บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง
สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

รหัส : 5003-1-000-001-09-2562

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง : 3 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ : 1 กันยายน 2562

วันที่หมดอายุ : 31 สิงหาคม 2563

เรื่อง

Alzheimer's disease

ผู้เขียน

ภก.ปริญญา ปั้นพล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบสาเหตุ พยาธิสรีรวิทยา ระยะของโรค ปัจจัยเสี่ยง แนวทางการรักษา Alzheimer's disease (AD)
2. สามารถให้คำปรึกษาเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษา Alzheimer's disease (AD) ได้

คำสำคัญ

โรคอัลซไฮเมอร์, Alzheimer’s disease, สมองเสื่อม, dementia, beta-amyloid peptide, centrally acting cholinesterase inhibitors

บทคัดย่อ

โรคอัลซไฮเมอร์ (Alzheimer’s disease) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของกลุ่มอาการสมองเสื่อม โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคืออายุที่มากขึ้น มักไม่ทราบสาเหตุและไม่เกี่ยวกับกรรมพันธุ์ ทั้งนี้พบการผ่าเหล่าของยีนที่สร้างโปรตีน ทำให้มีการสร้าง beta-amyloid peptide ที่มีลักษณะหนาแน่นกว่าปกติ ซึ่งเชื่อว่าเป็นพิษต่อสมอง อาการของผู้ป่วยแบ่งเป็น 3 ระยะ ได้แก่ mild, moderate และ severe โดยจะมีปัญหาด้านความจำและด้านพฤติกรรมหรืออารมณ์ที่รุนแรงขึ้นในแต่ละระยะ เช่น ขี้ลืม สูญเสียสมาธิ เคลื่อนไหวช้าลง จนทำกิจวัตรประจำวันด้วยตนเองไม่ได้ วินิจฉัยโดยการซักประวัติและการตรวจร่างกาย ร่วมกับการประเมินการทำงานของสมอง และอาจมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อแยกจากโรคอื่น โรคอัลซไฮเมอร์ไม่สามารถป้องกันและรักษาได้ แต่สามารถใช้ยาเพื่อช่วยประคองอาการและชะลอการดำเนินของโรค ยาหลักที่ใช้คือยาในกลุ่ม centrally acting cholinesterase inhibitors (ChEIs) เพื่อเพิ่มระดับ acetylcholine ในสมอง และควรดูแลให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารครบถ้วนและดูแลสุขภาพโดยรวม ไม่ให้เป็นโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต

Alzheimer's disease (AD)

ภก.ปริญญา ปั้นพล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบสาเหตุ พยาธิสรีรวิทยา ระยะของโรค ปัจจัยเสี่ยง แนวทางการรักษา Alzheimer's disease (AD)
2. สามารถให้คำปรึกษาเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษา Alzheimer's disease (AD) ได้

บทคัดย่อ

โรคอัลซไฮเมอร์ (Alzheimer’s disease) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของกลุ่มอาการสมองเสื่อม โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคืออายุที่มากขึ้น ส่วนใหญ่มักไม่ทราบสาเหตุและไม่เกี่ยวกับกรรมพันธุ์ ทั้งนี้พบการผ่าเหล่าของยีนที่สร้างโปรตีน ทำให้มีการสร้าง beta-amyloid peptide ที่มีจำนวนกรดอะมิโน 42 ตัว มีลักษณะหนาแน่นกว่าปกติ ซึ่งเชื่อว่าเป็นพิษต่อสมอง และทำให้เกิดเซลล์สมองตาย สูญเสียการสื่อสารทาง synapse และสร้าง neurofibrillary tangles (NFTS) และ senile plaques (SPS) อาการของผู้ป่วยโรคอัลซไฮเมอร์แบ่งเป็น 3 ระยะ ได้แก่ mild, moderate และ severe โดยจะมีปัญหาด้านความจำและด้านพฤติกรรมหรืออารมณ์ที่รุนแรงขึ้นในแต่ละระยะ เช่น ขี้ลืม สูญเสียสมาธิ ประสาทหลอน เคลื่อนไหวช้าลง จนกระทั่งทำกิจวัตรประจำวันด้วยตนเองไม่ได้ โรคนี้วินิจฉัยโดยการซักประวัติและการตรวจร่างกายเป็นหลัก ร่วมกับการประเมินการทำงานของสมอง และอาจมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อแยกจากโรคอื่น โรคอัลซไฮเมอร์ไม่สามารถป้องกัน และรักษาได้ แต่สามารถใช้ยาเพื่อช่วยประคับประคองอาการและชะลอการดำเนินของโรค ยาหลักที่ใช้คือยาในกลุ่ม centrally acting cholinesterase inhibitors (ChEIs) เพื่อเพิ่มระดับ acetylcholine ในสมอง และในผู้ป่วยระยะ moderate และ severe ยังมีการใช้ memantine ซึ่งเป็น partial NMDA antagonist นอกจากการใช้ยา ยังจำเป็นต้องดูแลให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารครบถ้วนและดูแลสุขภาพโดยรวมไม่ให้เป็นโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น ความดัน เบาหวาน หรือโรคติดเชื้อต่าง ๆ

