

บทความพิเศษ

เภสัชพันธุศาสตร์ของยา donepezil สำหรับการรักษาโรคอัลไซเมอร์

รุ่งรัตน์ ปิยนันท์จรัสศรี และ จูติพล เยาวลักษณ์

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ระบาดวิทยาโดยสังเขป

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's dementia) ถูกค้นพบโดยนายแพทย์ชาวเยอรมันชื่อ Alois Alzheimer ในปี ค.ศ. 1906 เป็นโรคที่เกิดจากความเสื่อมของเซลล์ในระบบประสาท (neurodegenerative disorder) และเป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ พบว่ามากกว่าร้อยละ 80 ของภาวะสมองเสื่อมเกิดจากโรคอัลไซเมอร์¹ สำหรับระบาดวิทยาโดยสังเขป คือ ปี ค.ศ. 2010 มีผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม 35.6 ล้านคนและประมาณว่าจะเพิ่มจำนวนเป็นสองเท่าในทุก 20 ปี นั่นคือ 65.7 ล้านคนในปี ค.ศ. 2030 และ 115.4 ล้านคนในปี ค.ศ. 2050² โดยคาดการณ์ว่าในปี ค.ศ. 2050 จะมีผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์รายใหม่ 1 คนต่อทุก 33 วินาที¹

ในประเทศไทยพบว่าภาวะสมองเสื่อมเป็นโรคที่เป็น 1 ใน 5 อันดับแรกที่พบในผู้สูงอายุ และผู้สูงอายุเพศหญิงมีสัดส่วนมากกว่าเพศชายเล็กน้อยข้อมูลจาก Access Economics Pty Limited 18, 2006 พบว่า ในปี ค.ศ. 2005 ประเทศไทยมีผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมสูงถึง 229,100 คน และคาดว่าจะเพิ่มเป็น 450,200 คน และ 1,233,200 คนภายในปี ค.ศ. 2020 และ 2050 ตามลำดับ และได้ประมาณการณ์จำนวนผู้ป่วยรายใหม่จะเพิ่มสูงขึ้นเป็น 137,200 คนต่อปีในปี ค.ศ. 2020 และ 377,000 คนต่อปีในปี ค.ศ. 2050

โรคอัลไซเมอร์ เป็นโรคที่มีสาเหตุในการเกิดโรคที่ซับซ้อน พบว่าอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญมากที่สุดของการเกิดโรคเนื่องจากอายุมากขึ้นจะมีการเสื่อมของเซลล์ประสาทมากขึ้นตามไปด้วย ปัจจัยที่มีความสำคัญ คือ การกลายพันธุ์ของยีนบางชนิด คือ APP (Amyloid beta Precursor Protein), PSEN (Presenilin1,2) และ APOE ซึ่งเป็นยีนที่มีผลต่อการเกิด amyloid plaque ทำให้เกิดอาการของโรคได้ไวขึ้นหรือมีความรุนแรงของโรคมากขึ้นได้นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการศึกษากายที่พบว่า ปัจจัยภายนอกที่เกี่ยวกับวิถีชีวิต เช่น ลักษณะอาหารที่รับประทาน กิจกรรมที่ทำประจำวัน โรคหัวใจและหลอดเลือด หรือระดับการศึกษา เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการแสดงอาการ การดำเนินโรค และการพยากรณ์โรคได้³

การดำเนินของโรคตามเกณฑ์ของ National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) แบ่งเป็น 3 ระยะ คือ

1. ระยะ Preclinical stage ระยะนี้จะไม่แสดงอาการใด ๆ แต่ถ้าทำการตรวจโดยใช้ Neuroimaging technique อาจพบ biomarker ต่าง ๆ เช่น amyloid plaque ได้
2. ระยะ Mild cognitive impairment (MCI) จะพบอาการหลงลืมโดยเฉพาะความจำระยะสั้น ความสามารถในการคิด การใช้ภาษา ความสนใจสิ่งต่าง ๆ จะลดลง
3. ระยะ Dementia stage แบ่งเป็น 2 ระยะย่อย คือ moderate สูญเสียความจำมากขึ้น มีพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลง มีอาการหวาดระแวง หลงผิด หรือประสาทหลอนได้ และในระยะ severe ผู้สูญเสียความจำจะเสีย

ได้รับต้นฉบับ 29 มกราคม 2567 แก้ไขบทความ 5 กุมภาพันธ์ 2567 รับลงตีพิมพ์ 20 กันยายน 2567

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ เภสัชกร ดร.จูติพล เยาวลักษณ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 โทร: 0-2419-7007 E-mail: thitipon.bt@gmail.com

มากขึ้นจนไม่สามารถทำอะไรได้ เคลื่อนไหวลำบาก มีปัญหาในการทำกิจวัตรประจำวัน เช่น อาบน้ำหรือรับประทานอาหารเองไม่ได้ การขับถ่ายหรือการกลืนลำบาก ต้องมีผู้ดูแลตลอดเวลา ผู้ป่วยมักเสียชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 3-10 ปี เนื่องจากโรคแทรกซ้อน เช่น การสำลัก หรือการติดเชื้อ เป็นต้น

จากการดำเนินของโรคจะเห็นว่าถ้าผู้ป่วยได้รับยาในช่วงแรกของการรักษาอาจชะลอการดำเนินไปของโรคได้ จึงมีคำแนะนำให้ใช้ยาตั้งแต่ช่วง MCI เพื่อช่วยชะลอระยะเวลาที่โรคจะที่ดำเนินสู่ระยะ dementia stage ได้³

แนวทางการรักษา

เป้าหมายหลักในการรักษาโรคมีความแตกต่างกันขึ้นกับความรุนแรงของโรค โดยแนวทางการรักษาโดยทั่วไป แนะนำให้ใช้ยา 2 กลุ่ม คือ ยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitor ได้แก่ donepezil, rivastigmine และ galantamine ซึ่งใช้ได้ในทุกระยะของโรค และยาในกลุ่ม NMDA receptor antagonist ได้แก่ memantine ซึ่งใช้สำหรับกรณีที่ระยะความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับปานกลางจนถึงระดับรุนแรง

