



نگاهی به بیماری آلزایمر و درمان آن



دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

می‌شود. به نظر می‌رسد بیماری آلزایمر اصولاً بعد از سن ۷۰ سال به سراغ شخص می‌آید و در سنین ۸۵ سالگی حدود ۵۰ درصد افراد به این بیماری مبتلا می‌شوند. با این وجود، ممکن است بعضی افراد بیش از ۱۰۰ سال عمر کنند و هرگز به آلزایمر گرفتار نشوند.

■ اپیدمیولوژی

تخمین زده می‌شود ۴/۵ میلیون نفر در امریکا به این بیماری دچارند. بیماری ۵ درصد افراد زن و مرد بالای ۶۵ سال تا ۷۴ سال را مبتلا می‌سازد. البته داروهای جدید ضد آلزایمر توسعه این بیماری را احتمالاً کاهش می‌دهد. افزایش سالیانه تعداد

■ بیماری آلزایمر چیست؟

یک بیماری پیشرونده تدریجی مغز است که با خراب شدن حافظه شروع می‌شود و سرانجام باعث اختلال رفتار، گفتار، تعقل و فهم و ادراک می‌گردد. این بیماری در سال ۱۹۰۶ توسط Alois Alzheimer's شناخته شد و طبق آمار سازمان ملّی بهداشت ایالات متحده هفتمین علت مرگ و میر افراد سالمند در این کشور است. شایع‌ترین شکل بروز آن در پیران عارضه زوال عقلی است که ۶۵ درصد آن را تشکیل می‌دهد. بیشتر دانشمندان بیماری آلزایمر را نتیجه افزایش تولید و تجمع پروتئین مخصوصی به نام بتا آمیلوئید در مغز می‌دانند که منجر به مرگ سلول‌های عصبی

راه‌های شناخته شده، عدم توجه به چیزها یا وقایعی که قبلاً او را خوشحال می‌کرده است. اشکال در انجام اعمالی که احتیاج به تفکر دارد مثل بازی‌های پیچیده و یادگیری اطلاعات جدید، عدم برقراری محاوره‌ای موثر، ناتوانی در فعالیت‌های روزانه مثل مسواک زدن، شانه زدن موها، اختلال ادراکی عقلانی و فکری مثل عدم توانایی در محاسبه‌های ساده ریاضی، عدم توانایی در جواب محرک‌های حسی. به تدریج که بیماری پیشرفت می‌کند: اختلال رفتاری مثل افسردگی، بی‌تفاوتی، اضطراب و هیجان، کاهش توانایی در پوشیدن لباس مناسب افزایش قابلیت تحریک و ستیزه‌جویی واضح بروز می‌کند. در مرحله پیشرفته‌تر و شدید بیماری: هذیان، توهمات، عدم جهت‌یابی، عدم اطلاع از روز و ماه و سال، اختلال در تهیه غذا و رانندگی. نمی‌داند در چه مکانی زندگی می‌کند و در مراحل آخر بیمار نمی‌تواند بدون کمک دیگران زندگی کند قادر به تکلم نیست، رفتار نامعقول، اختلال در راه رفتن، عدم شناسایی خانواده و آشنایان. اشکال در فعالیت‌های مهم روزانه مثل خوردن، آشامیدن پوشیدن لباس، حمام کردن، علائم خارج هرمی مثل لرزش عضلات و بالاخره بی‌اختیاری ادرار و مدفوع و سرانجام مرگ در اثر یکی از بیماری‌های عفونی ثانوی مثل ذات‌الریه یا بیماری قلبی فرا می‌رسد. به‌طور کلی، ۱۰ علامت است که اگر در شخص مشاهده گردید، بروز بیماری آلزایمر در وی اعلام می‌شود:

- ۱ - از دست رفتن حافظه به خصوص حافظه نزدیک
- ۲ - اشکال در انجام کارهای عادی

افراد بیمار را بیشتر ناشی از ازدیاد سن می‌دانند و تخمین زده می‌شود که در ایالات متحده تنها در سال ۲۰۵۰ حدود ۱۱ تا ۱۶ میلیون نفر و در سراسر دنیا این رقم به ۲۸ میلیون می‌رسد که نیمی از این افراد در منزل پرستاری می‌شوند. این بیماران بعد از اثبات بیماریشان می‌توانند ۸ تا ۲۰ سال زنده بمانند. حدود نیمی از بیماران دارای یک جهش ژنی ارثی هستند که ۵۰ درصد خطر توسعه آلزایمر را تشکیل می‌دهد. همچنین خطر ژنتیک را برای شروع و تاخیر بیماری دخیل می‌دانند. سایر عوامل خطرناک موثر در شروع آلزایمر عبارتند از: افزایش فشارخون، ضربه‌های مغزی شدید، بیماری عروق کرونر، التهاب مغز و عوامل محیطی و احتمالاً دیابت قندی و سندروم دون (Down's syndrome)، افزایش کلسترل خون سابقه خانوادگی، زندگی خانه نشینی، رژیم‌های غذایی حاوی مقادیر زیاد چربی‌های اشباع شده و افزایش قندخون می‌باشد.

