้งในด้านการรู้คิด และภาพรวมของผู้ป่วย[๒๔, ๒๙] เมื่อใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่ม AChEI ในรายที่มีอาการปานกลาง - รุนแรง พบว่า ได้ผลดีกว่าเมื่อเทียบกับการให้ AChEI เพียงชนิดเดียว ซึ่งประสิทธิผลในการใช้ร่วมกับยา AChEI แต่ละชนิดนั้นไม่ต่างกัน โดยช่วยลดหรือป้องกันอาการกระวนกระวาย ก้าวร้าวและการกินอาหารที่ผิดปรกติได้ อย่างไรก็ตามผลที่ได้ในทางคลินิกนั้นอาจไม่มากนัก ผู้ป่วยมักมีอาการคงที่หรือดีขึ้นเล็กน้อยในแง่การใช้ชีวิตประจำวัน และการตัดสินผลการรักษาควรทำเป็นรายๆ ไปเมื่อใช้ยามาได้ระยะหนึ่ง[๓๐] ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมเหตุหลอดเลือดสมอง พบว่า ไม่ได้ประโยชน์[๓๑]

ตารางที่ ๑ เภสัชพลศาสตร์ของยา acetylcholinesterase inhibitors และ memantine

Properties	Cholinesterase inhibitors			NMDA receptor antagonist
	Donepezil	Galantamine	Rivastigmine	Memantine
Mode of inhibition	Non-competitive, rapidly reversible	Competitive, rapidly reversible	Non-competitive, very slowly reversible	Non-competitive, low-affinity
Structure (derivative)	Piperidine	Tertiary alkaloid	Carbamate	
AChE/BuChE selectivity	300	50	1	NA
Brain vs. peripheral selectivity	Yes	No	Yes	NA
ACh isoform selectivity	None	None	G1 > G4	NA
nAChR modulation	No	Yes	No	NA
Adverse effects	Nausea, vomiting, diarrhea	Nausea, vomiting, diarrhea	Nausea, vomiting, diarrhea	Dizziness, headache, constipation, somnolence, hypertension

หมายเหตุ: AChE, Acetylcholinesterase; BuChE, Butyrylcholinesterase; nAChR, nicotinic acetylcholine receptor; NA, Not applicable
ดัดแปลงจาก Noetzli M, Eap CB. Clin Pharmacokinet 2013;52;225-41. Gauthier S, Massoud F. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Curr Neuropharmaol 2010;8:69-80.

ตารางที่ ๒ เภสัชจลนศาสตร์ของยา acetylcholinesterase inhibitors และ memantine

	Donepezil	Galantamine	Rivastigmine	Memantine
Daily dose (mg)	5-10, 23	16-24	6-12	10-20
Bioavailability (%)	100	100	35 (3 mg), 70 (6 mg)	100
Protein binding (%)	93	17	40	45
t½ (h)	70	6-8	1.5-2 (cap), 3.4 (patch)	60-70
$T_{max,}$ steady state (h)	4 (IR), 6 (SR)	1 (IR), 4-5 (ER)	1 (cap), 8 (patch)	3-8
$C_{max,}$ steady state [ng/mL]	61 ± 10 (10 mg/day), 129 (23 mg/day)	53 ± 10 (ER 16 mg/day)	30 ± 13 (cap 12 mg/day), 7.9 ± 2.9 (patch 9.5 mg/24 h)	70-180 (20 mg)
AUC_{ss} [ng.h/mL]	1128 ± 196 (10 mg/day)	830 ± 177 (ER 16 mg/day)	191 ± 140 (cap 12 mg/day), 127 ± 41 (patch 9.5 mg/24 h)	386 ± 59 (5 mg)
CL_{tot} c [L/h]	10 ± 2.5	20 ± 5	120	5-10
Vdc [L/kg]	12 ± 2	2.64	1.8-2.7	4-9
Metabolism	Hepatic *CYP2D6, CYP3A4, UGT*	Hepatic *CYP2D6, CYP3A4, UGT*	Esterases in liver and intestine Urinary excretion	Urinary excretion
Kinetics	Linear	Linear	Non-linear	Linear
Steady state (days)	14-21	6	1	11

