



วารสาร ไทยไทยชัชฌิยา
ปีที่ 2 ฉบับเดือนกุมภาพันธ์ 2548 (หน้า 29-46)
บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์



การรักษาโรคอัลไซเมอร์ (Treatment of Alzheimer's disease)

ภญ.ผศ.ดร.ชุตินา ลิ้มมัทธาภิรัตน์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0502-02

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 2 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ 2 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงสาเหตุและความสำคัญของโรคอัลไซเมอร์
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงสรรพคุณและกลไกการออกฤทธิ์ของยา วิตามิน และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์
3. เพื่อให้ผู้อ่านเห็นแนวทางในการนำสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติไปประยุกต์ใช้เป็นยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์

บทคัดย่อ

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) เป็นความผิดปกติของระบบประสาทอันเนื่องมาจากสมองถูกทำลายด้วยสาเหตุหลายประการ เช่น มีการสะสมของ β -amyloid มีการลดลงของ acetylcholine (ACh) และการเกิด lipid peroxidation ในสมอง เป็นต้น การรักษาสามารถทำได้โดยการชะลอความก้าวหน้าของโรคและการเสริมสร้างความจำด้วยการใช้ยา วิตามิน ฮอร์โมน และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไป เช่น เป็นสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase (AChE), β -secretase, butyrylcholinesterase (BChE) และ caspase-3 เป็นต้น ในที่นี้จะกล่าวถึงยา วิตามิน และฮอร์โมน ที่นำมาใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ และจะกล่าวเน้นที่การค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สามารถนำมารักษาโรคอัลไซเมอร์ เช่น huperzine A จากมอส (*Huperzia serrata*) EGb 761 จากใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba*) hydroxystilbene resveratrol จากเปลือกของผลองุ่นดำ *Dipsacus saponin* C จากรากพืช (*Dipsacus asper* Wall) และ (-)-galanthamine จากดอกของพืช (*Galanthus nivalis*) เป็นต้น

คำสำคัญ

โรคอัลไซเมอร์ สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ฮอร์โมน วิตามิน
Alzheimer's disease natural products hormone vitamin

บทนำ

ในปัจจุบันพบว่าผู้สูงอายุมักป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)¹⁻³ โดยเฉพาะประชากรเชื้อสายอเมริกัน-อัฟริกันจะมีอัตราเสี่ยงต่อโรคนี้สูงกว่าเชื้อชาติอื่น^{4,5} โรคอัลไซเมอร์เป็นความผิดปกติของเซลล์ประสาทที่มีอายุมาก มีลักษณะเด่น คือ เซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลางถูกทำลาย จุดประสานประสาท (synapse) จะสูญหายไป และเกิดการสะสมของ β -amyloid ในสมอง⁶ สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ (1) oxidative stress (2) ภาวะขาดวิตามินบี 12 และโฟเลต (folate) (3) การเกิด advanced glycation end-products ในสมอง (4) โคเลสเตอรอลในเลือดสูงทำให้มี β -amyloid สะสมในสมอง และ (5) การทำงานของเอนไซม์ butyrylcholinesterase ที่เพิ่มขึ้น⁷ การวินิจฉัยโรคนอกจากจะสังเกตอาการภายนอกแล้วยังมีการตรวจวิเคราะห์หาสารต่าง ๆ ดังนี้คือ (1) การเพิ่มขึ้นของ isoprostanes จาก lipid peroxidation (2) การสะสมของ extracellular amyloid- β peptide ในเซลล์ประสาท (3) การสะสมของ hyperphosphorylated tau protein (microtubule assembly protein) (4) การลดลงของ acetylcholine (ACh) ในสมอง (5) การเพิ่มขึ้นของ nitric oxide synthase (iNOS) ใน microglia และ astrocytes ที่อยู่รอบ β -amyloid plaques (6) การเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของ peroxynitrite ในเซลล์ประสาท และ (7) การทำงานเพิ่มขึ้นของ catalase, superoxide dismutase และ glutathione reductase ใน hippocampus และ amygdala (บริเวณหนึ่งในสมองที่มักถูกทำลายในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์) สิ่งเหล่านี้จะช่วยบ่งบอกถึงพยาธิสภาพของสมองที่ถูกทำลายมากขึ้นในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์^{8,9}

Lipid peroxidation เป็นกลไกที่ไขมันถูกดิงไฮโดรเจนออกจาก methylene carbon ที่อยู่บน side chain ของโมเลกุลแล้วเกิดเป็นพันธะคู่ จำนวนพันธะคู่ในโมเลกุลยิ่งมากขึ้นเท่าใดการดิงไฮโดรเจนออกจากโมเลกุลจะยิ่งง่ายมากขึ้นเท่านั้น ไขมันที่ไม่มีอิ่มตัวจะไวต่อการเกิด peroxidation ซึ่งการเกิด lipid และ phospholipid peroxidation จะมีความสัมพันธ์กับพยาธิสรีรวิทยา (patho-physiology) ของโรคอัลไซเมอร์ โรคมะเร็ง และโรคหลอดเลือดแดงแข็ง¹⁰ isoprostane จัดเป็นสารกลุ่มใหม่จำพวกไขมันและมีไอโซเมอร์ที่เกิดจากขบวนการ free radical catalyzed peroxidation ของ polyunsaturated fatty acid¹¹ โดยที่ F_2 -isoprostane เป็น ไอโซเมอร์ที่มาจากการเปลี่ยนแปลงของ prostaglandin $F_{2\alpha}$ ใน arachidonic acid pathway ของร่างกายมนุษย์ ซึ่งมีผลต่อการอักเสบ¹² และ oxidative stress ปัจจุบันเสี่ยงที่มีผลต่อการเพิ่มระดับของ F_2 -isoprostane ในปัสสาวะและพลาสมา ได้แก่ เบาหวาน (diabetes mellitus) ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) การสูบบุหรี่เรื้อรัง รวมถึงเด็กและสตรีที่สูดดมควันบุหรี่¹³⁻¹⁵ ระดับของ isoprostane ที่เพิ่มสูงขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับระดับของ homocysteine และ thromboxane¹⁶ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ และโรคหลอดเลือดและหัวใจ¹⁷ อย่างไรก็ตามจากการทดลองพบว่าผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะมีระดับของ isoprostane เพิ่มขึ้นในน้ำเลี้ยงสมองและไซสันทหลัง พลาสมา และปัสสาวะ¹⁸ ซึ่งวิตามินอีสามารถลดระดับของ isoprostane ลงได้ ดังนั้น F_2 -isoprostane จึงเป็นสารชีวภาพที่สามารถบอกถึงแนวโน้มในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ นอกจากนี้ผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะมี free radical oxidation ของ unsaturated phospholipid ในพลาสมาเพิ่มขึ้นแล้ว ยังพบว่ามีออกซิเดชันของ glutathione เพิ่มขึ้นด้วย แสดงว่ามีการเกิด oxidative stress ใน peripheral cell ซึ่งการเกิดออกซิเดชันของ glutathione จะมีความสัมพันธ์กับความจำของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์¹⁹

ผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะมีการสะสม β -amyloid peptides แล้วกลายเป็น β -amyloid plaque จึงทำให้สมองเสื่อมลง²⁰ การสะสมของ β -amyloid จะทำให้ความเข้มข้นของเหล็กและทองแดงในเนื้อเยื่อสมองลดลง นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มการเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียมจึงทำให้เกิด oxidative stress²¹ และมีการทำลายเซลล์ประสาทโดย reactive oxygen species (เช่น superoxide, hydroxyl radicals, hydrogen peroxide และ nitric oxide) ดังนั้นจึงต้องรักษาด้วยสารต้านออกซิเดชัน (antioxidants) เช่น วิตามินอี (α -tocopherol) วิตามินซี (ascorbic acid) และแคโรทีน (carotenes) ที่พบได้ในอาหารทั่วไป²²⁻³⁴ ได้มีการทดลองโดยใช้ fluorescence spectroscopy และ electron microscopy ตรวจวิเคราะห์ผลของวิตามินเอ วิตามินบี 2 วิตามินบี 6 วิตามินซี วิตามินอี และ β -carotene ในการทำลายหรือยับยั้งการสร้าง

β -amyloid fibril ในหลอดเลือด³⁵⁻³⁷ จากการทดลองสรุปได้ว่าวิตามินเอ และ β -carotene สามารถยับยั้งการสร้าง β -amyloid fibril ได้ นอกจากนี้วิตามินเอยังช่วยลดการเกิด lipid peroxidation และ oxidative stress ที่เกิดจากการชักนำของ β -amyloid และช่วยระงับการส่งสัญญาณประสาทที่เกี่ยวข้องกับอาการอักเสบ (inflammation) โดยพบว่าการได้รับวิตามินอีวันละ 2,000 IU จะช่วยเพิ่มความจำให้แก่ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ได้^{38,39} วิตามินซีจะขัดขวางการสร้าง nitrosamines โดยทำให้เกิดรีดักชัน (reduction) ที่ไนไตรท์ (nitrites) และอาจส่งผลต่อการสังเคราะห์ catecholamine ในขณะที่แคโรทีนมีผลต่อ lipid peroxidation^{40,41} จากที่กล่าวมาจึงสรุปได้ว่าการรับประทานสารต้านออกซิเดชันจะช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคอัลไซเมอร์ นอกจากนี้ยังช่วยลดโอกาสแตกของเส้นเลือดในสมองรวมทั้งการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย^{42,43} การรับประทานวิตามินซีและวิตามินอีติดต่อกันเป็นระยะเวลาสั้นจะช่วยเพิ่มความจำ⁴⁴ และลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ในผู้สูงอายุ⁴⁵ การรับประทานเบต้าแคโรทีน (β -carotene) หรือฟลาโวนอยด์ (flavonoids) ซึ่งเป็นสารต้านออกซิเดชันที่พบในไวน์จะช่วยให้ผู้ที่สูบบุหรี่มีอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์ลดลง และการรับประทานวิตามินอีที่มีอยู่ในอาหารหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจะช่วยลดภาวะหลงลืมในผู้สูงอายุ⁴⁶⁻⁴⁸

จากการทดลองในหนูที่ขาดโฟเลต วิตามินอี หรือเหล็ก (จัดเป็นสารจำพวก pro-oxidant) เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่าหนูเกิดภาวะสมองเสื่อม⁴⁹ โดยทั่วไปการขาดโฟเลต วิตามินบี 12 และวิตามินบี 6 จะทำให้ homocysteine ที่เป็นพิษต่อสมองมีความเข้มข้นสูงขึ้น ซึ่งโฟเลตและวิตามินเหล่านี้จำเป็นต่อการเปลี่ยน homocysteine ไปเป็น methionine และ cysteine⁵⁰ ดังนั้นการรับประทานโฟเลตและวิตามินเหล่านี้ในปริมาณสูงจึงช่วยชะลอความเสื่อมของสมอง การเลือกรับประทาน non-hydrogenated unsaturated fat และ n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) จากปลา และการรับประทาน hydrogenated และ saturated fat ในปริมาณต่ำ จะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้นการบริโภคอาหารในชีวิตประจำวันจึงมีอิทธิพลต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์⁵¹ การรับประทาน hydrogenated และ saturated fat มีความสัมพันธ์กับการใช้อินซูลินในการลดน้ำตาลในเลือดไม่ได้ผล⁵² ซึ่งการมีระดับอินซูลินในเลือดสูงจะชักนำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ได้⁵³ ดังนั้นจึงแนะนำให้รับประทาน saturated และ trans fatty acid ในปริมาณต่ำ และรับประทาน monounsaturated, polyunsaturated และไขมันจากปลาในปริมาณสูงเพื่อลดอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์

