

مروری بر پاتوفیزیولوژی و درمان بیماری آلزایمر

دکتر زهرا رضایی^۱، دکتر محمد سلدوزیان^۲

۱. دستیار داروساز بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. گروه داروساز بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۱. مقدمه

نشده است، به نظر می‌رسد فرضیه آبشار آمیلوئیدی اصلی‌ترین علت وقوع این بیماری باشد. تصور بر این است که عدم تعادل بین تولید و پاکسازی پروتئین‌های آمیلوئید بتا در مغز و متعاقب آن اختلال در عملکرد سیناپسی و تحلیل رفتن نورون‌ها عامل اصلی اختلال پیش‌رونده و برگشت‌ناپذیر حافظه بوده و قدرت تکلم، شخصیت و شناخت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این فرضیه در شکل (۱) به صورت اجمالی نشان داده شده است.

پلاک‌های آمیلوئیدی از تجمع پروتئین‌های آمیلوئید بتا تشکیل شده‌اند که خود از یک پروتئین مادر به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید^۳ مشتق می‌گردند. سه نوع آنزیم سکریتاز^۴ (آلفا، بتا و گاما) پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید را به اجزای محلول تجزیه می‌نمایند. در صورت شکست نامناسب این پروتئین توسط آنزیم‌های

بیماری آلزایمر^۱، شایع‌ترین علت دمانس بوده و در سالمندان با مرگ و میر بالایی در ارتباط می‌باشد. امروزه در سراسر جهان ۴۷ میلیون نفر به این بیماری مبتلا هستند که ۱۳٪ از افراد بالای ۶۵ سال و ۴۵٪ از افراد بالای ۸۵ سال در این گروه جای می‌گیرند. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰، در هر ۳۳ ثانیه یک نفر به این بیماری مبتلا شده و در مجموع تعداد موارد جدید در هر سال به یک میلیون نفر برسد.

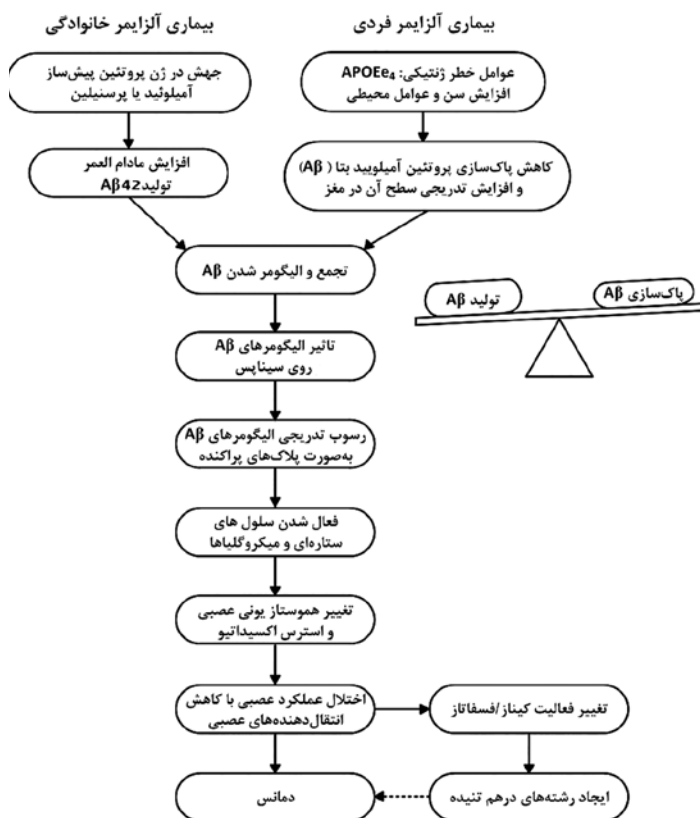
۲. ویژگی‌های آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر

در سال ۱۹۰۶، آلوئیز آلزایمر^۲، روان‌پزشک و عصب‌شناس آلمانی درگیری‌های غیرطبیعی در مغز بیمار مبتلا به دمانس را توصیف نمود. اگرچه علت بیماری آلزایمر هنوز به‌طور کامل شناسایی

کلافه‌های نامحلول می‌گردد و در نتیجه این اتفاق، حضور ماکروفاژها و سلول‌های تک‌هسته‌ای در قشر مغز و فعال شدن میکروگلیاها در پارانشیم، زوال عقل و آنروفی قشر پیشانی - گیجگاهی به دنبال می‌آید. در شکل (۲) این روند پاتولوژیک به صورت کلی نشان داده شده است.

اگرچه متخصصین علم نوروپاتولوژی بر این باور هستند که پلاک‌های آمیلوئیدی و رشته‌های در هم تنیده داخل نورونی مهم‌ترین عامل ایجاد بیماری آلزایمر

سکرتاز بتا و گاما، پروتئین‌های آمیلوئید بتای نامحلول تشکیل می‌شوند که در مغز تجمع یافته و منجر به تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی، سمیت مغزی و مرگ سلولی می‌گردند. رشته‌های در هم تنیده داخل نورونی، متشکل از رشته‌های حاوی فرم فسفریله پروتئین‌های تائو^۵ هستند. پروتئین‌های تائو به‌طور طبیعی حاوی مولکول‌های فسفات هستند. در بیماری آلزایمر، این پروتئین‌ها بیش از اندازه فسفریله می‌شوند و این امر منجر به پیچ خوردن آن‌ها اطراف یکدیگر و تشکیل



شکل ۱- فرضیه‌ی آشار آمیلوئیدی

نتیجه این امر، تولید و تجمع پروتئین‌های بتا در بدن فرد افزایش می‌یابد.