หมายเหตุ: ss, steady state; IR, immediate release; ER, extended release; SR, sustained release; Vd, volume of distribution; AUC, area under concentration-time curve; CLtot, total systemic clearance
ดัดแปลงจาก Noetzli M, Eap CB. Clin Pharmacokinet 2013;52:225-41. Gauthier S, Massoud F. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Curr Neuropharmaol 2010;8:69-80.

ตารางที่ ๓ ข้อควรระวังในการใช้ยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitor[๒๔]

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
เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4	Carbamazepine, phenytoin, rifampin, dexamethasone	ฤทธิ์ยา donepezil และ galantamine ลดลง
ยับยั้งเอนไซม์		
CYP2D6	Fluoxetine, paroxetine, duloxetine, quinidine	ฤทธิ์ยา donepezil และ galantamine เพิ่มขึ้น
CYP3A4	Fluoxetine, fluvoxamine, erythromycin, clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, verapamil, diltiazem, ritonavir, atazanavir	

ตารางที่ ๔ ขนาดของยาที่ใช้ในโรคอัลไซเมอร์[๒๔]

น้ำหนักคำแนะนำ	ยา	ขนาดเมื่อเริ่มยาและวิธีการปรับยา	ขนาดยาสูงสุด	ระยะเวลาก่อนเพิ่มยา	ข้อควรระวัง
+	Donepezil	๕ มิลลิกรัม วันละครั้ง อาจเพิ่มเป็น ๑๐ มิลลิกรัม วันละครั้ง	๑๐ มิลลิกรัม วันละครั้ง	๔ - ๖ สัปดาห์	คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ท้องเดิน ควรให้รับประทานตอนเช้าเพื่อลดการนอนไม่หลับ
+	Rivastigmine	๑.๕ มิลลิกรัม วันละสองครั้ง อาจจะเพิ่ม ครั้งละ ๑.๕ มิลลิกรัม วันละครั้ง จนถึงขนาดสูงสุด	๖.๐ มิลลิกรัม วันละครั้ง	๔ สัปดาห์	เบื่ออาหาร คลื่นไส้ น้ำหนักตัวลด ซึ่งการปรับขนาดยาอย่างช้าๆ จะช่วยลดอาการข้างเคียงเหล่านี้ได้
		แผ่นแปะผิวหนังเริ่มจากขนาด ๔.๖ มิลลิกรัม (๕ เซนติเมตร) วันละครั้ง	๙.๕ มิลลิกรัม (๑๐ เซนติเมตร) วันละครั้ง	๔ สัปดาห์	ร้อยละ ๑๐ - ๒๐ อาจพบปฏิกิริยาที่ผิวหนัง
+	Galantamine PR	๘ มิลลิกรัม วันละครั้ง	๑๖ มิลลิกรัม วันละครั้ง	๔ สัปดาห์	เบื่ออาหาร คลื่นไส้ น้ำหนักตัวลด
+	Memantine	๕ มิลลิกรัม วันละครั้ง และเพิ่ม ๕ มิลลิกรัม ทุกสัปดาห์จน ถึงขนาดสูงสุด อาจใช้ร่วมกับ ACEI	๑๐ มิลลิกรัม วันละ ๒ ครั้ง	๑ สัปดาห์	ใช้เฉพาะผู้ป่วยสมองเสื่อมระยะปานกลางถึงรุนแรง

น้ำหนักคำแนะนำ: ++ , ควรทำ ; +, น่าทำ ; +/-; อาจทำหรือไม่ทำ ; -, ไม่น่าทำ ; –, ไม่ควรทำ

๓. ยาในกลุ่มอื่น ๆ

๓.๑ สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants)

