

بیماری آلزایمر، درمان‌های رایج و بالقوه آن

دکتر بیژن نقی‌بی، دکتر محسن میناییان
گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین زوال عقلی دژنراتیو در انسان است که با از دست دادن حافظه و یک سری از توانایی‌های شناختی و رفتاری مشخص می‌شود. بیماری آلزایمر (AD) در حال حاضر ۱۵ میلیون نفر را در سراسر جهان مبتلا کرده است. میزان بروز در ۶۵ سالگی ۵/۵ درصد و در ۸۵ سالگی ۸ درصد در سال می‌باشد. میزان شیوع بیماری در ۶۵ سالگی ۳ درصد و پس از ۸۵ سالگی به ۴۷ درصد می‌رسد. هزینه سالانه نگهداری بیماران مبتلا به AD در آمریکا حدود ۱۲۰ میلیارد دلار تخمین زده می‌شود و این در حالی است که این بیماری بار روانی فراوانی را به خود بیمار و اطرافیان وی تحمیل می‌کند. میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری در ایالات متحده ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال است که به‌طور عمده به دلیل عوارض بی‌حرکی آن نظیر پنومونی و آمبولی

می‌باشد. پس از تشخیص، امید به زندگی در این بیماران حدود ۱۰ سال می‌باشد (۱، ۲).

علایم بالینی

علایم بالینی این بیماری به دو دسته تظاهرات زودرس و دیررس تقسیم می‌شوند:

الف - تظاهرات زودرس

■ اختلال در حافظه نزدیک یا فراموشی نزدیک (Recent amnesia)، به‌طور شایع اولین علامت AD است که اغلب توسط افراد خانواده تشخیص داده می‌شود. پس از این علامت، عدم قدرت تشخیص زمان و سپس مکان نیز عارض می‌گردد.

■ اختلال در سخن گفتن (Aphasia)، عدم توانایی در نام بردن افراد و اشیا (Anomia) و عدم قدرت انجام محاسبه ریاضی (Acalculia) باعث می‌شوند که بیمار کارش را رها کند یا مدیریت اقتصادی خانواده را به فرد دیگری واگذار نماید.

■ افسردگی، که به صورت بی‌قراری بروز می‌کند.
■ اختلال در جهت‌یابی، باعث می‌شود که فرد به آسانی گم شود.

■ اختلال در راه رفتن به صورت قدم‌های کوتاه و آرام، به زمین کشیدن پا و مشکل در شروع راه رفتن همراه با ظاهری خمیده، ممکن است دیده شود که به دلیل اختلال در لوب فرونتال مغز می‌باشد.

ب- تظاهرات دیررس

■ وقار اجتماعی از دست می‌رود و علایم روانی شامل سایکوز با پارانوئیا، توهم یا هذیان ممکن است ظاهر شود.

■ بعضی افراد دچار تشنج می‌شوند.

■ سفتی خارجی هرمی و کندی حرکات در معاینات بالینی دیده می‌شود.

■ تظاهرات نادر بیماری شامل بی‌اختیاری ادراری، اسپاسم، پاسخ رفلکس کف پای به صورت اکستانسور و ضعف یا فلج نیمه بدن می‌باشد.

■ بی‌صدایی و خاموشی (Mutism)، بی‌اختیاری ادراری و اغلب در بستر بودن (Bedridden) تظاهرات پایانی هستند (۳).

خصوصیات پاتوفیزیولوژیک

مشخصات نوروپاتوفیزیولوژیک AD عبارتند از: از دست رفتن گسترده نورون‌ها، پیدایش پلاک‌های پیری (Senile plaques) و به هم پیچیدگی فیبرهای عصبی neurofibrillary tangles (یا NFT) در مغز و رسوب بتا آمیلوئید (A β) در عروق خونی مغز (۲).