บทนำ

ภาวะสมองเสื่อม (dementia) เป็นความผิดปรกติของสมองที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ โดยมีโรคหลายชนิดที่เป็นสาเหตุของกลุ่มอาการนี้ โรคที่พบบ่อย ได้แก่ โรคอัลซไฮเมอร์ และโรคสมองเสื่อมเหตุหลอดเลือด ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวถึงโรคอัลซไฮเมอร์ (Alzheimer’s disease) เท่านั้น โรคอัลซไฮเมอร์เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของกลุ่มอาการสมองเสื่อม (ร้อยละ 65) โดยจะมีการเสื่อมของเซลล์สมองทุกส่วน เป็นแล้วไม่หาย ผู้ป่วยจะไม่สามารถควบคุมอารมณ์ตัวเอง ไม่สามารถแยกถูกผิด มีปัญหาในเรื่องการใช้ภาษา การประสานงานของกล้ามเนื้อเสียไป ความจำเสื่อม ในระยะท้ายของโรคจะสูญเสียความจำทั้งหมด ในประเทศสหรัฐประมาณว่ามีผู้ป่วยเป็นโรคนี้กว่า 3-4 ล้านคน และจะมีเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ทั่วโลก เนื่องจากประชากรมีอายุยืนยาวขึ้น ในประเทศไทยมีผู้ป่วยโรคนี้ประมาณร้อยละ 2-4 ของผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ยิ่งอายุมากขึ้นก็จะพบผู้ป่วยด้วยโรคนี้มากขึ้น กล่าวคือจะพบเพิ่มขึ้น 2 เท่าทุก 5 ปี หลังอายุ 60 ปี แม้ว่าโรคนี้จะไม่สามารถป้องกัน และไม่สามารถรักษา ญาติสามารถช่วยผู้ป่วยโดยเข้าใจโรคนี้และช่วยผู้ป่วยอย่างถูกวิธี

สาเหตุ

สาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบว่าเกิดขึ้นได้อย่างไร แต่จากการศึกษาในขณะนี้เชื่อว่าปัจจัยเสี่ยงดังนี้ ซึ่งได้แก่ อายุที่มากขึ้น ยิ่งอายุมากยิ่งมีโอกาสเป็นมาก พบว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วยอายุ 85 ปีเป็นโรคนี้ อายุเป็นปัจจัยที่ได้รับการยืนยันมากที่สุด ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจเป็นไปได้ คือ Down's syndrome, ศีรษะได้รับการบาดเจ็บ, สมองมีการอักเสบ, ความดันโลหิตสูง, อ้วน, ไขมันในเลือดผิดปรกติ (dyslipidemia) เช่น ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง, ระดับน้ำตาลในเลือดสูง, ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance), มีคนในครอบครัวเดียวกันเป็นโรค, รับประทานอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวมาก และชีวิตประวันที่ร่างกายไม่มีการเคลื่อนไหว (sedentary lifestyle), lipoprotein E epsilon 4 genotype และสารของการอักเสบ (inflammatory markers) [13-15] เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดพยาธิสภาพต่าง ๆ เป็นลำดับขั้นตอนซึ่งใช้เวลานานเป็นสิบปีจนเกิดเป็นโรคความจำเสื่อมและหลงลืม (dementia) ในที่สุด

โรค Alzheimer disease ที่เกิดในครอบครัวเดียวกัน (familial form) พบน้อยกว่าร้อยละ 7 ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นแบบที่ไม่ทราบสาเหตุและไม่เกี่ยวกับกรรมพันธุ์ (sporadic form) พบการผ่าเหล่า (Mutations) ของยีนที่สร้างโปรตีน 3 ชนิด ได้แก่ APP บน chromosome 21 สร้าง amyloid precursor protein, ยีนบน chromosome 14 สร้าง presenilin I และยีนบน chromosome 1 สร้าง presenilin II ทำให้มีการสร้าง beta-amyloid peptide ที่มีจำนวนกรดอะมิโน 42 ตัว ซึ่งมีลักษณะหนาแน่นกว่าเป็นจำนวนมากกว่าในรูปแบบของกรดอะมิโน 40 ตัว ซึ่งมีความหนาแน่นน้อยกว่า ซึ่งเชื่อว่า beta-pleated peptide นี้เป็นพิษต่อสมอง และทำให้เกิดเซลล์สมองตาย สูญเสียการสื่อสารทาง synapse และสร้าง neurofibrillary tangles (NFTs) และ senile plaques (SPs) โดยที่ยังไม่ทราบขั้นตอนที่เกิดขึ้นนี้มากนัก ถึงอย่างไรก็ตามพบการผ่าเหล่านี้น้อยกว่าครึ่งของผู้ป่วยในระยะแรก (early-onset Alzheimer disease) ขณะที่ในระยะ late-onset Alzheimer disease พบ ApoE epsilon 4 genotype ได้ร้อยละ 35-50 (apolipoprotein E4 ; ApoE 4) ที่ไม่มี polymorphisms ของยีนอื่น ๆ ในระยะนี้ ซึ่ง apolipoprotein E (apo E) gene พบใน sporadic AD โดยที่ apo E gene เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนในการเคลื่อนย้าย cholesterol และไขมันอื่น ๆ ซึ่งอาจเกี่ยวกับโครงสร้างและการทำงานของชั้นไขมันในเยื่อหุ้มเซล์ประสาท[10]

กลุ่มใยประสาทที่พันกัน หรือ neurofibrillary tangles ทำให้สารอาหารไม่สามารถไปเลี้ยงสมอง การที่สมองมี beta-amyloid หุ้มทำให้ระดับ acetylcholine ในสมองลดลง ซึ่งสาร acetylcholine จะมีส่วนสำคัญในเรื่องการเรียนรู้และความจำ และสาร amyloid เมื่อสลายจะให้สารอนุมูลอิสระออกมา อนุมูลอิสระนี้จะทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์สมอง