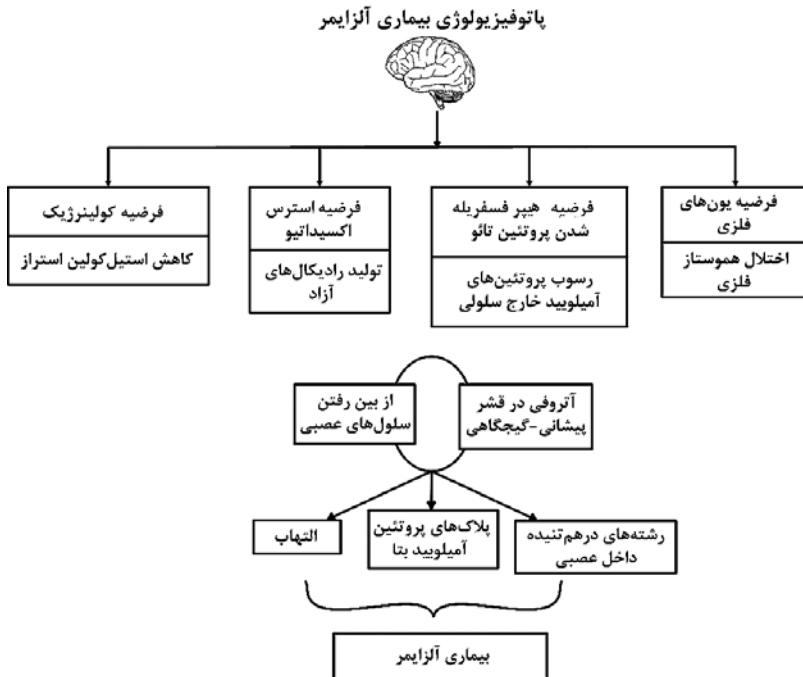
● التهاب عصب یک عامل مهم به‌عنوان عامل ایجادکننده بیماری و همچنین حاصل از ایجاد بیماری می‌باشد. احتمالاً تولید پلاک‌ها و رشته‌های در هم تنیده تا حدودی در ارتباط با فرآیند التهاب ناشی از افزایش سن رخ می‌دهد. تولید پلاک‌ها و رشته‌های در هم تنیده خود موجب بروز التهاب شده و منجر به تسریع تشکیل پلاک‌های بعدی و زوال شناخت می‌گردند.

۳. عوامل خطر اکتسابی

در یک سوم از موارد شناخته شده بیماری در یک

هستند، عوامل مستعدکننده دیگری نیز وجود دارند که در ادامه به آن‌ها به‌صورت کلی پرداخته می‌شود؛

● در بعضی از خانواده‌ها، مکانیسم‌های ژنتیکی برای بروز این بیماری تشخیص داده شده است که از این میان می‌توان به ال 4 اپولیپوپروتئین^۲ اشاره نمود. از هر پنج نفر، یک نفر ناقل این ال می‌باشد که احتمال ابتلا به بیماری آلزایمر را نسبت به افرادی که فاقد این ال هستند تا سه برابر افزایش می‌دهد. اپولیپوپروتئین E نقش مهمی در تجزیه و پاک‌سازی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید داشته و به نظر می‌رسد ناقلین ال 4 توانایی لازم برای پاک‌سازی فرآورده‌های حاصل از تجزیه این پروتئین اصلی را نداشته و در



شکل ۲- پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر

با رسوب پلاک‌های آمیلوئید بتا در ارتباط بود. درحالی‌که مطالعات مشاهداتی^{۱۰} نشان می‌دهد که درمان فشار خون بالا خطر بروز دمانس را کاهش می‌دهد، کارآزمایی‌های بالینی درمان فشار خون بالا، همواره کاهش این خطر را گزارش نمی‌نمایند اما این نکته قابل توجه می‌باشد که اکثر این کارآزمایی‌ها پیامد کوتاه مدت را بررسی نموده‌اند و ممکن است درمان فشار خون بالا به صورت طولانی مدت (به‌ویژه در دوره میانسالی) بتواند خطر بروز بیماری آلزایمر را در سال‌های آتی زندگی فرد تغییر دهد.

۲.۳. اختلالات چربی

با وجود این که برخی از مطالعات اپیدمیولوژیک^{۱۱}، ارتباطی بین سطح کلسترول تام و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین^{۱۲} با خطر بروز بیماری آلزایمر مطرح نموده‌اند، تفسیر این مطالعات دشوار است. کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین خون محیطی توانایی عبور از سد خونی-مغزی را ندارد مگر این که سد مذکور با عواملی مانند بیماری‌های عروقی آسیب دیده باشد. بیشتر کلسترول موجود در مغز، توسط سلول‌های ستاره‌ای^{۱۳} و نورون‌ها ساخته شده و توسط لیپوپروتئین با چگالی بالا^{۱۴} در اختیار سلول‌های مغزی قرار می‌گیرد و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین در مغز یا بسیار ناچیز است و یا اصلاً وجود ندارد. با این وجود، داده‌های مشاهداتی از ارتباط بین سطح کلسترول تام و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین و خطر بروز بیماری آلزایمر حمایت می‌کنند.

در یک مطالعه مورد هم‌گروهی طولانی مدت، افزایش احتمال سه‌برابری ابتلا به بیماری آلزایمر در بیماران با سطح تام کلسترول بالا در دوره میانسالی

آنالیز آماری، عواملی همچون بیماری دیابت، فشار خون بالا، چاقی، عدم فعالیت فیزیکی، افسردگی، کشیدن سیگار و سطح تحصیلات پایین به‌عنوان عوامل خطر قابل تغییر مستعدکننده فرد برای ابتلا به بیماری آلزایمر گزارش شده‌اند. عوامل متفاوت چندژنی و اکتسابی می‌توانند خطر بروز بیماری آلزایمر را افزایش دهند که از جمله آن‌ها می‌توان به اختلالات چربی، بیماری مغزی-عروقی، تغییر متابولیسم قند و ضربه مغزی اشاره نمود. بسیاری از این عوامل خطر در صورت بروز در میانسالی ارتباط بیشتری با بروز آلزایمر دارند. مدیریت سخت‌گیرانه عوامل عروقی در میانسالی، راه کار کلیدی برای کاهش خطر، پیشرفت و شدت بیماری آلزایمر و سایر فرم‌های دمانس است.

