

บทความพิเศษ

ภาวะสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์

ก้องเกียรติ ภูณัททินทรการ

บทนำ

ภาวะสมองเสื่อม (dementia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยมีความบกพร่องด้านสมรรถภาพทางสมอง ทั้งในด้านความจำและการรู้คิด (cognition) เช่น การใช้ภาษา ทักษะในการดำรงชีวิตประจำวันการรับรู้สิ่งแวดล้อม การตัดสินใจวางแผนโดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นมีผลต่อการดำรงชีวิตประจำวันสังคมและอาชีพ ซึ่งอาการเหล่านี้มักเกิดขึ้นช้าๆ ค่อยเป็นค่อยไป ซึ่งต่างจากภาวะเพ้อ (delirium) ที่มักเกิดอย่างรวดเร็ว และมีสาเหตุโรคทางกายอื่นๆ เป็นสาเหตุหลัก

วิทยาการระบาด

อุบัติการณ์ของภาวะสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease, AD) ที่เป็นสาเหตุหลักให้ภาวะสมองเสื่อมนี้มีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ ตามอายุของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้นเป็น ๒ เท่า ทุกๆ ๕ ปี ของอายุที่เพิ่มขึ้นจาก ๖๐ ปี ประเมินการณ์ว่าจำนวนผู้ป่วยทั่วโลกจะเพิ่มเป็น ๒ เท่าทุก ๒๐ ปี จนถึง ๘๑.๑ ล้านคนในปี ค.ศ. 2040 ส่วนใหญ่อยู่ในประเทศกำลังพัฒนาในทวีปเอเชีย^๑ จากรายงานในปี ค.ศ. 2010 ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าความชุกของภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า ๗๐ ปี มีประมาณร้อยละ ๑๔.๗ โดยมีค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยประมาณ ๔๐,๖๘๙ - ๕๖,๒๙๐ ดอลลาร์ ต่อคนต่อปี และคิดเป็นค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ทั้งประเทศประมาณ ๑๕๗ - ๒๑๕ พันล้านดอลลาร์ต่อปี^๒ สำหรับประเทศไทยมีการสำรวจในชุมชนพบความชุกของโรคนี้ประมาณร้อยละ ๔๓.๘๒ ในประชากรที่มีอายุมากกว่า ๕๐ ปี^๓

สาเหตุของภาวะสมองเสื่อมชนิดที่พบบ่อย สามารถแบ่งสาเหตุของการเกิดภาวะสมองเสื่อมออกได้เป็น ๒ กลุ่มดังต่อไปนี้

๑. โรคที่เกิดจากความเสื่อมของอวัยวะระบบประสาท ที่ทำให้เกิดภาวะสมองเสื่อม ได้แก่

โรคอัลไซเมอร์ อาการที่พบบ่อยที่สุดในช่วงแรกของผู้ป่วยโรคนี้ ส่วนใหญ่เป็นปัญหาด้านความจำ โดยเฉพาะความจำระยะสั้น ต่อมาจึงมีปัญหาด้านความจำระยะยาว โดยอาการจะเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป ผู้ป่วยมักไม่ค่อยทราบความเปลี่ยนแปลงนี้ ต่อมาญาติหรือผู้อื่นจะเริ่มสังเกตอาการที่ผิดปกตินี้ได้ ระยะต่อมาอาจมีอาการด้านจิตเวช เช่น ซึมเศร้า วิตกกังวล อารมณ์เปลี่ยนแปลงเมื่อโรคดำเนินมากขึ้น ผู้ป่วยจะไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันมากขึ้น เช่น ประสาทหลอน หวาดระแวง เหยยเมย จนพูดหรือสื่อสารแทบไม่ได้ เคลื่อนไหวลำบากและเสียชีวิตในที่สุด ในเวลาราว ๑๐ - ๑๕ ปี^๔ ในที่นี้จะกล่าวถึงโรคอัลไซเมอร์เป็นหลักและจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

โรคสมองเสื่อมเหตุหลอดเลือด (vascular dementia, VaD) โรคนี้พบเป็นอันดับ ๒ รองจากโรคอัลไซเมอร์ และพบร่วมกับโรคอัลไซเมอร์ (mixed dementia) ได้บ่อย โดยผู้ป่วยมักมีอาการตามหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองไม่ว่าจะเป็นชนิดขาดเลือด (cerebral infarction) หรือหลอดเลือดสมองแตกทำให้มีเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage) อาการส่วนใหญ่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว หรือทรุดลงเป็นลำดับขั้น มีอาการเปลี่ยนแปลงขึ้นลง ผู้ป่วยมักมีปัจจัยเสี่ยงด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่เดิม ตรวจร่างกายพบความผิดปกติของสมองเฉพาะที่ (focal neurological deficit)

อย่างไรก็ตาม โรคหลอดเลือดสมองที่เกิดกับหลอดเลือดขนาดเล็ก (small vessel disease) ทำให้เกิดการตายของเนื้อสมองเป็นหย่อมๆ โดยเฉพาะที่ใยประสาท (white matter) จึงอาจมีอาการค่อยเป็นค่อยไป ซึ่งจะขัดขวางและทำให้การเชื่อมต่อของสมองส่วนต่างๆ ผิดปกติ การทำงานของสมองจึงช้าลง เกิดอาการถดถอยด้านการตัดสินใจ (executive dysfunction หรือ psychomotor retardation) คล้ายกับ

โรคสมองเหตุความเสื่อมได้^๕ การวินิจฉัยสาเหตุโรคหลอดเลือดสมองนี้ จำเป็นต้องใช้การตรวจสมองด้วยเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) หรือการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) เพื่อยืนยันรอยโรคข้างต้น

จากข้อมูลข้างต้นจึงเกิดแนวคิดใหม่ด้านภาวะการรู้คิดเสื่อมเหตุหลอดเลือด (vascular cognitive impairment) เพื่อเน้นถึงความสำคัญของโรคหลอดเลือดสมองต่อภาวะสมองเสื่อมที่อาจจะป้องกัน หรือลดความรุนแรงของอาการสมองเสื่อมได้ ถึงแม้ว่าโรคนี้อาจเกิดพร้อมกับโรคที่เกิดจากสาเหตุความเสื่อมอื่น^๖ การบำบัดรักษาโรคหลอดเลือดสมองมีผลให้ธรรมชาติของโรคสมองเสื่อมในภาพรวมเป็นไปในทางที่ดีขึ้น แนวทางการรักษาในปัจจุบันจึงเน้นในการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองตลอดจนโรคหัวใจและหลอดเลือด

โรคสมองเสื่อมที่พบ Lewy body (dementia with Lewy bodies, DLB) ภาวะนี้เกิดจากการสะสมของ Lewy body ซึ่งอยู่ในเซลล์ประสาท บางรายเกิดจากยีนกลายพันธุ์ ผู้ป่วยมักมีอาการสมองเสื่อมร่วมกับการเคลื่อนไหวผิดปกติ คล้ายโรคพาร์กินสัน (parkinsonism) ซึ่งมักเกิดพร้อมกันหรือห่างกันไม่เกิน ๑ ปี ลักษณะพิเศษในผู้ป่วยเหล่านี้ คือ มีอาการเห็นภาพหลอน (visual hallucination) มีอาการทางสมองขึ้นๆ ลงๆ อาจมีความผิดปกติทางการนอนหลับในช่วงที่มีการเคลื่อนไหวของตาเร็ว (REM sleep behavioral disorder) ลมง่าย หลงผิด ประสาทเสรีผิดปกติ และผู้ป่วยมักไวต่อยาต้านโรคจิตที่ทำให้มีอาการพาร์กินสันแย่ลงได้มากหากได้รับยากลุ่มนี้ (neuroleptic hypersensitivity)^๗ เนื่องจากโรคนี้มีพยาธิสรีรวิทยาที่ใกล้เคียงกับโรคพาร์กินสันมาก และผู้ป่วยโรคพาร์กินสันเองในระยะท้ายอาจมีอาการสมองเสื่อมเกิดขึ้นตามมา (Parkinson's disease dementia) จึงเชื่อว่าโรคทั้ง ๒ นี้เป็นโรคเดียวกันแต่แสดงออกเป็นอาการในช่วงแรกที่แตกต่างกัน^๘

โรคสมองเสื่อมชนิด frontotemporal (frontotemporal dementia, FTD) โรคนี้พบได้น้อย มักพบในผู้ป่วยวัยกลางคน อาการเริ่มต้นมักเป็นด้านการควบคุมอารมณ์ การเข้าสังคม การตัดสินใจผิดปกติ มีอาการซึมเศร้า เหนื่อยเมื่อยการกินหรือการใช้ภาษาผิดปกติ เป็นอาการเด่น ซึ่งต่างจากโรคอัลไซเมอร์ที่มีปัญหาด้านความจำเด่น โรคนี้มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาเท่าไรนัก โดยให้การรักษาตามอาการ โดยใช้ยาต้านจิตเวช เช่น ยาต้านเศร้า ที่พอช่วยบรรเทาอาการได้บ้าง^{๙, ๑๐}

๒. โรคทางกายหรือจิตเวชที่อาจรักษาให้กลับเป็นปกติได้ (potentially reversible dementia)

ผู้ป่วยมักมีโรคทางกายหรือทางจิตเวชอื่นที่แสดงอาการสมองเสื่อม ร่วมกับอาการโรคเดิม เช่น ภาวะทุพโภชนาการหรือพร่องวิตามิน (เช่น วิตามินบี ๑ ปี ๑๒) ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) ผลหรือพิษจากยาที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาท โรคทางประสาทศัลยศาสตร์ เช่น เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นดราชนิดเรื้อรัง (chronic subdural hematoma) ภาวะน้ำคั่งในโพรงสมองที่มีความดันปกติ (normal pressure hydrocephalus) โรคทางจิตเวช (เช่น ซึมเศร้า วิตกกังวล)^{๕, ๑๑} การบำบัดรักษาโรคข้างต้นจะทำให้อาการสมองเสื่อมดีขึ้นได้มาก

ดังนั้น การตรวจเบื้องต้นในผู้ป่วยที่มีอาการสมองเสื่อมจึงทำเพื่อแยกโรคเหล่านี้ออกไปนั่นเอง

การประเมินและการตรวจเพิ่มเติม

การตรวจนี้จะทำเพื่อหาสาเหตุของภาวะสมองเสื่อมที่อาจรักษาให้เป็นปกติได้ ช่วยยืนยันการวินิจฉัยหรือแบ่งประเภทของโรคและประเมินภาวะพื้นฐานโรคร่วมหรือปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยก่อนและระหว่างการรักษา โดยแบ่งการตรวจประเมินเป็น ๔ กลุ่มหลัก ดังนี้

๑. การประเมินผู้ป่วยในภาพรวม

การประเมินผู้ป่วยในภาพรวมมีประเด็นต่างๆ ที่แพทย์ควรกระทำตั้งแต่แรก และระหว่างการรักษาทำจากการซักประวัติการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้

การใช้ชีวิตประจำวัน (activities of daily livings) ทั้งในด้านกิจวัตรประจำวันพื้นฐาน (เช่น การขับถ่าย ดูแลความสะอาด การกิน การแต่งตัว) และกิจวัตรที่ต้องใช้เครื่องมือประกอบ (เช่น การรับประทานยา การใช้โทรศัพท์ การใช้เงิน การประกอบอาหาร)

การรู้คิดหรือสติปัญญา สามารถทำได้โดยใช้แบบทดสอบมาตรฐานในการประเมินเบื้องต้นและติดตามการรักษาที่ใช้บ่อย เช่น Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental state Examination (MMSE) หรือ Thai Mental State Examination (TMSE) ซึ่งมีคะแนนเต็ม ๓๐ คะแนน และใช้เกณฑ์ที่ ๒๓ คะแนนในการวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม^{๑๒} ในระยะผู้ป่วยที่ไม่มั่นใจหรือมีอาการน้อย อาจพิจารณาตรวจทางประสาทจิตวิทยายืนยัน

ภาวะผิดปกติของอารมณ์และพฤติกรรม ในช่วงแรกมักมีอาการน้อย เช่น เฉยเมย ซึมเศร้า ที่อาจเกิดขึ้นก่อนโรคอัลไซเมอร์ แต่ระหว่างการดำเนินโรคความผิดปกติจะเด่นชัดขึ้น เช่น หลงผิด หูแว่ว ประสาทหลอน กระวนกระวาย ก้าวร้าว นอนไม่หลับ เดินเพ่นพ่าน ซึ่งจำเป็นต้องบำบัดรักษาด้วยการใช้ยา และไม่ใช้ยาร่วมกัน

๒. การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน

การตรวจที่ควรทำในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยภาวะสมองเสื่อม ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count) ระดับน้ำตาล อิเล็กโทรไลต์ การทำงานของตับ - ไต ระดับฮอร์โมน TSH และฮอร์โมนต่อมธัยรอยด์ การติดเชื้อซิฟิลิส ส่วนการตรวจอื่นที่แนะนำในรายที่มีข้อบ่งชี้จำเพาะหรือมีปัจจัยเสี่ยง เช่น ระดับแคลเซียมการติดเชื้อเอชไอวี การเจาะหลังและตรวจน้ำไขสันหลัง ระดับวิตามินบี ๑๒ การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง^{๑๑}

๓. การตรวจประสาทรังสีวิทยา

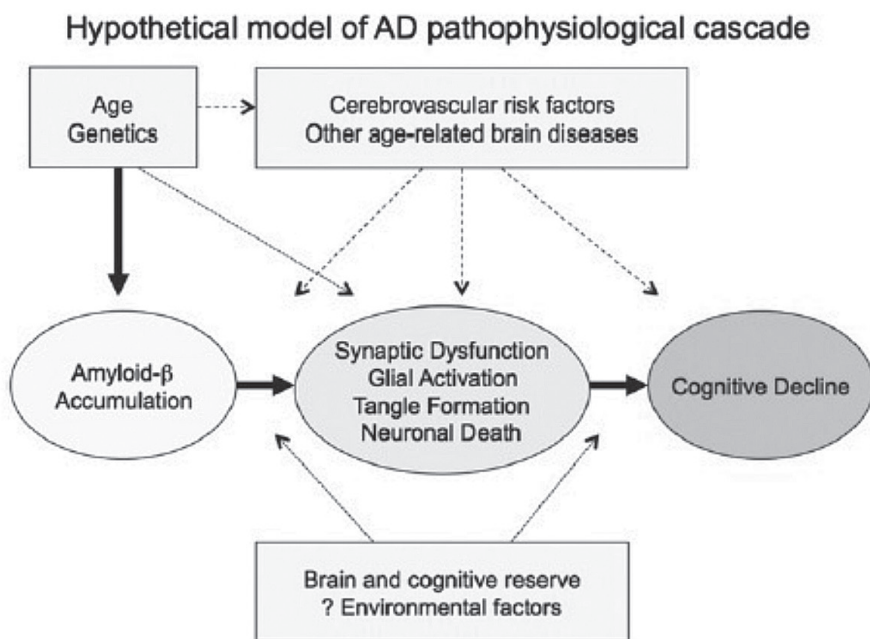
เพื่อช่วยในการประเมินความเสื่อมหรือฝ่อของสมองส่วนต่างๆ ที่มีความจำเพาะต่อโรค ใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคทางประสาทศัลยศาสตร์ และโรคหลอดเลือดสมอง