โดเนเพซิล (Donepezil) เป็นยาในกลุ่มโคลีนเอสเตอเรสอินฮิบิเตอร์ (Cholinesterase inhibitors) ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 1997 เพื่อใช้สำหรับการรักษาภาวะสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก ระยะปานกลาง และระยะรุนแรง และภาวะสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมอง (vascular dementia) โดยขนาดที่แนะนำ คือ เริ่มต้นรับประทานครั้งละ 5 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง และควรใช้ยาต่อเนื่องกันไม่น้อยกว่า 1 เดือน เพื่อให้เกิดผลการรักษาทางคลินิกและระดับยาคงที่ หลังการประเมินผลการรักษาทางคลินิกของการรักษาเป็นเวลา 4 ถึง 6 สัปดาห์ แล้วพบว่าผู้ป่วยทนต่อขนาดยา 5 มิลลิกรัมต่อวันได้ สามารถปรับขนาดยาให้เป็น 10 มิลลิกรัมต่อวันได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยใช้ยาในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันแล้วเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือนแล้วอาการไม่ตอบสนอง สามารถปรับยาโดยใช้ขนาดยา 23 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งได้

ตามแนวทางการรักษาโรคสมองเสื่อมของประเทศไทย โดเนเพซิล ถือเป็นยาหลักสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เดี่ยว ๆ ซึ่งต่างจากยา rivastigmine และ galantamine ที่นิยมในการรักษาภาวะสมองเสื่อมที่เกิดจากโรคพาร์กินสันและสมองเสื่อมที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง ตามลำดับ ดังนั้นในบทความนี้จะกล่าวถึงยาโดเนเพซิลเท่านั้น⁴

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

Acetylcholine เป็นสารสื่อประสาทในสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการรับรู้ ความจำ การเรียนรู้ ซึ่งถูกสร้างที่บริเวณ presynaptic neuron โดยอาศัยเอนไซม์ choline acetyltransferase จากสารตั้งต้น คือ choline และ acetyl-coenzyme A จากนั้นจะถูกเก็บไว้ใน vesicle และถูกหลั่งออกมาบริเวณ synaptic cleft เพื่อจับ muscarinic receptor subtype I และ nicotinic receptor ที่อยู่ที่บริเวณ postsynaptic neuron และถูกทำลายโดยอาศัยเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรส ได้เป็น acetate กับ choline ในผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์พบว่า จะมีการเสื่อมของเซลล์ประสาทโดยเฉพาะที่บริเวณ nucleus basalis of Meynert ซึ่งเป็นกลุ่มเซลล์ cholinergic neuron ที่ทำหน้าที่สร้างสารสื่อประสาท acetylcholine ส่งไปยังบริเวณต่าง ๆ ของสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับความจำ เช่น frontal cortex หรือ hippocampus เป็นต้น

กลไกการออกฤทธิ์ของยาโดเนเพซิล คือ ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cholinesterase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ทำลาย acetylcholine ดังนั้นจึงทำให้ระดับ acetylcholine ในสมองส่วนหน้า (frontal cortex) หรือ hippocampus สูงขึ้นและ acetylcholine จะจับกับ muscarinic receptor subtype I และ nicotinic receptor ที่ postsynaptic nerve ในสมอง ทำให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของสมองในเรื่องความจำได้

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

การดูดซึม (Absorption)

ยาโดเนเพซิล มีค่าชีวประสิทธิผลร้อยละ 100 เมื่อให้โดยการรับประทาน ระดับยาสูงสุดในพลาสมาใช้เวลา 3-4 ชั่วโมง ระดับยาในพลาสมาและพื้นที่ใต้เส้นกราฟ (area under the curve) จะเพิ่มเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ได้รับ และยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 70 ชั่วโมง ดังนั้นการรับประทานยารวันละครั้งต่อเนื่องกันจะทำให้ระดับยาในพลาสมาคงที่ได้ภายใน 3 สัปดาห์ เมื่อถึงระดับคงที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาและการออกฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์เปลี่ยนแปลงน้อยมากตลอดทั้งวัน⁵

การกระจายยา (Distribution)

ยาโดเนเพซิลจะจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 95 เปอร์เซ็นต์ โดยจับกับอัลบูมิน ร้อยละ 75 และจับกับ α_1 acid glycoprotein ร้อยละ 21 แต่ยังไม่ทราบถึงการจับกับโปรตีนในพลาสมาของ O-desmethyl donepezil ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ได้⁵

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา (Metabolism)

ยาโดเนเพซิล ไฮโดรคลอไรด์ ถูกเมตาบอไลต์โดยระบบ cytochrome P450 โดย CYP2D6 เป็นหลักและ CYP3A4 เป็นส่วนน้อย กลายเป็นสารเมตาบอไลต์หลายตัวซึ่งบางตัวยังไม่ทราบว่าป็นสารอะไร มีการศึกษาโดยให้ยาโดเนเพซิลที่ติดฉลากด้วยด้วยสารรังสี ^{14}C ขนาด 5 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียวแล้ววัดรังสีในพลาสมา และคำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์ของขนาดที่รับประทาน พบว่ายายอยู่ในรูป donepezil hydrochloride ร้อยละ 30, 6-O-desmethyl donepezil ร้อยละ 11 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ตัวเดียวที่ออกฤทธิ์คล้ายกับ donepezil hydrochloride, donepezil-cis-N-oxide ร้อยละ 9, 5-O-desmethyl donepezil ร้อยละ 7 และ 5-O-desmethyl donepezil ที่รวมกับ glucuronide ร้อยละ 3 สารรังสีที่รับประทานเข้าไปถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 57 (อยู่ในรูปของ donepezil ที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 17) และขับออกทางอุจจาระร้อยละ 14.5 แสดงว่า biotransformation และการขับออกทางปัสสาวะเป็นทางหลักในการขจัดยานี้ ไม่มีหลักฐานใดแสดงถึงการไหลเวียนระหว่างลำไส้และตับของ donepezil hydrochloride หรือเมตาบอไลต์ของมัน

กระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพยาโดเนเพซิล ประกอบด้วยกระบวนการหลัก 3 ประการ คือ

1. O-demethylation จะได้เมตาบอไลต์ 2 ตัว คือ M1 และ M2 จากนั้นเกิด glucuronide conjugation ได้เป็นเมตาบอไลต์ 2 ตัว คือ M11 และ M12
2. N-dealkylation เกิดเป็นเมตาบอไลต์ M4
3. N-oxidation เกิดเป็นเมตาบอไลต์ M6 ซึ่งเกิดปฏิกิริยานี้เกิดเป็นส่วนน้อย