แอลกอฮอล์จะทำลายสมองของหนูทดลองเพราะทำให้เกิด oxidative stress⁵⁴ และการทำงานของไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ผิดปกติไป⁵⁵ แต่อย่างไรก็ตามการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่เหมาะสมจะช่วยลดการเสื่อมของสมองและลดโอกาสแตกของเส้นเลือดในสมอง⁵⁶ โดยแอลกอฮอล์มีผลเพิ่มความเข้มข้นของ high-density lipoprotein (HDL) ลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และเพิ่มการทำงานของ endothelial cell จึงช่วยลดโอกาสของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งโรคอัลไซเมอร์ จากการทดลองเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ดื่มแอลกอฮอล์ วันละ 3 ครั้ง ครั้งละ 1 แก้ว เป็นประจำทุกวัน กับกลุ่มที่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ พบว่ากลุ่มที่ดื่มแอลกอฮอล์มีอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์และโรคสมองเสื่อมลดลง⁵⁷ นอกจากนี้ยังพบว่าไวน์ซึ่งประกอบด้วยสารต้านออกซิเดชันจำพวกฟลาโวนอยด์ (ไม่พบในเบียร์และสุรา) สามารถลดอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้ จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าสารอาหารหลายชนิดมีประโยชน์ในการป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ อย่างไรก็ตามหากอาการของโรครุนแรงมากควรต้องรักษาด้วยวิธีการอื่น

การรักษาโรคอัลไซเมอร์มีหลายวิธี ดังนี้ (1) การให้วัคซีนเสริมสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย เพื่อป้องกันการสะสมของ β -amyloid ในสมอง⁵⁸⁻⁶¹ (2) การใช้ secretase inhibitors เพื่อกระตุ้นการสร้าง β -amyloid-cleaving-enzyme ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สามารถทำลาย β -amyloid ได้⁶² และ (3) การใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เช่น aspirin, ibuprofen และ naproxen เพื่อรักษาอาการอักเสบของสมอง⁶³ นอกจากนี้ยังมีการใช้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และฮอร์โมนเพื่อรักษาและป้องกันโรคอัลไซเมอร์⁶⁴⁻⁷³

สารต้านออกซิเดชันที่นำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์สามารถแบ่งออกได้ตามกลไกการออกฤทธิ์⁵⁸ ดังนี้ (1) ยับยั้งการเกิด free radical (2) กำจัด free radical ด้วยกลไกทางเคมี (3) ทำลายพิษที่เกิดจาก reactive oxygen species ด้วยเอนไซม์ และ (4) ชักนำให้เซลล์เกิดกลไกป้องกันตนเองโดยกระตุ้นให้เกิด gene transcription นอกจากนี้ยังสามารถ

แบ่งสารต้านออกซิเดชันตามโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ได้ดังนี้ (1) direct antioxidant เป็นสารประกอบที่รบกวนการเกิด free radical โดยเข้าทำปฏิกิริยากับ reactive oxygen species สารในกลุ่มนี้ ได้แก่ aryl amine และ indole, carotene, lycopene, retinol และ polyene, tocopherol, flavonoid และ polyphenol เป็นต้น (2) indirect antioxidant เป็นสารประกอบที่ป้องกันการเกิด free radical สารในกลุ่มนี้ ได้แก่ aminooxidase inhibitor, calcium antagonist, dopamine receptor agonist, glutamate receptor antagonist, ion chelator และ nitric oxide synthase inhibitor (3) metabolic antioxidant สารในกลุ่มนี้จะช่วยลดการทำลายเซลล์ และ (4) สารที่ช่วยปรับระดับของ free radical สารในกลุ่มนี้ ได้แก่ ubiquinone และ idebenone, N-acetyl-cysteine, glutathione, 2-oxo-thiazolidine-4-carboxylate, N-butyl- α -phenylnitron, carnitine, creatine และ lipoic acid (thioctic acid) จากที่กล่าวมาพบว่าวิตามินอีถูกจัดอยู่ในกลุ่ม direct antioxidant ที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็นสารประกอบที่ชอบไขมันและมีหมู่ฟีนอลอยู่ในโครงสร้าง มีกลไกการออกฤทธิ์โดยหมู่ไฮดรอกซิลของวิตามินอีจะให้โปรตอนแก่ reactive hydroxyl radical เพื่อให้ free radical ชนิดนี้ไม่มีตัวและทำให้อิเล็กตรอนขาดคู่ (unpaired electron) ไม่มีพิษต่อเซลล์ ดังนั้นวิตามินอีจึงป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันบน side chain ที่เป็นคาร์โบไฮเดรตไม่อิ่มตัวซึ่งอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ และขัดขวางการเกิด chain reaction ของ lipid oxidation⁵⁸

