

นิพนธ์ปริทัศน์

วิกกรม วรรณยุกต์¹, พลอยลภ เลิศวิภาภัทร^{2*}

¹ อายุรศาสตร์ (ระบบประสาท) โรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาราชการุณย์ มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

² ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

* Corresponding author: ploylarp.ler@mahidol.edu

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2565;17(4):409-413.

Review Article

Wikrom Warunyuwong¹ and Ploylarp Lertvipapath^{2*}

¹ Internal Medicine Department, Siriraj Piyamaharajkarun Hospital, Mahidol University, Bangkok Noi, Bangkok, 10700, Thailand

² Department of Pharmacy, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok Noi, Bangkok, 10700, Thailand

* Corresponding author: ploylarp.ler@mahidol.edu

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2022;17(4):409-413.

บทคัดย่อ

ภาวะโรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) มีการดำเนินโรคที่ยาวนาน ตั้งแต่ภาวะก่อนมีอาการ (prodromal stage), ระยะปริชาเนกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive disorder) จนเข้าขั้นภาวะสมองเสื่อม (dementia) ระยะต้น ระยะกลาง และระยะสุดท้ายตามลำดับ การรักษอัลไซเมอร์ในระยะสมองเสื่อมแล้วนั้น ประกอบด้วย ยาที่ปรับสารสื่อประสาท (neurotransmitters) ซึ่งไม่สามารถชะลอโรคได้อย่างแท้จริง ด้วยเหตุว่า ความรู้คิดและการช่วยเหลือตนเองที่แยลง มักตามหลังเนื้อสมองที่ฝ่อเหี่ยว มีพยาธิสภาพที่ชัดเจนมากแล้ว หากมีการรักษาที่สามารถแก้พยาธิสภาพได้ก่อนระยะเนื้อสมองฝ่อเหี่ยว อาจสามารถชะลอหรือยืดความเสื่อมถอยทางการรู้คิดได้ ความเสื่อมถอยของประสานประสาท (synaptodegeneration) เป็นกลไกที่เกิดตามหลังการสะสมสาร amyloid อาจเป็นกลไกที่สำคัญของกระบวนการรักษาในอนาคต การสร้างผิวเซลล์ประสาท (neuronal membrane) ผ่านกระบวนการ Kennedy pathway ซึ่งอาศัยสารประกอบสำคัญ อาทิ uridine, choline, phospholipid, docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA), vitamin B12, folate, selenium เป็นต้น การใช้สารประกอบสารอาหารเหล่านี้ มีการศึกษาวิจัยทั้งในระดับก่อนคลินิก (preclinical study) และในระดับคลินิก (clinical study) ได้ผลลัพธ์ที่น่าสนใจ

คำสำคัญ: ภาวะโรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์, สารสื่อประสาท, ความเสื่อมถอยของประสานประสาท, อาหารทางการแพทย์

Editorial note

Manuscript received in original form: August 3, 2022;

Revision notified: August 26, 2022;

Revision completed: September 18, 2022;

Accepted in final form: October 22, 2022;

Published online: December 31, 2022.

Abstract

Alzheimer's disease is a degenerative disease which gets worse by a long process starting from the prodromal stage to mild cognitive disorder to the early, moderate and severe dementia stage. Treatment for Alzheimer's disease with dementia includes medications to modify neurotransmitters which cannot delay the disease progression. Patients cognitive function and self-care were severely deteriorated after brain atrophy. The treatment before the atrophy could help delay the progression of cognitive function deterioration. Synaptodegeneration is the process that presents early after the Amyloid accumulation. This mechanism could be promising for new treatment modalities. Neuronal membrane promotion by multivitamin formula via Kennedy pathway are investigated in clinical studies. This pathway is associated with various nutrients including uridine, choline, phospholipid, docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA), vitamin B12, folate, and selenium. The use of these nutrients was tested in preclinical and clinical studies and the results have been promising.