■ نشانه‌های بالینی آلزایمر

علائم بیماری را که به تدریج بروز و به آهستگی پیشرفت می‌کند باید از سایر نشانه‌های زوال عقلی تشخیص افتراقی داد. تشخیص علائم خبردهنده باعث می‌شود که به زودی درمان را شروع کرد. بیماران در ابتدا ممکن است مشکلاتی با حافظه و فراموشی به خصوص برای وقایع جدید داشته باشند. مثلاً بیمار فراموش کند که اتو را خاموش کند، اعمالی را تکرار کند، اشیاء را جابه‌جا کند، اشکال در پیدا کردن نام‌های اشیاء آشنا، قرص‌هایی که صبح باید دریافت کند انجام ندهد، از دست دادن

افسردگی و احتمالاً آلزایمر به وجود می‌آید) ممکن است در بروز بیماری دخیل باشد. کاهش IQ (بهره هوشی) در کودکی می‌تواند در سنین پیری با زوال عقلی همراه باشد. نمونه‌های بد خوابی در افراد سالمند ممکن است در تلفظ کلمات آن‌ها اختلال ایجاد کند.

■ فیزیوپاتولوژی آلزایمر

سابقاً تجمع آلومینیوم، سرب، جیوه و سایر مواد را در مغز علت آلزایمر می‌دانستند که امروزه مورد قبول نیست و تنها به آزمایش‌های میکروسکوپی قسمت‌هایی از مغز بعد از مرگ تکیه می‌شود. نتایج آزمایش‌های بافت‌های مغز نشان می‌دهند که کلاف‌های نوروفیبری به هم پیچیده پروتئینی داخل سلول‌های مغزی شده و مانع عمل سلول می‌گردند. پلاک‌های عصبی (به صورت دسته دسته غیرطبیعی از سلول‌های تخریب شده و مرده مغز) و پلاک‌های سالمندی (فراآورده‌هایی از سلول‌های مرده مغز به دور پروتئین جمع شده‌اند) که به صورت منظره‌ای در سرتاسر مغز دیده می‌شوند و با افزایش سن توسعه می‌یابند. در افراد مبتلا به آلزایمر این ضایعات شدیدتر است. در حقیقت در آلزایمر پروتئین مخصوص (بتا آمیلوئید پروتئین) در مغز افزایش می‌یابد که منجر به از بین رفتن سلول‌های عصبی در مغز می‌شوند. از طرفی انهدام این سلول‌های عصبی منجر به کاهش میانجی‌های شیمیایی مغز از جمله استیل کولین شده که برای فرد مشکل ایجاد می‌کنند، زیرا ارتباطات و پیغام‌های بین نورون‌ها کاهش یافته و یا از بین می‌روند. حدود ۱۰ درصد افراد بالای ۷۰ سال مساله فراموشی واضحی دارند

۳- اختلال در تکلم

۴- عدم جهت‌یابی زمان و مکان

۵- ضعف یا کاهش قضاوت

۶- اشکال در تفکر

۷- اختلال در جابه‌جایی اشیا

۸- تغییر در رفتار و اخلاق

۹- تغییرات شخصیتی

۱۰- از دست دادن ابتکار عمل

در صورتی که علایم زوال عقلی در بیمار ظاهر شد، باید قبل از این که در بیمار نشانه‌های نامناسب یا جزیی آلزایمر پدیدار گردد، وی مورد آزمایش و ارزیابی قرار گیرد. زیرا اگرچه درمان قاطعی برای بیماری وجود ندارد، درمان‌های موجود باعث بهبودی بسیاری از علایمی می‌گردد که موجب رنج و آزدگی بیمار می‌شوند (۱). خوشبختانه اخیراً گزارش داده‌اند که تشخیص بیماری آلزایمر با آزمایش خون امکان‌پذیر است به طوری که کارآزمایی بالینی که بر روی ۳۰۰ بیمار مبتلا به آلزایمر به عمل آمده است، نتایج مقدماتی نشان داده که حساسیت این آزمایش ۹۵ درصد بوده است و امید می‌رود که با تایید این آزمون بسیاری از مشکلات تشخیص بیماری برطرف شود.