กรรมพันธุ์ ถ้ามีบุคคลในครอบครัวป่วยด้วย AD โอกาสที่จะเป็นก็มากขึ้น ปัจจุบันพันธุกรรมนี้มีความก้าวหน้าขึ้นมาก เช่น ทราบว่าความผิดปกติของยีนที่สร้าง amyloid precursor protein และผู้ที่มี gene บนโครโมโซมที่ 19 ชนิด apolipoprotein E4 จะมีโอกาสเกิด AD ได้มากกว่าคนปรกติ นอกจากนี้ยังพบโปรตีนที่ผิดปกติอื่น ๆ เช่น Tau protein ที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิด neurofibrillary tangles ที่พบเป็นลักษณะเฉพาะของพยาธิสภาพของ AD

การดำเนินโรค

อาการจะเริ่มเป็นตอนอายุ 65 ปี แต่บางรายเป็นเร็วกว่านั้นอาจจะเริ่มตอนอายุ 40 ปี แบ่งอาการได้ 3 ระยะ ระยะแรกอาการเริ่มเป็นใหม่ ๆ จะมีอาการขี้ลืมโดยเฉพาะความจำระยะสั้น และสูญเสียสมาธิ อาการแรก ๆ อาจจะวินิจฉัยยากเพราะอาการนี้ก็เป็นกับผู้สูงอายุเป็นส่วนใหญ่ การดำเนินโรคจะค่อยเป็นค่อยไป และระยะที่สองอาการทรุดลงในช่วงระยะ 1-3 ปี มีปัญหาเรื่องวันเวลาสถานที่ และอาจหลงทางกลับบ้านไม่ถูก ลืมชื่อญาติสนิท หวาดระแวง หลงผิด (delusions) ประสาทหลอน (hallucinations) สับสน โดยเฉพาะ

กลางคืนอาจไม่นอนทั้งคืน จะออกนอกบ้าน และมีพฤติกรรมก้าวร้าว หงุดหงิด (frustration) โกรธง่าย และวิตกกังวล (anxiety) บางคนก็กลับเปลี่ยนไปเป็นไม่สนใจสิ่งแวดล้อม งดงานอดิเรกที่เคยทำ เช่น เก็บกวาดต้นไม้ หรือดูทีวี อ่านหนังสือพิมพ์ ส่วนหนึ่งเพราะดูและอ่านไม่ค่อยเข้าใจ คิดคำนวณไม่ได้ (acalculia) ใช้จ่ายทอนเงินไม่ถูก เมื่อเวลาผ่านไปอีก 2-3 ปี อาการยิ่งทรุดหนัก ความจำแย่ลงมาก (amnesia) จำญาติไม่ได้ เคลื่อนไหวช้าลง ไม่ค่อยยอมเดิน หรือเดินก็เหมือนก้าวขาไม่ออก (gait disturbance) ลังเล ทำกิจวัตรประจำวันด้วยตนเอง (apraxia) เช่น อาบน้ำ แปรงฟัน รับประทานอาหารไม่ได้ พูดน้อยลง ไม่เป็นประโยคที่สุดก็ไม่พูดเลย (aphasia) กลั้นปัสสาวะและอุจจาระไม่ได้ (urinary and fecal incontinence) และสูญเสียการแปรผลของประสาทสัมผัส (agnosia) ต้องมีคนดูแลตลอด 24 ชั่วโมง[16,17] ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในเวลา 2-10 ปี โดยเฉลี่ย 10 ปี ด้วยโรคแทรกซ้อน เช่น ติดเชื้อจากปอดบวม หรือแผลกดทับ ตารางที่ 1 สรุปแสดงอาการและอาการแสดงของระยะการดำเนินโรค[18]

ตารางที่ 1 ระยะของ AD[18]

Stages of Alzheimer's Disease[18]

Stage	Effects on Daily Routine	Behavioral Changes	Cognitive Changes
Mild (MMSE score ≥21)	• May experience episodes of getting lost in familiar places • May experience difficulty in performing everyday tasks, such as finance management • May forget appointments	• Feelings of anxiety or depression • Withdrawing socially	• Experiencing episodes of short-term memory loss • Misplacing items and having difficulty finding them • Sometimes unable to remember names or objects
Moderate (MMSE score 10-20)	• Unable to perform everyday tasks such as cooking or self-care	• Depression, paranoia, sleep problems, emotional episodes due to frustration	• Difficulty engaging in conversations and recognizing family members and/or caregivers
Severe (MMSE score <10)	• Completely dependent on caregiver • Loss of bladder and bowel control	• Episodes of aggression • Delusions or paranoia	• Loss of judgment • Gradual loss of speech and ability to solve problems

MMSE = Mini Mental State Examination.
Source: www.alzheimersdisease.com.