Keywords: Alzheimer's disease, neurotransmitters, synaptodegeneration, medical nutrient

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

บทนำ

โรคอัลไซเมอร์มีการดำเนินโรคที่มีความเสื่อมถอย การรักษาในปัจจุบัน มักอาศัยยาที่ปรับเปลี่ยนสารสื่อประสาทเป็นหลัก ซึ่งการรักษาเริ่มในช่วงที่มีภาวะสมองเสื่อมแล้ว ความเสื่อมถอยของจุดประสานประสาท (synaptodegeneration) เริ่มต้นที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาท (neuronal membrane) ตั้งแต่ระยะแรกๆ ของพยาธิสภาพ การเสริมสร้างเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท อาจเป็นอีกกลไกหนึ่งที่เป็นความหวังในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ในอนาคต

พยาธิกำเนิดของอัลไซเมอร์

โรคอัลไซเมอร์เชื่อว่าเกิดจากสายพันธุ์กรรมที่ผิดปกติ ส่วนใหญ่เกิดจากยีนส์เสี่ยงหลาย ๆ ยีนส์ (polygenic genes) มีส่วนน้อย

ที่เกิดจากยีนส์เดี่ยว (monogenic gene)¹ ส่งผลให้เกิดการสะสมสาร amyloid และ phosphorylated Tau เกิด Amyloid plaque และ neurofibrillary tangles ตามลำดับ เกิดการกระตุ้นเซลล์เกลีย (glial cell) ทำให้เกิดการอักเสบของระบบประสาท ทำให้เกิดการรบกวนการเชื่อมต่อของเซลล์ประสาท นำไปสู่เกิดการเสื่อมถอยของเซลล์ประสาท และเซลล์เกลีย (glial cell) มีความผิดปกติของประสานประสาท (synaptodegeneration) ซึ่งความผิดปกติของประสานประสาท (synapse) นี้สามารถตรวจในมนุษย์ได้ด้วย การตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์โดยอาศัยเครื่องมือที่ทำการตรวจวัดอนุภาคโพสิตรอนที่ปล่อยมาจากสารเภสัชรังสี (FDG PET) หรือ

ตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีการตรวจการสร้างภาพการทำงานของสมอง (functional MRI) และส่งผลกระทบต่อหลังสารสื่อประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Acetylcholine ในระยะนี้ผู้ป่วยจะมีอาการความผิดปกติ โดยเฉพาะด้านความจำ การรู้คิด เมื่อการดำเนินโรคนานมากขึ้น ย่อมส่งผลกับการช่วยเหลือตนเองในที่สุด²⁻⁴

การตรวจทางประสาทจิตวิทยา (Neuropsychological test) มีความสำคัญในการประเมินภาวะการรู้คิดในด้านต่างๆ (cognitive domains) อันประกอบด้วย ความจำ (memory) การรับรู้ทิศทาง (visuospatial function) สมาธิหรือการใส่ใจ (attention) ทักษะเชิงบริหารจัดการ (executive function) และการใช้ภาษา (language) เป็นส่วนสำคัญในการประเมินแยกอาการโรคอัลไซเมอร์จากโรคอื่น และยังเป็นส่วนหนึ่งในการแยกระดับความรุนแรงของโรค โดยมักประเมินด้วยกลุ่มของการตรวจด้วยแบบทดสอบต่างๆ อย่างครอบคลุมในทุก cognitive domains (neuropsychological test battery)⁵

การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (Electroencephalography, EEG) เป็นการตรวจหนึ่งที่สัมพันธ์กับภาวะสมองเสื่อม กล่าวคือ ความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมอง (rhythm frequency) ที่น้อย มักสัมพันธ์กับภาวะโรคสมองเสื่อมที่แย่ง การตรวจ Phase Lag Index (PLI) เป็นตรวจความไม่สมมาตรของสัญญาณที่ได้จากตัวรับคลื่นไฟฟ้าสมองที่จุดต่างๆ ค่า PLI ที่สูงสัมพันธ์กับ ความเชื่อมต่อ (connectivity) ระหว่างตำแหน่งต่างๆ ที่สูงขึ้น^{6,7}

Neuronal membrane production and synaptodegeneration

ในพยาธิกำเนิดของอัลไซเมอร์นั้นหลังการสะสมของสาร Amyloid จะพบการเสื่อมสลายของประสานประสาท (Synaptodegeneration) และการสะสมสาร Tau⁸ การเสื่อมสลายของประสานประสาทนั้น เป็นความผิดปกติของที่เกิดบนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท (neuronal membrane)

เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาท มีส่วนประกอบหลัก คือ phospholipid ประกอบไปด้วย **Phosphatidylcholine (PC)**, **phosphatidylethanolamine (PE)** เป็นส่วนใหญ่ รองลงมา ได้แก่ sphingomyelin (SM), phosphatidylserine (PS), phosphatidylinositol (PI) รองลงมา โดยสาร phospholipids ในสมองมีสาร phosphatidylcholine (PC), phosphatidylethanolamine (PE) ปริมาณมาก ซึ่งถูกสร้างโดย Cytidine diphosphate (CDP) - choline pathway และ Cytidine diphosphate (CDP) - ethanolamine pathway ทั้ง 2 กลไก รวมเรียกว่า Kennedy pathway โดยสารตั้งต้นใน pathway นี้ คือ phosphomonoesters

(PMEs) ถูกเปลี่ยนเป็นสาร phospholipids ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของเนื้อเยื่อประสาท ภายหลังเกิดการแตกตัวของสาร phospholipids และหลังสาร phosphodiesterases (PDEs) ซึ่งทำให้เกิดการสร้างสาร phospholipids ใหม่อีกครั้ง

ส่วนประกอบของ Fortasyn® Connect

ส่วนประกอบหลักของ Fortasyn® Connect คือ สาร phospholipids ถูกย่อยโดยกรดไขมัน, lysophospholipids, phosphatidic acid, glycerol, monoglycerides, choline และ ethanolamine ผลิตผลจากการย่อยการดูดซึมและเมแทบอลิซึม เป็นสารตั้งต้นในการสร้างเนื้อเยื่อประสาท รวมทั้งสาร phospholipids ทำหน้าที่เป็น cofactor โดยเพิ่มการดูดซึม DHA, EPA จากลำไส้ ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสร้างเนื้อเยื่อประสาท

Fortasyn® Connect มีสารตั้งต้น DHA, EPA, Uridine, Choline ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสร้างสาร phospholipids ผ่าน Kennedy pathway และเพิ่มการอิมิตัวของเอนไซม์ที่ไปกระตุ้นการหยุดการสร้างสาร phospholipids ส่วนวิตามิน B6, B12, C, E และ Selenium ทำหน้าที่ทั้งทางตรงและทางอ้อม ทางตรง คือ มีผลต่อการสร้างเนื้อเยื่อสมอง ส่วนทางอ้อม คือ ทำหน้าที่เป็น Cofactor โดยเพิ่มสารตั้งต้นในการสร้างเนื้อเยื่อ รวมทั้ง Selenium จะเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ใน Kennedy pathway เพิ่มการดูดซึม DHA และ EPA⁹

การศึกษาของอาหารทางการแพทย์ Fortasyn® Connect

มีการศึกษาเกี่ยวกับ Fortasyn® Connect เกี่ยวกับการทำงานของสมอง ในผู้ป่วยภาวะโรคสมองเสื่อม รูปแบบการศึกษาส่วนใหญ่เป็นแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอกและศึกษาในหลายสถาบัน ดังต่อไปนี้

1. การศึกษา Souvenir I

Souvenir I เป็นการศึกษาในปี 2010 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของอาหารทางการแพทย์ต่อภาวะรู้คิดของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่รุนแรง การศึกษาเป็นแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอกและศึกษาในหลายสถาบัน ในผู้ป่วย 212 ราย ที่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป โดยให้อาหารวันละครั้ง ระยะเวลาการศึกษา 12 สัปดาห์ พบว่า โดยประเมินจากคะแนนเฉลี่ย Wechsler Memory Scale-revised (WMS-r) กลุ่มที่ได้รับ Fortasyn® Connect มีการพัฒนาประสิทธิภาพการเรียนรู้จดจำ

คะแนนเพิ่มขึ้นร้อยละ 40 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมมีคะแนนเพิ่มขึ้นร้อยละ 24 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.026$) แต่คะแนน Clinical Interview Based Impression of Change plus Caregiver Input (CIBIC-plus) และ 12-item Neuropsychiatric Inventory ไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน ข้อสรุปพบว่า Fortasyn® Connect สามารถเพิ่มการพัฒนาประสิทธิภาพการทำงานของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่รุนแรง เมื่อให้เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยมีผลข้างเคียงไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม ข้อจำกัดการศึกษา คือ ระยะเวลาค่อนข้างสั้น อาจส่งผลต่อการประเมินผลการศึกษา¹⁰