จากสมมุติฐานเรื่อง อนุมูลอิสระที่มีผลต่อเซลล์ประสาท จึงมีการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่โดยใช้ วิตามินอี (alpha tocopherol) ขนาด ๒,๐๐๐ ยูนิต/วัน และ หรือ selegiline ขนาด ๑๐ มิลลิกรัม/วัน ซึ่งเป็น monoamine oxidase – B inhibitor เทียบกับยาหลอกเพื่อหวังผลในการรักษาหรือชะลอโรค การศึกษานี้พบว่า ยาทั้งสองสามารถยืดระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่จุดยุติการศึกษาคือ เข้าอยู่ในบ้านพักคนชราเสียชีวิต หรือเกิดอาการสมองเสื่อมรุนแรง แต่ไม่มีผลต่อระดับสติปัญญา[๓๒] จึงเชื่อว่ายาในกลุ่มนี้น่าจะมีประโยชน์บ้าง ส่วนการให้ยาสองตัวนี้พร้อมกันมีผลไม่ต่างจากให้ยาอย่างใดอย่างหนึ่งตัวเดียว อย่างไรก็ตามการศึกษาระยะต่อมา พบผลที่ได้ไม่เป็นไปในทางเดียวกัน และอาจเกิดผลข้างเคียงด้านเลือดออกในกลุ่มที่ได้วิตามินอี[๓๓]

ส่วนการศึกษาขนาดใหญ่ที่ใช้วิตามินอีเปรียบเทียบกับ donepezil ในผู้ป่วยที่มีการรู้คิดหรือความจำบกพร่องเล็กน้อย (MCI) นั้น พบว่า ไม่มีประโยชน์ในการชะลอโรคหรือป้องกันโรคอัลไซเมอร์ได้เมื่อติดตามผู้ป่วยถึง ๓ ปี[๓๔] มีการศึกษายาลดไขมันกลุ่ม statin โดยเชื่อว่ายาอาจมีฤทธิ์ยับยั้งการสะสมของ amyloid protein และต้านอนุมูลอิสระ แต่ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าได้ประโยชน์มาว่าจะเป็นการรักษาหรือการป้องกัน[๓๔, ๓๕]

ดังนั้นจากการวิเคราะห์หลักฐานทั้งหมด ไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนของการใช้วิตามินอี ในการป้องกันหรือรักษาโรคอัลไซเมอร์ ด้านสารต้านอนุมูลอิสระอื่น เช่น วิตามินอีและวิตามินชนิดอื่น กรดไขมันชนิดโอเมกา–๓, melatonin ไม่มีข้อมูลเพียงพอ[๑]

๓.๒ สารต้านการอักเสบ (anti-inflammatory drug)

การศึกษาทางวิทยาการระบาดพบว่า ผู้ที่ได้รับยาในกลุ่มต้านการอักเสบมีโอกาสเสี่ยงต่อโรคอัลไซเมอร์น้อยกว่ากลุ่มควบคุม จึงมีการวิจัยโดยใช้ยากลุ่ม NSAIDs หรือ COX-2 inhibitors หลายชนิด เช่น rofecoxib, naproxen, aspirin ในการรักษาหรือป้องกันโรคอัลไซเมอร์ แต่พบว่า ไม่ได้ผล ทั้งอาจทำให้มีผลข้างเคียงมากขึ้น[๓๖] เช่นเดียวกับการให้ฮอร์โมนเพศหญิงทดแทนไม่ว่าจะใช้เป็นการรักษาโรคหรือเพื่อป้องกันโรคก็ตาม และอาจเป็นอันตรายหรืออาจเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคอัลไซเมอร์ได้ในรายที่ใช้เพื่อป้องกัน[๓๗]

