

บทกวี

เวชศาสตร์ตรงเหตุเพื่ออายุวัฒนะ ๒

วรพรรณ เสนาณรงค์*, สมชัย บวรกิตติ**

การบำบัดโรคที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร โดยเฉพาะในวัยกลางคน จะช่วยให้มนุษย์มีอายุยืนยาวอย่างมีสุขภาพ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง และที่สนใจกันมากในปัจจุบันก็คือโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งพบตั้งแต่ พ.ศ. ๒๔๔๙ สารโปรตีน ๒ ตัวที่ก่อโรคในโรคอัลไซเมอร์คือ อมัยลอยด์ (amyloid) และ เทา (Tau) สารอมัยลอยด์สะสมอยู่นอกเซลล์ สารเทาที่กลายรูปเป็นฟอสโฟเทา (phospho-tau) สะสมในเซลล์สมองและนำไปสู่การตายของเซลล์ แต่ถึงปัจจุบันเป็นเวลาเกินหนึ่งศตวรรษแล้ว ก็ยังไม่มีวิธีการบำบัดรักษาที่ได้ผลเบ็ดเสร็จ เพราะยังไม่มียาที่เป็นสารป้องกันการพอกเกาะ สารอมัยลอยด์ หรือไปละลายสารอมัยลอยด์ออกจากสมองส่วนฮิปโปแคมปัส หรือแม้กระทั่งยาที่ไปต้านโปรตีนเทา ซึ่งเกิดความผิดปกติกลายเป็นฟอสโฟเทา แล้วมีผลให้เซลล์ประสาทสมองตายในเวลาต่อมา

บทความนี้จะขอล่าเฉพาะโรคอัลไซเมอร์ที่เป็นสาเหตุที่ทำให้การดำรงชีวิตช่วงอายุ ๖๕ ปีขึ้นไปไร้สุขภาวะและมีอายุขัยเฉลี่ยสั้นกว่าควร

โรคอัลไซเมอร์ที่เกิดจากสมองเสื่อมสภาพ รุดหน้าเนื่องจากมีสารอมัยลอยด์ไปพอกเกาะ โดยเฉพาะส่วนฮิปโปแคมปัส แม้จะรู้จักโรคนี้มาเกิน ๑๐๐ ปีแล้ว การบำบัดรักษาก็ยังไม่บรรลุผลเต็มที่ ในช่วงทศวรรษที่เพิ่งผ่านไป นักวิทยาศาสตร์การแพทย์และเภสัชกรรมได้คิดค้นยาขนานหนึ่งที่ได้ผลการรักษาในสัตว์และมนุษย์ คือยาสารยับยั้งเอนไซม์แอเซทิล ทรานสเฟอเรสในสมอง โดยมีกียาเมด donepezil hydrochloride วันละ ๕ - ๑๐ มิลลิกรัม หรือใช้แผ่นแปะ rivastigmine ๔.๖ - ๙.๕ มิลลิกรัมต่อวัน หรือกิน galantamine PR วันละ ๘ - ๑๖ มิลลิกรัม จะช่วยบรรเทาอาการโรคอัลไซเมอร์ได้ โดยช่วยแก้ปัญหาการสูญเสียความจำและความรู้สึกสับสน อีกทั้งยานี้อาจ

ชะลอการดำเนินพยาธิสภาพได้ การศึกษาใช้ยายับยั้งเอนไซม์แอเซทิล ทรานสเฟอเรสในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มอาการโรค (prodromal) เป็นเวลา ๑ ปี ช่วยชะลอการฝ่อของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสได้ร้อยละ ๔๕ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก* ยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์แอเซทิล ทรานสเฟอเรสนี้ใช้บำบัดโรคอัลไซเมอร์ระยะน้อยถึงรุนแรง ยาอีกกลุ่มหนึ่งที่ใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ในปัจจุบัน คือ ยาต้านสารหลง MNDA เป็นยาด้านกลูตาเมต ใช้ยา memantine วันละ ๑๐ - ๒๐ มิลลิกรัม ใช้บำบัดโรคระยะปานกลางถึงรุนแรง โดยยาจะป้องกันไม่ให้แคลเซียมเข้าไปในเซลล์ ทำให้เซลล์ตายก่อนเวลา

ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ที่มีสารพันธุกรรมเสี่ยง APOE 4 มีความเสี่ยงโรคอัลไซเมอร์ ร้อยละ ๓๐ - ๕๐ APOE 4 มีผลก่ออัลไซเมอร์หลายทาง เช่น ยับยั้งการจัดสารอมัยลอยด์จากเนื้อสมอง ก่อให้เกิดพิษเซลล์ประสาท ส่งผลให้เกิดการเสื่อมสภาพของหลอดเลือดสมอง เกิดการรั่วไหลของท้านบเลือด-สมอง (blood brain barrier) เป็นต้น แต่ผู้ป่วยที่มีสารพันธุกรรมเสี่ยง APOE 4 จะตอบสนองต่อยายับยั้งเอนไซม์แอเซทิล ทรานสเฟอเรสได้ดี จากการศึกษาสารพันธุกรรมอื่น ๆ ที่มีผลต่อโรคอัลไซเมอร์ พบว่าสารพันธุกรรมกับเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน เกี่ยวพันกับปฏิกิริยาการอักเสบ กระบวนการสร้างและสลายของเซลล์หรือไขมันล้นมีผลกระทบต่อการทำงานของสารอมัยลอยด์ที่สมอง