ในปัจจุบันยังได้มีการรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยเอสโตรเจน (estrogen หรือ estradiol) ซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศหญิงที่จัดเป็นสเตียรอยด์ชนิดหนึ่งที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับวิตามินอี โดยที่โมเลกุลของสารทั้งสองจะมี phenolic radical scavenging moiety และ lipophilic cholesteral moiety ที่เหมือนกัน ดังนั้นเอสโตรเจนจึงมีฤทธิ์เป็นสารต้านออกซิเดชันเช่นเดียวกับวิตามินอี โดยเอสโตรเจนจะใช้ phenolic A ring ไปยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ในเซลล์ประสาท⁶⁴⁻⁶⁶ จากการทดลองใช้เอสโตรเจนในสตรีวัยหมดระดูที่ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์พบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น^{67,68} มีการเตรียมเอสโตรเจนในหลายรูปแบบเพื่อนำมาใช้เป็นยา ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมีเอสโตรเจนในรูปแบบต่าง ๆ จำหน่ายอยู่ในท้องตลาดเป็นจำนวนมากก็ตาม แต่ชนิดที่นิยมใช้มากที่สุดจะเป็นเอสโตรเจนที่ได้จากธรรมชาติโดยพบว่า conjugated equine estrogens ซึ่งมีชื่อการค้าว่า Premarin[®] เป็นสารประกอบเชิงซ้อนจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านการเสื่อมของสมองซึ่งเป็นสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์และโรคพาร์กินสัน (Parkinson disease) ยาชนิดนี้ประกอบด้วยเอสโตรเจนอย่างต่ำ 10 ชนิด ที่อยู่ในรูปของ sulfate ester ซึ่งมี ring B ที่อิ่มตัวและไม่อิ่มตัว equine estrogen สามารถยับยั้งการเสื่อมของสมองได้เพราะมีฤทธิ์ต้าน ออกซิเดชันที่ดีมาก⁶⁹ นอกจากนี้ยังช่วยป้องกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้โดยมีฤทธิ์ต้าน กลูตาเมต (glutamate) ซึ่งจัดเป็นสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ในสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม⁷⁰ กรดอะมิโนกลูตาเมตที่ความเข้มข้นสูงจะมีผลต่อความผิดปกติของระบบประสาทในมนุษย์ เช่น หลอดเลือดสมองแตก (stroke) ภาวะเลือดมีน้ำตาลมาก (hyperglycemia) การบาดเจ็บ (trauma) โรคลมชัก (epilepsy) และภาวะสมองเสื่อมเรื้อรัง (chronic neurodegenerative state) โดยกลูตาเมตจะชักนำให้เซลล์ตายโดยการทำให้สายของ DNA แตกออก และจากการทดลองพบว่า Δ^8 -estrogens มีฤทธิ์ยับยั้งการแตกออกของ DNA ได้ดีที่สุด⁷¹

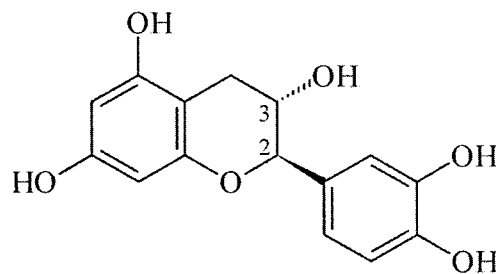
จวบจนปัจจุบันก็ยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของโรคอัลไซเมอร์ แต่พอสรุปได้ว่ามีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เกิดโรค เช่น พันธุกรรม การสะสมของ β -amyloid การอักเสบของสมอง การเกิด oxidative stress และภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน เป็นต้น จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่าการรักษาโรคอัลไซเมอร์จะประกอบด้วย 2 วิธี คือ (1) การเพิ่มความจำและรื้อฟื้นความจำ และ (2) การชะลอการดำเนินไปของโรคด้วยยาและสารต่าง ๆ องค์การอาหารและยาอมรับให้ใช้ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitors สำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์ ในอนาคตคาดว่าจะนำกรดโฟลิก (folic acid) ยาต้าน

อีกเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติอีกหลายชนิดมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ ได้มีการทดลองนำวิตามินอี วิตามินซี วิตามินบี 12 โฟเลต สังกะสี ทองแดง แมงกานีส กรดอะมิโนอาร์จินีน (arginine) และโปรตีนในนม (whey protein ที่ประกอบด้วย cysteine เป็นส่วนใหญ่) มาใช้รักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เพื่อป้องกันน้ำหนักตัวลดและชะลอการสูญเสียความจำ จากการทดลองพบว่าสารเหล่านี้ช่วยลดโคเลสเตอรอลในเลือดได้ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความก้าวหน้าของโรคอัลไซเมอร์⁷² นอกจากนี้ยังได้มีการนำสารสกัดจากใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba*)⁷³ และ idebenone (coenzyme Q10 analogue)⁷⁴ มาใช้รักษาอีกด้วย

จากการทดลองรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยยาและสารต่าง ๆ เพื่อเพิ่มความจำให้แก่ผู้ป่วย โดยการนำ phosphatidylserine (PS), phosphatidylcholine (PC), citicoline, piracetam, vinpocetine, acetyl-L-carnitine (ALC) และสารต้านออกซิเดชัน (เช่น วิตามินอี) มาใช้รักษาผู้ป่วยเพื่อช่วยเพิ่มความจำ⁷⁵ พบว่า PS จะมีผลต่อความแก่ของเซลล์ประสาทและความจำในสัตว์ โดยจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการส่งกระแสประสาทในสมอง PC และ citicoline จะช่วยเพิ่มการสังเคราะห์และการส่งผ่านของกระแสประสาทที่มีความสำคัญต่อความจำ อย่างไรก็ตาม PC ไม่ได้รับการยืนยันว่าสามารถฟื้นฟูความจำในผู้ป่วยได้ แต่สามารถเพิ่มความจำในผู้สูงอายุปกติได้ สำหรับ citicoline ซึ่งเป็นสารที่มีความสำคัญต่อการป้องกันเซลล์ประสาทจากสารพิษที่ทำให้เกิดออกซิเดชันในเซลล์ประสาทและมีโครงสร้างทางเคมีคล้าย choline ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ ACh จะช่วยเพิ่ม ACh ในสมองได้นั้นไม่สามารถเพิ่มความจำในผู้สูงอายุปกติได้ piracetam จัดเป็น nootropic drug ที่นิยมใช้เพิ่มความจำ มีจำหน่ายทั่วไปในชื่อการค้า Nootropil[®] และ Pirroxil[®] สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์ประสาทในสัตว์ทดลองได้บ้าง โดยกระตุ้นการสร้างหรือการหลั่ง ACh แต่ยังไม่มียืนยันที่ชัดเจน vinpocetine สามารถเพิ่มการไหลเวียนของโลหิตและเมแทบอลิซึมในสมอง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า vinpocetine จัดเป็นอัลคาลอยด์จำพวก vinca alkaloid ที่ได้มาจาก vincamine (สารสกัดจาก periwinkle plant) เคยถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่สูญเสียการไหลเวียนโลหิตในสมองที่เกิดจากสมองขาดออกซิเจน ในปัจจุบันนำมาใช้ในรูปแบบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อเพิ่มความจำ สามารถลดการสูญเสียเซลล์ประสาทที่เกิดจากการไหลเวียนโลหิตในสมองลดลง จากการศึกษาในผู้สูงอายุที่มีปัญหาเรื่องความจำที่เกิดจากการไหลเวียนโลหิตในสมองลดลงหรือโรคสมองเสื่อม พบว่า vinpocetine สามารถเพิ่มความจำได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก (placebo) สำหรับ ALC จัดเป็นกรดอะมิโนที่นำมาใช้ในรูปแบบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อบำรุงสมอง สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ ช่วยเพิ่มการสังเคราะห์และการหลั่ง ACh มีความเกี่ยวข้องกับการสร้างพลังงานของเซลล์โดยเฉพาะเซลล์ประสาทและช่วยกำจัดกรดไขมันที่เป็นพิษออกจากเซลล์ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ALC สามารถเพิ่มจำนวนรีเซปเตอร์บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาท จากการทดลองในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ยังไม่พบรายงานที่ ALC สามารถเพิ่มความจำในผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก วิตามินอีเป็นสารต้านออกซิเดชันที่สามารถชะลอความจำเสื่อมในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ได้ แต่ยังไม่พบรายงานที่แสดงให้เห็นว่าความจำดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามมักมีการนำวิตามินอีมาใช้ร่วมกับยาหรือสารอื่นเพื่อเพิ่มความจำ

จากที่กล่าวมาข้างต้นว่าผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จะมีการสะสม β -amyloid ใน amygdala, hippocampus และ neocortex ของสมอง ซึ่ง β -amyloid เป็นเปปไทด์ที่ถูกสังเคราะห์โดยเอนไซม์ β -secretase ต่อมาได้ค้นพบว่า catechins ที่มีอยู่ในชาเขียว (green tea) มีฤทธิ์ยับยั้ง β -secretase ได้ดีมาก⁷⁶ จากความรู้ดังกล่าวจึงได้มีการค้นหาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์เป็น β -secretase inhibitor ในพืชสมุนไพร 260 สายพันธุ์ จากการแยกสกัดสารให้บริสุทธิ์

ควบคู่ไปกับการทดสอบฤทธิ์ต้าน β -secretase ทำให้ค้นพบสารประกอบหลายชนิดที่มีฤทธิ์เป็น β -secretase inhibitor เช่น (-)-epigallocatechin gallate, (-)-epicatechin gallate และ (-)-gallocatechin gallate มีฤทธิ์ยับยั้ง β -secretase ที่ IC_{50} เท่ากับ 1.6×10^{-6} , 4.5×10^{-6} และ 1.8×10^{-6} โมลาร์ ตามลำดับ ความรู้เหล่านี้ได้นำไปสู่การสังเคราะห์ catechin อีกหลายชนิด เช่น (-)-catechin gallate, (-)-gallocatechin และ (-)-epigallocatechin ซึ่งแสดงฤทธิ์ยับยั้ง β -secretase ที่ IC_{50} เท่ากับ 6.0×10^{-6} , 2.5×10^{-6} และ 2.4×10^{-6} โมลาร์ ตามลำดับ⁷⁶ อย่างไรก็ตาม (+)-catechin, (-)-catechin, (+)-epicatechin และ (-)-epicatechin ต่างแสดงฤทธิ์ยับยั้ง β -secretase ได้ต่ำมาก จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์พบว่า pyrogallol moiety บน C-2 และ/หรือ C-3 ของ catechin skeleton มีความสำคัญมากในการออกฤทธิ์ยับยั้ง β -secretase ในขณะที่ stereochemistry ของ C-2 และ C-3 ไม่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์⁷⁶ จากการทดลองพบว่า catechin ออกฤทธิ์เป็น non-competitive β -secretase inhibitor แนวทางในการพัฒนา β -secretase inhibitor คือ โมเลกุลของสารยับยั้ง (inhibitor) จะต้องผ่าน blood-brain barrier และเยื่อหุ้มเซลล์ในสมองได้ดี มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ และมีความชอบไขมันค่อนข้างมาก ดังนั้นจึงต้องมีการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้งเหล่านี้ต่อไปเพื่อใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์