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมมักมีอาการหลักอยู่ 2 กลุ่ม คือ ปัญหาด้านความจำ และปัญหาด้านพฤติกรรมหรืออารมณ์ ผู้ป่วยในระยะแรกอาจไม่สังเกตว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้น แต่ญาติหรือผู้ดูแลจะสามารถให้ข้อมูลเหล่านี้ได้ดีกว่า การวินิจฉัยยังคงใช้การซักประวัติและการตรวจร่างกายเป็นหลัก ร่วมกับการประเมินการทำงานของสมอง เช่น Mini Mental State Examination (MMSE) เพื่อยืนยันถึงการวินิจฉัยภาวะของสมองที่เสื่อมถอยลงเรื่อย ๆ จนมีผลต่อสติปัญญา อารมณ์ การตัดสินใจ การดำเนินชีวิตประจำวัน อาชีพและสังคมในที่สุด โดยคะแนนสูงสุดเท่ากับ 30 สำหรับ mild dementia เท่ากับ 20 – 24, moderate dementia คะแนนอยู่ระหว่าง 13 – 20 และคะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 จัดเป็น severe dementia โดยปรกติผู้ป่วยที่เป็น AD มีคะแนนลดลง 2-4 คะแนนต่อปีของ MMSE [19] ซึ่งในขั้นนี้จะต้องแยกภาวะเพ้อ (delirium) ซึมเศร้า (depression) หรือผลของยาต่อจิตประสาทออกไปก่อน จึงควรให้ความสนใจถึงลักษณะที่จะบ่งชี้ถึงรอยโรคเฉพาะที่อาการแสดงทาง extrapyramidal ความผิดปกติของการเดิน และอาการพิเศษอื่น เช่น ชัก ปวดศีรษะ กลั้นอุจจาระ ปัสสาวะไม่อยู่คอแข็ง ความดันในโพรงกะโหลกศีรษะสูง เป็นต้น อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยโรคอัลซไฮเมอร์นั้นมักต้องแยกโรคในกลุ่มที่รักษาได้ข้างต้นออกไปก่อน และมักมีลักษณะการดำเนินโรคที่จำเพาะซึ่งช่วยในการวินิจฉัยโรคได้จากประวัติโดยละเอียด ผู้ป่วยมักมีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป ส่วนใหญ่มักไม่ทราบว่าตนเองเริ่มมีปัญหาด้านความจำจนกระทั่งเกิดอาการเฉียบพลันให้เห็นว่ามีความผิดปรกติ

รุนแรงขึ้น หลงทาง เกิดอุบัติเหตุ ญาติสงสัยว่าจะเป็นโรคนี้ หรือมีอาการสับสนเฉียบพลันหลังป่วยด้วยโรคอื่น หรือเกิดหลังผ่าตัด ฯลฯ

นอกจากนั้นผู้ป่วยมักมีความผิดปรกติอื่นร่วมด้วย เช่น คิดคำนวณผิดปรกติ ซึมเศร้า กระวนกระวาย พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง หรือมีอาการทางจิตประสาทอื่น ๆ จากนั้นจึงจะทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม เพื่อแยกโรคที่อาจมีอาการคล้ายกันออกไป ซึ่งโรคกลุ่มนี้มักต้องการการรักษาที่จำเพาะและมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า (reversible dementia) ที่ต่างจากโรคที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative diseases)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เพื่อช่วยแยกจากโรคอื่น ๆ ที่เป็นการบกพร่องในการเรียนรู้และรับรู้ The American Academy of Neurology แนะนำให้ตรวจวัดระดับ cobalamin (vitamin B-12) และการทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid stimulating hormone; TSH) เพื่อเป็นการตรวจคัดกรอง ส่วนการตรวจอื่น ๆ ขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย และตามความเห็นของแพทย์ การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่อาจต้องทำการตรวจ เช่น การทำงานของตับ, rapid plasma reagent (RPR) test เพื่อแยกจากโรค syphilis, MRI หรือ CT, SPECT หรือ PET scans, คลื่นไฟฟ้าสมอง, เจาะน้ำไขสันหลัง, genotyping สำหรับตรวจ apolipoprotein E alleles, Genetic testing สำหรับตรวจ APP และ presenilin[16]

ยารักษา AD

ยาหลักที่ใช้ คือ ยาในกลุ่ม centrally acting cholinesterase inhibitors (ChEIs) เพื่อเพิ่มระดับ acetylcholine ในสมองส่วน cerebral cortex และ hippocampus ได้แก่ tacrine, donepezil, rivastigmine และ galantamine แต่ tacrine และ rivastigmine ยังยับยั้ง butyrylcholinesterase ด้วย แม้ว่าระดับ butyrylcholinesterase อาจไม่เพิ่มขึ้นใน AD แต่ยังไม่แน่ชัดว่า rivastigmine หรือ tacrine มีประสิทธิภาพในการรักษาทางคลินิกมากกว่า donepezil และ galantamine สำหรับ ChEIs ทุกชนิดแสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก เมื่อวัดจากการรับรู้และการใช้ชีวิตประจำวัน นอกจากนี้ยังช่วยลดอาการสั่น หลงทางและพฤติกรรมอื่น ๆ ทางสังคมที่ไม่เหมาะสม โดยทั่วไป ChEIs มีประโยชน์เพียงชั่วคราว เพราะไม่ได้รักษาการเสื่อมของ cholinergic neurons ที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องของโรคนี้ แม้ว่า ChEIs คาดว่ามีประสิทธิภาพในระยะแรกและระยะที่สองเท่านั้น แต่ในระยะท้ายก็ช่วยประคับประคองในระยะที่โรคเป็นมากแล้ว นอกจากนี้ ChEIs ยังช่วยในผู้ป่วย AD ที่มีการตายของเนื้อสมองร่วมด้วย (infarcts) และในผู้ป่วย dementia with Lewy bodies (DLB) บ่อยครั้งที่ AD และ dementia with Lewy bodies พบในผู้ป่วยคนเดียวกัน ทำให้บางครั้งเราเรียกผู้ป่วยรายนี้ว่า Lewy body variant of AD[21]

Donepezil ชื่อทางเคมี (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl] methyl]-1 H-inden-1-one hydrochloride จัดอยู่ในกลุ่ม reversible selective anticholinesterase inhibitors ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มระดับของสารเคมี acetylcholine ในสมอง FDA ขึ้นทะเบียนให้ใช้สำหรับรักษา mild to severe dementia associated with AD [21] ดังนั้นจึงสามารถใช้รักษาโรค AD ได้ทั้งสามระยะ [22-24]