ส่วนสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เชื่อว่าช่วยให้การทำงานของสมองดีขึ้น แต่ไม่ทราบกลไกชัดเจน เช่น Ginkgo biloba นั้น พบว่า ยังไม่มีหลักฐานที่เชื่อได้ว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา การศึกษาส่วนใหญ่ที่มีอยู่มักมีคุณภาพไม่ดีนัก[๓๘] นอกจากนี้ ผลการศึกษาขนาดใหญ่ที่ใช้ Ginkgo biloba เพื่อป้องกันภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุปรกติหรือมีความจำบกพร่องเล็กน้อย (MCI) ก็พบว่า ไม่มีประโยชน์เช่นกัน[๓๙] อย่างไรก็ตามยานี้มีผลข้างเคียงต่ำ แต่ควรระวังภาวะเลือดออกง่าย แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้สารนี้ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์[๒๔, ๔๐]

ยา dimebon (latrepirdine) ที่เดิมใช้เป็นยาต้านฮิสทามีน และพบว่า มีฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทจากพิษของ amyloid และปรับการทำงานของไมโทคอนเดรีย จึงมีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับยาหลอก เป็นเวลา ๒๖ สัปดาห์ พบว่ายานี้มีประสิทธิภาพในด้านการรู้คิด กิจวัตรประจำวัน และพฤติกรรมดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปากแห้งและอาการซึมเศร้า[๔๑] แต่การศึกษาขนาดใหญ่ที่ทำภายหลังและติดตามผู้ป่วยในระยะยาวพบว่าไม่ได้ผลชัดเจน[๔๒]

ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy)

การรักษานี้เป็นแนวทางใหม่ที่ได้รับความสนใจในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อยับยั้งการสะสมของโปรตีน Abeta หรือ amyloid ในสมอง เช่น การใช้วัคซีนเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกัน (active immunization) ที่เรียกว่า Abeta vaccine การศึกษาระยะแรกในหนูทดลอง พบว่า การให้วัคซีนสามารถสร้างแอนติบอดีเพื่อขจัด amyloid ได้ แต่เมื่อศึกษาในมนุษย์พบว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรงโดยเฉพาะด้านสมองอักเสบ ขณะนี้จึงมีการปรับปรุงและพัฒนาวัคซีนรุ่นใหม่ เพื่อทำการศึกษาระยะยาว โดยติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย หรือใช้วัคซีนนี้ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคสูง หรืออยู่ในระยะก่อนมีอาการเพื่อป้องกันการกลายเป็นโรค[๔๓, ๔๔]

ส่วนการให้แอนติบอดี (passive immunization) ที่มีความจำเพาะต่อสาร amyloid (Abeta monoclonal antibody) โดยเฉพาะที่ส่วนต่างๆ ของโปรตีน A beta เช่นที่ N-terminus, mid-region, C-terminus มีการศึกษาในผู้ป่วยมากขึ้น เช่น bapineuxumab (N-terminal specific mAb) ที่สามารถลดปริมาณ beta ในสมองได้โดยวัดจาก PET scan แต่ไม่พบว่ามีประโยชน์เมื่อวัดจากเกณฑ์ชี้วัดทางคลินิก สารอื่นในกลุ่มนี้ที่กำลังทำการศึกษา เช่น solanexumab, gantenerumab, crenezumab และแอนติบอดีอื่นๆ ที่ใช้หลักการเดียวกัน[๔๕]

ด้านการให้แอนติบอดีโดยรวมที่ไม่จำเพาะ เช่น intravenous immunoglobulin นั้น ข้อมูลเบื้องต้นพบว่าไม่ได้ผล แต่ยังมีการศึกษาในระยะยาวดำเนินอยู่[๔๕] อย่างไรก็ตามการศึกษาวิจัยในด้านการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันนี้กำลังเป็นที่สนใจ และดำเนินการอยู่เป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะในรายที่มีความผิดปรกติของ amyloid สะสมในสมองโดยที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการ โดยหวังว่าจะชะลอหรือป้องกันการดำเนินโรคได้บ้าง