โดยแนวทางการรักษาของต่างประเทศ แนะนำให้ตรวจสมองด้านโครงสร้าง (structural imaging) เช่น CT หรือ MRI สมอง โดยทำทุกรายอย่างน้อย ๑ ครั้ง^{๑๓} สำหรับใน

ประเทศไทย หรือที่ที่มีทรัพยากรจำกัด แนะนำว่าอย่างน้อยควรทำในรายที่มีลักษณะ หรือธรรมชาติของโรคไม่ตรงตามแบบของโรค เช่น ผู้ป่วยอายุน้อย มีอาการเกิดขึ้นเร็ว ดำเนินโรคเร็ว มีอาการหรือความผิดปกติเฉพาะที่ในระบบประสาท เช่น แขนขาอ่อนแรง มีอาการของเส้นประสาทสมองทรวงตัวไม่ดี ปวดศีรษะ ซึมลง^{๑๑} ส่วนการตรวจการทำงาน (functional imaging) ที่ใช้เทคนิคทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ เช่น SPECT หรือ PET scan มักใช้ในรายที่ไม่แน่ใจในการวินิจฉัย หรือคัดกรองผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยให้เร็วขึ้นต่อไป^{๑๓}

โรคอัลไซเมอร์

โรคนี้เป็นโรคที่เกิดจากความเสื่อมของสมองที่ได้รับการรายงานไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1906 โดยมีรายละเอียดที่สำคัญคือ ความจำเสื่อม ร่วมกับพฤติกรรม และ อารมณ์ที่ผิดปกติ ในขณะนั้นพบลักษณะทางพยาธิวิทยา คือมีการตายของเซลล์ประสาทร่วมกับรอยโรคที่สำคัญคือ amyloid plaque และ neurofibrillary tangle ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมาข้อมูลมากขึ้นในด้านพยาธิสรีรวิทยาของโรค และตัวชี้วัดทางชีววิทยา (biomarker) ต่างๆ ซึ่งนำไปสู่สมมติฐานและทฤษฎีที่นำไปสู่การรักษาต่อไป (รูปที่ ๑)^{๑๔}



รูปที่ ๑ แผนภูมิพยาธิสรีรวิทยาของโรคอัลไซเมอร์

กำเนิดพยาธิของโรคอัลไซเมอร์ มีหลายสมมติฐานและมีความสัมพันธ์กัน ดังต่อไปนี้

• Amyloidoses

การเปลี่ยนแปลงการเมแทบอลิซึม Abeta ที่เริ่มจาก amyloid precursor protein ที่ถูกตัดโดยเอนไซม์ beta secretase และ gamma secretase ให้เป็นสายโปรตีน Abeta ที่มีขนาดและความยาวต่างๆ กัน ขนาดและสัดส่วนของ Abeta ที่ผิดปกติ โดยเฉพาะ Abeta₄₂ จะจับตัวเป็นแผ่น (pleated sheet) สะสมในสมองเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ หากกลไกของร่างกายมีความผิดปกติในการขจัด Abeta หรือมีการสร้าง Abeta เพิ่มขึ้น จะยิ่งส่งผลให้เกิดการสะสมได้มากขึ้นและเร็วขึ้น ทำให้เป็นพิษต่อเซลล์เพิ่มขึ้นอีก การตายของเซลล์ประสาทนี้จึงเกิดขึ้นเป็นหย่อมๆ เห็นเป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เรียกว่า amyloid plaques ตัวอย่างของยีนและโปรตีนเกี่ยวข้องในกระบวนการนี้ได้แก่ Apo lipoprotein E (ApoE), presenilin 1, presenilin 2^{๑๕, ๑๖}

• Tau phosphorylation

การเมแทบอลิซึมที่ผิดปกติของ tau protein ที่เรียกว่า tau hyperphosphorylation ทำให้เกิดลักษณะเป็นสายใยที่ไม่ยืดหยุ่น เกิดการจับตัวเป็นสายแข็งในเซลล์ประสาทเห็นเป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เรียกว่า neurofibrillary tangle^{๑๗} ที่มีความสัมพันธ์กับเมแทบอลิซึมของ Abeta โดยพยาธิวิทยาที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่มักเป็นไปในทางเดียวกัน แต่ความผิดปกติของ tau มักจะเกิดขึ้นตามหลังความผิดปกติของ Abeta^{๑๕}

• กลไกอื่น

เนื่องจากอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นตลอดเวลา ทำให้เกิดความเครียดและเร่งการตายของเซลล์ประสาทที่เกิดขึ้นเอง (apoptosis) การปรับตัวของเซลล์โดยใช้ไมโทคอนเดรียที่เกี่ยวข้องกับระบบพลังงานในจึงมีความสำคัญมากเพื่อการอยู่รอด อย่างไรก็ตาม ความพยายามในการใช้วิตามินหรือสารต้านอนุมูลอิสระในการบำบัดรักษาโรคนี้นี้ยังไม่ประสบผลสำเร็จนัก^{๑๖}

เกณฑ์การวินิจฉัย

ใน ค.ศ. 1984 มีการตีพิมพ์เกณฑ์การวินิจฉัยจากหน่วยงานของสหรัฐอเมริกาที่ชื่อว่า NINCDS-ADRDA Criteria ที่กล่าวถึงลักษณะเฉพาะของภาวะสมองเสื่อมที่ค่อยเป็นค่อยไป ในช่วงอายุ ๔๐ ถึง ๕๐ ปี โดยมีผลต่อความจำและการรู้คิดอื่นๆ และต้องแยกโรคทางกายหรือทางสมองที่ทำให้เกิดอาการคล้ายกันออกไป^{๑๘}

เนื่องจากข้อมูลในด้านกำเนิดพยาธิของโรคมีมากขึ้น ในหลายทศวรรษที่ผ่านมา จึงมีการเสนอปรับปรุงเกณฑ์ในปี ค.ศ. 2007 เพื่อใช้ในการวิจัย โดยใช้ข้อมูลตัวชี้ทางชีววิทยา มาประกอบเพื่อยืนยันการวินิจฉัยให้จำเพาะขึ้นอีก^{๑๙} โดยเกณฑ์ที่ปรับปรุงนี้ระบุว่าผู้ป่วยต้องมีความจำผิดปกติที่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ มากกว่า ๖ เดือน ร่วมกับความผิดปกติของตัวชี้วัดที่ยืนยันอย่างน้อย ๑ ชนิด ได้แก่ ลักษณะทางกายวิภาคที่ผิดปกติใน MRI ที่พบการฝ่อของ medial temporal lobe, เมแทบอลิซึมของสมองที่ลดลงจากการตรวจด้วย PET (positron emission tomography), ระดับ tau และ Abeta โปรตีนที่ผิดปกติในน้ำไขสันหลัง หรือ มียีนกลายพันธุ์ของโรค (ตารางที่ ๑)

ตารางที่ ๑ เกณฑ์การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ที่ใช้ในงานวิจัย (NINCDS-ADRDA criteria)^{๑๙}

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ที่ใช้ในงานวิจัย (NINCDS-ADRDA criteria)

- Clinical - early and significant episodic memory impairment and
- At least one abnormal biomarker
- Structural neuroimaging with MRI : presence of medial temporal lobe atrophy
- Cerebrospinal fluid analysis of tau/A-beta : abnormal CSF biomarker
- Molecular neuroimaging with PET: Specific pattern on functional neuroimaging
- Known autosomal mutation : proven AD autosomal dominant mutation within the immediate family

จากหลักฐานที่สำคัญในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในครอบครัวที่มียืนเด่นกลายพันธุ์ ที่พบว่าการเปลี่ยนแปลงในสมองเกิดขึ้นก่อนอาการของผู้ป่วยมานานราว ๒๐ - ๓๐ ปี^{๒๐} จึงเกิดเป็นสมมติฐานของโรคที่เชื่อว่า พยาธิสรีรวิทยาของโรคเกิดขึ้นในสมองอย่างช้าๆ นานก่อนแสดงอาการ กว่าผู้ป่วยจะมีอาการจนได้รับการวินิจฉัย โดยเริ่มจากการสะสมของสาร amyloid ที่ค่อยๆ เพิ่มขึ้นในสมอง แล้วตามด้วย tau protein hyperphosphorylation ในเซลล์ประสาท แล้วเหนี่ยวนำให้เซลล์ประสาทตายเห็นเป็น amyloid plaques และ neurofibrillary tangles ซึ่งตรวจได้จาก amyloid PET scan หรือวัดระดับสารทั้งสองนี้ในสารน้ำไขสันหลัง เมื่อเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ การทำงานของสมองส่วนต่างๆ จะลดลง ซึ่งตรวจวัดโดย PET scan แล้วจึงเห็นการฝ่อของสมองที่พบใน MRI ในที่สุดผู้ป่วยจึงเริ่มแสดงอาการของโรค^{๒๑}

ดังนั้น ในระยะที่ผู้ป่วยมีอาการสมองเสื่อมและได้รับการวินิจฉัยทางคลินิก ความผิดปกติในสมองที่พบเกิดขึ้นมานาน

แล้ว และมักอยู่ในระยะท้ายของโรค จะทำให้การรักษาได้ผลไม่ดี ความรู้ทางการเปลี่ยนแปลงของตัวบ่งชี้ทางชีววิทยานี้จะช่วยให้นำไปสู่การวินิจฉัยโรคให้ได้เร็วขึ้น และสามารถให้การรักษาดังแต่ระยะแรกเพื่อป้องกันหรือเปลี่ยนธรรมชาติของโรคตั้งแต่ก่อนมีอาการหรือสงสัยว่าเริ่มมีอาการระยะแรก^{๒๒} ดังนั้นจึงมีการเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยใหม่ที่มีการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีววิทยาร่วมกับระยะของโรค^{๒๓} เพื่อพยายามแยกระยะของโรคตั้งแต่ก่อนมีอาการ เพื่อการค้นหาผู้ป่วยหรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคที่จะกลายเป็นโรคอัลไซเมอร์ในอนาคต (preclinical stage of AD) จนถึงระยะที่มีอาการชัดเจน (Alzheimer dementia) โดยตัวชี้วัดดังกล่าว ได้แก่ Abeta และ tau (ตรวจโดย PET หรือ สารน้ำไขสันหลัง) เซลล์ประสาทที่ผิดปกติ (ตรวจโดย MRI หรือ FDG-PET) และการตรวจทางประสาทจิตวิทยาโดยละเอียด^{๒๔} นอกจากนี้ยังมีการแบ่งความเปลี่ยนแปลงที่พบเป็น ๓ ระดับ (stage 1 - 3) ตามความรุนแรง (ตารางที่ ๒ และ ตารางที่ ๓)

ตารางที่ ๒ การประเมินทางคลินิกและการรู้คิดของภาวะ MCI จากโรคอัลไซเมอร์^{๒๕}

การประเมินทางคลินิกและการรู้คิดของภาวะ MCI จากโรคอัลไซเมอร์

Establish clinical and cognitive criteria

- Cognitive concern reflecting a change in cognition reported by patient or informant or clinician (i.e., historical or observed evidence of decline over time)
- Objective evidence of impairment in one or more cognitive domains, typically including memory (i.e., formal or bedside testing to establish level of cognitive function in multiple domains)
- Preservation of independence in functional abilities
- Not demented

Examine etiology of MCI consistent with AD pathophysiological process

- Rule out vascular, traumatic, medical causes of cognitive decline, where possible
- Provide evidence of longitudinal decline in cognition, when feasible
- Report history consistent with AD genetic factors, where relevant

หมายเหตุ: AD, Alzheimer's disease; MCI, mild cognitive impairment.

ตารางที่ ๓ ตัวชี้วัดทางชีววิทยาของโรคอัลไซเมอร์^{๒๑}

ตัวชี้วัดทางชีววิทยาของโรคอัลไซเมอร์

Biomarkers of Ab deposition

- CSF Ab42
- PET amyloid imaging

Biomarkers of neuronal injury

- CSF tau/phosphorylated-tau
- Hippocampal volume or medial temporal atrophy by volumetric measures or visual rating
- Rate of brain atrophy
- FDG-PET imaging
- SPECT perfusion imaging
- Less well validated biomarkers: fMRI activation studies, resting BOLD functional connectivity, MRI perfusion, MR spectroscopy, diffusion tensor imaging, voxel-based and multivariate measures

Associated biochemical change

- Inflammatory biomarkers (cytokines)
- Oxidative stress (isoprostanes)
- Other markers of synaptic damage and neurodegeneration such as cell death

หมายเหตุ: Ab, beta-amyloid protein; CSF, cerebrospinal fluid; PET, positron emission tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; SPECT, single photon emission tomography; MRI, magnetic resonance imaging; fMRI, functional magnetic resonance imaging; BOLD, blood oxygen level-dependent; MR, magnetic resonance.

ตัวอย่างเช่น ในรายที่เริ่มมีอาการเพียงเล็กน้อย (mild cognitive impairment) จากโรคอัลไซเมอร์ เกณฑ์ที่ใช้โดยทั่วไปจะเน้นที่ประวัติด้านความจำและการรู้คิดที่ผิดปกติ (จากผู้ป่วยหรือญาติ) และการยืนยันจากการตรวจทางประสาทจิตวิทยามาตรฐาน ส่วนเกณฑ์ที่ใช้ในงานวิจัยจะต้องมีตัวชี้วัดจำเพาะประกอบด้วย โดยที่แยกโรคอื่นออกแล้ว และภาวะนี้ไม่มีผลต่อการดำรงชีวิตประจำวัน^{๒๓}

ด้านเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์นั้นจะใช้กรอบของเกณฑ์ พ.ศ. ๒๕๕๔ คือ จะต้อง มี

ลักษณะสมองเสื่อมอย่างชัดเจนจากการซักประวัติ ตรวจร่างกายและตรวจเพิ่มเติม ร่วมกับการใช้หลักฐานจากตัวชี้วัดทางชีววิทยาและแยกโรคอื่นที่สำคัญออก เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคสมองเสื่อมเหตุโรคหลอดเลือดสมอง โรคสมองเสื่อมชนิดพรีอนไทเทมพอร์ล^{๒๔} แล้วแบ่งเป็นระดับความมั่นใจในการวินิจฉัยเป็น possible และ probable ตามตารางที่ ๔

ตารางที่ ๔ เกณฑ์การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ที่ใช้ตัวบ่งชี้ทางชีววิทยาร่วมด้วย^{๒๓} (AD dementia criteria incorporating biomarkers^{๒๓})

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ที่ใช้ตัวบ่งชี้ทางชีววิทยาร่วมด้วย (AD dementia criteria incorporating biomarkers)

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	Ab (PET or CSF)	Neuronal injury (CSF tau, FDG-PET, structural MRI)
Probable AD dementia Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With three levels of evidence of AD pathophysiological process	Intermediate Intermediate High	Unavailable or indeterminate Positive Positive	Positive Unavailable or indeterminate Positive
Possible AD dementia (atypical presentation) Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With evidence of AD pathophysiological process	High but does not rule out second etiology	Positive	Positive
Dementia-unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

หมายเหตุ: AD, Alzheimer's disease; Ab, amyloid-beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging.