۱.۳. فشار خون بالا

در مطالعات مقطعی^{۱۵} و مطالعات مورد هم‌گروهی طولانی مدت^{۱۶}، فشار خون بالای دوره میانسالی همواره با خطر بروز بیماری آلزایمر و دمانس در ارتباط است. این خطر به واسطه بیماری‌های مغزی-عروقی و اثر طولانی مدت فشار خون بالا ایجاد می‌شود و در صورت وجود دیابت و مصرف سیگار این خطر افزایش می‌یابد. این ارتباط در خانم‌ها نسبت به آقایان قوی‌تر است هرچند که این امر در تمامی موارد صادق نمی‌باشد. سفتی شریان‌ها و نوسانات فشار خون نقش مهمی در رابطه بین فشار خون و ریسک بروز بیماری آلزایمر ایفا می‌نماید. سفتی شریان‌ها با افزایش سن و سطح فشار خون، دیابت و استعمال سیگار افزایش می‌یابد. در یک مطالعه مورد هم‌گروهی، سفتی شریان‌ها (مستقل از سطح فشار خون و ژنوتیپ آپولیپروتئین E) به‌طور مستقیم

می‌گردد. بیماری‌های عروق کوچک مغزی در سنین بالا شایع‌تر بوده و با عواملی همچون فشار خون بالا، دیابت، استعمال سیگار، چاقی، فعالیت فیزیکی پایین و اختلال چربی در ارتباط می‌باشد. کاهش جریان خون قبل از رسوب پروتئین آمیلوئید بتا در مدل‌های موشی آلزایمری نشان داده شده است و مطالعات انسانی، مؤید تجمع پروتئین‌های آمیلوئیدی در نتیجه اختلال کلیرانس آن‌ها می‌باشد.

در یک مطالعه مورد هم‌گروهی نشان داده شد که جریان خون مغزی^{۱۶} کاهش یافته و اختلالات ماده‌ی سفید، با افزایش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر همراهی داشته‌اند. در کالبدشکافی‌های انجام شده بر روی بیماران دچار بیماری آلزایمر، آسیب‌شناسی عروقی در ۳۵ تا ۵۰ درصد بیماران مبتلا به آلزایمر یافت می‌شود. از سوی دیگر، یک‌سوم بیماران با تشخیص قطعی دمانس عروقی^{۱۷} در کالبدشکافی، اختلالات مربوط به بیماری آلزایمر را نشان می‌دهند. در صورتی که یافته‌های آسیب‌شناسی تاییدکننده بیماری آلزایمر نباشند، همراهی سکنه‌های وسیع و lacunas با احتمال بالاتر، می‌تواند تاییدکننده تشخیص باشد.

ژنوتیپ E4 آپولیپوپروتئین E، با افزایش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر و مشکلات قلبی-عروقی همراه می‌باشد. در یک مطالعه، در ناقلین الل E4 آپولیپوپروتئین E شدت بیماری‌های عروق کرونر به‌طور واضحی با افزایش تراکم یافته‌های آسیب‌شناختی-عصبی^{۱۸} بیماری آلزایمر در ارتباط بود. در یک مطالعه دیگر، ارتباط الل E4 آپولیپوپروتئین E با تغییرات مویرگی در ناحیه زیرقشری^{۱۹} در بیماران مبتلا به آلزایمر به اثبات رسید اما این تغییرات به نفع آسیب مغزی-عروقی وسیع نبودند. بیماری عروق مغزی

با میانگین سن تقریبی ۵۰ سال به‌صورت مستقل از ژنوتیپ آپولیپوپروتئین E، سطح تحصیلات، استعمال سیگار و مصرف الکل، گزارش شده است. در مورد ارتباط سطح کلسترول تام خون در دوره کهنسالی و احتمال بروز بیماری آلزایمر، داده‌های متناقضی در دسترس می‌باشند و در برخی از مطالعات ارتباط مستقیم، در برخی از مطالعات ارتباط معکوس میان این دو متغیر و در برخی مطالعات عدم وجود ارتباط مشخص گزارش شده است. همچنین، در بیماران مبتلا به آلزایمر، افزایش سطح کلسترول تام و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین با اختلالات شناختی بیشتر همراه بوده است. تصور می‌شود که کلسترول موجود در مغز به واسطه افزایش تشکیل و یا رسوب پروتئین‌های آمیلوئید بتا و یا با اثر بر روی سایر عوامل غیر آمیلوئیدی همچون مشکلات مغزی-عروقی، التهاب موضعی و متابولیسم پروتئین‌های تائو خطر بروز بیماری آلزایمر را افزایش می‌دهد. بر اساس این داده‌ها، تحقیقات به سمت مصرف داروهای کاهنده کلسترول خون برای پیشگیری از بیماری آلزایمر سوق پیدا کرده است. کارآزمایی‌های تصادفی^{۱۵} در اثبات اثرات محافظتی داروهای استاتین بر روی شناخت در بیماران قلبی-عروقی و یا در افراد با ریسک بالای بیماری قلبی-عروقی موفق عمل نکرده‌اند. داروهای استاتین خوراکی در کاهش سرعت زوال شناخت در بیماران دچار بیماری آلزایمر با شدت خفیف-متوسط اثر مثبتی نداشته‌اند.

۳.۳. بیماری‌های عروق مغزی

این دسته بیماری‌ها با بیماری آلزایمر همراهی داشته و به وجود هم‌زمان بیماری آلزایمر با مشکلات عروقی، اصطلاح mixed dementia اطلاق

۱/۵ برابر همراه بود، از طرفی، رابطه دوز - پاسخ، افزایش میزان عارضه با افزایش طول مدت دریافت دارو و افزایش میزان بروز عارضه با افزایش نیمه عمر دارو نیز گزارش گردید. این احتمال وجود دارد که داروهای بنزودیازپین برای درمان علایم اولیه بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گرفته باشند، از همین رو، محققان شرط ورود به مطالعه را افرادی قرار دادند که تجویز این دسته دارویی حداقل ۵ سال قبل از تشخیص بیماری آلزایمر آن‌ها انجام شده باشد. مطالعات بزرگ دیگر موفق به نشان دادن ارتباط میان مصرف طولانی مدت داروهای بنزودیازپین و رخداد دمانس نشدند.

❖ داروهای واجد اثرات یا عوارض آنتی کولینرژیک

در یک مطالعه آینده‌نگر، شامل بررسی هفت‌ساله بیش از ۳۴۰۰ نفر بیمار سالمند که در ابتدای ورود به مطالعه به دمانس مبتلا نبودند، دوزهای تجمعی بالا از داروهای آنتی کولینرژیک موجب افزایش خطر ابتلا به دمانس گردید. شایع‌ترین داروهای آنتی کولینرژیک که توسط بیماران مورد استفاده قرار گرفته بودند، شامل داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، آنتی هیستامین نسل اول، و آنتی موسکارین‌های مؤثر در مثانه بودند.