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ ปวดศีรษะ, คลื่นไส้, ท้องเสีย, เบื่ออาหาร และอ่อนเปลี้ย ขนาดเริ่มต้นให้ขนาด 5 mg ต่อวันจากนั้นอาจเพิ่มเป็น 10 mg ต่อวัน ก่อนนอน หลังจากให้ยาไปแล้ว 4-6 สัปดาห์ เป็นยาเม็ดในรูปแบบ disintegrating-tablet ในขนาด 5 และ 10 mg ซึ่งยาสามารถที่จะกลืนหรือให้ละลายในลิ้นแล้วดื่มน้ำตามก็ได้ ประสิทธิภาพของยานี้ที่ผ่านมา ช่วยให้อาการหลงลืมของผู้ป่วยดีขึ้น รวมทั้งความ

ผิดปรกติทั้งทางด้านอารมณ์และการนึกคิด อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นยาที่รักษาให้อาการสมองเสื่อมหายขาด ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือเป็นมาก อาจไม่ได้ผลในการรักษาเท่าที่ควร อีกประการหนึ่งจากการศึกษาวิจัยพบว่าเมื่อหยุดยา อาการที่ดีขึ้นอาจกลับเลวลงได้ เนื่องจากสมดุลของสารเคมีในสมอง และระบบประสาทส่วนกลางกลับไปสู่สภาพเดิมก่อนการรักษา การใช้ยาต้องกินต่อเนื่อง มักไม่เห็นผลในเวลาอันรวดเร็ว ข้อดีของยานี้คือ ไม่มีผลข้างเคียงต่อตับ ไม่ต้องตรวจเลือดเพื่อตรวจสอบการทำงานของตับ และเป็นยาที่กินเพียงวันละหนึ่งครั้ง ตอนเย็นหรือก่อนนอน ช่วยให้เกิดความสะดวกมากยิ่งขึ้น

Galantamine hydrobromide เป็น tertiary alkaloid จัดอยู่ในกลุ่ม competitive and reversible AChEIs นอกจากยับยั้งเอนไซม์ cholinesterase แล้วยานี้ยังยับยั้ง presynaptic nicotinic modulator ด้วย ซึ่งยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับกลไกนี้ว่ามีความสำคัญต่อทางคลินิกอย่างไร เมื่อใช้ขนาด 8-146 mg วันละ 2 ครั้ง พบว่าได้ผลดีพอสมควร มีทั้งชนิดเม็ดและชนิดน้ำ ใช้รับประทานวันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น พร้อมอาหารจะช่วยลดอาการระคายเคืองกระเพาะและลำไส้ได้ ขนาดยาที่น้อยที่สุด คือ 4 mg วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ การปรับยาทุกเดือนจนขนาดยาสูงสุด 12 mg วันละ 2 ครั้ง ต้องระมัดระวังขนาดยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและโรคไต ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย[30] ยาอยู่ในรูปยาเม็ดขนาด 4, 8 และ 12 mg, รูปยาน้ำขนาด 4 mg/mL, แคปซูลชนิด extended-release ในขนาด 8, 16 และ 24 mg รับประทานวันละครั้ง

Rivastigmine เป็นยาอีกชนิดหนึ่งที่ใช้ในการรักษา AD จัดอยู่ในกลุ่ม competitive and reversible acetylcholinesterase inhibitor หรือ intermediate-acting หรือ pseudo-irreversible inhibitor of AChE ยาผ่าน blood-brain barrier ได้ ใช้รักษา mild-to-moderate dementia ของ AD [27] ในท้องตลาดอยู่ในรูปแคปซูลในขนาด 1.5, 3, 4.5 และ 6 mg และรูปยาน้ำขนาด 2 mg/mL จากการศึกษาพบว่าในขนาดสูงวันละ 6-12 mg ได้ผลดีกว่าขนาด 1-4 mg ต่อวัน รับประทานวันละ 2 ครั้ง และไม่ควรทานพร้อมอาหาร เนื่องจากการดูดซึมยาจะลดน้อยลงไปมาก และก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้บ่อยกว่า การใช้ยานี้นิยมใช้วิธีเพิ่มขนาดยาทีละน้อย โดยติดตามจากผลการรักษาเป็นหลัก ขนาดที่แนะนำคือ 1.5 mg วันละ 2 ครั้ง ถ้าทนยาได้ต้องใช้เวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก็ค่อยเพิ่มยาในแต่ละขนาดเรื่อย ๆ จากนั้นเพิ่มขนาดเป็น 3 mg วันละ 2 ครั้ง, 4.5 mg วันละ 2 ครั้ง และขนาดยาสูงที่สุดคือ 6 mg วันละ 2 ครั้ง ตามลำดับ ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และไม่อยากอาหาร [20,27]

Rivastigmine transdermal patch เภสัชภัณฑ์ที่สะดวกต่อการใช้ ในท้องตลาดมีอยู่ในขนาด 5 ตารางเซนติเมตร ในขนาด 9 mg ที่ปล่อยตัวยาออกมา 4.6 mg ใน 24 ชั่วโมง และขนาด 10 ตารางเซนติเมตร ในขนาด 18 mg ที่ปล่อยตัวยาขนาด 9.5 mg ใน 24 ชั่วโมง มีข้อบ่งใช้สำหรับ dementia ใน Alzheimer disease และ dementia ที่เกี่ยวข้องกับ Parkinson disease ติดที่หลังส่วนบนหรือส่วนล่าง หน้าอก หรือต้นแขน เริ่มการรักษาโดยที่ไม่เปลี่ยนจากการรับประทานยาโดยใช้แผ่นแปะขนาด 4.6 mg/24 h patch (5 cm^2) วันละแผ่น ถ้าผู้ป่วยทนได้อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ให้เปลี่ยนเป็นขนาด 9.5 mg/24 h patch (10 cm^2) วันละครั้งแต่ถ้าเปลี่ยนจากยารับประทานมาใช้แผ่นแปะให้ใช้ดังนี้ ถ้าขนาดรับประทานน้อยกว่า 6 mg/d ใช้ 4.6 mg/24 h patch ถ้าขนาดรับประทาน 6-12 mg/d ใช้ 9.5 mg/24 h patch