การรักษา

ในอดีต การบำบัดรักษาด้วยยามักมีข้อจำกัด ส่วนมากจะเป็นเรื่องการบรรเทาอาการด้วยการให้ยาที่ไม่จำเพาะกับโรค แต่ในช่วงไม่กี่ทศวรรษที่ผ่านมา มียาใหม่ในกลุ่มประสาทจิตเวชที่ใช้ในการบรรเทาอาการของโรคได้ผลดีขึ้น มีการคิดค้นพัฒนา ยาที่จำเพาะกับโรคมมากขึ้น อย่างไรก็ตาม แนวทางในการรักษา ผู้ป่วยจะต้องเป็นไปในทุกด้านประกอบกันที่คำนึงถึงปัจจัยทางจิตสังคมร่วมด้วย ทั้งการรักษาที่จำเพาะกับตัวโรค การบรรเทาอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น การให้การรักษาระดับประคับประคอง และการรักษาที่ไม่ใช่ยาาร่วมกัน

การรักษาภาวะสมองเสื่อมโดยไม่ใช้ยา

ผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมควรได้รับการรักษาแบบประคับประคองที่ดีเนื่องจากโรคส่วนใหญ่ มักจะเกิดจากการเสื่อมของสมอง และจะหยุดยั้งการดำเนินโรคได้ยาก การเสียชีวิตของผู้ป่วยมักเกิดจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ไม่ว่าจะเป็นปัญหาทางพฤติกรรมหรือโรคทางกาย ซึ่งสามารถรักษาและควบคุมได้ด้วยยา และการรักษาโดยไม่ใช้ยาร่วมกัน

ในที่นี้จะกล่าวถึงกลุ่มอาการที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ การรักษาโดยไม่ใช้ยามีหลายรูปแบบ จำเป็นต้องเลือกให้เหมาะสมตามความรุนแรงของโรคและขีดความสามารถในการเรียนรู้ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงไปตามระยะเวลาการดำเนินของโรค

๑. การรักษาที่เน้นด้านการรู้คิด (Cognition)

การรักษาด้านนี้อาจทำได้หลายรูปแบบ โดยใช้สถานการณ์ หรือเหตุการณ์ประจำวัน ข่าว ปฏิทิน เพื่อให้ผู้ป่วยรับรู้วัน เวลา สถานที่และบุคคล ญาติควรพูดคุยซักถามอย่างเหมาะสมในระหว่างวัน ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีความจำที่พอใช้ได้ หรือมีอาการไม่มากนัก ควรฝึกให้ผู้ป่วยใช้กิจกรรมเพื่อฝึกความจำ เช่น ร้องเพลง หรือฟังเพลงที่คุ้นเคย เล่นดนตรี สวดมนต์ วาดภาพ ทำงานฝีมือ เล่นเกม ควรมีการให้แรงจูงใจหรือชื่นชม เมื่อประสบความสำเร็จ หรือมีพฤติกรรมที่เหมาะสม กิจกรรมเหล่านี้ อาจใช้เป็นตัวต่อตัวก็ได้หรือกลุ่มบำบัดในสถานดูแลผู้สูงอายุก็ได้

เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีสมาธิสั้นจึงควรแบ่งกิจกรรมเป็นช่วงๆ สลับกับพัก ในระยะแรกผู้ป่วยยังคงมีอารมณ์ความรู้สึก เหมือนกับคนปกติ จึงสามารถแนะนำและช่วยเหลือเท่าที่จำเป็น โดยให้เริ่มต้นกิจกรรมให้และให้ผู้ป่วยทำต่อจนจบ หากผู้ป่วยมีปัญหาทางภาษามากขึ้น ควรใช้ภาษาที่มีศัพท์ง่ายๆ พูดสั้นๆ หรือสื่อความหมายโดยไม่ต้องใช้ภาษาแทน การฟื้นฟูทักษะเหล่านี้จะช่วยทำให้ผู้ป่วยเกิดความมั่นใจ ควบคุมอารมณ์ได้ดีขึ้น และสามารถเข้าสังคมได้ตามปกติ ด้วยความสะดวกและปลอดภัยขึ้น

๒. การรักษาปัญหาทางพฤติกรรมและอาการทางจิต

ความผิดปกติทางพฤติกรรม อารมณ์^{๒๔} รวมทั้งอาการทางจิต เป็นกลุ่มอาการที่พบร่วมกับโรคสมองเสื่อมชนิดต่างๆ ได้บ่อย ตัวอย่างของอาการทางจิตที่พบในผู้ป่วย ได้แก่

• ภาวะสับสน หลงผิด และประสาทหลอน

ผู้ป่วยมักมีอาการหลงผิดคิดว่ามีคนมาทำร้าย หรือถูกจับตามองจากบุคคลอื่น กลัวคู่สมรสนอกใจ มีคนแปลกหน้าเข้าบ้าน หรือคิดว่าญาติเป็นบุคคลอื่นที่ปลอมตัวมา อาการหลงผิดนี้มักพบได้บ่อยกว่าอาการประสาทหลอน ส่วนอาการประสาทหลอนอาจเกิดในประสาทสัมผัสอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือหลายอย่างพร้อมกัน เช่น เห็นภาพหลอน หูแว่ว รู้สึกแปลกเหมือนมีสัตว์มาไต่ตามตัว บางรายมีอาการแปรปรวนรุนแรงทำให้ผู้ป่วยแสดงออกเป็นพฤติกรรมที่ก้าวร้าว กระวนกระวายนอนไม่หลับ ทำร้ายตนเองหรือผู้ดูแล และเกิดอุบัติเหตุได้หากผู้ป่วยมีอาการเห็นภาพหลอนเป็นอาการเด่นควรนึกถึงโรคสมองเสื่อมที่พบลูบือบอดและหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านโรคจิต

สิ่งสำคัญอันดับแรกในการรักษา คือ การหาสาเหตุของพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปจากปัจจัยอื่นๆ เช่น การติดเชื้อ ปัญหาโรคทางกาย ความเจ็บปวด ยา และแก้ไขตามสาเหตุกระตุ้นนั้นๆ นอกจากนั้นแล้วปัจจัยภายนอก เช่น อุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลง เสียงดัง การใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วย ก็อาจกระตุ้น

ให้อาการดังกล่าวเป็นมากขึ้นได้ จากนั้นจึงพิจารณาถึงอาการแสดงของผู้ป่วยโดยรวมว่า จำเป็นต้องใช้ยาเพื่อควบคุมหรือไม่ และใช้การรักษาโดยไม่ใช้ยาร่วมกันไปด้วย หากแพทย์ผู้รักษาหรือผู้ดูแลสามารถหาสาเหตุและควบคุมอาการดังกล่าวได้ ผู้ป่วยจะสงบลงพฤติกรรมต่างๆ จะกลับมาสู่ภาวะเดิมได้

• ภาวะกระวนกระวาย ก้าวร้าว อารมณ์แปรปรวน

ผู้ป่วยมักมีอาการกระสับกระส่าย สับสน ก้าวร้าว จนถึงทำร้ายตนเอง หรือผู้ดูแล และอาจมีอาการหลงผิดหรือประสาทหลอนร่วมด้วยอาการเหล่านี้ อาการเหล่านี้ อาจถูกกระตุ้นด้วยปัจจัยหลายปัจจัย เช่น สับสนหรือเข้าใจผิดเนื่องจากสติปัญญาหรือความจำที่บกพร่อง การตกใจหรือหวาดระแวง อาการปวดหรือไม่สบาย ความผิดปกติทางการนอนหลับ

หลักการรักษาคือเป็นตามหัวข้อข้างต้น คือการหาสาเหตุและแก้ไขเหตุกระตุ้นนั้นๆ ในระยะยาว การปรับพฤติกรรมของผู้ป่วยและลดปัจจัยการกระตุ้นจะมีส่วนช่วยอย่างต่อเนื่องต่อการดูแลของญาติ เช่น ออกกำลังกายเบาๆ พยายามให้ผู้ป่วยทำกิจกรรมต่างๆ ที่เคยทำได้ต่อไปให้นานที่สุดโดยคำนึงถึงความปลอดภัยร่วมด้วย การจัดให้ผู้ป่วยมีตารางเวลาในการทำกิจกรรมต่างๆ อย่างสม่ำเสมอทุกวัน เช่น จัดเวลาเข้าห้องน้ำหลังอาหาร, รับประทานอาหาร, ดื่มน้ำตามเวลา, ตื่นและเข้านอนตามเวลา, ปรับห้องให้เป็นระเบียบเรียบร้อย และปลอดภัย

การใช้การบำบัดวิธีอื่นร่วมด้วยอาจช่วยได้ เช่น สุคนธบำบัด^{๒๕} ดนตรีบำบัด สามารถลดอาการกระวนกระวายของผู้ป่วย การสัมผัส นวดเพื่อผ่อนคลาย การใช้สัตว์เลี้ยงบำบัด การปรับแสง - เสียงของสิ่งแวดล้อมตามที่ผู้ป่วยชอบ ควรหลีกเลี่ยงการใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วย เพราะจะทำให้ผู้ป่วยต่อต้านและกระวนกระวายมากขึ้นอีกเมื่อผู้ป่วยต้องอยู่ในที่ที่ไม่คุ้นเคยเช่น โรงพยาบาล ควรให้ญาติหรือผู้ดูแลที่คุ้นเคย อยู่ด้วยเพื่อให้ความมั่นใจและพูดคุยกับผู้ป่วยเป็นระยะ โดยจะช่วยลดการผูกมัดผู้ป่วยกับเตียง

• ภาวะซึมเศร้าและเฉยเมย

ภาวะซึมเศร้าเป็นได้ทั้งอาการนำของสมองเสื่อมและอาการที่ดูคล้ายสมองเสื่อมได้ โดยมีอาการหลัก เช่น ซึมเศร้า ร้องไห้ ไม่สนใจสิ่งแวดล้อม โดยมีอาการร่วม เช่น นอนไม่หลับ หรือหลับมาก รู้สึกผิด คิดหรือพยายามฆ่าตัวตาย ไม่มีเรี่ยวแรง สมาธิลดลง กินมากหรือน้อยกว่าปกติ การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติมีความสำคัญมากเพื่อให้เข้าใจถึงธรรมชาติของโรคและการรักษา ให้กำลังใจและกระตุ้นให้ผู้ป่วยทำกิจกรรมที่

ชอบอย่างสม่ำเสมอ พาก่อนนอกบ้านบ้างเพื่อปรับสิ่งแวดล้อม ทำกิจกรรมกลุ่มในบางกรณีอาจต้องใช้จัดบำบัดแบบประคับประคองหรือปรึกษาจิตแพทย์ร่วมด้วยส่วนผู้ที่มีอาการเฉยเมยมักขาดแรงจูงใจ ไม่สนใจสิ่งแวดล้อมและไม่แสดงความรู้สึก ใช้หลักการรักษา เช่นเดียวกับอาการซึมเศร้า

• ภาวะวิตกกังวล

ผู้ป่วยมักมีความวิตกกังวล คิดเรื่องในอนาคตที่ยังไม่เกิด ไม่มีสมาธิ นอนไม่หลับหงุดหงิดง่าย กระสับกระส่าย ทำอะไรช้าๆ หรือปฏิเสธกิจวัตรประจำวันที่ร่าเริงหรือทำให้ปวด ผู้ดูแลจึงควรให้ผู้ป่วยระบายเรื่องที่กังวล ให้ความมั่นใจเพื่อลดความกลัว เบี่ยงเบนให้ทำกิจกรรมอื่น การออกกำลังกาย มีกิจกรรมสันทนาการ ดนตรี จะช่วยให้ผู้ป่วยผ่อนคลายขึ้น หากมีอาการปวดควรให้การรักษาที่เหมาะสม

• ปัญหาการนอนหลับ

ผู้ป่วยมักมีภาวะการนอนผิดปกติ หลับและตื่นไม่เป็นเวลา ปัสสาวะบ่อย ผื่นร้าย บางครั้งนอนหลับไม่สนิท ต้องลุกขึ้นบ่อยๆ ตลอดคืน ซึ่งเกิดร่วมกับภาวะวิตกกังวลหรือซึมเศร้าได้ ผู้ดูแลควรฝึกให้ผู้ป่วยมีตารางกิจกรรมในแต่ละวันอย่างสม่ำเสมอตามเวลาหลักเลี้ยงการหลับกลางวัน ได้รับแสงสว่างในช่วงกลางวันและลดแสงในห้องนอนให้สงบในช่วงกลางคืน ให้ผู้ป่วยเข้านอนและตื่นตรงเวลา หลีกเลี่ยงอาหารมื้อหนักหรือมีฤทธิ์กระตุ้น หรือดื่มน้ำมาก ช่วงหัวค่ำหรือก่อนนอน ผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่มีอาการคล้ายพาร์กินสันร่วมด้วย มักมีอาการขาอยู่ไม่สุข กล้ามเนื้อกระตุก ละเมอ ซึ่งควรได้รับการรักษาด้วยยาร่วมกัน

• พฤติกรรมที่ซ้ำๆ

การทำพฤติกรรมซ้ำๆ ถามคำถามซ้ำๆ มักเกี่ยวข้องกับความจำที่แย่ลง ผู้ดูแลควรมีความอดทนในการชี้แจงทำความเข้าใจหรือเบี่ยงเบนความสนใจของผู้ป่วย การใช้อุปกรณ์บางอย่าง เช่น ปฏิทิน นาฬิกา สมุดหรือตารางนัดกระดานเตือนความจำ จะช่วยได้ หากต้องสำรองสิ่งของที่ใช้ประจำไว้ในกรณีที่หาไม่พบ เช่น แวนตา หรือเครื่องแต่งกาย