M1 หรือ 6-O-desmethyl-donepezil เป็นเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ได้เท่าเทียมกับยาโดเนเพซิล และพบประมาณร้อยละ 20 ของระดับยาโดเนเพซิลในพลาสมา⁵

เภสัชพันธุศาสตร์กับการรักษาโรคอัลไซเมอร์

การรักษาโรคอัลไซเมอร์ในปัจจุบันโดยการใช้ยาให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ค่อยดีนัก มีการประมาณการว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทั้ง 2 กลุ่มที่กล่าวมาข้างต้นอยู่ที่ร้อยละ 20-30 ทั้งนี้ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองอาจแบ่งกว้าง ๆ ได้ 2 ประเภท คือ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม ได้แก่ อายุ เพศ ระดับการศึกษา การใช้ยาร่วม รวมถึงสิ่งแวดล้อมและลักษณะการดำเนินชีวิต

สำหรับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม มีการศึกษาพบว่าอาจมีผลต่อการตอบสนอง (therapeutic response) สูงถึงร้อยละ 75-85 ซึ่งสามารถแบ่งกลุ่มของยีนที่ส่งผลต่อการตอบสนองได้ 4 กลุ่ม ดังนี้

1. ยีนที่เกี่ยวข้องกับ pathogenesis และ neurodegeneration (pathogenic genes) เช่น *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *APOE*
2. ยีนที่เกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา (mechanistic genes) เช่น *CHAT*, *ACHE*, *BCHE*
3. ยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา (drug metabolism related genes) เช่น *CYP3A4*, *CYP2D6*, *UGT1A1*
4. ยีนที่เกี่ยวข้องกับ transporter เช่น *ABCB1*

ในบทความนี้จะกล่าวรายละเอียดเฉพาะยีนที่มีรายงานการศึกษาอย่างมากระหว่าง *APOE*, *CYP2D6* และ *ABCB1*

APOE

Apolipoprotein E (*APOE*) ประกอบด้วย amino acids 299 ตัว มีโครงสร้างประกอบด้วย 2 ส่วน คือ N-terminal ที่เป็นส่วนที่จับกับ receptor และ C-terminal domain ที่เป็นส่วนที่จับกับไขมันโดยที่ ยีน *APOE* อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 19 ตำแหน่ง q 13.32⁶ พบที่ตับ สมอง macrophage และ monocyte⁷ *APOE* มี 3 ไอโซฟอร์ม คือ *APOE-ε2*, *APOE-ε3* และ *APOE-ε4* ซึ่งมีความแตกต่างกันที่ชนิดของกรดอะมิโนตำแหน่ง 112 และ 158 โดย *ε2*, *ε3* และ *ε4* จะมีกรดอะมิโนคือ cysteine/cysteine, cysteine/arginine และ arginine/arginine ตามลำดับ

Apolipoprotein E เป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งโคเลสเตอรอล จากกระแสโลหิตไปสู่ตัวรับที่ผิวของเซลล์ตับ ซึ่งปกติ *APOE* โดยปกติจะสร้างที่ตับ ส่วนในสมองจะสร้างที่เซลล์เกลียโดยที่ *APOE-ε2* และ *APOE-ε3* จะทำหน้าที่หมุนเวียนโคเลสเตอรอลทำให้สามารถช่วยในการซ่อมแซมการสร้างเซลล์ รวมถึงหน้าที่อื่น ๆ เช่น การเจริญเติบโตของเซลล์ประสาท เป็นต้น

ในขณะที่ *APOE-ε4* จะส่งเสริมการเกิด NFT⁸ หรือจับกับ amyloid plaque ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มมากขึ้น และทำให้การกำจัด amyloid plaque ลดลง⁹ มีผลทำให้เซลล์ประสาทถูกทำลายและตายได้ โดยที่คนที่มีความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 19 มักจะมี *APOE-ε4* มากกว่าคนปกติ โดยอัลลีล *APOE ε4* จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ที่อายุต่างๆ โดยมีการศึกษาของ Corder EH และคณะพบว่าผู้ที่ homozygous *APOE ε4* จะมีโอกาสเป็นโรคอัลไซเมอร์มากที่สุดและแสดงอาการของโรคในช่วงอายุที่เร็วกว่ากลุ่มอื่น ๆ¹⁰

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของ apolipoprotein E กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์

มีการศึกษาจำนวนมากที่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของ apolipoprotein E กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์โดยผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า ผู้ที่มีอัลลีล *APOE ε4* จะมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคอัลไซเมอร์¹¹ โดยการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Mengying Liu และคณะ ได้ทำการศึกษาผลของ *APOE* ต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ พบว่าในผู้ที่มีอัลลีล *APOE ε4* จะมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคอัลไซเมอร์ นอกจากนี้ยังพบว่าอัลลีล *APOE ε3* อาจมีส่วนในการป้องกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์^{9,12} สอดคล้องกับการศึกษาของ Ping Wu และคณะ ที่เป็นไปในลักษณะเดียวกัน และยังพบว่าผู้ที่มีจีโนไทป์แบบ *APOE ε4ε4* อาจมีความสัมพันธ์กับ late-onset AD อีกด้วย¹³ มีรายงานการศึกษาพบว่าอัลลีล *APOE ε4* เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด familial และ sporadic early-onset และ late onset AD แต่ไม่ใช่สาเหตุของการเกิดโรค โดยพบว่าความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นเป็น 3 เท่า ในผู้ที่เป็น heterozygous carriers (*APOE ε3ε4*) และ 15 เท่าในผู้ที่เป็น *ε4* homozygous carriers (*APOE ε4ε4*) ส่วนอัลลีล *APOE ε2* อาจมีส่วนป้องกันการเกิด AD ได้ (OR = 0.6) และชะลออายุที่เริ่มเกิดโรค⁷

ประมาณร้อยละ 20-25 ของประชากรทั่วไปจะมีอัลลีล *APOE* ε4 1 อัลลีล ในขณะที่ร้อยละ 40-65 ของผู้ป่วย AD จะเป็น ε4 carriers⁷ ประเทศไทยมีการศึกษาของ วรพรรณ เสนาณรงค์ และคณะ ได้ทำการศึกษาคความสัมพันธ์ของสาร *APOE* ในประชากรสูงอายุชาวไทย 172 ราย พบว่าความชุกของสารพันธุกรรม *APOE* ε2, *APOE* ε3 และ *APOE* ε4 ในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 0.03, 0.80, 0.17 ตามลำดับ และความชุกของ *APOE* ε3 และ *APOE* ε4 ในกลุ่มสมองเสื่อมเท่ากับ 0.71 และ 0.29 และร้อยละ 59.5 ของผู้สูงอายุที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ พบ *APOE* ε4 คิดเป็นค่า positive predictive value 0.60 นอกจากนี้ยังพบว่า *APOE* ε4 เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคความจำเสื่อมและใช้เป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ได้⁴