***N* -methyl-D-aspartate antagonists** ได้แก่ memantine เป็น partial NMDA antagonist เชื่อว่าช่วยการทำงานของ signal-to-noise ratio ของ glutamatergic transmission ที่ NMDA receptor คือช่วยปกป้องเซลล์ประสาทในสมองจาก glutamate ที่มีมากเกินไป ซึ่งสารสื่อประสาทนี้เกี่ยวข้องกับโรคการเสื่อมของประสาท เช่น AD[31] ได้รับการขึ้นทะเบียนจาก FDA สำหรับรักษา moderate และ severe Alzheimer disease มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า memantine ทำให้ความทรงจำดีขึ้น และผู้ป่วย

สามารถพึ่งตนเองได้นาน และคุณภาพชีวิตดีขึ้นในผู้ป่วย AD บางราย [31] อีกทั้ง memantine มีความปลอดภัยเมื่อใช้ร่วมกับ ChEIs เริ่มต้นให้ในขนาด 5 mg วันละครั้ง รับประทานพร้อมอาหารหรือขณะท้องว่าง (ระดับยาสูงที่สุดหลังรับประทานยา 3-7 ชั่วโมง) แล้วจึงค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจนถึงขนาดที่แนะนำให้ใช้ คือ วันละ 20 mg (ให้ 10 mg วันละ 2 ครั้ง) ซึ่งในการปรับเพิ่มขนาดยาต้องไม่น้อยกว่าหนึ่งสัปดาห์ มีการศึกษาใช้ memantine กับ donepezil มีผลทำให้การรับรู้ในผู้ป่วย moderate และ severe AD ดีขึ้น[22] แต่ไม่แนะนำกับผู้ป่วย mild และ moderate AD อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ เช่น โรคเดินเซ (ataxia), อาการเคลื่อนไหวน้อย (hypokinesia), ภาวะเลือดจาง (anemia), วิงเวียนศีรษะ, ปวดศีรษะ และท้องผูก อาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบได้ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง อาเจียน ปวดหลัง ง่วงซึม ยาบางชนิด เช่น carbonic anhydrase inhibitors และ sodium bicarbonate เพิ่มสมดุลกรดด่างในปัสสาวะ อาจทำให้ memantine กำจัดได้น้อยลง[31]

ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

ในปัจจุบันได้มีการนำผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเข้ามาช่วยในการบำรุงสมอง ช่วยการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของสมองได้ รวมทั้งป้องกันการเสื่อมของระบบการเรียนรู้ อย่างไรก็ตามควรพึงระลึกเสมอว่าผลิตภัณฑ์เสริมอาหารดังกล่าวนี้ไม่ใช่ยา ผลที่เชื่อถือได้ไม่เหมือนการศึกษาวิจัยในยา เช่น แปะก๊วย (Ginkgo biloba), เลซิติน (Lecithin), น้ำมันปลา (fish oil), วิตามิน บี, โคเอนไซม์คิวเทน (Coenzyme Q10) และ ฮิวเปอร์ซีน เอ (Huperzine A) เป็นต้น ในกลุ่มนี้จะกล่าวถึงเฉพาะฮิวเปอร์ซีน เอ (Huperzine A) ซึ่งเป็นโมเลกุลย่อยของสมุนไพรจีนที่มีชื่อว่า *Huperzia serrata* จะช่วยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่จะมีผลต่อการทำลายซึ่งมีส่วนสำคัญต่อการส่งผ่านสัญญาณประสาท เป็นปัจจัยสำคัญต่อระบบความจำในระยะสั้น งานวิจัยโดยสถาบัน The National Institute on Aging พบว่าการทดลองในระยะ 2 โดยการให้ผู้ป่วย AD บริโภคประมาณ 200-400 ไมโครกรัมต่อวัน วันละ 2 ครั้ง พบว่ามีอาการป่วยของโรคน้อยลง ซึ่งผลการทดลองดังกล่าวนั้นสอดคล้องกับผลการศึกษาโดยมหาวิทยาลัย The Georgetown University ในโครงการเพื่อศึกษาความผิดปรกติของระบบความจำ

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดที่ทำให้เกิด AD ดังนั้นการรักษาส่วนใหญ่จะเป็นการรักษาแบบประคับประคอง หรือชะลอการดำเนินไปของโรค โดยการใช้ยาเพื่อช่วยในเรื่องของความทรงจำ แต่ยาอาจจะช่วยได้เพียงระยะหนึ่งเท่านั้น เมื่อถึงเวลาที่อาการรุนแรงเพิ่มมากขึ้นก็ไม่สามารถจะควบคุมได้ดังนั้นเมื่อพบความผิดปรกติควรไปพบแพทย์ เพื่อรับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองเสื่อมหรือไม่ นอกจากจะต้องอาศัยการเข้าใจอาการ และสภาวะของโรคของผู้ป่วยแล้ว การดูแลในเรื่องให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารครบถ้วนและดูแลสุขภาพโดยรวม ไม่ให้เป็นโรคอื่น ๆ เช่น ความดัน เบาหวาน หรือโรคติดเชื้ออื่น ๆ เพื่อบรรเทาความรุนแรงของโรค นอกจากนี้อีกวิธีที่เชื่อว่าจะสามารถป้องกันโรคอีกแนวทางหนึ่งที่สำคัญคือ การดูแลสภาพจิตใจโดยการทำสมาธิ หรือโดยการฝึกสติ ซึ่งสามารถทำได้ในทุกอิริยาบถตามสะดวก