پلاک‌های پیری

رسوب خارج سلولی یک ماده پروتئینی به نام آمیلوئید است که توسط سه نوع سلول یا

اجزای سلولی احاطه شده است: استپاله‌های دندریتی نورون‌ها، آستروسیت‌ها و سلول‌های التهابی (میکروگلیا). بخش اصلی هسته آمیلوئیدی یک پروتئین به نام A β می‌باشد که علاوه بر این پلاک‌ها در عروق خونی مغز و مننژ بیماران مبتلا به AD نیز رسوب می‌کند. از آن جا که رسوب A β منحصر به AD و سندرم داون است، بنابراین یک هدف اولیه برای مداخلات درمانی است (۴، ۳).

به هم پیچیدگی فیبرهای عصبی

محتویات غیرطبیعی داخل سلولی هستند که از اشکال غیرقابل حل پروتئین‌های سلولی به نام tau ساخته می‌شوند. NFT شاید قوی‌ترین ارتباط را با از بین رفتن نورون‌ها داشته باشد، زیرا در نورون‌هایی که دچار اختلال عملکردی می‌شوند و بالاخره می‌میرند، دیده می‌شود (۴).

مکان‌های شایع درگیر در مغز

نئوکورتکس

آتروفی به صورت بارز، NFT و پلاک‌های پیری در کورتکس دیده می‌شوند. ماده سفید هم ممکن است درگیر شود که احتمالاً بخشی از آن به دلیل از دست رفتن نورون‌ها است. تغییراتی در عروق خونی از جمله رسوب آمیلوئید (آنژیوپاتی آمیلوئید) نیز دیده می‌شود. همچنین تغییراتی در گیرنده‌های میانجی‌های عصبی به وجود می‌آیند.

هیپوکامپ و مدارهای مرتبط با هیپوکامپ

آسیب عصبی عمده در هیپوکامپ اتفاق می‌افتد که ممکن است زمینه برخی مشکلات عمده حافظه در این بیماری باشد. دژنراسیون

granulovacuolar اغلب به طور شایع در هیپوکامپ دیده می شود.

سیستم های کولینرژیک قاعده مغز قدامی

از دست رفتن سلول ها در این قسمت که شامل هسته قاعده ای Meynert، هسته نوار دیاگونال و تیغه شفاف (Septum pellucidum) می باشد، یک یافته ثابت در AD است. کاهش کولین استیل ترانسفراز به همراه از دست دادن نورون های این قسمت قوی ترین ارتباط را با اختلال شناخت (Cognitive impairment) داشته است. به همراه از دست رفتن نورون های کولینرژیک، گیرنده های موسکارینی (به خصوص M₂) و نیکوتینی هم از بین می روند. سیستم منوآمینرژیک ساقه مغز از دست رفتن سلول ها در لوکوس

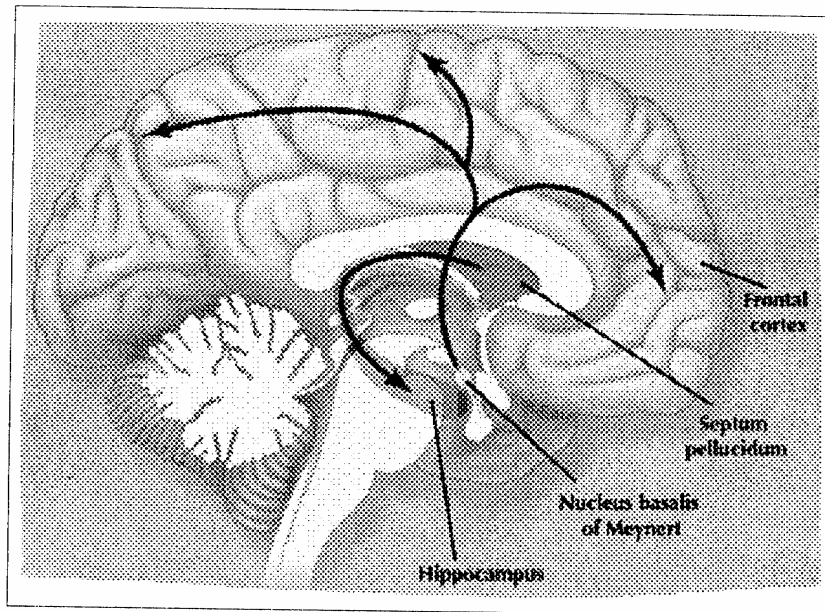
سروئوس نورآدرنرژیک و هسته رافه سروتونرژیک نیز در AD اتفاق می افتد. عملکرد این سلول ها می تواند مرتبط با علایم غیرشناختی نظیر افسردگی و سایکوز باشد که در این بیماری دیده می شوند (۴).