2. การศึกษา Souvenir II

Souvenir II ศึกษาในปี 2012 เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ Fortasyn® Connect ต่อหน่วยความจำ โดยประเมินจาก z-score ของ Neuropsychological Test Battery (NTB) ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่รุนแรง 259 ราย อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป การศึกษาเป็นแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองทาง ศึกษาในหลายแห่ง โดยให้อาหารวันละครั้ง ระยะเวลาการศึกษา 24 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Fortasyn® Connect มีคะแนน z-score เพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.023$, $95\%CI = -0.06 - 0.49$) และคะแนน Functional connectivity analysis (PLI) สำหรับ delta band ประเมินโดย Electroencephalogram (EEG) ในกลุ่มที่ได้รับ Fortasyn® Connect สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.011$) ซึ่งอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลสรุป Fortasyn® Connect สามารถปรับปรุงการทำงานด้านความจำในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่รุนแรงและผลลัพธ์ของ EEG บ่งชี้ว่า Fortasyn® Connect มีผลต่อการติดต่อสื่อสารในสมองและเปลี่ยนการทำงานของไซแนปส์อย่างไรก็ตาม จากระยะเวลา 24 สัปดาห์ยังไม่พบว่า Fortasyn® Connect ช่วยในแง่ executive function¹¹

3. การศึกษา S-connect

S-connect ศึกษาในปี 2013 เพื่อประเมินประสิทธิผลของ Fortasyn® Connect ต่อความรู้คิด โดยประเมินจาก 11-item Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog) และความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน และ Global clinical impression เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่ม

ควบคุม ศึกษาในหลายแห่ง โดยให้อาหารวันละครั้ง ในผู้ป่วย 527 ราย อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ระยะเวลาการศึกษา 24 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับ Fortasyn® Connect มีคะแนน ADAS-cog ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.513$) และคะแนน Alzheimer's disease Co-operative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL) ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.689$) ซึ่งอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาพบว่า Fortasyn® Connect ไม่มีผลลดภาวะการทำงานของสมองเสื่อมถอยลงในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมระดับไม่รุนแรงถึงปานกลาง ดังนั้น ควรใช้ Fortasyn® Connect ร่วมกับยาตามคำแนะนำที่ใช้ในการรักษา¹²

4. การศึกษาของ de Waal H

การศึกษา de Waal H และคณะ เป็นการศึกษาในปี 2014 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ Fortasyn® Connect กับเครือข่ายของสมอง (Brain activity-based network) ซึ่งเป็นตัวแทนของจุดประสานประสาท ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่รุนแรง การศึกษาเป็นแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองทาง ศึกษาในหลายแห่ง โดยให้อาหารวันละครั้ง ระยะเวลาการศึกษา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 179 ราย อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป โดยประเมินจาก ค่า gamma ใน Beta band ซึ่งใช้ประเมินขนาดเครือข่ายของสมองและการติดต่อ และค่า lambda ที่ใช้ประเมิน Global network integration พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Fortasyn® Connect มีค่า gamma คงที่ ส่วนกลุ่มควบคุมมีการลดลงของค่า gamma อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.01$) นอกจากนั้น ค่า lambda กลุ่มที่ได้รับ Fortasyn® Connect มีค่าคงที่ ส่วนกลุ่มควบคุมมีการลดลงของค่า lambda อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.019$) จากการศึกษาพบว่า Fortasyn® Connect สามารถรักษาการทำงานและควบคุมเครือข่ายสมองในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่รุนแรง ช่วง 24 สัปดาห์ และมีผลต่อการทำงานและความสมบูรณ์ของจุดประสานประสาท นอกจากนั้นพบว่า EEG ใช้ในการประเมินผลของ Fortasyn® Connect¹³

5. การศึกษา Onakpoya

Onakpoya และคณะ เป็นการศึกษาในปี 2017 ได้ทำการศึกษาแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน เพื่อประเมินผลการศึกษาเกี่ยวกับ Fortasyn® Connect ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่รุนแรง โดยการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ ประกอบด้วย Souvenir I, Souvenir II และ S-connect