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาที่มีหลักฐานแน่นอนว่า อัลลีล apolipoprotein E ε4 (*APOE* ε4) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ แต่การตรวจยีนเพื่อการวินิจฉัยและทำนายความเสี่ยงในการเกิด late onset complex AD ยังมีจำกัด ทั้งนี้เพราะร้อยละ 75 ของผู้ที่เป็น heterogeneous ของ *APOE* ε4 ไม่เป็นโรคอัลไซเมอร์เลยตลอดช่วงชีวิต และมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ไม่มีอัลลีล *APOE* ε4¹⁵

สำหรับการศึกษาคความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของ apolipoprotein E กับผลการตอบสนองทางคลินิกจากยาโดเนเพซิลสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของ apolipoprotein E กับผลการตอบสนองทางคลินิกจากยาโดเนเพซิล^{5,16}

| ผู้วิจัย/ปีที่ตีพิมพ์ | จำนวนผู้ป่วย (คน)/เชื้อชาติ | ผลการศึกษา |
|-------------------------|-----------------------------|--|
| Greenberg, et al., 2000 | 60 American | ไม่พบความสัมพันธ์ของ <i>APOE</i> จีโนไทป์กับผลการรักษา |
| Winblad, et al., 2001 | 286 Caucasian | ไม่พบความสัมพันธ์ของ <i>APOE</i> จีโนไทป์กับผลการรักษา |
| Rigaud, et al., 2002 | 117 French | ไม่พบความสัมพันธ์ของ <i>APOE</i> จีโนไทป์กับผลการรักษา |
| Bizarro, et al., 2005 | 81 Italian | ผู้ที่มีอัลลีล <i>APOE</i> ε4 จะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าโดยประเมินจาก MMSE score |
| Kanaya, et al., 2010 | 40 Japanese | ผู้ที่มีอัลลีล <i>APOE</i> ε4 จะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ต่ำกว่าโดยประเมินจาก ADAS-Jcog score |
| Aleksandra Klimkowicz | 116 Polish | ไม่พบความสัมพันธ์ของ <i>APOE</i> จีโนไทป์กับผลการรักษา |
| Yuan Zhong, et.al | 110 Chinese | ไม่พบความสัมพันธ์ของ <i>APOE</i> จีโนไทป์กับผลการรักษา |
| Mengyuan Liu, et.al. | 206 Chinese | ไม่พบความสัมพันธ์ของ <i>APOE</i> จีโนไทป์กับผลการรักษา |

CYP2D6

ในกระบวนการสร้างเอนไซม์ *CYP2D6* ถูกควบคุมโดยยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 22 q 13.1 ซึ่งจากการศึกษาโครงสร้างของยีนพบว่ายีนมีขนาด 7 กิโลเบสประกอบด้วย 9 เอกซอน (exon) ที่มีคู่เบส 4,383 คู่ จากการศึกษาพบว่ายีนที่อยู่ใกล้เคียงกัน คือ *CYP2D7* และ *CYP2D8P* ซึ่งเป็นยีนที่ไม่ถูกกระตุ้น โดยที่ยีนทั้ง 3 ตัวความคล้ายคลึงกันของลำดับนิวคลีโอไทด์ประมาณร้อยละ 92-97 ทั้งในส่วนของอินตรอน (intron) และเอกซอน ยีน *CYP2D8P* มีการเกิด insertion, deletion และ termination ทำให้การแปลรหัสพันธุกรรมผิดไป¹⁷ ในขณะที่ *CYP2D7* มีการเกิด T insertion ที่เอกซอน 1 เป็นลักษณะของ frameshift mutation¹⁸ จากการที่ยีนทั้ง 3 ตัวอยู่ใกล้เคียงกัน จึงทำให้เชื่อว่าอาจเกิดการกลายพันธุ์ไปสู่ยีน *CYP2D6* ส่งผลให้เกิดยีนที่ผิดปกติ¹⁷

ผลจากภาวะพหุสัณฐานของ *CYP2D6* ส่งผลต่อการแสดงออกของฟีโนไทป์ที่มีผลในการเปลี่ยนแปลงยา ได้ 4 รูปแบบกล่าวคือผู้ที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลงยาแบบปกติ (extensive metabolizer: EM), ผู้ที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลงยาลดลง (intermediate metabolizer: IM), ผู้ที่มีอัตราการแปลงยาช้า (poor metabolizer : PM) และผู้ที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลงยาที่เร็วมาก (ultra-rapid metabolizer : UM) ดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3 ตามลำดับ

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะของฟีโนไทป์จากอัลลีลของ CYP 2D6 แบบต่างๆ และผลที่เกิดขึ้นในการใช้ยา¹⁷

| CYP2D6 allele | Predicted genotype | Effect | |
|--|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | Parent drug | Pro-drug |
| กลุ่มที่ประกอบด้วย homozygous หรือมี heterozygous ของ nonfunctional alleles (*3- *8, *11- *16, *18- *21, *31, *36, *38, *42, *44, *47, *51, *56, *62) | Poor metabolizer | เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษ | ผลการรักษาล้มเหลว |
| กลุ่มที่ประกอบด้วย homozygous หรือมี heterozygous ของ reduced activity alleles (*9, *10, *17, *29, *41, *49, *50, *54, *55, *59, *72) | Intermediate metabolizer | อยู่ในช่วงผลการรักษา | |
| กลุ่มที่ประกอบด้วย homozygous หรือมี heterozygous ของ normal หรือ increased activity alleles (*1, *2, *33, *35, *53) | Extensive metabolizer | อยู่ในช่วงผลการรักษา | |
| กลุ่มที่ประกอบด้วย homozygous หรือมี heterozygous ของ duplication/ multiduplication ของ CYP 2D6 normal alleles (ตัวอย่างเช่น *1xN, *2xN, *33xN, *35xN, 13>N>2) | Ultra-rapid metabolizer | ผลการรักษาล้มเหลว | เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษ |

ตารางที่ 3 ตารางสรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของ CYP2D6 กับผลการตอบสนองทางคลินิกของยาโดเนเพซิล

| ผู้วิจัย/ปีที่ตีพิมพ์ | Genetic variants | จำนวนผู้ป่วย (คน)/เชื้อชาติ | ผลการศึกษา |
|--|---|-----------------------------|---|
| Federica Varsaldi, et.al. 2006 ¹⁷ | CYP2D6*1, CYP2D6*2x2 CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6 | 42 Italian | ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผลของ genotype กับระดับยา แต่ heterozygous EM มีผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับ homozygous EM |
| Albert Pilotto, et.al. 2009 ²² | rs1080985 C>G | 127 Italian | G allele ของ rs1080985 มีความถี่สูงกว่าในกลุ่ม non-responders เมื่อเทียบกับกลุ่ม responders |
| Davide Seripa, et.al. 2011 ²⁵ | 16 CYP2D6 functional polymorphisms | 57 Italian | กลุ่มที่มี decreased หรือ absent enzyme activity มีความถี่มากกว่าในกลุ่ม responder เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เป็น non-responder |
| Diego Albani, et.al. 2012 ²⁶ | rs1080985 | 415 Italian | rs1080985 มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาหลังจากยาไป 6 เดือน |
| Aleksandra Klimkowicz Mrowiec, et.al. 2013 ²³ | rs1080985 C>G | 116 Polish | ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง CYP2D6 rs1080985 SNP กับการตอบสนองต่อการรักษา |
| Yuan Zhong, et.al. 2013 ¹⁸ | CYP2D6*10 | 110 Chinese | CYP2D6*10 มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า |

ตารางที่ 3 ตารางสรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของ *CYP2D6* กับผลการตอบสนองทางคลินิกของยาโดเนเพซิล (ต่อ)

| ผู้วิจัย/ปีที่ตีพิมพ์ | Genetic variants | จำนวนผู้ป่วย (คน)/เชื้อชาติ | ผลการศึกษา |
|---|--|-----------------------------|--|
| Mengyuan Liu, et.al. 2014 ²⁷ | rs1080985 C>G | 206 Chinese | ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง <i>CYP2D6</i> rs1080985 SNP กับการตอบสนองต่อการรักษา |
| Nirmal Sonali, et.al. 2014 ²⁸ | <i>CYP2D6</i> *2, <i>CYP2D6</i> *3, <i>CYP2D6</i> *4, <i>CYP2D6</i> *10, <i>CYP2D6</i> *17 | 55 Indians | ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง <i>CYP2D6</i> genotype ร กับการตอบสนองต่อการรักษาแต่อาจมีผลต่อระดับยา |
| Muriel Noetzi, et.al. 2014 ²⁹ | <i>CYP2D6</i> *3, <i>CYP2D6</i> *4, <i>CYP2D6</i> *5, <i>CYP2D6</i> *6 | 129 Swiss | การกำจัดยา (clearance) ลดลงในกลุ่ม poor metabolizers และเพิ่มขึ้นในกลุ่ม ultra-rapid metabolizer เมื่อเทียบกับกลุ่ม extensive metabolizers |
| Jin Lu, et.al. 2015 ³⁰ | <i>CYP2D6</i> *10 | 77 Han Chinese | <i>CYP2D6</i> *10 carriers มีระดับยา S-donepezil ที่สูงกว่าผลการตอบสนองที่ดีกว่า wild type |
| Jin Lu, et.al. 2016 ²¹ | <i>CYP2D6</i> *10 | 85 Chinese | <i>CYP2D6</i> *10/*10 มีการตอบสนองทางคลินิกดีกว่ากลุ่มอื่น ๆ |
| Caterina Chianella 2011 ³¹ | <i>CYP2D6</i> *1, <i>CYP2D6</i> *2, <i>CYP2D6</i> *3, <i>CYP2D6</i> *4, <i>CYP2D6</i> *5, <i>CYP2D6</i> *6, <i>CYP2D6</i> *9, <i>CYP2D6</i> *10, <i>CYP2D6</i> *41 | 92 Italian | ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง <i>CYP2D6</i> genotype ร กับการตอบสนองต่อการรักษา |
| Thitipon et.al. 2019 ³² | <i>CYP2D6</i> *1, <i>CYP2D6</i> *2, <i>CYP2D6</i> *10 | 110 Thai | <i>CYP2D6</i> *10 carriers มีระดับยาในเลือดที่สูงกว่าและการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า |

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของ *CYP2D6* กับผลการตอบสนองทางคลินิกของยาโดเนเพซิล
มีการศึกษาหลายการศึกษาที่ระบุถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของ *CYP2D6* กับผลการตอบสนองทางคลินิกของยาโดเนเพซิล โดยมีการศึกษาของ Federic Varsaldi และคณะได้ทำการศึกษาในประเทศอิตาลี ในประชากรชาวคอเคเซียนจำนวน 42 คน พบว่าภาวะพหุสัณฐานของ *CYP2D6* มีผลกับการตอบสนองทางคลินิก ทั้งในแง่ของระดับยาและผลการรักษา (therapeutic outcome) พบว่ากลุ่มที่มี จีโนไทป์ เป็น *CYP2D6* *1/*1 จะ มีลักษณะการแสดงออกของ phenotype เป็น extensive metabolizer จะมีระดับยาที่สูงกว่ากลุ่มที่เป็น ultra-rapid metabolizer และมีผลการตอบสนองทางคลินิกที่ดีกว่า¹⁹

สำหรับการศึกษาในชาวเอเชีย มีการศึกษาของ Yuan Zhong และคณะ ได้ทำการศึกษาผลของ *CYP2D6* *10 ในประชากรชาวจีนจำนวน 110 คน ต่อผลการตอบสนองทางคลินิกของยา โดเนเพซิล โดยประเมินจาก MMSE score พบว่า กลุ่มที่มี จีโนไทป์ เป็น *CYP2D6**10/*10 จะมีค่าระดับยาในพลาสมาที่สภาวะคงที่ (Cp ; steady state plasma concentration) และการเปลี่ยนแปลง MMSE score ที่มากกว่ากลุ่มที่มี จีโนไทป์ เป็น *CYP2D6**1/*10 และ *CYP2D6**1/*1 ตามลำดับ²⁰ การที่มีการศึกษาถึง *CYP2D6* *10 มากในชาวเอเชีย เพราะมีรายงานการศึกษา ที่พบว่า *CYP2D6* *10 มีความถี่มากประมาณร้อยละ 40 ถึง 70²¹ แต่ในชาวผิวขาวพบ *CYP2D6* *10 ร้อยละ 1.5²²