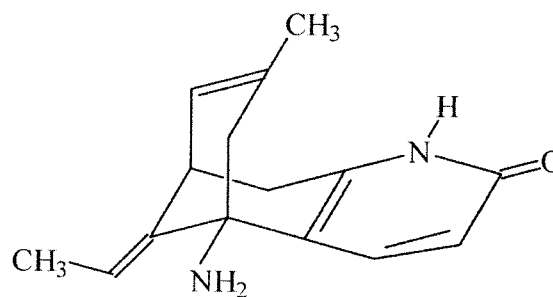


รูปที่ 1 : โครงสร้างทางเคมีของ (+)-catechin⁷⁶

จากการศึกษาทางด้านประสาทวิทยาและชีวโมเลกุลพบว่าการทำงานที่เพิ่มขึ้นของเอนไซม์ butyrylcholinesterase (BChE) จะมีผลเพิ่มความเสถียรและ/หรืออาการของโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้นจึงได้สังเคราะห์ N^1, N^6 -bisnorcymserine จากสารตั้งต้น physostigmine ให้มีฤทธิ์เป็น BChE inhibitor ที่แรงและมีความจำเพาะเจาะจงในการยับยั้งเอนไซม์ BChE อย่างผันกลับได้⁷⁷ แต่อย่างไรก็ตามขั้นตอนในการสังเคราะห์ค่อนข้างยุ่งยาก เนื่องจากมี enantiomer เกิดขึ้นหลายชนิดในระหว่างกระบวนการสังเคราะห์ ดังนั้นจึงต้องเลือก enantiomer ที่มีฤทธิ์มาใช้เป็นยาเท่านั้น นอกจากการรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยวิตามินและยาที่ได้จากการสังเคราะห์แล้วยังมีการนำสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากพืชและสิ่งมีชีวิตในทะเลมาทดลองใช้อีกด้วย โดยอาจใช้ในรูปแบบของยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารดังจะกล่าวต่อไป

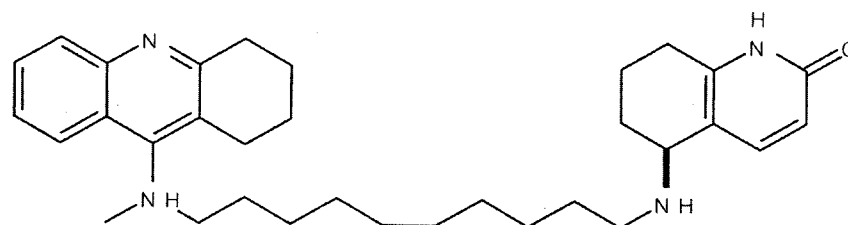
Huperzine A เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็นอัลคาลอยด์จำพวก unsaturated sesquiterpene alkaloid⁷⁸ ที่แยกได้จากมอส *Huperzia serrata* มีชื่อเรียกในภาษาจีนว่า Qian Ceng Ta หรือ Jin Bu Huan (แปลว่ามีค่ามากกว่าทอง) ในยาจีนแผนโบราณจะใช้มอสชนิดนี้รักษาอาการไข้ อาการอักเสบ การไหลเวียนโลหิตที่ผิดปกติ และโรคจิตเภท (schizophrenia)^{79,80} อัลคาลอยด์ชนิดนี้มีฤทธิ์ยับยั้ง acetylcholinesterase (AChE) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ทำลาย ACh ในสมองด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิส จึงทำให้ปริมาณ ACh ใน neuronal synaptic cleft ของสมองเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การส่งกระแสประสาทในสมองดีขึ้น^{81,82} โดย huperzine A จะจับกับ tyr 337 ใน choline site ของ AChE ด้วยพันธะไฮโดรเจน ซึ่งการจับที่จำเพาะเจาะจงเช่นนี้จะพบได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเท่านั้น⁸³ นอกจากนี้ huperzine A ยังสามารถผ่าน blood-brain barrier ของสมองได้ดีกว่า physostigmine, galanthamine, donepezil และ tacrine⁸⁴ ซึ่งจัดเป็น AChE inhibitors จำพวกหนึ่ง huperzine ประกอบด้วย enantiomer 2 ชนิด คือ (-)-huperzine A

และ (+)-huperzine A สามารถพบ (-)-huperzine A ได้ในธรรมชาติและมีฤทธิ์ดีกว่า (+)-huperzine A⁸⁵ จากการทดลองพบว่า huperzine A ช่วยเพิ่มความจำให้แก่สัตว์ทดลองหลายชนิดและสามารถชะลออาการความจำเสื่อมในลิงสูงอายุได้^{86,87} ต่อมาได้มีการนำ huperzine A มาทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 4 กับผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์พบว่าสามารถเพิ่มความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก อาการข้างเคียงจาก peripheral cholinergic effect ของ huperzine A มีน้อยมาก เช่น เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาการไม่สบายที่กระเพาะและลำไส้ ปวดศีรษะ และหัวใจเต้นช้าลง⁸⁸⁻⁹⁰ แต่อย่างไรก็ตาม huperzine A ก็มีพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ในประเทศสหรัฐอเมริกาและบางประเทศในยุโรปยังไม่รับรองให้ใช้ huperzine A เป็นยารักษาโรคอัลไซเมอร์ แต่อนุญาตให้ใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับผู้ป่วยที่สูญเสียความจำและสมองเสื่อมเท่านั้น⁹¹ จากผลการทดลองดังกล่าวจึงทำให้ชาวตะวันตกหันมาสนใจ huperzine A และอนุพันธ์ของ huperzine A ในการนำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์



รูปที่ 2 : โครงสร้างทางเคมีของ huperzine A⁷⁸

ในปัจจุบันได้มีการสังเคราะห์ยาใหม่ให้มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับ huperzine A มากขึ้น และพบว่า tacrine-huperzine A hybrid ที่เกิดจากการรวมกัน (fusion) ระหว่าง (-)-huperzine A กับ tacrine นั้นสามารถจับกับ AChE ได้ดีกว่า tacrine⁹² ในบรรดา hybrid ทั้งหมดที่สังเคราะห์ขึ้นมา พบว่า huperzine X ซึ่งเป็นการรวมกันระหว่าง carbobicyclic substructure ของ huperzine A กับ 4-amino-quinoline substructure ของ tacrine สามารถจับกับ AChE ได้ดีที่สุด โดยจับกับเอนไซม์ AChE ได้ดีกว่า huperzine A ถึง 180 เท่า และดีกว่า tacrine ถึง 1,200 เท่า นอกจากนี้ยังได้เตรียม huperzine A ในรูปของ prodrug ที่เรียกว่า ZT-1 ซึ่งจะถูกไฮโดรไลซ์ในร่างกายได้เป็นสารออกฤทธิ์ huperzine A⁹³