ในปัจจุบันมีการศึกษามากกว่า 100 การศึกษาที่กำลังศึกษาค้นคว้าวิจัยเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษา AD อยู่ดังแสดงในตารางที่ 2[32,33]

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกที่กำลังศึกษาในการรักษา AD

Examples of AD Drugs in Clinical Trials

Drug Name (other names)	Mechanism of Action	FDA Phase
Flurizan (MPC-7869, r-flurbiprofen)	Selective amyloid-lowering agent	3
Huperzine A	Natural cholinesterase inhibitor derived from the Chinese herb *Huperzia serata*	2
Leuprolide (leuprolide acetate)	Gonadotropin-releasing hormone agonist	3
LY451039 dihydrate	γ-secretase inhibitor	2/2a/2b
MEM 1003	Neuronal L-type calcium channel antagonist	2
CX516 (Ampalex)	AMPA receptor mediator	2/2a/2b
Nefiracetam	May improve cognitive function in AD patients by activating central cholinergic transmission	2
NeoTrofin (AIT-082)	Neurotrophic agent	2/3
Neramexane (1-amino-1,3,3,5,5, pentamethyl-cyclohexane hydrochloride, MRZ 2/579)	Uncompetitive NMDA receptor channel blocker	3
NGX267 (AF267B)	Potential to improve cognitive function	1
AAB-001	Humanized monoclonal antibody	2
Alzhemed	Inhibits amyloid-beta (Aβ) fibrillization, binds and reduces soluble Aβ	3
Cerebrolysin	Neurotrophic agent	2/3
CX516 (Ampalex)	AMPAkines	2/Study discontinued
MK0952	Phosphodiesterase type IV inhibitor	2

AD = Alzheimer's disease; NMDA = *N*-methyl-D-aspartate.
Adapted from references 32 and 33.

จากการค้นคว้าวิจัยอย่างต่อเนื่อง มีการศึกษาทางคลินิกที่ศึกษาถึงความเชื่อมโยงกันระหว่าง AD กับโรคเบาหวาน (diabetes) หนึ่งในการศึกษายา rosiglitazone สามารถทำให้การดำเนินโรคช้าลงหรือหยุดกระบวนการของ AD.[34] ในการศึกษาระยะแรกใช้ rosiglitazone แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในผู้ป่วยที่ไม่มี apo E-IV gene[34,35,36] หรือแม้แต่วัคซีน ณ ปัจจุบันก็กำลังพัฒนาเช่นกัน ซึ่งการศึกษาของ AD vaccine ในอดีตต้องหยุดลงในปี ค.ศ. 2002 เพราะผู้เข้าศึกษาเกิดสมองอักเสบ ร้อยละ 6 ขณะที่ผู้ร่วมการศึกษาอื่น ๆ เกิดสมองฝ่อ แต่ในปัจจุบันก็มีการศึกษาของ AD vaccine 2 การศึกษาที่เป็นการให้วัคซีนแบบ passive immunization [41]

การใช้ยาอื่น ๆ ในการรักษา AD

ผู้ป่วยบางรายอาจมีความจำเป็นใช้ยาอื่น ๆ เช่น ยาคลายวิตกกังวล ยาต้านอาการซึมเศร้า ยารักษาอาการทางจิต ในผู้ป่วย AD ที่มีอาการดังกล่าว เช่น ซึมเศร้า ประสาทหลอน หรือนอนไม่หลับ เป็นต้น เมื่อใช้การบำบัดทางพฤติกรรมแล้วไม่ได้ผล

เอกสารอ้างอิง

1. มนัส ธัญญะกิจไพศาล. คู่มือการดูแลผู้ป่วยอัลซไฮเมอร์. โรงพยาบาลสมเด็จเจ้าพระยา กรมสุขภาพจิต. 2544; พิมพ์ครั้งที่ 1 : หน้า192
2. ยารักษาโรคอัลซไฮเมอร์. Available from http://www.bangkokhealth.com/knowdrug_htdoc/drug_detail.asp?number=5 [accessed date18/09/2005]
3. ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร. Available from htttp://pcog.pharmacy.psu.ac.th/virtualClassroom/570-402/health%20food%20CVS.doc[accessed date 18/09/2005]
4. ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับสุขภาพที่ดีของสมอง. available from http://www.med.mykku.net/site_data/mykku_med/701000019/Health%20food%20for%20neurological%20enhancement.doc[accessed date 18/09/2005]
5. memantine available from http://www.ramamental.com/gp/gp/5.pdf [accessed date18/09/2005]
6. Wang R, Tang XC. Neuroprotective effects of hyperzine A. A natural cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. Neurosignals.2005;14(1-2):71-82
7. อัลซไฮเมอร์ available from http://www.siamhealth.net/Disease/neuro/alzheimers.htm [accessed date 18/09/2005]
8. alzheimer [online] available from http://www.manager.co.th/around/AroundShowWord.asp?wordday_id=110&Alphabet=a [accessed date 18/09/2005]
9. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):125-32.
10. Wimo, A; Winblad, B; Jonsson, L. An estimate of the total worldwide societal costs of dementia in 2005. *Alzheimer's & Dementia*. 2007;3:81-91.
11. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*. Aug 2003;60(8):1119-22. [Medline].
12. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat*. 1907;64:146-8.
13. Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, et al. Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett*. Apr 24 1986;65(3):351-5.
14. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. Feb 2004;52(2):195-204.