❖ مهارکننده‌های پمپ پروتون^{۲۸}

همانند داروهای بنزودیازپین، داده‌های متناقضی در رابطه با ارتباط میان مصرف این دسته دارویی و خطر بروز دمانس وجود دارد. حداقل دو مطالعه ارتباط واضحی میان مصرف این دسته دارویی و پیشامد دمانس گزارش نموده‌اند. در یک مطالعه مورد هم

با عملکرد شناختی بدتر در بیماران دچار بیماری آلزایمر همراه است و مطالعات بالینی - آسیب‌شناختی^{۲۰} نشان می‌دهند که این دسته از بیماری‌ها آستانه بروز دمانس را در بیماران با تشخیص بیماری آلزایمر کاهش می‌دهند.

۴.۳. داروها

بسیاری از مطالعات وجود ارتباط میان مصرف دسته‌های دارویی متفاوت مانند داروهای بنزودیازپین^{۲۱}، داروهای واجد اثر یا عوارض آنتی کولینرژیک^{۲۲}، داروهای آنتی هیستامین^{۲۳} و داروهای اویپوید^{۲۴} و بروز اختلالات شناختی را در سالمندان تایید نموده‌اند اما در غالب موارد ذکر شده است که این اثرات گذرا و برگشت‌پذیر بوده‌اند. مواجه طولانی مدت با این داروها در بسیاری از مطالعات با افزایش خطر بروز بیماری آلزایمر و انواع دیگر دمانس در ارتباط بوده است. این مطالعات همچنین بیان می‌کنند که ممکن است اثرات شناختی ناشی از داروها در برخی از بیماران برگشت‌پذیر نباشد و با این مواجه طولانی مدت موجب پیشرفت بیماری آلزایمر از مرحله بدون علامت یا ابتدایی علامت^{۲۵} به مرحله واجد علامت گردد. در ادامه به برخی از این نوع داروها اشاره می‌گردد.

❖ داروهای بنزودیازپین

داده‌های متناقضی در رابطه با ارتباط میان مصرف این دسته دارویی و خطر بروز دمانس در دسترس می‌باشند. در یک مطالعه مورد - شاهدهی^{۲۶} شامل ۲۰۰۰ فرد سالمند، پس از تعدیل متغیرهای مداخله‌گر^{۲۷} متعدد مانند اضطراب، افسردگی و بی‌خوابی، دریافت داروهای بنزودیازپین برای بیش از ۱۸۰ روز با افزایش خطر بروز بیماری آلزایمر به میزان

مواجهه با دود غیرمستقیم سیگار با افزایش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر در ارتباط بود و این خطر برای مواجه در خانه بیشتر از مواجه در محل کار گزارش شد.

۲.۴. آلودگی هوا

مطالعات حیوانی و مطالعات انسانی محدود از آلودگی هوا به عنوان یک عامل مهم مستعدکننده فرد برای ابتلا به بیماری آلزایمر حمایت می نمایند. افزایش انتشار پلاک های آمیلوئیدی و التهاب در پیاز بویایی، هیپوکمپ و لوب های پیشانی در نمونه های کالبدشکافی دریافت شده از افراد بالغ ساکن مکزیکوسیتی و موتتری، که به عنوان دو ناحیه آلوده، شناخته شده اند، در مقایسه با افرادی که در شهرهای کوچک تر و با آلودگی محیطی پایین تر ساکن بودند، مشاهده شد. در بررسی های انجام شده روی نمونه های حاصل از کودکان و افراد جوان، یافته های مشابهی گزارش گردید.

۳.۴. مواد آفت کش

مطالعات بسیاری مواجهه شغلی و محیطی با مواد آفت کش را از عوامل خطر ابتلا به بیماری آلزایمر ذکر کرده اند. به عنوان مثال، در یک مطالعه مورد - شاهدی غلظت سرمی ترکیب دی کلرو دی فیل دی کلرو اتیلن^{۲۹} در ۸۶ بیمار مبتلا به آلزایمر که از طریق یافته های آسیب شناختی تایید گردیده بود، و ۷۹ شاهد اندازه گیری شد. در این مطالعه غلظت این ترکیب در افراد مبتلا به آلزایمر ۳/۸ برابر افراد شاهد بود.

۵. درمان های دارویی مطرح در حال حاضر

گروهی آینده نگر شامل ۷۳۰۰۰ بیمار با سن ۷۵ و بالاتر، که در ابتدا به دمانس مبتلا نبودند، مصرف منظم مهارکننده های پمپ هیدروژنی منجر به افزایش خطر بروز دمانس شد که این ارتباط بعد از تعدیل متغیرهای مخدوشگر شامل سن، جنس، افسردگی، سکتته، بیماری های قلبی و مصرف هم زمان چند دارو، معنادار گزارش شد. در مقابل، دو مطالعه مشاهده ای دیگر، شامل یک مطالعه مورد-شاهدی گسترده با بیش از ۷۰۰۰۰ مورد بیماری آلزایمر که از لحاظ سن، جنس و منطقه واجد نمونه شاهد بودند، هیچ نوع ارتباط میان مصرف این دسته دارویی و افزایش خطر بروز بیماری آلزایمر و یا مدرکی مبنی بر ارتباط دوز-پاسخ گزارش نکردند. داده های محدود پیش از کارآزمایی، نشان دهنده برهم کنش بین این ترکیبات و پروتئین های بتا و تائو است. سوء جذب ویتامین B_{۱۲} و سایر ترکیبات مغذی، در اثر مصرف طولانی مدت مهارکننده های پمپ پروتون ممکن است نقش مهمی در این رابطه ایفا نماید.

۴. عوامل خطر محیطی

از آنجا که مطالعات گسترده ژنتیکی الل های محدودی را به عنوان عوامل مستعدکننده فرد برای ابتلا به بیماری آلزایمر مطرح نموده اند، نظر محققان به سمت عوامل محیطی و سمی به عنوان عامل خطر بروز بیماری جلب گردید که از این میان می توان به موارد زیر اشاره نمود.

۱.۴. دود غیرمستقیم سیگار

در یک مطالعه مقطعی در چین روی افراد با سن ۶۰ سال و بالاتر که تا به حال سیگار مصرف نموده بودند،

بهبود جزئی در شناخت، اختلالات عصبی-روانی و فعالیت‌های روزمره ارزیابی می‌گردد.