นอกจากนี้มีการพัฒนายากลุ่ม beta– และ gamma–secretase inhibitor เพื่อเร่งการทำลาย amyloid ลดการสร้าง amyloid ที่ผิดปรกติและชะลอการดำเนินโรค ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบยารับประทาน ยาฉีด ซึ่งข้อมูลของการรักษาแนวทางนี้มีเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในอนาคตซึ่งแพทย์ควรจะติดตามต่อไปแต่ข้อมูลที่มีจากการศึกษาขนาดเล็กไม่พบว่า มีประสิทธิผลในการป้องกันหรือบรรเทาอาการของโรค

ตารางที่ ๕ ข้อมูลประสิทธิผลของยาชนิดต่างๆ ในโรคสมองเสื่อมแต่ละชนิด[๑๑]

	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine	Memantine	Ginkgo biloba	Nicergoline	Citicholine/ Cerebrolysin/ Piracetam
Alzheimer's disease	ดี	ดี	ดี	ดี (ปานกลาง - รุนแรง)	ไม่ได้ผล	ข้อมูลไม่ชัดเจน	ข้อมูลไม่ชัดเจน
Vascular dementia	ดี	พอใช้	ดี	ดี	ไม่มีข้อมูล	ข้อมูลไม่ชัดเจน	ข้อมูลไม่ชัดเจน
Alzheimer's disease with cerebrovascular disease	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ดี	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ข้อมูลไม่ชัดเจน	ข้อมูลไม่ชัดเจน
Parkinson's disease (PDD)/ Dementia with Lewy bodies	ไม่ได้ผล	ดี	ไม่ได้ผล	พอใช้	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ข้อมูลไม่ชัดเจน

แนวทางการใช้ยาโดยสรุป

แนวทางการใช้ยาปัจจุบัน ยังเกี่ยวข้องกับยากลุ่ม AChEI และ memantine เป็นหลัก ในแนวทางของประเทศอังกฤษ แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม AChEI เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการน้อย - ปานกลาง และ memantine ในรายที่มีอาการปานกลางที่ไม่สามารถใช้ยา AChEI ได้ หรือในรายที่รุนแรง แพทย์ผู้ที่สั่งจ่ายยานี้เป็นครั้งแรกควรเป็นผู้เชี่ยวชาญในการดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อม เช่น จิตแพทย์ ประสาทแพทย์ แพทย์ผู้สูงอายุ และมีการเฝ้าระวังผู้ป่วยเป็นระยะๆ โดยพิจารณาให้ยาต่อเนื่องเมื่อประเมินว่าได้ประโยชน์ไม่ว่าด้านการรู้คิด การดำรงชีวิต หรือพฤติกรรม[๒๙, ๔๖] ส่วนแนวทางทางในสหภาพยุโรปและแคนาดา ก็เป็นไปในทางเดียวกัน[๔๗, ๔๘] แต่ในคำแนะนำของแคนาดากล่าวว่าการใช้ยา AChEI ร่วมกับ memantine เพื่อหวังจะลดพฤติกรรมที่ผิดปรกติเป็นหลักอาจมีประโยชน์ไม่มากนัก และไม่มีข้อมูลในโรคสมองเสื่อมเหตุหลอดเลือด[๔๘] ในโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นนั้น แนวทางของสหภาพยุโรปไม่แนะนำให้ใช้ยา AChEI หรือ memantine ในโรคสมองเสื่อมชนิดฟรอนโตเทมพอรัล แต่อาจใช้ rivastigmine ได้ในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่พบลูอีบอดีหรือจากโรคพาร์กินสัน