• ภาวะพฤติกรรมทางเพศไม่เหมาะสม

ภาวะนี้พบได้ไม่บ่อยนัก แต่มักก่อให้เกิดความอับอายต่อญาติหรือผู้พบเห็น ผู้ป่วยมีการแสดงออกทางเพศที่ไม่เหมาะสม ไม่ว่าจะเป็นทางวาจาหรือการกระทำ ไม่สามารถระงับอารมณ์ และพฤติกรรมทางเพศของตนได้ตามปกติที่อาจแสดงออกในรูปแบบของการพูดคำหยาบ สัมผัสร่างกายตนเองหรือผู้อื่นโดยไม่สุภาพ แต่งตัวไม่เหมาะสม หรือถอดเสื้อผ้า ผู้ดูแลควรปรับสิ่งแวดล้อม สื่อหรือสิ่งเร้าอื่นเพื่อหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้น

ทางเพศ พยายามใช้การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเบี่ยงเบนความสนใจ โดยไม่ควรตำหนิผู้ป่วยต่อหน้าผู้อื่น การออกกำลังกายหรือเดินรำจะช่วยบรรเทาอารมณ์ดังกล่าวได้ ในกรณีที่ควบคุมไม่ได้ด้วยวิธีการข้างต้น ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้การรักษาด้วยยาต่อไป

• พฤติกรรมเรื้อรังและหลงทาง

อาการนี้อาจเป็นผลจากความกระวนกระวาย ซึมเศร้า หวาดระแวง หรือรู้สึกไม่ปลอดภัยกับที่อยู่ บางครั้งอาจเกิดจากความอยากไปทำกิจกรรมอื่น ผู้ป่วยมักหลงทางหลังจากเดินออกไปอย่างไร้จุดหมายซึ่งทำให้เกิดอุบัติเหตุ คนหาย และเสียชีวิตได้ จึงจำเป็นต้องมีผู้ดูแลใกล้ชิด และเป็นเหตุให้ผู้ป่วยต้องเข้าอาศัยในสถานที่ดูแลคนชรา ผู้ดูแลควรมีการปฏิบัติเมื่อเหตุการณ์ดังกล่าว เช่น ให้ชื่อที่อยู่หรือเบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อกับตัวผู้ป่วยในรูปป้ายห้อยคอ หรือสร้อยข้อมือ หรือนามบัตร มีการเฝ้าระวังโดยเพื่อนบ้านหรือยามในหมู่บ้าน ควรมีการพาผู้ป่วยออกนอกบ้านบ้าง เพื่อทำกิจกรรมที่ผู้ป่วยชอบ

ความผิดปกติต่างๆ ข้างต้นมีผลกระทบทำให้เกิดความเครียด และส่งผลต่อผู้ป่วยและญาติหรือผู้ดูแล ความผิดปกติแต่ละชนิดนี้พบได้แตกต่างกันไปตามระยะของโรค หลักการดูแลขั้นต้นควรพยายามหาสาเหตุ เพื่อให้การรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม

การรักษาโดยไม่ใช้ยามักได้ผลในผู้ที่มีอาการไม่รุนแรง แต่ถ้าในผู้ที่มีอาการรุนแรงอาจรักษาด้วยยาร่วม โดยพยายามทำให้ผู้ป่วยดูแลตัวเองอย่างอิสระให้ได้มากที่สุด และมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด รวมทั้งพยายามลดความเครียดผู้ดูแลให้น้อยที่สุด เพิ่มความสามารถของผู้ดูแลในการจัดการกับปัญหาเหล่านั้น และสามารถปรับตัวและดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเริ่มจากการหาสาเหตุหรือเหตุการณ์ที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดพฤติกรรมที่ผิดปกติ และผลกระทบจากพฤติกรรมที่อาจก่อความรุนแรงต่อตัวผู้ป่วยและญาติหรือผู้ดูแล ตัวอย่างเช่น

- ประเมินหาปัจจัยหรือสาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหา เช่น บางครั้งอาจมาจากอาการปวด หัว หรือผ้าอ้อมเปียกและทำให้ผู้ป่วยไม่สบาย จึงหงุดหงิด กระสับกระส่าย ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องสังเกตและสามารถแก้ไขได้ง่ายพยายามดูแลความสะอาดสุขภาพกาย เช่น การตัดผม สระผม การตัดเล็บ การเสริมสวอยอย่างสม่ำเสมอ

- เมื่อผู้ป่วยมีอาการภาวะเพ้อคลั่ง (delirium) และภาวะซึมเศร้า ให้ค้นหาเหตุการณ์ที่อาจทำให้ผู้ป่วยกังวล หรือกลัว พยายามจัดการหรือลดผลกระทบนั้นและสนับสนุนให้กำลังใจแก่ผู้ป่วยต่อความรู้สึกที่เครียดและโกรธต่อการที่ไม่

สามารถควบคุมอาการโกรธหรือไม่พอใจ บอกว่าเข้าใจและช่วยกันหาทางแก้ไขพยายามเบนความสนใจผู้ป่วยไปยังกิจกรรมอื่นให้ของว่างรับประทานใช้การสัมผัสเบาๆ ดนตรี การอ่านหนังสือ การเดินเล่น เพื่อลดความเครียดและความกังวล

- สื่อสารโดยการพูดสั้นๆ ประโยคง่ายๆ แต่ได้ใจความ อย่าใช้ประโยคที่ซับซ้อนมีหลายๆ ข้อความ หลายๆ ความหมายในเวลาเดียวกัน อย่าต่อว่าหรือดูผู้ป่วย พูดซ้ำๆ ชัดๆ อาจต้องพูดบ่อยๆ หรือซ้ำๆ ในบางครั้งอย่าเบื่อกที่จะพูดหรือบอก หรืออธิบายบางอย่าง มองหน้าและสบตาผู้ป่วยเวลาพูด เรียกชื่อผู้ป่วย พยายามแสดงออกด้วยภาษากายหรือภาษาท่าทางที่บ่งบอกถึงความเข้าใจ ความเป็นมิตร เช่น การยิ้ม พยักหน้ารับ และพยายามสังเกตภาษาท่าทางการแสดงออกของผู้ป่วยเพื่อให้เข้าใจความหมาย อย่าโต้แย้งหรือโต้เถียงผู้ป่วยในความคิดหรือการแสดงอาการที่ผิดปกติ

- พยายามให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในกิจกรรมบางอย่าง เช่น การเตรียมอาหาร การทำกับข้าว ทำให้ผู้ป่วยมีความรู้สึกมีส่วนร่วม และมีความรู้สึกรักคุณค่า

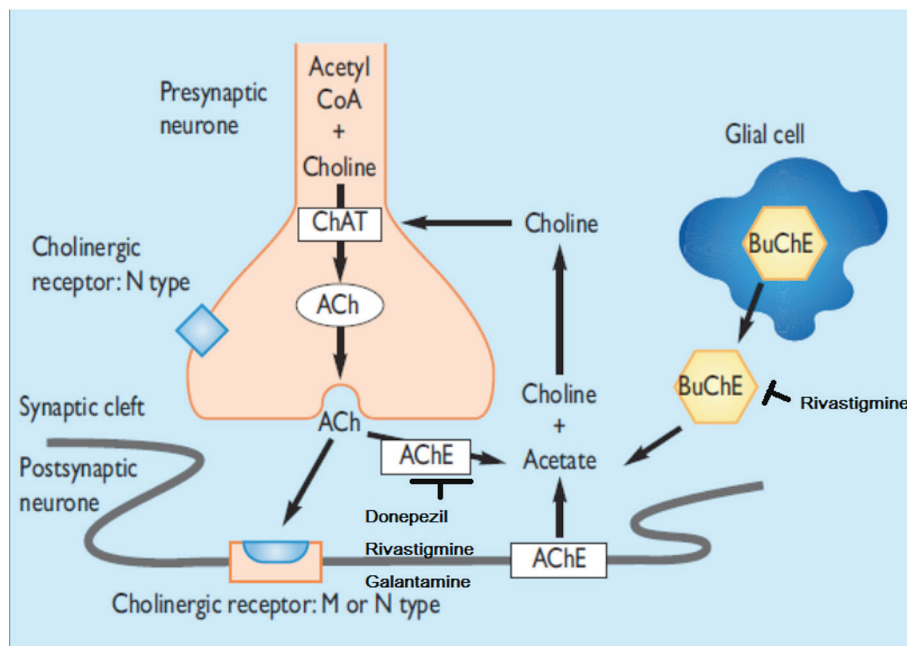
๓. การรักษาโดยใช้ยา ซึ่งวัตถุประสงค์ของการใช้ยารักษาโรคอัลไซเมอร์นี้สามารถแบ่งออกได้ ดังต่อไปนี้

๓.๑ การรักษาด้วยยาจำเพาะโรค

๓.๑.๑ Acetylcholinesterase inhibitors (AChEI)

เนื่องจากผู้ป่วยอัลไซเมอร์มีการสูญเสียเซลล์ประสาทจำนวนมาก รวมถึงเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างสาร acetylcholine (ACh) ระดับ ACh ที่ลดลงในสมองส่งผลให้ระบบการทำงานที่ใช้สารนี้บกพร่อง ยังผลให้เกิดความผิดปกติทางเวชกรรมตามมา จึงมีการพัฒนายาเพื่อเสริมระบบ cholinergic ในการบำบัดรักษาโรคอย่างไรก็ตาม การให้สารเพื่อเพิ่มการสร้าง ACh หรือ สารที่จับกับตัวรับ ACh ในสมองนั้นไม่ได้ผล หรือมีผลข้างเคียงสูง

ยาในกลุ่มที่พบว่าได้ผลดี คือยาในกลุ่ม acetylcholinesterase inhibitor (AChEI) ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ที่ทำลาย ACh ณ รอยต่อประสาท (synaptic cleft) ยานี้จึงเพิ่มระดับของ ACh ในสมอง (รูปที่ ๒) และอาจมีผลดีในด้านอื่นเช่นลดการเกิด amyloid precursor protein ป้องกันผลจากอนุโมลิอิสระ และการตายของเซลล์ประสาท^{๒๖}



รูปที่ ๒ กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่รักษาโรคอัลไซเมอร์^{๒๖}

ยาในกลุ่มนี้เป็นยากลุ่มแรกที่ได้รับการยอมรับจากคณะกรรมการอาหารและยาในประเทศต่างๆ ทั่วโลก ในการใช้รักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในระยะเริ่มแรกถึงปานกลาง ซึ่งปัจจุบันมีใช้ ๓ ชนิด ได้แก่ donepezil, rivastigmine และ galantamine เดิมในอดีตยากลุ่มนี้มีเฉพาะรูปแบบยารับประทานที่ต้องใช้วันละ ๑-๒ ครั้ง แต่ปัจจุบันมีการพัฒนาแบบยาใหม่ๆ เพื่อเพิ่มความร่วมมือและความสะดวกของผู้ป่วยและญาติ เช่น donepezil ชนิดเม็ดที่ละลายได้ในปาก (oral disintegrating tablet), galantamine รูปแบบแคปซูลชนิดออกฤทธิ์เนิ่นๆ (prolonged release capsule) ที่สามารถรับประทานเพียงวันละ ๑ ครั้ง แทนที่จะเป็น ๒ ครั้ง และ rivastigmine รูปแบบแปะผิวหนัง (transdermal patch) โดยสามารถใช้วันละครั้งซึ่งทำให้ระดับยาในเลือดสม่ำเสมอขึ้น และสามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาในการรับประทานยา

ยาในกลุ่มนี้บางชนิดยังมีข้อบ่งชี้อื่นที่นอกเหนือจากการรักษาโรคอัลไซเมอร์ เช่น rivastigmine สามารถใช้ได้ในการระดมสมองในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน^{๒๗} donepezil สามารถใช้ได้ในการระดมสมอง^{๒๘} และ galantamine สามารถใช้ได้ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย^{๒๙}

การศึกษาผลของยาเหล่านี้มักเป็นการศึกษาระยะสั้นประมาณ ๖ เดือน - ๑ ปี โดยแสดงถึงประโยชน์ ๓ ประเด็นหลัก ได้แก่ ต่อระดับสติปัญญาที่วัดโดย Alzheimer's disease Assessment Scale Cognitive subscale (ADAS-Cog) อาการทางจิตเวช และผลโดยรวมที่ประเมินโดยแพทย์และผู้ดูแล ในภาพรวมประสิทธิภาพของยาทั้ง ๓ ชนิดอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกันในการบำบัดรักษาโรคอัลไซเมอร์ แต่ข้อมูลในโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นมีความแตกต่างกัน ซึ่งนำไปสู่ข้อบ่งชี้เพิ่มเติมของยาแต่ละชนิด ข้อมูลของขนาดยาที่ใช้ในโรคอัลไซเมอร์ และประสิทธิภาพของยาในโรคสมองเสื่อมแต่ละชนิด แสดงในตารางที่ ๕ - ๙

ตารางที่ ๕ Pharmacodynamic properties of acetylcholinesterase inhibitors and 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	๓๐๐	๕๐	๑	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 (Adapted from Noetzli M, Eap CB. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 225-41. Gauthier S, Massoud F. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Curr Neuropharmacol 2010; 8: 69-80.)