دمانس شدید: اثرات نسبی داروهای مهارکننده استیل کولین استراز در بیماران که در هنگام تشخیص علائم شدید را داشته باشند، مشابه بیماران گروه قبل گزارش شده است. باید توجه داشت که مطالعات محدودتری، نسبت به بیماران با علائم خفیف تا متوسط در این گروه انجام شده است. در مراحل اولیه دمانس متوسط تا شدید، در بیماران خانه‌دار که قبلاً درمان دریافت نموده باشند و بیمارانی که تحت نظر پرستار در منزل نگهداری می‌شوند، دو داروی دونپزیل و گالانتامین به صورت جزئی برای بهبود برخی از علائم شناختی و عملکردی بیماران سودمند واقع شده‌اند. هیچ تفاوت معناداری از نظر اثربخشی بین داروهای این دسته وجود ندارد. اغلب داروی دونپزیل به علت تحمل بهتر در بیماران تجویز می‌گردد اما هر کدام از داروهای این دسته ممکن است برای شروع درمان مورد استفاده قرار گیرند. تمام بیماران باید از نظر اختلالات شناختی، کاهش وزن و مشکلات گوارشی مورد ارزیابی قرار گیرند. انجمن سالمندان آمریکا در سال ۲۰۱۵ در مورد مصرف این دسته دارویی به علت ایجاد عارضه

در حال حاضر چهار درمان دارویی برای بیماری آلزایمر وجود دارد که همگی بیش از یک دهه گذشته تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا^{۳۰} را دریافت نموده‌اند. از بین این چهار دارو خط اول درمان، داروهای مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز^{۳۱}، شامل داروهای دونپزیل^{۳۲}، ریواستیگمین^{۳۳} و گالانتامین^{۳۴}، هستند. این داروها با مهار این آنزیم، غلظت استیل کولین، که انتقال دهنده عصبی^{۳۵} مسؤوَل عملکرد شناختی و حافظه می‌باشد، را در مغز افزایش می‌دهند. از آن جا که این دسته دارویی سرعت پیشرفت اختلال شناختی را کاهش می‌دهد، برای درمان دمانس در بیماران مبتلا به آلزایمر تاییدیه گرفته‌اند. اثربخشی این سه دارو در بیماری آلزایمر با شدت‌های متفاوت مورد مطالعه قرار گرفته است. شدت بیماری با توجه به امتیاز به دست آمده از آزمون‌های مختلف در جدول (۱) قابل طبقه‌بندی می‌باشد.

دمانس خفیف تا متوسط: اگرچه نتیجه اثربخشی داروهای مهارکننده استیل کولین استراز در این بیماران طبق مطالعات مختلف، از عدم اثربخشی قابل ملاحظه در ۵۰-۳۰ درصد از بیماران تا اثربخشی بالاتر از حد متوسط در ۲۰ درصد از بیماران، متفاوت بوده است، در یک نگاه کلی سودمندی آن‌ها در حد

جدول ۱- شدت بیماری آلزایمر براساس آزمون‌های مختلف

Clinical Dementia Rating (CDR)	Mini-Mental State Examination (MMSE)	Montreal Cognitive assessment (MoCA)	نام تست شدت بیماری
۱	۱۹-۲۶	۱۲-۱۶	خفیف
۲	۱۰-۱۸	۴-۱۱	متوسط
۳	< ۱۰	< ۴	شدید



کاهش ضربان قلب و افت فشار خون وضعیتی در بیماران با سابقه سنکوپ هشدار داده است.

داروی چهارم، ممانتین^{۳۶} بوده که این دارو نیز برای درمان دمانس در بیمار مبتلا به بیماری آلزایمر از سازمان غذا و داروی آمریکا تاییدیه دریافت نموده است. ممانتین، مهارکننده گیرنده ان-متیل دی-آسپاراتات^{۳۷} بوده و از اتصال گلوتامات، انتقال دهنده عصبی تحریکی در سیستم عصبی مرکزی، به گیرنده مربوط ممانتین می‌نماید. این واقعه از مرگ سلول عصبی در اثر تحریک بیش از اندازه گلوتامات جلوگیری کرده و متعاقب این عمل مانع پیشرفت بیماری آلزایمر می‌گردد. در مراحل پیشرفته بیماری آلزایمر، داروی ممانتین به صورت ترکیبی در کنار یک دارو از دسته مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز تجویز می‌گردد. امروزه، فرآورده تجاری ترکیبی ممانتین و دونیزیل در بازارهای دنیا موجود است. نکات مربوط به چهار داروی مورد استفاده در بیماری آلزایمر در جدول (۲) و جدول (۳) آورده شده‌اند. تمام داروهای مورد استفاده در بیماری آلزایمر، سرعت پیشرفت بیماری را کاهش داده و زمان گسترش علائم را به تأخیر می‌اندازند اما هیچ کدام به طور قابل توجهی عملکرد شناختی را بهبود بخشیده و بیماری را درمان نمی‌کنند. تصور بر این است که این داروها به مقدار کم اثربخش بوده و اهمیت بالینی اثربخشی آن‌ها زیر سؤال است. این نکته از دو جهت حائز اهمیت است:

بیمار و اعضای خانواده وی باید آگاهی کامل داشته باشند تا از داشتن انتظارات غیرواقع بینانه

نسبت به دارودرمانی پرهیز نمایند. در صورت عدم پاسخ‌دهی مناسب بیمار به دارودرمانی و یا بروز عوارض دارویی نیازی به ادامه مادام‌العمر دارو نبوده و تجویز آن باید متوقف گردد.

۶. رویکرد مدیریت عوارض جانبی داروهای مهارکننده استیل کولین استراز

از آنجا که اثرات این دسته دارویی نسبی هستند، پزشک قبل از تجویز باید از سود بردن بیمار از این درمان دارویی اطمینان حاصل نماید تا از تجویز داروهای متوالی برای برطرف کردن عارضه داروهای تجویز شده در ابتدا جلوگیری گردد.