การศึกษาของ Jin Lu และคณะ ได้ทำการศึกษาถึงผลของภาวะพหุสัณฐานของ *CYP2D6* ต่อระดับยาของโดเนเพซิลในพลาสมาที่สภาวะคงที่ โดยทำการเปรียบเทียบยาโดเนเพซิล 2 รูปแบบ คือ รูปแบบ racemic donepezil และ S-donepezil พบว่าได้ผลการศึกษาสอดคล้องกับ Yuan Zhong และคณะ คือ กลุ่มที่มี จีโนไทป์เป็น *CYP2D6*10/*10* จะมีค่าระดับยาในพลาสมาที่สภาวะคงที่ (Cp ; steady state plasma concentration) และการเปลี่ยนแปลง MMSE score ที่มากกว่ากลุ่มที่มี จีโนไทป์ เป็น *CYP2D6*1/*10* และ *CYP2D6*1/*10* ตามลำดับ ทั้งในรูปแบบ racemic donepezil และ S-donepezil นอกจากนี้ Jin Lu และคณะยังได้ทำการศึกษาถึงผลของภาวะพหุสัณฐานของ *CYP2D6* ต่อผลการตอบสนองทางคลินิก โดยดูผลในการเปลี่ยนแปลง MMSE score พบว่าจีโนไทป์ เป็น *CYP2D6*10/*10* เป็นกลุ่มที่มีตอบสนองทางคลินิกที่ดีที่สุด²³

Alberto Pilotto และคณะได้รายงานถึงผลของ single nucleotide polymorphism (SNP) ของยีน *CYP2D6* ในชาวอิตาลี โดยดูผลของ rs1080985 (C-1584>G) single nucleotide polymorphism ที่มี G allele ทำให้ผู้ป่วยมี phenotype เป็น poor metabolizer ซึ่งอาจช่วยทำนายถึงประสิทธิภาพของยาได้²⁴ อย่างไรก็ตาม การศึกษาในชาวโปแลนด์²⁵ และชาวจีน²⁶ กลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของ *CYP2D6* กับผลการตอบสนองทางคลินิกของยาโดเนเพซิล

| ผู้วิจัย/ปีที่ตีพิมพ์ | Genetic variants | จำนวนผู้ป่วย (คน)/ เชื้อชาติ | ผลการศึกษา |
|---|---|------------------------------|---|
| Federica Varsaldi, et.al. 2006 ¹⁹ | <i>CYP2D6*1, CYP2D6*2x2, CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6</i> | 42 Italian | ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผลของ genotype กับระดับยา แต่ heterozygous EM มีผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับ homozygous EM |
| Albert Pilotto, et.al. 2009 ²⁴ | rs1080985 C>G | 127 Italian | G allele ของ rs1080985 มีความถี่สูงกว่าในกลุ่ม non-responders เมื่อเทียบกับกลุ่ม responders |
| Davide Seripa, et.al. 2011 ²⁷ | 16 <i>CYP2D6</i> functional polymorphisms | 57 Italian | กลุ่มที่มี decreased หรือ absent enzyme activity มีความถี่มากกว่าในกลุ่ม responder เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เป็น non-responder |
| Diego Albani, et.al. 2012 ²⁸ | rs1080985 | 415 Italian | rs1080985 มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาหลังจากยาไป 6 เดือน |
| Aleksandra Klimkiewicz Mrowiec, et.al. 2013 ²⁵ | rs1080985 C>G | 116 Polish | ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง <i>CYP2D6</i> rs1080985 SNP กับการตอบสนองต่อการรักษา |
| Yuan Zhong, et.al. 2013 ²⁰ | <i>CYP2D6*10</i> | 110 Chinese | <i>CYP2D6*10</i> มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า |
| Mengyuan Liu, et.al. 2014 ²⁹ | rs1080985 C>G | 206 Chinese | ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง <i>CYP2D6</i> rs1080985 SNP กับการตอบสนองต่อการรักษา |

ตารางที่ 4 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของ *CYP2D6* กับผลการตอบสนองทางคลินิกของยาโดเนเพซิล (ต่อ)

| ผู้วิจัย/ปีที่ตีพิมพ์ | Genetic variants | จำนวนผู้ป่วย (คน)/ เชื้อชาติ | ผลการศึกษา |
|--|--|------------------------------|--|
| Nirmal Sonali, et.al. 2014 ³⁰ | <i>CYP2D6</i> *2, <i>CYP2D6</i> *3, <i>CYP2D6</i> *4, <i>CYP2D6</i> *10, <i>CYP2D6</i> *17 | 55 Indians | ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง <i>CYP2D6</i> genotype กับการตอบสนองต่อการรักษาแต่อาจมีผลต่อระดับยา |
| Muriel Noetzi, et.al. 2014 ³¹ | <i>CYP2D6</i> *3, <i>CYP2D6</i> *4, <i>CYP2D6</i> *5, <i>CYP2D6</i> *6 | 129 Swiss | การกำจัดยา (clearance) ลดลงในกลุ่ม poor metabolizers และเพิ่มขึ้นในกลุ่ม ultra-rapid metabolizer เมื่อเทียบกับกลุ่ม extensive metabolizers |
| Jin Lu, et.al. 2015 ³² | <i>CYP2D6</i> *10 | 77 Han Chinese | <i>CYP2D6</i> *10 carriers มีระดับยา S-donepezil ที่สูงกว่าผลการตอบสนองที่ดีกว่า wild type |
| Jin Lu, et.al. 2016 ²³ | <i>CYP2D6</i> *10 | 85 Chinese | <i>CYP2D6</i> *10/*10 มีการตอบสนองทางคลินิกดีกว่ากลุ่มอื่น ๆ |
| Caterina Chianella 2011 ³³ | <i>CYP2D6</i> *1, <i>CYP2D6</i> *2, <i>CYP2D6</i> *3, <i>CYP2D6</i> *4, <i>CYP2D6</i> *5, <i>CYP2D6</i> *6, <i>CYP2D6</i> *9, <i>CYP2D6</i> *10, <i>CYP2D6</i> *41 | 92 Italian | ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง <i>CYP2D6</i> genotype กับการตอบสนองต่อการรักษา |
| Thitipon, et.al. 2019 ³⁴ | <i>CYP2D6</i> *1, <i>CYP2D6</i> *2, <i>CYP2D6</i> *10 | 110 Thai | <i>CYP2D6</i> *10 carriers มีระดับยาในเลือดที่สูงกว่าและการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า |