تقسیم بندی AD بر اساس سن شروع

AD در ۲ درصد موارد با شروع زودرس (ابتلا در دهه ۴۰ و ۵۰ سالگی) و در ۹۸ درصد موارد با شروع دیررس (ابتلا پس از ۶۵ سالگی) بروز می کند.

الف - AD با شروع زودرس

AD با شروع زودرس زمینه ژنتیکی دارد و تاکنون جهش در سه ژن (کروموزوم های ۱، ۱۴ و ۲۱) شناخته شده است.



شکل ۱ - استپاله هایی از هسته قاعده ای Meynert و سایر گروه های سلولی کولینرژیک در تیغه شفاف (Septum pellucidum) که به هیپوکامپ و نئوکورتکس می روند.

ب- AD با شروع دیررس

مهم‌ترین عوامل خطر عبارتند از:

۱- وجود آلل‌های خاص از ژنی که گلیکوپروتئین ApoE4 را کد می‌کند و روی کروموزوم ۱۹ می‌باشد. ApoE4 سه الل دارد (۶، ۵، ۲) که داشتن یک یا دو نسخه از ApoE4 عامل خطر و نداشتن عامل محافظتی می‌باشد (۵).

۲- جهش شایعی روی ژن کدکننده α_2 (A2M) macroglobulin روی کروموزوم ۱۲ یافته‌اند که به نظر می‌رسد به شدت خطر AD دیررس را افزایش می‌دهد و حدود ۳۰ درصد موارد را به این جهش نسبت می‌دهند. محصول پروتئینی دو اریانت نرمال ApoE (۵ و ۲) به علاوه محصول پروتئینی نرمال A2M همگی اجزایی از یک عملیات پاکسازی (Scavenger) هستند که قطعات پروتئینی مختلفی از جمله پپتیدهای سمی آمیلوئید را از سیناپس‌ها برداشته و دور می‌کنند. جهش در دو ژن یاد شده با این عمل پاکسازی تداخل می‌کند و در نتیجه، رسوب اضافی آمیلوئید در مناطق سیناپسی و در نهایت، مرگ نورون‌ها اتفاق می‌افتد (۵).

۳- نقشی برای آلومینیم در پاتوژنز AD قایل شده‌اند. بر این اساس که غلظت آلومینیم در مغز با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد و آلومینیم در NFTها و پلاک‌های پیری در مغز بیماران مبتلا به AD وجود دارد. با این حال به نظر نمی‌رسد که آلومینیم موجود در آنتی‌اسیدها، آب آشامیدنی یا ظروف آشپزی خطر AD را افزایش دهند (۴).

۴- آسیب به سر و بیماری‌های قلبی - عروقی ممکن است به سد خونی - مغزی آسیب بزنند و باعث رسوب آمیلوئید در مغز شوند (۴).

۵- سمیت ناشی از مواد اندوژن تحریکی (نظیر

گلوتامات و آسپاراتات) ممکن است به مرگ نورون‌ها در AD کمک کند اما ثابت نشده است (۳).

۶- عوامل خطر احتمالی دیگر عبارتند از: افسردگی، مشغول بودن به مشاغل سطح پایین و عدم شرکت در فعالیت‌های اجتماعی (۲).