การค้นพบการกลายพันธุ์ของหน่วยพันธุกรรม TREM2 ที่เกี่ยวกับตัวรับไมโครเกลียที่มีผลต่อการกวาดล้างสารอมัยลอยด์ ทำให้มีการศึกษาโรคอัลไซเมอร์ทำนองเวชศาสตร์ตรงเหตุได้ลึกซึ้งยิ่งขึ้น

*สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

**สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา

เมื่อไม่นานมานี้ นายแพทย์ Frank Longdo๑ ประธานภาควิชาประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ ที่โรงเรียนแพทย์สแตนฟอร์ด รัฐแคลิฟอร์เนีย ได้ศึกษาพบ ยา LM11A-31 เรียกย่อ ๆ ว่า C31 ที่มุ่งเป้าไปออกฤทธิ์ที่ตัวรับ P75 บนเซลล์ประสาทสมองตดสัญญาณการทำลายเซลล์สมอง๑ ดังนั้นแม้ว่ายาใหม่นี้ไม่กำจัดโปรตีนอมัยลอยด์ แต่ก็ช่วย แก่ไขเซลล์สมองที่เสียหาย ช่วยให้ผู้ป่วยมีสุขภาพชีวิตดีขึ้นและมีชีวิตยืนยาวขึ้น โดยเฉพาะถ้าใช้ร่วมกับยาต้านอมัยลอยด์และ ยาต้านสารเทา โดยเฉพาะถ้าเริ่มการรักษาตั้งแต่ระยะโรคเริ่มแรกที่มีปริมาณสารอมัยลอยด์พอกน้อย ๆ ซึ่งตรวจได้โดยวิธี amyloid PET scan (ราคาปัจจุบันตรวจครั้งละ หลายหมื่น บาท)

นอกจากนี้กำลังมีข่าว การวิจัยสาร BDNF ที่เป็นสาร ปัจจัยส่งเสริมการเติบโตประสาท (nerve-growth factor) ที่เป็นตัวส่งเสริมการรับรู้ (cognition) และล่าสุดมีการ ศึกษาในด้านอนุเวชศาสตร์อีกหลายรายงาน ที่อาจช่วยผู้ป่วยให้ มีอายุยืนยาวสุขภาพดี มีบทความหน่วยพันธุกรรมที่เกี่ยวข้อง กับโรคอัลไซเมอร์ด้วย เช่นการศึกษาของ Zhijie Xiao และ คณะ๑ ซึ่งเป็นพื้นฐานความรู้ที่อาจนำไปสู่วิธีบำบัดรักษาแบบ เวชกรรมตรงเหตุ

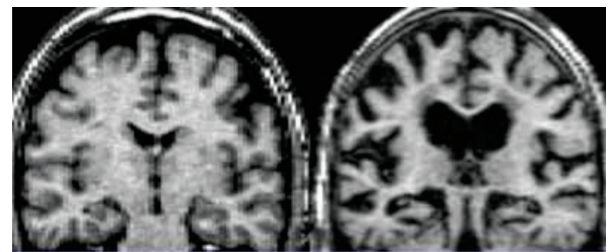
ปัจจุบันมีการศึกษาวัคซีนต้านสารอมัยลอยด์เบต้า ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะก่อนมีอาการจาก mild cognitive impairment หรือโรคอัลไซเมอร์ระยะอาการ บกเหตุ กลไกของการออกฤทธิ์ของวัคซีน คือ ป้องกัน การรวมกลุ่มของอมัยลอยด์เบต้า และละลายอมัยลอยด์เบต้า ให้ออกไปจากสมอง๑ ยาต้านสารอมัยลอยด์เบต้าอื่น ๆ ที่อยู่ ในขั้นศึกษาทดลอง เช่น ยายับยั้งแกมมาซีรีเทส ยายับยั้ง เบต้าซีรีเทส ยาต้านการรวมกลุ่มของสารอมัยลอยด์ หรือต้านการรวมกลุ่มของสารฟอสโฟเทา โมโนโคลนอล แอนติบอดีต่างๆ และยากลุ่มปรับปรุงส่วนต่อเชื่อมประสาท (synaptic enhancers)

การบำบัดรักษาเพื่อป้องกันโรคอัลไซเมอร์ ต้องเริ่ม รักษาตั้งแต่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการหรือมีอาการน้อย