ABCB1

ABCB1 หรือ adenosine triphosphate (ATP) -binding cassette subfamily B member 1 หรือ Multidrug-resistance-1 (MDR1) เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 7 อยู่บนตำแหน่ง 7q21.12 ประกอบไปด้วย 29 exons ทาหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของโปรตีน plasma membrane glycoprotein (P-gp) ซึ่งเป็นโปรตีนในกลุ่ม ABC transporter protein ซึ่งมีบทบาทในการขนส่งสารออกนอกเซลล์ (Efflux transporter) ภาวะพหุสัณฐานของยีน *ABCB1* ที่มีการศึกษามาก ได้แก่ 1236C>T, 3435C>T และ 2677G>T/A โดย 1236C>T และ 3435C>T เป็น variants ที่ทำให้มีการแสดงออกของโปรตีน P-gp มีลำดับกรดอะมิโนที่ไม่เปลี่ยนแปลง (synonymous SNPs) ในขณะที่ 2677G>T/A เป็น variant ที่มีการเปลี่ยนแปลงลำดับกรดอะมิโน (non-synonymous SNPs) สำหรับบทบาทของ P-gp ในโรคอัลไซเมอร์ พบว่า P-gp จะอยู่ที่ endothelial cell ของ blood brain barrier และมีบทบาทในการกำจัด Aβ oligomer ที่เป็นส่วนสำคัญในพยาธิสภาพของโรค การลดลงของ P-gp อาจมีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของโรคอีกด้วย ดังนั้นภาวะพหุสัณฐานของยีน *ABCB1* อาจทำให้เกิดผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ต่างกัน การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของ *ABCB1* กับผลการตอบสนองทางคลินิกจากยาโดเนเพซิลสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ตารางสรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของ *ABCB1* กับผลการตอบสนองทางคลินิกของยาโดเนเพซิล

| ผู้วิจัย/ปีที่ตีพิมพ์ | Genetic variants | จำนวนผู้ป่วย (คน)/ เชื้อชาติ | ผลการศึกษา |
|---|--|------------------------------|--|
| Laura Magliulo, et.al. 2011 ³⁵ | <i>ABCB1</i> 3435C>T, <i>ABCB1</i> 1236C>T, <i>ABCB1</i> 2677G>T | 54 Italian | Haplotype 1236T/2677T/3435T มีแนวโน้มที่จะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า และระดับยาที่ต่ำกว่ากลุ่มอื่น |
| Thitipon, et.al. ³⁴ | <i>ABCB1</i> 3435C>T, <i>ABCB1</i> 1236C>T | 110 Thai | ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง <i>CYP2D6</i> genotype กับการตอบสนองต่อการรักษาหรือระดับยาในเลือด |

นอกจากการศึกษาการตอบสนองของยาโดเนเพซิลกับภาวะพหุสัณฐานของยีน *APOE*, *CYP2D6* และ *ABCB1* แล้ว ล่าสุดในปี ค.ศ. 2024 มีการศึกษาภาวะพหุสัณฐานของยีน cholinesterase (*CHAT*) กับการตอบสนองของยาโดเนเพซิล ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีอัลลีล G ของ rs3793790 และ/หรืออัลลีล A ของ rs2177370 มีแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อ donepezil มากกว่าผู้ที่ไม่มี โดยมีค่า odd ration (OR) เท่ากับ 6.83 (95%CI: 1.64-28.49) แต่อัลลีล rs3793790 ไม่พบความสัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ ในขณะที่อัลลีล A ของ rs2177370 เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคขึ้น 1.51 เท่า โดยมี OR เท่ากับ 2.51 (95%CI: 1.28-4.95)³⁶

บทวิเคราะห์

จากที่กล่าวมาทั้งหมดจะเห็นได้ว่าผลการศึกษาไม่ได้สอดคล้องไปในทิศทางเดียวกัน ทั้งนี้ปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อการรักษา ซึ่งสามารถสรุปได้ดังต่อไปนี้

1. ลักษณะการออกแบบการศึกษาแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน เช่น การออกแบบเป็น prospective หรือ retrospective study, inclusion หรือ exclusion criteria, ระยะเวลาที่ให้ยา, การให้คำจำกัดความในเรื่องของการตอบสนองต่อการรักษา หรือชนิดของ score ที่ใช้ในการประเมินผล เป็นต้น

2. ปัจจัยของตัวผู้ป่วยในส่วนที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม เช่น ยาที่ใช้ร่วมหรือยาประจำตัวของผู้ป่วย อายุ เพศ ระดับการศึกษา ที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา อาจมีผลกระทบต่อผลการตอบสนองทางคลินิกของยา donepezil ได้

3. ปัจจัยทางพันธุกรรมอื่น ๆ เช่นภาวะพหุสัณฐานของยีนที่สร้างเอนไซม์ cholineacetyltransferase (*CHAT*) butyrylcholinesterase (*BCHE*) ซึ่งมีรายงานว่าอาจมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ดังนั้นอาจมีผลรบกวน (confound) การแปลผลได้

นอกจากที่กล่าวมาข้างต้น ยังมีปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อการแปลผลการศึกษาได้อีก เช่น วิธีการวัดระดับยา โดยการมีการศึกษาที่แสดงว่า การวัดระดับยาในสมองหรือใน cerebrospinal fluid (CSF) น่าจะสามารถแสดงความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าการวัดระดับยาในเลือด แต่วิธีการดังกล่าวทำได้ยากในเวชปฏิบัติ หรือ การที่ยา donepezil มี 2 enantiomers และระดับยาในรูปของ (S)-donepezil จะสูงกว่า (R)-donepezil ที่สลายตัวเร็วกว่า แต่ในยาที่จำหน่ายอยู่ในรูปผสม (racemic form) ดังนั้น enantiomer ของ donepezil จึงอาจมีผลต่อระดับยาและให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันได้