จากการวิเคราะห์ถึงข้อมูลจากการวิจัยหลายการวิจัยพบว่ายาในกลุ่มนี้มีผลปานกลางทั้งระดับสติปัญญาอาการทางจิตเวชและการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับน้อยถึงปานกลาง^{๓๐, ๓๑} เมื่อทำการวิเคราะห์ถึงจำนวนผู้ป่วยที่ต้องรักษาต่อจำนวนที่จะได้รับประโยชน์ ๑ ราย (number needed to treat, NNT) พบว่าต้องรักษาผู้ป่วย ๗ รายต่อผู้ป่วยที่จะมีอาการคงที่หรือดีขึ้น ๑ ราย และในทางกลับกันเมื่อรักษาผู้ป่วย ๑๒ รายจะพบว่ามียผลข้างเคียง ๑ ราย^{๓๒} ซึ่งแพทย์อาจทำนายได้ยากก่อนใช้ยาว่า ผู้ป่วยรายใดจะตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่

การใช้ยาในกลุ่มนี้ในระยะยาวอาจมีผลต่อด้านค่าใช้จ่ายและเภสัชเศรษฐศาสตร์โดยรวมเนื่องจากทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นผู้ป่วยไม่ต้องอยู่ในสถานที่พักฟื้นคนชราและผู้ดูแลใช้เวลาเพื่อดูแลผู้ป่วยลดลงส่วนข้อมูลความคุ้มค่าทางเภสัชเศรษฐศาสตร์นั้น ยังเป็นที่ถกเถียงกันเนื่องจากข้อมูลพื้นฐานด้านค่าใช้จ่ายในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกันมาก แต่คาดว่าในประเทศแถบตะวันตกและประเทศที่มีค่าใช้จ่ายเหล่านี้สูง น่าจะมีความคุ้มค่ามากขึ้น^{๓๓, ๓๔} แพทย์จึงควรพิจารณาการใช้ยานี้ให้เหมาะสมกับเศรษฐฐานะและความคุ้มค่าในสังคมไทย ส่วนระยะเวลาของการรักษานั้นยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาระยะสั้นโดยเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามจากการติดตามผู้ป่วยและประสบการณ์การใช้ยาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยยังคงได้รับประโยชน์จากยาในระยะยาว หากผู้ป่วยใช้ยาตัวหนึ่งแล้วไม่ได้ผล หรือ มีผลข้างเคียงสูง อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่นในกลุ่มนี้ได้แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยาหลายตัวในกลุ่มนี้ร่วมกัน ยากลุ่มนี้อาจใช้ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น วิตามินอี หรือ memantine ได้

ข้อมูลจำเพาะของยาในกลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors แต่ละชนิด มีดังต่อไปนี้

Donepezil เนื่องจากยานี้มีฤทธิ์จำเพาะต่อ acetylcholinesterase และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว จึงสามารถให้ยาได้วันละครั้ง โดยเริ่มจากขนาดยา ๕ มก. ก่อนนอน เป็นเวลา ๔ สัปดาห์ จากนั้นจึงเพิ่มเป็น ๑๐ มก. ก่อนนอน โดยขนาดที่แนะนำ คือ ๕ - ๑๐ มก.ต่อวัน ข้อมูลจากการศึกษาขนาดยาพบว่าขนาด ๕ มก. มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกทั้งในด้าน การรู้คิด พฤติกรรม และภาพรวมของผู้ป่วย เมื่อเพิ่มขนาดขึ้นเป็น ๑๐ มก. จะมีประสิทธิภาพสูงขึ้น^{๓๕} แต่จะมีผลข้างเคียงสูงขึ้นเช่นกันโดยเฉพาะด้านทางเดินอาหาร

อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีอาการทรุดลงขณะที่ได้รับขนาด ๑๐ มก. อยู่แล้วนั้น การรักษาต่อเนื่องในขนาดเดิม

ยังคงมีประโยชน์เมื่อเทียบกับการหยุดยา ซึ่งเท่ากับการเปลี่ยนยาจาก donepezil เป็น memantine และการให้ยาทั้งสองร่วมกันจะได้ประสิทธิผลสูงขึ้นกว่ายาตัวใดตัวหนึ่ง^{๓๖} ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะปานกลางถึงรุนแรงที่ทนต่อยา donepezil ขนาด ๑๐ มก. ได้ มีการศึกษาที่ใช้ยาในขนาดสูงมากขึ้นอีกคือ ๒๓ มก. ต่อวัน เทียบกับขนาด ๑๐ มก. ต่อวัน ซึ่งพบว่ามีประโยชน์พอสมควรในด้านการรู้คิด แต่ภาพรวมยังไม่ต่างกันนัก แต่จะมีผลข้างเคียงสูงขึ้น^{๓๗}

สำหรับผลข้างเคียงของยา มักเกิดขึ้นในช่วงเริ่มยาและปรับขนาดยา ส่วนใหญ่มักเป็นด้านทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อาการเหล่านี้โดยทั่วไปมักไม่รุนแรง และเกิดขึ้นชั่วคราวในผู้ป่วยราวร้อยละ ๒๐ แต่หากอาการเหล่านี้ยังคงอยู่ และทำให้ผู้ป่วยเบื่ออาหาร น้ำหนักลดมาก ควรลดขนาดยาลง หรือพิจารณาหยุดยาในกรณีที่จำเป็น ผลข้างเคียงด้านหัวใจ จะทำให้หัวใจเต้นช้าลง และ ความดันเลือดต่ำ หรือเป็นลมได้ จึงควรเฝ้าระวัง ซึ่งอาจทำให้เกิดการล้ม และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมาได้

การใช้ยานี้ในโรคสมองเสื่อมเหตุอื่นนั้น มีข้อมูลสนับสนุนในโรคสมองเสื่อมเหตุหลอดเลือด (vascular dementia)^{๓๘} และได้รับข้อบ่งชี้ในกรณีนี้ในประเทศไทย แต่ในโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นๆ ยังมีข้อมูลจำกัดหรือไม่มีความชัดเจนที่ได้ประโยชน์ชัดเจน ส่วนในการใช้ยาในรายที่เป็น MCI นั้น ไม่มีประโยชน์ชัดเจนเช่นเดียวกับการให้วิตามินอีในการป้องกันการดำเนินโรคจาก MCI เป็นโรคอัลไซเมอร์ เมื่อติดตามผู้ป่วยไป ๓ ปี^{๓๙}

Rivastigmine ยานี้มีฤทธิ์ยับยั้งทั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase และ butyrylcholinesterase ซึ่งมีการทำงานมากขึ้นในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตสั้น แต่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ได้ยาวแบบกึ่งถาวร (pseudo-irreversible) หากใช้ยาแบบรับประทานควรให้วันละ ๒ ครั้ง การปรับยาให้เริ่มจาก ๑.๕ มก. วันละ ๒ ครั้ง แล้วเพิ่มเป็น ๓ มก. วันละ ๒ ครั้ง ในเวลา ๔ สัปดาห์ ซึ่งเป็นขนาดที่เริ่มได้ผล ควรปรับขนาดยาขึ้นทุก ๔ สัปดาห์ เป็น ๔.๕ มก. วันละ ๒ ครั้ง และ ๖ มก. วันละ ๒ ครั้ง ที่เป็นขนาดสูงสุดที่แนะนำ เพื่อให้ได้ประสิทธิผลมากขึ้น แต่ต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงด้วย โดยเฉพาะด้านทางเดินอาหาร จึงควรรับประทานยาพร้อมอาหาร

เนื่องจากยามีผลข้างเคียง และจำเป็นต้องมีการปรับยาดังกล่าวข้างต้น จึงมีการพัฒนายาในรูปแบบที่เป็นแผ่นแปะ (transdermal patch) ที่สามารถใช้วันละครั้งในขนาด ๕ ตร.ซม. (๔.๖ มก./๒๔ ชม.) และอาจปรับเพิ่มเป็นขนาด

๑๐ ตร.ซม. (๙.๕ มก./๒๔ ชม.) ซึ่งยาในรูปแบบที่เป็นแผ่นแปะนี้มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยารับประทานขนาด ๖ มก./วัน และ ๑๒ มก./วัน ตามลำดับ โดยที่ผลข้างเคียงด้านทางเดินอาหารลดลงมาก^{๔๐} ส่วนผลข้างเคียงด้านผิวหนังของยาในรูปแบบนี้อาจทำให้เกิดอาการคันประมาณร้อยละ ๑๕ ของผู้ที่ใช้ยา ส่วนที่ต้องหยุดยาพบราวร้อยละ ๓.๗ ในผู้ป่วยชาวตะวันตก และร้อยละ ๖.๖ ในผู้ป่วยไทย^{๔๑} ข้อมูลการวิจัยของการใช้ยาในรูปแบบแผ่นแปะในขนาด ๑๓.๓ มก./๒๔ ชม. พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าขนาด ๔.๖ และ ๙.๕ มก./๒๔ ชม. โดยเฉพาะในด้านการดำรงชีวิตประจำวัน แต่มีผลข้างเคียงด้านทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นด้วย^{๔๒, ๔๓}

ในด้านโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นนั้น ยานี้มีข้อมูลมากในด้านภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน และโรคสมองเสื่อมที่พบลูบิโอดี จึงได้รับข้อบ่งชี้เพิ่มเติมด้านนี้โดยมีประสิทธิผลด้านการรู้คิดที่ได้อยู่ในระดับเดียวกับโรคอัลไซเมอร์^{๔๔} และลดด้านอาการทางจิตเวช เช่น ประสาทหลอน เหยยเม^{๔๕}

Galantamine ยานี้มีสมบัติทั้งในด้านยับยั้งเอนไซม์ AchE แล้ว ยังมีผลต่อการทำงานของส่วนตัวรับ nicotinic (nicotinic receptor modulation) ที่เซลล์ประสาทด้วย เนื่องจากยานี้มีค่าครึ่งชีวิตสั้น จึงต้องรับประทานวันละ ๒ ครั้ง หากใช้ในรูปแบบของยาออกฤทธิ์เร็ว (immediate release) ต่อมามีการพัฒนารูปแบบยาให้อยู่ในรูปชนิดปลดปล่อยตัวยาวช้า (prolonged release) จึงสามารถรับประทานวันละครั้งได้ โดยขนาดที่ใช้จะเริ่มจาก ๘ มก./วัน แล้วปรับเพิ่ม ๑๖ มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดที่ได้ผล ในผู้ป่วยบางรายอาจปรับได้สูงถึง ๒๔ มก. หรือ ขนาดสูงสุดไม่เกิน ๓๒ มก./วัน ประสิทธิภาพของยานี้ไม่ต่างจากยาอื่นในกลุ่มนี้เช่นกัน^{๔๔}

ยานี้ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมในโรคอัลไซเมอร์ที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย และในโรคสมองเสื่อมเหตุโรคหลอดเลือดสมอง^{๔๖} ซึ่งจากการศึกษาในผู้ป่วยไทยที่ปรับยาจาก ๘ มก. เป็น ๑๖ หรือ ๒๔ มก./วัน ในเวลา ๕ - ๘ สัปดาห์ พบว่า ประสิทธิภาพไม่ต่างจากการศึกษาอื่น ผลข้างเคียงด้านทางเดินอาหารในผู้ป่วยไทย พบราว ร้อยละ ๑๖^{๔๖}

คำแนะนำในการใช้ยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors

การใช้ยากลุ่มนี้จะต้องค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นช้าๆ การปรับยาแต่ละขั้นควรใช้เวลาประมาณ ๑ เดือนจนถึงขนาดยาที่ต้องการ แพทย์อาจจะเพิ่มยาขึ้นได้เพื่อหวังประโยชน์หรือประสิทธิผลที่สูงขึ้น แต่ควรระวังผลข้างเคียงที่พบมากขึ้น

เช่นกัน ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เวียนศีรษะและเบื่ออาหารซึ่งมักจะเกิดระหว่างปรับขนาดยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะทนต่อยาได้ดีขึ้น เมื่อได้รับประทานยาพร้อมอาหาร ดื่มน้ำตาม และอาจใช้ยาแก้คลื่นไส้ เช่น domperidone ร่วมด้วย

ข้อมูลจากการศึกษาส่วนใหญ่มักมีระยะเวลาราว ๖ เดือน พบว่าประสิทธิภาพของยากลุ่มนี้มักเห็นได้ชัดเมื่อรับยาไป ๒ - ๓ เดือน และยังคงแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไปตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะเวลานานขึ้น ผู้ป่วยจะมีอาการที่ทรุดลงจากจุดที่เริ่มยาซึ่งเป็นไปตามธรรมชาติของโรค แต่จะมีอัตราการเสื่อมที่ลดลงจากปกติ ซึ่งอาจเป็นผลของยาทำให้ต่อการดำเนินโรคช้าลง^{๔๗} ภายหลังจากที่ได้รับยาในขนาดที่แนะนำแล้วและยาออกฤทธิ์เต็มที่แล้ว (ประมาณ ๒ - ๓ เดือนหลังได้รับยา) หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือตอบสนองได้ไม่ดีเท่าที่ควร สามารถเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นในกลุ่มนี้ได้ที่อาจได้ประโยชน์กว่ายาชนิดเดิมเมื่อต้องการเปลี่ยนยาสามารถหยุดยาตัวเดิมแล้วเริ่มยาใหม่ได้ทันทีโดยไม่ต้องมีช่วงหยุดยา (washout period) แต่อาจใช้ยาใหม่ในขนาดเริ่มต้นตามคำแนะนำก่อน แล้วปรับยาขึ้นช้าๆ หรือใช้ยา memantine เสริม^{๔๘}

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 ออกฤทธิ์ลดลงหรือไม่ออกฤทธิ์เลย ยาเหล่านี้ไม่ว่าจะเป็นยาด้าน anticholinergic drug โดยตรง เช่น trihexyphenidyl, benztropine ยาด้านฮิสตามีน เช่น diphenhydramine, chlorpheniramine, brompheniramine, dimenhydrinate และยาอื่นๆ เช่น orphenadrine, tricyclic antidepressant ส่วนผลที่เกี่ยวกับหัวใจนั้น ควรระวังการใช้ร่วมกับยา beta blocker, non-hydropyridine calcium antagonist ที่ทำให้หัวใจเต้นช้าลง

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

๓.๑.๒ Memantine

ในภาวะปกติ ระบบกลูตาเมต (glutamate system) มีผลต่อการเรียนรู้และความจำ แต่เมื่อมีการตายของเซลล์ประสาทจะเกิดการหลั่งของกลูตาเมตออกมามาก ซึ่งกลูตาเมตที่หลั่งออกมานี้จะจับ NMDA receptor ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ประสาท ถ้าหากมีการกระตุ้นมากเกินไปจะมีผลให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์ปริมาณมาก และทำให้เซลล์ประสาทตาย

Memantine เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง NMDA receptor (NMDA receptor antagonist) โดยมีกลไกการยับยั้งเป็นแบบไม่แข่งขัน (noncompetitive) และมี affinity ในการจับกับตัวรับต่ำหรือปานกลาง รวมทั้งมีการจับและปล่อยกับตัวรับอย่างรวดเร็วโดยการปรับการทำงานของระบบกลูตาเมตแบบจำเพาะที่มากเกินไป โดยไม่รบกวนการทำงานของเซลล์ประสาทที่ใช้กลูตาเมตในภาวะปกติ ซึ่งน่าจะมีผลดีในการปกป้องเซลล์ประสาทได้ด้วย ยานี้จึงน่าจะได้ประโยชน์ตามสมมติฐานของโรคข้างต้น

ยานี้ถูกดูดซึมได้ดี และจับกับโปรตีนในเลือดราวร้อยละ ๔๕ แทบจะไม่ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับ และขับออกทางไตเกือบทั้งหมด จึงมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง มักไม่มีปฏิกิริยากับยาอื่น โดยเฉพาะยากลุ่ม AchEI จึงใช้ร่วมกันได้^{๔๔} อย่างไรก็ตาม ควรระวังและปรับขนาดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ในทางทฤษฎี ควรระวังการใช้ร่วมกับยาอื่นที่ออกฤทธิ์