■ علت‌های بیماری

افزایش سن یکی از عوامل مهم در توسعه بیماری آلزایمر است. سابقه خانوادگی یکی دیگر از عوامل خطرناک است. غیر از ۲ عامل ذکر شده عوامل دیگری مانند سابقه ضربه مغزی، افزایش میزان هوموسیستئین (ماده شیمیایی است که در ایجاد بیماری‌های مزمن مثل ناراحتی قلبی

بدین ترتیب که رژیم کم چربی، مصرف ماهی‌های آب سرد (سالمون، تن، ماهی‌های خال‌دار ...) که حاوی اسیدهای چرب امگا - ۳ هستند هفته‌ای ۳ - ۲ بار، کاهش اسید لینولئیک رژیم غذایی (مارگارین، کره و لبنیات چرب)، افزایش مواد حاوی آنتی‌اکسیدان مثل ویتامین E، کارتنوئیدها، ویتامین C توسط خوردن میوه‌ها و سبزی‌های با رنگ تیره، نگهداری فشارخون در حد طبیعی، فعال بودن از نظر فکری و اجتماعی در تمام دوره زندگی، دریافت داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مانند آیبوپروفن سولینداک و یا ایندومتاسین و داروهای استاتین که معمولاً برای کاهش کلسترول بالا مصرف دارند ممکن است خطر آلزایمر را کاهش دهند ولی سؤالی که بی‌جواب باقی می‌ماند با وجود خوب بودن تمام عوامل باز هم آلزایمر ممکن است در فرد دیده شود. آنچه مسلم است هر چه بیماری زودتر تشخیص داده شود، پیش‌آگهی بیمار بهتر و عوارض خطرناک بیماری دیرتر ظاهر می‌گردد. به همین جهت امروزه سعی می‌شود که با وسایل و تجهیزات موجود سریع‌تر بیماری را مشخص کنند. آزمایش با متد MRI می‌تواند ضایعات مغزی بیماران را تا حدی نشان دهد و به تشخیص زودرس کمک کند. همچنین همان‌طوری که ذکر شد، آزمایش خون نیز ممکن است در آینده به تشخیص بیماری کمک کند.

■ درمان

درمان را می‌توان به دو مرحله تقسیم کرد:

۱ - درمان غیردارویی

۲ - دارویی

که حدود نیمی از آن‌ها به علت آلزایمر است و تعداد این بیماران یک دهه بعد از ۷۰ سال ۲ برابر می‌شود. شروع زودرس بیماری در خانواده‌ها به علت اتوزمال غالب و جهش‌های ارثی است که ممکن است باعث بیماری شوند و تاکنون ۳ ژن برای آن مشخص کرده‌اند. در بعضی خانواده‌ها بیماری به‌طور دیررس ظاهر می‌شود که در این مورد نقش ژن‌ها به‌طور مستقیم و مشخص کم است. این ژن‌ها ممکن است خود علت بیماری نباشند ولی باعث افزایش احتمال تشکیل پلاک‌ها و کلاف‌های پروتئینی به هم پیچیده و یا سایر علائم مربوط به آلزایمر شوند ولی باید توجه داشت بیماری آلزایمر یک قسمت طبیعی از افزایش سن نیست که حتماً در اواخر عمر سالمندی اتفاق افتد (۲).

■ پیشگیری

با وجودی که راه مشخصی برای جلوگیری از ابتلا به آلزایمر ثابت نشده است ولی برخی عوامل در طول کارهای روزانه با ارزش تلقی شده است به خصوص در افرادی که در خانواده آن‌ها سابقه زوال عقلی وجود داشته باشد. ۳ عامل مهم را در جلوگیری از آلزایمر دخیل می‌دانند. یکی فعالیت بدنی منظم (ورزش)، دیگری افزایش فعالیت مغزی (به مبارزه طلبیدن سیستم ذهنی) و بالاخره پیشرفت و افزایش فعالیت‌های اجتماعی. عامل دیگری که با عمل مغز رابطه دارد کارکرد خوب قلب است (قلب خوب برای مغز خوب لازم است) زیرا قلب سالم خون کافی و دارای اکسیژن را به سلول‌های مغزی می‌رساند. دیگر از عواملی را که در این مورد دخیل می‌دانند رژیم غذایی است

□ غیردارویی

متاسفانه هنوز معالجه قطعی برای آلزایمر وجود ندارد. هدف از درمان آهسته کردن سیر پیشرفت بیماری است. کنترل مشکلات رفتاری، منگی و تحریکی از مسایل مهم بیمار است. بیشترین توجه درمانی متوجه تغییر وضع زندگی روزانه، داروها و مواد تکمیلی آنتی‌اکسیدان‌ها است.