۷- تحصیلات عالی، احتمالاً به دلیل افزایش ظرفیت کارکردی مغز ممکن است خطر AD را کم کند. بعضی مطالعات اثر محافظتی برای سیگار قایل شده‌اند که احتمالاً به دلیل فعال کردن گیرنده‌های نیکوتینی در مغز است (۴).

درمان

بیماری آلزایمر درمان قطعی ندارد. هم اینک تلاش برای کند کردن پیشرفت بیماری و نیز درمان علامتی از تقویت سیستم کولینرژیک مرکزی صورت می‌گیرد. اخیراً واکسن AD و ژن درمانی هم مورد آزمایش قرار گرفته‌اند.

درمان علامتی از طریق تقویت سیستم‌های کولینرژیک

پیش‌سازهای Ach همانند کولین و لسیتین در AD مؤثر نیستند، زیرا فعالیت سیستم کولینرژیک مرکزی را افزایش نمی‌دهند. آگونیست‌های گیرنده‌های کولینرژیک پس سیناپسی عوارض جانبی غیرقابل قبولی داشته‌اند. نتایج با مهارکننده‌های استیل کولین استراز (AChE) امیدوارکننده بوده که در این جا به اختصار توضیح داده می‌شوند (۱).

داروهای زیر به دلایل مذکور اقبال نیافته‌اند:

Physostigmine

آنتی‌کولین استراز غیرانتخابی برگشت‌پذیر

می باشد (غیرانتخابی بدین معنا که هم استیل کولین استراز و هم بوتیریل کولین استراز را مهار می کند). نیمه عمر کوتاه ۳۰ دقیقه ای دارد، در نتیجه هر ۲ ساعت باید تجویز شود. دارای عوارض جانبی زیاد از جمله تهوع (۷۹ درصد)، استفراغ (۵۷ درصد) و سرگیجه (۳۰ درصد) می باشد. مصرف فیزوستیگمین به دلیل نیمه عمر کوتاه و تمایل برای ایجاد علائم کولینرژیک سیستمیک، محدود شده است. این دارو توسط FDA برای مصرف در AD تأیید نگردیده است (۱، ۳).

Tacrine

آنتی کولین استراز غیرانتخابی برگشت پذیر می باشد که در سال ۱۹۹۳ توسط FDA برای مصرف در AD تأیید شده است. نیمه عمر ۲ تا ۴ ساعت دارد، در نتیجه باید ۴ بار در روز تجویز شود. به دلیل ایجاد سمیت کبدی که به صورت افزایش آنزیم های کبد خود را نشان می دهد مصرف این دارو محدود گردیده است (۱).

Eptastigmine

یک مشتق کارباماتی از فیزوستیگمین و یک مهار کننده قابل برگشت آنتی کولین استراز است. عوارض مهم آن برادیکاردی سینوسی و گرانولوسیتوپنی گذرا می باشد. به دلیل عوارض هماتولوژیک آن ادامه مطالعات بالینی به حالت تعلیق درآمده است (۱).

علاوه بر داروهای مذکور، تزریق داخل بطنی آگونیست های کولینرژیک از طریق کاشت یک مخزن که به فضای ساب آراکنوئید وصل است به دلیل ماهیت تهاجمی و مشکل آفرین بودن برای کاربرد عملی مقبولیت نیافته است.

دارو هایی که در زیر ذکر می شوند، کاربرد عملی یافته اند:

Donepezil

آنتی کولین استراز انتخابی و برگشت پذیر می باشد که ساختمان پی پرازینی دارد و در سال ۱۹۹۶ توسط FDA پذیرفته شده است. این دارو فعالیت آنتی کولین استرازی محیطی اندکی دارد در نتیجه عوارض کمتری نسبت به دارو های مذکور ایجاد می کند. عوارض عمده آن شامل تهوع، اسهال، استفراغ و بی خوابی می باشد. Donepezil نیمه عمر پلاسمایی طولانی تری دارد، در نتیجه یک بار در روز تجویز می شود (۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز). به دلیل راحتی مصرف، کارایی مناسب و نیز عوارض قابل قبول، هم اکنون Donepezil به میزان زیادی در بیماران AD مصرف می شود (۱، ۷).