รูปที่ 3 : โครงสร้างทางเคมีของ tacrine-huperzine A hybrid⁹²

นอกจาก huperzine A จะยับยั้ง AChE ได้แล้ว ยังมีฤทธิ์อย่างอื่นอีก เช่น (1) ลดความเป็นพิษของแก๊สพิษและสารฆ่าแมลงจำพวก organophosphate ที่มีพิษต่อระบบประสาท (2) ป้องกันพิษของกลูตาเมตที่มีผลทำลายเซลล์ประสาท เนื่องจากกลูตาเมตจะกระตุ้น N-methyl-D-aspartate receptor และเพิ่มการเข้าสู่เซลล์ประสาทของ

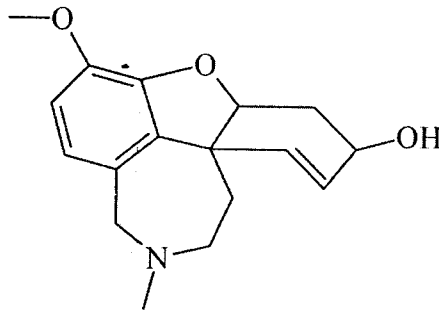
แคลเซียมไอออน ซึ่งระดับแคลเซียมที่สูงมากนี้จะทำให้เซลล์ประสาทตายได้^{94,95} (3) ปองกัน oxidative stress ซึ่งเกิดจาก free radical ทำลายการทำงานของเซลล์ และ (4) ปองกันการทำลายสมองอันเนองมาจาก hypoxic-ischemic injury

EGb 761 เป็นสารสกัดจากใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba*) มีฤทธิ์ยับยั้งการทำลายเซลล์ประสาทที่เกิดจาก hydroxyl radical, staurosporine และ β -myloid peptide ได้มีการศึกษาผลของ EGb 761 ที่มีต่ออัตราการรอดชีวิตของเซลล์ประสาทหลังจากที่ได้รับ staurosporine (มีฤทธิ์ยับยั้ง protein kinase จึงทำให้เซลล์ประสาทตาย) โดยพบว่า EGb 761 ที่ความเข้มข้น 200 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและลดการรวมกันของนิวเคลียสของเซลล์ประสาทหลังจากได้รับ staurosporine ที่ความเข้มข้น 200 นาโนโมลาร์⁹⁶ กลไกการออกฤทธิ์ของ EGb 761 ได้แก่ (1) เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของเซลล์ประสาทโดยการยับยั้ง caspase-3 (2) ยับยั้งการสร้าง superoxide และ (3) ปองกันการสร้าง β -amyloid fibril ในเซลล์ประสาท⁹⁷ โดยการยับยั้ง hydroxyl radical ที่เป็นต้นเหตุทำให้เซลล์ตาย

ในปัจจุบันได้มีการนำสารต้านออกซิเดชัน hydroxystilbene resveratrol ซึ่งเป็นสารจำพวก phytoalexin ที่สกัดได้จากเปลือกของผลองุ่นดำเต็มลงในผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพ⁹⁸ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อปองกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์ สารชนิดนี้สามารถลดการเกิด reactive oxygen species ได้ จึงช่วยปองกันเยื่อหุ้มเซลล์จากการถูกทำลายโดยกระบวนการออกซิเดชัน และปองกันการแตกของ DNA ต่อมาได้มีการนำมารักษาโรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์คินสัน ภาวะหลอดเลือดมีลิ้มเลือด ภาวะหลอดเลือดแข็งตัว และยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอก การรับประทานไวน์แดงที่มี resveratrol จะมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ที่ลดลงของโรคหลอดเลือดแข็งตัว⁹⁹ และโรคอัลไซเมอร์^{100,101} จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่า resveratrol เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สามารถปองกันการทำลายของเซลล์ประสาทได้

จากการศึกษาทางด้านระบาดวิทยาพบว่า การได้รับอะลูมิเนียม (Al) เป็นระยะเวลาเนานจะทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ เนองจากเอนไซม์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการส่งกระแสประสาทในสมอง เช่น choline acetyl transferase (ChAT), AChE, monoamine oxidase (MAO) และ glutamate α -decarboxylase (GAD) ทำงานผิดปกติไป จึงทำให้เกิดอาการอักษะที่เซลล์สมอง มีการสะสมของ β -amyloid ในสมอง และลดกระบวนการชีวสังเคราะห์ของสารสื่อประสาทจากการทดลองโดยใช้สารสกัดจากรากพืชสมุนไพร *Dipsacus asper Wall* เป็นเวลาติดต่อกันเนานกว่า 5 เดือน พบว่าสามารถเพิ่มความจำของหนูทดลองที่ได้รับอะลูมิเนียมเป็นระยะเวลาเนานได้ โดยออกฤทธิ์ต้านการสะสม β -amyloid ในบริเวณ hippocampus ของสมอง¹⁰² ในอดีตชาวจีนใช้พืชสมุนไพรชนิดนี้รักษาอาการอักษะ ปวดหลัง ปวดเข่า ข้ออักเสบรูมาตอยด์ แทงคูกคาม และกระดูกแตก สารสำคัญในพืชชนิดนี้ คือ *Dipsacus saponin C* มีฤทธิ์แก้ปวดต้านอักษะ และเพิ่มกระบวนการชีวสังเคราะห์ของสารสื่อประสาทให้กลับคืนสู่สภาพปกติ