تهوع و اسهال^{۳۸}: شایع‌ترین عارضه داروهای این دسته عوارض گوارشی شامل تهوع، استفراغ و اسهال می‌باشند. این عارضه وابسته به دوز بوده و در غالب موارد با گذشت زمان یا کاهش دوز بهبود می‌یابد. در مورد داروی ریواستیگمین خوراکی، تجویز دارو به صورت دوزهای پایین‌تر و با تواتر بالاتر یا تغییر آن به شکل پیچ پوستی ممکن است کمک کننده باشد. هر دو داروی ریواستیگمین و گالانتامین باید به همراه غذا مصرف گردند. از آنجا که احتمال بروز عارضه گوارشی با دونیزیل نسبت به دو داروی دیگر این دسته کمتر می‌باشد، در صورت عدم تحمل ریواستیگمین یا گالانتامین، تغییر آن‌ها به دونیزیل منطقی به نظر می‌رسد.

بی‌اشتهایی و کاهش وزن^{۳۹}: این عارضه توسط داروهای این دسته نسبت به دارونما^{۴۰} بیشتر اتفاق می‌افتد اما به علت آنکه بیماری دمانس نیز با

جدول ۲- مهارکننده‌های آنزیم استیل کولین استراز؛ مرور

دارو	دوپیزیل	گالانتامین	ریواسیتیگمین
تهوع - استفراغ - اسهال - سرگیجه - سردرد - کاهش وزن			
عارضه جانبی	قرص سریع رهش: ابتدا، ۵ میلی گرم روزانه و سپس افزایش مقدار مصرف تا ۱۰ میلی گرم روزانه بعد از ۴-۶ هفته قرص ۲۳ میلی گرمی: در موارد متوسط تا شدید بیماری؛ ۲۳ میلی گرم یک بار در روز، در صورتی که بیمار به مدت ۳ ماه روی مقدار مصرف ۱۰ میلی گرم روزانه، پاسخ مناسب داشته و عوارض تجربه نموده باشد	محلول یا قرص سریع رهش: ابتدا، ۴ میلی گرم دو بار در روز و سپس افزایش مقدار مصرف تا ۸ میلی گرم دو بار در روز پس از ۴ هفته؛ حداکثر مقدار مصرف مجاز روزانه: ۲۴ میلی گرم کپسول پیوسته رهش: ابتدا ۸ میلی گرم روزانه و سپس افزایش مقدار مصرف تا ۱۶ میلی گرم روزانه پس از ۴ هفته حداکثر مقدار مصرف مجاز روزانه: ۲۴ میلی گرم	کپسول: ابتدا ۱/۵ میلی گرم دو بار در روز و سپس افزایش مقدار مصرف به میزان ۳ میلی گرم در روز (۱/۵ میلی گرم در هر دوز) هر دو هفته تا حداکثر مقدار مصرف ۶ میلی گرم دو بار در روز پچ پوستی: ابتدا پچ ۴/۶ میلی گرم / ۲۴ ساعت روزانه؛ بعد از حداقل ۴ هفته افزایش مقدار مصرف تا پچ ۹/۵ میلی گرم / ۲۴ ساعت روزانه
مقدار مصرف	دارو هنگام خواب مصرف شود. انتظار می رود عوارض گوارشی در عرض یک تا سه هفته برطرف شوند قرص ۲۳ میلی گرمی: کامل بلعیده شود؛ جویده، شکسته و خرد نشود. قرص های بازشونده در دهان: قبل از مصرف قرص، نباید از داخل محفظه خارج شده و نباید با دست مرطوب / خیس لمس گردند. قرص باید روی زبان قرار داده شده و اجازه داده شود تا حل گردد. پس از حل شدن، بیمار باید یک لیوان آب مصرف نماید. باید از بلعیدن کامل قرص ها پرهیز گردد.	محلول: قبل از نوشیدن باید با ۱۲۰ میلی لیتر آب و یا نوشیدنی غیرالکلی مخلوط شود. کپسول پیوسته رهش: این شکل دارویی باید کامل بلعیده شده و جویده، شکسته و خرد نشود.	پچ پوستی: هر روز در زمان مشخص پچ تحت استفاده برداشته و پچ جدید روی پوست تمیز، خشک و سالم در ناحیه پشت، سینه و یا بازو قرار داده شود. پچ جدید باید در محل جدید چسبانده شده و از چسباندن پچ در یک محل در فاصله کمتر از ۱۴ روز خودداری شود. پچ باید قبل از انجام MRI از پوست جدا شود. در هنگام استفاده از پچ، باید از برنزه کردن پوست، آفتاب گرفتن، استفاده از پتوهای الکتریکی، استفاده از سونا و حمام آب گرم پرهیز شود.
نحوه تجویز	برای کاهش عوارض گوارشی همراه غذا مصرف گردد. در صورت فراموش کردن مصرف دارو به مدت چند روز متوالی، با پزشک خود مشورت نمایید. ممکن است نیاز به شروع مجدد دارو با کمترین مقدار مصرف و سپس افزایش تدریجی آن تا مقدار مصرف کنونی باشد.		
توصیه به بیمار			

جدول ۳- مهارکننده گیرنده ان- متیل دی - آسپاراتات

دارو	ممانتین
عارضه جانبی	سرگیجه - گیجی - سردرد - اسهال - یبوست - افزایش فشارخون
مقادیر مصرف	شکل دارویی سریع رهش: ابتدا ۵ میلی گرم روزانه و سپس افزایش مقدار مصرف به میزان ۵ میلی گرم در هر هفته، به مدت سه هفته، با هدف دستیابی به مقدار مصرف ۱۰ میلی گرم دو بار در روز در هفته چهارم. مقادیر مصرف بالاتر از ۵ میلی گرم در روز باید در دو نوبت منقسم تجویز گردند. کپسول پیوسته رهش: ابتدا ۷ میلی گرم روزانه و سپس افزایش مقدار مصرف تا ۱۴ میلی گرم یک بار در روز پس از یک هفته
نحوه تجویز	محلول خوراکی: محلول خوراکی باید با استفاده از وسیله اندازه گیری فراهم شده، کشیده شده و به کناره دهان بیمار وارد گردد. این محلول نباید با مایعات دیگر مخلوط گردد. قرص سریع رهش: این شکل دارویی باید به صورت کامل و همراه با آب مورد استفاده قرار گیرد. کپسول پیوسته رهش: کامل بلعیده شود و یا بازگردد و محتویات آن با پوره سیب مخلوط شده و بلافاصله توسط بیمار مورد استفاده قرار گیرد.
توصیه به بیمار	در صورت فراموش کردن مصرف دارو به مدت چند روز متوالی، با پزشک خود مشورت نمایید. شاید نیاز به شروع مجدد دارو با کمترین مقدار مصرف و سپس افزایش تدریجی آن تا مقدار مصرف کنونی باشد.