ผลการศึกษา พบว่า กลุ่มที่ได้รับ Fortasyn® Connect คะแนน ADAS-cog ไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD = 0.08, 95%CI: -0.71 – 0.88, I² = 0%) มี 2 การศึกษา ประเมินด้านความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันและพฤติกรรม พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Fortasyn® Connect คะแนน ADCS-ADL ไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD = 0.36, 95%CI: -0.54 – 1.25, I² = 0%) ส่วนการประเมินด้านการทำกิจวัตรประจำวัน พฤติกรรม global clinical function แต่มีผลพัฒนา verbal recall ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่รุนแรง ข้อสรุปจากการศึกษานี้ คือ Fortasyn® Connect อาจไม่มีผลต่อความสามารถของสมอง พฤติกรรม และการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก แต่อาจมีผลต่อการพัฒนาการทดสอบความทวนซ้ำของความจำ (verbal recall) การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ การประเมินการศึกษาจำนวนน้อยสำหรับการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมาน¹⁴

6. การศึกษาของ Rijpm

การศึกษาของ Rijpm และคณะ เพื่อศึกษาประสิทธิผลของ Fortasyn® Connect ต่อการเมแทบอลิซึมของสาร phospholipids ในสมอง ของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ศึกษาแบบสถาบันเดียว ศึกษาในผู้ป่วย 33 ราย อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ระยะเวลาการศึกษา 4 สัปดาห์ โดยประเมินจากการสร้างและการแตกตัวของ phospholipids โดยวิเคราะห์จากอัตราส่วนค่า Phosphomonoester (PME) ต่อค่า Phosphodiester (PDEs) พบว่า ช่วงสัปดาห์ที่ 4 กลุ่มที่ได้รับ Fortasyn® Connect มีค่าอัตราส่วน PME/PDEs สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [PME/PDEs least square (LS) mean difference 0.18 95%CI: 0.06-0.3, P = 0.005] แต่พบว่า อัตราส่วนค่าการเมตาบอลิซึมของ choline [Choline containing compounds (tCho)] ต่อค่า phosphocreatinine (tCr) สูงกว่าในกลุ่มควบคุม แต่ไม่แตกต่างกัน (P = 0.068) อย่างไรก็ตาม ค่า tCho ในกลุ่มที่ได้รับ Fortasyn® Connect สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [tCho LS mean difference 0.01 95%CI: 0.00-0.02, P = 0.019] ผลสรุปของการศึกษา Fortasyn® Connect มีผลต่อการเมแทบอลิซึมของ phospholipids ของสมองในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่รุนแรงที่ส่งผลต่อการสร้างเนื้อเยื่อประสาท¹⁵

7.การศึกษา LipiDiDiet

LipiDiDiet เป็นการศึกษาในปี 2020 เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ Fortasyn® Connect ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมเริ่มแรก การศึกษาเป็นแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองทาง ศึกษาในหลายแห่ง โดยให้อาหารวันละครั้ง ระยะเวลา 36 เดือน ศึกษาในผู้ป่วย 382 ราย อายุตั้งแต่ 55-85 ปี โดยวิเคราะห์การรู้คิด จากคะแนน Neuropsychological Test Battery (NTB) 5-item composite พบว่า กลุ่มที่ได้รับ Fortasyn® Connect มีคะแนน NTB 5-item composite ลดลงร้อยละ 60 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: 0.044 - 0.38, P = 0.014) ส่วนคะแนน Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes ลดลงร้อยละ 45 (95%CI: -1.62 - 0.19, P = 0.014) และค่า NTB memory domain ลดลงร้อยละ 76 (95%CI: 0.071 - 0.477, P = 0.008) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ได้ศึกษาเกี่ยวกับภาวะสมองฝ่อ โดยวัดจากความเสื่อมของปริมาตร hippocampus ปริมาตรเนื้อสมองทั้งหมดและปริมาตรของหลอดเลือดในสมอง พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ Fortasyn® Connect มีอัตราความเสื่อมของสมองน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ส่วนอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน การศึกษานี้บ่งชี้ว่า Fortasyn® Connect มีประสิทธิภาพในการลดความเสื่อมในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม ซึ่งเกี่ยวข้องกับการรู้คิด การทำงาน และมีสาเหตุจากภาวะสมองฝ่อ โดยจะมีประสิทธิภาพเมื่อใช้นานกว่า 3 ปี¹⁶