นอกจาก huperzine A และ physostigmine (เป็นอัลคาลอยด์จากธรรมชาติที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง AChE) แล้วยังพบ (-)-galanthamine ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ในดอกของพืช *Galanthus nivalis* และยังพบได้ในพืชตระกูล Amaryllidaceae มีฤทธิ์เป็น competitive AChE inhibitor¹⁰³ ในอดีตใช้สารสกัดหยาบจากพืชชนิดนี้รักษาอาการปวดประสาทที่ใบหน้า และอาการอัมพาตที่หลงเหลืออยู่ในผู้ป่วยโรคโปลิโอ¹⁰⁴ ต่อมาได้นำ (-)-galanthamine มาใช้รักษาโรคจิตเภท โรคสมองเสื่อม และโรคอัลไซเมอร์ โดยเตรียมให้อยู่ในรูปของ hydrobromide salt ที่มีชื่อการค้าว่า Reminy[®] หรือ Nivalin[®] อย่างไรก็ตามเนองจาก (-)-galanthamine ที่แยกได้จากพืชนั้นจะประกอบด้วย (+)-galanthamine จึงต้องทำการแยกเฉพาะ (-)-galanthamine ที่มีฤทธิ์ดีกว่าออกมา^{105,106} เทคนิคที่ใช้แยก enantiomer ให้บริสุทธิ์ในที่นี้ คือ capillary electrophoresis¹⁰⁴ นอกจากนี้ยังพบว่าสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จากขมิ้น (*Curcuma longa*) มีฤทธิ์ลดการสะสมของ β -amyloid ในสมอง¹⁰⁷ จึงสามารถนำมาพัฒนาเพื่อใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ได้

รูปที่ 4 : โครงสร้างทางเคมีของ (-)-galanthamine (GAL)¹⁰³

จากที่กล่าวมาพบว่าวิตามินและสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดมีสรรพคุณป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ได้อย่างไรก็ตามเพื่อให้ผลในการรักษาที่ดีที่สุดจึงได้พัฒนาโดยการนำวิตามินอี วิตามินซี และสารสกัดจากใบแปะก๊วย ที่จัดเป็นสารต้านออกซิเดชัน มาใช้ร่วมกันเพื่อเสริมสร้างความจำ โดยพบว่าการใช้สารต้านออกซิเดชันร่วมกันหลายชนิด จะสามารถลดการทำลาย DNA และลดการตายของเซลล์ประสาทได้ดี ซึ่งการใช้สารต้านออกซิเดชันร่วมกันระหว่างกลุ่มที่ละลายได้ดีในน้ำ (เช่น วิตามินซี) และกลุ่มที่ละลายได้ดีในไขมัน (เช่น วิตามินอี) จะมีฤทธิ์เสริมกันในการป้องกันการเกิดออกซิเดชันในสมอง และป้องกัน DNA ถูกทำลาย จึงทำให้สัตว์ทดลองมีอายุยืนยาวขึ้น¹⁰⁸ นอกจากนี้ยังมีการใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับสารสกัดจากรากโสม (ginseng) หรือการใช้เอสโตรเจนร่วมกับฮอร์โมนชนิดอื่น เพื่อรักษาสตรีวัยหมดระดูที่ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์

นอกจากพืชจะเป็นแหล่งของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์รักษาโรคอัลไซเมอร์แล้ว ยังพบว่ามีสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลที่มีฤทธิ์เช่นเดียวกันนี้ด้วย โดยทั่วไปเอนไซม์ protein kinase ซึ่งมีอยู่มากกว่า 2,000 ชนิด จะทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ ซึ่งจากการศึกษาในเบื้องต้นพบว่าสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ protein kinase บางชนิดสามารถนำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ได้ hymenialdisine จัดเป็น kinase inhibitor ชนิดใหม่ที่แยกได้จากฟองน้ำในทะเลชนิดหนึ่ง¹⁰⁹ มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclin-dependent kinase, glycogen synthase kinase-3 β และ casein kinase 1 โดยใช้พันธะไฮโดรเจนจับกับเอนไซม์ที่บริเวณ Glu81 และ Leu83 กลไกการออกฤทธิ์ของ hymenialdisine เกิดจากการยับยั้ง cyclin-dependent kinase 5/p35 และ glycogen synthase kinase-3 β โดยขัดขวางขบวนการเติมหมู่ฟอสเฟต นอกจากนี้ยังทำให้เกิด down-regulation ของ Pak1 kinase ในเซลล์ประสาท และขัดขวางการเติมหมู่ฟอสเฟตของ microtubule-binding protein tau ในปัจจุบันกำลังพยายามพัฒนา hymenialdisine ให้เป็นยา รักษาโรคอัลไซเมอร์

บทสรุป

วัตถุประสงค์ของการรักษาโรคอัลไซเมอร์ คือ การชะลอความก้าวหน้าของโรคและการรักษาโรคด้วยยา วิตามิน และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ เพื่อฟื้นฟูความจำ สำหรับสตรีวัยหมดระดูที่ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ควรทำการรักษาด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจน เพราะนอกจากจะชะลอความก้าวหน้าของโรคได้แล้วยังช่วยป้องกันอาการที่เกิดจากการขาดเอสโตรเจนได้ด้วยโดยเฉพาะภาวะกระดูกพรุน สารต้านออกซิเดชันที่นิยมใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ วิตามินอี และวิตามินซี นอกจากนี้ในปัจจุบันยังพบว่าการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่เหมาะสมจะช่วยลดอัตราความเสี่ยงต่อโรคอัลไซเมอร์ได้ อย่างไรก็ตามหากการใช้วิตามิน สารอาหาร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ไม่สามารถชะลอการดำเนินไปของโรคได้ จำเป็นต้องใช้ยารักษาโรคอัลไซเมอร์ซึ่งมีจำหน่ายอยู่หลายชนิด เช่น tacrine (Cognex[®]), SDZ ENA-713 (Exelon[®]), metrifonate และ E2020 (Aricept[®]) เป็นต้น จากที่กล่าวมาพอสรุปได้ว่าการป้องกันโรคอัลไซเมอร์