Rivastigmine و Galantamine

این دو دارو نیز آنتی کولین استراز می باشند و دوبار در روز تجویز می شوند. کارایی و عوارض آن ها تقریباً مشابه Donepezil است. Rivastigmine میزان تهوع بالاتری (۳۵ درصد) دارد. دوز روزانه Rivastigmine، ۶ تا ۱۲ میلی گرم می باشد که در صورت نیاز تا ۲۴ میلی گرم در روز قابل افزایش است. این دو دارو توسط FDA پذیرفته شده اند (۷).

خصوصیات فارماکوکینتیک و فراوانی جانبی سه داروی مذکور (Donepezil، Rivastigmine و Galantamine) با توجه به این که بیش از سایر داروها برای درمان AD مورد استقبال قرار گرفته اند و اثربخشی و سلامت مصرف آن ها نیز تأیید شده است، به ترتیب در جدول های ۱ و ۲ ذکر شده است (۷).

دارو	نیمه عمر حذف (ساعت)	توسط آنزیمهای سیتوکروم P450 متابولیزه می شود	درصد اتصال پروتئینی	درصد فراهمی زیستی	تداخل با غذا
Donepezil	۷۰-۸۰	بله	۹۶	۱۰۰	خیر
Rivastigmine	۰٫۶-۲	خیر	۴۰	۳۵	بله
Galantamine	۷-۸	بله	۸	۸۹	بله

جدول ۱ - خصوصیات فارماکوکینتیک سه داروی Donepezil، Rivastigmine و Galantamine

فراوانی عوارض جانبی (% دارو تقسیم بر % دارونما) *

دارو	تهوع	استفراغ	اسهال	سرگیجه	بی خوابی	انقباض عضلانی
Donepezil 5 mg	۱/۲	۱/۰	۲/۳	۱/۴	۱/۷	۳/۳
Donepezil 10 mg	۳/۵	۳/۴	۳/۶	۱/۷	۲/۸	۵/۰
Rivastigmine 6-12 mg	۴/۷	۷/۴	۱/۵	۲/۴	ن.م	ن.م
Galantamine 16 mg	۳/۰	۴/۴	۲/۱	۱/۷	ن.م	ن.م
Galantamine 24 mg	۳/۲	۵/۰	۱/۱	۲/۱	ن.م	ن.م

ن.م: معنی دار نبوده است (کمتر از ۵٪ تفاوت بین گروه درمان و دارونما وجود داشته است).
 * برای مثال، بیماریارانی که ۵ میلی گرم donepezil دریافت کردند ۱/۲ برابر بیش از کسانی که دارونما دریافت کردند دچار تهوع شدند.

جدول ۲ - فراوانی عوارض جانبی سه داروی Donepezil، Rivastigmine و Galantamine

مقایسه بین داروهای مذکور از این جهت که کدام یک بر دیگری برتری دارد مشکل است، زیرا که این داروها به اندازه کافی در مطالعات بالینی متقابل بررسی نشده‌اند. هر سه داروی تأیید شده توسط FDA، حداقل برای ۶ ماه عملکرد شناختی فرد را بهبود می‌بخشد (۷).

کند کردن سیر پیشرفت بیماری

Selegiline و α -tocopherol (Vit.E)

این دو دارو به‌طور عمده با خواص

Metrifonate

یک داروی ضدکرم (برای شیسستوزوما هماتوبیوم) بدون فعالیت آنتی کولین استرازی است که در بدن به dichlorvos تبدیل می‌شود که یک آنتی کولین استراز برگشت‌ناپذیر است. نیمه عمر طولانی‌تری از Donepezil و فیزوستیگمین دارد و به آسانی وارد مغز شده در آنجا AChE را مهار می‌کند. عوارض جانبی اندکی دارد (اسهال ۱۹ درصد، کرامپ‌های پا ۹ درصد). برای تأیید توسط FDA در دست بررسی است (۱، ۲).