در نتیجه افزایش تون عصب واگ اتفاق بیفتد. در بیمارانی که دچار افت ضربان قلب و فشار خون علامت دار، بدون وجود هیچ علت مشخص دیگر مانند مصرف هم زمان داروهای کاهشنده فشار خون، می گردند، درمان های کولینرژیک باید قطع گردند. داروهای مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز در افراد با ضربان قلب پایه پایین و یا بیماری سیستم هدایتی قلب شناخته شده منع مصرف دارند.

اختلالات خواب^{۴۵}: بی خوابی، خواب دیدن های واضح و سایر اختلالات خواب با داروی دونپزیل نسبت به دو داروی دیگر این دسته شایع تر هستند. در صورت بروز کابوس های شبانه، تغییر دادن زمان مصرف دارو به صبح هنگام و یا استفاده از داروی جایگزین توصیه می گردد.

۷. رژیم های چند دارویی

کاهش وزن در ارتباط است، تشخیص اهمیت بالینی این عارضه در بیمار دشوار خواهد بود. بیماران تحت درمان با این دسته دارویی که دچار عارضه کاهش وزن می شوند، قبل از قطع دارو باید از لحاظ تغذیه مورد مشاوره قرار گیرند. بیماری آلزایمر غالباً با از دست رفتن حس بویایی همراه است و در نتیجه، این اتفاق از حس چشایی بیمار کاسته می شود. افزایش طعم غذا با استفاده از ادویه، طعم شیرینی و ترشی و یا استفاده از سس سویا ممکن است موجب افزایش اشتهای بیمار گردد. در بیمارانی که علاوه بر بیماری آلزایمر به افسردگی نیز مبتلا هستند، داروی ضد افسردگی میرتازپین با توجه به احتمال عارضه افزایش اشتها با آن، ممکن است گزینه مناسبی تلقی گردد.

افت ضربان قلب و فشار خون^{۴۱}: کاهش

تعداد ضربان قلب^{۴۲}، بلوک قلبی^{۴۳} و سنکوپ می تواند

افزایش دانسته‌های بشر از پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر منجر به گسترش تحقیقات بر روی ترکیبات جدید با هدف یافتن درمان برای بیماری شده است. در فرآیند گسترش داروهای آلزایمر در سال ۲۰۱۸، تعداد ۱۱۲ ترکیب در فازهای اول، دوم و سوم کارآزمایی در حال بررسی بوده‌اند، که ۶۳٪ از آن‌ها از دسته ترکیبات تعدیل‌کننده^{۳۷} با هدف بهبود بخشیدن بیماری قرار داشتند. یک چهارم داروهای در دست بررسی برای بهبود شناخت مورد آزمایش قرار گرفتند که می‌توانند منجر به بهبود حافظه، زبان، تفکر و قضاوت گردند. به‌طور تقریبی ۱۰٪ از داروها ممکن است اختلالات رفتاری مانند بی‌قراری، فقدان احساس و اختلالات خواب را کاهش دهند.

اکثر داروهای تعدیل‌کننده بیماری، پروتئین‌های آمیلوئید بتا و یا تائو را مورد هدف قرار می‌دهند. مهار آنزیم سکرناز که در تولید پروتئین آمیلوئید بتا از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید دخیل است، مکانیسم اثر اولیه بسیاری از ترکیبات جدید می‌باشد. مهارکننده‌های آنزیم بتا-سکرناز^{۳۸} این آنزیم را که در مرحله اول شکست پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید نقش دارد، هدف قرار می‌دهند در حالی که مهارکننده‌های آنزیم گاما-سکرناز در مرحله دوم شکست پروتئین پیش‌ساز فعالیت می‌نمایند. بسیاری از مهارکننده‌های آنزیم بتا-سکرناز قابلیت کاهش تولید پلاک‌های آمیلوئید بتا را از خود نشان داده‌اند اما نتوانسته‌اند در از بین بردن پلاک‌های ایجاد شده و بهبود شناخت مؤثر واقع شوند. به علاوه، این ترکیبات برای اثرگذاری باید در مراحل اولیه سیر بیماری تجویز گردند که معمولاً بیماری در این زمان تشخیص داده نشده است. از آنجا که آنزیم بتا-سکرناز علاوه بر پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، پروتئین‌های حیاتی بسیاری را در مغز تجزیه می‌نماید، محققان در صدد یافتن روش‌هایی

به علت تغییر نیازهای دارویی فرد سالمند مبتلا به آلزایمر به دلیل زوال قدرت شناخت و علایم روانی و رفتاری مرتبط با آن، تجویز دارو برای این افراد با چالش روبه‌رو است. علاوه بر این، تعداد بیشتری از داروها به منظور مدیریت بیماری‌های همراه در جمعیت سالمند موردنیاز هستند. اگرچه گاهی تجویز این تعداد دارو برای برخی از افراد ضروری است، اما این امر، به‌ویژه در افراد مسن، منجر به ایجاد نگرانی در مورد افراد جامعه می‌گردد زیرا بروز خطای دارویی، عدم همکاری بیمار و تداخلات دارویی را افزایش می‌دهد. از آنجا که افراد مبتلا به آلزایمر به مرور قدرت تصمیم‌گیری خود را از دست داده و در اثر این مورد توانایی بیان عارضه دارویی در آن‌ها کاهش می‌یابد، مراقبت‌های محتاطانه‌تری در این گروه خاص از جامعه ضروری است. مطالعات همه‌گیرشناسی حاکی از آن است که دریافت تعداد زیادی دارو با مصرف غیرضروری و نامناسب آن در ارتباط است. کرایترهای Beers^{۳۹} دارای فهرست داروهایی است که به علت عارضه بالا نباید در جمعیت سالمند تجویز شوند و یا تجویز آن‌ها موجب افزایش بستری غیرضروری بیماران سالمند می‌گردد.