จากที่กล่าวมาทั้งหมด ทำให้เห็นได้ภาพได้ชัดเจนถึงการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาโดเนเพซิลสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งอาจมีความเป็นไปได้ที่ในอนาคตอาจมีการตรวจพันธุกรรมของผู้ป่วยโดยเฉพาะพันธุกรรมของ CYP2D6 และ APOE เพื่อเลือกยา หรือปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งนับเป็นการประหยัดค่าใช้จ่ายโดยรวมในการดูแลผู้ป่วยได้อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep.* 2015;67(2):195-203.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):63-75.e2.
3. Madhani RS. Alzheimer's disease: a mini-review for the clinician. *Front Neurol.* 2023;14:1178588. doi: 10.3389/fneur.2023.1178588.
4. Neurological Institute of Thailand. *Clinical Practice Guidelines for Dementia 2020.* Bangkok: Neurological Institute of Thailand; 2021. Thai.
5. Noetzli M, Eap CB. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(4):225-41.
6. Yu JT, Tan L, Hardy J. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update. *Annu Rev Neurosci.* 2014;37:79-100.
7. Van Cauwenbergh C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med.* 2016;18(5):421-30.
8. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(5):333-44.
9. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(2):106-18.
10. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261(5123):921-3.
11. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2011;10(3):241-52.
12. Liu M, Bian C, Zhang J, Wen F. Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4:4383.
13. Wu P, Li HL, Liu ZJ, Tao QQ, Xu M, Guo QH, et al. Associations between apolipoprotein E gene polymorphisms and Alzheimer's disease risk in a large Chinese Han population. *Clin Interv Aging.* 2015;10:371-8.
14. Senanarong V, Harnphadungkit K, Lertrit P, Mitprant C, Udompunthurak S, Limwong C, Prayoonwivat N, Pongvarin N. Experience of ApoE study in Thai elderly. *J Med Assoc Thai.* 2001;84(2):182-7.
15. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA.* 1997;278(16):1349-56.
16. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology.* 2001;57(3):489-95.
17. Teh LK, Bertilsson L. Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(1):55-67.
18. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int Rev Psychiatry.* 2013;25(5):534-53.
19. Varsaldi F, Miglio G, Scordo MG, Dahl ML, Villa LM, Biolcati A, et al. Impact of the CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma concentrations and clinical outcome of donepezil in Alzheimer's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(9):721-6.
20. Zhong Y, Zheng X, Miao Y, Wan L, Yan H, Wang B. Effect of CYP2D6*10 and APOE polymorphisms on the efficacy of donepezil

- in patients with Alzheimer's disease. *Am J Med Sci.* 2013;345(3):222-6.
21. Beverage JN, Sissung TM, Sion AM, Danesi R, Figg WD. CYP2D6 polymorphisms and the impact on tamoxifen therapy. *J Pharm Sci.* 2007;96(9):2224-31.
 22. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet.* 1997;60(2):284-95.
 23. Lu J, Fu J, Zhong Y, Chen P, Yang Q, Zhao Y, et al. The roles of apolipoprotein E3 and CYP2D6 (rs1065852) gene polymorphisms in the predictability of responses to individualized therapy with donepezil in Han Chinese patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2016;614:43-8.
 24. Pilotto A, Franceschi M, D'Onofrio G, Bizzarro A, Mangialasche F, Cascavilla L, et al. Effect of a CYP2D6 polymorphism on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2009;73(10):761-7.
 25. Klimkowicz-Mrowiec A, Wolkow P, Sado M, Dziubek A, Pera J, Dziedzic T, et al. Influence of rs1080985 single nucleotide polymorphism of the CYP2D6 gene on response to treatment with donepezil in patients with alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1029-33.
 26. Liu M, Zhang Y, Huo YR, Liu S, Liu S, Wang J, et al. Influence of the rs1080985 single nucleotide polymorphism of the CYP2D6 gene and APOE polymorphism on the response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's Disease in China. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2014;4(3):450-6.
 27. Seripa D, Bizzarro A, Pilotto A, D'Onofrio G, Vecchione G, Gallo AP, et al. Role of cytochrome P4502D6 functional polymorphisms in the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(4):225-30.
 28. Albani D, Martinelli Boneschi F, Biella G, Giacalone G, Lupoli S, Clerici F, et al. Replication study to confirm the role of CYP2D6 polymorphism rs1080985 on donepezil efficacy in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2012;30(4):745-9.
 29. Liu M, Zhang Y, Huo YR, Liu S, Liu S, Wang J, et al. Influence of the rs1080985 single nucleotide polymorphism of the CYP2D6 gene and APOE polymorphism on the response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease in China. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2014;4(3):450-6.
 30. Sonali N, Tripathi M, Sagar R, Velpandian T, Subbiah V. Impact of CYP2D6 and CYP3A4 genetic polymorphism on combined cholinesterase inhibitors and memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;37(1-2):58-70.
 31. Noetzi M, Guidi M, Ebbing K, Eyer S, Wilhelm L, Michon A et al. Population pharmacokinetic approach to evaluate the effect of CYP2D6, CYP3A, ABCB1, POR and NR1I2 genotypes on donepezil clearance. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(1):135-44.
 32. Lu J, Wan L, Zhong Y, Yu Q, Han Y, Chen P, et al. Stereoselective metabolism of donepezil and steady-state plasma concentrations of S-donepezil based on CYP2D6 polymorphisms in the therapeutic responses of Han Chinese patients with Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci.* 2015;129(3):188-95.
 33. Chianella C, Gragnaniello D, Maisano Delser P, Visentini MF, Sette E, Tola MR, et al. BCHE and CYP2D6 genetic variation in Alzheimer's disease patients treated with cholinesterase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(11):1147-57.
 34. Yaowaluk T, Senanarong V, Limwongse C, Boonprasert R, Kijsanayotin P. Influence of CYP2D6, CYP3A5, ABCB1, APOE polymorphisms and nongenetic factors on donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Pharmgenomics Pers Med.* 2019;12:209-24.
 35. Magliulo L, Dahl ML, Lombardi G, Fallarini S, Villa LM, Biolcati A, et al. Do CYP3A and ABCB1 genotypes influence the plasma concentration and clinical outcome of donepezil treatment? *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(1):47-54.
 36. Sun H, Lv C, Zhang X, Sun X, Chen S, Li K, et al. Association of CHAT Gene Polymorphism rs3793790 and rs2177370 with Donepezil Response and the Risk of Alzheimer's Disease Continuum. *Clin Interv Aging.* 2024;19:1041-50.