15. Evans DA, Bennett DA, Wilson RS, et al. Incidence of Alzheimer disease in a biracial urban community: relation to apolipoprotein E allele status. *Arch Neurol*. Feb 2003;60(2):185-9.
16. Shadlen MF, Siscovick D, Fitzpatrick AL, et al. Education, cognitive test scores, and black-white differences in dementia risk. *J Am Geriatr Soc*. Jun 2006;54(6):898-905.
17. Tang MX, Cross P, Andrews H, et al. Incidence of AD in African-Americans, Caribbean Hispanics, and Caucasians in northern Manhattan. *Neurology*. Jan 9 2001;56(1):49-56.
18. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*. May 28 2009;360(22):2302-9.
19. Cechetto DF, Hachinski V, Whitehead SN. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. May 2008;8(5):743-50.
20. Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. Jan 2007;64(1):93-6.
21. Swerdlow RH, Khan SM. A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*. 2004;63(1):8-20.
22. Swerdlow RH. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):347-59.
23. Lee HG, Zhu X, Castellani RJ, et al. Amyloid-beta in Alzheimer disease: the null versus the alternate hypotheses. *J Pharmacol Exp Ther*. Jun 2007;321(3):823-9.
24. [Best Evidence] Green RC, Roberts JS, Cupples LA, Relkin NR, Whitehouse PJ, Brown T, et al. Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. Jul 16 2009;361(3):245-54.
25. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. Oct 2004;85(10):1694-704.
26. Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, et al. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Mar 13 2001;98(6):3440-5.
27. [Best Evidence] Doody RS, Ferris SH, Salloway S, Sun Y, Goldman R, Watkins WE, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. May 5 2009;72(18):1555-61.
28. Starr JM. Cholinesterase inhibitor treatment and urinary incontinence in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. May 2007;55(5):800-1.
29. [Best Evidence] Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. May 11 2009;169(9):867-73.

30. Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, et al. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Oct-Dec 2006;20(4):255-62.
31. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res*. Feb 2008;5(1):83-9.
32. Breitner JC, Haneuse S, Walker R, Dublin S, Crane PK, Gray SL, et al. Risk of dementia and AD with prior exposure to NSAIDs in an elderly community-based cohort. *Neurology*. Jun 2 2009;72(22):1899-1905.
33. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr*. 1907;64:146.
34. Braak H, Braak E. Ratio of pyramidal cells versus non-pyramidal cells in the human frontal isocortex and changes in ratio with ageing and Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*. 1986;70:185-212.
35. Crook R, Verkkoniemi A, Perez-Tur J, et al. A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nat Med*. Apr 1998;4(4):452-5.
36. Crystal HA, Horoupian DS, Katzman R, et al. Biopsy-proved Alzheimer disease presenting as a right parietal lobe syndrome. *Ann Neurol*. Aug 1982;12(2):186-8.
37. Du Y, Dodel R, Hampel H, et al. Reduced levels of amyloid beta-peptide antibody in Alzheimer disease. *Neurology*. Sep 11 2001;57(5):801-5.
38. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. Nov 1975;12(3):189-98.
39. Frisoni GB, Padovani A, Wahlund LO. The diagnosis of Alzheimer disease before it is Alzheimer dementia. *Arch Neurol*. Jul 2003;60(7):1023; author reply 1023-4.
40. Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of A{beta} immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. Apr 7 2005.
41. Hamdy RC. Alzheimer's disease: an overview. *South Med J*. Jul 2001;94(7):661-2.
42. Hof PR, Morrison JH. The cellular basis of cortical disconnection in Alzheimer's disease and related dementing conditions. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL, eds. *Alzheimer's Disease*. New York: Lippincott Raven; 1994:197-229.
43. rizarry MC, Hyman BT. Alzheimer disease therapeutics. *J Neuropathol Exp Neurol*. Oct 2001;60(10):923-8.
44. Jönsson L, Jonsson B, Wimo A, et al. Second International Pharmacoeconomic Conference on Alzheimer' s Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Jul-Sep 2000;14(3):137-40.

45. Katzman R. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. Apr 10 1986;314(15):964-73.
46. Kuljis RO. Modular corticocerebral pathology in Alzheimer's disease. In: Mangone CA, Allegri RF, Ariza, eds. *Dementia: A Multidisciplinary Approach*. 1997:143-55.
47. Kuljis RO. Lesions in the pulvinar in patients with Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. Mar 1994;53(2):202-11.
48. Maelicke A, Albuquerque EX. Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*. Mar 30 2000;393(1-3):165-70.
49. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. Nov 25 1999;341(22):1670-9.
50. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. 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*. Jul 1984;34(7):939-44.
51. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. Apr 1991;41(4):479-86.
52. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Gabapentin as a possible treatment of behavioral alterations in Alzheimer disease (AD) patients. *Eur J Neurol*. Sep 2001;8(5):501-2.
53. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology*. Jun 27 2000;54(12):2261-8.
54. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. Nov 1984;141(11):1356-64.
55. Selkoe DJ. Treating Alzheimer's disease: a new era begins. *Neurol Alert*. 2000;18:81-2.
56. Slagle MA. Featured CME topic: dementia. Medication update. *South Med J*. Jul 2001;94(7):678-81.
57. Talesa VN. Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*. Nov 2001;122(16):1961-9.
58. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*. Jun 27 2000;54(12):2269-76.
59. Tomlinson BE. Ageing and the dementias. In: Hume Adams J, Duchen LW, eds. *Greenfield's Neuropathology*. New York: Oxford Press; 1992:1284-410.
60. Verkkoniemi A, Somer M, Rinne JO, et al. Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis: clinical characterization. *Neurology*. Mar 14 2000;54(5):1103-9.

61. Von Gunten A, Kovari E, Rivara CB, et al. Stereologic analysis of hippocampal Alzheimer's disease pathology in the oldest-old: evidence for sparing of the entorhinal cortex and CA1 field. *Exp Neurol*. May 2005;193(1):198-206.