กับตัวรับ NMDA เช่น dextromethorphan, amantadine, ketamine เพราะอาจเกิดการกระตุ้นมากเกินไป ทำให้มีอาการประสาทหลอนได้ แต่ผลข้างเคียงนี้พบได้น้อยมาก ยานี้จึงสามารถใช้เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่ทนต่อยา AchEI ไม่ได้

ขนาดของยาที่ใช้ แนะนำให้เริ่มจาก ๕ มก. วันละครั้ง ในมื้อเย็น และปรับเพิ่ม ๕ มก. ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาดที่แนะนำคือ ๑๐ มก. วันละ ๒ ครั้ง เช้า - เย็น ยานี้มีทั้งชนิดแบบเม็ดและแบบน้ำ ข้อบ่งชี้ในการใช้ยานี้มีประโยชน์เฉพาะในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระยะปานกลาง - รุนแรงเท่านั้น^{๔๔, ๕๐} ยานี้สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม AchEI ได้ ในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก ในกรณีที่ใช้เป็นยาเดี่ยวพบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นบ้างทั้งในด้านภาพรวม การรู้คิด พฤติกรรม และการดำรงชีวิตประจำวัน^{๕๑} ในรายที่มีอาการรุนแรง พบว่าลดปัญหาทางพฤติกรรมได้ดี เช่น อาการก้าวร้าว กระวนกระวาย แต่ขนาดประโยชน์ที่ได้รับอยู่ในเกณฑ์ปานกลาง เมื่อเปรียบเทียบกับ donepezil ในขนาดสูง ในผู้ป่วยที่มีอาการทรุดลง พบว่ามีประสิทธิผลด้อยกว่าเล็กน้อย^{๕๒}

อย่างไรก็ตาม การใช้ยานี้เป็นยาเดี่ยวในระยะที่มีอาการน้อย พบว่าไม่ได้ผลทั้งในด้านการรู้คิด และภาพรวมของผู้ป่วย^{๓๐, ๕๓} เมื่อใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่ม AchEI ในรายที่มีอาการปานกลาง - รุนแรง พบว่า ได้ผลดีกว่าเมื่อเทียบกับการให้ AchEI เพียงชนิดเดียว ซึ่งประสิทธิผลในการใช้ร่วมกับยา AchEI แต่ละชนิดนั้นไม่ต่างกัน โดยช่วยลดหรือป้องกันอาการกระวนกระวาย ก้าวร้าวและการกินอาหารที่ผิดปกติได้อย่างไรก็ตามผลที่ได้ในทางคลินิกนั้น อาจไม่มากนัก ผู้ป่วยมักมีอาการคงที่หรือดีขึ้นเล็กน้อยในแง่การใช้ชีวิตประจำวัน และการตัดสินใจผลการรักษาควรทำเป็นรายๆ ไปเมื่อใช้ยามาได้ระยะหนึ่ง^{๕๒} ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมเหตุหลอดเลือดสมอง พบว่าไม่ได้ประโยชน์^{๕๓}

ตารางที่ ๖ Pharmacokinetic properties of acetylcholinesterase inhibitors and memantine

Parameter	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
t _{1/2} (h)	70	6 - 8	๑.๕ - ๒ (cap), ๓.๔ (patch)	๖๐ - ๗๐
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
V _d [L/kg]	12 ± 2	2.64	1.8 - 2.7	4 - 9
Metabolism	Hepatic <i>CYP2D6</i> , <i>CYP3A4</i> , <i>UGT</i>	Hepatic <i>CYP2D6</i> , <i>CYP3A4</i> , <i>UGT</i>	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; V_d, volume of distribution; AUC, area under concentration-time curve; CL_{tot}, total systemic clearance

Adapted from Noetzli M, Eap CB. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 225-41. Gauthier S, Massoud F. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Curr Neuropharmacol 2010; 8: 69-80.

ตารางที่ ๗ ข้อควรระวังในการใช้ยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitor^(๑๑)

กลุ่มยา	ตัวยา	ปฏิกิริยาหรือข้อเสียที่เกิดขึ้น
ยาที่มีฤทธิ์ Anticholinergic	Sedating antihistamines เช่น chlorpheniramine, brompheniramine, dimenhydrinate, antispasmodics, tricyclic antidepressants, benztropine, trihexyphenidyl, orphenadrine	ขัดขวางการจับของ Ach กับ muscarinic receptor ทำให้ลดประโยชน์จากการใช้ยา ChEIs และอาจทำให้เกิดอาการ สับสนหรือเพ้อ (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 และ CYP3A4	Fluoxetine, paroxetine, duloxetine, quinidine Fluoxetine, fluvoxamine, erythromycin, clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, verapamil, diltiazem, ritonavir, atazanavir	ฤทธิ์ยา donepezil และ galantamine เพิ่มขึ้น

ตารางที่ ๘ ขนาดของยาที่ใช้ในโรคอัลไซเมอร์^{๑๑}

น้ำหนัก คำแนะนำ	ยา	ขนาดเมื่อเริ่มยา และวิธีการปรับยา	ขนาดยาสูงสุด	ระยะเวลา ก่อนเพิ่มยา	ข้อควรระวัง
+	Donepezil	๕ มก. วันละครั้ง อาจเพิ่มเป็น ๑๐ มก. วันละครั้ง	๑๐ มก. วันละครั้ง	๔ - ๖ สัปดาห์	คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ท้องเดิน ควรให้รับ ประทานตอนเช้าเพื่อ ลดการนอนไม่หลับ
+	Rivastigmine	๑.๕ มก. วันละสองครั้ง อาจจะเพิ่มครั้งละ ๑.๕ มก. วันละครั้ง จนถึงขนาดสูงสุด	๖.๐ มก. วันละครั้ง	๔ สัปดาห์	เบื่ออาหาร คลื่นไส้ น้ำหนักตัวลดลงซึ่ง การปรับขนาดยา อย่างช้าๆ จะช่วยลด อาการข้างเคียง เหล่านี้ได้
		แผ่นแปะผิวหนัง เริ่มจากขนาด ๔.๖ มก. (๕ cm ^๒) วันละครั้ง	๙.๕ มก. (๑๐ cm ^๒) วันละครั้ง	๔ สัปดาห์	ร้อยละ ๑๐ - ๒๐ อาจพบปฏิกิริยา ที่ผิวหนัง
+	Galantamine PR	๘ มก. วันละครั้ง	๑๖ มก. วันละครั้ง	๔ สัปดาห์	เบื่ออาหาร คลื่นไส้ น้ำหนักตัวลด
+	Memantine	๕ มก. วันละครั้ง และเพิ่ม ๕ มก. ทุกสัปดาห์จน ถึงขนาดสูงสุด อาจใช้ร่วมกับ ACEI	๑๐ มก. วันละสองครั้ง	๑ สัปดาห์	ใช้เฉพาะผู้ป่วย สมองเสื่อมระยะ ปานกลาง ถึงรุนแรง

๓.๑.๓ ยาในกลุ่มอื่นๆ

๓.๑.๓.๑ สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants)

จากสมมติฐานเรื่อง อนุมูลอิสระที่มีผลต่อเซลล์ประสาท จึงมีการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่โดยใช้ วิตามินอี (alpha tocopherol) ขนาด ๒,๐๐๐ ยูนิต์/วัน และ หรือ selegiline ขนาด ๑๐ มก./วัน ซึ่งเป็น monoamine oxidase - B inhibitor เทียบกับยาหลอกเพื่อหวังผลในการรักษาหรือชะลอโรค การศึกษานี้พบว่า ยาทั้งสองสามารถยืดระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่จุดยุติการศึกษาคือ เข้าอยู่ในบ้านพักคนชราเสียชีวิต หรือเกิดอาการสมองเสื่อมรุนแรง แต่ไม่มีผลต่อระดับสติปัญญา^{๕๔} จึงเชื่อว่ายาในกลุ่มนี้น่าจะมีประโยชน์บ้าง ส่วนการให้ยาสองตัวนี้พร้อมกันมีผลไม่ต่างจากให้ยาอย่างใดอย่างหนึ่งตัวเดียว อย่างไรก็ตามการศึกษาระยะต่อมา พบผลที่ได้ไม่เป็นไปในทางเดียวกัน และอาจเกิดผลข้างเคียงด้านเลือดออกในกลุ่มที่ได้วิตามินอี^{๕๕} ส่วนการศึกษาขนาดใหญ่ที่ใช้วิตามินอีเปรียบเทียบกับ donepezil ในผู้ป่วยที่มีการรู้คิดหรือความจำบกพร่องเล็กน้อย (MCI) นั้น พบว่าไม่มีประโยชน์ในการชะลอโรคหรือป้องกันโรคอัลไซเมอร์ได้เมื่อติดตามผู้ป่วยถึง ๓ ปี^{๓๙} มีการศึกษาขนาดไข่ม่ม กลุ่ม statin โดยเชื่อว่ายาอาจมีฤทธิ์ยับยั้งการสะสมของ amyloid protein และต้านอนุมูลอิสระ แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าได้ประโยชน์มาว่าจะเป็นการรักษาหรือการป้องกัน^{๕๖, ๕๗}

ดังนั้นจากการวิเคราะห์หลักฐานทั้งหมด ไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนของการใช้วิตามินอี ในการป้องกันหรือรักษาโรคอัลไซเมอร์ ด้านสารต้านอนุมูลอิสระอื่น เช่น วิตามินอี และวิตามินชนิดอื่น กรดไขมันชนิดโอเมกา-3, melatonin ไม่มีข้อมูลเพียงพอ^{๖๐}

๓.๑.๓.๒ สารต้านการอักเสบ (anti-inflammatory drug)

จากการศึกษาทางวิทยาการระบาดพบว่าผู้ที่ได้รับยาในกลุ่มต้านการอักเสบมีโอกาสเสี่ยงต่อโรคน้อยกว่ากลุ่มควบคุม จึงมีการวิจัยโดยใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs หรือ COX-2 inhibitors หลายชนิด เช่น rofecoxib, naproxen, aspirin ในการรักษาหรือป้องกันโรคอัลไซเมอร์ แต่พบว่าไม่ได้ผลทั้งอาจทำให้มีผลข้างเคียงมากขึ้น^{๕๘} เช่นเดียวกับการให้ฮอร์โมนเพศหญิงทดแทน (estrogen replacement therapy) ไม่ว่าจะใช้เป็นการรักษาโรคหรือเพื่อป้องกันโรคก็ตามและอาจเป็นอันตรายหรืออาจเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคอัลไซเมอร์ได้ในรายที่ใช้เพื่อป้องกัน^{๕๙}

ส่วนสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เชื่อว่าช่วยให้การทำงานของสมองดีขึ้น แต่ไม่ทราบกลไกชัดเจน เช่น Ginkgo biloba นั้นพบว่ายังไม่มีหลักฐานที่เชื่อได้ว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา การศึกษาส่วนใหญ่ที่มีอยู่ก็มีคุณภาพไม่ดีนัก^{๖๐} นอกจากนี้ผลการศึกษาขนาดใหญ่ที่ใช้ Ginkgo biloba เพื่อป้องกันภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุปกติ หรือมีความจำบกพร่องเล็กน้อย (MCI) ก็พบว่าไม่มีประโยชน์เช่นกัน^{๖๑} อย่างไรก็ตามนี้มีผลข้างเคียงต่ำ แต่ควรระวังภาวะเลือดออกง่ายแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้สารนี้ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์^{๑๑, ๖๒}

ยา dimebon (latrepirdine) ที่เดิมใช้เป็นยาด้านฮิสตามีน และพบว่ามีฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาทจากพิษของ amyloid และปรับการทำงานของไมโทคอนเดรีย จึงมีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับยาหลอก เป็นเวลา ๖๖ สัปดาห์ พบว่ายานี้มีประสิทธิภาพในด้านการรู้คิด กิจกรรมประจำวัน และพฤติกรรมดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปากแห้งและอาการซึมเศร้า^{๖๓} แต่การศึกษาขนาดใหญ่ที่ทำภายหลังและติดตามผู้ป่วยในระยะยาวพบว่าไม่ได้ผลชัดเจน^{๖๔}

๓.๑.๓.๓ การรักษาด้วยภูมิคุ้มกัน (immunotherapy)

เป็นแนวทางใหม่ที่ได้รับการสนใจในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อยับยั้งการสะสมของโปรตีน Abeta หรือ amyloid ในสมองการใช้วัคซีนเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกัน (active immunization) ที่เรียกว่า Abeta vaccine การศึกษาระยะแรกในหนูทดลอง พบว่าการให้วัคซีนสามารถสร้างแอนติบอดีเพื่อขจัด amyloid ได้ แต่เมื่อศึกษาในมนุษย์พบว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรงโดยเฉพาะด้านสมองอักเสบ ขณะนี้จึงมีการปรับปรุงและพัฒนาวัคซีนรุ่นใหม่ เพื่อทำการศึกษาระยะยาว โดยติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย หรือใช้วัคซีนนี้ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคสูง หรืออยู่ในระยะก่อนมีอาการเพื่อป้องกันการกลายเป็นโรค^{๖๕, ๖๖}

ส่วนการให้แอนติบอดี (passive immunization) ที่มีความจำเพาะต่อสาร amyloid (Abeta monoclonal antibody) โดยเฉพาะที่ส่วนต่างๆของโปรตีน A beta เช่นที่ N-terminus, mid-region, C-terminus มีการศึกษาในผู้ป่วยมากขึ้น เช่น bapineuxumab (N-terminal specific mAb) ที่สามารถลดปริมาณ beta ในสมองได้โดยวัดจาก PET scan แต่ไม่พบว่ามีประโยชน์เมื่อวัดจากเกณฑ์ชีวิตทางคลินิก

สารอื่นในกลุ่มนี้ที่กำลังทำการศึกษา เช่น solanezumab, gantenerumab, crenezumab และ แอนติบอดีอื่นๆ ที่ใช้หลักการเดียวกัน^{๖๖}

ด้านการให้แอนติบอดีโดยรวมที่ไม่จำเพาะ เช่น intravenous immunoglobulin นั้น ข้อมูลเบื้องต้นพบว่าได้ผล แต่ยังมีการศึกษาในระยะยาวดำเนินอยู่^{๖๗} อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยในด้านการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันนี้กำลังเป็นที่สนใจ และดำเนินการอยู่เป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะในรายที่มีความผิดปกติของ amyloid สะสมในสมองโดยที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการ โดยหวังว่าจะชะลอหรือป้องกันการดำเนินโรคได้บ้าง