การบำบัดโรคอัลไซเมอร์ด้วยยุทธวิธีทำให้สารเทา เบบางลงก็เป็นอีกทางของการรักษา๑ การใช้ idalopirdine สารต่อต้านตัวรับ 5HT6 ให้ผลดีช่วยชะลอการถดถอย ความรู้คิดในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะต้นถึงปานกลาง การรักษาอาการทางจิตประสาทของโรคอัลไซเมอร์

ก็มีความก้าวหน้า การหยุดยาด้านเศร้า หยุดยาด้านโรคจิต ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์หลังการใช้ยาทางจิตประสาท ที่คุมอาการได้ เป็นการหลีกเลี่ยงผลกระทบจากการใช้ ยาโดยไม่จำเป็น ปัจจุบันมีการป้องกันและรักษาปัจจัย เสี่ยงของโรคอัลไซเมอร์โดยไม่ใช้ยา๑ โดยการปรับเปลี่ยน วิธีการดำเนินชีวิต เน้นการออกกำลังกาย การบริโภคอาหาร ที่เหมาะสม การฝึกสมอง และปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงของ โรคหัวใจและหลอดเลือด ผลการศึกษาเบื้องต้นเป็นที่พอใจ พบว่าการทำงานของสมองวัดโดยการทดสอบจิตวิทยาได้ ผลดีขึ้น

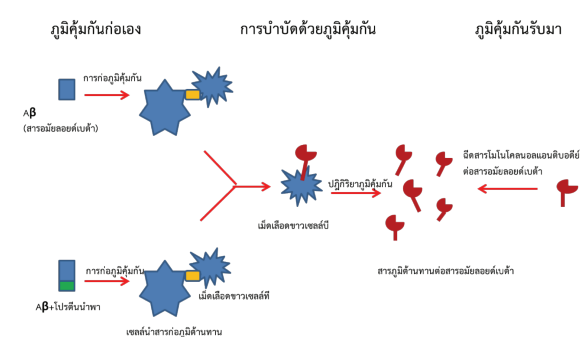
การศึกษาผลการรักษาในปัจจุบัน จะติดตามตัว วัดผลหลัก และตัวชี้วัดชีวภาพคู่กัน เพื่อติดตามผลการบำบัด เซลล์ประสาทเสื่อมและผลการทำงานของส่วนต่อระหว่าง ประสาท เป็นส่วนหนึ่งของเวชศาสตร์ตรงเหตุ ตัวอย่าง ตัวชี้วัดชีวภาพ ได้แก่ ภาพถ่ายแม่เหล็กสมอง ภาพ positron emission tomography scan (PETS) ของสมอง การตรวจ ระดับสารอมัยลอยด์เบต้าในสารน้ำไขหล่อสมองสันหลัง และ ระดับสารฟอสโฟเทาในน้ำไขสันหลัง



คนปกติ

ผู้ป่วยอัลไซเมอร์

รูปที่ ๑ ภาพคลื่นแม่เหล็กสมองของผู้ป่วยอัลไซเมอร์



รูปที่ ๒ ผังแสดงการบำบัดด้วยภูมิคุ้มกัน

บทสรุป

เวชศาสตร์ตรงเหตุเพื่อบำบัดโรคอัลซไฮเมอร์ ก็เพื่อหวังผลการรักษาที่เหมาะสมกับบุคคล เพื่อประสิทธิผลการรักษาขึ้นกว่าการรักษาแบบทั่วไปตามอาการ ความหวังที่ผู้ป่วยโรคอัลซไฮเมอร์ทุกคนจะได้ยาต้านการสะสมสารอัมัยลอยด์เบต้า ยาต้านสารเทา ยาส่งเสริมการทำงานของส่วนต่อระหว่างประสาท ตั้งแต่ระยะต้นของโรค และผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการแนะนำให้ปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคอัลซไฮเมอร์และโรคหลอดเลือดหัวใจ หลังผู้ป่วยรับการบำบัดโรคก็จะได้รับการติดตามประสิทธิผล โดยตรวจตัววัดผลหลัก และตัวชี้วัดชีวภาพ การบำบัดโรคต้องคอยปรับเปลี่ยนตามประสิทธิผล และตามตัวชี้วัดที่เปลี่ยนแปลง

เอกสารอ้างอิง

๑. Dubois B, Chupin M, Hampel H, et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2014;1-9.
๒. Longdo F. In: Alice Park: Alzheimer's; From A New Angle. *TIME* February 22-29;2016.
๓. Simmons DA, Knowles JK, Belichenko NP, et al. A Small Molecule p75NTR Ligand, LM11A-31, Reverses Cholinergic Neurite Dystrophy in Alzheimer's Disease Mouse Models with Mid- to Late-Stage Disease Progression. *PLoS ONE* 2014;9(8): e102136. doi:10.1371/journal.pone.0102136
๔. Xiao Z, Wang J, Chen W, Wang P, Zeng H, Chen W. Association studies of several cholesterol-related genes (ABCA1, CETP and LIPC) with serum lipids and risk of Alzheimer's disease. *Lipids in Health and Disease* 2012;11:163-77.
๕. Scheltens P, Blennow K, Breteler M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016;388:505-17.
๖. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:255-63.