تغییرات محیط زندگی: باید حداکثر موقعیت را برای شرکت در فعالیت‌های روزانه و اجتماعی بیمار فراهم کرد مانند راه رفتن، اجتماع خانوادگی آواز خواندن و هر عاملی که او را خوشحال کند مانند زدن پیانو، حرکات موزون و وادار کردن به کارهای فکری و ادراکی مانند کار با کامپیوتر و حل کردن جدول که این اعمال ممکن است مفید باشند یا نباشند.

□ دارو درمانی

■ آنتی‌کولین‌استرازها

در بیماران مبتلا به آلزایمر یکی از میانجی‌های شیمیایی مغز به نام استیل‌کولین کاهش یافته و یا از بین رفته است و همان طوری که از نظر فیزیولوژی به اثبات رسیده است این میانجی عصبی مغزی جهت ارتباط بین نورون‌ها و در قدرت تشکیل حافظه‌های جدید اهمیت بسیار زیادی دارد. استیل‌کولین توسط آنزیمی به نام کولین‌استرازها شکسته شده و از بین می‌رود و بنابراین، مهارکننده‌های این آنزیم می‌توانند این ماده شیمیایی یعنی استیل‌کولین زیادتری در اختیار سلول‌های مغز قرار دهند و احتمالاً باعث تسهیل تشکیل حافظه جدید شوند و بدین ترتیب ممکن است از پیشرفت بیماری جلوگیری نموده

و ظرفیت ذهنی شخص را احتمالاً تا اندازه‌ای بهبود بخشند.

تاکنون ۴ داروی مهارکننده کولین‌استراز مورد تایید FDA قرار گرفته است که عبارتند از:

۱ - دونپزیل هیدروکلراید (Donepezil)

۲ - ریواستیگمین (Rivastigmine)

۳ - گالانتامین (Galantamine) که امروزه بیشتر این سه دارو توسط پزشکان نسخه می‌شود.

۴ - تاکرین (Tacrine) که این داروی آخری به علت عوارض بیشتری که نسبت به داروهای قبلی دارد، کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. بیشتر پژوهشگران عقیده دارند که تفاوت مهمی بین سه داروی مذکور از نظر تاثیر بر روی آلزایمر وجود ندارد و مطالعات متعددی پیشنهاد کرده‌اند که به نظر می‌رسد که علایم پیشرفت بیماری توسط این داروها به مدت ۱۲ - ۶ ماه بدون تغییر و ثابت باقی می‌ماند ولی به ناچار مجدداً توسعه بیماری شروع می‌شود.

ریواستیگمین و گالانتامین دو دارویی هستند که جهت درمان بیماری آلزایمر نوع خفیف و متوسط به توسط FDA تایید شده است در حالی که دونپزیل برای هر سه مرحله بیماری یعنی خفیف، متوسط و شدید آن مصرف دارد.

دونپزیل: یک مهارکننده انتخابی کولین‌استراز است که عملش قابل برگشت می‌باشد و از نظر فارماکولوژی موجب افزایش عملکرد کولینرژیک می‌شود و تنها دارویی است که برای درمان آلزایمر همراه زوال عقلی در هر سه مرحله بیماری موثر و عوارض آن کمتر از تاکرین است، زیرا

مورد تصویب FDA قرار گرفت. این دارو موجب محافظت سلول‌های مغزی از زیان‌های ناشی از افزایش گلوتامات می‌شود. گلوتامات یک میانجی عصبی مغزی است که در حالت طبیعی در یادگیری نقش دارد ولی به مقدار زیاد که در آلزایمر اتفاق می‌افتد، موجب تحریک سمی سلول‌های مغزی و تخریب حافظه می‌گردد. مطالعات بالینی نشان داده است که ممانتین باعث کاهش میزان تخریب وقایع بالینی، بهتر شدن حافظه، کیفیت زندگی و طولانی‌تر شدن عمر برخی بیماران می‌گردد. این دارو را می‌توان به تنهایی یا به همراه داروهای مهارکننده کولین‌استراز مصرف کرد که شاید بهتر باشد تماماً تجویز گردد. همچنین تایید شده است که ممانتین از پیشرفت زوال عقلی این بیماران نیز جلوگیری می‌کند. البته، این اتفاق بیشتر در بیمارانی دیده می‌شود که زوال عقلی شدید دارند. مهم‌ترین اثرات جانبی دارو، سردرد، سرگیجه تهوع، بی‌قراری، درد معده و کم‌خونی می‌باشد. مقدار استعمال در شروع ۵ میلی‌گرم در روز است که تا ۲۰ میلی‌گرم در روز هم به دفعات می‌توان داد (۳).