آنتی‌اکسیدانی تخریب سلولی را کاهش می‌دهند. در مطالعات انجام گرفته توانستند ۵ تا ۸ ماه پیشرفت AD را به تأخیر بیندازند. مهم‌ترین عوارض آن‌ها غش و سنکوپ می‌باشد (۲، ۱).

Idebenone

یک مشتق بنزوکینون با خواص آنتی‌اکسیدانی است که می‌تواند بهبود مختصری در علائم ایجاد کند. عوارض آن تهوع، سرگیجه، سوزش قلب و افزایش آنزیم‌های کبدی است که جدی نیستند (۱).

Propentofyllin

این دارو یک مشتق گزانتین است که سنتز و آزادسازی فاکتور رشد نورونی (NGF) را تحریک می‌کند. این ماده نیز علائم بیماری را اندکی بهبود می‌بخشد. عوارض جانبی آن ناشایع و شامل تهوع، سرگیجه، سردرد و درد غیراختصاصی گوارشی می‌باشد (۱).

Ginkgo biloba

گیاهی است مربوط به مناطق تحت حاره که برگ‌هایش خواص نوروتروفیک، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی دارد و ادعا شده است که در کند کردن سیر بیماری مؤثر می‌باشد. در مجموع، Ginkgo به خوبی تحمل می‌شود و عوارض جانبی نامطلوب نظیر واکنش‌های آلرژیک پوستی، اختلالات گوارشی و سردرد در کمتر از ۲ درصد افراد اتفاق می‌افتد. اخیراً مؤسسه ملی بهداشت آمریکا طرحی را در دانشگاه پیتزبورگ به مرحله اجرا گذاشته است که در آن ۳۰۰۰ بیمار بالای ۷۵ سال به مدت ۵ سال تحت درمان با این گیاه قرار می‌گیرند (۱).

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) داروهای ضدالتهاب ممکن است فرآیندهای

التهابی را که در رابطه با تولید پلاک‌های پیری می‌باشد متأثر سازند. داروهای کلاسیک این گروه نظیر آسپیرین، ایندومتاسین و بروفن اثرات محافظتی از خود نشان داده‌اند اما در کارآزمایی‌های بالینی با مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 (Celebrex) و ضدالتهاب‌های استروئیدی (پردنیزون)، اثر مطلوبی در کند کردن پیشرفت AD دیده نشد (۲، ۳).

درمان جایگزینی با استروژن

مطالعات اپیدمیولوژیک بر این دلالت می‌کنند که استروژن‌ها به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی اثرات حفاظتی روی اعصاب دارند و شروع AD را نیز به تأخیر می‌اندازند. این داروها همچنین خطر پیشرفت AD را کاهش می‌دهند. مطالعات آینده‌نگری که اخیراً انجام شده‌اند، خلاف این را ثابت کرده‌اند. از این جهت به مطالعات وسیع‌تری برای ارزیابی اثر دقیق استروژن‌ها نیاز است (۲).

راه‌کارهای درمانی بالقوه

واکسن آلزایمر

در موش‌های ترانس ژنیک، ایمن سازی با A β به میزان زیادی از آمیلوئیدوز مغزی پیشگیری می‌کند. ایمن سازی در سن ۶ هفته‌گی، پیش از آن که آمیلوئید شروع به تجمع در مغز کند و نیز در ۱۱ ماهگی پس از آن که آمیلوئید در مغز موش‌ها رسوب کرد، باعث شد تا میزان آمیلوئیدوزی که انتظار می‌رفت با افزایش سن موش‌ها در آن‌ها پدیدار شود، کاهش یابد. علاوه بر این، تیترا بالایی از آنتی‌بادی ضد A β در سرم آن‌ها ایجاد گردید (۶). از آن‌جا که آزمایش انجام شده بر روی موش‌ها بسیار امیدوارکننده بوده