สรุป

พยาธิกำเนิดของอัลไซเมอร์ มีความซับซ้อน ส่วนสำคัญหนึ่งคือการเสื่อมสลายของประสาทสาน (synaptodegeneration) การเสริมบำรุงการสร้าง เยื่อหุ้มเซลล์ประสาท (neuronal membrane) โดยอาศัยสารตั้งต้น (precursor) และปัจจัยร่วม (cofactor) ของ Kennedy pathway อาจเป็นแนวทางการรักษาสำคัญหนึ่งในอนาคต ผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าได้ผลดีในแง่ผลการตรวจทางประสาทจิตวิทยา และลดความเสียหายของเนื้อสมองหากใช้ติดต่อกันนานประมาณ 3 ปี โดยที่มีผลข้างเคียงน้อยไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม ในปัจจุบัน คำแนะนำเพื่อป้องกันความเสื่อมถอยของโรคสมองเสื่อม คือ multidomain intervention ที่ประกอบไปด้วยการบริโภคอาหารที่เหมาะสม การออกกำลังกาย การฝึกการรู้คิด และการควบคุมโรคทางหลอดเลือด ยังถือเป็นมาตรฐานในการชะลอการเข้าสู่ภาวะสมองเสื่อม^{17,18}

การบำรุงรักษาเยื่อหุ้มประสาทด้วยแนวคิดข้างต้น อาจเป็นส่วนเสริมในการดูแลรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ในระยะปริซันบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive disorder) และภาวะสมองเสื่อมระยะต้น (mild dementia) ได้ ปัจจุบันการศึกษาวิจัย Fortasyn® Connect ส่วนใหญ่ได้รับทุนจากบริษัท ข้อมูลในแต่ละการศึกษาค่อนข้างแตกต่างกัน อาจเนื่องมาจากความหลากหลายของประชากร ในบางการศึกษามีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย โดยในอนาคตอาจจะมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพของสารประกอบเหล่านี้ให้ชัดเจนขึ้น โดยเปรียบเทียบกับ multidomain intervention ว่าอาหารทางการแพทย์นี้จะเป็นส่วนเสริม หรือส่วนหนึ่งของการชะลอโรคอัลไซเมอร์หรือไม่

References

- Al Banna M, Redha NA, Abdulla F, Nair B, Donnellan C. Metacognitive function poststroke: a review of definition and assessment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(2):161-166.
- Baxendale S. Neuropsychological assessment in epilepsy. *Pract Neurol* 2018;18(1):43-48.
- Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, Bornstein NM, Bath PM, Teuschl Y, et al. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol* 2015;22(2):229-238, e13-6.
- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society task force guidelines. *Mov Disord* 2012;27(3):349-356.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Kawas CH, 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(3):263-9.
- Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E, Evidente VG, Sabbagh MN, et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for parkinson disease dementia. *Neurology* 2011;77(2):118-124.
- Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp* 2007;28(11):1178-1193.
- Grøntvedt GR, Schröder TN, Sando SB, White L, Bråthen G, Doeller CF. Alzheimer's disease. *Curr Biol* 2018;28:R645-R649.
- van Wijk N, Broersen LM, de Wilde MC, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis* 2014;38:459-479.
- Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Oet al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement* 2010;1:1-10.
- Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of souvenaid in mild alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2012;31:225-236.
- Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2013;5:59.
- de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One* 2014;9:e86558.
- Onakpoya IJ, Heneghan CJ. The efficacy of supplementation with the novel medical food, Souvenaid, in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Neurosci* 2017;20:219-227.
- Rijpmma A, van der Graaf M, Lansbergen MM, et al. The medical food Souvenaid affects brain phospholipid metabolism in mild Alzheimer's disease: results from a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:1-11.
- Soininen H, Solomon A, Visser PJ, et al. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2021;17:29-40.
- Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, et al. The finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement* 2013;9:657-665.
- 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;385:2255-2263.