ในประเทศไทย ยาดังกล่าวยังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับ พ.ศ. ๒๕๕๖) จึงยังไม่เป็นมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากเหตุผลด้านเภสัชเศรษฐศาสตร์เป็นหลัก อย่างไรก็ตามในผู้ที่สามารถเข้าถึงยาได้ ควรพิจารณาเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโดยใช้ในรายที่มีการวินิจฉัยถูกต้องตามขั้นตอน มีข้อบ่งชี้ชัดเจนตามยาแต่ละชนิด เฝ้าระวังติดตามและบันทึกการเปลี่ยนแปลงเป็นระยะ พิจารณาปรับเปลี่ยนการรักษาได้ตามระยะๆ ของการดำเนินโรค และหยุดยาได้เมื่อทุกฝ่ายเห็นควร

สรุป

ยากลุ่ม AChEI และ memantine เป็นยาหลักที่จำเพาะกับโรคอัลไซเมอร์ แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม AChEI เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการน้อย - ปานกลาง และ memantine ในรายที่มีอาการปานกลาง - รุนแรงหรือที่ไม่สามารถใช้ยา AChEI ได้ ควรเฝ้าระวังผลข้างเคียงโดยเฉพาะช่วงที่เริ่มหรือปรับขนาดยา และระวังอันตรกิริยากับยาอื่น แพทย์ผู้ใช้ยานี้ควรเป็นผู้เชี่ยวชาญในการดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อม และมีการเฝ้าระวังผู้ป่วยเป็นระยะๆ โดยพิจารณาให้ยาต่อเนื่องเมื่อประเมินว่าได้ประโยชน์ไม่ว่าด้านการรู้คิด การดำรงชีวิตประจำวัน หรือพฤติกรรม

เอกสารอ้างอิง

๑. Sun X, Jin L, Ling P. Review of drugs for Alzheimer's disease. Drug Discov Thera2012;6:285-90.

๒. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;3:CD006504.

๓. Cummings JL, McRae T, Zhang R, Donepezil-Sertraline Study G. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14:605-12.

๔. Kurz AF, Erkinjuntti T, Small GW, Lilienfeld S, Damaraju CR. Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. Eur J Neurol 2003;10:633-40.

๕. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD005593.

๖. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. JAMA 2003; 289:210-16.

๗. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. CMAJ 2003;169:557-64.

๘. Sano M. Economic effect of cholinesterase inhibitor therapy: implications for managed care. Manag Care Interface 2004;17:44-9.

๙. Pfeil AM, Kressig RW, Szucs TD. Alzheimer's dementia: budget impact and cost-utility analysis of a combination treatment of a cholinesterase inhibitor and memantine in Switzerland. Swiss Med Wkly 2012;142:w13676.

๑๐. Doody RS, Cummings JL, Farlow MR. Reviewing the role of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 2012;9:773-81.

๑๑. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012;366:893-903.

๑๒. Cummings JL, Geldmacher D, Farlow M, Sabbagh M, Christensen D, Betz P. High-dose donepezil (23 mg/day) for the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease: drug profile and clinical guidelines. CNS Neurosci Ther 2013;19:294-301.

๑๓. Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS, Black SE, Salloway SP, Schindler RJ. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;20:338-44.

๑๔. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med 2005; 352:2379-88.

๑๕. Dhillon S. Rivastigmine transdermal patch: a review of its use in the management of dementia of the Alzheimer's type. Drugs 2011;71:1209-31.

๑๖. Kulkantrakorn K, Tanyakitpisal P, Towanabut S, Dejthevaporn C, Rangseekajee P, Pongpakdee S, et al. Rivastigmine patch for treatment of Alzheimer's disease in clinical practice in Thailand. Psychogeriatrics 2013;13:1-8.

๑๗. Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. CNS Neurosci Ther 2013;19:745-52.

๑๘. Grossberg G, Cummings J, Frölich L, Bellelli G, Molinuevo JL, Krahnke T, et al. Efficacy of higher dose 13.3 mg/24 h rivastigmine patch on instrumental activities of daily living in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2013;28:583-91.

๑๙. Ballard C, Kahn Z, Corbett A. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Drugs Aging 2011;28:769-77.

๒๐. Devos D, Moreau C, Maltete D, Lefaucheur R, Kreisler A, Eusebio A, et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013.