خلاصه

بیماری آلزایمر با توجه به افزایش امید به زندگی به خصوص در کشورهای توسعه یافته به عنوان یک بیماری شایع با میزان ناتوانی و مرگ و میر بالا می‌باشد و توجه زیادی را می‌طلبد. هم‌اکنون راه‌های درمانی موجود شامل درمان علامتی از طریق تقویت سیستم پاراسمپاتیک (Donepezil, Rivastigmine, Galantamine) و به تأخیر انداختن شروع بیماری با استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها (Vit.E) و احتمالاً ضدالتهاب‌ها (NSAIDs) می‌باشد. راه‌های درمانی دیگر نظیر درمان جایگزینی با استروژن، ژن درمانی و واکسن آلزایمر درمان‌های بالقوه‌ای هستند که در دست تحقیق و بررسی می‌باشند.

منابع

1. Mayeux R. Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *New Engl J Med.* 1999; 341: 1670 - 1677.
2. O'Hara R. Mumenthaler MS. Yesavage JA. Update on Alzheimer's disease: Recent findings and treatments. *W J Med.* 2000; 172: 115 - 120.
3. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: Genes, proteins and therapy. *Phys Rev.* 2001; 81: 741 - 766.
4. Blass JP. Immunologic treatment of Alzheimer's disease. *New Engl J Med.* 1999; 341: 1694 - 1695.
5. Gauthier S. Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Can Med J Assoc.* 2002; 166: 616 - 623.
6. Wells CE. Whitehouse PJ. Dementia. In: Fogel BS. Schiffer RB, Rao SM (Eds). *Synopsis of neuropsychiatry.* 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 425 - 427.
7. Simon RP. Aminoff MJ. Greenberg DA. *Clinical neurology.* 4th ed. New York: Appleton & Lange; 1999: 54 - 56.



است، همین امر موجب آزمایش AN-1792 (واکسن AD) بر روی ۳۶۰ نفر گردید. اخیراً به دلیل بروز غیرمنتظره التهاب مغز در ۴ بیمار فرانسوی، ادامه کار به حالت تعلیق درآمده است.

ژن درمانی

ژن درمانی برای نخستین بار در ۵ آوریل ۲۰۰۱ روی یک بیمار ۶۰ ساله انجام شد. هدف عرضه NGF به سلول‌های در حال مرگ است تا در صورت امکان، سلول‌های مغزی را بازسازی کند و یک سری علائم نظیر نقص حافظه کوتاه مدت را برای چند سال برطرف نماید. پس از کشت سلول‌های پوستی بیمار که ژن NGF در آن‌ها قرار داده شده بود، آن‌ها را به عمق مغز در ناحیه سیستم کولینرژیک تزریق کردند. هنوز نتیجه این آزمون اعلام نشده است. این روش در میمون‌ها با موفقیت انجام شده است.

■ مهارکننده‌های تولید $A\beta$ به قسمی که از سد خونی-مغزی رد شوند و فعالیت آنزیم‌های β یا γ سکریتاز که مسئول تولید $A\beta$ هستند را کاهش دهند (۵).

■ استفاده از مولکول‌های کوچکی که به منومرهای $A\beta$ متصل شوند و مانع تشکیل لیگومرهای سیتوتوکسیک شوند (۵).

■ تجویز داروهای ضدالتهابی که بتوانند در جنبه‌های مختلف پاسخ‌های میکروگلیال، آستروسیتی و سیتوکینی تداخل کنند. گرچه NSAIDs تا حدودی این عمل را انجام می‌دهند، بهتر آن است که ترکیبات جدیدی سنتز شوند که به‌طور اختصاصی روی التهاب ناشی از $A\beta$ در مغز اثر کنند (۵).