

SY5 ALZHEIMER'S DISEASE : FROM PATHOPHYSIOLOGY TO PHARMACOLOGICAL INTERVENTION

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา¹, รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี², นพ.นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ³

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทย์พระมงกุฎเกล้า, ²ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทย-
ศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, ³ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย

Pathophysiology

1. สมองเล็กลง น้ำหนักสมองลดลง เนื้อสมองแคบลง ร่องสมองกว้างขึ้น ventricle กว้างขึ้น
2. เนื้อสมองมี neurofibrillary tangle, amyloid protein, neural plaque
3. ความผิดปกติทางพันธุกรรม – human chromosome 21 & β – amyloid encoding
4. β – amyloid synthesis pathway – amyloid precursor protein (APP) & protease inhibitor
5. Acetylcholine (ACh) deficiency
 - low choline acetyltransferase & ACh synthesis
 - ACh receptor responses & β – amyloid synthesis
6. Other abnormalities
 - Aluminium, Toxin
 - Brain circulation & metabolism
 - Other neuroregulators : dopamine, norepinephrine, serotonin, GABA, glutamate, peptides, growth factor, steroids

Pharmacological intervention

1. Increase ACh synthesis : choline, lecithin, phosphatidylcholine
2. Inhibit ACh degradation (AChEIs) : tacrine, donepezil, galantamine, heptastigmine, rivastigmine, metrifonate
3. ACh receptor agonists : sabcomeline, xanomeline
4. Alter ACh receptor signal transduction and β – amyloid synthesis ; drugs acting at G proteins, proteins kinase C, phospholipase C: phorbol esters, staurosporine, tyrphostin A25, genistein
5. Non-specific: nootropics, gangliosides, anti-oxidants, vitamins, etc.

Effects of AChEIs in Alzheimer' disease

1. Tacrine (tetrahydroaminoacridine) เป็น AChEI รุ่นแรกที่ผลิตโดยบริษัท Parke Davis ได้รับการรับรองจาก FDA สหรัฐอเมริกาเป็นยารักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ในปี ค.ศ. 1993 นับเป็นยาต้นแบบที่ทำให้มีการศึกษาผลของยากลุ่มนี้อีกหลายตัวในเวลาต่อมาและเป็นการยืนยันว่าการยับยั้งที่ AChE มีประสิทธิผลในการเพิ่มความสามารถของผู้ป่วยในหลายวิธีที่ใช้วัด (memory, orientation, language, praxis) ยานี้มีประสิทธิผลระดับปานกลาง แต่ภายหลังการใช้ยาไป 2 ปี โดยนับจำนวนผู้ป่วยได้กว่า 190,000 คน พบว่าผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งมีผลข้างเคียงมาก จำนวนประมาณหนึ่งในสี่มีผลเสียถึงขั้นต้องหยุดยา ผลเสียที่พบมากคือระดับเอนไซม์ transamines ของตับสูงขึ้นมาก และผลกระตุ้นระบบ cholinergic เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง
2. Donepezil (Aricept® - Eisai ; Pfizer) ถือเป็น AChEI รุ่นที่ 2 ซึ่งมีข้อมูลว่ามีประสิทธิผลต่อเนื่องเป็นเวลานาน แต่เมื่อหยุดยาพบว่าผลของยาหายไปอย่างรวดเร็วและกลับไปมีอาการเท่ากับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา
3. Rivastigmine (Exelon® - Novartis) ยับยั้ง AChE ได้นานมาก และ claim ว่ามีผล selective ต่อ cortex และ hippocampus ผลการศึกษาในผู้ป่วยมากกว่า 3000 ราย พบว่ามีประสิทธิผลสูง และมีผลเสียน้อย แม้ในผู้ป่วยสูงอายุ
4. Metrifonate (-Bayer) มีลักษณะเป็น prodrug ให้ active metabolite ซึ่งยับยั้ง AChE ได้นาน การศึกษาในผู้ป่วย 12-26 สัปดาห์พบว่าได้ผลดี
5. Galantamine (Reminyl® - Janssen) มีผลยับยั้ง AChE แบบ competitive มีฤทธิ์สั้นจึงต้องให้ยาวันละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็นข้อที่อ้างว่าทำให้ปรับขนาดยาได้เหมาะสมและลดผลข้างเคียงของยา

Key Questions

1. How selective is the selective CNS AChE inhibition ?
2. How to assess efficacy ?
3. Are the adverse effects tolerable ?
4. How long would the efficacy persist ?

เอกสารอ้างอิง

1. Kelly JS. Alzheimer's disease: the tacrine legacy. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 127-129.
2. Racchi M, Govoni S. Rationalizing a pharmacological intervention on the amyloid precursor protein metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 418-423.
3. Parnetti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease. *Drugs* 1997; 53: 752-768.