๒๑. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Interv Aging 2008;3:211-25.

๒๒. Thavichachart N, Phanthumchinda K, Chankrachang S, Praditsuwan R, Nidhinandana S, Senanarong V, et al. Efficacy study of galantamine in possible Alzheimer's disease with or without cerebrovascular disease and vascular dementia in Thai patients: a slow-titration regimen. Int J Clin Pract 2006;60:533-40.

๒๓. Farlow MR, Small GW, Quarg P, Krause A. Efficacy of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with rapid disease progression: results of a meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;20:192-7.

๒๔. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม (Clinical Practice Guideline for Dementia) พิมพ์ครั้งที่ ๓. กรุงเทพมหานคร: สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, ๒๕๕๖.

๒๕. Massoud F, Gauthier S. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Curr Neuropharmacol 2010;8:69-80.

๒๖. Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2013;35:349-61.

๒๗. Massoud F, Leger GC. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. Can J Psychiatry 2011;56:579-88.

๒๘. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD003154.

๒๙. O'Brien JT, Burns A, Group BAPDC. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2011;25: 997-1019.

๓๐. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. BMJ Open 2012;2.

๓๑. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD003154.

๓๒. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med 1997; 336:1216-22.

๓๓. Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD002854.

๓๔. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD007514.

๓๕. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD003160.

๓๖. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD006378.

๓๗. Mulnard RA, Corrada MM, Kawas CH. Estrogen replacement therapy, Alzheimer's disease, and mild cognitive impairment. Curr Neurol Neurosci Rep 2004; 4:368-73.

๓๘. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD003120.

๓๙. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012;11:851-9.

๔๐. Burns A, O'Brien J; BAP Dementia Consensus group, Auriacombe S, Ballard C, Broich K, et al. British Association for Psychopharmacology. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2006;20:732-55.

๔๑. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, et al. dimebon investigators. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2008;372:207-15.

๔๒. Cano-Cuenca N, Solis-Garcia del Pozo JE, Jordan J. Evidence for the efficacy of latrepirdine (Dimebon) treatment for improvement of cognitive function: a meta-analysis. J Alzheimers Dis 2014;38:155-64.

๔๓. Panza F, Frisardi V, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Logroscino G, Santamato A, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: from anti-β-amyloid to tau-based immunization strategies. Immunotherapy 2012;4:213-38.

๔๔. Lemere CA. Immunotherapy for Alzheimer's disease: hoops and hurdles. Mol Neurodegener 2013;8:36.

๔๕. Moreth J, Mavoungou C, Schindowski K. Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets? Immun Ageing 2013;10:18.

๔๖. Excellence NIfHaC. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of NICE technology appraisal guidance 111). NICE technology appraisal guidance 217 2011.

๔๗. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al; EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive Neurology. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur J Neurol 2012;19:1159-79.

๔๘. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. CCCDTD4 participants. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. Can J Neurol Sci 2012;39:S1-8.

Abstract

Pharmacological treatment for Alzheimer's disease

Kongkiat Kulkantrakorn

Neurology Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University

Pharmacological treatment for Alzheimer's disease has been progressing for the past decade. The approved medications are acetylcholinesterase inhibitors (AChEI) and memantine. Current treatment guidelines recommend AChEI for mild to moderate disease and memantine for moderate to severe disease or intolerability to AChEI. Treating physician should periodically monitor their side effect as well as efficacies. Other drugs such as antioxidants and anti-inflammatory agents were not proven to be effective. Immunotherapy is the novel treatment strategy which may directly affect Alzheimer's pathology. It either inhibits the accumulation or eliminates Abeta or amyloid protein in the brain.

Key words: Pharmacological treatment, Alzheimer's disease, Acetylcholinesterase inhibitors, Memantine, Antioxidants, Anti-inflammatory agents, Immunotherapy