در غالب موارد در مطالعات چند دارویی، روی جمعیت سالمند بدون دمانس و یا افراد مبتلا به دمانس مقیم در مراکز نگهداری از سالمندان تمرکز شده است و اطلاعات ناچیزی در مورد مصرف داروهای نسخه‌ای در افراد جامعه در دسترس است. از آنجا که درصد زیادی از این افراد در آستانه بستری شدن در مراکز نگهداری هستند، بررسی رژیم دارویی آن‌ها برای جلوگیری از بروز مشکلات آتی (زمین خوردن و بروز مشکلات رفتاری) ضروری است (۳).
۸. مطالعات در حال انجام و ترکیبات جدید احتمالی

روی مدل‌های انسانی آزمایش شده‌اند. فاقد اثر بخشی و یا دارای مجموعه عوارض غیر قابل قبول بوده‌اند. از طرفی، جذب داوطلب و نگه‌داری آن‌ها برای فرآیندهای طولانی کارآزمایی‌های بالینی کاری دشوار است و وارد کردن یک داروی منتخب به بازار هزینه‌های گزافی را در پی دارد.

۹. نقش داروساز

به علت پیچیدگی بیماری آلزایمر، درمان‌های حال حاضر تنها در کنترل علامت‌های بالینی کمک‌کننده بوده و پیشرفت بیماری را با تأخیر مواجه می‌نمایند. مطالعات بالینی جدید با سوق دادن تمرکز به سمت اصلاح بیماری، در حال تغییر دادن درمان بیماری آلزایمر هستند اما اطلاعات بیشتری برای ورود این فرآورده‌ها به بازار دارویی مورد نیاز است. داروساز جایگاهی ایده‌آل نه تنها برای اطمینان بخشیدن به مصرف‌ایمن و اثر بخش دارو توسط بیمار، بلکه برای معرفی درمان‌های به‌روز دنیا دارا است. هم‌چنین به‌عنوان یکی از در دسترس‌ترین اعضای کادر درمان، داروساز می‌تواند برای روشن ساختن انتظارات واقع‌بینانه از درمان با اعضای خانواده بیمار در ارتباط باشد. از آن‌رو که بیش از صد ترکیب در دست بررسی هستند، نقش داروساز در مدیریت بیماری آلزایمر در حال گسترش است.

مناسب برای مهار تولید آمیلوئیدهای بتا با کمترین عارضه جانبی هستند.

تمرکز روزافزون داروهای تعدیل‌کننده بیماری، بر روی هدف قرار دادن پروتئین‌های تائو است. اگرچه مطالعات اولیه در این زمینه نتایج امیدوارکننده‌ای در پی نداشته‌اند، اما این تحقیقات، سؤالات جدیدی را مطرح نمود که منجر به بررسی راه‌کارهای جدید از جمله ایمنی درمانی در فاز اول و دوم یک کارآزمایی بالینی گردید. بسیاری از داروها برای تسکین بخشیدن علائم رفتاری بیماری آلزایمر مورد مطالعه قرار گرفتند که پیش از آن برای درمان بیماری‌های دیگر تاییدیه گرفته بودند. گاهی اوقات این ترکیبات می‌توانند از فاز پیش‌بالین وارد فاز دوم کارآزمایی بالینی شده و سایر تحقیقات را سریع‌تر طی نمایند. تعدادی از داروهای واجد اثرات تعدیل‌کننده احتمالی شامل اس‌سیتالوپرام^{۴۹} و میرنازپین^{۵۰}، کاربامازپین^{۵۱} و لوتیراستام^{۵۲}، لیتیم^{۵۳} و متیل فنیدات^{۵۴} می‌باشند.

بر خلاف تحقیقات گسترده، علت زمینه‌ای قطعی، این بیماری پیچیده، هم‌چنان مشخص نشده است. احتمالاً درمان‌های ترکیبی مورد نیاز است اما مطالعات روی درمان‌های تک‌دارویی تمرکز نموده‌اند. معمولاً درمان‌های جدیدی که در مدل‌های حیوانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند، فاقد ارزش اخباری در انسان بوده و بسیاری از داروها که بر

زیرنویس‌ها

1. Alzheimer disease (AD)

2. Alois Alzheimer

3. Amyloid precursor protein (APP)

4. Secretase enzymes

5. Tau Protein

6. Frontotemporal

7. e4 allele of apolipoprotein E (ApoE)

8. Cross-sectional studies

9. Longitudinal cohort studies

10. Observational studies

11. Epidemiologic studies

12. Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)

13. Astrocytes

14. High-Density Lipoprotein (HDL)

15. Randomized Trials

16. Cerebral Blood Flow (CBF)

17. Vascular Dementia

18. Neuropathologic Features
19. Subcortical
20. Clinicopathologic Studies
21. Benzodiazepines
22. Anticholinergics
23. Antihistamines
24. Opioids
25. Pre symptomatic
26. Case-Control Study
24. Confounders
25. Proton Pump Inhibitors
26. Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE)
27. U.S. Food and Drug Administration
28. Acetylcholinesterase (AChE) inhibitor
29. Donepezil
30. Rivastigmine
31. Galantamine
32. Neurotransmitter
33. Memantine
34. N-methyl-d-aspartate receptor antagonist
35. Nausea and diarrhea
36. Anorexia and weight loss
37. Placebo
38. Bradycardia and hypotension
39. Bradycardia
40. Heart block
41. Vagus nerve
42. Sleep disturbances
43. Beers criteria
44. Beta-site APP-cleaving enzyme (BACE) inhibitors
45. Escitalopram
46. Mirtazapine
47. Carbamazepine
48. Levetiracetam
49. Lithium
50. Methylphenidate

منابع

1. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256(5054):184-6.
2. Thakur A, Kamboj P, Goswami K. Pathophysiology and management of alzheimer's disease: an overview. *J Anal Pharm Res* 2018;9(2):226-35.
3. Lau DT, Mercaldo ND, Harris AT, Trittschuh E, Shega J, Weintraub S. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use among community-dwelling elders with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24(1):56.
4. Daniel Press, MD. Michael Alexander, MD. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer disease. This topic last updated: Oct 30, 2019. Accessed on August 14, 2020 via <https://www.uptodate.com/contents/cholinesterase-inhibitors-in-the-treatment-of-alzheimer-disease>
5. C. Dirk Kneene, MD, PhD. Thomas J Montine, MD, PhD. Lewis H Kuller, MD, DrPH. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. This topic last updated: Jan 19, 2018. Accessed on August 14, 2020 via <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-alzheimer-disease>