■ سایر داروهای مورد استعمال در آلزایمر

از داروهای گیاهی و رژیم‌های تکمیلی می‌توان از جینگو - بیلوبا، کوآنزیم Q₁₀، اسیدهای چرب امگا - ۳ و ویتامین E نام برد که معتقدند در تسریع جلوگیری و یا درمان بیماری موثر است ولی تا به امروز هیچ یک از مطالعات علمی تاثیر این مواد را در آلزایمر تایید نکرده است. ویتامین E که در روغن سویا، دانه‌های گل آفتاب‌گردان، دانه‌های

تاکرین اثرات زیان‌بار شدیدی مانند سمیت کبدی می‌دهد. دونپزیل بهتر تحمل می‌شود و مهم‌ترین اثرات جانبی آن سردرد، تهوع، استفراغ، اسهال بی‌اشتهایی و خستگی است. این دارو موجب بهبود شناختی و به‌طور کلی عملکرد بالینی بیمار شده و پیشرفت علامتی بیماری را به تاخیر می‌اندازد. مقدار آن ۵ میلی‌گرم در روز به مدت ۶ - ۴ هفته است و اگر بیمار تحمل کرد، می‌توان آن را به ۱۰ میلی‌گرم در روز رسانید. در یک مطالعه بالینی که از Mayo Clinic گزارش کردند این دارو در برخی بیماران علائم قبل از ظهور آلزایمر را آهسته می‌کند.

ریواستیگمین: دارای عمل طولانی می‌باشد و از نظر تاثیر، قابلیت تحمل و عوارض شبیه دونپزیل است. از سد خونی مغز عبور می‌کند و مقدار آن ۱/۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز شروع می‌شود و در صورت تحمل بیمار، می‌توان مقدار آن را تا ۶ میلی‌گرم ۲ بار در روز افزایش داد.

گالانتامین: یک آلکالوئید سه تایی است که مهارکننده قابل برگشت کولین‌استراز است. اگرچه مکانیسم دقیق آن شناخته نشده است، معتقدند که از همان راه افزایش غلظت استیل‌کولین در مغز عمل می‌کند. مقدار آن ۴ میلی‌گرم ۲ بار در روز است که تا ۱۲ میلی‌گرم در روز می‌رسد. عوارض آن اسهال و استفراغ است.

■ آنتاگونیست‌های NMDA

ممانتین یکی از درمان‌های جانشینی برای بیماری آلزایمر است. این دارو یکی از آنتاگونیست‌های گیرنده - گلوتامات NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) است که در سال ۲۰۰۳ برای درمان آلزایمر نوع متوسط و شدید

آیوپروفن، ایندومتاسین و داروهای مسدود کننده کانال کلسیم مانند نیمودیپین را نیز جایز دانسته‌اند. استروژن‌ها نیز به‌عنوان جلوگیری کننده در بیماری آلزایمر مصرف شده است و اخیراً واکسن ضد آلزایمر را برای جلوگیری از بیماری مطرح کرده‌اند که آزمایشات بالینی آن در راه است.

منابع

1. Terrie YC. The Pharmacologist's role in the management of Alzheimer's disease. *Pharmacy Times* 2007 (Jan): 1-15.
2. Grady D. Alzheimer's disease; *New York Times* 2007 (July): 1-8.
3. Timms P. Briscoe M. Aquilina C. Drug treatment of Alzheimer's disease. 2006 <http://www.rcpsych.ac.uk>.
4. Rakel P. *Conn's current Therapy*. 5th ed. Philadelphia: Saunder. 2005.

پنبه تخم و ذرت، روغن جگر ماهی و گردو یافت می‌شود برخی شواهد تاثیر آن را در جلوگیری از توسعه بیماری تایید کرده است.

سلژیلین (Selegiline) که معمولاً در پارکینسون مصرف دارد و مانند ویتامین E به‌عنوان آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند ولی عوارض آن از ویتامین E زیادتر است. معتقدند شاید از پیشرفت بیماری جلوگیری کند ولی به آزمایش‌های بیشتری نیاز است.

بالاخره اگر بیماری با علائم روانی شدید همراه باشد از داروهای آنتی‌پسیکوتیک مانند ریسپریدون و اولانزاپین برای اختلالات روانی و دیازپام و لورازپام را برای اضطراب و هیجان و سیتالوپرام و سرتالین یا ترازودون را برای درمان افسردگی و داروهای خواب‌آور را برای درمان بی‌خوابی بیمار استفاده می‌کنند (۴).

به علاوه داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مانند