นอกจากนี้มีการพัฒนายากลุ่ม beta- และ gamma-secretase inhibitor เพื่อเร่งการทำลาย amyloid ลดการสร้าง amyloid ที่ผิดปกติและชะลอการดำเนินโรค ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบยารับประทาน ยาฉีด ซึ่งข้อมูลของการรักษาแนวทางนี้มีเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในอนาคตซึ่งแพทย์ควรจะติดตามต่อไปแต่ข้อมูลที่มีจากการศึกษาขนาดเล็กไม่พบว่ามีประสิทธิผลในการป้องกันหรือบรรเทาอาการของโรค

ตารางที่ ๙ ข้อมูลประสิทธิผลของยาชนิดต่างๆ ในโรคสมองเสื่อมแต่ละชนิด^{๑๑}

	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine	Memantine	Ginkgobiloba	Nicergoline	Citicholine/ Cerebrolisin/ 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 ในรายที่มีอาการปานกลางที่ไม่สามารถให้ยา AChEI ได้ หรือในรายที่รุนแรง แพทย์ผู้ที่สั่งจ่ายยานี้เป็นครั้งแรกควรเป็นผู้เชี่ยวชาญในการดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อม เช่น จิตแพทย์ ประสาทแพทย์ แพทย์ผู้สูงอายุ และมีการเฝ้าระวังผู้ป่วยเป็นระยะๆ โดยพิจารณาให้ยาต่อเนื่องเมื่อประเมินว่าได้

ประโยชน์ไม่ว่าด้านการรู้คิดการดำรงชีวิต หรือพฤติกรรม^{๑๐, ๖๘} ส่วนแนวทางทางในสหภาพยุโรปและแคนาดา ก็เป็นไปในทางเดียวกัน^{๕, ๖๙} แต่ในคำแนะนำของแคนาดาถือว่าการใช้ยา AChEI ร่วมกับ memantine เพื่อหวังจะลดพฤติกรรมที่ผิดปกติเป็นหลักอาจมีประโยชน์ไม่มากนัก และไม่มีข้อมูลในโรคสมองเสื่อมเหตุหลอดเลือด^{๖๙} ในโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นนั้น แนวทางของสหภาพยุโรปไม่แนะนำให้ใช้ยา AChEI หรือ memantine ในโรคสมองเสื่อมชนิดฟรอนโตเทมพอร์ล (FTD) แต่อาจใช้ rivastigmine ได้ในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่พบลูบอดี หรือจากโรคพาร์กินสัน

ส่วนในประเทศไทย ยาดังกล่าวยังไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับ พ.ศ. ๒๕๕๖) จึงยังไม่เป็นมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากเหตุผลด้านเภสัชศาสตร์เป็นหลัก อย่างไรก็ตามในผู้ที่สามารถเข้าถึงยาได้ ควรพิจารณาเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโดยใช้ในรายที่มีการวินิจฉัยถูกต้องตามขั้นตอน มีข้อบ่งชี้ชัดเจนตามยาแต่ละชนิด เฝ้ารอติดตามและบันทึกการเปลี่ยนแปลงเป็นระยะ พิจารณาปรับเปลี่ยนการรักษาได้ตามระยะๆ ของการดำเนินโรค และหยุดยาได้เมื่อทุกฝ่ายเห็นควร

๓.๒ การรักษาอาการทางจิตเวชโดยใช้ยา

รายละเอียดของยาแต่ละชนิด ข้อบ่งชี้ ขนาดที่แนะนำ และข้อควรระวังได้สรุปอยู่ในตารางที่ ๑๐ - ๑๓ ในที่นี้สามารถแบ่งได้ตามกลุ่มอาการที่พบบ่อย ดังนี้

๓.๒.๑ ภาวะซึมเศร้า

เป็นกลุ่มอาการทางจิตเวชที่พบได้บ่อย ทำให้ผู้ป่วยมีอาการทรุดลงได้อย่างรวดเร็วกว่าปกติ ผู้ป่วยอาจมีอาการทางกายร่วมด้วย เช่น เบื่ออาหาร นอนไม่หลับ ร้องไห้บ่อย แยกตัวจากสิ่งแวดล้อมโดยแพทย์ควรให้การวินิจฉัยเป็นหลัก ภาวะนี้ได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ และให้การรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น หากต้องใช้ยาด้านเศร้าแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) เช่น sertraline, citalopram เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาในกลุ่มเดิม (tricyclic antidepressant, TCA) เช่น amitriptyline, nortriptyline imipramine, doxepin เนื่องจากฤทธิ์ด้านโคลิเนอร์จิกของยา TCA ที่อาจทำให้อาการสมองเสื่อมทรุดลง

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีไม่มากนัก แต่จากประสบการณ์ของผู้นิพนธ์ และข้อมูลที่ใช้ยา SSRI ในผู้ป่วยสูงอายุทั่วไป พบว่ามีความปลอดภัยค่อนข้างสูง ในแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทยแนะนำให้ใช้ยา sertraline และ citalopram หรือ escitalopram เป็นยาขนานแรก หรืออาจใช้ fluoxetine หากไม่มียาสองชนิดข้างต้น แต่ fluoxetine จะมีผลข้างเคียงสูงกว่า ข้อควรระวังของการใช้ยาในกลุ่ม SSRI คือ ฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 โดยเฉพาะ fluoxetine และ paroxetine ที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น เช่น beta blocker, donepezil, galantamine ที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์นี้ เป็นผลทำให้ระดับของยาที่ให้ร่วมกันนั้นสูงขึ้น จนเป็นอันตรายได้ ยาด้านเศร้าชนิดอื่นที่อาจใช้ได้ เช่น trazodone อยู่ในกลุ่ม atypical antidepressants ที่มีฤทธิ์ด้านเศร้าเมื่อใช้ในขนาดสูงกว่า ๕๐ มก. และใช้เป็นยาช่วยให้หลับได้ จึงมักให้ก่อนนอนในขนาด ๒๕ - ๕๐ มก. และสามารถให้รวม

กับ SSRI ได้ ส่วนยาในกลุ่ม serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) เช่น venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine มีข้อมูลไม่มากในผู้ป่วยสูงอายุ ควรระวังผลข้างเคียง เช่น นอนไม่หลับ ความดันโลหิตสูง

๓.๒.๒ ภาวะก้าวร้าว หวาดระแวง ประสาทหลอน

หากแพทย์ได้ตรวจหาสาเหตุอื่นที่กระตุ้นอาการดังกล่าวออกไปแล้ว อาจพิจารณาให้ยาบรรเทาอาการเหล่านี้ซึ่งโดยทั่วไปมักใช้ยาด้านโรคจิต (antipsychotic) ในขนาดต่ำๆ เช่น haloperidol โดยควรเริ่มในขนาดที่ต่ำกว่าก่อนเช่น ๐.๒๕ - ๐.๕ มก. วันละครั้ง ก่อนนอน และปรับเพิ่มซ้ำๆ ไม่เกินวันละ ๑ มก. แบ่งให้ ๑ - ๒ ครั้ง โดยระวังผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ อาการคล้ายพาร์กินสัน (parkinsonism) ตัวแข็งเกร็ง และล้มง่าย ปัจจุบันมีการใช้ยาด้านโรคจิตรุ่นใหม่ (atypical antipsychotic) เช่น risperidone, olanzapine, quetiapine ซึ่งมีผลข้างเคียงด้านนี้น้อยกว่า

ระหว่างการรักษาควรระวังผลข้างเคียงจำเพาะของยาแต่ละชนิดซึ่งเป็นเหตุหลักที่ผู้ป่วยต้องหยุดยา ยากลุ่มนี้มักได้ผลดีในบางอาการเท่านั้น เช่น โกรธก้าวร้าวและหลงผิด อย่างไรก็ตามอาการเหล่านี้อาจเกิดเป็นช่วงๆ และหายไปได้เอง แพทย์จึงควรประเมินถึงความจำเป็นในการใช้เป็นระยะ เนื่องจากพบว่าผู้ที่ได้ยาด้านโรคจิตอาจมีผลข้างเคียงรุนแรง โดยเฉพาะจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ที่ได้รับยาเหล่านี้ต่อเนื่องจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาราว ๑.๗ เท่า ดังนั้นจึงควรใช้เพียงระยะสั้นๆ เท่านั้น^(๑๑, ๗๐) ในรายที่หยุดยาไปอาจมีอาการกลับซ้ำได้ ซึ่งสามารถให้ยาใหม่อีกครั้งเป็นช่วงๆ^(๗๑)

ในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมชนิดที่พบลูอิบอดี หรือที่พบร่วมกับโรคพาร์กินสัน ไม่ควรใช้ยาด้านโรคจิต เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงได้ง่าย หากจำเป็นอาจพิจารณาให้ยารุ่นใหม่ เช่น quetiapine ในขนาดต่ำที่สุด ยารุ่นเก่าที่ควรหลีกเลี่ยง เช่น thioridazine, chlorpromazine, perphenazine เนื่องจากฤทธิ์ anticholinergic ส่วนยา clozapine อาจมีผลกดไขกระดูก จึงต้องตรวจเลือดใกล้ชิดเป็นระยะ อย่างไรก็ตามการใช้ยาที่จำเพาะกับโรค ได้แก่ AChEI และ memantine สามารถบรรเทาอาการทางจิตประสาทได้ หรือสามารถป้องกันอาการเหล่านี้ได้บ้าง

ในรายที่มีอาการก้าวร้าวหรือกระวนกระวาย หากต้องการหลีกเลี่ยงยาด้านโรคจิต อาจใช้ยาในกลุ่ม SSRI แทนได้ หรืออาจใช้ยาในกลุ่ม benzodiazepine ที่ออกฤทธิ์สั้นร่วมด้วยเป็นครั้งคราวเช่น lorazepam ๐.๒๕ - ๐.๕ มก. ต่อวัน โดย

ไม่ควรใช้เกิน ๒ สัปดาห์ แต่ควรระวังเรื่องง่วงซึม ทรงตัวไม่ดี หรือผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการสับสนเพิ่มขึ้นได้ ในกรณีจำเพาะ การใช้ยาเพื่อปรับอารมณ์ของผู้ป่วยอาจช่วยได้ ที่ใช้บ่อยมักเป็น กลุ่มยากันชัก เช่น carbamazepine ในขนาด ๒๐๐-๔๐๐ มก./วัน, sodium valproate ในขนาด ๔๐๐ - ๘๐๐ มก./วัน แต่ข้อมูลยังมีไม่มากนัก แพทย์ควรระวังเรื่องผลข้างเคียงจำเพาะของยาแต่ละชนิดด้วย เช่น อันตรกิริยากับยาอื่นที่ใช้ร่วม ผื่น แพ้ยารุนแรง การกดไขกระดูก ตับอักเสบ และควรใช้ร่วมกับการรักษาโดยการปรับพฤติกรรมผู้ป่วยและการรักษาโดยไม่ใช้ยาเสมอ

๓.๒.๓ ภาวะนอนไม่หลับ

การใช้ยานอนหลับควรกระทำร่วมกับการรักษา โดยไม่ใช้ยาเสมอ ยานอนหลับที่ใช้ควรออกฤทธิ์สั้นๆ หรือไม่มีเมแทบอลิต์ที่ยังมีฤทธิ์ เพื่อหลีกเลี่ยงผลง่วงซึมในเวลาเช้า

หรือกลางวัน ยาที่ควรใช้ในการนี้ ได้แก่ lorazepam ขนาด ๐.๕ - ๑ มก./วัน ยาเหล่านี้อาจทำให้ผู้ป่วยล้มได้ง่าย และบางรายมีผลในทางตรงข้าม คือ สับสน ก้าวร้าว ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับร่วมกับซึมเศร้า ให้พิจารณาใช้ยาด้านเศร้าที่มีฤทธิ์ง่วงซึม เช่น trazodone ขนาดเริ่มต้น ๒๕ มก. และไม่เกิน ๕๐ - ๑๐๐ มก. ก่อนนอนควรระวังเรื่องความดันโลหิตต่ำ ขณะเปลี่ยนอิริยาบถ และอวัยวะเพศชายแข็งตัวเกิน (priapism)^{๑๑}

๓.๒.๔ ภาวะพฤติกรรมทางเพศที่ไม่เหมาะสม

ภาวะนี้มักเกิดในผู้ป่วยเพศชาย ข้อมูลการใช้ยาในภาวะนี้มีจำกัด ในรายที่จำเป็นต้องพิจารณาใช้ยาเพื่อลดความต้องการทางเพศหรือลด/ยับยั้งฮอร์โมนเพศชาย โดยมักใช้ยาด้านเศร้ากลุ่ม SSRI เป็นยาขนานแรก หากไม่ได้ผลอาจใช้ยาด้านโรคจิตขนาดต่ำๆ หรือ progesterone เพื่อลดฮอร์โมนเพศชายร่วมด้วย ยาอื่นที่มีรายงานบ้าง เช่น gabapentin, cimetidine^{๗๐}

ตารางที่ ๑๐ ยาบรรเทาอาการทางจิตเวชที่ควรหลีกเลี่ยง^{๑๑}

น้ำหนักคำแนะนำ	ยา	ผลข้างเคียงสำคัญของกลุ่ม	เหตุผลที่ไม่ควรใช้
Tricyclic Antidepressants			
-	Amitriptyline	ความจำแยลง ง่วงซึม ตัดสินใจช้า	ผลจากฤทธิ์ anticholinergic
	Imipramine	ท้องผูก หัวใจเต้นผิดจังหวะ	Prolonged QTc interval
	Clomipramine	เต้นเร็ว ปากแห้ง คอแห้ง	
	Doxepine	ชาอ่อนแรง หกล้มง่าย	
Typical Antipsychotics			
--	Thioridazine	ความจำแยลง ง่วงซึม ตัดสินใจช้า	ผลจากฤทธิ์ anticholinergic
	Chlorpromazine	ท้องผูก หัวใจเต้นผิดจังหวะ	เสี่ยงต่อ cardiovascular
	Perphenazine	เต้นเร็ว ปากแห้ง คอแห้ง	events ในอัตราที่สูงกว่า
		extrapyramidal symptoms	ผู้สูงอายุที่ไม่ใช้ยา และผู้สูงอายุที่ใช้ยา atypical antipsychotics ^{๑๑๒ - ๑๑๕}
ยากกลุ่มอื่นๆ			
--	Trihexyphenidyl		
	Benzotropine		
-	Diphenhydramine	ความจำแยลง ง่วงซึม ตัดสินใจช้า	ผลจากฤทธิ์ anticholinergic
	Dimenhydrinate	ท้องผูก หัวใจเต้นผิดจังหวะ	
		เต้นเร็ว ปากแห้ง คอแห้ง	

น้ำหนักคำแนะนำ: ++ , ควรทำ ; + , น่าทำ ; +/- , อาจทำหรือไม่ทำ ; - , ไม่ทำ ; -- , ไม่ควรทำ

ตารางที่ ๑๑ ยาด้านเศร้าที่ใช้ในผู้ป่วยสมองเสื่อม^{๑๑}

น้ำหนัก คำแนะนำ	ยา (มก.)	ขนาดเริ่มต้น ต่อวัน (มก.)	ขนาด	ผลข้างเคียงที่สำคัญของกลุ่ม	คำแนะนำพิเศษ
กลุ่ม SSRI					
++	Sertraline	๕๐	๕๐ - ๒๐๐	คลื่นไส้ อาเจียน ปัญหาทางเพศ (หลังช้า)	ไม่ควรให้ก่อนนอนอาจ ทำให้ผู้ป่วยตื่นตัวได้
++	Escitalopram	๑๐	๑๐ - ๒๐	คลื่นไส้ อาเจียน ปัญหาทางเพศ (หลังช้า)	
+	Fluoxetine	๑๐	๒๐ - ๔๐	คลื่นไส้ อาเจียน ปัญหาทางเพศ (หลังช้า) ระวังปฏิกิริยาระหว่างกันของยา	
กลุ่ม tricyclic antidepressant					
+/-	Nortriptyline	๑๐	๑๐ - ๕๐	Anticholinergic, sedation	ระวังในผู้ป่วยโรคหัวใจ ความดันโลหิตต่ำ
กลุ่ม antidepressants อื่นๆ					
+	Mirtazapine	๗.๕	๑๕ - ๓๐	ง่วง ซึม น้ำหนักขึ้น	ใช้เป็นยานอนหลับได้
+/-	Venlafaxine	๓๗.๕	๗๕ - ๑๕๐	เบื่ออาหาร คลื่นไส้	อาจเกิดความดันโลหิตสูง
+/-	Trazodone	๒๕	๕๐ - ๑๐๐	Priapism, orthostatic hypotension	ใช้เป็นยานอนหลับได้

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

ตารางที่ ๑๒ ยาด้านโรคจิตที่ใช้ในผู้ป่วยสมองเสื่อม^{๑๑}

น้ำหนัก คำแนะนำ	ยา	ขนาดที่เริ่ม (มก.)	ขนาด ต่อวัน (มก.)	ผลข้างเคียงที่สำคัญของกลุ่ม	คำแนะนำพิเศษ
กลุ่ม Conventional Antipsychotic*					
+	Haloperidol*	๐.๒๕ - ๐.๕	๐.๕ - ๒.๐	Extrapyramidal side effect (พบบ่อยและรุนแรง), fall, Sedation	ห้ามใช้ผู้ป่วย DLB, PDD, FTD ให้ใช้ในขนาดต่ำที่สุด และระยะเวลาสั้นที่สุด
กลุ่ม Atypical Antipsychotic					
+/-	Olanzapine*	๒.๕	๕	Extrapyramidal side effect (high dose), sedation	น้ำหนักเพิ่มขึ้น
+/-	Quetiapine*	๑๒.๕	๒๕ - ๑๐๐	Sedation, dizziness, Orthostatic hypotension	
+	Risperidone*	๐.๒๕	๐.๕ - ๒	Extrapyramidal side effects, sedation	
+/-	Aripiprazole	๑.๒๕	๑.๒๕ - ๕	Extrapyramidal side effects, sedation	
+/-	Clozapine*/**	๖.๒๕ - ๑๒.๕	๒๕ - ๑๐๐	Agranulocytosis, sedation, drooling , anticholinergic (เมื่อใช้ในขนาดสูง)	ใช้เฉพาะในผู้ป่วย PDD เท่านั้น ต้องเจาะเลือด CBC ทุก ๑ - ๒ สัปดาห์ เพื่อเฝ้าระวังภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

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

๔. ปัจจัยอื่นๆ ที่แพทย์ควรแนะนำผู้ป่วยและญาติ

แพทย์ควรจะให้คำปรึกษากับผู้ป่วยและญาติเกี่ยวกับโรคเป็นขั้นตอนตั้งแต่การพบแพทย์ครั้งแรกถึงการวินิจฉัย การตรวจเพิ่มเติมและติดตามการดำเนินโรคเป็นระยะ ญาติควรได้รับการฝึกและมีความรู้ด้านทักษะต่างๆ ในการปรับตัวกับโรคที่ดำเนินไป การปรับตัวนี้จะค่อยเป็นค่อยไป และมีความซับซ้อนเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของโรค แพทย์ควรให้การสนับสนุนผู้ดูแลให้ทำหน้าที่ต่อไปอย่างดีที่สุด และไม่ควรละเลยที่จะใส่ใจกับสุขภาพของผู้ดูแลเช่นกัน การพูดคุยสนทนากันอย่างตรงไปตรงมา จะช่วยให้ผู้ดูแลผ่อนคลายลง และลดความอ่อนล้าทั้งกายและใจจากการดูแลผู้ป่วยตลอดเวลาได้ การมีกลุ่มหรือชมรมของผู้ดูแลเพื่อสนับสนุนจะช่วยแบ่งเบาภาระของผู้ดูแลได้

เมื่อโรคดำเนินมากขึ้น ผู้ป่วยจะสูญเสียความสามารถในการคิด - ตัดสินใจ ทำให้การบริหารจัดการภายในบ้าน มรดก และพินัยกรรม หรือกระทั่งการตัดสินใจในการวางแผนเกี่ยวกับตัวเองและครอบครัวผิดพลาดได้ การวางแผนล่วงหน้าขณะที่ผู้ป่วยยังพอตัดสินใจได้ร่วมกับญาติ จึงมีส่วนสำคัญในการบริหาร หรือตัดสินใจในเรื่องสำคัญ หากเป็นไปได้ควรจะ

มีการพูดคุยเกี่ยวกับการรักษาในระยะยาว การใส่ท่อเพื่อให้อาหาร การให้ยารักษาอาการเจ็บป่วย หรือกระทั่งการกู้ชีพเมื่อถึงระยะสุดท้าย

สรุป

ภาวะสมองเสื่อมเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ และมีแนวโน้มสูงขึ้นตามโครงสร้างประชากรที่เปลี่ยนแปลงที่มีผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยโรคอัลไซเมอร์เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด ผู้ป่วยมีความบกพร่องด้านสมรรถภาพสมองในหลายด้าน และมีผลต่อการดำรงชีวิตประจำวัน การประเมินและวินิจฉัยที่ถูกต้องจึงมีความสำคัญมากในการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ โดยต้องแยกโรคทางกายหรือจิตเวชที่อาจรักษาให้กลับเป็นปกติได้ออกไปก่อนที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคเหตุความเสื่อมของสมอง อาจตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้ได้การวินิจฉัยตามเกณฑ์มาตรฐานของแต่ละโรค เกณฑ์เหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ตามข้อมูลงานวิจัยทางพยาธิสรีรวิทยาที่ก้าวหน้าขึ้น โดยใช้ตัวชี้วัดทางชีววิทยามาประกอบเพื่อให้การวินิจฉัยได้เร็วกว่าก่อน โดยหวังที่จะมีการพัฒนาการรักษาที่ได้ผลขึ้นหรืออย่างน้อยสามารถชะลอโรคได้

ยากกลุ่ม AchEI และ memantine เป็นยาหลักที่จำเพาะกับโรคอัลไซเมอร์ แนะนำให้ใช้ยากกลุ่ม AchEI เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการน้อย - ปานกลาง และ memantine ในรายที่มีอาการปานกลาง - รุนแรงหรือที่ไม่สามารถใช้ยา AchEI ได้ แพทย์ผู้ใช้นี้ควรเป็นผู้เชี่ยวชาญในการดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อม และมีการเฝ้าระวังผู้ป่วยเป็นระยะๆ โดยพิจารณาให้ยาต่อเนื่องเมื่อประเมินว่าได้ประโยชน์ไม่ว่าด้านการรู้คิด การดำรงชีวิต หรือพฤติกรรม ในโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นนั้น แนวทางการรักษาจะขึ้นกับข้อมูลจากงานวิจัยของยาแต่ละชนิด

ความผิดปกติทางพฤติกรรมและประสาทจิตเวชพบได้บ่อยในผู้ป่วยสมองเสื่อม การบรรเทาอาการเหล่านี้จะช่วยให้คุณภาพชีวิตของทั้งผู้ป่วยและผู้ดูแลดีขึ้นมาก แพทย์และผู้ดูแลควรหาสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้น และแก้ไขก่อนที่จะใช้ยา หากจำเป็นควรใช้ยาที่มีความปลอดภัยสูง ให้ยาในขนาดต่ำ และระยะเวลาสั้นที่สุดที่พอจะคุมอาการได้ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่มักเกิดขึ้นได้ง่ายในผู้ป่วยสูงอายุ

เอกสารอ้างอิง

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112-7.
2. Hurd MD, Martorell P, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med*. 2013;369:489-90.
3. Senanarong V, Jamjumrus P, Harnphadungkit K, et al. Risk factors for dementia and impaired cognitive status in Thai elderly. *J Med Assoc Thai*. 2001;84:468-74.
4. ก้องเกียรติ ภูณต์กันทรารกร. ประสาทวิทยาทันยุค. พิมพ์ครั้งที่ ๒. กรุงเทพมหานคร: นีโอดีจิตอล; พ.ศ. ๒๕๕๔.
5. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19:1159-79.
6. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42:2672-713.
7. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-72.
8. Ballard C, Kahn Z, Corbett A. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Drugs Aging*. 2011;28:769-77.
9. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4:771-80.
10. O'Brien JT, Burns A, BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011;25:997-1019.
11. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม (Clinical Practice Guideline for Dementia) พิมพ์ครั้งที่ ๓. กรุงเทพมหานคร: สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; พ.ศ. ๒๕๕๖.
12. Train the brain forum (Thailand). Thai minimal state examination (TMSE). *Siriraj Hosp Gaz*. 1993;45:359-74.
13. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19:e131-40, 1487-501.
14. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet neurology*. 2013;12:207-16.
15. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:329-44.
16. Castellani RJ, Perry G. Pathogenesis and disease-modifying therapy in Alzheimer's disease: the flat line of progress. *Arch Med Res*. 2012;43:694-8.
17. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12:609-22.

๑๘. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
๑๙. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734-46.
๒๐. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;367:795-804.
๒๑. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.
๒๒. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280-92.
๒๓. Reiman EM, McKhann GM, Albert MS, Sperling RA, Petersen RC, Blacker D. Clinical impact of updated diagnostic and research criteria for Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:e37.
๒๔. Marshall GA, Cummings JL. Neuropsychiatric evaluation in dementia. *Handb Clin Neurol*. 2008;89:53-61.
๒๕. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, Perry EK. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:553-8.
๒๖. Sun X, Jin L, Ling P. Review of drugs for Alzheimer's disease. *Drug Discov Ther*. 2012;6:285-90.
๒๗. 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.
๒๘. 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.
๒๙. 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.
๓๐. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD005593.
๓๑. 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;289:210-6.
๓๒. 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.
๓๓. Sano M. Economic effect of cholinesterase inhibitor therapy: implications for managed care. *Manag Care interface*. 2004;17:44-9.
๓๔. 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 MedWkly*. 2012;142:w13676.
๓๕. 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.

๓๖. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;366:893-903.
๓๗. 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.
๓๘. 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.
๓๙. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352:2379-88.
๔๐. 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.
๔๑. Kulkantrakorn K, Tanyakitpisal P, Towanabut S, et al. Rivastigmine patch for treatment of Alzheimer's disease in clinical practice in Thailand. *Psychogeriatrics*. 2013;13:1-8.
๔๒. 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.
๔๓. Grossberg G, Cummings J, Frolich L, 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 Dement*. 2013;28:583-91.
๔๔. Devos D, Moreau C, Maltete D, 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*. 2014;85:668-74.
๔๕. 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.
๔๖. Thavichachart N, Phanthumchinda K, Chankrachang S, 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.
๔๗. 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.
๔๘. Massoud F, Gauthier S. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8:69-80.
๔๙. 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.
๕๐. Massoud F, Leger GC. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2011;56:579-88.
๕๑. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD003154.
๕๒. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ open*. 2012;2.

- | | |
|---|--|
| <p>၄၈. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2006;CD003154.</p> <p>၄၉. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. <i>N Engl J Med</i>. 1997;336:1216-22.</p> <p>၅၀. Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2012;11:CD002854.</p> <p>၅၁. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2010:CD007514.</p> <p>၅၂. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2009:CD003160.</p> <p>၅၃. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2012;2:CD006378.</p> <p>၅၄. Mulnard RA, Corrada MM, Kawas CH. Estrogen replacement therapy, Alzheimer's disease, and mild cognitive impairment. <i>Curr Neurol Neurosci Rep</i>. 2004;4:368-73.</p> <p>၅၅. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2009:CD003120.</p> <p>၅၆. 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. <i>Lancet Neurol</i>. 2012;11:851-9.</p> <p>၅၇. Burns A, O'Brien J, BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. <i>J Psychopharmacol</i>. 2006;20:732-55.</p> | <p>၅၈. Doody RS, Gavriloa SI, Sano M, et al. 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. <i>Lancet</i>. 2008;372:207-15.</p> <p>၅၉. 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. <i>J Alzheimers Dis</i>. 2014;38:155-64.</p> <p>၆၀. Panza F, Frisardi V, Solfrizzi V, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: from anti-beta-amyloid to tau-based immunization strategies. <i>Immunotherapy</i>. 2012;4:213-38.</p> <p>၆၁. Lemere CA. Immunotherapy for Alzheimer's disease: hoops and hurdles. <i>Mol Neurodegener</i>. 2013;8:36.</p> <p>၆၂. Moreth J, Mavoungou C, Schindowski K. Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets? <i>Immun Ageing</i>. 2013;10:18.</p> <p>၆၃. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of NICE technology appraisal guidance 111). NICE technology appraisal guidance (TA 217). 2011.</p> <p>၆၄. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, et al. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. <i>Can J Neurol Sci</i>. 2012;39:S1-8.</p> <p>၆၅. Jeste DV, Blazer D, Casey D, et al. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. <i>Neuropsychopharmacology</i>. 2008;33:957-70.</p> <p>၆၆. Devanand DP, Schultz SK, Sultzer DL. Discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. <i>N Engl J Med</i>. 2013;368:187-8.</p> <p>၆၇. Tucker I. Management of inappropriate sexual behaviors in dementia: a literature review. <i>Int Psychogeriatr</i>. 2010;22:683-92.</p> |
|---|--|